

PFAS 評価書案（神経及び発がん性：実験動物）

3. 神経

(1) 文献概要

① 実験動物

実験動物に関しては以下の報告がある。

母動物の母乳を介して PFOS に生後 1~14 日間ばく露された C57BL/6J 雄マウスを用いて、物体認識試験 (object recognition test)、物体位置認識試験 (object location test)、視覚的弁別課題 (Visual discrimination task) を実施したところ、対照群に対し有意に低い結果を示し、グルタミン酸及び GABA を含む海馬の神経伝達物質濃度の有意な上昇を伴っていた (Mshaty et al. 2020)。

(2) 国際機関

EPA は、2021 年の評価において、Mshaty ら (2020) に基づき、POD を 0.5 mg/kg-体重/日 とし、 POD_{HED} として $9.97 \times 10^{-5} \text{ mg/kg 体重/日}$ を算出している。2023 年の評価においては、実験動物及び疫学に関する報告から、PFOS あるいは PFOA ばく露による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、結果に一貫性がないことから、用量反応モデルを用いた定量評価は行わないとしている。

EFSA は、2020 年の評価において、動物実験については 2018 年の評価時より新たな知見はないとし、実験動物にて、PFOS 及び PFOA はともにげっ歯類の神経毒性は $0.1 \sim 0.3 \text{ mg/kg 体重/日}$ 以上において発現し、PFOS においては自発活動量の低下、PFOA においては自発活動量の増加が観察されるとし、いくつかの研究では特に雄動物に影響がみられるとしている。PFHxS 及び PFDA はげっ歯類において活動量を PFOS 同様減少させるとしている。ヒト疫学に関する知見では、2018 年の評価を追認し、PFOS 及び PFOA はともに一貫した影響はみられないとしている。PFOS 及び PFOA 以外の PFAS 分子種については知見が不足している、としている。

1 (3) ワーキンググループにおける評価

2 PFOS はマウスに対して母動物を介した授乳期曝露により、児動物の神経行
3 動影響を誘発し、その POD は 0.5 mg/kg/day、POD (HED)は 9.97 x 10⁻⁵
4 mg/kg/day であった。成熟マウスを用いた実験でも PFOS による神経毒性を示
5 唆する神経行動影響を認めている。

6
7
8
9 7. 発がん性

10 (1) 文献概要

11 ①実験動物

12 実験動物に関しては以下の報告がある。

13 PFOA/PFOS (カリウム塩) を SD 雌雄ラットに 2 年間経口混餌投与したと
14 ころ、肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生頻度増加が観察された。肝臓腫瘍の発生率
15 を 10%増加させる用量として、雄については BMD₁₀= 18.2 ppm、BMDL₁₀=
16 7.9 ppm、雌については BMD₁₀= 16.7 ppm、BMDL₁₀= 8.0 ppm が算出された
17 (Butenhoff et al. 2012a)。

18 PFOA を SD 雌雄ラットに 2 年間経口混餌投与したところ、肝臓、精巣子宮
19 及び膵臓の腫瘍発生増加が観察された。雄ラットの肝細胞腫瘍及び膵臓の腺房
20 細胞の腫瘍発生増加は明らかな発がん性の証拠である一方、雌ラットの膵臓の
21 腺房細胞の腫瘍の発生増加はある程度の発がん性の証拠、肝細胞がんと子宮の
22 腺がんは投与との関連性が考えられると考察されている (NTP 2020)。

23 PFOA を SD 雌雄ラットに 2 年間経口混餌投与したところ、雄の精巣間細胞
24 腫と雌の乳腺線維腺腫の発生増加が観察された。精巣間細胞腫の誘発には非遺
25 伝毒性機序が推定されたが、乳腺線維腺腫については発生頻度が背景値の範囲
26 内にあり、投与との関連を否定している (Butenhoff et al. 2012b)。

27
28 (2) 国際機関

29 IARC は、PFOS については評価をしておらず、PFOA については 2016 年
30 の評価 (Volume 110) において Group 2B (Possibly carcinogenic to
31 humans) に分類している。その他の PFAS 分子種については評価していな
32 い。

1 EPA は、2021 年の評価においては PFOS については定量評価に足る既存知
2 見はないとし、PFOA については CSF (Cancer Slope Factor) を (0.0352
3 ng/kg 体重/日)⁻¹ と算出し、「ヒトにおいて発がん性を示唆する知見がある」、
4 としている。

5 2023 年の評価においては、CSF 算出に併せ、発がん性の五段階評価を行っ
6 ている。PFOS についてはラット雌における肝細胞腺腫及び肝細胞がんに基づ
7 き CSF を (39.5 mg/kg 体重/日)⁻¹、PFOA についてはヒト腎細胞がんに基づ
8 づき (0.0293 ng/kg 体重/日)⁻¹ と算出し、両者とも「ヒトに対し発がん性であ
9 る可能性がある」としている。

11 EFSA は、実験動物の慢性毒性試験において、PFOS 及び PFOA はともにげ
12 っ歯類の肝臓において発がんプロモーターとして作用していること、PFOA は
13 ラットのライディッヒ細胞に発がん作用を有することを 2018 年の評価で記し
14 ているが、2020 年の評価では「2018 年の評価に加えるべき新たな関連知見は
15 見つからない」としている。PFHxA に関する実験動物長期試験の知見による
16 と発がん性を有するエビデンスはないとしている。その他の PFAS 分子種に関
17 して発がん性に関する知見は不足している、としている。

18 ヒトにおける発がん予後の評価として、2020 年の評価において、2018 年の
19 評価を追認し、得られている知見からは PFOS 及び PFOA の発がん性を認め
20 るには不十分であるとし、これは PFOA に関する IARC の「発がん性に関して
21 限られた証拠がある」との結論とも齟齬しないとしている (IARC 2016)。そ
22 の他の PFAS 分子種についての情報は限られているとしている。

24 ATSDR は、2020 年の評価において、PFOS と職業ばく露による膀胱がんとの
25 関連を報告する研究があるものの、一貫した研究結果はみられなく、一般住
26 民の PFOS ばく露による悪性腫瘍増加を報告する研究結果も一貫性がないとし
27 ている。PFOA と精巣及び腎臓がんとの関連を報告する研究があるとしてい
28 る。その他の PFAS 分子種の疫学研究では、知見が限られているとしている。

29 実験動物では、食餌経路で PFOA にばく露された雄ラットにおいてライディ
30 ッヒ細胞腺腫、膵腺房細胞癌、肝細胞腺腫が報告されているとしている。食餌
31 経路で PFOS に 2 年間ばく露された雄ラットにおいて肝細胞腺腫、1 年間
32 PFOS にばく露された雄ラットに甲状腺濾胞細胞腺腫が観察されたがその後の
33 観察で回復した報告がなされているとしている。

1
2 Health Canada は 2018 年の評価において、いくつかの研究で PFOA あるい
3 は PFOS ばく露と発がんの関連が指摘されているものの、因果関係を支持する
4 には至っていないとしている。

5
6 FSANZ は 2017 年の評価において、PFOS に関して発がん性を指示する知見
7 はないとする EPA の 2016 年の評価を引用している。PFOA に関しては、
8 EFSA の 2008 年の評価、ATSDR の 2015 年の評価、EPA の 2016 年の評価、
9 IARC の 2016 年の評価を引用し、発がん性を示唆する知見もあるが一貫して
10 いない、としている。

11
12 ANSES は、2017 年の評価において、いずれの PFAS 分子種に対しても発が
13 ん性に関する評価を行っていない。

14 15 (3) ワーキンググループにおける評価

16 実験動物のデータでは、PFOS は 2 年間の SD ラットを用いた発がん性試験
17 において、雌で 20 ppm の混餌用量(1.251 mg/kg 体重/日)で肝細胞腫瘍(腺腫
18 と腺癌)を誘発し、BMD₁₀= 16.7 ppm、BMDL₁₀= 8.0 ppm であった。PFOA は
19 SD ラットを用いた発がん性試験において、精巣間細胞腫、肝細胞腺腫・腺癌お
20 よび膵腺房細胞腺腫を誘発し、2 年間曝露による精巣間細胞腫誘発に関する
21 NOAEL は 1.3 mg/kg 体重/日 (POD Internal Dose/Internal Dose Metric は
22 27,089.3 (AUC mg×d/L)、POD_{HED} は 4.75×10⁻³ mg/kg/day、CSF は 8.42
23 (mg/kg/day)⁻¹、雄の周産期および離乳後の 2 年間の曝露による肝細胞腺腫・腺
24 癌誘発に関する POD Internal Dose/Internal Dose Metric は 15.7
25 (Cavg pup total in mg/L)、POD_{HED} は 1.88×10⁻³ mg/kg/day、CSF は 53.2
26 (mg/kg/day)⁻¹となり、雄の周産期および離乳後の 2 年間の曝露による膵腺房細
27 胞腺腫誘発に関する POD Internal Dose/Internal Dose Metric は 88.7
28 (Cavg pup total in mg/L)、POD_{HED} は 1.06×10⁻² mg/kg/day、CSF は 9.4
29 (mg/kg/day)⁻¹となった。PFOA による精巣間細胞腫、肝細胞腫瘍、膵腺房細胞
30 腺腫の誘発性は他の報告でも確認されている。PFHxA はラットに対して発がん
31 性を示さなかった。