

## PFAS 評価書（案）【代謝（コレステロール）・内分泌等】

## 実験動物の追加案

## 2. 代謝（コレステロール）・内分泌等

## (1) 実験動物

## ①文献情報

## a. PFOS

SD ラット（雌雄、各群 10 匹）に PFOS（純度>96%）を雄雌ともに 0、0.312、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与した結果、雄ではすべての投与群で血清コレステロールが減少し、雌では 5 mg/kg 体重/日群でのみ低下した。また、雄雌ともにすべての投与濃度で血中総 T4 及び遊離 T4 濃度が低下し、0.625 mg/kg 体重/日以上で総 T3 濃度が低下した。しかし、TSH 濃度は変化せず、甲状腺組織の過形成や肥大も観察されなかった（NTP 2022）（参照 1）。

SD ラット（雌）に PFOS を 1.7、5.0、15.0 mg/L の濃度で飲水から 91 日間投与した結果、血清 T4 がすべての投与レベルで低下したが、T3 濃度は逆に上昇し、TSH 濃度は変化しなかった。肝臓において T4 のグルクロン酸抱合を行う UGT1A の mRNA レベルが上昇した（Yu et al. 2009）（参照 2）。

カニクイザルに PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）を 26 週間経口カプセル投与（0、0.03、0.15、0.75 mg/kg 体重/日）した結果、0.75 mg/kg 体重/日の用量において、血清総コレステロールが減少し、雄では投与開始 62 日後から、雌では 91 日後から血清総 T3 濃度が減少した。しかし、総 T4 及び遊離 T4 濃度は減少しなかった。TSH 濃度は 182 日後にのみ上昇した（Seacat et al. 2002）（参照 3）【再掲】。

## b. PFHxS

SD ラット（雌雄、各群 18 匹）に PFHxS（カリウム塩：純度 99.98%）を雄は 44 日間、雌は 22 日間経口投与（0、0.3、1.0、3.0、10.0 mg/kg 体重/日）した結果、すべての用量の親ラットと児ラットで血清総コレステロールの低下、雄ラットにおける 3.0 mg/kg 体重/日以上で甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成の増加が観察されたが、生殖毒性と発達毒性は認められなかった（Butenhoff et al. 2009）（参照 4）【再掲】。

1 SD ラット（雌雄、各群 10 匹）に PFHxS（カリウム塩、純度>98%）を  
2 雄は 0、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/kg 体重/日、雌は 0、3.12、6.25、  
3 12.5、25、50 mg/kg mg/kg 体重/日で 28 日間強制経口投与した。雄では  
4 1.25 mg/kg 体重/日以上で血清コレステロールが濃度依存的に低下した。雄  
5 ではすべての投与濃度で血中総 T4、T3 濃度及び遊離 T4 濃度が低下した  
6 が、雌では 6.25 mg/kg 体重/日以上で総 T4、12.5 mg/kg 体重/日以上で遊離  
7 T4 濃度が低下した。しかし、雌雄ともに TSH 濃度は変化せず、甲状腺組織  
8 の過形成や肥大も観察されなかった（NTP 2022）（参照 1）【再掲】。

9 Wistar ラットの雌（各群 16～20 匹）に、PFHxS（純度>98%）を妊娠 7  
10 日目から出産後 22 日目まで 0.05、5、25 mg/kg 体重/日で強制経口投与した  
11 結果、5 mg/kg 体重/日以上での投与量で出産 22 日後の母体血清 T4 濃度と出  
12 生 16/17 日後の児の血清総 T4 濃度が低下した（Ramhøj et al. 2018）（参照  
13 5）。続報にて血清 T3 濃度は 25 mg/kg 体重/日群でのみわずかに低下し、  
14 TSH 濃度に変化がなかったことが報告された（Ramhøj et al. 2020）（参照  
15 6）。

## 16 ②海外・国際機関の評価概要

### 17 a. PFHxS

18 ATSDR（2021）は、PFHxS について、ラット生殖発生毒性試験でみられ  
19 た甲状腺濾胞上皮の肥大・過形成に関する NOAEL をヒト等価用量（HED）  
20 に換算した NOAEL<sub>HED</sub> を、Butenhoff ら（2009）の報告から 0.0047 mg/kg  
21 体重/日としている（ATSDR 2021）（参照 7）。

22 EPA IRIS（2023, Draft）は、ラットの甲状腺ホルモンレベルの低下、甲  
23 状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成、甲状腺重量の減少などを主な根拠とし  
24 て、臓器/器官特異的な RfD（osRfD）を  $2 \times 10^{-7}$  mg/kg 体重/日としている  
25 （EPA IRIS 2023, Draft）（参照 8）。

## 26 ③ワーキンググループの見解

### 27 a. 代謝（コレステロール）

28 ラットに PFOS 又は PFHxS を投与することによる、総コレステロール値  
29 の低下が報告されている。ヒトでは PFAS へのばく露によって血清コレステ  
30 ロール値が増加するとの報告があるが、げっ歯類では逆に低下している。その  
31 原因として、げっ歯類ではほぼ HDL-コレステロールしか存在しないなど、コ  
32  
33

1 レステロールの代謝がヒトとはかなり違うことが関与している可能性がある。  
2 げっ歯類は、ヒトで観察されるような血清コレステロール値の上昇の機序を検  
3 討するモデルとして適さないと考えられる。一方、カニクイザルにおいても  
4 PFOS 投与によって血清コレステロール濃度が低下することが報告されてい  
5 る。これらの実験動物において、PFAS ばく露によりコレステロール値がなぜ  
6 低下するのか、その機構は現時点では不明であり、メカニズムを解明するた  
7 めの研究が引き続き望まれる。

## 8 9 b. 甲状腺

10 ラットに PFOS 又は PFHxS を投与すると、血清 T4 レベルは低下したが  
11 T3 レベルは変化せず、TSH も変化しなかった。そのため、NTP (2022) は、  
12 ラットにおける血清 T4 濃度の低下は、甲状腺機能の低下時に観察されるよう  
13 な視床下部-下垂体を介した調節ではなく、PFAS が PPAR $\alpha$  活性化を介して  
14 甲状腺ホルモンのグルクロン酸抱合酵素を活性化することによる 2 次的な作  
15 用である可能性を指摘している。実際、PFOS 投与により血清 T4 濃度が減少  
16 したラットでは T4 のグルクロン酸抱合に関与する UGA1A の mRNA レベル  
17 が肝臓で増加していたことや (Yu et al. 2009、Chang et al. 2008) (参照 2)、  
18 ペルオキシソーム増殖剤 Wyeth-14,643 投与による PPAR $\alpha$  の誘導によりラッ  
19 トの血清 T4 濃度が低下し、T3 と TSH 濃度は変化しなかったことが報告され  
20 ている (NTP 2022) (参照 1)。しかし、PFOS や PFHxS による PPAR $\alpha$  誘導  
21 と T4 のグルクロン酸抱合促進が血清 T4 濃度に及ぼす影響を直接的に検討し  
22 た報告はなく、TSH 濃度が変化しない理由も未解明である。

23 ラットに PFHxS を投与することによる、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過  
24 形成が報告されている。しかし、この観察結果の解釈には注意を要する。ヒト  
25 の血中では甲状腺ホルモンは thyroxin binding globulin (TBG) に結合して輸  
26 送されるが、げっ歯類の血中には TBG が血中に存在しないため、げっ歯類の  
27 甲状腺ホルモンは TBG より甲状腺ホルモンに対する親和性が 1/1000 以下の  
28 アルブミンや transthyretin に結合して輸送される (Foster et al. 2021)。そ  
29 のため、げっ歯類では甲状腺ホルモンの半減期がヒトより非常に短く、化学物  
30 質による甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び過形成等の影響が出やすいことが知  
31 られている。ラットに PFOS 又は PFHxS を投与した際に血清 T4 濃度が減少  
32 することにも、グルクロン酸抱合による分解促進だけでなく、げっ歯類におけ  
33 る甲状腺ホルモン半減期の短さが関与している可能性がある。カニクイザルに

- 1 PFOS を投与した場合は、血清 T4 濃度は減少しなかった。以上のように、
- 2 PFAS による甲状腺ホルモンへの影響については、げっ歯類での甲状腺ホルモ
- 3 ンの輸送や代謝に関わる機構の生理学的な特徴から、げっ歯類を用いた実験研
- 4 究の結果を評価する際には慎重な対応が必要であると考えられる。
- 5

1 <参照>

- 2 1. NTP: (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicity Studies of  
3 Perfluoroalkyl Sulfonates (Perfluorobutane Sulfonic Acid, Perfluorohexane Sulfonate  
4 Potassium Salt, and Perfluorooctane Sulfonic Acid) Administered by Gavage to  
5 Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats (Revised) 2022
- 6 2. Yu W G, Liu W, and Jin Y H: Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone  
7 biosynthesis and metabolism. Environ Toxicol Chem 2009; 28: 990-6
- 8 3. Seacat A M, Thomford P J, Hansen K J, Olsen G W, Case M T, and Butenhoff J L:  
9 Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus  
10 monkeys. Toxicol Sci 2002; 68: 249-64
- 11 4. Butenhoff J L, Chang S C, Ehresman D J, and York R G: Evaluation of potential  
12 reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in  
13 Sprague Dawley rats. Reprod Toxicol 2009; 27: 331-41
- 14 5. Ramhøj L, Hass U, Boberg J, Scholze M, Christiansen S, Nielsen F et al.:  
15 Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) and a Mixture of Endocrine Disruptors Reduce  
16 Thyroxine Levels and Cause Antiandrogenic Effects in Rats. Toxicol Sci 2018; 163: 579-  
17 91
- 18 6. Ramhøj L, Hass U, Gilbert M E, Wood C, Svingen T, Usai D et al.: Evaluating thyroid  
19 hormone disruption: investigations of long-term neurodevelopmental effects in rats after  
20 perinatal exposure to perfluorohexane sulfonate (PFHxS). Sci Rep 2020; 10: 2672
- 21 7. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for  
22 Perfluoroalkyls. Released May 2021. Last Updated March 2020. 2021
- 23 8. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). IRIS Toxicological Review  
24 of Perfluorohexanesulfonic Acid (PFHxS, CASRN 335-46-4) and Related Salts. External  
25 Review Draft 2023c

26