

PFAS 評価書（案）【生殖・発生】

●. 生殖・発生

(1) 動物試験

①文献情報

a. PFOS

CD-1 マウス（雌、各群 10 匹）に PFOS（カリウム塩）を妊娠 11～16 日まで経口投与（0、0.5、2.0、8.0 mg/kg 体重/日）した結果、2 mg/kg 体重/日以上以上の投与群において胎児死亡の増加、出生率の低下が観察された。また、ばく露量に対して、母体の体重減少（妊娠 15～17 日目において Kruskal–Wallis test で $p < 0.001$ ）、胎盤（ ≥ 0.5 mg/kg）と胎児（ ≥ 2.0 mg/kg）の体重の用量依存的に有意な減少（ $p < 0.01$ ）及び胎盤効率（胎児重量/胎盤重量）の用量依存的に有意な減少（ $p < 0.01$ ）が観察された。胎盤組織では壊死性変化が観察され、損傷面積は用量依存的に増加した。さらに、プロラクチンファミリーホルモンである mPL-II、mPLP-C α 、mPLP-K の mRNA 発現量及び母体血清中濃度は、用量依存的に有意な低下を示し、これらホルモン濃度と胎児体重の変化に正の相関がみられた（Lee et al. 2015）（参照 1）。

CrI:CD®(SD)IGS BR VAF®ラット（雄雌）に PFOS（カリウム塩：86.9%）を投与する 2 世代生殖毒性試験（F₀：各群 35 匹（うち 10 匹は妊娠 10 日目に解剖）、F₁：各群 20～25 匹）を行った。雄 F₀ラットは交配 42 日前から交配期間（最大 14 日間）まで、雌 F₀ラットは交配 42 日前から哺育 20 日目まで、雄 F₁ラットは哺育 22 日目から交配期間（生後約 90 日目から最大 14 日間）まで、雌 F₁ラットは哺育 22 日目から交配中及び哺育 20 日目まで、それぞれ経口投与（F₀：0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg 体重/日、F₁：0、0.1、0.4 mg/kg 体重/日）を行った。その結果、妊娠 10 日目の F₀雌及びその胎児には、3.2 mg/kg 体重/日までの PFOS の悪影響は認められず、PFOS は交尾、発情周期、生殖能力等の繁殖成績に影響を与えなかった。しかし、F₀マウスにおける妊娠期間の短縮、着床部位の減少、F₁ラットの死産増加や哺育 4 日目までにおける死亡などが 3.2 mg/kg 体重/日で、F₁ラットの離乳までの生存率や体重増加の減少、開眼のわずかな遅れなどが 1.6 mg/kg 体重/日以上以上の用量で観察された（Luebker et al. 2005a）（参照 2）。

1
2 CrI:CD®(SD)IGS VAF/Plus®ラット（雌、妊娠 21 日目解剖各群 8 匹、出産
3 群各群 20 匹）に PFOS（カリウム塩：純度 86.9%）を交配前 42 日間経口投
4 与（0、0.4、0.8、1.0、1.2、1.6、2.0 mg/kg 体重/日）し、未処置雄ラット
5 と交配後、交配期間（最大 14 日間）及び妊娠 20 日まで（21 日目に解剖）
6 又は出産後哺育 4 日目まで投与を継続した。その結果、0.8 mg/kg 体重/日
7 以上で統計学的に有意な妊娠期間の減少、1.6 mg/kg 体重/日以上では哺乳 5 日
8 目までの F₁ラット生存率の低下が観察された。2.0 mg/kg 体重/日以上では
9 すべての F₁ラットが哺乳 5 日までに死亡した母ラットの割合が統計的に有意
10 に増加した（Leubker et al. 2005b）（参照 3）。

11 12 b. PFOA

13 CD-1 マウス（雌、各群 9～45 匹）に PFOA（アンモニウム塩：純度 98%
14 以上）を妊娠 1～17 日まで経口投与（0、1、3、5、10、20、40 mg/kg 体重
15 /日）し、数匹を妊娠 18 日に催奇形性評価のために用いた。その結果、生殖
16 影響として胚・胎児吸収の増加（≥5 mg/kg 体重/日、40 mg/kg 体重/日は全
17 て吸収）、分娩遅延（20 mg/kg 体重/日群で最大半日遅延）、催奇形性として
18 尾・四肢の異常（曲尾・こぶ状四肢、5～20 mg/kg 体重/日）、小心症（≥10
19 mg/kg 体重/日）及び骨化遅延（頭蓋骨、後頭骨、胸骨分節、中手骨、指
20 骨、尾椎骨等、1～20 mg/kg 体重/日）が観察された。さらに新生児への影響
21 として 5 mg/kg 体重/日以上における生存率低下の他、発達影響として離乳
22 時までの体重増加抑制（≥3 mg/kg 体重/日）、開眼遅延（≥5 mg/kg 体重/
23 日）、包皮分離早期化（≥1 mg/kg 体重/日）等が観察された。また、後肢指骨
24 の骨化減少を指標とした PFOA の BMD₀₅ 及び BMDL₀₅ は、それぞれ 0.958
25 mg/kg 体重/日及び 0.616 mg/kg 体重/日と求められた（Lau et al. 2006）（参
26 照 4）。

27
28 C57BL/6/Bkl マウス（雌）に PFOA（純度 96%）を交配・妊娠後 1～21
29 日間混餌投与（0、0.3 mg/kg 体重/日）し、13 か月目及び 17 か月目の F₁マ
30 ウス（各群 5 匹、13 か月目の平均体重のみ各群 10 匹）を評価した。ばく露
31 群の平均体重の有意な増加（ $p < 0.05$ ）、17 か月目における大腿骨骨膜面積の
32 増加（6.8%、 $p < 0.05$ ）、脛骨ミネラル密度の減少（13 か月目： $p < 0.01$ 、17
33 か月目： $p < 0.05$ ）が観察された（Koskela et al. 2016）（参照 5）。

1
2 Kunming マウス（雌）に PFOA（純度 98%以上）を妊娠 0～17 日まで強
3 制経口投与（0、1、2.5、5 mg/kg 体重/日）した結果、5 mg/kg 体重/日投
4 与群において F₁ マウス（雄雌）の離乳時（産後日数（PND）7～21）におけ
5 る生存数の有意な減少がみられた。また、F₁ マウス（雄）における精巣損傷
6 を示す精巣間細胞の減少、細胞間物質領域の拡大（ ≥ 2.5 mg/kg 体重/日、
7 $p < 0.01$ ）、セルトリ細胞の空胞化、精子の減少及び消失（5 mg/kg 体重/日）
8 が観察された。さらに、血清テストステロンのかく乱（ ≥ 1 mg/kg 体重/日、
9 $p < 0.01$ ）、PND21 における精巣の Dlk1-Dio3 インプリンティング遺伝子群の
10 標的遺伝子（Gtl2、Dio3、Rian）の mRNA 発現量減少（ ≥ 2.5 mg/kg 体重/
11 日、 $p < 0.05$ ）が観察された（Song et al. 2018）（参照 6）。

12
13 8 週齢の雌雄 Kunming マウスを交配させた後、PFOA（純度 99.2%）を妊
14 娠 1～17 日まで飲水投与（0、1、5、10、20、40 mg/kg 体重/日）した。そ
15 の結果、5 mg/kg 以上で子宮指標減少（ $p < 0.01$ ）及び子宮重量減少
16 （ $p < 0.01$ ）、10 mg/kg 以上で胎児重量減少（ $p < 0.01$ ）及び胎児生存率減少
17 （ $p < 0.01$ ）が観察された。また、アポトーシス因子である Fas、FasL、
18 Caspase-3 及び Bcl-2 の子宮における発現は有意に減少した（Fas : 5 mg/kg
19 体重/日以上、その他 : 1 mg/kg 体重/日以上、 $p < 0.01$ ）一方、Bax の発現は
20 有意に増加し（1 mg/kg 体重/日以上、 $p < 0.05$ ）、Bcl-2/Bax 比は対照群と比較
21 して有意に減少した（ $p < 0.01$ ）。さらに、アポトーシス子宮細胞数は用量依
22 存的に増加した（Li et al. 2018）（参照 7）。

23
24 CD-1 マウス（雌、各群 13 匹）に PFOA（アンモニウム塩：純度 98%以
25 上）を妊娠 1～17 日まで経口投与（0、0.3、1.0、3.0 mg/kg 体重/日）した
26 結果、F₁ マウス（雌）において乳腺発育スコアの減少（ ≥ 0.3 mg/kg 体重/
27 日、PND14 及び 21 において $p \leq 0.01$ ）がみられ、スコアの減少は 12 週齢
28 （PND84）まで継続した。なお、本試験の投与濃度では、F₁ マウスの体重
29 低下は観察されなかった。また、F₁ マウス（雄雌）の相対肝重量の有意な増
30 加（ ≥ 0.01 mg/kg、雄（PND7）： $p \leq 0.01$ 、雌（PND7）： $p \leq 0.05$ ）が観察さ
31 れた。なお、他系統のマウスにおける知見より、乳腺への影響は CD-1 マウ
32 ス系統に特異的である可能性があるとしている（Macon et al. 2011）（参照
33 8）。

1
2 CD-1 マウス（雌、各群 4～10 匹）に PFOA（アンモニウム塩：純度 98%
3 以上）を 3 群には妊娠 1～17 日まで経口投与（0、1、5 mg/kg 体重/日）、別
4 の 2 群には妊娠 1～17 日まで経口投与（0、1 mg/kg 体重/日）と同時に 5
5 ppb の FFOA を飲水投与し、F₁ マウスも同様に経口投与（0、1、5 mg/kg
6 体重/日）と同時に 5 ppb の PFOA を飲水投与した。その結果、F₁ マウスで
7 は授乳行動の低下（飲水投与群）及び乳腺発達低下（非飲水投与群の ≥ 1
8 mg/kg 及び飲水投与群、 $p < 0.05$ ）が観察された。F₂ マウスでは離乳期
9 （PND22）以降の乳腺分化遅延（非飲水投与の ≥ 1 mg/kg 体重/日群及び飲
10 水投与群）が観察されたが、PND42 における飲水投与群及び PND63 におけ
11 る非飲水投与の 1 mg/kg 体重/日群を除き、統計的に有意（ $p < 0.05$ ）な差は
12 みられなかった。また、5 mg/kg 体重/日群の F₁ マウスにおいて出生後生存
13 率低下及び生後 42 日目における体重抑制がみられた一方、F₂ マウスにおけ
14 る生存率低下や体重抑制は認められなかった。また、ばく露された母親マウ
15 スにおける泌乳形態の変化と、その児マウスにおける乳腺発達の変化に基づ
16 き、PFOA の妊娠ばく露に対する LOAEL が 1 mg/kg と算出された（White
17 et al. 2011）（参照 9）。

18
19 CD-1 マウス（雌、各群 8～19 匹）及び C57Bl/6 マウス（雌、各群 2～10
20 匹）に PFOA（アンモニウム塩：純度 98%以上）を妊娠 1～17 日まで経口投
21 与（0、0.01、0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日）した結果、CD-1 マウスでは、
22 0.01 mg/kg 体重/日以上で、C57Bl/6 マウスでは 0.3 mg/kg 体重/日以上で
23 PND21 以降における乳腺発育スコアの用量依存的な減少（ $p \leq 0.05$ ）が認め
24 られた（Tucker et al. 2015）（参照 10）。

25 26 ②海外・国際機関の評価概要

27 EPA（2016）は、PFOS について、Luebker ら（2005a）のラット 2 世代
28 生殖・発生毒性試験から、児動物における体重減少の NOAEL を 0.1 mg/kg
29 体重/日、PFOA について、Lau ら（2006）のマウス発生毒性試験から、胎
30 児の前肢近位指節骨の骨化部位数の減少や雄の出生児の性成熟促進の
31 LOAEL を 1 mg/kg 体重/日としている（EPA 2016a、2016b）（参照 11、
32 12）。

33

1 FSANZ (2017) は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2
2 世代生殖・発生毒性試験から、児動物の体重増加抑制に基づく NOAEL を
3 0.1 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.0006 mg/kg 体重/日と求めている。ま
4 た、PFOA について、Lau ら (2006) のマウス発生毒性試験から、児動物の
5 成長遅延に基づく NOAEL を 1.0 mg/kg 体重/日とし、HED を 0.0049
6 mg/kg 体重/日と求めている。なお、PFHxS については、TDI 算出のための
7 十分な情報はないとしている (FSANZ 2017) (参照 13)。

8
9 ATSDR (2021) は、PFOS について、Luebker ら (2005a) のラット 2
10 世代生殖・発生毒性試験から、児動物の開眼遅延と体重減少に基づく
11 NOAEL を 7.43 µg/mL とし、POD_{HED} を 0.000515 mg/kg 体重/日と算出し
12 ている。また、PFOA について、Koskela ら (2016) のマウス発生毒性試験
13 から、骨格への影響に基づく LOAEL を 8.29 µg/mL とし、POD_{HED} を
14 0.000821 mg/kg 体重/日と算出している。(ATSDR 2021) (参照 14)。

15 16 ③生殖・発生（動物試験）のまとめ

【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、動物試験の RfD を引用している個所はワーキンググループの見解に移動させたくて書きぶりを調整していますので、ご確認をお願いいたします。

また、打合せ会でご議論のありました Song ら (2018) のデータから BMDL を算出した際に単位が変更されている点ですが、EPA (2023, Draft) では、BMD 算出に先立ち、投与量から血中濃度への換算を行っているようです。

17 18 a. 胎児死亡・出生児の生存率

19 PFOS、PFOA を妊娠マウスに投与すると、胎児死亡の増加、出生児の生存
20 率又は出生率の低下が認められ、EPA (2023, Draft) は PFOS の LOAEL を
21 Lee ら (2015) のデータから 0.5 mg/kg 体重/日、PFOA の BMDL を Song
22 ら (2018) のデータから 12.3 mg/L としたが、最終的にはどちらも critical
23 endpoint としなかった。

1 b. 出生児の成長と性成熟

2 PFOS、PFOA を妊娠マウス、ラット等に強制経口投与すると、複数の研究
3 で児動物の体重低下、開眼の遅れなどの成長抑制が認められた。2016年の EPA
4 や 2017 年の FSANZ の報告では、これらの動物試験でのデータを critical
5 endpoint として、PFOS の NOAEL を 0.1 mg/kg 体重/日、PFOA の LOAEL
6 を 1 mg/kg 体重/日としたが、2023 年の EPA の報告 (Draft) では最終的に
7 どちらも critical endpoint としなかった。また、いずれの報告においても、出
8 生児の体重低下や成長障害を起こす投与濃度は、胎児死亡、出生率の低下を起
9 こす濃度と近接している点に注意を要する。

11 c. 出生児の乳腺発達

12 EFSA (2020) は、低濃度の PFOA による F1 雌マウスの乳腺発育抑制に注
13 目した。その理由として、飲水中 PFOA 濃度 5 ppb がオハイオ州の汚染地域
14 の水道水中 PFOA 濃度の報告値 3.55 ppb に基づいて設定されたこと、F1 マ
15 ウスの生後 22 日目の血中平均 PFOA 濃度 21.3 ng/mL が、オハイオ州の汚染
16 地域の 12 歳以下の子供の血中濃度 (GM 34.8 ng/mL) に近いことを挙げている。
17 しかし、3 世代実験で F1 マウスの雌の乳腺に形態的な発達抑制があっても
18 F2 マウスの生存率低下や体重抑制は認められなかったこと (White et al.
19 2011)、マウスの系統による感受性の差が大きく、マウス以外でこのような研
20 究は実施されていないことから、最終的には critical endpoint とはしなかつ
21 た。

22 マウスの系統によっては、成長障害を起こす投与濃度より低い濃度の PFOA
23 の投与により、F1 雌マウスの乳腺の形態的な発達抑制が観察された。乳腺の
24 発達が抑制されると授乳障害、出生児の成長抑制が起こる可能性が指摘されて
25 いる (Macon et al. 2011) が、White ら (2011) の報告では観察された乳腺
26 の形態的な発達抑制によって次世代の成長抑制が起こることはなかった。また、
27 マウスの系統差が大きいことも懸念材料である。乳腺発達抑制が起こる機序と
28 して、PFOA による PPAR α の誘導が関与している可能性が指摘されている
29 が、現時点で明確な結論は得られていない。

31 上述の a~c から、PFOS 及び PFOA とともに、妊娠動物に強制経口投与する
32 と、胎児死亡の増加、出生率の低下、出生児の体重増加抑制、骨化や開眼時期
33 の遅れなどの成長抑制が起こる。同様の結果を示す複数の報告があり、エビデ

1 ンスの強さは高いと考えられる。ただし、胎児死亡を起こす PFOS 及び PFOA
2 の投与濃度と成長抑制を起こす投与濃度が近接していることが多く、ヒトの出
3 生児の成長抑制と比較する際には注意を要する。また、PFOS 及び PFOA の
4 妊娠動物への投与によって、なぜ出生児の体重増加抑制や成長抑制が起こるの
5 かについて、性ホルモンの変化などが調べられているが、現時点までに機序は
6 解明されていない。

7 8 (2) 疫学

9 ①文献情報

10 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 428 組の母子
11 ペア（母親の平均出産年齢：30.5±4.8 歳）を対象に、母親の血清 PFOS 及
12 び PFOA 濃度と子どもの出生児体重及び出生時サイズとの関連について調査
13 された。採血時期は妊娠中期（310 名）又は出産後（118 名）で、母親の血
14 清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.3 ng/mL であっ
15 た。多重回帰分析（母親の年齢・教育歴・喫煙歴・妊娠中の飲酒/カフェイン
16 摂取・妊娠時 BMI・経産回数、子どもの性別・在胎週数で調整）を行った結
17 果、母親の血清 PFOS 濃度と子どもの出生時体重に負の関連が認められ
18 （log₁₀ 単位増加あたり β -148.8g (95%CI : -297～-0.5)）、男女別の解析
19 では女兒のみに影響がみられた（log₁₀ 単位増加当たり β -269.4g (95%CI :
20 -465.7～-73.0)）。PFOA 濃度との関連は認められなかった（Washino et al.
21 2009）（参照 15）。

22
23 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 306 組の母子
24 ペア（母親年齢分布：28 歳未満 87 名、23～33 歳 151 名、34 歳以上 68
25 名）を対象に、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と母親の脂肪酸及び中性
26 脂肪レベル並びに子どもの出生サイズとの関連について調査された。採血時
27 期は妊娠 23～31 週（137 名）、32～34 週（82 名）、35～41 週（87 名）であ
28 った。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.4 及び 1.4
29 ng/mL であった。多重回帰分析（母親の年齢・喫煙歴・妊娠中の飲酒・経産
30 回数・採血時期、世帯年収で調整）を行った結果、母親の PFOS 血清濃度と
31 各種脂肪酸と中性脂肪酸レベルに負の関連が認められた（パルミチン酸（β
32 -0.175 (95%CI : -0.240～-0.044)、パルミトレイン酸（β -0.168
33 (95%CI : -0.338～-0.058)、オレイン酸（β -0.149 (95%CI : -0.242～

1 -0.026)、リノレン酸 (β -0.278 (95%CI : -0.745~-0.294)、 α -リノレン
2 酸 (β -0.227 (95%CI : -0.739~-0.220)、アラキドン酸 (β -0.184
3 (95%CI : -0.555~-0.111)、中性脂肪酸 (β -0.130 (95%CI : -0.253~
4 -0.011))。PFOA については、パルミチン酸レベルとの正の関連 (β 0.136
5 (95%CI : 0.009~0.152)を除いては他の脂肪酸、中性脂肪酸関連はみられな
6 かった。また、母親の血清 PFOS 濃度の第 1 四分位群 (1.5~4.0 ng/mL) と
7 比較して第 4 四分位群 (7.5~16.2 ng/mL) では女兒の出生時体重に負の関
8 連が認められ、その差は-186.6 g (95%CI : -363.4~-9.8)であった。男児の
9 出生時体重には有意な関連はみられなかった。母親の PFOA 血清中濃度と脂
10 肪酸及び中性脂肪レベル、及び子どもの出生サイズとの関連は認められな
11 かった (Kishi et al. 2015) (参照 16)。

12
13 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 189 組の母子
14 ペア (母親の平均出産年齢 : 29.7 \pm 4.8 歳) を対象に、母親の血清 PFOS 及
15 び PFOA 濃度と臍帯血中各種性ホルモン (エストラジオール (E2)、テスト
16 ステロン (T)、プロゲステロン (P4)、インヒビン B、インスリン様成長因
17 子結合タンパク質 3、性ステロイド結合グロブリン、卵胞刺激ホルモン、黄
18 体ホルモン、プロラクチン) との関連について調査された。採血時期は妊娠
19 中・後期で、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び
20 1.4 ng/mL であった。多重直線回帰分析 (母親の年齢・経産回数・妊娠前
21 BMI・年収・妊娠中喫煙・妊娠中カフェイン摂取・採血時の在胎週数、在胎
22 週数で調整) の結果、母親の血清中 PFOS 濃度と男児の E2 に正の関連 (β
23 0.372 (95%CI : 0.057~0.687)、T/E2 (β -0.399 (95%CI : -0.643~
24 -0.156)、P4 (β -0.344 (95%CI : -0.678~-0.010) 及びインヒビン B (β
25 -0.439 (95%CI : -0.620~-0.257) と負の関連が観察された。母親の血清中
26 PFOA 濃度と臍帯血中各種性ホルモンの関連は女兒のインヒビン B (β 0.197
27 (95%CI : 0.009~0.384) のみに認められた (Itoh et al. 2016) (参照 17)。

28
29 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 310 組 (出生
30 6 か月調査 : 173 組、出生 18 か月調査 : 133 組) の母子ペア (母親の平均年
31 齢 : 出生 6 か月調査 30.8 \pm 4.6 歳、出生 18 か月調査 31.0 \pm 4.4 名) を対象と
32 して、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と子どもの神経発達影響 (Mental
33 発達インデックス (MDI)、Psychomotor 発達インデックス (PDI)) との関

1 連について調査された。採血時期は妊娠中～後期で、母親の血清 PFOS 及び
2 PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.7 及び 1.2 ng/mL であった。神経発達につ
3 いての確認は Bayley Scales of Infant Development 第 2 版 (BSID II) を用
4 いて実施した。多重回帰分析 (母親の年齢・教育歴・妊娠中の喫煙・妊娠中
5 の飲酒/カフェイン摂取・採血時期・授乳歴、在胎週数で調整) を行った結
6 果、母親の血清中 PFOA 濃度と 6 か月齢女児の MDI スコアに負の関連が認
7 められ (β -0.296 (95%CI : -11.96~-0.682))、特に母親の血清 PFOA 濃度
8 の第 1 四分位群 (<LOD~0.70 ng/mL) では第 4 四分位群 (1.6~3.1
9 ng/mL) と比較して女児の MDI スコアが低かった (β -5.05 (95%CI :
10 -10.66~0.55))。18 か月齢時に関連はみられなかった。PFOS 濃度との関連
11 は認められなかった (Goudarzi et al. 2016) (参照 18)。

12
13 北海道スタディの札幌コホートに 2002 年 7 月~2005 年 8 月に参加した
14 185 組の母子ペア (母親の出産時平均年齢) : 29.7±4.7 歳) を対象として、
15 母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血中の糖質コルチコイド (コルチ
16 ズール及びコルチゾン) 及び男性ホルモン (デヒドロエピアンドロステロン
17 (DHEA) 及びアンドロステンジオン) 濃度の関連について調査された。採
18 血時期は妊娠 23~35 週目で、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値は
19 それぞれ 5.20 ng/mL 及び 1.40 ng/mL であった。重回帰解析 (子どもの在胎
20 週数、母親の妊娠時年齢・出産回数・妊娠期間中の喫煙及びカフェイン摂取
21 の有無・教育歴・血液採取時期で調整) を行ったところ、血清 PFOS 濃度と
22 コルチゾール及びコルチゾンの間には負の関連 (コルチゾール : β -0.844
23 (95%CI : -1.31~-0.378, p <0.001)、コルチゾン : β -1.15 (95%CI :
24 -1.79~-0.515, p <0.001)) が、DHEA との間には正の関連 (β 0.365
25 (95%CI : 0.112~0.618, p =0.004)) がそれぞれみられた。4 群に分けた解
26 析を行った場合にも同様の傾向がみられた (コルチゾール : Q1 vs Q4 β
27 -23.93 (95%CI : -47.12~-11.99, p =0.006)、コルチゾン : Q1 vs Q4 β
28 -63.21 (95%CI : -132.56~-26.72, p <0.001)、DHEA : Q1 vs Q4 β 1.33
29 (95%CI : 0.17~1.82, p =0.017))。また、血清 PFOA 濃度と DHEA との間
30 には負の関連がみられ (β -0.250 (95%CI : -0.442~-0.058, p =0.010))、4
31 群に分けた解析でも同様の傾向がみられた (Q1 vs Q4 β -1.23 (95%CI :
32 -1.72~-0.25, p =0.004)) (Goudarzi et al. 2017) (参照 19)。

1 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 168 組の母子
2 ペア（母親の平均出産年齢：30.0±4.6 歳）を対象に、母親の血清中 PFOS 及
3 び PFOA 濃度と臍帯血アディポカイン、レプチン及び子どもの出生サイズ
4 （出生体重及びボンデラル係数）との関連について調査された。採血時期は
5 妊娠 23～35 週であった。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれ
6 ぞれ 5.1 及び 1.4 ng/mL であった。直線回帰分析（母親の BMI・妊娠中喫
7 煙・採血時の在胎週数、在胎週数、子どもの性別で調整）の結果、母親の血
8 清中 PFOS 濃度とアディポカインに正の関連（ β 0.12（95%CI：0.01～
9 0.22）、ボンデラル係数と負の関連（ β -2.25（95%CI：-4.01～-0.50）が観
10 察された。血清 PFOS 及び PFOA 濃度を 3 群に分けたところ、総アディポ
11 カインとの関連では PFOS の第 1 三分位（1.5～4.0 ng/mL）と比較して第 3
12 三分位群（6.3～14.7 ng/mL）では 2.91 μ g/mL 増加し（p for
13 trend=0.095）、PFOA の第 1 三分位（<LOD～1.10 ng/mL）と比較して第 3
14 三分位群（1.90～5.30 ng/mL）では 1.99 μ g/mL が増加した（p for
15 trend=0.072）。ボンデラル係数との関連では、PFOS の第 1 三分位と比較し
16 て第 3 三分位群では 1.16 kg/m³ 減少し（p for trend=0.003）、PFOA の第 1
17 三分位と比較して第 3 三分位群では 0.002 kg/m³ 減少した（p for
18 trend=0.002）（Minatoya et al. 2017）（参照 20）。

19
20 北海道スタディの札幌コホートに 2002～2005 年に参加した 177 組の母子
21 ペア（母親の平均出産年齢：30.0±4.6 歳）を対象に、母親の血清 PFOS 及び
22 PFOA 濃度と臍帯血内 DNA メチル化（*IGF2*、*H19*、*LINE1*）及び児の出生
23 サイズ（出生時体重、出生時体長、ボンデラル係数）との関連について調査
24 された。採血時期は妊娠 24～41 週で、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の
25 中央値はそれぞれ 5.7 及び 1.6 ng/mL であった。多重直線回帰分析（母親の
26 年齢・教育歴・妊娠中喫煙、児の性別、採血時の在胎週数で調整）の結果、
27 母親の血清 PFOA 濃度（log₁₀ 換算単位当たり）と *IGF2* メチル化に負の関連
28 （ β -0.73（95%CI：-1.44～-0.02）が観察された。血清中 PFOA 濃度を 4
29 群に分けたところ、PFOA の第 1 四分位（≤0.9 ng/mL）と比較して第 4 四分
30 位群（>2.1 ng/mL）では有意にメチル化（%）が増加した（p for
31 trend=0.007）。多重直線回帰分析（母親の年齢・妊娠前 BMI・経産回数・教
32 育歴・妊娠中喫煙、在胎週数、児の性別で調整）の結果、*IGF2* メチル化と
33 ボンデラル係数には正の関連がみられたが、出生時体重、出生時体長との関

1 連はなかった。*H19* 又は *LINE1* のメチル化と出生時体重、出生時体長とポ
2 ンデラル係数はいずれも関連はなかった (Kobayashi et al. 2017) (参照
3 21)。

4
5 北海道スタディの札幌コホート (Discovery コホート) に 2002~2005 年
6 に参加した 190 組の母子ペア (母親の平均出産年齢: 29.7 ± 4.8 歳) 及び台
7 湾の前向き出生コホート研究 (Replication コホート: Taiwan Maternal
8 and Infant Cohort Study) に参加した 37 組の母子ペアを対象に、母親の血
9 清 PFOS 及び PFOA 濃度と臍帯血内 DNA メチル化の位置 (differentially
10 methylated positions (DMP)) 及び領域 (differentially methylated
11 regions: DMR) の関連について調査された。採血時期は札幌コホートについ
12 ては妊娠 23~35 週、台湾コホートについては妊娠 28~36 週で、Discovery
13 コホートの母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び
14 1.4 ng/mL であった。Discovery コホートにおいて、PFOS 及び PFOA と関
15 連付けられる 4 つの DMP 及び 5 つの DMR を同定し、Replication コホート
16 においても同様の効果を持っていた (Miura et al. 2018) (参照 22)。

17
18 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 224 組の母子
19 ペア (母親の平均出産年齢: 30.0 ± 4.8 歳) を対象に、母親の血清 PFOS 及
20 び PFOA 濃度と 6 種の臍帯血清中性ステロイドホルモン遺伝子型
21 (*Cytochrome P450 (CYP) 17A1*, *CYP19A1*, *Hydroxysteroid*
22 *dehydrogenase (HSD) 3B1*, *HSD3B2*, *HSD17B1*, *HSD17B3*) 及び性ホ
23 ルモン (プロゲステロン (P4)、エストラジオール (E2)、アンドロステンジ
24 オン (A-dione)、テストステロン (T)、デヒドロエピアンドロステロン
25 (DEHP)) との関連について調査された。採血時期は分娩時であった。母親
26 の血清 PFOS、PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.0 及び 1.4 ng/mL であっ
27 た。多重直線回帰分析 (母親の年齢・妊娠後期での喫煙・妊娠中飲酒・世帯
28 年収・経産回数、採血時期、在胎週数、児の性別・体重で調整) の結果、母
29 親の血清 PFOS 濃度と A-dione の関連の増加 (β 0.445 (95%CI: 0.102~
30 0.787))、A-dione とそのジェノタイプ *CYP 17A1* の関連の増加 (β 0.392
31 (95%CI: 0.084~0.707))、母親の血清 PFOS 濃度とジェノタイプ *CYP*
32 *17A1* の関連の減少 (β 0.579 (95%CI: 0.161~0.997)) が女兒のみに観察さ
33 れた。母親の血清 PFOS 濃度は臍帯血清 T 濃度と正の関連 (β 0.641

1 (95%CI : 0.191~1.091)) が女兒のみに観察された (Kobayashi et al.
2 2021) (参照 23)。

3
4 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 504 組の母子
5 ペア (母親の平均出産年齢 : 30.4±4.9 歳)を対象に、母親の血清 PFOS 及び
6 PFOA 濃度と母親の核内受容体 (*PPARA*、*PPARG*、*PPARGC1A*、
7 *PPARD*、*CAR*、*LXRA*、及び *LXRB*) の一塩基多型 (SNP) 及び血清脂肪
8 酸 (TG、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リ
9 ノレン酸、 α -リノレン酸、エイコサペタン酸、ドコサヘキサエン酸) 濃度と
10 の関連について調査された。採血時期は妊娠後期であった。母親の血清
11 PFOS、PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.4 及び 1.4 ng/mL であった。母親
12 の血清 PFOS (\log_{10} 換算) と TG 及びパルミトレイン酸の 1 つの SNP (い
13 ずれも *PPARGC1A*)、パルミチン酸及びオレイン酸の 3 つの SNP と有意な
14 関連がみられた (いずれも *PPARGC1A*、*PPARD* (T>C)、*PPARD*
15 (A>G))。PFOS ばく露による中性脂肪及び脂肪酸の減少の影響が異なる遺
16 伝子多型グループで観察されたが、SNP ジェノタイプによる関連は観察され
17 なかった。PFOA ばく露による TG 及び各種脂肪酸血清濃度には関連がみら
18 れず、SNP ジェノタイプ間でも差はなかった (Kobayashi et al. 2021) (参
19 照 24)。

20
21 北海道スタディの札幌コホートに 2002~2005 年に参加した 372 組の母子
22 ペア (母親の平均出産年齢 : 30.2±4.8 歳) を対象に、母親の血清 PFOS 及
23 び PFOA 濃度と母親の核内受容体の一塩基多型 (SNP) (*Proliferator-*
24 *activated receptor alpha*、*gamma*、*gamma coactivator 1A*、*delta*、
25 *constitutive androstane receptor*、*liver X receptor alpha* 及び *beta*
26 (*LXRB*)) 及び子どもの出生サイズ (出生時体重・体長・胸囲・頭囲、ポン
27 デラル係数) との関連について調査された。採血時期は分娩時であった。母
28 親の血清 PFOS、PFOA 濃度の中央値はそれぞれ 5.2 及び 1.3 ng/mL であっ
29 た。多重直線回帰分析 (母親の年齢・妊娠前 BMI・妊娠後期での喫煙・妊娠
30 中飲酒・経産回数・教育歴・世帯年収・帝王切開・採血時期、在胎週数、児
31 の性別で調整) の結果、出生時体重と母親の血清 PFOS 濃度及び *LXRB* 発現
32 に関連 (母親の血清 PFOS 濃度 : \log_{10} 換算単位当たり -502.9 g (95%CI :
33 -247.3~-758.5)、*LXRB* 発現 : \log_{10} 換算単位当たり 662.1g (95%CI :

221.0～1103.2)) が女兒のみに観察された。*LXRβ* の TT 遺伝子型を持つ母親を血清 PFOS 濃度で四分群にわけて解析した結果、第 1 四分位群 (<3.7 ng/mL) に対する第 4 四分位群 (≥7.2 ng/mL) の出生時胸囲は体重が 306.1g 少なく (95%CI : 136.2～475.9 g)、出生時胸囲も 1.242 cm 短かった。(95%CI : 0.431～1.271 cm)。(Kobayashi et al. 2022) (参照 25)。

北海道スタディの北海道コホートに2002～2005年に参加した1,985の母子ペア(母親の平均出産年齢: 30.4±4.49歳)を対象に、母親の血漿PFAS濃度(PFOS、PFOA、PFHxS、PFHxA、PFHpA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA)と胎児の成長(出生時体重・体長・頭囲)との関連について調査された。採血時期は妊娠後期であった。母親の血清中PFAS濃度の中央値はPFOSで3.4 ng/mL、PFOAで2.0 ng/mL、PFHxSで0.3 ng/mLであった。多重回帰分析(母親の年齢・妊娠前BMI・経産回数、教育歴・妊娠中血漿コチニン濃度、子どもの性別在胎週数で調整)を行った結果、PFOS、PFOA及びPFHxSにおいて有意な関連はみられなかった(Kashino et al. 2020) (参照26)。

北海道スタディの北海道コホートに2002～2005年に参加した770組の母子ペア(母親の平均出産年齢: 30.7±4.3歳)を対象に、母親の血清PFAS濃度(PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA)と子どもの8歳時でのADHD様症状との関連について調査された。ADHDは両親によるADHD-Rating Scale (ADHD-RS) を用いた。採血時期は妊娠28～32週で、母親の血清PFAS濃度の中央値はPFOSで6.22 ng/mL、PFOAで1.98 ng/mL、PFHxSで0.31 ng/mLであった。ロジスティック回帰モデル(母親の年齢・教育歴・妊娠前BMI・妊娠中飲酒/喫煙及び子どもの性別で調整)を行った結果、母親のPFHxS血清中濃度増加により子どものADHDリスクのオッズ比が有意に低下した(OR 0.68 (95%CI : 0.47～0.98)) が、第1子と第2子以降を区別すると有意ではなくなった(Ito et al. 2022) (参照27)。

北海道スタディの北海道コホートに2002～2005年に参加した1,024組の母子ペア(母親の平均出産年齢: 31.1±4.2歳)を対象として、母親の血清中PFAS濃度(PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、

1 PFD_oDA、PFTrDA、PFTeDA) と児の 7 歳児の 2D:4D 比 (指比 : 人差し指
2 の長さ と 薬指の長さの比率) の関連について調査された。採血時期は妊娠 25
3 ~41 週で、母親の血清中 PFAS 濃度の中央値は PFOS で 6.06 ng/mL、
4 PFOA で 1.98 ng/mL、PFHxS で 0.31 ng/mL であった。多重直線回帰モデ
5 ル (母親の年齢・経産回数・飲酒・妊娠初期の喫煙、児の性別で調整) を行
6 った結果、母親の PFOA 血清中濃度増加により男女別解析の男児のみ 2D:4D
7 比が増加した (1.54%、95%CI : 0.33~2.76)。ESR1 遺伝子の AA ジェノタ
8 イプを持つ子どもに限ると、母親の PFOA 血清中濃度増加により子どもの
9 2D:4D 比が増加し (1.18%、95%CI : 0.02~2.34)、男児でより強い影響がみ
10 られた (Nishimura et al. 2022) (参照 28)。

11
12 米国の C8 Health Project に 2005~2006 年に参加した 1,630 組の母子ペ
13 ア (母親年齢分布 (妊娠時) : 19~29 歳 1,112 名、30~34 歳 378 名、35 歳
14 以上 140 名) を対象として、母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度と妊娠高血
15 圧、子どもの出生時期 (早産)、低体重 (2500 g 未満)、正産期出生体重との
16 関連について調査された。採血時期は C8 Health Project 参加時で、参加妊
17 婦の 26%は C8 Health Project 参加前に出生済、22%は参加時に妊娠継続
18 中、52%は参加後に妊娠した。母親の血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値は
19 それぞれ 13.9 及び 14.3 ng/mL であった。線形回帰分析 (母親年齢、教育レ
20 ベル、喫煙歴、出産回数、BMI、糖尿病の自己申告、妊娠~採血時期で調
21 整) を行った結果、母親の血清中 PFOS 及び PFOA 濃度と早産及び低出生
22 体重との間にほとんど関連は認められなかった。また、ロジスティック回帰
23 分析 (調整因子は上記と同じ) を行った結果、血清中 PFOS 及び PFOA 濃
24 度は、いずれも妊娠高血圧症候群と正の関連を示した (それぞれ OR 1.47
25 (95%CI : 1.06~2.04 及び OR 1.27 (95%CI : 1.05~1.55)) が、用量依存
26 的な増加ではなかった。一方、線形回帰分析 (調整因子は上記に在胎週数を
27 追加) を行った結果、PFOS と正期産児の出生体重との間には緩やかな負の
28 関連が認められ (-29 g/対数単位増加 (95%CI : -66~7))、血液サンプル採
29 取後の妊娠に限定すれば、より強い関連が認められた (-49 g/対数単位増加
30 (95%CI : -90~-8)) (Darrow et al. 2013) (参照 29)。

31
32 米国コロラド大学の前向き出生コホート研究 Healthy Start に 2010~
33 2014 年に参加した 628 組の母子ペア (母親の平均出産年齢 : 27.8±6.2 歳)

1 を対象に、母親の血清 PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDeA 濃度と
2 子どもの出生時体重/脂肪率 (Adiposity) 及び母親のグルコース/脂質濃度と
3 の関連について調査された。採血時期は妊娠中期 (20~34 週 (中央値 27
4 週)) 時であった。母親の血清濃度の中央値は PFOA で 1.1 ng/mL、PFOA
5 で 1.1 ng/mL、PFHxS で 0.8 ng/mL であった。血清中 PFAS 濃度を自然対
6 数で変換して線形回帰分析 (母親年齢、教育レベル、喫煙歴、人種、妊娠
7 歴、BMI、糖尿病、妊娠-採血時期、妊娠時の増加体重、出生児性別、在胎日
8 数、採血時の妊娠期間で調整) を行った結果、母親の血清中 PFOA 濃度は新
9 生児の出生体重と負の関連 (β -51.4 (95%CI : -97.2~-5.7)) を示した。母
10 親の血清中 PFOA 及び PFHxS 濃度は、グルコースと負の関連を示した
11 (PFOA : β -0.018 (95%CI : -0.031~-0.005)、PFHxS : β -0.011
12 (95%CI : -0.021~-0.000))。また、新生児の出生時肥満度は、PFOA (β
13 -0.97 (95%CI : -1.74~-0.20) 及び PFHxS (β -0.99 (95%CI : -1.75~
14 -0.23) 濃度の第 1 三分位群に比べて第 3 三分位群が約 10%低かった。新生
15 児の脂肪率に対する PFAS の影響のうち、最大 11.6%が母親のグルコース濃
16 度を介したものであった。一方、PFOS は調査したいずれの結果とも有意な
17 関連が認められなかった (Starling et al. 2017) (参照 30)。

18
19 米国マサチューセッツ州東部の前向き出生コホート研究 Project viva に
20 1992~2002 年に参加した 1,645 ペアの母子 (母親の平均年齢 (コホート
21 enroll 時) : 20 歳以下 55 名、20~34 歳 1,133 名、35 歳以上 457 名) を対象
22 に、母親の血漿 PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と児の birth
23 weight-for-gestational age z score (BW-for-GA z score : 在胎週数に対する
24 標準出生体重) 及び妊娠期間との関連について調査された。採血時期は妊娠
25 初期 (採血時期中央値 : 妊娠 9 週) であった。母親の血漿濃度の中央値は
26 PFOS で 25.7 ng/mL、PFOA で 5.8 ng/mL、PFHxS で 2.4 ng/mL であっ
27 た。多重線形回帰分析 (母親年齢、母親/父親の教育レベル、喫煙歴、人種、
28 授乳歴、妊娠歴、妊娠時 BMI、世帯収入、出生児性別、採血時の妊娠期間で
29 調整) を行った結果、母親の血漿 PFOS 濃度と児の BW-for-GA z score で負
30 の関連がみられ (PFOS : β -0.04 (95%CI : -0.08~0.01)、男児でより強い
31 関連があった。PFOS 濃度の第 4 四分位では BW-for-GA z score が有意に小
32 さかった。四分位範囲ごとの解析では、PFOS 及び PFOA において負の関連
33 がみられた (PFOS : β -17.9 (95%CI : -40.9~5.1)、PFOA : β -18.5

1 (95%CI : -45.4~8.3))。また、母の血漿中 PFOS 濃度の第 4 四分位群では
2 早産のリスクのオッズ比が有意に高く (OR 2.4 (95%CI : 1.3~4.4))、用量
3 反応関係も明確にみられた。なお、eGFR や血漿アルブミンによる交絡は認
4 められなかった。PFHxS ではいずれも関連がみられなかった。(Sagiv et al.
5 2018) (参照 31)。

6
7 スウェーデンの前向き出生コホート研究 SELMA study に 2007 年 9 月～
8 2010 年 3 月に参加した 1,533 ペアの母子 (母親の平均年齢 : 31 歳) を対象
9 に、PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFHpA、
10 PFDoDA の 8 種の母体血清 PFAS 濃度と子どもの出生時体重、在胎週を考慮
11 した体重 (BW-SDS) 及び SGA (在胎不当過小児) の関連について調査され
12 た。採血時期は妊娠 3~27 週 (中央値 : 妊娠 10 週) で、母体血清濃度の中
13 央値は PFOS で 5.38 ng/mL、PFOA で 1.61 ng/mL、PFHxS で 1.23 ng/mL
14 であった。多重線形回帰分析 (児の体重、在胎週数、母親体重、コチニン濃
15 度、出産回数で調整) を行った結果、母親の妊娠初期血清中 PFOS 及び
16 PFOA の濃度が高いと出生時体重が有意に小さく (PFOS : β -46 (95%CI :
17 -88~-3)、PFOA : β -68 (95%CI : -112~-24))、第 1 四分位群と第 4
18 四分位群との間で出生時体重を比べると、PFOS では 80 g (95%CI : -144~
19 -16)、PFOA では 90 g (95%CI : -159~-9) 少なかった。男女別の解析で
20 はいずれも女兒のみに PFOS 及び PFOA と出生時体重の低下に関連がみら
21 れ、第 1 四分位群と第 4 四分位群との間で体重を比べると、136 g (PFOA)
22 ~142 g (PFOS) 少なかった。母の妊娠初期血清 PFOA 濃度が高いと、単
23 位当たり濃度増加による SGA リスクは有意に高かった (PFOA : OR1.43
24 (95%CI : 1.03~1.99))。また、第 1 四分位群と第 4 四分位との SAG リス
25 クの比較では PFOS のみ有意に高く (OR 1.56 (95%CI : 1.09~2.22))、男女
26 別の解析では女兒のみに関連がみられた (OR 2.05 (95%CI : 1.00~
27 4.21))。(Wikström et al. 2020) (参照 32)。

28
29 オランダの前向き出生コホート研究 (FLEHS II mother-child cohort) に
30 2008 年 8 月~2009 年 7 月に参加した 248 組の母子ペア (母親の平均出産年
31 齢 : 25 歳以下 27 名、25~30 歳 92、30~35 歳 94 名、35 歳以上 35 名) を
32 対象に、PFOS 及び PFOA の臍帯血漿中濃度と出生時体重の関連について調
33 査された。臍帯血漿中濃度の幾何平均値は PFOS で 2.63 (95%CI : 2.45~

2.83) $\mu\text{g/L}$ 、PFOA で 1.52 (95%CI1.44~1.61) $\mu\text{g/L}$ であった。多重線形回帰分析（在胎週数、出生児性別、妊娠前/中の喫煙・飲酒、母親の出産回数・年齢・身長・BMI・収入・教育歴、妊娠中の罹患・葉酸摂取・ストレス、帝王切開で調整）を行った結果、臍帯血漿中 PFOS 濃度及び PFOA 濃度と出生時体重（中央値（範囲）3,540 (2,175~4,950) g）との関連は認められなかった。一方、PFOA、ヒ素、カドミウム、鉛、MECPP の複合ばく露は、単独ばく露に比べて出生体重との負の関連を高めた (-135 g for an increase in interquartile range (IQR) of average Z-score, $p=0.0019$)。性差を考慮した場合、その影響はさらに顕著であり、女兒におけるタリウム、PFOS、鉛、カドミウム、マンガン、メチル水銀を含む混合物で最も高い関連 (-235 g for an increase in IQR of average Z-score, $p=0.0006$) を示した。出生時体重は汚染物質の混合物ばく露と負の関連を示した (Govarts et al. 2016) (参照 33)。

デンマークの前向き出生コホート研究 (Aarhus Birth Cohort) に 1988~1989 年に参加した 665 組（うち男児 320 名、女兒 345 名）の母子ペア（母親の平均年齢の記載なし）を対象に、母親の血清 PFAS 濃度（PFOA、PFOS、PFOSA、PFNA）を測定するとともに、PFOA の血清濃度と 20 年後の子どもの過体重（子どもの BMI、ウエスト周囲径及び 422 名は血液生化学検査（脂肪率のバイオマーカー））の関連について調査された。母親の採血時期は妊娠 30 週時であった。母親の PFOA 及び PFOS の血清濃度の中央値 (SD) はそれぞれ 3.7 (2.0)、21.5 (9.1) ng/mL であった。直線回帰分析（妊娠時 BMI、喫煙歴、教育歴、出生時体重で調整）を行った結果、母親の血清中 PFOA 濃度と BMI 及びウエスト周囲径に女兒（20 歳時）のみに正の関連がみられた (p for trend < 0.05)。また、母親の血清中 PFOA 濃度の第 1 四分位群と第 4 四分位群（中央値はそれぞれ 2.3、5.8 ng/mL ）とを比較した過体重又は肥満 (BMI 25 kg/m^2 以上) 及びウエスト周囲径 88 cm 以上の相対リスクは、女兒のみで高かった（それぞれ 3.1 (95%CI : 1.4~6.9)、3.0 (95%CI : 1.3~6.8)）。これは、平均 BMI とウエスト周囲径のそれぞれ 1.6 kg/m^2 (95%CI : 0.6~2.6) と 4.3 cm (95%CI : 1.4~7.3) の推定増加値に相当する。さらに、母親の血清中 PFOA 濃度は、女兒のみに於いて血清インスリン、レプチン濃度及びレプチン/アジポネクチン比と正の関連（インスリン : 4.5 (95%CI : 1.8~7.2) %、 $p=0.001$ 、レプチン : 4.8 (95%CI : 0.5~

1 9.4) %、 $p=0.03$ 、レプチン/アジポネクチン比：7.2 (95%CI：2.2~12.5)、
2 $p=0.004$) を、アディポネクチンレベルと負の関連 (-2.3 (95%CI：-4.5~-
3 0.2) %、 $p=0.03$) を有意に示した (Halldorsson et al. 2012) (参照 34)。
4

5 中国重慶の前向き出生コホート研究 (Guangzhou Birth Cohort) に 1988
6 ~1989 年に参加した 372 組の母子ペア (母親の平均年齢：27.4±5.1 歳)を
7 対象に、母親の PFOS、PFOA 及び PFOS 代替物質として使用されている
8 6:2 Cl-PFESA、8:2 Cl-PFESA の血清中濃度と、子どもの出生時体重、在胎
9 週数との関連について調査された。母親の採血時期は出産後 3 日以内で、母
10 親の血清中濃度の中央値は PFOS で 7.153 ng/mL、PFOA で 1.538 ng/mL
11 であった。ロジスティック回帰分析 (在胎週数は児の性別、在胎週数、母親
12 の職業・教育・出産回数、世帯収入、出生時体重は前述に在胎週数を加え調
13 整) の結果、母親の各 PFAS 分子種の血清中濃度と児の出生体重 (g) は有
14 意に関連していた (PFOS： β -83.28 (95%CI：-133.20~-33.36)、
15 PFOA： β -73.64 (95%CI：-126.39~-20.88))。また、母親の血清中
16 PFOS 濃度が高いと、在胎週数の間に有意な負の関連がみられ (PFOS： β
17 -0.32 (95%CI：-0.53~-0.11))、男児 (PFOS： β 0.004、6:2 Cl-PFESA：
18 β -0.25) よりも女児 (PFOS： β -0.61) でより強い関連がみられた。母体血
19 清中濃度を自然対数変換した単位 ($\ln(\text{ng/mL})$) あたりの早産 (妊娠 37 週未
20 満) オッズ比は、PFOS では 2.03 倍 (95%CI：1.24~3.32) に増加した。同
21 様に、早産に関する線形傾向においても統計的に有意であり、母体血清中の
22 PFOS ($p=0.003$) 濃度が早産と関連することが示された。(Chu et al.
23 2020) (参照 35)。
24

25 中国の萊州湾の前向き出生コホート研究 (Laizhou Wan Birth Cohort
26 (LWBC)) に 2010 年 9 月~2013 年 2 月に参加した 369 組のカップルとそ
27 の児 (出産時の平均年齢：母親 28.35±4.06 歳、父親 29.27±4.91 歳) を対象
28 に、父親及び母親の血清 PFAS (PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFUA、PFHxS)
29 濃度と胎盤機能及び胎児発育指標 (臍帯血清中エストラジオール/テストステ
30 ロン濃度、胎盤中 P450 アロマトラーゼ濃度) との関連が調査された。採血時期
31 は出産 3 日前以内であった。多重線形回帰分析 (母親/父親の年齢・教育、BMI
32 (妊娠前)、出産回数で調整) を行った結果、母体血清中 PFOA 濃度と臍帯血
33 清中エストラジオールは正の関連を見せた (β 0.03 (95%CI：0.00~0.07))。

1 各 PFAS の母体血清中濃度と胎盤中 P450 アロマターゼの増加は関連した
2 (PFOS: 80.14 (95%CI: $0.00\sim0.28$), PFOA: 80.13 (95%CI: $0.04\sim0.22$)).
3 母親血清中 PFAS 濃度は出生体重の平均値の低下とも関連したが、父親の
4 PFAS 濃度は、評価したいずれの結果とも関連しなかった。(Yao et al. 2021)
5 (参照 36)。

6
7 スペインの INMA 出生コホート研究の 3 つのサブコホート研究に 2003~
8 2008 年に参加した 1,240 名妊婦 (平均年齢: 31.9 ± 4 歳) を対象に、血漿
9 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA) 濃度と妊娠 24~28 週目における
10 耐糖能異常 (耐糖能障害 (IGT) 及び妊娠糖尿病 (GDM)) リスクの関連が
11 調査された。採血時期は妊娠 13 週目で、母親の血漿中濃度の幾何平均値は
12 PFOS で 5.77 ng/mL、PFOA で 2.31 ng/mL、PFHxS で 0.55 ng/mL であっ
13 た。ロジスティック回帰解析 (サブコホート、出生国、妊娠時 BMI、授乳経
14 験、経産回数、採血時の妊娠週数、活動量、相対地中海食スコアで調整) を
15 行ったところ、血漿 PFOS 濃度と IGT リスクに正の関連がみられ、 \log_{10} 単
16 位増加当たりオッズ比は 1.99 (95%CI: $1.06\sim3.78$) であり、4 群に分けた
17 ところ、第 1 四分位群 ($0.28\sim<4.51$ ng/mL) に対する第 2 四分位群 (4.51
18 $\sim<6.05$ ng/mL)、第 3 四分位群 ($6.05\sim<7.81$ ng/mL)、第 4 四分位群
19 ($7.81\sim<38.58$ ng/mL) の有意なリスク増加がみられた。PFHxS において
20 も正の関連がみられたが、有意ではなかった (\log_{10} 単位増加当たり OR 1.65
21 (95%CI: $0.99\sim2.76$)). GDM についても PFOS 及び PFHxS において同様
22 の傾向がみられたが、有意ではなかった (Matilla-Santander et al. 2017)
23 (参照 37)。

24
25 中国上海市で行われた妊婦コホート研究 (Shanghai Birth Cohort) に
26 2013~2016 年に参加した 2,747 名の妊婦 (平均年齢: 29.1 ± 3.7 歳) を対象
27 に、血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFHxS、
28 PFDaA、PFBS、PFHpA、PFOSA) 濃度と 24~28 週目における GDM
29 (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
30 (IADPSG) criteria に基づく診断) リスクの関連について調査が行われ
31 た。採血時期は妊娠 15 週 (四分位範囲: 13~17 週) 前後であった。血漿中
32 濃度の中央値は PFOS で 9.40 ng/mL、PFOA で 11.56 ng/mL、PFHxS で
33 0.53 ng/mL であった。二項ロジスティック回帰解析 (母親の妊娠時年齢・妊

1 娠前 BMI・教育・喫煙歴・経産回数・活動量・経済状況で調整) を行ったと
2 ころ、血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度と GDM リスクの間に有意な関
3 連はみられなかった。また、経口ブドウ糖負荷試験結果との関連についてベ
4 イズカーネルマシン回帰モデルによる解析 (母親の妊娠時年齢・妊娠前
5 BMI・教育・喫煙歴・経産回数・活動量・経済状況で調整) を行ったと
6 ころ、血漿 PFAS 濃度とブドウ糖投与 2 時間後の血清グルコース濃度の間に明
7 確な正の関連 (β 0.12 (95%CI : 0.04~0.20)) がみられ、主に PFOS (β
8 0.09 (95%CI : 0.01~0.18))、及び PFHpA (β 0.08 (95%CI : 0.03~
9 0.14)) が寄与していた (Yu et al. 2021) (参照 38)。

11 ②海外・国際機関の評価概要

12 EPA (2023, Draft) は、PFOS について、出生時体重減少の $BMDL_{5RD}^1$ を
13 Wikstrom ら (2020) の報告から 7.7 ng/mL、Sagiv ら (2018) の報告から
14 41.0 ng/mL と算出している。PFOA については、PFOS と同様に、出生時体
15 重減少の $BMDL_{5RD}$ を Wikstrom ら (2020) の報告から 2.2 ng/mL、Sagiv
16 ら (2018) の報告から 9.1 ng/mL と算出している (EPA 2023a, 2023b,
17 Draft) (参照 39, 40)。

19 ③生殖・発生 (疫学) のまとめ

20 PFAS は日常生活の中で使用される機会が多く、食物中や飲料水中からも検
21 出されるため、ヒトへの健康影響が懸念されてきた。そのため、海外評価機関
22 がヒトの生殖・発生機能に及ぼす PFAS の影響について情報の収集及び整理
23 を行ってきた。

25 a. 出生体重への影響

【事務局より】

国際機関の評価のうち、検討した内容等が加えられ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。

26 EFSA (2018) では、PFOS 及び PFOA 血中濃度との関連における出生体
27 重の減少は 4 つの重要なエンドポイントのうちの 1 つとされた。

28 EPA (2023, Draft) は、6 報 (Chu et al. 2020, Darrow et al. 2013, Sagiv

¹ $BMDL_{5RD}$: Benchmark dose lower confidence limit の 5% relative deviation response level

1 et al. 2018、Starling et al. 2017、Wikström et al. 2020、Yao et al. 2021) を
2 信頼性の高い疫学研究報告とし、文献内で報告された PFOS 及び PFOA 濃度
3 や線形モデルでの B 値と 95%CI 値から、PFOS では 6 報、PFOA では Yao et
4 al. 2021 を除く 5 報を POD 算出にふさわしい文献とした。

5 BMDL_{5RD} を POD のモデルタイプとし、PFOS の idPOD² Internal
6 Dose/Internal Dose Metric は 5.0~41.0 ng/mL、POD_{HED} は 8.70×10^{-7} ~ 6.00
7 $\times 10^{-6}$ (mg/kg 体重/日)、PFOA の POD Internal Dose/Internal Dose Metric
8 は 1.2~9.1 ng/mL、POD_{HED} は 2.28×10^{-7} ~ 1.21×10^{-6} (mg/kg 体重/日) と
9 した。

10 わが国で進められている北海道スタディでは、これまでに札幌コホートと北
11 海道コホートから関連して 4 本の論文が発表されている。札幌コホートでは、
12 妊娠中と出産後に母体血が採取され、PFOS、PFOA の血中濃度の中央値はそ
13 れぞれ 5.2 ng/mL と 1.3 ng/mL であった。Washino らは PFOS 血中濃度と出
14 生体重との負の相関を報告しており、この関連は女兒で明確であった
15 (Washino et al. 2009)。解析対象者を妊娠中採血者に限ると PFOA は女兒の
16 出生体重と有意な負の相関を示し (Goudarzi et al. 2016)、またポonderal 指
17 数 (PI : Ponderal Index) (体重/身長³) との負の相関が交絡因子調整後も認
18 められた (Kobayashi et al. 2017、Minatoya et al. 2017)。さらに母の *LXRB*
19 遺伝子多型が PFOS 血中濃度と出生体重、出生胸囲、PI との負の相関に対し
20 て交互作用を示した (Kobayashi et al. 2022)。北海道コホートでは妊娠後期
21 の母体血中 PFAS 11 化合物の濃度を測定した。PFNA (中央値 1.2 ng/mL)
22 と PFDA (中央値 0.5 ng/mL) の血中濃度は出生体重と負の相関を示した。
23 PFOS と PFOA 血中濃度は出生体重との統計学的有意な関連は認められな
24 かった (Kashino et al. 2020)。母体の採血が 2002~2005 年に実施された札幌
25 コホートと比べて、2002~2009 年に実施した北海道コホートでは PFOS (中
26 央値 3.4 ng/mL) の血中濃度が低くなっていることがその理由と著者らは考察
27 している。

28 出生体重についてはこれまでに 2 報のメタアナリシスが報告されている。
29 Johnson ら (2014) は 9 報を用いたメタアナリシスを行い、血中 PFOA 濃度
30 1 ng/mL 毎に -18.9 g (95%CI : -29.8~-7.9) 体重が小さくなり、システムテ
31 ィックレビューのガイドラインに照らし合わせ、PFOA が胎児成長に及ぼす

² idPOD : internal dose POD for plausible internal dose metrics

1 「十分な」証拠があると考察している。

2
3 PFAS ばく露による出生体重への影響については、PFOS、PFOA をはじめ、
4 短鎖から長鎖の多くの PFAS 分子種で関連が報告され、一様に出生体重の減
5 少を示している。PFAS 濃度が高いと SGA のリスクも上昇した一方、Low
6 birth weight のリスクとの関連が認められた文献はなかった。

7 海外評価機関では PFOS、PFOA について POD を算出しているが、研究が
8 行われた地域によっては血中 PFAS 濃度が北海道スタディの母体血中濃度よ
9 り高いものも多い。

10 11 b. 早産、在胎週数への影響

12 EFSA (2018) では、PFOS 及び PFOA へのばく露が早産へ与える影響に
13 ついて検討した 6 編の文献のうち 1 報のみで早産との関連がみられ、5 報では
14 有意な関連はみられなかったなど、一致した結果が得られていないとされてい
15 る。

16 EPA (2023, Draft) では、PFOS ばく露と在胎週数との関連を検討した 15
17 報の信頼性の論文高いうち 9 報で、PFOS 濃度が高いと在胎週数が短いとい
18 う結果だったとしている。いずれの報告でも用量反応関係はみられていない。

19 Yang ら (2022) によるメタアナリシスの結果では、抽出した 14 報を用い
20 て PFOS 曝露による早産 のリスクは 1.54 倍、低出生体重リスクは 1.52 倍と
21 している。

22 EPA (2023, Draft) は、PFOA 濃度と在胎週数との関連を検討した 18 編の
23 うち 5 編で PFOA 濃度が高いと在胎週数が長く、7 編で在胎週数の短縮との
24 関連が、6 編で有意な関連がみられないという結果であったとしている。また
25 PFOA 濃度と早産の関連を検討した 11 編の文献のうち、5 編で早産リスクが
26 上昇したとしている。在胎週数、早産いずれも一致した結果とする明確なエビ
27 デンスは少ないとしている。

28 早産、在胎週数については、PFOS 及び PFOA ばく露と早産リスクの上昇
29 や在胎週数の短縮に有意な関連がみられる文献があるものの、明確なエビデ
30 スは得られていない。そのため、海外評価機関においても POD の算出には至
31 っていない。

32

1 c. 内分泌・代謝系への影響

2 糖代謝は、転帰事象の深刻さや用量反応関係の解析方法から、POD の決定
3 には適さないため、採用しない。

4 横断解析になるが、札幌コホートでは、妊娠女性の血中 PFAS と血中トリグ
5 リセリド (TG) 及び脂肪酸との関連において、PFOS と TG、多価不飽和脂肪
6 酸濃度との負の相関が認められた (Kishi et al. 2015)。この関連には、母の核内
7 受容体の遺伝子多型との交互作用の可能性が示唆された (Kobayashi et al.
8 2021)。

9 胎児期の PFAS ばく露による妊婦及び子どもの甲状腺ホルモンとの関連が
10 報告された 15 報をまとめたレビュー (Boesen et al. 2020) によると結果に一
11 貫性がなかった。北海道スタディの札幌コホート (Kato et al., 2016)、北海道
12 コホート (Itoh et al., 2019) の結果において、PFOS 血中濃度と子どもの TSH
13 濃度との正の相関が認められたが、いわゆる標的ホルモンとされている FT4
14 のレベルに変化はなかった。

15 胎児期の PFAS ばく露と子どもの性ホルモンについては札幌コホート (Itoh
16 et al. 2016) と中国の出生コホート (Yao et al. 2019) から報告されている。
17 血中 PFAS とエストラジオール (E2) 濃度が正の相関を示す結果が両コホー
18 トから示されているが、統計学的有意差が認められたのは札幌コホートでは
19 PFOS、Yao らでは PFOA 及び PFHxS と一貫性がなかった。札幌コホートで
20 は、エストラジオールに加えて、PFOS と DHEA との正の相関、コルチゾー
21 ル及びコルチゾンとの負の相関を認めた (Goudarzi et al. 2017)。また、PFOS
22 と Androstenedione 及び Testosterone 値との関連には CYP17A(rs743532)
23 の一塩基多型との交互作用が認められた (Kobayashi et al. 2021)。PFOA 濃
24 度を 2 値にした高ばく露群において、ESR1 遺伝子多型の特定の型を有する男
25 児で第 2 指第 4 指比 (2D:4D、胎児期のテストステロンばく露の指標ととされ
26 る) の増加 (女兒傾向) が認められた (Nishimura et al. 2022)。

27 アディポカインについては、札幌コホート及び中国の出生コホート研究で、
28 胎児期ばく露と臍帯血中 (Ding et al. 2022、Mintaoya et al. 2017) 及び 5 歳
29 から 13 歳まで追跡 (Shelly et al. 2019) した報告があるが、十分なエビデ
30 スがあるとは言えない。

31 以上のことから、胎児期の PFAS ばく露が甲状腺ホルモン、性ホルモン、ア
32 ディポカインとの関連を示す報告はあるが、POD の設定に用いることは困難
33 である。

1
2 **d. 発達への影響**

3 PFAS への胎児期ばく露による発達への影響については、精神神経発達、認
4 知機能 (IQ) 及び ADHD や自閉症などとの関連が報告されているが、結果及
5 び量反応関係に一貫性がない。北海道スタディにおいては、札幌コホートでは
6 6 か月の女児において PFOA による精神発達と負の関連が認められた
7 (Goudarzi et al. 2016)。また、北海道コホートにおいて PFOS は 8 歳児
8 ADHD-RS を用いた 80%値カットオフ以上になるリスクを下げる負の関連が
9 認められたが、甲状腺ホルモン類の媒介因子としての寄与は低い結果であった
10 (Itoh et al, 2022)。

11
12 **e. 妊孕性、生殖への影響**

13 妊孕性及び不妊についてはメタアナリシスが報告されており (Gao et al.
14 2021) PFOA 及び PFOS とともに受胎確率の低下、不妊のリスク増加が報告さ
15 れている。非線形モデルで、受胎確率低下の POD は PFOA >10.25 ng/mL、
16 PFOS 42.75 ng/mL、不妊リスク増加は PFOA 11.7 ng/mL、PFOS 45 ng/mL
17 と著者らは求めている。論文の限界として、男性側の因子が検討されていない
18 こと及びデータ統合時の不均一性がある。さらに、いずれも出生コホートデー
19 タであるため、妊娠しなかった集団が含まれていないことがある。

20
21 **f. その他**

22 ばく露との関連として、早期の体重キャッチアップ、幼少期の体脂肪率の増
23 加、肝障害の増加、初潮年齢の早期化が報告されているが、いずれも論文数が
24 少ない。札幌コホートでは、胎児期ばく露による PFOA と PI との関連には
25 IGF2 の DNA メチル化率の変化が 21%説明した (Kobayashi et al. 2017)。
26 さらに臍帯血中の網羅的 DNA メチル化との関連を解析した結果、PFOS 及び
27 PFOA と関連する DMRs (differential methylated regions) が見出されて
28 おり、ばく露による児の DNA メチル化が健康アウトカムへの作用機序となる
29 可能性が示されている (Kobayashi et al. 2017、Miura et al. 2018)。

30
31 上述の a~f から、PFOS 及び PFOA とともに胎児期ばく露は質の高い出生コ
32 ホート研究やメタ解析で出生体重を減少させると考えうる各国のデータがあ
33 る。その他のエンドポイントについてはエビデンスが充分でない。

1

2 (3) 生殖・発生のまとめ

【事務局より】

当日のご議論をお願いいたします。

3

4

5

6

7

8

9

1 < 参照 >

- 2 1. Lee C K, Kang S G, Lee J T, Lee S W, Kim J H, Kim D H et al.: Effects of perfluorooctane
3 sulfuric acid on placental PRL-family hormone production and fetal growth retardation in
4 mice. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 401: 165-72
- 5 2. Luebker D J, Case M T, York R G, Moore J A, Hansen K J, and Butenhoff J L: Two-
6 generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in
7 rats. *Toxicology* 2005a; 215: 126-48
- 8 3. Luebker D J, York R G, Hansen K J, Moore J A, and Butenhoff J L: Neonatal mortality
9 from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats:
10 dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology* 2005b;
11 215: 149-69
- 12 4. Lau C, Thibodeaux J R, Hanson R G, Narotsky M G, Rogers J M, Lindstrom A B et al.:
13 Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci*
14 2006; 90: 510-8
- 15 5. Koskela A, Finnilä MA, Korkalainen M, Spulber S, Koponen J, Håkansson H et al.: Effects
16 of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology
17 and bone cell differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2016; 301: 14-21
- 18 6. Song P, Li D, Wang X, and Zhong X: Effects of perfluorooctanoic acid exposure during
19 pregnancy on the reproduction and development of male offspring mice. *Andrologia* 2018;
20 50: e13059
- 21 7. Li D, Song P, Liu L, and Wang X: Perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy alters
22 the apoptosis of uterine cells in pregnant mice. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11: 5602-11
- 23 8. Macon M B, Villanueva L R, Tatum-Gibbs K, Zehr R D, Strynar M J, Stanko J P et al.:
24 Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects
25 and internal dosimetry. *Toxicol Sci* 2011; 122: 134-45
- 26 9. White S S, Stanko J P, Kato K, Calafat A M, Hines E P, and Fenton S E: Gestational and
27 chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in
28 three generations of CD-1 mice. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1070-6
- 29 10. Tucker D K, Macon M B, Strynar M J, Dagnino S, Andersen E, and Fenton S E: The
30 mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following
31 perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure. *Reprod Toxicol* 2015; 54: 26-36
- 32 11. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water Health
33 Advisory for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) 2016a

- 1 12. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). Drinking Water Health
2 Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) 2016b
- 3 13. FSANZ: (Food Standards Australia New Zealand). Hazard assessment report –
4 Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), Perfluorooctanoic Acid (PFOA), Perfluorohexane
5 Sulfonate (PFHxS) 2017
- 6 14. ATSDR: (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). Toxicological Profile for
7 Perfluoroalkyls. Released May 2021. Last Updated March 2020. 2021
- 8 15. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K et al.: Correlations between
9 prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health
10 Perspect* 2009; 117: 660-7
- 11 16. Kishi R, Nakajima T, Goudarzi H, Kobayashi S, Sasaki S, Okada E et al.: The Association
12 of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-
13 Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their
14 Offspring: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 1038-45
- 15 17. Itoh S, Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Goudarzi H, Sasaki S et al.: Association of
16 perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord
17 blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environ Int* 2016; 94:
18 51-59
- 19 18. Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, Sasaki S, Kobayashi S, Miyashita C et al.: Prenatal
20 exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: The
21 Hokkaido Study. *Sci Total Environ* 2016; 541: 1002-10
- 22 19. Goudarzi H, Araki A, Itoh S, Sasaki S, Miyashita C, Mitsui T et al.: The Association of
23 Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Glucocorticoid and Androgenic
24 Hormones in Cord Blood Samples: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect* 2017;
25 125: 111-18
- 26 20. Minatoya M, Itoh S, Miyashita C, Araki A, Sasaki S, Miura R et al.: Association of prenatal
27 exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines and birth size: The
28 Hokkaido Study on environment and children's health. *Environ Res* 2017; 156: 175-82
- 29 21. Kobayashi S, Azumi K, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Effects of
30 prenatal perfluoroalkyl acid exposure on cord blood IGF2/H19 methylation and ponderal
31 index: The Hokkaido Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2017; 27: 251-59
- 32 22. Miura R, Araki A, Miyashita C, Kobayashi S, Kobayashi S, Wang S L et al.: An epigenome-
33 wide study of cord blood DNA methylations in relation to prenatal perfluoroalkyl substance

- 1 exposure: The Hokkaido study. *Environ Int* 2018; 115: 21-28
- 2 23. Kobayashi S, Sata F, Goudarzi H, Araki A, Miyashita C, Sasaki S et al.: Associations
3 among perfluorooctanesulfonic/perfluorooctanoic acid levels, nuclear receptor gene
4 polymorphisms, and lipid levels in pregnant women in the Hokkaido study. *Sci Rep* 2021;
5 11: 9994
- 6 24. Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Itoh S, Goudarzi H et al.: Associations
7 among maternal perfluoroalkyl substance levels, fetal sex-hormone enzymatic gene
8 polymorphisms, and fetal sex hormone levels in the Hokkaido study. *Reprod Toxicol* 2021;
9 105: 221-31
- 10 25. Kobayashi S, Sata F, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Goudarzi H, Iwasaki Y et al.:
11 Relationships between maternal perfluoroalkyl substance levels, polymorphisms of
12 receptor genes, and adverse birth outcomes in the Hokkaido birth cohort study, Japan.
13 *Reprod Toxicol* 2022; 107: 112-22
- 14 26. Kashino I, Sasaki S, Okada E, Matsuura H, Goudarzi H, Miyashita C et al.: Prenatal
15 exposure to 11 perfluoroalkyl substances and fetal growth: A large-scale, prospective
16 birth cohort study. *Environ Int* 2020; 136: 105355
- 17 27. Itoh S, Yamazaki K, Suyama S, Ikeda-Araki A, Miyashita C, Ait Bamai Y et al.: The
18 association between prenatal perfluoroalkyl substance exposure and symptoms of
19 attention-deficit/hyperactivity disorder in 8-year-old children and the mediating role of
20 thyroid hormones in the Hokkaido study. *Environ Int* 2022; 159: 107026
- 21 28. Nishimura Y, Moriya K, Kobayashi S, Ikeda-Araki A, Sata F, Mitsui T et al.: Association of
22 exposure to prenatal perfluoroalkyl substances and estrogen receptor 1 polymorphisms
23 with the second to fourth digit ratio in school-aged children: The Hokkaido study. *Reprod*
24 *Toxicol* 2022; 109: 10-18
- 25 29. Darrow L A, Stein C R, and Steenland K: Serum perfluorooctanoic acid and
26 perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio
27 Valley, 2005-2010. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1207-13
- 28 30. Starling A P, Adgate J L, Hamman R F, Kechris K, Calafat A M, Ye X et al.: Perfluoroalkyl
29 Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining
30 Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study. *Environ Health*
31 *Perspect* 2017; 125: 067016
- 32 31. Sagiv S K, Rifas-Shiman S L, Fleisch A F, Webster T F, Calafat A M, Ye X et al.: Early-
33 Pregnancy Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes in

1 Project Viva: Confounded by Pregnancy Hemodynamics? *Am J Epidemiol* 2018; 187:
2 793-802

3 32. Wikström S, Lin P I, Lindh C H, Shu H, and Bornehag C G: Maternal serum levels of
4 perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight. *Pediatr Res*
5 2020; 87: 1093-99

6 33. Govarts E, Remy S, Bruckers L, Den Hond E, Sioen I, Nelen V et al.: Combined Effects
7 of Prenatal Exposures to Environmental Chemicals on Birth Weight. *Int J Environ Res*
8 *Public Health* 2016; 13

9 34. Halldorsson T I, Rytter D, Haug L S, Bech B H, Danielsen I, Becher G et al.: Prenatal
10 exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective
11 cohort study. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 668-73

12 35. Chu C, Zhou Y, Li Q Q, Bloom M S, Lin S, Yu Y J et al.: Are perfluorooctane sulfonate
13 alternatives safer? New insights from a birth cohort study. *Environ Int* 2020; 135: 105365

14 36. Yao Q, Gao Y, Zhang Y, Qin K, Liew Z, and Tian Y: Associations of paternal and maternal
15 per- and polyfluoroalkyl substances exposure with cord serum reproductive hormones,
16 placental steroidogenic enzyme and birth weight. *Chemosphere* 2021; 285: 131521

17 37. Matilla-Santander N, Valvi D, Lopez-Espinosa M J, Manzano-Salgado C B, Ballester F,
18 Ibarluzea J et al.: Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Metabolic Outcomes in
19 Pregnant Women: Evidence from the Spanish INMA Birth Cohorts. *Environ Health*
20 *Perspect* 2017; 125: 117004

21 38. Yu G, Jin M, Huang Y, Aimuzi R, Zheng T, Nian M et al.: Environmental exposure to
22 perfluoroalkyl substances in early pregnancy, maternal glucose homeostasis and the risk
23 of gestational diabetes: A prospective cohort study. *Environ Int* 2021; 156: 106621

24 39. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT
25 Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for
26 Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water 2023a

27 40. U.S.EPA: (United States Environmental Protection Agency). PUBLIC COMMENT DRAFT
28 Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for
29 Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water 2023b
30