

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有意な減少が観察された。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

1 0.1 mg/kg TAD 以上で T 細胞サブポピュレーションが有意に変化した。
2 SRBC に対する PFC 反応は、雄マウスでは 0.05 mg/kg TAD 以上、雌マウ
3 スでは 0.5 mg/kg TAD 以上で抑制された。血清トリニトロフェニル
4 (TNP) 特異的 IgM 力価は、TNP-LPS (リポ多糖) 感作後の PFOS ばく
5 露 (21 日間投与、0.334 mg/kg 体重/日) によって 62%低下した。T 細胞
6 依存的 SRBC と T 細胞非依存的 TNP-LPS の両方の抗原で IgM 産生が抑
7 制された。PFC 反応抑制に基づく LOEL は、雄で 0.05 mg/kg TAD (ED_{50}
8 = 0.021 mg/kg TAD)、雌で 0.5 mg/kg TAD (ED_{50} = 0.59 mg/kg TAD) と
9 算出された (Peden-Adams et al. 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
12 塩：純度 98%以上) を 60 日間経口投与 (0、0.5、5、25、50、125 mg/kg
13 TAD) した結果、リンパ球増殖の抑制 (50 mg/kg TAD 以上) 及び NK 細
14 胞活性の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
15 5 mg/kg TAD 以上で抑制された。PFC 反応抑制に基づき、PFOS を 60 日
16 間ばく露した雄マウスの NOAEL は 0.5 mg/kg TAD、LOAEL は 5 mg/kg
17 TAD と算出された。これらの用量での血清 PFOS 濃度は、それぞれ 0.674
18 ± 0.166 及び 7.132 ± 1.039 mg/L であった (Dong et al. 2009) (参照 3)。

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。2 次多項式モデルを用いた解析の結
26 果、BMD は 3.06 mg/kg 体重/日、BMDL 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、
32 SRBC 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
33 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

1 が観察された。マウスでは、10 mg/kg 体重/日以上で、末梢血中の好中球
2 と単球数の増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
3 重量の増加、血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
4 トレスが観察された。また、10 mg/kg 体重/日以上では、IgM 抗体産生の
5 減少、脾臓及び胸腺の重量と細胞数の減少、胸腺及び脾臓のリンパ組織の
6 減少や萎縮が観察されたが、これらの免疫所見は、全身毒性及びストレス
7 に対する二次反応であると考えられた。本結果及び他の知見から、著者ら
8 は免疫応答低下の NOAEL を 1~2 mg/kg 体重/日と示している (Loveless
9 et al. 2008) (参照 5)。

10 11 ② 炎症の亢進 (免疫促進)

12 a. 文献情報

13 (a) PFOS

14 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
15 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、
16 C57BL/6 マウス (雄、各群 6 匹) に PFOS を、60 日間経口投与した (0、
17 0.0083、0.0167、0.0833、0.4167、0.8333、2.0833 mg/kg 体重/日 (0、
18 0.5、1、5、25、50、125 mg/kg TAD)。その結果、1 mg/kg TAD 以上で
19 腹腔マ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
20 の IL-1 β 産生 (*ex vivo*) の増加がみられた。さらに、腹腔マクロファ
21 ジ (25 又は 50 mg/kg TAD 以上) 及び脾臓マクロファージ (50 又は 125
22 mg/kg TAD 以上) は、*in vitro* のリポ多糖 (LPS) 刺激の有無に関わらず
23 炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 産生の有意な増加を示し、
24 *in vivo* の LPS 刺激でも類似の傾向がみられた。25 又は 50 mg/kg TAD 以
25 上では、脾臓の炎症性サイトカイン遺伝子及びがん原遺伝子 *c-myc* の発現
26 増加を認めた。また、LPS による刺激応答で観察された炎症性サイトカイ
27 ンの血清中濃度は、125 mg/kg TAD の PFOS ばく露によって大幅に上昇
28 した (Dong et al. 2012) (参照 6)。

29 30 (b) PFOA

31 ICR マウス (雄、各群 10 匹) に PFOA (アンモニウム塩：純度 98%以
32 上) を 21 日間飲水投与 (0、2、10、50、250 mg/L) した結果、脾臓で
33 は、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

1 球の増加が観察された。また、250 mg/L で白脾髄のリンパ球の過形成は増
2 加したが、赤脾髄に大きな変化はみられなかった。一方、胸腺では、250
3 mg/L 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
4 パ球は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で
5 ある 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-
6 myc の発現量が増加した。脾臓における IL-1 β 遺伝子発現と CD4⁺CD8⁻ T
7 細胞数の増加は 50、250 mg/L 群で、TNF- α 、IL-6 及び c-myc の発現増
8 加は 250 mg/L 群で、胸腺における c-myc の発現増加は 50、250 mg/L 群
9 でそれぞれ有意であった (Son et al. 2009) (参照 7)。

10
11 毒性試験として、PFOA (純度 96%以上) を BALB/c マウス (雌、各 5
12 ~15 群) に 4 日間経皮投与 (耳介塗布) (0、0.01、0.1、0.25、0.5、1、
13 1.5% (0~50 mg/kg))、過敏症試験として、PFOA を BALB/c マウス
14 (雌、各群 5 匹) に 4 日間経皮投与 (0、0.5、0.75、1.0、1.5% (0~50
15 mg/kg)) し、1 日目と 10 日目に 7.5 μ g の卵アルブミン (OVA) と 2.0 mg
16 のカリウムミョウバン (ALUM) を腹腔内注射した。さらに、気道過敏性
17 評価では、上記過敏症試験のマウスに対して、19 日目と 26 日目に咽頭吸
18 引により 250 μ g の OVA を吸引させた。その結果、OVA のみの対照群と比
19 較して、脾臓細胞充実度 (Spleen cellularity) 減少 (0.5%以上) 及び脾臓
20 重量減少 (0.5%以上)、胸腺重量減少 (0.75%以上) 及び胸腺細胞充実度
21 (Thymus cellularity) 減少 (1.0%以上)、血清総 IgE 濃度増加 (0.75%以
22 上) 及び血清 OVA 特異的 IgE 濃度増加 (0.75%以上) が有意に観察され
23 た。また、気道過敏性評価では、B220⁺脾臓細胞減少 (1.0%以上)、血清総
24 IgE と OVA 特異的 IgE の増加傾向が認められ、間質、気管支周囲、血管
25 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壊
26 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、
27 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
28 唆された (Fairley et al. 2007) (参照 8)。

29

1 ③ リンパ組織変化

2 a. 文献情報

3 (a) PFOS

4 SD ラット（6～8 週齢の雌雄、各群 10 匹）に PFOS（純度 96%以上）
5 を 28 日間強制経口投与（0、0.312、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg 体重/
6 日）した結果、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
7 の増加が観察され、骨髄の低細胞化は雄で 1.25 mg/kg 体重/日群から、雌
8 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
9 重/日群から有意差が認められた（NTP 2022）（参照 9）。

10
11 ④ 免疫（動物試験）のまとめ

12 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、動物試験の 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。

13 EPA（2023, Draft）は、PFOS について、Zhong ら（2016）の生後 4 週齢
14 の雄仔の SRBC に対する PFC 反応低下の BMDL（3.3 mg/L）から PFOS の
15 POD_{HED} を求め（ 5.32×10^{-4} mg/kg 体重/日）、このデータから Candidate RfD
16 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
17 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
18 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
19 ていることを理由に POD 候補に選択している。

20 また、EPA（2023, Draft）は PFOA について、Dewitt ら（2008）のデー
21 タの BMDL（18.2 mg/L）から PFOA の POD_{HED} を求め（ 2.18×10^{-3} mg/kg 体
22 重/日）、Candidate RfD を算出した（ 7×10^{-6} mg/kg 体重/日）。Loveless ら
23 （2008）のデータの BMDL（57.6 mg/L）から POD_{HED} を求めた（ 6.91×10^{-3}
24 mg/kg/day）。EPA では、Dewitt ら（2008）と Loveless ら（2008）の IgM
25 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
26 一致すると評価し POD 候補として選択している。

27 （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
28 すると、免疫応答の低下が認められた。PFOS の LOEL は 0.05 mg/kg TAD
29 （0.0017 mg/kg 体重/日）（Peden-Adams et al. 2008）、PFOA の BMDL は

1 18.2 mg/L (Dewitt et al. 2008) であった。また、PFOS の妊娠マウスへの投
2 与による仔の免疫応答低下の BMDL は 3.3 mg/L であった (Zhong et al. 2016)。

3 4 b. 炎症の亢進 (免疫促進)

5 (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
6 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。
7 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)
8 の LOAEL は 5 mg/kg TAD (0.0833 mg/kg 体重/日) (Dong et al. 2012)、
9 PFOA の免疫促進 (脾臓 IL-1 β 遺伝子発現の増加) の LOAEL は 50 mg/L (Son
10 et al. 2009) であった。

11 12 c. リンパ組織変化

13 EPA (2023, Draft) は、PFOS について、NTP (2019) のラット脾臓髄外
14 造血の BMDL (雄 9.59 mg/L、雌 2.27 mg/L) から PFOS の POD_{HED} を求め
15 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
16 タから算出された Candidate RfD は 1×10^{-6} mg/kg 体重/日であった。EPA
17 (2023, Draft) では、雌雄ともに病理組織学的変化が確認されており、骨髄低
18 細胞化の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
19 することから POD 候補に選択している。

20 (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、
21 脾臓の髄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
22 2.27 mg/L であった (NTP 2019)。ラット、マウスにおける免疫組織の障害は、
23 (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。

24
25 上述の a~c から、PFOS 及び PFOA とともに、経口投与により SRBC に対
26 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。これらの免疫
27 抑制を示唆する報告は複数認められた。一方で、PFOS 及び PFOA の経口投
28 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ギー反
29 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。また免疫組織にお
30 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、PFOS 及び
31 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修飾する可
32 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いった免疫抑
33 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があることか

1 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ある。しかしな
2 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き起こす高用量
3 群のみで影響が検出されているケースもあることから、動物試験データの評価
4 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挿するだけのデー
5 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れるかどうかの検証
6 やメカニズム解析など、試験的研究の進展が求められる。PFHxS については
7 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、今後の研究が必要で
8 あると考えられる。

9 10 (2) 疫学

11 ①文献情報

12 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
13 年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
14 の血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDA) 濃度と子ども
15 の 5 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
16 た。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
17 に採取され、血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の幾何平均値 (25%ile
18 値、75%ile 値) は、妊婦については PFOS で 27.3 (23.2、33.1) ng/mL、
19 PFOA で 3.20 (2.56、4.01) ng/mL、PFHxS で 4.41 (2.56、8.43)
20 ng/mL、5 歳児については PFOS で 16.7 (13.5、21.1) ng/mL、PFOA で
21 4.06 (3.33、4.96) ng/mL、PFHxS で 0.63 (0.45、0.88) ng/mL であっ
22 た。血清 PFAS 濃度及び抗体価を Log で変換して重回帰モデルで解析 (年齢
23 及び性別で調整) したところ、妊婦の血清 PFOS は 5 歳時ワクチン接種前の
24 ジフテリア抗体濃度と強い負の関連を示し、ばく露濃度が 2 倍になるとジフ
25 テリア抗体濃度の差は -39% (95%CI : -55~-17%) であった。また、子ど
26 もの 5 歳時の PFOS 及び PFOA 濃度が 2 倍になった時の 7 歳時 (386 名)
27 における破傷風抗体及びジフテリア抗体の臨床的保護レベル 0.1 IU/mL を下
28 回るオッズ比 (年齢、性別、7 歳時のワクチンの種類で調整) を算出したと
29 ころ、破傷風抗体の臨床的保護レベルを下回るオッズ比は PFOS で 2.61
30 (95%CI : 0.77~8.92、p=0.1245)、PFOA で 4.20 (95%CI : 1.54~11.44、
31 p=0.0065)、ジフテリア抗体の臨床的保護レベルを下回るオッズ比は PFOS
32 で 2.38 (95%CI : 0.89~6.35、p=0.0820)、PFOA で 3.27 (95%CI : 1.43~
33 7.51、p=0.0057) であった (Grandjean et al. 2012) (参照 10)。

1
2 また、上述の Grandjean ら (2012) と同じコホートにおいて、1997～
3 2000 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
4 時及び 13 歳時の血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFNA 及び PFDA) 濃度とジ
5 フテリア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
6 の抗体濃度について重回帰分析 (年齢及び性別で調整) したところ、ジフテ
7 リア抗体濃度は、13 歳及び 7 歳の PFAS 濃度が高いと低下する傾向がみら
8 れ、統計的に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
9 来歴のない集団 (519 名) において、PFOA へのばく露量が 2 倍になると抗
10 体濃度差は-25.3% (95% CI : -42.5~-3.0、p=0.029) であった。また、間
11 接影響 (Indirect effect) 及び全体影響 (Total effect) について構造方程式
12 モデルで解析 (年齢及び性別で調整) した場合も同様の傾向がみられ、特に
13 救急外来歴のない集団 (519 名) においては、統計的に有意な減少傾向がみ
14 られた (PFOS Indirect : -38.2% (95% CI : -47.9~-13.3、p=0.002)、
15 PFOA Indirect : -19.8% (95% CI : -35.4~-0.5、p=0.045)、PFHxS
16 Indirect : -16.2% (95% CI : -29.3~-0.6、p=0.042))。一方、破傷風抗体
17 濃度については、明確な関連はみられなかった (Grandjean et al. 2017a)
18 (参照 11)。

19
20 さらに、同じコホート研究において 2007～2009 年 (Cohort 5) に子ども
21 が生まれた 490 名の母子ペア (母親の妊娠時年齢中央値 : 30.6 歳) を対象
22 に、子どもの出生時 (At birth)、18 か月目及び 5 歳時の血清 PFAS
23 (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び PFDA) 濃度と 5 歳時の破傷風及び
24 ジフテリアの抗体価の関連について調査された。子どもの出生時血清 PFAS
25 濃度は、出産予定日約 2 週間後 (about two weeks after the expected term
26 date) に採取された母親の血液の血清 PFAS 濃度 (487 名分) で代替され、
27 血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、
28 PFOS で 8.26 (6.22、10.71) ng/mL、PFOA で 1.40 (0.95、1.95)
29 ng/mL、PFHxS で 0.20 (0.13、0.31) ng/mL であった (Timmermann et
30 al. 2017 より引用)。子どもの 5 歳時の血液はワクチン接種前に採取され、血
31 清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、18 か月
32 時点 (275 名分) では PFOS で 7.1 (4.5、10.0) ng/mL、PFOA で 4.7
33 (3.5、6.3) ng/mL、PFHxS で 0.2 (0.1、0.4) ng/mL、5 歳時点 (349 名

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

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
20 リア抗体濃度に関する血清 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA 及び
21 PFDA) 濃度の BMD と BMDL が算出された。(Grandjean and Budtz-
22 Jørgensen 2013) (参照 13)。

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

1 ア ($r = 0.23$) に対するワクチン抗体濃度との間には、有意な負の関連がみら
2 れたが PFOS については有意な関連はみられなかった。また、ワクチン抗原特
3 異的な T 細胞からの IFN- γ 低下がみられた (Abraham et al. 2020) (参照
4 14)。

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
6 study 及び IVAAQ cohort study) の片方又は両方に参加している 7~12 歳の
7 子ども 338 名を対象とした横断研究において、血清 PFAS (PFHxS、
8 PFHpS、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA 及び PFUnDA) 濃度と破傷風及び
9 ジフテリアの抗体濃度の関連が調査された。血清 PFOS、PFOA 及び
10 PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 8.68 (6.52、12.23)
11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PFOA で 2.28 (1.89、2.88) $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、PFHxS で 0.69 (0.54、
12 0.93) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。交絡因子 (授乳期間及び居住地) の情報が得られた
13 314 名のデータについて、血清 PFAS 濃度を Log 10 で変換して線形回帰モ
14 デル (上記の交絡因子で調整) により解析を行ったところ、血清の PFAS 濃
15 度とジフテリア及び破傷風の抗体濃度の間に負の関連の傾向がみられたが、
16 有意差はみられなかった。破傷風及びジフテリアの予防接種歴が不明な子供
17 を除外した 169 名について解析を行ったところ、PFHxS 及び PFOS の血清
18 濃度が 1 ng/mL 増加するごとに、ジフテリア抗体濃度はそれぞれ 78%
19 (95%CI : 25~94) 及び 9% (95% CI : 2~16) 減少することが示された。
20 破傷風抗体については有意な関連はみられなかった (Timmerman et al.
21 2022) (参照 15)。

22
23 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
24 2 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 :
25 29.3 ± 3.8 歳) を対象に、出生時の胎児臍帯血漿 PFAS (PFOS、PFOA、
26 PFNA、PFDA、PFUA、PFDoA、PFHxS 及び PFBS) 濃度と子どものアト
27 ピー性皮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
28 ン、12 か月及び 24 か月目は対面により、食事、住環境及び喫煙環境につい
29 て調査された。臍帯血漿 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (範囲)
30 は、PFOS で 2.48 (0.39~65.61) ng/mL 、PFOA で 6.98 (<0.09~29.97)
31 ng/mL 、PFHxS で 0.16 (0.05~0.85) ng/mL であった。自然対数に変換し
32 て多重ロジスティック回帰 (母親の年齢・妊娠前 BMI・妊娠週数、子供の出
33 生体重、両親の教育歴、出産数、分娩様式、家族のアレルギーの有無、子供

1 の性別、家庭収入、母親の民族性、父親の喫煙の有無及び授乳の有無で調
2 整) を用いて解析した結果、女兒では PFOA の濃度増加は、アトピー性皮膚
3 炎のリスクと関連し、その対応リスクの AOR は 2.07 (95%CI : 1.13~
4 3.80) であり、また、PFHxS では、最低四分位と比較した最高四分位がアト
5 ピー性皮膚炎と有意に関連し、その AOR は 2.30 (95%CI : 1.03~5.15) で
6 あった。一方、男児では有意な関連はみられなかった (Chen et al. 2018)
7 (参照 16)。

8
9 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
10 息患者 231 名、非喘息者 225 名) において、血清 PFAS (PFOS、PFOA、
11 PFBS、PFDA、PFDoA、PFHxA、PFHxS、PFNA、PFTA) 濃度と喘息リ
12 スクについて調査された。血清 PFOS、PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値
13 (25%ile、75%ile) は PFOS で 28.9 (14.1、43.0) ng/mL、PFOA で 0.5
14 (0.4、1.3) ng/mL、PFHxS で 1.3 (0.6、2.8) ng/mL であった。重回帰モ
15 デル (年齢、性別、BMI、両親の教育歴、間接喫煙 (Environmental
16 Tobacco Smoke : ETS) の有無及び調査月で調整) を用いて解析を行ったと
17 ころ、PFOS (Q1 vs Q4 Adjusted OR 2.63 (95%CI : 1.48~4.69))、PFOA
18 (Q1 vs Q4 Adjusted OR 4.05 (95%CI : 2.21~7.42))、及び PFHxS (Q1
19 vs Q4 Adjusted OR 3.83 (95%CI : 2.11~6.93)) において喘息リスクとの間
20 に正の関連がみられた。また、PFOS では喘息重症度スコアと正の関連 (p
21 for trend = 0.045) がみられた (Dong et al. 2013) (参照 17)。

22
23 北海道スタディにおける北海道コホートに参加した 343 名の母子ペア (母
24 親の平均妊娠時年齢 : 31.3±4.4 歳) を対象に、妊婦の血清 PFAS (PFOS 及
25 び 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
26 アレルギーリスク (食物アレルギー、湿疹及び喘鳴) 及び感染症リスク (中
27 耳炎) 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、
28 血清 PFOS 及び PFOA 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は PFOS で 5.2
29 (3.4、7.2) ng/mL、PFOA で 1.3 (0.8、1.7) ng/mL であった。1 次、2 次
30 及び 3 次多項式回帰により解析 (母親の妊娠時年齢・アレルギー歴、家から
31 高速道路までの距離、子どもの性別 (男女別の解析では除外)、出産歴、出産
32 季節、血液採取時期で調整) した結果、3 次多項式解析では女兒 (128 名)
33 において血清 PFOA 濃度と臍帯血血清 IgE 濃度の低下の間に関連がみられた

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

9
10 2003~2009 年に北海道コホートへ参加した者のうち 2,063 組の母子ペア
11 を対象に、母親の血漿 PFAS (PFHxS、PFHxA、PFHpA、PFOS、
12 PFOA、PFNA、PNDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA、PFTeDA) 濃度
13 とアレルギー疾患 (湿疹、喘鳴及びアレルギー性鼻結膜炎) の関連について
14 調査された。母親の血液は妊娠 28~30 週目に採取され、血漿 PFOS、PFOA
15 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 5.02 (3.71、
16 6.83) ng/mL、PFOA で 2.01 (1.31、3.26) ng/mL、PFHxS で 0.296
17 (0.222、0.395) ng/mL であった。ロジスティック回帰解析 (母親の妊娠時
18 年齢・教育歴、父親のアレルギー歴、子どもの性別 (男女別解析では除外)、
19 母乳哺育期間、出産回数で調整) を行った結果、女兒において母親の血漿
20 PFOA 濃度の第 1 四分位群 (<0.2~1.31 ng/mL) に対する第 4 四分位群
21 (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 0.64
22 (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。ま
23 た、PFOS 及び PFHxS については明確な関連はみられなかった。(Okada et
24 al. 2014) (参照 19)。

25
26 また、上記の Okada ら (2014) と同様に北海道コホートに参加した 1,558
27 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 : 31.1
28 ±4.4 歳) を対象に、母親の妊娠時血漿 PFAS (PFOS、PFOA、PFHxS、
29 PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFTrDA) 濃度と子どもの 4 歳まで
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
31 れた。母親の血液は妊娠 28~32 週目に採取され、血漿 PFOS、PFOA 及び
32 PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 4.925 (3.667、
33 6.654) ng/mL、PFOA で 2.013 (1.314、3.346) ng/mL、PFHxS で 0.296

1 (0.221、0.395) ng/mL であった。アレルギー疾患の確認は International
2 Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) フェーズ 3 質問票に
3 て実施した。ロジスティック回帰解析 (母親の妊娠中年齢・教育歴、両親の
4 アレルギー歴、出産回数、母乳哺育期間、保育所の利用有無、間接喫煙の有
5 無及び子供の性別 (男女別の解析では除外) で調整) したところ、母親の血
6 清 PFHxS 濃度の第 1 四分位群 (<0.2~0.221 ng/mL) に対する第 4 四分位
7 群 (0.395~3.386 ng/mL) の喘鳴リスクのオッズ比が有意に減少した (Q4
8 vs. Q1 OR 0.728 (95%CI : 0.497~1.06)、p for trend = 0.038)。PFHxS と
9 その他のアレルギー及びアレルギー全体との明確な関連はみられなかった。
10 PFOS 及び PFOA についてはアレルギーとの明確な関連はみられなかった
11 (Goudarzi et al. 2016) (参照 20)。

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

25
26 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
27 妊婦時血液採取と子ども (7 歳時点) へのアンケートに協力した 2,689 組の
28 母子ペア (母親の平均出産年齢 : 31.0±4.4 歳) を対象に、妊娠時血漿 PFAS
29 (PFOS、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDODA、PFTrDA、
30 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
31 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、
32 PFOA 及び PFHxS 濃度の中央値 (25%ile、75%ile) は、PFOS で 5.12
33 (3.75、7.02) ng/mL、PFOA で 1.94 (1.30、2.95) ng/mL、PFHxS で

1 0.30 (0.22、0.41) ng/mLであった。一般化推定方程式 (GEE) モデルを用
2 いて解析 (子供の性別、出産回数、母親の出産年齢・妊娠中喫煙の有無・妊
3 娠前 BMI、妊娠中の年間家計収入で調整) したところ、PFOA (RR 0.85
4 (95%CI : 0.77~0.94、p=0.001)) 及び PFOS (RR 0.86 (95%CI : 0.76~
5 0.98、p=0.020)) と湿疹の間に負の関連がみられた。また、妊娠時血漿
6 PFAS 濃度と子の 7 歳までにおける感染症の発症リスクについてロジスティ
7 ック回帰解析 (性別、出産年齢、出産歴、妊娠前 BMI、妊娠中の年間家計収
8 入、授乳期間、兄弟の有無 (兄弟有無別の解析では除外) で調整) を行った
9 ところ、PFOA (OR 1.17 (95%CI : 1.01~1.37、p=0.043)) と肺炎の間に
10 正の関連が、PFOS と RS ウイルス感染症 (OR 0.72 (95%CI : 0.56~0.91、
11 p=0.007)) の間に負の関連がみられた。一方、四分位ごとに解析した結果、
12 非分類解析でみられなかった傾向として、兄弟のいない子どものみで PFOA
13 と RS ウイルス感染症 (p trend=0.038) の間で正の関連がみられたとしてい
14 る (Ait Bamai et al. 2020) (参照 22)。

15 16 ②海外・国際機関の評価概要

17 EPA (2021, Draft) は、Grandjean ら (2012、2017a、2017b) 及び Budtz-
18 Jørgensen と Grandjean (2018) の報告から、PFOS の子どもの血清抗ジフ
19 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
20 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
21 している。

22 その後、EPA (2023, Draft) は、BMR の変更 (2021 年 : 5%、2023 年 :
23 1/2 SD) により血清濃度としての POD (mg/L) が変更された。その結果、
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
25 る BMDL_{0.5SD} を、Budtz-Jørgensen と Grandjean (2018) の報告から 3.47
26 ng/mL 及び 3.32 ng/mL を POD として算出している。

27 EFSA (2018) は、Grandjean ら (2012) の報告から、PFOS の子どもへの
28 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
29 ng/mL と算出している。その後、EFSA (2020) は、Abraham ら (2020) の
30 PFOS 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
31 をもとに、PFOS、PFOA、PFHxS 及び PFNA の合計として BMDL₁₀ を 17.5
32 ng/mL と算出している。

33 FSANZ (2021) は、PFAS の血中濃度とワクチン反応低下、感染症に対す

1 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
2 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
3 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
4 ないとしている。

6 ③免疫（疫学）のまとめ

7 海外の機関の評価を検討すると、機関によりエビデンスの評価が一致してい
8 ないこと、**BMD** 等を算出している場合に、ジフテリアや破傷風の抗体価をエン
9 ドポイントに限定して評価を進めていることが判明した。そこで、海外の機
10 関での評価後に発表された新たな文献を見直すこととした。まず、**PubMed** を
11 用いて期間を限定せずに検索を行ったところ、**178** 文献が該当した。そこから、
12 動物試験や測定法に関する文献などを除外した **56** 文献を抽出した。さらに、
13 文献の公表年が **2021** 年以降の文献に限定し、対象者数が著しく少ない文献や
14 エンドポイントがサイトカイン等の文献を除外した **10** 文献についてまとめた。

15 また、海外の機関の評価で採用された文献は、フェロー諸島からの報告がほ
16 とんどであった。それらの文献で報告されたばく露レベルは、今回引用した北
17 海道スタディで報告されている日本のばく露レベルと適合せず、**PFOS** では日
18 本人の **3** 倍、**PFOA** でも **2** 倍高い。フェロー諸島でも近年は **PFAS** のばく露
19 源と考えられる鯨肉などの摂食は減少しているため、ばく露レベルが低下して
20 いるものの、評価機関で **BMD** 算出のために採用された文献は日本人のばく露
21 レベルよりも高い。そこで、日本で実施された疫学研究について、公表期間を
22 限定せずに改めて見直すこととした。

23 a. ワクチン接種後の抗体価

24 10 文献のうち、小児又は成人における血中 **PFAS** と抗体価との関連を報告
25 した **5** 文献が特定された。その中でもワクチン接種後の抗体価に関する報告
26 は **4** 文献（うち **1** 本は **Review** 文献）であった。

27 グリーンランドの **7~12** 歳の小児 **338** 名を対象とした横断研究では、血清
28 中 **PFOS**、**PFHxS**、**PFNA** 及び **PFDA** 濃度とジフテリア抗体価を調査し
29 た。グリーンランドでは、通常、小児が **3** か月、**5** か月、**12** か月、**5** 歳の時
30 期にジフテリアワクチンを接種している。**PFHxS** 及び **PFOS** の血清濃度が
31 **1 ng/mL** 増加するごとに、ジフテリア抗体価はそれぞれ **78%** (**95%CI : 25~**
32 **94**) 及び **9%** (**95%CI : 2~16**) 減少することが示された。また、これら **4** 種
33

1 類の PFAS ばく露は、感染防御レベルのジフテリア抗体価の保有率の低下と
2 関連することが報告された (Timmerman et al. 2022)。

3 米国にて、PFOS、PFOA、及び PFHxS を製造していた施設で働く従業員
4 と退職者 (415 名) を対象に、SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価 (S 抗
5 原に対する IgG 抗体価と中和抗体価) を調べた研究が報告されている。採血
6 は登録時と登録後 5~6 週の 2 時点で行っているが、ワクチン接種後の経過
7 時間が様々であったため、接種後経過時間を説明変数に含む線形混合効果モ
8 デルによる評価を行った。登録時の血清で測定した PFOS 濃度が 14.5
9 ng/mL (四分位範囲) 増加するごとに、ワクチン接種後の IgG 抗体価は
10 3.45% (95%CI : -7.03~0.26) 低下した。すなわち、血清中 PFOS の濃度
11 が高いと IgG 抗体価は低下したが、統計学的に有意ではなかった。中和抗体
12 価についても同じ傾向であった。血清中 PFOA、PFHxS 及び PFNA 濃度と
13 の関連については、PFOS と同様の結果であったが、抗体価低下の程度はよ
14 り小さかった (Porter et al. 2022)。

15 スウェーデンの Ronneby Biomarker Cohort のデータを用いた研究では、
16 20~60 歳の 309 名を対象に、SARS-CoV-2 ワクチン 2 回目接種の 5 週間後及
17 び 6 か月後の抗体価 (S 抗原に対する IgG 抗体価) と、接種前の血清で測定
18 した PFHxS、PFHpS、PFOS、PFOA、PFNA、PFDA 及び PFUnDA 濃度
19 との関連を調べたところ、PFAS ばく露と、SARS-CoV-2 ワクチン接種後抗
20 体価との間に関連は観察されなかった (Andersson et al. 2023)。

21 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
22 すという知見が蓄積されており、この疫学的知見は、動物試験で得られている
23 知見とほぼ一致している。その一方で、過去の文献を含め、ジフテリア抗体価
24 をエンドポイントとしたこれらの報告は横断研究が多く、因果関係を推論す
25 ることは困難である。また、本文献を含めて多くの文献では、他の化学物質の
26 ばく露状況が特殊な集団での結果である。例えば、グリーンランドやフェロー
27 諸島では鯨肉をタンパク源として摂食しており、ダイオキシン類などの残留
28 性有機汚染物質のばく露レベルが我が国と比較しても高い集団である。ダイ
29 オキシン類の濃度が高いと破傷風/ジフテリアの抗体価が低下することが報告
30 されており (Heilmann et al. 2006、Heilmann et al. 2010)、他の残留性有機
31 汚染物質の影響と PFAS の影響を切り離した解析が求められるがその点に関
32 しては言及されていない。また、特に PFOS は食物連鎖が上位の魚介類の摂
33 取によることが示されている (Haukås et al. 2007)。PFOS の主なばく露源

1 は魚介類の摂取によること、摂取している魚の種類や産地によりばく露レベ
2 ルが異なることもわかっている (Barbo et al. 2023, Berger et al. 2009)。こ
3 のことから、これらの知見を日本人に当てはめて、BMD を算出するには証拠
4 が十分とはいえない。また、海外の評価機関では、ジフテリアや破傷風の抗体
5 価に限定して評価を進めているが、新たな文献を検討したところ、近年は
6 SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価への影響に関する知見も蓄積されつつ
7 ある。SARS-CoV-2 ワクチン接種後の抗体価への影響は負の傾向を示しては
8 いるものの統計学的に有意な影響ではなかった。

9 10 b. 易感染症

11 2本の文献では、血中 PFAS 濃度と感染症発症との関連を報告した研究で
12 ある。アウトカムとして用いられている感染症の種類も感冒症状、気管支炎/
13 肺炎、下痢、感染症による入院歴などさまざまであった。

14 中国の母子 235 組を対象としたコホート研究では、母親の血清中 PFOA、
15 PFOS、PFNA、PFDA、PFUnA、PFHxS、PFDaA、PFBS、PFOSA 及び
16 PFHpA 濃度と、子どもが1歳の時点で質問票により情報収集した過去1年
17 間の感染症の症状(感冒、気管支炎/肺炎、下痢)の有無との関連を調査し
18 た。感染症の症状は、後に診療録で確認した。PFOA 濃度が常用対数単位増
19 加するごとに、下痢のリスクが 4.99 (95%CI : 1.86~13.39) 増加し、
20 PFOA、PFNA 及び PFDA 濃度が 10 倍増加するごとに、下痢の頻度は 97~
21 116%増加した。さらに、子どもが完全母乳で育てられた期間で層別すると、
22 下痢に対する PFAS ばく露の悪影響は、母乳で育てられた子どもにおいてよ
23 り顕著であった。出生前 PFAS ばく露と感冒または気管支炎/肺炎との間には
24 関連は認められなかった (Wang et al. 2022)。

25 デンマークの母子 1,503 組を対象としたコホート研究では、母親の血清中
26 PFAS 濃度と、子どもの4歳までの感染症による入院との関連を調査した。
27 子どもの入院に関するデータは、国が運営する患者レジストリの ICD-10 コ
28 ードにより特定した。感染症による入院を経験した子どもは全体の 26%であ
29 った。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%
30 上昇することが示された (HR 1.23 (95%CI : 1.05~1.44))。血清中 PFOA
31 又は 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
32 27% (HR 1.27 (95%CI : 1.01~1.59) 及び 54% (HR 1.54 (95%CI : 1.11
33 ~2.15)) 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

1 れた。一方、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
2 の関連が観察された (HR 0.55 (95%CI : 0.32~0.95)) (Dalsager et al.
3 2021)。

4 上述のように、PFAS のばく露レベルが高くなると感染症罹患のリスクが
5 高まる傾向を示す報告がある一方、関連がないとする疾患もあり、知見は一
6 貫していない。その理由として、1) 研究間で異なる感染症を対象としている
7 こと、2) サンプルサイズが大きく異なっていること、3) 調整されていない
8 交絡要因が影響している可能性、さらに、4) ばく露レベルの違いなどが影響
9 している可能性などが考えられる。現時点での、PFAS ばく露と感染症発症
10 との関連に関する証拠の重みは、BMD 等を算出するためには不十分である
11 と考えられる。

12 13 c. アレルギー疾患

14 3本の文献は、血中 PFAS 濃度とアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息など
15 の発症との関連を報告した研究である。1本については感染症も併せて検討し
16 ている。

17 デンマークの母子 738 組を対象としたコホート研究では、妊娠中の母体の
18 血漿中 PFOS 及び PFOA 濃度と、子どもが 6 か月、1 歳 6 か月、6 歳時に調
19 査した感染症、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
20 連を評価した。妊娠中 PFOS 及び PFOA 濃度が高い場合に非アトピー性喘息
21 表現型となり、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
22 ー性喘息や肺機能、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
23 染症への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
24 感染症との間にも関連は観察されなかった (Sevelsted et al. 2023)。

25 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
26 の青少年 2,189 名を対象に、血清 PFAS 濃度と喘息、喘鳴、喘息発作、救急受
27 診の既往との関連を調べた。血清 PFAS の濃度は四分位で分類した。喘息、喘
28 鳴、喘息発作、救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
29 別すると、男性では、第 2 四分位の血清 PFOS 濃度群 (6.90~12.40 ng/mL)
30 で、現在の喘息 (OR 0.49 (95%CI : 0.27~0.91))、喘鳴 (OR 0.50 (95%CI :
31 0.29~0.86))、及びこれまでの喘息歴 (OR 0.47 (95%CI : 0.26~0.87)) と負
32 の関連があった。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
33 かった。また、血清 PFHxS 濃度では、第 1 四分位群 (<1.10ng/mL) と比較

1 して、第3四分位群 (1.50~3.00 ng/mL) で、喘鳴のリスクが高まった (OR
2 2.35 (95%CI : 1.31~4.21))。女性については、第2四分位群の PFOA 濃度
3 群 (2.43~3.60 ng/mL) で喘鳴のリスクが低下した (OR 0.41 (95%CI : 0.19
4 ~0.87))。喘息の者だけでみると、男性において血清 PFOA が第3四分位群
5 (3.75~5.07 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
6 0.27 (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)。

11 Shen ら (中国) では、公務員 7,051 名を対象としたコホート研究からコホ
12 ート内症例対照研究が行われた。ベースライン調査時に蕁麻疹ではなかった人
13 を追跡し、1年後に皮膚専門医によって蕁麻疹の有無が評価された。蕁麻疹の
14 確定診断がされた 70 名の症例と、蕁麻疹を発症しなかった 70 名の対照 (年
15 齢と性別でマッチング) について、ベースライン時に測定した血清中 PFOS、
16 PFOA、PFNA、PFHxS、PFHpA、PFBA、PFDA 及び PFUnDA 濃度を比較
17 した。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
18 PFHpA が蕁麻疹発症に関連することを報告した (Shen et al. 2022)。

19 これらの文献で得られた研究成果に一貫性は観察されておらず、場合によっ
20 ては矛盾した結果が報告されている。EFSA (2021, Draft) においても、PFAS
21 と喘息やアレルギーなどとの関連を示す十分な証拠は見つかっていないと結
22 論づけている。

23 24 d. 我が国の疫学研究による知見

25 我が国における疫学研究の知見として、下記に示す 5 本の研究文献が発表
26 されている。いずれも、北海道で 2003 年から開始された前向き出生コホート
27 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(北海道スタディ)」
28 の結果である。妊娠 28~32 週の間に取り上げられた母体血漿を用いて PFAS (11
29 種) のばく露評価を行っている。子どものアレルギーについては、湿疹、喘鳴、
30 喘息、鼻結膜炎などについて、母親の自記式アンケートや ISSAC
31 (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) 質問票を用い
32 て調査し、子どもの感染症は、中耳炎、肺炎、水痘、RS ウイルス感染症など
33 の既往歴を母親のアンケートより調査している。追跡調査は子どもが 18 か月、

1 12 か月、24 か月、4 歳、7 歳の時点で実施された。

2 なお、ワクチン接種後の抗体価との関連を検討した報告はなかった。

3 Okada ら (2012) の報告では、231 組の母子を対象に 18 か月時のアレルギー
4 一及び感染症との関連を調査した。女兒では、母親の妊娠中の血清 PFOS 及
5 び PFOA 濃度が高いほど、臍帯血血清 IgE 濃度が低下した (三次多項回帰モ
6 デルによる推定値: -3.078 (95%CI: $-5.431 \sim -0.726$))。また、血清 PFAS 濃
7 度と子どものアレルギーリスク (食物アレルギー、湿疹及び喘鳴) 及び感染症
8 リスク (中耳炎) についてロジスティック回帰モデルで解析した結果、いずれ
9 も有意な関連はみられなかった。

10 Okada ら (2014) の報告では、2,063 組の母子を対象に 12 か月及び 24 か
11 月時のアレルギー疾患との関連を調査した。血清 PFTrDA 濃度は四分位で分
12 類した。第 1 四分位 (Q1) に対する第 4 四分位 (Q4) の OR を計算したとこ
13 ろ、子どもが 24 か月時の湿疹のリスクが低下した (OR 0.62 (95%CI: 0.45
14 ~ 0.86))。子どもの性別で層別した解析では、女兒において、血清 PFUnDA
15 (OR 0.50 (95%CI: 0.30 ~ 0.81)) 及び PFTrDA (OR 0.39 (95%CI: 0.23 \sim
16 0.64)) について同様の結果が認められた。

17 Goudarzi ら (2016) の報告では、1,558 組の母子を対象に 4 歳時のアレル
18 ギー疾患 (湿疹、喘鳴、鼻結膜炎) との関連を調査した。湿疹の有病率は 19.0%、
19 喘鳴は 18.7%、鼻結膜炎は 5.4%であった。いずれかの症状を有することをア
20 ウトカムとすると、血清 PFDoDa (Q1 に対する Q4 の OR 0.621 (95%CI:
21 0.454 ~ 0.847)) 及び PFTrDA (Q1 に対する Q4 の OR 0.712 (95%CI: 0.524
22 ~ 0.966)) の濃度が高い場合にリスクが下がることが示された。疾患ごとに分
23 けて解析をすると、湿疹でも同じ結果が得られた。

24 Goudarzi ら (2017) の報告では、1,558 組の母子を対象に 4 歳時の感染症
25 との関連を調査した。中耳炎 (41.4%)、肺炎 (18.4%)、RS ウイルス (12.6%)、
26 水痘 (37.8%) をアウトカムとし、いずれか 1 つでも該当している場合、血清
27 PFOS 濃度と感染症リスクの間に正の関連がみられた (Q1 に対する Q4 の OR
28 1.61、95%CI: 1.18 ~ 2.21 、p for trend = 0.008)。その傾向は、男児 (p for
29 trend = 0.071) よりも女兒 (p for trend = 0.036) で強かった。また、女兒で
30 は血清 PFHxS 濃度と感染症リスクとの間に正の関連 (p for trend = 0.045)
31 がみられたが、男児ではみられなかった。他の PFAS については、ばく露と感
32 染症との間に関連は観察されなかった。

33 Ait Bamai ら (2020) の報告では、2,689 組の母子を対象に 7 歳時のアレ

1 ルギー（喘鳴、鼻結膜炎、湿疹）及び感染症との関連を調査した。各疾患の有
2 病率は、喘鳴 11.9%、鼻結膜炎 11.3%、湿疹 21.0%、水痘 61.5%、中耳炎 55.7%、
3 肺炎 30.6%、RS ウイルス感染症 16.8%であった。血清 PFOA、PFDA、及び
4 PFUnDA 濃度が高い場合に、子どもの鼻結膜炎のリスクは低下し、血清 PFOA、
5 PFOS、PFUnDA、PFDoDA 及び PFTrDA 濃度が高い場合に、子どもの湿疹
6 のリスクは低下した。感染症に関しては、血清 PFDA と PFDoDA 濃度が高い
7 場合は肺炎のリスクが増加し、兄弟姉妹がいない（一人っ子）児では、血清
8 PFOA 濃度が高い場合に RS ウイルス感染症のリスクが増加した。

9 北海道スタディからの報告を検討すると、出生前の PFAS ばく露は、2 歳と
10 4 歳、7 歳時のアレルギーリスクを低下させる一方、4 歳と 7 歳時の感染症リ
11 スクを増加させた。特に女兒は PFAS ばく露に鋭敏な可能性を示唆した。これ
12 らは、PFAS ばく露が免疫抑制と関連することを示唆しており、我が国におけ
13 る貴重な知見である。課題としては、1) これらはいずれも 1 つのコホート研
14 究の成果であり、日本の他の地域に当てはめることができるかは不明である。
15 また、2) エンドポイントは臨床症状であり、抗体価に関する文献はまだない。
16 このことから、我が国における新たな知見の蓄積が待たれる。

17
18 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
19 学的な根拠が蓄積されているものの、これが現在の日本人のばく露レベルでも
20 観察されるか、あるいは臨床的に重要な結果をもたらすのかについては、十分
21 な知見があるとは言いがたい。動物試験では、疫学研究で得られた知見と同様
22 の現象が観察されるものの、動物とヒトでは血中半減期等が大きく異なること、
23 日本人一般集団でばく露される量と比較して、動物試験ではより高用量が用い
24 られていることから、用量反応相関についての解釈は難しい。以上より、現時
25 点では PFAS の免疫系に関するリスクを評価することは困難である。

26 27 (3) 免疫のまとめ

28 PFAS ばく露による免疫への影響については、疫学研究及び動物試験の両方に
29 共通して「免疫抑制」及び「免疫促進」を示唆する報告が複数認められている。

30 31 ①免疫抑制

32 複数の疫学研究から、児あるいは妊娠期の母親の血中 PFAS（主に PFOS、
33 PFOA、PFHxS 及び PFNA）濃度とワクチン接種後の抗体価の間に負の相関

1 があることが報告されている。エンドポイントとしては主に破傷風及びジフテ
2 リア毒素に対する IgG 抗体が用いられており、その両方あるいはどちらかの
3 低下が認められている。また抗体応答に加えワクチン抗原特異的な T 細胞か
4 らの IFN- γ 低下を認めた報告もなされている。マウスあるいはラットを用い
5 た動物試験においても PFOS あるいは PFOA の経口投与により IgM 抗体の
6 減少やヒツジ赤血球 (SRBC) に対するプラーク形成細胞 (PFC) 反応の低下
7 が複数報告されている。これは疫学的知見を支持する結果であると考えられる。
8 動物を用いた免疫毒性試験では、T 細胞依存性抗体産生試験 (TDAR) として
9 上記の PFC アッセイがよく用いられており、一般的にはアジュバントを使用
10 しない試験が行われている。疫学研究においてエンドポイントに使用されてい
11 る破傷風及びジフテリア毒素に対するワクチンにはアジュバントが添加され
12 ている。アジュバントを使用しない免疫応答とは状況が大きく異なるため、適
13 切な動物試験を用いた再評価が必要であると考えられる。

14 最近では新しいモダリティとして mRNA ワクチンが開発されており、
15 SARS-CoV-2 ワクチンに使用されている。疫学研究においても SARS-CoV-2
16 ワクチン接種後の抗体価への影響について複数の研究がなされており、関連が
17 ないあるいは統計学的に有意ではないが負の関係の傾向を示すことが報告さ
18 れている。アジュバント添加ワクチンや mRNA ワクチンに対する PFAS の影
19 響や PFAS による免疫抑制の詳細なメカニズム解析には、ヒトへの外挿が可
20 能な動物試験モデルにて研究を進める必要があると考えられる。

21
22 抗体価の低下に加え、血中 PFAS 濃度と感染症発症との関連を報告した研
23 究も複数なされており、PFAS が下痢や上気道及び下気道に対する感染症の発
24 症リスクの増加に関連するとの報告が示されている。しかしながら関連性がな
25 い感染症もあるため、知見が一貫していない。日本で行われた疫学研究である
26 北海道スタディにおいては、胎児期 PFAS ばく露と感染症発症との関連が報
27 告されている。4 歳時の肺炎、中耳炎、水痘、RS ウイルス感染症のいずれか
28 の発症リスク上昇に PFOS 及び PFHxS (女児のみ) が関連することが示され
29 た。また PFDA、PFDoDA 及び PFOA が 7 歳児の肺炎あるいは RS ウイルス
30 感染症の発症リスク上昇に関連することも示されている。

31 動物試験においても PFOS の経口投与により A 型インフルエンザ感染に対
32 する抵抗性が低下するとの報告があるが、感染症発症リスクへの影響に関する
33 動物試験の知見は現在のところ十分とはいえない。感染症発症における PFAS

1 類の関与を明らかにするためにも今後も動物試験による詳細な解析が求めら
2 れる。

3 4 ②免疫促進

5 疫学研究においてはアレルギー疾患の発症リスクとして検討されている。海
6 外において複数の研究が PFAS 濃度とアトピー性皮膚炎、アレルギー、喘息な
7 どの発症との関連を報告しているが、研究の一貫性は観察されていない。例え
8 ば、PFAS 類の血清濃度の上昇は非アトピー性喘息や喘鳴、蕁麻疹発症のリス
9 クと正の相関を示す場合がある一方で、異なる PFAS 類では喘息や喘鳴のリ
10 スクの低下に関連することが示されている。また、北海道スタディでは妊婦の
11 血清 PFAS 濃度と子どものアレルギーリスク（食物アレルギー、湿疹、喘息）
12 との間に明確な相関が認められなかったこと、さらに 7 歳児については妊娠
13 期の母親の血清 PFAS 濃度と児の湿疹あるいは鼻結膜炎発症との間には負の
14 相関が報告されている。これらの結果では PFAS とアレルギー疾患との関連
15 性の有無を示すには不十分であるといえる。一方、動物試験においては、マウ
16 スを用いた試験において PFOS の経口投与によりマクロファージの炎症性サイ
17 トカイン（IL-1 β , TNF- α , IL-6）の増強及び LPS 投与後の血中炎症性サイ
18 トカインの増強が報告されており、PFOA の飲水投与によっても同様の傾向
19 が認められている。さらに PFOA の経皮投与とアレルゲン感作（腹腔内投与）
20 及びチャレンジ（経気道投与）によりアレルゲン特異的 IgE の増加、気道への
21 好酸球の浸潤、ムチン産生細胞の増加などの典型的なアレルギー性気道炎症の
22 応答が用量依存的に確認されている。これらは PFAS の免疫への影響として
23 慢性的な炎症を惹起する免疫促進の影響を示唆する結果であり、PFAS による
24 免疫抑制とは異なる側面を示している。

25
26 このようにヒトと試験動物、あるいはヒトの疫学研究中でもアレルギー性炎
27 症においては「免疫促進」と「免疫抑制」の異なる結果が認められている。こ
28 の要因として PFAS がアレルゲン感作の部分で作用したのか、あるいは炎症
29 の惹起の部分で作用したのかの違いにより異なる影響が現れた可能性が考え
30 られる。またヒトにおいても日本と諸外国の間での PFAS の曝露源の違い、曝
31 露レベルの違い、食事や社会経済状況の違い、PFAS 以外の残留性有機汚染物
32 質などの交絡因子も含めた環境の違いが影響している可能性も示唆される。
33 PFAS の免疫促進効果、アレルゲン感作や炎症惹起における影響の違いなどに

1 ついては、適切な動物試験による詳細な解析が必要であると考えられる。

2

3 ③動物試験と疫学研究との違いについて

4 アレルギーなどの免疫促進効果について動物試験とヒト疫学との間で認め
5 られた結果の違いについては、前述したようなばく露レベルの違いが最も大き
6 な要因であると考えられる。疫学研究において、ヒトの血清 PFAS 濃度は高く
7 ても数十 ng/ml 程度であることが示されている。一方マウスを用いた多くの
8 試験では PFAS を 0.5~50 mg/kg 体重/日の濃度で経口あるいは飲水にて 4~
9 8 週間投与するプロトコルが用いられている。この場合、血清 PFAS 濃度は数
10 十から数百 µg/ml に達することが示されている (Yu et al. 2019、 Dong et al.
11 2009、2012、 Guruge et al. 2009、 Lau et al. 2003、 Abbott et al. 2007、
12 Wolf et al. 2007)。すなわち動物試験では三桁以上高い濃度で PFAS の免疫へ
13 の影響が評価されていることになる。また、Loveless ら (2008) は高濃度の
14 PFOA の投与により血清コルチコステロンの上昇を認め、また Zhong ら (2016)
15 は高濃度の PFOA の投与により雄マウスの血清テストステロンの低下を認め
16 ており、ホルモンバランスの変化が免疫応答に影響を与える可能性を示唆して
17 いる。このような報告からも、ヒトへの外挿を目的とした動物試験においては、
18 より低濃度の PFAS をより長期間投与するなど、血清 PFAS レベルを低く抑
19 えたばく露モデルを構築し、評価することが重要であると考えられる。

20

21

22

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-Mediated
3 Endocrine Function and TH1/TH2 Cytokine Balance after Prenatal Exposure to
4 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 E:
6 Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate.
7 *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 mice. *Arch*
10 *Toxicol* 2009; 83: 805-15
- 11 4. Dewitt J C, Copeland C B, Strynar M J, and Luebke R W: Perfluorooctanoic acid-induced
12 immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice. *Environ Health*
13 *Perspect* 2008; 116: 644-50
- 14 5. Loveless S E, Hoban D, Sykes G, Frame S R, and Everds N E: Evaluation of the immune
15 system in rats and mice administered linear ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol Sci*
16 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 effects of
18 perfluorooctanesulfonate exposure on inflammation in adult male C57BL/6 mice. *Environ*
19 *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 acid alters
21 T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice. *Environ Toxicol* 2009; 24:
22 580-8
- 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 airway
25 hyperreactivity response to ovalbumin. *Toxicol Sci* 2007; 97: 375-83
- 26 9. NTP: (National Toxicology Program). NTP Technical Report on the Toxicity Studies of
27 Perfluoroalkyl Sulfonates (Perfluorobutane Sulfonic Acid, Perfluorohexane Sulfonate
28 Potassium Salt, and Perfluorooctane Sulfonic Acid) Administered by Gavage to
29 Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats (Revised) 2022
- 30 10. Grandjean P, Andersen E W, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P et al.:
31 Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds.
32 *Jama* 2012; 307: 391-7
- 33 11. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen U B, and Budtz-Jørgensen E:

- 1 Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated
2 Compounds. *Environ Health Perspect* 2017; 125: 077018
- 3 12. Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen U B, Timmermann A et al.:
4 Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine
5 antibody concentrations at age 5-years. *J Immunotoxicol* 2017; 14: 188-95
- 6 13. Grandjean P and Budtz-Jørgensen E: Immunotoxicity of perfluorinated alkylates:
7 calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environ*
8 *Health* 2013; 12: 35
- 9 14. Abraham K, Mielke H, Fromme H, Völkel W, Menzel J, Peiser M et al.: Internal exposure
10 to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old
11 children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine
12 response. *Arch Toxicol* 2020; 94: 2131-47
- 13 15. Timmermann C A G, Pedersen H S, Weihe P, Bjerregaard P, Nielsen F, Heilmann C et al.:
14 Concentrations of tetanus and diphtheria antibodies in vaccinated Greenlandic children
15 aged 7-12 years exposed to marine pollutants, a cross sectional study. *Environ Res* 2022;
16 203: 111712
- 17 16. Chen Q, Huang R, Hua L, Guo Y, Huang L, Zhao Y et al.: Prenatal exposure to
18 perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and childhood atopic dermatitis: a
19 prospective birth cohort study. *Environ Health* 2018; 17: 8
- 20 17. Dong G H, Tung K Y, Tsai C H, Liu M M, Wang D, Liu W et al.: Serum polyfluoroalkyl
21 concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of
22 Taiwanese children. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 507-13
- 23 18. Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Prenatal
24 exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious
25 diseases in infants. *Environ Res* 2012; 112: 118-25
- 26 19. Okada E, Sasaki S, Kashino I, Matsuura H, Miyashita C, Kobayashi S et al.: Prenatal
27 exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int*
28 2014; 65: 127-34
- 29 20. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Chen C J et al.: Effects of
30 prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-
31 year-old children. *Environ Int* 2016; 94: 124-32
- 32 21. Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Chen C J, Ito S et al.: Prenatal exposure
33 to perfluoroalkyl acids and prevalence of infectious diseases up to 4years of age. *Environ*

- 1 Int 2017; 104: 132-38
- 2 22. Ait Bamai Y, Goudarzi H, Araki A, Okada E, Kashino I, Miyashita C et al.: Effect of prenatal
3 exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on childhood allergies and common
4 infectious diseases in children up to age 7 years: The Hokkaido study on environment
5 and children's health. Environ Int 2020; 143: 105979
- 6