

PFAS 評価書（案）【代謝（コレステロール）・内分泌等】

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

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減少、TSH 増加、総 T3 及び遊離 T3 減少がみられた（Seacat et al. 2002）（参照 1）【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 2）【再掲】。

②海外・国際機関の評価概要

a. PFHxS

ATSDR（2021）は、PFHxS について、ラット生殖発生毒性試験でみられ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）に換算した NOAEL_{HED} を、Butenhoff ら（2009）の報告から 0.0047 mg/kg 体重/日としている（ATSDR 2021）（参照 3）。

③ワーキンググループの見解

a. 代謝（コレステロール）

ラットに PFHxS を投与することによる、総コレステロール値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。げっ歯類は、

1 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討するモデル
2 ルとして適さないと考えられる。しかし、げっ歯類において、PFAS ばく露に
3 よりコレステロール値がなぜ低下するのか、その機構は現時点では不明であり、
4 メカニズムを解明するための研究が引き続き望まれる。

5 6 b. 甲状腺

7 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
8 形成が報告されている。ヒトの血中では甲状腺ホルモンは thyroxin binding
9 globulin (TBG) に結合して輸送されるが、ラットには TBG が血中に存在し
10 ないため、TBG より甲状腺ホルモンに対する親和性が 1/1000 以下のアルブミ
11 ンや transthyretin に結合して輸送される。そのため、甲状腺ホルモンの半減
12 期がヒトより非常に短く、甲状腺に作用する物質の影響が出やすいことが知ら
13 れている。げっ歯類での甲状腺ホルモンの輸送機構の生理学的な特徴から、ラ
14 ットを用いた実験の結果から、甲状腺への影響の量-反応関係を評価すること
15 には慎重な対応が必要であると考えられる。

16 17 (2) 疫学

18 ①文献情報

19 NHANES の 1999~2008 年に参加した 18 歳以上の 815 名を対象に、血清
20 PFOA 及び PFOS 濃度と血清総コレステロール (TC)、低比重リポ蛋白コレ
21 ステロール (LDL-C)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) 及びトリグ
22 リセリド (TG) 濃度との関連について、各濃度を自然対数変換した値を用い
23 て調査された。血清濃度の平均値 (標準誤差) は、それぞれ PFOA で 4.2 (0.2)
24 ng/mL 及び PFOS で 17.7 (0.7) ng/mL であった。血清 PFOA 及び PFOS 濃
25 度で 3 群に分け、多変量ロジスティック回帰分析 (年齢、性別、人種/民族性、
26 BMI、収入、身体活動、血清コチニン濃度で調整) を行った結果、第 1 三分位
27 群 (PFOA < 3.2 ppb、PFOS < 12.1 ppb) に対する第 3 三分位群 (PFOA > 4.7
28 ppb、PFOS > 21.8 ppb) で総コレステロールが高値 (> 170 mg/dL) となるオ
29 ッズ比が上昇した (PFOA : 1.49 (95%CI : 1.05~2.12) PFOS : 1.53 (95%CI :
30 1.07~2.19)。また、血清 PFOS 濃度の第 3 三分位群で血清 LDL-C が高値
31 (> 110 mg/dL) となるオッズ比が上昇した (1.76 (95%CI : 1.10~2.82)。血
32 清 HDL-C 及びトリグリセリドとの関連はみられなかった (Geiger et al. 2014)
33 (参照 4)。