

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
 分担研究報告書

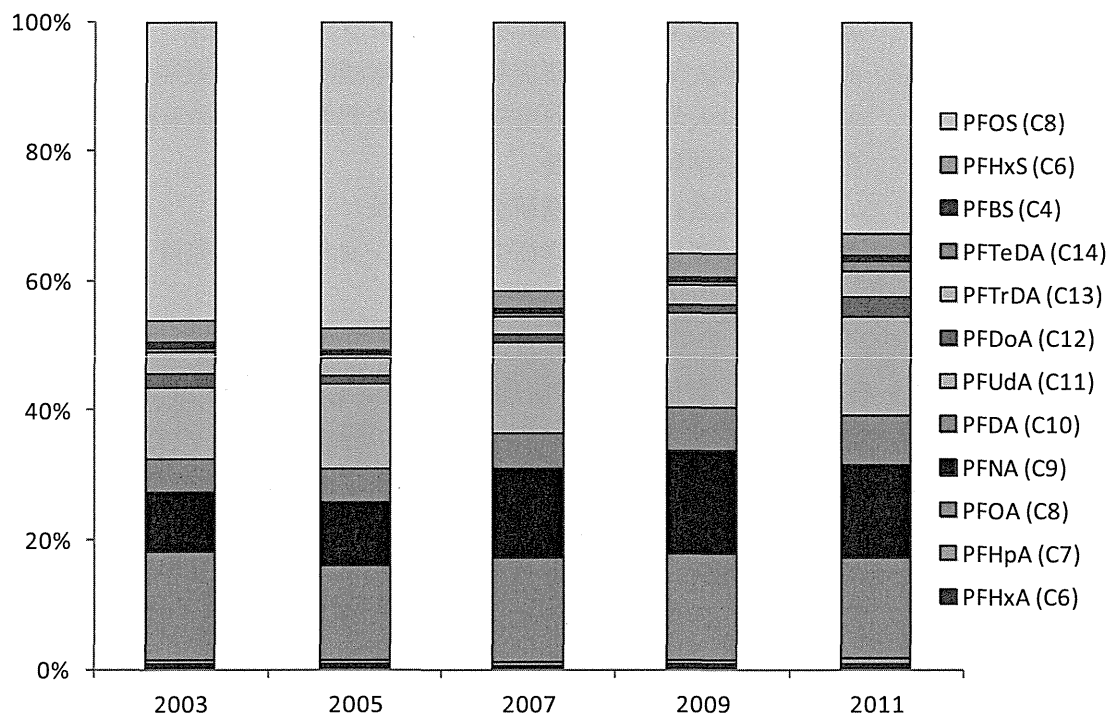


Fig. 2. PFCs concentrations composition from 2003-2011. Composition of PFCs concentration denotes the proportion of mean-value of each PFC compound concentration accounted by among the sum total of PFC concentrations from 2003-2011.

有機フッ素化合物（PFCs）の胎児期曝露による出生時体重への影響

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任教授
研究分担者 佐々木成子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野助教
研究分担者 松浦 英幸 北海道大学大学院農学研究院応用生命科学部門生命有機化学分野
生物有機化学研究室教授
研究分担者 松村 徹 いであ株式会社環境創造研究所副所長
研究分担者 宮下 ちひろ 北海道大学環境健康科学研究教育センター学術研究員

研究要旨

残留性有機汚染物質である有機フッ素化合物 Perfluorinated Compounds (PFCs) は胎盤透過性があり、子宮内での曝露による胎児への発育影響が懸念されている。PFOS (C8)、PFOA (C8) は、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約での規制や国際規模での自主規制が行われている。一方で、PFOS, PFOA より炭素鎖数の長い Perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs) は、血中濃度上昇が報告されているが、動物実験での毒性指摘にも関わらず、ヒトへの影響についての報告は極めて少なく規制も行われていない。そこで、11 種類の PFCs 胎児期曝露が出生時体重に及ぼす影響について前向きコーホート研究にて合計 1,986 名で検討した。2003 年～2009 年に登録した母児 17,869 名から各年 300 名をランダム抽出し、UPLC-MS/MS を用いて妊娠後期の母体血中 PFCs 11 化合物の一斉分析を行った。独立変数を母体血中 PFCs 濃度、従属変数を出生時体重とし、共変量で調整後、重回帰分析を行った結果、1,986 名の対象者では、PFNA は、血中の PFOS, PFOA に比べて低濃度であるにも関わらず出生時体重と負の関連を示し、その関連は男児でより顕著であった。また PFUnDA と PFTrDA は女兒において、濃度が上昇するに従って出生時体重の減少が認められた。その他の PFCs 曝露は出生時体重と有意な関連を認めなかった。

研究協力者

榎野 いく子、岡田 恵美子
(北海道大学大学院医学研究科予防医学講座
公衆衛生学分野)
山本 潤
(いであ株式会社環境創造研究所)

(Midasch et al. 2007; Monroy et al. 2008)。Perfluorooctane sulfonate (PFOS, C8) は、環境中での残留性、生物蓄積性、長距離移動性、毒性が懸念されることから国際規模で規制する等の対策が進められている。日常生活レベルの PFOS、Perfluorooctanoic acid (PFOA, C8) 曝露によるヒトの出生時体格への影響については、まだ一致した結論に至っていない (Fei et al. 2007; Hamm et al. 2010; Monroy et al. 2008; Washino et al. 2009)。また、PFOS, PFOA より炭素鎖数の長い Perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs)

A. 研究目的

有機フッ素化合物 Perfluorinated Compounds (PFCs) は残留性有機汚染物質である。ヒトは主に飲料水や赤肉や魚介類を通して曝露されるが、PFCs は胎盤透過性が報告されており、子宮内での胎児曝露による児への発育影響が懸念されている

は、PFOS, PFOA の血中濃度が経年低下しているのに対して、濃度が上昇していることが報告されている (Harada et al. 2011; Calafat et al. 2007)。PFNA (C9) の妊娠初期曝露は、げっ歯類の仔死亡、仔の体重減少、発達の遅延に関係することや (Wolf et al. 2010)、より炭素鎖が長い PFCAs は、PFOA より低濃度で生物学的反応を起こすことが報告されている (Matsubara et al. 2006; Liao et al. 2009)。しかし、ヒトへの影響についての報告は極めて少なく規制も行われていない。

本研究では環境化学物質にもっとも脆弱な胎児を対象として一般生活レベルによる PFCs 曝露、特に炭素鎖の長い PFCAs に焦点をあて胎児発育への影響を大規模な前向き出生コーホート研究を用いて明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2003 年から前向き出生コーホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道研究」を実施中である。2003 年～2009 年に参加登録した母児 17,869 名のうちベースライン調査票、医療診療録、妊娠後期の血液検体があるもの 12,849 名から形態異常、死産を除外した。さらに、児の 4 ヶ月・1 歳・2 歳時の調査票があるもの 6,335 名から各年 300 名をランダム抽出し (2009 年のみ 295 名)、2,095 名を PFCs 測定対象者とした。そのうち本研究では、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠、子癇、先天異常、先天性心疾患、ならびに後期検体採取 26 週以内の妊婦の合計 109 人を除外し、1,986 名を最終解析対象者とした (図 1)。

分析試料は妊娠 28～31 週の母体血漿とした。前処理方法は、血漿 0.5 mL に安定同位体標識物質 PFHxA-¹³C₂, PFHxS-³C₃, PFOA-³C₄, PFNA-³C₅, PFOS-³C₄, PFDA-³C₂, PFUnDA-³C₂ を各 2.5 ng 添加し、アセトニトリル溶液 2 mL を加えて攪拌、15 分間遠心分離した。液相

を分取した後、Envi-carb 25 mg と酢酸 50 μL を添加し、攪拌、遠心分離を 15 分間行った。次に分取した液相を窒素気流下で乾固させメタノール 0.5 mL に再溶解したものを試料溶液とした。LC 装置は Waters 製 ACQUITY UPLC system、MS/MS 装置は Waters 製 Micromass Quattro Premier を使用した。分析カラムは Ethylen-bridged (BEH) C18 column (1.7 μm, 2.1 × 50 mm) を用い、リテンションギャップカラム BEH C18 column (1.7 μm, 2.1 × 100 mm) を設置した。移動相には 2 mM 酢酸アンモニウムの水/メタノール混液を用いて、流量 0.3 mL/min で送液し、試料溶液 5 μL を UPLC/MS/MS に注入して PFCs 11 化合物 (PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDODA, PFTrDA, PFTeDA, PFHxS, PFOS) の一斉分析を行った。

研究対象者 1,986 人中 1 名は血漿 PFOS 濃度が 312.7 n/mL と高く、本研究参加者の PFOS 濃度の中央値の約 10 倍であったため、除外し最終的に 1,985 人を本研究対象者とした。また、検出限界値未満が PFHxA は 1,110 人 (55.9%)、PFHpA は 1,360 (68.6%)、PFTeDA は 1,807 (91.0%) と多く観察されたため、これら 3 種類の PFCs は個別の解析の対象から除外した。Total PFCs は、11 種類の PFCs すべての濃度を合計したものである。

研究参加登録時に妊娠時の年齢、既往歴などの質問を含んだ自記式質問票への回答を依頼し、出産記録は病院から入手した。

教育歴は 9-12 年、13-14 年、15 年以上の 3 群に分け、出産歴は初産と経産に分類した。妊娠前の Body Mass Index (BMI) については、妊婦自記式調査票から得た母親の体重と身長を体重 (kg) ÷ 身長 (m)² の式から算出した。また、喫煙状況については血漿コチニン濃度を用いた。妊娠初期の飲酒歴は、「飲んでない」と「飲んだ」の 2 群に分けた。母親または児の属性間の

PFCs 濃度の差については、2 群間は Mann-Whitney U-test、3 群以上は Kruskal-Wallis test、属性が連続尺度の場合、または PFCs 間の相関については Spearman's correlation test を用いて解析を行った。Spearman's correlation test の相関係数は r と略した。さらに、母体血中の 8 種類 PFCs 濃度（11 種類中 PFHxA, PFHpA, PFTeDA は検出限界値未満が 50%以上だったため省く）と出生時体重との関連について重回帰分析を行った。濃度分布が正規性を示さないため、解析にあたって母体血中の PFCs の濃度を常用対数に変換した後に、連続変数として処理した。PFCs の母体の血中濃度が検出限界未満であった場合には、検出限界値の半分の値を割り当てた。Crude model に加えて、交絡因子を調整した model を 3 つ検討した。adjusted model 1 では、基本的属性での調整（在胎週数、母親の出産時の年齢、妊娠前 BMI、出産児の性別、出産回数）を行い、adjusted model 2 では、adjusted model 1 の交絡因子に加えて母親の教育歴、血漿中のコチニン濃度（検出限界値未満は検出限界値の半値 0.06 ng/mL を使用）、妊娠初期の飲酒歴をさらに加えて調整を行い、adjusted model 3 では、adjusted model 2 の交絡因子に加えて、他の PFCs の影響を除外するために解析する PFCs を除いたその他 10 種類の PFCs の合計濃度をそれぞれ加えて調整し、解析を実施した。すべての統計解析には、JMP for Windows、version 9.0 を用い、P 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意な差を認めるとした。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者

の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

C. 研究結果

1,986 名の母体血漿中の Total PFC と 11 種類の PFCs 濃度を示した（表 1）。Total PFC 濃度は 11.1 ng/mL であり、最も高かったのは PFOS 3.8 ng/mL であり、次に PFOA 2.7 ng/mL であった。以下、PFUnDA, PFNA, PFDA, PFHxS と PFTrDA, PFDoA の順に濃度が低下した。

表 2 は total PFCs 濃度と母児の属性との関連についてそれぞれ示した。母体血中 total PFCs 濃度と母児の属性との関連については、母親の年齢（平均年齢（ \pm SD） 30.4 ± 4.5 歳）が高くなるにつれて血漿中 total PFCs は有意に減少した（ $r=-0.051$; $p=0.023$ ）。妊娠前の母親の BMI（平均値（ \pm SD） 21.0 ± 3.0 ）が高くなるにつれて total PFCs は有意に減少した（ $r=-0.118$; $p<0.001$ ）。教育歴が長くなるにつれて、total PFCs の濃度が有意に高値を示した（ $p<0.001$ ）。血中コチニン値は（平均値（ \pm SD） 9.7 ± 38.2 ng/mL）、PFCs と関連を認めなかった（ $r=-0.009$; $p=0.684$ ）。妊娠初期に飲酒していた母親（12.8%）の方が、血中 total PFCs の濃度が有意に高かった（ $p=0.002$ ）。また、出産歴は、初産婦（1,063 人、53.6%）が、経産婦（920 人、46.3%）に比べて血中 total PFCs の濃度が有意に低かった（ $p<0.001$ ）。在胎週数（平均値（ \pm SD） 38.9 ± 1.3 週）が長くなるにつれて total PFCs が有意に上昇した（ $r=0.045$; $p=0.012$ ）。また、男児（1,002 人、50.5%）と女児は（983 人、49.5%）では、母体血中 total PFCs 濃度に有意な差は認められなかった。

表 3 は、TotalPFCs、各 PFCs 曝露による出生時体重への影響の検討を行った。児の平均出生時体重（ \pm SD）は、 $3060.3 \pm$

370.1 g であった。Total PFCs 濃度は、Crude model で 2.7 倍 totalPFCs 濃度が上がると 54.9g 出生時体重が減少し、その影響は特に男児に認められたが、交絡調整することでその影響は消失した。PFOS、PFOA (C8) においても、Crude model では 2.7 倍濃度が上がると 36.3g、26.7g それぞれ出生時体重が減少したが、交絡調整することでその影響は消失した。PFNA (C9) はすべてのモデルで有意な負の関連を示し、adjusted model 3 では 2.7 倍 PFNA 濃度が上がると 41.7g 出生時体重が減少した (95% CI, -77.9 to -5.6g, $p = 0.024$)。さらに、その有意な関連は男児で顕著に認められ、出生時体重の減少は 59.3g であった (95% CI, -110.2 to -8.3g, $p = 0.023$)。PFDA (C10) では、基本的属性での調整（在胎週数、母親の出産時の年齢、妊娠前 BMI、出産児の性別、出産回数）、母親の教育歴、血漿中のコチニン濃度、妊娠初期の飲酒歴を調整した Adjusted model 2 で児全体に 2.7 倍濃度が上がると 31.8g 出生時体重が減少し (95% CI, -60.6 to -3.0 g, $p = 0.031$)、さらに男女で層別した結果、男児に負の傾向を示したが (per log-unit: $\beta = -39.9$ g, 95% CI, -80.5 to 0.7 g, $p = 0.054$)、Adjusted model 2 での調整因子に加えて他の PFCs の影響を除外するために行った解析する PFCs を除いたその他 10 種類の PFCs の合計濃度をそれぞれ加えて調整した Adjusted model 3 ではその影響は消失した。PFUnDA (C11) は、児全体では出生時体重との有意な関連が認められなかったが、性で層別した結果、女児のみで -38.7 g 出生時体重が減少した (Adjusted model 2 ; 95% CI, -77.1 to -0.4 g, $p = 0.048$)。しかし、Adjusted model 3 でその影響は弱くなった (per log-unit: $\beta = -42.0$ g, 95% CI, -84.6 to 0.6 g, $p = 0.053$)。また、PFTrDA (C13) でも、児全体では出生時体重との関連が認められなかったのに対し、性で層別した結果、

Crude model から Adjusted model 2 までは女児の出生時体重が有意に減少した (Adjusted model 2 ; per log-unit: $\beta = 43.8$, 95% CI, -84.8 to -2.8 g, $p = 0.036$)。しかし、Adjusted model 3 でその影響は弱くなった (per log-unit: $\beta = -44.9$ g, 95% CI, -90.1 to 0.3 g, $p = 0.052$)。その他の PFCs については、出生時体重との有意な関連は認められなかった。

D. 考察

本研究は先行研究に比べて大きいサンプルサイズで日常生活レベルの胎内 PFCs 曝露、特に情報が乏しい PFOS, PFOA より炭素鎖が長い PFCAs に焦点を当て、胎児への発育を、性差を含めて検討した初めての研究である。

ヒト血漿中 PFOS, PFOA が他国に比べて低濃度を示した一方で、PFNA, PFUnDA, PFTrDA など PFOS, PFOA より炭素鎖数の長い PFCAs は、欧州に比べて高濃度に存在し、これは東アジアに特徴的であった。(Harada et al.2011)。

今回、全児を対象としたとき、PFNA 曝露上昇によって出生時体重に有意な負の関連を示した。さらに、男女で層別した結果、男児において出生時体重に顕著な負の関連が認められた。

動物実験の報告では、妊娠マウスに 18 日間 PFNA を 1.5 mg/kg、2mg/kg 強制経口投与した結果、仔の死亡、仔の体重減少、発達の遅延が認められた (Wolf et al. 2010) 。PFCs 曝露が出生時体重に影響する生体メカニズムとして、糖、脂肪酸代謝に関わる転写因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) α の関与が示唆されている。PFCs は、ペルオキシソーム増殖剤であり、肝臓などの組織に分布する PPAR α を活性化し、脂肪酸の β 酸化を介した反応を促進させ、肝臓からの超低密度リポタンパクやコレステロールの分泌作用を阻害する。このように脂質の

代謝及び輸送に対する作用は血清中のコレステロールやトリグリセリドの減少と肝臓蓄積をもたらすと考えられている（Abbott et al. 2007; Escher and Wahli 2000）。PPAR α ノックアウトマウスを用いた実験では、妊娠期のPFNA曝露による仔の生存率の低下や仔の体重減少にPPAR α が関与していることが報告された（Wolf et al. 2010）。また、本研究では、男児により顕著に体重への影響が認められてが、雌ラットに比べて雄の肝臓中のPFNA濃度が顕著に高く、PPAR α による β -酸化活性も雄の方が高い傾向が報告された（Kudo et al. 2000）。また、HanらはPFNAの腎排泄率は性差があり、男児でより腎排泄率が低いことを報告した（Han et al. 2012）。これらの報告は本研究結果と同じ方向性を示す結果であった。

しかし、ヒトでの先行研究2報は、PFNA胎児期曝露による出生時体重へ負の関連が認められなかった。本研究の研究対象者数が1,985人、母体血漿中央値1.2 ng/mL、幾何平均値1.2 ng/mLに対して、カナダの報告は、研究対象数101人、母体血清中央値0.8 ng/mLであり、台湾の研究対象数は429人、血清濃度幾何平均値4.2 ng/mL（臍帯血2.36 ng/mLを血清濃度に換算（Liu et al. 2011））であった（Monroy et al. 2008; Chen et al. 2012）。台湾の母体血濃度は、本研究より濃度が高いが体重との関連は認められなかった。サンプルサイズの違い、交絡の違いが考えられる。アジア人での人種差があるかについては不明である。

また、PFUnDAは、児全体では出生時体重との有意な関連が認められなかったが、性で層別した結果、女兒のみで出生時体重が減少する傾向を示した（ $P=0.053$ ）。PFTrDAでも同様の傾向を示した（ $P=0.052$ ）。

動物実験では、炭素鎖の短いPFCs、例えばPFHxAは血中半減期（ラット）がPFOS、PFOAではそれぞれ180時間、138

～202時間に対して、1～3時間でありきわめて早く尿中から排泄されるのに対して、PFOAより長い炭素鎖を持つPFCsは、クリアランス値が低くより高い肝残存性と毒性を示す傾向があることが示唆されている（Conder et al. 2008; Chengelis et al. 2009）。また、PFOS、PFOAより炭素鎖の長いPFCAsは、PFOAよりも低濃度で生物学的反応を起こすことが報告されていることから（Matsubara et al. 2006; Liao et al. 2009）、本研究では、PFOAより炭素鎖数が多いPFNA、PFUnDA、PFTrDAで出生時体重への影響が認められたのかもしれない。また、Liuらは、解釈には注意が必要だとした上で、他のPFCsに比べ、PFTrDAは母体血中よりも臍帯血中の濃度が高いことを示しており、その傾向は特に女兒において顕著であったと報告している（Han et al. 2012; Liu et al. 2011）。これらの知見は、今回の解析結果と同じ方向性を示すものであったとも考えられる。しかし、PFTrDAについての報告はほとんどなく、いまだ不明な点が多いため解釈には慎重である必要がある。また、近年、炭素鎖数9のPFNAまでPPAR α の作用に強く関与するが、それ以上炭素鎖が長いものには作用が弱くなるという報告がPPAR α ノックアウトマウスを用いた実験で行われた（Wolf et al. 2012）。

PFUnDAについてのヒトでの先行研究は1報であり、児全体では本研究結果と同様、PFUnDA胎児期曝露による出生時体重へ負の関連は認められなかった（Chen et al. 2012）。性差については、台湾では報告されていないため、今後更なる検討が必要である。

E. 結論

日常生活レベルの胎児期PFCs曝露は、より炭素鎖数の長いPFCAs曝露が、血漿中のPFOS、PFOAに比べて低濃度であるにも関わらず出生時体重の間に負の関連が

認められたことである。特に、PFNA の胎児期曝露は、男児の出生時体重に負の影響を及ぼしており、PFUnDA と PFTrDA は、女児の出生時体重に弱い負の関連を示した。一方、PFHxS, PFOS, PFOA, PFDoA 曝露は出生時体重に、目立った関連は見られなかった。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

1. 榎野いく子, 岡田恵美子, 松浦英幸, 山本潤, 佐々木成子, 宮下ちひろ, 松村徹, 岸玲子. 「妊婦の血中 PFOS/PFOA および類縁化合物の定量法の確立. PFC concentrations in blood samples of pregnant women in Hokkaido.」第 21 回環境化学討論会. 愛媛; 2012 年 7 月
2. 榎野いく子, 佐々木成子, 岡田恵美子, 松浦英幸, 宮下ちひろ, 小林澄貴, 池野多美子, 伊藤陽一, 玉腰暁子, 岸玲子. 「有機フッ素化合物（11 種類）の胎児期曝露による出生時体格への影響」第 83 回日本衛生学会総会. 金沢; 2013 年 3 月

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

1. Midasch O, Drexler H, Hart N, Beckmann MW, Angerer J. 2007. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health* 80(7): 643-648.
2. Monroy R, Morrison K, Teo K, Atkinson S, Kubwabo C, Stewart B, et al. 2008. Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ Res* 108(1): 56-62.
3. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. 2007. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environmental health perspectives* 115(11): 1677-1682.
4. Hamm MP, Cherry NM, Chan E, Martin JW, Burstyn I. 2010. Maternal exposure to perfluorinated acids and fetal growth. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20(7): 589-597.
5. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, et al. 2009. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environmental health perspectives* 117(4): 660-667.
6. Harada KH, Hitomi T, Niisoe T, Takanaka K, Kamiyama S, Watanabe T, et al. 2011. Odd-numbered perfluorocarboxylates predominate over perfluorooctanoic acid in serum samples from Japan, Korea and Vietnam. *Environment international* 37(7): 1183-1189.
7. Calafat AM, Wong LY, Kuklennyik Z, Reidy JA, Needham LL. 2007. Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and

- comparisons with NHANES 1999-2000. *Environmental health perspectives* 115(11): 1596-1602.
8. Wolf CJ, Zehr RD, Schmid JE, Lau C, Abbott BD. 2010. Developmental effects of perfluorononanoic Acid in the mouse are dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *PPAR Res* 2010.
9. Matsubara E, Harada K, Inoue K, Koizumi A. 2006. Effects of perfluorinated amphiphiles on backward swimming in *Paramecium caudatum*. *Biochemical and biophysical research communications* 339(2): 554-561.
10. Liao C, Wang T, Cui L, Zhou Q, Duan S, Jiang G. 2009. Changes in synaptic transmission, calcium current, and neurite growth by perfluorinated compounds are dependent on the chain length and functional group. *Environmental science & technology* 43(6): 2099-2104.
11. Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, et al. 2007. Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 98(2): 571-581.
12. Escher P, Wahli W. 2000. Peroxisome proliferator-activated receptors: insight into multiple cellular functions. *Mutation research* 448(2): 121-138.
13. Kudo N, Bandai N, Suzuki E, Katakura M, Kawashima Y. 2000. Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of peroxisomal beta-oxidation in the liver of rats. *Chemico-biological interactions* 124(2): 119-132.
14. Han X, Nabb DL, Russell MH, Kennedy GL, Rickard RW. 2012. Renal elimination of perfluorocarboxylates (PFCAs). *Chemical research in toxicology* 25(1): 35-46.
15. Liu J, Li J, Liu Y, Chan HM, Zhao Y, Cai Z, et al. 2011. Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environment international* 37(7): 1206-1212.
16. Chen MH, Ha EH, Wen TW, Su YN, Lien GW, Chen CY, et al. 2012. Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. *PloS one* 7(8): e42474.
17. Conder JM, Hoke RA, De Wolf W, Russell MH, Buck RC. 2008. Are PFCAs bioaccumulative? A critical review and comparison with regulatory criteria and persistent lipophilic compounds. *Environmental science & technology* 42(4): 995-1003.
18. Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Myers NR, Shinohara M, Stetson PL, Sved DW. 2009. Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (PFHxA) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (PFBS) in cynomolgus monkeys and rats. *Reprod Toxicol* 27(3-4): 400-406.
19. Wolf CJ, Schmid JE, Lau C, Abbott BD. 2012. Activation of mouse and human peroxisome

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

proliferator-activated receptor-alpha (PPARalpha) by perfluoroalkyl acids (PFAAs): further investigation of

C4-C12 compounds. *Reprod Toxicol* 33(4): 546-551.

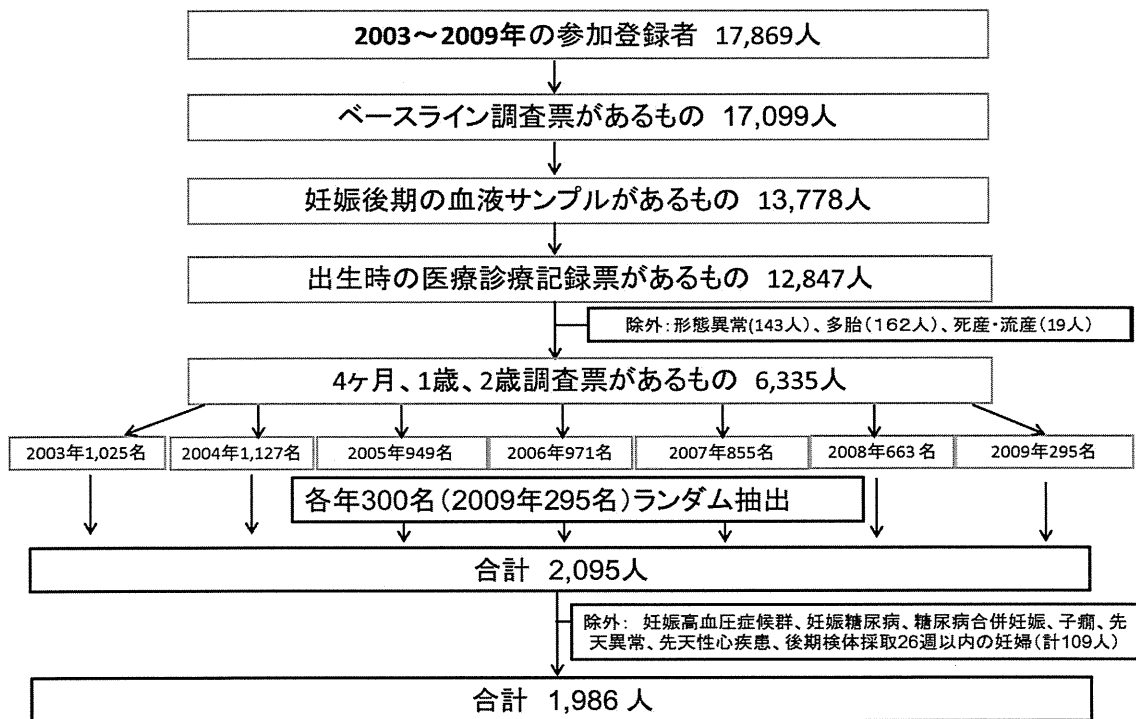


図 1. 研究対象者抽出方法

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 1. 母体血漿中の Total PFC と 11 種類の PFCs 濃度 (n=1,986)

	Detection		Mean	Minimum	25th	50th	75th	Maximum
	limit (MDL) ^a	ND ^b , No. (%)						
total PFC			11.1	3.0	8.0	10.2	12.9	44.4
PFASs								
PFHxS	0.2	374 (18.8)	0.3	ND	0.2	0.3	0.4	3.4
PFOS	0.3	0 (0)	3.8	0.8	2.6	3.4	4.7	17.9
PFCAs								
PFHxA	0.1	1,110 (55.9)	0.1	ND	ND	ND	0.1	0.7
PFHpA	0.1	1,360 (68.6)	0.1	ND	ND	ND	0.1	1.0
PFOA	0.2	1 (0.1)	2.7	ND	1.3	2.0	3.3	24.9
PFNA	0.3	3 (0.2)	1.4	ND	0.9	1.2	1.6	13.2
PFDA	0.1	13 (0.7)	0.6	ND	0.4	0.5	0.7	2.4
PFUnDA	0.1	7 (0.4)	1.5	ND	1.0	1.4	1.9	5.9
PFDoA	0.1	209 (10.5)	0.2	ND	0.1	0.2	0.2	0.7
PFTTrDA	0.1	51 (2.6)	0.3	ND	0.2	0.3	0.4	1.3
PFTeDA	0.1	1,807 (91.0)	0.1	ND	ND	ND	ND	0.3

^aMDL : Method Detction Limit

^bND : not detected.

^bFor subjects with a level below the detection limit, we used a value equal to half the detection limit.

表 2. 母体血中 total PFCs 濃度と母児の属性との関連

Maternal characteristics	NO	%	total PFCs (ng/ml)		p-Value
			Median	(25th-75th)	
Age at delivery (years)	30.4 ± 4.5 ^a		r = - 0.051		0.023
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	21.0 ± 3.0 ^a		r = - 0.118		<0.001
Educational level (years)					<0.001
9-12	886	44.6	9.80	(7.67 - 12.39)	
13-14	868	43.7	10.39	(8.05 - 12.89)	
≥15	230	11.6	11.64	(9.20 - 15.54)	
plasma cotinine level during prepregnancy (ng/ml)	9.7 ± 38.2 ^a	100	r = - 0.009		0.684
Alcohol intake during early pregnancy ^b					0.002
No	1701	85.7	10.10	(7.90 - 12.78)	
Yes	254	12.8	10.92	(8.56 - 13.77)	
Parity					<0.001
0	920	46.3	11.41	(8.96 - 14.75)	
≥1	1063	53.6	9.34	(7.53 - 11.58)	
Infant characteristics					
Gestational age (weeks)	38.9 ± 1.3 ^a		r = 0.056		0.012
Gender					0.223
Male	1002	50.5	10.20	(7.91 - 12.67)	
Female	983	49.5	10.23	(8.02 - 13.17)	

^aMean ± SD.

Missing data : Prepregnancy BMI (31), Educational level (1), Alcohol intake during early pregnanc (30), Parity (2)

Statistically significant differences (p<0.05) using the Sperman's correlation test, Mann-Whitney U-test, and Kruskal-Wallis test for total PF

^bFor subjects with a level below the detection limit, we used a value equal to half the detection limit.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表3. PFCs 曝露による出生時体重への影響

Log PFC Concentrations	Overall			Male infants			Female infants		
	N	Regression coefficient	95% CI	N	Regression coefficient	95% CI	N	Regression coefficient	95% CI
Log total PFCs									
Crude model	1985	-54.9*	(-98.0, -11.8)	1002	-76.8*	(-139.1, -14.5)	983	-27.5	(-86.4, 31.3)
Adjusted model 1	1951	-24.5	(-63.7, 14.7)	983	-32.5	(-87.5, 22.6)	968	-11.2	(-67.4, 45.0)
Adjusted model 2	1920	-35.2	(-75.1, 4.6)	982	-40.8	(-96.5, 15.0)	968	-24.7	(-82.1, 32.7)
Log PFHxS (C6)									
Crude model	1985	-6.6	(-34.8, -21.6)	1002	-13.7	(-53.9, 26.5)	983	3.3	(-35.7, 42.3)
Adjusted model 1	1951	-0.6	(-25.6, 24.3)	983	-13.7	(-47.9, 20.6)	968	12.3	(-24.1, 48.7)
Adjusted model 2	1920	-0.3	(-25.7, 25.0)	965	-9.4	(-44.3, 25.6)	955	8.5	(-28.6, 45.5)
Adjusted model 3	1920	7.1	(-19.4, 33.7)	965	-1.4	(-38.3, 35.4)	955	14.2	(-24.3, 52.7)
Log PFOS (C8)									
Crude model	1985	-36.3*	(-72.3, -0.3)	1002	-45.4	(-96.6, 5.8)	983	-20.3	(-70.4, 29.7)
Adjusted model 1	1951	-12.2	(-44.2, 19.9)	983	-18.2	(-62.6, 26.2)	968	-3.2	(-49.6, 43.2)
Adjusted model 2	1920	-23.7	(-56.3, 8.9)	965	-25.2	(-70.3, 19.8)	955	-20.2	(-67.7, 27.3)
Adjusted model 3	1920	-13.3	(-50.0, 23.4)	965	-13.8	(-64.8, 37.2)	955	-13.2	(-66.5, 40.0)
Log PFOA (C8)									
Crude model	1985	-26.7*	(-50.5, -3.0)	1002	-44.5*	(-79.0, -10.1)	983	-8.5	(-40.8, 23.8)
Adjusted model 1	1951	-7.5	(-29.7, 14.7)	983	-12.4	(-43.6, 18.8)	968	0.2	(-31.7, 32.0)
Adjusted model 2	1920	-10.1	(-32.6, 12.3)	965	-15.1	(-46.6, 16.4)	955	-2.1	(-34.3, 30.1)
Adjusted model 3	1920	1.8	(-23.7, 27.2)	965	-4.6	(-40.2, 30.9)	955	10.7	(-25.9, 47.3)
Log PFNA (C9)									
Crude model	1985	-52.9**	(-86.4, -19.4)	1002	-82.1**	(-131.2, -33.1)	983	-24.9	(-70.0, 20.1)
Adjusted model 1	1951	-35.2*	(-65.1, -5.3)	983	-47.6*	(-90.2, -5.1)	968	-21.3	(-63.4, 20.9)
Adjusted model 2	1920	-41.9**	(-72.2, -11.6)	965	-56.0*	(-99.1, -12.8)	955	-26.9	(-69.8, 15.9)
Adjusted model 3	1920	-41.7*	(-77.9, -5.6)	965	-59.3*	(-110.2, -8.3)	955	-25.0	(-76.6, 26.6)
Log PFDA (C10)									
Crude model	1985	-32.1	(-64.6, 0.4)	1002	-43	(-90.2, 4.2)	983	-19.6	(-63.9, 24.7)
Adjusted model 1	1951	-27.2	(-55.8, 1.4)	983	-35.2	(-75.4, 5.0)	968	-19.1	(-59.9, 21.8)
Adjusted model 2	1920	-31.8*	(-60.6, -3.0)	965	-39.9	(-80.5, 0.7)	955	-23.6	(-64.7, 17.6)
Adjusted model 3	1920	-26.7	(-63.5, 10.1)	965	-36.2	(-87.9, 15.4)	955	-20.8	(-73.6, 31.9)
Log PFUnDA (C11)									
Crude model	1985	-15.5	(-46.5, 15.4)	1002	1.5	(-43.9, 46.9)	983	-29.6	(-71.2, 12.0)
Adjusted model 1	1951	-22.3	(-49.6, 5.0)	983	-1.2	(-40.9, 38.4)	968	-36.0	(-73.8, 1.9)
Adjusted model 2	1920	-26.2	(-53.8, 1.4)	965	-7.2	(-47.6, 33.2)	955	-38.7*	(-77.1, -0.4)
Adjusted model 3	1920	-20.1	(-51.2, 11.1)	965	11.4	(-34.9, 57.6)	955	-42.0	(-84.6, 0.6)
Log PFDoA (C12)									
Crude model	1985	-17.1	(-49.4, 15.2)	1002	-13.1	(-59.1, 32.8)	983	-20.0	(-64.8, 24.8)
Adjusted model 1	1951	-22.4	(-50.8, 6.1)	983	-16.4	(-55.8, 23.0)	968	-25.3	(-66.4, 15.9)
Adjusted model 2	1920	-24.4	(-53.0, 4.2)	965	-19.0	(-58.6, 20.7)	955	-26.8	(-68.4, 14.8)
Adjusted model 3	1920	-16.3	(-48.5, 16.0)	965	-7.1	(-51.8, 37.5)	955	-23.7	(-70.4, 23.0)
Log PFTrDA (C13)									
Crude model	1985	-21.2	(-54.1, 11.8)	1002	7.7	(-40.9, 56.2)	983	-47.4*	(-91.5, -3.2)
Adjusted model 1	1951	-18.9	(-47.9, 10.1)	983	12.9	(-28.5, 54.3)	968	-45.1*	(-85.7, -4.5)
Adjusted model 2	1920	-17.8	(-46.9, 11.3)	965	13.4	(-28.3, 55.0)	955	-43.8*	(-84.8, -2.8)
Adjusted model 3	1920	-8.1	(-40.6, 24.4)	965	35.9	(-11.2, 83.0)	955	-44.9	(-90.1, 0.3)

Adjusted model 1 for gestational age, maternal age, maternal BMI, infant sex, and parity;
Adjusted model 2 for gestational age, maternal age, maternal BMI, infant sex, parity, maternal educational level, plasma cotinine concentration, and maternal drinking status;
Adjusted model 3 for factors from model 2 and total PFC concentrations of other PFCs. * p<0.05, ** p<0.01. 95% CI: confidence interval.

有機フッ素化合物（PFCs）の胎児期曝露による1歳までのアレルギー症状との関連

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任教授
研究分担者 佐々木成子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野助教
研究分担者 宮下ちひろ 北海道大学環境健康科学研究教育センター学術研究員
研究分担者 松浦 英幸 北海道大学大学院農学研究院応用生命科学部門生命有機化学分野
生物有機化学研究室教授
研究分担者 松村 徹 いであ株式会社環境創造研究所副所長

研究要旨

有機フッ素化合物（PFCs）は、難分解性、高残留性の環境化学物質である。妊娠中の曝露により、胎児へ移行することが報告されているが、児の免疫アレルギーへの影響は、臍帯血 IgE と正または負の関連を示した、あるいはアレルギー疾患・感染症との関連はなかったなど、まだ一致した見解が得られていない。また、PFOS, PFOA 以外の PFCs についてはほとんど報告がない。そこで本研究では、胎児期の PFCs 曝露と1歳までのアレルギー症状発症との関連を検討した。2003年～2009年に登録した母児17,869名から各年300名をランダム抽出し、超高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析装置（UPLC-MS/MS）を用いて妊娠後期の母体血中 PFCs 11化合物の一斉分析を行った。2,062名について、独立変数を母体血中 PFCs 濃度、従属変数を児のアレルギー症状（食物アレルギー・アトピー性皮膚炎・喘鳴）とし、共変量で調整後、多重ロジスティック回帰分析を行った結果、PFCs 濃度と1歳までのアレルギー症状との間に有意な関連は認められなかった。今後、PFCs 胎児期曝露による臍帯血 IgE への影響も検討し、学童期まで追跡して感染症を含めた免疫アレルギーへ及ぼす影響を評価する必要がある。

研究協力者

岡田 恵美子、樫野 いく子
（北海道大学大学院医学研究科予防医学講座
公衆衛生学分野）
山本 潤（いであ株式会社環境創造研究所）

A. 研究目的

有機フッ素化合物（PFCs）は、絶縁性、撥水撥油性をはじめとする優れた表面特性を有する環境化学物質である。界面活性剤、難燃剤、接着剤、半導体など幅広い分野で汎用されている。末端のスルホン酸塩かカルボン酸塩によって分類され、炭素鎖の長さにより化合物が異なる。生物学的半減期はPFOS 5.4年、PFOA 3.8年と長く（Olsen et al. 2007）、難分解性・高残留性の物質

であることから体内蓄積によるヒトへの健康影響が危惧される。

動物実験では、PFOS, PFOA 曝露が免疫系に与える影響として免疫抑制、抗体産生抑制、胸腺重量の減少、リンパ重量の減少が認められた（Peden-Adams et al. 2007; Dewitt et al. 2009）。ヒトでは PFOS, PFOA が血液胎盤関門を通過し胎児へ移行することが報告された（Midasch et al. 2007; Monroy et al. 2008）。胎児期は成人と比較して環境化学物質に対する感受性が高く、免疫機能は胎児期および出生後初期の発達段階で決定されることが示唆されていることから（Luster et al. 2003）、環境要因の一つである PFCs の胎児期曝露影響を評価する必要がある。

児の免疫アレルギーへの影響は、PFOS, PFOA濃度と臍帯血IgEとの間に正または負の関連を示した、アレルギー疾患・感染症との関連はなかったなど（Okada et al. 2012; Wang et al. 2011; Fei et al. 2010）、まだ一致した見解が得られていない。

これまで先行研究では主に PFOS, PFOA曝露の影響について検討されてきた。PFOS, PFOAは、アメリカや欧州連合、カナダを始めとした世界各国での製造や使用の規制が始まり、2009年には残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約で制限物質としてPFOS, PFOSFが新たに追加された。しかし、PFCsはPFOS, PFOA以外にもPFHxSや炭素鎖が長いPFNA, PFDA, PFUnDA, PFHxSなど多く存在し、これらは未だ規制の対象外である。長鎖のPFCsは生物濃縮性が高く半減期が長いことが示唆されている（Martin et al. 2003; Ohmori et al. 2003）。ヒト血液中PFNA, PFDA濃度は経年して上昇していることが報告されていることから（Calafat et al. 2007; Glynn et al. 2012; Harada et al. 2011）、PFOS, PFOAだけではなく、その他のPFCs、特に長鎖のPFCAs（パーフルオロアルキルカンボン酸）の影響について評価する必要があるが、これらの曝露による報告はほとんどない。

本研究では、一般生活環境レベルでのPFCs 11化合物の胎児期曝露が及ぼす1歳までのアレルギー症状発症への影響を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2003年から前向き出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道研究」を実施中である。2003年～2009年に参加登録した母児17,869名のうちベースライン調査票、医療診療録、妊娠後期の血液検体があるもの12,849名から形態異常、死産を除外した。さらに、児の4ヶ月・1歳・2歳時の調査票があるもの6,335名か

ら各年300名をランダム抽出し（2009年のみ295名）、2,095名をPFCs測定対象者とした。そのうち本研究では、先天異常、検体採取が妊娠26週未満であったものを除外した2,063名を最終解析対象者とした。

分析試料は妊娠28～31週の母体血血漿とした。前処理方法は、血漿0.5 mLに安定同位体標識物質PFHxA- $^{13}\text{C}_2$, PFHxS- $^{3}\text{C}_3$, PFOA- $^{3}\text{C}_4$, PFNA- $^{3}\text{C}_5$, PFOS- $^{3}\text{C}_4$, PFDA- $^{3}\text{C}_2$, PFUnDA- $^{3}\text{C}_2$ を各2.5 ng添加し、アセトニトリル溶液2 mLを加えて攪拌、15分間遠心分離した。液相を分取した後、Envi-carb 25 mgと酢酸50 μL を添加し、攪拌、遠心分離を15分間行った。次に分取した液相を窒素気流下で乾固させメタノール0.5 mLに再溶解したものを試料溶液とした。LC装置はWaters製ACQUITY UPLC system、MS/MS装置はWaters製Micromass Quattro Premierを使用した。分析カラムはEthylene-bridged (BEH) C18 column (1.7 μm , 2.1 \times 50 mm)を用い、リテンションギャップカラムBEH C18 column (1.7 μm , 2.1 \times 100 mm)を設置した。移動相には2 mM酢酸アンモニウムの水/メタノール混液を用いて、流量0.3 mL/minで送液し、試料溶液5 μL をUPLC/MS/MSに注入してPFCs 11化合物（PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA, PFHxS, PFOS）の一斉分析を行った。

ベースライン時の自記式調査票から妊婦とその配偶者の既往歴、教育歴、世帯収入、喫煙状況などの属性を調査し、医療診療録から児の性別、出生時体重、出産経歴などを収集、1歳時の調査票から児の健康状態、母乳栄養状況などを親の回答により収集した。

対象者の属性と母体血中 Σ PFCs濃度（PFCs 11化合物の合計濃度）との関連について、Spearmanの相関係数、Mann-Whitney U検定、Kruskal Wallis

検定を用いた。対象者の属性と児のアレルギー症状との関連については、 χ^2 検定、Mann-Whitney U 検定を用い、単変量解析を行った。多変量解析の独立変数は、母体血中各 PFCs 濃度とし、常用対数変換して用いた。なお、検出限界未満の場合は検出限界値の半値を用いた。従属変数は、児の1歳時のアレルギー症状（食物アレルギー・アトピー性皮膚炎・喘鳴）発症の有無とし、母の年齢、教育歴、妊娠中の血漿コチニン値、両親のアレルギー疾患既往歴、出産経歴、児の性別、母乳栄養期間、集団保育歴で調整後、多重ロジスティック回帰分析を行った。統計解析には SPSS for Widows, version 16.0J を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

C. 研究結果

PFCs の検出率は、PFOA, PFNA, PFUnDA, PFOS が 100%、PFDA が 99%、PFTrDA が 98%、PFDoDA が 90%、PFHxS が 82%、PFHxA が 47%、PFHpA が 35%、PFTeDA が 13% だった。母体血中 PFCs 濃度は、中央値 PFOA 2.01 ng/mL; PFNA 1.15 ng/mL; PFDA 0.51 ng/mL; PFUnDA 1.40 ng/mL; PFDoDA 0.182 ng/mL; PFTrDA 0.329 ng/mL; PFHxS 0.296 ng/mL; PFOS 3.44 ng/mL; Σ PFCs 10.21 ng/mL だった (Table 1)。PFHxA, PFHpA, PFTeDA は中央値が検出限界値

であったため、これらの化合物はその後の解析から除外した。また、PFOS 異常値 (312 ng/mL) であった 1 名を除外した。

1 歳までのアレルギー症状の発症は、食物アレルギー (12.0%)、アトピー性皮膚炎 (10.4%)、喘鳴 (10.5%) だった (Table 2)。

対象者の属性と母体血中 Σ PFCs 濃度との単変量解析の結果、母の年齢、非妊娠時 BMI が高いほど Σ PFCs 濃度が低かった。参加登録年度 2003 年～2009 年で Σ PFCs 濃度が減少した。また、世帯収入が低い群と比較して高い群、教育歴が低い群と比較して高い群で Σ PFCs 濃度が高く、出産経歴がない群と比較して出産回数が多い群、妊娠中の非喫煙群と比較して喫煙群で Σ PFCs 濃度が低かった (Table 3)。

対象者の属性とアレルギー症状との単変量解析の結果、両親のアレルギー疾患既往歴がある群で食物アレルギーの割合が多かった。男児、両親のアレルギー疾患既往歴がある群、完全母乳栄養の群でアトピー性皮膚炎の割合が多かった。出産経歴がある群、集団保育歴がある群で喘鳴の割合が多かった (Table 4, 5)。

PFCs 濃度と 1 歳までのアレルギー症状との関連についてロジスティック回帰を行った結果を Table 6 に示す。Crude モデルではアトピー性皮膚炎発症に対するオッズ比 (OR) が PFDA, PFHxS, Σ PFCs 濃度で有意に低下した (OR PFDA 0.50; PFHxS 0.58; Σ PFCs 0.40)。Model 1, 2 では喘鳴発症に対するオッズ比が PFOA 濃度で有意に増加した (Model 2 OR 2.24)。しかし全ての共変量を調整した Model 3 ではそれらの関連は消失した。食物アレルギーについては、母体血中 PFCs 濃度による影響は認められなかった。

D. 考察

本研究では、一般生活環境レベルでの PFCs 11 化合物の胎児期曝露が 1 歳までの

アレルギー症状発症へ及ぼす影響について検討したが、関連は認められなかった。

本研究の母体血中 PFOS, PFOA 濃度は先行研究における妊婦と比較して低い濃度であった（Woodruff et al. 2011; Okada et al. 2012; Fei et al. 2010; Monroy et al. 2008）。PFOA よりも長鎖の PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA は、国内の他地域と比較して低い濃度であったが、諸外国と比べると高く（Harada et al. 2011）、PFNA, PFDA は経年して上昇傾向が認められた。日本の他地域や韓国においても PFOA よりも長鎖の PFCAs 濃度は経年的に上昇しており（Harada et al. 2011）、日本を含めた東アジアでは、長鎖の PFCAs 濃度が高いことが示された。

札幌市の一産科病院を対象とした前向きコホート研究では、母体血中 PFOS, PFOA 濃度と 1 歳半児のアレルギー疾患・感染症発症との関連は認められなかった（n=343）（Okada et al. 2012）。デンマークの前向きコホート研究では母体血中 PFOS, PFOA 濃度と 5.8-10.7 歳児の感染症リスクとの関連は認められていない（n=1,400）（Fei et al. 2010）。また、台湾の前向きコホート研究では臍帯血中 PFOS, PFOA, PFNA 濃度による 2 歳児のアトピー性皮膚炎発症への影響を検討したが、関連は認められていない（n=244）（Wang et al. 2011）。本研究では、これらの先行研究よりも大きなサンプルサイズで PFOS, PFOA, PFNA 以外の長鎖の PFCAs についても検討したが、関連は認められなかったことから、PFCs 胎児期曝露による 1 歳までのアレルギー症状発症への影響は認められない可能性が示唆された。

しかし、アウトカム評価に関しては、1 歳までのアレルギー症状の確定診断が難しく、正確に結果に反映できなかったことも考えられるため、学童期まで追跡し前向きに検討していく必要がある。また、本研究では感染症発症との関連は検討していない

ため、感染症を含めたリスク評価が必要である。

さらに、児の免疫への影響として、台湾の前向きコホート研究では臍帯血中 PFOS, PFOA 濃度と臍帯血 IgE 濃度と正の関連が認められ、その関連は特に男児で強かったと報告されている一方で（Wang et al. 2011）、札幌市の前向きコホート研究では、女児のみにおいて母体血中 PFOA 濃度と臍帯血 IgE 濃度との間に負の関連が認められている（Okada et al. 2012）。臍帯血 IgE に関する結果が一致していないことから、PFCs の胎児期曝露による児の免疫系への影響を明らかにするために、臍帯血 IgE についても検討する必要がある。

今後、母体血中 PFCs 濃度と 2 歳・4 歳以降のアレルギー疾患・感染症発症および臍帯血 IgE との関連を検討し、PFCs の胎児期曝露が出生後の免疫アレルギーへ及ぼす影響について明らかにする予定である。

E. 結論

PFCs 11 化合物の胎児期曝露による児の 1 歳までのアレルギー症状への影響は認められなかった。今後、PFCs 胎児期曝露による臍帯血 IgE への影響も検討し、学童期まで追跡して感染症を含めた免疫アレルギーへ及ぼす影響を評価する必要がある。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

1. 岡田恵美子、榎野いく子、佐々木成子、宮下ちひろ、山本潤、伊藤陽一、松浦英幸、松村徹、玉腰暁子、岸玲子。「有機フッ素化合物の胎児期曝露による 1 歳までのアレルギー症状との関連」第 83 回日本衛生学会総会。東京; 2013 年 3 月。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

1. Olsen, G.W., Burris, J.M., Ehresman, D.J., Froehlich, J.W., Seacat, A.M., Butenhoff, J.L., et al., 2007. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ. Health Perspect.* 115, 1298–1305.
2. Peden-Adams, M.M., EuDaly, J.G., Dabra, S., EuDaly, A., Heesemann, L., Smythe, J., et al., 2007. Suppression of humoral immunity following exposure to the perfluorinated insecticide sulfluramid. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 70, 1130–1141.
3. Dewitt, J.C., Shnyra, A., Badr, M.Z., Loveless, S.E., Hoban, D., Frame, S.R., et al., 2009. Immunotoxicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Crit. Rev. Toxicol.* 39, 76–94.
4. Midasch, O., Drexler, H., Hart, N., Beckmann, M.W., Angerer, J., 2007. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 80, 643–648.
5. Monroy, R., Morrison, K., Teo, K., Atkinson, S., Kubwabo, C., Stewart, B., et al., 2008. Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ. Res.* 108, 56–62.
6. Luster, M.I., Dean, J.H., Germolec, D.R., 2003. Consensus workshop on methods to evaluate developmental immunotoxicity. *Environ. Health Perspect.* 111, 579–583.
7. Okada E, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Miyashita C, Kobayashi S, et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* 2012;112:118–125.
8. Wang IJ, Hsieh WS, Chen CY, Fletcher T, Lien GW, Chiang HL. et al. The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. *Environ Res.* 2011;111:785–791.
9. Fei, C., McLaughlin, J.K., Lipworth, L., Olsen, J., 2010. Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood. *Environ. Res.* 110, 773–777.
10. Martin JW, Mabury SA, Solomon KR, Muir DCG. Bioconcentration and tissue distribution of perfluorinated acids in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Environ Toxicol Chem* 2003;22:196–204.
11. Ohmori K, Kudo N, Katayama K, Kawashima Y. Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length.

- Toxicology 2003;184:135–140.
12. Calafat AM, Wong LY, Kuklennyik Z, Reidy JA, Needham LL. Polyfluoroalkyl chemicals in the U.S. population: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2004 and comparisons with NHANES 1999–2000. *Environ Health Perspect* 2007;115:1596–1602.
 13. Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, et al. Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996–2010. *Environ Sci Technol* 2012;46:9071–9079.
 14. Harada KH, Hitomi T, Niisoe T, Takanaka K, Kamiyama S, Watanabe T, et al. Odd-numbered perfluorocarboxylates predominate over perfluorooctanoic acid in serum samples from Japan, Korea and Vietnam. *Environ Int* 2011;37:1183–1189.
 15. Wolf CJ, Takacs ML, Schmid JE, Lau C, Abbott BD. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicol Sci* 2008;106:162–171.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 1. Concentrations of PFC in maternal plasma.

	Detection limit (MDL)	ND		Concentrations					
		No.	(%)	Mean	Minimum	25th	50th	75th	Maximum
PFCAs									
PFHxA (C6)	0.1	1092	(53)	0.104	ND	ND	ND	0.146	0.694
PFHpA (C7)	0.1	1343	(65)	0.096	ND	ND	ND	0.125	1.02
PFOA (C8)	0.2	1	(0)	2.67	ND	1.31	2.01	3.26	24.88
PFNA (C9)	0.3	3	(0)	1.36	ND	0.873	1.15	1.57	13.19
PFDA (C10)	0.1	13	(1)	0.563	ND	0.382	0.510	0.684	2.43
PFUnDA (C11)	0.1	7	(0)	1.50	ND	1.02	1.40	1.87	5.89
PFDoDA (C12)	0.1	205	(10)	0.188	ND	0.138	0.182	0.230	0.729
PFTTrDA (C13)	0.1	50	(2)	0.347	ND	0.244	0.329	0.424	1.33
PFTeDA (C14)	0.1	1791	(87)	0.060	ND	ND	ND	ND	0.303
PFSAAs									
PFHxS (C6)	0.1	374	(18)	0.324	ND	0.222	0.296	0.395	3.386
PFOS (C8)	0.2	0	(0)	3.83	0.774	2.58	3.44	4.68	17.90
Total PFCs	0.3	-	-	11.04	2.97	7.94	10.21	12.87	44.42

MDL: method detection limit

ND: not detected.

Table 2. Number and proportion of infants who developed allergies during the first 12 months of life.

Symptoms	n	(%)
Food allergy	248	(12.0)
Eczema	215	(10.4)
Wheezing	217	(10.5)

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 3. Maternal PFC concentrations in relation to characteristics of parents and infants.

		No.	(%)	Total PFCs (ng/mL)			p-value
				Median	Minimum	Maximum	
Parental characteristics							
Maternal age (years) ^a		30.4 ± 4.5			r = -0.048		0.028
Maternal pre-pregnancy BMI (kg/m ²) ^{a, b}		20.8 ± 3.7			r = -0.107		< 0.001
Year of study enrollment	2003	293	(14.2)	10.83	4.25	36.26	< 0.001
	2004	296	(14.4)	10.53	4.21	36.18	
	2005	294	(14.3)	11.00	4.01	28.70	
	2006	301	(14.6)	10.05	4.07	44.42	
	2007	299	(14.5)	10.42	2.98	37.53	
	2008	289	(14.0)	9.47	3.81	27.40	
	2009	290	(14.1)	8.84	2.97	37.33	
Annual household income (million yen)	< 3	356	(17.3)	9.67	3.90	28.70	< 0.001
	3 - 4.99	799	(44.5)	10.08	2.97	39.84	
	5 - 7.99	480	(26.7)	10.29	4.23	44.42	
	≥ 8	160	(7.8)	11.58	4.21	37.53	
Maternal educational level (years)	≤ 9	60	(2.9)	9.32	3.90	20.76	< 0.001
	10 - 12	851	(41.3)	9.79	2.97	36.26	
	13 - 16	909	(44.1)	10.35	3.27	44.42	
	≥ 17	242	(11.7)	11.64	4.21	39.84	
Parity (times)	0	944	(45.8)	11.43	4.19	39.84	< 0.001
	1	793	(38.5)	9.62	2.97	44.42	
	≥ 2	325	(15.8)	8.81	2.98	20.50	
Maternal serum folate level (nmol/L) ^a		8.86 ± 4.53			r = 0.025		0.262
Maternal plasma cotinine level during pregnancy (ng/mL) ^a		9.68 ± 37.76			r = 0.001		0.978
Maternal smoking status during pregnancy	Nonsmoker	1912	(92.7)	10.30	2.97	44.42	0.003
	Smoker	150	(7.3)	9.25	3.90	28.70	
Maternal alcohol intake during pregnancy	No	1789	(86.8)	10.12	2.97	44.42	0.001
	Yes	273	(13.2)	10.99	3.02	37.33	
Maternal allergic history	No	1410	(68.4)	10.28	2.97	44.42	0.929
	Yes	652	(31.6)	10.08	4.01	39.84	
Paternal allergic history	No	1677	(81.3)	10.26	2.97	39.84	0.822
	Yes	385	(18.7)	10.04	3.27	44.42	
Infant characteristics							
Gender	Male	1044	(50.6)	10.22	2.98	37.53	0.348
	Female	1018	(49.4)	10.20	2.97	44.42	

^aMean ± SD. ^bBMI: body mass index.

Missing data: maternal pre-pregnancy BMI (10), maternal serum folic acid level (106), and annual household income (267).

r: Spearman's correlation coefficient.

Statistically significant, p < 0.05 by the Spearman correlation test, Mann-Whitney U-test, and Kruskal Wallis test.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 4. Infants allergies in relation to characteristics of parents.

		Food allergy			Eczema			Wheezing								
		No		Yes	p-value	No		Yes	p-value	No		Yes	p-value			
		No.	(%)			No.	(%)			No.	(%)			No.	(%)	
Maternal age (years) ^a		30.5 ± 4.5		29.66 ± 4.41	0.005	30.47 ± 4.49		29.99 ± 4.66	0.128	30.45 ± 4.51		29.62 ± 4.44	0.094			
Maternal pre-pregnancy BMI (kg/m ²) ^{a, b}		20.8 ± 3.7		20.90 ± 3.81	0.594	20.78 ± 3.67		20.76 ± 3.75	0.936	20.77 ± 3.67		20.98 ± 3.86	0.610			
Year of study enrollment	2003	251	(85.7)	42	(14.3)	0.323	260	(88.7)	33	(11.3)	0.791	278	(94.9)	15	(5.1)	0.266
	2004	257	(86.8)	39	(13.2)		259	(87.5)	37	(12.5)		278	(93.9)	18	(6.1)	
	2005	265	(90.1)	29	(9.9)		258	(87.8)	36	(12.2)		282	(95.9)	12	(4.1)	
	2006	269	(89.4)	32	(10.6)		271	(90.0)	30	(10.0)		289	(96.0)	12	(4.0)	
	2007	266	(89.0)	33	(11.0)		269	(90.0)	30	(10.0)		292	(97.7)	7	(2.3)	
	2008	246	(85.1)	43	(14.9)		252	(87.2)	37	(12.8)		281	(97.2)	8	(2.8)	
	2009	260	(89.7)	30	(10.3)		262	(90.3)	28	(9.7)		276	(95.2)	14	(4.8)	
Annual household income (million yen)	< 3	325	(91.3)	31	(8.7)	0.090	318	(89.3)	38	(10.7)	0.382	347	(97.5)	9	(2.5)	0.055
	3 - 4.99	708	(88.6)	91	(11.4)		700	(87.6)	99	(12.4)		753	(94.2)	46	(5.8)	
	5 - 7.99	417	(86.9)	63	(13.1)		430	(89.6)	50	(10.4)		457	(95.2)	23	(4.8)	
	≥ 8	135	(84.4)	25	(15.6)		147	(91.9)	13	(8.1)		156	(97.5)	4	(2.5)	
Maternal educational level (years)	≤ 9	52	(86.7)	8	(13.3)	0.005	53	(88.3)	7	(11.7)	0.901	55	(91.7)	5	(8.3)	0.221
	10 - 12	773	(90.8)	78	(9.2)		752	(88.4)	99	(11.6)		819	(96.2)	32	(3.8)	
	13 - 16	787	(86.6)	122	(13.4)		808	(88.9)	101	(11.1)		867	(95.4)	42	(4.6)	
	≥ 17	202	(83.5)	40	(16.5)		218	(90.1)	24	(9.9)		235	(97.1)	7	(2.9)	
Paity (times)	0	814	(86.2)	130	(13.8)	0.071	845	(89.5)	99	(10.5)	0.565	925	(98.0)	19	(2.0)	< 0.001
	1	712	(89.8)	81	(10.2)		697	(87.9)	96	(12.1)		752	(94.8)	41	(5.2)	
	≥ 2	288	(88.6)	37	(11.4)		289	(88.9)	36	(11.1)		299	(92.0)	26	(8.0)	
Maternal serum folate level (nmol/L) ^a		8.75 ± 4.45		9.66 ± 5.03	0.013	8.88 ± 4.56		8.73 ± 4.33	0.967	8.87 ± 4.52		8.76 ± 4.77	0.788			
Maternal plasma cotinine level during pregnancy (ng/mL) ^a		10.3 ± 39.4		5.37 ± 22.31	0.121	10.20 ± 39.12		5.57 ± 24.16	0.792	9.22 ± 37.16		20.11 ± 48.67	0.285			
Maternal smoking status during pregnancy	Nonsmoker	1679	(87.8)	233	(12.2)	0.428	1695	(88.7)	217	(11.3)	0.451	1841	(96.3)	71	(3.7)	< 0.001
	Smoker	135	(90.0)	15	(10.0)		136	(90.7)	14	(9.3)		135	(90.0)	15	(10.0)	
Maternal alcohol intake during pregnancy	No	1571	(87.8)	218	(12.2)	0.571	1585	(88.6)	204	(11.4)	0.460	1712	(95.7)	77	(4.3)	0.438
	Yes	243	(89.0)	30	(11.0)		246	(90.1)	27	(9.9)		264	(96.7)	9	(3.3)	
Maternal allergic history	No	1266	(89.8)	144	(10.2)	< 0.001	1286	(91.2)	124	(8.8)	< 0.001	1352	(95.9)	58	(4.1)	0.848
	Yes	548	(84.0)	104	(16.0)		545	(83.6)	107	(16.4)		624	(95.7)	28	(4.3)	
Paternal allergic history	No	1497	(89.3)	180	(10.7)	< 0.001	1513	(90.2)	164	(9.8)	< 0.001	1604	(95.6)	73	(4.4)	0.387
	Yes	317	(82.3)	68	(17.7)		318	(82.6)	67	(17.4)		372	(96.6)	13	(3.4)	

^aMean ± SD. ^bBMI: body mass index. Statistically significant, $p < 0.05$ by the t-test, χ^2 -test, and Mann-Whitney U-test.

Missing data: maternal pre-pregnancy BMI (10), maternal serum folic acid level (106), and annual household income (267)