

（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

2003～2011 年の対象者の平均年齢は 30.32 ± 4.74 歳であった（Table 3）。

Table 4 に、全ての年と 2003～2011 年 2 年ごとの PFCs 濃度を化合物別に示した。PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFOS は全ての検体から検出された。その他の化合物の検出率は、PFHxA 13.3%, PFHpA 23.3%, PFDoDA 73.3%, PFTrDA 97.3%, PFTeDA 28.0%, PFHxS 80.7% だった。全ての年の平均濃度は、PFOA 1.53 ng/mL, PFNA 1.18 ng/mL, PFDA 0.57 ng/mL, PFUnDA 1.29 ng/mL, PFDoDA 0.16 ng/mL, PFTrDA 0.31 ng/mL, PFHxS 0.32 ng/mL, PFOS 3.96 ng/mL, Σ PFCs（PFCs 11 化合物の合計濃度）10.33 ng/mL だった。全ての年の年齢を調整した平均濃度は、PFOA 1.50 ng/mL, PFNA 1.17 ng/mL, PFDA 0.56 ng/mL, PFUnDA 1.27 ng/mL, PFDoDA 0.16 ng/mL, PFTrDA 0.31 ng/mL, PFHxS 0.31 ng/mL, PFOS 3.89 ng/mL, Σ PFCs 10.19 ng/mL だった。

2003～2011 年 2 年ごとの PFOA, PFNA, PFDA, PFOA, Σ PFCs 濃度の散布図と傾向性の直線回帰を Figure 1 に示した。PFOA, PFOS, Σ PFCs 濃度は 2003～2011 年の間で有意に減少した [estimate: PFOA = -0.058 ng/mL/y (95% CI, -0.108 to -0.007) ; PFOS = -0.294

ng/mL/y (95% CI, -0.382 to -0.206) ; Σ PFCs = -0.264 ng/mL/y (95% CI, -0.441 to -0.088)]。一方、PFNA, PFDA 濃度は 2003～2011 年の間で有意に上昇した [estimate: PFNA = 0.047 ng/mL/y (95% CI, 0.008 to 0.087) ; PFDA = 0.018 ng/mL/y (95% CI, 0.006 to 0.030)]。その他の化合物については経年変化が認められなかった。

Figure 2 に PFCs 11 化合物の合計濃度に占める各 PFCs 濃度の割合を示した。PFOS 濃度の割合は、2003 年および 2005 年と比較して、2007 年以降減少した。PFNA, PFDA, PFUnDA 濃度の割合は、2005 年以降上昇した。2003 年と 2011 年で、PFOS 濃度の割合は 46.2% から 32.8%、PFOA 濃度の割合は 16.7% から 15.4% に減少した。PFNA 濃度の割合は 9.1% から 14.5%、PFDA 濃度の割合は 5.0% から 7.5%、PFUnDA 濃度の割合は 11.1% から 15.4% に上昇した。

各 PFCs 濃度の相関を Table 5 に示した。炭素鎖が近い PFCs 濃度の相関が強く、特に炭素鎖が長い化合物において強い相関が認められた。

D. 考察

本研究は、北海道における妊婦の PFCs 11 化合物の血漿中濃度を測定し、PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFOS は全ての検体から検出された。2003～2011 年の間で PFOA, PFOS, Σ PFCs 濃度は有意に減少傾向を示し、PFNA, PFDA 濃度は上昇傾向を示した。

PFOS, PFOA 濃度の減少は、多くの先行研究と一致した結果だった (Calafat et al., 2007; Harada et al., 2011; Olsen et al., 2008; Olsen et al., 2012)。PFOS 濃度の減少傾向は、2002 年にアメリカの 3M 社が PFOS の製造を中止したこと、また 2009 年に「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約」で PFOS が制限物質に追加されたこと、さらに 2010 年に日本で「化

学物質の審査及び製造等の規制に関する法律」の第一種特定化学物質に指定されたことが要因と考えられる。PFOA 濃度の減少については、2006 年からの PFOA 管理プログラムによる製造や輸入の自主規制によるものと考えられる。

PFNA, PFDA 濃度の上昇傾向は、近年の報告と同様の結果だった。スウェーデンの妊婦では、1996～2010 年の間に、PFNA が 4.3%/y、PFDA が 3.8%/y 上昇した（Glynn et al., 2012）。アメリカの National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES）では、1999～2000 年と 2003～2004 年で PFNA 濃度が 0.5 ng/mL から 0.9 ng/mL に上昇した（Calafat et al., 2007）。本研究の 2011 年の PFNA 濃度は、PFOA 濃度と同程度であり、PFCs 合計濃度に占める長鎖の PFCAs 濃度の割合が増加した。長鎖の PFCAs は生物濃縮性が高く、半減期も長いことが報告されている（Martin et al., 2003; Ohmori et al., 2003）。世界的に PFNA, PFDA のヒト血液中濃度は上昇傾向にあることから、PFOA よりも炭素鎖の長い PFCAs 曝露によるヒトへの健康影響について評価する必要がある。

本研究の妊婦において PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA も高い検出率であった。これら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かった（Harada et al. 2011）。国内の他地域や韓国においては上昇傾向を示しており（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。各 PFCs 濃度の相関は、炭素鎖の長さが近い化合物同士が強く、特に長鎖の化合物において強い相関が認められた。しかし、世界的に長鎖の PFCAs、特に PFDA より炭素鎖が長い PFCAs のヒトサンプルの報告はわずかであることから、長期的にモニタリングしていく必要がある。

本研究の PFOS, PFOA 濃度は（PFOS

3.96 ng/mL; PFOA 1.53 ng/mL）、先行研究の前向きコホート研究における妊婦の濃度と比較し、低い濃度であった。アメリカの NHANES では、PFOS 12.29 ng/mL; PFOA 2.6 ng/mL（Woodruff et al., 2011）、デンマークの Danish National Birth Cohort では、PFOS 35.3 ng/mL; PFOA 5.6 ng/mL だった（Fei et al., 2007）。さらに札幌市の一産科病院を対象とした前向きコホート研究よりも低かった（PFOS 5.2 ng/mL; PFOA 1.3 ng/mL）（Washino et al., 2009）。したがって、北海道全域は、PFCs 曝露が低い地域であることが示唆された。しかし、札幌市のコホート研究では PFOS または PFOA の胎児期曝露による出生時体重や臍帯血 IgE への負の影響が認められていることから（Washino et al., 2009; Okada et al., 2012）、北海道全域においても PFOS, PFOA を含めた PFCs のリスク評価が重要である。今後、さらに大きなサンプルサイズで妊婦の PFCs 11 化合物の曝露評価を行い、児の出生時体重や免疫アレルギー、神経行動発達への影響について検討する予定である。

E. 結論

北海道における妊婦の PFOS, PFOA 濃度は諸外国の妊婦と比較して低い濃度であった。2003～2011 年の間で、PFOS, PFOA 濃度は経年して減少した一方で、PFNA, PFDA 濃度は経年上昇が認められた。今後、長鎖の PFCAs に注目し、PFOS, PFOA を含めた PFCs 11 化合物の胎児期曝露によるリスク評価が必要である。

F. 研究発表

1) 論文発表

なし

2) 学会発表

1. Emiko OKADA, Ikuko KASHINO, Hideyuki MATSUURA, Jun YAMAMOTO, Seiko SASAKI,

Chihiro MIYASHITA, Toru MATSUMURA, Reiko KISHI. Levels of perfluorinated chemicals in plasma samples of pregnant women from 2003-2011 in Hokkaido, Japan. In: Birth Cohort Consortium Asia. Taiwan; 2012 November.

2. 岡田恵美子、樫野いく子、松浦英幸、山本潤、佐々木成子、宮下ちひろ、松村徹、岸玲子. 「北海道における妊婦の PFOS/PFOA および類縁化合物濃度」第 21 回環境化学討論会. 愛媛; 2012 年 7 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, M.W., Angerer, J., 2007. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 80, 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, 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. *Environ Health Perspect.* 115:1677–1682.
4. 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. *Environ Health Perspect.* 117:660–667.
5. 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.
6. 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.
7. Calafat AM, Wong LY, Kuklenyik 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.
8. 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.
9. 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.
10. Keller JM, Calafat AM, Kato K, Ellefson ME, Reagen WK, Strynar M, et al. 2010. Determination of perfluorinated alkyl acid concentrations in human serum and milk standard reference materials. Anal Bioanal Chem. 397:439–451.
11. Olsen GW, Mair DC, Church TR, Ellefson ME, Reagen WK, Boyd TM, et al. 2008. Decline in perfluorooctanesulfonate and other polyfluoroalkyl chemicals in American Red Cross adult blood donors, 2000–2006. Environ Sci Technol. 42:4989–4995.
12. Olsen GW, Lange CC, Ellefson ME, Mair DC, Church TR, Goldberg CL, et al. 2012. Temporal trends of perfluoroalkyl concentrations in American Red Cross adult blood donors, 2000–2010. Environ Sci Technol. 46:6330–6338.
13. Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, et al. 2012. 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. 46:9071–9079.
14. 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.
15. 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.

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. Mass transitions, MS/MS conditions, recovery, and detection limits for each PFCs and internal standard analysis in human plasma samples.

Compound	Precursor Ion (m/z)	Product Ion (m/z)	Cone (V)	Collision (eV)	Recovery (%)	RSD ^a (%)	IDL ^{b,c} (ng/mL)	MDL ^{d,e} (ng/mL)	SRM1957 ^f (ng/mL) (SE)
PFCAs									
PFHxA	313	269	10	9	94.9	(9.29)	0.1	0.1	< 0.1
¹³ C ₂ -PFHxA	315	270	10	9	-	-	-	-	-
PFHpA	363	319	16	10	93.1	(9.09)	0.1	0.1	0.34 (0.02)
PFOA	413	368	17	11	94.9	(6.41)	0.1	0.2	4.76 (0.23)
¹³ C ₄ -PFOA	417	372	17	11	-	-	-	-	-
PFNA	463	419	15	11	92.9	(5.74)	0.1	0.3	0.92 (0.05)
¹³ C ₅ -PFNA	468	423	15	11	-	-	-	-	-
PFDA	513	469	15	13	94.5	(4.90)	0.1	0.1	0.27 (0.05)
¹³ C ₂ -PFDA	515	470	15	13	-	-	-	-	-
PFUnDA	563	519	15	13	85.8	(4.60)	0.1	0.1	0.16 (0.05)
¹³ C ₂ -PFUnDA	565	520	15	13	-	-	-	-	-
PFDoDA	613	569	20	13	90.1	(5.55)	0.1	0.1	0.14 (0.01)
PFTTrDA	713	669	22	15	85.7	(5.59)	0.1	0.1	0.11 (0.01)
PFTeDA	663	619	15	14	100.0	(4.23)	0.1	0.1	< 0.1
PFASs									
PFHxS	399	80	50	30	91.5	(6.13)	0.2	0.2	4.01 (0.27)
¹³ C ₃ -PFHxS	402	80	50	30	-	-	-	-	-
PFOS	499	80	45	40	75.2	(4.76)	0.2	0.3	20.8 (1.40)
¹³ C ₄ -PFOS	503	80	45	40	-	-	-	-	-

^aRSD: Relative standard deviation

^bIDL: Instrument detection limit

^c5 µL injection

^dMDL: Method detection limit

^e0.5 mL plasma sample

^f0.5 mL serum sample of NIST SRM was analyzed

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 2. LC gradient condition

Time (min)	Water (%)	Methanol (%)
0.0	90	10
0.2	90	10
9.0	0	100
12.0	0	100
12.1	90	10
15.0	90	10

Table 3. Study populations

Year	n	Age		
		Mean	(SD)	Range
All year	150	30.32	(4.74)	19–40
2003	30	29.67	(4.77)	23–39
2005	30	29.23	(4.75)	19–37
2007	30	30.57	(3.83)	24–37
2009	30	29.63	(5.79)	19–38
2011	30	32.50	(3.87)	25–40

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. Concentrations of each PFCs compounds in maternal plasma from 2003-2011

Compound	Year	Detection		Concentration (ng/mL)						Age-adjusted concentration (ng/mL) ^a		<i>p</i> for trend ^c
		No.	(%)	Range	Mean	(SD ^b)	25th	50th	75th	Mean	(95%CI)	
PFCAs												
PFHxA (C6)	All year	20	(13.3)	< 0.1–0.16	0.06	(0.02)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.06	0.05–0.06	0.074
	2003	8	(26.7)	< 0.1–0.16	0.07	(0.03)	< 0.1	< 0.1	0.11	0.07	0.06–0.08	
	2005	5	(16.7)	< 0.1–0.14	0.06	(0.03)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.06	0.05–0.07	
	2007	1	(3.3)	< 0.1–0.12	0.05	(0.01)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.05	0.04–0.06	
	2009	0	(0)	< 0.1–< 0.1	0.05	(0.00)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.05	0.04–0.06	
	2011	6	(20)	< 0.1–0.13	0.06	(0.03)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.06	0.05–0.07	
PFHpA (C7)	All year	35	(23.3)	< 0.1–0.26	0.07	(0.04)	< 0.1	< 0.1	0.05	0.07	0.06–0.08	0.165
	2003	17	(56.7)	< 0.1–0.26	0.11	(0.06)	< 0.1	0.11	0.16	0.11	0.09–0.12	
	2005	1	(3.3)	< 0.1–0.11	0.05	(0.01)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.05	0.04–0.07	
	2007	0	(0)	< 0.1–< 0.1	0.05	(0.00)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.05	0.04–0.06	
	2009	2	(6.7)	< 0.1–0.14	0.05	(0.02)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.05	0.04–0.07	
	2011	15	(50.0)	< 0.1–0.20	0.09	(0.04)	< 0.1	0.08	0.12	0.09	0.08–0.11	
PFOA (C8)	All year	150	(100)	0.30–6.88	1.53	(0.90)	0.97	1.35	1.81	1.50	1.36–1.65	0.026
	2003	30	(100)	0.71–6.88	2.05	(1.26)	1.33	1.93	2.18	2.01	1.70–2.33	
	2005	30	(100)	0.70–2.35	1.25	(0.44)	0.88	1.16	1.56	1.22	0.90–1.55	
	2007	30	(100)	0.55–4.89	1.56	(0.78)	1.09	1.44	1.71	1.56	1.25–1.88	
	2009	30	(100)	0.30–5.45	1.36	(0.99)	0.72	1.19	1.68	1.38	1.06–1.70	
	2011	30	(100)	0.54–2.93	1.42	(0.63)	0.98	1.27	1.77	1.34	0.98–1.70	
PFNA (C9)	All year	150	(100)	0.41–6.74	1.18	(0.70)	0.76	1.04	1.37	1.17	1.06–1.28	0.019
	2003	30	(100)	0.41–3.14	1.13	(0.66)	0.72	0.92	1.14	1.10	0.86–1.35	
	2005	30	(100)	0.49–1.52	0.81	(0.25)	0.65	0.74	0.91	0.81	0.57–1.06	
	2007	30	(100)	0.57–6.74	1.31	(1.06)	0.90	1.19	1.33	1.33	1.09–1.57	
	2009	30	(100)	0.42–3.57	1.32	(0.59)	0.98	1.24	1.45	1.34	1.10–1.58	
	2011	30	(100)	0.60–2.54	1.34	(0.57)	0.82	1.26	1.73	1.26	0.98–1.54	
PFDA (C10)	All year	150	(100)	0.25–1.27	0.57	(0.21)	0.41	0.51	0.67	0.56	0.53–0.59	0.003
	2003	30	(100)	0.41–1.20	0.60	(0.18)	0.49	0.56	0.68	0.60	0.53–0.67	
	2005	30	(100)	0.26–0.66	0.42	(0.09)	0.36	0.40	0.48	0.42	0.35–0.49	
	2007	30	(100)	0.25–1.25	0.54	(0.20)	0.40	0.52	0.61	0.54	0.47–0.61	
	2009	30	(100)	0.28–1.24	0.57	(0.20)	0.42	0.51	0.67	0.57	0.50–0.64	
	2011	30	(100)	0.29–1.27	0.71	(0.26)	0.50	0.69	0.89	0.65	0.57–0.73	
PFUnDA (C11)	All year	150	(100)	0.42–3.40	1.29	(0.52)	0.85	1.23	1.60	1.27	1.19–1.36	0.252
	2003	30	(100)	0.71–2.22	1.34	(0.41)	1.09	1.26	1.64	1.34	1.16–1.53	
	2005	30	(100)	0.55–1.64	1.08	(0.31)	0.79	1.13	1.30	1.10	0.91–1.28	
	2007	30	(100)	0.47–2.28	1.37	(0.52)	0.84	1.44	1.87	1.37	1.19–1.55	
	2009	30	(100)	0.42–2.90	1.19	(0.53)	0.77	1.21	1.46	1.21	1.03–1.40	
	2011	30	(100)	0.43–3.40	1.45	(0.70)	0.90	1.30	1.80	1.33	1.12–1.54	

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

PFDoD A (C12)	All year	110	(73.3)	< 0.1–0.51	0.16	(0.09)	< 0.1	0.15	0.23	0.16	0.15–0.17	
	2003	30	(100)	0.17–0.35	0.24	(0.05)	0.21	0.23	0.27	0.24	0.22–0.26	0.359
	2005	14	(46.7)	< 0.1–0.15	0.08	(0.04)	< 0.1	< 0.1	0.13	0.09	0.07–0.11	
	2007	19	(63.3)	< 0.1–0.30	0.12	(0.06)	< 0.1	0.11	0.16	0.12	0.10–0.14	
	2009	18	(60.0)	< 0.1–0.21	0.11	(0.06)	< 0.1	0.12	0.15	0.11	0.09–0.13	
	2011	29	(96.7)	< 0.1–0.51	0.25	(0.08)	0.22	0.24	0.30	0.26	0.24–0.29	
PFTrDA (C13)	All year	146	(97.3)	< 0.1–0.81	0.31	(0.14)	0.21	0.29	0.38	0.31	0.29–0.33	
	2003	30	(100)	0.25–0.81	0.41	(0.12)	0.32	0.40	0.47	0.41	0.37–0.46	0.236
	2005	29	(96.7)	< 0.1–0.40	0.24	(0.08)	0.18	0.24	0.29	0.24	0.20–0.29	
	2007	29	(96.7)	< 0.1–0.80	0.27	(0.14)	0.18	0.25	0.34	0.27	0.23–0.32	
	2009	28	(93.3)	< 0.1–0.48	0.25	(0.11)	0.17	0.25	0.34	0.25	0.21–0.30	
	2011	29	(96.7)	< 0.1–0.78	0.36	(0.14)	0.28	0.33	0.44	0.35	0.30–0.39	
PFTeDA (C14)	All year	42	(28.0)	< 0.1–0.16	0.07	(0.03)	< 0.1	< 0.1	0.11	0.07	0.07–0.07	
	2003	16	(53.3)	< 0.1–0.16	0.09	(0.04)	< 0.1	0.11	0.12	0.09	0.08–0.10	0.164
	2005	0	(0)	< 0.1–< 0.1	0.05	(0.00)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.05	0.04–0.06	
	2007	0	(0)	< 0.1–< 0.1	0.05	(0.00)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.05	0.04–0.06	
	2009	0	(0)	< 0.1–< 0.1	0.05	(0.00)	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.05	0.04–0.06	
	2011	4	(13.3)	< 0.1–0.15	0.11	(0.03)	0.11	0.12	0.13	0.11	0.11–0.12	
PFASs												
PFHxS (C6)	All year	121	(80.7)	< 0.2–0.78	0.32	(0.15)	0.22	0.32	0.41	0.31	0.28–0.33	
	2003	29	(96.7)	< 0.2–0.60	0.40	(0.11)	0.34	0.40	0.49	0.40	0.34–0.45	0.200
	2005	22	(73.3)	< 0.2–0.53	0.27	(0.13)	< 0.2	0.26	0.35	0.26	0.21–0.31	
	2007	24	(80)	< 0.2–0.61	0.28	(0.13)	0.22	0.27	0.35	0.28	0.23–0.33	
	2009	23	(76.7)	< 0.2–0.77	0.30	(0.16)	< 0.2	0.29	0.39	0.30	0.25–0.36	
	2011	23	(76.7)	< 0.2–0.78	0.33	(0.18)	< 0.2	0.33	0.46	0.30	0.24–0.36	
PFOS (C8)	All year	150	(100)	1.09–11.19	3.96	(1.75)	2.74	3.55	4.95	3.89	3.64–4.14	
	2003	30	(100)	2.54–11.19	5.62	(1.99)	4.28	5.09	6.81	5.58	5.03–6.12	< 0.001
	2005	30	(100)	1.89–7.46	3.98	(1.24)	3.32	3.59	4.39	3.96	3.41–4.51	
	2007	30	(100)	1.90–7.41	4.03	(1.35)	2.93	3.92	5.06	4.05	3.51–4.59	
	2009	30	(100)	1.55–7.24	3.00	(1.13)	2.23	2.99	3.47	3.00	2.46–3.55	
	2011	30	(100)	1.09–7.13	3.18	(1.64)	1.94	2.57	3.91	2.85	2.23–3.47	
ΣPFCs												
	All year	-	-	4.97–21.92	10.33	(3.17)	8.09	9.79	11.83	10.19	9.71–10.66	0.004
	2003	-	-	7.38–21.92	12.84	(3.44)	10.69	12.30	15.37	12.73	11.70–13.77	
	2005	-	-	5.60–14.54	8.97	(1.88)	7.96	8.62	9.82	8.94	7.89–9.99	
	2007	-	-	5.65–21.81	10.55	(2.85)	8.75	10.43	11.62	10.59	9.56–11.62	
	2009	-	-	5.77–17.16	9.19	(2.63)	7.51	8.86	10.20	9.26	8.23–10.30	
	2011	-	-	4.97–18.38	10.09	(3.38)	7.57	9.33	12.65	9.40	8.22–10.59	

^aAge-adjusted concentrations were evaluated for age of 30.32 years by analysis of covariance.

^bSD: standard deviation

^cThe liner regressions for temporal trend by sample collection year from 2003 to 2011

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 5. Correlation between different-chain of PFCs compounds

	PFOA (C8)		PFNA (C9)		PFDA (C10)		PFUdA (C11)		PFDaA (C12)		PFTTrDA (C13)		PFHxS (C6)		PFOS (C8)	
	ρ		ρ		ρ		ρ		ρ		ρ		ρ		ρ	
PFCAs																
PFOA (C8)	1.00															
PFNA (C9)	0.492	***	1.00													
PFDA (C10)	0.480	***	0.702	***	1.00											
PFUdA (C11)	0.201	*	0.482	***	0.698	***	1.00									
PFDaA (C12)	0.288	***	0.271	***	0.616	***	0.459	***	1.00							
PFTTrDA (C13)	0.128		0.227	**	0.548	***	0.675	***	0.707	***	1.00					
PFASs																
PFHxS (C6)	0.267	***	0.202	*	0.239	**	0.291	***	0.264	**	0.329	***	1.00			
PFOS (C8)	0.413	***	0.184	*	0.278	***	0.358	***	0.190	*	0.341	***	0.432	***	1.00	

ρ : Spearman's rank correlation coefficient.

*, < 0.05, **, < 0.01, ***, < 0.001

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

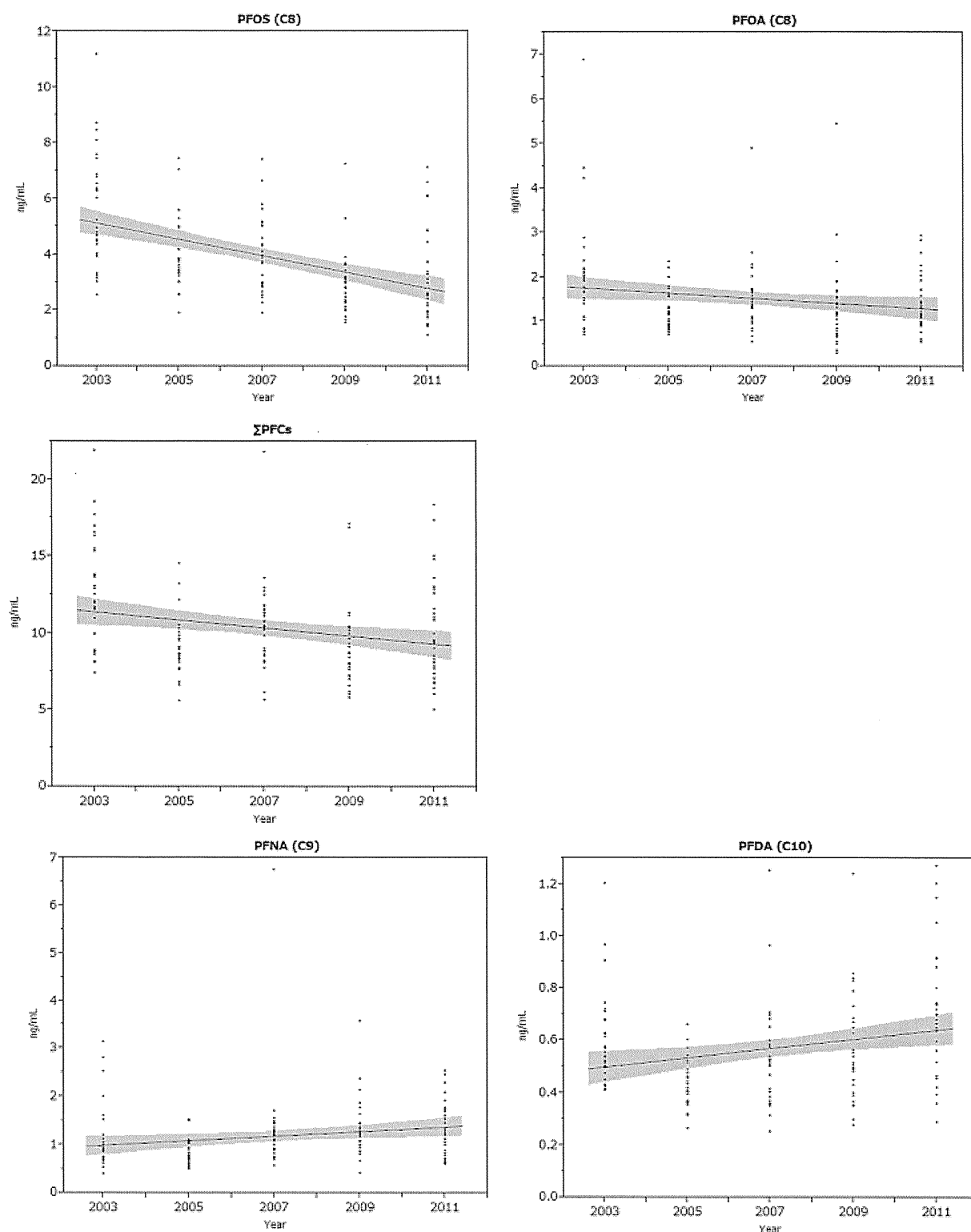


Fig. 1. Temporal trends in PFOA, PFNA, PFDA, PFOS and Σ PFCs levels in maternal plasma from 2003-2011. The solid lines denote the predicted fit from the liner regression model and 95% CI.

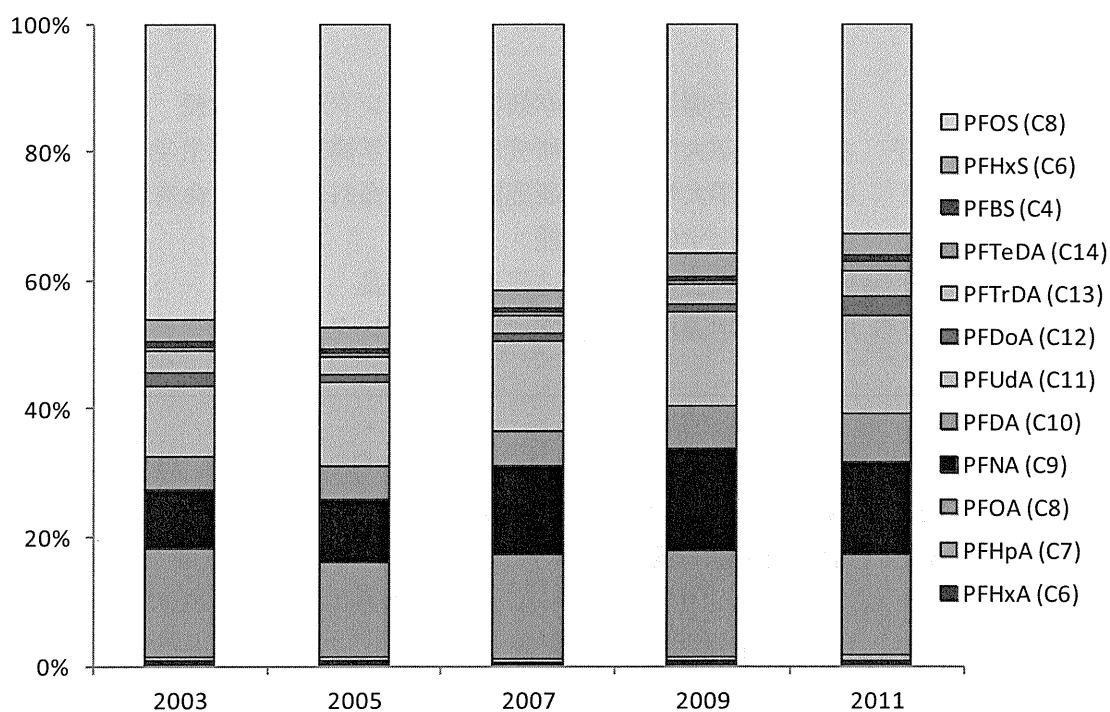


Fig. 2. PFCs concentrations composition from 2003-2011. Composition of PFCs concentration denotes the proportion of mean-value of each PFC compound concentration accounted by among the sum total of PFC concentrations from 2003-2011.

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 は女児において、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

樫野 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)

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

(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)

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Ethylene-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、Total PFCs、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、女児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、その傾向は特に女児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. 檜野いく子, 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. 檜野いく子, 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, Kuklenyik 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

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

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

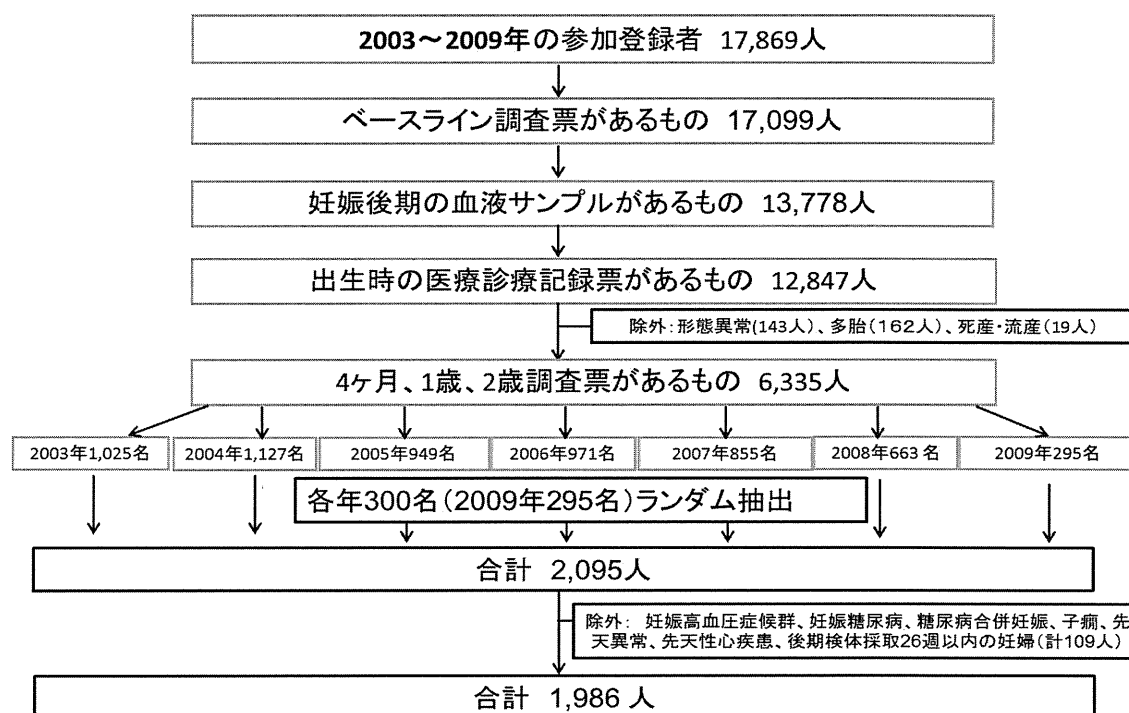


図 1. 研究対象者抽出方法

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 limit (MDL) ^a	ND ^b , No. (%)	Mean	Minimum	25th	50th	75th	Maximum
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 Detection 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

	N0	%	total PFCs (ng/ml)		
			Median	(25th-75th)	p-Value
Maternal characteristics					
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 pregnancy (30), Parity (2)

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

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