

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

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）

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、検出限界値未達が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 PFTeDA, 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: $= -39.9$ 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: $= -42.0$ 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: $= 43.8$, 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: $= -44.9$ 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) 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 を活性化し、脂肪酸の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, 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

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

- 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.

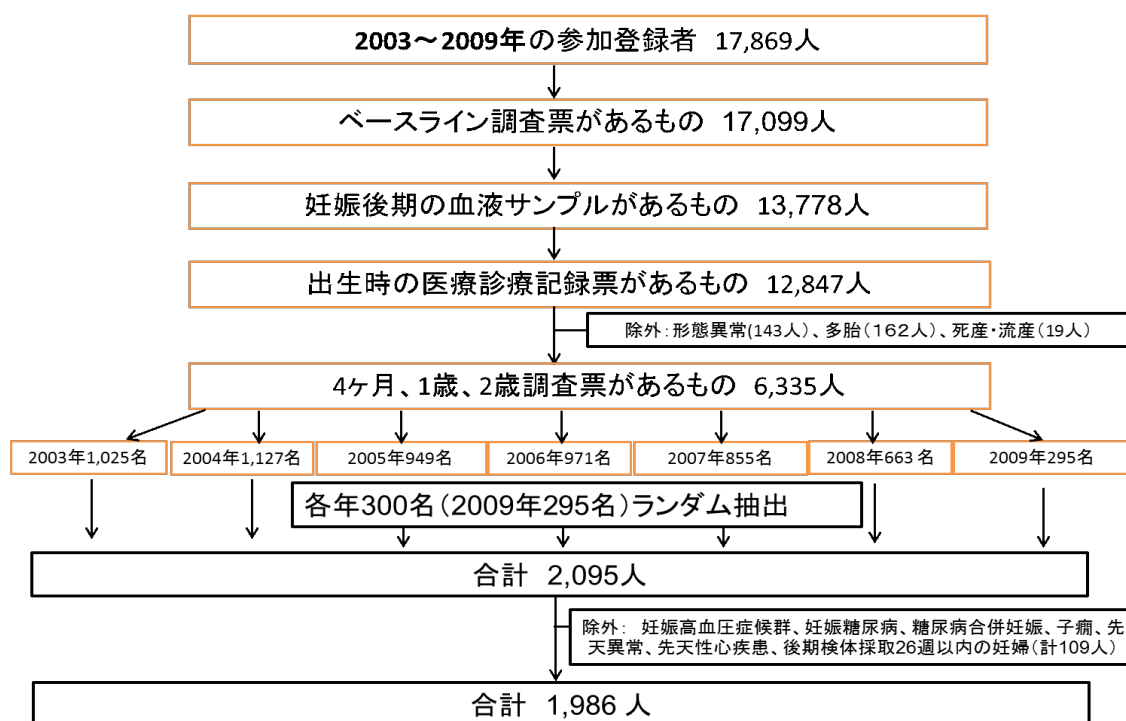


図 1. 研究対象者抽出方法

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

	NO	%	total PFCs (ng/ml)		p-Value
			Median	(25th-75th)	
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 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.

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