

ENDOCRINE DISRUPTER NEWS LETTER

August 2023
Vol. 26 No. 1

Japan Society of Endocrine Disrupter Research
日本内分泌攪乱物質学会(旧 環境ホルモン学会)

<http://www.jsedr.org/>

目次

巻頭言..... 1

INFORMATION..... 8

研究最前線 2

第1号

巻頭言



群馬大学大学院
医学系研究科
応用生理学 教授
鯉淵 典之

PFASとは多フッ素化アルキル化合物(per- and polyfluoroalkyl substances、一般的には「有機フッ素化合物」と紹介されることが多い)の総称である。PFASの中でも特にPFOS(perfluorooctane sulfonate)やPFOA(perfluorooctanoic acid)の毒性については、欧米では2000年代に既に指摘されており、段階的に生産や使用が廃止されてきた。ストックホルム条約(POPs条約)のCOP(締結国会議)でも2009年にPFOSが付属書B(制限物質)に特定されたのを皮切りにPFOAやPFHxなどが特定され、規制強化が続いている。これらの決定を受け、日本でも2010年より化学物質審査規制法(化審法)によりこれらの物質の製造や輸入が原則として禁止された。しかし、Forever Chemicalと呼ばれるように、環境中ではほぼ分解されず、また、生体内への蓄積性も高く、半減期もヒトでは数年に及ぶことから世界各地で河川や地下水の汚染が注目されるようになった。2020年に日本全国の河川や地下水での汚染状況が公開され、一部の地域で暫定指針の50 ng/L

を大幅に上回り、1,000ng/L以上の地点があることが明らかになり、注目されるようになった。そして政府も本格的な対策を開始し、内閣府や環境省の呼びかけで専門の委員会が立ち上がり、情報収集や市民向けのQ & A作成などが続いている。

詳細は執筆者の先生方のご報告を参照していただきたいが、現在、疫学研究を中心に毒性の解析が進み、発達毒性、腎毒性、肝毒性、発がん性、甲状腺系への影響など様々なリスクが指摘されるようになってきた。しかし、測定方法が完全に確立されているわけではなく、また、基礎研究も進められてはいるものの、データはまだ不足している。いままで我々が研究材料としてきた物質と異なり、多くのPFASが疎水性・疎油性という二つの化学的性質を併せ持ち、また、標的となりそうな受容体や酵素、代謝システム、シグナル伝達システムが十分に確立できないまま現在に至っている。さらにいまや10,000種をこえるというPFASのどの物質にどのような毒性があるのか、何を手掛かりに解析すればよいのか、実験室を主戦場とする筆者は途方に暮れている。とはいってもこれから注目して研究していく物質であることは間違いない。今回のニュースレターでは異なる研究分野でPFAS研究を進めている4名の先生方に原稿を依頼し、PFAS研究の現状と問題点、また今後の対策についてご報告いただいた。会員諸氏が興味をもち、研究を開始するきっかけとなれば幸いである。

PFASのリスク評価の現状と課題

一般財団法人化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所
広瀬 明彦

ペル及びポリフルオロ化合物 (PFAS) は、耐熱性、化学薬品への耐性、低摩擦性などの特性により、様々な産業で広く使用されている。安定性の高い炭素-フッ素結合とPFAS特有の物理化学的性質により、これらの物質は高い汎用性と耐久性を持つ製品の貴重な成分となり、1940年代からの工業的生産により製造者や消費者に利益をもたらしてきた。しかし、1980年代から毒性を懸念する知見が溜まり始まるとともに、曝露状況としても製造工場の職員だけでなく、通常の米国市民においても体内で検出されるほど汚染は広まり、PFOSやPFOA等のPFAS類の環境中の残留性、生物濃縮、その毒性に関する認識が高まってきた¹⁾。2000年代には規制当局として、米国EPAがPFOAの生産をフェーズアウトする事態となると同時に、このPFOA及びPFOS類の環境問題は国際的な懸念事項にも発展し、ストックホルム条約においてPFOS (2010)、PFOA (2019)、PFHxS (2022) が次々に廃絶に向けて合意された²⁾。さらに、PFOSやPFOA以外の多くのPFAS類も生態系やヒト、食品中で検出され、他のPFAS類への懸念も高まってきている中、ストックホルム条約で長鎖ペルフルオロカルボン酸(PFCA)も対象とする状況となっている他、EUではPAFS類全体の全廃を目指す動きにまで拡大している³⁾。このような状況の中、PFOS及びPFOAの管理規制に直接関わる健康影響リスク評価の状況も、各時期の毒性学的な知見の集積に応じて変遷してきている。

当初はPFOAやPFOSが核内受容体PPAR α を介した肝臓の脂質代謝系を中心とした酵素誘導や慢性試験における発がん性のあることが注目されてきた⁴⁾が、肝臓への影響においても、PPAR α を介さないメカニズムが存在し得ることに加え、低用量曝露実験により引き起こされる生殖機能や免疫反応に対する有害影響の一部にもPPAR α に依存しない影響もあることが示されている⁵⁻⁸⁾。齧歯類によるPPAR α を介した毒性反応は定性的にヒトに起こり得る蓋然性はあるものの定量的には特に齧歯類における脂質代謝系の酵素の誘導などはヒトより著しく感受性が高いことが知られており、影響の強さをそのままヒトに対しての定量的なリスク評価に用いることは適切ではないと考えられている。そのため、以前の各国評価機関の健康影響評価値等の設定根拠 (POD: Point of Departure) とされたエンドポイントは、PPAR α を直接介した影響でないと考えられる動物実験の毒性指標が用いられてきた。現在の我が国の水道及び環境水質の目標設定項目等の暫定目標値の根拠としている耐容摂取量は、米国EPAが2017年に評価に採用したもの^{4,5)}と同様の齧歯類の生殖発生毒性をPODとしている。その際、実験動物におけるPODの摂取量からヒトへの摂取量への外挿には、ヒトと齧歯類でPFOS及びPFOAの血中消失半減期が著しく異なることから、体内動態モデルによる補正を行っている。ただし、ここで使用されるヒトの血中濃度半減期を解析した研究の多くには、汚染源となった飲料水以外の食品などからの曝露源の評価を組み込んでいないという指摘もあり、値の不確実性が指摘されている⁹⁾。

昨今のPFOS及びPFOAを中心とした曝露による健康影響評価値などのPODには、2018年頃の評価から疫学データが使用されるようになってきている。EFSA (2018) の評価⁷⁾ では、血清総

コレステロール及びLDLコレステロール値の増加、ALT値の上昇、出生時体重の減少、免疫系への影響の4つのエンドポイントが感受性の高い疫学指標として評価された。しかし、その後の2020年の再評価⁸⁾では免疫系への影響以外の指標は、生物学的不確実性、毒性学的及び統計学的な妥当性の評価によりPODとして採用するには不十分であることから、新生児期のワクチン接種後の抗体価の減少と相関する母親の血中濃度を指標とした評価が採用されている。米国EPAも2022年に同様の指標を採用した評価案 (現時点では未確定) を公表した。しかし、抗体価の個人のバラツキが大きいことに加え、子の免疫機能に影響をおよぼす母親の血中濃度を見積もるという間接的な曝露量解析の正確性を考慮すると、この評価手法にはある程度の限界があるように思われる。現に疫学調査の対象地域が異なるとはいえ、EFSAの評価と米国EPAの評価案の健康影響評価値の間には、PFOAに関して約3桁もの違いが存在する。さらに、米国EPAが2023年3月に示した飲料水に関する生涯健康勧告値における評価¹⁰⁾では、最新の疫学知見に腎臓がんのリスクも高いことが評価されている。これまでの多くの国際機関の評価では、発がん性に関する情報は限定的であるとされてきたが、今年の11月にはIARCにおいてPFOSとPFOAの再評価が予定されている。しかし、IARCのヒトにおける発がん性の蓋然性評価は定性的なものであり、PFOSとPFOAの遺伝毒性が陰性であると考えられている状況からは、健康影響評価値設定などの定量的なリスク評価に与える影響は限定的であると思われる。

一方、PFOS及びPFOA以外のPFAS類の評価に関しては、EFSAの2020年の評価⁸⁾では4つのPFAS (PFOA、PFNA、PFHxS、PFOS)の合計値として評価されており、個々のPFASの評価は行われていない。その後EUで採用された飲料水指令でも20種のPFAS類の検出濃度の合計値が管理対象とされた¹¹⁾が、各々のPFAS類に対する評価が行われたわけではない。2023年の米国の飲料水に関する生涯健康勧告値では、PFNA、PFHxS、PFBS、GenXの規準値も設定されているが、設定根拠となるPODは疫学データではなく動物実験データが採用されている。また、それら4物質の管理手法としては各々の基準値に対する検出濃度の比 (ハザード指数) を合算した評価法が採用されているものの、評価基準となる毒性指標が統一されたものではない。さらに、EUでは表流水の環境品質基準値案において24種のPFASが管理対象とされている¹²⁾が、各々のPFAS類にはPFOAの毒性強度を1とした相対効力係数 (REP) を設定し、ダイオキシン類の評価と同様にPFOAの毒性等量に変換したPFAS類の複合曝露評価手法が提案されている。しかし、各PFAS化合物のREPは実験動物における肝臓への影響を基に設定されおり、それら24種のPFAS類の毒性メカニズムが同じものであるという仮定に立っているものの、合算されたPFOA等量値を評価する指標はヒトへの免疫影響が根拠となっており、論理的に一貫した評価手法とはなっていない。以上の状況を纏めると、現状ではPFOA/PFOSに限らず、疫学研究によりPAFS類の低用量曝露による健康影響を引き起こすメカニズムはほとんど明らかになっていないと言わざるを得ない。それ故、

より精緻な疫学データを重ねるよりも、有害影響の毒性メカニズムを明らかにするような基礎的な毒性学研究を先に行うことが必要であり、その結果に基づいて適切な毒性学的指標を設定し適切な疫学研究を計画していくことのほうが回り道のように思えるが、より適正なリスク管理に貢献できるのではないかと思われる。

【文献】

1. Blake BE, Fenton SE. Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and latent health outcomes: A review including the placenta as a target tissue and possible driver of peri- and postnatal effects. *Toxicology*. 2020;443:152565.
2. UNEP (2019), STOCKHOLM CONVENTION ON PERSISTENT ORGANIC POLLUTANTS (POPs), Text and Annexes as amended in 2019. (<https://chm.pops.int/theconvention/overview/textoftheconvention/tabid/2232/default.aspx>)
3. ECHA (2023) , CLP ANNEX XV RESTRICTION REPORT Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) defined as: Any substance that contains at least one fully fluorinated methyl (CF₃-) or methylene (-CF₂-) carbon atom (without any H/Cl/Br/I attached to it) (VERSION NUMBER: 2, , DATE: 22.03.2023). (<https://echa.europa.eu/documents/10162/f605d4b5-7c17-7414-8823-b49b9fd43aea>)
4. Andersen ME, Butenhoff JL, Chang SC, Farrar DG, Kennedy GL Jr, Lau C, Olsen GW, Seed J, Wallace KB. Perfluoroalkyl acids and related chemistries--toxicokinetics and modes of action. *Toxicol Sci*. 2008;102(1):3-14.
5. U.S. EPA. (2016), Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA), EPA 822-R-16-005. (https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-05/documents/pfoa_health_advisory_final-plain.pdf)
6. U.S. EPA. (2016), Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctane Sulfonate (PFOS), EPA 822-R-16-004(https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-05/documents/pfos_health_advisory_final-plain.pdf)
7. EFSA CONTAM Panel. Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFSA Journal*, 2018; 16(12):5194.
8. EFSA CONTAM Panel, Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, 2020;18(9):6223.
9. Dourson M and Gadagbui B.. The Dilemma of perfluorooctanoate (PFOA) human half-life. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2021;126:105025.
10. U.S.EPA, PUBLIC COMMENT DRAFT: Toxicity Assessment and Proposed Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) in Drinking Water, EPA Document Number: EPA 822P23005. March 2023.
11. European Commission (2020), DIRECTIVE (EU) 2020/2184 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2020, on the quality of water intended for human consumption (recast), (<https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj>)
12. European Commission (2022), Directorate-General for Environment (2022), Proposal for a Directive amending the Water Framework Directive, the Groundwater Directive and the Environmental Quality Standards Directive, Brussels, 26.10.2022. (https://environment.ec.europa.eu/publications/proposal-amending-water-directives_en)

PFASのバイオモニタリングと疫学の状況

¹京都大学医学研究科, ²第一薬科大学原田浩二¹, 藤井由希子²

Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFASs)による環境汚染について関心が高まっている。これまで沖縄や大阪、東京多摩地区での事例に関わってきており、その中でも、実際の住民の体内濃度を知るためのバイオモニタリングを行ってきた。そのことについて選んで紹介したい。

まず、PFASsが1940年代から商業的な生産がはじまり、種々の用途に利用されてきた。しかし2000年に3M社がペルフルオロオクタンスルホン酸PFOS、ペルフルオロオクタンスルホン酸PFOAの自主的な生産廃止の発表を行い、環境問題として認識されはじめた。PFOSは特に、撥水撥油剤、泡消火剤の成分、半導体製造など、PFOAはフッ素樹脂製造時の添加剤などに使用されてきた。上記の自主的廃止の後も、いくつかの企業では製造、使用が続いたが、ストックホルム条約においては2009年PFOS使用の制限、2019年PFOAの廃絶が決定された。現在、ほぼ新規のPFOS、PFOA製造はないと考えられるが、これまでに使用され、環境中に排出されたPFOS、PFOAはほぼ分解されず、存在している。また代替PFASsが導入され、これらも環境残留性があり、欧州化学品庁はPFASsの包括的規制案を2023年1月に提案している。

現在、調査により検出されてきているPFASsはPFOS、PFOAのようにペルフルオロアルキル鎖を持つ酸性物質（カルボン酸、スルホン酸など）がある。残留性有機汚染物質の中では少数派である酸性物質で、水への溶解性がある。そのため、水環境での検出が多く、土壌へ吸着しつつも、徐々に溶出する。この性質から地下水汚染を引き起こしやすい。これまでは特にフッ素樹脂製造を行う工場、泡消火剤を使用する飛行場、軍事基地の周辺での汚染事例が多く報告されてきた。燃料火災に対して使用されるPFOSを含む泡消火剤が1960年代に米軍に最初に採用されて、訓練も含めて長期に使用されてきたものであり、米国以外の国、民間にも導入されてきた。

沖縄県の北谷浄水場は40万人を超える県民へ配水していたが、嘉手納空軍基地付近の水源の汚染が起こった。また東京都多摩地区では水道水源に地下水を利用していましたが、米軍横田基地から東側の地下水でPFOSが高濃度で検出されている。大阪府摂津市にはダイキン工業淀川製作所があり、フッ素樹脂製造を行ってきており、地下水のPFOA汚染が生じている。この地域では水道水源に地下水は使用されていないが、生産緑地地区があり、農業用水への利用、また毛細管現象によると考えられる農地へのPFOA移行が見られている。

これらの地域ではPFASへの曝露が懸念され、住民からの調査を要望され、バイオモニタリングの実施を行ってきた。2022年夏期に沖縄県6地域で387名の血液中PFASを分析した。下図に示すように主要なPFAS6物質の合計値では、水源が異なり対照地域となる大宜味村より高くなっており、最大の北谷町などでは平均値が2倍ほどになっていた。これは水道水の汚染によるものと考えられた。

この血液中濃度から健康リスクがあるのか、関心のあることであろう。種々の疫学研究から示されている健康リスクから、ドイツ環境庁は健康リスクの予防のための目安である血液中濃度の勧告値HBM-IIを設定している。PFOSは血中濃度20 ng/mL、PFOAは10 ng/mL（妊娠可能年齢の女性はそれぞれ半量）と2019

年に公表した¹。これを超える場合には曝露を低減する対策が必要であり、また個人への医療相談も勧めている。同様に米国アカデミー（科学・工学・医学アカデミー合同）が2022年8月に公表した臨床ガイダンスでは7つのPFAS（PFOS, PFHxS, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, MeFOSAA）の合計値で20 ng/mLを超える患者へは特別な健康観察を勧めている²。上記の沖縄県でのバイオモニタリングでは6つのPFAS（上記7つのPFASのうちMeFOSAA以外）で20 ng/mLを超える参加者が半数以上いたことから、個々のリスクは少なかったとしても集団としての影響は大きくなることが懸念される。東京多摩地区では2022年末から2023年にかけての調査であり、国分寺市、立川市などの北多摩地域で高いPFAS濃度が観察された。調査した650人のうち、ドイツのHBM-IIについて55人、米国アカデミーについては4つのPFAS合計値で335人（52%）、PFOS・PFOA合計値で132人（20%）がこの数値を上回っていた。なお、欧州食品安全庁（EFSA）のCONTAMパネルは4つのPFASs（PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA）の耐用摂取量を免疫影響から4.4 ng/kg/weekとして、これに相当する1歳児の血清中の4 PFASの合計のもっとも低いBMDL₁₀は17.5 ng/mLであった³。このことから20 ng/mLは当面、妥当ではないかと考える。

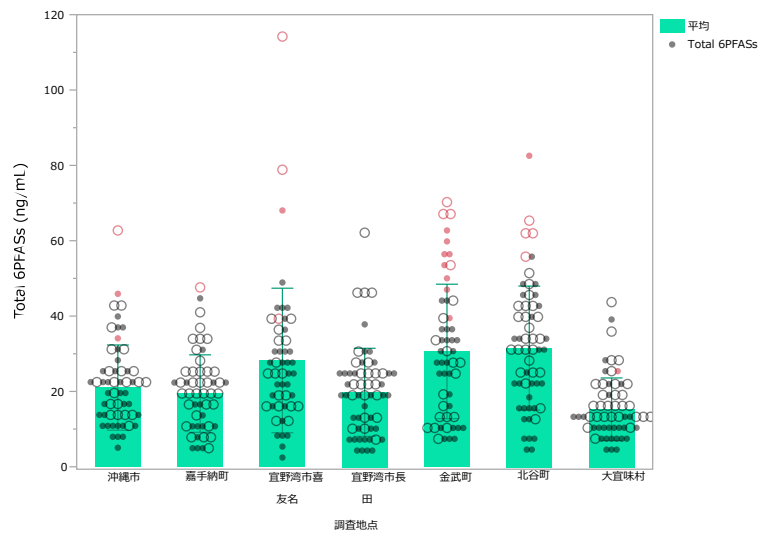
日本人における疫学調査は少ないが、小児を対象とした北海道スタディでの調査が重要である⁴。そこでは母胎血中PFAS濃度と出生児の体格、甲状腺ホルモン値との負の相関、アディポネクチン値の上昇などが報告されてきている。成人集団ではほとんど調査がない。がん罹患との関連についての研究では、性ホルモン感受性がんである乳がんの症例対照研究では正の相関はみられなかった⁵。他のがん腫との関連についての調査も望まれる。海外での調査では腎臓がん、精巣がんなどの関連が目目されている⁶。

PFASについてはこの20年ほどで数多くの研究がなされてきたが、主要なPFOS、PFOAはともかく、数千を超えるその他のPFASsについて知見は乏しい。環境中の存在、ヒト曝露、毒性などもこれからの研究が必要であるし、一方で、個々の評価ではリスクの未然防止には間に合わないとも考えられる。欧州化学品庁の包括的規制案もそのような背景がある。このような管理、規制へ貢献する包括的毒性評価を可能とする研究も重要であろう。一方で、PFOS、PFOAの残留汚染が連日のように発表されている。代替物質の調査の必要性はもろろのこと、PFAS使用の履歴の把握、汚染実態の早期発見、対策を講じなければならない。

2000年代に一度PFOS、PFOAの研究が盛んになったが、それについて、「ダイオキシン研究が一段落して増えた」とみなし、「ダイオキシン類ほど大きな環境リスク因子となるとは判断されない」と評した専門家がいる⁷。また、「日本ではもう終わった話でしょう」とはPFAS問題を追ったジャーナリストの著書にも記された専門家の言葉である⁸。一つの問題がしっかり把握されるまで何と長い道のりであろうか。PFAS汚染はその残留性の面から、今後も長期の対応が必要である。流行りのように扱われるべきではなく、汚染の影響を受ける当事者の視点も含めてこの問題への取り組みが広がることを期待している。

【文献】

- 1) Schümann M, Lilienthal H, Hölzer J. Human biomonitoring (HBM)-II values for perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) - Description, derivation and discussion. Regul Toxicol Pharmacol. 2021;121:104868. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484797/>
- 2) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up. 2022. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/26156>.
- 3) EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. EFSA Journal 2020;18.9: e06223.
- 4) 岸玲子; 荒木敦子. わが国で初めての本格的な出生コホート研究から見た環境化学物質の濃度レベルと次世代影響. 保健医療科学 2018; 67(3): 292-305.
- 5) Itoh H., et al. Serum perfluoroalkyl substances and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study. Sci Tot Environ 2021;800: 149316.
- 6) 原田浩二. 有機フッ素化合物 (PFAS) とがんリスク. がん治療の今 No.499, 20230704. http://www.com-info.org/www_test/medical.php?ima_20230704_harada
- 7) 科学技術政策研究所. 急速に発展しつつある研究領域調査. NISTEP REPORT No. 95. 2005, pp. 200. <https://nistep.repo.nii.ac.jp/records/4412>
- 8) 諸永裕司. 消された水汚染 「永遠の化学物質」 PFOS・PFOAの死角. 平凡社新書 994, 2022. ISBN 978-4-582-85994-2.



2022年沖縄県におけるPFASバイオモニタリングの結果。棒グラフは平均値と標準偏差、○は男性、●は女性、赤マーカーはHBM-IIを超過したサンプルを示す。

なぜヒトの長鎖ペルフルオロアルキル化合物の半減期は長いのか？

城西大学 薬学部衛生化学研究室

工藤 なをみ

1. はじめに

フッ素化学は1940年代から盛んになり、以来、様々な有機フッ素化合物が生み出されてきた。1968年に初めて人の血漿中に非イオン性フッ素の存在が指摘され¹⁾、その後有機フッ素化合物であることが判明した。さらに、フッ素化学工場の労働者の血液中からペルフルオロオクタンスルホン酸(PFOS) やペルフルオロオクタン酸(PFOA) 等の長鎖ペルフルオロアルキル酸(これらをレガシーPFASと総称する)が検出され²⁾、更には、一般人の血液や環境中の動物内からも検出されることが報告され始めた³⁾。レガシーPFASは化学的に安定で難代謝性であるため環境中に長く残留することに加え、ヒト体内での蓄積性が高いことが判明し、ヒトの健康への影響が懸念されることとなった⁴⁾。これを受けて2000年ころから主要生産企業は自主的にレガシーPFASの生産を中止し、生体残留性が低いとされる短鎖の化合物へと生産はシフトした。

PFASはペルフルオロまたはポリフルオロ化合物の総称であり、2018年のOECDの定義では約4700化合物であったが、2021年に「少なくとも1つの完全にフッ素化されたメチルまたはメチレン基(フッ素が結合している炭素に水素や他のハロゲン元素が結合していない)を含むフッ素化物」と再定義され、相当数の化合物が該当する。PFASの有害性評価には、これらの化合物がターゲット組織内にどのくらい存在するか、すなわち動態(PK)とどのようなメカニズムで生体に作用するか、作用点(PD)の解析が必要となる。

2. ペルフルオロカルボン酸(PFCA)の体内動態

我々の研究室では、PFOAのラットに対するペルオキシソーム増殖作用に大きな性差が存在することに着目し、その原因を探る研究を行ってきた。炭素鎖長にかかわらず肝臓中のPFCA濃度と肝ペルオキシソーム酵素の活性に高い相関が認められること明らかにした⁵⁾。また、初代培養肝細胞を用いてペルオキシソーム酵素誘導能を比較したところ、PFCAの炭素鎖長の違いや性差は認められなかった⁶⁾。PFCAは難代謝性で動態研究が容易であり、PFCAの血中消失半減期がPFCAの炭素鎖長が長いほど長くなること、PFOA及びペルフルオロノナン酸の半減期には大きな性差があること、これらが腎クリアランスに起因することを明らかにした⁷⁾。

PFOAの腎クリアランスにおける性差は去勢や性ホルモン投与により大きく変化することから、我々はPFOAの尿中排泄にはトランスポーターによる輸送が関与するものと考え⁸⁾、*Xenopus oocyte* にトランスポーターを発現させて輸送活性を調べ、*oatp1* および *oat3* がPFOAを輸送することを明らかにした⁹⁾。現在までに、ヒトではOAT1, 2, 3, OAT4, URAT1がラットでは *oat1*, 3, *oat2*, *urat1*, *oatp1a1* がPFOAトランスポーターとして同定されており、尿細管におけるPFOAの分泌あるいは再吸収を担うと考えられている¹⁰⁾。しかしながら、個々のトランスポーターの寄与、腎臓以外の組織における役割に関しては十分な知見は得られておらず、今後の進展が待たれるところで

3. PFOAの半減期における動物種差

実験動物におけるPFOAの半減期は、雄性ラット7-12日、ウサギ5-7時間、サル3-30日であるのに対し、ヒトでは2.3-8.5年と非常に長い¹¹⁾。ヒトにおける半減期が極めて長いことがヒトへの健康影響に関する大きな懸念材料であるが、この理由は十分には解明されていない。実験動物とは異なり、ヒトの半減期の算出は職業曝露者を対象とした追跡調査や一般人を対象とした調査の結果に基づいていることも一因かもしれない。初期の動物実験において、投与量はヒトの暴露量に比べはるかに多量であることが半減期算出に影響しているとの考えもあったが、低用量曝露の動態研究でも短半減期であることが示されている。また、ヒトでは腎クリアランスが低いとされているが、現段階では尿中排泄や再吸収に関与するトランスポーターの動物種差では十分な説明はつかない。尿中排泄が少ない場合の主要排泄経路は糞便であるが、この場合には胆汁中への分泌と消化管からの再吸収が排泄量を決定する要因となる¹²⁾。また、PFOAの動態に影響する因子として、アルブミンや脂肪酸結合タンパク質(FABP)等のタンパク質成分に加え、膜脂質や脂肪などの生体構成成分への分配なども解析されているが¹³⁾、動物種差の原因解明には至っていないのが現状である。

4. PFASの毒性評価

疫学調査からPFASのヒトへの毒性として懸念されるのは、免疫機能への影響、生殖発生への影響、発達毒性、血清脂質異常などである¹⁰⁾。レガシーPFASはPPAR α 活性化作用が顕著であるが、KOマウスを用いた研究からPPAR依存性作用に加え、非依存性の作用が示されている¹⁴⁾。また、PPARsに対するPFASの活性化作用におけるげっ歯類とヒトの動物種差は大きくはないようである¹⁵⁾。

レガシーPFASの体内動態や毒性に関する研究が数多いのに対し、それ以外のPFASに関する研究はそれほど多くはない。我々はラットにおいてペルフルオロドデカン酸の体内分布がPFDAやPFOAとは大きく異なり脳に分布しやすいため、中枢神経への影響があることを明らかにした¹⁶⁾。異なる構造のPFASはそれぞれ生体内半減期や分布などの動態が異なり、また、ターゲットも多様である可能性を示唆している。また、ヒトが暴露するのは種々のPFASの混合物であることに注意を必要とする。十分な毒性評価がなされていないPFASに関しては各々の有害性を相対効力係数(RPF)により補正し、総PFASをして扱うことも提唱される^{17, 18)}。

5. 総括

他の化合物にはない特徴的なPFASの物理化学的性質は、我々の生活をより便利にするために役立ってきたが、環境中またヒト体内に長期に残留するという負の側面が明らかになり、規制は厳しくなりつつある。規制には科学的根拠が必要であるが、多様なPFAS全てを個別に評価するのは困難であろう。PFASがヒトにおいて長半減期を示す理由の解明に関しても今後の研究の進展が待たれる。

【文献】

1. Taves DR, Nature 217:1050-1051 (1968)
2. Olsen GW et al., U.S.EPA Docket AR226-1030020b (2001)
3. Lau C et al, Toxicol Sci 99:366-394 (2007)
4. Olsen GW, Environ Health Perspect 115:1298-1305 (2007)
5. Kudo N et al, Chemico-Biol Interact 124:119-132 (2000)
6. Kudo N et al, Chemico-Biol Interact 134:203-216 (2001)
7. Ohmori et al, Toxicology 184:135-140 (2003)
8. Kudo N et al, Chemico-Biol Interact 139:301-316 (2002)
9. Katakura M et al, J Health Sci 53:77-83 (2007)
10. EFSA J, doi:10.2903/j.efsa.2020.6233 (2020)
11. Kudo N, in Toxicological Effects of Perfluoroalkyl and Polyfluoroalkyl Substances, Dewitt JC ed., Humana Press (2015)
12. Fujii Y et al, J Occup Health 57: 1-12 (2015)
13. Allendorf F et al, Environ Toxicol Chem 40: 910-920 (2021)
14. Rosen MB et al, Toxicol Pathol 36:592-607 (2008)
15. Evans N et al, Toxicol Appl Pharm 449:116136 (2022)
16. Kawabata K et al, Toxicol Sci 157:421-428 (2017)
17. Bil et al, Environ Toxicol Chem 40: 859-870 (2021)
18. Bil et al, Environ Health Perspect 130: 077005 (2022)

PFASと発達神経毒性

群馬大学大学院 医学系研究科応用生理学

藤原 悠基

1. はじめに

PFASは「パー及びポリフルオロアルキル化合物」の略称であり、PFASの代表的な化合物としてパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) やパーフルオロオクタン酸 (PFOA) があげられる。このPFASは熱・化学的安定性などの特性を示すことから、撥水撥油剤、界面活性剤、金属メッキ処理剤、消火剤、および調理器具のコーティング剤等の幅広い用途で使用されている。しかし、その構造的な安定性から自然界で分解されにくく高い蓄積性を持つことから問題視されており、PFOS/PFOAなど一部のPFASが「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (POPs条約)」で規制対象に指定されている。そして、PFASは肝臓、腎臓、免疫系、甲状腺、心血管系、生殖系、そして脳神経系などに様々な影響を及ぼすことが報告されている [1-3]。本稿では、様々な影響を及ぼすことが疑われるPFASの中で発達神経毒性に注目し、報告させていただきます。

2. 母体から胎児、乳児へのPFAS移行性

PFASはヒト血中においてそのほとんどがアルブミンと結合しているため胎盤を通過することは考えにくいですが、PFASには遊離型も存在し、それらが胎盤を通過して胎児へ移行する可能性が考えられている。また、PFASが胎盤に蓄積することがヒト胎盤組織を用いた研究で明らかになっており、母体側、胎児側で有意な差は認めないことが報告されている [4]。そして、臍帯血中においてもPFOS/PFOAが検出されていることから母体血中から胎盤を介して胎児が曝露され、さらに胎児内で蓄積する可能性がある [5,6]。

また、産後においては乳汁を経由したPFASの曝露が考えられる。実際に、ヒト乳汁中においてもPFOS/PFOAが検出されることが報告されている [7]。しかし、胎盤からの曝露と比較して乳汁を経由した曝露では多くのPFASで10~100倍ほど移行率が低いことが報告されている [8]。また、そのメカニズムは母乳中に含まれる長鎖脂肪酸と似ているためなど仮説があるが明らかではない。

胎盤および乳汁を介して胎児が曝露されるPFASが脳神経系に影響を与えるとき最後の関門となるのが血液脳関門 (BBB) であり、そのメカニズムとしてPFASがタイトジャンクションタンパク質に影響を及ぼす、BBB輸送タンパクを介して輸送されることが考えられるが、そのメカニズムは明らかではない。しかし、胎児期においてはBBBの機能は不完全であることが知られており、PFASが通過し脳神経系に影響を及ぼす可能性がある。

3. 胎児期におけるPFASによる脳神経系への影響

疫学研究において妊娠時母体血清中のPFOS濃度と子供の知能および運動能力との間に負の相関があることが示されている [9,10]。また、自閉症スペクトラム障害とPFAS曝露の関連性を調べた疫学調査においては胎児期におけるPFOS曝露によりASDと診断されるオッズ比が高くなることが示されている [11]。一方で、北海道スタディにおいて注意欠如・多動症 (ADHD) と

PFOSおよびPFOAとの関連性を調査した結果、むしろPFAS濃度がADHDリスクが低いことが報告され [12]、その他の疫学調査においてもPFASとADHDとの相関はないとの報告がある [13]。

動物実験では、出産後の母マウスにPFOSを曝露し乳汁を介して仔マウスに曝露した結果、雄マウスにおいて学習と記憶 [14]、運動調整と運動学習の障害が報告されている [15]。さらにマウスの乳児期におけるPFOSの曝露によりニューロンの成長とシナプス形成に重要なタンパク質の発現が変化し [16]、神経行動異常が引き起こされることが報告されている [17]。また、*in vivo*研究においてはラット幹細胞にPFOS曝露を行ったのちに分化させた結果、ニューロンへの分化率が上昇し、アストロサイトについては変化しないことが報告されている。このように、発達期におけるPFASの曝露は様々な毒性影響が報告されているが、そのメカニズムについては、まだ明らかではない。

4. 甲状腺ホルモンを介した脳神経系への影響

前述のようにPFASによる脳神経系への毒性影響メカニズムは明らかではない。しかし、PFASが甲状腺機能に影響を及ぼすことが指摘されていることから、甲状腺ホルモン (TH) を介した毒性影響について検討されている。これは甲状腺ホルモンが樹状突起の伸長をはじめ神経発達において重要な働きを示すためである。実際に、北海道スタディにおいてPFOS/PFOAの曝露により母親および乳児の両方において甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分泌に影響を与えることが報告されている [18]。

動物実験においては、胎児期においてPFOSに曝露されたマウスにおいて一時的ではあるが、甲状腺ホルモンである T_4 、 T_3 の血中濃度が減少することが報告されている [19]。このことから胎児期において低サイロキシン血症状態となり神経発達に影響が及ぼす可能性がある。さらに、当研究室において初代培養を行ったラット由来プルキンエ細胞に T_4 およびPFOSを共曝露した結果、有意に T_4 のみ曝露した群と比較して樹状突起の形成を阻害し、 T_3 では樹状突起の形成阻害を認めず、この結果が T_4 を T_3 変換する酵素であるDIO2にPFOSが影響を与えることによると報告した [20]。しかし、これらの結果はPFASの神経発達毒性メカニズムを明らかにするには十分ではなくさらなる検証が必要であると考えられる。

5. まとめ

PFASはその特性から非常に使いやすく様々な分野で用いられてきた。しかし、その難分解性であるという特徴からヒト体内における蓄積が指摘され、様々な影響が示唆されており、脳神経系への影響もその一つである。これらの影響を明らかにし対応するためにもさらなる研究データの蓄積が必要になると考える。

【文献】

1. Cui, L., et al. *Arch Environ Contam Toxicol* **2009**, *56*, 338-349.
2. Austin, M.E. et al. *Environ Health Perspect* **2003**, *111*, 1485-1489.
3. Gardener, H., et al. *Environ Res* **2021**, *192*, 110287.
4. Hall, S.M., et al. *Chemosphere* **2022**, *295*, 133873.
5. Rovira, J., et al. *Environ Res* **2019**, *175*, 384-392.
6. Inoue, K., et al. *Environ Health Perspect* **2004**, *112*, 1204-1207.
7. Volkel, W., et al. *Int J Hyg Environ Health* **2008**, *211*, 440-446.
8. Zheng, P., et al. *Sci Total Environ* **2022**, *812*, 152446.
9. Chen, M.H., et al. *Epidemiology* **2013**, *24*, 800-808.
10. Harris, M.H., et al. *Environ Int* **2018**, *115*, 358-369.
11. Shin, H.M., et al. *Environ Res* **2020**, *186*, 109514.
12. Itoh, S., et al. *Environ Int* **2022**, *159*, 107026.
13. Forns, J., et al. *Environ Health Perspect* **2020**, *128*, 57002,.
14. Mshaty, A., et al. *Food Chem Toxicol* **2020**, *145*, 111710.
15. Ninomiya, A., et al. *Food Chem Toxicol* **2022**, *159*, 112751,.
16. Johansson, N., et al. *Toxicol Sci* **2009**, *108*, 412-418.
17. Johansson, N., et al. *Neurotoxicology* **2008**, *29*, 160-169.
18. Kato, S., et al. *Environ Health Prev Med* **2016**, *21*, 334-344.
19. Min, H., et al. *Mol Neurobiol* **2016**, *53*, 1613-1624.
20. Fujiwara, Y., et al. *Int J Mol Sci* **2023**, *24*,.

Information

■第26回日本内分泌攪乱物質学会研究発表会

開催日時：2024年12月6日(金)・7日(土)
開催会場：東京大学本郷キャンパス内(予定)
大会実行委員長：鑪迫 典久(愛媛大学)
開催形態：本会単独開催
開催方法：オンサイトおよび一部オンライン(予定)

■第32回環境化学討論会

(2024年環境化学物質2学会合同大会)

会期：2024年7月2日(火)～5日(金) 予定
会場：JMSアステールプラザ
(〒730-0812 広島市中区加古町4番17号)

主催：一般社団法人日本環境化学会(JEC)、
日本環境毒性学会(JSET)

NL25-4掲載山室真澄先生著『米作が盛んな地域における水道水中ネオニコチノイド濃度』が記事になりました。詳しくはこちらをご覧ください。

朝日新聞デジタル(2023.6.3)

<https://www.asahi.com/articles/ASR626SFPR62ULUC00K.html>

『秋田県中部の水道水から高濃度の農薬検出 昨年8月 東大院教授が分析』

■「海外学会の理事長・会長等になりすまし」詐欺メールにご注意ください。

最近、海外学会の理事長・会長等になりすまし、資金詐取を狙うEメールが送付されるケースが発生しております。複数の海外学会名の事例が既に確認されており、メールアカウントの乗っ取りが世界各地で発生している模様です。既に、アカウントが乗っ取られ、過去のメールからこちらの情報が把握され、その情報に合ったメールが送られてくるといった大変巧妙な手口も発生しています。

本学会関係者にも類似のメールが届いた事例が確認されており、被害も発生しているとの連絡を受けております。国内外問わずやり取りされるメールの内容には十分注意をお払い頂き、特に相手方からの資金提供の要請等については慎重に対応を頂くようお願い申し上げます。

編集後記

「環境ホルモン学会」が「内分泌攪乱物質学会」となって半年が過ぎようとしています。また、種々の規約も整備がすすんでいます。ニュースレターは原則公開となり、編集委員会も立ち上がり、北海道大学の石塚真由美先生、愛媛大学の岩田久人教授が編集幹事をお引き受けくださいました。また、他学会との連携についてもいろいろな学会との連携を模索していきたいと考えています。とりあえず、次回大会は東京に戻り東大での開催ということで、鑪迫副会長が準備を進めています。次回大会まで少し間が空いてしまいますが、会員諸氏におかれては、ぜひこれからも本学会をご支援いただきたく、この場を借りてお願い申し上げます。

環境ホルモン学会事務局：〒150-0013 東京都品川区東五反田4-7-27 フィンチビル2F
(株)プライムインターナショナル内

Tel: 03-6277-0095 Fax: 03-6277-0118 E-mail: secretariat@jsedr.org