

ペルフルオロオクタン酸 (CAS no. 335-67-1)

文献信頼性評価結果

示唆された作用							
エストロゲン	抗エストロゲン	アンドロゲン	抗アンドロゲン	甲状腺ホルモン	抗甲状腺ホルモン	脱皮ホルモン	その他*
○	○	○	○	－	○	－	○

○：既存知見から示唆された作用

－：既存知見から示唆されなかった作用

*その他：視床下部—下垂体—生殖腺軸への作用等

ペルフルオロオクタン酸の内分泌かく乱作用に関連する報告として、動物試験において、比較的高濃度で魚類の内分泌系への影響及びほ乳類の生殖への影響、発達への影響及び甲状腺への影響を示すことが示唆され、試験管内試験において、エストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用及び抗甲状腺ホルモン様作用を持つことが示唆され、また、疫学的調査において母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と妊娠までの所要期間との正の相関及び不妊との正の相関が認められた。

(1) 生態影響

- Oakes ら(2004)によって、ペルフルオロオクタン酸 0.3、1、30、100mg/L に 39 日間ばく露した雌雄ファットヘッドミノー(*Pimephales promelas*)への影響が検討されている。その結果として、1mg/L 以上のばく露区で雌雄の血漿中テストステロン濃度の低値、雄血漿中 11-ケトテストステロン濃度の低値、1 mg/L のばく露区で雄肝臓相対重量の高値、1、30mg/L のばく露区で雌肝臓中脂肪酸アシル-CoA オキシダーゼ比活性の低値、30mg/L 以上のばく露区で雌血漿 17 β -エストラジオール濃度の低値、初排卵に至るまでの所要日数の遅延、100mg/L のばく露区で雄肝臓中 TBARS (2-チオバルビタル酸反応物質)濃度の高値が認められた。
- Wei ら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸 3、10、30mg/L に 9 ヶ月齢から 28 日間ばく露した雌雄レアミノー(*Gobiocypris rarus*)への影響が検討されている。その結果として、3 mg/L 以上のばく露区で雌雄の肝臓ビテロゲニン遺伝子発現量の高値、雌肝臓ビテロゲニン濃度の高値、14 日後の雌肝臓エストロゲン受容体 β 遺伝子発現量の高値、3、10mg/L のばく露区で雄肝臓ビテロゲニン濃度の高値、10mg/L 以上のばく露区で 14 日後の雄肝臓エストロゲン受容体 β 遺伝子発現量の高値が認められた。
- Tilton ら(2008)によって、ペルフルオロオクタン酸 5、50mg/kg/day を 6 ヶ月間(週 5 日)混餌投与した処置(10 週齢時にアフラトキシン B₁ 0.01ppm への 30 分間ばく露による発がんイニシエーション)ニジマス(*Oncorhynchus mykiss*)稚魚への影響が検討されている。その結果として、5 mg/kg/day 以上のばく露群で投与 10 週間後の肝臓絶対重量の高値、50mg/kg/day のばく露群で投与 5 日後の血漿中ビテロゲニン濃度の高値、投与 6 ヶ月後の腫瘍発生率高値が認められた。

(2) 生殖影響

- Butenhoff ら(2004)によって、ペルフルオロオクタン酸 1、3、10、30mg/kg/day を交配 70 日前から二世代にわたって経口投与した雌雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果とし

て、3 mg/kg/day 以上のばく露群で 109~120 日齢雌 F₁ 下垂体絶対重量の低値、30mg/kg/day のばく露群で 21 日齢から交配までの雌 F₁ 発情周期回数の高値、雌 F₁ の膈開口日の遅延、雄 F₁ の包皮分離日の遅延が認められた。

(3) 雄性生殖影響

- Liu ら(1996b)によって、ペルフルオロオクタン酸 0.2、2、20、40mg/kg/day を 12 週齢から 14 日間経口投与した雄 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、2mg/kg/day 以上のばく露群で血清中 17 β -エストラジオール濃度の高値、肝臓ミクロソーム中アロマターゼ活性の高値が認められた。
- Cook ら(1992)によって、ペルフルオロオクタン酸 1、10、25、50mg/kg/day を 13 週齢から 14 日間経口投与した雄 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、10mg/kg/day 以上のばく露群で血清中 17 β -エストラジオール濃度の高値、50mg/kg/day のばく露群で付随性腺絶対重量の低値、腹側精嚢絶対重量の低値が認められた。
- Biegel ら(2001)によって、ペルフルオロオクタン酸 13.6mg/kg/day を 49 日齢から 21 ヶ月間(一部の試験において 24 ヶ月間)混餌投与した雄 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、肝臓相対重量の高値、肝臓 β 酸化酵素活性の高値、肝臓腺腫発生率の高値、ライディッヒ細胞過形成発生率の高値、ライディッヒ細胞腺腫発生率の高値、すい臓腺房細胞過形成発生率の高値、すい臓腺房細胞腺腫発生率の高値、すい臓細胞増殖係数の高値、24 ヶ月精巣絶対重量の高値が認められた。
- Biegel ら(1995)によって、ペルフルオロオクタン酸 25mg/kg/day を 12~13 週齢から 15 日間経口投与した雄 CD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中 17 β -エストラジオール濃度の高値、精巣間質内液中 17 β -エストラジオール濃度の高値、精巣間質内液中形質転換増殖因子 α 濃度の高値、ライディッヒ細胞のヒト絨毛性性腺刺激ホルモン誘導性テストステロン産生能の高値、肝臓アロマターゼ活性の高値、精巣間質内液中テストステロン濃度の低値が認められた。

(4) 発達影響

- White ら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸 5 mg/kg/day を妊娠 15 日目から 2 日間経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、29、32 日齢雌新生仔の乳腺スコアの低値が認められた。
また、ペルフルオロオクタン酸 3、5 mg/kg/day を妊娠 1 日目から 17 日間経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、3 mg/kg/day 以上のばく露群で 22、42、63 日齢雌新生仔の乳腺スコアの低値が認められた。
- White ら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸 5 mg/kg/day を妊娠 12 日目から 6 日間経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、20 日齢新生仔体重の低値、20 日齢雌新生仔の乳腺発達スコアの低値、出産 20 日後の母動物乳腺組織中のラクトトランスフェリン遺伝子発現量の低値、出産 10 日後の母動物乳腺組織中の α -ラクトアルブミン遺伝子発現量の低値が認められた。
また、ペルフルオロオクタン酸 5 mg/kg/day を妊娠 8 日目から 10 日間経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、出産 20 日目の新生仔体重の低値、出産 20 日目の雌新生仔の乳腺発達スコアの低値、出産 10 日目の母動物の乳腺発達スコアの低値、出産 10 日目の母動物乳腺組織中の β -カゼイン上皮細胞増殖因子(EGF)遺伝子発現量の高値、出

産 20 日目の母動物乳腺組織中のラクトトランスフェリン遺伝子発現量の低値が認められた。

また、ペルフルオロオクタン酸 5mg/kg/day を妊娠 1 日目から 17 日間経口投与した CD-1 マウスへの影響が検討されている。その結果として、出産 20 日目の新生仔体重の低値、出産 20 日目の雌新生仔の乳腺発達スコアの低値、出産 10 日目の母動物の乳腺発達スコアの低値、出産 10 日目の母動物乳腺組織中の上皮細胞増殖因子(EGF)遺伝子発現量の高値、出産 20 日目の母動物乳腺組織中のラクトトランスフェリン遺伝子発現量の低値が認められた。

(5) 甲状腺影響

- Butenhoff ら(2002)によって、ペルフルオロオクタン酸 3、10、20~30mg/kg/day を 3~9 年齢から 182 日間経口投与した雄カニクイザルへの影響が検討されている。その結果として、3 mg/kg/day 以上のばく露群で血清中総チロキシン濃度の低値、肝臓絶対重量の高値、3 mg/kg/day のばく露群で肝臓中グルコース-6-ホスファターゼ比活性の低値、10mg/kg/day 以上のばく露群で血清中遊離チロキシン濃度の低値、20~30mg/kg/day のばく露群で血清中総トリヨードチロニン濃度の低値、血清中遊離トリヨードチロニン濃度の低値、肝臓中 DNA 濃度の低値、肝臓相対重量の高値、血液中トリグリセリド濃度の高値、肝臓中コハク酸デヒドロゲナーゼシアン非感受性パルミトイル CoA 酸化酵素比活性の高値が認められた。
- Martin ら(2007)によって、ペルフルオロオクタン酸 20mg/kg/day を 11 週齢から 5 日間経口投与した雄 SD ラットへの影響が検討されている。その結果として、血清中コレステロール、テストステロン、総チロキシン及び総トリヨードチロニン濃度の低値が認められた。

(6) エストロゲン様作用

- Liu ら(1996a)によって、ペルフルオロオクタン酸 10、50 μ M に 3 日間ばく露した CD ラット精巣ライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、10 μ M 以上の濃度において 17 β -エストラジオール分泌量の高値が認められた。

(7) 抗アンドロゲン様作用

- Liu ら(1996a)によって、ペルフルオロオクタン酸 10~10,000 μ M に 24 時間ばく露した CD ラット精巣ライディッヒ細胞への影響が検討されている。その結果として、50 μ M 以上の濃度(IC₅₀ 値 18 μ M)においてヒト絨毛性性腺刺激ホルモン誘導性(21 時間後に添加)テストステロン分泌量の低値、100 μ M 以上の濃度においてテストステロン分泌量の低値が認められた。

(8) 抗甲状腺ホルモン様作用

- Weiss ら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸について、ヒトトランスサイレチンへの結合阻害試験が検討されている。その結果として、ペルフルオロオクタン酸は、IC₅₀ 値 949nM の濃度においてチロキシン 55nM のトランスサイレチン結合を阻害した。

(9) 疫学的調査

- Fei ら(2009)によって、ペルフルオロオクタン酸について、デンマーク Danish National Birth Cohort にて 1996 年 3 月~2002 年 11 月にかけて全国の妊娠初期女性(1,400 名)への影響が検討されている。その結果として、母親血清中ペルフルオロオクタン酸濃度と妊娠までの所要期間とに有意な正の相関(p<0.01)、不妊とに有意な正の相関(p<0.001、最低濃度四分位と高濃度四分位との比較において不妊の補正オッズ比 60~154%)が認められた。

参考文献

- Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, Nakayama S, Lindstrom AB, Strynar MJ and Lau C (2007) Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicological Sciences*, 98 (2), 571-581.
- Biegel LB, Liu RC, Hurtt ME and Cook JC (1995) Effects of ammonium perfluorooctanoate on Leydig cell function: *in vitro*, *in vivo*, and *ex vivo* studies. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 134 (1), 18-25.
- Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC and Cook JC (2001) Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicological Sciences*, 60 (1), 44-55.
- Bloom MS, Kannan K, Spliethoff HM, Tao L, Aldous KM and Vena JE (2009) Exploratory assessment of perfluorinated compounds and human thyroid function. *Physiology and Behavior*, 2009 Feb 9. [Epub ahead of print]
- Boberg J, Metzdorff S, Wortziger R, Axelstad M, Brokken L, Vinggaard AM, Dalgaard M and Nellemann C (2008) Impact of diisobutyl phthalate and other PPAR agonists on steroidogenesis and plasma insulin and leptin levels in fetal rats. *Toxicology*, 250 (2-3), 75-81.
- Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, Jung R, Kennedy G Jr, Lieder P, Olsen G and Thomford P (2002) Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicological Sciences*, 69 (1), 244-257.
- Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Frame SR, O'Connor JC and York RG (2004) The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology*, 196 (1-2), 95-116.
- Cook JC, Murray SM, Frame SR and Hurtt ME (1992) Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 113 (2), 209-17.
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE and Olsen J (2007) Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 115 (11), 1677-1682.
- Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L and Olsen J (2008a) Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environmental Health Perspectives*, 116 (10), 1391-1395.
- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE and Olsen J (2008b) Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort. *American Journal of Epidemiology*, 168 (1), 66-72.
- Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L and Olsen J (2009) Maternal levels of perfluorinated chemicals and

subfecundity. *Human Reproduction*, 24 (5), 1200-1205.

Gilliland FD and Mandel JS (1993) Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. *Journal of Occupational Medicine*, 35 (9), 950-954.

Ji K, Kim Y, Oh S, Ahn B, Jo H and Choi K (2008) Toxicity of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid on freshwater macroinvertebrates (*Daphnia magna* and *Moina macrocopa*) and fish (*Oryzias latipes*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27 (10), 2159-2168.

Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE and Jørgensen N (2009) Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environmental Health Perspectives*, 117 (6), 923-927.

Johansson N, Fredriksson A and Eriksson P (2008) Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice. *Neurotoxicology*, 29 (1), 160-169.

Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB and Strynar MJ (2006) Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicological Sciences*, 90 (2), 510-518.

Liu RC, Hahn C and Hurtt ME (1996a) The direct effect of hepatic peroxisome proliferators on rat Leydig cell function *in vitro*. *Fundamental and Applied Toxicology*, 30 (1), 102-108.

Liu RC, Hurtt ME, Cook JC and Biegel LB (1996b) Effect of the peroxisome proliferator, ammonium perfluorooctanoate (C8), on hepatic aromatase activity in adult male Crl:CD BR (CD) rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, 30 (2), 220-228.

Liu C, Du Y and Zhou B (2007) Evaluation of estrogenic activities and mechanism of action of perfluorinated chemicals determined by vitellogenin induction in primary cultured tilapia hepatocytes. *Aquatic toxicology*, 85 (4), 267-277.

Maras M, Vanparys C, Muylle F, Robbens J, Berger U, Barber JL, Blust R and De Coen W (2006) Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by MCF-7 breast cancer cell proliferation. *Environmental Health Perspectives*, 114 (1), 100-105.

Martin MT, Brennan RJ, Hu W, Ayanoglu E, Lau C, Ren H, Wood CR, Corton JC, Kavlock RJ and Dix DJ (2007) Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity. *Toxicological Sciences*, 97 (2), 595-613.

Mehrotra K, Morgenstern R, Lundqvist G, Becedas L, Bengtsson Ahlberg M and Georgellis A (1997) Effects of peroxisome proliferators and/or hypothyroidism on xenobiotic-metabolizing enzymes in rat testis. *Chemico-Biological Interactions*, 104 (2-3), 131-145.

- Nolan LA, Nolan JM, Shofer FS, Rodway NV and Emmett EA (2009) The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reproductive Toxicology*, 27 (3-4), 231-238.
- Oakes KD, Sibley PK, Solomon KR, Mabury SA and Van der Kraak GJ (2004) Impact of perfluorooctanoic acid on fathead minnow (*Pimephales promelas*) fatty acyl-CoA oxidase activity, circulating steroids, and reproduction in outdoor microcosms. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23 (8), 1912-1919.
- Olsen GW, Gilliland FD, Burlew MM, Burriss JM, Mandel JS and Mandel JH (1998) An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 40 (7), 614-622.
- Olsen GW, Burriss JM, Burlew MM and Mandel JH (2003) Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 45 (3), 260-270.
- Perkins RG, Butenhoff JL, Kennedy GL Jr and Palazzolo MJ (2004) 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 27 (4), 361-378.
- Staples RE, Burgess BA and Kerns WD (1984) The embryo-fetal toxicity and teratogenic potential of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*, 4 (3 Part 1), 429-440.
- Tilton SC, Orner GA, Benninghoff AD, Carpenter HM, Hendricks JD, Pereira CB and Williams DE (2008) Genomic profiling reveals an alternate mechanism for hepatic tumor promotion by perfluorooctanoic acid in rainbow trout. *Environmental Health Perspectives*, 116 (8), 1047-1055.
- Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H and Kishi R (2009) Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environmental Health Perspectives*, 117 (4), 660-667.
- Wei Y, Dai J, Liu M, Wang J, Xu M, Zha J and Wang Z (2007) Estrogen-like properties of perfluorooctanoic acid as revealed by expressing hepatic estrogen-responsive genes in rare minnows (*Gobiocypris rarus*). *Environmental and Toxicological Chemistry*, 26 (11), 2440-2447.
- Weiss JM, Andersson PL, Lamoree MH, Leonards PE, van Leeuwen SP and Hamers T (2009) Competitive binding of poly- and perfluorinated compounds to the thyroid hormone transport protein transthyretin. *Toxicological Sciences*, 109 (2), 206-216.
- White SS, Calafat AM, Kuklennyik Z, Villanueva L, Zehr RD, Helfant L, Strynar MJ, Lindstrom AB, Thibodeaux JR, Wood C and Fenton SE (2007) Gestational PFOA exposure of mice is associated with

altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicological Sciences*, 96 (1), 133-144.

White SS, Kato K, Jia LT, Basden BJ, Calafat AM, Hines EP, Stanko JP, Wolf CJ, Abbott BD and Fenton SE (2009) Effects of perfluorooctanoic acid on mouse mammary gland development and differentiation resulting from cross-foster and restricted gestational exposures. *Reproductive Toxicology*, 27 (3-4), 289-298.

Wolf CJ, Fenton SE, Schmid JE, Calafat AM, Kuklenyik Z, Bryant XA, Thibodeaux J, Das KP, White SS, Lau CS and Abbott BD (2007) Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. *Toxicological Sciences*, 95 (2), 462-473.

Yanai J, Dotan S, Goz R, Pinkas A, Seidler FJ, Slotkin TA and Zimmerman F (2008) Exposure of developing chicks to perfluorooctanoic acid induces defects in prehatch and early posthatch development. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71 (2), 131-133.

(平成 22 年度第 1 回作用・影響評価検討部会 資料 1-2 より抜粋)