

## パーフロロオクタン酸 (PFOA)



[CAS No. 335-67-1]

許容濃度 0.005 mg/m<sup>3</sup>

(妊娠可能な女性には適用しない)

### 1. 物理化学的性質

化学名: Perfluorooctanoic acid

分子式: C<sub>8</sub>HF<sub>15</sub>O<sub>2</sub>

分子量: 414

構造式: F-(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-C(=O)-OH

CAS No. 335-67-1

蒸気圧: 10 mmHg (25 °C)

沸点: 189 ~ 192 °C (736 mmHg)

水への溶解: 3.4 g/l

pKa: 2.5

pH (1 g/l): 2.6

環境中で分解されることはない。

水オクタノール分配係数: 測定不能

### 2. 主な用途

パーフロロオクタン酸 (PFOA) は、表面活性剤あるいは、フッ素ポリマーの製造過程での中間体として利用される。また、通常アンモニウムあるいはカリウム、ナトリウムの塩として販売されている。2000年の推計でPFOAとしての国内生産量の推定はおおよそ年間100トン未満である。

### 3. 吸収・代謝・排泄

ラットに<sup>14</sup>C-PFOA (4 mg/kg) を腹腔内に投与したところ、雌ラットでは24時間以内に尿中に91%が回収され、雄では6%が回収された<sup>1)</sup>。雄では、肝臓中に蓄積が認められたが、投与後6時間での観察では胆汁中への排泄は1%以下であった。抱合体や代謝産物は認められなかった<sup>1)</sup>。

また、<sup>14</sup>C-PFOA アンモニウム塩を、ラット、ハムスター、家兎およびマウスに強制経口投与し、その後120時間(家兎では160時間)にわたり経過を追跡し、種差および性差を検討した<sup>2)</sup>。ラット雌では、投与された<sup>14</sup>C放射性活性の99%以上が120時間に排泄され、雄では39%が排泄された。ハムスターでは、雄では99%以上、雌では60%、家兎では、雄雌とも99%以上、マウスでは、雄雌とも21%が排泄され、明らかに種差、性差が存在した。経路については、ラット、ハムスターおよび家兎では、尿中排泄が主たる経路であり(25~90%)、胆汁中(5~30%)への経路がそれに次ぐ。マウスでは、尿中排泄と糞便中排泄が同程度であり、約5%である。排泄における種差および性差は、尿中排泄の程度に帰することができる。

雌雄のCynomolgus Monkey<sup>3)</sup>の6ヶ月の経口投与が行われた。投与濃度は、0, 3, 10, 20 (mg/kg)であった。分布容積は大よそ0.2 l/kgであり、腸管からの吸収率は90%以上であり、投与後の消失経過から算出した半減期は両性で大差なく、14~42日であった。

ヒトに於ける血中半減期は、4~5年と推定されている<sup>4)</sup>。またヒトにおいては、尿中排泄はほとんど認められない<sup>5)</sup>。

生物学的半減期は、ラット雄5.63日、雌0.08日、サル(Japanese Macaque)雄5.6日、雌2.7日、ヒト4.3年と報告されている<sup>6)</sup>。Cynomolgus Monkey<sup>3)</sup>では性差が著明でなく14~42日であった。

PFOAは自然界あるいは生物による代謝および分解も受けない<sup>7)</sup>。

### 4. 動物における毒性情報

#### (1) 急性毒性

LD50(経口)は、ラット雄で500~1,000 mg/kg、雌で250~1,000 mg/kgと報告されている<sup>6)</sup>。皮膚塗布によるLD50は、2,000 mg/kg以上と報告されている<sup>6)</sup>。

#### (2) 亜慢性毒性

13週のラットを用いたPFOAアンモニウム塩を投与した研究が報告されている<sup>8)</sup>。食餌に混ぜ、0, 1, 10, 30, 100 ppmに調整したPFOAを雄ラットに13週投与した。体重あたりの投与量は、0, 0.06, 0.64, 1.94, 6.5 (mg/kg/day)に相当する。影響は、体重、肝重量、肝のPalmitoyl CoA oxidase、血清estradiol, LH, testosteroneで評価し、PFOA濃度を同時に測定した。

体重の減少は、100 ppmで認められ、肝重量の増加、肝のPalmitoyl CoA oxidaseの活性の増加は、10 ppm群で認められた。血清ホルモンのレベルは変化が認められなかった。NOAELは、1 ppm群であり用量として0.06 (mg/kg/day)と考えられ、対応する血清中濃度は7.1 mg/lであった。

雄のサル(Cynomolgus monkey)の26週にわたる投与実験が報告されている<sup>9)</sup>。投与経路は経口、用量は、0, 3, 10, 20, 30 (mg/kg/day)とし、一群6匹で開始されたが、30 mg/kg/dayでは、極度の体重減少、食物摂取量の減少が認められたので、用量を20 mg/kgへと減少させた。しかし、20 mg/kg/dayのグループでも3匹のサルに、極度の体重減少と、摂食の抑制がでたため、この群では、投与を中止した。3 mg/kg/dayにおいても137日目に1匹、体重減少、食物摂取の抑制、後肢の麻痺、運動失調、疼痛刺激に反応しない無為があったため賭殺した。投与開始後の6週における測定では、血清の濃度は、3 mg/kg/dayで飽和していた。肝臓中濃度も3 mg/kg/dayで飽和していた。血清生化学検査で、糖、コレステロール、トリグリセライド、ALT、総ビリルビンは投与群で増加は認められなかつ

たが、投与により TSH の増加, Total thyroxine, Free thyroxine の減少が, 3 mg/kg/day および 10 mg/kg/day に認められた。Total triiodothyronine, testosterone, estradiol, cholestokininine において差は認められなかった。また実験終了後に観察した 0, 3, 10 mg/kg/day の 2 匹では、投与終了後 90 日で、対照群レベルにまで低下していた。

以上から LOAEL は 3 mg/kg/day と考えられる。

### (3) 慢性毒性

Biegel *et al.*<sup>10)</sup> によって、雄ラットを用いて検討された。投与経路は、経口とし PFOA のアンモニウム塩を 300 ppm 含有する食事を与えた。平均摂取量は 13.6 mg/kg/day であった。また同時に peroxisome の増殖誘発剤である Wyeth-14,643 の投与群を設け、腫瘍のプロファイルの異動をみた。その結果、肝臓では, adenoma + carcinoma が対照群では, 2/80, 300 ppm 10/76, Wyeth-14,643 17/67, こう丸の Leydig cell adenoma は, 対照群では 0/80, 300 ppm 8/76, Wyeth-14,643 16/67, 膵臓の外分泌腺腫では, 対照群では 0/80, 300 ppm 8/76, Wyeth-14,643 25/67 であった。以上から, Wyeth-14,643 と同様に, PFOA は, 肝臓, こう丸, 膵臓の腫瘍を引き起こすことが確認され, その腫瘍の臓器分布は peroxisome の増殖誘発剤に共通したものと考えられた。

PFOA を 2 週にわたり雄ラットに経口で投与したところ, 血清 testosterone の低下と estradiol の上昇が認められた<sup>10)</sup>。Biegel *et al.*<sup>11)</sup> は, Leydig cell tumor 誘導の原因と考えられる血清中の estradiol の測定を投与後, 1, 3, 6, 9, 12 ヶ月に行った。投与群では, Estradiol 濃度は有意に高く, その後, 15, 18, 21 ヶ月でも高い傾向は持続した。Testosterone および FSH においては, 一定の傾向は認められなかった。

### (4) 遺伝毒性及び変異原性

ヒトの肝細胞がん培養細胞系である HepG2 は, 第 1 相および 2 相の代謝酵素活性を有する培養細胞株である。この系を用いて DNA strand break (Comet Assay), 小核の形成 (Micronucleus test), 3 時間の曝露の後 Peroxisome による H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 形成に由来する Reactive oxygen species (ROS) の生成, その生成の結果生じる DNA の損傷 (8-OHdG) が評価されている<sup>12)</sup>。

その結果, PFOA は, 50 ~ 400 μM で用量依存的に DNA strand break の頻度を高め, 小核の形成は 100 ~ 400 μM で用量依存的に認められた。ROS および 8-OHdG の形成も曝露により増加した。

以上から, PFOA は, ROS の形成を通じて DNA の損傷を引き越すと考えられた。

### (5) 催奇形性毒性・発達毒性・生殖毒性

マウスを用いた検討が報告されている。投与用量は,

5, 10, 20 および 40 mg/kg PFOA を妊娠 1 日から 17 日まで連続的に経口投与したところ, 40 mg/kg では, 100% の仔の吸収が認められたが, 外表奇形は認められなかった<sup>13)</sup>。

Butenhoff ら<sup>14)</sup> は, 交配前の両性のラットに, 日齢 70 日より 1, 3, 10, 30 mg/kg を経口で投与し, 性周期, 精子数および質, 交配, 妊娠, 自然分娩, 仔の生存, 発達, 臓器の重量等について 2 世代試験で評価した。この結果, 生殖にかかわる指標では, 交配率, 妊娠率, 分娩数は, 2 世代とも影響は認められなかった。仔への影響については生存率, 体重の減少, 性的成熟の遅れが, 30 mg/kg で認められ, 肝重量の絶対的増加を伴う肝重量の体重比の増加が, 1 mg/kg でみとめられた。以上から, LOAEL は 1 mg/kg であった。

### (6) 刺激性

0.5 g の PFOA を 24 時間のあいだ皮膚に塗布したところ, 軽度の刺激性が家兎では認められたが, ラットでは認められなかった<sup>15)</sup>。

### (7) 細胞レベルでの毒性情報

PFOA は, 核内受容体である peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR-α) に親和性が高く<sup>16)</sup>, 肝細胞で特に顕著にパーオキシゾームの増殖を引き起こす<sup>17-19)</sup>。PFOA の血中コレステロールおよび中性脂肪を減少させる作用は, PPAR-α を介する作用と考えられている<sup>20)</sup>。

また, 界面活性作用を有することから, 脂質を主成分とする細胞膜の性質を変えることが知られている。さらに, 細胞間のコミュニケーションを担う gap junction を濃度依存的に抑制することが報告されている<sup>21)</sup>。

また, PFOA は, 浅い膜電位下で L-type Ca<sup>2+</sup> チャンネルの抑制作用を有することが筋細胞と神経細胞で報告されている<sup>22)</sup>。この作用の発現は, マイクロモラーオーダーであり薬理作用と考えられる。PFOA は, 陰イオン界面活性剤であり, 細胞のリン脂質との相互作用が考えられ, この膜作用は, 界面活性剤としての強さに比例している<sup>23)</sup>。

### 5. ヒトにおける毒性情報

1947 年から 1983 年までに在職した 3M の従業員および退職者を対象とした後ろ向きコホート研究が行われた<sup>24)</sup>。転帰の確認は死亡診断書を用い, 追跡率は 99.5% で, 曝露強度は, 職種で分類した。化学部門に 1 ヶ月以上在職したものは曝露ありとし, それ以外のものを曝露なしと区分した。3,537 名 (男性 2,788 名, 女性 749 名) が参加した。死亡は 398 名であり, 年齢, 性, 人種で調整し, ミネソタ州あるいは米国民の SMR で死亡率を比較したところ男性で前立腺がん死亡が高かった (SMR = 2.03, 95% CI 0.55-4.55)。職業との関連を見るために, さらに在職年数との関連で検討された。化学部

門に在職した期間と前立腺がん死亡率との関係は相関した ( $p = 0.03$ ). 曝露を要因とし, Proportional hazard model で解析したところ, 前立腺がんで1年の在職によるハザードリスクは, 1.13 (95% CI 1.01-1.27) であった. さらに, 10年間では, 3.3 (95% CI 1.02-10.6) であった.

PFOAの曝露指標として血清の有機フッ素濃度を採用し, 肝機能 (GOT, GPT) および HDL, LDL, 総コレステロールの濃度を115名の作業員で観察した<sup>25)</sup>. 1985~1989年に製造に従事したすべての作業員に呼びかけたが, 推定で80%以上の参加率で115名の参加者を得た. その結果, 有機フッ素濃度と測定指標との間には相関はなく, 曝露による影響は認められなかった.

PFOAを含む Peroxisome proliferators の投与により, 動物において estradiol を増加することが報告されている<sup>10, 11)</sup>. Olsen *et al.* (1998)<sup>26)</sup> は, 生殖ホルモンを変動させるリスクを評価するために1993年, 1995年にそれぞれ111名, 80名の参加者を得て, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, FSH, 17  $\alpha$ -hydroxyprogesterone (testosterone の前駆体), free testosterone, total testosterone, LH, prolactin, TSH, sex hormone-binding globulin の血清濃度と曝露濃度との関連を検討した. PFOAの血中のレベル (0 < 1 ppm, 1 < 10 ppm, 10 < 30 ppm, 30 ppm  $\geq$ ) は, 測定されたホルモンの変化と有意に相関しなかったと, 著者等は報告している.

1993年および1995年, さらに1997年に引き続き調査が行われた. これら3回の調査で参加人員は必ずしも同一ではない. PFOAの血清濃度, 肝機能 (Alkaline phosphatase,  $\gamma$ -GTP, AST, ALT, Total bilirubin, Direct bilirubin), 血清脂質 (Cholesterol, HDL, LDL, Triglyceride) を測定した. その結果, 1993年の血清PFOAレベルは, 中央値 1.1 ppm (レンジ: 0.0~80.0 ppm), 1995年の血清PFOAレベルは, 中央値 1.2 ppm (レンジ: 0.0~114.1 ppm), 1997年の血清PFOAレベルは 1.3 ppm (レンジ: 0.1~81.3 ppm) であった. これらの集団を, 血清濃度が1 ppm未満, 1~10 ppm, 10 ppm以上の3群に分け検討した. 肝機能, 血清脂質のいずれにおいても用量反応関係はなく, いずれのグループにおいても正常範囲であった<sup>27)</sup>.

その後, 血中の脂質および肝機能に与える影響について, PFOAの製造に従事する506名の男性従業員が参加して2000年に行われた. この調査では, 血清中のPFOA濃度とこれら指標との間において有意な関連は認められなかった. また最も血清PFOA濃度が高い (参加者の血清中PFOA濃度は, 算術平均で12.15 mg/l) 集団50名においても, 血清脂質および肝機能の上昇が認められなかった<sup>28)</sup>. また, 他の主たる製造元でも長

期コホートに参加している作業員454名を対象にしたコホート疫学研究<sup>29)</sup>と, 2004年時点でPFOAの製造に従事している作業員1,025名を対象した横断研究<sup>30)</sup>が行われた. 血清中濃度と血中の総コレステロールの値との正の相関が繰り返し2つの研究で認められたが, 他の血清脂質, 肝機能などの指標では相関が再現されたものはなかった. 横断研究<sup>30)</sup>での血清PFOA濃度の最高値は, 9.6 mg/lであった.

我が国における一般人口の血清中PFOA濃度には地域差が存在し, 関西の住民の濃度が最も高く, 血清の濃度の幾何平均値 (幾何標準偏差) ( $\mu\text{g/l}$ , 男性 (n = 27) では, 11.8 (1.4) レンジ 5.8~19.8, 女性 (n = 33) では, 8.5 (1.5) レンジ 3.3~20.6であった<sup>31)</sup>.

2つの独立した研究で, 低濃度の胎内曝露でも出生新生児の体重との間に負の相関があることが示された<sup>32, 33)</sup>. 米国での研究<sup>32)</sup>は, ボルチモア市内の病院ベースの横断研究であり, 2004年11月から翌年の3月にかけて行われた. 参加者は, 293名で出産時に臍帯血を採取しPFOAおよびPFOSを測定した. 参加者のPFOAの臍帯血濃度の中央値は, 1.6  $\mu\text{g/l}$  (レンジ: 0.3~7.1  $\mu\text{g/l}$ ) PFOSの臍帯血濃度の中央値は, 5  $\mu\text{g/l}$  (レンジ: 定量下限以下~34.8  $\mu\text{g/l}$ ) であった. 種々の絞絡因子で調整した後においても, PFOAでは2.7倍の増加により109 g, PFOSは2.7倍の増加により69 gの有意な出生体重の減少が, 各々独立して予測された. この研究では, 在胎週数との相関は両物質とも認められなかった.

デンマークの研究<sup>33)</sup>は1,400名の対象にした大規模コホート研究である. 妊娠4~14週に採取した妊婦の血清中濃度は, Perfluorooctane sulfateでは, 算術平均で35.3  $\mu\text{g/l}$ , PFOAでは算術平均で5.6  $\mu\text{g/l}$ であった. PFOA濃度と新生児の出生体重との間に有意な負の相関が認められた (1  $\mu\text{g/l}$ の血清中濃度の増加により10.63 gの体重の減少). しかし, 早産, 低出生体重, あるいは在胎期間に比して体重が小さい児などの頻度の増加はPFOAの濃度の増加との相関は認められなかった.

我が国においても, 514名の妊婦の参加により出生時体格と母体血中のPFOA, PFOSの濃度との関係が報告されている<sup>34)</sup>. 本研究では, 双胎, 妊娠中毒症, 糖尿病, 高血圧, 胎盤機能不全, 胎児心不全を除く382例を解析した. その結果, 母体血中のPFOS濃度と新生児体重との間に有意な相関をみとめたが, PFOAとの間には有意な相関は認められなかった.

## 6. 各国における許容濃度

職域での曝露に対して, 上記結果を踏まえ, ACGIHはPFOAを「動物における発がん物質 (A3)」として, 許容濃度 (TLV) として10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と設定した. またドイツにおいても Deutsche ForschungsgemeinschaftによりMAKとして5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ が設定されている. 皮膚吸収

(H) ; ピーク暴露限度カテゴリー : II (8) ; 発がん性カテゴリー : 4 ; 妊娠中のリスクグループ : C.である.

## 7. 提案

PFOA はげっ歯類を用いた慢性毒性試験で発がん性が認められる<sup>10)</sup>. また胎児の発達毒性が認められる<sup>13,14)</sup>. しかし, PFOA の体内動態は, 動物種により大きく異なり, げっ歯類およびサルでは, 体内からの排泄速度がヒトに比べて格段に早い<sup>4)</sup>. 従って職域での曝露による PFOA によるリスク評価において, 動物の結果を外挿することはできない. ヒトでの疫学調査で, 前立腺がん死亡リスクの増加が示唆されているが<sup>24)</sup>, 交絡因子や曝露濃度が不明であり評価は困難である. 現在まで2つの主たる製造元において行われた取扱い作業者の参加する疫学研究<sup>25-30)</sup> がもっとも信頼性が高く, 肝機能障害を指標として判断すれば, 血清濃度 10 mg/l を無作用量と考えることができる. この濃度をもとに, 生物学的半減期を4年<sup>4)</sup>, 肺及び腸管からの吸収率を100%, 分布容積率を体重の20%<sup>4)</sup> とすると, およそ 5.5  $\mu\text{g}/\text{day}$  に相当する. 週40時間, 作業時間8時間とし, 作業中の呼吸量の総量を 10 m<sup>3</sup> と仮定し体重を 50 kg とすると, ほぼ 5.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  となる. そこで, 気中濃度 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を提案する. ただし, 動物実験における胎児の発達毒性<sup>13, 14)</sup> があること, 2つの疫学調査<sup>32-33)</sup> で特に職業性の曝露が認められない一般集団の妊婦において, PFOA 曝露の増加が新生児の体重の減少に相関する可能性が強く示唆されたことから, 胎児の成長に影響する無作用量は極めて低く, 厳重な管理が必要と考えられるため, 妊娠可能な女性にはこの値は適応しない.

## 文 献

- Vanden Heuvel JP, Kuslikis BI, Van Rafelghem MJ, Peterson RE. Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *J Biochem Toxicol* 1991; 6: 83-92.
- Hundley SG, Sarrif AM, Kennedy GL. Absorption, distribution, and excretion of ammonium perfluorooctanoate (APFO) after oral administration to various species. *Drug Chem Toxicol* 2006; 29: 137-145.
- Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Hinderliter PM, et al. Pharmacokinetics of perfluorooctanoate in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2004; 82: 394-406.
- Olsen G, Ehresman D, Froehlich J, Burris JM, Butenhoff J. Evaluation of the half-life (T<sub>1/2</sub>) of elimination of perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorohexanesulfonate (PFHS), and perfluorooctanoate (PFOA) from human serum. *Toxicologist*. (online), available from <<http://www.chem.utoronto.ca/symposium/fluoros/pdfs/TOX017Olsen.pdf.2005>>, (accessed 2006-03-26).
- Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A. Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 2005; 99: 253-261.
- Nakayama S, Harada K, Inoue K, et al. Distributions of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) in Japan and their toxicities. *Environ Sci* 2005; 12: 293-313.
- Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC, Korzeniowski SH. Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol* 2006; 40: 32-44.
- Perkin RG, Butenhoff JL, Kennedy GL Jr, Palazzolo MJ. 13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Toxicol* 2004; 27: 362-378.
- Butenhoff J, Costa G, Elcombe C, et al. Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol Sci* 2002; 69: 244-257.
- Cook JC, Murray SM, Frame SR, Hurtt ME. Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1992; 113: 209-217.
- Biegel LB, Hurtt ME, Frame SR, O'Connor JC, Cook JC. Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol Sci* 2001; 60: 44-55.
- Yao X, Zhong L. Genotoxic risk and oxidative DNA damage in HepG2 cells exposed to perfluorooctanoic acid. *Mut Res* 2005; 587: 38-44.
- Lau C, Thibodeaux RG Jr, Hanson RG, Rogers JM. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. In: Abstracts of Teratology Society. 2004; #57.
- Butenhoff JL, Kennedy GL, Frame SR, O'Connor JC, York RG. The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology* 2004; 196: 95-116.
- Kennedy GJ. Dermal toxicity of ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 81: 348-355.
- Vanden Heuvel JP, Thompson JT, Frame SR, Gillies PJ. Differential activation of nuclear receptors by perfluorinated fatty acid analogs and natural fatty acids: a comparison of human, mouse, and rat peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, -beta, and -gamma, liver X receptor-beta, and retinoid X receptor-alpha. *Toxicol Sci* 2006; 92: 476-489.
- Maloney EK, Waxman DJ. Trans-Activation of PPARalpha and PPARgamma by structurally diverse environmental chemicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1999; 161: 209-218.
- Intrasuksri U, Rangwala SM, O'Brien M, Noonan DJ, Feller DR. Mechanisms of peroxisome proliferation by perfluorooctanoic acid and endogenous fatty acids. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 187-197.
- Okochi E, Nishimaki-Mogami T, Suzuki K, Takahashi A. Perfluorooctanoic acid, a peroxisome-proliferating hypolipidemic agent, dissociates apolipoprotein B48 from lipoprotein particles and decreases secretion of very low

- density lipoproteins by cultured rat hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1437: 393-401.
- 20) Haugom B, Spydevold O. The mechanism underlying the hypolipemic effect of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulphonic acid (PFOSA) and clofibrate acid. *Biochim Biophys Acta* 1992; 1128: 65-72.
  - 21) Upham BL, Deocampo ND, Wurl B, Trosko JE. Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated fatty acids is dependent on the chain length of the fluorinated tail. *Int J Cancer* 1998; 78: 491-495.
  - 22) Harada K, Xu F, Ono K, Iijima T, Koizumi A. Effects of PFOS and PFOA on L-type  $Ca^{2+}$  currents in guinea-pig ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 329: 487-494.
  - 23) Matsubara E, Harada K, Inoue K, Koizumi A. Effects of perfluorinated amphiphiles on backward swimming in *Paramecium caudatum*. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 554-561.
  - 24) Gilliland FD, Mandel JS. Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. *J Occup Med* 1993; 35: 950-954.
  - 25) Gilliland FD, Mandel JS. Serum perfluorooctanoic acid and hepatic enzymes, lipoproteins, and cholesterol: a study of occupationally exposed men. *Am J Ind Med* 1996; 29: 560-568.
  - 26) Olsen GW, Gilliland FD, Burlew MM, Burris JM, Mandel JS, Mandel JH. An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid. *J Occup Environ Med* 1998; 40: 614-622.
  - 27) Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, Mandel JH. Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Drug Chem Toxicol* 2000; 23: 603-620.
  - 28) Olsen GW, Zobel LR. Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 81: 231-46.
  - 29) Sakr CJ, Leonard RC, Kreckmann KH, Slade MD, Cullen MR. Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 872-9.
  - 30) Sakr CJ, Kreckmann KH, Green JW, Gillies PJ, Reynolds JL, Leonard RC. Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers. *J Occup Environ Med* 2007; 49: 1086-1096.
  - 31) Harada K, Koizumi A, Saito N, et al. Historical and geographical aspects of the increasing perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate contamination in human serum in Japan. *Chemosphere* 2007; 66: 293-301.
  - 32) Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, et al. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1670-1676.
  - 33) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1677-1682.
  - 34) 鷺野考揚, 小西早苗, 加藤静恵, ほか: 母体血有機フッ素化合物濃度の新生児体格への影響. *J Epidem* 2007; 17(Supple): 145.