No.	分野（参考）	書誌情報						情報抽出									ランク（①）	ランク（②）
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	データセット	予測/測定対象	モデル/アルゴリズム	パラメータ	バリデーション	結果	その他	備考		
4	物化	Using COSMOtherm to predict physicochemical properties of poly- and perfluorinated alkyl substances (PFASs).	Recently, there has been concern about the presence of poly- and perfluorinated alkyl substances (PFASs) in the environment, biota and humans. However, lack of physicochemical data has limited the application of environmental fate models to understand the environmental distribution and ultimate fate of PFASs. We employ the COSMOtherm model to estimate physicochemical properties for 130 individual PFASs, namely perfluoroalkyl acids (including branched isomers for C(4)-C(8) perfluorocarboxylic acids), their precursors and some important intermediates. The estimated physicochemical properties are interpreted using structure-property relationships and rationalised with insight into molecular interactions. Within a homologous series of linear PFASs with the same functional group, both air-water and octanol-water partition coefficient increase with increasing perfluorinated chain length, likely due to increasing molecular volume. For PFASs with the same perfluorinated chain length but different functional groups, the ability of the functional group to form hydrogen bonds strongly influences the chemicals' partitioning behaviour. The partitioning behaviour of all theoretically possible branched isomers can vary considerably; however, the predominant isopropyl and monomethyl branched isomers in technical mixtures have similar properties as their linear counterparts (differences below 0.5 log units). Our property estimates provide a basis for further environmental modelling, but with some caveats and limitations.	2011	Wang, Z., MacLeod, M., Cousins, I. T., Scheringer, M. & Hungerbühler, K.	Environmental Chemistry, 8, 389-398.	-	PFNA	130物質 (C4-C8パーフルオロカルボン酸の分岐異性体を含む)	液体蒸気圧、空気-水分配係数、オクタノール-水分配係数、オクタノール-空気分配係数、オクタノール-溶解度、水溶解度	COSMOtherm model (v.C2.1 release 01.10, COSMOlogic GmbH & Co. KG) を使用 (EPISuiteおよび SPARCをデータの比較のため使用)	-	-	・同じ官能基を持つ同種の直鎖 PFASにおいて、鎖長の増加に伴い空気-水分配係数およびオクタノール-水分配係数が増加すると推測された。 ・同じ鎖長で官能基が異なるPFASでは、水素結合を形成する官能基が化学物質の分配挙動に強く影響することが示された。	-		A	-
8	物化	Gas-phase NMR studies of the thermolysis of perfluorooctanoic acid. J Fluor Chem 126:1510-1516.	The thermolysis of perfluorooctanoic acid (CF3(CF2)6COOH) has been studied kinetically by high-temperature gas-phase NMR in both sodium borosilicate glass and quartz ampoules. In both cases, 1-H-perfluoroheptane is the major product, but the decomposition is considerably slower in quartz. The decomposition in borosilicate ampoules at 307 ° C is greatly accelerated by the presence of crushed borosilicate glass and the reaction appears to be completely heterogeneous. Perfluoro-1-heptene is produced as a minor product and time-of-flight secondary ion mass spectrometry (ToF-SIMS) examination of the inner surface of the borosilicate glass ampoule after reaction reveals the presence of NaF. The thermolysis in quartz ampoules was studied by ex situ heating in the temperature range 355–385 ° C and produced moderate amounts of perfluoro-1-heptene and SiF4 in addition to 1-H-perfluoroheptane. Thermolysis in the presence of added crushed quartz accelerates the decomposition, as does increasing the concentration of perfluorooctanoic acid or carrying out the thermolysis in the presence of water. The thermolysis of perfluorooctanoic acid thus proceeds at widely different rates depending on concentration and on the physical and chemical environment. By contrast, the pyrolysis of ammonium perfluorooctanoate is more facile by orders of magnitude and proceeds by first-order kinetics at essentially the same rates in both quartz and borosilicate ampoules with an estimated half-life of 2 s at 307 ° C.	2005	Krusic PJ, Marchione AA, Roe DC.	J Fluor Chem 126:1510-1516.	-	(参考) PFOA	-	-	-	-	-	・PFOAの熱分解について、ホウケイ酸ナトリウムガラスおよび石英アンプル中での高温気相NMRにより調べた結果、両者とも1-H-perfluoroheptaneが主な生成物であったが石英の方が分解が大幅に遅かった。 ・307℃でのホウケイ酸ナトリウムアンプルの分解は、粉砕されたホウケイ酸ガラスの存在により大幅に加速された。Perfluoro-1-heptaneが微量生成され、反応後のToF-SIMS分析によりNaF が確認された。 ・355-385 8℃で石英アンプル中の熱分解を調べた結果、 1-H-perfluoroheptaneに加え perfluoro-1-heptaneとSiF4が生成した。添加した粉砕石英の存在下での熱分解は、PFOAの濃度が高い場合や、水の存在下で熱分解を行う場合と同様に、分解を促進する。		PFOAに関する記述のみで今年度の評価対象物質についての記述がない	A	-
D1	物化	Vapor Pressure of Nine Perfluoroalkyl Substances (PFASs) Determined Using the Knudsen Effusion Method	Sublimation vapor pressures of nine pure perfluoroalkyl substances, including ammonium perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoate) (GenX), 1H,1H,2H,2H- perfluoro-1-decanol (8:2 FTOH), 1H,1H,2H,2H-perfluoro-1-dodecanol (10:2 FTOH), and C6 to C11 perfluorocarboxylic acids (PFCAs), were measured using the Knudsen technique at near-ambient temperatures. Melting temperatures and fusion enthalpies of these compounds were also measured by differential scanning calorimetry. The vapor pressure of GenX ammonium salt is comparable to that of the much higher molecular weight perfluoroundecanoic acid. GenX ammonium salt also did not show actual melting behavior but instead decomposed at around 470 K. The measured near-ambient temperature sublimation vapor pressures of the PFCAs and FTOHs were compared with some earlier reported liquid phase vapor pressures obtained at higher temperatures, and reasonable agreement exists between the data obtained in the different studies. The sublimation enthalpies of the PFCAs indicate that the contribution to the sublimation enthalpy of the CF2 group in the alkyl chain is comparable to that of the CH2 group in the corresponding nonfluorinated analogues, even though the PFCAs show consistently higher vapor pressures than do the corresponding carbon number alkanoic acids.	2020	Zhang, MK; Yamada, K; Bourguet, S; Guelfo, J; Suuberg, EM	J. Chem. Eng. Data. 2020 May:65(5):2332-2342. doi: 10.1021/acs.jced.9b00922.	32968326	GenX PFHxA PFNA	-	・昇華蒸気圧（単位：mmHg） ・融解温度 ・融解エンタルピー	-	-	-	・GenX、PFHxA 、PFNAを含むPFASについて、Knudsen法により昇華蒸気圧を、示差走査熱量測定法により融解温度と融解エンタルピーを測定した。 ・ GenXアンモニウム塩の蒸気圧は、分子量がより大きいperfluoroundecanoic acidの蒸気圧に匹敵した。 GenXアンモニウム塩は実際の溶融挙動を示さず、約470Kで分解した。	-		A	-
D2	物化	Interactions of perfluoroalkyl substances with a phospholipid bilayer studied by neutron reflectometry	The interactions between perfluoroalkyl substances (PFASs) and a phospholipid bilayer (1,2-dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholine) were investigated at the molecular level using neutron reflectometry. Representative PFASs with different chain length and functional groups were selected in this study including: perfluorobutane sulfonate (PFBS), perfluorohexanoate (PFHxA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluorononanoate (PFNA), perfluorooctane sulfonate (PFOS), and perfluorooctane sulfonamide (FOSA). All PFASs were found to interact with the bilayer by incorporation, indicating PFAS ability to accumulate once ingested or taken up by organisms. The interactions were observed to increase with chain length and vary with the functional group as SO2NH2(FOSA) > SO2O-(PFOS) > COO-(PFNA). The PFAS hydrophobicity, which is strongly correlated with perfluorocarbon chain length, was found to strongly influence the interactions. Longer chain PFASs showed higher tendency to penetrate into the bilayer compared to the short-chain compounds. The incorporated PFASs could for all substances but one (PFNA) be removed from the lipid membrane by gentle rinsing with water (2 mL min(-1)). Although short -chain PFASs have been suggested to be the potentially less bioaccumulative alternative, we found that in high enough concentrations they can also disturb the bilayer. The roughness and disorder of the bilayer was observed to increase as the concentration of PFASs increased (in particular for the high concentrations of short-chain substances i.e. PFHxA and PFBS), which can be an indication of aggregation of PFASs in the bilayer. (C) 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.	2018	Nouhi, S; Ahrens, L; Pereira, HC; Hughes, AV; Campana, M; Gutfreund, P; Palsson, GK; Vorobiev, A; Hellsing, MS	J. Colloid Interface Sci. 2018 Feb:511:474-481. doi: 10.1016/j.jcis.2017.09.102	29073553	PFHxA PFNA PFBS	-	脂質二重層からの中性子反射率	-	-	-	・PFASとリン脂質二重層 (1,2-dimyristoyl-glycero-3-hosphocholine) の間の相互作用を、中性子反射率測定法を使用して分子レベルで評価した。 ・本研究で用いたPFASは、リン脂質二重層の官能基よりも鎖との関連が強い傾向がみられた。 ・鎖長が同じPFOS、FOSA、PFNAのリン脂質二重層との相互作用を比較した場合、FOSA (13%) > PFOS (8%) > PFNA (7%) の順に増加した (SO2NH2 > SO2O >COO)。 ・鎖長が長い PFAS は、短鎖化合物と比較して二重層に浸透する高い傾向を示した。二重層への浸透に対するPerfluoroalkyl sulfonatesの効果は、PFOS>PFHxS>PFBS (C8>C6>C4)と示され、鎖長とともに増加することが認められた。			A	-
D3	物化	Ideal versus Nonideal Transport of PFAS in Unsaturated Porous Media	Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) adsorb at air-water interfaces during transport in unsaturated porous media. This can cause surfactant-induced flow and enhanced retention that is a function of concentration, which complicates characterization and modeling of PFAS transport under unsaturated conditions. The influence of surfactant-induced flow and nonlinear air-water interfacial adsorption (AWIA) on PFAS transport was investigated with a series of miscible-displacement transport experiments conducted with a several-log range in input concentrations. Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), and ammonium perfluoro 2-methyl-3-oxahexanoate (GenX) were used as model PFAS. The results were interpreted in terms of critical reference concentrations associated with PFAS surface activities and their relationship to the relevancy of transport processes such as surfactant-induced flow and nonlinear AWIA for concentration ranges of interest. Analysis of the measured transport behavior of PFAS under unsaturated-flow conditions demonstrated that AWIA was linear when the input concentration was sufficiently below the critical reference concentration. This includes the absence of significant arrival-front self-sharpening and extended elution tailing of the breakthrough curves, as well as the similarity of retardation factors measured for a wide range of input concentrations. Independentlypredicted simulations produced with a comprehensive flow and transport model that accounts for transient variably-saturated flow, surfactant-induced flow, nonlinear rate-limited solid-phase sorption, and nonlinear ratelimited AWIA provided excellent predictions of the measured transport. A series of simulations was conducted with the model to test the specific impact of various processes potentially influencing PFOS transport. The simulation results showed that surfactant-induced flow was negligible and that AWIA was effectively linear when the input concentration was sufficiently below the critical reference concentration. PFAS retention associated with AWIA can be considered to be ideal in such cases, thereby supporting the use of simplified mathematical models. Conversely, apparent nonideal transport behavior was observed for experiments conducted with input concentrations similar to or greater than the critical reference concentration.	2021	Brusseau, ML; Guo, B; Huang, DD; Yan, N; Lyu, Y	Water Res. 2021 Sep:202:117405. doi: 10.1016/j.watres.2021.117405.	34273774	GenX	-	界面吸着係数 (K	-	-	-	・GenX、PFOS、PFOAを用いて、界面活性剤誘起流動と非線形の空気-水界面吸着 (AWIA) が PFAS 輸送に及ぼす影響を、数対数範囲の投入濃度で実施した一連の混和変位輸送実験により調査した。 ・不飽和流条件下で測定された PFAS の輸送挙動を分析した結果、投入濃度が臨界参照濃度を十分に下回る場合、界面吸着は線形であることが認められた。			A	-
D4	物化	Binding of Per- and Polyfluoroalkyl Substances to the Human Pregnane X Receptor	Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are a class of environmentally persistent industrial compounds that disrupt various metabolic pathways. Among the protein receptors to which PFASs bind, the human pregnane X receptor (hPXR) is found to be a host for a variety of long- and short-chain PFASs that lead to its overactivation. Overactivation of hPXR is linked to potential endocrine disruption, oxidative stress, hepatic steatosis, and adverse drug interactions. In this study, molecular dynamics (MD) is used to study the binding between hPXR and a number of PFAS compounds, including alternatives whose activity on hPXR has not been experimentally tested. This is the first-time MD is used to study the interactions between PFASs and hPXR, showing how relative binding free energies of PFASs relate to hPXR agonism. Binding free energy calculations, hydrogen bond analysis, per-residue decomposition calculations, and alanine scanning studies are done to provide further insight. Activities on hPXR for several short-chain and alternative PFAS compounds to long-chain PFASs that have yet to be reported will also be considered. These short-chain and alternative species include perfluorobutane sulfonic acid (PFBS), Gen-X (trade name for 2,3,3,3-tetrafluoro-2-heptafluoropropoxy propanoic acid), ADONA (trade name for 4,8-dioxa-3H-perfluorononanoic acid), and 6:2 fluorotelomer carboxylic acid (6:2 FTCA). The study shows key aspects of PFAS recognition on the hPXR, the link between PFAS binding to hPXR and the hPXR activity change observed upon the PFAS exposure, and the potential effects of alternative PFASs on hPXR activity.	2020	Lai, TT; Eken, Y; Wilson, AK	Environ. Sci. Technol. 2020 Dec:54(24):15986-15995. doi: 10.1021/acs.est.0c04651.	33228354	PFBA PFHxA PFNA PFBS GenX	-	・ヒトプレグナンX受容体との結合力 ・水素結合寿命	SHAKE algorithm: 水素結合の制約 MM-PBSA法、MM-GBSA法: PFASとヒトプレグナンX受容体の結合力の予測	-	-	・分子動力学を用いて、ヒトプレグナンX受容体 (hPXR) とPFASとの結合について評価を行い、さらに結合自由エネルギー計算、水素結合分析、およびアラニンスキャニングを実施した。 ・ MM-GBSA法を用いてPFASのhPXR への結合エネルギーを算出した結果、PFCA (PFBA、PFPA、PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFDoA) のhPXRとの結合力は、炭素数の増加とともに増加することが示唆された。 ・PFSA (PFBS、PFOS)を比較した場合、炭素鎖長の増加により親和性が低下することから、PFBS (C4) の方が PFOS (C8) よりも高い結合力を示した(＋11.6 kcal/mol) 。			A	-

No.	分野（参考）	書誌情報						情報抽出									ランク（①）	ランク（②）
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	データセット	予測/測定対象	モデル/アルゴリズム	パラメータ	バリデーション	結果	その他	備考		
D5	物化	GenX in water: Interactions and self-assembly	2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy) propanoate, a.k.a. GenX, is a surfactant introduced as a safer alternative to replace perfluorooctanoate (PFOA) in the manufacturing of fluorinated polymers, however, GenX is shown to cause adverse health effects similar to, or even worse than, those of the legacy PFOA. With an overarching goal to understand the behavior of GenX molecules in aqueous media, we report here on GenX micelle formation and structure in aqueous solutions, on the basis of results obtained from a combination of experimental techniques such as surface tension, fluorescence, viscosity, and small-angle neutron scattering (SANS), and molecular dynamics (MD) simulations. To our best knowledge, this is the first report on GenX micelles. The critical micelle concentration (CMC) of GenX ammonium salt in water is 175 mM. GenX forms small micelles with association number 6-8 and 10 angstrom radius. GenX molecules prefer to align along the micelle surface, and the ether oxygen of GenX has very little interaction with and exposure to water. Information on the surfactant and interfacial properties of GenX is crucial, since such properties are manifestations of interactions between GenX molecules and between GenX and water molecules and, in turn, the amphiphilic character of GenX dictates its fate and transport in the aqueous environment, its interactions with various biomolecules, and its binding to adsorbent materials.	2022	Kancharla, S; Choudhary, A; Davis, RT; Dong, DP; Bedrov, D; Tsianou, M; Alexandridis, P	J. Hazard. Mater. 2022 Apr:428:128137. doi: 10.1016/j.jhazmat.2021.128137.	35016121	GenX	-	・表面張力 ・微極性ビレン蛍光 ・粘度 ・臨界ミセル濃度	-	-	-	・水性媒体中でのGenXの挙動を評価するために、表面張力、蛍光、粘度の測定、中性子小角散乱、分子動力学 (MD) シミュレーションなどの実験により、水溶液中でのGenXミセルの形成と構造を調べた。 ・GenXは、フルオロカーボン鎖が短いため、比較的高い臨界ミセル濃度 (175 mM) を示し、会合数 6-8、半径10 Å の小さなミセルを形成した。ミセルに参加する GenX 分子は、平均 8 個の水分子によって水和され、GenX のアニオン性頭部基は水と強く相互作用するが、エーテル酸素は水との相互作用や曝露はほとんど無かった。 ・ GenX の分岐フルオロエーテル鎖は、炭素数が同じ直鎖フルオロカーボン鎖よりも疎水性が 30% 低かった。			A	-
D9	物化	Evaluation of the binding of perfluorinated compound to pepsin: Spectroscopic analysis and molecular docking	In this paper, we investigated the binding mode of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorononanoic acid (PFNA) to pepsin using spectroscopies and molecular docking methods. Fluorescence quenching study indicated that their different ability to bind with pepsin. Meanwhile, time-resolved fluorescence measurements established that PFOA and PFNA quenched the fluorescence intensity of pepsin through the mechanism of static quenching. The thermodynamic parameters showed that hydrophobic forces were the main interactions. Furthermore, UV-vis, FTIR, three-dimensional fluorescence and molecular docking result indicated that PFCs impact the conformation of pepsin and PFOA was more toxic than PFNA. The conformational transformation of PFOA/PFNA-pepsin was confirmed through the quantitative analysis of the CD spectra. The present studies offer the theory evidence to analyze environmental safety and biosecurity of PFCs on proteases. (C) 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.	2016	Yue, YY; Sun, YY; Yan, XY; Liu, JM; Zhao, SF; Zhang, J	Chemosphere 2016 Oct:161:475-481. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.07.047	27459159	PFNA	-	ペプシンとの結	-	熱力学パラメータ: エンタルピー変化、エントロピー変化	-	・分光法と分子ドッキング法を使用して、PFNAおよびPOFAのペプシンとの結合性を評価した。蛍光消光研究により、ペプシンとの結合力が異なることが確認され、時間分解蛍光測定により、PFOAおよびPFNA が静的消光のメカニズムによってペプシンの蛍光強度を消光することが明らかになった。 ・熱力学パラメータによりペプシンとの結合性を評価した結果、PFOAおよびPFNAのエンタルピー変化が共に負の値 (-1.55, -1.5 $kJmol^{-1}$) を示したことから、疎水性が主な相互作用であると認められた。エントロピー変化からも結合相互作用が疎水性であると示された (PFOA, PFNA : 21.66, 66.23 $Jmol^{-1}$ K^{-1})。 ・UV-vis、FTIR、三次元蛍光および分子ドッキングの結果から、PFAS がペプシンの立体構造に影響を与え、PFOA が PFNA よりも毒性が高いことが示された。			A	-
D13	物化	Predicting Concentration- and Ionic-Strength-Dependent Air-Water Interfacial Partitioning Parameters of PFASs Using Quantitative Structure-Property Relationships (QSPRs)	Air-water interfacial retention of poly-and perfluoroalkyl substances (PFASs) is increasingly recognized as an important environmental process. Herein, column transport experiments were used to measure air-water interfacial partitioning values for several perfluoroalkyl ethers and for PFASs derived from aqueous film-forming foam, while batch experiments were used to determine equilibrium Kia data for compounds exhibiting evidence of rate-limited partitioning. Experimental results suggest a Freundlich isotherm best describes PFAS air-water partitioning at environmentally relevant concentrations (101-106 ng/L). A multiparameter regression analysis for Kia prediction was performed for the 15 PFASs for which equilibrium Kia values were determined, assessing 246 possible combinations of 8 physicochemical and system properties. Quantitative structure-property relationships (QSPRs) based on three to four parameters provided predictions of high accuracy without model overparameterization. Two QSPRs (R2 values of 0.92 and 0.83) were developed using an assumed average Freundlich n value of 0.65 and validated across a range of relevant concentrations for perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and hexafluoropropylene oxidedimer acid (i.e., GenX). A mass action model was further modified to account for the changing ionic strength on PFAS air-water interfacial sorption. The final result was two distinct QSPRs for estimating PFAS air-water interfacial partitioning across a range of aqueous concentrations and ionic strengths.	2023	Stults, JF; Choi, YJ; Rockwell, C; Schaefer, CE; Nguyen, DD; Knappe, DRU; Illangasekare, TH; Higgins, CP	Environ. Sci. Technol. 2023 Apr:57(13):5203-5215. doi: 10.1021/acs.est.2c07316.	36962006	PFBA PFHxA PFNA PFBS GenX	-	空気-水界面分配値 平衡K_{ia}値	QSPRモデル	4パラメータモデル"no C18 model": モル体積、総鎖数、最長フッ素化鎖数、log_{10}濃度 ng/L 3パラメータモデル"no C18 model": 最長フッ素化鎖数、C18保持時間 (分)、log10濃度 ng/L	-	・カラム輸送実験により水性膜形成泡由来の PFAS の空気-水界面分配値を測定し、バッチ実験により速度制限分配の証拠を示す化合物の平衡Kiaデータを算出した。 ・QSPRモデル用に選択された 8 つの変数の246通りの組み合わせにより、空気-水界面分配値の算出に適切であると示された 4 パラメータ(濃度、モル体積、最長フッ素化鎖数、総鎖数) を用いたQSPRモデルと、3パラメータQSPRモデル (濃度、最長フッ素化鎖数、C18保持時間) は、平衡Kia値と非常に良好な近似値を示した (R2はそれぞれ0.92、0.83)。			A	-
D14	物化	Theoretical studies of the structural, electronic, and F-19 NMR properties of linear and branched perfluorobutanesulfonate	The structural and electronic properties of linear and branched perfluorobutanesulfonate (PFBS) in its anionic, acidic, and potassium or sodium salt forms were studied in a polarizable continuum model (PCM) of methanol solvent with the B3LYP functional and the 6-31G(d,p) basis set. The F-19 chemical shifts and F-19-F-19 J-coupling constants were determined in a PCM of methanol solvent with GIAO B3LYP/6-31++G(d, p). The differences in energy, enthalpy, and free energy of the four PFBS isomers were compared. The data indicate that the linear PFBS species is less stable than the branched isomers and the isomer with the tert-butyl-like structure is the most stable. The J-coupling contributions via both a non-Fermi contact mechanism and a long chain of bonds (through-bond) indicate that F-19-F-19 J-coupling constants are long range in these branched PFBS isomers. The calculated and experimental F-19 chemical shifts for the linear PFBS species are in good agreement. In addition, the results obtained establish the similarities between the geometries and electronic and NMR properties of linear PFBS and linear perfluorooctanesulfonate (PFOS).	2013	Ran, XQ; Goddard, JD	Can. J. Chem.-Rev. Can. Chim. 2013 Dec:91(12):1272-1280. doi: 10.1139/cjc-2013-0294.	-	PFBS (直鎖、分岐鎖)(アニオン塩、酸性塩、カリウム塩、ナトリウム塩)	-	結合した原子間の結合長 (Å) 原子間距離(Å) C-C-C-Cのねじれ角度 (°) 19Fの化学シフト 19F-19F J カップリング定数	B3LYP/6-31++	-	-	・アニオン塩、酸性塩、カリウム塩、ナトリウム塩の形での直鎖および分岐のPFBS異性体の構造的、電子的特性、19F NMR特性の違いを調べた。GIAO B3LYP/6-31++G(d,p) を使用して、メタノール溶媒中における19F化学シフトおよび19F-19F J カップリング定数を決定した。 ・ PFBS 異性体のエネルギー、エンタルピー、自由エネルギーの違いを比較した結果、直鎖PFBS 種は分枝異性体よりも安定性が低く、tert-ブチル様構造を持つ異性体が最も安定であると認められた。 ・非フェルミ接触機構と長い結合鎖 (結合結合) の両方による J カップリングの寄与により、これらの分岐 PFBS 異性体では19F-19F J カップリング定数が長距離であることが示された。直鎖 PFBS 種の19F化学シフトの計算値は実験の結果がよく一致しており、B3LYP/6-31++G(d,p)によりPFBSの19Fの正確なNMR情報が得られると示された。			A	-
D52	物化	High Lipophilicity of Perfluoroalkyl Carboxylate and Sulfonate: Implications for Their Membrane Permeability	Here we report on remarkably high lipophilicity of perfluoroalkyl carboxylate and sulfonate. A lipophilic nature of this emerging class of organic pollutants has been hypothesized as an origin of their bioaccumulation and toxicity. Both carboxylate and sulfonate, however, are considered hydrophilic while perfluoralkyl groups are not only hydrophobic but also oleophobic. Partition coefficients of a homologous series of perfluoroalkyl and alkyl carboxylates between water and n-octanol were determined as a measure of their lipophilicity by ion-transfer cyclic voltammetry. Very similar lipophilicity of perfluoroalkyl and alkyl chains with the same length is demonstrated experimentally for the first time by fragment analysis of the partition coefficients. This finding is important for pharmaceutical and biomedical applications of perfluoralkyl compounds. Interestingly, similar to 2 orders of magnitude higher lipophilicity of a perfluoroalkyl carboxylate or sulfonate in comparison to its alkyl counterpart is ascribed nearly exclusively to their oxoanion groups. The higher lipophilicity originates from a strong electron-withdrawing effect of the perfluoroalkyl group on the adjacent oxoanion group, which is weakly hydrated to decrease its hydrophilicity. In fact, the inductive effect is dramatically reduced for a fluorotelomer with an ethylene spacer between perfluorohexyl and carboxylate groups, which is only as lipophilic as its alkyl counterpart, nonanoate, and is 400 times less lipophilic than perfluorononanoate. The high lipophilicity of perfluoroalkyl carboxylate and sulfonate implies that their permeation across such a thin lipophilic membrane as a bilayer lipid membrane is limited by their transfer at a membrane/water interface. The limiting permeability is lower and less dependent on their lipophilicity than the permeability controlled by their diffusion in the membrane interior as assumed in the classical solubility-diffusion model.	2009	Jing, P; Rodgers, PJ; Amemiya, S	J. Am. Chem. Soc. 2009 Feb:131(6):2290-2296. doi: 10.1021/ja807961s.	19170492	All perfluoroalkyl and alkyl carboxylic acids 1. $CF_3(CF_2)_n$-$_2CO_2^-$ (n=4-10) 2. $CH_3(CH_2)_n$-$_2CO_2^-$ (n=7-12) 3. $CF_3(CF_2)_3SO_3$- 4. $CH_3(CF_2)_5(CH_2)_2CO_2^-$	-	親油性	-	n-オクタノール	-	サイクリックボルタンメトリーを用いn-オクタノール分配係数を測定した結果、以下が示された。 ・ペルフルオロアルキルカルボン酸塩とスルホン酸塩の親油性が著しく高い。同じ長さのペルフルオロアルキル鎖とアルキル鎖の親油性は類似する。 ・ペルフルオロアルキルカルボン酸塩やスルホン酸塩の高い親油性は、パーフルオロアルキル基が隣接するオキソアニオン基に強い電子吸引作用を及ぼすことに由来し、アルキル基と比較して約2桁高い。 ・ペルフルオロアルキルオキソアニオンは高い親油性に加えてイオン性を有することから、膜輸送が界面移動 (式 9) または膜拡散 (式 1) によって制御されているかどうかを調べるためのプローブとして有用である。	#UNKNOWN!		A	-
D53	物化	Adsorption kinetics in binary surfactant mixtures studied with external reflection FTIR spectroscopy	The adsorption kinetics of mixtures of soluble surfactants at the air-water interface was studied on an overflowing cylinder. Vibrational spectra of the adsorbed monolayers were acquired by external reflection Fourier transform infrared spectroscopy, and target factor analysis was used to determine the compositions of mixed monolayers. Laser Doppler velocimetry was employed to measure the surface expansion rates, and hence the effective surface age, which was in the range 0.1-1 s. Three surfactant mixtures with different interactions were investigated. Blends of the cationic hydrocarbon surfactant hexadecyl trimethylammonium bromide (CTAB) and the nonionic hydrocarbon surfactant octaethylene glycol monodecyl ether (C10E8) were found to mix ideally in the monolayer over a wide range of subsurface compositions. Combinations of C10E8 and the anionic fluorosurfactant ammonium perfluorononanoate (APFN) exhibited nonideal mixing that could be described with regular solution theory. APFN adsorbed to the interface at a rate limited by monomer diffusion but the adsorption of C10E8 appeared to be under kinetic control. The adsorption behavior of the cationic-anionic mixture of CTAB and APFN was dominated by the interaction of the oppositely charged headgroups. Either side of equimolar bulk composition only the species in excess was found to adsorb, which is rationalized by the presence of aggregates in the bulk that act as a sink for free monomer. Prior evidence in the literature suggests these aggregates may be vesicles. At equimolar compositions both species were found to coadsorb; this unexpected result may be explained by adsorption of vesicles to the uncharged interface. A semiquantitative model based on the interaction between the electrical double layers of the oppositely charged monolayer and vesicle explains the absence of adsorption of vesicles away from equimolar compositions. The combination of the overflowing cylinder, to generate a steadily expanding surface with well-defined hydrodynamics, and FTIR spectroscopy, to quantify the composition of the adsorbed monolayer, can be used to study a broad range of mixed inonolayers at the air-water interface under nonequilibrium conditions.	2007	Day, JPR; Campbell, RA; Russell, OP; Bain, CD	J. Phys. Chem. C. 2007 Jun:111(25):8757-8774. doi: 10.1021/jp067051o.	-	APFN	-	FT-IRスペクトル 表面膨張率	-	吸着された単層	-	3 つの界面活性剤 (臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム (CTAB)、オクタエチレングリコールモノデシルエーテル (C10E8)、APFN) 混合物の空気/水界面における吸着挙動を調査 ・CE108 + APFN: 単分子膜中で非理想的に混合。非イオン性界面活性剤によるカルボン酸塩ヘッドグループの希釈から生じるヘッドグループの反発の減少が、ハイドロカーボン鎖とフルオロカーボン鎖の不利な混合エンタルピーを支配した。規則的な溶液理論と物質輸送理論の組み合わせを用い、APFNがモノマーの拡散によって制限された速度で界面に吸着することを見いだした。 ・CTAB + APFNは、反対に帯電したヘッドグループの相互作用によって規定される特異的な挙動を示した。等モルのバルク組成のどちら側でも、過剰の界面活性剤だけが、CTABとAPFNを結合させた。等モル組成では、両種が共吸着することがわかった。		界面活性剤混合物における吸着プロセスを検討した文献 APFN溶液の挙動に関する情報を中心に整理	A	-

No.	分野（参考）	書誌情報						情報抽出									ランク(①)	ランク(②)
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	国内/国外	国・地域	対象	調査時期	サンプル	サンプル中PFAS濃度	その他	備考		
152	ばく露	Evaluation of a national data set for insights into sources, composition, and concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in U.S. drinking water.	The United States Environmental Protection Agency (USEPA) completed nationwide screening of six perfluoroalkyl substances in U.S. drinking water from 2013 to 2015 under the Third Unregulated Contaminant Monitoring Rule (UCMR3). UCMR3 efforts yielded a dataset of 36,139 samples containing analytical results from >5000 public water systems (PWSs). This study used UCMR3 data to investigate three aspects of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in drinking water: the occurrence of PFAS and co-contaminant mixtures, trends in PFAS detections relative to PWS characteristics and potential release types, and temporal trends in PFAS occurrence. This was achieved through bivariate and multivariate analyses including categorical analysis, concentration ratios, and hierarchical cluster analysis. Approximately 50% of samples with PFAS detections contained ≥2 PFASs, and 72% of detections occurred in groundwater. Large PWSs (>10,000 customers) were 5.6 times more likely than small PWSs (≤10,000 customers) to exhibit PFAS detections; however, when detected, median total PFAS concentrations were higher in small PWSs (0.12 μg/L) than in large (0.053 μg/L). Bivariate and multivariate analyses of PFAS composition suggested PWSs reflect impacts due to firefighting foam use and WWTP effluent as compared to other source types for which data were available. Mann-Kendall analysis of quarterly total PFAS detection rates indicated an increasing trend over time ($p = 0.03$). UCMR3 data provide a foundation for tiered design of targeted sampling and analysis plans to address remaining knowledge gaps in the sources, composition, and concentrations of PFASsin U.S. drinking water.	2018	Guelfo, Jennifer L; Adamson, David T	Environ Pollut. 2018 May;236:505-513. doi: 10.1016/j.envpol.2018.01.066.	29427949	PFNA PFBS	02：国外	米国	-	2013年～2015年	飲料水サンプル36,977点 ・公共給水システム4,920ヶ所から採取（公共給水システム：大規模（給水人口10,000人超）、小規模（10,000人以下） ・Third Unregulated Contaminant Monitoring Rule (UCMR3)の全国的なスクリーニングによる ・水源: 地下水、表流水の影響下にある地下水、表流水、混合水	飲料水サンプル中のPFAS濃度 不検出を削除したPFASの平均濃度: 0.025 (PFHpA)～0.18 (PFBS) μg/L PFNA: 記載なし PFBS: 0.18 μg/L	最小報告限界 (MRL) が設定 PFNA: 0.02 μg/L PFBS: 0.09 μg/L	・PFASが検出されたサンプルの約50％以上には2つ以上のPFASが含まれた。 ・PFASを検出した飲料水の72%は地下水を原水としていた ・大規模な公共給水システムは、小規模システムと比較してPFASが検出されるオッズ比が5.6倍であったが、PFASの総濃度の中央値は大規模システム (0.053 μg/L)より高かった。	A	-
335	バイオモニタリング	Accumulation of perfluoroalkyl substances in human tissues	Perfluoroalkyl substances (PFASs) are environmental pollutants with an important bioaccumulation potential. However, their metabolism and distribution in humans are not well studied. In this study, the concentrations of 21 PFASs were analyzed in 99 samples of autopsy tissues (brain, liver, lung, bone, and kidney) from subjects who had been living in Tarragona (Catalonia, Spain). The samples were analyzed by solvent extraction and online purification by turbulent flow and liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. The occurrence of PFASs was confirmed in all human tissues. Although PFASs accumulation followed particular trends depending on the specific tissue, some similarities were found. In kidney and lung, perfluorobutanoic acid was the most frequent compound, and at highest concentrations (median values: 263 and 807ng/g in kidney and lung, respectively). In liver and brain, perfluorohexanoic acid showed the maximum levels (median: 68.3 and 141ng/g, respectively), while perfluorooctanoic acid was the most contributively in bone (median: 20.9ng/g). Lung tissues accumulated the highest concentration of PFASs. However, perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid were more prevalent in liver and bone, respectively. To the best of our knowledge, the accumulation of different PFASs in samples of various human tissues from the same subjects is here reported for thevery first time. The current results may be of high importance for the validation of physiologically based pharmacokinetic models, which are being developed for humans. However, further studies on the distribution of the same compounds in the human body are still required.	2013	Pérez, F.; Nadal, M.; Navarro-Ortega, A.; Fàbrega, F.; Domingo, J. L.; Barceló, D.; Farré, M.	Environ Int 59; 354-362. http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2013.06.004.	23892228	PFBA PFHxA PFNA PFBS	02：国外	スペイン（カタルーニャ州タラゴナ）	-	2008年	解剖組織サンプル9点（脳、肝臓、肺、骨、腎臓） ・タラゴナの様々な地域に10年以上居住した20人の被験者から採取 ・死因は多発外傷、破裂下血腫、虚血性心疾患、事故、自傷などで、死亡後24時間以上に剖検とサンプルの抽出が行われた	解剖組織サンプル中のPFAS濃度 (in ng/g wet weight) 肝臓 (平均, 中央値, 範囲) PFBA: 12.9, 3.0, 128～検出限界以下 PFBS: 0.9, 0.7, 1.5-Bdl PFHxA: 115, 68.3, 353～検出限界以下 PFNA: 1.3, 1.0, 6.6-Bdl. 骨 (平均, 中央値, 範囲) PFBA: 検出限界以下, –, – PFBS: 3.2, 2.4, 17.8-Bdl. PFHxA: 35.6, 1.5, 230-Bdl PFNA: 検出限界以下, –, – 脳 (平均, 中央値, 範囲) PFBA: 13.5, 1.4, 137-検出限界以下 PFBS: 検出限界以下, –, – PFHxA: 180, 141, 486-10.1 PFNA: 29.7, 13.5, 150-Bdl. 肺 (平均, 中央値, 範囲) PFBA: 304.2, 807, 4138-検出限界以下 PFBS: 17.8, 1.,1 9.7-検出限界以下 PFHxA: 50.1, 207, 569-検出限界以下 PFNA: 15.3, 3.5 126-検出限界以下 腎臓 (平均, 中央値, 範囲) PFBA: 464, 263, 4026-検出限界以下 PFBS: 8.0, 1.7, 80.4-検出限界以下 PFHxA: 5.6, 2.7, 57.1-検出限界以下 PFNA: 28.3, 10.9, 128-検出限界以下	-	・PFBAは、腎臓、肺において最も多く検出される化合物で、最高濃度を示した。 ・PFHxA は脳と肝臓において最高濃度を示した。 ・PFOAは骨において最高濃度を示し、 PFOS は肺、肝臓、腎臓に蓄積していたが、骨と脳における濃度は非常に低かった。 <コメント> ・人体組織において、PFHxAが肝臓と脳、PFBAが肺と腎臓で検出される主要なPFASであること (PFOSやPFOAではないこと) が重要。	B	A
342	バイオモニタリング	Influence of exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) on the Korean general population: 10-year trend and health effects	This study demonstrated the 10-year trend of 13 perfluoroalkyl substances (PFASs) serum levels among 786 adults living in Seoul, Korea. PFAS levels gradually increased from 2006 to 2013, decreasing thereafter. We found that PFAS levels were higher in male than in female participants and were positively correlated with age. PFASs were not significantly correlated with body mass index, although we observed positive correlations with total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides and negative correlations with high-density lipoprotein cholesterol. Uric acid and free thyroxine (fT4) also showed positive correlations with major congeners while correlations between thyroid stimulating hormone and PFASs were inconsistent. We demonstrated significant correlations between fT4 and perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), and perfluorodecanoic acid (PFDA). There were significant differences in PFHxS and perfluorododecanoic acid (PFDoDA) levels between participants with and without diabetes. Furthermore, principal component analysis suggested possible differences in disease manifestation based on the congener distribution of PFASs. This study is the first study of temporal trends of 13 PFAS congeners in serum samples obtained from the Korean general population; it is currently longest and largest scale study of this type.	2018	Seo, S. H.; Son, M. H.; Choi, S. D.; Lee, D. H.; Chang, Y. S.	Environ Int 113: 149-161. http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.01.025	29425899	PFHxA PFNA PFBS	02：国外	韓国（ソウル）	ソウルの一般集団 ・Health Assessment Study of Seoul Citizensの参加者786人（男性200人、女性586人） ・年齢40～60歳	2006年～2015年	血清	血清中PFAS濃度一平均(中央値), 範囲 全体(n=786) PFBS: 0.03 (0.00), < LOD～0.45 PFHxA: 0.20 (0.03), < LOD～3.59 PFNA: 2.03 (1.74), < LOD-12.64 男性(n=200) PFBS: 0.04 (0.01), < LOD～0.44 PFHxA: 0.22 (0.06, < LOD～2.75 PFNA: 2.23 (1.80), 0.15～7.04 女性(n=586) PFBS: 0.03 (0.00), < LOD～0.45 PFHxA: 0.20 (0.02), < LOD～3.59 PFNA: 1.96 (1.72), < LOD～12.64	-	・血清中PFAS濃度は、女性よりも男性の方が高く、年齢と正の相関がみられた。 ・血清中PFAS濃度はBMIと有意な相関はなかったが、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、トリグリセリドと正の相関がみられ、高密度リポタンパク質コレステロールと負の相関が認められた。 <コメント> ・韓国の一般人の血清中濃度が主要な３つのPFAS (PFOS, PFOA, PFHxS) に次いで高いのはPFNA, PFUnDA, PFDAであることが重要。	B	A
345	バイオモニタリング	Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010	We investigated temporal trends of blood serum levels of 13 perfluorinated alkyl acids (PFAAs) and perfluorooctane sulfonamide (FOSA) in primiparous women (N = 413) from Uppsala County, Sweden, sampled 3 weeks after delivery 1996-2010. Levels of the short-chain perfluorobutane sulfonate (PFBS) and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) increased 11%/y and 8.3%/y, respectively, and levels of the long-chain perfluorononanoate (PFNA) and perfluorodecanoate (PFDA) increased 4.3%/y and 3.8%/y, respectively. Concomitantly, levels of FOSA (22%/y), perfluorooctane sulfonate (PFOS, 8.4%/y), perfluorodecane sulfonate (PFDS, 10%/y), and perfluorooctanoate (PFOA, 3.1%/y) decreased. Thus, one or several sources of exposure to the latter compounds have been reduced or eliminated, whereas exposure to the former compounds has recently increased. We explored if maternal levels of PFOS, PFOA, and PFNA during the early nursing period are representative for the fetal development period, using serial maternal serum samples, including cord blood (N = 19). PFAA levels in maternal serum sampled during pregnancy and the nursing period as well as in cord blood were strongly correlated. Strongest correlations between cord blood levels and maternal levels were observed for maternal serum sampled shortly before or after the delivery (r = 0.70-0.89 for PFOS and PFOA). A similar pattern was observed for PFNA, although the correlationswere less strong due to levels close to the method detection limit in cord blood.	2012	Glynn, A.; Berger, U.; Bignert, A.; Ullah, S.; Aune, M.; Lignell, S.; Darnerud, P. O.	Environ Sci Technol 46: 9071-9079. http://dx.doi.org/10.1021/es301168c	22770559	PFBS PFNA	02：国外	スウェーデン（ウプサラ）	スウェーデン、ウプサラ都在住の初産婦および授乳中の女性	1996年～2010年	血清、母乳	妊娠中の母体血清中PFNA濃度 第1三半期: 0.75 ng/g 第3三半期: 0.5 ng/g 臍帯血清中のPFNA濃度: 0.13 ng/g	初産婦の血清中PFNA濃度間のピアソン相関係数　　参照: Table 2 第1三半期　第3三半期　臍帯血　産後3週間 第3三半期　0.70* 臍帯血　0.40　0.53* 産後3週間　0.66*　0.76*　0.46* 産後3ヶ月　0.73*　0.78*　0.29　0.79* p ≤ 0.05, N = 19	・プールされた血清サンプル (n=36) の分析の結果、1年あたりの血清中濃度の上昇率はPFBSが 11% (95%CI: 6.7,16)、PFNAは4.3% (95%CI: 2.2, 6.3) であった。 また、PFHxSが8.3%(95%CI: 6.2, 10)、PFDAが3.8%(1.9, 5.8)で上昇したのに対し、PFOSは-8.4%(95%CI: 11, 5.9)、PFDSは-10%(95%CI: -15, 6.0)、PFOAは-3.1%(95%CI: -4.4, -1.8)と減少した。	B	A
346	バイオモニタリング	Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in American Red Cross adult blood donors, 2000-2015.	In 2015, thirteen per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), including perfluorohexanesulfonate (PFHxS), perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), perfluorononanoate (PFNA), and perfluorodecanoate (PFDA) were analyzed in human plasma that were collected from a total of 616 American Red Cross male and female blood donors (ages 20-69) at 6 regional blood collection centers. Plasma samples were analyzed using a validated solvent precipitation-isotope dilution direction-liquid chromatography tandem mass spectrometry method. The data were analyzed in conjunction with prior cross-sectional investigations [2000-2001 (n =645), 2006 (n =600), and 2010 (n =600)] to determine PFAS trends. Age- and sex-adjusted geometric mean serum (2000-2001) and plasma (2006, 2010, 2015) concentrations (ng/mL) were, respectively: PFHxS (2.3, 1.5, 1.3, 0.9); PFOS (35.1, 14.5, 8.4, 4.3); PFOA (4.7, 3.4, 2.4, 1.1); PFNA (0.6, 1.0, 0.8, 0.4); and PFDA (0.2, 0.3, 0.3, 0.1). The percentage decline in these geometric mean concentrations from 2000-2001 to 2015 were: PFHxS (61%); PFOS (88%); PFOA (77%); PFNA (33%); and PFDA (50%). The results indicate a continued decline of PFHxS, PFOS, and PFOA concentrations in American Red Cross blood donors. For the remaining PFAS measured in 2015, including the shorter chain perfluoroalkyls perfluorobutanesulfonate (PFBS) and perfluorohexanoate (PFHxA), the majority of samples were below the lower limit	2017	Olsen, Geary W; Mair, David C; Lange, Cleston C; Harrington, Laura M; Church, Timothy R; Goldberg, Corinne L; Herron, Ross M; Hanna, Hank; Nobiletti, John B; Rios, Jorge A; Reagen, William K; Ley, Carol A	Environ Res. 2017 Aug;157:87-95. doi: 10.1016/j.envres.2017.05.013. Epub 2017 May 18.	28528142	PFNA	02：国外	米国	米国の赤十字社への献血者 ・年齢20－69歳 ・6地域の血液センター	2000年～2015年 血液サンプルの採取: 2015年6月～8月 解析に使用したデータ：2000年～2001年、2006年、2010年の横断的調査	血漿 ・サンプル数: 616点、2015年6月～8月に採取	血漿サンプル中のPFNA濃度 (年齢、性別、地域を調整した幾何平均) 2015年採取: 0.43 ng/mL (95% CI 0.41～0.45) 2000年～2001年: 0.6 ng/mL 2006年: 1.0 ng/mL 2010年: 0.8 ng/mL	血清および血漿の90、95、および 99 パーセント許容限界およびその上限のPFNA濃度 (ng/mL) の推定値　　参照: Table 1 2000-2001年　2006年　2010年　2015年 パーセンタイル許容限界　推定　95% CL　推定　95% CL　推定　95% CL　推定　95% CL 90%　1.1　1.2　1.8　1.9　1.6　1.9　0.9　1.0 95%　1.4　1.5　2.2　2.3　2.3　2.6　1.1　1.3 99%　2.0　2.4　3.1　3.6　4.7　7.2　2.2　2.4	・2000-2001年から2015年までの血漿中PFNA濃度の幾何平均の減少率は 33％であった。その他のPFASの減少率: PFHxS: 61%, PFOS: 88%, PFOA: 77%, PFDA: 50%であった。PFOS, PFOA濃度は直線的に濃度低下が起こったが、PFNAとPFDAは、2000年に比べて2006, 2010年に一度上昇したものの、2015年には2000年と同レベルに低下した。	B	A
355	バイオモニタリング	Time trends of perfluorinated alkyl acids in serum from Danish pregnant women 2008-2013.	We aimed to estimate the levels and time trends of perfluorinated alkyl acids (PFAAs) in serum of 1533 Danish pregnant nulliparous women between 2008 and 2013. The selection criterion of only including nulliparous women was chosen to avoid confounding from parity. The serum samples were analyzed for sixteen PFAAs using solid phase extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). We investigated the time trends for seven PFAAs, which were detected in more than 50% of the samples: perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluoroheptane sulfonate (PFHpS), perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), and perfluoroundecanoic acid (PFUnA). We found that the serum levels of all seven PFAAs decreased during the period from 2008 to 2013; on average PFHxS decreased with 7.0% per year, PFHpS with 14.8%, PFOS with 9.3%, PFOA with 9.1%, PFNA with 6.2%, PFDA with 6.3%, and PFUnA with 7.1% per year. Adjustment for maternal age, body mass index (BMI), educational level and gestational age at blood sampling did not change the time trends much. To our knowledge, we are the first to report decreasing trends of PFNA, PFDA and PFUnA since year 2000, thereby indicating that the phase-out of these compounds are beginning to	2016	Bjerregaard-Olesen, Christian; Bach, Cathrine C; Long, Manhat; Ghisari, Mandana; Bossi, Rossana; Bech, Bodil H; Nohr, Ellen A; Henriksen, Tine B; Olsen, Jørn; Bonefeld-Jørgensen, Eva C	Environ Int. 2016 May;91:14-21. doi: 10.1016/j.envint.2016.02.010. Epub 2016 Feb 16.	26891270	PFNA	02：国外	デンマーク	デンマークの妊婦1,533人（Aarhus Birth Cohort Biobankの参加者）	2008年～2013年	血清	妊娠中の母体血清中PFNA濃度 (Aarhus Birth Cohort, 2008-2013) 幾何平均: 0.76 ng/mL 中央値: 0.76 ng/mL (信頼区間: 0.61～0.97)	線形回帰分析による血清中PFNA濃度の経年変化 未調整の傾向: -6.2 %/年 (95%CI: -7.4, -5.1), P<0.001, 半減に要する時間: 11.0年 調整済みの傾向: -6.3 %/年(95%CI: -7.5, -5.1), P<0.001, 半減に要する時間: 11.0年 調整因子: 妊婦の年齢、妊娠前のBMI、学歴、採血時の在胎週齢	・線形回帰分析による血清中の経年変化を調べた結果、PFHxSは7.0%、PFOSは 9.3%、PFOAは9.1%であった。 <コメント> ・この研究はデンマークだけの2008-2013年の短期間のデータだが、1975-2015のスウェーデン、ノルウェー、ドイツのデータと比べているFig. 2が重要。PFOS, PFOAはいずれの国も減少傾向、PFDAは上昇傾向だが、PFHxS、PFNAについては国によって違いがある。	B	A
364	バイオモニタリング	Inter-individual, inter-city, and temporal trends of per- and polyfluoroalkyl substances in human milk from Swedish mothers between 1972 and 2016.	Inter-individual, inter-city, and temporal trends of 19 per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) were investigated in human milk collected in Stockholm (1972-2016) and Gothenburg (2007-2015), Sweden. The concentrations of perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluorononanoate (PFNA), perfluorodecanoate (PFDA), perfluoroundecanoate (PFUnDA), and perfluorotridecanoate (PFTrDA) in human milk from Stockholm increased significantly over the entire monitoring periods, whereas branched (Br) and linear (L) isomers of perfluorooctane sulfonamide (PFOSA) decreased. In human milk from Gothenburg, significant downward trends were detected for perfluorododecanoate (PFDoDA), PFHxS and Br-perfluorooctane sulfonate (Br-PFOS) over the last decade. This declining trend was also observed for perfluorohexanoate (PFHxA), PFHxS, perfluorooctanoate (PFOA) and Br-PFOS in Stockholm over the same time period. No significant differences were observed in concentrations or relative PFAS profiles between Stockholm and Gothenburg. However, a comparison of the PFAS profile in Stockholm milk revealed distinct profiles for the time periods 1972-1996, 2000-2012, and 2013-2016, reflecting a shift in exposure over time. The lower bound estimated daily intake (EDI) for ΣPFAS concentrations in infants ranged from 7.1-40 ng per kg body weight per day (ng/kg bw/d) in Stockholm and from 5.2-25 ng/kg bw/d in Gothenburg over the studied time period, consistent with other European countries. Overall these data indicate that exposure to some legacy PFASs via breastmilk is declining, presumably as a result of regulation and phase-outinitiatives. However, increasing concentrations for other PFASs and a shift in the overall PFAS profile in recent years may pose an ongoing health risk to infants.	2018	Nyberg, Elisabeth; Awad, Raed; Bignert, Anders; Ek, Caroline; Sallsten, Gerd; Benskin, Jonathan P	Environ Sci Process Impacts. 2018 Aug 16;20(8):1136-1147. doi: 10.1039/c8em00174j.	29987291	PFHxA PFNA PFBS	02：国外	スウェーデン（ストックホルム、ヨーテボリ）	スウェーデン人の出産から産後2週-3ヶ月経過した母親（健康で母乳が採取可能）	1972年～2016年（ストックホルム） 2007年～2015年（ヨーテボリ）	母乳 ストックホルムのプールされたサンプル20点 (1972年～2016年の間、9～116人/年から採取) ヨーテボリのプールされたサンプル11点 (2007年～2015年の間、5～11人/年から採取)	不明 (Fig. 3に2012年サンプルのPFAS濃度のグラフがあるが、詳細なデータは記載されていない)	ストックホルムとヨーテボリの母乳中の年間平均値 (pg mL $^{-1}$) から評価したPFAS の傾向 PFAS　地域　サンプル数　年　期間　傾向% (95%CI)　P　YRQ　LDT %　Last year pg mL-1 (95% C.I.) PFBS　ストックホルム　50　17　72–16　-0.69(-3.6, 2.3)　0.626　22　47　4.4(3.1, 6.2) ストックホルム　9　07–16　25(-0.80, 57)　0.056　19　36 ヨーテボリ　27　8　07–15　0.78(-6.2, 8.3)　0.800　10　9.6　0.71(0.56, 0.90) PFHxA ストックホルム　50　17　72–16　0.56(-2.0, 3.2)　0.647　20　38　57(39, 85) ストックホルム　9　07–16　23(4.1, 45)　0.023　16　24 ヨーテボリ　27　8　07–15　-0.16(-18, 22)　0.985　18　31　29(14, 62) PFNA　ストックホルム　50　17　72–16　3.6(1.6, 5.7)　0.002　17　28　15(12, 19) ストックホルム　9　07–16　-12(-25, 3.2)　0.100　15　23 ヨーテボリ　27　8　07–15　-0.12(-3.0, 2.8)　0.926　7　3.7　17(15, 19	<コメント> ・2000年前後に増加してその後減少したのがPFOS、PFOA、PFHxS、PFNA も2010年以降は減少し始めている。一方、PFDA、PFHxAは近年も増加し続けている (Fig. 4)。	B	A

No.	分野（参考）	書誌情報						情報抽出									ランク(①)	ランク(②)
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	国内/国外	国・地域	対象	調査時期	サンプル	サンプル中PFAS濃度	その他	備考		
370	バイオモニタリング	Highly elevated serum concentrations of perfluoroalkyl substances in fishery employees from Tangxun lake, china.	Increasing production and use of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) has been reported from China, and a few studies have shown there are subpopulations in China with high and increasing exposure to these chemicals. In this paper, we present a comprehensive exposure assessment of PFASs in fishery employees from Tangxun Lake, China. Exceptionally high serum concentrations of C4 to C12 PFASs were observed in fishery employees (n = 39, median perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) 10 400 ng/mL) compared to a reference group from the same city (n = 9, median PFOS 18.7 ng/mL). On the basis of the comparison of different exposure pathways, it was concluded that contaminated fish from Tangxun Lake was the primary source of PFAS exposure to fishery employees, and there was a positive association between serum PFAS concentrations and time of employment in the fishery. PFOS isomer profiles in fishery employees showed a significantly higher proportion of linear PFOS (78.4%) compared to the background-exposed reference group (66.8%), reflecting the highly linear PFOS isomer profile (>90%) of lake fish. Median renal clearance rates (CLrenal) of C4 to C10 perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs) and perfluoroalkanesulfonic acids (PFSAs) ranged from 0.020 to 16.5 mL/day/kg and 0.013 to 9.43 mL/day/kg, respectively. PFCAs with less than eight perfluoroalkyl carbons were primarily eliminated via urine, whereas other routes of excretion may have contributed to the elimination for long-chain PFCAs and PFSAs. Calculated daily PFOS exposures of fishery employees significantly exceeded tolerable daily intake limits, but clinical bloodchemistry parameters were mostly within normal reference ranges. However, additional epidemiological studies are needed to address potential associations between PFAS exposure and health effects in the Tangxun Lake area.	2014	Zhou, Zhen; Shi, Yali; Vestergren, Robin; Wang, Thanh; Liang, Yong; Cai, Yaqi	Environ Sci Technol. 2014 Apr 1;48(7):3864-74. doi: 10.1021/es405467. Epub 2014 Mar 18.	24588690	PFBA PFHxA PFNA PFBS	02：国外	中国（湖北省武漢のTangxun湖）	中国武漢のTangxun 湖周辺の漁業従事者とその家族 ・対照群: 周辺の居住者 ・Tangxun 湖周辺にはフッ素化学メーカーの生産拠点が存在 ・周辺の居住者はTangxun湖から30kmの距離に居住 ・漁業従事者（男性38人、女性1人）、その家族（男性1人、女性6人）、周辺の居住者（男性5人、女性4人）	不明	血清、尿	血清中のPFAS濃度 PFBAの平均, 中央値, 95%CI 漁業従事者: 5.54, 5.54, 4.09~6.9, 漁業従事者の家族: 1.58, 0.87, -0.06~3.22 PFHxAの平均, 中央値, 95%CI 漁業従事者: 0.41, 0.28, 0.10~0.73 PFNAの平均, 中央値, 95%CI 周辺の居住者: 0.78, 0.69, 0.55~1.00, 漁業従事者: 7.88, 7.70, 6.53~9.23, 漁業従事者の家族: 2.03, 1.73, 1.19~2.86 PFBSの平均, 中央値, 95%CI 周辺の居住者: 0.12, 0.12, -.-, 漁業従事者: 19.3, 11.3, 11.6-26.9, 漁業従事者の家族: 2.34, 2.34, -5.03~9.71 尿中のPFAS濃度 PFBAの平均, 中央値, 95%CI 周辺の居住者: 62.5, 54.6, 32.0~93.0, 漁業従事者: 1340, 937, 938-1750,漁業従事者の家族: 334, 286, 106~562 PFHxAの平均, 中央値, 95%CI 周辺の居住者: 11.8, 11.8, -35.3~58.9, 漁業従事者: 50.0, 46.6, 36.8~63.1, 漁業従事者の家族: 13.5,13.5,-.- PFNAの平均, 中央値, 95%CI 漁業従事者: 23.4, 19.4, 16.3~30.5, 漁業従事者の家族: 13.1, 13.1,-.- PFBSの平均, 中央値, 95%CI 周辺の居住者: 28.4, 28.4, - .-, 漁業従事者: 3550, 1570, 2130~4960, 漁業従事者の家族: 345, 246, -187~876	漁業従事者（中央値10,400 ng/mL）では、同じ都市の参照グループ（中央値18.7 ng/mL）と比較して、C4~C12 PFAS の血清濃度が高かった。さまざまな暴露経路の比較に基づいて、Tangxun湖の汚染魚が漁業従事者への PFAS 暴露の主な原因であり、血清中PFAS濃度と漁業での雇用時間の間には正の相関が認められた。	＜コメント＞ ・漁業従事者の血清PFOS濃度が著しく高いが、PFBA, PFBS, PFNA濃度もそれなりに高かった。	B	A
371	バイオモニタリング	The C8 health project: design, methods, and participants.	BACKGROUND: The C8 Health Project was created, authorized, and funded as part of the settlement agreement reached in the case of Jack W. Leach, et al. v. E.I. du Pont de Nemours & Company (no. 01-C-608 W.Va., Wood County Circuit Court, filed 10 April 2002). The settlement stemmed from the perfluorooctanoic acid (PFOA, or C8) contamination of drinking water in six water districts in two states near the DuPont Washington Works facility near Parkersburg, West Virginia. OBJECTIVES: This study reports on the methods and results from the C8 Health Project, a population study created to gather data that would allow class members to know their own PFOA levels and permit subsequent epidemiologic investigations. METHODS: Final study participation was 69,030, enrolled over a 13-month period in 2005-2006. Extensive data were collected, including demographic data, medical diagnoses (both self-report and medical records review), clinical laboratory testing, and determination of serum concentrations of 10 perfluorocarbons (PFCs). Here we describe the processes used to collect, validate, and store these health data. We also describe survey participants and their serum PFC levels. RESULTS: The population geometric mean for serum PFOA was 32.91 ng/mL, 500% higher than previously reported for a representative American population. Serum concentrations for perfluorohexane sulfonate and perfluorononanoic acid were elevated 39% and 73% respectively, whereas perfluorooctanesulfonate was present at levels similar to those in the U.S. population. CONCLUSIONS: This largest known population study of community PFC exposure permits new evaluations ofassociations between PFOA, in particular, and a range of health parameters. These will contribute to understanding of the biology of PFC exposure. The C8 Health Project also represents an unprecedented effort to gather basic data on an exposed population; its achievements and limitations can inform future legal settlements for populations exposed to environmental contaminants.	2009	Frisbee, Stephanie J; Brooks, A Paul Jr; Maher, Arthur; Flensborg, Patsy; Arnold, Susan; Fletcher, Tony; Steenland, Kyle; Shankar, Anoop; Knox, Sarah S; Pollard, Cecil; Halverson, Joel A; Vieira, Verónica M; Jin, Chuanfang; Leyden, Kevin M; Ducatman, Alan M	Environ Health Perspect. 2009 Dec;117(12):1873-82. doi: 10.1289/ehp.0800379. Epub 2009 Jul 13.	20049206	PFHxA PFNA	02：国外	米国（ウェストバージニア州、オハイオ州）	C8 Health Projectの参加者69,030人 ・ウェストバージニア州、オハイオ州の対象水源に1950-2004年12月までの期間に12ヶ月以上暮霞された ・平均年齢: 39.1±19.9歳	2005年～2006年	血清	血清中のPFAS濃度 (ng/mL) PFHxAの平均、中央値、幾何平均、SD 女性: 0.8, 0.5, 0.5, 1.0 男性: 0.9, 0.6, 0.6, 1.2 全体: 0.9, 0.5, 0.6, 1.1 PFNAの平均、中央値、幾何平均、SD 女性: 1.5, 1.3, 1.3, 0.8 男性: 1.7, 1.5, 1.5, 0.9 全体: 1.6, 1.4, 1.4, 0.9	・血清中PFAN濃度は、以前報告されたNHANESのデータと比較して73%高かった。 ・世代別に見た場合、12歳未満の血清中PFNA濃度の中央値が最も高かった。	C8 study	B	A
387	バイオモニタリング	Elevated levels of perfluoroalkyl acids in family members of occupationally exposed workers: the importance of dust transfer.	The exposure pathways of perfluoroalkyl acids (PFAAs) to humans are still not clear because of the complex living environment, and few studies have simultaneously investigated the bioaccumulative behaviour of different PFAAs in humans. In this study, serum, dust, duplicate diet, and other matrices were collected around a manufacturing plant in China, and homologous series of PFAAs were analysed. PFAA levels in dust and serum of local residents in this area were considerably higher than those in non-polluted area. Although dietary intake was the major exposure pathway in the present study, dust ingestion played an important role in this case. Serum PFAAs in local residents was significantly correlated with dust PFAAs levels in their living or working microenvironment. Serum PFAAs and dust PFAAs were significantly higher in family members of occupational workers (FM) than in ordinary residents (OR) ($p < 0.01$). After a careful analysis of the PFAAs exposure pathway, a potential pathway in addition to direct dust ingestion was suggested: PFAAs might transferred from occupational worker's clothes to dinners via cooking processes. The bioaccumulative potential of PFHxS and PFOS were higher than other PFAAs, which suggested a substantial difference between the bioaccumulative ability of perfluorinated sulfonic acids and perfluorinated carboxylic acids.	2015	Fu, Jianjie; Gao, Yan; Wang, Thanh; Liang, Yong; Zhang, Aiqian; Wang, Yawei; Jiang, Guibin	Sci Rep. 2015 Mar 20;5:9313. doi: 10.1038/srep09313.	25791573	PFHxA PFNA PFBS	02：国外	中国（湖北省）	湖北省のフッ素化学製造施設の周辺3kmの住民 ・フッ素化学製造施設の従業員の家族 ・一般住民(対照)	2011年12月～2012年	血清 (n=58)、粉塵(n=38)、全浮遊粒子(n=15)、飲料水(n=6)、食品(n=9)、衣類(n=15)	血清中PFBS濃度の平均: 22.7 ng/mL 食品中PFBS濃度の平均: 7.02 ng/mL	薬物動態モデルにより算出された粉塵、全浮遊粒子、食事を介したPFAS摂露の推定1日摂取量　　参照: Table 2 粉塵(ng/day/kg body) フッ素化学製造施設の従業員: 921 従業員の家族＋一般住民: 1.64 従業員の家族: 4.09 一般住民: 0.593 全浮遊粒子(ng/day/kg body) フッ素化学製造施設の従業員: 67.3 従業員の家族＋一般住民: 0.065 従業員の家族: 0.069 一般住民: 0.068 食事(ng/day/kg body) フッ素化学製造施設の従業員: 444 従業員の家族＋一般住民: 270 従業員の家族: 444 一般住民: 52.1	＜コメント＞ ・この論文の最も重要な情報は、工場労働者の室内粉塵中濃度が最も高かったPFBSがトータルダイエットスタディで収集した食事サンプルでも最も高濃度であったこと（Table S7）。そのため、工場労働者の衣服に付着したPFBSが調理の過程で食事に移行したと考察している。しかし、PFBSの半減期が短いため、血清中濃度はPFOS, PFOAなどに比べて著しく低かった。	B	A
400	バイオモニタリング	Airborne Precursors Predict Maternal Serum Perfluoroalkyl Acid Concentrations.	Human exposure to persistent perfluoroalkyl acids (PFAAs), including perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), and perfluorooctanesulfonate (PFOS), can occur directly from contaminated food, water, air, and dust. However, precursors to PFAAs (PreFAAs), such as dipolyfluoroalkyl phosphates (diPAPs), fluorotelomer alcohols (FTOHs), perfluorooctyl sulfonamides (FOSAs), and sulfonamidoethanols (FOSEs), which can be biotransformed to PFAAs, may also be a source of exposure. PFAAs were analyzed in 50 maternal sera samples collected in 2007-2008 from participants in Vancouver, Canada, while PFAAs and PreFAAs were measured in matching samples of residential bedroom air collected by passive sampler and in sieved vacuum dust (<150 μm). Concentrations of PreFAAs were higher than for PFAAs in air and dust. Positive associations were discovered between airborne 10:2 FTOH and serum PFOA and PFNA and between airborne MeFOSE and serum PFOS. On average, serum PFOS concentrations were 2.3 ng/mL (95%CI: 0.40, 4.3) higher in participants with airborne MeFOSE concentrations in the highest tertile relative to the lowest tertile. Among all PFAAs, only PFNA in air and vacuum dust predicted serum PFNA. Results suggest that airborne PFAA precursors were a source of PFOA, PFNA, and PFOS exposure in this	2017	Makey, Colleen M; Webster, Thomas F; Martin, Jonathan W; Shoeib, Mahiba; Harner, Tom; Dix-Cooper, Linda; Webster, Glenys M	Environ Sci Technol. 2017 Jul 5;51(13):7667-7675. doi: 10.1021/acs.est.7b00615. Epub 2017 Jun 13.	28535063	PFNA	02：国外	カナダ（バンクーバー）	バンクーバー近郊に居住する妊婦(妊娠14.8±0.7週)152人	2007年～2008年	血清 (n=152)、排除機の粉塵(n=140)、家庭内の空気(n=59)	妊婦の血清中PFNA濃度 (ng/mL) 幾何平均: 0.59、幾何標準誤差: 0.034、95%信頼区間: 0.54~0.65 家庭内空気中のPFNA濃度 (pg/m^3) 幾何平均: 1.5、幾何標準誤差: 1.0、95%信頼区間: 0.37~5.9 排除機の粉塵中のPFNA濃度 (ng/g) 幾何平均: 0.71、幾何標準誤差: 0.33、95%信頼区間: 0.28~1.8	家庭内空気および粉塵中の PFNAは、出産回数で調整したモデルにおいて血清 PFNA濃度 の有意な予測因子であった。血清中PFNA との関連に強い影響力のある被験者を除外した場合も、依然として正の関連がみられた（β =0.60、p=0.094）。	＜コメント＞ ・FTOHは体内で代謝されてPFOA, PFNAに変換される。この報告は、室内空気中のFTOH濃度と血清PFNA濃度に相関があることを初めて示した点が重要。ただし、室内空気、室内粉塵中のPFNA濃度と血清PFNA濃度との間の強い相関に比べれば関連は弱い。	B	A
419	バイオモニタリング	Human placental transfer of perfluoroalkyl acid precursors: Levels and profiles in paired maternal and cord serum	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) precursors, the indirect source of PFAA exposure, have been observed in environmental and human samples. However, the maternal-fetal transfer of these chemicals has not been well examined. In this study, 50 paired maternal and cord serum samples collected in Jiangsu province of China were analyzed for fifteen PFAA precursors. Among the detected PFAAs, 6:2 fluorotelomer sulfonate (6:2 FTS), N-methyl- and N-ethyl-perfluorooctanesulfonamidoacetates had comparable detection rate in both maternal and cord sera, while the mean concentrations and detection rates of 8:2 FTS and perfluorooctane sulfonamide (PFOSA) were higher in maternal sera compared to cord sera (Mann-Whitney U test, $P < 0.05$). Analysis of variance and least significant difference tests showed that the youngest maternal age group (21-24 years old) had the highest concentration of 6:2 FTS in cord sera. Maternal serum PFOSA was found significantly correlated with the cord serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) (Spearman test, $r = 0.361$, $P = 0.010$), indicating that maternal serum PFOSA might be an indirect source of PFOS in fetuses. The obtained results suggested the potential prenatal exposure and human placental transfer of perfluoroalkyl acid precursors.	2016	Yang, Lin; Wang, Zhen; Shi, Yu; Li, Jingguang; Wang, Yuxin; Zhao, Yunfeng; Wu, Yongning; Cai, Zongwei	Chemosphere. 2016 Feb;144:1631-8. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.10.063. Epub 2015 Oct 28.	26517392	PFNA	02：国外	中国（江蘇省）	50人の妊婦とその新生児50人 ・母親の年齢（歳） 26.0 ± 3.7 (21.0-41.0) ・乳児の性別 男性26 (52%) 女性24 (48%) ・出生時体重（g） 3440 ± 367 (2600-4300) ・出生時の体長（cm） 49.7 ± 2.1 (45.0-55.0) ・母親の既往出産数 0（初産）　　44 (88%) ≥1%以上（多胎）　6 (12%) ・地元での居住期間（年） 16.8±12.4（1ヵ月～41年） ・職業 専業主婦41 (82%) 工場労働者2 (4%) 教師3 (6%) オフィス事務員3 (6%) ドクター1 (2%)	2009年	母体と臍帯の血清サンプル	【母体の血清中PFNA濃度】 LOD以上の検出率：100% 平均値±SD：0.59±0.24 中央値：0.55（0.16～1.24） 【臍帯血清中PFNA濃度】 LOD以上の検出率：100% 平均値±SD：0.35±0.18 中央値：0.35（0.069～0.83） r=0.894 p<0.001	-	・15種類のPFAA前駆体について分析 ＜コメント＞ ・この研究は母子の血清中のPFAS前駆体に焦点を置いているので、PFNA濃度以外の情報はほとんどない。	B	A
426	バイオモニタリング	Shifting global exposures to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) evident in longitudinal birth cohorts from a seafood-consuming population	Rapid declines in legacy poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) have been reported in human populations globally following changes in production since 2000 However, changes in exposure sources are not well understood. Here, we report serum concentrations of 19 PFASs (Σ19PFAS) measured in children between 1993 and 2012 from a North Atlantic fishing community (Faroe Islands). Median Σ19PFAS concentrations in children (ages 44694 years) peaked in 2000 (47.7 ng mL-1) and declined significantly by 0.144 year-1 until 2012 Principal component analysis (PCA) identified two groups of PFASs that likely reflect exposures from diverse consumer products and a third group that consisted of perfluorocarboxylic acids (PFCAs) with nine or more carbons (C ≥ 9). These C ≥ 9 PFASs are strongly associated with mercury in children's hair, a well-established proxy for seafood consumption, especially perfluoroundecanoic acid (PFUnDA, r = 0.72). Toxicokinetic modeling shows PFAS exposures from seafood have become increasingly important (53% of perfluorooctanesulfonate, PFOS, in 2012), despite a decline in whale consumption in recent years. We infer that even in a major seafood-consuming population, declines in legacy PFAS exposure after 2000 were achieved by the rapid phase out of PFOS and its precursors in consumer products. These results emphasize the importanceof better understanding exposures to replacement PFASs in these sources.	2018	Dassuncao, C.; Hu, X. C.; Nielsen, F.; Weihe, P.; Grandjean, P.; Sunderland, E. M.	Environ Sci Technol. 2018 Mar 20;52(6):3738-3747. doi: 10.1021/acs.est.7b06044. Epub 2018 Mar 12.	29516726	PFBA PFHxA PFNA PFBS	02：国外	フェロー諸島（北大西洋の漁業地域）	1993年から2012年までの出生児を3段階（コホート1・3・5）に分けて、各コホートで5歳～14歳の時に調査。 ・コホート1 1986年生まれの小児50人が、7歳（1993年）及び14歳（2000年）の時にサンプル採取。 ・コホート3 1997～1998年生まれの小児51人が、5歳（2002年）・7歳（2004年）及び13歳（2011年）の時にサンプル採取。 ・コホート5 2007年生まれの小児51人が、5歳（2012年）の時にサンプル採取。	1993年～2012年	血清	R version 3.3.3.を用いて共変量を調整し、PFASの経時的傾向に関する対数線形回帰モデリングの結果 ※PFBA,PFBS,PFHxAは検出頻度が低かったため、結果の報告はなし (Table1) ・2000年～2013年の間のPFAS濃度の変化率 PFNA：- 1.1% (p=0.019) ・年齢ごとのPFAS濃度の変化率 PFNA：- 2.8% (p=0.59) ・毛髪中のHg濃度が2倍になるごとのPFAS濃度の変化率 （毛髪中のHgは魚介類消費量の目安として使用） PFNA：12% (p<0.001) ・体重が10%増加した場合のPFAS濃度の変化率 PFNA：- 2.5% (p=0.1)	-	・同時期に、1987年から2013年にかけての鯨の筋肉中のPFASs濃度を調査しており、魚介類を頻繁に摂取する集団の子どもたちのPFAS暴露を調査 ・食事調査情報と反復された毛髪水銀 (Hg) 測定値を用いて、経時的な魚介類摂取の変化も調査 ・19種のPFASを分析 ＜コメント＞ ・PFOSほどではないが、血清PFNA濃度も毛髪中水銀濃度（魚介類摂取量の代理マーカー）の増加に比例して増加した。	B	A

No.	分野（参考）	書誌情報							情報抽出										ランク（①）	ランク（②）
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID		物質	国内/国外	国・地域	対象	調査時期	サンプル	サンプル中PFAS濃度	その他	備考		
427	バイオモニタリング	Is the fresh water fish consumption a significant determinant of the internal exposure to perfluoroalkylated substances (PFAS)?	PFAS are man-made compounds that are highly spread in the environment. Human dietary exposure to such contaminants is of high concern as they may accumulate in the food chain. Different studies already demonstrated the importance of the fish consumption in the dietary exposure of these molecules and the potential increase of internal doses of PFAS following the consumption of PFAS. However, so far few study aimed to study the link between the consumption of fresh water fishes and the internal exposure to PFAS. Objectives of this study were (i) to estimate the internal exposure of populations that are potentially high consumers of fresh water fishes and (ii) to determine whether the consumption of fish caught from fresh water is a significant determinant of the internal exposure of PFAS. In this work, a large sample of adult freshwater anglers from the French metropolitan population (478 individuals) was constituted randomly from participants lists of anglers associations. Questionnaires provided social and demographic information and diet information for each subject. In addition, analyses of blood serum samples provided the internal concentration of 14 PFAS. The survey design allowed to extrapolate the data obtained on the 478 individuals to the freshwater angler population. Descriptive data regarding internal levels of PFAS were discussed at the population level, whereas identification of the determinants were done at the 478 individuals level as sufficient contrast was required in terms of fresh water fish consumption. Only molecules for which the detection frequency were above 80% in blood were considered, i.e., PFOS, PFOA,PFHxS, PFNA, PFHpS, and PFDA. Distribution profiles showed log-normal distribution and PFOS and PFOA were the main contributors of the PFAS sum. For PFOS, the results obtained on the 478 individuals showed that upper percentiles were higher as compared to upper percentiles obtained on occidental general population. This confirmed an over-exposure of a fraction of the 478 individuals. Though, when the results were considered at the population level, the values were close. This was attributed to the low consumption frequency of fresh water fish in the general population. For PFOS, PFNA, PFHxS, PFHpS and PFDA, the fresh water fish consumption was identified as one of the contributors of internal PFAS concentrations. Gender, age, geographical location and consumption of home-grown products as other determinants were also discussed in this paper.	2014	Denys, Sébastien; Fraize-Frontier, Sandrine; Moussa, Oumar; Le Bizec, Bruno; Veyrand, Bruno; Volatier, Jean-Luc	Toxicol Lett. 2014 Dec 1;231(2):233-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.07.028. Epub 2014 Aug 1.	25091270	PFNA	02：国外	フランス・6地域	対象6地域（北、西、東、中央、南東、南西）に居住所があり、釣り免許を持っている18歳から75歳の478人。	2008年	血清	淡水魚の釣り人集団におけるPFNA血清中濃度 (ng/mL) 幾何平均 [IC95%]　算術平均 (SD)　中央値　P75　P95 最小値 最大値 1.4 [1.3; 1.5]　　1.6 (0.9)　　1.3　　1.8　3.5　0.2　8 年齢の影響を考慮したPFNA血清中濃度 (ng/mL) 18～44歳：幾何平均 [IC95%]: 1.3 [1.2; 1.4] 45歳以上：幾何平均 [IC95%]: 1.5 [1.4; 1.6] p = 0.015 地域別にみたPFNA血清中濃度の幾何平均値 [IC95%] (ng/mL) ロワール川（n=99）：1.3 [1.2; 1.4] ローヌ川（n=129）：1.7 [1.5; 1.9] ソンム川（n=32）：1.2 [1.1; 1.4] ランモーゼル川（n=114）：1.4 [1.2; 1.6] セーヌ川（n=55）：1.1 [1.0; 1.3] ガロンヌ川（n=49）：1.4 [1.2; 1.6] p = 0.0010 過去に行われた米国とカナダの一般集団におけるPFNAの幾何平均値（ng/mL） 米国（NHANES, n=7816, 2008年）：1.489 (95th percentile: 4) カナダ（ECMS, n=2880, 2007-2009年）：NA (95th percentile: NA)	-	研究の目的は、 (i) 淡水魚を大量に消費する可能性のある集団の内部被曝量を推定すること (ii) 淡水で捕獲された魚の消費がPFASの内部被曝量の有意な決定因子であるかどうかを明らかにすること ＜コメント＞ ・淡水魚を捕獲する釣り人の血清PFAS濃度のうち、PFNAはPFOS, PFOA, PFHxSに次いで高い濃度で検出された。	B	A
429	バイオモニタリング	Occupational exposure to airborne perfluorinated compounds during professional ski waxing.	The concentration levels of 11 perfluorinated carboxylic (PFCA) and eight sulfonic (PFSA) acids were determined in the serum of 13 professional ski waxers. The same components were also determined in workroom aerosols and in fluoro containing solid ski waxes and ski wax powders. The highest median concentration (50 ng/mL) was detected for perfluorooctanoic acid (PFOA), which is around 25 times higher than the background level. For the first time perfluorotetratadecanoic acid (PFTeDA) has been found in human serum. Positive statistically significant associations between years exposed as ski waxer and seven different PFCAs were observed. The serum concentrations of the PFCAs with carbon chain lengths from C(8) to C(11) were reduced by around five to 20% on average during the eight month exposure free interval, whereas the reduction was substantially larger when the carbon chain lengths were smaller than C(8) or larger than C(11). This study links for the first time PFCAs in the ski waxers serum to exposure from the work room aerosols. Not only professional ski waxers but also the significant larger group of amateur skiers and waxers are potentially exposed to these compounds.	2010	Freberg, Baard Ingegerdsson; Haug, Line Smästuen; Olsen, Raymond; Daae, Hanne Line; Hersson, Merete; Thomsen, Cathrine; Thorud, Syvert; Becher, Georg; Molander, Paal; Ellingsen, Dag G	Environ Sci Technol. 2010 Oct 1;44(19):7723-8. doi: 10.1021/es102033k.	20831156	PFBA PFHxA PFNA	02：国外	ノルウェー	プロのスキーワックス職人の男性13人。 平均年齢：40.6歳（28.3～52.9歳） 職歴：平均7年（2～13年）	2008年～2009年	血液 ①2008年3月　シーズンⅠの終了時 ②2008年10月/11月　シーズンⅡの開始時 ③2009年3月　シーズンⅡの終了時 の3回に分けて採血した。	(Table1)血清中PFAS濃度のシーズン別濃度中央値（ng/mL） ①2008年3月　シーズンⅠ終了時 PFBA：ND　（範囲 ND～3.7） PFHxA：0.08　（範囲 ND～0.31） PFNA：13　（範囲 3.6～37） ②2008年10/11月　シーズンⅡ開始時 PFBA：ND　（範囲 ND～ND） PFHxA：ND　（範囲 ND～ND） PFNA：13　（範囲 3.3～38） ③2009年3月　シーズンⅡ終了時 PFBA：ND（範囲 ND～5.4） PFHxA：ND　（範囲 ND～ND） PFNA：12（範囲 3.9～33） →②に測定された濃度の減少は、PFNA（p=0.29）を除いて有意に減少した。 →PFHxAは、①で7人の被験者で定量限界（LOQ）を超過したが、②まででLOQ以下に減少した。	・PFNAは職業ばく露年数と血清中濃度に有意な相関がみられた。 ・11種類のペルフルオロカルボン酸 (PFCA) の減少率は、炭素鎖長の長さによってU字型に変化しており、職業的に暴露されていないⅠシーズン終了後からⅡシーズン開始までの約8ヵ月間の減少率がPFNAは低かった。 ・PFHxAの半減期データはないが、短い可能性があることが示唆された。 ・PFBAの血中半減期は数日間である	・11種類のペルフルオロカルボン酸 (PFCA) と8種類のスルホン酸 (PFSA) の濃度を測定 ・研究目的は、スキーワックスがはき行う職場環境におけるPFASの血中濃度を測定することである ＜コメント＞ ・血清PFHxA濃度は次のスキーシーズンまでに顕著に減少したが、血清PFNA濃度はほとんど変化しなかった。スキーワックスに含まれるPFOSの血清濃度も同様の挙動なので、職業曝露以外（食事等）からのPFNAばく露もあるのではないか？	B	A
432	バイオモニタリング	Exposure to per- and polyfluoroalkyl substances through the consumption of fish from lakes affected by aqueous film-forming foam emissions - A combined epidemiological and exposure modeling approach. The SAMINOR 2 Clinical Study.	Releases of aqueous film-forming foams (AFFFs) from airport firefighting activities have been identified as important local point sources of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in nearby waterways. PFASs can be taken up by fish, and in turn by the humans that consume them. Despite the global extent of AFFF emissions, few studies exist on related impacts on humans. We aimed to investigate the associations between the consumption of fish from AFFF-affected waters and serum PFAS concentrations in humans using a combination of statistical tools, empirical data, and toxicokinetic modeling. Participants of the SAMINOR 2 Clinical Study were the basis for this study sample, which comprised 74 persons. Fifty-nine participants who reported consuming fish from AFFF-affected waters and 15 nonconsumers completed a questionnaire and gave serum samples. Participants were classified based on their consumption of trout and char: high (n=16), moderate (n=16), low (n=27), and nonconsumers (n=15); and serum samples were tested for the presence of 15 PFASs. Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) was found in all participants, with the highest concentrations detected in the high consumption group (geometric means, 28ng/mL) compared to the low consumption group and nonconsumers (10 and 11ng/mL, respectively). In an analysis of variance contrast model, a significant, positive increasing trend was seen for fish consumption and PFOS, perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS), and perfluorononanoic acid (PFNA). Toxicokinetic modeling allowed us to predict the median increases in serum concentrations of PFOS, PFHxS, and PFNA among highconsumers within a factor of 2.2. The combination of statistical evaluation and toxicokinetic modeling clearly demonstrated a positive relationship between consumption of fish from AFFF-affected waters and serum PFAS concentrations. Further studies on dietary exposure to other PFASs present in AFFF and its consequences on human health are warranted.	2016	Hansen, Solrunn; Vestergren, Robin; Herzke, Dorte; Melhus, Marita; Evenset, Anita; Hanssen, Linda; Brustad, Magritt; Sandanger, Torkjel M	Environ Int. 2016 Sep;94:272-282. doi: 10.1016/j.envint.2016.05.030. Epub 2016 Jun 7.	27286038	PFNA PFHxA	02：国外	ノルウェー北部・ノールランド郡エヴェネストトロムス郡スコーンの近隣自治体	①40～69歳の837人のうち、空港の消火活動から放出された水性フィルム形成発泡体（AFFF）の影響を受けた海域（以下、汚染水域と記載）の魚の摂取していた54人 ②汚染水域からの摂取がないと回答した10人（非消費者） ③汚染水域の近くに住む10人（32～79歳、消費者5人、非消費者5人） 上記①～③の合計74人 - 汚染水域の魚の非摂取群（過去5年間に汚染水域の魚を摂していない）：15人 - 低摂取群（過去1年間にイワナまたはマスを月1食以上摂取）：27人 - 中程度摂取群（過去1年間にイワナまたはマスを月1～2食摂取）：16人 - 高摂取群（過去1年間にイワナまたはマスを月2回以上摂取）：16人 男性46人、女性28人 平均年齢は57歳（範囲32-79、中央値58.5）	2012年～2014年	・血液 ・汚染水域に生息する魚	(Table 1)魚の消費グループ別のヒト血清中PFNA濃度（ng/mL） ※PFHxAは検出されなかったのでデータなし ・非摂取群 (n=15) 幾何平均：0.8・算術平均：0.95・P10＝0.30・P50＝0.80・P90＝1.88 ・低摂取群（n=27） 幾何平均：0.75・算術平均：0.93・P10＝0.25・P50＝0.82・P90＝1.63 ・中程度摂取群（n=16） 幾何平均：0.87・算術平均：0.99・P10＝0.36・P50＝0.79・P90＝1.69 ・高摂取群（n=16） 幾何平均：1.57・算術平均：2.18・P10＝0.58・P50＝1.72・P90＝5.22 →PFNAの濃度は魚の摂取量の増加に比例 (Table S2/S3)魚のPFAS濃度（ng/g） PFNA：　基準水域　<LOD～0.15 　　汚染水域　0.1～2.39 PFHxA：基準水域　検出下限値以下 　　汚染水域　<LOD～0.11 →汚染水域の魚を20年間摂取した場合、定常状態の95%に達すると予測され、高摂取群と低摂取群との間に、それほど顕著な差はないと予測された。	-	・空港の消火活動から放出された、PFASを含む水性フィルム形成発泡体 (AFFF) の影響を受けた汚染水域の魚の摂取とヒトの血清PFAS濃度との関連調査 ＜コメント＞ ・淡水魚の摂取量が多いほど血清PFNA濃度が上昇したとの報告であるが、実際の図を見ると、その差は微妙である。	B	A
433	バイオモニタリング	Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds--Comparing exposure estimates with biomarkers of exposure	Commercially used per- and polyfluorinated compounds (PFCs) have been widely detected in humans, but the sources of human exposure are not fully characterized. The objectives of this study were to assess the relative importance of different exposure pathways of PFCs in a group of Norwegians and compare estimated intakes with internal doses obtained through biomonitoring. Individual PFC intakes from multiple exposure sources for a study group of 41 Norwegian women were estimated using measured PFC concentrations in indoor air and house dust as well as information from food frequency questionnaires and PFC concentrations in Norwegian food. Food was generally the major exposure source, representing 67-84% of the median total intake for PFOA and 88-99% for PFOS using different dust ingestion rates and biotransformation factors of precursor' compounds. However, on an individual basis, the indoor environment accounted for up to around 0.5 of the total intake for several women. Significant positive associations between concentrations of PFCs in house dust and the corresponding serum concentrations underline the importance of indoor environment as an exposure pathway for PFCs. For breast-fed infants, breast milk was calculated to be the single most important source to PFCs by far. The estimated intakes were confirmed by comparingserum concentrations of PFOA and PFOS calculated using PK models, with the corresponding concentrations measured in serum. Even though food in general is the major source of exposure for PFCs, the indoor environment may be an important contributor to human exposure. This study provides valuable knowledge for risk	2011	Haug, L. S.; Huber, S.; Becher, G.; Thomsen, C.	Environ Int. 2011 May;37(4):687-93. doi: 10.1016/j.envint.2011.01.011. Epub 2011 Feb 18.	21334069	PFNA	02：国外	ノルウェーのオスロ地域	ノルウェー人女性41人 平均年齢 (n=41)：36.7歳 平均体重 (n=41)：66.5 kg 子供の出産数 (n=35)：1.7人 子供の年齢 (n=35)：3.3歳 授乳期間 (n=35)：25ヵ月 最後に授乳してからの期間 (n=35)＝27.5ヵ月	2007年～2008年	・住居からハウスダストと室内空気のサンプル ・血液 ・母乳	【PFNAの血清中の濃度 (ng/mL)】（Table S6） 平均：0.64　最小値：0.28　25th：0.49　50th：0.63　75th：0.73 最大値：1.3　LOQ以上のサンプル数：41　n=41 【PFNAの血清中濃度と選択された変数との関係に対する非調整モデルと調整モデル】（Table S7） ※非調整モデル：他の変数を考慮せずに、PFNA濃度と目的変数との関連性を評価するモデル ※調整モデル：他の変数（非喫煙）を考慮して、PFNA濃度と目的変数との関連性をより正確に評価するモデル ・体重との関連：R^2＝0.004（非調整モデル β＝0.001、調整モデル β＝0.000）→体重との相関性なし ・年齢との関連：R^2＝0.064（非調整モデル β＝0.009、調整モデル β＝0.009）→有意差はないが相関がみられる	-	・食品中、飲料水、粉塵、室内空気の吸駆体吸入からPFCsをばく露したときの血清濃度との関係と、母乳の摂取や室内空気、ハウスダストからばく露したときの乳児のPFCばく露量を算出	B	A
440	バイオモニタリング	Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011.	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are persistent organic pollutants that are used in a wide range of consumer products. Recent epidemiological studies have shown that prenatal exposure to toxic levels of PFAAs in the environment may adversely affect fetal growth and humoral immune response in infants and children. Here we have characterized levels of prenatal exposure to PFAA between 2003 and 2011 in Hokkaido, Japan, by measuring PFAA concentrations in plasma samples from pregnant women. The study population comprised 150 women who enrolled in a prospective birth cohort study conducted in Hokkaido. Eleven PFAAs were measured in maternal plasma samples using simultaneous analysis by ultra-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole tandem mass spectrometry. At the end of the study, in 2011, age- and parity-adjusted mean concentrations of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluoroundecanoic acid (PFUnDA), perfluorododecanoic acid (PFDoDA), perfluorotridecanoic acid (PFTrDA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), and perfluorooctane sulfonate (PFOS) were 1.35ng/mL, 1.26ng/mL, 0.66ng/mL, 1.29ng/mL, 0.25ng/mL, 0.33ng/mL, 0.28ng/mL, and 3.86ng/mL, respectively. Whereas PFOS and PFOA concentrations declined 8.4%/y and 3.1%/y, respectively, PFNA and PFDA levels increased 4.7%/y and 2.4%/y, respectively, between 2003 and 2011. PFUnDA, PFDoDA, and PFTrDA were detected in the vast majority of maternal samples, but no significant temporal trend was apparent. Future studies must involve a larger population of pregnant women and their children to determine theeffects of prenatal exposure to PFAA on health outcomes in infants and children.	2013	Okada, Emiko; Kashino, Ikuko; Matsuura, Hideyuki; Sasaki, Seiko; Miyashita, Chihiro; Yamamoto, Jun; Ikeno, Tamiko; Ito, Yoichi M; Matsumura, Toru; Tamakoshi, Akiko; Kishi, Reiko	Environ Int. 2013 Oct;60:89-96. doi: 10.1016/j.envint.2013.07.013. Epub 2013 Sep 6.	24013022	PFHxA PFNA	01：国内	北海道	妊娠28～32週の妊娠後期の女性で、2003年、2005年、2007年、2009年、2011年で各30人ずつの計150人 平均年齢＝30.3±4.8歳	2003年～2011年	・血液	【2003年から2011年にかけて妊婦から採取したPAAA化合物の血清中濃度（ng/mL）】（Table3） PFHxA 年　検出数 (%)　範囲　　平均 (SD)　25th　50th　75th　調整平均 (95%CI)　p 2003　8　(26.7)　<0.1-0.16　<0.1　-　　<0.1　<0.1　0.11　<0.1　　-　　- 2005　5　(16.7)　<0.1 -0.14　<0.1　-　　<0.1　<0.1　<0.1　<0.1　　- 2007　1　(3.3)　<0.1 -0.12　<0.1　-　　<0.1　<0.1　<0.1　<0.1　　- 2009　0　(0)　<0.1 -<0.1　<0.1　-　　<0.1　<0.1　<0.1　<0.1　　- 2011　6　(20)　<0.1 -0.13　<0.1　-　　<0.1　<0.1　<0.1　<0.1　　- PFNA 年　検出数 (%)　範囲　　平均 (SD)　25th　50th　75th　調整平均 (95%CI)　p 2003　30　(100)　0.41-3.14　1.13　(0.66)　0.72　0.92　1.14　0.98　　0.84-1.13　<0.001 2005　30　(100)　0.49-1.52　0.81　(0.25)　0.65　0.74　0.91　0.75　　0.64-0.86 2007　30　(100)　0.57-6.74　1.31　(1.06)　0.90　1.19　1.33　1.11　　0.96-1.28 2009　30　(100)　0.42-3.57　1.32　(0.59)　0.98　1.24　1.45　1.20　　1.04-1.39 2011　30　(100)　0.60-2.54　1.34　(0.57)　0.82　1.26　1.73　1.26　　1.07-1.48	-	・2003年～2011年の間で時間的傾向を評価するため横断的に行われたコホート研究 ＜コメント＞ ・PFOS, PFOA, PFHxSの濃度はこの８年間で減少傾向である（PFAS評価書ですでに紹介）のに対し、PFNAは増加傾向であることが重要。	B	A
442	バイオモニタリング	Multiple pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs): From external exposure to human blood.	Exposure to PFASs may result in adverse health effects. This study aimed to characterise the exposure to PFASs from diet, house dust, indoor air, and dermal contact and the relative contribution from different external exposure pathways to human serum concentrations. Daily intakes of 18 perfluoroalkyl acids (PFAAs) and 12 PFAA precursors from diet, dust ingestion, inhalation of indoor air and dermal absorption were estimated using a comprehensive dataset comprising 61 adults from the Oslo area, Norway. Concentrations of PFAAs and PFAA precursors in house dust, indoor air, hand wipes, foods and drinks were utilised to estimate the daily intakes. Perfluorooctanesulfonate (PFOS) was the predominant PFAS in serum for this study group. On a median level, perfluorooctanoate (PFOA) contributed most to the total estimated daily intake of PFAAs, with a median intake of 280 (range: 72-1810) pg·kg bw(-1)·day(-1), covering both direct and indirect (precursors) exposure. Out of this, only 3% (range: <1-48%) of the total PFOA intake came from indirect exposure. Dietary exposure from ingestion of food and drinks was in general the predominant exposure pathway, followed by exposure from ingestion of house dust, inhalation of indoor air, and dermal absorption, but considerable variations were observed among individuals. House dust ingestion and indoor air inhalation contributed most to the total intakes for some participants, for which most of them were among the 20% participants with the highest total estimated intakes. Some statistical significant associations between concentrations of PFASs measured in serum and estimated intakes wereobserved. Measured serum concentrations and modelled serum concentrations based on external exposure estimates were in the same order of magnitude for PFOS, PFHxS, PFOA, and PFNA, but only PFOA concentrations were comparable, 1.9 and 2.0 ng·mL(-1) for observed and modelled serum concentrations, respectively. The estimated daily intakes of PFASs in this study were lower than the health-based guidance values, e.g. the tolerable weekly intakes derived by EFSA. This study underlines the importance of performing studies considering multiple exposure pathways on an individual basis.	2020	Poothong, Somrutai; Papadopoulou, Eleni; Padilla-Sánchez, Juan Antonio; Thomsen, Cathrine; Haug, Line Smästuen	Environ Int. 2020 Jan;134:105244. doi: 10.1016/j.envint.2019.105244. Epub 2019 Nov 8.	31711019	PFNA PFHxA PFBS	02：国外	ノルウェーのオスロ地域	20歳～66歳の成人（男性16人、女性45人）	2013年～2014年	・血清、血漿、全血 ・住宅内のドアおよび個人の空気、ハウスダスト	【血清中のPFAS濃度 (ng/mL)】（TableS2） 　　中央値　　最小値　　最大値 PFBS　0.04　　<MDL　　0.20 PFHxA　<DF PFNA　0.94	【食事中のPFAS濃度 (ng/day)】（TableS2） 　　陰膳方式　　食事記録　　食品摂取頻度調査（FFQ） 　　中央値　最小値　最大値　中央値　最小値　最大値　中央値　最小値　最大値 PFBS　<DF　　NA　　NA PFHxA　<DF　　4.8　0.54　28　　6.2　2.5　13 PFNA　<DF　　2.3　0.26　13　　2.4　0.66　8.9 【ハウスダスト中のPFAS濃度 (ng/day)】（TableS2） 　　Floor dust　　Elevated surface dust　　Vacuum bag dust 　　中央値　最小値　最大値　中央値　最小値　最大値　中央値　最小値　最大値 PFBS　<DF　　<DF　　<DF PFHxA　0.20　0.02　4.1　　0.17　0.02　22　　0.02　0.02　2.0 PFNA　0.10　0.001　188　　0.14　0.001　14　　0.04　0.001　9.4 【室内空気中のPFAS濃度 (ng/day)】（TableS2） 　　中央値　最小値　最大値 PFBS　NA PFHxA　NA PFNA　NA 【皮膚接触 (hand wipe samples)のPFAS濃度 (ng/day)】（TableS2） 　　中央値　最小値　最大値 PFBS　<DF PFHxA　<DF PFNA　0.003　0.003　0.17	・PFSAs、PFCAs、PFPAs、PAPs、FOSAs、FOSEs、FTOHsのグループに属する18種のPFAAs と12種のPFAA前駆体が対象 ・41歳以上の参加者の方がPFNA濃度が有意に高かった。 ・ノルウェー生まれの参加者は、外国生まれの参加者に比べてPFNA濃度が高く、また、母親がノルウェー出身の場合も、外国生まれの母親の子と比較したとき、PFNA濃度が高くなった。 ・PFHxAの全血中濃度と食事中の摂取量の間に正の相関が認められた。（r=0.29, p<0.05） ＜コメント＞ ・全般に食事由来のPFAS摂取の寄与率が高いが、個人によっては室内粉塵、室内空気からの摂取の寄与率が非常に高い場合もある。PFNAについても食事だけでなく、室内粉塵と室内空気からの摂取もあった。	B	A

No.	分野（参考）	書誌情報							情報抽出										ランク（①）	ランク（②）
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	国内/国外	国・地域	対象	調査時期	サンプル	サンプルやPFAS濃度	その他	備考				
453	バイオモニタリング	Perfluoroalkyl acids in children and their mothers: Association with drinking water and time trends of inner exposures--Results of the Duisburg birth cohort and Bochum cohort studies	BACKGROUND: Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are widely distributed in the environment and humans are globally exposed with them. Contaminated drinking water can considerably contribute to the inner exposure levels. OBJECTIVES: We report the results of a human biomonitoring study with mother-child pairs living in two German cities, one city with PFAA contaminated drinking water in the sub µg/l-range (Bochum) and the other one without contamination (Duisburg). Furthermore, we studied time trends of exposure levels within the Duisburg cohort study. METHODS: We measured seven PFAAs (PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFBS, PFDeA, PFDoA) in blood samples by high performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry. Samples were taken during pregnancy, from umbilical cord blood (2000-2002), 6-7 years (5th follow-up) and 8-10 years after birth (7th follow-up). The consumption of drinking water was recorded by a standardized questionnaire. Statistical analyses were calculated with multiple linear regression models. RESULTS: Children and mothers from Bochum showed higher PFOS and PFOA plasma concentrations than from Duisburg. The median concentrations (µg/l) for children were: PFOS 4.7 vs. 3.3; PFOA 6.0 vs. 3.6 µg/l (p≤0.05). Consumption of >0.7 l (children) and >0.9 l (mothers) drinking water/day was associated with 13-18% higher PFOS, PFOA and PFHxS concentrations in children (p ≤0.01), and 22% higher PFOA in mothers (p≤ 0.05). Within the Duisburg cohort, PFAA levels in children peaked in the 5th follow-up study (medians (µg/l): cord plasma: 2.7 (PFOS); 1.9 (PFOA); 5th follow-up: 3.6 (PFOS); 4.6 (PFOA); 7thfollow-up: 3.3 (PFOS); 3.6 (PFOA)). PFOS concentrations in mothers declined from pregnancy to the 5th follow-up (medians: 8.7 vs. 4.0 µg/l). CONCLUSION: Residents exposed to PFOS and PFOA through drinking water showed significantly higher PFOS and PFOA concentrations in blood plasma. Although PFAA concentrations in the children slightly decreased from the 5th to the 7th follow-up, we detected increasing exposure trends with increasing age in the 7th follow-up.	2015	Wilhelm, Michael; Wittsiepe, Jürgen; Völkel, Wolfgang; Fromme, Hermann; Kasper-Sonnenberg, Monika	Int J Hyg Environ Health. 2015 Oct;218(7):645-55. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.07.001. Epub 2015 Jul 9.	26212496	PFNA PFBS	02：国外	ドイツの２都市（Bochum:汚染地点の下流/Duisburg:Bochumのさらに下流）	Table1 【Duisburgコホート】算術平均±標準偏差 ・母年齢（n=81）：31.6±5.1 【Bochumコホート・第1回追跡調査】 ・母年齢（n=326）：39.8±5.6	【Duisburgコホート】 ・妊娠時の母体の採血：2000年と2002年 ・第1回追跡調査（出生児の臍帯血サンプル）：2000年と2002年 ・第5回追跡調査：2007年～2008年 【DuisburgとBochumコホート】 ・第7回追跡調査：2009年～2010年	・血液（妊娠28週～43週の母体・出生児の臍帯血・追跡調査での小児の採血）	【Duisburg出生コホートにおけるPFNA濃度（μg/L）】(Table2) サンプル N N<LOQ 算術平均 SD 最小値 P50 P05 最大値 臍帯血(2000-2002年) 全血 104 <0.4 <0.4 <0.4 <0.4 <0.4 <0.4 <0.4 血清 83 81 <0.4 <0.4 <0.4 <0.4 <0.4 0.45 児 2007-2008年（第5回追跡調査） 血清 112 0 0.84 <0.4 0.42 0.79 1.46 2.38 児 2009-2010年（第7回追跡調査） 血清 101 6 0.70 <0.4 <0.4 0.68 1.00 1.59 (PFBSはLOQを下回っていたためデータなし)	・BochumとDuisburgは、2006年に明らかとなったPFAAに汚染された産業廃棄物が土壌汚染していることが分かった地帯からの河川水が流入する地域である。 ・7種類のPFAA (PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA、PFBS、PFDeA、PFDoA)が測定対象	・意図帰モデルより小の血清中濃度と飲水量の相関はみられなかった。子の年齢はPFNA濃度と正の相関がみられた。年齢が1歳上がることに、16%高くなった。ドイツ国内で生まれた母親の子はPFNA濃度が低い傾向にあった。母について、PFNAと飲水量に相関はみられなかった (Table 3)。 ・PFNAは調査期間全体にわたって増加し、2000年以降が最も顕著であり、PFNAの検出率は、2000年から2002年の検査から2007年から2008年の検査まで明らかに増加した (Table 3)。 ・PFAAsと母親の年齢（PFOS、PFOA、PFHxS、PFNA）および8～10歳の小児の年齢（PFOS、PFNA）との間に正の関連が検出されたが、臍帯血濃度との有意な相関はみられなかった (Table 3)。 <コメント> ・血清PFNA濃度は、臍帯血、母体血ともに非常に低かったことが、PFOS, PFOA, PFHxSとは異なっていた。しかし、出生後にはPFHxSと同レベルに増加した。	B	A
454	バイオモニタリング	Part I. A temporal study of PFCAs and their precursors in human plasma from two German cities 1982-2009.	A total of 420 human plasma samples from two cities (Halle and Münster, Germany), collected between 1982 and 2009, were analyzed for a suite of PFCAs (C6-C12) and selected PFCA precursors (4:2-, 4:2/6:2-, 6:2-, 6:2/8:2-, 8:2-, 8:2/10:2-, and 10:2-diPAPs). PFCAs (C7-C11 and C13) were detected in over 80% of the samples (<0.005-39.4 ng/mL), while C12 PFCA was detected in fewer than 10% of the samples. In a range of 10-46% of the samples, 4:2-, 4:2/6:2-, 6:2, and 8:2-diPAPs were identified at concentrations of <0.0002-0.687 ng/mL; fewer than 10% of the samples had detectable 10:2-diPAP. Temporal trends (2000-2009) showed increasing concentrations of PFNA, PFDA, and PFUnDA, whereas PFOA concentrations were decreasing. Calculated population halving time for PFOA varied between 8.2-14.5 years, which contrasts to the generally accepted value of 3.8 years. This suggests an ongoing or additional exposure to PFOA or one of its precursor compounds. DiPAPs, known to metabolize rapidly to PFCAs, were detected in a significant number of samples and at concentrations that have not declined significantly over the past half-decade. The evidence suggests they have contributed to the continued presence of the longer chain PFCAs and perhaps contribute to the slow decline of PFOA.	2013	Yeung, Leo W Y; Robinson, Shona J; Koschorreck, Jan; Mabury, Scott A	Environ Sci Technol. 2013 Apr 16;47(8):3865-74. doi: 10.1021/es303176k. Epub 2013 Apr 2.	23484973	PFNA PFBS PFHxA	02：国外	ドイツの２都市（Munster/Halle）	n=420、合計9637サンプル ・Munster（n=270）1982~1993年及び1995年~2009年 年間10サンプル（2006年のみサンプル）、性別分布はほぼ均等、平均年齢24±2.2歳 ・Halle（n=150）1995~2009年 年間10サンプル（2006年のみ11サンプル）、性別分布はほぼ均等、平均年齢23±2.7歳	1982年～2009年	ヒト血清サンプル	・血清中PFBS濃度は検出されなかった。 ・(SI Table S2)PFHxAとPFNAの濃度の記載あり。PFNAはすべてのサンプルで定量され、0.200~2.7 ng/g. PFHxAは10%未満のサンプルで定量され、<0.005~0.0998 ng/mLであった。 ・和PFCA濃度の経時的傾向はHalleと比較してMunsterの方が明瞭であった(S1 Figure S7)。 Munsterでは、PFCA(PFNA、PFDA、PFUnDA)は、1982年(全PFCAの3%)~1991年(全PFCAの21%)に相対濃度の上昇がみられ、1992年(全PFCAの17%)～2000年(全PFCAの8%)で減少したが、2009年に全PFCAの22%まで上昇した。 Halleでは、1995年~2005年にPFNAの緩やかな増加を示した。 ・(SI Table S3)スピアマン順位相関を用いた調査で、PFNAは、PFDAとPFUnDAとの間に正の相関がみられた。 ・PFNAの経時的傾向は、2000年以降の米酒・スウェーデン・ノルウェーでも同様の増加が観察されており、継続的なばく露があることを示している。2000年～2001年にかけてPOSF関連製品が中止された後、PFCAsの発生源は、ECFをベースとする材料以外であると推定される。	-	<コメント> ・2005~2010年にかけては、血清PFOA濃度は徐々に減少したが、PFNA、PFDA濃度は上昇傾向を示した。しかし、2010年以降の状況はこの論文からはわからない。	B	A
455	バイオモニタリング	Perfluoroalkyl acids and the isomers of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate in the sera of 50 new couples in Tianjin, China.	A total of 100 serum samples from 50 new couples (none of the females in this study has ever been pregnant) in Tianjin, North China, were analyzed for eleven perfluoroalkyl acids (PFAAs) with isomer-specific method. Among all samples, total perfluorooctanesulfonate (ΣPFOS, mean 11.3 ng/mL) was predominant followed by total perfluorooctanoate (ΣPFOA, 2.95 ng/mL), perfluorodecanoate (PFDA, 1.17 ng/mL), perfluorononanoate (PFNA, 0.93 ng/mL) and perfluorohexanesulfonate (PFHxS, 0.67 ng/mL). The mean concentrations of ΣPFOS and PFHxS in males (14.2 and 0.89 ng/mL) were significantly higher (p=0.001) than in females (8.36 and 0.45 ng/mL). No statistical difference between genders was observed for the other PFAAs. This suggests that menstruation is one important elimination pathway for ΣPFOS and PFHxS in females. Linear PFOA was the dominant isomer with mean proportion of 99.7%, suggesting that telomeric PFOA (and its precursors), which contains almost pure linear isomer, might be the dominant exposure source of PFOA in Tianjin. On average, the proportion of linear PFOS (n-PFOS) was 59.2% of ΣPFOS, which was lower than that in technical PFOS products (ca. 70% linear). Except perfluoroisopropyl PFOS, all the other monomethyl branched PFOS isomers were enriched in human serum compared to the commercial products, suggesting the monomethyl branched PFOS precursors were preferentially biotransformed in humans.	2014	Zhang, Yifeng; Jiang, Weiwei; Fang, Shuhong; Zhu, Lingyan; Deng, Jimin	Environ Int. 2014 Jul;68:185-91. doi: 10.1016/j.envint.2014.03.022. Epub 2014 Apr 16.	24747327	PFNA PFHxA	02：国外	中国（天津）	中国・天津Tianjinの50組(100検体)の新婚夫婦を対象 年齢25~30歳	2012年8月	血液	(Table1) PFHxAとPFNAの100検体中の濃度 (ng/mL) 血清 (n=100) 検出率(%) 算術平均 中央値 幾何平均 最小 最大 PFHxA 91 0.39 0.37 0.35 BDL 0.83 PFNA 100 0.93 0.87 0.82 0.21 2.59 女性の血清 (n=50) 検出率(%) 算術平均 中央値 幾何平均 最小 最大 PFHxA 94 0.37 0.36 0.35 BDL 0.63 PFNA 100 0.85 0.74 0.74 0.24 1.95 男性の血清 (n=50) 検出率(%) 算術平均 中央値 幾何平均 最小 最大 PFHxA 88 0.40 0.37 0.36 BDL 0.83 PFNA 100 1.02 0.93 0.91 0.21 2.59 渤海周辺の都市における一般住民のPFHxAとPFNAの濃度 (ng/mL) (TableS3) ・2012年の平均値 (場所 Tianjin) PFHxA：0.39 PFNA：0.93 ・2009年の平均値 (場所 Tianjin) PFHxA：0.54 PFNA：1.00 ・2008年の値 (場所 Qinhuangdao) PFHxA中央値：1.00 PFNA平均値：1.18 ・2008年の値 (場所 Tangshan) PFHxA中央値：1.48 PFNA平均値：2.52 ・2008年の値 (場所 Weihai) PFHxA中央値：0.82 PFNA平均値：2.24 ・2008年の幾何平均値 (場所 Dalian,Huludao,Yingkou,Jinzhou) PFNA：0.66, 1.04, 1.38, 1.20	・天津は中国の渤海沿岸都市である ・ほとんどのPFAAについて、天津の人々の濃度は、大連や徐州など、渤海に面する他の都市の濃度と同程度か、わずかに低かった。 ・PFNAは女性より男性の方が高かったが、他のPFAA sについては総計学的な男女差は確認できず。若年層の女性は月経によってPFNAを効果的に排出できる可能性が示唆された。 ・2010年のShijiazhuangとHandanなど北部の都市で行われたヒトの血清濃度調査より、PFNA濃度は高値だった。→天津ではPFSAsのばく露量は少ないが、PFCAsの暴露量が多い可能性あり。	・19種類のPFAAを調査 <コメント> ・男女ともに血清PFNA濃度は、PFHxS、PFHxA濃度より高かった。	B	A
D270	ばく露	Dietary exposure to perfluoroalkyl acids of specific French adult sub-populations: High seafood consumers, high freshwater fish consumers and pregnant women	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are globally found in various media, including food and especially fishery products. In the present study, the dietary exposure to 15 perfluoroalkyl acids was assessed for 3 French adult populations, namely high seafood consumers, high freshwater fish consumers, and pregnant women. Purified food extracts were analysed by LC-MS/MS and PFBA, PFPA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFTrDA, PFTeDA, PFBS, PFHxS, PFHpS, PFOS and PFDS were monitored and quantified according to the isotope dilution principle. Under lower bound (LB) hypothesis (i.e. contamination values < LOD considered as 0), high freshwater fish consumers appear as the most exposed to PFOS (7.5 ng.kg(-1) bw.d(-1)), PFUnA (1.3 ng.kg(-1) bw.d(-1)), PFDA (0.4 ng.kg(-1) bw.d(-1)) and PFHpS (0.03 ng.kg(-1) bw.d(-1)) while high seafood consumers appear as the most exposed to PFOA (1.2 ng.kg(-1) bw.d(-1)),PFNA (0.2 ng.kg(-1) bw.d(-1)) and PFHxS (0.06 ng.kg(-1) bw.d(-1)). For all considered populations, the major exposure contributors are fish, seafood and water under LB hypothesis, while dairy products, bread and crispbread are the main contributors under upper bound CUB) hypothesis. Besides this food exposure assessment, further studies are needed to assess the more global PFAA exposure, taking into account indoor and outdoor air, dust and cutaneous contact, which could be other important contributors for this particular class of chemicals. (C) 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.	2014	Yamada, A; Bemrah, N; Veyrand, B; Pollono, C; Merlo, M; Desvignes, V; Sirot, V; Marchand, P; Berrebi, A; Carlou, B; Antignac, J; Le Bizec, B; Leblanc, JC	Sci. Total Environ. 2014 Sep;491:170-175. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.01.089	24530183	PFBA PFHxA PFNA PFBS	02：国外	フランス	-	2006年、2011年、2010年～2013年の調査データを使用	食事曝露 (1日あたりの食品消費データ、食品中のPFAS濃度、個人の体重から算出) 以下の３つの消費者データを使用 ・フランスの外洋魚介類の消費者 (2006 CALIPSO study、n=993) ・フランスの漁師およびその家族 (淡水魚の消費が多い) (2011 ICAR-PCB study、n=606) ・フランスの妊婦 (2010-2013 CONTREPERF ANR programme、n=106)	外洋魚介類の大量消費者におけるPFASの食事曝露 (ng.kg－1 bw.d－1)　参照: Supplementary data 3- 平均 95パーセンタイル 下限 上限 下限 上限 PFBA 0.43 4.3 1.46 10.4 PFHxA 0.64 1.87 2.32 5.13 PFNA 0.18 1 0.53 2.4 PFBS 0.02 1.74 0.11 4.05 淡水魚の大量消費者におけるPFASの食事曝露 (ng.kg－1 bw.d－1) 平均 95パーセンタイル 下限 上限 下限 上限 PFBA 0.07 4.41 0.2010.84 PFHxA 0.16 1.45 0.62 3.96 PFNA 0.07 0.86 0.21 2.36 PFBS 0.01 1.82 0.01 4.48 妊娠前の女性におけるPFASの食事曝露 (ng.kg－1 bw.d－1) 平均 95パーセンタイル 下限 上限 下限 上限 PFBA 0.02 6.27 0.0412.22 PFHxA 0.05 2.08 0.08 3.99 PFNA 0.02 1.20 0.03 2.35 PFBS 0.00 2.52 0.00 4.95 妊婦における PFASの食事曝露 (ng.kg－1 bw.d－1) 平均 95パーセンタイル 下限 上限 下限 上限 PFBA 0.02 5.57 0.0410.84 PFHxA 0.05 1.91 0.08 3.72 PFNA 0.02 1.12 0.03 2.20 PFBS 0.00 2.29 0.00 4.53	食事曝露の平均値および95パーセンタイル (ng.kg－1 bw.d－1)　参照: Table 3 PFNA 平均 95パーセンタイル 下限 上限 下限 上限 魚介類の大量消費者 0.18 1 0.53 2.4 漁師とその家族 0.03 0.86 0.09 2.41 漁師とその家族(最高四分位) 0.07 0.86 0.21 2.36 CONTREPERF 妊娠前の女性 0.02 1.2 0.04 1.84 CONTREPERF 妊婦 0.02 1.12 0.03 1.8 成人の一般集団 0.00 0.49 0.00 0.97 EDEN 妊娠前の女性 0.00 0.71 0.01 1.4 EDEN 妊婦 (妊娠後期) 0.00 0.71 0.01 1.38 ※比較のためフランスの妊婦を対象としたEDEN studyのデータを使用	-	A	-
D283	ばく露	Perfluoroalkyl acids in drinking water of China in 2017: Distribution characteristics, influencing factors and potential risks	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are a group of emerging persistent organic pollutants (POPs), which have been ubiquitously detected in the environmental media. However, national scale investigations on their occurrence and distribution in drinking water are still insufficient. In this study, we detected the 17 priority PFAAs in drinking water from 79 cities of 31 provincial-level administrative regions throughout China, and investigated their occurrence and distribution. Additionally, we also analyzed the influencing factors on their profiles, such as the existence of industrial sources, socioeconomic factors (population density and GDP), and assessed levels of risk associated with contaminated drinking water. On the national scale, the sum concentrations of the 17 PFAAs (Sigma(17)PFAAs) in drinking water was in a range of 4.49-174.93 ng/L with a mean value of 35.13 ng/L. Among the 17 individual PFAAs, perfluorobutanoic acids (PFBA) was the most abundant individual PFAAs with the median concentration of 17.87 ng/L, followed by perfluorooctanoic acid (PFOA, 0.74 ng/L), perfluorononanoic acid (PFNA, 0.40 ng/L) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS, 0.25 ng/L). The geographic distribution characteristic of Sigma(17)PFAAs in drinking water was in a descending order of Southwestern China (57.67 ng/L) > Eastern coastal China (32.85 ng/L) > Middle China (29.89 ng/L) > Northwestern China (28.49 ng/L) > Northeastern China (22.03 ng/L), and in general, the existence of the industrial sources could positively affect the contamination levels of PFAAs in drinking water. The pollution level of PFAAs in drinking water also varied among the three different city levels (medium-sized city > big city > town). In towns, the positive correlations were observed between the population density and the Sigma(17)PFAAs (R-2 = 0.45, p < 0.01), and the individual concentration of PFHxA, PFBS, and PFOA (p < 0.01). Moreover, besides PFAAs in Yunnan, Jiangsu, and Jiangxi, concentrations of related PFAAs in drinking water from 28 provinces were less than the suggested drinking water advisories. The relatively higher concentrations of PFAAs in Yunnan, Jiangsu, and Jiangxi suggest that further studies focusing on their sources and potential health risk to humans are needed.	2019	Li, YN; Li, JF; Zhang, LF; Huang, ZP; Liu, YQ; Wu, N; He, JH; Zhang, ZZ; Zhang, Y; Niu, ZG	Environ. Int. 2019 Feb;123:87-95. doi: 10.1016/j.envint.2018.11.036	30502598	PFBA PFHxA PFNA PFBS	02：国外	中国（中国全土の31省級行政区の79都市、台湾、マカオ、海南は除く）	-	2017年7月～8月	飲料水（台湾、マカオ、海南を除く中国全土の31省級行政区の79都市から採取した水道水サンプル）	中国79都市の飲料水中のPFAS濃度（中央値） PFBA: 17.87 ng/L PFNA: 0.40 ng/L PFBS: 1.21 ng/L PFAS 17 種類の合計濃度 範囲: 4.49～174.93 ng/L 中央値: 22.12 ng/L 平均値: 35.13 ng/L	参考; 韓国の飲料水中のPFAS濃度（中央値） PFBA: 23.1 ng/L	-	A	-
D336	ばく露	Per- and polyfluoroalkyl substances in source and treated drinking waters of the United States	Contaminants of emerging concern (CECs), including per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), are of interest to regulators, water treatment utilities, the general public and scientists. This study measured 17 PFAS in source and treated water from 25 drinking water treatment plants (DWTPs) as part of a broader study of CECs in drinkingwater across the United States. PFASwere quantitatively detected in all 50 samples, with summed concentrations of the 17 PFAS ranging from <1 ng/L to 1102 ng/L. Themedian total PFAS concentrationwas 21.4 ng/L in the source water and 19.5 ng/L in the treated drinking water. Comparing the total PFAS concentration in source and treated water at each location, only five locations demonstrated statistically significant differences (i. e. P < 0.05) between the source and treated water. When the perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) concentrations in the treated drinking water are compared to the existing US Environmental Protection Agency's PFOA and PFOS drinkingwater heath advisory of 70 ng/L for each chemical or their sumone DWTP exceeded the threshold. Six of the 25 DWTPs were along twolarge rivers. The DWTPswithin each of the river systems had specific PFAS profiles, with the three DWTPs from one river being dominated by PFOA, while three DWTPs on the second river were dominated by perfluorobutyric acid (PFBA). Published by Elsevier B. V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license.	2019	Boone, JS; Vigo, C; Boone, T; Byrne, C; Ferrario, J; Benson, R; Donohue, J; Simmons, JE; Kolpin, DW; Furlong, ET; Glassmeyer, ST	Sci. Total Environ. 2019 Feb;653:359-369. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.10.245	30412881	PFBA PFHxA PFNA PFBS	02：国外	米国	-	不明	飲料水（米国24州の飲料水処理プラント25ヵ所から取得） 飲料水プラントの水源: 川: 16 地下水: 3 湖/貯水池: 6	飲料水中のPFAS濃度 原水中のPFAS濃度（中央値, 最大濃度 (ng/L)） PFBS: 1.12, 11.1 PFBA: 3.05, 96.8 PFHxA: 2.02, 55.1 PFNA: 0.86, 41.4 処理後の飲料水中のPFAS濃度（中央値, 最大濃度 (ng/L)） PFBS: 1.17, 11.9 PFBA: 3.62, 104 PFHxA: 1.43, 60.8 PFNA: 0.74, 38.6	・PFAS は 50 サンプルすべてから定量的に検出された。17 種類の PFAS の合計濃度は <1～ 1,102 ng/L の範囲で、総 PFAS 濃度の中央値は 原水が21.4 ng/L 、処理後の飲料水が 19.5 ng/Lであった。	USEPAとU.S. Geological Survey (USGS)による共同研究のフェーズⅡに関する報告	A	-

No.	分野（参考）	書誌情報						情報抽出									ランク(①)	ランク(②)
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	国内/国外	国・地域	対象	調査時期	サンプル	サンプル中PFAS濃度	その他	備考		
D367	ばく露	Tap Water Contributions to Plasma Concentrations of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFAS) in a Nationwide Prospective Cohort of US Women	BACKGROUND: Between 2013 and 2015, concentrations of poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) in public drinking water supplies serving at least six million individuals exceeded the level set forth in the health advisory established by the U.S. Environmental Protection Agency. Other than data reported for contaminated sites, no systematic or prospective data exist on the relative source contribution (RSC) of drinking water to human PFAS exposures. OBJECTIVES: This study estimates the RSC of tap water to overall PFAS exposure among members of the general U.S. population. METHODS: We measured concentrations of 15 PFAS in home tap water samples collected in 1989-1990 from 225 participants in a nationwide prospective cohort of U.S. women: the Nurses' Health Study (NHS). We used a one-compartment toxicokinetic model to estimate plasma concentrations corresponding to tap water intake of PFAS. We compared modeled results with measured plasma PFAS concentrations among a subset of 110 NHS participants. RESULTS: Tap water perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorononanoic acid (PFNA) were statistically significant predictors of plasma concentrations among individuals who consumed >= 8 cups of tap water per day. Modeled median contributions of tap water to measured plasma concentrations were: PFOA 12% (95% probability interval 11%-14%), PFNA 13% (8.7%-21%), linear perfluorooctanesulfonic acid (nPFOS) 2.2% (2.0%-2.5%), branched perfluorooctanesulfonic acid (brPFOS) 3.0% (2.5%-3.2%), and perfluorohexanesulfonic acid (PFHxS) 34% (29%-39%). In five locations, comparisons of PFASs in community tap water collected in the period 2013-2016 with samples from 1989-1990 indicated increases in quantifiable PFAS and extractable organic fluorine (a proxy for unquantified PFAS). CONCLUSIONS: Our results for 1989-1990 compare well with the default RSC of 20% used in risk assessments for legacy PFAS by many agencies. Future evaluation of drinking water exposures should incorporate emerging PFAS.	2019	Hu, XDC; Tokranov, AK; Liddie, J; Zhang, XM; Grandjean, P; Hart, JE; Laden, F; Sun, Q; Yeung, LWY; Sunderland, EM	Environ. Health Perspect. 2019 Jun;127(6):67006. doi: 10.1289/EHP4093.	31170009	PFNA（直鎖、分岐） PFBS	02：国外	米国（22州）	米国女性を対象とした前向きコホートｅNurses' Health Study (NHS) の参加者 ・家庭用水道水サンプルを提供: 225人 ・血漿サンプルを提供: 110人	1989年5月～1990年9月	家庭用水道水 血漿	家庭用水道水のPFAS濃度 (n=225)－中央値 (信頼区間)、最大濃度 (ng/L)　参照: Table 2 直鎖PFNA: 0.23 (0.13, 0.29), 17.9 分岐鎖PFNA: 0.19 (0.10, 0.34), 16.1 PFBS: 0.20 (0.19, 0.25), 2.97 家庭用水道水中のPFAS濃度 (n=110)－中央値 (信頼区間)、最大濃度 (ng/L)　参照: Table 3 PFNA: 0.61 (0.41, 0.89) 11.53 血漿中のPFAS濃度 (n=110)－中央値 (信頼区間)、最大濃度 (ng/L) PFNA: 0.13 (0.12, 0.35) 1.98	家庭用水道水のPFNA濃度の増加に基づいて推定された血漿中PFNA濃度の増加 (%)　参照: Table 4 未調整モデル　調整モデル MRL　曝露量の変化　≥8杯/日消費　<8杯/日消費　≥8杯/日消費　<8杯/日消費 ng/L　ng/L　%(95% CI)　p値　%(95% CI)　p値　% (95% CI)　p値　%(95% CI)　p値 PFNA　20.0　19.9　2720 (444, 14522)　<0.01　618 (91.4, 2592)　0.03　1540 (98.1, 13483)　0.06　275.2 (-30.2, 1917)　0.2 調整因子: 年齢、人種/民族、体重、月経の状態、経産歴、授乳歴、現住所に居住している年数、魚介類の摂取量、ポップコーンの消費量	-	A	-
D404	ばく露	Dietary exposure to selected perfluoroalkyl acids (PFAAs) in four European regions	The dietary exposure to selected PFAAs was estimated in four selected European states (Belgium, the Czech Republic, Italy and Norway) representing Western, Southern, Eastern and Northern Europe. The harmonised sampling programme designed in the European Union project PERFOOD was targeted at identifying seven selected PFAAs, including perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA), in food items that are most important both in terms of consumption and based on known high contamination patterns. The estimated average dietary exposure for adults (18-64 years) and children (3-9 years) is generally below or close to 1ngkg(-1)BWday(-1) for all seven PFAAs. Considering the high consumption of food groups that contribute most to the exposure does not result in estimates exceeding 4ng kg(-1)BWday(-1). Thus, based on the TDIs proposed by EFSA for PFOS (150ngkg(-1)BWday(-1)) and PFOA (1500ngkg(-1)BWday(-1)), no concern can be identified. There are distinct dietary exposure patterns from region to region as a result of different food consumption and contamination patterns. Foods of plant origin (e.g. fruit and vegetables) are most important for the dietary exposure to PFHxA, PFOA and PFHxS, while the consumption of foods of animal origin (particularly fish and seafood) mostly contributes to the dietary exposure to PFDA and PFUnDA. For the dietary exposure to PFNA and PFOS, food of animal and plant origin contributes with equal importance. In conclusion, region-to-region differences as well as the relative importance of food of different origin for each PFAA should be paid more attention in further research.	2013	Klenow, S; Heinemeyer, G; Brambilla, G; Dellatte, E; Herzke, D; de Voogt, P	Food Addit. Contam. Part A-Chem. 2013 Dec;30(12):2141-2151. doi: 10.1080/19440049.2013.849006.	24279394	PFNA PFHxA	02：国外	ベルギー、チェコ共和国、イタリア、ノルウェー	ベルギー、チェコ共和国、イタリア、ノルウェーの成人 (18-64 歳) および子供 (3-9 歳)	不明 (EFSA によって構築された包括的食品消費データベース (EFSA2011)のデータを使用)	食事曝露 (EFSAの包括的食品消費データベースを使用して、EFSAの階層的食品分類システム FoodEx によりサンプルされた食品グループの摂取量および体重から算出)	平均的な食事曝露の推定値 (pg kg^{-1} BW day^{-1})　参照: Table 2 PFNA: ベルギー　チェコ　イタリア　ノルウェー 成人　子供　成人　子供　成人　子供　成人　子供 下限 91　299　30　66　30　66　20　22 上限 145　402　142　254　97　200　70　115 PFHxA: 下限 289　873　7　19　30　63　14　34 上限 424　1137　130　233　96　195　66　128 平均的なPFAS食事曝露に寄与する3種の食品グループの消費が多い食事曝露の推定値 (pg kg-1 BW day-1)　参照: Table 3 PFNA: ベルギー　チェコ　イタリア　ノルウェー 成人　子供　成人　子供　成人　子供　成人　子供 下限 446　902　116　252　86　181　83　86 上限 505　1021　228　439　158　325　135　198 PFHxA: 下限 942　2088　23　72　95　188　45　113 上限 1079 2457　150　291　174 340　107　214	食事曝露に寄与する食品グループおよび曝露(pg kg-1 BW day-1)　参照: Table 4 PFNA:　PFHxA: 成人　子供　成人　子供 国　食品グループ　曝露　食品グループ　曝露　国　食品グループ　曝露　食品グループ　曝露　食品グループ　曝露 ベルギー　甲殻類　59　リンゴ/ナシ類　271　ベルギー　イモ・イモ製品　180　イモ・イモ製品　630 甲殻類　23　チーズ　11　リンゴ/ナシ類　44　リンゴ/ナシ類　203 チーズ　4　甲殻類　6　ビール/類似飲料　41　葉物野菜　25 チェコ　イモ・イモ製品　13　イモ・イモ製品　31　チェコ　根野菜　2　ベリー類　7 魚肉　11　魚肉　23　リンゴ/ナシ類　2　リンゴ/ナシ類　5 根野菜　2　根野菜　4　葉野菜　1　根野菜　4 イタリア　家畜肉　11　家畜肉　27　イタリア　リンゴ/ナシ類　13　リンゴ/ナシ類　28 リンゴ/ナシ類　10　リンゴ/ナシ類　20　実野菜　8　実野菜　15 水生軟体類　3　水生軟体類　7　モモ/サクランボ類 4　モモ/サクランボ類 8 ノルウェー　甲殻類　7　柑橘類　10　ノルウェー　柑橘類　4　リンゴ/ナシ類　15	-	A	-
D423	ばく露	Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in United States tapwater: Comparison of underserved private-well and public-supply exposures and associated health implications	Drinking-water quality is a rising concern in the United States (US), emphasizing the need to broadly assess exposures and potential health effects at the point-of-use. Drinking-water exposures to per- and poly-fluoroalkyl substances (PFAS) are a national concern, however, there is limited information on PFAS in residential tapwater at the point-of-use, especially from private-wells. We conducted a national reconnaissance to compare human PFAS exposures in unregulated private-well and regulated public-supply tapwater. Tapwater from 716 locations (269 private-wells; 447 public supply) across the US was collected during 2016-2021 including three locations where temporal sampling was conducted. Concentrations of PFAS were assessed by three laboratories and compared with land-use and potential-source metrics to explore drivers of contamination. The number of individual PFAS observed ranged from 1 to 9 (median: 2) with corresponding cumulative concentrations (sum of detected PFAS) ranging from 0.348 to 346 ng/L. Seventeen PFAS were observed at least once with PFBS, PFHxS and PFOA observed most frequently in approximately 15% of the samples. Across the US, PFAS profiles and estimated median cumulative concentrations were similar among private wells and public-supply tapwater. We estimate that at least one PFAS could be detected in about 45% of US drinking-water samples. These detection probabilities varied spatially with limited temporal variation in concentrations/numbers of PFAS detected. Benchmark screening approaches indicated potential human exposure risk was dominated by PFOA and PFOS, when detected. Potential source and land-use information was related to cumulative PFAS concentrations, and the number of PFAS detected; however, corresponding relations with specific PFAS were limited likely due to low detection frequencies and higher detection limits. Information generated supports the need for further assessments of cumulative health risks of PFAS as a class and in combination with other co-occurring contaminants, particularly in unmonitored private-wells where information is limited or not available.	2023	Smalling, KL; Romanok, KM; Bradley, PM; Morriss, MC; Gray, JL; Kanagy, LK; Gordon, SE; Williams, BM; Breitmeyer, SE; Jones, DK; DeCicco, LA; Eagles-Smith, CA; Wagner, T	Environ. Int. 2023 Aug;178:108033. doi: 10.1016/j.envint.2023.108033.	37356308	PFBA PFHxA PFBS GenX PFNA	02：国外	米国（全土）	-	2016年～2021年	水道水 ・サンプル数716件 (私有井戸269ヵ所、公共水道 447ヵ所) ・米国全土の住宅、事業所、浄水場から採取)	検出されたPFASの分子種の範囲: 1-9 PFAS濃度の範囲: 0.025～319 ng/L (中央値: 2.88 ng/L) 累積 PFAS 濃度の範囲 (PFAS 16分子種の合計) : 0.348-346 ng/L (中央値: 7.00 ng/L) 累積 PFAS 濃度の中央値 (検出限界を考慮し、ランダム効果として研究を含めて推定) 公共水道: 中央値=7.1 ng/L (95% CRI=2.3，17.1) 民間井戸: 中央値=8.2 ng/L (95% CRI=2.6，20.5)	TableS5　15種類のPFASの毒性指数の計算に用いられる米国の飲料水に関するヒト健康ベンチマーク濃度(ng/L) 化合物名　ベンチマーク　濃度　参考資料 PFBA　Wisconsin DHS preventative standard　2000　WIDOHS, 2020 PFHxA　Texas CEQ Tier 1 PCL　93　TXCEQ, 2022 PFNA　Vermont DEC PAL　2　VTANR, 2018 PFBS　Minnesota DOH HBV　100　MNDOH, 2022 GenX　Ohio DOH Action Level　2　OHEPA and OHDOH, 2019 生データに関して、Table S10にデータあり（情報量が多いためここでは割愛）		A	-
D912	バイオモニタリング	Internal Relative Potency Factors for the Risk Assessment of Mixtures of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Human Biomonitoring	BACKGROUND: In human biomonitoring, blood is often used as a matrix to measure exposure to per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS). Because the toxicokinetics of a substance (determining the steady-state blood concentration) may affect the toxic potency, the difference in toxicokinetics among PFAS has to be accounted for when blood concentrations are used in mixture risk assessment. OBJECTIVES: This research focuses on deriving relative potency factors (RPFs) at the blood serum level. These RPFs can be applied to PFAS concen-trations in human blood, thereby facilitating mixture risk assessment with primary input from human biomonitoring studies.METHODS: Toxicokinetic models are generated for 10 PFAS to estimate the internal exposure in the male rat at the blood serum level over time. By applying dose-response modeling, these internal exposures are used to derive quantitative internal RPFs based on liver effects.RESULTS: Internal RPFs were successfully obtained for nine PFAS. Perfluorobutanoic acid (PFBA), perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluoronona-noic acid (PFNA), perfluorododecanoic acid (PFDoDA), perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), and hexafluoropropylene oxide-dimer acid (HFPO-DA, or GenX) were found to be more potent than perfluorooctanoic acid (PFOA) at the blood serum level in terms of relative liver weight increase, whereas perfluorobutane sulfonic acid (PFBS) and perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS) were found to be less potent. The practical implementation of these internal RPFs is illustrated using the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) biomonitoring data of 2017-2018.DISCUSSION: It is recommended to assess the health risk resulting from exposure to PFAS as combined, aggregate exposure to the extent feasible. https://doi.org/10.1289/EHP10009	2022	Bil, W; Zeilmaker, MJ; Bokkers, BGH	Environ. Health Perspect. 2022 Jul;130(7):77005. doi: 10.1289/EHP10009.	35881550	PFBA PFHxA PFNA PFBS GenX	02：国外	米国	NHANES 2017-2018に参加した米国人	NHANES 2017-2018のデータを使用	ヒトの血清 雄ラットの血清 (反復経口投与)	モデル化したTWA(時間加重平均)の血清中PFAS濃度 (mg/mL)　参照: Table4 (mg/kg bw/d)　(mg/mL)　Concentration atendof the study(mg/mL) Reference　External dose　Modeled TWA　Modeled　Reported mean　Ratio PFBS　Lieder e tal.　30　0.016　0.0018　-　- 100　0.053　0.0059　-　- 300　0.16　0.018　-　- 1000　3.7　0.059　-　- PFBA　Butenhoff et al.　1.2　0.0028　0.0012　0.0061　0.2 6　0.014　0.0061　0.014　0.4 30　0.071　0.030　0.052　0.6 PFHxA Loveless et al.　20　0.0017　0.00032　-　- 100　0.0083　0.0016　-　- 500　0.041　0.0081　-　- PFNA　Mertens et al.　0.025　0.0044　0.010　-　- 0.125　0.022　0.051　-　- 0.6　0.11　0.25　-　- GenX　Haas　0.1　0.000051　0.000069　-　- 10　0.0051　0.00069　-　- 100　0.051　0.0069　-　-	-	-	A	A
D1080	バイオモニタリング	Perfluorinated carboxylic acids in human breast milk from Spain and estimation of infant's daily intake	Human milk samples were collected from 67 mothers in 2014 at a Primary Care Centre in Murcia (Spain) and analyzed for perfluorinated carboxylic acids (PFCAs). Concentrations measured for perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluoroundecanoic acid (PFUnDA) and perfluorododecanoic acid (PFDoDA) ranged from < LOQ (< 10 ng/L) to 397 ng/L with a mean concentration of 66 +/- 68 ng/L and a median of 29 ng/L. The presence of these compounds was revealed in 50 samples out of 67 analyzed. Influence of number of pregnancies and food habits on PFCAs concentrations was also investigated. Statistically significant differences in PFCA levels were found when the women were divided into maternal age classes and into the categories primiparae and multiparae. A greater transfer of PFC during breastfeeding by primiparous was evidenced and thus a higher exposure to these contaminants for the first child. Moreover, it was possible to hypothesize that the content of PFCs is in general correlated to the eating habits of donors and, in particular, with the fish consumption. Finally, PFOA daily intakes and risk index (RI) were estimated for the first six months of life and we found that ingestion rates of PFOA did not exceed the tolerable daily intake (TDI) recommended by the European Food Safety Authority (EFSA). (C) 2015 Elsevier B.V. All rights reserved	2016	Guzman, MM; Clementini, C; Perez-Carceles, MD; Rejon, SJ; Cascone, A; Martellini, T; Guerranti, C; Cincinelli, A	Sci. Total Environ. 2016 Feb;544:595-600. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.11.059	26674688	PFNA	02：国外	スペイン（ムルシア）	ムルシア（スペイン）のプライマリケアセンターで授乳中の67人の母親 (22人の経産婦と45人の経産婦) から母乳サンプルを採取	2014年	母乳サンプル	PFNA 平均±SD: 41±29 ng/L 中央値: 40 ng/L 範囲: 15～70 ng/L LODを超えたサンプル数: 4 検出頻度: 6%	-	スペイン人女性67人の母乳検体におけるペルフルオロカルボン酸 (PFCAs) の検出率と濃度レベル測定 分析した67検体中50検体からPFCAが検出され、検出頻度が最も高かったのは40検体 (60%) のPFOAで、PFNAは 4 検体 (6%) で検出された。		A	A

| No. | 分類（参考） | 調査概要 | | |

| No. | 公開(参考) | 収集情報 | | |

No.	分類（診療）	記載事項 タイトル	要約	出版年	著者	雑誌等	PubMed ID	物質	個別物質	物質特異的結果	対象	測定期間	サンプル	血中のPFAS濃度（中央値、ng/mL） PFOA濃度 0.64 PFOS濃度 0.85 PFHxS濃度 0.32	PFAS濃度（血中以外）	組織分布	中濃度	クリアランス	その他のパラメータ	PBPKモデル	ヒト曝露推定値	備考	ランク(日)	ランク(欧)
152	ADME	Transfer of perfluoroalkyl substances from mother to fetus in a Spanish birth cohort	INTRODUCTION: Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) might affect child health; thus estimating PFAS blood levels is relevant. PFAS fetal burden is best estimated in cord samples; previous studies have used either maternal plasma or serum during pregnancy as proxy, but their validity is not clear. We aimed to evaluate PFAS transfer between mother and fetus and determine its predictors in a Spanish birth cohort. METHODS: We measured perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoate sulfonate (PFHxS), perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and perfluorononanoate (PFNA) in maternal blood and cord serum from 86 mother-child pairs. We used Spearman's rank coefficients to correlate PFAS concentrations in first trimester maternal plasma and serum, with cord serum samples. We used linear regression models to assess associations between maternal PFAS concentrations and cord serum levels, adjusting for socio-demographic characteristics and child sex using linear regression models. RESULTS: Median concentrations of PFAS (ng/mL) of PFHxS, PFOS, PFOA, and PFNA in maternal plasma (0.79, 6.18, 2.85 and 0.84, respectively) and serum (0.84, 6.98, 2.97 and 0.82) were higher than in cord serum (0.40, 1.86, 1.30 and 0.32). PFBS was not detected. Positive Spearman's correlations (p-values<0.001) were found between maternal plasma and serum,and cord, maternal plasma and cord (p<0.05), and maternal serum and cord samples (p<0). Maternal plasma to cord ratios were above 1 (PFHxS: 2.38;95%CI: 2.05, 2.79; PFOS: 3.32 [2.05, 3.62]; PFOA: 1.27 [1.27, 1.48]; PFNA: 2.19 [2.18, 2.62]); maternal serum to cord ratios sensitive. Maternal to cord ratios decreased with gestational age, but not with other socio-demographic factors. CONCLUSIONS: Our results suggest that all PFAS fetal body burden can be assessed using as proxy maternal plasma or serum collected early in pregnancy. Maternal age might influence PFAS placental transfer.	2025年02月	Marcano-Salgado, Cynthia B; Casas, Maribel; Lopez-Espinosa, Maria-José; Ballester, Ferran; Vrijheid, Martine; Jiménez, Sònia; Gascon, Mònica; Sunyer, Jordi; Grimalt, Joan O; Jimenez, Ana-Maria; Kraus, Thomas; Schettgen, Thomas; Sunyer, Jordi; Vrijheid, Martine	Environ Int 2025;197:109290. doi: 10.1016/j.envint.2025.109290. Epub 2025 Aug 7.	PFAS	-	-	2003-2007年	母体血液及び臍帯血清、胎盤、母体血清	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	A
153	ADME	Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids After Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam	Background: Firefighting foam contaminated ground water, which contains high levels of perfluoroalkyl substances (PFAS), is frequently found around airports. In 2018 it was detected that employees at a municipal airport in northern Sweden had been exposed to high levels of short-chain PFAS along with legacy PFAS (i.e., PFOA, PFNA, and PFOS) through drinking water. Objectives: In this study, we aimed to describe the PFAS profile in drinking water and biological samples (paired serum and urine) and to estimate serum half-lives of the short-chain PFAS together with legacy PFAS. Methods: Within 2 weeks after provision of clean water, blood sampling was performed in all 26 airport employees. Sweetener of them were then followed up monthly for 5 months. PFHxA, PFHpA, PFBS, PFNA, and PFHxS (together with legacy PFAS) in water and biological samples were quantified using LC/MS/MS. Half-lives were estimated by assuming one compartment, first-order elimination kinetics. Results: The proportions of PFHxA, PFHpA, and PFBS were higher in drinking water than in serum. The opposite was found for PFNA and PFOS. The legacy PFAS accounted for about 50% of total PFAS in drinking water and 90% in serum. The median serum half-lives were longer for legacy PFAS than for short-chain PFAS, ranging from 1.6 years for perfluorooctanoic acid (PFOA) to 2.5 years for PFOS, followed by PFHxS (2.1 [95% CI: 1.5, 3.6]), PFNA and PFHpA (median average half-lives are 0.83 and 1.46 y, respectively. Branched PFOS isomers had average half-lives ranging from 1.05 to 1.26 y for different isomers. PFOA, PFNA, and linear PFOS isomers showed average half-lives of 1.77, 1.87, and 2.01 y, respectively. Discussion: A general pattern of increasing half-lives with increasing chain length was observed. Branched PFOS isomers had shorter half-lives than linear PFOS isomers. https://doi.org/10.1289/EHP8785.	2020	Xu, Y.; Fletcher, T.; Pineda, D.; Lindh, C. H.; Nilsson, C.; Glynn, A.; Vogel, C.; Norström, K.; Lilja, K.; Jakobsson, K.; Li, Y.	Environ Health Perspect 128(8): 077004. http://doi.org/10.1289/EHP6785	32646788	PFAS	PFHxA PFHpA PFNA PFOA PFBS PFOS	- PFASは（分類）：PFBA (C4)、PFPeA (C5)、PFHxA (C6)、PFHpA (C7)、PFOA (C8)、PFNA (C9)、PFDA (C10)、PFUnDA (C11)、PFDoDA (C12)、PFBS (C4)、PFHxS (C6)、PFOS (C8)、6：2 FTS (C8)、（シロキサン類）：PFMS、PFEtS、PFPrS、PFBuS、PFHxS、PFOS、BPFOA、BPFOS、6:2FTS Serum (アッセイ)：PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFBS、PFHxS、PFOS、BPFOA、BPFOS、6:2FTS Urine (アッセイ)：PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoDA、PFBS、PFHxS、PFOS、BPFOA、BPFOS、6:2FTS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	A
154	ADME	Absorption, distribution, metabolism, excretion, and kinetics of 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate and ammonium salt following a single dose in rat, mouse, and cynomolgus monkey	Ammonium, 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate has been developed as a processing aid used in the manufacture of fluoropolymers. The absorption, distribution, elimination, and distribution (ADME) and kinetic behavior of this substance has been evaluated in rats, mice, and cynomolgus monkeys by oral and intravenous routes of exposure and started in both plasma and urine. The test substance is rapidly and completely absorbed in both rats and mice and both in vivo and in vitro experiments indicate that it is not metabolized. The test substance is rapidly eliminated bioinactive in the urine in both rats and mice, with rate elimination being more rapid in the male rats (approximately 3h elimination half-life in rats; 20 h half-life in mice). Pharmacokinetic analysis in monkeys, rats, and mice indicates rapid, linear, and dose independent kinetics. Based on the rapid elimination, the test substance is not expected to contribute to potential accumulation after repeat dosing in vivo in monkeys. Comparative pharmacokinetics in rats, mice, and monkeys indicates that the rat is more similar to the monkey and is therefore a more appropriate rodent model for pharmacokinetics in primates.	2016年	Sanman, Shawn A.; Fasano, William J.; Mawn, Michael P.; Nash, Jennifer A.; Dorn, Diane S.; Buck, Robert C.; Buxton, Linda W.; Ellefson, Matthew R.; Gannon, Stephen A.; Hope, Steven B.; Frame, Steven R.	Toxicology 2016;353-354:123-132. Epub 2016 Dec 29. doi: 10.1016/j.tox.2016.12.008.	28012963	Gen3	2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoic acid	Gen3 (アニュイラル塩) 投与 ネズミ（ラット、マウス）、カニクイザル	- in vivo実験：経口投与 ラット、マウス：血漿中濃度推移（3匹/性）、尿中濃度推移（3匹/性）、ラット：チャコールを用いた胆汁中濃度推移（3匹/性） - in vivo実験：静脈投与 ラット、カニクイザル：血漿中濃度推移（3匹/性）、ラット：チャコールを用いた胆汁中濃度推移（3匹/性） 【動物代謝実験】 - ラット（3匹/性）、マウス（3匹/性）：血漿、尿中試料（0.5、1、2、4、8、12、24時間）、ケージ洗浄液、糞（0.5、1、2、4、8、12、24、48時間）、ケージ洗浄液、糞（0.5、1、2、4、8、12、24、48時間）、ケージ洗浄液、糞（0.5、1、2、4、8、12、24、48時間）、ケージ洗浄液、糞（0.5、1、2、4、8、12、24、48時間）、ケージ洗浄液、糞（0.5、1、2、4、8、12、24、48時間） 【動物代謝実験】 - ラット：10、50mg/kg（単今投、単今連続）、単今単回投与（10日） - マウス：10、50 mg/kg（単今投、単今連続）、単今単回投与（10日） - カニクイザル：0.5、1、2、4、8、12hの4時間、2～7日（10日）まで - ラット：10、50 mg/kg（単今投、単今連続）、単今単回投与（10日） - マウス：10、50 mg/kg（単今投、単今連続）、単今単回投与（10日） - カニクイザル：0.5、1、2、4、8、12hの4時間、2～7日（10日）まで 【動物代謝実験】 - 血漿中濃度推移（3匹/性） - 尿中濃度推移（3匹/性） - 胆汁中濃度推移（3匹/性） - 糞中濃度推移（3匹/性） - 組織中濃度推移（3匹/性） - 代謝物同定（3匹/性） - 代謝物定量（3匹/性） - 代謝物定量（3匹/性） - 代謝物定量

| No. | 公表（参考） | 収集情報 | | |

No.	分野（参考）	書誌情報							抽出情報									ランク（1）	ランク（2）
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID		物質	被験物質	被験物質の純度	使用細胞	試験条件	用量	エンドポイント	備考		
549	細胞毒性	Cellular toxicity associated with exposure to perfluorinated carboxylates (PFCAs) and their metabolic precursors.	The biotransformation of fluorotelomer based compounds yields saturated and unsaturated fluorotelomer aldehydes (FTALs and FTUALs, respectively) and carboxylic acids (FTCAs and FTUCAs, respectively) as intermediate metabolites that subsequently transform to perfluorinated carboxylic acids (PFCAs). Previous studies have demonstrated that the FTCAs and FTUCAs are 1 to 5 orders of magnitude more toxic than PFCAs after exposure to aquatic organisms. Additionally, FTUALs have demonstrated reactivity with proteins, which may be associated with toxicity through the inhibition of protein function. The purpose of this study was to carry out a comprehensive assessment of the relative toxicity between PFCAs and their intermediate precursor metabolites: the FTALs, FTUALs, FTCAs, and FTUCAs. Analytes were separately incubated with human liver epithelial (THLE-2) cells to assess how varying the functional group and the fluorinated chain length affects cell viability. For each analyte, dose-response EC50 values were calculated. The EC50 values for FTUCAs and FTCAs were similar, with values ranging from 22 ± 9 and 24 ± 9 μM for the 10:2 congeners to 1004 ± 20 and 1004 ± 24 μM for the 4:2 congeners, respectively. The EC50 values for the PFCAs ranged from 65 ± 41 (PFDA) to 1361 ± 146 (PFBA) μM. The range of toxicity between PFCAs and their acid precursors were similar. However, the comparative toxicity between the 6:2 and 8:2 congeners and their corresponding PFCA had toxicity thresholds that varied depending on the functional headgroup, where FTUALs ≥ FTALs > FTUCAs ≥ FTCAs > PFCAs. For all PFCAs and acid precursors,toxicity depended on the length of the fluorinated chain, where the longer chain lengths yielded greater bioaccumulation and enhanced toxicity, results which agreed with those previously reported. By contrast, FTALs and FTUALs were the most toxic of all the analytes examined, where toxicity was enhanced at shorter chain lengths, with EC50 values of 7 ± 1 μM (6:2 FTUAL) and 8.6 ± 0.8 μM (6:2 FTAL). DNA adducts were not detectable for the aldehyde precursors, using a quantitative long-range PCR method. Our data provide the first evidence that aldehyde intermediates have demonstrated toxicity in cellular systems that is more significant than PFCAs and their corresponding acid intermediates.	2014	Rand, Amy A; Rooney, John P; Butt, Craig M; Meyer, Joel N; Mabury, Scott A	Chem Res Toxicol. 2014 Jan 21;27(1):42-50. doi: 10.1021/tx400317p. Epub 2013 Dec 17.	24299273	PFBA PFHxA PFNA	PFBA PFHxA PFNA （市販品、DMSOに希釈して使用）	PFBA: 記載なし PFHxA: >98% PFNA: 97%	ヒト肝上皮（THLE-2）細胞	24時間インキュベーション	50 μM-4,000 μM	・PFCA曝露による細胞生存率試験の結果、EC50値は65 ± 41 μM (PFDA) から1361 ± 146 μM (PFBA)の範囲であった。	PFCA（PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFDA）とその中間前駆体代謝物（FTAL、FTUAL、FTCA、FTUCA）を用いて、官能基とフッ素化鎖の長さの違いがTHLE-2 細胞の生存率にどのように影響するか評価した。FTUCAとFTCA の EC50値の範囲は、10:2 同族体の22 ± 9、24 ± 9 μMから、4:2 同族体の1004 ± 20、1004 ± 24 μMであった。PFCAおよびその前駆体の毒性は、フッ素化鎖の長さに依存し、鎖長が長いほど生体蓄積が大きくなり毒性が高まるという以前の報告と一致した結果が得られた。 <コメント> ・細胞毒性がフッ素化鎖の長さに依存し、鎖長が長いほど生体蓄積が大きくなり毒性が高まるという以前の報告と一致した結果が得られた強固あるご論文。	A	-
559	in vitro（PPAR）	Evaluating the additivity of perfluoroalkyl acids in binary combinations on peroxisome proliferator-activated receptor-α activation.	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are found globally in the environment, detected in humans and wildlife, and are typically present as mixtures of PFAA congeners. Mechanistic studies have found that responses to PFAAs are mediated in part by PPARα. Our previous studies showed that individual PFAAs activate PPARα transfected into COS-1 cells. The goal of the current study was to determine if binary combinations of perfluorooctanoic acid (PFOA) and another PFAA act in an additive fashion to activate PPARα in the mouse one-hybrid in vitro model. COS-1 cells were transiently transfected with mouse PPARα luciferase reporter construct and exposed to either vehicle control (0.1% DMSO or water), PPARα agonist (WY14643, 10 μM), PFOA at 1-128 μM, perfluorononanoic acid (PFNA) at 1-128 μM, perfluorohexanoic acid (PFHxA) at 8-1024 μM, perfluorooctane sulfonate (PFOS) at 4-384 μM or perfluorohexane sulfonate (PFHxS) at 8-2048 μM to generate sigmoidal concentration-response curves. In addition, cells were exposed to binary combinations of PFOA+either PFNA, PFHxA, PFOS or PFHxS in an 8×8 factorial design. The concentration-response data for individual chemicals were fit to sigmoidal curves and analyzed with nonlinear regression to generate EC_{50}s and Hillslopes, which were used in response-addition and concentration-addition models to calculate predicted responses for mixtures in the same plate. All PFOA+PFAA combinations produced concentration-response curves that were closely aligned with the predicted curves for both response addition and concentration addition at low concentrations. However, at higher concentrations of allchemicals, the observed response curves deviated from the predicted models of additivity. We conclude that binary combinations of PFAAs behave additively at the lower concentration ranges in activating PPARα in this in vitro system.	2014	Wolf, Cynthia J; Rider, Cynthia V; Lau, Christopher; Abbott, Barbara D	Toxicology. 2014 Feb 28;316:43-54. doi: 10.1016/j.tox.2013.12.002. Epub 2013 Dec 26.	24374136	PFNA PFHxA	PFOS（カリウム塩） PFOA（アンモニウム塩） PFHxA PFNA PFHxS（カリウム塩）	K-PFOS：>98% NH4-PFOA：>98% PFHxA：97% K-PFHxS：98.6%	PPARαレポータープラスミドをトランスフェクトしたCOS-1細胞	1. 予備試験（用量範囲設定、培養時間24時間）： ・PFOA：1-256 μM ・PFNA：1-256 μM ・PFHxA：2-1024 μM ・PFOS：2-512 μM ・PFHxS：2-2048 μM ・混合ばく露試験を考慮して、2倍の濃度でも細胞毒性を示さない濃度範囲を決定する。 2. PFOAとの混合ばく露アッセイ（培養時間24時間）： ・PFOA+PFNA, 1-128 μM ・PFOA+PFHxA, 8-1024 μM ・PFOA+PFOS, 4-384 μM ・PFOA+PFHxS, 8-2048 μM ・混合ばく露効果：PFOAと相手化合物、各8濃度による8×8要因デザインでRA（反応付加）モデルとCA（濃度付加）モデルの2つのモデルを用いて検討された。 3. 細胞生存率：Cell Titer-Blue® cell viability kit 4. トランスフェクト効率：分泌型ALPコントロールベクター	左記	1. 予備試験： ・各PFAAについてシグモイド曲線を作成することで、混合ばく露試験に供するPFAAの適切な濃度範囲を特定した。ほとんどの濃度反応曲線は線似しており、かなり平行していた。PFHxSは2048 μM より2倍高い濃度では細胞毒性を誘発したため、濃度反応曲線は高濃度側でやや不完全であった。 ・すべてのPFAAは、高濃度側では反応曲線が急峻であり、その特性を完全に把握することは困難であった。分析された単独または混合物のデータには、COS-1細胞の生存率に影響を与えたPFAA濃度はなかった。 2. 混合ばく露アッセイ： ・PFOAとPFNA、PFHxA、PFOSまたはPFHxSを組合わせて、PFOA 8濃度×各PFAS 8濃度の8×8要因デザインによる混合ばく露した結果について、RA（反応付加）モデルとCA（濃度付加）モデルの2つのモデルで解析された。 ・PFOA + PFAAの全ての組み合わせにおいて、低濃度ではRAとCAの両モデルともに予測曲線に近い濃度反応曲線が示された。しかし、すべての化学物質の濃度が高くなると、観察された反応曲線は予測された加算モデルからは外れた。 ・本in vitro実験結果から、PFAAsの2成分の組み合わせは、低濃度域（1～32 μM）ではPPARαの活性化において相加的に作用すると結論された。	・PFASの環境経由のばく露では単独のPFASではなく、複数のPFASにばく露されていることから、分析された複数のPFASsの混合ばく露による影響の予測モデルの構築は重要である。本報告では低濃度ではPFOAとの2物質混合ばく露は加算法による予測が可能であるとされた。	B	A
560	in vitro（肝毒性）	Activation of human nuclear receptors by perfluoroalkylated substances (PFAS).	Perfluoroalkylated substances (PFAS) such as perfluorooctanoic acid (PFOA) or perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) are used to produce, e.g., surface coatings with water- and dirt-repellent properties. These substances have been shown to be hepatotoxic in rodents, and the mechanism of action is mostly attributed to the PFAS-mediated activation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα). In the present study, we investigated by using luciferase-based reporter gene assays whether PFOA, PFOS and six alternative PFAS can activate, in addition to PPARα, eight other human nuclear receptors. All tested PFAS except for perfluorobutanesulfonic acid (PFBS) were able to activate human PPARα. Perfluoro-2-methyl-3-oxahexanoic acid (PMOH) and 3H-perfluoro-3-[(3-methoxypropoxy) propanoic acid] (PMPP) were weak agonists of human PPARγ. The other human nuclear receptors (PPARδ, CAR, PXR, FXR, LXRα, RXRα and RARα) were not affected by any PFAS tested in this study. Although PMOH was more effective than PFOA in stimulating PPARα in the transactivation assay, it was less effective in stimulating PPARα-dependent target gene expression in human HepG2 hepatocarcinoma cells. Notably, any effect observed in this in vitro study only occurred at concentrations higher than 10 μM of the respective PFAS which is in all cases several magnitudes above the average blood concentration in the Western population. Thus, the results suggest that nuclear receptor activation may only play a minor role in potential PFAS-mediated adverse effects in humans.	2020	Behr, Anne-Cathrin; Plinsch, Christin; Braeuning, Albert; Buhrke, Thorsten	Toxicol In Vitro. 2020 Feb;62:104700. doi: 10.1016/j.tiv.2019.104700. Epub 2019 Oct 30.	31676336	PFHxA PFBS PFBA PMOH (ammonium perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoate))(GenX) PFOA PFHxS PMPP (3H-perfluoro-3-[(3-methoxypropoxy) propanoic acid])	PFOA PFHxA PFBS PFBA PFOS PMOH (ammonium perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoate)) PFHxS PMPP (3H-perfluoro-3-[(3-methoxypropoxy) propanoic acid])	試薬	HEK293T細胞（核内受容体発現プラスミドとGAL4依存性ルシフェラーゼレポータープラスミドを導入）、HepG2細胞	1. 細胞毒性：MTTアッセイ 2. ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ： ・発現プラスミド（hCAR、hFXR、hPXR、hLXRα、hRXRα、hRAR、hPPARα、hPPARγ、hPPARδ）とGAL4依存性ルシフェラーゼレポータープラスミド（pGAL-(UAS)5 -TK-luc）をトランスフェクトしたHEK 293T細胞 ・細胞を被験PFASsと24時間培養し、各核内受容体に対するレポーター遺伝子アッセイによりルシフェラーゼ活性を測定。 3. 遺伝子発現解析： ・HepG2細胞を被験PFASsと24時間培養。細胞からRNA抽出・逆RNAで量後、逆転写キットを用いてcDNAを合成。cDNAと標的遺伝子プライマーを用いてリアルタイムqPCRで遺伝子発現測定。	・HEK 293T細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ： ・発現プラスミド（hCAR、hFXR、hPXR、hLXRα、hRXRα、hRAR、hPPARα、hPPARγ、hPPARδ）とGAL4依存性ルシフェラーゼレポータープラスミド（pGAL-(UAS)5 -TK-luc）をトランスフェクトしたHEK 293T細胞 ・細胞を被験PFASsと24時間培養し、各核内受容体に対するレポーター遺伝子アッセイによりルシフェラーゼ活性を測定。 3. 遺伝子発現解析： ・HepG2細胞を被験PFASsと24時間培養。細胞からRNA抽出・逆RNAで量後、逆転写キットを用いてcDNAを合成。cDNAと標的遺伝子プライマーを用いてリアルタイムqPCRで遺伝子発現測定。	① HEK 293T細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ： ・PFBSを除き、すべてのPFASは異なる程度でPPARαを活性化した。特に、カルボン酸基を有するPFASの方がスルホン酸基を有するPFASよりPPARαを活性化する可能性が高かった。 ・PFOSとPFHxSは、試験最高濃度の100 μMで、わずか1.8倍（p < 0.001）のPPARα活性化を示したが、カルボン酸を有するPFASは低濃度でも濃度依存的にPPARαを活性化した。PFOAは50 μMの濃度で（1.8倍；p < 0.001）、PMOHは25 μMの濃度で（7.0倍；p < 0.001）、PPARαの活性化を有意に誘導した。PPARα活性化に対する本アッセイ結果ではPFOAとPMOHが強く、後者が最も強かった。PMOHの市販品はGenXとも言われ知られている。 ・PMOHとPMPPだけがCに加えて、ヒトPPARγを弱く活性化する（最高濃度の100 μMで、各々2.4倍（p < 0.001）と1.8倍（p < 0.001））ことが可能であることが示された。 ・試験した8種類のPFASはすべてCAR、FXR、LXRα、PPARδ、PXR、RARα、RXRαをいずれも活性化しなかった。 ② HepG2細胞を用いた遺伝子発現解析： ・PFOAとPFOHについて、HepG2細胞においてPPARα標的遺伝子に対する遺伝子発現の有無を調べた。 ・PPARαアゴニストのGW7647およびWY14,643は、CPT1A、HMGCS2、FABP1およびPLIN2の発現を刺激したが、GW7647はWY14,643と比較して、これらの標的遺伝子の活性化においてより強力であった。これら2つのPPARαアゴニストによるACOT1およびACOX1遺伝子の発現誘導はみられなかった。APOA1とCYP2B6の発現は、GW7647によってそれぞれ1.4倍（p <0.05）と3.3倍（p <0.05）のレベルまでわずかに誘導され、CYP7A1の遺伝子発現はWY14,643によってわずかに減少した（0.62倍；p <0.01）。PPARα自体の発現もまた、PPARαアゴニストによって影響を受けなかった。 ・PPARαアゴニストと比較して、PFOAは活性されたPPARα標的遺伝子の発現に同様の効果を示した。最高濃度の250 μMでは、PFOAはCPT1A（6.5倍、p <0.001）、CYP2B6（11.2倍、p <0.001）およびPLIN2（20.7倍、p<0.001）の遺伝子発現を誘導したが、ACOT1、ACOX1、FABP1、PPARA遺伝子には影響を及ぼすなかった。また、PFOAはC 鏡によって、APOA1（0.59倍、p < 0.05）とCYP7A1（0.22倍、p < 0.001）の遺伝子発現は減少した。 ・PFOAと比較して、PMOHはPPARα標的遺伝子の発現に対しわずかな影響しか及ぼさなかった。最高濃度の250 μMでは、PMOHはCPT1A（1.7倍、p <0.001）、HMGCS2（2.8倍、p <0.001）およびPLIN2（1.4倍；p < 0.01）の遺伝子発現をわずかに示したが、他のPPARα標的遺伝子の発現には影響を与えなかった。したがって、PMOHはPFOAよりも強力なPPARαアゴニストであるように思われたが、PMOHではPPARα依存性遺伝子発現に関しては下流の遺伝子への影響がPFOAよりも弱いことが示された。	・ペルフルオロブタンスルホン酸（PFBS）を除くすべてのPFASがヒトPPARαを活性化した。また、ペルフルオロ-2-メチル-3-オキサペンタンスルホン酸（PMOH)(GenX)と3H-ペルフルオロ-3-［（3-メトキシプロポキシ）プロパン酸］（PMPP）は、ヒトPPARγの弱いアゴニストであった。他のヒト核内レセプター（PPARδ、CAR、PXR、FXR、LXRα、RXRαおよびRARα）は、本研究で試験したPFASの影響を受けなかった。 ・PMOH (GenX) は、遺伝子転写活性化においてPPARαを活性化する作用はPFOAよりも高かったが、ヒトHepG2細胞における PPARα依存的標的遺伝子発現を活性化する作用は低かった。注目すべきことに、このin vitro研究で観察された作用は、それぞれのPFASの濃度が10 μMより高い場合のみであった。従って、この結果は、核内受容体の活性化はヒトにおけるPFASを含した潜在的な有害作用に対してはわずかな役割しか果たさない可能性が示唆される。 <コメント> ・免疫抑制作用に関するin vitro評価 （in vitro試験の文献全体について のコメント）in vitro試験のデータのみで、実環境の曝露濃度との関係を議論するのは難しいため、基本的には定性評価やメカニズムの考察扱いと考えています。複数のPFASを対象に比較検討したデータは活性強度の議論において参考になると思います。 ・PFBSやPFDAがPFOAや PFOSと同等の毒性を有していることが明らかになったとともに、NF-κBの転写活性に影響していることが明らかとなっている重要な文献。In vitroにしては効果がある濃度が0.1 μg/mLと比較的高値であることは気になりと言っても他の文献よりは低値である)。メカニズム解析としては重要な論文。	A	B
563	in vitro（肝毒性）	Epigenetic toxicity of PFOA and GenX in HepG2 cells and their role in lipid metabolism.	Perfluorooctanoic acid (PFOA), an extremely persistent perfluoroalkyl substance (PFAS), and 2,3,3,3-Tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy) propanoic acid (GenX), its shorter chain alternative, have been implicated in hepatocellular damage with unusual fat deposit and liver enlargement. In this study we explored the underlying mechanisms of PFOA and GenX induced hepatocellular damage. Liver hepatocellular carcinoma cell line HepG2 was used as a model to study induced liver inflammation in vitro at the cellular, genetic, and epigenetic levels. HepG2 cells were exposed to PFOA or GenX for 48h and the DNA and RNA were extracted and analyzed. mRNA expression analysis of PFOA exposed cells showed that cell cycle homeostasis genes were affected significantly, as well as the ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenases (TETs) and the essential lipid metabolism genes. GenX did not have as significant an effect. Global methylation levels of HepG2 cells were found to be inversely proportional to PFOA exposure levels. With GenX, the global methylation level decreased and then increased. Our work points to the fact that PFOA may contribute to higher overall epigenetic toxicity than GenX, and its induced epigenetic changes may play a major role in lipid metabolism gene regulation and fat deposits.	2020	Wen, Yi; Mirji, Niharika; Irudayaraj, Joseph	Toxicol In Vitro. 2020 Jun;65:104797. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104797. Epub 2020 Feb 14.	32068100	GenX	・GenX: Undecafluoro-2-methyl-3-oxahexanoic acid (CASRN 13252-13-6) ・PFOA（アンモニウム塩）	Gen X：97% PFOA：98%以上	HepG2細胞	・細胞代謝率：MTTアッセイ：PFOA: HepG2細胞（20,000細胞/ウェル）、GenX: HepG2細胞（7,000細胞/ウェル）、細胞を48時間培養後、MTT試薬を添加し、さらに4時間培養。 ・細胞生存率：ニュートラルレッドアッセイ：HepG2細胞（7,000細胞/ウェル）、細胞を24時間培養後にNeutral Redを添加し、2時間培養。 ・遺伝子発現解析：GenXまたはPFOA溶液（媒体：DMSO），HepG2細胞（10,000細胞/cm2）に被験溶液を添加し48時間培養。トリプシン処理後RNA抽出: qRT-PCR法 ・Global DNAメチル化アッセイ：HepG2細胞から抽出したDNA 100 ng, EpiGentek MethyfFlash Global DNA Methylation (5-mC) ELISA Easy Kit	・細胞代謝率：MTTアッセイ：PFOA: 10～400 μM、GenX: 20～1,000 μM ・細胞生存率：ニュートラルレッドアッセイ ・遺伝子発現解析：PFOA: 20～200 μM、GenX: 100～600 μM	・細胞毒性：Neytral Redアッセイにおいて、HepG2細胞ではPFOAの100 μMから600 μMで用量依存的に細胞数は減少した。600 μMで最大87%の減少（線形回帰: R^2 = 0.83）。GenXばく露群では細胞生存率は200 μMまで直線的に増加し（直線回帰: R^2=0.93）、200～1,000 μMの濃度で直線的に減少（直線回帰: R^2=0.98）。 ・細胞代謝率：MTTアッセイにおいて、PFOAばく露群では全体的についてHepG2細胞の代謝率に有意な変動はみられなかった（100 μMで最高の26%の増加を示したが、200 μMでは最小値）。GenXばく露群では明確ではないが100 μM以下の濃度では媒体対照群に比べ増加傾向が見え、400および600 μMでは有意な増加がみられた。 ・遺伝子発現解析：PFOAばく露群の細胞では、細胞周期のホメオスタシス遺伝子の有意な変動（CDKN1A、CDK4、RPS6、KITLGの発現増加）、TET酵素(10-11転座メチルシトシンジオキシゲナーゼ：TET1, TET2, TET3)の発現増加）および必須脂質代謝遺伝子（ACSL1、ACOX2の発現増加）の変動がみられた。一方、GenXばく露群の細胞では、Baxの発現減少がみられた（Neutral Redにおける細胞毒性影響と相関）が、細胞周期、アポトーシス、増殖遺伝子に用量依存的な有意な変動はみられなかった。 ・HepG2細胞のGlobal DNAメチル化アッセイでは、グローバルメチル化レベルはPFOAばく露群では添加濃度と反比例したのに対し、GenXでは減少から増加に転じた。	・ばく露後のHepG2細胞で遺伝子発現解析を行った結果、PFOAばく露群の細胞では、細胞周期のホメオスタシス遺伝子の有意な変動（CDKN1A、CDK4、RPS6、KITLGの発現増加）、TET酵素(10-11転座メチルシトシンジオキシゲナーゼ：TET1, TET2, TET3)の発現増加）および必須脂質代謝遺伝子（ACSL1、ACOX2の発現増加）の変動がみられた。一方、GenXばく露群の細胞では、Baxの発現減少がみられた（Neutral Redにおける細胞毒性影響と相関）が、細胞周期、アポトーシス、増殖遺伝子に用量依存的な有意な変動はみられなかった。 ・PFOAとGenXのエピジェネティックな毒性発現の比較において、PFOAではエピジェネティックな変化による毒性の寄与がGenXよりは大きく、その主な役割は脂質代謝遺伝子制御と脂肪蓄積であることが示唆された。	B	A
592	in vitro（免疫毒性）	In vitro characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCs).	We have previously shown that PFOA and PFOS directly suppress cytokine secretion in immune cells, with different mechanisms of action. In particular, we have demonstrated a role for PPAR-α in PFOA-induced immunotoxicity, and that PFOS has an inhibitory effect on LPS-induced I-κB degradation. These studies investigate the immunomodulatory effects of four other PFCs, namely PFBS, PFOSA, PFDA, and fluorotelomer using in vitro assays. The release of the pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF-α was evaluated in lipolysaccharide (LPS)-stimulated human peripheral blood leukocytes (hPBL) and in the human promyelocytic cell line THP-1, while the release of IL-10 and IFN-γ was evaluated in phytohemagglutinin (PHA)-stimulated hPBL. All PFCs suppressed LPS-induced TNF-α production in hPBL and THP-1 cells, while IL-6 production was suppressed by PFOSA, PFOS, PFDA or fluorotelomer. PFBS, PFOSA, PFOS, PFDA and fluorotelomer inhibited PHA-induced IL-10 release, while IFN-γ secretion was affected by PFOSA, PFOS, PFDA and fluorotelomer. Leukocytes obtained from female donors appear to be more sensitive to the in vitro immunotoxic effects of PFCs when their responses are compared to the results obtained using leukocytes from male donors. Mechanistic investigations demonstrated that inhibition of TNF-α release in THP-1 cells occurred at the transcriptional level. All PFCs, including PFOA and PFOS, decreased LPS-induced NF-κB activation. With the exception of PFOA, none of the PFCs tested was able to activate PPARα driven transcription in transiently transfected THP-1 cells, excluding a role for PPARα in the immunomodulationobserved. PFBS and PFDA prevented LPS-induced I-κB degradation. Overall, these studies suggest that PFCs affect NF-κB activation, which directly suppresses cytokine secretion by immune cells. Our results indicate that PFOA is the least active of the PFCs examined followed by PFBS, PFDA, PFOS, PFOSA and fluorotelomer.	2012	Corsini, Emanuela; Sangiovanni, Enrico; Avogadro, Anna; Galbiati, Valentina; Viviani, Barbara; Marinovich, Marina; Galli, Corrado L.; Dell'Agli, Mario; Germolec, Dori R	Toxicol Appl Pharmacol. 2012 Jan 15;258(2):248-55. doi: 10.1016/j.taap.2011.11.004. Epub 2011 Nov 18.	22119708	PFBS	PFBS PFOS PFOA PFDA Fluorotelomer PFOSA	NTPとの契約により提供を受けた	・健康な男性（4人）および女性（4人）ドナーから採血した末梢血白血球 ・THP-1 (human promyelocytic cell line)	PFCsの適用量： 1. ヒト末梢血リンパ球におけるサイトカイン放出に及ぼすPFCsの影響： ・男女ボランティアから採取した末梢血を10倍希釈し、PFCs (0.1～10 μg/mL) とLPSまたはPHAの存在下で各々24時間および72時間培養。 2. THP-1細胞におけるLPS誘発TNF-α産生に及ぼすPFCの影響： ・ヒト前骨髄球系細胞株THP-1細胞を用いたすべての実験では、細胞を2mM L-グルタミンを含むRPMI1640で106 cells/mLに希釈した10%ウシ胎児血清（牛血）中で培養した。TNF-α放出作用の検討では0.5×10^6 細胞を播種し、ウェスタンブロット分析には4×10^6 細胞を培養した。 3. THP-1細胞におけるLPS誘発NF-κB駆動転写調節とPPARα活性化に及ぼすPFCの影響： ・E-セレクチンプロモーターからの3つのNF-κB部位を有するルシフェラーゼレポータープラスミドを使用。Gal4 DNA結合ドメインをフレーム中に融合させたPPARγ-LBDの発現ベクター(pGal4-PPARα-LBD)、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の転写を駆動するGal4上流活性化配列のSコピーを含むレポーターベクター(pGal4UAS-luciferase)は全て提供を受けた。THP-1細胞をDEAE-dextran法でトランスフェクトした。 ・THP-1細胞をDEAE-dextran法を用いてレポータープラスミドベクターをトランスフェクトし、一過性発現株を作製した。	1. ヒト末梢血リンパ球におけるサイトカイン放出に及ぼすPFCsの影響： ・男女ボランティアから採取した白血球に対して、スルホンセグPFCも非スルホン化PFCのいずれもLPS刺激したTNFαの放出を用量依存的に減少させたが、PFOAとPFBSはその効果が低かった。女性ドナーから得られた白血球の方が男性ドナーから得られた反応と比べ、PFBS誘発性の免疫毒性に対して感受性が高いようにみられ、性差が示唆された。 ・PFCsの免疫修飾作用における性差の可能性を評価するため、男女ドナーから採取した白血球をLPSの存在下で PFCs 10 μg/mLと培養し、TNFα放出に対する効果を比較した結果、TNFα産生の測定値で評価では女性ドナーからの白血球の方がPFC誘発性免疫毒性に対し、男性からの反応と比べて感受性が高いようであった。 ・LPS誘発性IL-6 遊離はPFOSA、PFOS、PFDAおよびフルオロテロマーで抑制されたが、PFOAおよびPFBSはこの反応に変化を及ぼすことはなかった。 ・T細胞由来サイトカインに対する影響を調べるため、女性からの末梢血球をPHAの存在下でPFCs 10 μg/mLと培養した。PFBS、PFOSA、PFOSおよびフルオロテロマーはT細胞由来のPHA誘発性IL-10放出を減少したが、IFNγ放出はPFOSA、PFOS、PFDAおよびフルオロテロマーで減少した。PFOAはLPS刺激の場合と同様、PFCsの中で最も活性が低く、PFOSA、PFOS、フルオロテロマーはT細胞のサイトカインを強力に阻害した。 2. THP-1細胞におけるLPS誘発TNF-α産生に及ぼすPFCの影響： ・末梢血白血球での所見と一致して、ヒト前骨髄球系細胞株THP-1では、PFCはLPS誘発TNF-α放出を用量依存的に抑制することができ、PFOAおよびPFBSはサイトカイン産生を阻害する作用が弱く、男性ドナーから採取した白血球で観察された反応と同様であった。末梢血白血球とTHP-1細胞でみられた免疫調節作用は、細胞毒性による結果ではないことはLDH漏出量で評価した細胞生存率がいずれの細胞型でもPFC処理後に影響を受けなかったことから示唆された。 3. THP-1細胞におけるLPS誘発NF-κB駆動転写調節とPPARα活性化に及ぼすPFCの影響： ・THP-1細胞から得られたTNF-α放出のデータは、ヒト末梢血白血球で得られたデータと類似していることが、本研究および先行研究で確認されていることから、PFCsによるTNF-α産生抑制の分子メカニズムをさらに研究するための適切なin vitroモデルとして、THP-1細胞が有用と考えた。著者らの先行研究において、THP-1細胞はPFOAとPFOSの重要な標的であることが示されている (Corsini et al., 2011) 。今回観察された免疫調節効果を説明する可能性のあるメカニズムとして、LPS誘発NF-κBの活性化およびPPARα活性化に及ぼすPFCsの効果を調べた。 ・LPS誘発NF-κB活性化に対するPFCの効果は、ウェスタンブロット分析によるI-κB分解と p65のリン酸化、および3つのNF-κB部位を含むルシフェラーゼレポータープラスミド構築物を用いた一過性トランスフェクションによるNF-κB駆動転写を調べることで評価した。 ・その結果、PFOS、PFBS、PFDAはLPS誘発性のI-κB分解を阻止したが、PFOA、PFOSA、フルオロテロマーは影響を及ぼさなかった。LPS誘発性I-κB分解により示される効果はそれぞれ異なるが、調べたPFCはすべてLPS誘発性のp65のリン酸化を同様に阻害した。このリン酸化は、NF-κBを介した最適な転写とNF-κB駆動転写に必要である。これらのデータを総合すると、LPS誘発性のNF-κB転写活性化を阻害することにより、PFCはTNF-αの転写と翻訳を阻害し、その結果、単球におけるTNF-αの放出を減少させることが示された。これらの知見は、先に発表された結果 (Corsini et al., 2011) と一致し、NF-κBがPFCsの細胞内の重要な標的であることが確認された。 4. まとめ： ・すべてのPFCsがヒト末梢血白球およびTHP-1細胞におけるLPS誘発性TNF-α産生を抑制し、IL-6産生はPFOSA、PFOS、PFDAおよびフロロテロマーによって抑制された。PFBS、PFOSA、PFOS、PFDAおよびフルオロテロマーは、PHA誘発性IL-10放出を抑制したが、IFNγ分泌はPFOSA、PFOS、PFDAおよびフルオロテロマーによって減少した。男性ドナーの白血球を用いた結果と比較すると、女性ドナーの白血球は、PFCsのin vitro免疫毒性作用に対してより感受性が高い可能性がある。 ・全体として、これらの研究はPFCがNF-κBの活性化に影響を与え、免疫抑当細胞によるサイトカイン分泌を直接抑制することを示唆する。著者らの結果は、調べたPFCの中でPFOAが最も活性が低く、次いでPFBS、PFDA、PFOS、PFOSA、フルオロテロマーであることを示している。	・いくつかの研究では、PFOAが低体度生を促進し、胸腺と脾臓の萎縮を引き起こし、T細胞がビュレーションを変化させること、PFOSがげっ歯類の免疫系における抑体産生にヒトの一般集団と同レベルの影響を及ぼすこと、PFOSへのばく露がげっ歯類の免疫力を抑制し、その結果、インフルエンザウイルスに反応して耐度と死亡率が著しく増加したことなど、PFASが免疫系に明らかな影響を及ぼすことが知られている(Introduction より)。 ・PFCの免疫作用の根底にあるメカニズムについての理解はまだ不完全で、構造活性、PPARα活性、免疫系毒性の関係を評価するには不十分である。本研究ではPFOAとPFOSを含む6種類のPFCの直接的な免疫毒性を評価した。さらに、構造活性と免疫抑制の関係を可能な限り明らかにするため、鎖長（C4-C10）と官能基（スルホン酸基、カルボキシル基、アミノ基）の違いから、さまざまなPFCを選択した(Introductionより)。 <コメント> ・免疫抑制作用に関するin vitro評価 （in vitro試験の文献全体について のコメント）in vitro試験のデータのみで、実環境の曝露濃度との関係を議論するのは難しいため、基本的には定性評価やメカニズムの考察扱いと考えています。複数のPFASを対象に比較検討したデータは活性強度の議論において参考になると思います。 ・PFBSやPFDAがPFOAや PFOSと同等の毒性を有していることが明らかになったとともに、NF-κBの転写活性に影響していることが明らかとなっている重要な文献。In vitroにしては効果がある濃度が0.1 μg/mLと比較的高値であることは気になりと言っても他の文献よりは低値である)。メカニズム解析としては重要な論文。	A	B

No.	分野（参考）	書誌情報							試験情報												
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	被験物質	被験物質の純度	使用細胞	試験条件	用量	エンドポイント	備考	ランク（①）	ランク（②）
597	in vitro（内分泌）	Perfluoroalkylated substances	The perfluoroalkylated substances (PFAS) perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) are used for the fabrication of water- and dirt-repellent surfaces. The use of PFOS and PFOA was restricted due to their reprotoxic properties and their environmental persistence. Therefore, industry switches to alternative PFAS, however, in contrast to PFOA and PFOS only few toxicological data are available for their substitutes. The molecular mechanism(s) underlying reproductive toxicity of PFOA and PFOS are largely unknown. Here, the endocrine properties of PFOA, PFOS, and of six substitutes including perfluorohexanesulfonic acid (PFHxS), perfluorobutanesulfonic acid (PFBS), perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluorobutanoic acid (PFBA), ammonium perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoate) (PMOH), and 3H-perfluoro-3-[(3-methoxypropoxy) propanoic acid] (PMPP) were examined in vitro by using human cell lines such as MCF-7, H295R, LNCaP and MDA-kb2. PFOA, PFOS and PMOH enhanced 17,β-estradiol-stimulated estrogen receptor β activity, and PFOS, PMOH, PFHxA and PFBA enhanced dihydrotestosterone-stimulated androgen receptor activity. In the H295R steroidogenesis assay, PFOA and PFOS slightly enhanced estrone secretion, and progesterone secretion was marginally increased by PFOA. All these effects were only observed at concentrations above 10 μM, and none of the PFAS displayed any effect on any of the molecular endocrine endpoints at concentrations of 10 μM or below. Thus, as the blood serum concentrations of the different PFAS in the general Western population are in the range of 10-nM or below, the results suggest that PFAS might not exert endocrine effects in humans at exposure-relevant concentrations according to the molecular endpoints examined in this study.	2018	Behr, Anne-Cathrin; Lichtenstein, Dajana; Braeuning, Albert; Lampen, Alfonso; Buhrke, Thorsten	Toxicol Lett. 2018 Jul;291:51-60. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.03.029. Epub 2018 Mar 27.	29601859	PFHxA PFBS PFBA PMOH (ammonium perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoate)	PFOA PFHxA PFHxS PFBS PFBA PFOS PMOH (ammonium perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoate)(GenX) PMPP (3H-perfluoro-3-[(3-methoxypropoxy) propanoic acid])	PFOA：96% PFHxA：≥97% PFHxS：≥98% PFBS：97% PFBA：98% PFOS：98% PMOH：99% PMPP：>98%	H295R 細胞系統 MDA-kb2 細胞系統 HEK293T 細胞系統 LNCaPクローン FGC 細胞系統 MCF-7 細胞系統	① 細胞生存率： ・HEK293T、MCF-7、LNCaPおよびH295R細胞：MTTアッセイ ・MDA-kb2細胞：WST-1アッセイ ② ERレポーター遺伝子アッセイ（アゴニスト/アンタゴニスト作用）： ・HEK293T細胞を利用：ERα（pCMX-GAL4N-hERα-LBD）およびERβ（pCMX- GAL4N-hERβ-LBD）とともに、GAL4応答性ルシフェラーゼレポータープラスミドpGAL-(UAS)-TK-luc およびpcDNA3-Rluc で同時トランスフェクトされた。 ・細胞を0.4 nMのE2の存在又は非存在下で様々な濃度の被験物質と24時間インキュベートし、その後細胞を融解しルシフェラーゼ活性を測定。 ③ ARレポーター遺伝子アッセイ（アゴニスト/アンタゴニスト作用）： ・MDA-kb2細胞を利用：MDA-kb2細胞はMMTVluciferase.neoレポーター遺伝子構築物を含み、アンドロゲンおよびグルコルコチコイド応答性ルシフェラーゼレポーターを発現する安定細胞株 ・細胞（1.8×104 cells/ウェル）に播種。24時間後、1 nM DHT（陽性対照）の非存在下または存在下で様々な濃度の被験物質を添加し、24時間インキュベーション。その後細胞を溶解し、ルシフェラーゼ活性を測定。 ④ H295Rを用いたステロイド生合成アッセイ： ・H295R細胞：細胞（2×10^5細胞/ウェル）を24時間全培養後、被験物質を添加。48時間インキュベート後培地を回収。 ・培地中エストラジオール、エストロン、テストステロンおよびプロジェステロンのレベルをELISAキットを用いて測定。 ⑤ エスクリーンアッセイ： ・MCF-7細胞を利用：細胞を2×10^4 細胞/ウェルで播種。被験物質を単独および2.5 μM E2存在下でインキュベート。 ・6日間の培養後に細胞の増殖率を測定。 ⑥ 定量的RT-PCR： ・MCF-7細胞、LNCaP細胞、H295R細胞を利用：MCF-7細胞は エストロジェンフリー培地、LNCaP細胞はアンドロジェンフリー培地で培養。 ・各細胞と被験物質を24時間培養。培地中のホルモンをアッセイ。	1. 単層培地中のMCF-10A細胞のばく露： ・全ての細胞および被験物質：～500 μM 2. ERレポーター遺伝子アッセイ： ・HEK 293T細胞：	① 細胞生存率： ・PFOA、PFOSおよびPFHxS：100 μM まで細胞毒性なし（全細胞） ・PMPP、PMOH、PFHxA、PFBAおよびPFBS：500 μM まで細胞毒性なし（MCF-7以外、MCF-7も100 μM まで細胞毒性なし） ② ERレポーター遺伝子アッセイ： ・PFOA、PFOSおよびPFHxS：100 μM までERαおよびERβ活性化作用を示さなかった。 ・PMPP、PMOH、PFHxA、PFBAおよびPFBS：500 μM までERαおよびERβ活性化作用を示さなかった。 ・PFOA、PFOSおよびPFHxS：E2で刺激したERαおよびERβ活性の減少（アンタゴニスト活性）は認められなかった（～100 μM）。 ・PMPP、PMOH、PFHxA、PFBAおよびPFBS：E2で刺激したERαおよびERβ活性の減少（アンタゴニスト活性）は認められなかった（～500 μM）。 ・E2 で刺激したERβ活性の増加がPFOAおよびPMOHで認められた（高用量でのみE2の増強作用）。 ③ E-スクリーンアッセイ： ・1 nMのE2はMCF-7細胞の増殖を増加させた。試験したPFASはいずれも、E2の非存在下では増殖を刺激せず、2.5 pM E2の存在下ではMCF-7細胞の増殖に影響を与えなかった。 ・E2存在下で細胞を高濃度のPMOH、PFHxA、PFHxS、PFBAとともに培養した場合、細胞増殖は減少したように見えたが、これらは統計的に有意な影響ではなかった。 ・MCF-7細胞におけるERの遺伝子の発現に及ぼすPFASsの影響（qRT-PCR）：E2はTFF1、GREB1、PGRの遺伝子発現を明らかに刺激したが、ESR1、ESR2、CTSDの転写レベルは影響を受けなかった。MCF-7細胞をそれぞれのPFASで処理してもこれらの遺伝子の発現には影響がなかった。 ④ ARレポーター遺伝子アッセイ： ・ARレポーター活性は、陽性対照（DHT）によって明らかに刺激されたが、対照的に試験したPFASはいずれも100 μM の濃度までARを活性化しなかった。 ・1 nMのDHT存在下で細胞を異なる濃度のPFASsと培養したが、ARを活性化しなかった。これに対し、PFOS、PMOH、PFHxAおよびPFBAは、DHT刺激によるARレポーター活性を用量依存的に有意に増強したが、この併用刺激作用は各々のPFAS濃度が50 μM以上の場合に観察された。25 μM以下の濃度ではDHT刺激AR活性は影響を受けなかった。 ・ARのアゴニストおよびアンタゴニストに反応するLNCaP細胞を用いて、AR活性に対するPFASの推定効果を2つの独立したアッセイで調べた。DHTは、PSA、NKX3-1、TMPRSS2遺伝子発現を明らかに誘導し、CDKN1A遺伝子発現はDHTによって阻害された。一方、試験したPFASsのばく露ではこれらの標的遺伝子はいずれも誘導も阻害もされなかった。 ⑤ H295R細胞におけるステロイド生合成アッセイ： ・陽性対照のforskolin や prochloraz がステロイドホルモン分泌を有意に刺激したのとは対照的に、PFASsはH295R細胞のステロイド生合成にはほとんど影響を与えなかった。PFOSで処理したH295R細胞ではプロジェステロンレベルがわずかに上昇したが、PMOHではテストステロンレベルが有意に低下した。 ・PFOAとPFOSにより最も顕著な影響を受けたのはエストロンで有意な増加を示した。エストラジオール濃度はいずれのPFASにも影響を受けなかった。 ・すべての場合において、ホルモン濃度は、それぞれのPFASの最高試験濃度100 μM の存在下での影響を受けた。細胞培養上清中のホルモン定量と並行して、H295R細胞から全RNAを抽出し、qRT-PCR分析にかけた。その度物がステロイド生合成に関与する遺伝子の発現を調べた。 ・フォルスコリンで処理したH295R細胞では、CYP19A1、CYP21A2、CYP17A1、CYP11A1、STAR、HSD3B遺伝子は、50 μM以下の濃度では遺伝子発現に影響はなかったが、最高濃度の100 μM PFOA存在下で有意に発現増加し	・PFOA、PFOS、PMOHはE2刺激によるERβ活性を増強し、PFOS、PMOH、PFHxA、PFBAはDHT刺激によるAR活性を増強した。H295Rステロイド生産アッセイでは、PFOAとPFOSはエストロン分泌をわずかに促進し、プロジェステロン分泌はPFOAによってわずかに増加した。これらの影響はすべて10 μM以上の濃度で観察され、10 μM以下の濃度ではいずれのPFASも分子レベルの内分泌エンドポイントに影響を与えなかった。 ・すなわち、欧米の一般集団における様々なPFASの血液/血清中濃度は10 nM以下の範囲にあることから、本研究で検討した分子レベルのエンドポイントに限れば、PFASはば く露に関連した濃度ではヒトに内分泌作用を及ぼさない可能性が示唆された。 <コメント> ・エストロゲン受容体に対しても、アンドロゲン受容体に対しても比較的高容量でagonistic な作用を示している。In vitro と in vivo の作用を濃度から比較するのは難しいが、少なくともいくつかのPFASにこのような作用があることは明らかで、一部のPFASSが低用量で効果がある可能性は否定できない。メカニズムを考える上では重要な文献である。	A	B
595	in vitro（脂質代謝）	Perfluorobutanesulfonic acid	Perfluorobutanesulfonic acid (PFBS) is used as the replacement of perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) since 2000 because of the concern on PFOS' persistence in the environment and the bioaccumulation in animals. Accumulating evidence has shown the correlation between the exposure to perfluorinated compounds and enhanced adipogenesis. There is no report, however, of the effect of PFBS on adipogenesis. Therefore, the present work aimed to investigate the role of PFBS in adipogenesis using 3T3-L1 adipocytes. PFBS treatment for 6 days extensively promoted the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes to adipocytes, resulting in significantly increased triglyceride levels. In particular, the treatments of PFBS at the early adipogenic differentiation period (day 0-2) were positively correlated with increased the triglyceride accumulation on day 6. PFBS treatments significantly increased the protein and mRNA levels of the master transcription factors in adipocyte differentiation; CCAAT/enhancer-binding protein α (C/EBPα) and peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ), along with acetyl-CoA carboxylase (ACC) and fatty acid synthase (FAS), the key proteins in lipogenesis. PFBS significantly activated the phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase1/2 (ERK1/2) after 4-h treatment, and PFBS' effect on triglyceride was abolished by U0126, a specific MAPK/ERK kinase (MEK) inhibitor. In conclusion, PFBS increased the adipogenesis of 3T3-L1 adipocytes, in part, via MEK/ERK-dependent pathway.	2018	Qi, Weipeng; Clark, John M; Timme-Laragy, Alicia R; Park, Yeonhwa	Food Chem Toxicol. 2018 Oct;120:340-345. doi: 10.1016/j.fct.2018.07.031. Epub 2018 Jul 18.	30031040	PFBS	PFBS	不記載	マウス3T3-L1脂肪前駆細胞	細胞をPFBSと6日間培養。細胞生存率：MTTアッセイ（4時間培養）。	0、10、50、100 μM	6日間PFBSばく露による細胞生存率は200 μM の高濃度まで影響を受けなかった。 ・6日間PFBSばく露による3T3-L1細胞中のトリグリセリド（TG）含量は200 μM では35%増加した。50及び100 μM でも21%および25%増加した。以降の試験ではPFBSの最高濃度は100 μM とした。 ・6日間ばく露によるTG含量の増加は脂質形成の初期分化（2日間）期のばく露結果と完全に相関した。 ・PFBS（50および100 μM）と4時間ばく露後に細胞数は対照群と比べて13%及び20%増加した。これはmitotic clonal expansion（MCE）の活性化によると考えられた。 ・PFBS（100 μM）はT3-L1脂肪前駆細胞と6日間培養後に、脂肪細胞の分化におけるタンパクと転写因子【CCAAT/エンハンサー結合タンパク質（C/EBPα）およびPPARγ、脂質合成のキータンパクのアセチル-CoAカルボキシラーゼ（ACC）および脂肪酸合成酵素(FAS)】のmRNAレベルを増加させた。PFBSは4時間処理後に細胞外シグナル制御キナーゼ1/2(ERK1/2)のリン酸化を有意に活性化した。 ・PFBAのTGへの影響はMAPK/ERKキナーゼ（MEK）阻害剤のU0126によって、打ち消された。PFBSは部分的にはMEK/ERK依存性経路を介してT3-L1脂肪細胞の脂質生成を増加させた。また、初期の脂質生成のステージではERKの役割の重要性が指摘されている。	<コメント> ・データとしては重要なのだが、グラフについている有意悪表記（abcd）がよくわからない、論文としては出来の良い論文ではない。しかし、濃度が数10 μM と高めなのは気になるが、明らかにPFBSが濃度依存的に効果を表している。また、作用メカニズムについても一部明らかにしている。重要な論文である。	A	A
596	in vitro（内分泌）	Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors.	Perfluorinated compounds (PFCs) are a large group of chemicals used in different industrial and commercial applications. Studies have suggested the potential of some PFCs to disrupt endocrine homeostasis, increasing the risk of adverse health effects. This study aimed to elucidate mechanisms behind PFC interference with steroid hormone receptor functions. Seven PFCs [perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), perfluorononanoate (PFNA), perfluorodecanoate (PFDA), perfluoroundecanoate (PFUnA), and perfluorododecanoate (PFDoA)] were analyzed in vitro for their potential to affect estrogen receptor (ER) and androgen receptor (AR) transactivity as well as aromatase enzyme activity. The PFCs were assessed as single compounds and in an equimolar mixture. PFHxS, PFOS and PFOA significantly induced the ER transactivity, whereas PFHxS, PFOS, PFOA, PFNA and PFDA significantly antagonized the AR activity in a concentration-dependent manner. Moreover, PFDA weakly decreased the aromatase activity at a high test concentration. A mixture effect more than additive was observed on AR function. We conclude that five of the seven PFCs possess the potential in vitro to interfere with the function of the ER and/or the AR. The observed mixture effect emphasizes the importance of considering the combined action of PFCs in future studies to assess related health risks.	2013	Kjeldsen, Lisbeth Stigaard; Bonefeld-Jørgensen, Eva Cecilie	Environ Sci Pollut Res Int. 2013 Nov;20(11):8031-44. doi: 10.1007/s11356-013-1753-3. Epub 2013 Jun 14.	23764977	PFNA	PFHxS (C6) PFOS (C8) PFOA (C8) PFNA (C9) PFDA (C10) PFUnA (C11) PFDoA (C12)	95～98%	・ER（エストロジェン受容体）転写活性化アッセイ： MCF-7由来のMVLN細胞系統安定株 ・AR（アンドロジェン受容体）転写活性化アッセイ： MMTV-LUCレポーター遺伝子を一過性発現させたCHO-K1細胞 ・アロマターゼ活性：ヒト絨毛がん由来JEG-3細胞系統 ・細胞毒性：LDHアッセイ ・混合物アッセイ：7種のPFAS物質の等モル混合物を用いた各アッセイ	・ER：3連、（陽性対照）E2（アゴニスト）またはICI 182,780（アンタゴニスト） ・AR：3連、（陽性対照）DHT（アゴニスト） ・アロマターゼ：（陽性対照）4-AOD（阻害剤）	・ER：10^-12～10^-4 M ・AR：10^-9～10^-4 M ・アロマターゼ：	① ER転写活性化作用：3物質でERアゴニスト作用を検出。これらは弱いERアゴニスト作用を有する。 ・PFHxS(EC50)：5.8 × 10^-5 M ・PFOS (EC50)：2.9 × 10^-5 M ・PFOA (EC50)：6.5 × 10^-5 M ・PFAA混合物：3.5 × 10^-5 M（試験最低濃度）で有意なER転写活性化活性を認めたが、EC50は算出できず。 ② DHTに対するAR転写活性阻害：5物質と等モル混合物でAR転写活性に対する抵抗作用（抗アンドロジェン作用）を認めた。 ・PFHxS (IC90)：9.8 × 10^-6 M ・PFOS (IC90)：2.1 × 10^-6 M ・PFOA (IC90)：5.6 × 10^-6 M ・PFNA (IC90)：3.2 × 10^-6 M ・PFDA (IC90)：6.9 × 10^-6 M ・混合物 (IC90)：4.1 × 0^-6 M（観測値）、7.5 × 10^-6 M（予測値） ③ アロマターゼ阻害活性：唯一PFDAで弱い阻害作用がみられた。 ・PFDA：1 × 10^-5 M で溶媒対照（100%）の85%に低下。	・in vitro 内分泌かく乱作用（ER/AR/アロマターゼ） <コメント> ・文献595と同様に効果のある濃度が数40 μM と高めであることは気になるが、ERアゴニスト作用やARアンタゴニスト作用は観察されている。ただし作用としてはPFOS, PFOAを含め、大変弱い。	A	B
597	in vitro（内分泌）	Perfluorinated alkyl acids on cellular responses of MCF-10A mammary epithelial cells in monolayers and on acini formation in vitro.	Perfluorinated alkyl acids (PFAAs) are stable chemicals detected in tissue and serum from various species, including humans, and have been linked to adverse health outcomes. Experimental PFAA exposure in rodents has been associated with changes in mammary gland development. The estrogen receptor (ER)–negative human breast epithelial cell line, MCF-10A, can be grown as monolayer, but also has the ability to form three-dimensional acini in vitro, reflecting aspects of mammary glandular morphogenesis. Cells were exposed to five different PFAAs, perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), and perfluoroundecanoic acid (PFUnDA), both in monolayer and acini cultures. In monolayer cultures only the higher concentrations of PFOS, PFNA and PFDA (400-500 μM) caused a significant increase in cell death, whereas PFOA and PFUnDA had no effect. Normal acini maturation was negatively impacted by PFOS, PFNA and PFDA already at the lowest concentration tested (16 nM). Observed effects included loss of organization of the cell clusters and absence of a hollow lumen. Overall, this study demonstrated that PFAAs can interfere with cellular events related to normal development of glandular breast tissue through ER-independent mechanisms.	2016	Halsne, Ruth; Tandberg, Julia Isabel; Lobert, Viola Hélène; Østby, Gunn Charlotte; Thoen, Even; Ropstad, Erik; Verhaegen, Steven	Toxicol Lett. 2016 Sep 30;259:95-107. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.08.004. Epub 2016 Aug 7.	27511595	PFNA	PFOS（カリウム塩） PFOA PFNA PFDA PFUnDA	PFOS：>98.0% PFOA：>96.0%） PFNA：>97.0% PFDA：>98.0% PFUnDA：>95.0	MCF-10A細胞：3日ごとにリプリン処理により培地中の単層を維持。	1. 単層培地中のMCF-10A細胞のばく露： ・培地中単層MCF-10A細胞を被験物質と37℃で24、48および72時間培養。 ・24、48及び72時間後に細胞を回収し、PI（ヨウ化プロピジウム）染色フローサイトメトリー測定。 2. MCF-10A細胞の三次元成長および腺房の形成に及ぼす影響： ・単層のMCF-10A細胞を計数後、MatrigelTM (2%) と EGF (5 ng/ml) を添加し、最終濃度が10,000～15,000細胞/mLに調整した。4日ごとに培地を交換し、MatrigelTM (2%) と EGF (5 ng/ml) を添加した。 ・腺房構造の細胞中へのばく露：被験物質添加後最長12日まで培養。3、5、7および10日後に細胞を回収し、生/死判定染色を実施。8および12日に免疫組織染色のため固定。 ・免疫組織染色：ヒトβカテニン（底面-側面の分極化のマーカー）、ヒトGM 130 (上面の分極化のマーカー)に対する主要抗体とインキュベート。 ・レーザー共焦点顕微鏡：腺房を可視化。 ・腺房の形態と腺房当たりの細胞数の質的スコア： ① 腺房の“正常”か“異常”かの分類（3、5、7および10日）: 典型的なラズベリー型の細胞に分化したクラスターに組織化されたか、より非定形のクラスターを形成したか（3、5 日）、細胞が典型的なラズベリー型のクラスターに組み込まれたか、より非定形のクラスターを形成したか（7、10日）、細胞数の有無などの判定による。 ② 共焦点顕微鏡による分類マーカーの画像を腺房の質的スコア化に利用。	1. 単層培地中のMCF-10A細胞のばく露： ・被験物質添加濃度：～500 μM 2. 腺房構造細胞培地中への被験物質ばく露： ・被験物質添加濃度：0.6、6、60 μM	① 細胞生存率： ・PFOA、PFOSおよびPFHxS：100 μM まで細胞毒性なし（全細胞） ・PMPP、PMOH、PFHxA、PFBAおよびPFBS：500 μM まで細胞毒性なし（MCF-7以外、MCF-7も100 μM まで細胞毒性なし） ② ERレポーター遺伝子アッセイ： ・PFOA、PFOSおよびPFHxS：100 μM までERαおよびERβ活性化作用を示さなかった。 ・PMPP、PMOH、PFHxA、PFBAおよびPFBS：500 μM までERαおよびERβ活性化作用を示さなかった。 ・PFOA、PFOSおよびPFHxS：E2で刺激したERαおよびERβ活性の減少（アンタゴニスト活性）は認められなかった（～100 μM）。 ・PMPP、PMOH、PFHxA、PFBAおよびPFBS：E2で刺激したERαおよびERβ活性の減少（アンタゴニスト活性）は認められなかった（～500 μM）。 ・E2 で刺激したERβ活性の増加がPFOAおよびPMOHで認められた（高用量でのみE2の増強作用）。 ③ E-スクリーンアッセイ： ・1 nMのE2はMCF-7細胞の増殖を増加させた。試験したPFASはいずれも、E2の非存在下では増殖を刺激せず、2.5 pM E2の存在下ではMCF-7細胞の増殖に影響を与えなかった。 ・E2存在下で細胞を高濃度のPMOH、PFHxA、PFHxSと培養した場合、細胞増殖は減少したように見えたが、これらは統計的に有意な影響ではなかった。 ・MCF-7細胞におけるERの遺伝子の発現に及ぼすPFASsの影響（qRT-PCR）：E2はTFF1、GREB1、PGRの遺伝子発現を明らかに刺激したが、ESR1、ESR2、CTSDの転写レベルは影響を受けなかった。MCF-7細胞をそれぞれのPFASで処理してもこれらの遺伝子の発現には影響がなかった。 ④ ARレポーター遺伝子アッセイ： ・ARレポーター活性は、陽性対照（DHT）によって明らかに刺激されたが、対照的に試験したPFASはいずれも100 μM の濃度までARを活性化しなかった。 ・1 nMのDHT存在下で細胞を異なる濃度のPFASsと培養したが、ARを活性化しなかった。これに対し、PFOS、PMOH、PFHxAおよびPFBAは、DHT刺激によるARレポーター活性を用量依存的に有意に増強したが、この併用刺激作用は各々のPFAS濃度が50 μM以上の場合に観察された。25 μM以下の濃度ではDHT刺激AR活性は影響を受けなかった。 ・ARのアゴニストおよびアンタゴニストに反応するLNCaP細胞を用いて、AR活性に対するPFASの推定効果を2つの独立したアッセイで調べた。DHTは、PSA、NKX3-1、TMPRSS2遺伝子発現を明らかに誘導し、CDKN1A遺伝子発現はDHTによって阻害された。一方、試験したPFASsのばく露ではこれらの標的遺伝子はいずれも誘導も阻害もされなかった。 ⑤ H295R細胞におけるステロイド生合成アッセイ： ・陽性対照のforskolin や prochloraz がステロイドホルモン分泌を有意に刺激したのとは対照的に、PFASsはH295R細胞のステロイド生合成にはほとんど影響を与えなかった。PFOSで処理したH295R細胞ではプロジェステロンレベルがわずかに上昇したが、PMOHではテストステロンレベルが有意に低下した。 ・PFOAとPFOSにより最も顕著な影響を受けたのはエストロンで有意な増加を示した。エストラジオール濃度はいずれのPFASにも影響を受けなかった。 ・すべての場合において、ホルモン濃度は、それぞれのPFASの最高試験濃度100 μM の存在下での影響を受けた。細胞培養上清中のホルモン定量と並行して、H295R細胞から全RNAを抽出し、qRT-PCR分析にかけた。その度物がステロイド生合成に関与する遺伝子の発現を調べた。 ・フォルスコリンで処理したH295R細胞では、CYP19A1、CYP21A2、CYP17A1、CYP11A1、STAR、HSD3B遺伝子は、50 μM以下の濃度では遺伝子発現に影響はなかったが、最高濃度の100 μM PFOA存在下で有意に発現増加し	・MCF-10Aはヒト線維腺胞性乳腺組織由来のヒト乳腺上皮株であるMCF-10の自然不死化した亜系統細胞株である。MCF-10Aの三次元基底膜培養は、乳腺上皮の腺房形成の形態形成と癌化に関連した細胞シグナル伝達事象を探索するために用いられてきた。MCF-10A細胞はエストロゲン受容体（ER）陽性で、基底細胞上皮の表現型による関連したマーカーを発現する(Introduction より)。 ・単層培養では、高濃度のPFOS、PFNA、PFDA（400-500 mM）のみが細胞死を有意に増加させたが、PFOAとPFUnDAは影響を及ぼさなかった。正常な腺房の発達形成には、試験した最低濃度（0.6 mM）からすでにPFOS、PFNA、PFDAはばく露による悪影響がみられた。観察された影響には、細胞クラスターの組織化の崩壊や腺腔の空洞化などがあった。本研究結果から、PFAAsがER非依存的な機序を介して乳腺組織の正常な発達に関連する細胞内事象を妨害することが示された。 <コメント> ・600nMで効果が出ている。おそらくもう少し低用量でも効果が出るのではないか。乳腺の発達（乳がんの発生も含め）に及ぼす効果は重要なエンドポイントになる可能性がある。ただし、作用機序はERが関与していない可能性があり、さらに解析の必要がある。	A	A
598	in vitro（内分泌）	Effects of perfluoroalkyl acids on the function of the thyroid hormone and the aryl hydrocarbon receptor.	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are perfluorinated compounds that widely exist in the environment and can elicit adverse effects including endocrine disruption in humans and animals. This study investigated the effect of seven PFAAs on the thyroid hormone (TH) system assessing the proliferation of the 3,3′,5-triiodo-L-thyronine (T3)-dependent rat pituitary GH3 cells using the T-screen assay and the effect on the aryl hydrocarbon receptor (AhR) transactivation in the AhR-luciferase reporter gene bioassay. A dose-dependent impact on GH3 cells was observed in the range 1 × 10(-9)-1 × 10(-4) M: seven PFAAs (perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluorooctanoic acid, perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluoroundecanoic acid (PFUnA), and perfluorododecanoic acid (PFDoA)) inhibited the GH3 cell growth, and four PFAAs (PFOS, PFHxS, PFNA, and PFUnA) antagonized the T3-induced GH3 cell proliferation. At the highest test concentration, PFHxS showed a further increase of the T3-induced GH3 growth. Among the seven tested PFAAs, only PFDoA and PFDA elicited an activating effect on the AhR. In conclusion, PFAAs possess in vitro endocrine-disrupting potential by interfering with TH and AhR functions, which need to be taken into consideration when assessing the impact on human health.	2013	Long, Manhai; Ghisari, Mandana; Bonefeld-Jørgensen, Eva Cecilie	Environ Sci Pollut Res Int. 2013 Nov;20(11):8045-56. doi: 10.1007/s11356-013-1628-7. Epub 2013 Mar 29.	23539207	PFNA	PFOS PFHxS PFOA PFNA PFDA PFUnA PFDoA	95～98%	・甲状腺ホルモン依存性細胞増殖アッセイ：GH3細胞（ラット下垂体腫瘍由来） ・AhR転写活性化アッセイ：Hepa1.12cR（PAH/HAH誘導性ルシフェラーゼ発現ベクター導入安定株）	・甲状腺ホルモン依存性細胞増殖アッセイ：T-スクリーンアッセイ ・AhR-tactアッセイ：化合物単独ば量、またはβ0 pM TCDDと共ばく露 ・細胞毒性：LDHアッセイ	1×10^-9～1×10^-4 M	① 細胞毒性（GH3細胞）：PFUnAおよびPFDoAの2物質が1×10^-4 M で細胞毒性を示す（その他の物質は細胞毒性なし）。 ② 甲状腺ホルモン系への影響： ・T3は1×10^-10～1×10^-8 Mで用量依存的にGH3細胞を増殖させ、1×10^-8 Mで溶媒対照の12倍の最大の増殖を示した。そのEC50は2.61 nMであった。 ・T3無添加の条件下では、7種のPFAAsは10^-4 M まで細胞増殖を全くなかった。逆に 7 物質とも溶媒対照の細胞増殖を抑制し、PFOS、PFHxS、PFNA、PFDAおよびPFUnAの5物質では用量依存的な細胞増殖の減少が認められた。 ・0.5 nMのT3と7物質との細胞増殖に対する競合作用の検討では、PFOS、PFNAおよびPFUnAが1×10^-8～1×10^-4 Mの範囲でT3誘発性細胞増殖を有意に減少させた。PFHxSは1×10^-8～1×10^-5 Mの濃度範囲で同様にＴ３誘発細胞増殖を有意に減少させた。PFDAとPFDoAは1×10^-4および1×10^-5 Mで用量依存的に減少した。 ③ AhR作用への影響： ・TCDDは2×10^-12～5×10^-9 で用量依存的に有意にAhR tact を誘導し、最大AhR tact 誘導活性は溶媒対照の12倍であった。 ・PFAAsのアゴニスト作用はTCDDの非存在下で、Hepa1.12cR細胞へのばく露による AhR tactとして測定された結果、試験最高濃度（10^-4 M）でPFHxSと PFUnAにAhR tactの有意な減少がみられたが、これは細胞毒性による影響の可能性が高いとされた。PFDoAは1×10^-9～1×10^-6 Mの範囲でAhR tact アゴニスト活性を示し、TCDDと比べると極めて弱いAhRアゴニスト作用を示すと考えられた。 ・TCDD (60 pM) 誘発性AhR活性に対するアンタゴニスト作用について検討された結果、PFDAおよび PFDoAがそれぞれ1×10^-9～1×10^-7 M、および1×10^-7～1×10-6 Mで TCDD誘発AhR tact を増加させた。	<コメント> ・basal cell growthがかなり低用量（1 nMレベル）で影響を受けており、GH3細胞の増殖も今後の解析のエンドポイントとしては重要になるかもしれない。甲状腺ホルモン存在下の影響は異なるパターンとなっているので、甲状腺ホルモン系を介していない可能性が高い。ただし、実際にGH3を増殖のアッセイに用いてみると、すでに脱分化してしまい、細胞としては扱い辛い細胞なので、アッセイ系として一般化するのはハードルが高い。	A	A
D1125	細胞毒性	Investigating the cytotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances in HepG2 cells: A structure-activity relationship approach	Per-and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are a family of man-made chemicals with currently over 4'700 compounds identified. While toxicological data are available for some of the legacy PFAS, such as PFOA and PFOS, a knowledge gap remains concerning both emerging and legacy PFAS' toxicity due to the diversity of the PFAS. Therefore, a better understanding of the PFAS structure-activity relationship may prove helpful. The present study investigated a potential structure-activity relationship between PFAS and hepatotoxicity. As such, the effects of thirteen PFAS with varying carbon chain-length and functional head-groups (in a concentration range of 0-800 mu M) on the cell viability of HepG2 cells and intracellular reactive oxygen species formation have been tested using the MTT and DCFH assay, respectively. The exposure times were either 3 or 24 h. In addition, intracellular PFAS levels were determined in HepG2 after 24 h exposure. The present study demonstrated that the cytotoxicity of PFAS is dependent on their chain-length as cell viability decreased with increasing chain -length at both exposure times. Calculated Relative Potency Factors (RPF), based on the TC50 values, were used for a tentative ranking of PFAS regarding their hepatotoxicity: PFNA > PFDA > PFOS >= PFOA > PFHxS > PFBS >> PFHpA = PFHxA = PFBA = PFPrA = 6:2 FTOH = 4:2 = FTOH = 3:1 FTOH. Similar results were observed regarding intracellular reactive oxygen species generation at both exposure times, with a tentative ranking of: PFNA > PFOS > PFOA >= PFDA > PFHxS > PFBS > PFBA > PFHpA >= PFHxA > PFPrA > 6:2 FTOH = 4:2 FTOH = 3:1 FTOH. Moreover, a concentration-dependent reactive oxygen species generation has been observed for all PFSAs and PFCAs, but not for the FTOHs. In conclusion, the carbon chain-length and functional head -group of a PFAS determine their in vitro toxicity for the two toxicological endpoints assessed in the present study. Moreover, no effects were observed for the tested FTOHs. As such, the present study established a po-tential structure-activity relationship that opens the possibility of developing a predictive model to help with the risk assessment of PFAS in the future.	2022	Amstutz, VH; Cengo, A; Gehres, F; Sijm, DTHM; Vrolijk, MF	Toxicology. 2022 Oct;480:153312. doi: 10.1016/j.tox.2022.153312.	36075290	PFBA PFHxA PFPrA PFBS	**PFCAs** PFPrA (C3) PFBA (C4) PFHxA (C6) PFHpA (C7) PFOA (C8) PFNA (C9) PFDA (C10) **PFSAs** PFBS (C4) PFHxS (C6) PFOS (C8) **Fluorotelomer alcohols (FTOHs)** 3:1 FTOH (C4) 4:2 FTOH (C6) 6:2 FTOH (C8)	**PFCAs** PFPrA (C3): 97% PFBA (C4): 98% PFHxA (C6): 97% PFHpA (C7): 99% PFOA (C8): 95% PFNA (C9): 97% PFDA (C10): 98% **PFSAs** PFBS (C4): 97% PFHxS (C6): 99% PFOS (C8): 99% **Fluorotelomer alcohols (FTOHs)** 3:1 FTOH (C4): 95% 4:2 FTOH (C6): 97% 6:2 FTOH (C8): 97%	HepG2細胞	1. 細胞生存率：MTTアッセイ：3時間または24時間培養 2. ROS（活性酸素分子種）産生能測定：DCFH-DAアッセイ：3時間または24時間培養 3. 細胞内PFAS濃度測定：Rosenmai et al. (2018)の変法、LC-MS/MS	PFAS添加濃度：0、5、25、50、100、200、400、800 μ M	1. 細胞生存率： ・PFOA、PFNAおよびPFDA：濃度依存的な細胞生存率の減少（3時間、24時間培養） ・C8より鎖長の短いPFCAs：適用濃度範囲で影響なし（両培養時間） C8が同じで異なる官能基を持つPFASs： ・C8ではPFOAとPFOSで細胞生存率の濃度依存

No.	分野（参考）	書誌情報						物質	被験物質	被験物質の純度	使用細胞	試験条件	用量	エンドポイント	備考	ランク（①）	ランク（②）
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID										
D1129	細胞毒性	Evaluation of the individual and combined toxicity of perfluoroalkyl substances to human liver cells using biomarkers of oxidative stress	Although human exposure is to mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS), their combined effects and underlying mechanisms remain largely unknown. In this study, the combined effects of PFAS was investigated by treating human liver cells (HepG2) with various concentrations of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluorononanoic acid (PFNA), and perfluorohexanoic acid (PFHxS) individually or in binary combinations (PFOS + PFOA, PFOS PFDA, PFOS PFNA, PFOS PFHxS, PFOA PFDA, PFOA PFNA, and PFOA PFHxS) for 24 h using an orthogonal design. The individual and binary combination effects of PFAS on the cytotoxicity, intracellular reactive oxygen species (ROS) production, and glutathione (GSH) levels were determined by MTS assay, dichlorofluorescein diacetate assay, and GSH-Glo (TM) Glutathione assay, respectively. The results showed that exposure to PFOA, PFOS, PFDA, PFNA, and PFHxS individually and in binary combinations caused concentration-dependent cytotoxicity to HepG2 cells. Also, intracellular ROS production was not significantly induced in both the individual and co-treatment groups, indicating that ROS production may not be likely influencing the combined cytotoxicity of PFAS to HepG2 cells. However, the depletion of the intracellular glutathione levels was correlated with cytotoxicity. Moreover, the factorial analysis results showed no significant interactive effects between PFOS + PFOA, PFOS + PFDA, PFOS + PFNA, PFOS + PFHxS, PFOA + PFDA, PFOA + PFNA, and PFOA + PFHxS. Taken together, the results showed that both individual and combined PFAS could induce concentration-dependent cytotoxicity and depletion of GSH levels, but could not induce significant increases in ROS production at the	2021	Ojo, AF; Xia, Q; Peng, C; Ng, JC	Chemosphere. 2021 Oct:281:130808. doi: 10.1016/j.chemosphere.2021.130808.	34022600	PFNA	単独ばく露：PFOS（C8）、PFOA（C8）、PFNA（C9）、PFDA（C10）、PFHxS（C6） 2物質併用：PFOS+PFOA、PFOS +PFDA、PFOS +PFNA、PFOS +PFHxS、PFOA +PFDA、PFOA +PFNA、and PFOA +PFHxS	不明（記載なし）	HepG2細胞	・細胞生存率：MTTアッセイ、24時間処養 ・細胞内ROS産生能：DCFH-DA還元プローブ法、24時間処養 ・細胞内グルタチオンレベル測定：GSH-Glo™ Glutathione Assay Kit、24時間処養	PFOS、PFOA、PFDA、PFNA、PFHxS単独：濃度依存的な細胞生存率の減少 ・PFDA単独：2、20μM で有意に減少、PFNA、PFOS、PFOA：20μM で有意減少、PFHxS：20μM まで有意な影響なし ・PFASの細胞毒性と炭素鎖長との間には正の相関があり、PFDA（炭素鎖長10）が高濃度では最大の細胞毒性作用を示し、次いでPFNA（C9）、PFOS（C8）、PFOA（C7）およびPFHxS（C6）の順である。 ・2物質併用による効果として、PFOS + PFOA、PFOS + PFDA、PFOS + PFNA、PFOS +PFHxS、PFOA + PFDA、PFOA + PFNA、およびPFOA + PFHxS も濃度依存的な抑制作用（細胞毒性）が示され、低濃度から高濃度の併用でみられた細胞毒性用は各々 1.4-81%、33-96%、7-85%、6-38%、18-94%、7-57%、および7-33%であった。この併用効果は対応する個別の処置群と比較して、各化合物の20μM での併用でのみ有意な影響がみられ、PFASの併用効果はば濃度度に依存することが示唆された。例：PFOS (20μM)とPFNA (20μM) の併用はく露はPFOS (20μM)またはPFNA (20μM)のいずれか単独はく露と比べて、細胞生存率の有意な減少がみられた。上記7つの2物質の併用群と対応する個別の物質群と比較して多元配置分散分析で有意な相互作用は認められず、この併用効果は相加的であると示唆された。 ・7つの併用の全てで細胞生存率への有意な相互作用はみられなかった。 2. 個別のPFASとそれら2物質併用による細胞内ROS産生への影響： ・PFOS、PFOA、PFNA、PFHxS単独：細胞内ROS産生のレベルは対照群と差なし（0.2～20μM）。 ・PFDA単独：細胞内ROSレベルの減少（1.2倍） ・併用群：PFOS + PFDA (20 + 20 μM)、PFOA + PFDA (20 + 20 μM) の組合せは細胞内ROSレベルの有意な減少。その他の5つの組合せでは影響なし。 ・7つの併用の全てでROS産生への有意な相互作用はみられなかった。 3. 個別のPFASとそれら2物質併用による細胞内グルタチオン (GSH) レベルへの影響： ・PFOS、PFOA、PFDA、PFNA、PFHxS単独：濃度依存的な細胞内GSHレベルの中程度の減少 ・PFDA単独：2、20μM で有意に減少、PFNA、PFOS、PFOA：20μM で有意減少、PFHxS：20μM まで有意な影響なし	<コメント> ・この論文では、PFAS単体と複合体の両方が、濃度依存的な細胞毒性とGSHレベルの減少を引き起こすが、試験した濃度範囲では活性酸素産生の有意な増加は引き起こさないことを示している。このことは、PFASによる細胞毒性が、ROS産生とは無関係に説明される可能性を示すもので、単純にPFASの通用濃度が低いだけではないかもしれない。	A	-
D1132	細胞毒性	Hexafluoropropylene oxide dimer acid (GenX) exposure induces apoptosis in HepG2 cells	Hexafluoropropylene oxide dimer acid, also known as GenX, is a poly- and perfluoroalkyl substance (PFAS). PFASs are nonvolatile synthetic substances that can be readily disseminated into the environment during processing and use, making them easy to implement in the soil, drinking water, and air. Compared to other PFASs, GenX has a comparatively short carbon chain length and is expected to have a lower tendency to accumulate in humans; therefore, GenX has recently been used as a substitute to other PFASs. However, the mechanisms underlying GenX action and intoxication in humans remains unclear. In this study, the apoptotic capacity of GenX in human liver cells was investigated. When representative human-derived liver cells (HepG2 cells) were treated with GenX for 12 h, cell viability was reduced, and apoptosis was greatly increased. In addition, GenX increased the generation of intracellular reactive oxygen species (ROS), indicating the induction of oxidative stress in a dose-dependent manner. GenX treatment increased the expression of major apoptosis-related genes relative to the untreated control group. This research indicates that GenX causes apoptosis through ROS mediation in HepG2 cells, which may expand our knowledge of the molecular and toxicological mechanisms of GenX.	2021	Yoo, HJ; Pyo, MC; Park, Y; Kim, BY; Lee, KW	Heliyon. 2021 Nov;7(11):e08272. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08272.	34765786	GenX	GenX（アンモニウム塩）	GenX：不記載（試薬） PFOA：同上	HepG2細胞	・細胞生存率：MTTアッセイ、12または48時間処養 ・ROS産生能：DCFH-DAアッセイ（蛍光強度） ・アポトーシス比率：フローサイトメーター ・アポトーシス関連遺伝子発現（mRNAレベル）：qRT-PCR法 ・アポトーシス関連タンパク発現：Western blot解析	PFOS、PFOA、PFDA、PFNA、PFHxS単独：濃度依存的な細胞毒性 ・PFDA単独：2、20μM で有意に減少、PFNA、PFOS、PFOA：20μM で有意減少、PFHxS：20μM まで有意な影響なし	1. 細胞生存率： ・12時間処置後：GenX: 250μM以上で濃度依存的に減少、PFOA（40μM）：有意に減少、48時間処置後：GenX: 100μM以上で濃度依存的に減少、PFOA（40μM）：GenX 500μM（細胞減少率: 52.0%）と同程度の減少（同43.4%） 2. 細胞内ROS産生： ・12時間および48時間処置後：GenX: 100μM以上で濃度依存的なROS産生の増加、12時間処置：PFOA（40μM）：対照群の1.14倍増加 vs GenX (250μM): 同1.35倍増加 3. アポトーシス比率： ・12時間処置：GenX: 40、100および250μM で各々対照群の約1.18、1.28および1.77倍に増加、PFOA（40μM）：対照群の約1.44倍に増加。 4. アポトーシス関連遺伝子発現（mRNA）：12時間処置 ・Bax mRNA発現：GenX: 40μM以上で用量依存的に増加、PFOA（40μM）群より高値 ・Bcl2 mRNA発現：GenX: 40μM以上の全ばく露群でPFOA（40μM）群より低値 ・Caspase-3およびCaspase-9 mRNA：GenXばく露群で用量依存的に上昇、PFOA群も有意上昇。 ・P53およびCHOP mRNA：GenXばく露群およびPFOA群で有意に上昇。 5. アポトーシス関連タンパク発現（ウェスタンブロット）：12時間処置 ・Bax：GenXばく露全群およびPFOA群で有意に増加。 ・Bcl-2：GenXばく露群でタンパク発現低下。 ・Caspase-3、Caspase-9、p53およびCHOP：GenXばく露群でタンパク発現高値。 ・GenX処置後にBax、Caspase-3、Caspase-9、p53およびCHOPの増加とBcl-2の低下がみられたことから、GenXはHepG2細胞においてアポトーシスに誘導すると示唆された。 6. まとめ ・GenXは12時間処養処置後のHepG2に対して、用量依存的な細胞生存率の低下とアポトーシスの増加を生じた。GenXは細胞内のROS産生を増加させ、用量依存的に酸化ストレスを誘導した。GenX投与群では主要なアポトーシス関	<コメント> ・GenXはアポトーシスを誘導し、肝毒性を生じることが示された。 <コメント> ・GenXは、他のPFASと比較して炭素鎖長が比較的短く、ヒトへの蓄積傾向が低いと予想されるため、最近では他のPFASの代替物質として使用されている。しかしながら、本論文ではGenXがHepG2細胞において活性酸素を媒介としてアポトーシスを引き起こすことを示している。 ヒト由来肝細胞（HepG2細胞）での作用と肝毒性は別物だと思う。	A	-
D1147	細胞毒性	Cytotoxicity and cellular uptake of perfluorocarboxylic acids	To address the health and environmental concerns associated with perfluorocarboxylic acids, the assessment of cytotoxicity and bioaccumulation of perfluorocarboxylic acids is essential. This study investigated the effect of perfluorocarboxylic acids having various chain lengths on mouse melanoma B16 cells. The extent of cytotoxicity of perfluorohexanoic acid (C6), perfluoroheptanoic acid (C7), perfluorooctanoic acid (C8), perfluorononanoic acid (C9) and perfluorodecanoic acid (C10) within a concentration range of 0.25-1600 m g/ml was determined. Based on results, the viability of cells was 90% or higher in the presence of C6, C7, C8 at a concentration of up to 200 m g/ml, indicating that B16 cells are safe in the presence of C6, C7 and C8. On the other hand, moderate cytotoxicity was observed with C9 or C10, even at a relatively low concentration of 25 m g/ml. When cells were incubated in the presence of the same concentration (100 or 200 m g/ml) of perfluorocarboxylic acids, the number of live cells decreased as the perfluoroalkyl chain length increased suggesting that long-chained perfluorocarboxylic acids are more cytotoxic than short-chained perfluorocarboxylic acids. The correlation between cellular uptake and perfluoroalkyl chain length was also investigated. The presence of C6 in the cells was not detected probably because of poor uptake. On the other hand, the presence of C7-C10 in the cells was confirmed and quantified by LC ESI MS. Results showed that cellular uptake of long-chained perfluorocarboxylic acids were significantly higher than short-chained perfluorocarboxylic acids. (C) 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.	2016	Kasuya, MC; Hatanaka, K	J. Fluor. Chem. 2016 Aug:188:1-4. doi: 10.1016/j.jfluchem.2016.05.006		PFHxA PFNA	PFHxA PFNA	記載なし	マウス黒色腫B16細胞	細胞毒性試験、細胞取り込み試験: 48時間インキュベーション	0.25–1,600 μg/ml	・PFHxAの細胞毒性を0.25-1,600 μg/mlの濃度範囲で48 時間調査した結果、0.25-200 μg/ml曝露では B16 細胞の正常な付着、拡散、増殖が認められ、細胞の形態への影響はみられなかった。生存率は90%を超えており、細胞への悪影響は認められなかった。PFNAでは、比較的低濃度の25μg/ml においても中程度の細胞毒性を示し、細胞はしろく変化し、剥離がみられた。 ・PFCA 100、200 μg/ml の存在下で B16 細胞をインキュベートした結果、PFASの鎖長の増加に伴い生存細胞の数が減少したことから、鎖長が長いPFCAは細胞へのストレスがより大きいことが示唆された。 ・LC LC ESI MSにより細胞への取り込み試験を調べた結果、 PFHxAは検出されず細胞への取り込みはごく微量であると示された。PFNAでは、細胞へ取り込まれた量が8.35 μg (5.14%)で、PFCAの鎖長に伴い取り込み量の増加が認められた。	48時間後の細胞への取り込み　　参照: Table 2 PFHxA: 検出されず PFHpA: 1.7μg (1.33%) PFOA: 2.47 μg (1.7%) PFNA: 8.35 μg (5.14%) PFDA: 38.42 μg (21.36%) Table 2に、C8が 2つ並んでいるが、本文を参照して下例のC8はC9 (PFNA) と判断 <コメント> ・長鎖のペルフルオロカルボン酸は短鎖のペルフルオロカルボン酸よりも細胞毒性が強く、細胞内への取り込みも高い傾向が確認された。	A	-
D1202	in vitro（内分泌）	Varied thyroid disrupting effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) and its novel alternatives hexafluoropropylene-oxide-dimer-acid (GenX) and ammonium 4,8-dioxa-3H-perfluorononanoate (ADONA) in vitro	Due to its potential adverse effects on human health, perfluorooctanoic acid (PFOA), one of the once widely used legacy per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs), has been recently replaced by its novel alternatives including hexafluoropropylene-oxide-dimer-acid (GenX) and ammonium 4,8-dioxa-3H-perfluorononanoate (ADONA). These alternative PFASs are detected in water and exposed workers. PFASs can enter organs like thyroids, however, it is yet unknown whether the new alternatives are safer than PFOA. In the current study, we compared the thyroid disrupting effects of PFOA and its alternatives GenX and ADONA in vitro with both rat thyroid cell line FRTL5 and primary normal human thyroid (NHT) cells. Cells were exposed to ascendant doses of PFOA, GenX or ADONA for various incubation time and cell viability was assessed by WST-1 assay and LDH assay. The proliferation rate of survived cells was determined by crystal violet-based cell proliferation assay and MTT assay. The gene expression of thyroid hormone regulation-related genes in thyroid cells after exposure was quantified by RT-PCR and Western blot. Our data showed that both PFOA and GenX reduced thyroid cell viability in both dose and time dependent manner, with GenX being more toxic than PFOA at the same condition. Similarly, the proliferation rate of cells survived exposure to PFOA and GenX was considerably impaired, with GenX showing more profound adverse effect than PFOA. Unlike PFOA and GenX, ADONA showed no apparent adverse effects on the viability and proliferation of both thyroid cell types. Gene expression data revealed that all three PFASs altered gene expression in both thyroid cells and the altered gene expression seemed to be PFAS and cell type dependent. Taken together, our data reveal that the thyroid disrupting effects is increased in the order of GenX > PFOA > ADONA. Our findings will be beneficial for the guidance of the future usage of PFASs and development of better alternatives.	2021	Zhang, SH; Chen, K; Li, WM; Chai, Y; Zhu, J; Chu, BF; Li, NY; Yan, JL; Zhang, SL; Yang, YP	Environ. Int. 2021 Nov:156:106745. doi: 10.1016/j.envint.2021.106745.	34246126	GenX	GenX、ADONA、PFOA	不記載	ラット甲状腺樹立細胞: FRTL5、 初代正常ヒト甲状腺細胞（Promary normal human thyroid cells): NHT	・細胞生存率：WSTアッセイ、LDHアッセイ、24、48、または72時間処養 ・細胞増殖能：MTTアッセイ、24、48、または72時間処養 ・甲状腺ホルモン制御関連遺伝子発現：semiqRT-PCR法、24時間 ・甲状腺ホルモン制御関連タンパク発現：ウェスタンブロット解析、24時間	・細胞生存率：0.1～1,000 ng/mL ・細胞増殖阻害：0.1～1,000 ng/mL ・甲状腺ホルモン制御遺伝子/タンパク発現：0.1 ng/mL	1. 細胞生存率： ・FRTL5細胞ではPFOAとGenXはばく露量と時間に依存して減少し、Gensx の方がPFOAより減少の程度が大きかった。NHT細胞に対してもPFOAとGenXではFRTL5と同様の結果がみられ、GenX で細胞生存率の減少はより大きかった。一方、ADONAはいずれの細胞に対しても細胞毒性を示さなかった。LD50はGenXでのみ算出可能であった。 2. 細胞増殖阻害作用： ・FRTL5細胞に対して、PFOAとGenXばく露では増殖能比率の用量および時間依存的な減少がみられ、影響はGenXの方がやや強い傾向がみられたが、72時間には差はなくなった。NHT細胞でもPFOAとGenXに細胞増殖阻害の影響がみられたが、両者に有意な差はみられなかった。一方、ADONAはいずれの細胞に対しても細胞増殖阻害作用を示さなかった。 3. 甲状腺ホルモン制御関連遺伝子の発現変動： ・細胞生存率の減少と細胞増殖抑制も認められなかったADONAを含め、3物質すべてで検討した遺伝子発現に変動がみられたが、物質間で異なる遺伝子の変動がみられた。 ・ラットFRTL5細胞において、PFOAではpax8の発現増加とtpoの発現減少が有意に認められた。GenXではpax8およびtshrの増加とtif-1およびnisの発現減少が有意に認められた。ADONAではpax8の増加のみがみられた。 ・ヒトHNT細胞においては、PFOAではpax8およびtpoの発現増加とtif-1の発現減少、GenXではpax8およびtshrの発現増加とtif-1およびnisの発現減少が認められた。ADONAではpax8の増加のみみられ、FRTL5 細胞と比べてPFOAばく露に反応した遺伝子が一部異なったが、その他は同様の遺伝子の発現変動が示された。 4. 甲状腺ホルモン制御関連遺伝子のタンパクレベルでの発現変動： ・FRTL5細胞において、PFOA、GenXおよびADONAの3物質全て、または一部で変動がみられたpax-8およびtif-1の2つの遺伝子について、ウェスタンブロットによるタンパクレベルでの発現結果はRT-PCRの結果との一致が確認された。 ・ヒトHNT細胞においても、FRTL5細胞と同様にpax-8およびtif-1の遺伝子変動（TR-PCR）がタンパクレベル（ウェスタンブロット）で確認された。 5. まとめ ・PFOAとその代替品と期待されるGenXおよびADONAの3物質について、ラットFRTL5細胞および初代ヒト甲状腺（HNT）細胞に対する有害影響を比較検討した。PFOAとGenXは両細胞の生存率を用量および時間依存的に減少させ、GenXの方がこの影響が強く認められた。MTTアッセイにはる細胞増殖阻害に対する影響でも同様にGenXでPFOAより強い阻害が認められた。ADONAは両細胞に対して、細胞生存率、細胞増殖阻害のいずれの指標でも影響はみられなかった。 ・ラットおよびヒト甲状腺細胞で3物質の甲状腺ホルモン制御関連遺伝子の発現変動をｍRNA およびタンパクレベルで測定した結果、両細胞では同様の遺伝子の発現変動がみられたが、変動した遺伝子は一部は共通した（pax8の発現増加）が、基本的に物質および細胞タイプ間で異なる変動が示された。 ・3物質の甲状腺へのかく乱作用の影響の強さは、Gen > PFOA> ADONA の順であった。	（Introductionより） ・多くのPFASが甲状腺に入ることが可能で、甲状腺の内分泌かく乱物質として作用するし、一部は甲状腺癌を生じるおそれがある。 ・PFOAとGenXは甲状腺細胞に対し対して細胞毒性を示すが、GenXが低毒性であるは明らかでない。 ・PFOAと新規代替物質であるGenXとADONAの甲状腺かく乱作用をラットとヒトの甲状腺細胞を用いて比較した。	A	A
D1204	in vitro（内分泌）	The inhibition of human and rat 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances	11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11 beta-HSD2) regulates active glucocorticoid access to glucocorticoid and mineralocorticoid receptors by metabolizing it to an inactive form. Perfluoroalkylated substances (PFASs) are man-made polyfluorinated compounds that are widely used and persistent in the environment. We tested the inhibitory potencies of four PFASs including perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorohexanesulfonate (PFHxS) and perfluorobutane sulfonate (PFBS) on human and rat 11 beta-HSD2. PFOS was a potent inhibitor of both human (IC50 = 48 nM) and rat (IC50=293 nM) 11 beta-HSD2 activities. The potencies for the inhibition of human and rat 11 beta-HSD2 activities were PFOS>PFOA>PFHxS>PFBS. PFASs showed competitive inhibition of both human and rat 11 beta-HSD2 activities. This observation indicates that PFOS is a potent endocrine disruptor for glucocorticoid metabolism. Article from the Special issue on Targeted Inhibitors. (C) 2011 Published by Elsevier Ltd.	2011	Zhao, BH; Lian, QQ; Chu, YH; Hardy, DO; Li, XK; Ge, RS	J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2011 May;125(1-2):143-147. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.12.017.	21237268	PFBS	PFOA、PFOS、PFHxS、PFBS	不記載	・ヒト腎臓ミクロソーム ・ラット腎臓ミクロソーム	・11β-Hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11β-HSD2)によるコルチコステロンの酸化活性：[1,2,6,7-N-3H]-Corticosterone（3H-Cort）を含む非放射性コルチコステロンを腎ミクロソームとin vitro条件下で反応させ（NAD+添加、1分間）、有機相を抽出。Corticosterone (Cort) から11β-Dehydrocorticosterone（DHC）への変換割合を求めるため、放射標識体とTLCを用いて両ステロイド化合物を分離測定した。	−10^-4 M	・PFBSはヒトおよびラット腎ミクロソームの11β-HSD2の活性を阻害しなかった。 ・ヒト腎ミクロソーム11β-HSD2の阻害活性（IC50）：PFOS (0.048μM)> PFHxS (18.97μM)> PFOA (24.41μM) ・ラット腎ミクロソーム11β-HSD2の阻害活性（IC50）：PFOS (0.293μM)> PFOA (3.80μM)> PFHxS (62.87μM) ・PFOSが腎ミクロソーム11β-HSD2の阻害活性が最も強い（IC50：ヒト 48 nM、ラット293 nM）。 ・ヒトおよびラット腎11β-HSD2に対するPFASsの阻害標式をLineweaver-Burkプロット解析により調べた。その結果、PFOS、PFOA、PFHxSともにラットおよびヒトの11β-HSD2に対して競合阻害の様式を示すことが明らかになった。 ・PFOAと異なる濃度のNAD+の存在下でラットの11β-HSD2を測定し、Lineweaver-Burkプロット解析を行った結果、PFOAはNAD＋補酵素の結合部位で非競合的阻害物質であることがわかった。他のPFASも同様の結果であった。PFASはヒトおよびラットの11β-HSD2のNADH色部位では非競合型の阻害を示す結果が得られた。	・ヒトおよびラットの腎ミクロソームの11β-HSD2に対するPFASsの阻害作用を比較検討した結果、阻害作用の効力はPFASsの炭素鎖数に依存し、PFOS (C8)> PFHxS (C6)> PFBS (C4) の順であった。 ・PFOSがグルコルチコイド代謝に関して最も強い内分泌かく乱作用を示すことが明らかにされた。	A	A
D1207	in vitro（代謝）	The effects of perfluorinated chemicals on adipocyte differentiation in vitro	The 3T3-L1 preadipocyte culture system has been used to examine numerous compounds that influence adipocyte differentiation or function. The perfluoroalkyl acids (PFAAs), used as surfactants in a variety of industrial applications, are of concern as environmental contaminants that are detected worldwide in human serum and animal tissues. This study was designed to evaluate the potential for PFAAs to affect adipocyte differentiation and lipid accumulation using mouse 3T3-L1 cells. Cells were treated with perfluorooctanoic acid (PFOA) (5-1001.1,M), perfluorononanoic acid (PFNA) (5-10012M), perfluorooctane sulfonate (PFOS) (50-300 iM), perfluorohexane sulfonate (PFHxS) (40-250 IiM), the peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) PPARa agonist Wyeth-14,643 (WY-14,643), and the PPARy agonist rosiglitazone. The PPARy agonist was included as a positive control as this pathway is critical to adipocyte differentiation. The PPARa agonist was included as the PFAA compounds are known activators of this pathway. Cells were assessed morphometrically and biochemically for number, size, and lipid content. RNA was extracted for qPCR analysis of 13 genes selected for their importance in adipocyte differentiation and lipid metabolism. There was a significant concentration-related increase in cell number and decreased cell size after exposure to PFOA, PFHxS, PFOS, and PFNA. All four PFAA treatments produced a concentrationrelated decrease in the calculated average area occupied by lipid per cell. However, total triglyceride levels per well increased with a concentration-related trend for all compounds, likely due to the increased cell number. Expression of mRNA for the selected genes was affected by all exposures and the specific impacts depended on the particular compound and concentration. Acox1 and Gapdh were upregulated by all six compounds. The strongest overall effect was a nearly 10-fold induction of Scd1 by PFHxS. The sulfonated PFAAs-produced numerous, strong-changes in gene expression similar to the effects after treatment with the PPARy agonist rosiglitazone. By comparison, the effects on gene expression were muted for the carboxylated PFAAs and for the PPARa agonist WY-14,643. In summary, all perfluorinated compounds increased cell number, decreased cell size, increased total triglyceride, and altered expression of genes associated with adipocyte differentiation and lipid metabolism. Published by Elsevier Ireland Ltd.	2015	Watkins, AM; Wood, CR; Lin, MT; Abbott, BD	Mol. Cell. Endocrinol. 2015 Jan:400(C):90-101. doi: 10.1016/j.mce.2014.10.020.	25448844	PFNA	PFOS（カリウム塩） PFOA（アンモニウム塩） PFHxS（カリウム塩） PFNA （陽性対照）：WY14,463（PPARαアゴニスト）、rosiglitazone（PPARγアゴニスト）	PFOS（カリウム塩）：＞98% PFOA（アンモニウム塩）：＞98% PFHxS（カリウム塩）：98.6% PFNA：97%	マウス3T3-L1脂肪前駆細胞	細胞をPFBSと6日間培養。細胞生存率：MTTアッセイ（48時間処養）。	PFOS：0、50、100、150、200、250、300μM PFOA：0、5、20、40、80、100μM PFHxS：0、40、80、100、150、200、250μM PFNA：0、5、10、20、40、60、80、100μM WY14,463（PPARαアゴニスト）：0、5、10、20、40、50、75、100μM rosiglitazone（PPARγアゴニスト）：0、0.010、0.020、0.050、0.075、0.100、0.150、0.200μM	・脂肪細胞数：4物質とも濃度依存的に有意に増加 ・細胞のサイズ：4物質とも濃度依存的に有意に減少 ・細胞当たりの脂質占有平均面積：4物質とも濃度依存的に減少 ・ウェル当たりの総TGレベル：4物質とも濃度に関連して増加の傾向（細胞数の増加との関連とみられる） ・脂肪細胞の分化と脂質代謝に重要な遺伝子のmRNA発現：Acox1とGapdhは全6物質で発現増加（上昇刺激）した。最大の影響はPFHxSのScd1の約10倍の発現増加であった。 ・スルホン化PFAAsでは、PPARγアゴニストのロジグリタゾン処置後と同様に数多くの遺伝子発現の大きな変化がみられた。遺伝子影響を比較した場合、カルボキシル化のPFAAsとPPARαアゴニストのWY14,643では遺伝子影響は弱かった。	・選択した13遺伝子のｍRNA 発現はすべてのばく露に影響され、具体的な影響は特定の化合物と濃度に依存した。Acox1とGapdhは6種類の化合物すべてで発現が上昇した。全体的な影響が最も強かったのは、PFHxSによるScd1の10倍近い誘導であった。カルボキシル化PFAAのPFOA、PFNAおよびWYではAcox1とGapdhの上昇がみられた程度で、PFOS、PFHxSおよびロジグリタゾンが多くの遺伝子発現に変化がみられたことと対照的であった。	A	A
D1215	in vitro（内分泌）	Activation of estrogen-related receptor: An alternative mechanism of hexafluoropropylene oxide homologs estrogenic effects	Perfluorooctanoic acid (PFOA) alternatives such as hexafluoropropylene oxide homologs (HFPOs) cause concern due to increased occurrence in the environment as well as potential bioaccumulation and toxicity. HFPOs have been demonstrated to activate the estrogen receptor (ER) pathway. The ER pathway is homologous and connected to the estrogen-related receptor (ERR) pathway, but HFPOs effects on the ERR pathway have not been studied. Hence, we assessed the potential estrogenic effects of HFPOs via ERR γ pathway. In vitro assays revealed that HFPO dimeric, trimeric, and tetrameric acids (HFPO-DA, -TA, and -TeA, respectively), acted as ERR γ agonists, activating the transcription of both human and zebrafish ERR γ at low concentrations, but inhibiting zebrafish ERR γ at high concentrations. We also found that HFPO-TA promoted the human endometrial cancer cells (Ishikawa cells) proliferation via ERR γ /EGF, Cyclin D1 pathway. The HFPO-TA-induced proliferation of Ishikawa cells was inhibited by co-exposure with a specific antagonist of ERR γ , GSK5182. In vivo exposure of female zebrafish to HFPO-TA disturbed sex hormone levels, interfered with the gene expression involved in estrogen synthesis and follicle regulation, and caused histopathological lesions in the ovaries, which were similar to those induced by a known ERR γ agonist GSK4716. Taken together, this study revealed a new mechanism concerning the estrogenic effect of HFPOs via activation of the ERR γ pathway.	2023	Chen L, Lin X, Shi S, Li M, Mortimer M, Fang W, Li F, Guo LH.	Sci Total Environ. 2023 Aug 12;901:166257. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.166257. Online ahead of print.	37574057	GenX	HFPO-DA (dimeric acid)(GenX) HFPO-TA (trimeric acid) HFPO-TeA (tetrameric acid) PFOA GSK5182	HFPO-DA：98% HFPO-TA：97% HFPO-TeA：97% PFOA：99% GSK5182：98%	Ishikawa細胞（ヒト子宮内膜がん由来） HepG2細胞（ヒト肝細胞由来）	① ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ：HepG2細胞、24時間ばく露 ② 細胞増殖アッセイ：Ishikawa細胞、48時間ばく露、MTTアッセイ ③ qPCR：HFPO-TA、PFOAのみ、Ishikawa細胞（48時間ばく露）、雌ゼブラフィッシュ卵巣（HFPO-TAおよびPFOA、10～1,000μg/mL、28日間ばく露）、RNA抽出、RT-qPCR ④ ゼブラフィッシュの血清中性ホルモン測定：血清中E2、TおよびビテロジェニンC濃度測定（HFPO-TAおよびPFOA28日間ばく露後に採血）	・HFPOs（HFPO-DA, HFPO-TA, HFPO-TeA）は1～10 nMの濃度でERRγ転写活性を活性化した。 ・HFPO-TAはERRγ/EGF、Cyclin D1経路を介してIshikawa細胞を増殖させた。 ・HFPO-TAはく露はゼブラフィッシュの卵巣に有害性影響を生じた。 ・HFPO-TAのエストロジェン作用は全体的にみてPFOAと同程度で、やや強い。	① ルシフェラーゼレポーター遺伝子アッセイ： ・HFPOFsはERRγを介した経路を活性化することにより、比較的弱いエストロジェン活性を示した。 ・ERRγにアゴニスト作用の影響を及ぼすHPFOsの濃度はER経路を活性化する効果的なμMの濃度より低いnMの範囲であった。 ② 細胞増殖アッセイ： ・HFPO-TAはERRγ/EGF、Cyclin D1経路を介して子宮内膜がん由来（Ishikawa）細胞の増殖を促進した。 ・HPFO-TA誘発性のIshikawa細胞の増殖はERRγ特異的拮抗剤のGSK5182との共ばく露で阻害された。 ③ HFPO-TAのゼブラフィッシュにおける性ホルモン、VTGレベルとの関連遺伝子への影響： ・雌ゼブラフィッシュへのHFPO-TAのin vivoばく露により、性ホルモンレベルはかく乱され、エストロジェン合成および濃度の制御に関連する遺伝子は阻害され、卵巣にはGSK5182（ERRγアゴニスト）でみられる変化に類似した病理組織変化（成熟卵細胞の減少と間質卵胞の増加など）がみられた。 ・HFOsのエストロジェン作用はERRγの活性化を介した機序であることが示された。 ④ まとめ： ・HPFOs（HPFO-DA, HPFO-TA, HPFO-TeA）は1～10 nMの濃度でERRγ転写活性を活性化した。 ・HPFO-TAはERRγ/EGF、Cyclin D1経路を介してIshikawa細胞を増殖させた。 ・HPFO-TAはく露はゼブラフィッシュの卵巣に有害性影響を生じた。 ・HPFO-TAのエストロジェン作用は全体的にみてPFOAと同程度で、やや強い。	・HFPOはエストロゲン受容体（ER）経路を活性化することが証明されている。ER経路はエストロゲン関連受容体（ERR）経路と相同であり、繋がっているが、ERR経路に対するHFPOsの影響は研究されていない。著者らは、ERRγ経路を介したHFPOの潜在的なエストロゲン作用を評価した。	A	A

No.	通し番号	分野（参考）	No.	分野（参考）	書誌情報																								
					タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	in vitro/in vivo	動物種/使用細胞	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	備考	ランク1(上)	ランク2(下)
S38	EPA_PFBA36	遺伝毒性	S38	遺伝毒性	Can sustained exposure to PFAS trigger a genotoxic response? A comprehensive genotoxicity assessment in mice after subacute oral administration of PFOA and PFBA	PFAS (perfluoroalkyl substances) are considered non-genotoxic. However, PFAS exposure has been associated with the induction of oxidative stress in vitro and in vivo, and the possible induction of indirect genotoxic effects under sustained PFAS exposure has not been investigated. In order to shed light on this aspect, in this study a comprehensive assessment of genotoxicity was carried out in mice administered with perfluorooctanoic acid (PFOA, 0.1, 1 and 5 mg/kg body weight) and its C4 analogue perfluorobutyric acid (PFBA, 5 mg/kg body weight) for five weeks through drinking water. Markers of cell toxicity, oxidative stress and DNA strand breaks were measured in liver, the main target of toxicity of PFOA in rodents; systemic genotoxicity was also assessed by the analysis of micronuclei in reticulocytes and spleen lymphocytes, and germ cell effects by the Comet assay on testis cells. PFOA administration at the highest dose (5 mg/kg body weight) induced marked liver hypertrophy with signs of cell injury (elevated ALT and AST), with no concurrent evidence of lipid peroxidation and oxidative stress (decreased antioxidant capacity). Only mild liver hypertrophy, with no other signs of toxicity, was determined by PFBA administration. No evidence of treatment related genotoxicity was observed in any experimental group. Overall, dataindicate that under the experimental conditions of this study, severe liver toxicity induced by PFOA administration is not associated with oxidative stress. Accordingly, no genotoxic effect is observed in liver and in the other tissues examined. Milder evidence of liver toxicity, with no genotoxicity, and a lower tendency to bioaccumulation were observed in PFBA treated mice.	2019	Crebelli, R.; Carola, S.; Conti, L.; Cordelli, E.; De Luca, G.; Dellatte, E.; Eleuteri, P.; Iacovella, N.; Leopardi, P.; Marcon, F.; Sanchez, M.; Sestili, P.; Sinisicalchi, E.; Villani, P.	Regul Toxicol Pharmacol 106: 169177. http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.005.	31071380	PFBA	in vivo	雄C57BL/6マウス（6-8週齢）（n=6/群）	PFBA	記載なし	経口(飲水)	5週間	28 mg/L(5 mg/kg/日相当)	・PFBAの投与により、総度の肝細胞肥大 及び肝臓重量の増加（p<0.05）のみが認められた。 ・肝臓TBARSの増加、血清の総胆汁酸（TAC）、血清AST・ALT、肝細胞のアポトーシス・壊死の増加はみられなかった。 ・コメットアッセイ(肝臓、精巣)、小核試験(末梢血および胃腸リンパ球)は陽性を示した。	<コメント> ・PFBAの投与量である5mg/kg相当は、体重への影響もなく、肝重量のわずかな上昇がみられたのみであるので、十分な投与量とはいえない。つまり、この実験だけでは「本化合物にin vivoでの遺伝毒性作用はない」とはいえない。しかしながら、5mg/kgまではin vivoコメットアッセイ(肝臓、精巣)、小核試験(末梢血および胃腸リンパ球)は陽性であると思って良さそうである。	A	-
S39	EPA_PFHxA35	遺伝毒性	S39	遺伝毒性	Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells.	Synthetically produced perfluorinated chemicals (PFCs) are widely used in industrial products because of their anti-wetting and surfactant properties. PFCs are suspected carcinogens and a possible mechanism of action is generation of oxidative stress. We have investigated the potential of five different PFCs to generate reactive oxygen species (ROS) and to induce oxidative DNA damage in HepG2 cells. Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) increased the intracellular ROS production by 1.52-fold (95% CI, 1.37-1.67) and 1.25-fold (95% CI, 1.10-1.40), respectively. However, the increase in ROS production was not concentration-dependent and the compounds did not generate DNA damage that could be detected by the alkaline comet assay as strand breakage and alkali-labile sites or formamidopyrimidine-DNA-glycosylase (FPG) sites. Perfluorobutane sulfonate (PFBS) and perfluorohexanoic acid (PFHxA) did not generate ROS or DNA damage. Only the exposure to perfluorononanoic acid (PFNA) caused a modest increase in DNA damage at a cytotoxic concentration level, which was detected as lactate dehydrogenase (LDH) release into the cell medium. This was not related to ROS generation. Collectively, these results indicate that PFCs induce only modest effects in terms of ROS production and DNA damage in a cell line representing the human liver.	2010	Eriksen, Kirsten Thorup; Raaschou-Nielsen, Ole; Sørensen, Mette; Roursgaard, Martin; Loft, Steffen; Møller, Peter	Mutat Res. 2010 Jul 19;700(1-2):39-43. doi: 10.1016/j.mrgentox.2010.04.024. Epub 2010 May 6.	20451658	PFHxA PFNA PFBS	in vitro	ヒト肝癌由来細胞株（HepG2）	PFHxA PFNA PFBS	記載なし	-	-	ROS産生: 0.4 μM-2 mM コメットアッセイ: 100, 400 μM	・dichlorodihydro-fluorescein を用いたROS産生試験の結果、PFNA、PFBS、PFHxA以、1mM および2mMのPFNAと0.4-200MのPFHxAを除いて活性酸素産生をわずかに増加させたが、有意ではなかった。 ・コメットアッセイの結果、PFBS、PFHxA環境による DNAの損傷は認められなかった。PFNA環境により、DNA鎖の切断が1.6倍まで有意に増加した（95% CI, 1.09-2.12）。いずれの値も量に依ってした。PFNA、PFBS、PFHxA環境によるホルムアミドピリミジンDNA-グリコシラーゼ（FPG）部位の有意な増加はみられなかった。	・PFOAおよびPFOSは、ROS産生をそれぞれ 1.52 倍 (95%CI, 1.37-1.67) と 1.25 倍 (95%CI, 1.10-1.40) 増加させた。しかし、ROS 産生の増加は濃度依存性ではなく、コメットアッセイの結果、DNA損切断やアルカリ不安定部位、FPG部位として検出する DNA 損傷は認められなかった。 <コメント> ーコメットアッセイの用量設定根拠は示されていたが、ROS産生評価の用量設定基準は示されていなかった。ただ、ROS産生はみられたがコメットアッセイが陽性となるほどのDNA損切断には至らなかった。	A	-
S45	ATSDR948	遺伝毒性	S45	遺伝毒性	Short-term exposure to the peroxisome proliferators, perfluorooctanoic acid and perfluorodecanoic acid, causes significant increase of 8-hydroxydeoxyguanosine in liver DNA of rats.	To elucidate the relationship between peroxisome proliferation by perfluorinated compounds and oxidative DNA damage, perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluorobutyric acid (PFBA) and perfluorooctane (PFO) were administered to 6-week-old F-344 male rats. After a single intraperitoneal (i.p.) injection of PFOA, PFBA or PFO in corn oil at a dose of 100 mg/kg, significant increases of liver weight and 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OH-dG) levels in liver DNA were observed in PFOA-treated rats. Oral administration of powdered diet containing 0.02% PFOA or 0.01% PFDA for 2 weeks resulted in significant increases of liver weight and 8-OH-dG levels in liver DNA in rats given both chemicals. On the other hand, no increase in 8-OH-dG levels in kidney DNA was found in either of the studies. Our results demonstrate that, as with other peroxisome proliferators (phthalic ester plasticizers and hypolipidemic drugs), PFOA and PFDA induced peroxisome proliferation also leads to organ specific oxidative DNA damage.	1991	Takagi, A; Sai, K; Umemura, T; Hasegawa, R; Kurokawa, Y	Cancer Lett. 1991 Apr;57(1):55-60. doi: 10.1016/0304-3835(91)90063-n.	2025879	PFBA	in vivo	雄 Fischer 344ラット（経口投与）（n=5/群）	PFBA（市販品、コーン油に溶解して使用）	記載なし	腹腔内注射	単回投与	100 mg/kg	・雄ラットへのPFBAの単回投与試験の結果、投与1, 3, 5, 8日後のいずれにおいても肝臓DNAやの8-OH-dGレベルや相対肝臓重量への影響はみられなかった。同様に、腎臓DNAやの8-OH-dGレベルや相対腎臓重量への影響はみられなかった。	<コメント> ・PFDAとPFDAはペルオキソソーム増殖も鋭敏特異的な酸化的DNA損傷を引き起こすが、PFBAに関しては、100mg/kg（i.p.）投与をもって酸化的DNA損傷を引き起こさなかった。100mg/kgが毒性を想定する十分な投与量であるとは不明。	A	-
S52	EFSA698	遺伝毒性	S52	遺伝毒性	8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biomarker of oxidative DNA damage induced by perfluorinated compounds in TK6 cells.	8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) is the most common biomarker of oxidative DNA damage, it is formed by chemical carcinogens and can be measured in any species. Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorononanoic acid (PFNA) are suspected genotoxic carcinogens through induction of reactive oxygen species that are responsible for oxidative DNA damage. This study was conducted to investigate the in vitro genotoxicity of PFOA and PFNA in human lymphoblastoid (TK6) cell line. TK6 cells were exposed to PFOA at 0, 125, 250, and 500 ppm and PFNA at 125 and 250 ppm for 2 h. Single cell gel electrophoresis (comet assay) was used to measure DNA damage; at least 50 cells per sample were analyzed using comet Assay Software Project (CASP). 8-OHdG was measured in DNA of exposed cells using high-performance liquid chromatography (HPLC-mass spectrometry (MS)/MS). Results showed that both PFOA and PFNA induced DNA damage indicated by increased tail length (DNA migration). The level of 8-OHdG was increased in a dose-dependent manner in both PFOA and PFNA exposure. We concluded that PFOA and PFNA induced DNA damage and the biomarker of oxidative DNA damage (8-OHdG) could be measured by HPLC-MS/MS. In addition, PFNA produced high level of 8-OHdG at concentrations lower than PFOA, this may indicate that PFNA is more potent genotoxicant for TK6 cells than PFOA.	2016	Yahia, Doha; Haruka, Igarashi; Kagashi, Yao; Tsuda, Shuji	Environ Toxicol. 2016 Feb;31(2):192-200. doi: 10.1002/tox.22014. Epub 2014 Aug 12.	25113910	PFNA	in vivo	ヒトリンパ芽球種（TK6）細胞	PFNA（市販品、2%主成分溶液を溶媒として使用）	90%	-	2時間	125、250 (500) ppm	・PFNA環境による細胞生存率アッセイの結果、125、250 ppmでは細胞が生存していたが、500 ppmでは高い死亡率を示したため、以降の実験は125、250 ppmのみで実施した。 ・コメットアッセイの結果、PFNAに環境された細胞は、125、250 ppmでDNA移動（テール長）の大幅な増加を示した。テールモーメントは250 ppmで有意に増加し、オリーブモーメントは125 ppm で有意に増加した（p<0.05）。 ・TK6 細胞へのPFNA環境により、dGに対する8-OHdGの比率の大幅な増加がみられ、対照細胞の0.83 ±0.33/10^5に対し、125 ppmで2.1 ± 0.67/10^5、250 ppmで3.1 ± 0.82/10^5であった（p<0.05）。	・PFOA環境によるコメントアッセイの結果、250、500 ppmでDNA移動（テール長）、テールモーメント、およびオリーブモーメントの有意な増加が認められた。 <コメント> ・PFNAは500ppmでは黒い細胞死率が認められるため、用量設定の250、125ppmは妥当な用量設定である。 また、PFNA処理により、コメント陽性だけでなく、DNAやの8-OH-dGレベルが有意に上昇した。	A	-
D1131	JFN/A	遺伝毒性	D1131	遺伝毒性	Genotoxicity assessment of per- and polyfluoroalkyl substances mixtures in human liver cells (HepG2)	Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are ubiquitous, toxic, and persistent environmental chemicals of concern that have been widely detected in all environmental matrices including human biological fluids. Although humans are exposed to complex mixtures of PFAS, it remains uncertain whether the co-exposure to PFAS mixtures could induce genotoxic damage in humans. Hence, this study evaluated the combined genotoxicity of PFAS mixtures in a human cell line system. To assess the possible genotoxic damage caused by human exposure to PFAS and their mixtures, we investigated their potential to induce cytotoxicity (cell viability) and genotoxicity (DNA damage) in a human liver cell line (HepG2). The selected PFAS include perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluorooctanoic acid (PFOA), and perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS). The interaction toxicities of these PFAS in binary mixtures were also determined using the additive index approach. The results revealed that exposure to PFNA, PFOS, PFDA, PFOA, and PFHxS singly and in binary mixtures induced a concentration-dependent decrease in cell viability. The additive index values indicated that the binary mixtures of PFOS + PFNA, PFOS + PFDA, and PFOS + PFOA displayed synergistic interaction, whereas the binary mixtures of PFOS + PFHxS, PFHxS + PFNA, PFOA + PFDA, and PFDA + PFHxS behaved additively. Using the alkaline Comet assay, the potential of PFAS and their mixtures to induce DNA damage was evaluated based on a 1:1 ratio of the concentration of respective compounds required to produce a 1/10th of effective concentrations causing 50 % inhibition in cell viability (EC50). The results revealed that exposure to PFNA, PFOS, PFDA, PFOA, and PFHxS singly and in binary mixtures (PFOS + PFNA, PFOS + PFDA, PFOS + PFOA, PFOS + PFHxS, PFOA + PFNA, PFOA + PFDA, and PFOA + PFHxS) caused a moderate increase in cellular DNA damage, but no dose-response relationship was observed. Overall, this study indicates that the tested PFAS causes a concentration-dependent decrease in cell viability and only a modest increase in cellular DNA damage under these conditions.	2022	Ojo, AF; Peng, C; Ng, JC	Toxicology. 2022 Dec;482:153359. doi: 10.1016/j.tox.2022.153359.	36341878	PFNA	in vivo	ヒト肝癌由来細胞株（HepG2）	PFNA	97%	-	24時間インキュベーション	細胞生存率試験: PFNA単独: 1.56,3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400 μM PFOSまたはPFOAとの混合試験: PFNA 0.61, 1.21, 2.42, 4.84, 9.69, 19.38, 38.75, 77.5, 155 μM コメットアッセイ(Table 3): PFNA単独: 0.97, 1.94, 3.88, 7.75, 15.5 μM PFOS と PFNAの混合: 0.93, 1.85, 3.7, 7.4, 14.8 μM* PFOA と PFNAの混合: 2.01, 4.01, 8.02, 16.05, 32.1 μM* *本文のTable 3と補足資料のTable S3に掲載されている8-PFOS + PFNA、PFOA + PFNAの濃度が異なっている(PFNAとPFDAが入れ替わっている可能性あり)。Table 3の値を入力。	・細胞生存率試験の結果、PFNAのEC50値は116 μMであった。PFOSまたはPFOAとPFNAとの混合物の場合相互作用を調べた結果、PFOS + PFNAのEC50値は94 μM、PFOA + PFNA116 μMであった。 ・加法的指数アプローチにより相加的指数を推出して PFAS混合物の毒性相互作用効果を調べた結果、PFOS + PFNAは相乗的相互作用を示すのに対し、PFOA + PFNAは相加的相互作用が認められた。 ・コメットアッセイの結果、PFNA単独で0.97, 1.94, 7.75, 15.5 μMにおいてDNA損傷の誘発がみられたが、3.88 μMでは DNA損傷の誘発がみられなかった（p < 0.05）。PFNA + PFOAでは濃度によって DNA損傷の誘発が有意ではなかったが、PFOS + PFNAでは、すべての濃度においてDNA損傷の誘発が認められた（p<0.05）。	・2回実行したすべてのPFASについて、単独および二成分混合物への曝露により、細胞生存率が濃度依存的に減少することが認められた。 ・PFOS + PFOA、PFOS + PFHxS、FOA + PFOA、PFOA + PFHxSのそれぞれの混合物について、すべての濃度において DNA損傷の誘発が認められた（p<0.05）。 <コメント> ・この論文では、PFASの複雑な混合物に人間が曝露されているにもかかわらず、PFAS混合物への共同曝露が人間の遺伝毒性をどれ程とすかどうかは不確実なままであるため、ヒト細胞系を用いてPFAS混合物の合成遺伝毒性を評価していると言える。 PFOSとPFOAの混合物中には、PFOS+PFNAのような相乗的相互作用が見られるものもあるが、相加的相互作用を示すものもある。 PFOS単独および他のPFAS単独、または2そのPFASの混合物への曝露が、DNA損傷をわずかに増加させることが示されています。投与量と濃度依存性は認められなかった。 つまり、PFOS単独での曝露とPFOSを含む他のPFASとの混合物での曝露の両方が、細胞毒性およびDNA損傷に対して潜在的な影響を持つことが示唆されているが、特定の混合物がより強い影響を持つかどうかについては明に言及されていない。	A	-
D1135	WOS807	遺伝毒性	D1135	遺伝毒性	Gestational Perfluoroalkyl Substance Exposure and DNA Methylation at Birth and 12 Years of Age: A Longitudinal Epigenome-Wide Association Study	BACKGROUND: DNA methylation alterations may underlie associations between gestational perfluoroalkyl substances (PFAS) exposure and later-life health outcomes. To the best of our knowledge, no longitudinal studies have examined the associations between gestational PFAS and DNA methylation. OBJECTIVES: We examined associations of gestational PFAS exposure with longitudinal DNA methylation measures at birth and in adolescence using the Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME) Study (2003-2006; Cincinnati, Ohio). METHODS: We quantified serum concentrations of perfluorooctanoate (PFOA), perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorononanate (PFNA), and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) in mothers during pregnancy. We measured DNA methylation in cord blood (n =266) and peripheral leukocytes at 12 years of age (n =160) using the Illumina HumanMethylation EPIC BeadChip. We analyzed associations between log(2)-transformed PFAS concentrations and repeated DNA methylation measures using linear regression with generalized estimating equations. We included interaction terms between children's age and gestational PFAS. We performed Gene Ontology enrichment analysis to identify molecular pathways. We used Project Viva (1999-2002; Boston, Massachusetts) to replicate significant associations. RESULTS: After adjusting for covariates, 435 cytosine-guanine dinucleotide (CpG) sites were associated with PFAS (false discovery rate, q < 0.05). Specifically, we identified 2 CpGs for PFOS, 12 for PFOA, 8 for PFHxS, and 413 for PFNA; none overlapped. Among these, 2 CpGs for PFOA and 4 for PFNA were replicated in Project Viva. Some of the PFAS-associated CpG sites annotated to gene regions related to cancers, cognitive health, cardiovascular disease, and kidney function. We found little evidence that the associations between PFAS and DNA methylation differed by children's age. DISCUSSION: In these longitudinal data, PFAS biomarkers were associated with differences in several CpGs at birth and at 12 years of age in or near genes linked to some PFAS-associated health outcomes. Future studies should examine whether DNA methylation mediates associations between gestational PFAS exposure and health.	2023	Rattan, R.L.; Cavalcante, R.G.; Langen, E.S.; Dolinoy, D.C.; Padmanabhan, V.; Goodrich, J.M.	Clin. Epigenetics. 2023 Mar;15(3):49. doi: 10.1186/s13148-023-01461-5.	36964604	PFNA	in vivo	・ミシガン母子ペーコホート： 母親（全体（n=309）、全メチル化解析（n=141）、5-mC＋5-hmC解析（n＝70） 出生児（全体（n=288） ・母親の第1妊娠三半期の血清PFAS測定（n=206） ・バイタルファイトII妊娠期等血DNA（n=141）、酸化バイサルファイト妊娠期等血DNA（n=70）：Illumina MethylationEPIC BeadChipsで分析により、総DNAメチル化（5-mC＋5-hmC）および5-mC/5-hmCを分別測定。 *バイサルファイト処理：総メチル化DNA **酸化バイサルファイト処理：5-hmCのみがテルシトシン（5-fC）に変換される。続いてバイサルファイト処理すると、C と5-fCがTに変換されるが、5-mCは変換されずにC 対応される。5-mCと5-hmCを区別して同定できる。	出生時PFAS測定：PFHxS、PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFUnDA、PFDoA、MeFOSAA	-	経胎盤	胎生期一周産期まで	-	・エピジェネティック指標：CpG（シトシン－グアニンジヌクレオチド）で起こるDNAメチル化 ・母親の血清中PFOS、PFOA、PFNA、PFHxA濃度（HOME study） PFAS: 中央値（25%ile, 75%ile)、 広範値が中央値（25%ile, 75%ile） PFOA： 5.5(3.7,8.0)、 5.1(3.6,7.6) PFOS： 10.0(5.9,17.8)、 13.4(8.9,18.5) PFHxS： 1.5(0.9,2.4)、 1.4(0.8,2.3) PFNA： 0.9(0.7,1.2)、 0.9(0.7,1.2) ・胎児血（n=266）と12歳時の末梢血白血球（n= 160）のDNAメチル化（Illumina Human Methylation EPIC BeadChip） ・相関解析：log2 変換PFAS濃度と 反復DNAメチル化測定値の相関を一般化推定方程式を用いた線形回帰により解析。線形モデルにより子の年齢と妊娠中のPFAS濃度とその交互作用項を加えた。 ・分子経路（パスウェイ）の同定解析：GOエンリッチメント解析 ・有意な関連性の再現性確認：Project Viva (1999-2002; Boston, Massachusetts) のデータを活用 （結果） ・共変量（子供の年齢、性別、世帯年収、母親の人種/民族、妊娠中の喫煙状況等）で補正後に435のCpG部位で PFASとの関連（偽陽性率全体：p< 0.05）が示された。PFOS で2のCpGs、PFOAで12と8のCpGs、PFHxSで8 PFCpGs、PFNAで413。重複はない。これらのうち、PFOAの2CpGと PFNAの4はProject Vivaとの再現性が確認された。PFAS関連性のあるCpG部位の一部は ゲノム、認知機能等、心血管疾患および腎機能等関連とのアノテーション情報があった。 ・母親の妊娠中PFAS濃度とDNAメチル化の関連が子供の年齢によって異なるという証拠は認められなかった。 （結論） ・縦断的なデータを用いることで、妊娠中血清PFAS 濃度が小規模ながら 母親期において安定した有意な複数のCpG と関連性のあることを示唆した。これらのCpGはPFAS関連性の健康アウトカムに関連した遺伝子内または遺伝子の近くにあった。 ・著者の知る限りにおいて、本研究は妊娠期PFASばく露と縦断的なエピゲノムの広範囲DNAメチル化との関連性を調査した最初の研究である。DNAメチルがヒト健康に関して人生初期のPFASばく露に関連するメカニズムなのかどうか、著者らの知見の再確認と検証するために更なる研究が必要。	・Health Outcomes and Measures of the Environment (HOME) 研究 (2003-2006; オハイオ州シンシナティ) で得られたデータを利用。 ・妊娠中のPFASばく露が母子のDNAメチル化等のエピジェネティックな修飾を変化させる可能性があり、これらの変化が子供の生涯における遺伝子発現や関連する健康アウトカムに影響を及ぼすかもしれない。 ・妊娠期のPFASばく露と胎児血、出生児における エピゲノム全体のDNAメチル化の変化との関連を調べた研究は始めてかもし、母親の血清PFOAの高値と胎児血において特定部位でCpGのDNAの低メチル化がみられたとの報告。その上でも報告を受けたほかったと の報告。成人における DNAメチル化とPFASとの関連を調べた横断的エピゲノムワイド関連性研究（EWAS）では一貫性のある知見は得られなかった。 ・横断的な研究では、PFASばく露とエピゲノムの変化との関連をとらえるには信頼性があり、縦断的な研究が必要であると思われる。著者らは本研究を実施。 <コメント> ・この論文では母親のPFNA（perfluorononanate）と出生時の胎帯血、および12歳児の末梢血白血球でのDNAメチル化の間に相関性があることを示唆してる。具体的には、PFNAの存在でDNAメチル化の特定の場所（CpGサイト）に影響を与え、出生時と12歳時の両方でその影響が見られる可能性がある。ただし、この関連性が確定的であるかどうかは、再検証が必要。	A	-
D1137	WOS965	遺伝毒性	D1137	遺伝毒性	Adverse effects of in vitro GenX exposure on rat thyroid cell viability, DNA integrity and thyroid-related genes expression	The hexafluoropropylene-oxide-dimer-acid (GenX) is a short-chain perfluoroalkyl substance that was recently introduced following the phase out of PFOA, as an alternative for the process of polymerization. GenX was detected at high concentrations in rivers, drinking water and in sera of exposed workers and recent findings suggested its potential dangerousness for human health. Aim of the study was to assess the consequences of GenX exposure on in vitro thyroid cells with particular attention to the effects on cell-viability, proliferation, DNA-damage and in the thyroid-related genes expression. FRTL-5 rat thyroid cell line were incubated with increasing concentrations of GenX for 24 h, 48 h and 72 h to assess cell viability by WST-1. DNA-damage was assessed by comet assay and further confirmed by micronucleus assay. The proliferation of survived cells was measured by staining with crystal violet and evaluation of its optical density after incubation with SDS. Changes in TTF-1, Pax8, Tg, TSH-R, NIS and TPO genes expression were evaluated by RT-PCR. GenX exposure reduced FRTL-5 viability in a time and dose-dependent manner (24 h: ANOVA F = 22.286; p < 0.001; 48 h: F = 43.253; p < 0.001; 72 h: F = 49.708; p < 0.001). Moreover, GenX exerted a genotoxic effect, as assessed by comet assay (significant increase in tail-length, olive-tail-moment and percentage of tail-DNA) and micronucleus assay, both at cytotoxic and non-cytotoxic concentrations. Exposure to GenX at concentrations non-cytotoxic exerted a significant lowering of the expression of the regulatory gene TTF-1 (p < 0.05 versus untreated) and higher expression of Pax 8 (p < 0.05 versus untreated) and a down-regulation of NIS (p < 0.05 versus untreated). In addition, cells survived to GenX exposure showed a reduced re-proliferation ability (24 h: ANOVA F = 11.941; p < 0.001; 48 h: F = 9.111; p < 0.001; 72 h F = 21.65; p < 0.001). The exposure to GenX produces several toxic effects on thyroid cells in vitro. GenX is able to promote DNA-damage and to affect the expression of thyroid transcription-factor genes. (C) 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.	2020	Coperchini, F; Croce, L; Denegri, M; Pignatti, P; Agozzino, M; Netti, GS; Imbriani, M; Rotondi, M; Chiovato, L	Environ. Pollut. 2020 Sep;264:114778. doi: 10.1016/j.envpol.2020.114778.	32417585	GenX	in vitro	FRTL-5 ラット甲状腺細胞	GenX	記載なし	-	細胞生存率試験、細胞増殖試験、細胞増殖試験: 24時間インキュベーション リアルタイムPCR: 24時間処理	細胞生存率試験、細胞増殖試験: 0.0001, 0.001, 0.01, 0.1, 1 μg/ml コメットアッセイ: 0.0001, 0.001 μg/ml 小核試験: 0.0001, 0.001 μg/ml リアルタイムPCR: 0.0001 μg/ml	・細胞生存率試験の結果、GenX環境により、用量および時間依存的に FRTL-5 細胞の生存率が有意に低下した。 ・細胞増殖試験によりGenX環境後に生存した細胞の増殖能力を評価した結果、生存したFRTL-5 細胞の増殖率が顕著的に低下することが示された。 ・アルカリ電気泳動法等下でのコメットアッセイの結果、GenX 環境により DNA移動が顕著および用量に依存して有意に増加した。テール長、テールDNA%、オリーブテールモーメントの増加も認められた。24、48、72時間において濃度による有意な増加が認められた。 ・小核試験の結果、GenX 環境により小核の割合が有意に増加した。 ・甲状腺転写因子遺伝子（TTF-1 および Pax8）の発現レベルを評価した結果、GenX は、細胞毒性のない濃度で、TTF-1 の発現を有意に減少させ、Pax 8 の発現を増加させた。 ・甲状腺からヨウ化化に関与する遺伝子パネルを評価した結果、GenX環境により タウロセチトリウムシンシポーター遺伝子の発現のみが有意に増加されたが、サイロクロプリン、TSH 受容体、ナトレ/ヨードキシンターゼ遺伝子の転写発現レベルの影響は認められなかった。	<コメント> ・GenX以細胞毒性および小規模毒性濃度で遺伝毒性作用を示した（非細胞毒性濃度でも遺伝毒性作用を示していると言うことには意が必要）。 細胞毒性を示さない濃度でのGenXへの暴露は、制御遺伝子TTF-1の発現を有意に低下させ、Pax-8の発現を上昇させ、NISの発現を低下させたことから、GenXは非細胞毒性濃度でもDNA損傷を促進し、甲状腺転写因子遺伝子の発現に影響を与えることが示唆された。	A	-
D1141	WOS1195	遺伝毒性	D1141	遺伝毒性	Mediation effects of DNA methylation and hydroxymethylation on birth outcomes after prenatal per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure in the Michigan mother-infant Pairs cohort	BackgroundPer- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are chemicals that are resistant to degradation and ubiquitous in our environments. PFAS may impact the developing epigenome, but current human evidence is limited to assessments of total DNA methylation. We assessed associations between first trimester PFAS exposures with newborn DNA methylation, including 5-methylcytosine (5-mC) and 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC). DNA methylation mediation of associations between PFAS and birth outcomes were explored in the Michigan Mother Infant Pairs cohort. Nine PFAS were measured in maternal first trimester blood. Sexes were highly detected and included for analysis: PFHxS, PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA, and MeFOSAA. Bisulfite-converted cord blood DNA (n = 141) and oxidative-bisulfite-converted cord blood (n = 70) were assayed on Illumina MethylationEPIC BeadChips to measure total DNA methylation (5-mC + 5-hmC) and 5-mC/5-hmC. Correcting for multiple comparisons, beta regressions were used to assess associations between levels of PFAS and total methylation, 5-mC, or 5-hmC. Nonlinear mediation analyses were used to assess the epigenetic mediation effect between PFAS and birth outcomes.ResultsPFAS was significantly associated with total methylation (q < 0.05: PFHxS-12 sites; PFOS-19 sites; PFOA-2 sites; PFNA-3 sites; PFDA-4 sites). In 72 female infants and 69 male infants, there were sex-specific associations between five PFAS and DNA methylation. 5-mC and 5-hmC were each significantly associated with thousands of sites for PFHxS, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA, and MeFOSAA (q < 0.05). Clusters of 5-mC and 5-hmC sites were significant mediators between PFNA and PFUnDA and decreased gestational age (q < 0.05).ConclusionsThis study demonstrates the mediation role of specific types of DNA methylation on the relationship between PFAS exposure and birth outcomes. These results suggest that 5-mC and 5-hmC may be more sensitive to the developmental impacts of PFAS than total DNA methylation.	2023	Patrott, RL; Cavalcante, RG; Langen, ES; Dolinoy, DC; Padmanabhan, V; Goodrich, JM	Clin. Epigenetics. 2023 Mar;15(3):49. doi: 10.1186/s13148-023-01461-5.	36964604	PFNA	in vivo	・ミシガン母子ペーコホート： 母親（全体（n=309）、全メチル化解析（n=141）、5-mC＋5-hmC解析（n＝70） 出生児（全体（n=288） ・母親の第1妊娠三半期の血清PFAS測定（n=206） ・バイタルファイトII妊娠期等血DNA（n=141）、酸化バイサルファイト妊娠期等血DNA（n= 70）：Illumina MethylationEPIC BeadChipsで分析により、総DNAメチル化（5-mC＋5-hmC）および5-mC/5-hmCを分別測定。 *バイサルファイト処理：総メチル化DNA **酸化バイサルファイト処理：5-hmCのみがテルシトシン（5-fC）に変換される。続いてバイサルファイト処理すると、C と5-fCがTに変換されるが、5-mCは変換されずにC 対応される。5-mCと5-hmCを区別して同定できる。	出生時PFAS測定：PFHxS、PFOA、PFOS、PFNA、PFDA、PFUnDA、MeFOSAA	-	経胎盤	胎生期一周産期まで	-	・エピジェネティック指標：総生児の総メチル化DNA（5-mC＋5-hmC）、5-メチル-シトシン（5-mC）CpGでのDNAメチル化）、および5-ヒドロキシメチルシトシン（5-hmC）5-mCの酸化的主成物） ・母親血清中PFAS濃度 ：ヨウ素 全体 （n=206）、5-mC＋5-hmC解析 mean (SD) [n= 206] [n= 141] [n= 70] PFHxS (μg/L) 3.40 (2.0), 3.19 (1.6), 3.08 (1.7) PFOS (μg/L) 5.73 (2.9), 5.25 (1.7), 5.04 (1.8) PFOA (μg/L) 1.35 (0.9), 1.14 (1.9), 1.14 (1.9) PFNA (μg/L) 0.41 (0.2), 0.36 (1.0), 0.37 (1.8) PFDA (μg/L) 0.12 (0.1), 0.13 (1.0), 0.12 (1.8) PFUnDA (検出率) 41.3%, 35.5%, 38.6% MeFOSAA (検出率) 34%, 37.6%, 42.9% ・相関解析：血清PFASレベルと母メチル化DNAおよび5-mCとの比の関係：多重比較で補正後、非 -回帰は有意でない。 ・PFASと出生アウトカムの間の総合効果：非線形総合分析を用いた。 （結果） ・母体のPFASばく露と総メチル化DNAには関連があった（q < 0.05: PFHxS—12部位; PFOS—19部位; PFOA—2部位; PFNA—3部位; PFDA—4部位） ・女児72人と男児69人の層別化した解析では、5つのPFASと DNAメチル化（少なくとも1つのCpG部位で）との間に性特異的な関連がみられた。 ・5-mCおよび5-hmCの解析では数千の部位でPFHxS、PFOS、PFNA、PFDA、PFUnDAおよびMeFOSAAと有意な関連がみられた（q < 0.05）。 ・5-mCおよび5-hmCCpGのクラスター はPFNAおよびPFUnDAと妊娠年齢の低下との間で有意な媒介がみられた（q < 0.05; PFNA: β' = −0.31 ± 0.19, p= 0.089; PFUnDA: β' = −0.46 ± 0.19, p= 0.019）。 （結論） ・PFASばく露と出生アウトカムとの間の関係に関して、特定のタイプのDNAメチル化が中介的役割を果たすことを明らかにした。これらの結果から、PFASの発生影響に関しては総DNAメチル化よりも5-mCと5-hmCの方が感度である可能性が示唆される。	・PFASが出生時やその後の小児期の健康影響を生じる可能性があるとする主要なメカニズムの1つはエピジェネティックなかく乱を介してである。 ・胎盤生涯に広範囲のエピジェネティックな異色と最深後の発プログラミングにより、エピゲノムが非常に制御不全に陥りやすい、初期の発生段階におけるエピジェネティックなかく乱は胎膜タイプの壁を超えて後に続くすべての細胞に受け継がれる。 ・特性を変えても安定なエピゲノム制御の機構の1つがcytosine-guanine (CpG) dinucleotidesのDNAメチル化である。CpG部位でのDNAメチル化（5-メチル-シトシン5-mC）は、TET (Ten-eleven translocation) 酵素を介してヒドロキシメチル化（5-ヒドロキシメチルシトシン5-hmC）に酸化される可能性がある。5-hmCは5-mCとよりゆるいが、安定した DNA修復であり、哺乳類の脳、肝臓、腎臓、精巣、胸腺、結腸、血液、胎位胎盤間では検出可能なレベルである。 ・5-mCと同様に、5-hmCも妊娠初期にダイナミックな変化を起こし、それは出来る通じて続くとされられる が、遺伝子制御における5-hmCと5-mCの機能的役割は異なるとする である。しかし、どちらのタイプのメチルも、細胞分化、胎児期の成長、神経系の発達のプロセスにおいて、また幼少

No.	分野（参考）	書誌情報																							
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無	PBPKモデルの構築	無処置(intact)	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク(注1)	ランク(注2)
S68	実験動物（肝毒性）	Perfluoroalkyl acids-induced liver steatosis: Effects on genes controlling lipid homeostasis.	Persistent presence of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in the environment is due to their extensive use in industrial and consumer products, and their slow decay. Biochemical tests in rodent demonstrated that these chemicals are potent modifiers of lipid metabolism and cause hepatocellular steatosis. However, the molecular mechanism of PFAAs interference with lipid metabolism remains to be elucidated. Currently, two major hypotheses are that PFAAs interfere with mitochondrial beta-oxidation of fatty acids and/or they affect the transcriptional activity of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα) in liver. To determine the ability of structurally-diverse PFAAs to cause steatosis, as well as to understand the underlying molecular mechanisms, wild-type (WT) and PPARα -null mice were treated with perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), or perfluorohexane sulfonate (PFHxS), by oral gavage for 7days, and their effects were compared to that of PPARα agonist WY-14643 (WY), which does not cause steatosis. Increases in liver weight and cell size, and decreases in DNA content per mg of liver, were observed for all compounds in WT mice, and were also seen in PPARα -null mice for PFOA, PFNA, and PFHxS, but not for WY. In Oil Red O stained sections, WT liver showed increased lipid accumulation in all treatment groups, whereas in PPARα -null livers, accumulation was observed after PFNA and PFHxS treatment, adding to the burden of steatosis observed in control (untreated) PPARα -null mice. Liver triglyceride (TG) levels were elevated in WT mice by all PFAAs and in PPARα -null mice only byPFNA. In vitro β -oxidation of palmitoyl carnitine by isolated rat liver mitochondria was not inhibited by any of the 7 PFAAs tested. Likewise, neither PFOA nor PFOS inhibited palmitate oxidation by HepG2/C3A human liver cell cultures. Microarray analysis of livers from PFAAs-treated mice indicated that the PFAAs induce the expression of the lipid catabolism genes, as well as those involved in fatty acid and triglyceride synthesis, in WT mice and, to a lesser extent, in PPARα -null mice. These results indicate that most of the PFAAs increase liver TG load and promote steatosis in mice We hypothesize that PFAAs increase steatosis because the balance of fatty acid accumulation/synthesis and oxidation is disrupted to favor accumulation.	2017	Das, Kaberi P; Wood, Carmen R; Lin, Mimi T; Starkov, Anatoly A; Lau, Christopher; Wallace, Kendall B; Corton, J Christopher; Abbott, Barbara D	Toxicology. 2017 Mar 1;378:37-52. doi: 10.1016/j.tox.2016.12.007. Epub 2016 Dec 31.	28049043	PFNA PFOA	雄SVラット	PFNA、PFOA（アンモニウム塩）、PFHxS（カリウム塩）	PFNA: 97% PFOA: 97% PFHxS: 97% Wyeth 14,643: 試薬	経口（強制）	7日間	PFNA,PFOA,PFHxS：0、10 mg/kg/日 Wyeth 14,643（陽性対照）：50 mg/kg/日	① 肝臓重量：野生型、PPARα欠損マウスとも、PFNA、PFOA、PFHxS投与群では肝臓の絶対・相対重量ともに有意に増加。WYは野生型マウスでは有意な増加がみられたが、PPARα欠損欠損マウスでは対照群と差がなかった。 ② 肝細胞の大きさとDNA含量：肝細胞の大きさ（細胞面積）は野生型の全投与群、および欠損型のWY投与群を除く全PFAS投与群において、有意に増加した。肝臓1g当たりのDNA含量は野生型の全投与群、および欠損型のWY投与群を除く全PFAS投与群において、有意に減少した。 ③ 細胞の単位面積当たりの脂質含量：野生型ではWYおよびPFAS全投与群で有意に脂質含量の増加がみられたが、欠損型ではPFNAおよびPFHxS群で有意な増加がみられたが、WY及びPFOA群では対照群と差がなかった。 ④ 肝臓中TG含量：野生型ではPFAS全投与群で有意に増加。欠損型ではPFAS投与群で同様の傾向がみられたが、有意な増加はPFNAのみであった。 ⑤ in vitroラット肝ミトコンドリアにおける脂肪酸のβ-酸化：損益報告に記載。 ⑥ PFASによる肝臓の脂質代謝遺伝子に及ぼす影響： ・PFOA（3 mg/kg/day、7日間）、PFNA（3 mg/kg/day、7日間）、PFHxS（10 mg/kg/day、7日間）、PFOS（10 mg/kg/day、7日間） ・脂質の合成および分解のまたパスウェイを支配する遺伝子の発現をマイクロアレイを用いて検討。遺伝子ごとのデータ等利用可能なデータも含めて解析。 ・マイクロアレイ解析の結果、野生型マウスではPPARαの典型的な標的遺伝子（ペルオキシソームおよびミトコンドリアの脂肪酸β-酸化およびミクロソームの脂肪酸ω-酸化）に加えて、各化合物はほぼ同様に脂肪酸輸送遺伝子、ならびに脂肪酸およびトリグリセリド合成遺伝子の発現が並行して増加した。PPARα欠損マウスでは、PFOS、PFOA、PFNAおよびPFHxSはごく限後も、これらの遺伝子サブセットの発現増加は維持された。 ⑦ 結論： ・著者らの研究は、PFAAにはくしゃみ誘導の肝臓ではTGレベルの上昇と脂肪症の誘発にPFAAはく無関がほぼ普遍的に影響することが示される。これらの作用の正確なメカニズムはまだ解明されていないが、著者らはPFAAが脂肪症を増加させる理由は脂肪酸の蓄積・合成と酸化のバランスが崩れ、蓄積が促進されるためであるとの仮説を立てている。 ・WYのような強力なPPARα活性化物質は、脂肪酸とTGの合成または蓄積の増加よりも脂肪酸の酸化が支配的であるため、脂肪酸とTG合成を活性化しても脂質症を誘発しないと推測される。	01：有	00：無	肝毒性機序研究	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・結論：PFAAs処置されたマウスからの肝臓のマイクロアレイ分析から、PFAAsが脂質異化遺伝子とともに脂肪酸およびトリグリセリド合成に関与する遺伝子の発現を誘導することが示唆された。また、ほとんどのPFAAがマウスの肝臓においてPPARα欠損マウスにおいても起のられた。これらの結果から、ほとんどのPFAAがマウスの肝臓におけるTG負荷を増加させ、脂肪酸の蓄積・合成と酸化のバランスが崩れて脂肪蓄積が促進されるため、脂質症を促進するという仮説を立てている。	B	A
S69	実験動物（PPAR）	Differential hepatic effects of perfluorobutyrate mediated by mouse and human PPAR-alpha.	Perfluorobutyrate (PFBA) is a short chain perfluoroalkyl carboxylate that is structurally similar to perfluorooctanoate. Administration of PFBA can cause peroxisome proliferation, induction of peroxisomal fatty acid oxidation and hepatomegaly, suggesting that PFBA activates the nuclear receptor, peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha). In this study, the role of PPAR-alpha in mediating the effects of PFBA was examined using PPAR-alpha null mice and a mouse line expressing the human PPAR-alpha in the absence of mouse PPAR-alpha (PPAR-alpha humanized mice). PFBA caused upregulation of known PPAR-alpha target genes that modulate lipid metabolism in wild-type and PPAR-alpha humanized mice, and this effect was not found in PPAR-alpha null mice. Increased liver weight and hepatocyte hypertrophy were also found in wild-type and humanized PPAR-alpha mice treated with PFBA, but not in PPAR-alpha null mice. Interestingly, hepatocyte focal necrosis with inflammatory cell infiltrate was only found in wild-type mice administered PFBA; this effect was markedly diminished in both PPAR-alpha null and PPAR-alpha humanized mice. Results from these studies demonstrate that PFBA can modulate gene expression and cause mild hepatomegaly and hepatocyte hypertrophy through a mechanism that requires PPAR-alpha and that these effects do not exhibit a species difference. In contrast, the PPAR-alpha-dependent increase in PFBA-induced hepatocyte focal necrosis with inflammatory cell infiltrate was mediated by the mouse PPAR-alpha but not the human PPAR-alpha. Collectively, these findings demonstrate that PFBBcan activate both the mouse and human PPAR-alpha, but there is a species difference in the hepatotoxic response to this chemical.	2009	Foreman, Jennifer E; Chang, Shu-Ching; Ehresman, David J; Butenhoff, John L; Anderson, Cherie R; Palkar, Prajakta S; Kang, Boo-Hyon; Gonzalez, Frank J; Peters, Jeffrey M	Toxicol Sci. 2009 Jul;110(1):204-11. doi: 10.1093/toxsci/kfp077. Epub 2009 Apr 9.	19359353	PFBA	雄SV/129野生型およびPPARα欠損マウス、ヒトもPPARαマウス	PFBA、Wy-14,643	不記載	経口（強制）	28日間	PFBA：0、35、175、350 mg/kg/日 Wy-14,643：50 mg/kg/日	① 肝臓重量：野生型マウスおよびヒトもPPARα導入マウスでは、PFBA投与各群およびWy投与群で肝臓相対重量の有意な増加が認められた。PPARα欠損マウスの投与全群では肝臓相対重量は対照群と差がない。ただし、ヒトのPPARαマウスでは肝臓相対重量増加の程度は野生型より全般的に低い傾向がある。 ② 肝臓の病理組織変化：肝細胞の肥大は野生型マウスおよびヒトもPPARα導入マウスともにPFBA投与群（発生頻度および症状の重度度：用量相関性）及びWy投与群で認められたが、肝細胞の炎症を伴う巣状壊死は野生型マウスではPFBA投与各群（同様の用量相関性）及びWy投与群で認められたが、PPARα欠損マウスおよびヒトもPPARαマウスでは見と認められなかった。 ③ 血清および肝臓中PFBA濃度：血清及び肝臓中PFBA濃度は野生型、PPARα欠損マウス、ヒトもPPARα改変マウスのいずれも投与群で増加したが、肝臓中PFBA濃度の増加の程度がヒトもPPARα導入マウスでは野生型マウスに比べて全般的に低い傾向にあった。 ④ 肝臓のPPARα関連遺伝子発現：PPARα標的遺伝子のCyp4A10のmRNAレベルは野生型およびヒトもPPARα導入マウスで発現と昇が認められたが、野生型に比べてヒトもPPARマウスでは発現と昇の程度は低かった。一方、他のPPARα標的遺伝子のACOOのmRNAレベルは両結果マウスで同様であった。 結論：PFBAはマウスおよびヒトのPPARαをともに活性化するが、本物質に対する肝毒性の反応には種差があることが示唆される。	01：有	00：無	肝毒性機序研究	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFBAばく露により脂質代謝と肝肥大を修飾する標的遺伝子発現の変化など肝機能の変化を修飾するにはPPARαが必要であることを証明した。 ・ヒトもPPARα導入マウスにおいて、PFBAが誘発した炎症性細胞浸潤を伴う巣状壊死の減少から、肝臓反応にはヒトとマウスで種差があることが示唆される。	B	A
S74	実験動物（PPAR）	PPARα-independent transcriptional targets of perfluoroalkyl acids revealed by transcript profiling.	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are ubiquitous and persistent environmental contaminants. Compounds such as perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorononanoic acid (PFNA), and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) are readily found in the tissues of humans and wildlife. While PFOA and PFOS have been the subject of numerous studies since they were first described over a decade ago, less is known about the biological activity of PFHxS and PFNA. Most PFAAs are activators of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα), known against the biological effects of these compounds are likely mediated by other factors in addition to PPARα . To evaluate the effects of PFHxS and PFNA, male wild-type and Pparα -null mice were dosed by oral gavage with PFHxS (3 or 10mg/kg/day), PFNA (1 or 3mg/kg/day), or vehicle for 7days, and liver gene expression was evaluated by full-genome microarrays. Gene expression patterns were then compared to historical in-house data for PFOA and PFOS in addition to the experimental hypolipidemic agent, WY-14,643. While WY-14,643 altered most genes in a PPARα -dependent manner, approximately 11-24% of regulated genes in PFAA-treated mice were independent of PPARα . The possibility that PFAAs regulate gene expression through other molecular pathways was evaluated. Using data available through a microarray database, PFAA gene expression profiles were found to exhibit significant similarity to profiles from mouse tissues exposed to agonists of the constitutive activated receptor (CAR), estrogen receptor α (ERα), and PPARγ . Human PPARγ and ERα were activated by all four PFAAs intrans-activation assays from the ToxCast screening program. Predictive gene expression biomarkers showed that PFAAs activate CAR in both genotypes and cause feminization of the liver transcriptome through suppression of signal transducer and activator of transcription 5B (STAT5B). These results indicate that, in addition to activating PPARα as a primary target, PFAAs also have the potential to activate CAR, PPARγ , and ERα as well as suppress STAT5B.	2017	Rosen, Mitchell B; Das, Kaberi P; Rooney, John; Abbott, Barbara; Lau, Christopher; Corton, J Christopher	Toxicology. 2017 Jul 15;387:95-107. doi: 10.1016/j.tox.2017.05.013. Epub 2017 May 27.	28558994	PFNA	(129/Svdb)雄：野生型マウスおよびPPARαマウスおよびPPARα欠損マウス	PFHxS、PFNA、Wy14,643	不記載	経口（強制）	7日間	PFHxS：0、3、10 mg/kg/日、 PFNA：0、1、3 mg/kg/日	① 肝臓重量：PFNAばく露群では、野生型のおよび3 mg/kg/日、並びにPPARα欠損型の3 mg/kg/日で、肝臓の絶対・相対重量の増加が認められた。PFHxSばく露群では、野生型の3及び10 mg/kg/日、PPARα欠損型の10 mg/kg/日で肝臓相対重量の増加が認められた。いずれの物質もPPARα欠損型では肝臓重量増加は高用量群に限られた。WY刺激遺伝子でPPARα非依存性の遺伝子は約2%に過ぎない。 ② PFAAsのPPARα依存性および PPARα非依存性の遺伝子発現（転写活性化） ・マウス肝臓におけるPFAAsの主要な分子標的はPPARαである。しかし、PFAAsの一部はPPARα非存性遺伝子と同時にPPARα非依存性の遺伝子発現も誘発することが判明した。 ・PFHxSの低、高用用量群において、PPARα非依存性の遺伝子を最大比率で変化させた（3 mg/kgおよび10 mg/kgで24%および22%）。他のPFAAsはPPARα非依存性を10から17%の間で示した。 ③ PFAAsのCAR関連遺伝子発現： ・本研究では、フェノバルビタール（PB）にばく露した野生型マウスとCar欠損マウスの遺伝子発現プロファイルと比較した場合、PBを投与した野生型マウスの遺伝子プロファイルにのみ有意な遺伝子発現の類似性が観察された。CARの標的を正確に予測するCAR遺伝子発現バイオマーカーを用いると、4種類のPFAAs（PFHxS、PFNA、PFOA、PFOS）全てでCARの活性化が認められたが、WY（PPARα特異的）では認められなかった。 ④ PFAAsのERα関連性遺伝子発現： PFAAsを投与した野生型マウスの遺伝子プロファイルは、PPT（ERαアゴニスト）を投与した野生型マウスのプロファイルと有意な類似性を示したが、PPTを投与したERα欠損マウスのプロフィールは有意な類似性を示さず、PFAAによって刺激される遺伝子群はERα依存性の遺伝子群と重複していることが示された。 ⑤ PFAAsのPPARα以外の核内受容体の遺伝子発現影響（まとめ） ・先に定義した予測遺伝子発現バイオマーカーを用いて、PFAAが野生型マウスとPPARγ欠損マウスの両方でCARを活性化し、STAT5B（suppression of signal transducer and activator of transcription 5B）の抑制を通じて肝臓のトランスクリプトームの女性化を引き起こすことが示された。STAT5Bの抑制は、ERα依存的にPFAAsとERαアゴニストによって刺激される遺伝子群に有意な重複がみられたことから、ERαの活性化と関連していると推測される。 ・ヒトPPARγ とERαもまた、ToxCast transactivationアッセイにおいて、4種類のPFAA（PFHxS、PFNA、PFOS、PFOA）によって活性化されることがわかった。これらの結果は、PPARαの活性化に加えて、PFAAがCAR、PPARγ、ERαを含む他の核内受容体を活性化し、STAT5Bの抑制因子として機能する可能性を示している。	01：有	00：無	肝毒性機序研究	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・4種のPFAS（PFHxS、PFNA、PFOS、PFOA）は主標的であるPPARαを活性化させることに加えて、CAR、PPARγおよびERαを活性化させるとともにSTAT5Bを抑制することが示唆された。PFASはこのような核内受容体の転写調節機構を介して肝臓におけるトランスクリプトームの女性化（feminization：成長ホルモンの視床下部-下垂体-肝臓軸のかく乱により生じ、性ホルモンをかく乱すると言われる：DEHPの内分泌かく乱）を引き起こしている可能性がある。	B	A
S81	実験動物（肝毒性）	Exposure of perfluorononanoic acid suppresses the hepatic insulin signal pathway and increases serum glucose in rats.	Exposure to perfluorononanoic acid (PFNA), an increasingly persistent organic pollutant that has been detected in abiotic and biotic matrices, has been demonstrated to cause hepatotoxicity in animals. However, the effects of PFNA on hepatic glucose metabolism have not been fully characterized. In this study, male rats were exposed to 0, 0.2, 1 or 5mg/kg/d PFNA for 14 days to explore the specific effect of PFNA on hepatic glycometabolism and its underlying mechanisms. The results showed that administration of 5mg/kg/d PFNA significantly increased serum glucose and hepatic glycogen in rats. Quantitative real-time PCR analysis showed that PFNA exposure changed the expression levels of several genes related to hepatic glucose metabolism, such as the glucose-6-phosphatase (G6PC) gene and the glucose transporter 2 (GLUT2) gene, which were upregulated, and the glucokinase (GCK) gene and the phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (PI3Kca) gene, which were decreased. The protein expression levels of phospho-insulin receptor 1(IRS1), phospho-PI3K, phospho-AKT and phospho-phosphoinositide-dependent kinase 1 (PDK1) were decreased in the livers of rats that received 5mg/kg/d PFNA. The expression of phospho-glycogen synthase kinase-3 beta (GSK3β, Ser 9) was increased, which explains the augment of hepatic glycogen. Significant increases in hydrogen peroxide (H2O2O2) and malondialdehyde (MDA) were found in the livers of 5mg/kg/d PFNA-treated rats. Thus, exposure to PFNA disordered glucose metabolism via inhibiting hepatic insulin signal pathway, accelerating the output of glucose and increasingglycogen synthesis in the rat liver. Furthermore, the oxidative stress induced by PFNA may be involved in this process.	2012	Fang, Xuemei; Gao, Guizhen; Xue, Hongxu; Zhang, Xingtao; Wang, Haichao	Toxicology. 2012 Apr 11;294(2-3):109-15. doi: 10.1016/j.tox.2012.02.008. Epub 2012 Mar 1.	22387981	PFNA	雄SDラット	PFNA	97%	経口（強制）	14日間	0.2、1および5 mg/kg/日	① 血清および肝臓における生化学検査値： 0.2 mg/kg/日以上：血清HDLコレステロール減少 1 mg/kg/日以上：血清TGのコースの増加、HDL/LDL比の減少 5 mg/kg/日：血清LDLコレステロールの増加、肝グリコーゲン含量の増加、肝臓における酸化ストレス指標値（H2O2、MDA）の増加 ② 肝臓における遺伝子発現（mRNA）： 0.2 mg/kg/日以上：PI3Kcaの発現低下 5 mg/kg/日：G6PCおよびGLUT2の発現上昇、GCKの発現低下 ③ 肝臓におけるタンパク発現レベル（Western blotting） 0.2 mg/kg/日以上：p-IL S1およびp-PI3Kのタンパク発現肝臓依存的減少、p-GSK3βのタンパク発現増加 1 mg/kg/日以上：p-PDK1およびp-AKTの発現減少 ④ 結論：PFNA投与はラットにおいてグルコース代謝およびインスリン経路を抑制することに関連した遺伝子の発現を変化させるにより、血清グルコースおよび肝グリコーゲンを増加させた。すなわち、PFNAはラットに糖尿病を誘発する可能性が示唆された。しかし、PFNAのばく露は肝臓で酸化ストレスを生じ、これがインスリン経路の抑制と肝グルコース代謝のかく乱に寄与している可能性がある。	01：有	00：無	肝毒性機序研究	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・以上の結果から、PFNAへのばく露はポイインスリンシグナル経路の阻害を介してグルコース代謝を障害し、グルコースの産生を促進し、ラット肝臓でのグリコーゲン合成を増加させた。さらに、PFNAによって誘発される酸化ストレスがこのプロセスに関与している可能性がある。	B	A
S84	実験動物（肝毒性）	Exposure to perfluorononanoic acid-induced hepatic peroxisome proliferator-activated receptor α expression by releasing cytokines.	Most studies on the liver toxicity of perfluorinated compounds (PFCs) are focused on healthy individuals, whereas the effects of PFCs on individuals with diabetes mellitus have not been fully characterized. This study aimed to investigate the acute exposure of perfluorononanoic acid (PFNA) on the metabolism of lipid in the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. Male diabetic rats were orally dosed by gavage for 7 days with 0, 0.2, 1 and 5 mg/kg/day PFNA. The contents of lipid, the activities of enzyme, the expressions of protein in the liver and the serum parameters were detected. The results indicate that dose-dependent accumulation of triglyceride and total cholesterol occurred in the livers of diabetic rats after PFNA treatment. PFNA increased the activities of lipid synthetase, fatty acid synthease, glucose-6-phosphate dehydrogenase and decreased the activity of lipolytic enzyme, hepatic lipase, in the liver of diabetic rats. The changes of the isocitrate dehydrogenase, malicenzyme and lipoprotein lipase were not obvious. The expressions of protein related to lipid homeostasis, liver X receptor α and apolipoprotein E, were decreased after PFNA administration. Exposure to PFNA also increased the activity of serum alanine aminotransferase in diabetic rats. In conclusion, this study discloses that exposure to PFNA impacts on enzymes and proteins related to liver lipid metabolism and lead to obvious accumulation of lipid in the liver of diabetic rats, which may be responsible for hepatotoxicity of this compound in individuals with diabetes mellitus.	2015	Fang, Xuemei; Gao, Guizhen; Zhang, Xingtao; Wang, Haichao	Toxicol Mech Methods. 2015;25(8):622-7. doi: 10.3109/15376516.2015.1053649. Epub 2015 Jun 9.	26056853	PFNA	雄SDラット：ストレプトトシン（STZ）処置（60 mg/kg, iv）により作製した糖尿病モデルラット（6日後の血糖レベル：>11.1 mmol/L）	PFNA	97%	経口（強制）	7日間	0、0.2、1、5 mg/kg/日	① STZ誘発糖尿病ラットにおける肝臓中脂質に及ぼすPFNA投与の影響： ・STZ糖尿病ラットに対し、PFNAの1 mg/kg/日以上の投与により、肝臓中総コレステロールレベルの有意な増加（1.47および2.06倍）が認められた。最高用量の5 mg/kg/日投与群では、加えて肝臓中トリグリセリド（TG）の有意な増加（2.51倍）も認められた。 ② STZ誘発糖尿病ラットにおける肝臓脂肪酸代謝に及ぼすPFNA投与の影響： ・糖尿病ラットに対しPFNAの5 mg/kg/日以上の投与により、脂肪酸合成酵素（FAS）活性は1.53倍（p<0.05）、グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G6PD）活性は1.35倍（p<0.05）有意に上昇した。リンゴ酸酵素（ME）の活性は5mg/kg/日のPFNA投与でわずかに上昇したが、イソクエン酸脱水素酵素（ICDH）の活性は変化しなかった。 ・また、脂質分解酵素の肝リパーゼ（HL）の活性はPFNAの5 mg/kg/日投与群で3.14倍低下したが、リポタンパクリパーゼ（LPL）は変化しなかった。 ③ STZ誘発糖尿病ラットにおけるタンパク発現に及ぼすPFNA投与の影響： ・ウェスタンブロット法によるLXRα（肝X受容体α）のタンパク発現は、0.2、1および5 mg/kg/日投与群で、各々2.12倍（p<0.05）、2.15倍（p<0.01）および1.54倍（p<0.05）低下した。同様に、Apo E（アポリポタンパク質E）の発現は、各投与群において、各々2.01倍（p<0.05）、3.33倍（p<0.01）および2.96倍（p<0.01）と用量依存的に低下した。 ④ 糖尿病ラットにおける血清プロフィルに及ぼすPFNA投与の影響： ・糖尿病ラットでは、PFNA投与によって、血清TG、TCHOおよびグルコースはわずかな変化を示しただけであった。しかし、血清ALT活性は1および5 mg/kg/日投与群で1.76倍（p<0.05）および2.16倍（p<0.01）増加した。血清ASTおよびALTは僅かな増加を示しただけであった。 ⑤ 結論：糖尿病ラットにPFNAを7日間投与すると、脂質のホメオスタシスに重要な酵素の活性とタンパク質の含有量を変化させることにより、肝臓における脂質の蓄積を悪化させた。さらに、低用量のPFNAを投与すると、糖尿病ラットの肝障害が引き起こされた。本結果は、PFNAへのばく露が糖尿病患者に深刻な悪影響をもたらす可能性を示唆している。	01：有	00：無	肝毒性機序研究	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・Leonardら(2008)は、ワシントン工場でPFOAにばく露された従業員では、地域の労働者集団と比較して糖尿病の死亡リスクが2倍上昇したと報告している。同様に、Lundinら(2009)は、3Mの従業員の内部比較において、ばく露された従業員とばく露されていない従業員を比較したところ、糖尿病死亡率が過剰であることを見出した。 ・PFOAにばく露された労働者のコホート死亡率調査では、原因別死亡率が中皮腫、糖尿病、慢性腎臓病で高いことが示された（Steenland & Woskie, 2012）。Eriksenら（2013）は、糖尿病とPFCとコレステロールの関連を変化させることを報告し、糖尿病の有無によるこれらの化合物に対する感受性の違いが存在することを示唆した。 ・したがって、肝臓はPFC毒性の主要な標的臓器であることから（Tatum-Gibbs et al., 2011）、糖尿病におけるPFNAの肝毒性は正常な生体における肝毒性よりも重篤である可能性があると考えられる。本研究ではSTZ誘発糖尿病ラットにPFNAを投与し、糖尿病ラットの脂質代謝に及ぼす影響を調べるとともに、そのメカニズムを探った。	B	A
S86	実験動物（肝毒性）	Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of peroxisomal beta-oxidation in the liver of rats.	The potency of the induction of peroxisomal beta-oxidation was compared between perfluorinated fatty acids (PFCAs) with different carbon chain lengths in the liver of male and female rats. In male rats, perfluoroheptanoic acid (PFHA) has little effect, although perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA) and perfluorodecanoic acid (PFDA) potentially induced the activity. By contrast, PFHA and PFOA did not induce the activity of peroxisomal beta-oxidation in the liver of female rats while PFNA and PFDA effectively induced the activity. The induction of the activity by these PFCAs was in a dose-dependent manner, and there is a highly significant correlation between the induction and hepatic concentrations of PFCAs in the liver regardless of their carbon chain lengths. These results strongly suggest that the difference in their chemical structure is not the cause of the difference in the potency of the induction. Hepatic concentrations of PFOA and PFNA was markedly higher in male compared with female rats. Castration of male rats reduced the concentration of PFNA in the liver and treatment with testosterone entirely restored the reduction. In contrast to the results obtained from the in vivo experiments, the activity of peroxisomal beta-oxidation was induced by PFDA and PFOA to the same extent in cultured hepatocytes prepared from both male and female rats. These results, taken together, indicate that difference in accumulation between PFCAs in the liver was responsible for the different potency of the induction of peroxisomal beta-oxidation between PFCAs with different carbon chain lengths and betweensexes.	2000	Kudo, N; Bandai, N; Suzuki, E; Katakura, M; Kawashima, Y	Chem Biol Interact. 2000 Jan 15;124(2):119-32. doi: 10.1016/s0009-2797(99)00150-7.	10670823	PFHA PFNA	雄雄Wistarラット	PFHA PFOA PFNA PFDA	不記載：試薬	経口（強制）	①、②：5日間	①4物質：2.5、5、10、15、20mg/kg/日 ② PFNAおよびPFDA：20 mg/kg/日	1. 雄雄ラットの肝ペルオキシソームにおける β-酸化誘導能に及ぼすPFCAsの影響： ・長い炭素鎖を持つPFCAsの方が肝臓のペルオキシソームにおける β酸化活性の高い誘導能を示した。 ・雄ラット：C8以上のPFCAsで肝ペルオキシソームの β酸化活性の有意な上昇が示された。PFOA、PFNAおよびPFDAでは用量依存的な β-酸化活性の上昇が認められた。 ・雄ラット：C5以上のPFCAsで肝ペルオキシPFHA、PFOA、PFNA and PFDAソームの β酸化活性の有意な上昇が示された。PFNAおよびPFDAで用量依存的な β-酸化活性の上昇が認められた。 2. PFCAsの肝臓内蓄積（5日間投習内投与）： ・PFHA：雄雄とも肝臓内PFHA量は検出限界未満（< 3 μg/g肝臓）。 ・PFOA：雄は10 mg/kg/日で有意な増加を示し、10~20 mg/kg/日で反応に飽和がみられた。一方、雄はいずれの用量でも検出限界未満であった。 ・PFNA：雄では2.5 mg/kg/日以上で用量相関的な肝臓内濃度の増加が認められた。雄では5 mg/kg/日以上で増加がみられたが、雄に比べて明らかに少なかった。 ・PFDA：雄雄ともに2.5 mg/kg/日以上で用量相関的な肝臓内濃度の増加が認められた。雄雄差はなかった。 ・雄ラットの場合、炭素鎖長の長さにつれて肝臓内PFCA蓄積量の増加が示された。 3. 肝臓における酵素誘導能とPFCA濃度との関連性： ・ペルオキシソーム β-酸化活性の最大活性は雄では雄より高かったが、雄雄とも肝臓内PFCAsの蓄積量が500 nmol/g肝臓 以上で最大値に到達した。 ・ペルオキシソーム β-酸化活性と肝臓のPFCA濃度との関係では、0~500 nmol/g肝臓 の範囲では、全体で有意な相関（r= 0.850）がみられた。 ・PFNAの雄およびPFDAの雄雄ラットのデータに限定すると、ペルオキシソーム β-酸化活性とPFCAとの間にはさらに高い相関（r= 0.984）がみられた。 4. 培養肝細胞におけるPFCAsのacyl-CoAオキシダーゼの誘導： ・雄雄ラット肝から単離した肝細胞をPFOAの存在下で72時間培養した結果、ペルオキシソームの β-酸化の律速酵素であるacyl-CoAオキシダーゼの活性は濃度依存的に増加した。 ・Acyl-CoAオキシダーゼは強力なペルオキシソーム増殖物質であるWy14643で雄雄とも同程度に誘導された。。雄の肝細胞では、PFOA、PFNA、PFDAに加えて、PFHAでも acyl-CoAオキシダーゼ活性の誘導がみられたが、in vivoではPFHAによる誘導は極めて限られていた。PFOAは雄の肝細胞でも雄の肝細胞と同様にacyl-CoAオキシダーゼを誘導したが、in vivoでは雄ラットの肝臓のペルオキシソーム β-酸化を誘導することはなかった。PFDAは雄雄ラットから調製した肝細胞で同程度にacyl-CoAオキシダーゼを誘導し、雄雄ラット由来の培養肝細胞においてもPFDAとPFOAのacyl-CoAオキシダーゼ誘導能に差はなかった。 5. PFCAの蓄積によるテストステロンの役割： ・PFCAsの肝臓蓄積を制御する性ホルモンの役割を解明するため、去勢とテストステロン処置の効果を検討した。 ・去勢により雄ラットの肝臓におけるPFNAのレベルは有意に低下したが、去勢ラットの肝臓中PFNAレベルは雄ラットのそれよりも依然として高値であった。去勢したラットにテストステロンを補充投与すると、肝臓中PFNAレベルは完全に回復した。去勢ラットでみられたPFNAの肝臓中濃度（2003.9 μg (413 nmol) /g肝臓）で、ペルオキシソーム β-酸化の最大活性は十分高い濃度であった。 ・ペルオキシソーム β-酸化活性は、雄の肝臓中PFNAレベルが有意に変化していないにもかかわらず、去勢またはテストステロン処置のいずれによっても変化しなかった。雄ラットの肝臓におけるペルオキシソーム β-酸化活性は、PFNAとPFDAで処理したいずれの時点も雄ラットの肝臓よりも有意に低かった。	01：有	00：無	肝毒性機序研究	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・雄雄ラットの肝臓におけるペルオキシソーム β酸化誘導の効力を炭素鎖長の異なるペルフルオロ脂肪酸（PFCA）間で比較した。雄ラットでは、PFHAはほとんど影響を及ぼさなかったが、PFOA、PFNA、PFDAは活性を誘導する可能性がみられた。一方、PFHAとPFOAは雄ラットの肝臓でペルオキシソーム β酸化活性を誘導しなかったが、PFNAとPFDAは効率的に誘導した。これらのPFCAによる活性誘導は用量依存的で、その誘導と肝臓中PFCA濃度との間には、炭素鎖の長さと関係なく有意な高い相関が認められた。 ・以上の結果から、PFCAsの化学構造の違いが誘導能の差異の原因ではないことを強く示唆する。PFOAとPFNAの肝臓中濃度は雄ラットに比べて雌ラットで顕著に高かった。去勢した雄ラットでは肝臓中のPFNA濃度が低下し、テストステロンを投与するとその低下が完全に回復した。 ・これまでの研究により、PFOAの尿中排泄率は性ホルモンによって調節されていることが示されている。去勢した雄ラットではPFOAの排泄率が雌ラットのレベルまで上昇し、去勢ラットのテストステロン処置により、去勢の影響は元に戻った。去勢とテストステロン処置によってホルモンが欠乏された雄ラットのPFOAの肝臓中濃度は、それらの動物の尿中排泄率と一致した。PFOAに加え、PFNAの肝臓蓄積もテストステロンによる調節を受けたことから、PFNAの尿中排泄も性ホルモンによって調節されていることが示唆された。	B	A
S89	実験動物（肝毒性）	Perfluorononanoic acid disturbed the metabolism of lipid in the liver of streptozotocin-induced diabetic rats.	Most studies on the liver toxicity of perfluorinated compounds (PFCs) are focused on healthy individuals, whereas the effects of PFCs on individuals with diabetes mellitus have not been fully characterized. This study aimed to investigate the acute exposure of perfluorononanoic acid (PFNA) on the metabolism of lipid in the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. Male diabetic rats were orally dosed by gavage for 7 days with 0, 0.2, 1 and 5 mg/kg/day PFNA. The contents of lipid, the activities of enzyme, the expressions of protein in the liver and the serum parameters were detected. The results indicate that dose-dependent accumulation of triglyceride and total cholesterol occurred in the livers of diabetic rats after PFNA treatment. PFNA increased the activities of lipid synthetase, fatty acid synthease, glucose-6-phosphate dehydrogenase and decreased the activity of lipolytic enzyme, hepatic lipase, in the liver of diabetic rats. The changes of the isocitrate dehydrogenase, malicenzyme and lipoprotein lipase were not obvious. The expressions of protein related to lipid homeostasis, liver X receptor α and apolipoprotein E, were decreased after PFNA administration. Exposure to PFNA also increased the activity of serum alanine aminotransferase in diabetic rats. In conclusion, this study discloses that exposure to PFNA impacts on enzymes and proteins related to liver lipid metabolism and lead to obvious accumulation of lipid in the liver of diabetic rats, which may be responsible for hepatotoxicity of this compound in individuals with diabetes mellitus.	2015	Fang, Xuemei; Gao, Guizhen; Zhang, Xingtao; Wang, Haichao	Toxicol Mech Methods. 2015;25(8):622-7. doi: 10.3109/15376516.2015.1053649.

No.	分野（参考）	書誌情報																											
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無	PBPKモデルの構築	無処置(intact)	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク(注2)	ランク(注2)
601	実験動物（内分泌）	Exposure of Pregnant Mice to Perfluorobutanesulfonate Causes Hypothyroxinemia and Developmental Abnormalities in Female Offspring.	Perfluorobutanesulfonate (PFBS) is widely used in many industrial products. We evaluated the influence of prenatal PFBS exposure on perinatal growth and development, pubertal onset, and reproductive and thyroid endocrine system in female mice. Here, we show that when PFBS (200 and 500 mg/kg/day) was orally administered to pregnant mice (PFBS-dams) on days 1-20 of gestation; their female offspring (PFBS-offspring) exhibited decreased perinatal body weight and delayed eye opening compared with control offspring. Vaginal opening and first estrus were also significantly delayed in PFBS-offspring, and diestrus was prolonged. Ovarian and uterine size, as well as follicle and corpus luteum numbers, were reduced in adult PFBS-offspring. Furthermore, pubertal and adult PFBS-offspring exhibited decreases in serum estrogen (E2) and progesterone (P4) levels with the elevation of luteinizing hormone levels. Notably, decreases in serum total thyroxine (T4) and 3,3′,5-triiodothyronine (T3) levels were observed in fetal, pubertal, and adult PFBS-offspring in conjunction with slight increases in thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyrotropin-releasing hormone levels. In addition, PFBS-dams exhibited significant decreases in total T4 and T3 levels and free T4 levels and increases in TSH levels, but no changes in E2 and P4 levels. These results indicate that prenatal PFBS exposure (≥200 mg/kg/day) causes permanent hypothyroxinemia accompanied by deficits in perinatal growth, pubertal onset, and reproductive organ development in female mice.	2017	Feng, Xuejiao; Cao, Xinyuan; Zhao, Shashe; Wang, Xiaoli; Hua, Xu; Chen, Lin; Chen, Ling	Toxicol Sci. 2017 Feb;155(2):409-419. doi: 10.1093/toxsci/kfw219. Epub 2016 Nov 1.	27803384	PFBS	妊娠雌ICRマウス	PFBS（カリウム塩）	98%	経口	妊娠1～20日	0、50、200、500 mg/kg/日	母動物： 【妊娠20日】 50 mg/kg以上：用量相関的な血清PFBS濃度の増加 200 mg/kg以上：血清総T4・総T3・遊離T4濃度の低下、血清TSH濃度の増加（体重は影響なし） 雌児動物： 200 mg/kg以上：【生後0～60日】体重増加抑制、開眼日齢の遅延、膣開口日齢の遅延、性周期開始日齢の遅延、【生後60日の卵巣】卵巣の絶対/相対重量減少、卵胞数（原始卵胞、一次卵胞、二次卵胞、早期胞状卵胞、胞状卵胞、排卵前卵胞）の減少、黄体数の減少、子宮絶対/相対重量減少、子宮全体の切片長さの減少、子宮内腔及び子宮筋層の厚さの減少、【生後40～60日】性周期における発情休止期の日数の増加、【生後30日及び60日】血清E2レベルの増加、血清LHの増加（生後30日のみ）、血清プロジェステロンレベルの低下（生後60日のみ）、【生後1日，30日及び60日】血清総T4・総T3レベルの低下、血清TSHの増加（生後30日のみ有意増加）、視床下部のTRH mRNA発現比の増加（生後30日のみ有意増加）	00：無	01：有	NOAEL（母動物、雌児動物）＝50 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・妊娠期のマウスへのPFBS経口投与により、母体の甲状腺ホルモンへの影響（血清T4/T3の低下、TSHの上昇）が雌児動物の甲状腺ホルモンへの影響を介して、生後の成長、発育分化の抑制、血清E2・LH・P4（プロジェステロン）レベルの変動、卵巣及び子宮の発達及び機能への有害影響を示すことが確認された。この影響を生じた用量は母マウスの200 mg/k/day以上で生じ、50 mg/kg/dayでは有意な影響はみられなかった。 ・出生前のPFBSばく露（≥200 mg/kg/day）により、出生前後の成長、思春期の開始、生殖器官の発達への有害影響を伴う持続性の甲状腺機能低下症を生じた。 <コメント> ・200と500 mg/kg/日の影響レベルは同程度であり、用量反応関係は明確には示されていない。その他、非常に高用量の暴露条件のため、評価に用いる際には注意が必要だと思います。 ・200mg/day や500mg/dayはPFOSであれば明らかな致死濃度である。母体の体重変化が著しいためでも、得られた結果が母体への毒性によるintra uterine growth retardationによるものか、実際のPFBSの作用なのかは決められないと判断した。	HBGV(8) 定性的	HBGV(8) 定性的
603	実験動物（代謝）	Perfluoroalkyl sulfonates cause alkyl chain length-dependent hepatic steatosis and hypolipidemia mainly by impairing lipoprotein production in APOE*3-Leiden CETP mice	Perfluorobutane sulfonate (PFBS), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), and perfluorooctane sulfonate (PFOS) are stable perfluoroalkyl sulfonate (PFAS) surfactants, and PFHxS and PFOS are frequently detected in human biomonitoring studies. Some epidemiological studies have shown modest positive correlations of serum PFOS with non-high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol (C). This study investigated the mechanism underlying the effect of PFAS surfactants on lipoprotein metabolism. APOE*3-Leiden.CETP mice were fed a Western-type diet with PFBS, PFHxS, or PFOS (30, 6, and 3 mg/kg/day, respectively) for 4-6 weeks. Whereas PFBS modestly reduced only plasma triglycerides (TG), PFHxS and PFOS markedly reduced TG, non-HDL-C, and HDL-C. The decrease in very low-density lipoprotein (VLDL) was caused by enhanced lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG clearance and by decreased production of VLDL-TG and VLDL-apolipoprotein B. Reduced HDL production, related to decreased apolipoprotein AI synthesis, resulted in decreased HDL, PFHxS and PFOS increased liver weight and hepatic TG content. Hepatic gene expression profiling data indicated that these effects were the combined result of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and pregnane X receptor activation. In conclusion, the potency of PFAS to affect lipoprotein metabolism increased with increasing alkyl chain length. PFHxS and PFOS reduce plasma TG and total cholesterol mainly by impairing lipoprotein production, implying that the reported positive correlations of serum PFOS and non-HDL-C are associative rather than causal.	2011	Bijland, S.; Rensen, P. C. N.; Pieterman, E. J.; Maas, A. C. E.; van der Hoorn, J. W.; van Erk, M. J.; Havekes, L. M.; Willems van Dijk, K.; Chang, S. C.; Ehresman, D. J.; Butenhoff, J. L.; Princen, H. M. G.	Toxicol Sci 123: 290-303. http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfr142	21705711	PFBS	雄E3L.CETPマウス	PFBS（カリウム塩） PFHxS（カリウム塩） PFOS（カリウム塩）	PFBS：98.2% PFHxS：99.98% PFOS：87.6%	経口（Western-type diet）	4～6週間	PFBS (0.03%, ~30 mg/kg/day) PFHxS (0.006%, ~6 mg/kg/day) PFOS (0.003%, ~3 mg/kg/day)	① 血清中PFAS濃度（3回の平均値）： ・PFBS（0.03%）：32.7～37.8 μg/mL (109～126 μM) ・PFHxS (0.06%)：188.3～217.6 μg/mL (472～545 μM) ・PFOS (0.03%)： 85.6～124.7 μg/mL (172～250 μM) ② 血漿中脂質代謝： ・PFBS：血漿TGのわずかな減少 ・PFHxS、PFOS：血漿TG、non-HDL-C（コレステロール）、HDL-C、ApoAIの顕著な減少 ・VLDLの減少はリポタンパクリパーゼ存在性のVLDL-TGのクリアランスの亢進とVLDL-TGとVLDL-アポリポタンパクBの産生減少によりmain生じる。 ・HDL産生の低下はアポリポタンパクAI合成成分の減少と関連し、HDLの減少を生じる。 ③ 肝臓中脂質と脂質関連遺伝子発現の変動： ・PFHxS、PFOS：肝臓重量と肝臓TG含量を増加。 ・PFHxS、PFOS：肝臓遺伝子のプロファイルデータから、肝臓の重量とTG増加はPPARα関連遺伝子とPXR関連遺伝子の活性化によることがわかった。 ・PFHxSとPFFOSは主に肝臓におけるリポタンパク（VLDLおよびHDL）産生の阻害によって血漿TGと総コレステロールの減少を生じる。PFBSではこの影響が無視できる程度であったことから、PFASsの脂質代謝への影響はアルキル鎖の長さに依存することが示された。 ・PFASsの脂質代謝への影響は核内受容体（少なくともPPARαとPXR）の活性化を組合せた影響の結果と考えられ、PFOSとPFHxSでは二の影響は異も強いことが示された。	00：無	00：無	肝毒性機序研究	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・PFASsの肝臓における脂質蓄積は部分的に核内受容体の遺伝子変動を介したリポタンパク代謝のかく乱によること、この機構はPFASsのアルキル鎖長に依存することが示唆された。 <コメント> ・常用量の実験のため、定性的評価への活用と認識しています。 ・PFBSは30 mg/Kgと高め。PFHxSはPFOSと類似の容量（mg/Kgオーダー）。脂質代謝への影響は明らかで、少なくとも、PFHxSはPFOSと同程度の毒性があると考えて良いのではないか。	B	A
608	実験動物（免疫毒性）	Alterations of cytokines and MAPK signaling pathways are related to the immunotoxic effect of perfluorononanoic acid.	Perfluorononanoate (PFNA), a perfluorinated alkyl acid containing nine carbon chains, has been detected in abiotic and biotic matrices worldwide. Although a few studies have reported toxic effects of PFNA, little information of the mechanism has been offered. In this study, the effects of PFNA exposure on thymus and the related mechanisms were investigated. Male rats were orally dosed with 0, 1, 3, or 5 mg PFNA/kg/day for 14 days. A significant decrease of body weight and thymus weight were observed in the rats receiving 3 or 5 mg PFNA/kg/day. Histopathological examination revealed dose-dependent increases in thymocyte apoptosis. Rats receiving 3 or 5 mg PFNA/kg/day exhibited increased interleukin (IL)-1 and decreased IL-2 concentrations in sera, whereas elevated IL-4 and cortisol levels only occurred in the highest dose group. Quantitative real-time PCR indicated that expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR-alpha) was increased in the thymi of all dosed rats, and a similar trend occurred for PPAR-gamma in the two highest dose groups. The mRNA levels of c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK), nuclear factor-kappa B, p65 subunit, and inhibitory protein IkappaBalpha were unchanged; however, increased and decreased mRNA levels of p38 kinase were found in rats exposed to 3 or 5 mg PFNA/kg/day, respectively. Decreased Bcl-2 mRNA levels were observed in rats receiving 5 mg PFNA/kg/day. A significant increase in protein levels of phospho-JNK was found in all PFNA-treated rats. Phospho-p38 was significantly enhanced in 1 and 3 mg PFNA/kg/day groups, whereas phospho-IkappaBalpha remained consistent in all ratsstudied. Together, these data suggested that apart from the activation of PPARs, PFNA exposure in rats lead to the alteration of serum cytokines, which subsequently activated mitogen-activated protein kinase signaling pathways and potentially modulated the immune system. Additionally, increased serum cortisol and decreased expression of Bcl-2 in thymus likely contributed to the PFNA-induced thymocyte apoptosis.	2009	Fang, Xuemei; Feng, Yixing; Shi, Zhimin; Dai, Jiayin	Toxicol Sci. 2009 Apr;108(2):367-76. doi: 10.1093/toxsci/kfp019. Epub 2009 Feb 5.	19196829	PFNA	雄SDラット	PFNA	97%	経口（強制）	14日間	0、1、3、5 mg/kg/日	1 mg/kg/日：胸腺絶対/相対重量の増加 1 mg/kg/日以上：胸腺PPARα mRNAの発現上昇、胸腺のp-JNKタンパクの増加 1、3 mg/kg/日：胸腺のp-38タンパクの増加 3 mg/kg/日以上：体重および胸腺絶対重量の減少、血清中IL-1の増加・IL-2の減少、胸腺PPAR γ mRNAの発現上昇、胸腺p38キナーゼmRNAの変化（3 mg/kg/dayで発現上昇、5 mg/kg/dayでは逆に発現低下） 5 mg/kg/日：胸腺相対重量の減少、血清中IL-5の増加、血清コルチゾールの増加、胸腺Bcl-2の発現減少（抗アポトーシス関連遺伝子） 高用量投与群：胸腺の皮質/髄質比の減少、皮質の減少と皮質のアポトーシス性リンパ球およびアポトーシス性細胞を貪食したマクロファージの数の増加との関連 ・以上の結果から、PPARαの活性化はみてとれ、PPARのほく要にふってラットの血清サイトカインの変動がみられ、その後MAPKシグナル伝達経路の活性化と免疫系の修飾が生じることが示唆された。また、血清コルチゾールの増加と胸腺内Bcl2遺伝子の発現減少がPFNA誘発性の胸腺細胞アポトーシスに寄与した可能性が考えられた。	01：有	00：無	胸腺における免疫毒性の機序研究	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	<コメント> ・投与量は1～5 mg/Kgと動物実験としては標準的な量と考えられる。一部が濃度依存性。一部がinverted-U shapeの変化を示しているので、複数の作用機序あって、これらの変化が生じている可能性が考えられる。さらなる解析は必要ではあるが、胸腺に対する毒性は明らかにあり そうである。	A	A
611	実験動物（代謝）	Integrated proteomic and miRNA transcriptional analysis reveals the hepatotoxicity mechanism of PFNA exposure in mice.	Perfluoroalkyl chemicals (PFASs) are a class of highly stable man-made compounds, and their toxicological impacts are currently of worldwide concern. Administration of perfluorononanoic acid (PFNA), a perfluorocarboxylic acid (PFCA) with a nine carbon backbone, resulted in dose-dependent hepatomegaly in mice (0, 0.2, 1, and 5 mg/kg body weight, once a day for 14 days) and an increase in hepatic triglycerides (TG) and total cholesterol (TCHO) in the median dose group as well as serum transaminases in the high dose group. Using isobaric tags for relative and absolute quantitation (iTRAQ), we identified 108 (80 up-regulated, 28 down-regulated) and 342 hepatic proteins (179 up-regulated, 163 down-regulated) that exhibited statistically significant changes (at least a 1.2-fold alteration and P < 0.05) in the 1 and 5 mg/kg of PFNA treatment groups, respectively. Sixty-six proteins (54 up-regulated, 12 down-regulated) significantly changed in both of the two treatment groups. Among these 54 up-regulated proteins, most were proteins related to the lipid metabolism process (31 proteins). The mRNA analysis results further suggested that PFNA exposure not only resulted in a fatty acid oxidation effect but also activated mouse liver genes involved in fatty acid and cholesterol synthesis. Additionally, three (2 down-regulated, 1 up-regulated) and 30 (14 down-regulated, 16 up-regulated) microRNAs (miRNAs) exhibited at least a 2-fold alteration (P < 0.05) in the 1 and 5 mg/kg of PFNA treatment groups, respectively. Three miRNAs (up-regulated: miR-34a; down-regulated: miR-362-3p and miR-338-3p) significantly changed in bothof the two treatment groups. The repression effect of miR-34a on fucosyltransferase 8 (Fut8) and lactate dehydrogenase (Ldha) was confirmed by luciferase activity assay and Western blot analysis. The results implied that PFNA exerted a hepatic effect, at least partially, by miRNAs mediated post-translational protein repression.	2015	Wang, Jianshe; Yan, Shengmin; Zhang, Wei; Zhang, Hongxia; Dai, Jiayin	J Proteome Res. 2015 Jan 2;14(1):330-41. doi: 10.1021/pr50064 1b. Epub 2014 Sep 24.	25181679	PFNA	雄BALB/cマウス	PFNA	97%	経口（強制）	14日間	0、0.2、1、5 mg/kg/日	0.2 mg/kg/日以上：肝臓相対重量の増加 0.2、1 mg/kg/日：肝臓中TG・総コレステロール含量増加 1 mg/kg/日以上：肝臓中の64種のタンパク量の変動（増加54（うち脂質代謝過程関連：31）、減少12）、肝miRNAの変動 (miR-34aおよびmiR-18a↑、miR-342-3p ↓) 5 mg/kg/日：体重低下、血清TG・総コレステロール濃度減少、血清AST・ALT増加、肝miRNAの変動 (miR-200cおよびmiR-96↑、miR-338-3p ↓) ・肝臓のmRNA解析：脂肪酸の酸化並びに脂肪酸およびコレステロール合成に関連した遺伝子の活性化が示された。 ・肝臓で発現が増加した31のタンパクの多くはPPARαとSREBP1転写因子の標的遺伝子である。変動したタンパクのうち、PPARα標的（Acox1およびCyp4a10）およびSREBP1標的（Acls1, Hmycs2,およびME1）遺伝子は3投与群のうち1つ以上の用量、qPCRによっても遺伝子発現増加が確認された。 ・肝臓のmRNAの変動（特にmiR-32a と miR-200c は経口後タンパク発現抑制に関与の可能性）	01：有	00：無	肝毒性機序研究	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	<コメント> ・投与量は0.2, 1, 5 mg/Kgと標準的。文献608と同様に一部が inverted U shape となっている。特に5mg/Kgのみ体重が減少しており、あるシステムに対する毒性というよりは全身毒性によりて生じた変化を反映したデータの可能性がある。0.2や1 mg/Kgで生じている変化は作用点を明らかにする必要があるだろう。	A	A
625	実験動物（生殖発生毒性）	Reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in CD-1 mice.	Potassium perfluorohexanesulfonate (K(+)PFHxS) was evaluated for reproductive/developmental toxicity in CD-1 mice. Up to 3 mg/kg of K(+)PFHxS was administered (n = 30/sex/group) before mating, for at least 42days in F(0) males, and for F(0) females, through gestation and lactation. F(1) pups were directly dosed with K(+)PFHxS for 14days after weaning. There was an equivocal decrease in live litter size at 1 and 3mg/kg-d, but the pup-born-to-implant ratio was unaffected. Adaptive hepatocellular hypertrophy was observed, and in 3mg/kg-d F(0) males, it was accompanied by concomitant decreased serum cholesterol and increased alkaline phosphatase. There were no other toxicologically significant findings on reproductive parameters, hematology/clinical pathology/TSH, neurobehavioral effects, or histopathology. There were no treatment-related effects on postnatal survival, development, or onset of prepuital separation or vaginal opening in F(1) mice. Consistent with previous studies, our data suggest that the potency of PFHxS is much lower than PFOS in rodents.	2018	Chang, Sue; Butenhoff, John L; Parker, George A; Coder, Pragati S; Zitzow, Jeremiah D; Krisko, Ryan M; Björk, James A; Wallace, Kendall B; Seed, Jennifer G	Reprod Toxicol. 2018 Jun;78:150-168. doi: 10.1016/j.reprotox.2018.04.007. Epub 2018 Apr 22.	29694846	(参考) PFHxS	雌雄CD-1マウス	PFHxS（カリウム塩）	98.9%	経口（強制）	1. 生殖発生毒性試験群（30匹/性/群）：F0雄：交配14日前から授乳期間まで、F0雌：交配14日前から交配・妊娠期間を経て哺育21日まで、F1児動物：生後22日（離乳後）から14週間老動物と同用量で投与。 2. トキシコキネティクス検討群（12匹/性/群）：①計画と殺約14日間投与群（同一用量、5匹/性/群）、②雄：交配約14日間及び交配期間含め28日間、雌：交配14日前から交配、妊娠期間（妊娠18日目）と殺）（同一用量、7匹/性/群）	0、0.3、1、3 mg/kg/日	①生殖発生毒性： F0親動物（雄：42日後、雌：哺育22日）： 0.3 mg/kg/日以上：雌雄：肝臓の組織変化（細胞質のすりガラス様変化、小葉中心性肝細胞肥大） 1.0 mg/kg/日以上：雌雄：肝臓の絶対/相対重量増加、肝臓の組織変化（肝細胞の細胞質の変化、小葉中心性肝細胞肥大）、雌：同腹児数および同腹生存児数の減少（用量相関性乏しい） 3.0 mg/kg/日：雌：血清コレステロール・総ビリルビン減少、ALP活性増加、肝臓の小胞核胞胞性変化・単細胞壊死、雌：肝臓の細胞質空胞化 3.0 mg/kg/日群の肝臓における有意な遺伝子発現（mRNA：F0雄：42日、F1雄：妊娠18日、F1雌雄：生後36日）： F1児動物： 0.3 mg/kg/日以上：雌：AGDおよびAGD体重補正値の増加傾向（生物学的意義不明） 3 mg/kg/日：雌雄：肝臓相対重量増加（生後21日および36日）、雌：肝臓絶対重量増加（生後36日） ②トキシコキネティクスデータ： ・F0雄では用量および時間依存的に血清および肝臓中のPFHxS濃度の増加がみられた。F0の3.0 mg/kg/日群の雌雄間では交配約14日目では血清中濃度に雌雄差はなかったが、肝臓中濃度では雌でやや低値の傾向にあった。 ・F1では胎児期（妊娠18日）、生後4日、離乳後のいずれの時点でも用量依存的に血清および肝臓中濃度の増加がみられた。離乳時（生後21日）及び生後36日の血清及び肝臓中濃度に雌雄差はなく、21日より36日では濃度の増加がみられ、連続ばく露による体内蓄積傾向が示唆される。 ③肝臓の遺伝子変動： ・F0雄および F1雄雌：PPARα活性化（Acox1、EhhadhおよびCyp4a10）、CAR活性化（Cyp2b10）、脂肪酸代謝関連（CD36など）、F0雄および F1雄雌：PXR活性化（Cyp3a11）	01：有	01：有	NOEL= 0.3 mg/kg/日、NOAEL（親動物全身毒性/生殖発生毒性）＝1.0 mg/kg/日、NOAEL（児動物）＝3.0 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	(PFHxSは本年度調査対象外のため参考) ・著者らはNOEL/NOAELには言及していないが、3.0 mg/kg/日投与群の肝臓影響（単細胞壊死・細胞質空胞化、ALP活性増加）は過応性変化を超え、肝毒害性影響と判断した。 ・過去に実施したPFOSの毒性に比べて、本物質の毒性は明らかに低いと報告されている。本試験では、事実上生殖発生毒性はないと考えられる。 <コメント> ・(K-)PFHxs は対象外のため参考ですが、論文内で NOEL/NOAEL には言及していませんが、左欄では、NOEL 算出有りとなっているように、内容から NOEL/NOAEL が判断できるようになっています（左欄の通りで良いと思います）。F0 の肝臓への影響は生殖に影響を与えているようではありますが、litter size にばらつきがあり、この点は生殖発生毒性の可能性を考えさせるものですが、明確な用量相関があるわけではないようですので、その他の点も含めて、この実験からは 3.0 mg/kg/day までは生殖発生毒性はないと考えられると思います。 実験としては全く問題がなく、今回は被験物質が対象外ですが、参考になる文献だと思います（血清中の被験物質濃度を投与量に相関して上昇しています）。 F1 肝臓に対する RT-PCR を用いた toksicokinetics の部分は、どう評価すべきか判断できかねます。	A	A
626	実験動物（生殖発生毒性）	Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse.	Perfluorobutyrate (PFBA) is a perfluoroalkyl acid (PFAA) found in the environment. Previous studies have indicated developmental toxicity of PFAAs (perfluorooctane sulfonate [PFOS] and perfluorooctanoate [PFOA]); the current study examines that of PFBA. PFBA(NH4+) was given to timed-pregnant CD-1 mice by oral gavage daily from gestational day (GD) 1 to 17 at 35, 175, or 350 mg/kg (chosen to approximate the developmentally toxic doses of PFOA); controls received water. At GD 18, serum levels of PFBA were 3.8, 4.4, and 2.5 microg/ml, respectively, in the three treated groups. PFBA did not significantly affect maternal weight gain, number of implantations, fetal viability, fetus weight, or incidence of fetal malformations. Incidence of full-litter loss was significantly greater in the 350 mg/kg group, and maternal liver weights were significantly increased in the 175 and 350 mg/kg groups. In contrast to PFOA and PFOS, PFBA exposure during pregnancy did not adversely affect neonatal survival or postnatal growth. Liver enlargement was detected in the PFBA-exposed pups on postnatal day (PD) 1, but not by PD 10. Expression of selected hepatic genes in PFBA-exposed pups at PD 1 did not reveal any significant changes from controls. A significant delay in eye-opening in offspring was detected in all three PFBA groups, and slight delays in the onset of puberty were noted in the 175 and 350 mg/kg groups. These data suggest that exposure to PFBA during pregnancy in the mouse did not produce developmental toxicity comparable to that observed with PFOA, in part, due to rapid elimination of the chemical.	2008	Das, Kaberi P; Grey, Brian E; Zehr, Robert D; Wood, Carmen R; Butenhoff, John L; Chang, Shu-Ching; Ehresman, David J; Tan, Yu-Mei; Lau, Christopher	Toxicol Sci. 2008 Sep;105(1):173-81. doi: 10.1093/toxsci/kfn099. Epub 2008 May 28.	18511431	PFBA	妊娠雌CD-1マウス	PFBA（アンモニウム塩）	>98%	経口（強制）	妊娠1～17日	0、35、175、350 mg/kg/日（PFOA:0、1、5、10 mg/kg/日の有効量に相当）	母動物： 175 mg/kg以上：肝臓絶対/相対重量増加、（肝臓中PFBA濃度は血清中濃度より低い（肝臓に蓄積しにくい） vs PFOS、PFOAと異なる） 350 mg/kg：全児死亡産の発生頻度増加 児動物： 35 mg/kg以上：開眼日齢の遅延 175 mg/kg以上：肝臓の絶対/相対重量の増加（生後1日で有意、同10日では有意差消失）、膣開口日齢の遅延（雌児） 350 mg/kg：包皮分離日齢の遅延（雄児）	01：有	01：有	NOEL（母動物）= 35 mg/kg/日、LOEL（児動物）= 35 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	マウスの妊娠期にPFBA（C-4）をばく露した結果、わずかな影響は検出されたものの、C-8のPFOAおよびPFOSでは前に報告した顕著な発生影響（新生児の病変および死亡、生後の成長阻害）は認められなかった。PFBAはC鎖の反応が軽度であるのは本物質がより炭素鎖の長いPFAAs と比較して急速に除去排泄されることと効力が低いことで説明が可能と考えられる。 In summary, results from the current study suggest that exposure to the C-4 chemical PFBA during pregnancy in the mouse did not recapitulate the profound adverse developmental effects previously reported with the C-8 chemicals PFOA and PFOS (neonatal morbidity and mortality, and postnatal growth deficits), although some subtler effects were still detectable. The milder responses of PFBA are likely accounted for by the rapid elimination of the chemical as well as its lower potency compared with the PFAAs with longer carbon chains. <コメント> ・PFBA の 0、35、175、350 mg/kg/day を妊娠 CD-1 mice に投与していますが、350mg/kg/day の GD18 の血清 PFBA level が低容量群より低くなっている（肝臓でも）点、35mg/kg 群で full-litter loss が有意に上昇している（29.6% まで上昇）点が気になりますが、毒奇形性は認められていないようです。 投与群では眼瞼開裂、膣開口、包皮分離などの遅延が認められていますが、重要度が高いかどうかは判断が難しいです。 C-4 の方が C-8 より排泄が早いことにより他の PFAS との毒性影響の違いが出たかどうかは ADME のデータによると思いますが、生殖発生試験としてはよくデザインされた重要な論文だと思います。 また、左欄の記述も問題ないと思います。	HBGV(2) 定性的	HBGV(2) 定性的
628	実験動物（生殖発生毒性）	A two-generation oral gavage reproduction study with potassium perfluorobutanesulfonate (K+PFBS) in Sprague Dawley rats.	Perfluorobutanesulfonate (PFBS) is a surfactant and degradation product of substances based on perfluorobutanesulfonyl fluoride. A two-generation reproductive rat study has been conducted with potassium PFBS (K(+)PFBS). Parental-generation (P) rats were dosed orally by gavage with 0, 30, 100, 300 and 1000mg K(+)PFBS/kg/day for 10 weeks prior to and through mating (males and females), as well as during gestation and lactation (females only). First generation (F1) pups were dosed similarly, beginning at weaning. Second generation (F2) pups were not directly dosed but potentially exposed to PFBS through placental transfer and nursing, and the study was terminated 3 weeks after their birth. Endpoints evaluated include body weight, food consumption, clinical signs, estrus cycling, sperm quality, pregnancy, natural delivery, litter outcomes, and developmental landmarks. The no-observable-adverse effect dose level (NOAEL) in the parental generations (P and F1) was 100mg/kg/day. In the 300 and 1000mg/kg/day dose group rats, there were (1) increased liver weight (absolute or relative) and corresponding increased incidence of adaptive hepatocellular hypertrophy (male only) and (2) increased incidence of minimal to mild microscopic findings in the medulla and papilla of the kidneys (male and female). There were no K(+)PFBS treatment-related effects on fertility or reproduction among the P or the F1 rats. There were no microscopic changes in male or female reproductive organs, and no biologically relevant effects on sperm parameters, mating, estrous cycles, pregnancy, and natural delivery in the P- ofF1-generations. There were no K(+)PFBS treatment-related effects on survival of pups in the two-generation study. Litter size and average pup birth weight per litter were not statistically significantly different from controls in any dose group. In the F1-generation, terminal body weight was reduced in males at 1000mg/kg/day. Preputial separation was slightly delayed (approximately 2 days) at this dose, a finding consistent with the body weight reduction. Essentially no effects were observed in the F1 females. F2 pups had normal body weights. The reproductive NOAEL was >1000mg/kg/day in both generations.	2009	Lieder, Paul H; York, Raymond G; Hakes, Daniel C; Chang, Shu-Ching; Butenhoff, John L	Toxicology. 2009 May 2;259(1-2):33-45. doi: 10.1016/j.tox.2009.01.027. Epub 2009 Feb 11.	19428941	PFBS	雌雄SDラット	PFBS（カリウム塩）	97.90%	経口（強制）	P：交配70日前から雌は交配終了後まで、雄は妊娠、分娩を経てF1離乳前まで、F1：離乳後（LD22日）から雌は交配終了後まで、雄は妊娠、分娩を経てF2離乳（LD22）まで	0、30、100、300、1,000 mg/kg/日	親動物： 300 mg/kg/日以上：P雌：絶対/相対肝重量増加、肝細胞肥大（軽微～軽度）、腎乳頭上皮および尿細管/腎管の過形成、P雄：腎乳頭上皮および尿細管/腎管の過形成、間質性腎乳頭浮腫、F1雄：肝細胞肥大（P雄より軽度）、腎乳頭上皮および尿細管/腎管の過形成、F1雌：腎乳頭上皮および尿細管/腎管の過形成、間質性腎乳頭浮腫 1,000 mg/kg/日：F1雄：刷毛前最終体重低値、肝臓相対重量増加、間質性腎乳頭硬死 児動物： 1,000 mg/kg/日：F1雄：包皮分離日齢の遅延（包皮分離日の平均体重の低値傾向）	01：有	01：有	NOAEL（親動物全身毒性）：P及びF1雄雌：いずれも100 mg/kg/日 NOAEL（親動物生殖毒性）：P及びF1雄雌：いずれも＞1,000 mg/kg/日 NOAEL（児の発生毒性）：F1雄：300 mg/kg/日、F1雌及びF2雄雌：＞1,000 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFBSのラットを用いた強制経口投与による生殖発生毒性試験において、一般毒性影響としてはP及びF1雄には肝臓（肝細胞肥大、重量増加（P のみ））及び腎臓（腎乳頭上皮および尿細管/腎管の過形成）への影響が300 mg/kg/日以上でみられ、1,000 mg/kg/日のF1雄には最終体重の低値も認められた。P および F1雌には300 mg/kg/日以上の群に腎臓の組織変化（腎乳頭上皮および尿細管/腎管の過形成、間質性腎乳頭浮腫）がみられたが、肝臓影響はみられなかった。以上、P および F1の雌雄ともNOAEL（親動物全身毒性）は100 mg/kg/日と判断された。 ・P および F1雄雌ともに生殖能、性機能パラメータに有意な変化は認められず、NOAEL（生殖毒性）は1,000 mg/kg/日と判断された。 ・児動物の発生/発達毒性に関しては、F1雄の1,000 mg/kg/日投与群で包皮分離日齢の遅延と包皮分離日齢での体重低値傾向がみられ、NOAEL（発達毒性）はF1雄では300 mg/kg/日、F1雌及びF2雄雌は1,000 mg/kg/日超と判断された。 ・PFBSは雌雄親動物に全身影響がみられる1,000 mg/kg/日までの用量において明らかな生殖発生影響は検出されなかった。唯一、1,000 mg/kg/日投与群のF1雄児動物に性成熟遅延（包皮分離遅延）が示唆された。C9-PFASのPFOS、PFOAと比較して、本物質の生殖発生影響のポテンシャルは低いことが示された。 <コメント> ・K-PFBS の 0、30、100、300、1,000 mg/kg/day を妊娠 SD rats に経口投与した二世代繁殖・生殖発生毒性試験で、重要な論文だと思います。 基本的に左欄の記載で問題ないと思います。 雄 P世代の 1000mg/kg 投与群で精巣精子数が有意に低下、F1 雄で包皮分離の有意な遅れが見られていますが、生殖（繁殖）機能には問題はないようです。これも含めて、P、F1 世代共にPFBS の生殖発生毒性はほぼないと考えられると思います。 この試験でも F1 の肝重量に影響が出ているようですが、現時点でこの意味するものは私にはわかりません。 いずれにせよ、試験デザインもしっかしてており、非常に有用な論文であると思います。	HBGV(2) 定性的	HBGV(2) 定性的

No.	分野（参考）	書誌情報																										
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の設定有無		PBPKモデルの構築	無処置(intact)	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク(注1)	ランク(注2)
629	実験動物（生殖発生毒性）	Evaluation of Maternal, Embryo, and Placental Effects in CD-1 Mice following Gestational Exposure to Perfluorooctanoic Acid (PFOA) or Hexafluoropropylene Oxide Dimer Acid (HFPO-DA or GenX)	BACKGROUND: Perfluorooctanoic acid (PFOA) is a poly- and perfluoroalkyl substance (PFAS) associated with adverse pregnancy outcomes in mice and humans, but little is known regarding one of its replacements, hexafluoropropylene oxide dimer acid (HFPO-DA, referred to here as GenX), both of which have been reported as contaminants in drinking water.OBJECTIVES:We compared the toxicity of PFOA and GenX in pregnant mice and their developing embryo-placenta units, with a specific focus on the placenta as a hypothesized target.METHODS: Pregnant CD-1 mice were exposed daily to PFOA (0, 1, or) or GenX (0, 2, or) via oral gavage from embryonic day (E) 1.5 to 11.5 or 17.5 to evaluate exposure effects on the dam and embryo-placenta unit. Gestational weight gain (GWG), maternal clinical chemistry, maternal liver histopathology, placental histopathology, embryo weight, placental weight, internal chemical dosimetry, and placental thyroid hormone levels were determined.RESULTS: Exposure to GenX or PFOA resulted in increased GWG, with increase in weight most prominent and of shortest latency with GenX exposure. Embryo weight was significantly lower after exposure to PFOA (9.4% decrease relative to controls). Effect sizes were similar for higher doses (PFOA and GenX) andlower doses (PFOA and GenX), including higher maternal liver weights, changes in liver histopathology, higher placental weights and embryo-placenta weight ratios, and greater incidence of placental abnormalities relative to controls. Histopathological features in placentas suggested that PFOA and GenX may exhibit divergent mechanisms of toxicity in the embryo-placenta unit, whereas PFOA- and GenX-exposed livers shared a similar constellation of adverse pathological features.CONCLUSIONS: Gestational exposure to GenX recapitulated many documented effects of PFOA in CD-1 mice, regardless of its much shorter reported half-life; however, adverse effects toward the placenta appear to have compound-specific signatures. https://doi.org/10.1289/EHP6233.	2020	Blake, B. E.; Cope, H. A.; Hall, S. M.; Keys, R. D.; Mahler, B. W.; Mccord, J.; Scott, B.; Stapleton, H. M.; Strynar, M. J.; Elmore, S. A.; Fenton, S. E.	Environmental Health Perspectives 128(2):027006. doi:10.1289/EHP6233.	32074459	HFPO-DA（GenX）	雌雄CD-1マウス	PFOA（アンモニウム塩） GenX（HFPO-DA）（アンモニウム塩）	GenX, PFOA：不記載	経口（強制）	胎児目前11.5およびE17.5日（E 11.5およびE 17.5） 父親後の胚性幹細胞 を "E 0.5"と定義。	PFOA：1、5 mg/kg/日 GenX：2、10 mg/kg/日	1. HFPO-DA（GenX）： 母動物： 2 mg/kg/日以上：肝臓の絶対/相対重量増加（胎児目前11.5およびE17.5日）、胎盤の病変（主にラビリンスの萎縮） 10 mg/kg/日：体重増加量（E 0.5～E 11.5）の有意な増加、間質の絶対/相対重量増加（胎児目前11.5およびE17.5日）、胎盤重量の増加（E 17.5日、15.5 mg）、胎児/胎盤重量比の減少、胎盤T4濃度の増加、胎盤の病変（罹患ラビリンス、E 17.5では異常のない胎盤の頻度は有意に減少（17%）） 2. PFOA 1 mg/kg/日以上：肝臓の絶対/相対重量増加（胎児目前11.5日）、肝臓相対重量の増加（胎児目前17.5日） 5 mg/kg/日: 体重増加量（E 0.5～E 11.5）の有意な増加、肝臓絶対重量増加（胎児目前17.5日）、胎盤重量の増加（E 17.5日、22 mg）、胎児/胎盤重量比の減少、胎盤の病変（主にラビリンスのうっ血、E 17.5では異常のない胎盤の頻度は有意に減少（32%）） 3. 両物質の相違点： ・GenX とPFOA の肝臓への影響には明瞭な差はないが、胎盤への影響は異なるようである。胎児期の胎盤の病変が異なり（高用量群において、GenXはラビリンスの萎縮（低用量から）が高頻度 vs PFOAではラビリンスのうっ血が高頻度にみられる）、GenXでは胎盤における T4の増加がみられた。 ・GenX はPFOA より排出半減期が短いにもかかわらず、PFOAで報告されている影響がみられた。ただし、胎盤への影響は異なるようである。	01：有	00：無	–	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・胎盤への影響に着目した研究は少ない。 ・PFOAが胎児の成長に及ぼす影響についてのメカニズムは不明であるが、胎盤が標的臓器として疑われている。胎盤は胎児の成長および発達に重要であり、胎盤の発達や機能のかく乱は母体および胎児の健康を有害な結果に導くおそれがある。 <コメント> ・Abst では検討できなかったが、PFOA も GenX も投与群として2 容量設定されている。ただし、連日投与ではなく、胎齢（＝妊娠）1.5、11.5、17.5 日の 3 回投与。 初回評価では "A" としたが、"B" でも良いかもしれない（諫田先生は "B" としているので、その場合は、この論文は残らないかもしれない）。ただし、GenX の生殖発生毒性試験は多くないようである。胎盤への影響を検討している点で有用であろう（胎盤が target tissue であると疑っているようである）。	B	A
630	実験動物（生殖発生毒性）	Hexafluoropropylene oxide-dimer acid (HFPO-DA or GenX) alters maternal and fetal glucose and lipid metabolism and produces neonatal mortality, low birthweight, and hepatomegaly in the Sprague-Dawley rat.	Hexafluoropropylene oxide dimer acid (HFPO-DA or GenX) is an industrial replacement for the straight-chain perfluoroalkyl substance (PFAS), perfluorooctanoic acid (PFOA). Previously we reported material, fetal, and postnatal effects from gestation day (GD) 14-18 oral dosing in Sprague-Dawley rats. Here, we further evaluated the perinatal toxicity of HFPO-DA by orally dosing rat dams with 1-125 mg/kg/d (n = 4 litters per dose) from GD16-20 and with 10-250 mg/kg/d (n = 5) from GD8 - postnatal day (PND) 2. Effects of GD16-20 dosing were similar to those previously reported for GD14-18 dosing and included increased maternal liver weight, altered maternal serum lipid and thyroid hormone concentrations, and altered expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) pathway genes in maternal and fetal livers. Dosing from GD8-PND2 produced similar effects as well as dose-responsive decreased pup birth weight (≥30 mg/kg), increased neonatal mortality (≥ 62.5 mg/kg), and increased pup liver weight (≥10 mg/kg). Histopathological evaluation of newborn pup livers indicated a marked reduction in glycogen stores and pups were hypoglycemic at birth. Quantitative gene expression analyses of F1 livers revealed significant alterations in genes related to glucose metabolism at birth and on GD20. Maternal serum and liver HFPO-DA concentrations were similar between dosing intervals, indicating rapid clearance, however dams dosed GD8 - PND2 had greater liver weight and gestational weight gain effects at lower doses than GD16-20 dosing, indicating the importance of exposure duration. Comparison of neonatal mortality dose-response curves between HFPO-DA and previously published perfluorooctane sulfonate (PFOS) data indicated that, based on serum concentration, the potency of these two PFAS are similar in the rat. Overall, HFPO-DA is a developmental toxicant in the rat and the spectrum of adverse effects is consistent with prior PFAS toxicity evaluations, such as PFOS and PFOA.	2021	Conley, Justin M; Lambright, Christy S; Evans, Nicola; McCord, James; Strynar, Mark J; Hill, Donna; Medlock-Kakaley, Elizabeth; Wilson, Vickie S; Gray, L Earl Jr	Environ Int. 2021 Jan;146:106204. doi: 10.1016/j.envint.2020.106204. Epub 2020 Oct 27.	33126064	HFPO-DA（GenX）	妊娠雌ラット	GenX（HFPO-DA）（アンモニウム塩）	GenX：100%	経口（強制）	① 妊娠8日～生後（分娩後）2日 ② 妊娠17日～妊娠21日	① 0、10、30、62.5、125、250 mg/kg/日 ② 0、1、3、10、30、62.5、125 mg/kg/日	① GD8-PND2投与試験： 母動物：10 mg/kg/日以上：肝臓絶対重量の増加、血清AST活性の増加、30 mg/kg/日以上：肝臓絶対重量の増加、62.5 mg/kg/日以上：血清総T3・総T4の減少、125 mg/kg/日以上：体重および体重増加量の減少、血清TG増加、250 mg/kg/日：血清ALBの減少 出生児（生後2日で上昇）：10 mg/kg/日以上：肝臓相対重量の増加、肝グリコーゲン蓄積の減少、30 mg/kg/日以上：出生時体重の減少、血清ASTの増加（PND2）、62.5 mg/kg/日以上：生存率の低下、血清グルコースの減少（PND0）、62.5および250 mg/kg/日：血清ALBの減少（PND0）、125 mg/kg/日以上：血清コレステロール減少（PND0, PND2）、TG減少（PND0）、グルコースの減少（PND2） ② GD17-GD21投与試験： 母動物：3 mg/kg/日：血清ALB減少、10 mg/kg/日以上：血清TG減少、30 mg/kg/日以上：肝臓相対重量の増加、血清総T3・総T4・ALBの減少、125 mg/kg/日：追加影響なし 胎児：125 mg/kg/日まで影響なし ③ 肝臓の遺伝子発現プロファイル： ・母動物（GD21）、胎児（GD21）および新生児（PND 0）の肝臓における遺伝子発現をRT-qPCR法にて調べた。 ・胎児（GD21）の肝臓でグルコース代謝に関連した5遺伝子（Pck1↑, Pdk4↑, Ugp2↓, G6pc↓, Pdp2↑）の発現変動を認めた（G6pc: ≥ 3mg/kg/日、その他：≥ 10 mg/kg/日）。この他、PPARシグナル伝達経路遺伝子28遺伝子の変動を認めたが、先行研究（N0. 631）のGD18での発現遺伝子よりも有意に大きな発現変動がみられた（インターバル効果）のは16遺伝子であった。 ・新生児（PND0）の肝臓ではグルコース代謝に関連した発現上昇した13遺伝子と発現低下した5遺伝子を検出し、うち11遺伝子が全母数（≥ 3 mg/kg/日）で認められた（胎児肝との比較：Pdk4↑, Ugp2↓, Pck1→, G6pc→）。この他、糖代謝関連遺伝子の変動と、胎児と同様、PPARシグナル伝達経路遺伝子について、発現上昇21遺伝子と発現低下8遺伝子を認めた。 ・母動物（GD21）の肝臓では、胎児と同様に、また先行研究（No. 631）のGD18で発現変動が認められたPPARシグナル伝達経路関連の19遺伝子に発現上昇を認めた。うち、7遺伝子（Acox1, Ehhadh, Fabp1, Fabp3, Hmgcs2, Rxrg, Slc22a5）はGD18よりも有意に大きな発現上昇がみられた（インターバル効果）。 ③ 血清および肝臓中GenX濃度： ・GD17-GD21に投与した母動物とGD8－PND2に投与した母動物の血清および肝臓中のGenX濃度はいずれも用量に依存して同様の増加を示した。 2 つの異なる投与期間での同一用量群間では、血清、肝臓中GenX濃度に差はない。このことから、ばく露期間が長くなっても体内蓄積に向かわないことが示唆される。 ・一方、異なる2つの投与期間について同一用量では、影響（妊娠期体重増加量の減少および肝臓相対重量の増加）は投与期間が長い（GD8－PND2）試験の方が大きな影響が認められる。すなわち、ばく露期間の重要性が示唆される。	01：有	00：無	–	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・N0. 630の先行研究と比較して、①の妊娠投与試験では、新生児には胎盤の変動に加え、糖代謝への影響（血清グルコースの低下と肝グリコーゲンの減少）が認められており、低血糖状態にあることが示される。新生児の肝臓に糖代謝・糖新生系の遺伝子発現変動がみられることと関連している。	A	B
631	実験動物（生殖発生毒性）	Adverse Maternal, Fetal, and Postnatal Effects of Hexafluoropropylene Oxide Dimer Acid (GenX) from Oral Gestational Exposure in Sprague-Dawley Rats.	BACKGROUND: Hexafluoropropylene oxide dimer acid ((HFPO-DA), GenX) is a member of the per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) chemical class, and elevated levels of HFPO-DA have been detected in surface water, air, and treated drinking water in the United States and Europe. OBJECTIVES: We aimed to characterize the potential maternal and postnatal toxicities of oral HFPO-DA in rats during sexual differentiation. Given that some PFAS activate peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), we sought to assess whether HFPO-DA effects androgen-dependent development or interferes with estrogen, androgen, or glucocorticoid receptor activity. METHODS: Steroid receptor activity was assessed with a suite of in vitro transactivation assays, and Sprague-Dawley rats were used to assess maternal, fetal, and postnatal effects of HFPO-DA exposure. Dams were dosed daily via oral gavage during male reproductive development (gestation days 14-18). We evaluated fetal testes, maternal and fetal livers, maternal serum clinical chemistry, and reproductive development of F1 animals. RESULTS: HFPO-DA exposure resulted in negligible in vitro receptor activity and did not impact testosterone production or expression of genes key to male reproduction development in the fetal testis; however, in vivo exposure during gestation resulted in higher maternal liver weights ([Formula: see text]), lower maternal serum thyroid hormone and lipid profiles ([Formula: see text]), and up-regulated gene expression related to PPAR signaling pathways in maternal and fetal livers ([Formula: see text]). Further, the pilot postnatal study indicated lower femalebody weight and lower weights of male reproductive tissues in F1 animals. CONCLUSIONS: HFPO-DA exposure produced multiple effects that were similar to prior toxicity evaluations on PFAS, such as perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA), but seen as the result of higher oral doses. The mean dam serum concentration from the lowest dose group was 4-fold greater than the maximum serum concentration detected in a worker in an HFPO-DA manufacturing facility. Research is needed to examine the mechanisms and downstream events linked to the adverse effects of PFAS as are mixture-based studies evaluating multiple PFAS. https://doi.org/10.1289/EHP4372.	2019	Conley, Justin M; Lambright, Christy S; Evans, Nicola; Strynar, Mark J; McCord, James; McIntyre, Bryan S; Travlos, Gregory S; Cardon, Mary C; Medlock-Kakaley, Elizabeth; Hartig, Phillip C; Wilson, Vickie S; Gray, L Earl Jr	Environ Health Perspect. 2019 Mar;127(3):3700 8. doi: 10.1289/EHP4372.	30920876	HFPO-DA（GenX）	妊娠雌ラット	GenX（HFPO-DA）（アンモニウム塩）	GenX：100%	経口（強制）	①～③：妊娠14～18日	①：0、62.5、125、250、500 mg/kg/日 ②、③：0、1、3、10、30 mg/kg/日 以上の①～③を併せて データの解析を行った。	1. in vivo生殖発生毒性 母動物： 30 mg/kg/日以上：血清T3減少 62.5 mg/kg/日以上：肝臓重量増加 125 mg/kg/日以上：血清T4、LDLの減少 250 mg/kg/日以上：体重増加抑制、血清コレステロール、HDLの減少 500 mg/kg/日：血清トリグリセリド減少 ・胎児と共通した遺伝子発現上昇：計16遺伝子【脂肪酸代謝（Acaa2, Acadl, Acadm, Acox1, Acsl3, Cpt1b, Cpt2, Ehhadh, Fads2, Fabp1, Hmgcs2,およびScd1）、脂肪生成(Ech1)、PPAR転写因子(Rxrg)、PPARリガンドトランスポーター(Slc22a5,Slc27a2)】 ・上記のうち、1遺伝子（Ech1）以外、母体の肝臓での遺伝子発現の上昇レベルは胎児の遺伝子発現レベルより低かった。 胎児： 1 mg/kg/日以上：胎児肝の遺伝子発現上昇（脂肪酸代謝関連: Acox1, Cpt8b, 脂質輸送関連: Angptl4） ～高用量：PPARシグナル伝達経路アレイで全体で28遺伝子が発現上昇、うち16遺伝子（上記）が母動物と共通 ・生存胎児数、胚/胎児吸収、胎児体重、胎児の精巣においてテストステロン産生能には影響なし 出生児： ・母体数が3匹から2匹に減したため、データの信頼性は疑問。 ・対照群と125 mg/kg/日投与群において、腹当たりの生存児数、生後の性成熟までの各測定項目の平均値には影響なし。児動物の評価では雄児の体重の低値と成長遅延傾向、離乳後の成熟では別傾向、雄に精巣および精巣上体重量の低値がみられた（腹および個体ベース）が、雄には影響はみられなかった。 2. In vitro核内受容体転写活性化： ・エストロジェン（ER）活性（アゴニスト・アンタゴニスト）：影響なし（100 μM－10 μM） ・アンドロジェン（AR）、グルココルチコイド受容体（GR）アゴニスト作用：影響なし（100 μM－100 μM）、軽度のGRアンタゴニスト作用・中程度のARアンタゴニスト作用（100 μM：細胞毒性濃度（300 μM）に近い）	01：有	00：無	–	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・GenXの妊娠期ばく露によって、PFOS、PFOAなど他のPFASsの高用量で見られた影響と同様の複数の影響が認められた。 <コメント> ・N0. 630 と同一著者が、生殖発生毒性試験として先に行なった試験である。 投与群は多く設定されており、各群 3 匹と n 数が少なく、投与期間も短めである。母子共に肝臓に焦点を絞りすぎており、毒性発現機序を考えるとでは参考にせりそうであるが、生殖発生毒性試験そのものとしての評価は "B" とする考えに変化はない。	A	B
632	実験動物（生殖発生毒性）	Developmental toxicity of perfluorononanoic acid in mice.	Perfluorononanoic acid (PFNA) is a ubiquitous and persistent environmental contaminant. Although its levels in the environment and in humans are lower than those of perfluorooctane sulfonate (PFOS) or perfluorooctanoic acid (PFOA), a steady trend of increases in the general population in recent years has drawn considerable interest and concern. Previous studies with PFOS and PFOA have indicated developmental toxicity in laboratory rodent models. The current study extends the evaluation of these adverse outcomes to PFNA in mice. PFNA was given to timed-pregnant CD-1 mice by oral gavage daily on gestational day 1-17 at 1, 3, 5 or 10mg/kg; controls received water vehicle. Dams given 10mg/kg PFNA could not carry their pregnancy successfully and effects of this dose group were not followed. Similar to PFOS and PFOA, PFNA at 5mg/kg or lower doses produced hepatomegaly in the pregnant dams, but did not affect the number of implantations, fetal viability, or fetal weight. Mouse pups were born alive and postnatal survival in the 1 and 3mg/kg PFNA groups was not different from that in controls. In contrast, although most of the pups were also born alive in the 5mg/kg PFNA group, 80% of these neonates died in the first 10 days of life. The pattern of PFNA-induced neonatal death differed somewhat from those elicited by PFOS or PFOA. A majority of the PFNA-exposed pups survived a few days longer after birth than those exposed to PFOS or PFOA, which typically died within the first 2 days of postnatal life. Surviving neonates exposed to PFNA exhibited dose-dependent delays in eye opening and onset of puberty. In addition, increasedliver weight seen in PFNA-exposed offspring persisted into adulthood and was likely related to the persistence of the chemical in the tissue. Evaluation of gene expression in fetal and neonatal livers revealed robust activation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR α) target genes by PFNA that resembled the responses of PFOA. Our results indicate that developmental toxicity of PFNA in mice is comparable to that of PFOS and PFOA, and that these adverse effects are likely common to perfluoroalkyl acids that persist in the body.	2015	Das, Kaberi P; Grey, Brian E; Rosen, Mitchell B; Wood, Carmen R; Tatum-Gibbs, Katoria R; Zehr, R Daniel; Strynar, Mark J; Lindstrom, Andrew B; Lau, Christopher	Reprod Toxicol. 2015 Jan;51:133-44. doi: 10.1016/j.reprotox.2014.12.012. Epub 2014 Dec 25.	25543169	PFNA	妊娠雌CD-1マウス	PFNA	97%	経口（強制）	妊娠1～17日	0、1、3、5、10 mg/kg/日	母動物： 1、3、5 mg/kg/日：絶対/相対肝臓重量の用量依存的な増加、血清及び肝臓中PFNA濃度の用量依存的な増加（妊娠後、非妊娠後、哺育終了後） 10 mg/kg/日：体重増加抑制、全腹（7/7）で全胚死亡 胎児： 1、3、5 mg/kg/日：肝臓中PFNA濃度の用量依存的な増加、肝臓相対重量増加、肝臓のPPARα活性化関連遺伝子（Acox1など）の発現上昇 出生児： 1、3、5 mg/kg/日：肝臓相対重量増加、肝臓のPPARα活性化関連遺伝子（Acox1など）の発現上昇（PND42まで、一部PND70でも発現上昇） 3、5 mg/kg/日：体重増加抑制（PND1-24）、開眼・包皮分離の遅延（用量依存的、2および5日）、腟開口遅延（用量依存的、3および7日） 5 mg/kg/日：生後死亡率増加（80%、生後10日以内） 10 mg/kg/日：出生児なし	01：有	01：有	最小BMDL:および BMDL5：0.24および 0.19 mg/kg（出生児：生後1日の肝臓相対重量の増加）	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・妊娠マウスを用いた強制経口投与（妊娠1～17日）による発生毒性試験において、母動物では1～5 mg/kg/日投与群で用量依存的な肝臓の絶対/相対重量増加、10 mg/kl/日で体重増加抑制が認められた。5 mg/kg/日以下の投与群の母動物には妊娠、分娩に異常はなく、臨床徴、生存胎児数、胎児体重に変化はみられなかった（胎児のみ臓、骨格検査でも異常なし）。一方、10 mg/kg/日投与群の母動物では全例（7/7例）に全胚吸収が認められた。 ・1～5 mg/kg/日投与群の母動物には血清及び肝臓中PFNA濃度の用量依存的な増加が妊娠17日及び分娩後28日に認められた。これらの群の胎児においても肝臓中PFNA濃度も用量依存的な増加を示したが、全体的に母動物の肝臓中濃度に比べてレベルは低かった。また、投与群の胎児には肝臓相対重量の増加とともに肝臓PPARα活性化関連遺伝子（Acox1など）の発現上昇も認められた。 ・投与群の出生児には5 mg/kg/日群で生後の早に早期死が認められ、生後2日以降10日までに死亡が多発し、離乳まで生存した動物は20%に過ぎなかった。また、1～5 mg/kg/日群で肝臓相対重量増加、3及び5 mg/kg/日で体重増加抑制、開眼日数、性成熟（包皮分離・腟開口）日数の遅延が認められ、雌用量群でも生後の発育分化に有害影響がみられた。さらに、1 mg/kg/日群から肝臓PPARα活性化関連遺伝子（Acox1など）の発現上昇が慢性生後42日目まで持続的にみられた。 ・母動物、胎児、出生児のいずれも無毒用量0.1 mg/kg/日から影響が認められたため、用量相関性を示したいくつかの指標についてベンチマークドーズ解析が行われ、BMDL及び BMDL5が算出された。母動物、胎児、出生児のいずれも肝臓重量に対する BMDL値が一貫して最も低い値を示した。本物質（PFNA：C-9）のマウス発生毒性試験結果は著名なかに実施したPFOA、PFOS（C8-PFAS）の結果（【50】、【60】）と類似しており、これらの長鎖PFASでは体内に長く残留することが発生毒性が強く発現する要因と考えられた。 <コメント> ・PFNA の、0、1、3、5、10 mg/kg/day を妊娠 CD-1 mice の妊娠 1-17 日に経口投与した生殖発生毒性試験。母動物数は試験項目ごとにばら	B	B
636	実験動物（生殖発生毒性）	Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats.	This study evaluates the potential reproductive and developmental toxicity of perfluorohexanesulfonate (PFHxS), a surfactant found in sera of the general population. In a modified OECD 422 guideline-based design, 15 rats per sex and treatment group (control, 0.3, 1, 3, and 10mg/kg-d) were dosed by gavage with potassium PFHxS (K(+)PFHxS) or vehicle (0.5% carboxymethylcellulose) 14 days prior to cohabitation, during cohabitation, and until the day before sacrifice (21 days of lactation or presumed gestation day 25 (if not pregnant) for females and minimum of 42 days of treatment for males). Offspring were not dosed by gavage but were exposed by placental transfer in utero and potentially exposed via milk. Evaluations were made for reproductive success, clinical signs, body weight, food consumption, estrous cycling, neurobehavioral effects, gross and microscopic anatomy of selected organs, sperm, hematology, clinical pathology, and concentration of PFHxS in serum and liver. Additional three rats per sex per group were added to obtain sera and liver samples for PFHxS concentration determinations during the study. No reproductive or developmental effects were observed. There were no treatment-related effects in dams or offspring. K(+)PFHxS-induced effects noted in parental males included: (1) at all doses, reductions in serum total cholesterol; (2) at 0.3, 3, and 10mg/kg-d, decreased prothrombin time; (3) at 3 and 10mg/kg-d, increased liver-to-body weight and liver-to-brain weight ratios, centrilobular hepatocellular hypertrophy, hyperplasia of thyroid follicular cells, and decreased hematocrit; (4) at 10mg/kg-d, decreased triglycerides and increased albumin, BUN, ALP, Ca(2+), and A/G ratio. Serum and liver concentrations of PFHxS are reported for parents, fetuses, and pups. PFHxS was not a reproductive or developmental toxicant under study conditions.	2009	Butenhoff J.L., Chang S.-C., Ehresman D. J., York R.G.	Reproductive Toxicology 27 pp 331-341	19429404	PFHxS	雌雄SDラット	PFHxS（カリウム塩）	99.98%	経口（強制）	雄：交配14日前から妊娠2～44日間、雌：交配14日前から F1の生後22日まで、又は妊娠当日25日まで（非分娩雌）	0、0.3、1、3、10 mg/kg/日	F0親動物： 0.3 mg/kg/日以上：雌：PTの延長（1 mg/kg/日は非有意）、血清コレステロール減少 1 mg/kg/日以上：雄：ヘモグロビン量減少、肝臓/血清PFHxS濃度比の増加 3 mg/kg/日以上：雄:肝臓絶対/相対重量の増加、赤血球数減少、ヘマトクリット値減少、小葉中心性肝細胞肥大（細胞質内好酸性顆粒を伴う）、甲状腺ろ胞上皮細胞の肥大/過形成 10 mg/kg/日：雄:体重増加抑制、血清アルブミン・A/Gと・TG減少、血清BUN・カルシウム・ALP活性増加、雌:体重の低値（場有意は2/15日） F1児動物： ～10 mg/kg/日：投与に関連した影響なし	01：有	01：有	NOAEL（全身毒性）：P雄: 1 mg/kg/日（肝血）、P雌および F1雄雌: 10 mg/kg/日 NOAEL（生殖発毒性）：10 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	<コメント> ・PFHxS のラット用いた生殖発生毒性試験であり、OECD 422 ガイドの変法に準拠している。用量は対照群を含めて 5 用量、n=15/group で十分に評価しうる生殖発生毒性試験である。 備考にもあるように、毒性影響がいずれの投与群でも全く観察されていない点が問題（最高用量群で母体体重増加抑制程度のもののみ）。	A	A
647	実験動物（反復投与毒性）	Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies.	Sequential 28-day and 90-day oral toxicity studies were performed in male and female rats with ammonium perfluorobutyrate (NH4(+)PFBA) at doses up to 150 and 30mg/kg-d, respectively. Ammonium perfluorooctanoate was used as a comparator at a dose of 30mg/kg-d in the 28-day study. Female rats were unaffected by NH4(+)PFBA. Effects in males included: increased liver weight, slight to minimal hepatocellular hypertrophy; decreased serum total cholesterol; and reduced serum thyroxin with no change in serum thyrotropin. During recovery, liver weight, histological, and cholesterol effects were resolved. Results of RT-qPCR were consistent with increased transcriptional expression of the xenosensor nuclear receptors PPARα and CAR as well as the thyroid receptor, and decreased expression of Cyp1A1 (Ah receptor-regulated). No observable adverse effect levels (NOAELs) were 6 and >150mg/kg-d for male and female rats in the 28-day study and 6 and >30mg/kg-d in the 90-day study, respectively.	2012	Butenhoff, John L; Bjork, James A; Chang, Shu-Ching; Ehresman, David J; Parker, George A; Das, Kaberi; Lau, Christopher; Lieder, Paul H; van Otterdijk, François M; Wallace, Kendall B	Reprod Toxicol. 2012 Jul;33(4):513-530. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.08.004. Epub 2011 Aug 19.	21878386	PFBA	雌雄SDラット	PFBA（アンモニウム塩）、比較物質：PFOA（アンモニウム塩）	PFBA：試薬グレード（純度不記載）、PFOS：97.99%	経口（強制）	28日間	0、6、30、150 mg/kg/日	6 mg/kg以上：雄：甲状腺絶対重量増加、総T4・遊離T4の減少 30 mg/kg以上：雄：肝臓絶対/相対重量増加、血清総コレステロール低下、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成、PPARα関連遺伝子（Acox、Cyp4A1）mRNAの発現増加、甲状腺受容体関連遺伝子mRNA（Ugt1A1）の発現増加 150 mg/kg：雌：同例性腺孔反射の遅れ、肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞のえの高さの高値（非有意） PFOA（30 mg/kg/day）：雄雄：円背姿勢、肝臓絶対/相対重量増加、肝細胞肥大（雄10/10、雌3/10）、血清ALT活性の増加、PPARα関連遺伝子（Acox、Cyp4A1）mRNAの増加（Cyp4A1は雄のみ）、CAR関連遺伝子（Cyp2B2）mRNAの増加（雄のみ、雌は増加傾向）、雄：体重増加抑制、排卵量減少、同例性腺孔反射の遅れ、血清ALP・BUNの増加、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成、TSH・総T4・遊離T4の減少、甲状腺ろ胞上皮細胞のえの高さの高値、甲状腺受容体関連遺伝子mRNA（Ugt1A1）の発現増加	01：有	01：有	NOAEL：雄：6 mg/kg/日、雌：> 150 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFBAの28日間反復経口投与試験では150 mg/kg/dayまで雌ラットに有意な影響は認められなかった。雄の影響は肝臓重量の増加、軽度の肝細胞肥大、血清総コレステロールの減少、血清T4の減少（TSHの変化を伴わない）等であった。肝臓重量、組織変化、血清コレステロールの減少は投与終了後の28日間後に回復した。定量的RT-PCR結果では発現変性の核内受容体であるPPARα（Acox、Cyp4A1）、CAR（Cyp2B2：PFOAのみ）と甲状腺受容体（Ugt1A1）のmRNAの発現増加およびCyp1A1（AhR制御系）の発現減少が示された。これらの影響はPFOAの30 mg/kg/日 投与群でも認められた。 ・PFOA 30 mg/kg/日投与群では雌雄ともに肝臓重量の増加、ALT活性の増加、肝細胞肥大、肝臓のPPARα関連遺伝子のmRNAの発現増加が認められ、全体的に反応は雄のほうが大きいが雌にも一定程度みられた。雄には体重増加抑制、血清ALP活性の増加、甲状腺影響（ろ胞上皮細胞肥大/過形成、血清TSH/総T4/遊離T4の減少など）、甲状腺関連遺伝子のmRNAの発現増加も認められた。 ・PFOAに比べてPFBAの有害影響は顕著に弱い。両者の血清及び肝臓中濃度の結果から、両者間で生じた影響の差異は薬物動態の差異による役割が支持される。PFOAに比べてPFBAのラットにおける影響の相対的な減弱は、PFBAの薬物動態的に迅速なクリアランスと薬物動態的により低い効力の両方の結果によると考えられる（PFBAの性差については下に記載）。	HBGV設定根拠	HBGV設定根拠
647	実験動物（反復投与毒性）	Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies.	Sequential 28-day and 90-day oral toxicity studies were performed in male and female rats with ammonium perfluorobutyrate (NH4(+)PFBA) at doses up to 150 and 30mg/kg-d, respectively. Ammonium perfluorooctanoate was used as a comparator at a dose of 30mg/kg-d in the 28-day study. Female rats were unaffected by NH4(+)PFBA. Effects in males included: increased liver weight, slight to minimal hepatocellular hypertrophy; decreased serum total cholesterol; and reduced serum thyroxin with no change in serum thyrotropin. During recovery, liver weight, histological, and cholesterol effects were resolved. Results of RT-qPCR were consistent with increased transcriptional expression of the xenosensor nuclear receptors PPARα and CAR as well as the thyroid receptor, and decreased expression of Cyp1A1 (Ah receptor-regulated). No observable adverse effect levels (NOAELs) were 6 and >150mg/kg-d for male and female rats in the 28-day study and 6 and >30mg/kg-d in the 90-day study, respectively.	2012	Butenhoff, John L; Bjork, James A; Chang, Shu-Ching; Ehresman, David J; Parker, George A; Das, Kaberi; Lau, Christopher; Lieder, Paul H; van Otterdijk, François M; Wallace, Kendall B	Reprod Toxicol. 2012 Jul;33(4):513-530. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.08.004. Epub 2011 Aug 19.	21878386	PFBA	雌雄SDラット	PFBA（アンモニウム塩）、比較物質：PFOA（アンモニウム塩）	PFBA：試薬グレード（純度不記載）、PFOS：97.99%	経口（強制）	90日間	0、1.2、6、30 mg/kg/日	6 mg/kg以上：雄：総T4の減少 30 mg/kg：雄：腟孔反射のわずかな遅れ（雄：7/39（18%） vs 対照群2/40（5%）、主に片側性）、対光反射/眼検査/眼神経の組織検査で異常なし、肝臓絶対/相対重量増加、肝細胞肥大、血清ALP活性増加、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大/過形成、PPARα関連遺伝子（Acox、Cyp4A1）mRNAの増加、CAR関連遺伝子（Cyp2B2）mRNAの増加、甲状腺受容体関連遺伝子mRNA（Ugt1A1）の発現増加	01：有	01：有	NOAEL：雄：6 mg/kg/日、雌：> 30 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFBAの90日間反復経口投与試験でも、最高用量の30 mg/kg/day まで雌ラットに有害影響は認められなかった。雄の影響は肝臓重量の増加、軽度の肝細胞肥大、血清総コレステロールの減少、血清T4の減少（TSHの変化を伴わない）等であった。定量的RT-PCRの結果では発現変性の核内受容体であるPPARα（Acox、Cyp4A1）、CAR（Cyp2B2：PFOAのみ）と甲状腺受容体（Ugt1A1）のmRNAの発現増加およびCyp1A1（AhR制御系）の発現減少が示された。 ・28日間反復投与試験と同様に本試験でもPFBA投与の標的臓器は雄の肝臓と甲状腺が主で、雌には有害影響は認められなかった。雄の感受性が低い理由の一部はPFBAの体内からの消失速度が雌の方が雄よりもたきいことによると推測されている(Chang S, et al.Toxicol Sci 2008;104:40-53.)。この点は血清中及び肝臓中のPFBA濃度が雄よりも雌でかなり低い結果（Table 3）からも支持される。	HBGV設定根拠	HBGV設定根拠

No.	分野（参考）	書誌情報							試験情報																						
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無	PBPKモデルの構築	無処置(intact)	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク(EU)	ランク(EU)
648	実験動物（反復投与毒性）	A 90-day repeated dose oral (gavage) toxicity study of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in rats (with functional observational battery and motor activity determinations).	Possible toxic effects of perfluorohexanoic acid (PFHxA) were evaluated when administered orally by gavage to rats at levels up to 200mg/kg/day for 90 days. Lower body weight gains were noted in the 10, 50 and 200mg/kg/day group males (not dose-responsive) throughout dosing. Other changes included lower red blood cell parameters, higher reticulocyte counts and lower globulin in the 200mg/kg/day group males and females, higher liver enzymes in males at 50 and 200mg/kg/day, lower total protein and higher albumin/globulin ratio, and lower cholesterol, calcium in males at 200mg/kg/day. Minimal centrilobular hepatocellular hypertrophy was present in 200mg/kg/day group males and correlated with higher liver weights and slightly higher peroxisome beta oxidation activity at the end of the dosing period. Based on liver histopathology and liver weight changes, the no-observed-adverse-effect level (NOAEL) for oral administration was 50mg/kg/day for males and 200mg/kg/day for females.	2009	Chengelis, Christopher P; Kirkpatrick, Jeannie B; Radovsky, Ann; Shinohara, Motoki	Reprod Toxicol. 2009 Jun;27(3-4):342-351. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.01.006. Epub 2009 Jan 21.	19429405	（参考）PFHxS	建雄SDラット	PFHxS（カリウム塩）	98.5%	経口（強制）	90日間	0、10、50、200 mg/kg/日	10 mg/kg/日以上：雄：腎臓相対重量増加 50 mg/kg/日以上：雄：血清コレステロール・カルシウム減少、雄：腎臓相対重量増加 200 mg/kg/日：雄雌：赤血球減少、血清アロプリン減少、雄：ヘモグロビン・ヘマトクリット減少、網状赤血球比率の増加（回復群雄数：血流所見は全て回復）、血清ALP及・ALT活性増加、血清総タンパク減少（回復群：雄200 mg/kg/日; 血清コレステロールの低値は持続、その他の所見は全て回復）、肝臓相対重量増加、肝臓対重量重量比増加（回復群：雄雄200 mg/kg/日; 腎臓相対重量増加は持続）、小葉中心性肝細胞肥大（細胞質内顆粒の存在）、肝臓のペルオキシソーム β酸化活性の増加（回復群：肝臓の変化は回復）	01：有	01：有	NOAEL：雄：50 mg/kg/日、雌：200 mg/kg/日（肝臓の重量増加および組織変化に基づく）	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	--	A	
649	実験動物（発がん性）	Evaluation of the chronic toxicity and carcinogenicity of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in Sprague-Dawley rats.	Perfluorohexanoic acid (PFHxA), a 6-carbon perfluoroalkyl (C6; CAS # 307-24-4), has been proposed as a replacement for the commonly used 8-carbon perfluoroalkyls; perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. PFHxA is not currently a commercial product but rather the ultimate degradation product of C6 fluorotelomer used to make C6 fluorotelomer acrylate polymers. It can be expected that, to a greater or lesser extent, the environmental loading of PFHxA will increase, as C6 fluorotelomer acrylate treatments are used and waste is generated. This article reports on a chronic study (duration 104 weeks) that was performed to evaluate the possible toxicologic and carcinogenic effects of PFHxA in gavage (daily gavage, 7 days per week) treated male and female Sprague-Dawley (SD) rats. In the current study, dosage levels of 0, 2.5, 15, and 100 mg/kg/day of PFHxA (males) and 5, 30, and 200 mg/kg/day of PFHxA (females) were selected based on a previous subchronic investigation. No effects on body weights, food consumption, a functional observational battery, or motor activity were observed after exposure to PFHxA. While no difference in survival rates in males was seen, a dose-dependent decrease in survival in PFHxA-treated female rats was observed. Hematology and serum chemistry were unaffected by PFHxA. PFHxA-related histologic changes were noted in the kidneys of the 200-mg/kg/day group females. Finally, there was no evidence that PFHxA was tumorigenic in male or female SD rats at any of the dosage levels examined.	2015	Klaunig, James E; Shinohara, Motoki; Iwai, Hiroyuki; Chengelis, Christopher P; Kirkpatrick, Jeannie B; Wang, Zemin; Bruner, Richard H	Toxicol Pathol. 2015 Feb;43(2):209-20. doi: 10.1177/0192623314530532. Epub 2014 May 28.	25377447	PFHxA	建雄SDラット	PFHxA	98.1%	経口（強制）	2年間（104週間）	雄：0, 2.5, 15, 100 mg/kg/日、雌：0, 5, 30, 200 mg/kg/日	100 mg/kg/日（雄）：腎pHの低下（26、52週） 200 mg/kg/日（雄）：生存率（該当ラ、該時や投与と関連のない死亡例を除外）の低下、尿重増加/尿比重低値（26週）、腎臓の組織変化（腎乳頭壊死、尿細管変性）	01：有	01：有	1年間慢性毒性試験：NOAEL（雄）：100 mg/kg/日、NOAEL（雌）：not determined、LOAEL（雌）：200 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・強制経口投与で実施したため、誤投与、逆流による誤嚥による死亡例が全群に多発。 ・被験物質に関連性のない死亡例を除外した試験結果から、雌では生存率の低下がみられ、腎臓毒性（腎乳頭壊死、尿細管変性）との関連性が考えられた。しかしながら、この発現率は全て不明である。 ・雄の200 mg/kg/日群で尿濃縮能の低下（尿重増加、尿比重低下）、雄の100 mg/kg/日群のpHの低下は本物質投与に関連した腎機能の変化とみられた。 ・本物質2年間経口投与によって雄で100 mg/kg/日、雌で200 mg/kg/日以下の用量では、いずれの臓器に毒性の発生増加はみられず、本試験では発がん性は認められなかった。 ・PFOA（混酒、300 ppm）の場合、他のPPARαアゴニストと同様に３つの腫瘍型（肝臓腺腫、ライディッヒ細胞腫、膵臓膵腺胞腫瘍）が認められた。本物質投与の場合、PPARα活性化による3腫瘍発生部位（肝臓、膵臓、精巣ライディッヒ細胞）のいずれにも腫瘍も前腫瘍性変化（過形成）も認めなかった。	HBGV設定根拠	HBGV設定根拠
650	実験動物（反復投与毒性）	Systemic toxicity induced by topical application of heptafluorobutyric acid (PFBA) in a murine model.	Heptafluorobutyric acid (PFBA) is a synthetic chemical belonging to the per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) group that includes over 5000 chemicals incorporated into numerous products. PFBA is a short-chain PFAS (C4) labeled as a safer alternative to legacy PFAS which have been linked to numerous health effects. Despite the high potential for dermal exposure, occupationally and environmentally, dermal exposure studies are lacking. Using a murine model, this study analyzed serum chemistries, histology, immune phenotyping, and gene expression to evaluate the systemic toxicity of sub-chronic dermal PFBA 15-day (15% v/v or 375 mg/kg/dose) or 28-day (3.75-7.5% v/v or 93.8-187.5 mg/kg/dose) exposures. PFBA exposure produced significant increases in liver and kidney weights and altered serum chemistries (all exposure levels). Immune-cell phenotyping identified significant increases in draining lymph node B-cells (15%) and CD11b + cells (3.75-15%) and skin T-cells (3.75-15%) and neutrophils (7.5-15%). Histopathological and gene expression changes were observed in both the liver and skin after dermal PFBA exposure. The findings indicate PFBA induces liver toxicity and alterations of PPAR target genes, suggesting a role of a PPAR pathway. These results demonstrate that sustained dermal exposure to PFBA induces systemic effects and raise concerns of short-chain PFAS being promoted as safer alternatives.	2021	Weatherly, Lisa M; Shane, Hilary L; Lukomska, Ewa; Baur, Rachel; Anderson, Stacey E	Food Chem Toxicol. 2021 Oct;156:112528. doi: 10.1016/j.fct.2021.112528. Epub 2021 Aug 30.	34474067	PFBA	雌B6C3F1マウス	PFBA	98%	経皮（耳塗布）	28日間（3.75、7.5%群）、28日間（15%群）のみ計15日間（間欠投与）	0、3.75、7.5、15%	3.75%以上：肝臓・腎臓相対重量の増加、血清コレステロール・アルカリホスファターゼ活性の増加、耳介排出リンパ節のCD11+細胞の絶対数および比率の増加、耳介リンパ節の自細胞表面のMHC II の蛍光強度の増加 中央値の増加、耳介皮膚のCD4/CD8 T細胞比率および好酸球比率の増加 (CD8の15%群はP有意)、小葉中心性肝細胞肥大（細胞質の好酸性増加、グリコーゲン含量低下、一部に肝細胞の巨状核増大・多巣性壊死・多巣性被膜下壊死）、耳介皮膚病変（表皮の過形成、過角化および好中球性炎症、加えて主に高用量において混合細胞炎症（好中球・リンパ球・マクロファージ）・潰瘍/糜爛・細菌性・表皮壊死） 3.75および15%：血清グルコースの増加 7.5%以上：耳介排出リンパ節のCD4・CD8比率、樹状細胞数、の増加、耳介皮膚のCD45+細胞、CD4および/CD8 T細胞数の増加、NK細胞および好中球比率の増加 15%：血清胸腺内の減少、耳介排出リンパ節の自細胞の絶対数および比率の増加、耳介皮膚のCD11+樹状細胞比率の増加 【肝臓に皮膚における遠位で発現】 ・肝臓における発現と非遠位子（Cd36, Lpl以外、7.5%以上で発現変動）：脂肪ラッ酒 (Abcc4, Abcc2, Abcc3↑), 脂肪酸 (Cd36, Fasn, Lpl, Scd1↑), リン脂質化 (Faba1, Hpn, Lss↑), 肝毒性 (Aldoa, Apex1, Btg2, Ccng1, Gadd45a, Gclc, Gsr, Krt18, Krt8, Nqo1↑), 非遠位毒性肝発癌性 (Aldoa, Apex1, Btg2, Ccng1, Krt18↑), 酸質生成 (Lpl↑), 脂肪酸代謝(Fbp, Scd1↑), 脂質輸送 (Lpl↑), およびPPAR リガンド輸送 (Cd36, Fabp5↑) ・皮膚の遠位子発現（S100a7a（3.75%）以外、7.5%以上で発現変動）：炎症性サイトカイン (IL-1β, IL-6↑), Th2型に向かわせるサイトカイン (Tslp↑), ダメージ関連分子パターン (S100a7a, S1008a↑), 壊死 (Serpine1↑), PPARα↓, ケモカイン (Cxcl1, Cxcl2↑).	01：有	00：無	–	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・単鎖PFASのPFBAは比較的安全性が高いと期待されているが、高濃度の反復経皮ばく露では皮膚局所の炎症と肝毒性を引き起こす。 ・肝毒性とPPARの関係の関与が示唆されたが、PPARの役割が示唆された。 ・経口のみしか試験に供されていないなため、性差の有無は不明。	A	-
651	実験動物（急性毒性）	Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate.	Sodium perfluorohexanoate [NaPFHx, F(CF(2))(5)CO(2)Na, CAS#2923-26-4] was evaluated in acute, 90-day subchronic, one-generation reproduction, developmental and in vitro genetic toxicity studies. In the subchronic/one-generation reproduction study, four groups of young adult male and female Crl:CD(SD) rats were administered NaPFHx daily for approximately 90 days by gavage at dosages of 0, 20, 100, or 500 mg/kg. Selected groups of rats were evaluated after 1- and 3-month recovery periods. Rats selected for reproductive evaluations were dosed for approximately 70 days prior to cohabitation, through gestation and lactation, for a total of about 4 months. The subchronic toxicity no observed adverse effect level (NOAEL) was 20mg/(kg day), based on nasal lesions observed at 100 and 500 mg/(kg day). No effects were observed for neurobehavioral endpoints. NaPFHx was a moderate inducer of hepatic peroxisomal beta-oxidation with a no observed effect level (NOEL) of 20 (male rats) and 100mg/(kg day) (female rats). Elevated hepatic beta-oxidation levels were observed following 1-month recovery in male and female rats at 500 mg/(kg day). No NaPFHx-related effects were observed on any reproductive parameters. The P(1) adult rat NOAEL was 20mg/(kg day), based on reduced body weight parameters, whereas the NOAEL for reproductive toxicity was 100 mg/(kg day), based on effects limited to reduced F(1) pup weights. In the developmental study, female rats were dosed via gavage on gestation day (GD) 6-20 with the same doses of NaPFHx administered in the subchronic study. The maternal and developmental toxicity NOAEL was 100 mg/(kg day), based on maternal and fetalbody weight effects at 500 mg/(kg day). NaPFHx is therefore concluded not to present a reproductive or developmental hazard. NaPFHx genotoxicity studies showed no mutations in the bacterial reverse mutation (Ames) assay or chromosome aberrations in human lymphocytes treated with NaPFHx in vitro. The lowest NOAEL from all of the studies was 20mg/(kg day) in the subchronic study based on nasal lesions. Benchmark doses (BMDL10) for nasal lesions were 13 and 21 mg/(kg day) for male and female rats, respectively. The relevance of the nasal lesions to humans is not known.	2009	Loveless, Scott E; Slezak, Brian; Serex, Tessa; Lewis, Joseph; Mukerji, Pushkor; O'Connor, John C; Donner, E Maria; Frame, Steven R; Korzeniowski, Stephen H; Buck, Robert C	Toxicology. 2009 Oct 1;264(1-2):32-44. doi: 10.1016/j.tox.2009.07.011. Epub 2009 Jul 24.	19632293	PFHxA	雄SDラット	PFHxA（ナトリウム塩）、CAS 2923-26-4	100%	経口（強制）	単回	175、550、1,750、5,000 mg/kg	500 mg/kg以下：死亡例なし 1,750 mg/kg：1/49死亡 5,000 mg/kg：3/39死亡 毒性症状：異常歩行、脱水症、高又は低姿勢、口・鼻から透明液状物の漏出、被毛の湿潤ないし汚れ、流涎、運動失調、嗜眠	01：有	01：有	急性毒性の最大耐用量：500 mg/kg	00：非該当	1：無処置試験	0：なし	1：3群以上あり	・急性毒性の最大耐用量：500 mg/kg ・亜急性毒性の最大用量設定根拠	HBGV設定根拠	HBGV設定根拠
651	実験動物（急性毒性）	Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate.	Sodium perfluorohexanoate [NaPFHx, F(CF(2))(5)CO(2)Na, CAS#2923-26-4] was evaluated in acute, 90-day subchronic, one-generation reproduction, developmental and in vitro genetic toxicity studies. In the subchronic/one-generation reproduction study, four groups of young adult male and female Crl:CD(SD) rats were administered NaPFHx daily for approximately 90 days by gavage at dosages of 0, 20, 100, or 500 mg/kg. Selected groups of rats were evaluated after 1- and 3-month recovery periods. Rats selected for reproductive evaluations were dosed for approximately 70 days prior to cohabitation, through gestation and lactation, for a total of about 4 months. The subchronic toxicity no observed adverse effect level (NOAEL) was 20mg/(kg day), based on nasal lesions observed at 100 and 500 mg/(kg day). No effects were observed for neurobehavioral endpoints. NaPFHx was a moderate inducer of hepatic peroxisomal beta-oxidation with a no observed effect level (NOEL) of 20 (male rats) and 100mg/(kg day) (female rats). Elevated hepatic beta-oxidation levels were observed following 1-month recovery in male and female rats at 500 mg/(kg day). No NaPFHx-related effects were observed on any reproductive parameters. The P(1) adult rat NOAEL was 20mg/(kg day), based on reduced body weight parameters, whereas the NOAEL for reproductive toxicity was 100 mg/(kg day), based on effects limited to reduced F(1) pup weights. In the developmental study, female rats were dosed via gavage on gestation day (GD) 6-20 with the same doses of NaPFHx administered in the subchronic study. The maternal and developmental toxicity NOAEL was 100 mg/(kg day), based on maternal and fetalbody weight effects at 500 mg/(kg day). NaPFHx is therefore concluded not to present a reproductive or developmental hazard. NaPFHx genotoxicity studies showed no mutations in the bacterial reverse mutation (Ames) assay or chromosome aberrations in human lymphocytes treated with NaPFHx in vitro. The lowest NOAEL from all of the studies was 20mg/(kg day) in the subchronic study based on nasal lesions. Benchmark doses (BMDL10) for nasal lesions were 13 and 21 mg/(kg day) for male and female rats, respectively. The relevance of the nasal lesions to humans is not known.	2009	Loveless, Scott E; Slezak, Brian; Serex, Tessa; Lewis, Joseph; Mukerji, Pushkor; O'Connor, John C; Donner, E Maria; Frame, Steven R; Korzeniowski, Stephen H; Buck, Robert C	Toxicology. 2009 Oct 1;264(1-2):32-44. doi: 10.1016/j.tox.2009.07.011. Epub 2009 Jul 24.	19632293	PFHxA	雄SDラット	PFHxA（ナトリウム塩）、CAS 2923-26-4	100%	経口（強制）	90日間	0、20、100、500 mg/kg/日	100 mg/kg/日以上：雄雌：鼻部嗅上皮の変性/萎縮、雄：肝臓および腎臓重量の対照群重量に対する比率の高値、肝ペルオキシソーム β酸化活性の亢進（30日間回復期間後も有意高値）、肝細胞肥大 500 mg/kg/日：雄雌：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリットの減少、網状赤血球比率の増加、血小板数数の減少、鼻甲介の萎縮、呼吸上皮化生、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、雄：体重増加抑制、雄：肝臓および腎臓重量の対照群重量に対する比率の高値（雄雌とも90日間回復期間後も投与終了時より若干の低下に留まる）、肝ペルオキシソーム β酸化活性の亢進（30日間回復期間後も有意高値）、肝細胞肥大	01：有	01：有	NOAEL（母動物毒性）：20 mg/kg/日、LOAEL：100 mg/kg/日（鼻部の組織傷害：雄雌）	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・急性毒性の最大耐用量：500 mg/kg ・亜急性毒性の最大用量設定根拠	HBGV設定根拠	HBGV設定根拠
651	実験動物（生殖発生毒性）	Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate.	Sodium perfluorohexanoate [NaPFHx, F(CF(2))(5)CO(2)Na, CAS#2923-26-4] was evaluated in acute, 90-day subchronic, one-generation reproduction, developmental and in vitro genetic toxicity studies. In the subchronic/one-generation reproduction study, four groups of young adult male and female Crl:CD(SD) rats were administered NaPFHx daily for approximately 90 days by gavage at dosages of 0, 20, 100, or 500 mg/kg. Selected groups of rats were evaluated after 1- and 3-month recovery periods. Rats selected for reproductive evaluations were dosed for approximately 70 days prior to cohabitation, through gestation and lactation, for a total of about 4 months. The subchronic toxicity no observed adverse effect level (NOAEL) was 20mg/(kg day), based on nasal lesions observed at 100 and 500 mg/(kg day). No effects were observed for neurobehavioral endpoints. NaPFHx was a moderate inducer of hepatic peroxisomal beta-oxidation with a no observed effect level (NOEL) of 20 (male rats) and 100mg/(kg day) (female rats). Elevated hepatic beta-oxidation levels were observed following 1-month recovery in male and female rats at 500 mg/(kg day). No NaPFHx-related effects were observed on any reproductive parameters. The P(1) adult rat NOAEL was 20mg/(kg day), based on reduced body weight parameters, whereas the NOAEL for reproductive toxicity was 100 mg/(kg day), based on effects limited to reduced F(1) pup weights. In the developmental study, female rats were dosed via gavage on gestation day (GD) 6-20 with the same doses of NaPFHx administered in the subchronic study. The maternal and developmental toxicity NOAEL was 100 mg/(kg day), based on maternal and fetalbody weight effects at 500 mg/(kg day). NaPFHx is therefore concluded not to present a reproductive or developmental hazard. NaPFHx genotoxicity studies showed no mutations in the bacterial reverse mutation (Ames) assay or chromosome aberrations in human lymphocytes treated with NaPFHx in vitro. The lowest NOAEL from all of the studies was 20mg/(kg day) in the subchronic study based on nasal lesions. Benchmark doses (BMDL10) for nasal lesions were 13 and 21 mg/(kg day) for male and female rats, respectively. The relevance of the nasal lesions to humans is not known.	2009	Loveless, Scott E; Slezak, Brian; Serex, Tessa; Lewis, Joseph; Mukerji, Pushkor; O'Connor, John C; Donner, E Maria; Frame, Steven R; Korzeniowski, Stephen H; Buck, Robert C	Toxicology. 2009 Oct 1;264(1-2):32-44. doi: 10.1016/j.tox.2009.07.011. Epub 2009 Jul 24.	19632293	PFHxA	雄SDラット	PFHxA（ナトリウム塩）、CAS 2923-26-4	100%	経口（強制）	P1雄：交配約70日前から母親、哺育期間を含め約126日間、P1雌：約約11日間、F1は離乳後投与せず6週間観察。	0、20、100、500 mg/kg/日	P1親動物： 100 mg/kg/日以上：体重増加量の低値 500 mg/kg/日：雄雌：皮膚/被毛の汚染、雄：体重及び体重増加量の低値（母親/哺育期）、生殖発生パラメータに影響なし F1児動物： 500 mg/kg/日：低体重（生後0～21日）、離乳後は対照群と差なし（雄雌）	01：有	01：有	NOAEL (P1親動物)：20 mg/kg/日、LOAEL：100 mg/kg/日（体重パラメータの変動） NOAEL (生殖発生毒性)：100 mg/kg/日、LOAEL：500 mg/kg/日（限定的な発生影響：F1の低体重） P1親動物にの生殖パラメータに有害影響認められず。	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・ラットを用いた強制経口投与による一世代生殖発生毒性試験では、雄雌親動物に体重増加抑制、皮膚・被毛の汚れがみられる最高用量の500 mg/kg/日まで生殖能への有害影響は認められなかった。 ・F1児動物には500 mg/kg/日投与群で低体重（生後0～21日）がみられた以外に発生・発達影響は認められなかった。	HBGV設定根拠	HBGV設定根拠
651	実験動物（生殖発生毒性）	Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate.	Sodium perfluorohexanoate [NaPFHx, F(CF(2))(5)CO(2)Na, CAS#2923-26-4] was evaluated in acute, 90-day subchronic, one-generation reproduction, developmental and in vitro genetic toxicity studies. In the subchronic/one-generation reproduction study, four groups of young adult male and female Crl:CD(SD) rats were administered NaPFHx daily for approximately 90 days by gavage at dosages of 0, 20, 100, or 500 mg/kg. Selected groups of rats were evaluated after 1- and 3-month recovery periods. Rats selected for reproductive evaluations were dosed for approximately 70 days prior to cohabitation, through gestation and lactation, for a total of about 4 months. The subchronic toxicity no observed adverse effect level (NOAEL) was 20mg/(kg day), based on nasal lesions observed at 100 and 500 mg/(kg day). No effects were observed for neurobehavioral endpoints. NaPFHx was a moderate inducer of hepatic peroxisomal beta-oxidation with a no observed effect level (NOEL) of 20 (male rats) and 100mg/(kg day) (female rats). Elevated hepatic beta-oxidation levels were observed following 1-month recovery in male and female rats at 500 mg/(kg day). No NaPFHx-related effects were observed on any reproductive parameters. The P(1) adult rat NOAEL was 20mg/(kg day), based on reduced body weight parameters, whereas the NOAEL for reproductive toxicity was 100 mg/(kg day), based on effects limited to reduced F(1) pup weights. In the developmental study, female rats were dosed via gavage on gestation day (GD) 6-20 with the same doses of NaPFHx administered in the subchronic study. The maternal and developmental toxicity NOAEL was 100 mg/(kg day), based on maternal and fetalbody weight effects at 500 mg/(kg day). NaPFHx is therefore concluded not to present a reproductive or developmental hazard. NaPFHx genotoxicity studies showed no mutations in the bacterial reverse mutation (Ames) assay or chromosome aberrations in human lymphocytes treated with NaPFHx in vitro. The lowest NOAEL from all of the studies was 20mg/(kg day) in the subchronic study based on nasal lesions. Benchmark doses (BMDL10) for nasal lesions were 13 and 21 mg/(kg day) for male and female rats, respectively. The relevance of the nasal lesions to humans is not known.	2009	Loveless, Scott E; Slezak, Brian; Serex, Tessa; Lewis, Joseph; Mukerji, Pushkor; O'Connor, John C; Donner, E Maria; Frame, Steven R; Korzeniowski, Stephen H; Buck, Robert C	Toxicology. 2009 Oct 1;264(1-2):32-44. doi: 10.1016/j.tox.2009.07.011. Epub 2009 Jul 24.	19632293	PFHxA	妊娠SDラット	PFHxA（ナトリウム塩）、CAS 2923-26-4	100%	経口（強制）	妊娠6～20日	0、20、100、500 mg/kg/日	母動物： 500 mg/kg/日：体重増加量の減少 胎児： 500 mg/kg/日：低体重（～10%）	01：有	01：有	NOAEL（母動物毒性）：100 mg/kg/日、LOAEL：500 mg/kg/日（体重増加抑制） NOAEL（胎児）：100 mg/kg/日、LOAEL：500 mg/kg/日（わずかな低体重）	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・妊娠ラットを用いた強制経口投与（妊娠6～20日）による発生毒性試験では、母動物に体重増加抑制がみられた500 mg/kg/日で、胎児にわずかな低体重がみられた以外に発生毒性影響は検出されなかった。	HBGV設定根拠	HBGV設定根拠

		書誌情報																							
No.	分野（参考）	タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無	PBPKモデルの構築	無処置(intact)	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク(注1)	ランク(注2)
652	実験動物（反復投与毒性）	Toxicological evaluation of potassium perfluorobutanesulfonate in a 90-day oral gavage study with Sprague-Dawley rats.	Perfluorobutanesulfonate (PFBS) is a surfactant and degradation product of substances synthesized using perfluorobutanesulfonyl fluoride. A 90-day rat oral gavage study has been conducted with potassium PFBS (K+PFBS). Rats were dosed with K+PFBS at doses of 60, 200, and 600mg/kg-day body weight. The following endpoints were evaluated: clinical observations, food consumption, body weight, gross and microscopic pathology, clinical chemistry, and hematology. In addition, functional observation battery and motor activity assessments were made. Histological examination included tissues in control and 600 mg/kg-day groups. Additional histological examinations were performed on nasal cavities and turbinates, stomachs, and kidneys in the 60 and 200 mg/kg-day groups. No treatment-related mortality, body weight, or neurological effects were noted. Chromorhinorrhea (perioral) and urine-stained abdominal fur were observed in males at 600mg/kg-day. Red blood cell counts, hemoglobin, and hematocrit values were reduced in males receiving 200 and 600mg/kg-day; however, there were no adverse histopathological findings in bone marrow. Total protein and albumin were lower in females at 600mg/kg-day. There were no significant changes in clinical chemistry in either sex. All rats appeared normal at sacrifice. Microscopic changes were observed only at the highest dose in the stomach. These changes consisted of hyperplasia with some necrosis of the mucosa with some squamous metaplasia. These effects likely were due to a cumulative direct irritation effect resulting from oral dosing with K+PFBS. Histopathological changes werealso observed in the kidneys. The changes observed were minimal-to-mild hyperplasia of the epithelial cells of the medullary and papillary tubules and the ducts in the inner medullary region. There were no corresponding changes in kidney weights. Clinical chemistry parameters related to kidney function were unchanged. These kidney findings are likely due to a response to high concentration of K+PFBS in tubules and ducts and represent a minimal-to-mild effect. Microscopic changes of an equivocal and uncertain nature were observed in the nasal mucosa and were likely attributable to the route of dosing (oral gavage). The NOAEL for the female rat in this study was 600 mg/kg-day (highest dose of study). The NOAEL for the male rat was 60 mg/kg-day based on hematological effects.	2009	Lieder, Paul H; Chang, Shu-Ching; York, Raymond G; Butenhoff, John L	Toxicology. 2009 Jan 8;255(1-2):45-52. doi: 10.1016/j.tox.2008.10.002. Epub 2008 Oct 17.	18992301	PFBS	超純SDラット	PFBS（カリウム塩）	98.2%	経口（強制）	90日間	0、60、200、600 mg/kg/日	200 mg/kg/日以上：雄：着色鼻汗、ヘモグロビン・ヘマトクリット減少 600 mg/kg/日：雄雌：（雄腎および乳頭部線間上皮細胞の過形成、腎乳頭の間質性浮腫）、雄（前胃の境界縁扁平上皮の個別細胞の壊死、境界縁の扁平上皮の過形成および透角化による肥厚）雄：口周囲の赤色物質付着、腹部被毛の尿汚染、赤血球数減少、血清Ca濃度の増加、雄：血清総タンパク・アルブミン減少 ・胃（前胃）にみられた組織変化は当該物質の局所刺激性にもとづく影響（K＋PFBSは局所刺激性物質）である。 ・腎臓の組織変化は機能障害や傷害に関連しておらず、高濃度のPFBSが腎臓を透過して尿に排泄される際の腎臓における反応性変化の可能性がある。	01：有	01：有	NOAEL：雄: 60 mg/kg/日、雌: 600 mg/kg/日（血液影響に基づく）	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	-	A	-
653	実験動物（反復投与毒性）	Evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity of ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate in Sprague-Dawley rats.	Ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate, developed for use as a polymerization processing aid in the manufacture of fluoropolymers, was tested for its potential chronic toxicity and carcinogenicity in a 2-year oral dosing study in Sprague-Dawley rats. Male rats were given daily doses of either 0, 0.1, 1 or 50 mg/kg; females were given either 0, 1, 50 or 500 mg/kg. Body weights, food consumption and clinical signs were monitored daily; clinical pathology was conducted at designated intervals and animals were given a complete pathological evaluation after 12 months and 24 months of dosing. Normal survival was seen in all groups, no abnormal clinical signs were seen, and body weight gain was reduced only in female rats at 500 mg/kg. Both sexes at the high dose had mild decreases in red cell mass which were somewhat more pronounced in females. Clinical pathology indicative of liver injury was present in males that received 50 mg/kg and correlated with histomorphological liver changes that included both hypertrophic and degenerative/necrotic lesions. Similar histomorphological lesions were seen in the livers of females at 500 mg/kg. Previous shorter term toxicity studies have identified this chemical as a PPARα agonist and the finding of benign tumors of the liver, pancreas and/or testes in males at 50 mg/kg and females at 500 mg/kg is consistent with the rat response to peroxisome proliferators and is of questionable human relevance. Changes in the kidney, tongue, and stomach were observed only at the highest dose of 500 mg/kg in females. The no-observed-adverse-effect-level in this study lies between 1 and50 mg/kg for males and between 50 and 500 mg/kg for females.	2015	Caverly Rae, J M; Craig, Lisa; Slone, Theodore W; Frame, Steven R; Buxton, L William; Kennedy, Gerald L	Toxicol Rep. 2015;2:892-903. doi: 10.1016/j.toxrep.2015.06.001. eCollection 2015.	28962433	GenX	超純SDラット	Ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate (CAS 62037-80-3) (GenX)	84%	経口（強制）	2年間（雄: 104週間、雌: 101週間）	雄：0、0.1、1、50 mg/kg/日、雌：0、1、50、500 mg/kg/日	慢性毒性/発がん性併合試験： 1 mg/kg/日：雌：血清ALB増加（12ヵ月）・A/G比の増加（極々な特点） 50 mg/kg/日：雄：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少（3、6ヵ月）、血清ALPの増加（3、6ヵ月）、血清ALBの増加・GLO減少・A/G比の増加（極々な特点）、間質性腎炎変性・巣状壊死（12ヵ月）、間質性腎炎変性・小葉中心性肝細胞肥大・小葉中心性肝細胞壊死（24ヵ月）、【腫瘍性病変】膵臓腺房細胞の腺腫と癌の総合せ（5/70, p< 0.05）、精巣ライディヒ細胞腺腫【膵臓腺房細胞の腺腫/癌の総合せの増加は腺腫、がん各々の単独では有意な増加はなく、腺房細胞の過形成も認められない。しかし、PPARαアゴニスト作用を有する物質であることから、この所見はequivocal な腺腫の証拠と判断された。精巣の腺腫は有意な増加ではないが、PPARαとの関連で投与との関連性を完全に否定はできない】、雌：血清ALP・ALT・SDHの増加（12ヵ月）、血清GLDの減少（6ヵ月）・A/G比の増加（極々な特点）、肝臓相対重量増加（12ヵ月） 500 mg/kg/日：雄：体重増加抑制（52週まで）、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット減少・網状赤血球の増加（3、6、12ヵ月）、血清ALBの増加・GLO減少・A/G比の増加（極々な特点）、利尿（尿量増加・尿比重低下）6、12ヵ月）、肝臓の絶対/相対重量増加（12、24ヵ月）、【非腫瘍性病変】小葉中心性肝細胞肥大・慢性進行性腎症（CPN: 12ヵ月）、肝臓の褐色病巣、腫瘍/結節、腎臓表面の不整（24ヵ月）、間質性腎炎変性・小葉中心性/汎葉状肝細胞肥大・小葉中心性肝細胞壊死（24ヵ月）、腎臓（皮質腎盂後・腎乳頭浮腫・腎柔の杯状上皮過形成・皮質腎石灰化・腎乳頭壊死・CPN（24ヵ月）)、前胃扁平上皮境界縁の過形成・表の重急性/慢性炎症（24ヵ月）、肺胞組織球症（投与液の吸引による二次性変化の可能性、24ヵ月）、【腫瘍性変化】肝細胞腺腫（11/70, p< 0.05）、肝細胞癌（4/40, p<0.05）（24ヵ月、肝細胞の変性・壊死との関連がみられ、投与による影響と判断された）	01：有	01：有	NOAEL：雄: >1 - < 50 mg/kg/日、雌: 50 - < 500 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・先行試験のGenXの短期投与毒性試験において、肝臓におけるPPARαアゴニスト作用を証明した。肝臓（非腫瘍性/腫瘍性病変）、膵臓、精巣の腫瘍性病変はPPARαアゴニスト作用による可能性が考えられる。しかし、PPARαによる肝臓の増殖性病変はげっ歯類特異的でヒトには当てはまらないと考えられている。 ・本試験で腫瘍性変化がみられた臓器はPFOA（アンモニウム塩：APFO）の発がん性試験で腫瘍が認められた臓器と一致する。	A	-
D1159	実験動物（PPAR）	Evaluation of Transcriptomic Responses in Livers of Mice Exposed to the Short-Chain PFAS Compound HFPO-DA	HFPO-DA (ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate; CASRN 62037-80-3) is a component of the GenX technology platform used as a polymerization aid in the manufacture of some types of fluoropolymers. The liver is the primary target of toxicity for HFPO-DA in rodents and previous examination of hepatic transcriptomic responses immice following oral exposure to HFPO-DA for 90 days showed induction of peroxisome proliferator-activated receptor signaling pathways, predominantly by PPAR alpha, as well as increased gene expression of both peroxisomal and mitochondrial fatty acidmetabolism. To further investigate themechanism of liver toxicity, transcriptomic analysis was conducted on liver tissue frommice orally exposed to 0, 0.1, 0.5 or 5mg/kg-bw/day HFPO-DA in a reproduction/developmental toxicity study. Hepatic gene expression changes demonstrated activation of the PPAR alpha signaling pathway. Peroxisomal and mitochondrial fatty acid beta-oxidation gene sets were enriched at lower HFPO-DA concentrations, and complement cascade, cell cycle and apoptosis related gene sets were enriched at higher HFPO-DA concentrations. These results support the reported histopathological findings in livers of mice from this study and indicate that the effects of HFPO-DA are mediated through rodent-specific PPAR alpha signaling mechanisms regardless of reproductive status in mice.	2022	Heintz, M/M; Chappell, GA; Thompson, CM; Haws, LC	Front. Toxicol. 2022 Jun:4:937168. doi: 10.3389/ftox.2022.937168.	35832492	GenX	超純ICRマウス Crl:CD1(ICR)	HFPO-DA	不記載	経口（強制）	F0雄：交配前70日間、交配期間14日間、計84～85日間、F0雌：交配14日前から哺育20または21日まで、計53～60日間	0、0.1、0.5、5 mg/kg/day	（毒性試験結果） F0雄動物：0.5 mg/kg/day以上：雄雄：肝臓重量増加、肝細胞肥大、他の病理組織変化 F1児動物：5 mg/kg/day：雄雄：体重低値 （肝臓癌のトランスクリプトーム解析） ・遺伝子セットエンリッチメント解析（GSEA; gene set enrichment analysis）および経発何分布検定法による結果は、Chappell et al. (2020) に示された結果と一致している。特に雄雄ともに0.5および5 mg/kgのHFPO-DAで最も有意に増えた遺伝子セットには、脂肪酸代謝、PPARシグナル伝達（すなわち、"KEGG PPARシグナル伝達"および"WP PPARシグナル伝達"）、およびミトコンドリアとペルオキシソームの脂肪酸β-酸化の上昇胞 (up-regulation) に関連する遺伝子セット、ならびに補体と凝固カスケードの下降制御 (down-regulation)に関連する遺伝子セットが含まれた。 ・全般的なPPARシグナル伝達遺伝子セットは最も有意に上昇胞された遺伝子セットであったが、HPFO-DAによるPPARα特異的な遺伝子セットは、αアイソフォームに特異的で、他のPPARアイソフォームに特異的な遺伝子の多くの発現レベルでは変化しない発現変動遺伝子 (DEGs)が含まれた。 ・PPARαサブタイプに特異的な遺伝子セットは、HFPO-DA の0.5および5 mg/kgで雄雄の両方で有意に増えたが、PPARγシグナル伝達遺伝子セットは、いずれの用量においても、いずれの性別でも有意に増えなかった。 ・PPARαが合性反応について、ベンチマーク用量解析による BMDLおよびBMDの最小値は"ペルオキシソームの脂質代謝"および"ミトコンドリアの脂肪酸β-酸化"反応のプロットから算出可能であることが示された。 ・肝臓の遺伝子発現変化から、PPARαのシグナル伝達経路の活性化が明らかになった。低濃度のHFPO-DAではペルオキシソームおよびミトコンドリアの脂肪酸β-酸化遺伝子セットが増え、HFPO-DAの高濃度では補体カスケード、細胞周期およびアポトーシス関連遺伝子セットが増えた。これらの結果は本試験におけるマウスの肝臓で報告された病理組織学的な所見を支持するとともに、HFPO-DAの影響がマウスの生殖影響に かかわらず、げっ歯類特異的なPPARαシグナリングの機序を介することが示された。 【マウス肝臓で変動したPPAR遺伝子セット（全般/α特異的/γ特異的）】 1. General PPAR/Peroxisomal Signaling: 0.1 mg/kg/day以上：雄：KEGG Peroxisome↑、KEGG PPAR Signaling↑ 0.5 mg/kg/day以上：雄雄：REACTOME Peroxisomal Lipid Metabolism↑、WP PPAR Signaling↑、雄：KEGG Peroxisome↑、KEGG PPAR Signaling↑ 2. PPARα Signaling: 0.1 mg/kg/day以上：雄：WP PPARα Pathway↑0.5 mg/kg/day以上：雄雄：BIOCARTA PPARα Pathway↑、雄：REACTOME Regulation of Lipid Metabolism by PPARα↑、雄：WP PPARα Pathway↑ 5 mg/kg/day：雄：REACTOME Regulation of Lipid Metabolism by PPARα↑ 3. PPARγ signaling: ・特異的な遺伝子セット（BIOCARTA PPARγ Pathway、WP HIF1α and PPARγ Regulation of Glycolysis）に変動なし	01：有	01：有	NOEL（病理組織変化）=0.1 mg/kg/日 NOEL（遺伝子変動）= < 0.1 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・HFPO-DA (ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate; CASRN 62037-80-3) ・KEG; Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes ・マウスを用いた本試験のトランスクリプトーム解析結果に基づき、米国EPAはHFPO-DAの重複性参照用量および慢性参照用量を各々0.00003 mg/kg/日および0.000003 mg/kg/日 と設定した（US EPA, 2021）。 ・D1160の報告とともに著者らはマウスの肝臓でのPPARαの存在性影響のうち、ヒト健康に妥当性のある反応は脂質代謝に限られ、げっ歯類特異的な影響を根拠に有害性評価値を決定することは適切でないと主張している。	A	A
D1160	実験動物（肝毒性）	Assessment of the mode of action underlying development of liver lesions in mice following oral exposure to HFPO-DA and relevance to humans	HFPO-DA (ammonium, 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoate) is a short-chain polyfluorinated alkyl substance (PFAS) used in the manufacture of some types of fluorinated polymers. Like many PFAS, toxicity studies with HFPO-DA indicate the liver is the primary target of toxicity in rodents following oral exposure. Due to the structural diversity of PFAS, the mode of action (MOA) can differ between PFAS for the same target tissue. There is significant evidence for involvement of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR alpha) activation based on molecular and histopathological responses in the liver following HFPO-DA exposure, but other MOAs have also been hypothesized based on limited evidence. The MOA underlying the liver effects in mice exposed to HFPO-DA was assessed in the context of the Key Events (KEs) outlined in the MOA framework for PPAR alpha activator-induced rodent hepatocarcinogenesis. The first 3 KEs (ie, PPAR alpha activation, alteration of cell growth pathways, and perturbation of cell growth/survival) are supported by several lines of evidence from both in vitro and in vivo data available for HFPO-DA. In contrast, alternate MOAs, including cytotoxicity, PPAR gamma and mitochondrial dysfunction are generally not supported by the scientific literature. HFPO-DA-mediated liver effects in mice are not expected in humans as only KE 1, PPAR alpha activation, is shared across species. PPAR alpha-mediated gene expression in humans produces only a subset (ie, lipid modulating effects) of the responses observed in rodents. As such, the adverse effects observed in rodent livers should not be used as the basis of toxicity values for HFPO-DA for purposes of human health	2023	Heintz, M/M; Haws, LC; Klaunig, JE; Cullen, JM; Thompson, CM	Toxicol. Sci. 2023 Mar;192(1):15-29. doi: 10.1093/toxsci/kfad004.	36629480	GenX	げっ歯類	HFPO-DA	–	–	–	–	・多くの他のPFASと同様、HFPO-DAを用いた毒性試験において、経口投与後のげっ歯類では肝臓が毒性の主な標的であることが示された。 ・PFASの構造は多様であるため、同じ標的組織に対してもPFASによって作用機序 (MOA) が異なる可能性がある。HFPO-DAによる肝臓における分子的反応および病理組織学的反応から、PPARα（ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体α）の活性化の関与を示す重要な証拠があるが、限られた証拠に基づく他のMOAの説明もある。本試験において、HFPO-DAにおく異されたマウス肝臓への影響の基礎となるMOAについて、PPARα活性化因子標準的ヒポ薬剤発がんMOAのフレームワークで説明されたKEs（キーとなるイベント）の面から評価された。 ・KE1～KE3の 3つのKEs（PPARα活性化（KE1）、細胞増殖細胞の変化（KE2）、細胞増殖/生存の障害（KE3））については、HFPO-DAの入手可能なin vitro/in vivo両方のデータから、いくつかの証拠によって支持されている。一方、細胞毒性、PPARγ、およびミトコンドリア機能障害を含む代替MOAは一般に科学文献で支持されてはいない。 ・マウスにおけるHFPO-DAを介した肝臓への影響は、ヒトでは生じないと考えられる。なぜなら、KE1のPPARα活性化のみが種を超えて共有されているからである。ヒトにおけるPPARαを介した遺伝子発現はげっ歯類で観察された反応の一部（すなわち脂質調節作用）しか生じない。そのため、げっ歯類の肝臓で観察された有害作用はヒトの健康リスク評価におけるHFPO-DAの毒性値の根拠とすべきではない。 ・結論：現在の証拠の重みから以下のことが言える。マウス肝臓におけるHFPO-DA誘導作用はPPARαを介した MOAの結果である。これらの作用は種感形成という状況においてヒトとの関連性は限定的であると広く考えられている（Corton et al., 2018; Felter et al., 2018）。肝腫大、およびげっ歯類の肝腫瘍発生の初期変化がみられても、PPARαまたはCAR活性化の証拠がある場合は毒性ではない（non-adverse）と考えられる（Hall et al., 2012）。従来、肝毒性のマーカーと考えられてきたいくつかの影響はPPARαを介した影響であり、必ずしも肝毒性を示すものではないことがデータから示されると。したがって、HFPO-DAばく露後のマウスにおける肝臓の変化は、ヒトの健康リスク評価には適切ではない。	A	A
D1169	実験動物（PPAR）	Exposure to low-dose perfluorooctanoic acid promotes hepatic steatosis and disrupts the hepatic transcriptome in mice	Objective: Perfluoroalkyl substances (PFAS) are man-made chemicals with demonstrated endocrine-disrupting properties. Exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) has been linked to disturbed metabolism via the liver, although the exact mechanism is not clear. Moreover, information on the metabolic effects of the new PFAS alternative GenX is limited. We examined whether exposure to low-dose PFOA and GenX induces metabolic disturbances in mice, including NAFLD, dyslipidemia, and glucose tolerance, and studied the involvement of PPARs.Methods: Male C57BL/6J wildtype and PPARα-/- mice were given 0.05 or 0.3 mg/kg body weight/day PFOA, or 0.3 mg/kg body weight/day GenX while being fed a high-fat diet for 20 weeks. Glucose and insulin tolerance tests were performed after 18 and 19 weeks. Plasma metabolite levels were measured next to a detailed assessment of the liver phenotype, including lipid content and RNA sequencing.Results: Exposure to high-dose PFOA decreased body weight and increased liver weight in wildtype and PPARα-/- mice. High-dose but not low-dose PFOA reduced plasma triglycerides and cholesterol, which for triglycerides was dependent on PPARα. PFOA and GenX increased hepatic triglycerides in a PPARα-dependent manner. RNA sequencing showed that the effects of GenX on hepatic gene expression were entirely dependent on PPARα, while the effects of PFOA were mostly dependent on PPARα. In the absence of PPARα, the involvement of PXR and CAR became more prominent.Conclusion: Overall, we show that long-term and low-dose exposure to PFOA and GenX disrupts hepatic lipid metabolism in mice. Whereas the effects of PFOA are mediated by multiple nuclear receptors, the effects of GenX are entirely mediated by PPARα. Our data underscore the potential of PFAS to disrupt metabolism by altering signaling pathways in the liver. (c) 2022 The Author(s). Published by Elsevier GmbH. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).	2022	Attema, B; Janssen, AWF; Rijkers, D; van Schothorst, EM; Hooiveld, GJEJ; Kersten, S	Mol. Metab. 2022 Dec;66:101602. doi: 10.1016/j.molmet.2022.101602.	36115532	GenX	雄C57BL/6J マウス：野生型およびPPARα-/-マウス	PFOA GenX	PFOA：95% GenX：97%	経口（強制）*高脂肪食を給餌	20週間	PFOA：0、0.05、0.3 mg/kg/日（野生型、PPARα-/-マウス） GenX：0、0.3 mg/kg/日（野生型、PPARα-/-マウス）	・体重：高脂肪食給餌対照群（肥満モデル）に対して、PFOA 0.3 mg/kg/日投与によりW野生型、PPARα-/-マウスでは体重増加抑制を示した。GenX 0.3 mg/kg/日投与群では野生型マウスのみで体重増加抑制がみられた。その程度はPFOA 0.3 mg/kg/日投与群より軽度であった。 ・肝臓：野生型マウスでは、対照群と比べてPFOAおよびGenX0.3 mg/kg/日投与群では肝臓重の減少が認められた。PPARα欠損マウスでは、PFOA、GenXとも肝臓重に変化はみられなかった。 ・体脂肪量：対照群と比べてPFOAおよびGenX0.3 mg/kg/日投与群では体脂肪量の有意な減少がみられたが、除脂肪量では変はなかった。 ・肝臓相対重量：野生型、PPARα欠損マウスとも、PFOA0.3 mg/kg/日投与群で有意な高値がみられた。 ・耐糖能、インスリン感受性：PPARα欠損マウスでは野生型と比べて、耐糖能およびインスリン感受性の増加がみられた。野生型、PPARα欠損型ともにPFOAの高用量群で耐糖能およびインスリン感受性効果がみられたが、PFOAの低用量群およびGenX投与群では この効果はみられなかった。 ・血漿中脂質パラメータ：PPARα欠損マウスでは野生型と比べて、NEFAおよびグリセロールの増加とグルコースの減少がみられた。PFOA高用量群では野生型で血漿中TGを低下したが、PPARα-/-型ではみられなかった。PFOA高用量群では血漿中コレステロールも低下させたが、この作用はPPARα-/-マウスで野生型より大きかった。PFOA高用量群では血漿中NEFAとグリセロールレベルも低下させたが、これは野生型、PPARα-/-型ともにみられた。PFOA低用量群、GenX投与群は遺伝子型に関係なく、血漿中脂質レベルを変化させなかった。 ・肝臓中脂質レベル：肝グリコーゲンは、PPARα欠損マウスで野生型より増加した。PFOAの低および高用量群では野生型、PPARα-/-型のいずれも肝グリコーゲンレベルを低下させた。肝TGは野生型より PPARα-/-型で増加がみられた。PFOAおよびGenX投与群では増加した肝TGレベルを低下させたが、PPARα-/-型のこの作用は消失した（PPARαはPFOAとGenXの肝TG増加誘導を媒介する）。 ・肝臓の病理組織所見：PPARα-/-型では野生型より、脂質滴の蓄積が高度にみられた。PFOAおよびGenX投与群では脂質蓄積の顕著な増加がみられたが、PPARα-/-型ではこの作用は打ち消された（PFOAとGenXはPPARα依存性に肝臓脂質蓄積を増加する）。 ・肝における脂質関連遺伝子発現：PFOA高用量群ではPPARαの標的遺伝子のCd36、Cyp4a14、Ehhadhおよび/Lpl mRNAの発現増加がみられたが、低用量群ではCyp4a14のみ増加がみられた。GenX投与群では、肝臓のCd36、Cyp4a14、Ehhadhおよび/Lpl mRNAの発現増加がみられた。endocrine factor Fgf21の肝mRNAの発現増加がみられた。PFOAとGenX投与による PPARα標的遺伝子の発現増加効果はPPARα欠損マウスでは消失した。 ・肝臓トランスクリプトーム解析：遺伝子発現データでは、PFOA高用量群で顕著な肝遺伝子発現が認められ、次いでGenX、PFOA低用量群の順で遺伝子発現がみられた。PFOAの肝遺伝子発現はまにPPARαを介した影響（有意な変動遺伝子の88%）であったが、GenXの遺伝子発現は全体がPPARαを介した影響（約99%）であった。 ・化学発がんの遺伝子セットにおいて正に著く色付けした遺伝子のヒートマップから、野生型マウスよりもPPARα欠損マウスの方がPFOAによる制御が強いことが示される。これらの遺伝子の多くは、げっ歯類特異的なブレグチャX受容体(PXR)アゴニストのプレグネノロン16α-カルボニトリル(PCN)(GSE136667)、ならびに構成的アンドロスタン受容体(CAR)アゴニストのTCPOBOP(GSE186654)によって、それらがPXRおよびCAR標的遺伝子であることを示唆している。PFOAの肝遺伝子発現に及ぼすPPARα非依存性の影響にはPXRとCARが介した影響が一部含まれることが示唆された。	01：有	00：無	–	00：非該当	0：処置なし試験	1：対照群あり	0：なし	結果：PFOAの高用量へのばく露は、野生型およびPPARα-/-マウスの体重を減少させ、肝臓重量を増加させた。高用量のPFOAは血漿トリグリセリドおよびコレステロールを減少させた（トリグリセリドはPPARα依存性であった）。PFOAとGenXはPPARα依存的に肝臓のトリグリセリドを増加させた。RNAシーケンシングでは、肝臓の遺伝子発現におよぼすGenXの影響が完全に（99%）PPARαに依存していたのに対し、PFOAの効果はPPARαに主に（88%）依存していた。PFOAの肝臓の遺伝子発現への影響の一部はCAR、PXRなどPPARα以外の核内受容体を介した影響であることが示された。 結論：全体として、PFOAおよびGenXへの長期かつ低用量ばく露は、マウスの肝脂質代謝をかく乱することを示している。PFOAの効果は複数の核内受容体によって媒介されるのに対し、GenXの効果はPPARαによって完全に媒介される。著者らのデータは、PFASが肝臓のシグナル伝達経路を変化させることによって脂質代謝をかく乱する可能性を強く示唆する。	A	A
D1312	実験動物（発がん性）	Environmental explanation of prostate cancer progression based on the comprehensive analysis of perfluorinated compounds	Perfluorinated compounds (PFCs) are man-made chemicals used in the manufacture of many products with water and dirt repellent properties. Many diseases have been proved to be related to the exposure of PFCs, including breast fibroadenoma, hepatocellular carcinoma, breast cancer and leydig cell adenoma. However, whether the PFCs promote the progression of prostate cancer remains unclear. In this work, through comprehensive bioin-formatics analysis, we discovered the correlation between the prostate cancer and five PFCs using Comparative Toxicogenomics Database (CTD), Gene Expression Omnibus (GEO) and The Cancer Genome Atlas (TCGA) da-tabases. In addition, further analysis showed that several PFCs-related genes demonstrated strong prognostic value for prostate cancer patients. The survival analysis and receiver operating characteristic (ROC) curves revealed that PFCs-related genes based prognostic model held great predictive value for the prognosis of prostate cancer, which could potentially serve as an independent risk factor in the future. In vitro experiments verified the promotive role of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorononanoic acid (PFNA) in the growth of prostate cancer cells. This study provided novel insights into understanding the role of PFCs in prostate cancer and brought attention to the environmental association with cancer risks and progression.	2023	Wei, Y; He, HB; Han, T; Wang, B; Ji, P; Wu, XZ; Qian, J; Shao, PF	Ecotox. Environ. Safe. 2023 Sep:263:115267. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115267.	37499384	PFNA PFBS	前立腺がん患者 in vitro実験：前立腺がん細胞（PC3, LNCap）	予測モデル開発対象物質：PFNA、PFOS、PFOA、PFBS、PFDA in vitro実験：PFOA、PFNA	–	–	–	–	・過ッ素化合物(PFC)へのばく露と乳腺線維腺腫、肝細胞がん、乳がん及びライディッヒ細胞腺腫などをこの関連が証明されている。しかし、PFCsが前立腺がんの進行を促進するかどうかは不明である。本研究では、Comparative Toxicogenomics Database（CTD）と Gene Expression Omnibus (GEO) database、The Cancer Genome Atlas (TCGA) databaseを用いた包括的なバイオインフォマティクス解析により、前立腺がんと5つのPFCsの関連性を明らかにした。 ・さらなる解析の結果、いくつかのPFC関連遺伝子が前立腺がん患者の予後について強力な予測値を与えることが示された。最終的に前立腺がん患者の予後のリスク判定を確立するには11の有意なPFAS関連遺伝子が選ばれた。各前立腺がん患者には以下のリスクスコア値を割り当てた。 risk score = ACADL * (−0.1701) + ALDH3A2 * (−0.2631) + EPHX2 * (−0.2747) + ESR1 * 0.2645 + LDLR * (−0.2998) + LPL * 0.1594 + POR * 0.4815 + PPARA * (−0.4095) + PSMB5 * 0.4802 + RELA * 0.7579 + NFE2L2 * (−0.2397) ・上式のリスク判定値により、前立腺がんの予後について高リスク群と低リスク群の2群に分けた生存解析を行った。無病生存期間 (disease-free survival) を指標とした生存期間曲線では、高リスクスコア群の患者で有意に低い (p< 0.001) 生存確率を示すことが証明された。高リスク群と比較して低リスク群の患者では生存時間が長く生存率も高かった。さらに、経時的ROC曲線で予後11週目に于のAUCは1年後0.736、3年後0.724、5年後0.728となり、これらの数値が予後モードの予測値を示す。このように、PFCs関連遺伝子をベースにした予測モデルが前立腺がんの予後について大きな予測値（ROC曲線下面積：AUC）を維持することが示された。 ・予後リスクスコア、グリソンスコア（腫瘍の程度）、年齢、血清PSAレベル、腫瘍ステージを表わす各曲線からのAUC値を算出比較した結果、予後予測モデルで最も高いAUC値（0.739）が得られた。このモデルが、前立腺がん患者の予後に将来的に独立したリスク因子として役立つ可能性があることが示唆された。 ・PFAsが前立腺がんの進展に関与する可能性がについて、PFOAとPFNAを前立腺がん細胞（PC-3および LNCap細胞）にばく露後の細胞生存率を指標とした in vitro実験で証明した。	–	–	–	–	–	–	・オンラインデータベース検索とPFCs関連遺伝子スクリーニング：Comparative Toxicogenomics Database（CTD）と Gene Expression Omnibus (GEO) database、The Cancer Genome Atlas (TCGA) databaseを用いて、5つのPFASと疾患との相互関連性の遺伝子スクリーニング。 ・過フッ素化合物に関して、相互作用遺伝子と関連性のある潜在的な生物学的プロセス、細胞成分および分子機能の探索：GO (Gene Ontology: 遺伝子オントロジー) とKEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) エンリッチメン解析を利用。 ・タンパク－タンパク相互作用 (PPI) ネットワーク：PFCsとタンパク間の相互作用のある遺伝子間の相関の検討：STRINGとCytoscape 3.7.2を用いてPPIネットワークを探索可視化。Cytohubbaにより、hubgeneを同定。 ・Cancer Genome Atlas (TCGA) ―前立腺腺癌 (Prostate adenocarcinoma: PRAD)コホート（495人の前立腺がん患者）の全臨床病理学的データ：TCGAおよびGEOデータベース、GEOデータセットから取得。臨床情報と転写発現プロファイルデータを組み合わせ、グリソンスコアに基づき患者の転写発現プロファイルデータを2群（高グリソンスコア群（スコアア）)と低スコア群（スコアミ 7)）にわけ、有意な発現変動遺伝子（DEGs）を抽出。 ・予後予測モデルとノモグラムによる診断値と予後の成績を評価するため、受信者操作特性 (ROS) 曲線を作成し、曲線化面積 (AUC) を求めた。ROS曲線は前立腺がん患者の無増悪生存期間 (PFS)に基づいて構築。AUC < 0.80を予測値が有意と判断。 ・前立腺がん細胞の細胞生存率測定：細胞生存率と増殖能をCell Count Kit-8 (CCK8)アッセイ、EdU (5-ethynyl-2′ -deoxyuridine) 取込みアッセイ、およびコロニー形成アッセイで測定。	A	-
D1330	実験動物（急性毒性）	Increase in mouse liver weight following feeding of ammonium perfluorooctanoate and related fluorochemicals	The weight of the mouse liver following feeding of ammonium perfluorooctanoate, ammonium perfluorononanoate, Telomer B ammonium sulfate, and WG-III was increased in a dose-dependent manner. Dietary levels of 3 ppm or greater ammonium perfluorooctanoate for either 14 or 21 days produced a significant elevation in liver weight both on an absolute and on an organ/body weight ratio basis. Similarly, ammonium perfluorononanoate produced significant increases at the lowest level tested, 3 ppm. Telomer B ammonium sulfate and WG-III also produced liver weight increases but at higher feeding levels. The striking increase in liver weight following relatively short-term exposures in mice makes this a useful screening test for comparing the liver-enlarging capacity of ammonium perfluorooctanoate and related fluorochemicals.	1987	Kennedy GL Jr.	Toxicol Lett. 1987 Dec;39(2-3):295-300. doi: 10.1016/0378-4274(87)90245-1.	3686556	PFNA	雄雄CD-1マウス	PFOA（アンモニウム塩: APFO） PFNA（アンモニウム塩: APFN）	すべて99%	経口（混和）	① APFOのみ14日間 ② 4物質21日間	① APFO：0 、30、300、3,000 ppm ② 4物質：0 、0.01、0.03、1、3、10、30 ppm。（追加試験群：14日間混餌投与）APFN: 3、10、30、300、3,000 ppm Telomer B, WG-III: 300、3,000 ppm	1. APFN (PFNAのアンモニウム塩) の全身および肝臓影響 ・APFN：3 ppm以上300 ppmまで、肝臓の絶対・相対重量を用量依存的に増加 ・APFN 300 ppm群：体重減少、雄1/5例死亡、雌は死亡例なし。 ・APFN 3,000 ppm群：全例死亡 2. 他の3物質の影響との比較： ・APFO (PFOAのアンモニウム塩)：3～30 ppmで、APFNと同様に雄雌とも肝臓の絶対・相対重量増加 ・APFO 30 ppm群：雄雌とも体重減少、全身性無力 ・APFO 300および3,000 ppm群：雄雌とも全例死亡 ・Telomer B：30～3,000 ppmで雄雌とも肝臓の絶対・相対重量増加 ・Telomer B：300 ppmで体重減少、3,000 ppmで雄2/5例死亡 ・WG-Ⅲ：30～3,000 ppmで雄雌とも肝臓の絶対・相対重量は増加したが、明瞭な増加は300及び3,000 ppmでみられた。 ・WG-Ⅲ：300 ppmで体重増加抑制がみられ、3,000 ppmでは雄1/5例が死亡	01：有	00：無	–	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFNAアンモニウム塩の肝重量増加作用はPFOAアンモニウム塩とほぼ同様に3 ppmで

No.	分野（参考）	書誌情報																													
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク（1）	ランク（2）
D1331	実験動物（反復投与毒性）	Toxicity studies of perfluoroalkyl carboxylates administered by gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats (revised)	Widespread exposure to several per/polyfluorinated alkyl substances (PFAS) is associated with a wide array of toxicities. The National Toxicology Program (NTP) conducted 28-day toxicity studies in male and female Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats (n = 10/dose; five doses) to compare the toxicities of seven PFAS chemicals (three sulfonic acids or salt: perfluorobutane sulfonic acid, perfluorohexane sulfonate potassium salt, and perfluorooctane sulfonic acid; and four carboxylates: perfluorohexanoic acid [PFHxA], perfluorooctanoic acid [PFOA], perfluorononanoic acid [PFNA], and perfluorodecanoic acid [PFDA]) via gavage in deionized water with 2% Tween 80. This report describes the studies of the four carboxylates (PFHxA, PFOA, PFNA, and PFDA); a companion report (NTP Toxicity Study Report 96) describes the studies of the three PFAS sulfonates. Doses were 0 to 1,000 mg/kg/day for PFHxA, 0 to 10 mg/kg/day for PFOA males, 0 to 100 mg/kg/day for PFOA females, 0 to 10 mg/kg/day for PFNA males, 0 to 25 mg/kg/day for PFNA females, and 0 to 2.5 mg/kg/day for PFDA. (Abstract Abridged).	2019	National Toxicology Program.	Toxic Rep Ser. 2019 Aug;(97):NTP-TOX-97. doi: 10.22427/NTP-TOX-97.	33533753	PFHxA	雄雌SDラット	PFHxA	> 99%	経口（強制）	28日間	雄雌：0，62.6，125，250，500，1,000* mg/kg/日 (* 2日/日の給用量)	62.6 mg/kg/日以上：雄雌：血漿中PFHxAの用量依存的増加，肝臓Cyp2b1・Cyp2b2増加，雄：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値の減少（用量相関），コレステロール減少，T3・T4・遊離T4減少，肝臓Cyp4a1増加 125 mg/kg/日以上：雄：脱タンパク・ALB・GLO減少 250 mg/kg/日以上：雄雌：鼻腔壁上皮の変性/過形成の頻度増加，雄：肝臓中PFHxAの用量依存的増加，肝臓相対重量増加，A/G比増加，肝臓中Acyl-CoAオキシダーゼ増加，雄：赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値の減少（用量相関） 500 mg/kg/日以上：雄雌：肝臓絶対重量増加，網状赤血球数増加，AST・ALT増加，肝臓Acox1増加，肝細胞細胞質の変性様変化/肥大，雄：腎臓相対重量増加，血小板数増加，脾臓の髄外造血亢進，雄：肝臓相対重量増加，ALP増加，鼻腔壁上皮の炎症/化膿 1,000 mg/kg/日：雄雌：総胆汁酸増加，雄：胆嚢特体重の低値，SDH増加，精巣上体尾部精子数減少，鼻腔壁上皮の炎症/化膿，雄：腎臓絶対/相対重量増加，血小板数増加，脱タンパク・ALB減少・A/G比増加，肝細胞細胞質変化/肥大，脾臓の髄外造血亢進，慢性進行性腎症（CPN）	01：有	00：無	PFAS4物質の毒性の比較試験で、個別物質のNOAELを求める目的で実施された試験ではない。	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・肝臓のCyp2b1/Cyp2b2遺伝子発現！：CAR介在性活性化の指標 ・肝臓のAcox1/Cyp4a1遺伝子の発現！：PPARα介在性活性化の指標 【PFAS4物質の結果まとめ】 ・PFHxA (C6)、PFOA (C8)、PFNA (C9)、PFDA (C10)およびFWY (Wyeth 14,643) の5物質のいずれも生存例が残存する最高用量で雌雄とも肝臓の4遺伝子発現増加が認められた。 ・PFAS物質に共通の所見は肝臓重量の増加、肝臓のPPARαおよびCAR関連性の4遺伝子発現増加、Acyl CoAオキシダーゼ活性の増加がみられた。 ・臨床化学検査では肝由来酵素 (AST, ALP, ALT, SDH) 活性の増加、グロブリンおよびコレステロールの減少、総胆汁酸および直接ビリルビン濃度の増加などの項目でPFAS投与に関連した所見が認められた。PFHxAを投与した雌雄ラットでは赤血球パラメータの変化（赤血球数、ヘヘモグロビンおよびヘマトクリットの減少、網状赤血球増加）で特徴づけられる再生性の溶血要性大球性貧血傾所見が用量依存的に認められた。また、PFASの多くでTSHの代償性増加を伴わない総T4および遊離T4の減少が認められた。 ・1つ以上のPFASでみられた病理組織学的所見は、肝臓（肝細胞肥大、肝細胞の細胞質の変性/空胞化）、鼻腔（嗅上皮の変性、過形成）、骨髄（細胞密度減少）、胸腺（萎縮）、精巣（生殖上皮の変性、間細胞萎縮、精子貯留）、精巣上体（生殖上皮細胞脱落）であった。 ・PFHxAを投与した雌雄ラットでみられた影響はPFNA、PFDAをはじく異なた動物の影響と比べて、全般的に程度が低いか明瞭ではなかった。 ・PFAS 4物質の肝臓でみられた影響のいくつかはPPARα アゴニストのWyeth 14,643でもみられた。しかし、肝臓以外の組織への影響はWyeth 14643ではみられず、PFAS物質はWyeth 14,643とは異なる多様なパスウェイによる毒性を誘発することが示唆される。 ・PFHxA、PFNA、PFDA：Ames試験で陰性、in vivo小核試験で陰性、PFDA：Ames試験でequivocal、in vivo小核試験において雌ラットで小核を有する網状赤血球比率の軽度増加がみられた。	A	-
D1331	実験動物（反復投与毒性）	Toxicity studies of perfluoroalkyl carboxylates administered by gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats (revised)	Widespread exposure to several per/polyfluorinated alkyl substances (PFAS) is associated with a wide array of toxicities. The National Toxicology Program (NTP) conducted 28-day toxicity studies in male and female Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats (n = 10/dose; five doses) to compare the toxicities of seven PFAS chemicals (three sulfonic acids or salt: perfluorobutane sulfonic acid, perfluorohexane sulfonate potassium salt, and perfluorooctane sulfonic acid; and four carboxylates: perfluorohexanoic acid [PFHxA], perfluorooctanoic acid [PFOA], perfluorononanoic acid [PFNA], and perfluorodecanoic acid [PFDA]) via gavage in deionized water with 2% Tween 80. This report describes the studies of the four carboxylates (PFHxA, PFOA, PFNA, and PFDA); a companion report (NTP Toxicity Study Report 96) describes the studies of the three PFAS sulfonates. Doses were 0 to 1,000 mg/kg/day for PFHxA, 0 to 10 mg/kg/day for PFOA males, 0 to 100 mg/kg/day for PFOA females, 0 to 10 mg/kg/day for PFNA males, 0 to 25 mg/kg/day for PFNA females, and 0 to 2.5 mg/kg/day for PFDA. (Abstract Abridged).	2019	National Toxicology Program.	Toxic Rep Ser. 2019 Aug;(97):NTP-TOX-97. doi: 10.22427/NTP-TOX-97.	33533753	PFNA	雄雌SDラット	PFNA	> 98%	経口（強制）	28日間	雄：0，0.625，1.25，2.5，5，10 mg/kg/日，雌：0，1.56，3.12，6.25，12.5，25 mg/kg/日	雄： 0.625 mg/kg/日以上：血漿中および肝臓中PFNA濃度の増加（用量相関），PFOA濃度の肝臓/血漿比の減少（用量相関），副腎絶対重量減少，腎臓相対重量増加，肝臓の絶対・相対重量増加 (2.5 mg/kg/dayの絶対重量非有意)，網状赤血球数減少，尿素窒素・A/Gh比・総胆汁酸の増加，TP・GLO・コレステロール (2.5 mg/kg/dayは非有意)・TG・総T4・遊離T4の減少，肝臓中Acetyl-CoAオキシダーゼ増加，肝臓のAcox1・Cyp4A1・Cyp2B1・Cyp2B2 mRNA増加，肝細胞細胞質の変性様変化・肝細胞肥大・胸腺萎縮・精巣上体管内剥離生殖細胞（~10 mg/kg/day） 1.25 mg/kg/日以上：雄終体重の低値、脾臓の絶対/相対重量減少、胸腺の絶対/相対重量減少、総ビリルビン・直接ビリルビン・AST・ALT (2.5は非有意)・ALP (2.5は非有意)・SDH増加・TSH減少、精巣上体精子数の減少、肝臓前の細胞質空胞化（~2.5 mg/kg/day） 2.5 mg/kg/日：精巣絶対重量減少、甲状腺の絶対/相対重量減少、MCV・白血球数・リンパ球数の減少、MCHの増加、クレアチニン・血糖・ALB・テストステロン減少、T3増加、肝細胞壊死・骨髄の細胞数減少・前胃上皮の過形成・精巣の生殖上皮変性・精巣間細胞の萎縮・精細管内精子細胞貯留（~10 mg/kg/day）、前胃の慢性活動性炎症 (2.5 mg/kg/dayのみ) 5 mg/kg/日：8/10例死亡 5 mg/kg/日以上：下顎リンパ節/腸間膜リンパ節の萎縮、精巣上体内精子数減少、精巣上体上皮のアポトーシス 10 mg/kg/日：10/10例死亡、精巣上体内に精子肉芽腫 雌： 1.56 mg/kg/日以上：血漿中PFOA濃度の増加（用量相関）、腎臓の絶対/相対重量増加、肝臓の絶対/相対重量増加、TP・ALB・A/G比・SDH・テストステロン増加、GLO減少、肝臓のAcox1・Cyp4A1・Cyp2B1・Cyp2B2 mRNA増加、肝細胞の細胞質変性様変化 (~12.5 mg/kg/day) 3.12 mg/kg/日以上：副腎終体重低値、脾臓絶対重量減少、尿素窒素・ALT・ALP・総胆汁酸増加、総T4・遊離T4減少 6.25 mg/kg/日：最終体重低値、脾臓相対重量減少、直接ビリルビン増加、肝細胞肥大 (~25 mg/kg/day) 12.5 mg/kg/日：9/10例死亡、肝細胞壊死・骨髄の細胞数減少・脾臓/胸腺/下顎リンパ節/腸間膜リンパ節の萎縮・前胃扁平上皮過形成 25 mg/kg/日：10/10例死亡、鼻腔嗅上皮の変性	01：有	00：無	PFAS4物質の毒性の比較試験で、個別物質のNOAELを求める目的で実施された試験ではない。	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	同上	A	-

パーフルオロオクタン酸(PFOA)を含有物質群(PFOA及びその塩類)に分類される物質及びその管理
別添 3: 調査事業実施項目の取組状況一覧

| No. | 分類(分野) | タイトル | 概要 | 発行年 | 著者 | 雑誌名 | PubMed ID | 年齢 | コホート/ケース・コントロール | 対象地域 | 対象人数 | 対象期間 | 主な曝露物質 | 主な結果 | 対象組織

パーフルオロオクタン酸(PFOA)を含有する製品の使用による対象化学物質の排出量推定及び管理
別添 8：調査事業実施・現況の取組状況等

| No. | 分類（分野） | タイトル | 要旨 | 発行年 | 著者 | 雑誌名等 | PubMed ID | 対象 | ヒトorマウス | 性別 | 年齢 | 対象 | 人数 | 曝露期間 | 曝露量 | 血中PFOA濃度 | 対象化学物質 | 対象化学物質 | 対象化学物質

パーフルオロオクタン酸に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集及び分析
別添 8: 調査情報取得・収集の情報抽出結果

| No. | 調査情報 | | |

パーフルオロオクタンスルホン酸及び関連物質の評価及び科学的知見の情報収集及び整理
別添 8 調査報告書(研究の情報収集)

No.	分類	調査タイトル	要約	掲載誌	著者	Pubmed ID	年度	研究デザイン（コホート、横断、ケースコントロール、RCT、その他）	対象	人数	対象者	曝露量	曝露期間	曝露方法	血中PFOS濃度	血中PFOS以外のPFAS濃度	年齢分類	性別	対象者の特徴	曝露量と血清中PFOS濃度との関係	曝露量と血清以外のPFAS濃度との関係	血清中PFOS濃度と血清以外のPFAS濃度との関係	血清以外のPFAS濃度と血清以外のPFAS濃度との関係	血清以外のPFAS濃度と血清中PFOS濃度との関係	結論	備考	評価	評価
2022-1-1-1	1-1-B	Associations of perfluoroalkyl substances with blood lipid and liver function biomarkers in children and adolescents: the PLUTO-NHS Cohort Study	Aims: Perfluoroalkyl substances (PFAS) are environmentally and biologically persistent synthetic environmental contaminants linked to adverse health outcomes. Though not to our knowledge in children, prior studies have suggested associations between PFAS and lipid and liver function biomarkers in adults. We investigated the cross-sectional associations between PFAS and lipid and liver function biomarkers in children and adolescents. Methods: We investigated the relationship of PFAS with 27 biomarkers in 2 samples of 10-19 years, with diabetes-free children from the 25-Hydroxyvitamin D Study (n = 1,000) and the Pediatric Nutrition Surveillance Study (n = 1,000). We used multivariable linear regression models to estimate the associations between PFAS, Results: In logistic regression analyses adjusting for age, sex, diabetes status, BMI, smoking, Body MSI, CRP, eGFR, and ever breastfeeding, and sex, and PFOS were inversely associated with CHO, 25(OH)D, LDL-P and LDL-C (β = -0.07, 95% PFOS, 0.96, 0.92-1.00), PFOS, 0.92, 0.85-0.99), PFOS, 0.92, 0.85-0.99), PFOS, 0.88, 0.78-0.99, 0.12). Bioaffirmative by ethnic latency. Conclusions: Our study suggests that PFAS contamination, and primarily exposure to PFOS, may be associated with lipid and liver function biomarkers in children and adolescents. Future studies are needed to confirm these findings, if confirmed in future studies, provide new physiology understanding of PFAS and their potential damages. (C) 2024 Elsevier Inc. All rights reserved.	Science of the Total Environment	Liu, Y., Zhang, B., Xu, Y., Bose S., Long, J.R., Qu, Q., Ruan, Y., Ma, Y., Zhang, Y., Zhang, Z., Zhang, Z., Pinkerton, K.E., Xue, J.	Elsevier Health Sciences Division, Amsterdam, Netherlands, Netherlands	2024(JAN)(PRI)	横断研究	2-19 Female Children and Adolescents	1,000	2-19歳の子どもと思春期の女性	2-19歳の子どもと思春期の女性	2-19歳の子どもと思春期の女性

No.	分野 （参考）	書誌情報						情報抽出													ランク（1）	ランク（2）
		タイトル	要約	発行年	著者	書誌情報	PubMed ID	物質	研究デザイン	方法	影響指標	結果	その他	PBPKモデル		ヒト毎性等価用量	結果・結論	備考		
860	用量反応解析	Development of an oral reference dose for the perfluorinated compound GenX.	Ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate, also known as GenX, is a processing aid used in the manufacture of fluoropolymers. GenX is one of several chemistries developed as an alternative to long-chain poly-fluoroalkyl substances, which tend to have long clearance half-lives and are environmentally persistent. Unlike poly-fluoroalkyl substances, GenX has more rapid clearance, but has been detected in US and international water sources. There are currently no federal drinking water standards for GenX in the USA; therefore, we developed a non-cancer oral reference dose (RfD) for GenX based on available repeated dose studies. The review of the available data indicate that GenX is unlikely to be genotoxic. A combination of traditional frequentist benchmark dose models and Bayesian benchmark dose models were used derive relevant points of departure from mammalian toxicity studies. In addition, deterministic and probabilistic RfD values were developed using available tools and regulatory guidance. The two approaches resulted in a narrow range of RfD values for liver lesions observed in a 2-year bioassay in rats (0.01-0.02 mg/kg/day). The probabilistic approach resulted in the lower, i.e., more conservative RfD. The probabilistic RfD of 0.01 mg/kg/day results in a maximum contaminant level goal of 70 ppb. It is anticipated that these values, along with the hazard identification and dose-response modeling described herein, should be informative for risk assessors and regulators interested in setting health-protective drinking water guideline values for GenX.	2019	Thompson, Chad M; Fitch, Seneca E; Ring, Caroline; Rish, William; Cullen, John M; Haws, Laurie C	J Appl Toxicol. 2019 Sep;39(9):1267-1282. doi: 10.1002/jat.3812. Epub 2019 Jun 18.	31215065	GenX	反復投与毒性試験に基づく非がん経口参照用量（RfD）の検討と Maximum contaminant level goal (MCGL) の算出	ラット2年間経口試験 (Rae at al., 2015) でみられた全ての非腫瘍性病変（雄、雌）を対象にBMD解析を実施 BMDモデル: BMDS v.2.7および3.0 BMR: 二値データ: 10%extra risk、一部の発生毒性エンドポイントでは5%extra risk 連続値データ: 1SD 最終的な RfD の導出: BMDS 3.0 を用いてBMD10 および BMDL10 のベイズモデル平均値を算出 決定論的RfDと確率論的RfDの算出 決定論的RfD: 算出されたBMDL値をヒト等価用量（HED）に換算し、UFsを適用 RfD mg/kg/day = HED * (UFA × UFH × UFS × UFD) 確率論的RfD: Chiu & Slob, 2015; Chiu et al., 2018により開発された手法により算出 The pRfD calculation herein is as follows: $HD_{10}^{50th} = AD_{10} * (AF_{50th} \times AF_H)$ $HD_{10}^{1th} = HD_{10}^{50th} / AF_H$ pRfD = (5th percentile of HD_{10}^{1th}) ÷ UF_D where AD_{10} is a random variable representing the animal BMD; HD_{10}^{50th} a random variable representing the dose at which 50% of the human population has a 10% extra risk of developing the effect of interest; HD_{10}^{1th} a random variable representing the equipotent dose to the most - sensitive 1% of humans; AFBW a random variable representing the allometric scaling factor; $AF_{70/10}$ a random variable representing the adjustment factor for remaining differences in toxicokinetics and toxicodynamics between animals and humans after applying allometric scaling; AF_H a random variable representing the adjustment factor for human variability; UFD a non - random variable representing uncertainty in the completeness of the database (unitless). With the exception of the UF_D all adjustment factors obeyed the default, independent log - normal distributions defined in Chiu et al. (2018) MCLG = (RfD × BW × RSC) ÷ drinking water intake where bodyweight is at 70 kg (adults), drinking water intake at 2 L/day, and default relative source contribution (RSC) of 20%.	RfD Maximum contaminant level goal (MCLG)	BMD算出結果 (BMDS 2.7) BMDa BMDL P-value 雌ラット 肝臓における限局性壊死性 28 6.3 0.58 小葉中心性肝細胞肥大 48 29 1.0 小葉中心性肝細胞壊死 76 37 0.61 雄ラット 腎症 44 34 0.93 発生毒性 52 38.5 0.62 a: BMD/L5 for developmental effects; BMD/L10 for all other endpoints. Candidate RfD values Endpoint POD (mg/kg) HED (mg/kg) UFs RfD (mg/kg/day) 胎児体重（ラット） BMDL5 = 35 8.8 UF_A = 3; UF_H = 10; UF_D = 3 (total UF = 100) 0.09 肝臓病変（雌ラット） BMDL10 = 6.3 1.6 UF_A = 3; UF_H = 10; UF_D = 3 (total UF = 100) 0.02 肝臓病変（雄ラット） BMDL10 = 6.4 NA Probabilistic approach (see text) UF_D = 3 0.01 MCLG MCLG for GenX is equal to 70 μg/L (70 ppb). This MCGL includes a default relative source contribution (RSC) of 20%.		00：非該当	-	01：該当	入手可能な反復投与毒性データに基づきGenX の非発がん経口参照用量（RfD）を算出。従来の慣度主義ベンチマーク用量モデルとベイジアンベンチマーク用量モデルの組み合わせにより、哺乳類の毒性研究から関連するPODを導出し、さらに、利用可能なツールと規制上のガイダンスを使用して、決定論的および確率論的な RfD 値を算出。２つのアプローチにより、ラットの２年間のバイオアッセイで観察された肝臓病変の RfD 値は狭い範囲（0.01 ― 0.02 mg/kg/日）という結果になった。確率論的アプローチにより、RfD が低くなり、より保守的な結果となった。 確率論的な RfD が 0.01 mg/kg/日の場合、最大汚染物質レベルの目標は 70 ppb となる。	反復投与毒性試験に基づく非がん経口参照用量（RfD）の検討 frequentist benchmark dose model と Bayesian benchmark dose model により BMDを算出	A	-