

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	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(Blank)	対照群	3つ以上の投与群	備考		
1	1	1160	2 神経	The ubiquitous environmental pollutant perfluorooctanoic acid inhibits feeding behavior via peroxisome proliferator-activated receptor- α	2008	Asakawa, Akihiro; Toyoshima, Megumi; Harada, Kouji H; Fujimiyu, Mineko; Inoue, Kayoko; Koizumi, Akio	Int J Mol Med. 2008 Apr;21(4):439-445.	Health Canada PFOA	PFOA	経口マウス、経口PPAR- α -/- (129SvJ/SvJae-Pparata1Go/nz) マウス、野生型129Sv1/Sv1mj マウス	PFOA (アンモニウム塩)	$\geq 98\%$	腹腔内(単回)、経口(反復投与)	単回投与、反復投与(経口、6日間)	単回投与: 0, 10, 30, 100 μ mol/kg (ip) 反復投与: 0, 50 μ mol/kg/日 (po)	・ 摂餌量: 投与後20分~4時間の摂餌量減少 (用量依存的、時間依存的) ・ PFOAの摂餌量減少作用はPPAR α アゴニスト (oleylethanolamide: OEA) と同程度 ・ 胃排出速度 (gastric emptying): 投与2時間後の胃排出量の用量依存的減少 (PFOAは胃からの排出を遅らせる) ・ 迷走神経刺激により、PFOAの摂餌抑制効果は軽減した。 ・ 野生型マウスでは6日間間の投与期間で体重は減少したが、PPAR α -/-マウスではPFOAによる摂餌量及び体重増加の抑制効果は完全に軽減した。 ・ PFOAはOEAと同様の摂餌抑制作用を示し、環境中の「食欲抑制剤」によって表される新たな作用機序を示す。	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	0: 結果あり試験	01: 該当	1: 3群以上あり	薬理作用、腹腔内投与実験、経口投与試験は1用量 (50 μ mol/kg/day) のみ。
2	2	1560	2 神経	Behavioral effects in adult mice exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS)	2007	Fuentes, Silvia; Vicens, Paloma; Colomina, M Teresa; Domingo, José L	Toxicology. 2007 Dec 5;242(1-3):123-129. doi: 10.1016/j.tox.2007.09.012. Epub 2007 Sep 16.	ATSDR, Health Canada PFOS	PFOS	CD-1雄マウス	PFOS (カリウム塩)	不記載	経口(強制)	4週間	0, 3, 6 mg/kg/日	3 mg/kg: ホームケージから取り出される際の抵抗性の低下 (FOB)、オープンフィールド試験でのセンターに滞在する時間の短縮 (3 mg/kg群のみ)、 Morris水迷路 (MWM) における学習獲得後の標的四分円に到達するのに要した時間の減少 3 mg/kg以上: MWMにおける標的到達までの速度の増加 6 mg/kg: MWMにおける標的到達までの距離の増加	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	・ PFOS発生期ばく露が生後の行動、学習能に及ぼす影響 ・ PFOSを雄マウスに28日間経口投与後の行動影響として、オープンフィールド試験において3 mg/kg/日群 (センターに滞在する時間の減少)、6 mg/kg/日群 (立ち上がり行動の減少) で変化がみられた。 Morris水迷路試験でのPFOSの影響に関しては、タスクの学習獲得期には影響はみられなかったが、記憶保持試験ではPFOSの有害影響 (標的到達に向けて速度は増加したにもかかわらず、到達までの距離は増加) が認められた。以上の結果、PFOSばく露は雄成体マウスではわずかな行動影響を生じることが示された。
3	3	1564	2 神経	Perfluorooctane sulfonate disrupts the blood brain barrier through the crosslink between endothelial cells and astrocytes in mice	2020	Yu, Y; Wang, C; Zhang, Xi; Zhu, J; Wang, L; Ji, M; Zhang, Z; Ji, XM; Wang, SL	Environ Pollut 256: 113429.	EPA PFOA	PFOS	ICR雄マウス	PFOS	$\geq 98\%$	経口(強制)	28日間	0, 0.25, 2.5, 25, 50 mg/kg/日	・ PFOS投与量と血清又は脳内PFOS濃度との間に強い正の相関あり (ピアソン相関係数: 血清: 0.9628 (p < 0.0001)、脳: 0.9557 (p < 0.0001))。血清PFOS濃度と脳内PFOS濃度の間に強い正の相関 (0.9676 (p < 0.0001))。PFOSはBBB (血液脳関門) を透過することができ、PFOS投与によるBBB破壊下において脳に移行する可能性も示唆される。 0.25 mg/kg以上: 脳皮質におけるS100 β (脳の傷害及びアストロサイト活性化のマーカー) のタンパク相対レベルの用量依存的な増加、皮質内皮細胞の傷害 (小胞体の肥大、ミトコンドリアの構造的破壊) 0.25 mg/kg以上: 皮質タイトジャンクション (TJ) のClaudin-11タンパク発現の低下 (TJタンパクは皮質の内皮細胞と基底膜隣接部に発現)、リン酸化p38 MAPK (p-p38) タンパク発現の上昇 2.5 mg/kg以上: 脳皮質のアストロサイトの肥大、AQP4 (同上) のタンパク相対レベルの増加、皮質における形態変化 (ニューロン細胞体の膨満、核の逸脱、ニューロン小体の溶解: 出現用量は明確ではない)、皮質のタイトジャンクションの破壊、変色、破壊 25 mg/kg以上: 皮質TJのOccludin及びClaudin-5, Claudin-11タンパク発現の低下 50 mg/kg: 皮質TJのZO-1タンパク発現の低下	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	・ PFOSのCNS影響の作用機序に関する研究 ・ PFOS28日間経口投与により、脳のBBBの形態学的及び超微細構造の変化が観察された。脳の傷害、タイトジャンクション (TJ) 及びp38活性化に関連したタンパクの発現と局在性も検出された。PFOS誘発性のアストロサイトの傷害におけるp38の役割を探索するため、U87細胞を用いた。PFOSは内皮細胞のTJ関連タンパク (ZO-1, Claudin-5, Claudin-11, Occludin) の発現を有意に減少させ、BBBをかく乱し、その後PFOSをアストロサイトへと導き、アストロサイトの傷害に関連したタンパク (Aquaporin 4, S100 β) の発現を増加させた。 ・ これらの変化はBBBの透過性を悪化させ、脳のPFOSレベルをさらに増加させた。このほか、リン酸化p38の活性化はPFOS誘発性のアストロサイト傷害とin vivo、in vitroで関連していた。 ・ 内皮細胞とアストロサイトの間のクロストークはBBBの破壊を促進し、脳内のPFOSの蓄積を増加した。本研究結果はPFOS誘発性の神経毒性の機序的及び生理学的プロフィールに新たな見識を加えた。
4	4	1453	2 神経	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure could modify the dopaminergic system in several limbic brain regions	2015	Salgado, R.; López-Dával, S.; Pereiro, N.; Lafuente, A.	Toxicol Lett 240: 226-235.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS	SD雄ラット	PFOS (カリウム塩)	不記載	経口(強制)	28日間	0, 0.5, 1.0, 3.0, 6.0 mg/kg/日	・ PFOS投与群にストレスや行動変化は認められなかった。試験中は体重、摂餌量、飲水量等の変化、下痢などの症状は認められなかった。調査した脳領域の相対重量にも変化はみられなかった。 0.5 mg/kg以上: 偏桃体のD1Rの mRNA遺伝子及びタンパク発現相対レベルの顕著な減少 (偏桃体のDA (ドーパミン) 含量は変化なし)、海馬のDA含量の増加 (6.0 mg/kg群では逆に減少)、偏桃体のHVA (ホモバニリン酸) の減少、海馬のDOPAC/DA比の減少 1.0 mg/kg: 前頭前皮質のDA量の増加 (より高用量では対照群のレベルに低下)、海馬のD2R mRNA発現相対レベルの増加 (より高用量では対照群のレベルに低下) 1.0 mg/kg以上: 偏桃体のD2Rの mRNA遺伝子発現相対レベルの顕著な減少、海馬のD1R mRNA発現相対レベルの減少 (用量相関性)、海馬のD2Rタンパク発現相対レベルの増加 1.0, 3.0 mg/kg: 前頭前皮質のD1Rタンパク発現相対レベルの増加、海馬のD1Rタンパク発現相対レベルの増加 (6.0 mg/kgでは対照群のレベルに低下) 3.0 mg/kg: 前頭前皮質のDOPAC/DA比の増加 3.0 mg/kg以上: 前頭前皮質のD1R mRNA遺伝子発現相対レベルの減少、同部位のDOPAC/DA比の増加 6.0 mg/kg: 偏桃体のD2Rタンパク発現相対レベルの減少、前頭前皮質のD1Rタンパク発現相対レベルの減少	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	著者の考察のまとめ: ・ PFOSは検討した脳領域においてドーパミン (DA) 系の神経活動及び/又はそのD1及びD2受容体を修飾させることにより、DA系の変化をさせることができる。 ・ DAの濃度と代謝は海馬では検討した他の脳領域よりもPFOSの毒性に対して感受性の高い可能性がある。 ・ 偏桃体においてPFOSにより誘導されたD1受容体の遺伝子及びタンパク発現の抑制はHPA (視床下部-下垂体-副腎) 軸の活性のいくつかの変化と関連している可能性がある。 ・ PFOSにより誘導されたDA系の観察された変化は多くの神経系疾患を引き起こすPFOSの神経毒性の可能な作用機序と推定される。 ・ 調査した3つの辺縁系においてPFOSのDA受容体を介した影響がHPA軸を介して末梢 (副腎) に及ぼす影響に関する仮説(Fig. 1)を部分的に説明可能 (どの領域がどのように関与している可能性がある) にしたものと推察される。
5	5	1561	2 神経	Ultrasonic-induced tonic convulsion in rats after subchronic exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS)	2011	Kawamoto, Kosuke; Sato, Itaru; Tsuda, Shuji; Yoshida, Midori; Yangashi, Kaori; Saito, Norimitsu; Liu, Wei; Jin, Yihe	J Toxicol Sci. 2011 Jan;36(1):55-62. doi: 10.2131/jts.36.55.	ATSDR, Health Canada PFOS, WHO	PFOS	Wistar雄ラット	PFOS (カリウム塩)	記載なし	経口(混餌)	13週間	0, 2, 8, 32, 128 ppm	神経毒性 (超音波誘発性発作): 32 ppm: 脳相対重量減少 32 ppm以上: 摂餌量減少、体重低下、肝臓相対重量増加 128 ppm: 肝臓相対重量増加、脳相対重量増加、超音波刺激による強直性痙攣誘発 (5/6例、6週目: 累積PFOS用量で338 mg/kg)	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	0: 結果あり試験	01: 該当	1: 3群以上あり	超音波刺激による痙攣誘発はPFOSの累積投与量によるか (PFOSの急性経口用量では250 mg/kgで痙攣誘発)。脳組織には病理組織学的に異常を認めず。
6	6	1565	2 神経	Effects of subchronic perfluorooctane sulfonate exposure of rats on calcium-dependent signaling molecules in the brain tissue	2010	Liu, Xiaohui; Liu, Wei; Jin, Yihe; Yu, Wenguang; Liu, Li; Yu, Hongyao	Arch Toxicol. 2010 Jun;84(6):471-479. doi: 10.1007/s00204-010-0517-9. Epub 2010 Feb 2.	Health Canada PFOS	PFOS	SD雄ラット	PFOS (カリウム塩)	$> 98\%$	経口(飲水)	91日間	0, 1.7, 5.0, 15.0 mg/L	・ 1.7mg/L以上: 海馬でCaMK II α タンパク発現相対レベルおよびc-jun mRNA発現量が増加した。 5.0mg/L以上: 大脳皮質でCaMK II α タンパク発現相対レベルが増加した。 15mg/L以上: 大脳皮質でpCREBタンパク発現相対レベルおよびc-jun mRNA発現量が増加、海馬ではpCREBタンパク発現相対レベルおよびc-fos mRNA発現量が増加した。 ・ 以上の結果から、PFOS誘発性の神経毒性影響の少なくとも一部はカルシウムシグナル伝達におけるCa ²⁺ 依存性分子を介して生じることが示された。	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	・ PFOSのCNS影響の作用機序に関する研究 ・ PFOSばく露はSD雄ラットの脳内でCaMKII- α , pCREB, c-fos, c-junの発現上昇を生じた。この結果はPFOSのラットの脳への有害影響はCNSにおいて細胞性過程 (神経突起の増殖、シナプス形成) の既知生化学物質であるCa ²⁺ 依存性シグナル分子を介して生じることが示唆される。これらのシグナル分子の生理機能は重要なためPFOSのCNSへの影響の機序を解明するには更なる研究が必要である。
7	1	1163	3 免疫	Perfluorooctanoic acid induces mast cell-mediated allergic inflammation by the release of histamine and inflammatory mediators	2012	Singh TS, Lee S, Kim HH, Choi JK, Kim SH.	Toxicol Lett.:210(1):64-70.	Health Canada PFOA	PFOA	ICR雄マウス、BALB/c 雌マウス	PFOA	不記載	経口(経口投与)	ヒスタミン遊離: 単回PCA: 4日間	ヒスタミン遊離: 0, 1, 5 mg/kg PCA: 0, 10, 50 mg/kg	・ PFOAはin vitro (HMC-1細胞) 及びin vivo (マウスの血清ヒスタミンレベル) でマスト細胞からのヒスタミン遊離を促進する。 ・ PFOAはマウスのアレルギーモデル (耳介PCA反応) において、IgE依存性の局所アレルギー反応を増悪させた。 ・ PFOAはHMC-1細胞において細胞内Ca濃度を増加させた。 ・ PFOAはHMC-1細胞において前炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8) の遺伝子発現を用量依存的に増加させた。 ・ PFOAの前炎症性サイトカイン誘導作用はNF- κ B, p38 MAPK, 及びカスパーゼ1依存性であった。また、PFOAによるCOX-2の活性化はPFOAがアレルギー性炎症メディエーターを誘導する可能性を示唆される。	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	・ 免疫毒性物質とされるPFOAはマスト細胞においてヒスタミン遊離及び前炎症性サイトカインの発現によってアレルギー性の炎症反応を誘導することが示された。
8	2	1470	3 免疫	Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice	2008	Dewitt, J. C.; Copeland, C. B.; Strynar, M. J.; Luebke, R. W.	Environ Health Perspect 116(5): 644-650.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, Health Canada PFOA, FSNANZ 2017, WHO	PFOA	C57BL/6雄マウス、C57BL/6N雄マウス (用量反応試験)	PFOA (アンモニウム塩)	$\geq 98\%$	回復性試験: 強制経口投与、用量反応試験: 飲水投与	回復性試験: 10日間、用量反応試験: 15日間	回復性試験: 0, 30 mg/kg/日、用量反応試験: 0, 25, 50, 100, 200 mg/L (0, 3.75, 7.5, 15, 30 mg/kg/日相当)	・ IgM合成において、PFOAの10日間の強制経口投与では、3.75 mg/kg/dayから用量依存的に増加し、15日間の飲水投与では、7.5 mg/kg/dayを境に用量依存的に減少し、いずれも30 mg/kg/dayでは対照群より低下した。 ・ 用量反応試験結果から、IgM産生の低下は3.75 mg/kg/日以上で用量相関的に認められた。 ・ 3.75 mg/kg/日投与群の血清中PFOA濃度はばく露終了1日後に74,000 ng/mLで、PFOA製造施設の近隣住民の報告値の約150倍であった。	01: 有	01: 有	-	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	BMD = 3.06 mg/kg/日、BMDL5 = 1.75 mg/kg/日
9	3	1472	3 免疫	Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice	2009	Dong, G. H.; Zhang, Y. H.; Zheng, L.; Liu, W.; Jin, Y. H.; He, Q. C.	Arch Toxicol.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, Health Canada PFOS, FSNANZ 2017, WHO	PFOS	C57BL/6雄マウス	PFOS (カリウム塩)	$> 98\%$	経口(強制)	60日間	0, 0.5, 5, 25, 50, 125 mg/kg TAD以上 (総投与量 (TAD: total administered dose) ベース)	5 mg/kg TAD以上: 肝臓相対重量増加 (用量相関性)、脾臓のNK細胞活性の増加 (逆U字型の用量反応関係で5 mg/kg TADが最大)、ヒンジ赤血球特異的IgMプラーク形成細胞反応の低下 (用量相関性) 25 mg/kg TAD以上: 体重増加抑制、最終体重の有意低下、脾臓・胸腺・胸腺相対重量減少、脾臓及び胸腺細胞数 (密度) の減少、脾臓のCD4+T細胞数・CD4+/CD8+T細胞数・CD4-/CD8-T細胞数の減少、胸腺のCD8+T細胞数・CD4+/CD8+T細胞数の減少 (いずれも用量相関性) 50 mg/kg TAD以上: 摂餌量の減少、血清コレステロールレベルの上昇、脾臓のC8+T細胞数・B200+B細胞数の減少、胸腺のCD4+T細胞数の減少 (いずれも用量相関性)、脾臓のNK細胞活性の減少 (逆U字)、脾臓のリンパ球増殖反応の低下 (用量相関性) 125 mg/kg TAD: 胸腺のCD4-/CD8-T細胞数の減少	01: 有	01: 有	-	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	1: 3群以上あり	肝臓相対重量と脾臓のPFC反応に基づき、NOAEL = 0.5 mg/kg TAD LOAEL = 5 mg/kg TAD
10	4	1476	3 免疫	Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate	2008	Peden-Adams, M. M.; Keller, J. M.; Eudaly, J. G.; Berger, J.; Gillespie, G. S.; Keil, D. E.	Toxicol Sci 104(1): 144-154.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, FSNANZ 2017, WHO	PFOS	B6C3F1雄雄マウス	PFOS (カリウム塩)	$> 98\%$	経口	28日間	0, 0.166, 1.66, 3.31, 16.6, 33.1, 166 μ g PFOS ion/kg/日 (TAD (28日間の総投与量)): 0, 0.005, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 5 mg/kg	0.05 mg/kg以上: 雄: SRBCに対するPFC反応抑制 0.1 mg/kg以上: 雄: 脾臓T細胞のサブpopulationの変化、雌: 脾臓T細胞の免疫表現型の軽度変化 0.5 mg/kg以上: 雄: NK細胞活性の増加、雌: 脾臓T細胞の免疫表現型の軽度変化、SRBCに対するPFC反応抑制	01: 有	01: 有	-	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	PFC反応抑制: 雄: LOEL = 0.05 mg TAD/kg (ED50: 0.021 mg TAD/kg)、雌: LOEL = 0.5 mg TAD/kg (ED50: 0.59 mg TAD/kg) TAD: total administered dose
11	5	1479	3 免疫	Perfluorooctanoic acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice	2009	Son, H. Y.; Lee, S.; Tak, E. N.; Cho, H. S.; Shin, H. I.; Kim, S. H.; Yang, J. H.	Environ Toxicol 24(6): 580-588.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, Health Canada PFOA, WHO	PFOA	ICR雄マウス	PFOA (アンモニウム塩)	$> 98\%$	経口(飲水)	21日間	0, 2, 10, 50, 250 mg/L (ppm)	2 ppm: 脾臓のCD4-/CD8-T細胞数増加 (2 ppmが最高で10-50 ppmで減少) 2 ppm以上: 脾臓のCD4+/CD8+T細胞数減少、同CD4+/CD8+T細胞数減少 (50 ppm以上では非有意) 50 ppm以上: 最終体重低下、体重増加抑制、脾臓のCD4+/CD8+T細胞数増加、胸腺のCD4+/CD8+T細胞数増加、脾臓のIL-1 β mRNA発現の増加、胸腺のc-myc mRNA発現の増加 250 ppm: 胸腺のCD4-/CD8-T細胞数・CD4-CD8+細胞数の増加、脾臓白脾臓の顕著な過形成を伴う肥大、リンパ球領域の増加と細胞密度の増加、胸腺の萎縮と皮質・髄質の厚さ減少、脾臓のIL-6 mRNA発現の増加	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	・ PFOAは脾臓における前炎症性サイトカイン (TNF- α , IL-1 β , IL-6) と脾臓及び胸腺におけるがん原遺伝子c-mycの発現を増加させた。 ・ PFOAはTリンパ球の表現型を変化して免疫抑制作用を示し、前炎症性サイトカインの遺伝子発現を増加させることにより炎症を誘発し、慢性炎症と免疫破綻によりがんを惹起するおそれがある。 ・ 結論として、PFOAはTリンパ球の表現型と前炎症性サイトカインの遺伝子発現を変化させることによる免疫抑制作用を有すると考えられた。

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	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		
12	6	1483	3 免疫	Immunotoxic changes associated with a 7-day oral exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in adult male C57BL/6 mice	2009	Zheng, L.; Dong, G. H.; Jin, Y. H.; He, Q. C.	Arch Toxicol. 2009 Jul;83(7):679-689. doi: 10.1007/s00204-008-0361-3. Epub 2008 Oct 21.	EPA PFOA, EFSA PFOS, ATSDR, WHO	PFOS	C57BL/6雄マウス	PFOS (カリウム塩)	> 98%	経口 (強制)	7日間	0, 5, 20, 40 mg/kg/日	5 mg/kg以上：肝臓相対重量増加、脾臓のTリンパ球増殖活性の減少、ヒツジ赤血球特異的なIgM産生PFC細胞比率の減少 (用量相関性) 20 mg/kg以上：体重及び体重増加量の減少、摂餌量減少、脾臓・胸腺相対重量減少、血清コレステロールの上昇、脾臓・胸腺細胞数 (密度) の減少、脾臓におけるCD4+T細胞・CD8+T細胞数減少、及びB220+B細胞数の減少、胸腺におけるCD4+T細胞数・CD8+T細胞数・CD4+/CD8+T細胞数 (double positive) ・CD4-/CD8-T細胞数 (double negative) の減少、脾臓におけるNK細胞活性の減少、脾臓におけるB細胞増殖活性の減少 (いずれも用量相関性) 40 mg/kg：脾臓におけるCD4-/CD8-T細胞数減少	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	・No. 1472の予備的試験結果。 ・最小用量の5 mg/kg/日で肝臓相対重量と免疫抑制影響がみられ、NO(A)ELを求められなかった。 ・20 mg/kg/日以上では血清コレステロールが上昇しており、体重及び摂餌量減少も併せて、それらの用量でみられた免疫毒性影響はストレスによる影響で適切ではないと指摘されている。
13	7	1488	3 免疫	Effects of environmentally-relevant levels of perfluorooctane sulfonate on clinical parameters and immunological functions in B 6C 3F 1 mice	2011	Fair, Patricia A; Driscoll, Erin; Mollenhauer, Meagan A M; Bradshaw, Sarah G; Yun, Se Hun; Kannan, Kurunthachalam; Bossart, Gregory D; Kell, Deborah E; Peden-Adams, Margie M	J Immunotoxicol. 2011 Jan-Mar;8(1):17-29. doi: 10.3109/1547691X.2010.527868. Epub 2011 Jan 24.	EFSA, Health Canada, PFOS	PFOS	B6C3F1雄マウス	PFOS (カリウム塩)	> 98%	経口	28日間	0, 3.31, 16.6, 33.1, 166 µg PFOS ion/kg/日 (TAD (28日間の総投与量)：0, 0.1, 0.5, 1, 5 mg/kg)	0.1 & 1 mg TAD/kg：in vitro抗CD40刺激後のB細胞によるex vivo IL-6産生増加 1 mg TAD/kg：in vitro LPS刺激後のB細胞によるex vivo IL-6産生増加 5 mg TAD/kg：子宮重量減少	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	LOEL= 0.1 mg TAD/kgは1つ上のデータでカバーされる。 ↑本文中には上記の記載はない。
14	8	1491	3 免疫	Effect of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on influenza A virus-induced mortality in female B6C3F1 mice	2009	Guruge, Keerthi S; Hikono, Hirokazu; Shimada, Nobuaki; Murakami, Kenji; Hasegawa, Jun; Yeung, Leo W Y; Yamashita, Noriko; Yamashita, Nobuyoshi	J Toxicol Sci. 2009 Dec;34(6):687-691. doi: 10.2131/jts.34.687.	EFSA, ATSDR, Health Canada, PFOS, WHO	PFOA	B6C3F1雄マウス	PFOA (カリウム塩)	記載なし	経口	インフルエンザウイルス接種前21日間	0, 5, 25 µg PFOS/kg/日	5 µg/kg/日以上：死亡率の増加 (用量相関性)、血液、脾臓、胸腺、肺への分布 (用量相関性)	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	01：該当	0：なし	インフルエンザウイルスAに対する宿主抵抗性
15	9	1496	3 免疫	Effects of perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure on markers of inflammation in female B6C3F1 mice	2011	Mollenhauer, Meagan A M; Bradshaw, Sarah G; Fair, Patricia A; McGuinn, W David; Peden-Adams, Margie M	J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2011;46(2):97-108. doi: 10.1080/10934529.2011.532418.	EFSA, Health Canada, PFOS	PFOS	B6C3F1雄マウス	PFOS (カリウム塩)	> 98%	経口 (強制)	28日間	0, 1, 3, 300 mg/kg TAD (total administered dose)/28日間 (= 0, 0.0331, 0.0993, 9.93 mg PFOS ion/kg/日) 一部、ex vivo実験 1 mg/kg TAD：血清TNF-αの顕著な低下及びIL-6の軽度上昇 (3及び300 mg/kg TADでは対照群と同レベル) 3 mg/kg TAD以上：1 mg/kg TAD群との比較で血清のTNF-αの上昇及びIL-6の低下、脾臓細胞内IL-6発現リンパ球の絶対数及び比率の減少 300 mg/kg TAD：体重増加量の減少、脾臓相対重量減少、肝臓相対重量増加 ・腹腔内洗浄液中IL-6濃度の減少とPFOSのTAD用量との間で線形関係による有意な相関 (p=0.042) がみられた。 ・PFOSはく露は炎症の過程を変更する可能性があり、逆方向の炎症反応へ導くことがあり得ることが示唆された。	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	(TADで用量を表示する理由) ・PFOS-Kのカリウムの分子量を除去して、正味のPFOSイオンとして1日投与量を表さないとPFOS濃度を7.3%過大評価する。 ・有効数字一桁にまると、TAD用量の表示でPFOSカリウム塩とPFOSイオンに対して等価となるため、単純化しTADでの用量単位を用いる。 (Ex vivo実験におけるLPS刺激後の腹腔内マクロファージのサイトカイン産生量) ・300 mg/kg TAD + in vitro LPS刺激：in vitroでLPS刺激後の腹腔内マクロファージ産生TNFαの増加 (vs in vivo LPS刺激後の腹腔内マクロファージではTNFα産生は変化せず) ・300 mg/kg TAD + in vitro LPS刺激：in vivo LPS刺激後の腹腔内マクロファージ産生IL-6の上昇 (vs in vitro LPS刺激ではIL-6産生の上昇はみられず) ・LPS刺激のin vivo, in vitro条件下で逆の結果が得られた。LPSのin vitro刺激では洗浄液から単離した腹腔内マクロファージの反応を見ることができるとは示される。 ・LPS in vivo刺激での結果と合わせるには条件設定が難しいことが示される。 ・LPS in vivo刺激後のデータを用いて、腹腔内洗浄液中のTNFαとIL-6レベルとPFOSの用量との相関を調べた結果、洗浄液中IL-6濃度の減少とPFOSのTAD用量との間で線形関係による有意な相関 (p=0.042) がみられた。洗浄液中TNFα濃度はPFOSのTAD用量と一次指数関数減衰モデルで減少傾向がみられた。	
16	10	1509	3 免疫	Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin	2007	Fairley, Kimberly J; Purdy, Rich; Kearns, Shaun; Anderson, Stacey E; Meade, B J	Toxicol Sci. 2007 Jun;97(2):375-383. doi: 10.1093/toxsci/kfm053. Epub 2007 Mar 15.	ATSDR, Health Canada, PFOA	PFOA	BALB/c雄マウス	PFOA	> 95%	経皮 (耳介塗布)	毒性試験：4日間、過敏性、気道過敏性反応：4日間または14日間 (-10日間?)	1, PFOA + 卵アルブミン (OVA) 併用14日間投与群： 0.5%以上：肝臓重量増加、脾臓重量増加、脾臓細胞数増加 0.75%以上：胸腺重量増加、血清IgE増加、OVA特異的血清IgE増加 1.0%以上：胸腺細胞数増加 2, OVA特異的気道過敏性試験： 1.0%：AUCの有意増加 (3/4例がOVAに対する遅延性気道過敏反応)	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	01：該当	0：なし	マウスのモデルにおいて、PFOAは経皮ばく露後に卵アルブミンに対する過敏性を亢進させ、環境アレルゲンに対するIgE反応を増強させる可能性のあることが示唆され、PFOAは経皮ばく露で免疫毒性を有することが明らかにされた。	
17	11	1515	3 免疫	Subchronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on inflammation in adult male C57BL/6 mice	2012	Dong, Guang-Hui; Zhang, Ying-Huai; Zheng, Li; Liang, Zai-Fu; Jin, Yi-He; He, Qin-Cheng	Environ Toxicol. 2012 May;27(5):285-296. doi: 10.1002/tox.20642. Epub 2010 Aug 24.	Health Canada, PFOS	PFOS	C57BL/6雄マウス	PFOS (カリウム塩)	> 98%	経口 (強制)	60日間	0, 0.5, 1, 5, 25, 125 mg/kg TAD/60日間 (0, 0.0083, 0.0167, 0.0833, 0.4167, 0.8333, 2.083 mg PFOS/kg/日)	1 mg/kg TAD以上：腹腔内細胞全体に占めるマクロファージ比率の増加 5 mg/kg TAD以上：肝臓相対重量増加、腹腔内単離マクロファージのIL-1β産生量 (ex vivo) の増加 (用量相関性) 25 mg/kg TAD以上：体重増加量の減少、脾臓及び胸腺相対重量減少、脾臓の細胞数 (密度) の減少傾向 (125 mg/kg TADのみ有意減少) 90 mg/kg TAD以上：腎臓相対重量減少 ・腹腔内単離マクロファージ及び脾臓単離マクロファージともに、LPSのin vivo, in vitro刺激にかかわらず、前炎症性サイトカイン (TNFα, IL-1β及びIL-6) の産生を増加させた。 ・血清での前炎症性サイトカイン産生はLPSのin vivo刺激条件下において、主に50 mg/kg TAD以上の高用量で産生増加がみられた。 ・脾臓における3つの前炎症性サイトカイン遺伝子及びc-myc遺伝子の発現増加が50又は125 mg/kg TAD以上で用量相関的に認められた。	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	・No. 1496に比べて、結果がクリアに出ている。PFOS投与期間が長いことに加え、腹腔内洗浄液からマクロファージを特異抗体を用いて単離したり、LPSをipではなくiv投与したり実験上の工夫をしているように思える。
18	1	POD15	4 生殖・発生	Effects of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone cell differentiation	2016	A. Koskela, M.A. Finnilä, M. Korkalainen, S. Spulber, J. Koponen, H. Häkansson, J. Tuukkanen, M. Viuksele	Toxicology and Applied Pharmacology. 301:14-21.	WHO 2022, ATSDR 2021, EFSA 2018, EFSA 2020	PFOA	C57BL/6B6i雄マウス	PFOA	96%	混飼投与	仔ラット：13か月、17か月	0, 0.3 mg/kg/day	【平均体重】・ばく露群の平均体重は、対照群に比べて有意に高かった。 【骨の形態】・大腿骨骨髄面積が増大し、脛骨のミネラル密度は減少した。 【骨中のPFOA濃度】・ばく露群は、対照群に比べて4.9倍高かった。 【骨芽細胞】・PFOA最高用量 (100および200 µM) の細胞生存率は著しく低かった。 ・PFOA最高用量2用量では、骨芽細胞のALP活性を有意に低下させた。 ・Ca量は、100および200 µMばく露用量で激減した。 ・OCN mRNA発現も減少した。 ・破骨細胞 (TRACP+細胞) 数はPFOAの用量依存的に増加した。 →PFOAは骨に蓄積し、長期間にわたって骨のターンオーバーに影響を及ぼす可能性が示唆された。	00：無	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	0：なし	・PFOAは、子宮内ばく露および授乳期ばく露において骨に蓄積し、老年期まで骨に存在し、骨細胞への影響を介して、直接的または間接的に骨の恒常性に影響を与えることが確認された。
19	2	POD16	4 生殖・発生	Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats	2009	John L. Butenhoff, Shuching Chang, David J. Ethersman, Raymond G. York	Reproductive Toxicology. 27: 331-341.	ATSDR 2021, EFSA 2020, ANSES 2017	PFHxS	雄SDラット	PFOS (カリウム塩)	99.98%	経口投与	雄：44日間、雌：22日間	K'PFHxS：0, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg/day	K'PFHxSによりラットと子ラットで認められた影響は以下の通りである。 (1)すべての用量で、血清総コレステロールの減少が認められた。 (2)0.3, 3, 10 mg/kg/dayで、プロトンポンプ阻害の減少が認められた。 (3)3および10 mg/kg/dayで、肝臓/体重および腎臓/脳重量比の増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞過形成、ヘマトクリット減少が認められた。 (4)10 mg/kg/dayでは、トリグリセリドが減少し、アルブミン、BUN、ALP、Ca ²⁺ 、A/G比が増加した。 ・PFHxSは試験条件下で生殖毒性または発達毒性はなかった。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	・成熟したSDラットにK'PFHxSを10 mg/kg/dayまでの用量で、交配2週間、雄ラットは妊娠・授乳期まで、雌ラットは最低42日間毎日経口投与したが、交配、受胎、出生結果および仔ラットの発達に大きな有害な影響は生じなかった。最も影響を受けやすかったのは血清総コレステロールの低下であり、すべての投与レベルで観察された。

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	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	
20	3	POD17	4 生殖・発生	Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse	2006	Lau, Christopher; Thibodeaux, Julie R; Hanson, Roger G; Narotsky, Michael G; Rogers, John M; Lindstrom, Andrew B; Strynar, Mark J	Toxicol Sci. 2006 Apr;90(2):510-518. doi: 10.1093/toxsci/afj105. Epub 2006 Jan 16.	WHO 2022 EPA 2016 (PFOA) EPA 2021 (PFOS, PFOA) ATSDR 2021 EFSA 2018 EFSA 2020 Health Canada 2018 (PFOA) FSANZ 2017	PFOA	CD-1種 (妊娠) マウス	PFOA (アンモニウム塩)	> 98%	経口 (強制)	グループA: GD1-17投与、GD18にて殺 (産奇形性評価) グループB: GD1-18投与、自然分娩	0, 1, 3, 5, 10, 20, 40 mg/kg/日	母動物: 1 mg/kg以上: 肝臓絶対重量増加 (10 mg/kgが最大、より高用量では減少傾向) 5 mg/kg以上: 全児吸収率の増加 (5-40 mg/kgで25.9-100%) 10, 20 mg/kg: 分娩までの期間の遅延 20 mg/kg: 体重増加抑制、腹当たりの生存胎児数減少、腹当たりの出生前死亡率の増加 40 mg/kg: 体重減少、全例胎児吸収 胎児: 1, 3, 20 mg/kg: 頭蓋骨骨化遅延、泉門拡張、後肢/前肢指骨骨化減少 5 mg/kg以上: 尾の異常 (捻じれた尾、曲尾) 5, 20 mg/kg: 四肢の異常 (こぶ状、曲がり) 10 & 20 mg/kg: 後肢骨の骨化遅延、小脳症 20 mg/kg: 胎児体重の減少、舌骨未骨化 新生児: 1 mg/kg以上: 包皮分離の早期化 5 mg/kg以上: 閉眼遅延 20 mg/kg: 閉眼遅延、初回性周期の遅延	01: 有	01: 有	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	1: 3群以上あり	・生殖影響: 胚・胎児吸収の増加、分娩遅延 ・奇形影響: 尾・四肢の異常 (曲尾、こぶ状四肢)、小脳症 ・骨化遅延: 頭蓋骨、後肢骨、胸骨分節、中手骨、指骨、尾椎骨等の骨化遅延 ・主後の発達影響: 閉眼遅延、包皮分離早期化、性周期の開始遅延、閉眼遅延; 性成熟に関しては性差あり (雄の方が雄より感受性が高い)
21	4	POD18	4 生殖・発生	Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats	2005	Luebker, D. J.; Case, M. T.; York, R. G.; Moore, J. A.; Hansen, K. J.; Butenhoff, J. L.	Toxicology. 2005 Nov 5;215(1-2):126-148. doi: 10.1016/j.tox.2005.07.008.	WHO 2022 EPA 2016 (PFOS) EPA 2021 (PFOA, PFOA) ATSDR 2021 EFSA 2018 EFSA 2020 Health Canada 2018 (PFOS) FSANZ 2017	PFOS	SD雄雄ラット	PFOA (カリウム塩)	86.9%	経口 (強制)	①二世代生殖毒性試験: F0雄: 交配42日前から交配期間 (最長14日間) まで、F0雄: 交配42日前から妊娠9日 (GD9) まで (帝王切開群: GD10にて殺) 又はF1の哺育21日 (LD21) まで (自然分娩群)、F1雄: 離乳後から交配期間 (最長14日間) まで、F1雄: 離乳後から交配・妊娠期間を経てF2のLD20まで ②交差交配試験: 雄: 42日間投与後に未処置雄と交配 (最長6日間)、妊娠期間を経てLD21まで投与を継続。F1雄動物を量産に哺育させ、以下の4群構成とした。対照群の母親から生まれた児を対照群の別の母親に哺育させる (CL/CD群)、対照群の母親から生まれた児を投与群の母親に哺育させる (CL/CD群)、投与群の母親から生まれた児を投与群の別の母親に哺育させる (TL/CD群)、投与群の母親から生まれた児を投与群の別の母親に哺育させる (TL/CD群)。F0親への投与はLD21まで継続し、LD22で母親を殺し終了。 ③生体試料採取群: ②において、F0母親のうち対照群8匹及び投与群の2匹は②の交差交配試験に組み込みます、別途LD14に生体試料 (乳汁、肝臓、血清) 採取のためと殺。	①二世代生殖毒性試験: ・親動物: 0.4 mg/kg以上: F0雄: 摂食量減少 1.6 mg/kg以上: F0雄: 体重増加抑制、F0雄: 摂食量減少、F1雄: 受動回避試験のセッション2 (記憶保持能) の成績低下 3.2 mg/kg: F0雄: 妊娠期間の短縮、分娩児数に対する着床部位数の比率の低下、死産児を持つ母親数の増加、分娩後4日以内に全死産した母親2例 (100%) ・児動物: 1.6 mg/kg: F1: 体重低値、体重増加抑制、生存率の低下、哺育率の低下、F2: 体重増加抑制 3.2 mg/kg: F1: 生存児数の減少、腹当たりの死産児数の増加、4日までに全例死亡 ②交差交配試験: F0雄: ・CL/CD、TL/CD、TL/CD群: CL/CD群に比べて摂食量減少 F1児動物: ・CL/CD、TL/CD、TL/CD群: CL/CD群に比べて低体重、体重増加抑制 ・TL/CD群: CL/CD群に比べて生存率低下 ・血清PFOS濃度 (µg/mL): CL/CD群: 児動物: < 0.05、母動物: < 0.05 CL/CD群: 児動物: 22.4±17.5、母動物: 83.0±27.6 TL/CD群: 児動物: 53.9±5.0、母動物: 2.02±1.58 (2/13例が検出限界以下) TL/CD群: 児動物: 89.7±7.1、母動物: 89.0±28.0	01: 有	01: 有	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	1: 3群以上あり	・F0雄の帝王切開群では有害影響は認められなかったが、投与期間がGD9までと胎児形成期全体をカバーしていない。 ・交差哺育試験 (この部分は「処置あり試験」と考えられる) の結果、PFOSへの子宮内ばく露が必然的に生後の死亡率に寄与すること、出生前と出生後のPFOSばく露は露の毒性に関して相加的に作用することが示唆された。	
22	5	1164	4 生殖・発生	Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha	2007	Abbott, B. D.; Wolf, C. J.; Schmid, J. E.; Das, K. P.; Zehr, R. D.; Helfant, L.; Nakayama, S.; Lindstrom, A. B.; Strynar, M. J.; Lau, C.	Toxicol Sci 98(2): 571-581.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, Health Canada PFOA, WHO	PFOA	雄雄 129S1/Svimj WTマウス 雄雄PPARα KOマウス	PFOA (アンモニウム塩)	98%以上	経口	GD1-17	0.1, 0.3, 0.6, 1, 3, 5, 10, 20 mg/kg/日	WTマウス 母動物: 0.6 mg/kg/日以上: 肝臓重量増加 1 mg/kg/日以上: 肝相対重量増加 5 mg/kg/日以上: 全児吸収率の増加 新生児: 0.1 mg/kg/日以上: 肝相対重量増加 0.6 mg/kg/日以上: 出生死亡率の増加 1 mg/kg/日以上: 閉眼の遅延 PPARα KOマウス 母動物: 3 mg/kg/日以上: 肝相対重量増加 5 mg/kg/日以上: 全児吸収率の増加 新生児: 3 mg/kg/日まで異常なし	00: 無	00: 無	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	1: 3群以上あり	PFOAによる発生毒性へのPPARαの関連を調べた試験
23	6	1215	4 生殖・発生	Maternal exposure causes mitochondrial dysfunction in brain, liver, and heart of mouse fetus: An explanation for perfluorooctanoic acid induced abortion and developmental toxicity	2019	Salimi, A.; Nikoosar Jahromi, M.; Pourahmad, J.	Environ Toxicol 34: 878-885.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOA	NMRI種 (妊娠) マウス	PFOA	不記載	腹腔内投与	妊娠5-9日 (GD5-9)	0, 1, 10, 20 mg/kg/日	10 mg/kg: 指の異常 (奇形)、脳の細胞におけるミトコンドリアの膨満 10 mg/kg以上: 脳・肝臓・心臓からの単細胞におけるミトコンドリア膜の毒性 (膜損傷) 20 mg/kg: 肉眼的異常 (奇形含む) (水腫症、小脳症、外眼症、閉眼、小脳症/無眼症、こぶ状肢、肝肥大、小脳症、外脳症、脾ヘルニア、指の異常、小脳症、子宮内膜の肥厚、手足の指の異常)、脳・肝臓・心臓からの単細胞におけるミトコンドリアの膨満・ROS (H2O2) 産生の増加及びミトコンドリア膜の潜在能力の減少、胎児の重量・径の減少、胎児の体重及び体長の減少	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	・腹腔内投与であるが、PFOAの産奇形性が示唆される。
24	7	1227	4 生殖・発生	Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures	2007	Wolf, Cynthia I; Fenton, Suzanne E; Schmid, Judith E; Calafat, Antonia M; Kuklenski, Zsuzsanna; Bryant, Xavier A; Thibodeaux, Julie; Das, Kaberi P; White, Sally S; Lau, Christopher S; Abbott, Barbara D	Toxicol Sci. 2007 Feb;95(2):462-473. doi: 10.1093/toxsci/afj159. Epub 2006 Nov 10.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA, FSANZ 2017	PFOA	CD-1種 (妊娠) マウス	PFOA (アンモニウム塩)	> 98%	経口 (強制)	①交差哺育による発生毒性試験: 出生前投与-DG1-GD17、出生時に7群に振り分け交差哺育開始。群構成: 非ばく露対照群 (0U (0 mg/kg子宮内) + 0L (0 mg/kg授乳))、3U+3L、5U+5L、0U+3L、0U+5L、3U+0L、5U+0Lの計7群 (Lの前の数字は省略) により、妊娠期と哺育期のばく露を分離して投与。 ②制限投与による発生毒性試験: PFOA 5 mg/kgをGD7-17、GD10-17、GD13-17、GD15-17、又は20 mg/kgをGD15-17に投与	①: 0, 3, 5 mg/kg/日、②: 0, 5または20 mg/kg/日	01: 有	00: 無	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	1: 3群以上あり	・交差哺育の処置及び出生前投与のみの制限試験によって、みられた影響が主に出生前ばく露による影響であることが示された。 ・マウスで発生毒性を生じるには5 mg/kgの出生前投与で十分であり、必ずしも妊娠初期からの投与を必要とせず、妊娠10日以後のばく露で達成が可能であることが示された。	
25	8	1228	4 生殖・発生	Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction	2010	Yahia, Doha; El-Nasser, Mahmoud Abd; Abedel-Latif, Manal; Tsukuba, Chikaki; Yoshida, Midori; Sato, Itaru; Tsuda, Shuji	J Toxicol Sci. 2010 Aug;35(4):527-533. doi: 10.2131/jts.35.527.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, WHO	PFOA	ICR雄雄マウス	PFOA	90%	経口	出生前投与試験: GD0-GD17、生後発達試験: GD0-GD18	0, 1, 5, 10 mg/kg/day	母動物: 肝臓影響 (重量増加、病理組織変化) (追記) 出生前評価 (母鼠): 10 mg/kg: 肝臓の肥大、壊死、有糸分裂の増加、軽度の石灰化、血清酵素活性 (GGT, ALT, AST, ALP) の上昇、低蛋白血症および低脂血症 出生前評価 (胎児学的評価): 5および10 mg/kg: 胎児体重の減少 10 mg/kg: 胸骨と指骨の骨化遅延、切歯の萌出遅延 出生後評価: 5および10 mg/kg: 新生児の生存率低下 (10 mg/kgでは頭蓋内血管の拡張を示さず)	01: 有	00: 無	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	NOAELについて言及ない。 PFOA: 胎児の低体重、骨化遅延、生存率低下 (生後試験) がみられたが、PFOSのみでみられた頭蓋内血管の拡張はみられなかった。

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	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		
26	9	1229	4 生殖・発生	Neonatal death of mice treated with perfluorooctane sulfonate	2008	Yahia, D.; Tsukuba, C.; Yoshida, M.; Sato, I.; Tsuda, S.	J Toxicol Sci. 2008 May;33(2):219-226. doi: 10.1016/j.ts.33.219.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, WHO	PFOS	雄雄ICRマウス	PFOS (カリウム塩)	98%	経口	GD0-18	1, 10, 20 mg/kg/日	母動物: 10 mg/kg/日以上: 肝臓重量増加 20 mg/kg/日: 体重増加抑制、摂餌量減少、尿水量増加、肝細胞肥大 胎児: 1 mg/kg/日以上: 胸骨異常の用量相関的な頻度増加 10 mg/kg/日以上: 体重低値、口蓋裂の用量相関的な頻度の増加、切歯萌出遅延の用量相関的な頻度の増加、波状肋骨の用量相関的な頻度増加、高血胎児の用量相関的な頻度増加、潜在性二分骨性の用量相関的な頻度増加 20 mg/kg/日: 生存率減少、指骨の骨化遅延の頻度増加、尾の異常の頻度増加 出生児: 10 mg/kg/日以上: 新生児体重の用量相関的な低値、生後4日の生存率の低下 (20 mg/kg/日投与群は100%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	
27	10	1545	4 生殖・発生	Combined effects of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and maternal restraint stress on hypothalamus adrenal axis (HPA) function in the offspring of mice	2010	Ribes, Diana; Fuentes, Silvia; Torrente, Margarita; Colomina, M Teresa; Domingo, José L	Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Feb 15;243(1):13-18. doi: 10.1016/j.taap.2009.11.001. Epub 2009 Nov 10.	ATSDR	PFOS	CD-1雄雄マウス	PFOS (カリウム塩)	不記載	経口 (強制)	GD12-GD18	0, 6 mg/kg/日	・本研究では、母動物の拘束とPFOSばく露の組合せ負荷が動物物の視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸機能へ及ぼす影響について検討された。 ・出生前に拘束ストレスを受けた母鼠から生まれたマウスではコルチコステロンの低下がみられた。概して母体のPFOSばく露は出生児のコルチコステロンの低下を低下させたが、この影響は雄のみで有意であった。コルチコステロンの回復パターンは主に出生前ストレスによる影響により異なるようであった。PFOSと母体のストレスとの相互作用には依存性がみられた。本結果から出生前PFOSばく露がマウスに長期持続的影響を誘発することが示唆された。	00: 無	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	・PFOSばく露と拘束ストレスがHPA軸に及ぼす影響に関する研究 ・1用量のみの試験のため、PFOSの単独影響もストレスとの組合せ影響も明確な結論を導き出せなかった。著者は以下の結論を述べている。 ・本結果から、出生前PFOSばく露が特に雄では後の生涯におけるストレス反応を軽減することが示唆される。PFOSばく露を授乳期まで拡張し、各群の例数も増やしてストレス状況後のコルチコステロンのストレス反応パターンを検討する時点の増加を含めた追加試験によって、HPA軸制御に対するPFOSの影響がより理解を深めるのに役立つはずである。
28	11	1170	4 生殖・発生	Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: developmental neurotoxicity	2009	Butenhoff, J. L.; Ehresman, D. J.; Chang, S. C.; Parker, G. A.; Stump, D. G.	Reprod Toxicol. 2009 Jun;27(3-4):319-330. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.12.010. Epub 2008 Dec 31.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada, PFOS, FSNANZ 2017, WHO	PFOS	SD雄 (妊娠) ラット	PFOS (カリウム塩)	86.9%	経口 (強制)	妊娠0日 (GD0) - 生後20日 (PND20)	0, 0.1, 0.3, 1.0 mg/kg/日	母動物: 1.0 mg/kg/日: PND21の体重低値、摂餌量 (GD0-GD20) の減少 胎児: 1.0 mg/kg/日: 自発運動増加 (雄、PND17) [雄8匹が0-15分間隔より60-46分間隔の方でより高い運動活性がみられ、試験環境への慣れが起きないことから、後投与の影響と判断] [0.3 mg/kg/日の雄胎動物 (PND17) 及び1.0 mg/kg/日の雌胎動物 (PND21) にも自発運動の増加がみられたが、試験環境に対する慣れ (環境順応性) は対照群と差のないことから後投与の影響ではないと判断された]	01: 有	01: 有	NOAEL (母動物) = 0.3 mg/kg/日 NOAEL (胎動物、神経毒性) = 0.3 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	・GD21における0.3及び1.0 mg/kg/日投与群の母動物の血清PFOS濃度は約6,200及び27,600 ng/mLであった (別報)。 ・米国の12歳以上の女性の血清PFOS濃度 (2003-2004年測定) は、幾何平均及び95パーセンタイル値で各々18.4及び45.7 ng/mLであった。 ・本試験結果のNOAEL及びLOAELとの比較では、安全マージンは幾何平均値に対して132及び1462で、95パーセンタイル値に対して135及び582であった。 ・PND17の雄胎動物の運動活性増加が有意影響とされたが、その前後の検査 (PND13, 21) で同様の反応がみられないこと、他の神経行動学的検査項目全てで陰性であることから、微妙である。
29	12	1179	4 生殖・発生	Effects of prenatal perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure on lung maturation in the perinatal rat	2005	Grasty, R. C.; Bjork, J. A.; Wallace, K. B.; Lau, C. S.; Rogers, J. M.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 74: 405-416.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada, PFOS, WHO	PFOS	SD雄 (妊娠) ラット	PFOS (カリウム塩)	91%	経口 (強制)	GD19-20	0, 25, 50 mg/kg/日	母動物: 25 & 50 mg/kg/日: 体重増加抑制、回腹回数を減少 胎児: 25 mg/kg/日以上: 肺胞壁の厚さに影響のある動物比率の増加傾向 (用量相関性)、肺に占める固状組織の比率の増加、小気道の相対量の増加、肺の固形組織: 小気道比率の増加 (肺の発達未熟を示唆) ・デキサメサゾン又はバルミチン酸レゾールによる救命治療は無効であった。 ・肺の界面活性成分のプロファイルが正常であったことから、新生児の努力呼吸はPFOSばく露による肺の未成熟に起因するものではないと考えられた。	00: 無	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	・ラットにおける出生前PFOS投与による新生児死亡を観察するにはGD19-20の投与で十分可能であった。 ・投与による影響を受けた出生児は生時では生きていたが、努力呼吸の状態であった。これらの動物の肺は蒼白で、滲流しても肺は拡張しないことがよくみられた。 ・以上の観察から、著者は母親から胎児に移行したPFOSが直接的に胎児に肺毒性を生じる可能性があると考え、本実験を行ったものと推察される。
30	13	1180	4 生殖・発生	Prenatal window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate-induced neonatal mortality in the Sprague-Dawley rat	2003	Grasty, R. C.; Wolf, D. C.; Grey, B. E.; Lau, C. S.; Rogers, J. M.	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003 Dec;68(6):465-471. doi: 10.1002/bdrb.10046.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, WHO	PFOS	SD雄 (妊娠) ラット	PFOS (カリウム塩)	不記載	経口 (強制)	4日投与レジメン: GD2-5, GD6-9, GD10-13, GD14-17, 又はGD17-20 2日投与レジメン: GD19-20	4日投与レジメン: 0, 25 mg/kg/日 2日投与レジメン: 0, 25, 50 mg/kg/日	①4日投与レジメン: ・母動物の体重: GD2-5及びGD6-9の投与では体重減少が認められた。以降の投与では日数の増加に伴い体重は増加を示したが、対照群と比べて体重増加量の減少 (体重増加抑制) が認められた。 ・胎動物の生存率: 胎動物の死亡は生後24時間以内 (PND1) が最も多かった。GD14-17で死亡率が約80%、GD17-20ではほぼ100%であった。その他の投与レジメンでは約40-50%の新生児死亡率であった。 ・胎動物の体重、回腹回数: 生時 (PND0) の回腹回数はいずれのレジメンでも差はなかったが、早期投与の3群では生時体重の低下が認められた。 ②2日投与レジメン: ・母動物の体重: 投与群では体重低下が認められ、25 mg/kg群で体重増加抑制、50 mg/kg群では体重減少が認められた。 ・胎動物の生存率: PND0、PND1及びPND5の生存率は25 mg/kg群では94、82及び66%と低下推移した。50 mg/kg群では、同様に29、35及び3%と顕著に低下した。 ・胎動物の体重、回腹回数: PND 0 では両投与群とも体重及び回腹回数は対照群より有意に減少した。25 mg/kgではPND1からPND5にかけて体重は増加したが、対照群に比べると低値であった。 ・新生児の肺: 対照群の肺は滲流により直ちに拡張したが、投与群の肺は完全に拡張することはなかった。PFOSは妊娠後期の肺の成長を阻害すると推定された。肺は組織学的には対照群と差はみられなかった。ただし、対照群の肺は生後すぐに肺胞上皮細胞壁の厚さが薄くなるのに対し、投与群ではこの反応が起きず、出生前肺の状態に近いのではないかと推測された。	00: 無	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	・No. 1179の先行研究 ・PFOS誘発性新生児死亡のcritical windowは妊娠後期のGD19-20で、ほぼ100%の死亡率が十分達成される。 ・この期間にPFOSばく露によって肺の正常な組織の障害が何らかの病態生理学的機構によりもたらされる。 ・新生児の肺へのこの影響が新生児死亡を生じるのに十分な機能的な欠陥を誘発するかどうか、さらに追加研究が必要である。
31	14	1189	4 生殖・発生	Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: Postnatal Evaluation	2003	Lau, C.; Thibodeaux, J. R.; Hanson, R. G.; Rogers, J. M.; Grey, B. E.; Stanton, M. E.; Butenhoff, J. L.; Stevenson, L. A.	Toxicol Sci 74: 382-392.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, Health Canada, PFOS, FSNANZ 2017, WHO	PFOS	SD雄ラット、CD-1雄マウス	PFOS (カリウム塩)	91%	経口	ラット: GD2-GD21, マウス: GD1-GD17	ラット: 0, 1, 2, 3, 5, 10 mg/kg/日、マウス: 0, 1, 5, 10, 15, 20 mg/kg/日	・ラットおよびマウスにおいて、PFOSの子宮内ばく露により、出生率が著しく低下した。 ・罹患率および死亡率は用量依存性であり、マウスよりもラットの方で感受性が高かった。 ・生存した胎動物では、持続的な成長障害と発達の遅れが見られた。 ・PFOSばく露された仔ラットでは、低サイロキシン血症が観察され、それに伴い前頭前野のCHAT活性がわずかに低下した。 ・以上から、PFOSに子宮内ばく露されたラットおよびマウスの胎動物では、催奇形性所見に関連する用量よりも低い用量で、発達に関する有害性が認められた。	01: 有	01: 有	ラット: BMD5及びBMDL5 (出生児生存率: 生後(PD)8日) = 1.07及び0.58 mg/kg/日、マウス: BMD5及びBMDL5 (出生児生存率: 生後(PD)6日) = 7.02及び3.88 mg/kg/日	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	ラットの方が胎動物毒性の感受性が高い (出生児の生後生存率、体重、肝臓相対重量)
32	15	1203	4 生殖・発生	Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters	2005	Luebker, D. J.; York, R. G.; Hansen, K. J.; Moore, J. A.; Butenhoff, J. L.	Toxicology. 2005 Nov 5;215(1-2):149-169. doi: 10.1016/j.tox.2005.07.009. Epub 2005 Aug 29.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, Health Canada, PFOS, FSNANZ 2017, WHO	PFOS	SD雄雄ラット	PFOS (カリウム塩)	86.9%	経口 (強制)	① 用量反応関係調査: F0雌に交配前42日間投与し、未処置雄と交配。交配期間 (最大14日間) 及び妊娠20日 (GD20) まで (帝王切開群)。又はF1の哺育4日 (LD4) まで (自然分娩群) 投与を継続。 ② 体内動態調査: F0雌に交配42日前から交配期間を経てGD14又はGD20まで投与。	① 用量反応関係調査: 0, 0.4, 0.8, 1.0, 1.2, 1.6及び2.0 mg/kg/日、② 体内動態調査: 0, 0.1, 0.4, 1.6, 3.2 mg/kg/日	01: 有	01: 有	・出生児の体重減少: BMD5= 0.39 mg/kg/日、BMDL5= 0.27 mg/kg/日 ・出生児の生存率低下: BMD5= 1.06 mg/kg/日、BMDL5= 0.89 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	・妊娠期間の短縮と新生児死亡率に相関がみられた。体内動態調査でも3.2 mg/kg/日群で妊娠期間の短縮との関連が示唆される早産が2例見られている。 ・帝王切開群はGD 21日まで投与されたが、影響はみられなかった。	

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	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	PBPモデルの構築	無処置 (intact)	対照群	3つ以上の投与群	備考	
33	16	1220	4 生殖・発生	Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: Maternal and prenatal evaluations	2003	Thibodeaux, J. R.; Hanson, R. G.; Rogers, J. M.; Grey, B. E.; Barbee, B. D.; Richards, J. H.; Butenhoff, J. L.; Stevenson, L. A.; Lau, C.	Toxicol Sci 74: 369-381.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOS, FSNZ 2017, WHO	PFOS	SD雄 (妊娠、非妊娠) ラット、CD-1雌 (妊娠) マウス	PFOS (カリウム塩)	91%	経口 (強制)	ラット: GD2-GD20 (非妊娠ラットを用いた20日間試験: 甲状腺ホルモン経時変化)、マウス: GD1-GD17	①ラット: ・母動物: 1 mg/kg以上: 総T4及び遊離T4の減少 (GD7のみ) 2 mg/kg以上: 体重増加抑制 (用量相関性) 5 mg/kg以上: 摂餌量減少 10 mg/kg: 肝臓相対重量増加、血清CHOL・TG減少、 ・胎児: 10 mg/kg: 体重低値、奇形等の異常例 (口蓋裂・胸骨分節異常 (二葉/二分胸骨分節)・全身浮腫・右心肥大・心室中隔欠損) の増加 *追加試験: 非妊娠ラット (20日投与試験): 3, 5 mg/kg: 血清T4・遊離T4及びT3の減少 (3日以降20日まで)、血清TSHの増加 (3~15日: 3 mg/kgのみ、5 mg/kg群は増加傾向)・非有意 ②マウス: ・母動物: 5 mg/kg以上: 肝臓絶対/相対重量増加、血清TG減少、血清T4の減少 (GD6: 用量相関性があるが、有意差は20 mg/kgのみ) 20 mg/kg: 体重低下 ・胎児: 5 mg/kg以上: 胸骨分節の異常 (主に二葉/二分胸骨分節) 例の増加 10 mg/kg以上: 体重の低値 (20 mg/kgを除く)、右心肥大の発生率増加 15 mg/kg以上: 口蓋裂の発生率増加 20 mg/kg: 生存胎児比率の低下、心室中隔欠損の発生率増加	01: 有	01: 有	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、マウスとも口蓋裂と奇格及び内臓奇形の増加が認められる。 ・ラット、マウスともに甲状腺ホルモン (T4) は妊娠初期 (GD6又は7) に減少したがTSHの上昇は伴わない。妊娠12日には影響はほぼ消失した。一過性影響で母体及び胎児への影響の可能性は低いと思われる。	
34	17	1224	4 生殖・発生	Effects of developmental perfluorooctane sulfonate exposure on spatial learning and memory ability of rats and mechanism associated with synaptic plasticity	2015	Wang, Y.; Liu, W.; Zhang, Q.; Zhao, H.; Quan, X.	Food Chem Toxicol. 2015 Feb;76:70-76. doi: 10.1016/j.fct.2014.12.008. Epub 2014 Dec 15.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, WHO	PFOS	Wistar雄 (妊娠) ラット	PFOS	≧ 98%	経口 (飲水)	GD1-妊娠期間、PND1に出生児を群分けし里親に哺育させる交差哺育を開始。群構成: CC (妊娠期、哺育期とも対照群)、T5 (妊娠期、哺育期とも低用量群)、TT15 (妊娠期、哺育期とも高用量群)、出生後のみPFOS投与のCT5及びCT15群、出生前のみPFOS投与のTC5及びTC15群の計7群構成とした。出生児は離乳後それぞれ哺育期間と同じ濃度の飲水を投与された。PND7及びPND35に一部はと親別授けされた。	0, 5, 15 mg/L	00: 無	00: 無	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	0: なし	・交差哺育の処置によって、みられた影響が主に出生前ばく露による影響であることが示された。 ・学習低下機能と海馬でのシナプス可塑性マーカータンパクの発現を関連付けた。	
35	18	1302	4 生殖・発生	Window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate (PFOS)-induced neonatal mortality in the rat	2003	Grasty, R.C., Grey, B.E., Lau, C.S. and Rogers, J.M.	Res. B Dev. Reprod. Toxicol., 67(5): 315. Meeting abstract.	Health Canada PFOS	PFOS	SD雄 (妊娠) ラット	PFOS (カリウム塩)	不記載	経口 (強制)	GD19-20	0, 25, 50 mg/kg/日	01: 有	00: 無	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	・No. 1179, 1180のベースとなった報告。	
36	19	1451	4 生殖・発生	Glucose and lipid homeostasis in adult rat is impaired by early-life exposure to perfluorooctane sulfonate	2013	Lv, Z.; Li, G.; Li, Y.; Ying, C.; Chen, J.; Chen, T.; Wei, J.; Lin, Y.; Jiang, Y.; Wang, Y.; Shu, B.; Xu, B.; Xu, S.	Environ Toxicol 28(9): 532-542.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFOS	Wistar雄 (妊娠) ラット	PFOS (カリウム塩)	> 98%	経口	GD0-PND20 (21)	0, 0.5, 1.5 mg/kg/日	01: 有	00: 無	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	・PFOSへの発生活期ばく露が成長後の糖及び脂質の代謝疾患に与える可能性があることを示唆する報告。	
37	20	1516	4 生殖・発生	Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: toxicokinetics, thyroid hormone status, and related gene expression	2009	Chang, S. C.; Ehresman, D. J.; Bjork, J. A.; Wallace, K. B.; Parker, G. A.; Stump, D. G.; Butenhoff, J. L.	Reprod Toxicol 27: 387-399.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOS, FSNZ 2017, WHO	PFOS	SD雄 (妊娠) ラット	PFOS (カリウム塩)	86.90%	経口	GD0-PND20 (PND21でと親別授け)、一部はGD0-GD19 (GD20でと親別授け)	0, 0.1, 0.3, 1.0 mg/kg/日	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	・本試験では有意な甲状腺影響は認められなかった。著者らによるcompanion paperの発達神経毒性を観察した試験でも、最高用量の1.0 mg/kg/日で、PND17の児動物に自発運動量増加と試験環境への慣性 (habituation) の低下がみられただけであった。この試験では母動物に軽度だが統計的に有意な体重低下と摂餌量減少がみられたという。 ・最高試験用量を1.0 mg/kg/日とした根拠は上記の通りと推測されるが、PFOSの甲状腺影響を検討するには結果的に用量が低すぎた。 ・血清TSHには影響がなかったが、T4、T3 (total and free) を測定していない。	
38	21	1517	4 生殖・発生	Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism	1992	Cook, J. C.; Murray, S. M.; Frame, S. R.; Hurr, M. E.	Toxicol Appl Pharmacol. 1992 Apr;113(2):209-217. doi: 10.1016/0041-008x(92)90116-a.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFOA	CD (SD) 雄ラット	PFOA (アンモニウム塩)	≧ 99.9%	経口 (強制)	① 用量反応試験: 14日間 ② 誘発試験: 14日間	①: 0, 1, 10, 25, 50 mg/kg/日 ②: 0, 50 mg/kg/日、各群に対し3つ以上の重群を設け、と親別授けの時間前にHCG (100IU, sc)、GnRH (3µg, ip)、ナロキシロン (2 mg/kg, sc) で前処置した。 ③ 用量反応試験: 10 mg/kg以上: 最終体重の低値、体重増加量の減少、肝臓絶対重量増加 (vs 自由摂取対照群)、肝臓のβ酸化活性の増加 (vs 自由摂取対照群: 摂餌量調整対照群とは差なし)、血清エストロジールの上昇 (vs 摂餌量調整対照群、用量相関性) 25 mg/kg以上: 精巣重量増加・副生生殖器重量減少 (vs 自由摂取対照群: 摂餌量調整対照群とは差なし) 50 mg/kg: 肝臓絶対重量増加・副生生殖器重量減少・前立腺重量減少 (vs 摂餌量調整対照群) ・血清T、LHは50 mg/kgまで摂餌量調整対照群と有意差なし、間質液中Tは50 mg/kgまで両対照群と有意差なし ④ 誘発試験: 50 mg/kg+HCG: 血清テストステロン (T) 濃度の低下 (約1/2)、血清アンドロステノジオン濃度の低下 (約1/2) 50 mg/kg+GnRH: 血清Tの低下傾向、血清LHの軽度上昇 (非有意) 50 mg/kg+ナロキシロン: 血清LHの低下傾向 (非有意)	01: 有	00: 無	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	1: 3群以上あり	・PFOAはCD雄ラットの2年間混餌投与試験で精巣のライディヒ細胞の腫瘍が認められた。その機序検討試験として、内分泌系の関与が調べられた。 ・本試験ではエストロジオール (E2) の上昇がみられた。マウスではエストロジオンがライディヒ細胞の腫瘍を生じることが知られている。 ・PFOS投与群で上昇したE2が本試験でみられた副生生殖器重量の減少と血清テストステロンの低下、及び2年間投与後のライディヒ細胞腫瘍を生じさせる原因となる可能性が考えられる。	
39	22	1526	4 生殖・発生	Prenatal and postnatal impact of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on rat development: a cross-foster study on chemical burden and thyroid hormone system	2009	Yu, W. G.; Liu, W.; Jin, Y. H.; Liu, X. H.; Wang, F. Q.; Liu, L.; Nakayama, S. F.	Environ Sci Technol. 2009 Nov 14;43(21):8416-8422. doi: 10.1021/es901602d.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFOS	Wistar雄ラット	PFOS (カリウム塩)	98%	経口 (混餌)	GD0-PND20	0, 3.2 mg/kg 飼 (3.2 ppm) PND0で4群に群分け交差哺育: ・CC群: 対照群 (妊娠期間) → 対照群 (哺育期間) ・TC群: 投与群 (妊娠期間) → 対照群 (哺育期間) ・CT群: 対照群 (妊娠期間) → 投与群 (哺育期間) ・TT群: 投与群 (妊娠期間) → 投与群 (哺育期間)	エンドポイント: 血清中甲状腺ホルモン (TH) 及びTH関連転写レベル ・CT群: 児動物のPFOS体内負荷量増加、出生児のT4レベルの減少 (PND21 (-28.6%)、PND35 (-35.9%)) ・TC群: 児動物のPFOS体内負荷量減少、出生児のT4レベルの減少 (PND21 (-20.3%)、PND35 (-19.4%)) ・TT群: 児動物のトランスサイレチン (甲状腺ホルモン結合タンパク) の転写レベルの増加 (PND21、+150%)	00: 無	00: 無	00: 非該当	0: 処置あり試験	01: 該当	0: なし	出生前のPFOSばく露、出生後のPFOSばく露はどちらもラットの児動物に低甲状腺血症を引き起こす。
40	23	1555	4 生殖・発生	Perfluorooctane sulfonate induces apoptosis of hippocampal neurons in rat offspring associated with calcium overload	2015	Wang, Y.; Zhao, H.; Zhang, Q.; Liu, W.; Quan, X.; Je	Toxicology Research 4: 931-938.	EPA PFOS	PFOS	Wistar雄ラット	PFOS (カリウム塩)	98%以上	経口 (飲水投与)	妊娠期間+哺育期間、妊娠期間のみ、哺育期間のみ (PND0)	0, 5, 15 mg/L: 生後1日 (PND1) に対照群とはく露群の動物を交差哺育し、出生前後ともPFOSばく露なし群 (CC群)、PFOSの低用量群 (TT5) 及び高用量群 (TT15) 及び高用量群 (CT5) 及び高用量群 (CT15)、出生前のみPFOSにばく露された低用量群 (TC5) 及び高用量群 (TC5) 及び高用量群 (TC15) を設けた。	1. 血清及び海馬中PFOS濃度: ・母親: 血清、海馬中PFOS濃度は用量の増加及び投与期間の長さに伴い増加。血清PFOS濃度と比べ海馬PFOS濃度は相対的に低い。 ・児動物: 児動物の血清中PFOSはかなりの量が母親から移行してきた。CT5、CT15群の児動物の血清PFOS濃度は、生後、時間依存的に増加し、CT15群の場合PND35に最高濃度の61.3 µg/Lに達した。これに対し、TC5、TC15群の児動物血清PFOS濃度は成長とともに減少。海馬のPFOS濃度はTC5、TC15群の児動物でも生後の時間依存的に増加したが、他群と比較すると増加の程度は小さかった。 2. 海馬細胞のアポトーシス: ・児動物の海馬におけるアポトーシス細胞の比率はTT5群のPND1及びPND35、TT15群のPND7にCC対照群と比べ有意な増加がみられたが、用量、時間に関連した一貫性のある影響ではないようであった。また、CT5、CT15群はPND7及び35までCC群とアポトーシス比率に差はみられなかった。 3. 海馬における細胞内遊離Ca濃度 [Ca ²⁺] _i : ・[Ca ²⁺] _i はTT5群のPND1、TT15及びTC15群のPND7及びPND35 (TC15群は非有意) にCC群と比べて有意な上昇がみられた。CT5、CT15群はPND35までCC群と差はみられなかった。 4. 海馬におけるアポトーシス関連遺伝子の発現: ・sig-2、dapk2 (海馬細胞でCa ²⁺ の制御を介してアポトーシスに関与する) はTT15群にPND1及びPND35、TC5、TC15群のPND35にCC群と比べ有意に増加しない増加傾向を示した。bid-2 (アポトーシスの負の制御因子で細胞をアポトーシスから防御する) はTT15群のPND35、TC5、TC15群及びCT5、CT15群のPND7及びPND35にCC群より増加しない増加傾向を示した。	01: 有	00: 無	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	0: なし	交差哺育により、胎盤及び/又は乳汁を介してPFOSが児動物に移行し、児動物の海馬で神経細胞のアポトーシスを誘導することを明確に示した実験結果として重要と思われる。

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	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		
41	24	1556	4 生殖・発生	Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure	2011	Zeng, H. C.; Zhang, L.; Li, Y. Y.; Wang, Y. J.; Xia, W.; Lin, Y.; Wei, J.; Xu, S. Q.	Neurotoxicology 32: 130-139.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFOS	SD雄 (妊娠) ラット	PFOS (カリウム塩)	≧ 98%	経口 (強制)	GD2 - GD21	0, 0.1, 0.6, 2.0 mg/kg/日	<p>思動物:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0.1 mg/kg以上: 血清・海馬・皮質のPFOS濃度の用量依存的増加 (PND 0: 対照群は不検出) 及び経時的減少 (PND21)、海馬及び大脳皮質におけるグリア細胞繊維性タンパク質 (GFAP) 陽性細胞数/高倍率視野 (HPF) の増加 (PND21)、海馬及び大脳皮質のGFAP mRNA発現相対レベルの用量依存的増加 (PND0 (0.1 mg/kg/日を除く)、PND21)、海馬及び大脳皮質のGFAPタンパクレベルの相対比の増加 (PND21)、海馬のTNF-αのmRNA遺伝子発現の増加 (PND0、PND21 (0.1 mg/kg/日を除く)) 0.6 mg/kg以上: 海馬及び大脳皮質のS100β mRNA遺伝子発現 (PND 0及び21日) 及びタンパクレベルの相対比増加 (PND21)、海馬及び大脳皮質のIL-1β mRNA遺伝子の相対レベル増加 (PND 0、PND21: 海馬 (PND0)では0.1 mg/kg/日群も有意増加) 2.0 mg/kg: 大脳皮質のTNF-αの遺伝子発現増加 (PND0、PND21) 海馬及び大脳皮質でアストロサイト活性化マーカーのGFAP、S100カルシウム結合タンパク質β (S100β) がPND0及びPND21でいずれも上昇抑制されていた。また、アストロサイトの活性化は前炎症性サイトカインのIL1βとTNFαの上昇を伴った。 AP-1、NF-κB、CREBなどの前炎症性転写因子のmRNAレベルも少なくとも2.0 mg/kg/日群では増加していた。 2つのシナプスタンパク、シナプシン1 (Syn1) 及びシナプチフィジン (Synp) はPND 0又はPND21の海馬では下方制御されていた。皮質ではSyn1は低下したが、SynpはPND0又はPND21に増加した。 	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	<ul style="list-style-type: none"> 発生のPFOSはよく露が脳の神経発達に及ぼす影響に関する研究 本研究結果から、炎症及びシナプスタンパク質の共存による慢性グリア活性化がPFOSの発達神経毒性の新たな機序として特徴づけられ、AP-1、NF-κB、CREBの発現増加が有害影響に寄与している可能性を示された。 Abstractの「Abstract」の5-6項目のSynpの記述をおかしいのでは? 皮質で「と」の両方の反応、Fig.6及びFig.7の結果に基づき、Syn1とSynpの記述を修正してみた。
42	25	1557	4 生殖・発生	Developmental perfluorooctane sulfonate exposure inhibits long-term potentiation by affecting AMPA receptor trafficking	2019	Zhang, Q.; Liu, W.; Zhao, H.; Zhang, Z.; Qin, H.; Luo, F.; Niu, Q.	Toxicology 412: 55-62.	EPA PFOA, EPA PFOS	PFOS	SD雄 (妊娠) ラット	PFOS	≧ 98%	経口 (飲水)	母群: GD0-PND20、F1児動物: PND21-PND90 (子宮内発生前〜生後90日) PND90でF1を電気生理学的検査、海馬採取	0, 1.7, 5, 15 mg/L	<ul style="list-style-type: none"> 海馬CA1領域において、刺激電流とフィールド興奮性後シナプス電位 (fEPSP) の入力曲線では、PFOS投与後は対照群より低く、刺激電流0.3~0.5 mAでPFOSのfEPSPの振幅は14.0~27.5%と最大の減少を生じた。ペアパルス促進について、PFOSは寛容群でパルス中間隔が60m秒で最大の促進効果が得られた。PFOS 15 mg/L群では対照群と比べ、ピーク促進ポイントでのfEPSPの振幅減少が認められた。 PFOSはAMPA受容体サブユニットのGluA1及びGluA2 mRNAレベルと受容体膜のタンパク量を減少したが、GluA1及びGluA2タンパク量の増加を伴うことから、AMPA受容体の内化が示される。海馬ニューロンではPFOSで誘導されたGluA1及びGluA2 mRNAレベルの減少が裏付けられた。 AMPA拮抗剤のNBQXの前処置後は、PFOSはGluA1及びGluA2の発現を減少し、細胞内Caの増加をNBQX処置のないニューロンよりもかなり低いレベルで増加した。 1.7 mg/L以上: 海馬CA1領域における長期増強 (LTP) 誘導の用量依存的な抑制 (5 mg/L以上で有意)、海馬のGluA1GluA1又はGluA2タンパク/総タンパク相対比の減少、GluA1及びGluA2 mRNAの遺伝子発現の減少 1.7, 5 mg/L: 海馬のGluA1又はGluA2タンパク/総タンパク相対比の増加 (15 mg/LではGluA1のみ有意増加) 15 mg/L: ピーク促進ポイントでのフィールド興奮性シナプス後電位 (fEPSP) の振幅減少 	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	1: 3群以上あり	<ul style="list-style-type: none"> 発生のPFOSはよく露が海馬の長期記憶に及ぼす影響に関する研究 子宮内での発生初期の露から成熟動物まで全生涯のPFOSはよく露が長期増強 (LTP) の誘導と発現を阻害し、入力曲線及びペアパルス促進 (PPF) を中程度に抑制すること、PFOSがシナプス前及び後細胞におけるシナプス性の伝達と可塑性に影響を及ぼす可能性が示唆された。 PFOSはAMPA受容体サブユニットのGluA1及びGluA2 mRNAレベルと受容体膜のタンパク量を減少したが、GluA1及びGluA2タンパク量の増加を伴うことから、AMPA受容体の内化が示される。海馬ニューロンではPFOSで誘導されたGluA1及びGluA2 mRNAレベルの減少が裏付けられた。 AMPA拮抗剤のNBQXの前処置後は、PFOSはGluA1及びGluA2の発現を減少し、細胞内Caの増加をNBQX処置のないニューロンよりもかなり低いレベルで増加した。この結果はPFOSはよく露による認知機能の低下に電気生理学的な証拠を与え、関連するAMPA受容体の重要な役割を示した。
43	1	1134	5 心血管	The roles of bone morphogenetic protein 2 in perfluorooctanoic acid induced developmental cardiotoxicity and l-carnitine mediated protection	2018	Lv, Na; Zhao, Meng; Han, Yantao; Cul, Lianhua; Zhong, Weizhen; Wang, Chunbo; Jiang, Qixiao	Toxicol Appl Pharmacol. 2018 Aug 1;352:68-76. doi: 10.1016/j.taap.2018.05.028. Epub 2018 May 23.	EFSA	PFOA	ニワトリ有精卵 (胚日齢0)	PFOA (アンモニウム塩)	不記載	気室内注入	ED0からED15 (ウェスタンブロッティング) まで、又は卵黄 (心機能・形態検査) まで	PFOA: 0, 2 mg/kg 卵重 同時併用又は単独投与物質: L-カルニチン (ニワトリ胚の発達毒性に対する抑制効果物質)、100 mg/kg卵重	00: 無	00: 無	-	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	0: なし	<ul style="list-style-type: none"> 本研究では、2 mg/kg (卵重) の PFOA及び/又は100 mg/kg (卵重) の L-カルニチンを胚日齢0日 (ED0) のニワトリ胚の気室細胞に注入し、次にBMP2サイレンシング・レンチウイルス又は組換えBMP2タンパクをED2胚に導入した。孵化したニワトリの心機能と形態をそれぞれ評価するために、心電図と組織学的方法を用いた。 以前の結果と一致して、ED0での2 mg/kg PFOAはよく露は孵化したニワトリで心拍数の有意な上昇と右心室壁薄化が認められたが、L-カルニチンの併用はよく露はこれらの変化を逆転させた。BMP2サイレンシングは、孵化したばかりのニワトリ心臓にPFOAはよく露と同様にBMP2サイレンシング誘発変化を軽減した。ウェスタンブロット法により、PFOAはED15のニワトリ胚心臓でBMP2発現を増し、pSMAD1発現を抑制することが明らかになった。一方、両方の変化はL-カルニチンの同時投与により無効になった。 結論として、ニワトリ胚におけるPFOA誘発性の発達毒性にはBMP2/pSMAD1シグナル伝達経路が関与しており、この特定のエンドポイントの関与遺伝子はPPARαの上流に位置している可能性がある。BMP2シグナル伝達経路の抑制はPFOA誘発性の発達毒性に対するL-カルニチン在性的保護作用に寄与する可能性がある。 	
44	1	POD19	7 代謝	13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats	2004	Perkins, Roger G; Butenhoff, John L; Kennedy, Gerald L Jr; Palazzolo, Matthew J	Drug Chem Toxicol. 2004 Nov;27(4):361-378. doi: 10.1081/dct-200039773.	WHO 2022 EPA 2016 (PFOA) EPA 2021 (PFOS, PFOA) ATSDR 2021 EFSA 2018 Health Canada 2018 (PFOS, PFOA)	PFOA	CD BR (SD) 雄ラット	PFOA (アンモニウム塩)	98.0%	経口 (混飼)	13週間	0, 0 (100 ppm群の摂取量に合わせるよう他群とは1日遅れて調整給餌を開始した群)、1, 10, 30, 100 ppm (0, 0, 0.06, 0.64, 1.94, 6.5 mg/kg/日)	<ul style="list-style-type: none"> 10 ppm以上: 体重増加抑制、肝バミトイルCoAオキシダーゼ活性の増加 (用量相関性、回復性)、肝臓重量増加 (4週のみ)、肝細胞肥大 30 ppm以上: 肝臓絶対/相対重量増加 (4~13週 (30 ppmの13週は絶対重量のみ有意))、100 ppm: 体重増加抑制 (pair-fed control群より低値) 	01: 有	01: 有	NOEL = 1 ppm (0.06 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	<p>NOELは肝臓影響 (NOEL = 0.06 mg/kg/day; LOEL = 0.64 mg/kg/day) :</p> <p>血清PFOA: 用量依存的に増加し、投与5週までに定常状態に到達。回復期間に速やかに減少。 13週間後の血中PFOA濃度: 1, 10, 30, 100 ppm群でそれぞれ7.1, 41, 70 及び138 mg/mL</p>
45	2	1131	7 代謝	The effects of perfluorooctanoate on high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease in mice	2019	Li, Xilin; Wang, Zemin; Klauinig, James E	Toxicology. 2019 Mar 15;416:1-14. doi: 10.1016/j.tox.2019.01.017. Epub 2019 Jan 31.	EFSA	PFOA	C57BL/6雄マウス	PFOA (アンモニウム塩)	> 98%	経口 (強制)	0, 2, 8または16週間	<p>前処置: 低脂肪食 (対照食: CD) 又は高脂肪食 (HFD) を16週間給餌。その後、PFOAを0 (vehicle only) 又は1 mg/kg/日で最長16週間投与。</p> <p>群構成: CD + vehicle, CD + PFOA, HFD + vehicle, HFD + PFOAの4群構成</p> <p>HFD vehicle群 vs CD vehicle群: 体重増加 (2週以降)、肝臓絶対/相対重量増加 (2週以降)、ALT増加 (2週以降)、肝臓TGの増加 (2週以降)、肝臓でのコラーゲン増加 (進行性線維症: NASHモデル/シラスRed染色) CD + PFOA群 vs CD + vehicle群: 体重低下 (8週以降)、肝臓絶対/相対重量増加 (2週以降)、ALT変化なし、肝臓TGの増加 (2週のみ) HFD + PFOA群 vs HFD + vehicle群: cd36, Acx1増加 (2週以降)、肝臓コラーゲンの抑制 (NASH軽減)、PPARα・CAR・PXR関連遺伝子の増加 (2週目がピークで以降減少)、肝臓のSilus Red染色領域の減少 (肝臓コラーゲンの抑制) HFD + PFOA群 vs CD + PFOA群: 体重軽度増加 (2週のみ)、肝臓絶対/相対重量増加 (2週以降)、ALT変化なし</p>	00: 無	00: 無	-	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	0: なし	<ul style="list-style-type: none"> マウスのNAFLDモデルの作製とPFOAはよく露がそれを軽減する作用が認められた。 HFD (高脂肪食) がマウスに肝臓脂肪、小葉の炎症、進行性線維化を生じた。PFOAは胆汁中脂肪含量に関わらずPPARα、構成的アンドロスタン受容体 (CAR)、プレグナンX受容体 (PXR) を活性化し、遺伝子発現により、肝臓の核内受容体へのPFOAとHFDの相互作用時間依存性が示された。DNA合成により測定した肝細胞の成長及びPFOAにより誘導された細胞成長遺伝子が2週間後HFD群ではPPARαの活性化を増強し、肝臓を悪化させた。対照的にPFOAは肝臓脂肪の程度を低下させた。HFD個体マウスでは、肝臓のTGレベルはPFOAの2、8及び16週間投与で対照群と比較して、それぞれ75%、47%及び40%に低下した。トランスクリプトーム解析では既存のNAFLD (非アルコール性脂肪性肝臓疾患) がマウスのPFOA関連性脂肪酸化経路を亢進させることが示唆された。HFDはコラーゲン染色を誘導し、線維化伝子マーカーもPFOAにより抑制された。以上から、本研究により既存のNAFLDがPFOAにより誘導される多くの生物学的作用に影響を及ぼす可能性があり、リスク評価には一つの要因として考慮すべきであることが示された。 	
46	3	1142	7 代謝	Adverse bioeffect of perfluorooctanoic acid on liver metabolic function in mice	2018	Wu, Xinmou; Xie, Guojie; Xu, Xiaoxiao; Wu, Wei; Yang, Bin	Environ Sci Pollut Res Int. 2018 Feb;25(5):4787-4793. doi: 10.1007/s11356-017-0872-7. Epub 2017 Dec 2.	EFSA	PFOA	Kunming雄マウス	PFOA	98%	経口	21日間	0, 1, 5 mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> 1 mg/kg/日以上: 絶食時血中グルコースの低下・絶食時インスリンレベルの上昇傾向 (用量相関性)、血清HDLの減少・L-LDLの増加傾向 (用量相関性)、肝臓におけるFGF (線維芽細胞成長因子) 21のタンパク量減少 (用量相関性) 5 mg/kg/日: 肝臓重量増加、肝臓、血清GPT (ALT)、GOT (AST) 活性の上昇、血清TGの減少、肝臓TG含量増加 免疫組織学的検査: PFOA投与群: 肝臓組織: インスリン陽性細胞の増加、PARP (ポリ (ADPリボース) ポリメラーゼ) 陽性細胞の増加; 肝臓組織: CD36 陽性細胞の増加、ApoB陽性細胞の減少 	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	<ul style="list-style-type: none"> PFOA誘発性の肝臓脂肪毒性は脂質代謝タンパクの障害と同時に肝臓組織からのインスリン発現タンパクの誘導に関連して起こる可能性を示唆する予備的な知見が得られた。
47	4	1390	7 代謝	Comparative hepatic effects of perfluorooctanoic acid and WY 14,643 in PPAR-alpha knockout and wild-type mice	2008	Wolf, Douglas C; Moore, Tanya; Abbott, Barbara D; Rosen, Mitchell B; Das, Kaberi P; Zehr, Robert D; Lindstrom, Andrew B; Strynar, Mark J; Lau, Christopher	Toxicol Pathol. 2008 Jun;36(4):632-639. doi: 10.1177/0192623308318216. Epub 2008 May 8.	EFSA, ATSDR, Health Canada, PFOA	PFOA	CD-1マウス、Sw/129野生型マウス、PPAR-α knockout (KO) SV/129マウス	PFOA	記載なし	経口	7日間	0, 1, 3, 10 mg/kg	<p>野生型SV/129マウス: 1 mg/kg/日以上: 肝臓絶対/相対重量増加 (用量相関性)、肝臓肥大 10 mg/kg/日: 肝臓細胞質のび浸性空胞の増加、ラベリング指数的増加 WY 50 mg/kg/日: 肝臓絶対/相対重量増加、肝臓肥大、肝臓細胞質のび浸性空胞の増加、ラベリング指数的増加</p> <p>PPAR-α KO SV/129マウス: 1 mg/kg/日以上: 肝臓絶対/相対重量増加 (用量相関性)、肝臓肥大 10 mg/kg/日: ラベリング指数的増加、KO対照群 (細胞質にび浸性空胞を含む (脂質蓄積後)) よりも顕著な異なるサイズの空胞をび浸性に細胞質内に蓄積し、細胞の境界が不明瞭な肝臓組織像 WY 50 mg/kg/日: 肝臓は形態学的にKO対照群と差異なし</p>	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	<ul style="list-style-type: none"> 野生型マウスでは肝臓細胞にWY及びPFOA誘発性細胞性変化を生じるにはPPARαが必要であることが示された。KOマウスのみで肝臓肥大はPFOAを含む細胞質内空胞 (脂質蓄積) がKOマウス対照群よりも著しく蓄積したことによる可能性が示唆された。一方、WYを投与されたKOマウスでは対照群と同様の病理組織像を呈し、PFOAとは形態学的に異なる影響がみられた。
48	5	1413	7 代謝	Gene expression profiling in wild-type and PPAR α-null mice exposed to perfluorooctane sulfonate reveals PPAR α-independent effects	2010	Rosen, M. B.; Schmid, J. R.; Corton, J. C.; Zehr, R. D.; Das, K. P.; Abbott, B. D.; Lau, C.	PPAR Research;2010; 2010:794739.	ATSDR, Health Canada, PFOA	PFOS	129S1/SvImj野生型マウス、PPAR α-Null (129S4/SvJae-Pparatm1Go/nz/j) マウス	PFOS (カリウム塩)、PFOA (アンモニウム塩)	記載なし	経口	7日間	PFOS: 0, 3, 10 mg/kg/日 PFOA: 3 mg/kg/日	<ul style="list-style-type: none"> WTマウス: PFOSは脂質代謝、ペルオキシソーム生成、プロテアソーム活性化、炎症に関連する遺伝子の制御を含むPPARα転写促進に特徴的な変化を誘導。 WT及びPPAR Nullマウス共通: PPARαに依存しない変化として、脂質代謝、炎症、及び異物の代謝に関連する遺伝子の発現変化を生じ、PFOAと同様に構成的アンドロスタン受容体 (CAR)、及びおそらくPPARγ及び/またはPPARβ/δの過剰な活性化と一致。 Nullマウス: リポソーム生成、酸化的リン酸化、コレステロール合成に関連する遺伝子の発現の変化など、治療に関連したユニークな影響。 このように、PFOSはPPARαを過剰に活性化することに加え、PPARαに依存しない様々な作用を引き起こすことが明らかになった。 	00: 無	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	0: なし	<p>PFOSはPPARαに関連しない作用機構を介して、PFOAとは異なる作用を示す可能性が示唆される。</p>

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	動物種	試験物質	試験物質の純度	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		
49	6	1415	7 代謝	Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice	2008	Son, Hee-Young; Kim, Sang-Hyun; Shin, Hong-In; Bae, Han Ik; Yang, Jae-Ho	Arch Toxicol. 2008 Apr;82(4):239-246. doi: 10.1007/s00204-007-0246-x. Epub 2007 Sep 14.	ATSDR, Health Canada PFOA, WHO	PFOA	ICR雄マウス	PFOA (アンモニウム塩)	> 98%	経口 (飲水)	21日間	0, 2, 10, 50, 250 mg/L (ppm)	2 ppm以上: 肝臓相対重量増加 10 ppm以上: 血清ALT活性上昇 50 ppm以上: 体重増加量の減少、血清AST活性上昇、好酸性細胞質を含む肝細胞肥大、好酸性小体を含む二核肝細胞、多量性凝固又は酸化壊死によるびまん性肝傷害	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	・PFOAは肝臓に組織学的傷害を生じたが、腎臓には予想外に有害影響がみられなかったとする初期的な報告。
50	7	1425	7 代謝	Involvement of oxidative stress and inflammation in liver injury caused by perfluorooctanoic acid exposure in mice	2014	Yang, Bei; Zou, Weying; Hu, Zhenzhen; Liu, Fangming; Zhou, Ling; Yang, Shulong; Kuang, Haibin; Wu, Lei; Wei, Jie; Wang, Jinglei; Zou, Ting; Zhang, Dalei	Biomed Res Int. 2014;2014:409837. doi: 10.1155/2014/409837. Epub 2014 Mar 2.	ATSDR, WHO	PFOA	Kunming (KM)雄マウス	PFOA	96%	経口	14日間	0, 2.5, 5, 10 mg/kg/日	2.5 mg/kg/日以上: 肝臓相対重量増加、血清ALT・AST・ALP・LDH活性増加 (用量相関性)、肝臓MNA増加、肝臓の組織変化 5 mg/kg/日: 肝臓COX-2の減少 5 mg/kg/日以上: 組織TBA増加、過酸化水素増加、肝臓の顕著な組織変化 (重度の浮腫、空胞性、巣状壊死、炎症細胞浸潤) 10 mg/kg/日: 肝臓CRP増加、IL-6上昇、COX-2の増加	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	PFOA誘発性の肝毒性は酸化的ストレス及び炎症反応に関連したものである知見が得られた。
51	8	1459	7 代謝	Effects of perfluoro fatty acids on peroxisome proliferation and mitochondrial size in mouse liver: Dose and time factors and effect of chain length	1993	Permadei, H; Lundgren, B; Andersson, K; Sundberg, C; DePierre, J W	Xenobiotica. 1993 Jul;23(7):761-770. doi: 10.3109/0049825930916782.	ATSDR	PFOA	C57BL/6雄マウス	PFOA	98%	経口 (混餌)	① PFOAの肝臓影響評価試験: ② C2-C10のパーフルオロ脂肪酸の肝臓影響比較試験: 10日間	①: 0.02, 1.0% ②: 0.02%	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	・検討された過酸化脂肪酸の肝臓影響では、PFOAが最大の作用を示したが、PFDAもほぼ五角の作用を有すると考えられた。 ・C6化合物は試験されなかった。 ・PFOA及びPFDAは肝臓ペルオキシソームの脂肪酸β酸化を増加 (過酸化水素を発生する) させ、かつカタラーゼの増加よりも大きい増加を示したため、結果として肝臓の酸化ストレスを増大させた可能性が指摘された。	
52	9	1150	7 代謝	Animal toxicity studies with ammonium perfluorooctanoate	1980	Griffith, F D; Long, J E	Am Ind Hyg Assoc J. 1980 Aug;41(8):576-583. doi: 10.1080/15298668091425301.	ATSDR, Health Canada PFOA, WHO	PFOA	Chr-CD 雄雄ラット、Chr-CD 雄雄マウス、雄雄アマガザル	PFOA (アンモニウム塩)	不記載	ラット: 経口 (混餌)、サル: 経口 (強制)	28日間 (ラット、マウス)、90日間 (ラット、サル)	ラット28日間投与: 30 ppm以上: 雄: 肝臓絶対/相対重量増加又は増加傾向 (3,000 ppmの絶対重量を除く)、肝臓の酸性及び/又は壊死、尿毒性胆管増殖 30-300 ppm: 雌: 尿毒性胆管増殖、好酸性細胞質及び/又は肝臓のびまん性壊死を伴う 1,000 ppm以上: 雄: 体重増加抑制、雌: 肝臓絶対/相対重量増加又は増加傾向、多量性又はびまん性肝細胞肥大 (汎毒性、好酸性細胞質及び/又は肝臓のびまん性壊死を伴う) 3,000 ppm: 雄: 体重増加抑制 10,000 ppm以上: 雌: 雄全死 10,000, 30,000 ppm マウス28日間投与: 30 ppm以上: 雄: 肝臓絶対/相対重量増加又は増加傾向、雌: 体重増加抑制 100 ppm以上: 雄: 体重増加抑制 300 ppm: 雄: 雄4/5例、雌5/5例死亡 30 ppm以上: 雌: 雄全死 30 ppm以上: 雄: 肝臓絶対/相対重量増加又は増加傾向、雌: 体重増加抑制 アマガザル90日間: 3, 10, 30, 100 mg/kg/日 1,000 ppm: 雄: 腎臓絶対/相対重量増加、肝臓の病理組織変化 (28日間と同様)	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	その他の試験結果: 1. 急性経口毒性 (ラット): ・LD50 (95% CI): 雄: 680 (399-1,157) mg/kg 雌: 430 (295-626) mg/kg 雄: 540 (389-749) mg/kg 2. 皮膚刺激性試験 (ウサギ): ・非刺激性 (皮膚刺激性スコア: 0) 3. 眼刺激性試験 (ウサギ): ・中程度の刺激性 (虹彩・結膜影響: 平均スコア(score/フルスコア): 14.0/110) 4. In vitro変異原性試験: ・Salmonella typhimurium TA-98, TA-100, TA-1535, TA-1537及びA-1538及びSaccharomyces cerevisiae D4: すべて陰性 (S9±)	
53	10	1104	7 実験動物 (反復投与毒性)	Studies on the toxicological effects of PFOA and PFOS on rats using histological observation and chemical analysis	2009	Cui, L.; Zhou, Q. F.; Liao, C. Y.; Fu, J. J.; Jiang, G. B.	Arch Environ Contam Toxicol 56: 338-349.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA, WHO	PFOA, PFOS	SD雄ラット	PFOA (カリウム塩)	PFOA: 96%, PFOS: 98%	経口 (強制)	28日間	群構成: 対照群: 0 mg/kg/日 (G0)、PFOA: 5 mg/kg/日 (G1)、20 mg/kg/日 (G2)、PFOS: 5 mg/kg/日 (G3)、20 mg/kg/日 (G4)	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	PFOA: 標的臓器濃度の順: 腎臓> 肝臓> 肺、全身> 精巣> 脾臓、脳: 最高濃度は5 mg/kg/日群の腎臓での228 ± 37 µg/g PFOS: 標的臓器濃度の順: 肝臓> 心臓> 腎臓> 全身> 精巣、脾臓、脳: 最高濃度は20 mg/kg/日群の肝臓での648 ± 17 µg/g 以上より、肝臓、肺、腎臓がPFASの標的臓器と考えられた。	
54	11	1107	7 代謝	NTP technical report on the toxicity studies of perfluoralkyl sulfonates (perfluorobutane sulfonic acid, perfluorohexane sulfonate potassium salt, and perfluorooctane sulfonic acid) administered by gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats	2019	NTP	-	EPA PFOS	PFOS	SD雄雄ラット	PFOS, PFHxS (カリウム塩)	PFOS: > 96%, PFHxS: > 98%	経口 (強制)	28日間	PFOS: 雄: 0, 0.312, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/kg/日、PFHxS: 雄: 0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 mg/kg/日、雌: 0, 3.12, 6.25, 12.5, 25, 50 mg/kg/日	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	・肝臓と甲状腺がPFHxSとPFOSの共通の標的臓器である。避妊4、経T4及び経T3の有意な減少がPFOSでは最低用量からみられたが、雌のPFHxS投与群では影響はみられなかった。また、PFOS及びPFHxS投与群の雄ではPPAR-α及びCAR関連遺伝子の発現増加がみられ、肝臓重量の増加と関連していた。 ・PFHxS投与群の雄は雄よりも高用量を投与したが、雄よりも全般に反応は鈍く、性差の可能性が示唆される。 ・PFOS、PFHxSの肝臓影響はPPAR-α以外にCARを介した関与も否定できない。	
55	12	1090	7 代謝	Inhalation toxicity of ammonium perfluorooctanoate	1986	Kennedy, G L Jr; Hall, G T; Brittelli, M R; Barnes, J R; Chen, H C	Food Chem Toxicol. 1986 Dec;24(12):1325-1329. doi: 10.1016/0278-6915(86)90066-9.	ATSDR, Health Canada PFOA	PFOA	CD (SD) 雄ラット	PFOA (アンモニウム塩)	約100%	吸入	2週間 (5日/週、6時間/日)	0, 1, 8, 84 mg/m ³	8 mg/m ³ 以上: アルカリホスファターゼ (AP) 活性の上昇、肝臓絶対/相対重量増加 (回復28日まで有意増加)、汎小量性及び小量中心性肝細胞肥大及び壊死 (回復試験群では回復28日まで小量中心性肝細胞肥大のみ認められた) 84 mg/m ³ : AP活性の上昇 (回復14日目まで有意上昇、28日目に完全回復)、巣状又は多巣状肝細胞壊死	01: 有	01: 有	NOEL = 1 mg/m ³	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	1: 3群以上あり	LC50 (4時間吸入吸入ばく露) = 980 mg/m ³
56	13	1127	7 代謝	Characterization of hepatic responses of rat to administration of perfluorooctanoic and perfluorodecanoic acids at low levels	1995	Kawashima, Y; Kobayashi, H; Miura, H; Kozuka, H	Toxicology. 1995 May 23;99(3):169-178. doi: 10.1016/0300-483x(95)03027-d.	EFS, ATSDR	PFOA	Wistar雄ラット	PFOA	不記載	経口 (混餌)	1週間	0.0025, 0.005, 0.01, 0.02, 0.04%	0.0025%以上: ミクロソームの1-acyl-GPC acyltransferase活性上昇、GSH S-transferase活性の低下、トリアシルグリセロール増加 0.005%以上: 肝臓絶対/相対重量増加、ペルオキシソームのβ-酸化活性・肝臓の長鎖acyl CoA hydrolase活性上昇 0.01%以上: コレステロール・リン脂質の増加、肝臓内のペルオキシソーム及びミトコンドリアの大きさの増加 (電顕所見)	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	・PFOAはペルオキシソーム増殖を顕著に生じたが、肝臓の毒性変化は生じなかった。 ・わずか1週間の投与期間なので肝臓への有害影響が明確に生じなかったとも考えられるのではない。 ・同時に投与したPFDAでは肝臓への有害性がみられている。
57	14	1312	7 代謝	Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats	2001	Biegel, L. B.; Hurtt, M. E.; Frame, S. R.; O'Connor, J. C.; Cook, J. C.	Toxicol Sci. 2001 Mar;60(1):44-55. doi: 10.1093/toxsci/60.1.44.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA, FSNZ 2017, WHO	PFOA	CD雄ラット	PFOA (アンモニウム塩)	98-100%	経口 (混餌)	2年間	PFOA 300 ppm, WY 50-25 ppm	肝臓、精巣及び脾臓の腫瘍発生増加	00: 無	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	0: なし	1用重のみ、PFOA、及びPPARαアゴニストのWYとも3臓器に腫瘍の発生増加がみられた。

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	物質	動物種	試験物質	試験物質の純度	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		
58	15	1430	7 代謝	Induction of apoptosis and CYP4A1 expression in Sprague-Dawley rats exposed to low doses of perfluorooctane sulfonate	2011	Kim, Hyung-Sub; Jun Kwack, Seung; Sik Han, Eui; Seok Kang, Taek; Hee Kim, Seung; Young Han, Soon	J Toxicol Sci. 2011 Apr;36(2):201-210. doi: 10.2131/jts.36.201.	Health Canada PFOS	PFOS	SD雄雄ラット	PFOS (カリウム塩)	> 98%	経口	28日間	0, 1.25, 5, 10 mg/kg/日	5 mg/kg/日以上: 雄: 肝臓の脂肪変化、肝CYP4A1タンパク及びmRNA発現増加 10 mg/kg/日: 雌雄: 肝臓相対重量増加、雄: トリグリセリド減少、雌: 体重低下、肝肥大、肝細胞腫大	01: 有	01: 有	NOAEL= 1.25 mg/kg/日 (雄) 性差あり。	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	肝毒性のみ、雄が強く性差あり。
59	16	1570	7 代謝	Gene expression profiles in rat liver treated with perfluorooctanoic acid (PFOA)	2006	Guruge, Keerthi S; Yeung, Leo W Y; Yamanaoka, Noriko; Miyazaki, Shigeru; Lam, Paul K S; Giesy, John P; Jones, Paul D; Yamashita, Nobuyoshi	Toxicol Sci. 2006 Jan;89(1):93-107. doi: 10.1093/toxsci/47j011. Epub 2005 Oct 12.	ATSDR	PFOA	SD雄ラット	PFOA	95%	経口	21日間	0, 1, 3, 5, 10, 15 mg/kg/日	肝臓における変動遺伝子 (2倍以上または1/2以下): ・変動遺伝子数は用量相関的に増加し、10 mg/kg/日群で最大 (813)。全投与群で約106遺伝子がアップレギュレート、38遺伝子がダウンレギュレートされた。 ・誘導遺伝子は脂質 (特に脂肪酸) の輸送・代謝、細胞コミュニケーション、接着、成長、アポトーシス、ホルモン制御パスウェイ等に関与。発現が抑制された遺伝子は脂質の輸送、炎症、免疫 (特に細胞接着) に関連した。	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	PFOA投与後の肝臓における遺伝子発現プロフィール
60	17	1102	7 実験動物 (反復投与毒性)	Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months	2002	Butenhoff, J.; Costa, G.; Elcombe, C.; Farrar, D.; Hansen, K.; Iwai, H.; Jung, R.; Kennedy, G.; Lieder, P.; Olsen, G.; Thomford, P.	Toxicol Sci. 2002 Sep;69(1):244-257. doi: 10.1093/toxsci/69.1.244.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA, FSANZ 2017, WHO	PFOA	雄雌カニクイザル	PFOS (アンモニウム塩)	95.20%	経口 (カプセル)	26週間 (6ヵ月間)	3, 10, 30/20 mg/kg/日	3 mg/kg/日: 瀕死状態 (投与との関連性不明) での切迫と殺 (1/4例、別の動物で置換え) 3 mg/kg/日以上: 肝臓絶対重量の増加 (用量相関性) 30/20 mg/kg/日: 体重減少・摂食量減少 (3/6例、投与中断)、瀕死状態 (恐らく該投与による) での切迫と殺 (1/6例、第29日)、コハク酸デヒドロゲナーゼ (SDH: ミトコンドリアのマーカー) 活性の増加、シアン非感受性バクテリオコクサキナーゼ (PCO: ペルオキシソームのマーカー) 活性の増加、肝臓相対重量増加、切迫と殺の所見 (食道と胃の浮腫及び炎症 (該投与の示唆的所見)、肝臓傷害 (中間帯及び小葉中心性肝細胞変性及び壊死、びまん性肝細胞空胞化、小葉中心性領域肝細胞の好塩基性化 (再出生)、胸腺の退縮、心臓の変性・壊死)	01: 有	01: 有	LOAEL= 3 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	回復試験群あり
61	18	1110	7 代謝	Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys	2002	Seacat, A. M.; Thomford, P. J.; Hansen, K. J.; Olsen, G. W.; Case, M. T.; Butenhoff, J. L.	Toxicol Sci. 2002 Jul;68(1):249-264. doi: 10.1093/toxsci/68.1.249.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA, FSANZ 2017, WHO	PFOS	雄雌カニクイザル	PFOS (カリウム塩)	86.9%	経口 (カプセル)	26週間 (182日間)	0, 0.03, 0.15, 0.75 mg/kg/日	肝臓影響、甲状腺及び性ホルモン影響: 0.75 mg/kg/日: 死亡 (雄2/6例)、雌雄: 体重増加抑制、肝臓絶対/相対重量増加、血清総コレステロール減少、TSHの上昇、尿及び遊離T3低下、E2低下 (雄: 雄は群としての有意差はないが2/6例で低下)、肝臓腫大/空胞化、脂肪ラット、脂質蓄積・グリコーゲン増加 (電顕所見)、雄: ヘモグロビン減少	01: 有	01: 有	NOAEL= 0.15 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	・サルのNOAEL= 0.15 mg/kg/日 (血清PFOS濃度: 雄: 83 ± 25 ppm、雌: 67 ± 11 ppm) とヒト職業ばく露濃度 (2 ppm相当 (肝臓影響、コレステロール減少の生じないばく露濃度)) > 非職業ばく露濃度の血清PFOS濃度 -0.028 ± 0.014 ppm: NOAEL値における血清PFOS濃度のヒトとサルの値から十分な安全マージンがあると考えられる。 ・肝ペルオキシソーム増殖指標のバクテリオコクサキナーゼの増加なし (0.75 mg/kg/day群で増加がみられたが、対照群の2倍を超えず)。 ・182日間投与後の肝、脾、精巣で細胞増殖の証拠はなし (PCNA免疫染色による細胞標識指数)。
62	1	1151	8 腎臓	Elimination and toxicity of perfluorooctanoic acid during subchronic administration in the Wistar rat	1987	Hanhijarvi, H; Ylisen, M; Kojo, A; Kosma, V M	Pharmacol Toxicol. 1987 Jul;61(1):66-68. doi: 10.1111/j.1600-0773.1987.tb01775.x.	ATSDR	PFOA	Wistar雄ラット	PFOA	不記載	経口 (強制)	28日間	0, 3, 10, 30 mg/kg/日	①7日間投与後の1日間尿中PFOA排泄量 [mg/24 hr/kg]: 雄: 3 mg/kg [3.12±0.30], 10 mg/kg [9.91±1.05], 30 mg/kg [29.0±1.05] 雌: 3 mg/kg [1.50±0.57], 10 mg/kg [9.03±0.81], 30 mg/kg [23.5±4.42] ・いずれの用量でも1日排泄量は雄の方が雄よりも多い。 ・雌の1日排泄量は投与量に近い。雄は投与量より排泄量が少なく (特に最低用量)、腎からの尿中排泄は定常状態に達していないと示唆される。 ②28日間投与後の1日間尿中PFOA排泄量 [mg/24 hr/kg]: 雄: 3 mg/kg [4.60±0.71], 10 mg/kg [9.23±1.42], 30 mg/kg [34.4±9.53] 雌: 3 mg/kg [2.91±0.60], 10 mg/kg [8.51±1.25], 30 mg/kg [26.10±17.21] ・28日間投与後には雄も1日排泄量は投与量に近くなり (10 mg/kg群は除く)、定常状態に達したものとみられる。 ③血清中PFOA濃度 [µg/mL]: 雄: 3 mg/kg [2.43±5.96], 10 mg/kg [11.3±8.59], 30 mg/kg [9.06±8.80] 雌: 3 mg/kg [48.6±26.5], 10 mg/kg [83.1±24.7], 30 mg/kg [53.4±11.2] ・いずれの投与量でも血清中PFOA濃度が雄よりも高い。 ・雄の最高用量では血清中PFOAが限られていることが示唆される。	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	・雄ラットは血清中PFOA濃度が雄よりも高いにも関わらず、28日後の剖検時に病理組織学的な雄雄差がみられなかったのは不思議である (著者ら)。 ・一般的には雄の方が雄よりも毒性は強くみられるはずではないか。
63	2	D1275	8 腎臓	Oxidative stress and Cx43-mediated apoptosis are involved in PFOS-induced nephrotoxicity	2022	Tang, Lellei; Yu, Jiawen; Zhuge, Sheng; Chen, Hangping; Zhang, Lingdi; Jiang, Guojun	Toxicology. 2022 Aug;478:153283. doi: 10.1016/j.tox.2022.153283. Epub 2022 Aug 5.	-	PFOS	(腎障害モデル)SDラット	PFOS	98%	腹腔内	15日間隔日投与	1, 10 mg/kg/bw	1 mg/kg以上の投与群: 血清クレアチニンレベルの用量依存的かつ有意な上昇 マロンジアルデヒド (MDA) の有意な上昇 Cx43の発現レベルの有意な上昇 10 mg/kg投与群: 腎機能指数の増加、血清BUN値の増加 GSHペルオキシダーゼ (GSH-PX) 活性の有意な低下 その他、PFOS処理による腎臓細管上皮細胞の腫脹または消失、ミトコンドリア障害、アポトーシス誘導がみられた。 * in vitro試験 (ラット腎臓上皮 (NRK52E) 細胞及び腎臓近位尿管 (HK2) 細胞): 細胞内の活性酸素種 (ROS) レベルの上昇 (NRK52E, HK2) ミトコンドリア膜電位低下 (NRK52E) Cx43阻害剤gap26処理により尿管上皮細胞のアポトーシスを抑制	01: 有	00: 無	-	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	0: なし	腎障害モデルラットへのPFOSの腹腔内投与及び培養細胞 (NRK52E, HK2) のPFOS処理を行い、PFOSによる腎毒性の影響を調べた (in vivo及びin vitro試験の報告)。ラットへのPFOS投与により、腎障害及びアポトーシスが誘発された。また、ラットの腎臓細管上皮細胞へPFOS処理後、ミトコンドリア障害が観察され、NRK52E細胞ではミトコンドリア膜電位が低下していた。さらにPFOSは、in vitroおよびin vivoで尿管上皮細胞のアポトーシスとコネキシン43 (Cx43) の発現を誘導した。in vivo及びin vitro試験の結果から、PFOSは酸化ストレスとCx43の発現上昇を介して尿管上皮細胞のアポトーシスを誘発し、PFOSによる腎毒性を引き起こすことが示唆された。
64	1	1348	9 内分泌	Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism	2009	Yu, Wen-Guang; Liu, Wei; Jin, Yi-He	Environ Toxicol Chem. 2009 May;28(5):990-996. doi: 10.1897/08-345.1.	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA, ATSDR, WHO	PFOS	SD雄ラット	PFOS (カリウム塩)	> 98%	経口 (飲水)	91日間	0, 1.7, 5.0, 15.0 mg/L	1.7 mg/L: 血清T3増加 (5.0 mg/L以上では対照群と有意差なし) 1.7 mg/L以上: 血清T4減少 (血清T4減少と肝のUGT1A1 mRNAの発現増加及びDIO1 mRNAの発現減少とは高い相関あり。また、血清T4は甲状腺DIO1 mRNAの発現増加とも相関あり) 5.0 mg/L: 血清遊離T4減少 (15 mg/L群では有意差なし) 5.0 mg/L以上: 肝臓の絶対/相対重量増加、肝臓のUGT1A1 mRNAの発現増加、肝臓のDIO1 mRNAの発現減少 (有意差は15.0 mg/L群のみ)、甲状腺DIO1 mRNAの発現増加 ・甲状腺ホルモン合成に影響を及ぼすかどうかの指標 (TSHR, NIS, TPO) のmRNAレベルでは有意な影響はみられなかった。 ・肝臓のUGT1A1 mRNAがPFOSの5.0及び15.0 mg/L群で増加していた。PFOS投与は15.0 mg/Lで肝臓のDIO1 mRNAを低下させたが、甲状腺のDIO1 mRNAを用量依存的に増加させた。これらの結果から、UGT1A1を介した肝臓でのT4のグルクロン結合の増加、並びにDIO1を介したT4からT3への変換の甲状腺における増加がラットのPFOS誘発性の甲状腺機能低下症を誘発する一因であることが示される。	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	・PFOSの甲状腺影響が肝臓と関連した (二次的) 影響であることが本研究で得られた以下の知見から示唆される。 ・肝臓のUGT1A1 mRNAがPFOSの5.0及び15.0 mg/L群で増加していた。PFOS投与は15.0 mg/Lで肝臓のDIO1 mRNAを低下させたが、甲状腺のDIO1 mRNAを用量依存的に増加させた。これらの結果から、UGT1A1を介した肝臓でのT4のグルクロン結合の増加、並びにDIO1を介したT4からT3への変換の甲状腺における増加がラットのPFOS誘発性の甲状腺機能低下症を誘発する一因であることが示される。
65	2	1520	9 内分泌	Regulation of corticosterone secretion is modified by PFOS exposure at different levels of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult male rats	2014	Pereiro, N.; Moyano, R.; Blanco, A.; Lafuente, A.	Toxicol Lett. 2014 Oct 15;230(2):252-262. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.003. Epub 2014 Jan 17.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR	PFOS	SD雄ラット	PFOS (カリウム塩)	不記載	経口 (強制)	28日間	0, 0.5, 1.0, 3.0, 6.0 mg/kg/日	0.5 mg/kg以上: 副腎相対重量減少、血清コルチコステロンレベルの低下、下垂体におけるプロビオメラノコルチン (POMC) 遺伝子発現相対レベルの上昇、血清ACTHレベルの低下、視床下部におけるコルチコトロフィン放出ホルモン (CRH) 遺伝子発現相対レベルの低下、視床下部におけるCRH濃度の減少、副腎のスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) 活性の上昇、副腎束帯細胞の活性化 0.5及び1.0 mg/kg: 視床下部におけるACTH受容体遺伝子発現相対レベルの低下 (3.0 mg/kg以上では対照群と差なし) 1.0 mg/kg以上: 副腎のACTH受容体遺伝子発現相対レベルの上昇、副腎の一酸化窒素合成酵素2 (NOS2) 遺伝子発現の相対レベル上昇 3.0 mg/kg以上: 副腎の一酸化窒素合成酵素1 (NOS1) 遺伝子発現の相対レベル上昇 6.0 mg/kg: 副腎束帯細胞のリゾソームと溶線粒体細胞質を伴う活性化	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	・PFOSのHPA軸への影響 ・PFOSは視床下部-下垂体-副腎系 (HPA軸) に対して、視床下部のCRHとACTH r、下垂体のPOMC、及び副腎のACTH rの遺伝子発現相対レベルの変化と視床下部のCRH濃度及びACTH並びにコルチコステロン分泌の変化によって、HPA軸を全般的な阻害を誘発するように推定された。副腎束帯細胞にも小さな変化がみられた。

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書収載	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	
74	3	D1108	10 発がん性	Exposure to perfluorooctanoic acid leads to promotion of pancreatic cancer	2022	Kamendulis, Lisa M; Hocoivar, Jessica M; Stephens, Mikayla; Sandusky, George E; Hocoivar, Barbara A	Carcinogenesis. 2022 Jun 4;43(5):469-478. doi: 10.1093/carcin/bgac005		PFOA	LSL-KRas ^{G12S} ;Pdx-1 Cre(KC)マウス	PFOA	96%	経口(飲水)	8週齢-6か月又は9か月	5ppm	6か月ばく露群: 肺臓上皮内新生物 (PanIN) 面積の増加(58%) 病変数の増加(2倍) コラーゲン沈着 Sod活性増加、Cat活性増加、TrxR活性増加、Sod1タンパク質とmRNAのレベルの増加 (3倍程度)	00: 無	00: 無	00: 非該当	0: 処置あり試験	1: 対照群あり	0: なし	肺臓がんモデルマウス (LSL-KRas ^{G12S} ;Pdx-1 Cre(KC))にPFOAを飲水投与した結果、肺臓上皮内新生物面積の増加や病変数の増加がみられた。また、PFOAは肺臓の酸化ストレスも誘導し、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、チオレドキシニンシステインシリアーゼ活性の増加や、Sod1のmRNAと蛋白質の増加により、肺臓の酸化ストレスを誘導した。以上の結果から、PFOAが酸化ストレスの誘導及び肺臓上皮内新生物を引き起こし、肺臓癌の進行を促進する機能を持つことが示された。
75	4	1314	10 発がん性	Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats	2012	Butenhoff, J. L.; Kennedy, G. L.; Chang, S. C.; Olsen, G. W.	Toxicology 298: 1-13.	EPA PFOA, EPA PFOS, ATSDR, Health Canada PFOA, FSAZ 2017, WHO	PFOA	SD雌雄ラット	PFOA (アンモニウム塩)	97.2%	経口 (混餌)	2年間	0, 30, 300 ppm	30 ppm: 雄: 肺臓絶対/相対重量の増加 (傾向)、腎臓絶対重量増加 30 ppm以上: 雄: 慢性増殖性炎症 300 ppm: 雄: 体重増加抑制、生存率の増加、肝臓肥大、雄: ALT・AST・ALPの増加、精巣のライディヒ細胞の腫瘍、肺臓の腺房細胞の過形成、肝臓の葉状変性、門脈周囲単核細胞浸潤、肺の出血、肺マクロファージ、精巣血管の石灰化、雄: 腎臓相対重量増加	01: 有	00: 無	00: 非該当	1: 無処置試験	1: 対照群あり	0: なし	・本試験とBiegel et al. (2001)の試験結果と比較すると、精巣のLeydig細胞の腫瘍の増加は一致してみられたが、肝臓と肺臓の腫瘍の発生増加は認められなかった。 ・本試験では肝臓の肥大はBiegelらの結果と比べて程度が軽度であった。しかし、本試験では300 ppmで過形成性結節の程度の僅かな増加がみられたことは注目すべきであった。 ・肺臓の腺房細胞の腫瘍に関しては、非腫瘍性腺房細胞病変について、過形成と腺房過形成の病理学的な基準を見直し、再評価した結果、本試験では腺房細胞の過形成の軽度増加が見られたが、腺房の増加は認められなかった。 ・本試験でみられた乳腺の良性腫瘍 (腫瘍腺腫) の増加は、腫瘍の基準を明確にした再評価により、対照群の発生頻度と差のないことから棄却された。
76	5	1316	10 発がん性	NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of perfluorooctanoic acid (CASRN 335-67-1) administered in feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats [NTP]	2020	NTP	-	EPA PFOS, EPA PFOA	PFOA	SD母ラット → F1のSD雌雄ラット	PFOA	≧ 98%	経口 (混餌)	2年間	高産期 (F1の胎生期) /生後の投与量: F1雄: 0/0, 0/150, 150/150, 0/300, 300/300 ppm, F1雌: 0/0, 0/300, 150/300, 0/1,000, 300/1,000 ppm	00: 無	00: 無	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	雄ラットの肝臓腫瘍及び肺臓の腺房細胞の腫瘍発生増加は明らかな発がん性の証拠。生後のばく露のみと比べて高産期ばく露の追加の影響の有無は不明。雌ラットの肺臓の腺房細胞の腫瘍の発生増加はある程度発がん性の証拠である。雌ラットの肝臓がんが子宮の腺がんは投与との関連性が考えられる。難乳後からのばく露と比べて、高産期及び生後のばく露の追加の付加的な影響なく同様であった。	
77	6	1319	10 発がん性	Evaluation of the chronic toxicity and carcinogenicity of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in Sprague-Dawley rats	2015	Klaunig, James E; Shinozaki, Motoki; Iwai, Hiroyuki; Chengelis, Christopher P; Kirkpatrick, Jeannie B; Wang, Zemin; Bruner, Richard H	Toxicol Pathol. 2015 Feb;43(2):209-220. doi: 10.1177/0192623314530532. Epub 2014 May 28.	EFSA, ATSDR	PFHxA	SD雌雄ラット	PFHxA	98.1%	経口	2年間	雄: 0, 2.5, 15, 100 mg/kg/日、雌: 0, 5, 30, 200 mg/kg/日 雄: 用量依存性生存率の低下 雌: 5 mg/kg/日: 肺マクロファージ 30 mg/kg/日: 肺マクロファージ 200 mg/kg/日: 生存率低下、ラ音、腹部・肛門生殖器泌尿器周囲の黄色物質、苔癬、腎臓壊死、尿管管変性、肺マクロファージ、腸胃のびらん、肝臓壊死	01: 有	00: 無	00: 非該当	1: 無処置試験	01: 該当	1: 3群以上あり	NOAELについて言及ない。 投与: 強制経口投与 (混餌でないため、酸性による局所刺激影響) PFOAと異なり、PPARα活性化剤で見られる代表的な部位での発がん性 (肝臓、精巣、肺臓) の所見 (過形成を含めて) なし。	

2. 実験動物等における影響

通しNo.	No.	エンドポイント	Title	年	著者	雑誌	評価書 掲載	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	
78	1	1576	11 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	2019	Crebelli, R.; Caiola, S.; Conti, L.; Cordelli, E.; De Luca, G.; Dellatte, E.; Eleuteri, P.; Iacovella, N.; Leopardi, P.; Marcon, F.; Sanchez, M.; Sestili, P.; Siniscalchi, E.; Villani, P.	Regul Toxicol Pharmacol 106: 169-177	EPA PFOA, EPA PFOS, EFSA	PFOA	in vivo	雄C57Bl/6マウス (n=6/群)	PFOA	記載なし	経口 (飲水)	5週間	0, 0.55, 5.5, 28 mg/L (0, 0.1, 1, 5 mg/kg/日相当)	<ul style="list-style-type: none"> 1 mg/kg/日以上：肝臓重量増加 5 mg/kg/日：体重増加抑制、肝臓の病理組織変化 (実質の密度及び均一性の低下、広範な細胞質の空胞化・肝細胞肥大、肝実質の不規則構造 (典型的な多角形の構造を欠く) : 1 mg/kg/日群は病理組織検査は実施されず)、血清AST及びALTの増加、肝のTBA反応物質の増加 (脂質過酸化) なし、血清の総抗酸化能 (TAC) 軽度低下 (非有意)、肝細胞のアポトーシス (非有意) 及び壊死 (有意) の細胞比率の増加、コメットアッセイ (肝臓、精巣：陰性)、小核試験 (末梢血および脾臓リンパ球：陰性) 	<ul style="list-style-type: none"> 全体的に酸化ストレスの証拠はほぼない。 PFOAの最高用量群 (5 mg/kg/日) では顕著な肝臓影響 (細胞傷害の徴候 (血清AST・ALTの増加) を伴う肝肥大) が認められたが、肝組織から脂質過酸化及び酸化ストレスの証拠は得られなかった。 PFOAの複数の遺伝毒性試験結果からは、投与に関連した遺伝毒性の証拠は得られなかった。すなわち、PFOAの著しい肝毒性は酸化ストレスによる影響ではないと示唆された。 肝臓や他の組織 (精巣、血液、脾臓) においても遺伝毒性影響は認められなかった。 PFOSの実験結果 (No. 1585, 1586) とは相反する結果であるが、物質、動物 (種、性)、経口投与様式 (飲水・強制)、用量が異なるなど試験方法で異なるため、直接比較は困難であるが、本実験結果に基づくPFOAの遺伝毒性は陰性とは結論づけられる。
79	2	1584	11 遺伝毒性	Evaluation of perfluorooctanoate for potential genotoxicity	2014	Butenhoff, John L.; Kennedy, Gerald L.; Jung, Reinhard; Chang, Shu-Ching	Toxicol Rep. 2014 May 27;1:252-270. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.05.012. eCollection 2014.	ATSDR	PFOA	in vitro/ in vivo	<ol style="list-style-type: none"> 細菌、酵母を用いた復帰変異試験 Study 1 : 細菌 (S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 、酵母 (S. cerevisiae) を用いた復帰変異試験 Study 8 (trial 1, 2) : 細菌 (S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, E. Coli Wp2uvrA) を用いた復帰突然変異試験 (trial 3: TA1537のS9-のみ追加) Study 12 : S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, E. Coli Wp2uvrA) ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験 Study 5 : チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO) 、HGPR1 locus変異 ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 Study 4, Study 7, Study 11 : CHO細胞 in vivoマウス小核試験 Study 3, 6, 9 : 雄雄CrI:CD-1* (ICR) BR in vitro 形質転換試験 Study 2 : C3H 10T1/2 	<ol style="list-style-type: none"> Study 1 & 8 : PFOA (アンモニウム塩)、 Study 12 : PFOA (ナトリウム塩) Study 5 : PFOA (アンモニウム塩) Study 4 & 7 : PFOA (アンモニウム塩)、11 & 10 : PFOA (ナトリウム塩) Study 3 & 6 : PFOA (アンモニウム塩)、 Study 9 : PFOA (ナトリウム塩) Study 2 : PFOA (アンモニウム塩) 	<ol style="list-style-type: none"> Study 1: Sample A : 95% (固体)、Study 8: Sample D : 95% (30%水溶液)、Study 12: Sample E : 98.5% (20%水溶液) Study 5: Sample C : 98.7% (固体) Study 4: Sample C : 98.7% (固体)、Study 7: Sample D : 95% (30%水溶液)、Study 10 & Study 11: Sample E : 98.5% (20%水溶液) Study 3: Sample C : 98.7% (固体)、Study 6: Sample D : 95% (30%水溶液)、Study 9: Sample E : 98.5% (20%水溶液) Study 2: Sample B: 95% (固体) 	in vitro; -/+ S9 in vivo; マウス小核試験：経口	in vivo : マウス小核試験：単回	<ol style="list-style-type: none"> Study 1: 0.1-500 μg/plate (-/+S9)、Study 8: 30-500 μg/plate (-/+S9)、Study 12: 20-1,000 μg/plate (-/+S9) Study 5: 9.75-39 μg/plate (-/+S9) Study 4: 75-200 μg/mL (-S9); 125-750 μg/mL (+S9)、Study 7: 30-300 μg/mL (-S9); 75-825 μg/mL (+S9)、Study 11: 50-498 μg/mL (-S9)、75-600 μg/mL (+S9)、Study 10: 25-300 μg/mL (-S9); 50-402 μg/mL (+S9) Study 3: 200, 400, 800 mg/kg、Study 6: 150, 300, 600 mg/kg、Study 9: 250, 500, 1000 mg/kg Study 2: 1-200 μg/mL 	<ol style="list-style-type: none"> In vitro 細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母を用いた遺伝子変換試験：全試験の全菌株、酵母とも代謝活性化の有無に関わらず陰性 In vitroほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験：代謝活性化の有無に関わらず陰性 In vitro染色体異常試験：CHO細胞を用いた試験において、一部陽性の結果が得られたが、細胞毒性の強い濃度での影響であった。ヒトリンパ球を用いた試験では代謝活性化の有無に関わらず陰性 In vivoマウス小核試験：アンモニウム塩2種で異なる用量、およびナトリウム塩を用いた3つの試験全て陰性 In vitro形質転換試験：陰性 	<ul style="list-style-type: none"> 遺伝毒性：CHO細胞を用いたin vitro染色体異常試験において、一部陽性の結果が示されたが、細胞毒性を生じる高濃度でみられた影響で、PFOA特異的ではなく非特異的な影響と考えられた。その他、in vitro、in vivoの全ての試験ではPFOAの変異原性、遺伝毒性の証拠は検出されなかった。
80	3	1585	11 遺伝毒性	The protective role of curcumin on perfluorooctane sulfonate-induced genotoxicity: Single cell gel electrophoresis and micronucleus test	2013	Çelik, Ayla; Eke, Dilek; Ekinci, Seda Yaprak; Yıldırım, Seda	Food Chem Toxicol. 2013 Mar;53:249-55. doi: 10.1016/j.fct.2012.11.054. Epub 2012 Dec 12.	ATSDR, WHO	PFOS	in vivo	雄Wistarラット (n=6/群)	PFOS	記載なし	経口 (強制)	4週間 (～30日間)、48時間間隔	0, 0.6, 1.25, 2.50 mg/kg/日 (この他、PFOS+クルクミン併用群を含む)	<ul style="list-style-type: none"> 0.6 mg/kg以上：骨髄の多染性赤血球/赤血球 (総数 200 : PCE+NCE) 比率の減少 (用量相関性)、コメットアッセイ (骨髄、陽性；用量相関性) 1.25 mg/kg以上：骨髄の小核を有する多染性赤血球比率 (MNPCE/2000PCE) の増加 PFOSは骨髄において、小核を有するPCE (MNPCE) 発生頻度の増加及びPCE/NCE比率の減少を生じた。 アルカリコメットアッセイでは、PFOSは最低用量から骨髄のDNA損傷を生じた。 	<ul style="list-style-type: none"> ラットの骨髄を用いた小核試験及びコメットアッセイの本研究結果とNo. 1586の研究結果から、PFOSの遺伝毒性は陽性と考えられる。特に、骨髄を用いた小核試験でPCE/NCE比の減少から、PFOSが確実に骨髄に達していたことが示され、骨髄での小核誘発はPFOS投与による影響と考えられる。(一試験の信頼性の低さからこの結論は導けません) 抗酸化物質のクルクミンがPFOSの遺伝毒性及びDNA傷害性を抑制した。
81	4	1586	11 遺伝毒性	Curcumin prevents perfluorooctane sulfonate-induced genotoxicity and oxidative DNA damage in rat peripheral blood	2016	Eke, Dilek; Çelik, Ayla	Drug Chem Toxicol. 2016;39(1):97-103. doi: 10.3109/01480545.2015.1041601. Epub 2015 May 7.	ATSDR, WHO	PFOS	in vivo	雄Wistarラット (n=6/群)	PFOS	記載なし	経口 (強制)	4週間 (～30日間)、48時間間隔	0, 0.6, 1.25, 2.50 mg/kg/日 (この他、PFOS+クルクミン併用群を含む)	<ul style="list-style-type: none"> 0.6 mg/kg以上：末梢赤血球における小核誘発頻度の増加 (用量相関性)、単離血液細胞を用いたコメットアッセイでの遺伝子傷害指標及び傷害細胞比率の増加 (用量相関性) PFOSは末梢赤血球を用いた小核試験で小核誘発頻度を増加させた (小核試験：陽性)。 PFOSは末梢赤血球細胞に対するコメットアッセイで2つの指標でDNA傷害性を示した (コメットアッセイ：陽性)。 	<ul style="list-style-type: none"> PFOSはマウスの末梢血を用いた小核試験及びコメットアッセイでも陽性の結果を示した。 本実験でもPFOSばく露によるDNA傷害はクルクミンで軽減されたが、末梢赤血球での小核誘発は抑制されなかった。 著者の考察：HepG2を用いたin vitro実験でPFAS類の5物質がROSを発生し、酸化的DNA傷害を生じるとのEriksen et al. (2010)の報告がある (No. 1568の報告もこれを支持する結果)。PFOSは細胞内ROS産生を1.25倍に増加したが、この増加は濃度依存的ではなかった。発生したROSがDNA傷害を介して遺伝毒性を生じる可能性が考えられる。 本研究はNo. 1585と同一実験の採取サンプルを用いた研究、又はNo. 1585と同一プロトコールの実験による。
82	5	1587	11 遺伝毒性	In vitro assessment of the cytotoxic and mutagenic potential of perfluorooctanoic acid	2008	Fernández Freire, P; Pérez Martin, J M; Herrero, O; Peropadre, A; de la Peña, E; Hazen, M J	Toxicol In Vitro. 2008 Aug;22(5):1228-33. doi: 10.1016/j.tiv.2008.04.004. Epub 2008 Apr 15.	ATSDR, Health Canada PFOA, WHO	PFOA	in vitro	<ol style="list-style-type: none"> 細胞毒性試験：Vero細胞 変異原性試験：S. typhimurium TA98, TA100, TA102, TA104 	PFOA (市販品) : DMSOに希釈し用時調製	記載なし	-	<ol style="list-style-type: none"> 細胞毒性：24時間インキュベーション 変異原性：48時間インキュベーション 	<ol style="list-style-type: none"> 細胞毒性試験：10-500 μM 変異原性試験：100及び500 μM 	<ol style="list-style-type: none"> 細胞毒性：PFOAは200 μMの濃度までVero細胞数を直線的に減少させ、さらにMTTアッセイでは500 μM (最高濃度) まで緩徐に減少させ、広い範囲で細胞毒性を示した。細胞周期への影響を検討した結果、500 μMのPFOAは有意なG0/G1細胞周期の停止とS期及びG2/M期の細胞の比率の減少を生じた。さらに、PFOAはVero細胞においてアポトーシスとROS産生の増加を50-500 μMの濃度で用量依存的に増加させた。 変異原性：試験した4菌株の全てにおいて、PFOA (100及び500 μM) は変異原性を示さなかった。 	<ul style="list-style-type: none"> PFOAは非変異原性物質であるが、様々な細胞傷害作用機序を介した細胞毒性を生じることを示唆する
83	6	D1324	11 遺伝毒性	Peroxisome proliferator activated receptor-mediated genotoxicity of perfluoroalkyl acids using human lymphoblastoid cells	2016	Maki Nakamura, Tomomi Takahashi, Takuya Izumi, Masanori Miura, Satomi Kawaguchi, Ayumi Yamamoto, Shuji Tsuda, Takanori Nakamura, Shuhei Tanaka, Naoto Shimizu, Yu F. Sasaki	Fundamental Toxicological Sciences, 3巻4号 143-150	-	PFOA	in vitro	ヒトリンパ芽球系細胞	PFOA	記載なし	-	<ol style="list-style-type: none"> コメットアッセイ：PFOA処理により、細胞性、非細胞性コメットアッセイでDNA損傷が促進された。PPAR α アゴニストMK886とGW6471によるDNA損傷の減少は部分的であった。 小核試験：小核頻度の有意な増加はみられなかった。TK遺伝子突然変異試験：変異コロニー発現頻度の有意な増加はみられなかった。 PPAR α アゴニストGW6471はPFOAに誘発される細胞内ROS産生を阻害した。 PFOAによるDNA損傷の一部はPPAR α を介した酸化ストレスに関連し、染色体異常や点突然変異の発現はみられなかった 	<ul style="list-style-type: none"> PPAR α アゴニストMK886とGW6471によるDNA損傷の減少は部分的であった。 小核試験：小核頻度の有意な増加はみられなかった。 TK遺伝子突然変異試験：変異コロニー発現頻度の有意な増加はみられなかった。 PPAR α アゴニストGW6471はPFOAに誘発される細胞内ROS産生を阻害した。 PFOAによるDNA損傷の一部はPPAR α を介した酸化ストレスに関連し、染色体異常や点突然変異の発現はみられなかった 		

通しNo.	No.	分類	Title	年	著者	雑誌	評価書 掲載	物質	使用細胞	被験物質	被験物質の純度	試験条件	用量	エンドポイント	備考		
84	7	1568	11	遺伝毒性	Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro	2015	Wielsee, Maria; Long, Manhai; Ghisari, Mandana; Bonefeld-Jørgensen, Eva C	Chemosphere. 2015 Jun;129:239-45. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.10.014. Epub 2014 Nov 12.	EFSA, WHO	PFOA PFOS PFHxS	1. コメットアッセイ: HepG2 (ヒト肝癌由来樹立細胞) 2. ROS (反応性酸素分子種) 産生試験: HepG2 3. 総抗酸化能 (TAC) 試験: HepG2	PFOA, PFOS, PFHxS: 試薬として購入	PFOA: 95% PFOS: 98% PFHxS: 98%	使用細胞 (全試験共通): HepG2 (ヒト肝癌細胞ライン) 1. コメットアッセイ: 24時間インキュベーション、電気泳動法 2. ROS (反応性酸素分子種) 産生: 24時間インキュベーション、フローサイトメトリー (蛍光検出) 3. 総抗酸化能 (TAC): 24時間インキュベーション、抗酸化能測定キット	1. コメットアッセイ: 2×10^{-7} ~ 2×10^{-5} M 2. ROS検出: 2×10^{-7} ~ 2×10^{-4} M 3. 総抗酸化能: 2×10^{-8} ~ 2×10^{-4} M	1. コメットアッセイ: 3物質とも試験濃度範囲で用量依存的なDNA傷害性を示した。 2. ROS産生: 3物質とも試験濃度範囲でROS産生の増加が認められ、PFHxSでは用量依存的な反応がみられた。 3. 総抗酸化能 (TAC): PFOAでは試験濃度範囲でTACの有意な低下 (用量相関なし) を示し、溶媒対照群の0.70-0.82倍と抗酸化能の低下がみられた。PFOSはTACの低下傾向 (非有意) を示したが、PFHxSは最高濃度 (2×10^{-4} M) でTACの増加 (非有意) を示した。	・HepG2を用いたin vitro試験において、PFOA、PFOS及びPFHxSはいずれもコメットアッセイによるDNA傷害性を有し、反応パターンは異なるが、ROS産生増加を示した。抗酸化能の測定ではPFHxSで用量相関的な抗酸化能の低下がみられたが、3物質で異なる反応パターンを示した。 ・コメットアッセイでみられたDNA傷害性はROS産生増加による酸化ストレスに関連した影響と考えられた。 ・本試験結果から、ヒトの肝細胞におけるPFASの潜在的な遺伝毒性及び細胞毒性の性質が示される。
85	1	D1216	12	その他	Perfluorooctane sulfonic acid disrupts protective tight junction proteins via protein kinase D in airway epithelial cells	2022	Lucas, Joseph H; Wang, Qixin; Rahman, Irfan	Toxicol Sci. 2022 Sep 15;:kfac096. doi: 10.1093/toxsci/kfac096. Online ahead of print.	-	PFOS	ヒト気管支上皮細胞 (16HBE:SCC150)	PFOA	>98%	バリア機能解析: 24時間-72時間培養 タンパク質解析: 24時間-72時間培養	バリア機能解析: 5-25 μ M タンパク質解析: 5-15 μ M	バリア機能解析: 25 μ MのPFOS処理により、LDH放出は有意に増加した (41%)。また15 μ MのPFOS処理群においてIL8放出の有意に減少した。またPFOS処理により経上皮電気抵抗 (TEER) の減少や、透過性の増加がみられた。 タンパク質解析: PFOS処理により、mRNA TJPI1及びOCLNの発現は増加したが、オクルディンおよびZO-1は減少した。免疫染色においてもオクルディンおよびZO-1の減少がみられ、タイトジャンクションネットワークの喪失が示された。 PFOS処理後3時間でPKDのリン酸化 (Ser744/Ser748) の増加が観察された。PKD阻害剤による処理を実施したところ、TEERとFITC-デキストランのフラックスにおけるPFOS処理による影響は減衰し、オクルディン発現レベルの回復がみられた。一方、ZO-1やZO-1タイトジャンクション組織率 (TIJOR) の減少に関しては、PKD阻害剤による回復はみられなかった。	