

厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

炭素鎖の異なる有機フッ素カルボン酸のヒト・マウス体内動態モデル

研究代表者	小泉 昭夫	京都大学大学院医学研究科・教授
研究分担者	原田 浩二	京都大学大学院医学研究科・准教授
研究分担者	小林 果	京都大学大学院医学研究科・特定助教
研究協力者	藤井 由希子	京都大学大学院医学研究科・大学院生
研究協力者	新添 多聞	京都大学防災研究所・研究員

研究要旨

ペルフルオロアルキルカルボン酸(PFCAs)は多数の炭素鎖の異なる同族体をもつ残留性有機汚染物質である。前年度の課題でヒトとマウスともにPFCAsの尿中クリアランスは鎖長が長くなるにつれ低下し、糞中クリアランスは増加することを見出した。今年度はさらに中枢神経系への移行を評価し、また2-コンパートメントモデルによる体内動態のモデル化を試みた。血中PFCA濃度の推移を2-コンパートメントモデルに当てはめて、パラメータ解析を行ったところ、分布容積は鎖長が大きくなるにしたがい増加し、AUCはC8で最大となり、より大きいPFCAsでは減少した。また糞便中クリアランスを静脈投与、経口投与と比較し、PFCAsの理論的腸管吸収率を計算したところ、94% - 104%と極めて高い吸収率を示した。2-コンパートメントモデルで既報の高用量PFOA反復投与実験の経口投与量をシミュレートしたところ、実験値に近い結果が得られた。また排出と分布の速度は十分離れているため、1-コンパートメントモデルとしても記述しうると考えられた。総クリアランスはマウスでC10、ヒトでC9が最も低くなるが、その大きさは50 - 100倍の差があった。脳脊髄液へのPFCAsの移行は小さく、血液脳関門の障壁があると考えられた。以上のPFCAs特性と体内動態モデルはPFCAsの蓄積性の理解に資するものであった。

A. 研究目的

ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) やペルフルオロオクタン酸 [PFOA, 8個の炭素原子を持ち (C8) と略称する] のような過フッ素化学物質は、環境で検出されており、それらの毒物動態学は広範囲に検討されてきた。それらの生物学的半減期は、他の実験動物モデルよりもヒトでかなり長い (Ohmori et al. 2003; Olsen et al.

2007)。ヒトにおけるより長い生物学的半減期の理由は明らかでない。

PFOAは肝毒性、発生毒性、免疫毒性および内分泌攪乱を引き起こすことが判明している (Lau et al. 2007)。したがって、PFOA以外のより短鎖長のペルフルオロカルボン酸塩 (PFCAs)、例えばペルフルオロブタン酸とペルフルオロヘキサ酸 (C4 から C6) が、商用アプリケーションに使用されている (EPA, 2012)。これら

の短鎖PFCAはPFOAよりも毒性が低いと考えられ(Chengelis et al. 2009a; Das et al. 2008)、おそらくそれは、PFOAに比べて比較的短い半減期に起因する(Chang et al. 2008; Chengelis et al. 2009b)。対照的に、ペルフルオロノナン酸(PFNA、C9)とペルフルオロデカン酸(PFDA、C10)などの長鎖PFCAは、げっ歯類においてPFOAよりも比較的長い半減期を示した(Kudo et al. 2001; Ohmori et al. 2003; Tatum-Gibbs et al. 2011)。直鎖PFCAが生物学的に代謝されないことはよく知られている(Vanden Heuvel et al. 1991)。さらに、いくつかのインビトロ研究は、生物学的活性は、親化合物のアルキル鎖長に依存することを見出している(Liao et al. 2009; Matsubara et al. 2006; Upham et al. 1998)。それにもかかわらず、長鎖PFCAレベルの増加は、最近10年でヒト血清中、日常の食事で認められている(Glynn et al. 2012; Harada et al. 2011; Fujii et al. 2012)。

本研究では、マウスおよびヒトにおけるC6-C14のPFCAの毒物動態学の違いを調査することを目的とした。マウスにおけるPFCA強制経口投与後、静脈内投与(IV)後の24時間について、血清濃度、組織分布および排出が評価された。ヒトのPFCAの尿クリアランス、胆汁クリアランスおよび脳脊髄液(CSF)移行は、比較のために収集した。これらの比較は、これまで、その毒性学的重要性にもかかわらず、報告されていない。

B. 研究方法

B-1. 動物実験

動物:全ての実験は、8~10週齢(体重20~30g)マウスを用いて行った。FVB/NJCLマウスは日本クレア(東京)から購入し、京都大学動物実験施設に収容した。標準的な市販の実験用固形飼料(F-2、3.73kcal/g、船橋農場(株)、千葉県、日本)を用いた。全ての動物は、12時間の明/暗サイクルで周囲温度 24 ± 2 、 $50\pm 10\%$ の湿度に維持した。マウスを個々に代謝ケージに入れ、水および食物に自由にアクセスさせた。

試料収集:各PFCAは、IVまたは強制経口投与した。PFCAをエタノール/水/ジメチルスルホキシド(5:4:1)に溶解し、IVおよび強制経口投与の両方にMilli-Q水により最終調製した。単回用量PFCAを尾静脈(IV用量 $0.31\ \mu\text{mol}/\text{kg}$ 、注入体積 $0.1\ \text{mL}/\text{kg}$)を介して、または経口投与(強制経口投与量 $3.13\ \mu\text{mol}/\text{kg}$ 、注入体積 $0.1\ \text{mL}/\text{kg}$)で投与した。各投与群は、9雄マウスと9雌マウスの18匹を含んでいた。

PFCA血清中濃度の経時変化を観察するために、全血試料を、IV又は強制経口投与後0、1、3、6、12および24時間後に尾静脈から採取した。追加の採取は、静脈内投与の0.5時間目に行われた。研究プロトコルは、表1にまとめている。

24時間後まで、尿と便を代謝ケージに集めた。次いで、マウスをセボフルラン麻酔下に置き、頸椎脱臼により安楽死させた。全血の一部を採取し、遠心分離し($370\ \text{g}$)血清を単離した。肝臓、腎臓および脳組織を回収し、秤量した。脂肪組織は、腹部腸間膜脂肪から採取した。マウスにおける総血清は、雄マウス $56\ \text{mL}/\text{kg}$ マウス体重および雌マウス $65\ \text{mL}/\text{kg}$ マウス体重と推定された(Riches et al. 1973)。総脂肪組織をマウスの総体重の2.3%であると

仮定した(Riches et al. 1973)。全ての実験手順は、京都大学動物実験委員会により承認された(MedKyo11067)。

B-2. ヒト試料：尿、胆汁および脳脊髄液と対血清

胆汁、CSFおよび尿、血清データを含むすべてのヒト試料は京都大学生体試料バンクの保存試料から採取した(Koizumi et al. 2005; Koizumi et al. 2009)。提供者の属性を表2に要約した。24時間胆汁試料は経鼻胆道ドレナージ、経皮経肝胆道ドレナージや経皮経肝胆嚢ドレナージによって撮影された。5mLの血液試料を同じ日にポリプロピレンチューブに肘静脈から採取した。CSF試料は脳室ドレナージ、腰椎ドレナージ、脳室シャントまたは硬膜形成術の際に採取された。血液試料10mLも同じ日に提供された。24時間の蓄尿試料を健常者から収集し、採尿の最後に10mLの血液を採取した。京都大学の倫理委員会によって研究計画書は検討、承認された(E25)。書面によるインフォームドコンセントは、サンプル採取の前にすべての参加者から得られた。

B-3. 生物試料中のPFCA濃度の決定

試料の均質化と準備：マウス組織及び糞便を秤量し、マウス組織グラムあたり15mLの水/メタノール(1:1)で希釈した。試料ホモジナイザーを用いてホモジナイズした。ホモジネートの一部(PFCA濃度に応じて0.1~1mL)を15mLのポリプロピレンチューブに移した。全血、血清および尿試料について、各試料約10~100 μLと1mLのメタノール1.5mLをマイクロ遠心チューブに入れ、3時間混合した。得られた溶液の一部(濃度に応じて0.1~1mL)を15mLのポリプロピレンチュー

ブに移した。ヒト試料については、各試料の約0.5~30mLを、直接15または50mLのポリプロピレンチューブに移した。

PFCAの化学分析：全ての試料においてPFCA濃度の決定は、以前に報告された方法(Fujii et al. 2012)を用いて行った。測定対象化学物質はペルフルオロヘキサン酸(PFHxA、C6)、ペルフルオロヘプタン酸(PFHpA、C7)、PFOA(C8)、PFNA(C9)、PFDA(C10)、ペルフルオロウンデカン酸(PFUnDA、C11)、ペルフルオロドデカン酸(PFDoDA、C12)、ペルフルオロトリデカン酸(PFTrDA、C13)とペルフルオロテトラデカン酸(PFTeDA、C14)であった。操作ブランクのコントロールは、10試料ごとに分析した。分析法検出限界(MDL)は、シグナル/ノイズ比3倍となる濃度として定義した(表3)。総回収率は表4に示した。

B-4. PFCAの毒物動態学解析

24時間で、全血と血清との間のPFCAの比は、血清PFCA濃度を全血試料中のPFCA濃度に変換するために使用した。血清濃度データは、以下の式によって記載される2-コンパートメントモデルを用いて分析した。

$$C(T) = C_1 \exp(-\lambda_1 * t) + C_2 \exp(-\lambda_2 * t) \quad \text{--- eq (1)}$$

C_1 、 C_2 、 λ_1 、 λ_2 を取得するために、血清中PFCAレベルを最小二乗アプローチと非線形最適化により2-コンパートメント毒物動態学モデルに適合させた(Rao et al., 1999)。IV投与試験では分布容積は次のように定義された。

$$\text{分布容積} = \text{用量} / C(0) \quad \text{--- eq (2)}$$

B-5. マウスおよびヒト試料中のPFCAクリアランス

マウスの尿クリアランス(CL_{U-mice})を、24時間中尿中排泄総量を0~24時間の各PFCA血清濃度の曲線下面積(AUC)で割ることによって決定した。マウス糞便クリアランス(CL_{F-mice})は、24時間中糞便中排泄総量を0~24時間の各PFCA血清濃度のAUCで割ることによって決定した。

各PFCAのヒト尿($CL_{U-human}$)と胆汁クリアランス($CL_{B-human}$)は、24時間累積尿・胆汁排泄量を各PFCA血清濃度で割ることによって決定した。

B-6. 統計分析

検出限界よりも低い濃度値は、検出限界の半分を与えた。ヒトCSF中の各PFCA平均値間の差はスチューデントのt検定を用いて検定した。p値<0.05を統計的に有意とみなした。

C. 研究結果

C-1. IV投与後のマウス毒物動態解析

各PFCAのための血清濃度に対する全血濃度の割合(平均 \pm SD)は、PFOAで0.60 \pm 0.1、PFNAで0.43 \pm 0.1、PFDAで0.50 \pm 0.1、PFUnDAで0.53 \pm 0.1、PFD_oDAで0.70 \pm 0.2、PFTrDAで0.88 \pm 0.2、PFTeDAで1.05 \pm 0.2であった。各化学物質の平均比率を、対応する血清濃度に変換するために、全血濃度に乗じた。

対数目盛で血清中PFCA濃度の時間経過とその当てはめ曲線を図1に示す。C6は投与後0.5時間であっても血清中に検出されなかったため、その血中動態を解析しなかった。他のPFCA(C7-C14)の場合は、血清レベルはMDLを超えていた。図1に示

すように、C7は時間依存的に血清から消失した。他の化合物(C8-14)は血清からの遅い消失が特徴の非常にユニークな動態プロファイルを示した(表5)。2-コンパートメントモデルは、マウスにおいてPFCAの動態を十分記載できた。血清PFCA濃度から得られたパラメータを表5に示す。

PFCA(C7-C14)の分布容積は、雌雄ともにPFCAの鎖長の増加に相関し、雌雄間で差を示さなかった(図2)。その分布容積は、C7は血液、C8とC9は細胞外の水分、C11とC12は体水分の総量にほぼ対応していた。特異的組織結合は、C13およびC14について示唆された。これらの結果は、鎖長が分布容積の決定要因であることを示した(表5)。AUCはC8で最大に達し、鎖長が増加すると減少した(表5)。表6では、投与後24時間PFCAの組織分布を示す。C6からC14のPFCAの総回収率は男性で76%より大きく、雌でやや低かった(58%より大きい)。C6、C7のPFCAについては、投与用量のほぼ全ては、わずかな部分だけ糞便中に排泄され、24時間後までに尿中に回収した。対照的に、C8のごく一部が尿(6~7%)で、さらに少ない量が糞便(<1%)中に排泄された。大部分が血清および肝臓(61~79%)に保持され、腎臓にも部分的に分布した(1.3~1.4%)。C9からC14のPFCAについては、分布パターンはC8と同様であった。しかし、C9からC14のPFCAは雌雄とも尿と糞便中排泄はC8のそれよりもはるかに低く、ほとんどが肝臓に保持された(雄で64~80%、雌で46~55%)。

C-2. マウスでの強制経口投与後のPFCA毒物動態学

強制経口投与後、C6は、全てのサン

プリング時点の血清中に検出されなかった。したがって、2-コンパートメント分析をC6では行わなかった。図3に示すように、C7からC14のタイムコースは性別で違いはなく、よく2-コンパートメント毒物動態モデルによってシミュレートされた(表5)。AUCは、C8で最大となり、炭素数の減少に伴って増加した。静脈内投与に対する強制経口投与の投与量調整後のAUC比は炭素数7~13のPFCAsでは1に近く、C14では1未満となった(表5)。物質収支の検討では、静脈内投与と比べて強制経口投与でC6、C7、C12およびC14のPFCAsの総回収は低かった(表6、表7)。C8~11のPFCAsの総回収率は類似していた。これらの結果は、IVおよび強制経口投与の両方の分布様式を反映していた。C6、C7のPFCAsが尿中に回収され、C8~14のPFCAsの大部分は、肝臓や血清中に回収された。PFCAsのわずかな量が糞便中に排泄され、腸からの効率的な吸収とそれによる腸肝循環を示唆した。

C-3. マウスにおけるPFCAsの尿と糞便クリアランス

マウスでのIVおよび強制経口投与後のPFCAs尿・糞便クリアランスを表8に示す。IV投与で、C8の尿クリアランス(雄: 13.1 mL/d/kg、雌: 9.8 mL/d/kg)は、C7と比較して有意に少なかった(雄: 336.7 mL/d/kg、雌: 216.3 mL/d/kg)(表8)。C7は、糞便クリアランスが最も高かったが、C7の尿クリアランスよりも小さかった。糞便クリアランスはC9で最も低かった。総クリアランスはC7が最大で(雄: 347.4 mL/d/kg、雌: 265.7 mL/d/kg)、C10が最低であった(雄: 2.2 mL/d/kg、雌: 2.8 mL/d/kg)。男女間の有意な差はなかった。

強制経口投与ではIV投与のものと同様のPFCAsクリアランスパターンを示した。C8尿クリアランス(雄: 9.2 mL/d/kg、雌: 6.6 mL/d/kg)は、C7(雄: 248.8 mL/d/kg、雌: 166.7 mL/d/kg)より有意に低かった(表8)。C7は、糞便クリアランスが最も高かったが、C7の尿クリアランスよりも小さかった。糞便クリアランスはC9で最も低かった。総クリアランスはC7が最大で(雄: 292.5 mL/d/kg、雌: 190.2 mL/d/kg)、C10が最低であった(雄: 3.9 mL/d/kg、雌: 2.2 mL/d/kg)。

強制経口投与およびIV投与のPFCAs糞便クリアランスを比較すると、長鎖PFCAs(C13とC14)に違いが存在した(表8)。強制経口投与後24時間の糞便は、排出された胆汁と腸を通過し吸収されなかったPFCAs両方を含んでいると考えられた。PFCAsの実質的な糞便クリアランスはIV投与の糞便クリアランスで示される。PFCAsの腸管吸収係数を評価するために、次式を用いて理論的に吸収された部分を計算した。

$$\begin{aligned} \text{理論的吸収率 (\%)} &= \\ &100 - \text{recovery in feces by gavage (\%)} \\ &\times \frac{\text{Fecal CL by gavage} - \text{Fecal CL by IV}}{\text{Fecal CL by gavage}} \end{aligned}$$

--- eq (3)

結果を表8に記載した。理論的吸収率はPFCAsが効率的に腸内で吸収されることを示唆し、雌雄とも94%から104%の範囲であった。

C-4. 毒物動態学モデル評価

ラットとサルにおけるPFOAの生理学的薬物動態モデルは、これまでにいくつかの動物実験から入手した化学的パラメータを使用して開発され

ている(Loccisano et al. 2011; 2012)。本研究では、マウスの血清中のPFCA濃度に基づいた単純な2-コンパートメントモデルを開発した。このモデルは、3.13 μmol (PFOA 1.3 mg) / kgの用量を強制経口投与後の、血清中濃度の経時変化をよく説明した。このモデルを評価するために、反復強制経口投与(20 mg/kg)での血清濃度の毒物動態に適用した(Lou et al. 2009)。40 mg/kg以上の単回強制経口投与は、マウスにおいてPFOAの非線形薬物動態がみられるため(Lou et al. 2009)、強制経口投与(20 mg/kg)を用いて、図4に示す用量モデルを推定した。血清PFOA濃度は、初回投与後約8日までに定常状態に達し、最小および最大の血清濃度は、雄マウスでそれぞれ約260および185 $\mu\text{g/mL}$ 、雌マウスでそれぞれ300および400 $\mu\text{g/mL}$ であった。以前の研究では、20 mg / kgを毎日強制経口投与により、7日後には雄マウスで181 $\mu\text{g/mL}$ 、雌マウスで178 $\mu\text{g/mL}$ 、17日後には、雄マウスで199 $\mu\text{g/mL}$ 、雌マウスで171 $\mu\text{g/mL}$ の血清中PFOA濃度を示した(Lau et al. 2006)。本研究では、モデルによる予測血清濃度は、雌マウスでわずかに高かった一方、雄マウスで同様の結果が得られたことがわかった(図4)。これらの結果は、反復投与実験をPFOA単回投与による単純な2-コンパートメント毒物動態学モデルを用いてシミュレートすることができることを確認した。また、このモデルは他のPFCAsについて適用し、単回経口投与のモデルから、反復経口投与におけるPFCAクリアランスを予測することが可能である。用量はまた、1.3 mg/kgから20 mg/kgにスケールアップすることができた。

表5は、モデルの数値結果を示す。

IVおよび強制経口投与の両方で、 $>C7$ のPFCAsの λ_2 は λ_1 よりもはるかに小さく、PFCAsが体内組織に急速に分配し、初期の段階で血液および組織間で平衡化した可能性があることを示していた。これらの結果は、モデルの最初の指数関数は、長期的な観測では無視でき、1-コンパートメント毒物動態学モデルで $>C7$ のヒト血清中PFCAsの毒物動態学を予測するために十分であることが示唆された(Niisoe et al. 2010)。

C-5. ヒトでの尿中および胆汁クリアランス

ヒトでのPFCAs尿中および胆汁中クリアランスを表9に示す。ヒト血清、胆汁および尿中PFCAs濃度を表11に示している。ヒト血清ではC6は検出されなかったためクリアランスを分析しなかった。ヒトのPFCAs尿クリアランスは、マウスのものより2倍以上小さく、鎖長が長いほど減少した(図5)。胆汁クリアランスは、C9で最低であり、C9からC14でPFCAs鎖長が長いほど増加した(表9)。

糞便への排泄率を計算するために、胆汁中PFCAsが再吸収され腸肝循環する際の、PFCAs再吸収率を推定した。マウス実験に基づいて報告された200 mL/kgの分布容積(Harada et al. 2007; Niisoe et al. 2010)と、ヒトでの3.8年の血清半減期(Olsen et al., 2007)、およびそのC8が尿と胆汁を経由した糞中排泄のみであると仮定して、胆汁排泄されたC8の再吸収率は0.98と算出された。我々は、この再吸収率が他のPFCAsに適用されると仮定した。表9は、胆汁クリアランスから推定されたPFCAs糞便クリアランスを示している。推定糞便クリアランスも同様にヒトでマウスより2倍小さ

かった。総クリアランス(尿・糞便クリアランス)の鎖長との関係は、ヒトとマウスの間で類似していた。クリアランスは鎖の長さの関数として減少し、C9(0.062 mL/d/kg)で最も低かった(図5)。それにもかかわらず、ヒトでの総クリアランスはマウスより50~100倍小さかった。

C-6. マウスと人間の中樞神経系におけるPFCA

PFOS及びPFOA(C8)が細胞膜電位を変化させ、チャネルゲーティング特性に影響を与えることが知られている(Harada et al. 2005b; Harada et al. 2006; Matsubara et al. 2007)。これはPFCAが神経毒性を引き起こす可能性を示唆している。我々は以前、CSF、血清との間で、PFOSとPFOA(C8)の大きな濃度勾配があることを報告しており、これらの物質は血液脳関門のため中樞神経系に入ることができないことを示唆していた(Harada et al. 2007)。これらのことから、マウスの脳と血清との間でPFCAの濃度勾配を評価した(表10)。勾配は、一般的には鎖長が長いほど増加し、C8、C9とC10で大きく、C11-C14で小さかった。これらの結果は、PFCAがヒト血液脳関門も自由に通過しない可能性を示唆された。

ヒトでは、CSF中のPFCA濃度は、血清濃度の100倍以下であった(表10)。脳出血及び髄液漏患者では平均PFCA濃度は1.3 pg/mLから70 pg/mLの範囲であったのに対し、水頭症患者では、0.38 pg/mLから37 pg/mLの範囲であった。血清に対するPFCAの比率は、脳出血や髄液漏患者に比べて水頭症患者で小さかった。CSF中の実質的に高いPFCA(C11、C12およびC13)が脳出血及び髄液漏患者におい

て検出されたことは興味深い。この現象は、中樞神経系への血清の直接流入と関連付けることができるかもしれない(Yang and Rosenberg 2011)。

C-7. この研究の限界

本研究では、いくつかの限界がある。まず、PFCA毒物動態学モデルは短期的な観察期間によるものだった。それにもかかわらず、我々のモデルは、単回および反復投与、またC8用量をスケールアップしてシミュレートすることができた。モデルは、他のPFCAに適用されるかどうか、さらなる検討が必要である。第二に、ヒト腸肝循環でのPFCA再吸収率やマウスでのCSF/血清の比などのいくつかのパラメータは、推定であり、不確実性がある。

C-8. PFCAの生物蓄積に関連して

本研究により明らかにPFCAの毒物動態は二分類できた。C6およびC7のPFCAが尿中に体内から急速に排泄され、C8より長いアルキル鎖を有するPFCAは主に肝臓で堆積していた。尿による排泄は肝臓による排出よりも急速であった。このような毒物動態特性はPFCAが体内に蓄積されるかどうかを予測することができる。C10からC14のPFCAの総クリアランスは鎖長に伴い増加し、PFCAの親油性との関わりを意味し、主に胆汁を經由して糞中に排出された。それゆえに、C9-C11のPFCAはマウスではほとんど蓄積した。効率的に尿を通じて排泄されたC6とC7のPFCAは、他のより長い鎖長のPFCAよりも有意に短い半減期を示した。

鎖長に伴い生物蓄積を引き起こすメカニズムはよく理解されていない。我々の研究は鎖長とともにPFCAの

分布容積が増加することが観察された。これは長鎖PFCAsの血清および肝臓脂肪酸結合タンパク質との親和性が高いことを示唆し、鳥類の血清タンパク質が短鎖PFCAsとは結合が強くなく、より長い鎖に親和性が増加することを示す以前の研究によって支持される(Jones et al. 2003)。これらの結果より、未結合のC6とC7のPFCAsは糸球体濾過により排泄され、一方C7より長いPFCAsはタンパク質との親和性から、腎臓での排泄を妨げるのかもしれないと考えられた。長鎖PFCAs (>C8) が肝臓に優先的に蓄積することは、肝臓脂肪酸結合タンパク質との高い親和性に理由があるかもしれない(Zhang et al. 2013)。PFCAsとの結合親和性は、より長鎖PFCAsで増加することが知られている(Zhang et al. 2013)。さらなる研究が、PFCA(>C7)の肝臓での蓄積を理解するために必要である。

C-9. 種差への示唆

本研究では、ヒトとマウスで9種類の炭素鎖長の異なるPFCAsの毒物動態学プロファイルを報告した。総クリアランス(尿・糞便クリアランス)の鎖長依存性が2種間で類似していたが、その速度には大きな違いがあることがわかった。種間のPFCA排出速度の差が生じる機構はわかっていない。3Mが運営するC8 (PFOA)製造工場の退職労働者の疫学研究では、血清半減期が3.8年であったことを明らかにした(Olsen et al. 2007)。別の研究では、C8(PFOA)の血清消失半減期は、マウス(15~20日)、ラット(<1~15日)およびカニクイザル(20~35日)と、はるかに短いことがわかっている(Lau et al. 2007)。

今回の研究では、ヒトでのPFCAs

の長い半減期は、腎臓からの乏しい除去に起因していた(Harada et al. 2005a; Niisoe et al. 2010)。マウスでは、C7とC8の尿中クリアランスはヒトのものよりそれぞれ500倍、300倍だった。これとは対照的に、糞便クリアランスの大きさは10倍の範囲内であった。以前のトランスポーター実験では、腎臓におけるトランスポーターが関与している可能性があることを示唆した(Minata et al. 2010; Tan et al. 2008; Yang et al. 2010)。しかし、種間で異なる排出パターンとなる理由には決定的ではない。また、わずかに高い脳/血清分配率が、長鎖PFCAsについてマウスで観察された。ヒトCSF中PFCAsは血清の1.0%から2.5%の範囲であった。この結果は、ヒト血液脳関門が例えばOAT3のようないくつかの有機アニオン輸送体によって維持され、積極的にCSFから血清中に、これらの化合物を輸送することがあり得ることを示した(Mori et al. 2004)。

D. 結論

本研究でマウスおよびヒトにおけるPFCAsの包括的な毒物動態研究が示された。この研究のハイライトは、マウスおよびヒトで異なるアルキル鎖長の様々なPFCAsを評価したことである。PFCAs (>C7)の大きな蓄積は、肝臓に特異的結合タンパク質があることを示唆し、PFCAの生物蓄積のために重要な役割を持つと考えられた。また、PFOAの単純な2-コンパートメント毒物動態モデルは、単回投与又は反復投与、小用量または大用量の両方で血清濃度をシミュレートすることが示された。これらの情報は、他の種でもPFCAsの生物蓄積性を評価するために有用であろう。

E . 健康危険情報

なし

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表・その他

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H . 文献

Chang SC, Das K, Ehresman DJ, Ellefson ME, Gorman GS, Hart JA, et al. 2008. Comparative pharmacokinetics of perfluorobutyrate in rats, mice, monkeys, and humans and relevance to human exposure via drinking water. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 104:40-53.

Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Myers NR, Shinohara M, Stetson PL, Sved DW. 2009a. Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (pfhxa) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (pfbs) in cynomolgus monkeys and rats. *Reproductive toxicology* 27:400-406.

Chengelis CP, Kirkpatrick JB, Radovsky A, Shinohara M. 2009b. A 90-day repeated dose oral (gavage) toxicity study of perfluorohexanoic acid (pfhxa) in rats (with functional observational battery and motor activity determinations). *Reproductive toxicology* 27:342-351.

Das KP, Grey BE, Zehr RD, Wood CR, Butenhoff JL, Chang SC, et al. 2008.

Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 105:173-181.

Fujii Y, Harada KH, Koizumi A. 2012. Analysis of perfluoroalkyl carboxylic acids in composite dietary samples by gas chromatography/mass spectrometry with electron capture negative ionization. *Environmental science & technology* 46:11235-11242.

Glynn A, Berger U, Bignert A, Ullah S, Aune M, Lignell S, et al. 2012. Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in sweden: Serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environmental Science & Technology* 46:9071-9079.

Harada K, Inoue K, Morikawa A, Yoshinaga T, Saito N, Koizumi A. 2005a. Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 99:253-261.

Harada K, Xu F, Ono K, Iijima T, Koizumi A. 2005b. Effects of pfos and pfoa on I-type ca²⁺ currents in guinea-pig ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 329:487-494.

Harada KH, Ishii TM, Takatsuka K, Koizumi A, Ohmori H. 2006. Effects of perfluorooctane sulfonate on action potentials and currents in cultured rat cerebellar purkinje cells. *Biochem Biophys Res Commun* 351:240-245.

Harada KH, Hashida S, Kaneko T, Takenaka K, Minata M, Inoue K, et al. 2007. Biliary excretion and cerebrospinal fluid partition of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in humans. *Environmental toxicology and pharmacology* 24:134-139.

Harada KH, Hitomi T, Niisoe T, Takanaka K, Kamiyama S, Watanabe T, et al. 2011. Odd-numbered perfluorocarboxylates predominate over

- perfluorooctanoic acid in serum samples from japan, korea and vietnam. *Environment International* 37:1183-1189.
- Jones PD, Hu W, De Coen W, Newsted JL, Giesy JP. 2003. Binding of perfluorinated fatty acids to serum proteins. *Environmental toxicology and chemistry / SETAC* 22:2639-2649.
- Koizumi A, Yoshinaga T, Harada K, Inoue K, Morikawa A, Muroi J, et al. 2005. Assessment of human exposure to polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in japan using archived samples from the early 1980s and mid-1990s. *Environmental Research* 99:31-39.
- Koizumi A, Harada KH, Inoue K, Hitomi T, Yang HR, Moon CS, et al. 2009. Past, present, and future of environmental specimen banks. *Environmental health and preventive medicine* 14:307-318.
- Kudo N, Suzuki E, Katakura M, Ohmori K, Noshiro R, Kawashima Y. 2001. Comparison of the elimination between perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in rats. *Chemico-biological interactions* 134:203-216.
- Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB, et al. 2006. Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 90:510-518.
- Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. 2007. Perfluoroalkyl acids: A review of monitoring and toxicological findings. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 99:366-394.
- Liao CY, Wang T, Cui L, Zhou QF, Duan SM, Jiang GB. 2009. Changes in synaptic transmission, calcium current, and neurite growth by perfluorinated compounds are dependent on the chain length and functional group. *Environmental Science & Technology* 43:2099-2104.
- Loccisano AE, Campbell JL, Jr., Andersen ME, Clewell HJ, 3rd. 2011. Evaluation and prediction of pharmacokinetics of pfoa and pfos in the monkey and human using a pbpk model. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP* 59:157-175.
- Loccisano AE, Campbell JL, Jr., Butenhoff JL, Andersen ME, Clewell HJ, 3rd. 2012. Comparison and evaluation of pharmacokinetics of pfoa and pfos in the adult rat using a physiologically based pharmacokinetic model. *Reproductive toxicology* 33:452-467.
- Lou I, Wambaugh JF, Lau C, Hanson RG, Lindstrom AB, Strynar MJ, et al. 2009. Modeling single and repeated dose pharmacokinetics of pfoa in mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 107:331-341.
- Matsubara E, Harada K, Inoue K, Koizumi A. 2006. Effects of perfluorinated amphiphiles on backward swimming in paramecium caudatum. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 339:554-561.
- Matsubara E, Nakahari T, Yoshida H, Kuroiwa T, Harada KH, Inoue K, et al. 2007. Effects of perfluorooctane sulfonate on tracheal ciliary beating frequency in mice. *Toxicology* 236:190-198.
- Minata M, Harada KH, Karrman A, Hitomi T, Hirose M, Murata M, et al. 2010. Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in hepatobiliary injury induced by ammonium perfluorooctanoate in mouse liver. *Industrial health* 48:96-107.
- Mori S, Ohtsuki S, Takanaga H, Kikkawa T, Kang YS, Terasaki T. 2004. Organic

- anion transporter 3 is involved in the brain-to-blood efflux transport of thiopurine nucleobase analogs. *Journal of neurochemistry* 90:931-941.
- Niisoe T, Harada KH, Ishikawa H, Koizumi A. 2010. Long-term simulation of human exposure to atmospheric perfluorooctanoic acid (pfoa) and perfluorooctanoate (pfo) in the osaka urban area, japan. *Environ Sci Technol* 44:7852-7857.
- Ohmori K, Kudo N, Katayama K, Kawashima Y. 2003. Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology* 184:135-140.
- Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. 2007. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect* 115:1298-1305.
- Rao CR, Toutenburg H, Fieger A, Heumann C, Nittner T, Scheid S. 1999. *Linear Models: Least Squares and Alternatives*. Springer Series in Statistics.
- Riches AC, Sharp JG, Thomas DB, Smith SV. 1973. Blood volume determination in the mouse. *The Journal of physiology* 228:279-284.
- Tan YM, Clewell HJ, 3rd, Andersen ME. 2008. Time dependencies in perfluorooctylacids disposition in rat and monkeys: A kinetic analysis. *Toxicology letters* 177:38-47.
- Tatum-Gibbs K, Wambaugh JF, Das KP, Zehr RD, Strynar MJ, Lindstrom AB, et al. 2011. Comparative pharmacokinetics of perfluorononanoic acid in rat and mouse. *Toxicology* 281:48-55.
- US EPA, 2012. *New Chemical Review of Alternatives for PFOA and Related Chemicals*. <http://www.epa.gov/oppt/pfoa/pubs/altnewchems.html> Access date: 13 February 2014
- Upham BL, Deocampo ND, Wurl B, Trosko JE. 1998. Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated fatty acids is dependent on the chain length of the fluorinated tail. *International Journal of Cancer* 78:491-495.
- Vanden Heuvel JP, Kuslikis BI, Van Rafelghem MJ, Peterson RE. 1991. Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats. *Journal of biochemical toxicology* 6:83-92.
- Yang CH, Glover KP, Han X. 2010. Characterization of cellular uptake of perfluorooctanoate via organic anion-transporting polypeptide 1a2, organic anion transporter 4, and urate transporter 1 for their potential roles in mediating human renal reabsorption of perfluorocarboxylates. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 117:294-302.
- Yang Y, Rosenberg GA. 2011. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 42:3323-3328.
- Zhang L, Ren XM, Guo LH. 2013. Structure-based investigation on the interaction of perfluorinated compounds with human liver fatty acid binding protein. *Environ Sci Technol* 47:11293-11301.

表 1. Study profile of PFCA toxicokinetics in mice

Administration methods	Dosage amount ($\mu\text{mol/kg}$)	Sex (N)	Serum sampling	Urine and feces sampling	Tissue sampling (liver, kidney, brain, adipose tissue)
intravenous (IV)	0.31	Male (9), Female(9)	Time course (0, 0.5, 1, 3, 6, 12, 24hr after dosing)	24 hr after dosing	24 hr after dosing
gavage	3.13	Male (9), Female(9)	Time course (0, 1, 3, 6, 12, 24hr after dosing)	24 hr after dosing	24 hr after dosing

表2. Demographic characteristics of human donors

No	sex	Age (yrs)	Disease	Treatment
CSF^a-serum pair				
1	male	56	liquorrhoea	spinal drainage
2	male	73	hydrocephalus after cerebral infarction	bone and duraplasty after craniotomy
3	male	74	cerebral hemorrhage	ventriculo-peritoneal shunt
4	male	70	hydrocephalus after cerebral infarction	cerebral drainage after external decompression
5	female	80	cerebral hemorrhage	cerebral drainage
6	male	60	normal pressure hydrocephalus	cerebral drainage
7	male	74	normal pressure hydrocephalus	cerebral drainage
Bile-serum pair				
1	female	68	carcinoma of the head of the pancreas	Nasobiliary drainage
2	male	74	choledocholithiasis	percutaneous transhepatic biliary drainage
3	female	90	choledocholithiasis	Nasobiliary drainage
4	male	75	cholecystolithiasis	percutaneous transhepatic gallbladder drainage
5	male	81	choledocholithiasis	Nasobiliary drainage
Urine-serum pair				
1	male	23	healthy volunteer	-
2	male	21	healthy volunteer	-
3	male	22	healthy volunteer	-
4	male	21	healthy volunteer	-
5	male	21	healthy volunteer	-
6	female	22	healthy volunteer	-
7	female	22	healthy volunteer	-
8	female	21	healthy volunteer	-
9	female	22	healthy volunteer	-
10	female	28	healthy volunteer	-

a. cerebrospinal fluid

表3. Target ions and method detection limits

Compound (carbon atoms)	Quantification ions (confirmation ions)	m/z	Method detection limit ^a					
			Animal samples		Human samples			
			IV ^b nmol g ⁻¹	gavage ^c nmol g ⁻¹	Serum ^d ng mL ⁻¹	Bile ^e ng mL ⁻¹	Urine ^f pg mL ⁻¹	CSF ^g pg mL ⁻¹
PFHxA	(C6)	313 (294)	0.02	0.2	-	-	-	-
PFHpA	(C7)	363 (344)	0.02	0.2	0.04	1.2	6.4	5.6
PFOA	(C8)	413 (394)	0.003	0.03	0.2	1.0	3.5	16
PFNA	(C9)	463 (444)	0.001	0.01	0.1	0.4	1.3	4.0
PFDA	(C10)	513 (494)	0.001	0.01	0.05	0.3	0.8	1.3
PFUnDA	(C11)	563 (544)	0.001	0.01	0.04	0.3	0.5	2.5
PFDoDA	(C12)	613 (594)	0.0003	0.003	0.02	0.1	0.3	1.0
PFTTrDA	(C13)	663 (644)	0.0003	0.003	0.02	0.1	0.8	1.0
PFTeDA	(C14)	713 (694)	0.0003	0.003	0.01	0.1	0.2	0.2

a. The method detection limit is defined as the concentration that produces a signal three times higher than that of the blank.

b. Sample volume was approximately 10mg.

c. Sample volume was approximately 1mg.

d. Sample volume was approximately 0.5mL.

e. Sample volume was approximately 1mL.

f. Sample volume was approximately 30mL.

g. Sample volume was approximately 10mL.

表4. Recoveries of PFCA in each sample

Compound (carbon atoms)						
	Mice	Liver	Kidney	Brain	Adipose tissue	Feces
		1 ng spiked (n=3)	1 ng spiked (n=3)	1 ng spiked (n=3)	1 ng spiked (n=3)	1 ng spiked (n=3)
PFHxA	(C6)	116(10)	101(21)	133(12)	59(16)	120(51)
PFHpA	(C7)	108(6)	125(22)	144(26)	84(26)	166(64)
PFOA	(C8)	105(5)	128(22)	139(23)	89(34)	90(16)
PFNA	(C9)	109(7)	134(27)	145(23)	97(38)	89(5)
PFDA	(C10)	100(4)	127(25)	128(20)	91(35)	81(3)
PFUnDA	(C11)	98(8)	120(23)	115(17)	93(39)	103(3)
PFDoDA	(C12)	95(3)	96(20)	98(17)	80(36)	107(2)
PFTTrDA	(C13)	84(4)	107(29)	98(14)	89(45)	74(1)
PFTeDA	(C14)	91(5)	106(20)	100(14)	89(38)	62(6)

	Humans	Serum	Bile	Urine	CSF
		1 ng spiked (n=3)	0.1 ng spiked (n=3)	0.1 ng spiked (n=3)	0.1 ng spiked (n=3)
PFHxA	(C6)	69(15)	74(7)	100(15)	74(24)
PFHpA	(C7)	58(14)	84(19)	76(4)	80(27)
PFOA	(C8)	65(14)	97(10)	72(3)	80(22)
PFNA	(C9)	73(13)	97(6)	68(2)	90(23)
PFDA	(C10)	71(10)	80(7)	71(3)	90(25)
PFUnDA	(C11)	67(11)	69(5)	77(1)	74(22)
PFDoDA	(C12)	68(7)	56(10)	82(6)	58(14)
PFTTrDA	(C13)	57(8)	54(3)	70(5)	61(16)
PFTeDA	(C14)	62(7)	64(7)	63(4)	79(16)

^a All native PFCAs were spiked into samples before extraction

表5. Elimination of PFCAs determined by the two-compartment model in mice after IV or gavage administration

a. Intravenous injection with a target dose of 0.313 $\mu\text{mol/kg}$

	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male								
C_1 ($\mu\text{mol/L}$)	0.8(0.3)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.4(0.2)	0.3(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.3(0.1)
λ_1 (hr^{-1})	1.59 (0.50)	0.03 (0.02)	0.18 (0.11)	1.20(0.37)	0.82 (0.25)	0.75 (0.33)	0.62(0.32)	0.38 (0.22)
C_2 ($\mu\text{mol/L}$)	3.8(0.9)	1.6(0.4)	1.3(0.4)	1.0(0.2)	0.7(0.2)	0.4(0.1)	0.4(0.1)	0.4(0.1)
λ_2 (hr^{-1})	0.20(0.1)	0.00014 (0.0001)	0.00004 6 (0.0000 4)	0.00013 (0.0001)	0.000052 (0.00004)	0.00035 (0.0002)	0.00058 (0.0003)	0.0043 (0.002)
AUC of 24 hours ($\mu\text{mol/L hr}$ (0 to 24hr))	22.2(8.4)	42.2(9.9)	33.2 (10.3)	24.2(6.0)	17.6(3.7)	9.5(3.1)	9.2(3.1)	9.0(3.2)
Volume distribution (L/kg) ^a	0.07 (0.01)	0.18 (0.04)	0.22 (0.06)	0.25(0.06)	0.33 (0.06)	0.57 (0.21)	0.58(0.20)	0.55 (0.18)
Female								
C_1 ($\mu\text{mol/L}$)	0.9(0.2)	0.5(0.3)	0.6(0.3)	0.4(0.2)	0.3(0.2)	0.5(0.2)	0.4(0.2)	0.5(0.2)
λ_1 (hr^{-1})	1.40 (0.63)	0.03 (0.02)	0.03 (0.02)	0.11(0.07)	0.61 (0.16)	1.50 (0.70)	0.98(0.51)	1.24 (0.62)
C_2 ($\mu\text{mol/L}$)	3.5(1.1)	1.7(0.5)	1.6(0.4)	1.3(0.3)	0.9(0.3)	0.5(0.1)	0.4(0.1)	0.3(0.1)
λ_2 (hr^{-1})	0.18 (0.08)	0.00021 (0.0001)	0.00042 (0.0003)	0.00046 (0.0003)	0.00043 (0.0003)	0.00023 (0.0002)	0.00027 (0.0002)	0.00079 (0.0005)
AUC of 24 hours ($\mu\text{mol/L hr}$ (0 to 24hr))	23.6 (14.2)	49.5 (11.9)	47.4 (11.0)	33.4(8.4)	22.2(6.9)	11.9(3.3)	9.3(2.6)	7.5(1.7)
Volume distribution (L/kg) ^a	0.08 (0.02)	0.15 (0.04)	0.15 (0.04)	0.20(0.05)	0.28 (0.08)	0.35 (0.10)	0.43(0.14)	0.43 (0.13)

表5. (続き)

b. Gavage administration with a target dose of 3.13 $\mu\text{mol/kg}$

	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male								
C_1 ($\mu\text{mol/L}$)	-19(2)	-20(2)	-19(3)	-18(4)	-15(4)	-11(4)	-9(3)	-6(3)
λ_1 (hr^{-1})	0.8(0.3)	0.3(0.1)	0.3(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)
C_2 ($\mu\text{mol/L}$)	29(6)	23(4)	20(4)	19(4)	16(4)	11(4)	9(3)	6(2)
λ_2 (hr^{-1})	0.18 (0.06)	0.025 (0.004)	0.014 (0.004)	0.021(0.01)	0.033 (0.01)	0.041 (0.01)	0.042 (0.01)	0.040 (0.01)
AUC of 24 hours ($\mu\text{mol/L hr}$ (0 to 24hr))	141(51)	348(76)	335(63)	277(44)	170(30)	90(21)	69(21)	44(17)
Female								
C_1 ($\mu\text{mol/L}$)	-15(1)	-17(5)	-16(5)	-14(4)	-8(3)	-4(1)	-4(0)	-3(1)
λ_1 (hr^{-1})	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.3(0.1)	0.2(0.1)
C_2 ($\mu\text{mol/L}$)	38(6)	30(3)	27(3)	22(3)	14(4)	6(1)	4(1)	3(1)
λ_2 (hr^{-1})	0.14 (0.05)	0.021 (0.0004)	0.0022 (0.001)	0.0070(0.002)	0.0081 (0.003)	0.0058 (0.002)	0.0021 (0.0002)	0.0048 (0.001)
AUC of 24 hours ($\mu\text{mol/L hr}$ (0 to 24hr))	215(156)	495(64)	535(63)	414(61)	248(78)	117(27)	84(23)	51(12)

c. Ratio of dose adjusted AUC (gavage average AUC / IV average AUC ratio, both are adjusted with administrated dose)

	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male								
	0.6	0.8	1.0	1.1	1.0	0.9	0.7	0.5
Female								
	0.9	1.0	1.1	1.2	1.1	1.0	0.9	0.7

Values are mean (SD).

a. See text (Section 2.4)

表6. Distribution and excretion of PFCAs 24 hr after IV administration (0.313 μmol/kg)

	PFHxA (C6)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male (N=9), Average body weight of mice (g) 25.9 (1.5), Average of administrated dose (nmol) 8.2 (0.5)									
Serum ^a	nmol<0.03	<0.03	2.65(0.5)	2.23(0.4)	1.61(0.3)	1.13(0.2)	0.62(0.1)	0.50(0.1)	0.47(0.2)
	% ^b -	-	32.3%(4.5%)	27.2%(6.0%)	19.6%(4.1%)	13.7%(2.4%)	7.5%(1.5%)	6.1%(1.2%)	5.7%(0.9%)
Liver	nmol<0.03	0.10(0.2)	3.88(0.4)	5.62(0.9)	6.55(1.3)	6.43(1.4)	5.46(1.3)	5.97(1.4)	5.26(1.5)
	% ^b -	1.3%(2.6%)	47.4%(4.8%)	68.5%(12.3%)	79.9%(17.5%)	78.4%(9.2%)	66.6%(18.3%)	72.8%(18.7%)	64.2%(18.9%)
Kidney	nmol<0.01	0.02(0.04)	0.11(0.02)	0.09(0.02)	0.09(0.01)	0.10(0.02)	0.09(0.02)	0.16(0.03)	0.21(0.03)
	% ^b -	0.2%(0.5%)	1.3%(0.2%)	1.1%(0.1%)	1.1%(0.2%)	1.2%(0.2%)	1.2%(0.2%)	1.9%(0.4%)	2.6%(0.5%)
Brain	nmol<0.01	<0.01	0.01(0.003)	0.01(0.01)	0.02(0.01)	0.03(0.01)	0.02(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.01)
	% ^b -	-	0.1%(0.0%)	0.1%(0.1%)	0.2%(0.1%)	0.3%(0.1%)	0.3%(0.1%)	0.4%(0.1%)	0.4%(0.1%)
Adipose tissue ^c	nmol<0.01	0.01(0.01)	0.13(0.20)	0.05(0.03)	0.04(0.03)	0.05(0.04)	0.05(0.04)	0.09(0.06)	0.12(0.08)
	% ^b -	0.1%(0.1%)	1.5%(2.3%)	0.6%(0.4%)	0.5%(0.4%)	0.7%(0.4%)	0.6%(0.4%)	1.1%(0.7%)	1.5%(0.9%)
Urine	nmol8.31(5.1)	8.11(4.2)	0.61(0.4)	0.11(0.1)	0.021(0.027)	0.008(0.007)	0.004(0.004)	0.004(0.004)	0.003(0.003)
	% ^b 101.3%(27.5%)	99.0%(27.3%)	7.4%(4.5%)	1.3%(0.7%)	0.3%(0.1%)	0.1%(0.03%)	0.0%(0.02%)	0.1%(0.03%)	0.04%(0.01%)
Feces	nmol0.38(0.4)	0.26(0.4)	0.05(0.04)	0.04(0.02)	0.04(0.02)	0.05(0.02)	0.04(0.02)	0.06(0.03)	0.09(0.05)
	% ^b 4.7%(5.4%)	3.2%(5.3%)	0.6%(0.5%)	0.5%(0.2%)	0.5%(0.2%)	0.6%(0.2%)	0.5%(0.2%)	0.8%(0.3%)	1.1%(0.6%)
Total ^d	nmol8.72(1.9)	8.51(2.1)	7.44(0.8)	8.14(1.1)	8.37(1.4)	7.80(1.5)	6.30(1.4)	6.81(1.4)	6.19(1.5)
Total recovery ^d	% ^b 106.3%(48.2%)	103.7%(42.9%)	90.7%(9.8%)	99.2%(11.9%)	102.1%(17.3%)	95.1%(19.2%)	76.8%(18.3%)	83.1%(18.4%)	75.5%(18.6%)

表6. (続き)

	PFHxA (C6)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Female (N=9), Average body weight of mice (g) 20.1 (1.2), Average of administrated dose (nmol) 6.4 (0.4)									
Serum ^a	nmol<0.02	<0.02	2.01(0.8)	2.06(0.8)	1.45(0.5)	0.93(0.3)	0.48(0.2)	0.36(0.2)	0.27(0.3)
	% ^b -	-	31.5%(7.1%)	32.2%(9.7%)	22.7%(5.9%)	14.6%(3.5%)	7.5%(1.6%)	5.7%(1.6%)	4.2%(1.8%)
Liver	nmol<0.03	0.03(0.1)	1.93(0.3)	2.93(0.4)	3.41(0.5)	3.41(0.5)	3.00(0.5)	3.49(0.5)	3.01(0.4)
	% ^b -	0.5%(1.0%)	30.2%(4.1%)	45.8%(7.2%)	53.3%(8.9%)	53.3%(8.2%)	46.9%(6.7%)	54.6%(7.5%)	47.1%(6.4%)
Kidney	nmol<0.01	<0.01	0.09(0.01)	0.10(0.01)	0.10(0.02)	0.11(0.02)	0.10(0.02)	0.14(0.03)	0.16(0.03)
	% ^b -	-	1.4%(0.2%)	1.6%(0.2%)	1.6%(0.4%)	1.7%(0.4%)	1.6%(0.4%)	2.2%(0.5%)	2.5%(0.6%)
Brain	nmol<0.01	<0.01	0.01(0.002)	0.01(0.003)	0.02(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.01)
	% ^b -	-	0.1%(0.03%)	0.2%(0.06%)	0.4%(0.1%)	0.5%(0.1%)	0.4%(0.1%)	0.5%(0.2%)	0.5%(0.2%)
Adipose tissue ^c	nmol<0.01	0.01(0.01)	0.06(0.02)	0.07(0.05)	0.08(0.07)	0.09(0.08)	0.09(0.07)	0.15(0.09)	0.19(0.10)
	% ^b -	0.1%(0.2%)	0.9%(0.3%)	1.1%(0.7%)	1.3%(1.0%)	1.5%(1.2%)	1.4%(1.0%)	2.3%(1.2%)	2.9%(1.4%)
Urine	nmol5.05(1.7)	4.23(2.3)	0.41(0.3)	0.14(0.1)	0.03(0.01)	0.01(0.002)	0.004(0.003)	0.004(0.002)	0.003(0.003)
	% ^b 79.0%(29.1%)	66.1%(37.6%)	6.4%(3.8%)	2.2%(1.2%)	0.4%(0.2%)	0.1%(0.04%)	0.1%(0.05%)	0.1%(0.03%)	0.1%(0.04%)
Feces	nmol1.00(0.85)	0.84(0.85)	0.08(0.06)	0.06(0.03)	0.05(0.03)	0.06(0.03)	0.04(0.02)	0.05(0.02)	0.06(0.04)
	% ^b 15.6%(13.5%)	13.1%(13.5%)	1.3%(1.0%)	0.9%(0.4%)	0.8%(0.4%)	0.9%(0.4%)	0.7%(0.3%)	0.8%(0.4%)	1.0%(0.6%)
Total ^d	nmol6.13(1.8)	5.32(2.4)	4.09(0.5)	4.43(0.5)	4.61(0.6)	4.35(0.5)	3.68(0.5)	4.26(0.5)	3.83(0.5)
Total recovery ^d	% ^b 94.9%(43.4%)	79.9%(48.9%)	71.7%(8.2%)	84.1%(11.2%)	80.5%(10.3%)	72.5%(8.6%)	58.6%(6.6%)	66.2%(7.9%)	58.3%(7.2%)

Values are mean (SD). Lower values in parentheses are the mean percentages.

a. calculated by assuming 56 mL/kg-mice body weight for male-mice blood volume and 65 for female-mice (Richers et al., 1972)

b. % of administrated dose

c. calculated by assuming 2.3 % for mice body-fat percentage (Richers et al., 1972)

d. Total of Blood, Liver, Kidney, Brain, Adipose tissue, Urine and Feces.

表7. Distribution and excretion of PFCAs 24 hr after gavage administration (3.13 μmol/kg)

	PFHxA (C6)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDODA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male (N=9), Average body weight of mice (g) 24.3 (1.6), Average of administrated dose (nmol) 77.1 (5.0)									
Serum ^a	nmol<0.32	<0.32	20.85(5.9)	23.74(3.8)	19.05(3.0)	10.96(2.0)	5.48(1.4)	3.88(1.3)	2.57(1.1)
	% ^b -	-	27.0%(6.4%)	30.8%(3.9%)	24.7%(3.1%)	14.2%(2.3%)	7.1%(1.7%)	5.0%(1.7%)	3.3%(1.5%)
Liver	nmol<0.36	<0.36	30.30(2.9)	54.11(7.1)	63.08(11.8)	69.48(10.0)	54.81(10.4)	51.24(9.7)	34.53(7.6)
	% ^b -	-	39.3%(3.1%)	70.2%(7.0%)	81.8%(12.3%)	90.1%(11.9%)	71.1%(10.9%)	66.5%(10.5%)	44.8%(8.8%)
Kidney	nmol<0.07	<0.07	1.02(0.3)	0.74(0.2)	0.73(0.2)	0.76(0.2)	0.74(0.2)	0.99(0.3)	1.12(0.3)
	% ^b -	-	1.3%(0.1%)	1.0%(0.1%)	0.9%(0.05%)	1.0%(0.1%)	1.0%(0.05%)	1.3%(0.1%)	1.5%(0.1%)
Brain	nmol<0.07	<0.07	0.10(0.1)	0.11(0.1)	0.18(0.1)	0.29(0.2)	0.21(0.1)	0.22(0.1)	0.16(0.1)
	% ^b -	-	0.1%(0.0%)	0.1%(0.1%)	0.2%(0.1%)	0.4%(0.1%)	0.3%(0.05%)	0.3%(0.04%)	0.2%(0.03%)
Adipose tissue ^c	nmol<0.11	<0.11	0.07(0.07)	0.06(0.06)	0.04(0.03)	0.03(0.02)	0.02(0.01)	0.02(0.01)	0.02(0.01)
	% ^b -	-	0.1%(0.1%)	0.1%(0.1%)	0.05%(0.04%)	0.04%(0.03%)	0.03%(0.02%)	0.03%(0.02%)	0.02%(0.01%)
Urine	nmol47.01(9.5)	36.42(26.2)	3.26(2.3)	0.32(0.2)	0.08(0.05)	0.03(0.02)	0.02(0.01)	0.02(0.01)	0.01(0.01)
	% ^b 61.0%(10.3%)	47%(31%)	4%(3%)	0.4%(0.2%)	0.1%(0.1%)	0.04%(0.02%)	0.02%(0.01%)	0.03%(0.01%)	0.02%(0.01%)
Feces	nmol5.90(5.6)	6.06(5.5)	1.38(0.9)	1.05(0.6)	0.99(0.5)	0.94(0.4)	0.83(0.4)	2.36(1.2)	4.73(2.0)
	% ^b 7.7%(7.6%)	7.9%(7.5%)	1.8%(1.2%)	1.4%(0.8%)	1.3%(0.7%)	1.2%(0.6%)	1.1%(0.5%)	3.1%(1.6%)	6.1%(2.7%)
Total ^d	nmol52.92(8.6)	43.25(23.9)	54.31(5.6)	67.74(8.3)	73.95(12.1)	78.06(10.0)	61.01(10.2)	59.16(9.4)	44.45(7.2)
Total recovery ^d	% ^b 68.6%(10.0%)	55.5%(28.5%)	73.9%(7.1%)	103.9%(8.6%)	109.1%(12.3%)	107.0%(11.3%)	80.6%(10.4%)	76.2%(9.7%)	56.0%(7.6%)

表7. (続き)

Female (N=9), Average body weight of mice (g) 20.6 (2.2), Average of administrated dose (nmol) 65.3 (7.1)									
Serum ^a	nmol	<0.22	24.56(4.4)	20.08(4.5)	16.70(4.2)	10.20(2.9)	5.41(1.5)	4.05(1.1)	2.79(0.7)
	% ^b	-	37.6%(4.8%)	30.8%(4.8%)	25.6%(4.9%)	15.6%(3.5%)	8.3%(1.9%)	6.2%(1.4%)	4.3%(0.8%)
Liver	nmol	<0.30	1.18(1.7)	17.68(3.2)	33.10(6.3)	41.48(8.0)	45.17(9.4)	37.32(8.4)	35.02(8.6)
	% ^b	-	1.8%(2.7%)	27.1%(5.0%)	50.7%(10.6%)	63.5%(13.8%)	69.2%(16.4%)	57.1%(14.8%)	53.6%(15.1%)
Kidney	nmol	<0.05	0.10(0.2)	0.90(0.3)	0.83(0.2)	0.81(0.2)	0.86(0.2)	0.81(0.1)	1.07(0.2)
	% ^b	-	0.2%(0.1%)	1.4%(0.1%)	1.3%(0.1%)	1.2%(0.05%)	1.3%(0.04%)	1.2%(0.04%)	1.6%(0.04%)
Brain	nmol	<0.06	0.07(0.02)	0.08(0.02)	0.15(0.04)	0.21(0.06)	0.17(0.05)	0.18(0.05)	0.13(0.04)
	% ^b	-	0.1%(0.01%)	0.1%(0.01%)	0.2%(0.02%)	0.3%(0.04%)	0.3%(0.04%)	0.3%(0.04%)	0.2%(0.03%)
Adipose tissue ^c	nmol	<0.11	0.04(0.01)	0.03(0.01)	0.04(0.01)	0.03(0.01)	0.03(0.02)	0.03(0.02)	0.02(0.02)
	% ^b	-	0.1%(0.03%)	0.1%(0.02%)	0.1%(0.03%)	0.05%(0.03%)	0.05%(0.05%)	0.05%(0.04%)	0.04%(0.03%)
Urine	nmol	43.10(13.3)	29.95(15.6)	2.62(1.5)	0.38(0.2)	0.10(0.1)	0.03(0.01)	0.01(0.005)	0.01(0.004)
	% ^b	66.0%(17.3%)	45.9%(21.5%)	4.0%(2.5%)	0.6%(0.3%)	0.1%(0.1%)	0.04%(0.02%)	0.02%(0.01%)	0.02%(0.01%)
Feces	nmol	3.68(4.3)	3.98(3.5)	0.93(0.6)	0.65(0.5)	0.62(0.4)	0.58(0.3)	0.47(0.3)	1.10(0.7)
	% ^b	5.6%(7.9%)	6.1%(6.1%)	1.4%(1.0%)	1.0%(0.7%)	1.0%(0.6%)	0.9%(0.6%)	0.7%(0.5%)	1.7%(1.3%)
Total ^d	nmol	46.78(13.4)	38.05(14.0)	39.06(6.5)	47.85(7.5)	52.54(8.2)	53.53(9.4)	43.14(8.2)	41.41(8.4)
	Total recovery ^d % ^b	71.6%(17.0%)	53.9%(21.1%)	71.7%(7.7%)	84.5%(12.6%)	69.1%(13.9%)	87.4%(15.6%)	67.7%(14.3%)	63.5%(14.8%)

Values are mean (SD). Lower values in parentheses are the mean percentages.

a. calculated by assuming 56 mL/kg-mice body weight for male-mice blood volume and 65 for female-mice (Richers et al., 1972)

b.% of administrated dose

c. calculated by assuming 2.3 % for mice body-fat percentage (Richers et al., 1972)

d. Total of Blood, Liver, Kidney, Brain, Adipose tissue, Urine and Feces.

表8. Urinary and fecal clearance of perfluoroalkyl carboxylates in mice

a. IV administration ^c Compound (carbon atoms)								
Agerage (mL/day/kg)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Male (N=9)								
Urinary clearance	336.7(93.5)	13.1(8.1)	2.9(1.6)	0.8(0.4)	0.4(0.1)	0.4(0.2)	0.4(0.3)	0.4(0.1)
Fecal clearance	10.7(18.1)	1.1(0.8)	1.0(0.4)	1.4(0.6)	2.4(0.9)	4.0(1.6)	6.3(2.5)	9.7(4.7)
Total clearance b	347.4(86.1)	14.2(8.4)	3.9(1.9)	2.2(0.9)	2.8(1.0)	4.4(1.6)	6.8(2.5)	10.0(4.6)
Female (N=9)								
Urinary clearance	216.3(120.9)	9.8(5.9)	3.6(1.9)	1.0(0.4)	0.4(0.1)	0.4(0.3)	0.5(0.3)	0.5(0.4)
Fecal clearance	40.4(43.6)	2.0(1.6)	1.5(0.7)	1.8(0.9)	3.0(1.4)	4.4(2.2)	6.7(3.1)	9.9(5.8)
Total clearance b	256.7(124.4)	11.8(6.1)	5.1(2.3)	2.8(1.2)	3.4(1.5)	4.8(2.4)	7.2(3.2)	10.4(6.0)
Total (Male; N=9, Female; N=9)								
Urinary clearance	276.5(121.8)	11.4(7.0)	3.3(1.7)	0.9(0.4)	0.4(0.1)	0.4(0.2)	0.4(0.3)	0.4(0.3)
Fecal clearance	25.5(36.3)	1.5(1.3)	1.2(0.6)	1.6(0.7)	2.7(1.2)	4.2(1.9)	6.5(2.8)	9.8(5.1)
Total clearance b	302.1(113.4)	13.0(7.2)	4.5(2.1)	2.5(1.0)	3.1(1.3)	4.6(2.0)	7.0(2.8)	10.2(5.2)
b. Gavage administration ^a								
Male (N=9)								
Urinary clearance	248.8(169.0)	9.2(6.2)	0.9(0.5)	0.3(0.2)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.3(0.1)	0.3(0.1)
Fecal clearance	43.6(40.3)	4.0(2.5)	3.1(1.7)	3.6(1.8)	5.5(2.6)	9.2(4.1)	33.9(17.6)	106.0(46.6)
Total clearance b	292.5(153.8)	13.1(7.4)	4.0(1.7)	3.9(1.8)	5.7(2.6)	9.4(4.1)	34.2(17.6)	106.3(46.6)
Female (N=9)								
Urinary clearance	166.7(76.0)	6.6(3.8)	0.9(0.5)	0.3(0.2)	0.1(0.1)	0.1(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)
Fecal clearance	23.5(21.7)	2.4(1.5)	1.5(1.0)	1.9(1.1)	2.9(1.7)	5.1(3.2)	16.9(12.0)	48.5(38.1)
Total clearance b	190.2(21.7)	9.0(1.5)	2.4(1.0)	2.2(1.1)	3.1(1.7)	5.2(3.2)	17.1(12.0)	48.7(38.1)
Total (Male; N=9, Female; N=9)								
Urinary clearance	207.8(133.9)	7.9(5.1)	0.9(0.4)	0.3(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.3(0.1)
Fecal clearance	33.6(33.1)	3.2(2.2)	2.3(1.6)	2.7(1.7)	4.2(2.5)	7.1(4.1)	25.4(17.1)	77.3(50.8)
Total clearance b	241.4(128.6)	11.1(6.3)	3.2(1.7)	3.0(1.7)	4.4(2.5)	7.3(4.2)	25.6(17.1)	77.5(50.8)
c. Theoretical absorbed portions from the gut ^d (% of administrated dose)								
Male	94.1	98.7	99.1	99.2	99.3	99.4	97.5	94.4
Female	104.4	99.8	100.0	100.0	100.0	99.9	99.0	97.6
Total	98.3	99.2	99.5	99.6	99.6	99.6	98.2	96.0

Values are mean (SD).

a) PFCAs which eliminated between 0 to 24hr after gavage administration (gavage dose: 3.13 $\mu\text{mol/kg}$)

b) Sum of urinary clearance and fecal clearance

c) PFCAs which eliminated between 0 to 24hr after IV administration. (IV dose: 0.313 $\mu\text{mol/kg}$)

d) See text (Section 3.3)

表9. Urinary, biliary and fecal clearances of PFCAs in humans

(mL/day/kg) ^b	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
Urinary clearance (Male=5, Female=5)	0.674(0.374)	0.044(0.01)	0.038(0.01)	0.015(0.01)	0.005(0.00)	0.005(0.00)	0.006(0.01)	< MDL ^d
Biliary clearance (Male=3, Female=2)	<MDL ^c	2.62(3.6)	1.20(1.2)	2.51(2.1)	3.02(3.0)	3.27(3.2)	3.57(3.3)	11.22(4.4)
Estimated fecal clearance ^a	-	0.052(0.05)	0.024(0.02)	0.050(0.04)	0.060(0.04)	0.065(0.04)	0.071(0.05)	0.224(0.20)
Total Clearance (Urinary clearance + Estimated fecal clearance)	0.674	0.096	0.062	0.066	0.065	0.070	0.077	0.224

Values are mean (SD).

a) See text (section 3.5)

b) calculated by assuming human body weight as 50kg,

c) PFHpA concentration in bile are less than method detection limits.

d) PFTeDA concentration in human urine are less than method detection limits.

表10. Concentration gradients of PFCAs between the serum and brain in mice and the serum and CSF in humans

Compound (carbon atoms)	PFHpA (C7)	PFOA (C8)	PFNA (C9)	PFDA (C10)	PFUnDA (C11)	PFDoDA (C12)	PFTrDA (C13)	PFTeDA (C14)
a. Whole Brain tissue in mice (Male N=9, Female N=9) ^b								
Brain tissue concentration (pmol/g) ^b	4(3)	25(7)	66(23)	66(23)	93(29)	82(23)	104(28)	97(27)
Brain /Serum ratio	<MDL(Serum)	0.015(0.01)	0.059(0.02)	0.059(0.02)	0.125(0.03)	0.211(0.06)	0.360(0.12)	0.413(0.15)
b. Cerebral spinal fluids in Human (Male N=6, Female N=1)								
Total								
CSF concentration (pg/mL)	<5.6	50.8(19.1)	18.2(8.1)	9.1(6.7)	19.4(25.7)	2.2(2.3)	3.3(3.9)	0.8(0.7)
CSF/Serum ratio	n.d.(n.d.)	0.021(0.013)	0.015(0.012)	0.015(0.016)	0.010(0.012)	0.016(0.022)	0.011(0.011)	0.025(0.024)
hydrocephalus (Male N=4)								
CSF concentration (pg/mL)	<5.6	36.7(8.8)	13.8(7.4)	5.6(3.9)	5.8(2.7)	0.5(0.0)	1.0(1.0)	0.4(0.2)
CSF/Serum ratio	n.d.(n.d.)	n.s. 0.013(0.005)	n.s. 0.007(0.003)	n.s. 0.005(0.002)	n.s. 0.003(0.003)	* 0.003(0.001)	n.s. 0.003(0.003)	* 0.011(0.005) n.s.
cerebral hemorrhage and liquorrhoea (Male N=2, Female N=1)								
CSF concentration (pg/mL)	<5.6	69.6(7.0)	24.1(5.0)	13.8(7.4)	37.4(33.5)	4.4(1.6)	6.5(4.1)	1.3(0.7)
CSF/Serum ratio	n.d.(n.d.)	n.s. 0.031(0.015)	n.s. 0.025(0.012)	n.s. 0.029(0.015)	n.s. 0.020(0.012)	* 0.035(0.024)	n.s. 0.021(0.008)	* 0.045(0.025) n.s.

Values are mean (SD).

a. Brain tissues are collected after 24hr IV injection. (IV dose: 0.313 μmol/kg)

b. * indicates values are significantly different between the CSF/Serum ratios (p<0.05 by Student's t test)

表 1 1. Levels of PFCAs in human urine and bile

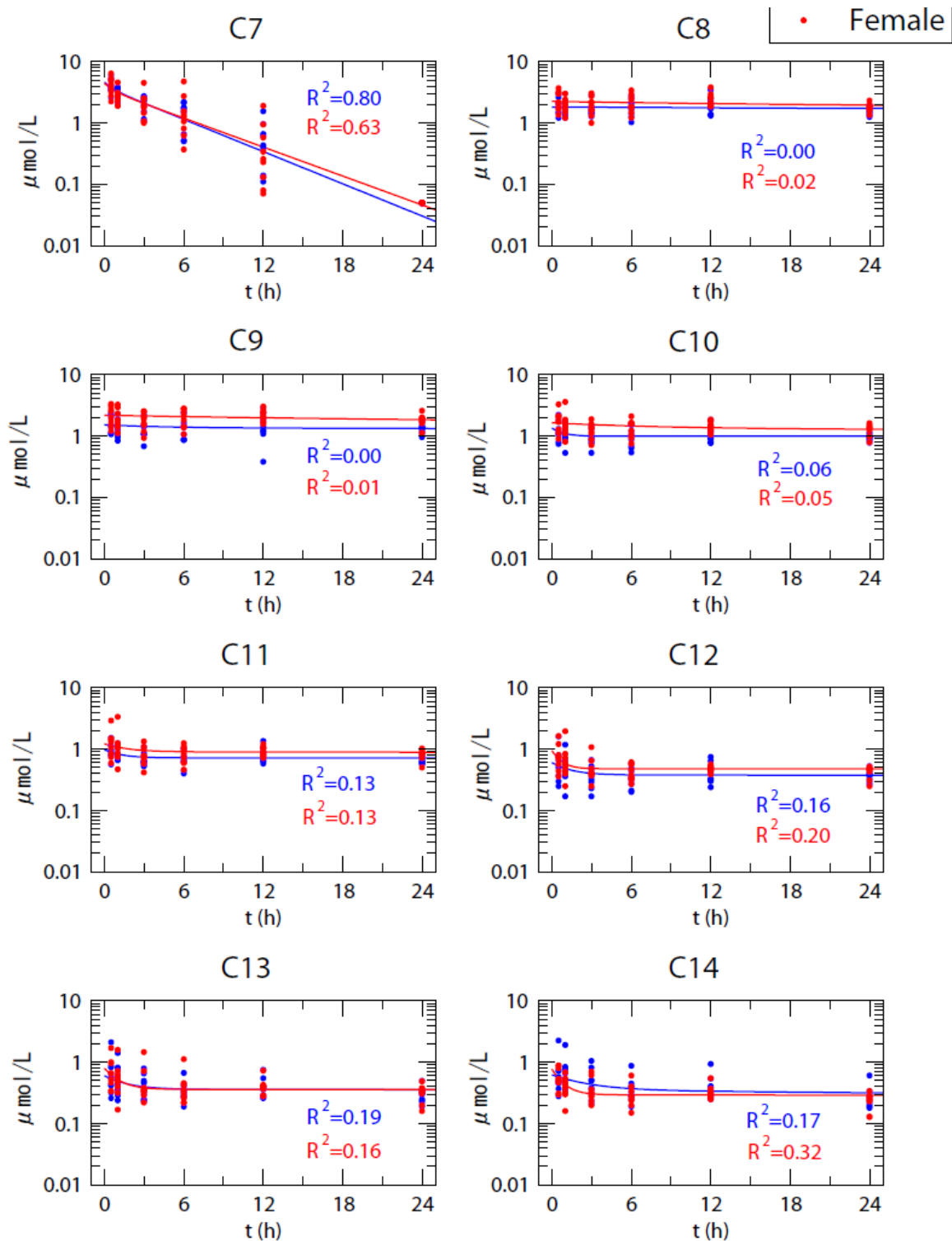
a. Urine-Serum pair

		Compound (carbon atoms)							
(Male=5, Female=5)		PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA	PFDoDA	PFTTrDA	PFTeDA
		(C7)	(C8)	(C9)	(C10)	(C11)	(C12)	(C13)	(C14)
Urine	ng/day	2.72(1.27)	13.15(5.46)	1.80(0.60)	0.26(0.20)	0.25(0.21)	0.02(0.02)	0.04(0.07)	<0.01
Serum	ng/mL	0.07(0.05)	5.96(2.82)	0.95(0.34)	0.33(0.11)	0.96(0.37)	0.07(0.03)	0.15(0.05)	0.01(0.01)

b. Bile-Serum pair

		Compound (carbon atoms)							
(Male=3, Female=2)		PFHpA	PFOA	PFNA	PFDA	PFUnDA	PFDoDA	PFTTrDA	PFTeDA
		(C7)	(C8)	(C9)	(C10)	(C11)	(C12)	(C13)	(C14)
Bile	ng/day	<332	562(300)	125(105)	134(156)	385(441)	54(64)	90(112)	37(38)
Serum	ng/mL	0.21(0.11)	8.17(7.78)	2.35(1.78)	1.23(1.39)	2.79(2.81)	0.31(0.29)	0.44(0.44)	0.06(0.02)

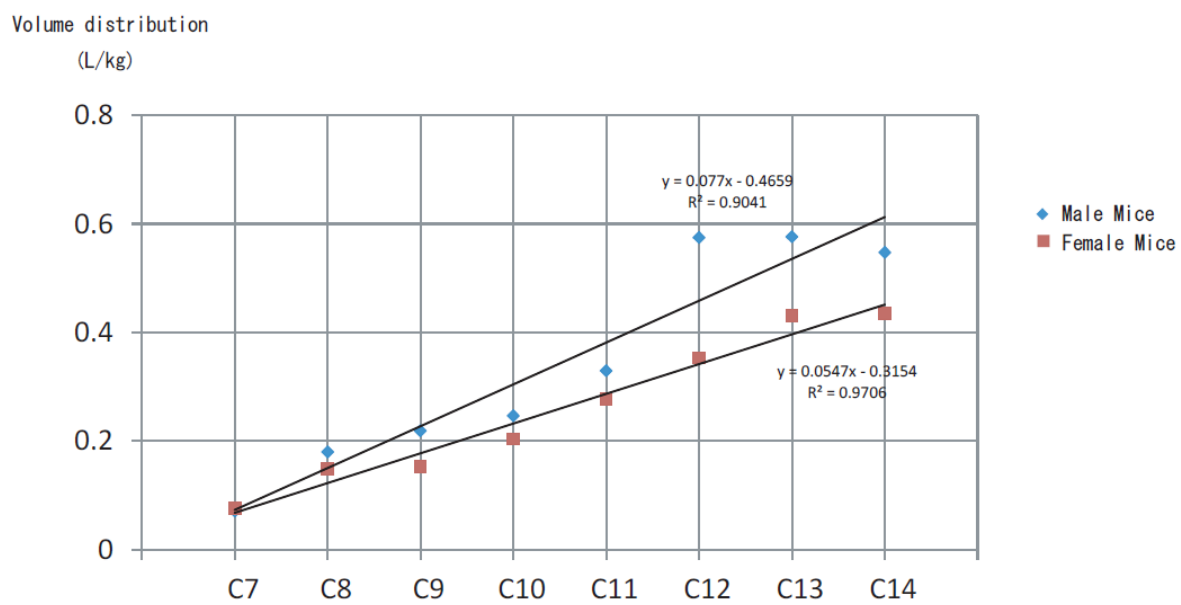
Values are mean (SD).



☒ 1. Simulated serum concentrations in mice after IV administration (0 to 24 hr).

Values derived from 表 1.

Dots indicate the observed values with IV administration.



☒ 2. Volume distribution of IV administered PFCAs in male and female mice

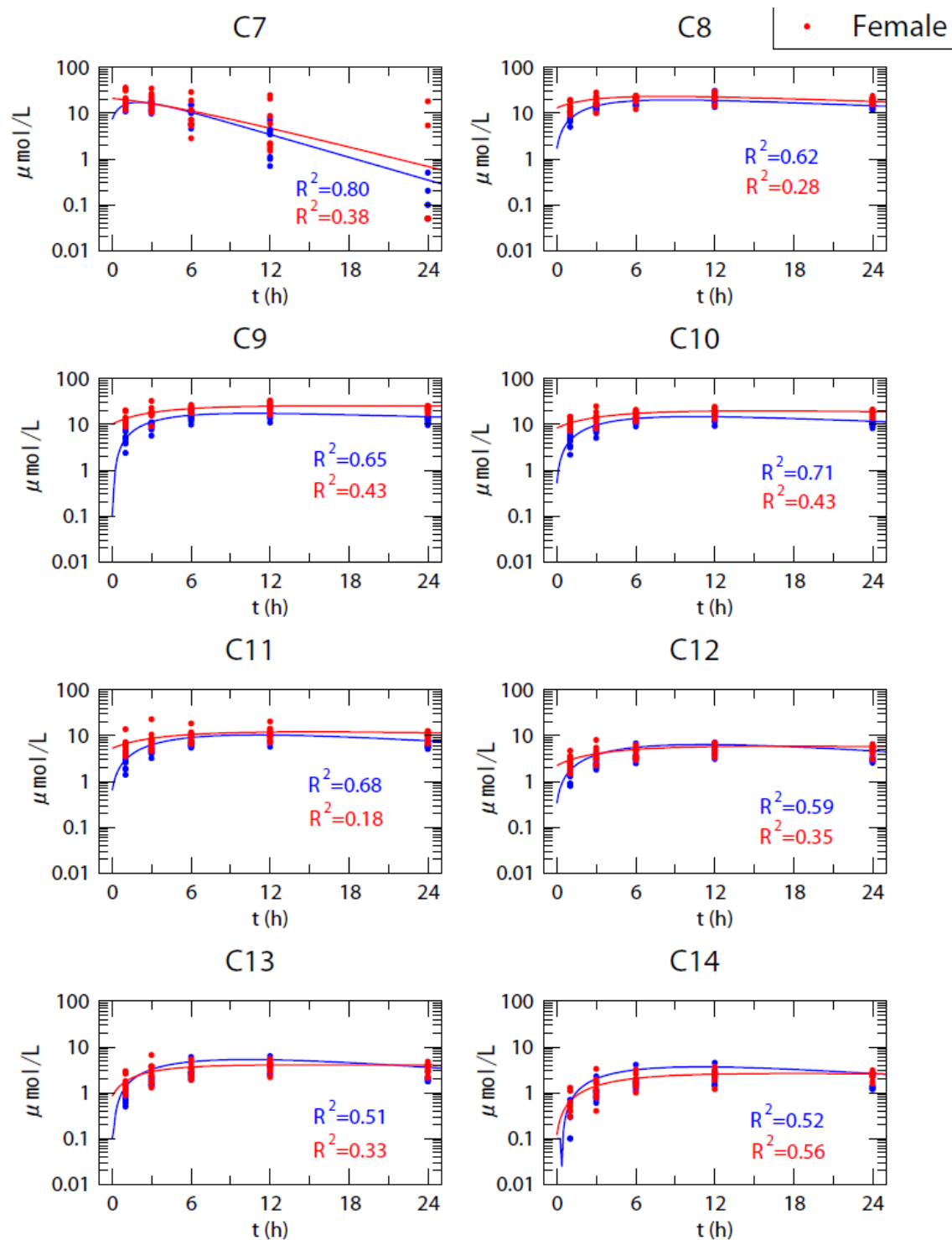
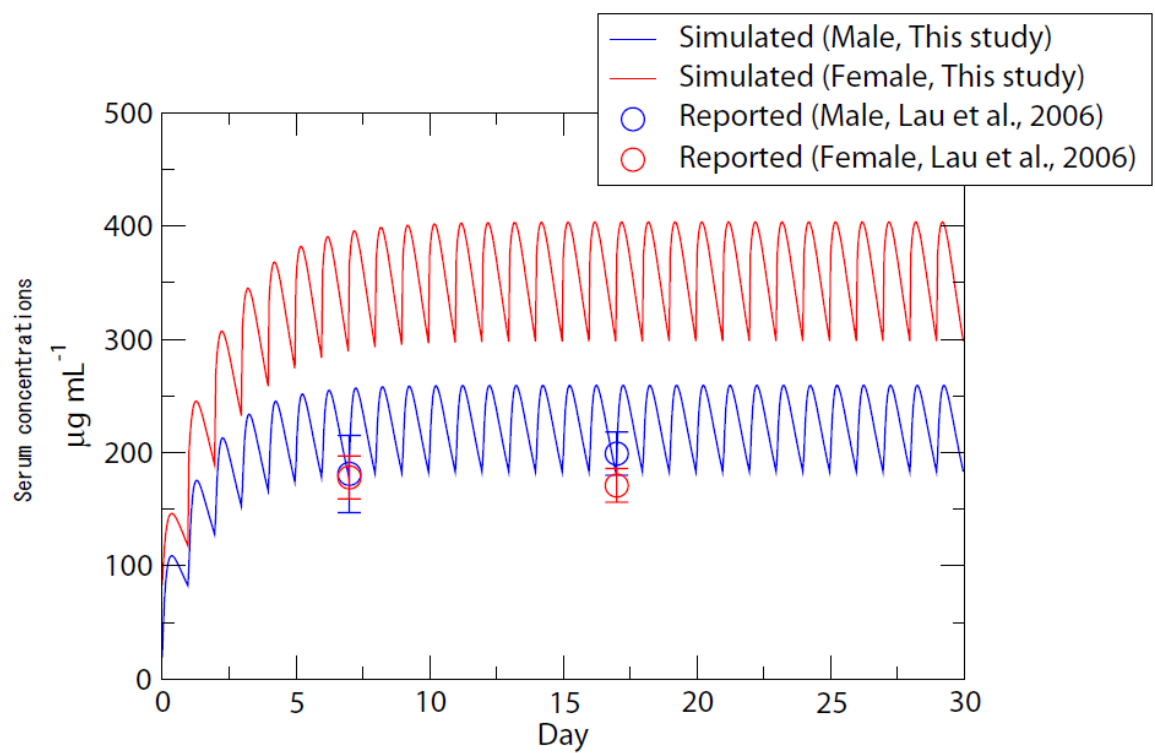


图 3. Simulated serum concentrations in mice after gavage administration (0 to 24 hr).

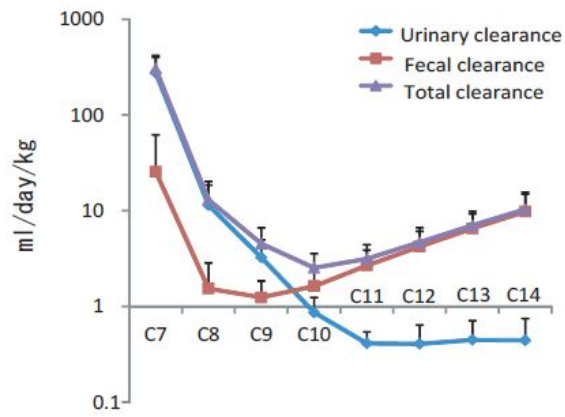
Values derived from 表 1.

Dots indicate the observed values with gavage administration.

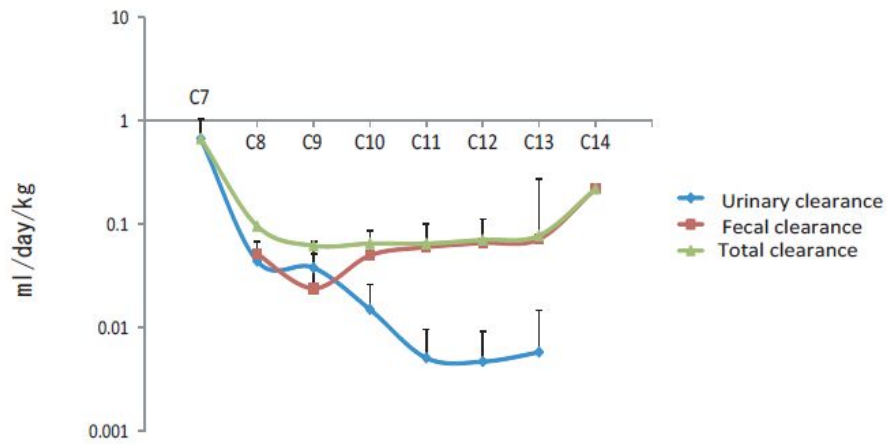


☒ 4. Simulated serum PFOA levels with repeated daily dosing

a. Mice PFCA clearances (IV administration)



b. Human PFCA clearances



c. Comparison of PFCA clearances in mice and human

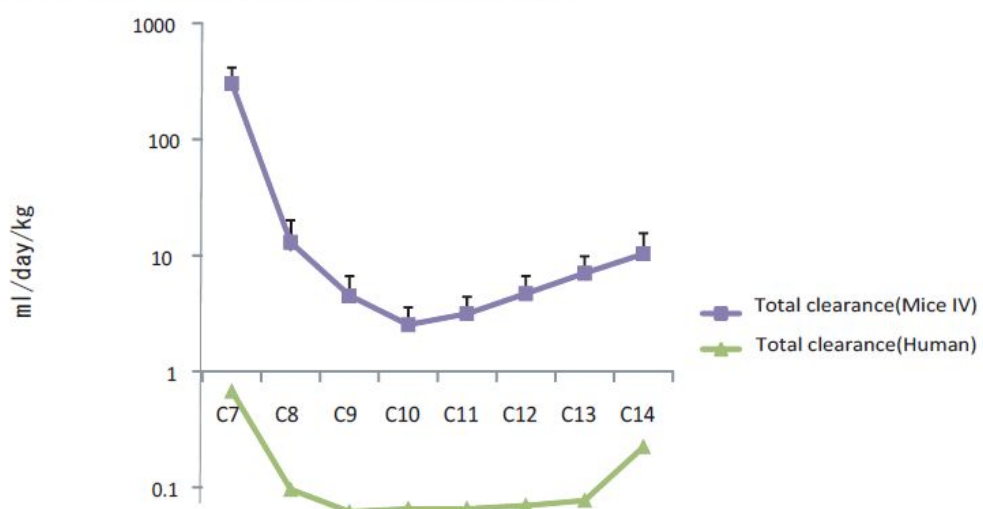


图 5. PFCA clearances in mice and humans