

厚生労働科学研究費補助金

化学物質リスク研究事業

有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究
(24KD1002)

令和 7 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 魏 民

令和 8 (2 0 2 6) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告書（別添 3）	
有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究 -----	1
魏 民	
II. 分担研究報告書（別添 4）	
1. 肝発がん物質短期検出スキームによる検討： 遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法による検討 -----	24
魏 民	
2. 肝発がん物質短期検出スキームによる検討： 非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法による検討 -----	33
鈴木周五	
3. DNA付加体の網羅的解析及び変異シグネチャー解析 -----	38
戸塚ゆ加里	
4. <i>in silico</i> 評価系の確立と検証 -----	42
松本真理子	
5. 肝発がん物質短期検出スキームによる検討： 病理学的解析 -----	55
藤岡正喜	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表（別添 5） -----	67

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
総括研究報告書

有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究

研究代表者 魏民 大阪公立大学大学院医学研究科環境リスク評価学 准教授

研究要旨

本研究は、有機フッ素化合物（PFAS）の発がん性を短期間かつ効率的に評価し、PFAS に特異的な発がん性評価スキームを構築することを目的として、短期肝発がん物質検出法、DNA 付加体解析及び *in silico* 予測ツールを組み合わせ、PFAS の発がん性及び関連する作用機序を多角的に検討した。本年度は、*in silico* 解析、既存毒性情報及びばく露情報の整理に基づき、10 種類の PFAS を選定し、ラット 1 日単回経口投与試験を実施した。急性経口毒性情報が得られていない 9 物質については、OECD TG423 に準拠した急性毒性試験及び GHS 急性経口毒性区分評価を行い、いずれも GHS 区分 4 又は 5 に該当することを確認した。病理組織学的解析では、10 物質中 6 物質で肝障害が、4 物質で腎障害が認められ、PFAS の急性毒性における主な標的臓器は肝臓であり、一部の物質では腎臓への毒性影響も示すことが明らかとなった。採取した肝臓を用いて遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を適用した結果、10 物質中 4 物質が陽性と判定された。令和 6 年度に検討した 19 物質と合わせると、これまでに計 29 物質を評価し、そのうち 7 物質が陽性を示したことから、PFAS の一部に遺伝毒性肝発がん性を有する可能性のある物質が存在することが示された。また、GenX（HFPO-DA）関連構造を有する HFPO-TA、HFPO-DAF 及び 2,5-BDF が陽性を示したことから、遺伝毒性肝発がん性を示す PFAS には一定の構造的特徴が存在する可能性が示唆された。一方、7 種類の PFAS について OECD TG407 に準拠した 28 日間反復経口投与試験を実施し、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いて評価した結果、4 物質が陽性と判定された。令和 6 年度までの結果と合わせると、これまでに計 13 物質を評価し、そのうち 6 物質が陽性を示した。陽性物質はいずれも PPAR α 誘導モデルで陽性を示しており、PFAS による非遺伝毒性肝発がん機序として、PPAR α 活性化が重要である可能性が示された。さらに、19 種類の PFAS を投与したラット肝臓 DNA を用いて DNA アダクトーム解析を行った結果、DNA アダクトーム解析は PFAS の発がん性評価に有用な補助的情報を提供し得ることが示唆された。*in silico* 評価系の検討では、480 物質の PFAS を対象として、Derek Nexus 及び CASE Ultra を用いた Ames 変異原性及び発がん性 QSAR 解析を行い、Ames 変異原性及び発がん性に関わる複数の構造アラートを整理した。一方で、Ames QSAR 解析では未知 PFAS に対するフォールスネガティブが認められ、PFAS 化合物に関する Ames 実試験情報の蓄積が必要であると考えられた。また、ISS 分類と短期肝発がん物質検出法の結果は必ずしも一致しなかったが、他の QSAR プロファイリングを組み合わせることで、結果の不一致を機序的に説明できる可能性が示された。以上より、本研究により、PFAS の急性毒性、遺伝毒性及び非遺伝毒性肝発がん性、DNA 付加体形成、QSAR 予測及び既存毒性情報との関連性に関する有用な知見が得られた。一方で、短期肝発がん物質検出法、Ames 試験、QSAR 解析及び DNA アダクトーム解析の結果には一致しない点も認められ、PFAS の発がん性評価には、単一の評価法に依存しない多面的な判断が必要であると考えられた。今後は、より多様な PFAS を対象とした体系的な比較検討を進め、複数の *in silico* 解析、短期肝発がん物質検出法、Ames 試験、DNA 付加体解析、既存の発がん性試験情報及びラット肝中期発がん性試験等を統合した、PFAS 発がん性評価スキームの確立を目指す。

研究分担者

鈴木周五 大阪公立大学大学院医学研究科 教授
松本真理子 国立医薬品食品衛生研究所 室長
戸塚ゆ加里 星薬科大学 教授
藤岡正喜 大阪公立大学大学院医学研究科 講師

A. 研究目的

有機フッ素化合物である PFAS（Per-and Polyfluoroalkyl substances：パー及びポリフルオロアルキル物質）は幅広い用途で使用され、環境中での難分解性及び生体内蓄積性が問題となっている。近年、国内複数地域の浄水施設の水道水から基準値を超える濃度のパーフルオロオクタン酸（PFOA）とパーフルオ

ロオクタンスルホン酸（PFOS）が検出され、ばく露による有害性、特に発がんの健康影響が懸念されている。特に PFOA や PFOS は国際がん研究機関（IARC）によりグループ 1 と 2B に分類され、実験的にラットの肝臓を主体に発がん性報告があり、有機フッ素化合物の発がん性検証は喫緊の課題である。一方、有機フッ素化合物は 1 万種類以上存在し、これら全てを発がん性試験で検討することは莫大な費用や時間等を必要とし、その実施は極めて困難である。したがって、有機フッ素化合物の発がん性を短期間、高精度かつ効率的に評価できる試験スキームの確立が求められる。

我々はこれまで既知発がん物質の大半が肝臓を標的とすることに着目し、遺伝毒性（感度 83%、特異度 97%、

正答率92%)及び非遺伝毒性肝発がん物質(感度91%、特異度93%、正答率92%)(Kanki M et al., J Toxicol Sci, 2016; Gi M et al., Arch Toxicol, 2024)を短期かつ高精度に検出できる検出法(それぞれ遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法と非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法)を確立している。本研究では我々の確立したモデルを活用し、有機フッ素化合物の発がん性検証とともに、新たに有機フッ素化合物に特異的な評価の試験スキーム開発を行う。また、遺伝子発現やDNA付加体の網羅的解析、変異シグネチャー解析により発がん機序を解明し、有機フッ素化合物の構造類似性や各特性の検証から、発がん性が予測可能な *in silico* 評価システムの確立を目指す。

本研究では、松本研究分担者による *in silico* 評価系の確立と検証に関する分担研究で得られたQSAR解析、既存毒性情報及びばく露情報を踏まえて候補物質を選定し、PFASの遺伝毒性肝発がん性について本検出法を用いて検討した。前年度は、19種類のPFASを対象に遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を適用し、さらにそのうち6種類のPFASについて非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いた発がん性評価を実施した。本年度は、新規10種類のPFASを対象に遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を適用するとともに、7種類のPFASについて非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いた肝発がん性評価を行った。さらに、DNA付加体解析及びQSAR予測ツールを組み合わせた包括的な検討を実施した。

B. 研究方法

【課題1】肝発がん物質短期検出スキームによる検討

① 遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を用いた検討(魏、藤岡)

被験物質の選定にあたっては、松本研究分担者による *in silico* 評価系の確立と検証に関する分担研究(課題3)で得られた情報を活用した。すなわち、約480物質からなるPFAS候補母集団について、OECD QSAR ToolboxによるCarcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISSの分類、Derek Nexus及びCASE Ultraを用いたAmes変異原性・発がん性QSAR解析、既存の遺伝毒性・発がん性情報、化審法分類、ならびに国内外のばく露情報を総合的に整理し、本研究班で検討すべき候補物質を抽出した。これらの詳細については、松本研究分担者の分担研究報告書に記載している。

動物実験は、6週齢の雄SDラットを用いて、被験物質の単回強制胃内投与試験を行った。被験物質に関する情報は表1に示す。また、溶媒対照群(対照群)として0.5% Methyl cellulose (MC) 投与群を設けた。

試験では、LD50既知のPFDAについては、遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法に基づきLD50の1/3の用量を投与した。急性経口毒性情報がない9物質については、OECD TG 423に従い急性毒性試験を実施し、得られた1日単回経口投与試験の最大耐量を投与した。具体的には、初回投与としてTG 423で定められた最大用量である2000 mg/kgを3匹の動物に投与した。その結果、死亡例が1匹以下であった場合は、新たに2000

mg/kgを3匹に追加投与した。2回目の投与でも死亡例が1匹以下であれば、LD50は2000 mg/kg以上と判断し、投与量を2000 mg/kgと設定した。一方、いずれかの投与で死亡例が2匹以上の場合、LD50は2000 mg/kg以下と判断され、次に300 mg/kgの用量で同様の手順を行った。さらに、300 mg/kgの試験でも死亡例が2匹以上の場合は、用量を50 mg/kgに減らし、同様の試験を繰り返して最大耐量を決定した。

さらに、本検出法を用いた初回評価では、2,5-BDF (300 mg/kg)、PFNA (500 mg/kg)、HFPO-DAF (300 mg/kg)、PFPOE (2000 mg/kg)は遺伝毒性肝発がん物質である可能性が示唆されたため、確認試験ではこれらの用量を高用量として設定し、公比3で除した中用量及び低用量を追加して試験を実施した。

被験物質投与後24時間後に剖検を行った。肝臓を摘出し、RNA抽出用としての外側左葉(LL)を摘出後、下端辺縁部を約2 cm×0.5 cmの大きさを2スライス切り出し、それぞれ1 mLのRNeasy Lysis Bufferが入った1.5 mLチューブへ移した(合計2本)。1.5 mLチューブを4℃で一晩保管後、-80℃で長期保管した。凍結保存サンプル用として、外側左葉の上半分を1.5 mLチューブ2本分採取し、液体窒素により凍結後、-80℃で凍結保管した(1本はDNAアダクト解析用)。ホルマリン固定用サンプルとして、外側左葉の下半分、内側右葉(RM)及び右葉尾部(R2)から計3スライス切り出し、カセットに入れ10%ホルマリンにて固定した。

得られた肝臓を用いて、既報論文(Gi M et al., Arch Toxicol, 2024)で報告した遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法で、遺伝毒性肝発がん性について検証した。この検出法は、感度83%、特異度97%、正答率92%と精度の高い検出法である。10マーカー遺伝子発現については、リアルタイムPCR(qPCR)にてデータを取得した。肝臓からのtotal RNA抽出とcDNAの合成はそれぞれRNeasy mini kit(キアゲン)とSuperScript VI VIL0 Master Mix(Thermo Fisher Scientific)を使用した。得られた遺伝子発現データを我々が構築した遺伝毒性肝発がん物質検出のモデル(サポートベクターマシンによる数理的アルゴリズムによるモデル)に入力し、判定を行った。

また解剖時に肝臓、腎臓及び脾臓については重量を測定した。得られた組織は10%中性緩衝ホルマリン液で固定を行い、切り出し・パラフィン包埋したのちに病理組織切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した上で鏡検を行った。

② 非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いた検討(鈴木、藤岡)

OECDテストガイドラインTG407「げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験」に準じて動物実験を行った。6週齢の雄性SDラットに被験物質を28日間反復強制胃内投与し、最終投与1日後に剖検を行い、肝臓を採取した。採取した肝臓からRNeasy Mini Kit(キアゲン)を用いてtotal RNAを抽出・精製し、GeneChip® Clariom D Assay, Rat(Rat Transcriptome Array 2.0)を用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、各被験物質による遺伝子発現変化データを取得した。

得られた遺伝子発現データについて、既報論文 (Kanki M et al., J Toxicol Sci, 2016) で報告した非遺伝毒性肝発がん物質検出モデル (基盤モデル) を用いて、非遺伝毒性肝発がん性を評価した。この基盤モデルは、感度 77%、特異度 100%、正答率 95%を示す検出法である。具体的には、GeneChip® Rat Genome 230 2.0 Array を用いて、細胞傷害性肝発がん物質 (TAA、MP)、酵素誘導型肝発がん物質 (PB、HCB) 及び PPAR α アゴニスト (CFB、WY) に属する各 2 種の化学物質について、統計学的に有意な発現変動を示し、かつ各機序内で共通する遺伝子を選出した。これらを組み合わせた 106 遺伝子セットを用い、サポートベクターマシンに基づく数理的アルゴリズムにより、非遺伝毒性肝発がん物質を判定するモデルとして構築した。

また、非遺伝毒性肝発がん物質の発がん機序をより詳細に評価するため、細胞傷害、酵素誘導及び PPAR α アゴニストに対応する機序別予測モデルを用いた。各機序に属する 2 種の化学物質について、高用量及び中用量投与群と対照群との発現差が Welch t 値で 5 以上となる遺伝子を抽出し、各 2 種の化学物質に共通する遺伝子を選出した。さらに、それぞれの高用量投与群において、対照群との平均発現差が 4 倍以上であり、かつ 42 種類の非発がん物質における平均発現変動が 1.5 倍以下である遺伝子を選出した。その結果、細胞傷害に関連する 4 遺伝子、酵素誘導に関連する 2 遺伝子、PPAR α アゴニストに関連する 18 遺伝子を選出された。これらの遺伝子セットを用いて各発がん機序に対応する予測モデルを作成し、いずれかの機序別モデルで陽性と判定された物質を陽性と判定する機序別統合モデルとして評価した。

令和 7 年度は、Perfluoro(2-methylpentane、100 mg/kg) (PFMP)、4-Chlorobenzotrifluoride (4-CBTF、100 mg/kg)、2,2,3,3,3-Pentafluoropropyl trifluoromethanesulfonate (PFPMs、100 mg/kg)、Nonafluorobutanesulphonic acid (PFBS、20 mg/kg)、Perfluoroheptanoic acid (PFHpA、15 mg/kg)、Heptafluorobutyryl chloride (HFBC、15 mg/kg) 及び 2,2,3,3,3-Pentafluoropropan-1-ol (PFPO、15 mg/kg) を対象として、強制胃内投与により検討した。

剖検時には、肝臓、腎臓、脾臓、大脳、小脳、肺、心臓、舌、膵臓、胸腺、前胃、腺胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、前立腺、精囊、精巣、精巣上体、下垂体、副腎及び甲状腺を採取した。また、肝臓、腎臓及び脾臓については臓器重量を測定した。さらに、剖検時に採取した全血及び血清を用いて血液学的検査及び血液生化学的検査を行った。得られた組織は 10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、切り出し及びパラフィン包埋を行った後、病理組織切片を作製した。切片にはヘマトキシリン・エオジン染色を施し、鏡検を行った。

統計学的解析として、臓器重量の有意差検定では、まず F 検定により等分散性を確認した。等分散の場合は Student's t-test を用い、不等分散の場合は Welch's t-test による両側検定を行った。病理組織学的所見の発生頻度の差については、Fisher の直接

確率検定を用いた。

【課題 2】DNA 付加体の網羅解析及び変異シグネチャー解析による有機フッ素化合物の発がん機序解明 (戸塚)

① DNA 付加体の網羅的解析

課題 1 で実施した PFAS 19 物質を単回経口投与で得られた肝臓から DNA を抽出し、DNaseI、ヌクレアーゼ P1、アルカリホスファターゼ、ホスホジエステラーゼによりモノデオキシリボヌクレオシドに消化し、HPLC-高分解能精密質量分析機器による DNA アダクトーム解析を実施した。

得られたデータは SCIEX 社が提供するバイオインフォマティクス解析ソフトウェアを用い、デオキシリボヌクレオチドに特徴的なニュートラルロス (-116.04736) 及び各種核酸に特異的なニュートラルロス (-152.0572; dG, -136.0623; dA, -112.0511; dC, -127.0508; dT) を生じたピークを選択的に抽出することで、ノイズなどを抽出しないように系をデザインした。得られたデータを A: 肝発がん物質短期検出スキームもしくは、Ames 試験で陽性と判定されたもの (赤で表示)、B: 肝発がん物質短期検出スキーム陰性かつ QSAR で遺伝毒性アラートが立たなかったもの (青で表示)、C: 肝発がん物質短期検出スキーム陰性だが、遺伝毒性発がん物質のアラートが立っているもの (黄色で表示) の 3 つに分類し、主成分判別分析 (PCA-DA) により解析した。

② アルキル化 DNA の修復酵素欠損株を用いた Ames 試験

松本分担研究者からの構造活性相関による情報を基に、DNA のアルキル化を介して変異原性を誘発する可能性のある DFEMS について、アルキル化 DNA の修復酵素欠損株 (*Salmonella typhimurium* YG7108) を用いた Ames 試験により、変異誘発能の確認を実施した。

OECD テストガイドラインでは、Ames 試験を実施する際の使用化学物質上限値 (5 mg/plate もしくは 5 μ L/plate) を参考に、生育阻害が観察されない適当な用量 (溶媒対照を含む 5 用量) で実施した。試験菌株はアルキル化 DNA の修復酵素 (MGMT) 欠損株 (YG7108) とその野生型 (TA1535) を用い、構造活性相関情報に従い、代謝活性化系の存在下または非存在下で実施した。独立した試験を少なくとも 2 回実施し、それら結果の平均値で変異原活性の判定を行った。

【課題 3】*in silico* 評価系の確立と検証 (松本)

① 母集団の設定と化審法分類の追加

今年度の調査対象物質は、令和 6 年度報告書「有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究【課題 3】*in silico* 評価系の確立と検証」において設定された母集団に加え、化審法規制物質等を追加し、本研究の対象物質は計 480 物質とした。化審法分類の確認は、母集団リスト収載物質について、CAS 番号を用いて化審法データベース (J-Check; https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/top.action?request_locale=ja) で行った。また、同データベースに収載の新規公示化学物質から PFAS 物質に相当する物

質を検索し、13 物質を母集団リストに追加した。

② Ames 及び発がん性の QSAR 解析

母集団 480 物質を対象に、2 種類の QSAR ソフトウェア (Lhasa 社の Derek Nexus 6.4.2 及び MultiCASE 社の CASE Ultra 1.9.2.1) を用いて Ames 変異原性と発がん性予測を実施した。Derek Nexus は構造アラートの知識ベースを使用して、複数の毒性エンドポイントを予測する。一方、CASE Ultra は、統計的手法をベースとし、機械学習技術によってトレーニングデータから自動的にアラートが抽出されることによって予測を行うものである。Derek では、「PLAUSIBLE・PROBABLE・EQUIVOCAL」を陽性判定、「INACTIVE」を陰性判定とした。CASE Ultra では、「Known Positive・Positive・Inconclusive」を陽性判定、「Known Negative・Negative」を陰性判定、「Out of Domain」を判定不能とした。

③ 反復投与毒性試験 (発がん性) の既知見の整理

課題 1 で実施している肝発がん物質短期検出スキームの結果について、実際の発がん性試験の結果との整合性を確認することは重要な観点である。前年度は、発がん性試験結果及び遺伝毒性試験の結果についてスクリーニング的に情報収集を行ったが、今年度は発がん性試験の有無について情報収集を行うとともに、リスク評価に資するデータとして反復経口投与毒性試験の情報収集を実施した。

調査対象とした PFAS は、以下の EPA 及び WHO の PFAS の取り組みの対象物質とした。

- ・米国 EPA が毒性研究の文献レビューを実施し *in vivo* データがあるとして公開している 23 種類の PFAS (EPA, 2020)

- ・WHO の PFAS リスク評価の取り組みの Phase 1 において、主要な健康影響とばく露状況等を特定し優先順位付けを行って選ばれた 32 種類の PFAS (WHO, 2025)

- ・WHO の Phase 2 での評価対象である 18 種類の PFAS (WHO, 2026)

上記から重複を除いた計 37 種類の PFAS とした。各 PFAS について既存の評価書、総説の有無を調査し、発がん性試験、反復投与毒性試験 (28 日間以上の経口投与) の毒性情報の収集を行った。

④ PFAS ばく露情報の収集

令和 6 年度は PFAS 化学構造の網羅性を考慮し、様々な構造について *in silico* 解析を行い、その発がん性の分類 (遺伝毒性発がん性・非遺伝毒性発がん性・アラートなしの 3 分類) による予測結果を基に課題 1 での試験実施の提案を行った。その結果、物質毎のおおよその特徴 (ハザード) 等が見えてきたので、令和 7 年度はばく露を考慮したリスク評価の観点での物質候補提案を行うこととした。国内のばく露状況としては、環境省の HP から水道水における検出状況等を調査した (<https://www.env.go.jp/content/000276954.pdf>)。

また、国際的なばく露評価の知見として、WHO の水道の評価状況を調査した (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/request-for-data-on->

[pfas](https://www.who.int/news-room/articles-detail/request-for-data-on-))。

⑤ 課題 1 の結果と *in silico* 解析の比較

課題 1 の物質選定については、OECD QSAR Toolbox による Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS の分類 (遺伝毒性発がん性物質、非遺伝毒性発がん性物質、アラートなしの 3 分類) を参考にして行った。ISS の分類と本研究班の結果を比較するために、ISS 分類ごとに表形式にまとめ、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果との比較を行った。また、ISS の分類と課題 1 の結果について一致していない物質を中心に、ISS 分類以外の Toolbox のその他のプロファイリングについての確認も行った。

類似物質であるにも関わらず、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で異なる結果が得られた構造が 2 種類あったため、それらについては、WebMO (Version: 25.2.005e (<https://www.webmo.net/demoserver/cgi-bin/webmo/login.cgi>)) を用いて、エンジンとして Mopac、Theory として PM7 を選択し、LUMO エネルギー (eV) 及び極性 (D) の簡易的計算を行った。

(倫理面の配慮)

動物を用いた実験は大阪公立大学実験動物倫理委員会の承認を得た上で、関係法令を遵守して実施した。動物の飼育・処置に当たっては、動物愛護の精神に則るとともに倫理規定に十分配慮し、解剖時には麻酔下での安楽死を施すなど、苦痛軽減に努めた。

C. 研究結果

【課題 1】肝発がん物質短期検出スキームによる検討

① 遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を用いた検討 (魏、藤岡)

1) 被験物質の選定

課題 3 で得られた PFAS に関する情報を基に、QSAR で「遺伝毒性発がん性を有する」と予測される物質、ならびに *in silico* 評価系の構築に必要な構造的類縁物質を優先的に選定した。特に、Ames 陽性の PFAS を最優先の検討対象とした (表 1)。なお、選定された 10 物質のうち、9 物質については急性経口毒性に関する情報が得られていない (表 2)。

2) 急性経口毒性の検討

本実験条件下で得られた各 PFAS の最大耐量及び GHS 区分を表 2 に示した。LD50 が不明であった 9 物質について急性経口毒性試験を実施した結果、2 物質は LD50 が 2000 mg/kg 以上であり、GHS 区分 5 に分類された。残りの 7 物質は LD50 が 300 mg/kg~2000 mg/kg の範囲にあり、GHS 区分 4 に分類された。なお、いずれの物質も経口毒性において毒劇物には該当しなかった。

3) 遺伝毒性肝発がん性の判定

qPCR で取得した 10 マーカー遺伝子の発現データを遺伝毒性肝発がん物質検出モデルに入力し、陽性又は陰性の判定を行った。令和 7 年度に検討した各物質の ISS 分類、投与量及び本検出法による判定結果を表 3

に示す。10 物質のうち、PFNA、HFPO-DAF、PFPOE 及び HFPO-TA の 4 物質が陽性を示した。その他の 6 物質は陰性であった（表 3）。令和 6 年度に検討した 19 物質の結果と合わせると、合計 29 物質中 7 物質、すなわち PFOA、DFEMS、2,5-BDF、PFNA、HFPO-DAF、PFPOE 及び HFPO-TA が陽性を示し、遺伝毒性肝発がん物質である可能性が示唆された。

4) 確認試験

2,5-BDF、PFNA、HFPO-DAF 及び PFPOE の遺伝毒性肝発がん性について本検出法を用いて実施した確認試験の結果を表 4 に示す。2,5-BDF、HFPO-DAF 及び PFPOE は中用量及び低用量では陰性であったが、高用量では陽性が確認された。一方、PFNA は高用量及び中用量において陽性を示した。確認試験によりいずれの PFAS も陽性が確認され、明確な用量依存性を示した。

5) 遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法の判定結果と QSAR による予測結果との相関

令和 6 年度と令和 7 年度で検討した物質について、ISS 分類別にみた遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法の結果を表 5 に示す。ISS 分類で遺伝毒性発がん性アラートを有する 12 物質のうち、DFEMS、2,5-BDF 及び HFPO-DAF の 3 物質が本検出法で陽性を示した。一方、残り 9 物質は陰性であった。ISS 分類で非遺伝毒性発がん性に分類された 6 物質のうち、PFOA、PFNA 及び PFPOE の 3 物質が本検出法で陽性を示した。また、ISS 分類でアラートなしとされた物質のうち、HFPO-TA が陽性を示した。以上より、本検出法の陽性結果は ISS 分類と一部一致したものの、完全には一致しなかった。特に、ISS 分類でアラートなしとされた HFPO-TA が陽性を示したことは、Carcinogenicity alerts by ISS 単独では捉えきれない PFAS の肝発がん性関連応答が存在する可能性を示している。

6) 病理組織学的解析

10 物質のうち 6 物質（TFOLTf、PFNA、PFDA、PFPOE、HFPO-DAF 及び HFPO-TA）で肝臓に肝細胞単細胞壊死が認められた。さらに、そのうちの 3 物質（TFOLTf、PFPOE 及び HFPO-DAF）投与群では肝臓の肝細胞単細胞壊死だけでなく、腎臓において尿細管壊死を認めた。加えて、肝毒性影響がみられなかった物質の一つである HFB-epoxide では腎臓において尿細管壊死が認められた。

② 非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いた検討（鈴木、藤岡）

一部の有機フッ素化合物投与群において、対照群に比べ体重増加の軽度抑制が見られたが、最終屠殺時において有意な体重減少を示す群は見られなかった（表 6）。また、HFBC投与群において肝臓の相対重量が対照群に比べ有意な増加を認めた（表 6）。

肝臓の組織学的検討の結果、HFBC投与群において小葉中心性の肝細胞腫大と好酸性化が存在した（図 1）。PFPMs投与群においても、やや小葉中心性に肝細胞腫大を伴うものの HFBC投与群に比べ明瞭ではなかった

（図 1）。また、PFPO投与群では微小炎症細胞集簇像が存在した。一方、他の有機フッ素化合物投与群では、対照群との差が明瞭ではなかった（図 1）。

各肝組織から RNA を抽出した結果、平均 $2.2 \pm 0.7 \mu\text{g}$ の total RNA を回収し、質も A260/A280 が平均 2.14 ± 0.02 と良い状態だった。

各投与群における遺伝子発現データについて、構築済の非遺伝毒性肝発がん物質検出モデルに入力し、非遺伝毒性肝発がん性の陽性または陰性の判定を行った結果、PFHpA、HFBC、PFPMs、PFPO は、PPAR α 誘導モデルにおいて陽性と判定され、HFBC は酵素誘導モデルにおいても陽性と判定された。一方、基盤モデルにおいては、いずれも陰性と判定された（表 7）。

令和 6 年度に検討した PFOA については、PPAR α 誘導による発がん性が報告されており、今回の陽性と判定された有機フッ素化合物も同じ機序による発がん機序が推察される。そこで、PPAR α の下流に位置すると報告がある遺伝子 Cyp4a1（ヒト CYP4A11；マウス Cyp4a10）及び Acox1 の遺伝子発現変化を検討した結果、HFBC ではいずれも高発現を示し、PFHpA や PFPMs、PFPO については Cyp4a1 の高発現を確認した（図 2）。

さらに、令和 6 年度及び令和 7 年度に非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法で検討した 13 物質について、QSAR による ISS 分類との比較を行った。その結果、本検出法では 13 物質中 6 物質が陽性を示した。QSAR で非遺伝毒性発がん性に分類された 3 物質のうち、本検出法では 2 物質（PFOA 及び PFHpA）が陽性、1 物質が陰性であった。一方、QSAR で遺伝毒性発がん性と予測された 5 物質では、2 物質（HFBC 及び PFPMs）が陽性、3 物質が陰性であった。さらに、アラート構造を有しない 5 物質では、2 物質（GenX（HFPO-DA）及び PFPO）が陽性、3 物質が陰性であった。以上の結果から、本検出法による評価結果は QSAR の ISS 分類とは必ずしも一致せず、PFAS の非遺伝毒性肝発がん性評価においては、QSAR 分類のみではなく、遺伝子発現応答に基づく短期検出法を組み合わせる評価することが重要であると考えられた。

【課題 2】DNA 付加体の網羅解析及び変異シグネチャー解析による有機フッ素化合物の発がん機序解明（戸塚）

① DNA 付加体の網羅的解析

各 PFAS を投与したラット肝臓 DNA のアダクトーム解析を行った結果を図 3 に示す。PCA-DA 解析を行ったところ、A：肝発がん物質短期検出スキームもしくは、Ames 試験で陽性と判定されたもの（赤で表示）、B：肝発がん物質短期検出スキーム陰性かつ QSAR で遺伝毒性アラートが立たなかったもの（青で表示）、C：肝発がん物質短期検出スキーム陰性だが、遺伝毒性発がん物質のアラートが立っているもの（黄色で表示）の 3 つのグループに明瞭に分離されることがわかった。

Loading Plot から、A と B のクラスタリングへの寄与が大きい付加体をスクリーニングしたところ、Adduct-5569 及び Adduct-11161 の 2 つを見出した。これら付加体の MS/MS フラグメント解析結果及び各グループにおける存在量を図 4 に示す。MS/MS フラグメン

トパターンから Adduct-11161 はデオキシリボース (dR) に相当する m/z116.047 の喪失が 2 分子分観測されていることから、DNA-DNA の架橋であることが推測された。また、Adduct-5569 はフラグメントイオンピークに 1 分子の dR 喪失に加え、グアニン塩基に相当する m/z152.058 が観測され、dG 付加体であることが推測された。

②アルキル化 DNA 修復酵素欠損株を用いた Ames 試験

DFEMS の変異原性試験を実施した結果、代謝活性化系非存在下において TA1535 では変異原性を示さなかったが、YG7108 では用量依存的かつ、溶媒対照の 2 倍以上の復帰変異コロニー数が観察されたことから、変異原性は陽性であると判定した (図 5)。さらに、その変異原活性の強度を陽性対照の N-Methyl-N-nitrosourea (MNU) と比較してみた。その結果、MNU の 1 mg あたりの復帰変異コロニー数は 81,184 であるのに対して、DFEMS の 1 mg あたりの復帰変異コロニー数では 29.1 であった。このことから、DFEMS は YG7108 を用いた Ames 試験では陽性となるが、その変異原活性の強度は弱いものと推測された。

【課題 3】*in silico* 評価系の確立と検証 (松本)

① 母集団の設定と化審法分類の追加

今年度追加した 13 物質の新規公示化学物質を含めて、現在の母集団リストには 110 物質の化審法上の分類が存在する物質があった。その内訳は、第 1 種特定化学物質 25 物質、監視化学物質 7 物質、一般化学物質 10 物質、既存化学物質 35 物質、新規公示化学物質 33 物質であった。

② Ames 及び発がん性の QSAR 解析

母集団 480 物質を対象に Ames 変異原性 QSAR 解析を行った結果、Derek では 45 物質が陽性、435 物質が陰性と判定された。CASE Ultra では 43 物質が陽性、424 物質が陰性、13 物質が判定不能であった (表 8-1)。

また、Derek 発がん性解析では 55 物質が陽性、425 物質が陰性と判定された (表 8-2)。CASE Ultra 発がん性解析では、マウス雌で 36 物質、マウス雄で 46 物質、ラット雌で 12 物質、ラット雄で 283 物質が陽性と判定された (表 8-3)。

発がん性の実試験情報はほとんど得られなかったため、QSAR の精度について解析を行うことはできなかったが、前年度収集した情報と今年度新たに加えた化審法公示化学物質のうち、Ames 試験情報があつた 83 物質について、QSAR 解析結果との比較を行った (表 9-1・表 9-2)。

Derek では、Ames 試験陽性 18 物質中 3 物質しか正しく陽性の予測ができておらず、15 物質がフォールスネガティブであった (表 9-1)。CASE Ultra では 18 物質中 12 物質を陽性としているが、その多くは学習セットの中に当該物質の試験結果が入っており、既知 (Known Positive) と結果を出力したためであり、未知の結果を正しく予測できているものではなかった (表 9-2)。したがって、PFAS 化合物の Ames QSAR 解析

には改善の余地があると考えられた。

両ソフトで Ames 変異原性陽性となった物質は 20 物質であり、アラート構造は Acid halide、Alkyl halide、Epoxide、Glycidyl (2,3-epoxy propyl) ether, amine, ester or amide、Halogenated alkene、Polyhalogenated methane に分類された (表 10)。また、両ソフトで発がん性陽性とされた物質は、マウスで 29 物質、ラットで 7 物質確認された (表 11)。両ソフトで Ames 変異原性及び発がん性が陽性判定となった物質は 1,4-Dibromo-1,1,2,2-tetrafluorobutane (CAS:18599-20-7) の 1 物質のみであった。

③ 反復投与毒性試験 (発がん性) の既知見の整理

調査対象とした 37 種類の PFAS について、発がん性試験及び反復経口投与毒性試験の情報を整理した。発がん性試験は 5 物質でデータが得られ、4 物質 (N-EtFOSE、PFOA、PFOS、GenX (HFPO-DA)) で発がん性が認められ、1 物質 (PFHxA) で発がん性が認められなかった。反復投与毒性試験については、21 物質でデータが得られ、データの得られた 21 物質の全てにおいて何らかの肝臓への影響が認められた。

④ PFAS ばく露情報の収集

全国の水道原水及び浄水に含まれる PFAS の検出実態調査では、PFASs 及び PFCAs を中心とする複数の PFAS が検出されていた。PFOS 及び PFOA に加え、PFBS、PFHxS、PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNA、GenX (HFPO-DA) が水道水質基準の要検討項目に設定された。また、WHO の PFAS リスク評価では、Phase 2 での詳細なリスク評価に向けて 18 種類の PFAS と 6 つの健康影響カテゴリーが抽出され、そのうち 9 物質は課題 1 において試験が実施されている。これらの詳細については、松本研究分担者の分担研究報告書に記載している。

⑤ 課題 1 の結果と *in silico* 解析の比較

課題 1 の物質選定については、OECD QSAR Toolbox による Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS の分類を参考にして行ったが、ISS 分類は「遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果及び「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果と必ずしも一致しないことが確認された。ISS 分類では発がん性のアラートがない物質でも、他のプロファイリング (DNA binding by OECD、Oncologic Primary Classification、in vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS 等) でアラートを有する物質があることが確認された。これらの詳細については、松本研究分担者の分担研究報告書に記載している。

D. 考察

【課題 1】肝発がん物質短期検出スキームによる検討

① 遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を用いた検討

本年度は、新たに 10 種類の PFAS を対象として、遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を用いた検討を行った。その結果、PFNA、HFPO-DAF、PFPOE 及び HFPO-TA について、遺伝毒性肝発がん物質である可能性が示唆された。また、PFNA、HFPO-DAF 及び PFPOE については、

確認試験により陽性判定の再現性が確認された。今後は、HFPO-TA についても用量反応性を含めた追加検討を実施し、判定結果を検証する必要がある。

前年度に検討した 19 物質に本年度の検討物質を加えると、これまでに合計 29 物質について本検出法による評価を実施し、そのうち 7 物質が陽性を示した（表 12）。これにより、PFAS の一部に遺伝毒性肝発がん性を有する物質が存在する可能性が示された。なお、確認試験を追加で実施した 6 物質については陽性判定の再現性が確認され、その一部では用量反応性も認められた。

また、GenX（HFPO-DA）の関連構造を有する HFPO-TA、HFPO-DAF 及び 2,5-BDF は本検出法で陽性を示したことから、遺伝毒性肝発がん性を有する PFAS には一定の構造的特徴が存在する可能性が示唆された。一方で、本検出法で陽性であった PFAS の中には、QSAR 予測又は Ames 試験の結果と一致する物質が認められたものの、三つの評価結果がすべて一致する物質は認められなかった。松本研究分担者による Ames QSAR 解析では、Derek 及び CASE Ultra のいずれにおいてもフォールスネガティブが認められ、特に学習データに含まれない未知 PFAS については、Ames 変異原性を十分に予測できない可能性が示された。このことから、PFAS の遺伝毒性評価においては、Ames QSAR の結果のみで判断するのではなく、Ames 実試験情報の蓄積と、本検出法や DNA 付加体解析等を組み合わせた総合的評価が必要であると考えられた。

ISS 分類との比較では、遺伝毒性発がん性アラートを有する 12 物質のうち、DFEMS、2,5-BDF 及び HFPO-DAF の 3 物質が本検出法で陽性を示した。この結果は、QSAR に基づく候補物質選定の一部が、本検出法による評価結果と整合する可能性を示している。一方で、ISS 分類で遺伝毒性発がん性アラートを有していたにもかかわらず陰性を示した物質も多く、ISS 分類単独で *in vivo* 肝発がん性を十分に予測するには限界があると考えられた。さらに、PFOA、PFNA 及び PFPOE は ISS 分類では非遺伝毒性発がん性に分類されていたにもかかわらず本検出法で陽性を示し、HFPO-TA は ISS 分類でアラートなしとされたにもかかわらず陽性を示した。HFPO-TA については、松本研究分担者の解析により、OECD QSAR Toolbox の他のプロファイリングで発がん性又は DNA 結合性を示唆するアラートが認められており、PFAS の毒性予測には Carcinogenicity alerts by ISS のみでなく、複数の QSAR ツール解析を組み合わせた評価が重要であると考えられた。

鈴木研究分担者による遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法では、本検出法で検討した 29 物質のうち 13 物質が評価されている（表 12）。両検出法の結果を比較すると、PFOA は両検出法で陽性を示した。一方、DFEMS は本検出法で陽性、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法で陰性であり、遺伝毒性関連応答が主体である可能性が示唆された。これに対し、GenX、HFBC、PFHpA、PFPMs 及び PFPO は、本検出法では陰性であったが、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法では陽性と判定されており、PPAR α 活性化を中心とする非遺伝毒性機序の関与が示唆された。このよう

に、二つの短期検出法の結果は完全に一致するものではなかったが、この不一致は、各検出法が異なる発がん機序を捉えていることを反映していると考えられる。すなわち、本検出法は単回投与後 24 時間の肝臓における遺伝毒性肝発がん物質に特徴的な遺伝子発現応答を検出する方法であるのに対し、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法は、28 日間反復投与後の肝臓における PPAR α 誘導、酵素誘導、細胞傷害等に関連する遺伝子発現応答を評価する方法である。したがって、PFAS の発がん性評価においては、いずれか一方の検出法の結果のみで判断するのではなく、両検出法の結果を相補的に解釈することが重要である。

病理組織解析の結果、本年度検討した 10 物質のうち 6 物質で肝細胞単細胞壊死が認められ、単回投与による主な標的臓器は肝臓であることが示された。一方、4 物質では腎臓に尿細管壊死が認められ、一部の PFAS については腎障害を引き起こすことが示された。なお、前年度に検討した 19 物質を含む 29 物質の解析結果では、22 物質で肝障害が、7 物質で腎障害が認められた。以上より、遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を用いた検討においては、PFAS による急性毒性の主な標的臓器は肝臓であり、一部の物質では腎臓への毒性影響も認められることが明らかになった。

以上の結果から、本検出法は PFAS の遺伝毒性肝発がん性を短時間で評価する上で有用な情報を提供する手法となり得ると考えられた。一方で、QSAR、Ames 試験及び本検出法の結果は必ずしも一致せず、PFAS の作用機序が多様であることが示唆された。したがって、今後は本検出法単独で発がん性を判断するのではなく、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法、DNA アダクトーム解析、Ames 試験、複数 QSAR ツール解析及びラット肝中期発がん性試験の結果を統合し、重み付けを行った上で、PFAS の発がん性評価スキームとして整理していく必要がある。

② 非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いた検討

今回、機序別統合モデルにおいて陽性と判定された物質が 4 つ存在した一方で、基盤モデルにおいてはいずれも陰性と判定されており、以前に検証した発がん物質での検討でも見られたとおり、基盤モデルは特異度が 100% と高いものの、感度が低い問題点が提示された可能性がある。

今回、PPAR α 誘導モデル及び酵素誘導モデルいずれにも陽性と判定された HFBC は、病理組織像においても小葉中心性肝細胞腫大と好酸性化が存在し、その組織像変化は令和 6 年度に検討した PFOA 及び GenX に類似し、PFOA と同様に PPAR α 活性化を介した肝臓への発がん性を示す可能性が高いと推察される。一方、PPAR α 誘導モデルでのみ陽性と判定された PFHpA、PFPMs、PFPO については、病理組織像で PFOA に類似した変化も乏しく、PPAR α 関連の遺伝子発現変化も HFBC に比べ弱いことから、その発がんへの影響力は、HFBC よりも低い可能性が示された。

令和 6 年度に行った有機フッ素化合物も含めて、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法により陽性判定とされた物質は、いずれも PPAR α 誘導モデルにより陽性判

定を確認しており、有機フッ素化合物による発がん機序としてPPAR α 活性化が重要である可能性が高い。より精度の高いPPAR α 関連肝発がん物質検出法の確立が、有機フッ素化合物の発がん性検出に役立つ可能性が示された。

さらに、令和6年度及び令和7年度に本検出法で検討した13物質について、QSARによるISS分類との比較を行った。その結果、本検出法では13物質中6物質が陽性を示した。QSARで非遺伝毒性発がん性に分類された3物質のうち、本検出法では2物質（PFOA及びPFHpA）が陽性、1物質が陰性であった。一方、QSARで遺伝毒性発がん性と予測された5物質では、2物質（HFBC及びPFPMs）が陽性、3物質が陰性であった。さらに、アラート構造を有しない5物質では、2物質（GenX（HFPO-DA）及びPFPO）が陽性、3物質が陰性であった。以上の結果から、本検出法による評価結果はQSARのISS分類とは必ずしも一致せず、PFASの非遺伝毒性肝発がん性評価においては、QSAR分類のみではなく、遺伝子発現応答に基づく短期検出法を組み合わせることで評価することが重要であると考えられた。

【課題2】DNA付加体の網羅解析及び変異シグネチャー解析による有機フッ素化合物の発がん機序解明

① DNA付加体の網羅的解析

各PFASを投与したラット肝臓DNAのアダクトーム解析を行ったところ、A、B、Cの3つのグループに明瞭に分離されることがわかった。このうち、Cに分類したPFASのうち、Aと近いところにプロットされるものが観察され、これらのPFASは肝発がん物質短期検出スキーム陰性と判定されたものの、遺伝毒性や肝臓に対する毒性影響を示す可能性が示唆された。この結果より、DNAアダクトーム解析はPFASの発がん性評価に有用な手法である可能性が示唆された。現在、肝発がん物質短期検出スキームで追加解析された検体についても同様にアダクトーム解析を実施している。

② アルキル化DNA修復酵素欠損株を用いたAmes試験

松本分担研究者からの構造活性相関による情報によると、DNAのアルキル化を介して変異原性を誘発する可能性のあるPFASが複数存在することが示唆されたため、アルキル化DNAの修復酵素（MGMT）欠損株（YG7108）を用いたAmes試験により、DFEMSの変異誘発能の確認を実施した。その結果、DFEMSでは、代謝活性化系非存在下においてTA1535では変異原性を示さなかったが、YG7108では変異原性は陽性であると判定した。YG7108はMGMTが欠損しているため、O6-methyl-dGなどのDNA付加体の修復ができず、アルキル化剤に対して高感受性となる菌株であることから、これらPFASはDNAのアルキル化様の付加体を介して遺伝毒性を示すことが示唆された。令和6年度に検討したPFPMsとともに、MNUと同様の反応機構であるのであれば、赤丸で囲った部分がDNAに付加する可能性が考えられた（図6）。

【課題3】*in silico*評価系の確立と検証

① 母集団の設定と化審法分類の追加

化審法上の分類の整理を行った結果、既に第1種特定化学物質として管理されているPFAS化合物が多く存在する一方、類似物質ではあるものの、既存化学物質、新規公示化学物質に分類されている物質も一定数あることが確認された。これらの物質はヒトのばく露の懸念があると考えられるため、発がん性の懸念のあるPFAS物質がないかという点について、課題1及び課題2における検討物質候補として提案したいと考える。

② Ames及び発がん性のQSAR解析

QSAR解析では、フォールスネガティブの解析結果があることが大きな問題となるが、DerekではAmes試験陽性物質18物質中3物質（17%）しか正しく陽性の予測ができていなかった。また、CASE Ultraでは18物質中12物質を陽性としているが、それは学習セットの中に当該物質の試験結果が入っており、既知（Known Positive）と結果を出力したためであり、未知の結果を正しく予測できているものではなかった。Ames QSARで陽性が予測された物質についても実試験情報が十分得られていないことが確認され、両ソフトウェアともPFAS化合物に対する試験情報の集積が十分ではないと考えられた。

Ames変異原性に関しては、陽性と判定された物質を7種類の構造（Acid halide、Alkyl halide、 α 、 β -unsaturated compound、Halogenated alkene、Glycidyl（2,3-epoxy propyl） ether, amine, ester or amide、Polyhalogenated methane、Epoxide）に分類することができ、特にEpoxide及びAlkyl halideを中心に陽性判定が確認された。さらに、Derekレポートによると、Epoxide及びAlkyl halideでは鎖長が短いほど陽性となりやすい傾向が示唆されている。今回の解析結果では、炭素数C1～C9の範囲に該当する物質が多く含まれていた。Derekレポートには、構造別にAmes陽性となりやすい菌株や代謝活性化酵素の有無が記載されており、毒性評価における参考情報となるが、実試験情報が不足しており、予測結果が当たっているかの判断が難しい。発がん性の閾値の有無を、Ames QSARを用いて予測するためには、PFAS化合物のAmes実試験結果の集積が望まれる。そのため、令和8年度は、これらの結果を踏まえて、Ames試験の実施を計画する予定である。

一方、発がん性予測に関しては両ソフト間で結果にばらつきが確認され、特にCASE Ultraでは雄ラットにおいて陽性判定となる物質が多く見られた。マウスでは α , β -Unsaturated ester or thioester及びAlkylating agent、ラットではEpoxideを中心に陽性判定が確認され、両種間でアラート構造に特徴的な差異が示唆された。これらの特徴は、毒性傾向の理解に資する有用な知見となることが期待される。

③ 反復投与毒性試験（発がん性）の既知見の整理

既知見の情報収集整理を行った結果、発がん性試験は5物質でデータが得られ、4物質（N-EtFOSE、PFOA、PFOS、GenX（HFPO-DA））で発がん性が認められ、1物質（PFHxA）で発がん性が認められなかった。動物実験による結果と課題1の結果を比較すると、両者に結

果があったのは3物質のみであったが、課題1による発がん性の検出は実試験と合致していることが確認できた。また、28日以上反復投与試験の情報が得られた21物質について、肝臓が標的臓器であることが確認され、長期投与による肝発がん性の可能性は否定できないと考えられた。

④ PFAS ばく露情報の収集

国内外のPFASばく露情報を収集した結果、ばく露の可能性が高い物質を同定した。これにより、水道原水や浄水で検出され、懸念が高いとされるPFASを課題1の候補物質として提案することができた。ヒトの健康リスクを考慮した物質選定により、本研究班の意義を高める情報を提供することができたと考えられる。

⑤ 課題1の結果と *in silico* 解析の比較

課題1の物質選定については、OECD QSAR ToolboxによるCarcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISSの分類を参考に行ったが、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果及び「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果と必ずしも一致するものではなかった。例えば、ToolboxではPFOA類似物質(C6-C10カルボン酸)について、一貫して非遺伝毒性発がん性物質と分類していたが、本研究班の結果では、PFHxA(C6)が発がん性「陰性」、C7及びC8では非遺伝毒性発がん性「陽性」(C9及びC10は未実施)という結果になっている。前述の通りPFHxAではラット104週間試験で発がん性が認められていないことから、本研究班における肝発がん物質検出法の検出力が、ISSの分類よりも正確であったと考察できる。また、GenX(HFPO-DA)はISSの分類では発がん性のアラートはなかったが、「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」では陽性であり、ラット2年間発がん性試験で発がんが認められていることから、GenX(HFPO-DA)についても動物実験の実試験結果と「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」による結果が合致している。これらの結果から、「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」によるPFAS物質の非遺伝毒性発がん性の予測については、一定の精度があるように思われる。しかし、実試験情報が少ないため本考察は限定的ではある。

一方、ISS分類で遺伝毒性発がん性と分類された12物質については、そのうち3物質のみが「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陽性となった。また、ISS分類で発がん性のアラートがなかったにも関わらず「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陽性となったHFPO-TAについては、Toolbox上の異なるプロファイリングで発がん性又はDNA結合性を示唆するアラートが認められた。したがって、ISS分類との一致は見られなかったものの、異なるプロファイリングの結果を複合的に考察することによって、メカニズム的な根拠説明は可能となる。このことは、*in silico* ツールによる毒性予測は、どれか一つの結果のみで判断すべきではなく、複数のツールを複合的に用いて予測することが重要であることを示している。

また、GenX(HFPO-DA)、HFPO-DAF、HFPO-TA、2,5-BDFは構造が類似しているが、GenX(HFPO-DA)は

「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陰性であり、他の3物質と結果が異なっていた。LUMOエネルギー及び極性の簡易計算の結果、GenX(HFPO-DA)のLUMOエネルギーが他の3物質より高いことが確認され、LUMOエネルギーの低い、すなわち電子を受け入れやすい3物質のみが陽性となった可能性が示唆された。

これらの結果から、PFASの発がん性予測においては、QSAR上の単一アラートやISS分類のみでは十分ではなく、構造アラート、LUMOエネルギーなどの電子的性質、DNA反応性及び短期検出法の結果を総合的に評価することが重要であると考えられた。特に、同じ構造類似体であっても、電子的性質や反応性の違いにより、肝発がん性に関わる応答が異なる可能性が示唆された。

E. 結論

本年度は、10種類のPFASを対象に遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を用いた検討を行い、4物質が発がん性肝発がん物質である可能性が示唆された。令和6年度までの結果と合わせると、これまでに検討した29物質中7物質が陽性を示し、PFASの一部に遺伝毒性肝発がん性を有する可能性が示された。

また、7種類のPFASを対象に非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いた検討を行い、4物質が非遺伝毒性肝発がん物質である可能性が示唆された。令和6年度までの結果と合わせると、これまでに検討した13物質中6物質が陽性を示し、これらの陽性物質ではPPAR α 活性化を中心とする非遺伝毒性肝発がん機序の関与が示唆された。

さらに、19種類のPFASを投与したラット肝臓DNAのアダクトーム解析を行った結果から、DNAアダクトーム解析はPFASの発がん性評価に有用である可能性が示唆された。

in silico 評価系の検討では、480物質のPFASを対象としてDerek Nexus及びCASE Ultraを用いたAmes変異原性及び発がん性QSAR解析を行い、Ames変異原性及び発がん性に関わる複数の構造アラートを整理した。また、化審法分類、既存の発がん性試験及び反復投与毒性試験、国内外のばく露情報を整理し、課題1及び課題2で優先的に検討すべき候補物質の選定に資する情報を得た。

一方で、肝発がん物質短期検出法による予測結果、Ames試験の結果及びQSARによる予測結果の間には相違が認められる物質が確認された。特に、Ames QSAR解析では未知PFASに対するフォールスネガティブが認められ、PFAS化合物のAmes実試験情報の蓄積が必要であると考えられた。また、ISS分類と短期肝発がん物質検出法の結果は必ずしも一致しなかったが、他のQSARプロファイリングを組み合わせることで、結果の不一致を機序的に説明できる可能性が示された。

今後は、単一のQSAR分類に依存するのではなく、複数の*in silico* 解析、短期肝発がん物質検出法、Ames試験、DNA付加体解析、既存の発がん性試験情報及びラット肝中期発がん性試験等の結果を統合し、重み付けを行った上で、PFASの発がん性評価スキームとして整理していく必要がある。

なお、本研究で用いた遺伝毒性肝発がん物質超短期

検出法及び非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法は、現時点では国際的に標準化された試験法ではないものの、OECD テストガイドライン化を目指して開発・検討を進めている。

以上より、本研究により、PFAS の急性毒性、遺伝毒性・非遺伝毒性肝発がん性、DNA 付加体形成及び QSAR 予測との関連性に関する有用な知見が得られた。これらの成果は、有機フッ素化合物の発がん性を評価する試験スキームの構築に資するものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Vachiraarunwong A, Fujioka M, Alexander DB, Suzuki S, Guo R, Qiu G, Kawamura Y, Shibano K, Noura I, Praseatsook K, Akane H, Takasu S, Tsuda H, Ogawa K, Wanibuchi H, Gi M. Developing a novel in vitro toxicity assay for predicting inhalation toxicity in rats. *Toxicol Lett.* 2026; 415: 111803.
- Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander DB, Alexander WT, Ogawa K, Gi M, Naiki-Ito A, Abdallah S, Tsuda H. Use of the TIPS Technique as a Possible Method of Acute Inhalation Toxicity Assessment. *J Appl Toxicol.* 2026; 46: 1232-1245.
- Maeda-Tateishi T, Nagata Y, Imanishi Y, Hirakawa T, Tan SS, Emoto M, Gi M. Evaluation of tumor clonality with chemical carcinogenesis in a mouse model of visualized X chromosome inactivation. *Journal of toxicologic pathology.* 2026; 39: 31-38.
- Murata Y, Akagi J, Doi Y, Iso T, Umamo T, Masumura K, Matsumoto M, Toyoda T, Ogawa K. Evaluation of 13-week repeated-dose oral toxicity of zirconium(IV) butoxide in Crl:CD(SD) rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2026;164:105968.
- Ishigamori R, Ohno A, Fukuhara K, Hasegawa S, Totsuka Y. Genotoxicity Assessment of Mesoporous Silica and Graphene Oxide in GDL1 Cells, *Genes & Environ.*, 2026; 48: 2.
- Yoshida K, Umamo T, Yamada T, Matsumoto M. A preliminary evaluation of the applicability of the in vitro to in vivo extrapolation approach to quantitative risk assessment. *J Toxicol Sci.* 2026;51(1): 7-18.
- Hirose N, Umamo T, Takano M, Iso T, Wakayama M, Masumura K, Inoue K, Matsumoto M. Determining repeated dose toxicity and reproductive/developmental toxicity of cis-3-hexenyl salicylate and comparing salicylate-induced toxicity. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2026;13(2): 59-75.
- Turner MC, Godderis L, Guenel P, Hopf N, Quintanilla-Vega B, Soares-Lima SC, Chaiklieng S, Da Silva J, Fustinoni S, Gi M, Heck JE, Huaux F, Johanson G, Kirkeleit J, Kirsanov K, Richiardi L, Teixeira JP, Terron A, Topinka J, White MC, Benbrahim-Tallaa L, Facchin C, Kunzmann A, Madia F, Pasqual E, Wedekind R, Deng X, Suonio E, Viegas S, Barry A, Dolatkhan R, Dongoran RA, Gonzalez-Gil EM, Onyije FM, Mattock H, de Conti A, Schubauer-Berigan MK. Carcinogenicity of automotive gasoline and some oxygenated gasoline additives. *Lancet Oncol.* 2025; 26: 548-549.
- Suzuki S, Gi M, Yanagiba Y, Yoneda N, Uehara S, Yokota Y, Noura I, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Kakehashi A, Koda S, Suemizu H, Wanibuchi H. Metabolism and effects of acetoaceto-o-toluidine in the urinary bladder of humanized-liver mice. *Journal of toxicologic pathology.* 2025; 38: 59-67.
- Praseatsook K, Vachiraarunwong A, Taya S, Setthaya P, Sato K, Wanibuchi H, Wongpoomchai R, Dejkriengkraikul P, Gi M, Yodkeree S. Anticancer and Antioxidant Effects of Bioactive Peptides from Black Soldier Fly Larvae (*Hermetia illucens*). *Nutrients.* 2025; 17: 645.
- Praseatsook K, Vachiraarunwong A, Sato K, Dissook S, Wanibuchi H, Taya S, Wongpoomchai R, Dejkriengkraikul P, Gi M, Yodkeree S. Chemopreventive Effects of Bioactive Peptides Derived from Black Soldier Fly Larvae Protein Hydrolysates in a Rat Model of Early-Stage Colorectal Carcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 2025; 26: 5955.
- Noura I, Suzuki S, Gi M, Fujioka M, Matsue T, Kakehashi A, Wanibuchi H. Comparative analysis of the toxic effects on the mouse lung of 4 weeks exposure to the heated tobacco product Ploom TECH+ and 3R4F reference cigarettes. *Journal of toxicologic pathology.* 2025; 38: 147-154.
- Nakano M, Gi M, Toyooka T, Suzuki S, Wanibuchi H, Takebayashi T. Occupational health topics series on the effects of chemicals: epidemiological and toxicological risk assessments of ortho-toluidine for bladder cancer. *J Occup Health.* 2025; 67: uiaf005.
- Kakehashi A, Suzuki S, Nishidoi Y, Hagihara A, Ikenaga H, Shiota M, Qiu G, Noura I, Kuwae Y, Vachiraarunwong A, Fujioka M, Gi M, Kawada N, Wanibuchi H. The Impact of Peroxiredoxin 3 on Molecular Testing, Diagnosis, and Prognosis in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2025; 17: 2212.
- Guo R, Gi M, Kiyono T, Vachiraarunwong A, Suzuki S, Fujioka M, Qiu G, Praseatsook K,

- Kawamura Y, Kakehashi A, Noura I, Xie X, Wanibuchi H. Construction of a Novel 3D Urinary Bladder Mucosa Model and Its Application in Toxicity Assessment of Arsenicals. *Toxics*. 2025; 13: 828.
16. Gi M, Suzuki S, Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander WT, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Guo R, Qiu G, Noura I, Kakehashi A, Xie XL, Tsuruoka S, Hirose A, Naiki-Ito A, Tsuda H, Wanibuchi H. Comparative Gene Expression Analysis of Malignant Mesothelioma and Lung Adenocarcinomas Induced by Multi-Walled Carbon Nanotube-7 and Double-Walled Carbon Nanotubes in Rats: Distinct Molecular Signatures and Canonical Pathways. *Nanomaterials (Basel)*. 2025; 15: 1806.
 17. Fujioka M, Suzuki S, Gi M, Noura I, Vachiraarunwong A, Kakehashi A, Wanibuchi H. Nicotine promotes the development of invasive bladder carcinoma in rats. *Journal of toxicologic pathology*. 2025; 38: 161-165.
 18. Ahmed OHM, Saleh DM, Alexander WT, Takase H, Taquahashi Y, Hojo M, Maeno A, Fukamachi K, Gi M, Hirose A, Tsuruoka S, Takahashi S, Tsuda H, Naiki-Ito A. Comparative Carcinogenicity of Double-Walled Carbon Nanotubes of Different Lengths Administered by Intratracheal Installation into Rat Lungs. *Nanomaterials (Basel)*. 2025; 15: 1402.
 19. Matsumoto M, Natsume M, Iso T, Umano T, Murata Y, Masumura K, Horibata K, Sugiyama K. Increased mutagenicity in the liver of MutaMouse females following oral treatment with commercial-grade toluene diisocyanate. *Genes Environ*. 2025;47: 12.
 20. Iso T, Umano T, Sugiyama K, Masumura K, Matsumoto M. Verification of health-based guidance values for carbendazim. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2025;162: 105839.
 21. Yamamoto S, Yoshida K, Matsumoto M, Yamada T. Construction and evaluation of an open-source database for inhalation-based physiologically based kinetic modeling of selected categories for industrial chemicals. *J Toxicol Sci*. 2025;50: 57-68.
 22. Wakayama M, Umano T, Iso T, Hirose N, Murata Y, Matsumoto M. Summary information of the human health hazard assessment of existing chemicals substances (XI). *Bull. Natl. Inst. Health Sci*. 2025;143:34-40
 23. 松本真理子、重田善之、広瀬望、村田康允、磯貴子、馬野高昭. 毒劇物指定のための有害性情報の収集・評価. *Bull. Natl. Inst. Health Sci*. 2025;143: 41-48
 24. Betsuyaku Y, Motohashi M, Sassa ., Takamura-Enya T, Totsuka Y. Analysis of Novel DNA Adducts Derived from Acetaldehyde, *Biomolecules*. 2025;15(6): 878.
- ## 2. 学会発表
- 1 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、Arpamas Vachiraarunwong、梯アンナ、鰐渕英機. 芳香族アミンによる職業性膀胱がん. 仙台、第114回日本病理学会総会、2025年4月17-19日
 - 2 鈴木周五. 病理医としてのアドバンテージを体感しよう ―海外における様々な病理医活動の紹介―. 仙台、第114回日本病理学会総会、2025年4月17-19日
 - 3 Vachiraarunwong Arpamas、魏民、藤岡正喜、鈴木周五、邱桂ギョク、郭潤傑、野浦郁恵、梯アンナ、PRASEATSOOK Kwanchanok、鰐渕英機. ラットの急性吸入毒性を予測する新規 in vitro毒性試験系の開発. 宜野湾市、第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月2-4日
 - 4 梯アンナ、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五. MAFLD/MASH 肝発がんマーカーや分子機序への最近の洞察. 九十九里、第38回発癌病理研究会、2025年8月20-22日
 - 5 鈴木周五. 病理学研究者の視点・観点. 茅野、2025年度若手支援技術講習会、2025年9月3-5日
 - 6 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、梯アンナ、鰐渕英機. 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸のマウス経胎盤ばく露による肝発がん機序の検討. 茅野、2025年度若手支援技術講習会、2025年9月3-5日
 - 7 梯アンナ、西土井悠作、邱桂鈺、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五. ヒト浸潤性膵管癌における新規バイオマーカーとしてPRDX3の検討及び発がん機序解明. 名古屋、がん予防学術大会2025名古屋、2025年9月12-13日
 - 8 Arpamas Vachiraarunwong, Kwanchanok Praseatsook, Rawiwan Wongpoomcha, Shugo Suzuki, Anna Kakehashi, Masaki Fujioka, Hideki Wanibuchi, Supachai Yodkeree, Min Gi. Chemopreventive Potential of Bioactive Peptides Derived from Black Soldier Fly Larvae. 名古屋、がん予防学術大会2025名古屋、2025年9月12-13日
 - 9 楠由希奈、神谷知憲、越前佳奈恵、鈴木周五、野中允幾、牟田優、笠島裕明、西山毅、大島正伸、前田清、大谷直子. 空間トランスクリプトーム解析を用いた潰瘍性大腸炎関連癌マウスモデルの発癌過程における微小環境相互作用の解明. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 - 10 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、Vachiraarunwong Arpamas、郭潤傑、河村百合菜、大石裕司、梯アンナ、鰐渕英機. ジメチルアルシン酸 (DMA) の経胎盤ばく露によるF1マウスにおける発がん性の検討. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 - 11 郭潤傑、Vachiraarunwong Arpamas、鈴木周五、藤岡正喜、Qiu Guiyu、河村百合菜、梯アンナ、鰐渕英機、魏民. DMH投与ラットにおける大腸発がん初

- 期の遺伝子発現変動. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
- 12 邱桂ギョク、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、Vachiraarunwong Arpamas、郭潤傑、野浦郁恵、河村百合菜、鰐淵英機. カーボンナノチューブ誘発ラット肺がんにおける物性の違いを踏まえた遺伝子発現変化の比較. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 - 13 Vachiraarunwong Arpamas、鈴木周五、藤岡正喜、郭潤傑、Qiu Guiyu、野浦郁恵、Kawamura Yurina、梯アンナ、鰐淵英機、魏民. Structure-Dependent Hepatotoxicity and Carcinogenic Potential of PFASs in Immortalized Human Liver Cells. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 - 14 梯アンナ、西土井悠作、野浦郁恵、邱桂ギョク、Vachiraarunwong Arpamas、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機、鈴木周五. ヒト浸潤性膵管癌における新規診断及び予後マーカーとしてPeroxiredoxin 3の解析. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 - 15 野浦郁恵、鈴木周五、井上健、梯アンナ、鰐淵英機. 肺大細胞神経内分泌癌におけるbrain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1)の役割. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 - 16 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 動物モデルを用いた職業性膀胱がんの研究について. 大阪、日本産業衛生学会第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
 - 17 Arpamas Vachiraarunwong, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Runjie Guo, Guiyu Qiu, Ikue Noura, Kawamura Yurina, Anna Kakehashi, Hideki Wanibuchi, Min Gi. Comparative hepatotoxicity of carboxylate and sulfonate per- and polyfluoroalkyl substances in immortalized human hepatocytes. 大阪、日本産業衛生学会第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
 - 18 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、Vachiraarunwong Arpamas、野浦郁恵、邱桂鈺、河村百合菜、大石裕司、山口貴嗣、鰐淵英機. 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による次世代雄性マウスにおける肝がん機序の検討. 大阪、第30回ヒ素シンポジウム、2025年12月6-7日
 - 19 Arpamas Vachiraarunwong, Masaki Fujioka, Shugo Suzuki, Runjie Guo, Guiyu Qiu, Yurina Kawamura, Ikue Noura, Anna Kakehashi, Min Gi, Hideki Wanibuchi. Comparative evaluation of responses to inorganic arsenicals and their metabolites in immortalized human bladder epithelial cells. 大阪、第30回ヒ素シンポジウム、2025年12月6-7日
 - 20 松本真理子. シンポジウム「リスク評価におけるベンチマークドース法の最新動向と課題」(ベイズ論的アプローチを用いたベンチマークドース法のリスク評価適用への課題: 二値データの解析結果. 沖縄、第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月4日
 - 21 広瀬望、馬野高昭、村田康允、磯貴子、若山美智子、松本真理子. 有機シアン化合物に対する毒劇物包括指定の見直しに向けた調査. 沖縄、第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月4日
 - 22 磯貴子、馬野高昭、村田康允、広瀬望、若山美智子、杉山圭一、増村健一、松本真理子. カルベンダジムの小核形成の用量反応評価からの指標値の導出. 沖縄、第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月4日
 - 23 水田保子、赤木純一、畝山瑞穂、赤根弘敏、六鹿元雄、磯貴子、松本真理子、小川久美子、豊田武士. ラットを用いた4-(ベンジルオキシ)フェノールの13週間反復経口投与毒性試験. 滋賀、日本食品化学学会第31回総会・学術大会、2025年6月5日
 - 24 松本真理子、磯貴子、馬野高昭、大道友香、広瀬望、若山美智子、増村健一、堀端克良、杉山圭一. グリンジルメタクリレート経口投与による雄Muta Mouseにおけるin vivo変異原性の検討. 静岡、第54回環境変異原ゲノム学会、2025年11月23日
 - 25 Hirose A, Fukushima A, Hayashi T, Umano T, Hayashi T, Matsumoto M. Comparison of the impact of Bayesian priors on BMDL calculations for continuous data dependent on toxicity endpoints. Greece, EUROTOX 2025, 2025年9月16日
 - 26 小池遙己、小高和大、渋谷優空、関根航、茅野朋子、松本真理子、藤岡正喜、鈴木周五、魏民、戸塚ゆ加里. 有機フッ素化合物 (PFAS) の遺伝毒性評価. 愛知、第32回日本がん予防学会総会、2025年9月13日
 - 27 戸塚ゆ加里. 正常組織由来オルガノイドを用いた遺伝毒性評価法の開発. 沖縄、第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月2-4日
 - 28 小畑悠樹、上原正太郎、樋口裕一郎、戸塚ゆ加里、末水洋志. *In vitro*薬剤誘発性リン脂質症評価におけるHepaSH細胞の有用性. 沖縄第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月2-4日
 - 29 宮崎飛翔、石ヶ守里加子、長谷川晋也、藤岡正喜、加藤孝一、美谷島克宏、戸塚ゆ加里. マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規*in vitro*毒性試験法の開発. 千葉、第38回発癌病理研究会、2025年8月20-22日
 - 30 Yukari Totsuka, Momoko Nagai, Asmaa Elzawahari, Rikako Ishigamori, Shinya Hasegawa, Mamoru Kato. Elucidating the Relationship between Environmental Factors and Human Cancer Development Using Next Generation Sequencers. ニューヨーク、EMGS2025、2025年9月6-10日
 - 31 戸塚ゆ加里. 環境発がん因子の解明に向けた変異シグネチャーとDNA付加体の解析. 名古屋、第32回日本がん予防学会総会、2025年9月12, 13日
 - 32 小池遙己、小高和大、渋谷優空、関根航、茅野朋子、松本真理子、藤岡正喜、鈴木周五、魏民、戸塚ゆ加里. 有機フッ素化合物 (PFAS) の遺伝毒性評価. 名古屋、第32回日本がん予防学会総会、2025

年9月12, 13日

- 33 Yukari Totsuka, Comprehensive Insights into Environmental Carcinogenesis via DNA Adducts and Genome-wide Mutation Profiling. 金沢、第84回日本癌学会総会、2025年9月25-27日
- 34 石ヶ守里加子、大野彰子、戸塚ゆ加里。マウス肝臓由来オルガノイドを用いたアドバンスドマテリアルの遺伝毒性評価。金沢、第84回日本癌学会総会、2025年9月25-27日
- 35 長谷川晋也、吉田健一、垣内伸之、渡部光一、川口駿、小川誠司、戸塚ゆ加里。加熱タバコ製品の吸入曝露による遺伝毒性と変異スペクトラム。金沢、第84回日本癌学会総会、2025年9月25-27日
- 36 Yukari Totsuka. Decoding Environmental Carcinogenesis for Cancer Prevention: Insights from DNA Adduct and Mutation Profiling. ソウル、2025 Fall International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea, 2025年10月22-24日
- 37 戸塚ゆ加里。環境要因によるDNA付加体とゲノム変異パターンを指標とした発がん要因の探索とメカニズムの解明。大阪、第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
- 38 戸塚ゆ加里。Screening for genotoxic compounds and study of carcinogenic mechanisms using next-generation sequencing (NGS) and adductome analysis. 静岡、第54回日本環境変異原ゲノム学会、2025年11月22-23日
- 39 宮崎飛翔、石ヶ守里加子、長谷川晋也、藤岡正喜、加藤孝一、美谷島克宏、戸塚ゆ加里。マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規遺伝毒性試験法の開発。静岡、第54回日本環境変異原ゲノム学会、2025年11月22-23日
- 40 石ヶ守里加子、大野彰子、戸塚ゆ加里。マウス肝臓オルガノイドを用いたアドバンスドマテリアルの包括的毒性評価。静岡、第54回日本環境変異原ゲノム学会、2025年11月22-23日
- 41 長谷川晋也、石ヶ守里加子、鈴木周五、大野麻理奈、吉田健一、垣内伸之、渡部光一、川口駿、小川誠司、戸塚ゆ加里。ヒト胎児腎細胞株を用いたError-corrected NGS による化学物質の変異シグネチャー解析。静岡、第54回日本環境変異原ゲノム学会、2025年11月22-23日
- 42 戸塚ゆ加里。オルガノイド技術を用いた環境化学物質影響評価。東京、日本学術会議主催学術フォーラム、2025年12月18日
- 43 Guiyu Qiu、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、山口貴嗣、鰐淵英機。Developmental exposure to diphenylarsinic acid selectively alters gene expression in the hippocampus of SD rat offspring. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
- 44 野浦郁恵、鈴木周五、魏民、藤岡正喜、松江泰佑、梯アンナ、鰐淵英機。加熱タバコ製品Ploom TECH+と3R4F標準タバコに4週間曝露したマウスの肺に対する毒性影響の比較分析。名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
- 45 河村百合菜、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、鈴木周五、邱桂ギョク、郭潤傑、野浦郁恵、梯アンナ、山口貴嗣、鰐淵英機、魏民。ヒト肺腺がん由来細胞株A549を用いたニュートラルレッドアッセイによる化学物質吸入毒性のin vitro 代替評価法の開発。名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
- 46 梯アンナ、西土井悠作、野浦郁恵、邱桂ギョク、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機、鈴木周五。膵管癌における新規診断及び予後マーカーとしてPeroxiredoxin 3の検討。名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
- 47 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、ワシラアルンウオンアルパマス、野浦郁恵、邱桂ギョク、河村百合菜、大石裕司、山口貴嗣、梯アンナ、鰐淵英機。有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による雄性仔CD-1マウスにおける肝発がん機序にはDNAメチル化異常が関与する。名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
- 48 郭潤傑、Arpamas Vachiraarunwong、鈴木周五、藤岡正喜、Guiyu Qiu、河村百合菜、潘軍成、梯アンナ、鰐淵英機、魏民。Oncomodulin as an early marker in rat models of urinary bladder carcinogenesis. 大津、2025年度文部科学省学術変革領域研究学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会、2026年2月19-20日
- 49 Min Gi, Arpamas Vachiraarunwong, Masaki Fujioka, Yurina Kawamura, Anna Kakehashi, Hideki Wanibuchi, Shugo Suzuki. A novel in vitro toxicology assay for predicting inhalation toxicity in rats. Society of Toxicology 2026 Annual Meeting and ToxExpo, San Diego, U.S.A., Mar. 22-25, 2026
- 50 Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Guiyu Qiu, Arpamas Vachiraarunwong, Anna Kakehashi, and Min Gi. Evaluation of the Hepatotoxic Effects of Various PFAS in a Short-Term Rat Study. Society of Toxicology 2026 Annual Meeting and ToxExpo, San Diego, U.S.A., Mar. 22-25, 2026
- 51 Matsumoto M, Yoshida K, Umami T, Iso T, Omichi Y, Hirose N, Wakayama M, Yamada T, Masumura K. Exploring the potential of in vitro to in vivo extrapolation for uterotrophic effects in quantitative human health risk assessment. USA, SOT2025, 2026年3月23日
- 52 大道友香、若山美智子、磯貴子、馬野高昭、広瀬望、松本真理子。安全性評価スキームを用いた水道用資機材原料であるプロピレングリコールモノメチルエーテルの毒性評価値の導出。大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27日
- 53 戸塚ゆ加里。ヒトへの外挿性を考慮した新規 in vivo 代替型遺伝毒性評価法の開発。大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日

- 54 小畑悠樹、上原正太郎、樋口裕一郎、戸塚ゆ加里、末水 洋志. ヒト肝キメラマウスにおけるメトトレキサートの代謝および腎毒性. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日
- 55 宮崎飛翔、石ヶ守里加子、長谷川晋也、藤岡正喜、吉田健一、大野麻理奈、小川誠司、垣内伸之、川口駿、渡部光一、中馬新一郎、加藤孝一、美谷島克宏、樋口裕一郎、上原 太郎、戸塚ゆ加里. マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規 *in vitro* 遺伝毒性試験法の開発. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日
- 56 長谷川晋也、石ヶ守里加子、高橋賢吾、遠藤瑞葵、戸塚ゆ加里. ヒト胎児腎細胞株を用いたDNA損傷を指標とした化学物質の変異原性の評価. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日
- 57 今井正彦、小川心音、川西なつき、中山瑞穂、大島正伸、戸塚ゆ加里. 大腸がんモデルオルガノイドを用いた化学物質のプロモーション活性評価法の構築. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 令和 7 年度に遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法で検討した PFAS

CAS RN	略称	被験物質名
920-66-1	HFIP	1, 1, 1, 3, 3, 3-Hexafluoro-2-ol
6226-25-1	TFOLTf*	2, 2, 2-Trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate
19932-26-4	TFPOM	3-[(2, 2, 3, 3-Tetrafluoropropoxy)methyl]oxirane
375-95-1	PFNA	Heptadecafluorononanoic acid (Perfluorononanoic acid)
335-76-2	PFDA	Perfluorodecanoic Acid
2062-98-8	HFPO-DAF	Perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoyl) fluoride
1623-05-8	PFPOE*	Perfluoropropoxyethylene
13252-14-7	HFPO-TA	Perfluoro-2, 5-dimethyl-3, 6-dioxanonoic acid
1765-92-0	HFB-epoxide	2-(2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-Heptafluorobutyl)oxirane
30334-69-1	FBSA	1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-Nonafluorobutane-1-sulfonamide

* Ames試験陽性

表 2. 令和 7 年度に検討した各 PFAS の急性経口毒性（遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法）

略称	LD50 (mg/kg)	判定に用いた投与量 (mg/kg)	Oral GHS classification (本研究で得られた結果)
HFIP	Unknown	300	(4)
TFOLTf	Unknown	2000	(5)
TFPOM	Unknown	300	(4)
PFNA	Unknown	500	(4)
PFDA	57 mg/kg	20	3
HFPO-DAF	Unknown	300	(4)
PFPOE	Unknown	2000	(5)
HFPO-TA	Unknown	300	(4)
HFB-epoxide	Unknown	300	(4)
FBSA	Unknown	1000	(4)

表 3. 令和 7 年度に検討した各 PFAS の遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法による判定結果

略称	Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS	判定に用いた投与量 (mg/kg)	遺伝毒性肝発がん物質検出法
HFIP	No alert found	300	陰性
TFOLTf *	遺伝毒性発がん性	2000	陰性
TFPOM	遺伝毒性発がん性	300	陰性
PFNA	非遺伝毒性発がん性	500	陽性
PFDA	非遺伝毒性発がん性	20	陰性
HFPO-DAF	遺伝毒性発がん性	300	陽性
PFPOE *	非遺伝毒性発がん性	2000	陽性
HFPO-TA	No alert found	300	陽性
HFB-epoxide	遺伝毒性発がん性	300	陰性
FBSA	No alert found	1000	陰性

* Ames 試験陽性

表 4. 確認試験（用量反応性の検討）

	投与量 (mg/kg)	遺伝毒性肝発がん物質検出法での判定結果
PFOA	330	陽性
(R6) *	110	陰性
	35	陰性
DFEMS	300	陽性
(R6) *	100	陽性
	30	陰性
2, 5-BDF	300	陽性
(R7) *	100	陰性
	30	陰性
PFNA	500	陽性
(R7) *	170	陽性
	60	陰性
HFPO-DAF	300	陽性
(R7) *	100	陰性
	30	陰性
PFPOE	2000	陽性
(R7) *	670	陰性
	220	陰性
HFPO-TA	300, 100, 30	検討予定

*確認試験の実施年度

表 5. ISS分類別にみた遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法の結果

ISS 分類	物質数	本検出法陽性	本検出法陰性	陽性物質
遺伝毒性発がん性	12	3	9	DFEMS, 2, 5-BDF, HFPO-DAF
非遺伝毒性発がん性	6	3	3	PFOA, PFNA, PFPOE
アラートなし又は PFAS ではない	11	1	10	HFPO-TA
合計	29	7	22	

表 6. 体重及び肝重量、摂餌・飲水量（非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法）

Treatment	No. of rat	Body weight (g)	Liver		Food consumption	Water consumption
			Absolute (g)	Relative (%)		
Control	4	424.7 ± 6.3	16.2 ± 0.7	3.8 ± 0.1	24.1 ± 4.4	37.9 ± 6.3
PFMP	5	417.0 ± 33.6	16.8 ± 1.9	4.0 ± 0.2	24.5 ± 1.1	40.8 ± 4.2
PFHpA	4	410.2 ± 33.4	15.4 ± 1.6	3.8 ± 0.2	23.7 ± 2.6	38.3 ± 4.5
4-CBTF	4	405.6 ± 15.7	16.0 ± 0.6	3.9 ± 0.2	23.4 ± 3.4	34.4 ± 4.3
PFBS	5	424.0 ± 23.1	16.8 ± 1.5	4.0 ± 0.2	24.3 ± 4.6	40.1 ± 8.0
HFBC	6	419.3 ± 23.5	18.5 ± 2.1	4.4 ± 0.4**	25.7 ± 2.2	38.7 ± 2.9
PFPMs	3	407.3 ± 35.7	17.5 ± 3.3	4.3 ± 0.4	24.6 ± 2.5	38.5 ± 4.2
PFPO	6	421.5 ± 22.7	15.9 ± 1.4	3.8 ± 0.2	25.6 ± 1.2	37.7 ± 2.2

**: P < 0.01 vs Control

表 7. 非遺伝毒性肝発がん物質検出モデルの結果

物質	基盤モデル	機序別統合モデル		
		細胞障害	酵素誘導	PPARα
PFMP	—	—	—	—
PFHpA	—	—	—	+
4-CBTF	—	—	—	—
PFBS	—	—	—	—
HFBC	—	—	+	+
PFPMs	—	—	—	+
PFPO	—	—	—	+

表 8. Ames QSAR の解析結果(表 8-1)及び発がん性の解析結果 (表 8-2、表 8-3)

表 8-1 Ames変異原性解析結果

ツール \ 結果	陽性	陰性	判定不能	計
Derek	45	435	13	480
CASE Ultra	43	424		480

表 8-2 Derek発がん性解析結果

陽性	陰性	計
55	425	480

表 8-3 CASE Ultra発がん性解析結果

動物種	雌雄	陽性	陰性	判定不可	計
マウス	♀	36	305	139	480
	♂	46	292	142	480
ラット	♀	12	308	160	480
	♂	283	136	61	480

表 9. Ames試験における予測結果

表 9-1. Ames試験におけるDerek予測結果の数

Derek \ Ames試験	陽性	陰性	計
陽性	3	15	18
陰性	6	57	65

表 9-2. Ames試験におけるCASE Ultra予測結果の数

CASE Ultra \ Ames試験	陽性	陰性	測定不可	計
陽性	12	5	1	18
陰性	2	61	2	65

表 10. 両ソフトで Ames 変異原性陽性と判定された物質の遺伝毒性試験結果 (20 物質)

アラート構造	物質数	Ames 実試験数	Ames 陽性数
Acid halide	3	0	0
Alkyl halide	7	1	1
Epoxide	5	0	0
Glycidyl (2,3-epoxy propyl) ether, amine, ester or amide	1	0	0
Halogenated alkene	3	3	1
Polyhalogenated methane	1	1	1

表 11. 両ソフトで発がん性陽性と判定された物質遺伝毒性試験結果
マウス (29 物質)

アラート構造	物質数	Ames 試験数	陽性数
Alkylating agent	10	1	1
alpha, beta-Unsaturated ester or thioester	17	3	1
Halogenated alkene	2	2	0

ラット (7 物質)

アラート構造	物質数	Ames 試験数
Alkylating agent	1	0
Epoxide	5	0
Glycidyl ether, amine, ester or amide	1	0

表 12. 令和 6 年度及び令和 7 年度に検討した各 PFAS 29 物質における遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法および非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法による判定結果

検討 物質 番号	CAS RN	略称 (本研究)	ISS 分類	遺伝毒性 肝発がん物質検出法		非遺伝毒性 肝発がん物質検出法	
				判定に用いた 投与量 (mg/kg)	判定結果	判定に用いた 投与量 (mg/kg)	判定結果
#1*		MC (Vehicle)					
#2	335-67-1	PFOA	非遺伝毒性発がん性	330	陽性	10	陽性
#3	13252-13-6	GenX (HFPO-DA)	No alert found	580	陰性	100	陽性
#4	375-16-6	HFBC	遺伝毒性発がん性	300	陰性	15	陽性
#5	38565-52-5	PFHEP	遺伝毒性発がん性	2000	陰性	300	陰性
#6	6401-00-9	PFPMS	遺伝毒性発がん性	2000	陰性	100	陽性
#7	678-77-3	HxFGC	遺伝毒性発がん性	300	陰性	100	陰性
#8	74427-22-8	DFEMS	遺伝毒性発がん性	300	陽性	100	陰性
#9	1735-87-1	2, 2-BPF	遺伝毒性発がん性	300	陰性	-	-
#10	52447-22-0	PFHC	遺伝毒性発がん性	300	陰性	-	-
#11	2641-34-1	2, 5-BDF	遺伝毒性発がん性	300	陽性	-	-
#12	355-04-4	PFMP	No alert found	2000	陰性	100	陰性
#13	375-22-4	PFBA	No alert found	300	陰性	-	-
#14	2706-90-3	PFPeA	No alert found	300	陰性	-	-
#15	307-24-4	PFHxA	非遺伝毒性発がん性	300	陰性	50	陰性
#16	375-85-9	PFHpA	非遺伝毒性発がん性	300	陰性	15	陽性
#17	98-56-6	4-CBTF	No alert found PFAS ではない	2000	陰性	100	陰性
#18	375-73-5	PFBS	No alert found	140	陰性	20	陰性
#19	2795-39-3	PFOS-K	No alert found	50	陰性	-	-
#20	920-66-1	HFIP	No alert found	300	陰性	-	-
#21	422-05-9	PFPo	No alert found	300	陰性	15	陽性
#22	6226-25-1	TFOLTf	遺伝毒性発がん性	2000	陰性	-	-
#23	19932-26-4	TFPOM	遺伝毒性発がん性	300	陰性	-	-
#24	375-95-1	PFNA	非遺伝毒性発がん性	500	陽性	-	-
#25	335-76-2	PFDA	非遺伝毒性発がん性	20	陰性	-	-
#26	2062-98-8	HFPO-DAF	遺伝毒性発がん性	300	陽性	-	-
#27	1623-05-8	PFPOE	非遺伝毒性発がん性	2000	陽性	-	-
#28	13252-14-7	HFPO-TA	No alert found	300	陽性	-	-
#29	1765-92-0	HFB-epoxide	遺伝毒性発がん性	300	陰性	-	-
#30	30334-69-1	FBSA (PFBSA)	No alert found	1000	陰性	-	-

-: 未実施; *MC (Vehicle) は対照群であり、29 物質には含めない

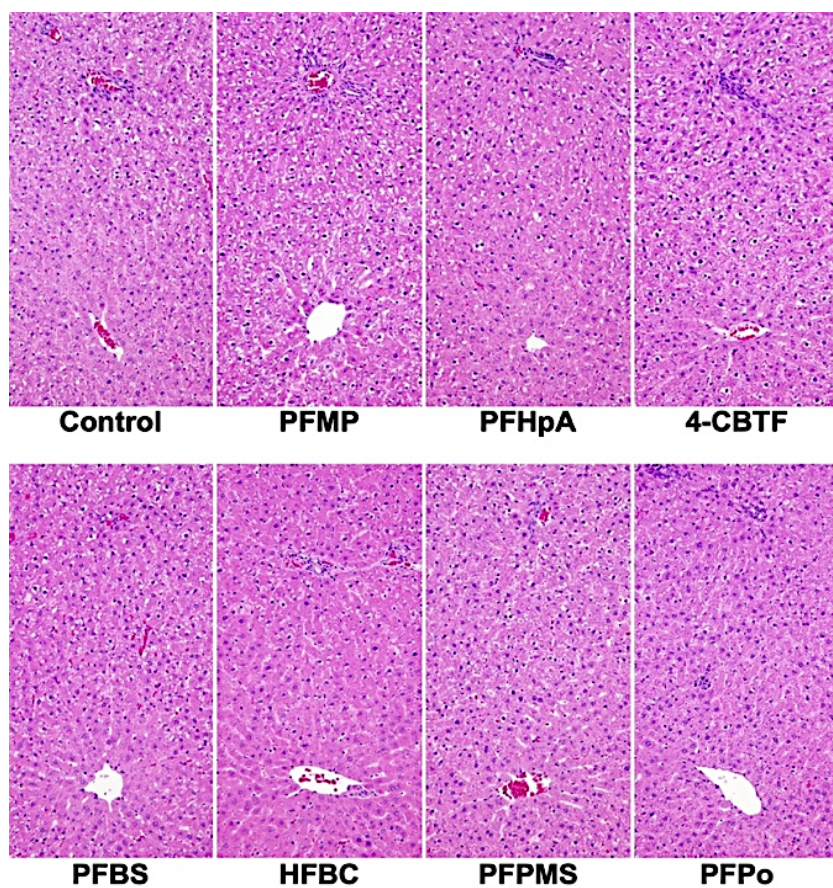


図 1. 各物質を投与したラット肝組織像（非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法）

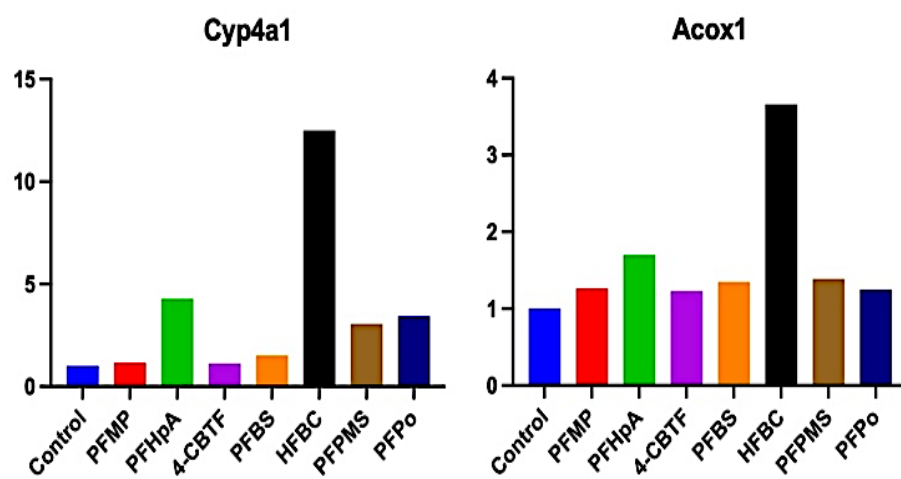


図 2. 各物質を投与した肝における遺伝子発現変化
(Microarray データより抽出)

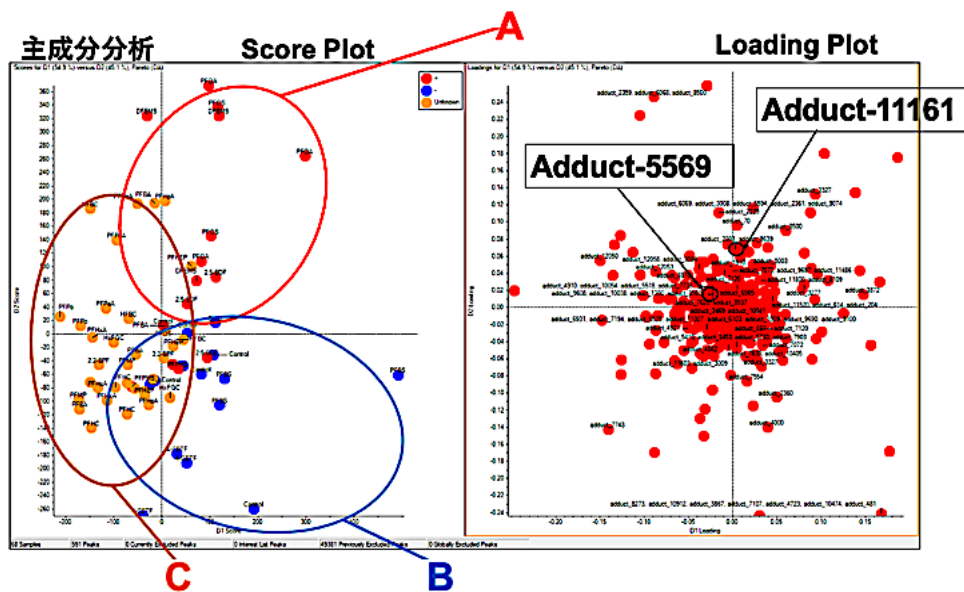
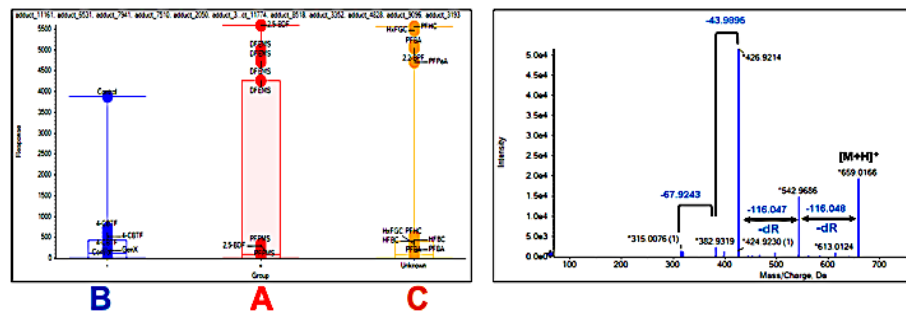


図 3. LC-HRAM アダクトームによる PCA-DA 解析

Adduct-11161



Adduct-5569

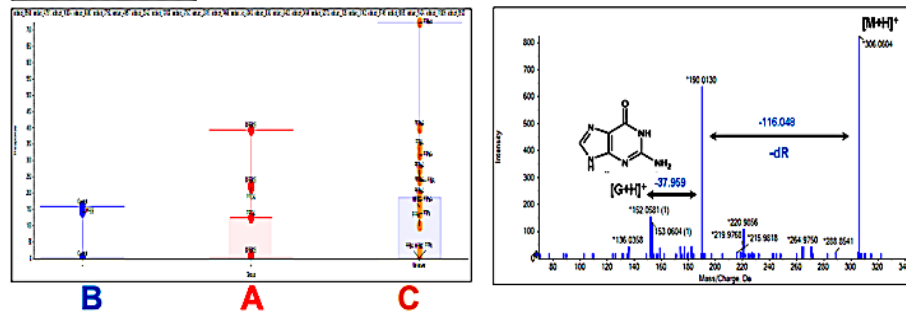
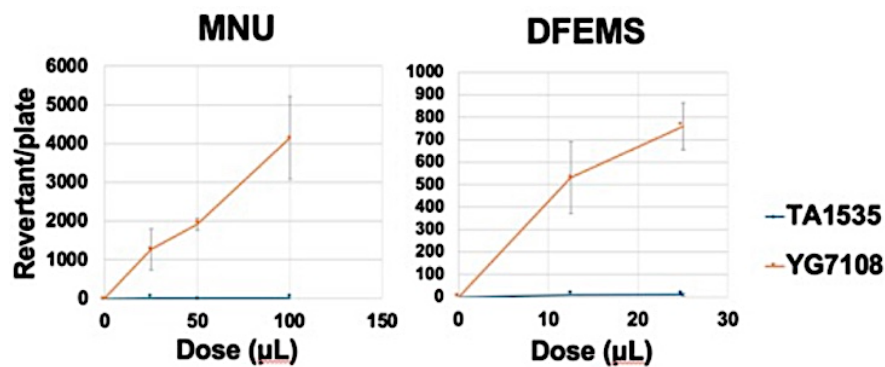


図 4. MS/MS フラグメント解析結果と各グループにおける存在量



1 mgあたりの復帰変異コロニー数

MNU : 81,184 DFEMS : 29.1

図 5. 代謝活性化系非存在下でのDFEMSの変異原性

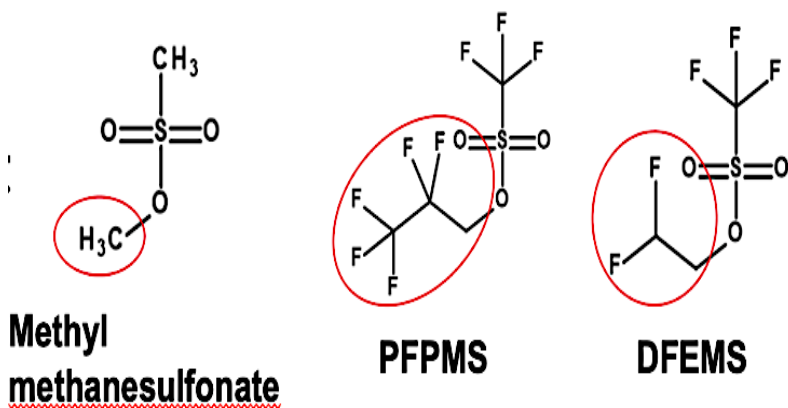


図 6. PFPMS と DFEMS の構造から予測される官能基

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究

分担研究項目：肝発がん物質短期検出スキームによる検討
遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法による検討

研究分担者 魏民 大阪公立大学大学院医学研究科環境リスク評価学 准教授

研究要旨

有機フッ素化合物（PFAS）は、環境中での難分解性、生体内蓄積性及び発がん性等の健康影響が懸念されている。一方、PFAS は 1 万種類以上存在するとされ、そのすべてについて長期発がん性試験を実施することは、時間、費用及び動物使用数の観点から現実的ではない。そのため、PFAS の発がん性を短期間で効率的に評価し、リスク管理上の優先順位付けに資する試験スキームの構築が求められている。本研究では、松本研究分担者による *in silico* 評価系の確立と検証に関する分担研究で得られた QSAR 解析、既存の遺伝毒性・発がん性情報、化審法分類及び国内外のばく露情報を踏まえて被験物質を選定し、遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を用いて PFAS の遺伝毒性肝発がん性を評価した。令和 7 年度は新たに 10 物質を対象として検討し、令和 6 年度に実施した 19 物質と合わせて、2 年間で合計 29 物質について評価を行った。その結果、29 物質中 7 物質（PFOA、DFEMS、2,5-BDF、PFNA、HFPO-DAF、PFPOE 及び HFPO-TA）が本検出法で陽性を示し、遺伝毒性肝発がん物質である可能性が示唆された。OECD QSAR Toolbox による Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS で遺伝毒性発がん性アラートを有する 12 物質のうち 3 物質が陽性を示した一方で、ISS 分類では非遺伝毒性発がん性とされた物質及びアラートなしとされた物質からも陽性が認められた。この結果は、PFAS の遺伝毒性肝発がん性関連応答を単一の QSAR 分類のみで十分に捉えることは難しい可能性を示しており、複数の *in silico* 解析、Ames 試験、DNA 付加体解析及び本検出法を組み合わせた総合的評価の重要性を示すものと考えられた。

A. 研究目的

有機フッ素化合物である PFAS（Per- and Polyfluoroalkyl substances：パー及びポリフルオロアルキル物質）は、撥水性、撥油性及び化学的安定性等の特性から幅広い用途で使用されてきた。一方で、環境中での難分解性及び生体内蓄積性が問題となっており、近年、国内複数地域の水道水及び水道原水から PFOS、PFOA 及びその他の PFAS が検出されるなど、ヒトへの健康影響が懸念されている。特に、PFOA は国際がん研究機関（IARC）により Group 1、PFOS は Group 2B に分類されており、PFAS の発がん性評価は重要な課題である。一方、PFAS は 1 万種類以上存在するとされ、そのすべてについて長期発がん性試験を実施することは、費用、時間及び動物実験数の観点から極めて困難である。従って、PFAS の発がん性を短期間かつ効率的に評価し、リスク管理上の優先順位付けに活用可能な試験スキームの構築が求められている。

我々はこれまで、既知発がん物質の多くが肝臓を標的臓器とすることに着目し、遺伝毒性肝発がん物質を 1 日単回投与により高精度に検出する「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」を開発してきた。本検出法は、感度 83%、特異度 97%、正答率 92%を示す検出法であり（Gi M et al., Arch Toxicol, 2024）、ラットに被験物質を単回投与し、24 時間後の肝臓における 10 マーカー遺伝子の発現変動をサポートベクターマシンに基づく予

測モデルに入力することで、遺伝毒性肝発がん物質を判定するものである。

本研究では、松本研究分担者による *in silico* 評価系の確立と検証に関する分担研究で得られた QSAR 解析、既存毒性情報及びばく露情報を踏まえて候補物質を選定し、PFAS の遺伝毒性肝発がん性について本検出法を用いて検討した。令和 7 年度は、新規 10 物質を対象に検討を行うとともに、令和 6 年度に検討した 19 物質の結果と合わせて、合計 29 物質について、QSAR 分類、既存遺伝毒性情報及び本検出法の結果との相関を整理することを目的とした。

B. 研究方法

1. 被験物質の選定

被験物質の選定にあたっては、松本研究分担者による *in silico* 評価系の確立と検証に関する分担研究で得られた情報を活用した。すなわち、約 480 物質からなる PFAS 候補母集団について、OECD QSAR Toolbox による Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS の分類、Derek Nexus 及び CASE Ultra を用いた Ames 変異原性・発がん性 QSAR 解析、既存の遺伝毒性・発がん性情報、化審法分類、ならびに国内外のばく露情報を総合的に整理し、課題 1 で検討すべき候補物質を抽出した。特に、① QSAR により遺伝毒性発がん性アラートを有すると予測された物質、② Ames 試

験陽性又はDNA反応性が示唆される構造を有する物質、③ PFOA、GenX 等の既知発がん性 PFAS 又はその構造類縁物質、④化審法分類及び国内外のばく露情報から検討優先度が高いと考えられる物質、⑤PFAS の構造活性相関を検討する上で有用と考えられる類縁物質を優先的に選定した。令和 7 年度は、令和 6 年度に検討した 19 物質に加え、新たに 10 物質を対象として遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法による評価を行った。本年度に検討した 10 物質の一覧を表 1 に示す。

2. 動物実験

6 週齢の雄性 SD ラットを用い、被験物質の単回強制胃内投与試験を行った。溶媒対照群として 0.5% methyl cellulose (MC) 投与群を設けた。LD50 が既知の物質については、既報の遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法に基づき、原則として LD50 の 1/3 量を投与した (Gi M et al., Arch Toxicol, 2024)。急性経口毒性情報が得られていない物質については、OECD TG 423 に準拠した急性経口毒性試験を行い、得られた最大耐量又は推定 LD50 に基づき投与量を設定した。具体的には、初回投与として TG 423 で定められた最大用量である 2000 mg/kg を 3 匹の動物に投与した。死亡例が 1 匹以下であった場合、新たに 2000 mg/kg を 3 匹に追加投与し、2 回目の投与でも死亡例が 1 匹以下であれば、LD50 は 2000 mg/kg 以上と判断し、投与量を 2000 mg/kg と設定した。一方、いずれかの投与で死亡例が 2 匹以上の場合、LD50 は 2000 mg/kg 以下と判断し、300 mg/kg で同様の手順を行った。さらに 300 mg/kg でも死亡例が 2 匹以上認められた場合には、50 mg/kg に減量し、同様の手順で最大耐量を決定した。

3. 肝臓サンプルの採取

被験物質投与 24 時間後に剖検を行った。肝臓を摘出し、外側左葉から RNA 抽出用サンプルを採取した。採取した組織は RNeasy lysis buffer 中で 4℃にて一晩保存した後、-80℃で長期保存した。また、凍結保存サンプルとして外側左葉の一部を液体窒素で凍結し、-80℃で保存した。このうち一部は DNA 付加体解析用として保管した。ホルマリン固定用サンプルとして、外側左葉、内側右葉及び右葉尾部から組織片を切り出し、10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。

4. 遺伝子発現解析及び判定

得られた肝臓サンプルを用いて、既報論文 (Gi M et al., Arch Toxicol, 2024) で報告した遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法により、遺伝毒性肝発がん性の判定を行った。本検出法は、ラット肝臓における 10 マーカー遺伝子の発現変動を用い、サポートベクターマシンによる数値的アルゴリズムを入力して、遺伝毒性肝発がん物質を「陽性」、その他の物質を「陰性」と判定するモデルである。肝臓からの total RNA 抽出には RNeasy mini kit (キアゲン) を用い、cDNA 合成には SuperScript IV VIL0 Master Mix (Thermo Fisher Scientific) を用いた。10 マーカー遺伝子の発現量はリアルタイム PCR (qPCR) により測定した。

5. 確認試験

初回評価において陽性と判定された物質の一部については、判定の再現性及び用量反応性を確認するため、高用量を初回評価で用いた投与量とし、公比 3 で除した中用量及び低用量を設定して確認試験を実施した。令和 6 年度には PFOA 及び DFEMS について確認試験を実施し、令和 7 年度には 2,5-BDF、PFNA、HFPO-DAF 及び PFPOE について確認試験を実施した。HFPO-TA については、今後、用量反応性を含めた追加確認が必要である。

(倫理面の配慮)

動物を用いた実験は大阪公立大学実験動物倫理委員会の承認を得た上で、関係法令を遵守して実施した。動物の飼育・処置に当たっては、動物愛護の精神に則るとともに倫理規定に十分配慮し、解剖時には麻酔下での安楽死を施すなど、苦痛軽減に努めた。

C. 研究結果

1. 急性経口毒性の検討

令和 7 年度に得られた各物質の LD50、判定に用いた投与量及び GHS 分類を表 2 に示す。LD50 が不明であった物質について、OECD TG 423 に準拠して急性経口毒性を評価した。その結果、令和 6 年度及び令和 7 年度を通じて、LD50 が不明であった 23 物質はいずれも GHS 区分 4 又は 5 に分類された。経口毒性の観点からは、毒物又は劇物に該当する物質は認められなかった。この結果に基づき、各物質について遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法に用いる投与量を設定した。

2. 遺伝毒性肝発がん性の評価

qPCR で取得した 10 マーカー遺伝子の発現データを遺伝毒性肝発がん物質検出モデルに入力し、陽性又は陰性の判定を行った。令和 7 年度に検討した各物質の ISS 分類、投与量及び本検出法による判定結果を表 3 に示す。10 物質のうち、PFNA、HFPO-DAF、PFPOE 及び HFPO-TA の 4 物質が陽性を示した。その他の 6 物質は陰性であった。令和 6 年度に検討した 19 物質の結果と合わせると、合計 29 物質中 7 物質、すなわち PFOA、DFEMS、2,5-BDF、PFNA、HFPO-DAF、PFPOE 及び HFPO-TA が陽性を示し、遺伝毒性肝発がん物質である可能性が示唆された。

3. 確認試験

前年度及び本年度の初回評価で陽性を示した物質のうち、2,5-BDF、PFNA、HFPO-DAF 及び PFPOE について確認試験を実施した (表 4)。2,5-BDF、HFPO-DAF 及び PFPOE は、中用量及び低用量では陰性であったが、高用量で陽性を示した。PFNA は中用量及び高用量で陽性を示し、用量依存的な反応が認められた。なお、前年度に実施した確認試験では、PFOA は低用量及び中用量では陰性であったが、高用量で陽性を示した。DFEMS は中用量及び高用量で陽性を示し、用量反応性が確認された (表 4)。以上より、確認試験を行った 6 物質については、本検出法による陽性判定の再現性が確認された。一方、HFPO-TA については、用量反応性については今後の追加検討が必要である。

4. QSAR 分類との相関

ISS 分類別にみた遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法の結果を表 5 に示す。ISS 分類で遺伝毒性発がん性アラートを有する 12 物質のうち、DFEMS、2,5-BDF 及び HFPO-DAF の 3 物質が本検出法で陽性を示した。一方、残り 9 物質は陰性であった。ISS 分類で非遺伝毒性発がん性に分類された 6 物質のうち、PFOA、PFNA 及び PFPOE の 3 物質が本検出法で陽性を示した。また、ISS 分類でアラートなしとされた物質のうち、HFPO-TA が陽性を示した。以上より、本検出法の陽性結果は ISS 分類と一部一致したものの、完全には一致しなかった。特に、ISS 分類でアラートなしとされた HFPO-TA が陽性を示したことは、Carcinogenicity alerts by ISS 単独では捉えきれない PFAS の肝発がん性関連応答が存在する可能性を示している。

D. 考察

本研究では、松本研究分担者による *in silico* 解析及び既存毒性・ばく露情報の整理に基づき、PFAS の候補物質を選定し、遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を用いて *in vivo* での評価を行った。2 年間で合計 29 物質を検討し、そのうち 7 物質が陽性を示したことから、PFAS の中には本検出法により遺伝毒性肝発がん物質である可能性が示される物質が存在することが明らかとなった。

ISS 分類で遺伝毒性発がん性アラートを有する 12 物質のうち、DFEMS、2,5-BDF 及び HFPO-DAF の 3 物質が本検出法で陽性を示した。この結果は、QSAR に基づく候補物質選定の一部が、本検出法による評価結果と整合する可能性を示している。一方で、ISS 分類で遺伝毒性発がん性アラートを有していたにもかかわらず陰性を示した物質も多く認められた。したがって、ISS 分類における遺伝毒性発がん性アラートは、PFAS の候補物質選定には有用であるものの、それ単独で *in vivo* 肝発がん性を十分に予測するには限界があると考えられた。

また、PFOA、PFNA 及び PFPOE は、ISS 分類では非遺伝毒性発がん性に分類されていたにもかかわらず、本検出法で陽性を示した。特に PFOA 及び PFNA は、標準的な Ames 試験では陰性とされる一方で、既報のコメントアッセイでは陽性結果が報告されている。したがって、本検出法で陽性を示した結果は、点突然変異誘発性とは異なる DNA 損傷応答、酸化ストレス、又は肝細胞障害に伴う二次的応答を反映している可能性がある。これらの点については、戸塚研究分担者により進められている DNA アダクトーム解析、今後の Ames 試験及び既存の遺伝毒性試験結果との比較により、慎重に解釈する必要がある。

さらに、HFPO-TA は ISS 分類では発がん性アラートなしとされたにもかかわらず、本検出法では陽性を示した。松本研究分担者の解析では、HFPO-TA は ISS 分類ではアラートなしであるものの、OECD QSAR Toolbox の他のプロファイリングである Oncologic Primary Classification 及び DNA binding by OECD において、発がん性又は DNA 結合性を示唆するアラート

が認められている。したがって、HFPO-TA の結果は、PFAS の毒性予測において、Carcinogenicity alerts by ISS のみでなく、複数の QSAR プロファイリングを組み合わせる必要性を示す重要な知見と考えられた。

松本研究分担者による Ames QSAR 解析では、Derek 及び CASE Ultra のいずれにおいてもフォールスネガティブが認められ、特に学習データに含まれない未知 PFAS については、Ames 変異原性を十分に予測できない可能性が示された。このことから、PFAS の遺伝毒性評価においては、Ames QSAR の結果のみで判断するのではなく、Ames 実試験情報の蓄積と、本検出法や DNA 付加体解析等を組み合わせた総合的評価が必要であると考えられた。

GenX 関連構造についても興味深い結果が得られた。GenX (HFPO-DA) は本検出法では陰性であった一方で、構造的に関連する HFPO-DAF、HFPO-TA 及び 2,5-BDF は陽性を示した。松本研究分担者による構造解析では、これら陽性物質では GenX に比べて LUMO エネルギーが低く、電子受容性の違いが DNA 反応性又は DNA 損傷応答の差に関与する可能性が示唆されている。この結果は、類似構造を有する PFAS であっても、官能基や電子的性質の違いにより、*in vivo* での応答が異なる可能性を示している。

一方、PFHEP、TFPOM 及び HFB-epoxide など、エポキシ構造を有する PFAS では、QSAR 上は遺伝毒性又は発がん性アラートを示したにもかかわらず、本検出法では陰性であった。これらの結果から、QSAR 上の構造アラートが必ずしも肝発がん性に直結するわけではないことが示唆された。ただし、一部のエポキシ構造を有する物質では腎毒性が認められており、肝臓以外の標的臓器毒性を含めた評価が必要であると考えられた。

鈴木研究分担者による遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法では、本検出法で検討した 29 物質のうち 13 物質が評価されている (表 6)。両検出法の結果を比較すると、PFOA は両検出法で陽性を示した。一方、DFEMS は本検出法で陽性、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法で陰性であり、遺伝毒性関連応答が主体である可能性が示唆された。これに対し、GenX、HFBC、PFHpA、PFPMs 及び PFPO は、本検出法では陰性であったが、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法では陽性と判定されており、PPAR α 活性化を中心とする非遺伝毒性機序の関与が示唆された。

このように、二つの短期検出法の結果は完全に一致するものではなかったが、この不一致は各検出法が異なる発がん機序を捉えていることを反映していると考えられる。すなわち、本検出法は単回投与後 24 時間の肝臓における遺伝毒性肝発がん物質に特徴的な遺伝子発現応答を検出する方法であるのに対し、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法は、28 日間反復投与後の肝臓における PPAR α 誘導、酵素誘導、細胞傷害等に関連する遺伝子発現応答を評価する方法である。したがって、PFAS の発がん性評価においては、いずれか一方の検出法の結果のみで判断するのではなく、両検出法の結果を相補的に解釈することが重要である。特に、既存の動物発がん性試験で肝発がん性が報告されてい

る PFOA 及び GenX について、PFOA は本検出法及び非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法の双方で陽性、GenX は非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法で陽性を示しており、二つの短期検出法を組み合わせることで PFAS の肝発がん性評価に有用な情報が得られる可能性が示された。ただし、これらの検出法は現時点では国際的に標準化された試験法ではないため、今後、DNA アダクトーム解析、Ames 試験、複数 QSAR ツール解析及びラット肝中期発がん性試験等を組み合わせ、判定結果の妥当性を検証する必要がある。

PFOS-K については、本検出法では陰性であった。しかし、本検出法は遺伝毒性肝発がん物質の検出を目的とするものであり、PFOS の既報における肝発がん性を否定するものではない。PFOS については、既存の長期発がん性試験で肝腫瘍の増加が報告されており、非遺伝毒性機序による肝発がん性が想定される。従って、PFOS の評価には非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法による検討が必要であるが、現時点では試験物質の入手量や費用の制約により検討できていない。今後、試験実施可能性を踏まえて評価を進める必要がある。

以上の結果から、本検出法は PFAS の遺伝毒性肝発がん性を短期間で評価する上で有用な情報を提供する手法となり得ると考えられた。一方で、QSAR、Ames 試験及び本検出法の結果は必ずしも一致せず、PFAS の作用機序が多様であることが示唆された。従って、今後は本検出法単独で発がん性を判断するのではなく、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法、DNA アダクトーム解析、Ames 試験、複数 QSAR ツール解析及びラット肝中期発がん性試験の結果を統合し、重み付けを行った上で、PFAS の発がん性評価スキームとして整理していく必要がある。

E. 結論

本年度は、10種類のPFASを対象に、遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法を用いた検討を行い、4物質が陽性と判定された。令和6年度までの結果と合わせると、これまでに検討した29物質中7物質が陽性を示し、PFASの一部に遺伝毒性肝発がん性を有する可能性が示された。

一方、本検出法による判定結果は、Ames試験及びQSARのISS分類による予測結果と必ずしも一致せず、PFASの発がん性評価には、単一の評価法ではなく、複数の手法を組み合わせた総合的な判断が必要であると考えられた。今後は、より多様なPFASを対象とした体系的な比較検討を進めるとともに、複数のQSARツール、DNA付加体解析、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法及びラット肝中期発がん性試験等の結果も踏まえ、評価結果の妥当性を検証していく必要がある。

なお、本研究で用いた遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法は、現時点では国際的に標準化された試験法ではないものの、少数の動物、短期間、少量の被験物質で評価可能であり、PFASの発がん性評価に資するスクリーニング手法として有用な情報を提供し得ると考えられる。今後、OECDテストガイドライン化に向けた検討を進めるとともに、本研究で得られた知見をPFAS発がん性評価スキームの構築に活用していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Vachiraarunwong A, Fujioka M, Alexander DB, Suzuki S, Guo R, Qiu G, Kawamura Y, Shibano K, Noura I, Praseatsook K, Akane H, Takasu S, Tsuda H, Ogawa K, Wanibuchi H, Gi M. Developing a novel in vitro toxicity assay for predicting inhalation toxicity in rats. *Toxicol Lett*. 2026; 415: 111803.
2. Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander DB, Alexander WT, Ogawa K, Gi M, Naiki-Ito A, Abdallah S, Tsuda H. Use of the TIPS Technique as a Possible Method of Acute Inhalation Toxicity Assessment. *J Appl Toxicol*. 2026; 46: 1232-1245.
3. Maeda-Tateishi T, Nagata Y, Imanishi Y, Hirakawa T, Tan SS, Emoto M, Gi M. Evaluation of tumor clonality with chemical carcinogenesis in a mouse model of visualized X chromosome inactivation. *Journal of toxicologic pathology*. 2026; 39: 31-38.
4. Turner MC, Godderis L, Guenel P, Hopf N, Quintanilla-Vega B, Soares-Lima SC, Chaiklieng S, Da Silva J, Fustinoni S, Gi M, Heck JE, Huaux F, Johanson G, Kirkeleit J, Kirsanov K, Richiardi L, Teixeira JP, Terron A, Topinka J, White MC, Benbrahim-Tallaa L, Facchin C, Kunzmann A, Madia F, Pasqual E, Wedekind R, Deng X, Suonio E, Viegas S, Barry A, Dolatkah R, Dongoran RA, Gonzalez-Gil EM, Onyije FM, Mattock H, de Conti A, Schubauer-Berigan MK. Carcinogenicity of automotive gasoline and some oxygenated gasoline additives. *Lancet Oncol*. 2025; 26: 548-549.
5. Suzuki S, Gi M, Yanagiba Y, Yoneda N, Uehara S, Yokota Y, Noura I, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Kakehashi A, Koda S, Suemizu H, Wanibuchi H. Metabolism and effects of acetoaceto-o-toluidine in the urinary bladder of humanized-liver mice. *Journal of toxicologic pathology*. 2025; 38: 59-67.
6. Praseatsook K, Vachiraarunwong A, Taya S, Setthaya P, Sato K, Wanibuchi H, Wongpoomchai R, Dejkriengkraikul P, Gi M, Yodkeree S. Anticancer and Antioxidant Effects of Bioactive Peptides from Black Soldier Fly Larvae (*Hermetia illucens*). *Nutrients*. 2025; 17: 645.
7. Praseatsook K, Vachiraarunwong A, Sato K, Dissook S, Wanibuchi H, Taya S, Wongpoomchai R, Dejkriengkraikul P, Gi M, Yodkeree S. Chemopreventive Effects of Bioactive Peptides Derived from Black Soldier Fly Larvae Protein Hydrolysates in a Rat Model of Early-Stage Colorectal Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*.

- 2025; 26: 5955.
8. Noura I, Suzuki S, Gi M, Fujioka M, Matsue T, Kakehashi A, Wanibuchi H. Comparative analysis of the toxic effects on the mouse lung of 4 weeks exposure to the heated tobacco product Ploom TECH+ and 3R4F reference cigarettes. *Journal of toxicologic pathology*. 2025; 38: 147-154.
 9. Nakano M, Gi M, Toyooka T, Suzuki S, Wanibuchi H, Takebayashi T. Occupational health topics series on the effects of chemicals: epidemiological and toxicological risk assessments of ortho-toluidine for bladder cancer. *J Occup Health*. 2025; 67: uiaf005.
 10. Kakehashi A, Suzuki S, Nishidoi Y, Hagihara A, Ikenaga H, Shiota M, Qiu G, Noura I, Kuwae Y, Vachiraarunwong A, Fujioka M, Gi M, Kawada N, Wanibuchi H. The Impact of Peroxiredoxin 3 on Molecular Testing, Diagnosis, and Prognosis in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2025; 17: 2212.
 11. Guo R, Gi M, Kiyono T, Vachiraarunwong A, Suzuki S, Fujioka M, Qiu G, Praseatsook K, Kawamura Y, Kakehashi A, Noura I, Xie X, Wanibuchi H. Construction of a Novel 3D Urinary Bladder Mucosa Model and Its Application in Toxicity Assessment of Arsenicals. *Toxics*. 2025; 13: 828.
 12. Gi M, Suzuki S, Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander WT, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Guo R, Qiu G, Noura I, Kakehashi A, Xie XL, Tsuruoka S, Hirose A, Naiki-Ito A, Tsuda H, Wanibuchi H. Comparative Gene Expression Analysis of Malignant Mesothelioma and Lung Adenocarcinomas Induced by Multi-Walled Carbon Nanotube-7 and Double-Walled Carbon Nanotubes in Rats: Distinct Molecular Signatures and Canonical Pathways. *Nanomaterials (Basel)*. 2025; 15: 1806.
 13. Fujioka M, Suzuki S, Gi M, Noura I, Vachiraarunwong A, Kakehashi A, Wanibuchi H. Nicotine promotes the development of invasive bladder carcinoma in rats. *Journal of toxicologic pathology*. 2025; 38: 161-165.
 14. Ahmed OHM, Saleh DM, Alexander WT, Takase H, Taquahashi Y, Hojo M, Maeno A, Fukamachi K, Gi M, Hirose A, Tsuruoka S, Takahashi S, Tsuda H, Naiki-Ito A. Comparative Carcinogenicity of Double-Walled Carbon Nanotubes of Different Lengths Administered by Intratracheal Installation into Rat Lungs. *Nanomaterials (Basel)*. 2025; 15: 1402.
2. 学会発表
1. 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、Arpamas Vachiraarunwong、梯アンナ、鰐渕英機. 芳香族アミンによる職業性膀胱がん. 仙台、第114回日本病理学会総会、2025年4月17-19日
 2. Vachiraarunwong Arpamas、魏民、藤岡正喜、鈴木周五、邱桂ギョク、郭潤傑、野浦郁恵、梯アンナ、PRASEATSOOK Kwanchanok、鰐渕英機. ラットの急性吸入毒性を予測する新規 in vitro毒性試験系の開発. 宜野湾市、第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月2-4日
 3. 梯アンナ、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五. MAFLD/MASH 肝発がんマーカーや分子機序への最近の洞察. 九十九里、第38回発癌病理研究会、2025年8月20-22日
 4. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、梯アンナ、鰐渕英機. 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸のマウス経胎盤ばく露による肝発がん機序の検討. 茅野、2025年度若手支援技術講習会、2025年9月3-5日
 5. 梯アンナ、西土井悠作、邱桂鈺、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五. ヒト浸潤性膵管癌における新規バイオマーカーとしてPRDX3の検討及び発がん機序解明. 名古屋、がん予防学術大会2025名古屋、2025年9月12-13日
 6. Arpamas Vachiraarunwong, Kwanchanok Praseatsook, Rawiwan Wongpoomcha, Shugo Suzuki, Anna Kakehashi, Masaki Fujioka, Hideki Wanibuchi, Supachai Yodkeree, Min Gi. Chemopreventive Potential of Bioactive Peptides Derived from Black Soldier Fly Larvae. 名古屋、がん予防学術大会2025名古屋、2025年9月12-13日
 7. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、Vachiraarunwong Arpamas、郭潤傑、河村百合菜、大石裕司、梯アンナ、鰐渕英機. ジメチルアルシン酸(DMA)の経胎盤ばく露によるF1マウスにおける発がん性の検討. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 8. 郭潤傑、Vachiraarunwong Arpamas、鈴木周五、藤岡正喜、Qiu Guiyu、河村百合菜、梯アンナ、鰐渕英機、魏民. DMH投与ラットにおける大腸発がん初期の遺伝子発現変動. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 9. 邱桂ギョク、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、Vachiraarunwong Arpamas、郭潤傑、野浦郁恵、河村百合菜、鰐渕英機. カーボンナノチューブ誘発ラット肺発がんにおける物性の違いを踏まえた遺伝子発現変化の比較. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 10. Vachiraarunwong Arpamas、鈴木周五、藤岡正喜、郭潤傑、Qiu Guiyu、野浦郁恵、Kawamura Yurina、梯アンナ、鰐渕英機、魏民. Structure-Dependent Hepatotoxicity and Carcinogenic Potential of PFASs in Immortalized Human Liver Cells. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 11. 梯アンナ、西土井悠作、野浦郁恵、邱桂ギョク、Vachiraarunwong Arpamas、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五. ヒト浸潤性膵管癌における新規

- 診断及び予後マーカーとしてPeroxiredoxin 3の解析. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
12. 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐渕英機. 動物モデルを用いた職業性膀胱がんの研究について. 大阪、日本産業衛生学会第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
 13. Arpamas Vachiraarunwong, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Runjie Guo, Guiyu Qiu, Ikue Noura, Kawamura Yurina, Anna Kakehashi, Hideki Wanibuchi, Min Gi. Comparative hepatotoxicity of carboxylate and sulfonate per- and polyfluoroalkyl substances in immortalized human hepatocytes. 大阪、日本産業衛生学会第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
 14. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、Vachiraarunwong Arpamas、野浦郁恵、邱桂鈺、河村百合菜、大石裕司、山口貴嗣、鰐渕英機. 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による次世代雄性マウスにおける肝発がん機序の検討. 大阪、第30回ヒ素シンポジウム、2025年12月6-7日
 15. Arpamas Vachiraarunwong, Masaki Fujioka, Shugo Suzuki, Runjie Guo, Guiyu Qiu, Yurina Kawamura, Ikue Noura, Anna Kakehashi, Min Gi, Hideki Wanibuchi. Comparative evaluation of responses to inorganic arsenicals and their metabolites in immortalized human bladder epithelial cells. 大阪、第30回ヒ素シンポジウム、2025年12月6-7日
 16. Guiyu Qiu、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、山口貴嗣、鰐渕英機. Developmental exposure to diphenyl arsinic acid selectively alters gene expression in the hippocampus of SD rat offspring. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 17. 野浦郁恵、鈴木周五、魏民、藤岡正喜、松江泰佑、梯アンナ、鰐渕英機. 加熱タバコ製品Ploom TECH+と3R4F標準タバコに4週間曝露したマウスの肺に対する毒性影響の比較分析. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 18. 河村百合菜、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、鈴木周五、邱桂ギョク、郭潤傑、野浦郁恵、梯アンナ、山口貴嗣、鰐渕英機、魏民. ヒト肺腺がん由来細胞株A549を用いたニューラルレッドアッセイによる化学物質吸入毒性のin vitro代替評価法の開発. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 19. 梯アンナ、西土井悠作、野浦郁恵、邱桂ギョク、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五. 膵管癌における新規診断及び予後マーカーとしてPeroxiredoxin 3の検討. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 20. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、ワチラアルンウオンアルパマス、野浦郁恵、邱桂ギョク、河村百合菜、大石裕司、山口貴嗣、梯アンナ、鰐渕英機. 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による雄性仔CD-1マウスにおける肝発がん機序にはDNAメチル化異常が関与する. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 21. 郭潤傑、Arpamas Vachiraarunwong、鈴木周五、藤岡正喜、Guiyu Qiu、河村百合菜、潘軍成、梯アンナ、鰐渕英機、魏民. Oncomodulin as an early marker in rat models of urinary bladder carcinogenesis. 大阪、2025年度文部科学省学術変革領域研究学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会、2026年2月19-20日
 22. Min Gi, Arpamas Vachiraarunwong, Masaki Fujioka, Yurina Kawamura, Anna Kakehashi, Hideki Wanibuchi, Shugo Suzuki. A novel in vitro toxicology assay for predicting inhalation toxicity in rats. Society of Toxicology 2026 Annual Meeting and ToxExpo, San Diego, U.S.A., Mar. 22-25, 2026
 23. Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Guiyu Qiu, Arpamas Vachiraarunwong, Anna Kakehashi, and Min Gi. Evaluation of the Hepatotoxic Effects of Various PFAS in a Short-Term Rat Study. Society of Toxicology 2026 Annual Meeting and ToxExpo, San Diego, U.S.A., Mar. 22-25, 2026
- 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。

表 1. 令和 7 年度に遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法で検討した PFAS

CAS RN	略称	被験物質名
920-66-1	HFIP	1, 1, 1, 3, 3, 3-Hexafluoro-2-ol
6226-25-1	TFOLTf*	2, 2, 2-Trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate
19932-26-4	TFPOM	3-[(2, 2, 3, 3-Tetrafluoropropoxy)methyl]oxirane
375-95-1	PFNA	Heptadecafluorononanoic acid (Perfluorononanoic acid)
335-76-2	PFDA	Perfluorodecanoic Acid
2062-98-8	HFPO-DAF	Perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoyl) fluoride
1623-05-8	PFPOE*	Perfluoropropoxyethylene
13252-14-7	HFPO-TA	Perfluoro-2, 5-dimethyl-3, 6-dioxanonanoic acid
1765-92-0	HFB-epoxide	2-(2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-Heptafluorobutyl)oxirane
30334-69-1	FBSA	1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-Nonafluorobutane-1-sulfonamide

* Ames試験陽性

表 2. 令和 7 年度に検討した各 PFAS の急性経口毒性（遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法）

略称	LD50 (mg/kg)	判定に用いた投与量 (mg/kg)	Oral GHS classification (本研究で得られた結果)
HFIP	Unknown	300	(4)
TFOLTf	Unknown	2000	(5)
TFPOM	Unknown	300	(4)
PFNA	Unknown	500	(4)
PFDA	57 mg/kg	20	3
HFPO-DAF	Unknown	300	(4)
PFPOE	Unknown	2000	(5)
HFPO-TA	Unknown	300	(4)
HFB-epoxide	Unknown	300	(4)
FBSA	Unknown	1000	(4)

表 3. 令和 7 年度に検討した各 PFAS の遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法による判定結果

略称	Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS	判定に用いた投与量 (mg/kg)	遺伝毒性 肝発がん物質検出法
HFIP	No alert found	300	陰性
TFOLTf *	遺伝毒性発がん性	2000	陰性
TFPOM	遺伝毒性発がん性	300	陰性
PFNA	非遺伝毒性発がん性	500	陽性
PFDA	非遺伝毒性発がん性	20	陰性
HFPO-DAF	遺伝毒性発がん性	300	陽性
PFPOE *	非遺伝毒性発がん性	2000	陽性
HFPO-TA	No alert found	300	陽性
HFB-epoxide	遺伝毒性発がん性	300	陰性
FBSA	No alert found	1000	陰性

* Ames 試験陽性

表 4. 確認試験（用量反応性の検討）

	投与量 (mg/kg)	遺伝毒性肝発がん物質検出法 での判定結果
PFOA	330	陽性
(R6)*	110	陰性
	35	陰性
DFEMS	300	陽性
(R6)*	100	陽性
	30	陰性
2, 5-BDF	300	陽性
(R7)*	100	陰性
	30	陰性
PFNA	500	陽性
(R7)*	170	陽性
	60	陰性
HFPO-DAF	300	陽性
(R7)*	100	陰性
	30	陰性
PFPOE	2000	陽性
(R7)*	670	陰性
	220	陰性
HFPO-TA	300, 100, 30	検討予定

*確認試験の実施年度

表5. ISS分類別にみた遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法の結果

ISS 分類	物質数	本検出法陽性	本検出法陰性	陽性物質
遺伝毒性発がん性	12	3	9	DFEMS, 2, 5-BDF, HFPO-DAF
非遺伝毒性発がん性	6	3	3	PFOA, PFNA, PFPOE
アラートなし又は PFAS ではない	11	1	10	HFPO-TA
合計	29	7	22	

表 6. 令和 6 年度及び令和 7 年度に検討した各 PFAS 29 物質における遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法および非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法による判定結果

検討物質番号	CAS RN	略称 (本研究)	ISS 分類	遺伝毒性 肝発がん物質検出法		非遺伝毒性 肝発がん物質検出法	
				判定に用いた 投与量 (mg/kg)	判定結果	判定に用いた 投与量 (mg/kg)	判定結果
#1*		MC (Vehicle)					
#2	335-67-1	PFOA	非遺伝毒性発がん性	330	陽性	10	陽性
#3	13252-13-6	GenX (HFPO-DA)	No alert found	580	陰性	100	陽性
#4	375-16-6	HFBC	遺伝毒性発がん性	300	陰性	15	陽性
#5	38565-52-5	PFHEP	遺伝毒性発がん性	2000	陰性	300	陰性
#6	6401-00-9	PFPMs	遺伝毒性発がん性	2000	陰性	100	陽性
#7	678-77-3	HxFGC	遺伝毒性発がん性	300	陰性	100	陰性
#8	74427-22-8	DFEMS	遺伝毒性発がん性	300	陽性	100	陰性
#9	1735-87-1	2, 2-BPF	遺伝毒性発がん性	300	陰性	—	—
#10	52447-22-0	PFHC	遺伝毒性発がん性	300	陰性	—	—
#11	2641-34-1	2, 5-BDF	遺伝毒性発がん性	300	陽性	—	—
#12	355-04-4	PFMP	No alert found	2000	陰性	100	陰性
#13	375-22-4	PFBA	No alert found	300	陰性	—	—
#14	2706-90-3	PFPeA	No alert found	300	陰性	—	—
#15	307-24-4	PFHxA	非遺伝毒性発がん性	300	陰性	50	陰性
#16	375-85-9	PFHpA	非遺伝毒性発がん性	300	陰性	15	陽性
#17	98-56-6	4-CBTF	No alert found PFAS ではない	2000	陰性	100	陰性
#18	375-73-5	PFBS	No alert found	140	陰性	20	陰性
#19	2795-39-3	PFOS-K	No alert found	50	陰性	—	—
#20	920-66-1	HFIP	No alert found	300	陰性	—	—
#21	422-05-9	PFPO	No alert found	300	陰性	15	陽性
#22	6226-25-1	TFOLTf	遺伝毒性発がん性	2000	陰性	—	—
#23	19932-26-4	TFPOM	遺伝毒性発がん性	300	陰性	—	—
#24	375-95-1	PFNA	非遺伝毒性発がん性	500	陽性	—	—
#25	335-76-2	PFDA	非遺伝毒性発がん性	20	陰性	—	—
#26	2062-98-8	HFPO-DAF	遺伝毒性発がん性	300	陽性	—	—
#27	1623-05-8	PFPOE	非遺伝毒性発がん性	2000	陽性	—	—
#28	13252-14-7	HFPO-TA	No alert found	300	陽性	—	—
#29	1765-92-0	HFB-epoxide	遺伝毒性発がん性	300	陰性	—	—
#30	30334-69-1	FBSA (PFBSA)	No alert found	1000	陰性	—	—

—: 未実施; *MC (Vehicle) は対照群であり、29物質には含まない

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究

分担研究項目：肝発がん物質短期検出スキームによる検討
非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法による検討

研究分担者 鈴木周五 大阪公立大学大学院医学研究科分子病理学 教授

研究要旨

本研究は、有機フッ素化合物の肝発がん性について、遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いて検討する。令和7年度は7物質についてOECDテストガイドラインのTG407：げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験を基に動物実験を行った。採取した肝組織からRNAを抽出、マイクロアレイ解析を行い、遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いて、それぞれの物質の発がん性検出を行った。結果、Perfluoroheptanoic acid (PFHpA)、Heptafluorobutyl chloride (HFBC)、2,2,3,3,3-Pentafluoropropyl trifluoromethanesulfonate (PFPMs)及び2,2,3,3,3-Pentafluoropropan-1-ol (PFPO)が機序別統合モデルにおいて陽性と判定された。一方、基盤モデルではいずれも陰性と判定された。陽性と判定された物質はいずれもPPAR α を介した肝発がん機序が関与する結果が得られた。以上の結果から、化審法で実施される28日間反復投与試験において摘出した肝臓から得られたRNAを用いた遺伝子セットによる肝発がん性予測法により、PFHpA、HFBC、PFPMs及びPFPOは肝発がん性を有する可能性を示した。特にHFBCは、肝組織像も含めて肝臓における変化はPFOAに類似し、PPAR α を介した肝発がん機序を有する可能性が高く示された。

A. 研究目的

有機フッ素化合物であるPFAS (Per- and Poly-fluoroalkyl substances：パー及びポリフルオロアルキル物質)は幅広い用途で利用され、環境中での難分解性及び生体内蓄積性が問題となっている。近年、国内複数地域の浄水施設の水道水から基準値を超える濃度のPerfluorooctanoic acid (PFOA)とPerfluorooctane sulfonate (PFOS)が検出され、ばく露による有害性、特に発がんの健康影響が懸念される。特にPFOAやPFOSは国際がん研究機関(IARC)によりグループ1と2Bに分類され、実験的にラットの肝臓を主体に発がん性報告があり、有機フッ素化合物の発がん性検証は喫緊の課題である。一方、有機フッ素化合物は1万種類以上存在し、これら全てを発がん性試験で検討することは莫大な費用や時間等を必要とし極めて困難である。従って有機フッ素化合物の発がん性を短期間、高精度かつ効率的に評価できる試験スキームの確立が求められる。

我々はこれまで既知発がん物質の大半が肝臓を標的にすることに着目し、遺伝毒性及び非遺伝毒性肝発がん物質を短期かつ高精度に検出できるスキームを確立した。本研究ではそのスキームを活用し、有機フッ素化合物の発がん性検証とともに、新たに有機フッ素化合物特異的な評価スキーム開発を行う。

令和7年は、非遺伝毒性肝発がん物質の発がん機序ごとに選出した遺伝子を組み合わせ開発した「遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」を用いて、種々の有機フッ素化合物の肝発がん性

を検証した。

B. 研究方法

OECDテストガイドラインのTG407：げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験を基に動物実験を行った。6週齢SD雄ラットに被験物質を28日間投与後に屠殺剖検を行い、肝臓を採取した。肝臓からRNeasy mini kit (キアゲン)を用いてtotal RNAを抽出・精製し、GeneChip® Clarion D Assay, Rat (Rat Transcriptome Array 2.0)を用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、被験物質ごとの遺伝子発現変化データを取得した。

得られた遺伝子発現変化のうち、既報論文(Kanki M et al., J Toxicol Sci, 2016)で報告した非遺伝毒性肝発がん物質検出モデル(基盤モデル)で、特異性及び感受性について検証した。この検出法は、感度77%、特異度100%、正答率95%と精度の高い検出法である。具体的には、GeneChip® Rat Genome 230 2.0 Arrayを使用して、非遺伝毒性肝発がん物質うち、細胞傷害(TAA、MP)や酵素誘導(PB、HCB)、PPAR α アゴニスト(CFB、WY)に属する2種の化学物質から統計的に有意な発現変動を示し共通する遺伝子を選出し、組み合わせた106遺伝子セットを用いて、非遺伝毒性肝発がん物質の検出(サポートベクターマシンによる数理的アルゴリズムによるモデル)により作成したモデルを用いて特異性及び感受性について検証した。

また、細胞傷害(TAA、MP)や酵素誘導(PB、HCB)、PPAR α アゴニスト(CFB、WY)に属する2種の化学物質

において、高用量及び中間用量を投与した群と対照群との発現差がWelch T値で5以上となる遺伝子を選んだ後に各2種の化学物質で共通する遺伝子を選出した。次にそれぞれの属する化学物質の高用量投与群において、対照群との平均した発現差が4倍以上異なるとともに、42の非発がん物質で発現変動平均が1.5倍以下となる遺伝子を選出した。その結果、細胞傷害4遺伝子、酵素誘導2遺伝子、PPAR α アゴニスト18遺伝子を選出された。それぞれの遺伝子を用いて各発がん機序に対し陽性となる予測モデルを作成し、いずれかで陽性と判定された物質を陽性と判定する新たな予測モデルを構築した（機序別統合モデル）。

令和7年度は、Perfluoro(2-methylpentane) (PFMP)、4-Chlorobenzotrifluoride (4-CBTf)、2,2,3,3,3-Pentafluoropropyl trifluoromethanesulfonate (PFPMs) 100 mg/kg、Nonafluorobutanesulphonic acid (PFBS) 20 mg/kg、Perfluoroheptanoic acid (PFHpA)、Heptafluorobutyryl chloride (HFBC)、2,2,3,3,3-Pentafluoropropan-1-ol (PFPO) 15 mg/kgで強制胃内投与を行った。

（倫理面への配慮）

大阪公立大学動物実験委員会から動物実験の許可を得、動物実験指針を遵守して行い、動物愛護に十分に配慮した。

C. 研究結果

一部の有機フッ素化合物投与群において、対照群に比べ体重増加の軽度抑制が見られたが、最終屠殺時において有意な体重減少を示す群は見られなかった（表1）。また、HFBC投与群において肝臓の相対重量が対照群に比べ有意な増加を認めた（表1）。

表1. 体重及び肝重量、摂餌・飲水量

Treatment	No. of rat	Body weight (g)	Liver		Food consumption	Water consumption
			Absolute (g)	Relative (%)		
Control	4	424.7 ± 6.3	16.2 ± 0.7	3.8 ± 0.1	24.1 ± 4.4	37.9 ± 6.3
PFMP	5	417.0 ± 33.6	16.8 ± 1.9	4.0 ± 0.2	24.5 ± 1.1	40.8 ± 4.2
PFHpA	4	410.2 ± 33.4	15.4 ± 1.6	3.8 ± 0.2	23.7 ± 2.6	38.3 ± 4.5
4-CBTf	4	405.6 ± 15.7	16.0 ± 0.6	3.9 ± 0.2	23.4 ± 3.4	34.4 ± 4.3
PFBS	5	424.0 ± 23.1	16.8 ± 1.5	4.0 ± 0.2	24.3 ± 4.6	40.1 ± 8.0
HFBC	6	419.3 ± 23.5	18.5 ± 2.1	4.4 ± 0.4**	25.7 ± 2.2	38.7 ± 2.9
PFPMs	3	407.3 ± 35.7	17.5 ± 3.3	4.3 ± 0.4	24.6 ± 2.5	38.5 ± 4.2
PFPO	6	421.5 ± 22.7	15.9 ± 1.4	3.8 ± 0.2	25.6 ± 1.2	37.7 ± 2.2

**：P<0.01 vs Control

肝臓の組織学的検討した結果、HFBC投与群において小葉中心性の肝細胞腫大と好酸性化が存在した（図1）。PFPMs投与群においても、やや小葉中心性に肝細胞腫大を伴うもののHFBC投与群に比べ明瞭ではなかった（図1）。また、PFPO投与群では微小炎症細胞集簇像が存在した。一方、他の有機フッ素化合物投与群では、投与群との差がはっきりしなかった（図1）。

各肝組織からRNAを抽出した結果、平均2.2 ± 0.7 μ gのtotal RNAを回収し、質もA260/A280が平均2.14 ± 0.02と良い状態だった。

各投与群における遺伝子発現データについて、構築済の非遺伝毒性肝発がん物質検出モデルに入力し、非遺伝毒性肝発がん性の陽性または陰性の判定を行った結果、PFHpA、HFBC、PFPMs、PFPOは、PPAR α 誘導モデルにおい

て陽性と判定され、HFBCは酵素誘導モデルにおいても陽性と判定された。一方、基盤モデルにおいては、いずれも陰性と判定された（表2）。

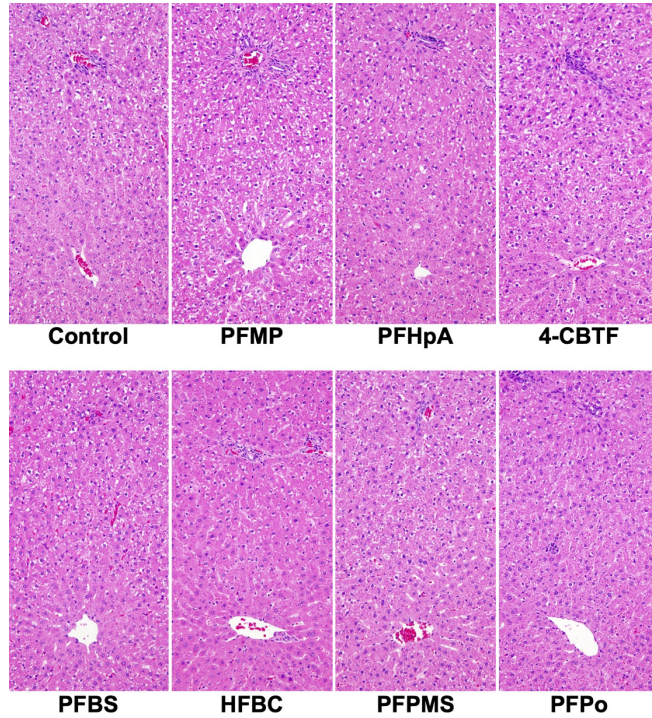


図1. 各物質を投与したラット肝組織像

表2. 非遺伝毒性肝発がん物質検出モデルの結果

物質	基盤モデル	機序別統合モデル		
		細胞障害	酵素誘導	PPAR α
PFMP	—	—	—	—
PFHpA	—	—	—	+
4-CBTf	—	—	—	—
PFBS	—	—	—	—
HFBC	—	—	+	+
PFPMs	—	—	—	+
PFPO	—	—	—	+

令和6年度に検討したPFOAについては、PPAR α 誘導による発がん性が報告されており、今回の陽性と判定された有機フッ素化合物も同じ機序による発がん機序が推察される。そこで、PPAR α の下流に位置すると報告がある遺伝子Cyp4a1（ヒトCYP4A11；マウスCyp4a10）及びAcox1の遺伝子発現変化を検討した結果、HFBCではいずれも高発現を示し、PFHpAやPFPMs、PFPOについてはCyp4a1の高発現を確認した（図2）。

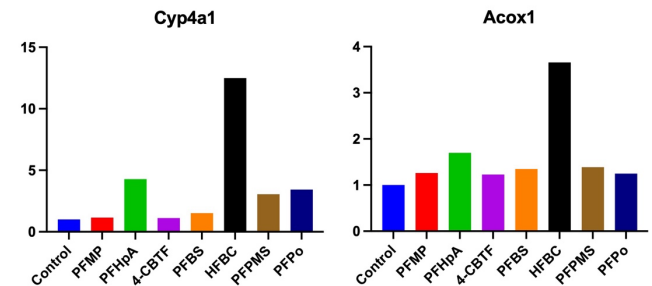


図2. 各物質を投与した肝における遺伝子発現変化

(microarrayデータより抽出)

D. 考察

今回、機序別統合モデルにおいて発がん物質と判定された物質が4つ存在した一方で、基盤モデルにおいてはいずれも陰性と判定されており、以前に検証した発がん物質での検討でも見られたとおり、基盤モデルは特異度が100%と高いものの、感度が低い問題点が提示された可能性がある。

今回、PPAR α 誘導モデル及び酵素誘導モデルいずれにも陽性と判定されたHFBCは、病理組織像においても小葉中心性肝細胞腫大と好酸性化が存在し、その組織像変化は令和6年度に検討したPFOA及びGenXに類似し、PFOAと同様にPPAR α 活性化を介した肝臓への発がん性を示す可能性が高いと推察される。一方、PPAR α 誘導モデルでのみ陽性と判定されたPFHpA、PFPMs、PFPOについては、病理組織像でPFOAに類似した変化も乏しく、PPAR α 関連の遺伝子発現変化もHFBCに比べ弱いことから、その発がんへの影響力は、HFBCよりも低い可能性が示された。

令和6年度に行った有機フッ素化合物も含めて、非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法により陽性判定とされた物質は、いずれもPPAR α 誘導モデルにより陽性判定を確認しており、有機フッ素化合物による発がん機序としてPPAR α 活性化が重要である可能性が高い。より精度の高いPPAR α 関連肝発がん物質検出法の確立が、有機フッ素化合物の発がん性検出に役立つ可能性が示された。

さらに、令和6年度及び令和7年度に本検出法で検討した13物質について、QSARによるISS分類との比較を行った。その結果、本検出法では13物質中6物質が陽性を示した。QSARで非遺伝毒性発がん性に分類された3物質のうち、本検出法では2物質 (PFOA及びPFHpA) が陽性、1物質が陰性であった。一方、QSARで遺伝毒性発がん性と予測された5物質では、2物質 (HFBC及びPFPMs) が陽性、3物質が陰性であった。さらに、アラート構造を有しない5物質では、2物質 [HFPO-DA (GenX) 及びPFPO] が陽性、3物質が陰性であった。以上の結果から、本検出法による評価結果はQSARのISS分類とは必ずしも一致せず、PFASの非遺伝毒性肝発がん性評価においては、QSAR分類のみではなく、遺伝子発現応答に基づく短期検出法を組み合わせて評価することが重要であると考えられた。

E. 結論

化審法で実施される28日間反復投与試験において摘出した肝臓から得られたRNAを用いた遺伝子セットによる非遺伝毒性肝発がん物質予測モデルにより、PFHpA、HFBC、PFPMs及びPFPOは肝発がん性を有する可能性を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Vachiraarunwong A, Fujioka M, Alexander DB, Suzuki S, Guo R, Qiu G, Kawamura Y, Shibano K, Noura I, Praseatsook K, Akane H, Takasu S, Tsuda H, Ogawa K, Wanibuchi H, Gi M. Developing a novel in vitro toxicity assay

for predicting inhalation toxicity in rats. *Toxicol Lett.* 2026; 415: 111803.

2. Guo R, Gi M, Kiyono T, Vachiraarunwong A, Suzuki S, Fujioka M, Qiu G, Praseatsook K, Kawamura Y, Kakehashi A, Noura I, Xie X, Wanibuchi H. Construction of a Novel 3D Urinary Bladder Mucosa Model and Its Application in Toxicity Assessment of Arsenicals. *Toxics.* 2025; 13: 828.
3. Gi M, Suzuki S, Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander WT, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Guo R, Qiu G, Noura I, Kakehashi A, Xie XL, Tsuruoka S, Hirose A, Naiki-Ito A, Tsuda H, Wanibuchi H. Comparative Gene Expression Analysis of Malignant Mesothelioma and Lung Adenocarcinomas Induced by Multi-Walled Carbon Nanotube-7 and Double-Walled Carbon Nanotubes in Rats: Distinct Molecular Signatures and Canonical Pathways. *Nanomaterials (Basel).* 2025; 15: 1806.
4. Nakano M, Gi M, Toyooka T, Suzuki S, Wanibuchi H, Takebayashi T. Occupational health topics series on the effects of chemicals: epidemiological and toxicological risk assessments of ortho-toluidine for bladder cancer. *J Occup Health.* 2025; 67: uiaf005.
5. Fujioka M, Suzuki S, Gi M, Noura I, Vachiraarunwong A, Kakehashi A, Wanibuchi H. Nicotine promotes the development of invasive bladder carcinoma in rats. *J Toxicol Pathol.* 2025; 38: 161-5.
6. Noura I, Suzuki S, Gi M, Fujioka M, Matsue T, Kakehashi A, Wanibuchi H. Comparative analysis of the toxic effects on the mouse lung of 4 weeks exposure to the heated tobacco product ploomTECH+ and 3R4F reference cigarettes. *J Toxicol Pathol.* 2025; 38: 147-54.
7. Suzuki S, Gi M, Yanagiba Y, Yoneda N, Uehara S, Yokota Y, Noura I, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Kakehashi A, Koda S, Suemizu H, Wanibuchi H. Metabolism and effects of acetoaceto-o-toluidine in the urinary bladder of humanized-liver mice. *J Toxicol Pathol.* 2025; 38: 59-67.

2. 学会発表

1. 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、Arpamas Vachiraarunwong、梯アンナ、鰐淵英機. 芳香族アミンによる職業性膀胱がん. 仙台、第114回日本病理学会総会、2025年4月17-19日
2. 鈴木周五. 病理医としてのアドバンテージを体感しよう ―海外における様々な病理医活動の紹介―. 仙台、第114回日本病理学会総会、2025年4月17-19日
3. Vachiraarunwong Arpamas、魏民、藤岡正喜、鈴木

- 周五、邱桂ギョク、郭潤傑、野浦郁恵、梯アンナ、PRASEATSOOK Kwanchanok、鰐渕英機。ラットの急性吸入毒性を予測する新規 in vitro 毒性試験系の開発。宜野湾市、第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月2-4日
4. 梯アンナ、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五。MAFLD/MASH 肝発がんマーカーや分子機序への最近の洞察。九十九里、第38回発癌病理研究会、2025年8月20-22日
 5. 鈴木周五。病理学研究者の視点・観点。茅野、2025年度若手支援技術講習会、2025年9月3-5日
 6. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、梯アンナ、鰐渕英機。有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸のマウス経胎盤ばく露による肝発がん機序の検討。茅野、2025年度若手支援技術講習会、2025年9月3-5日
 7. 梯アンナ、西土井悠作、邱桂鈺、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五。ヒト浸潤性膵管癌における新規バイオマーカーとしてPRDX3の検討及び発がん機序解明。名古屋、がん予防学術大会2025名古屋、2025年9月12-13日
 8. Arpamas Vachiraarunwong, Kwanchanok Praseatsook, Rawiwan Wongpoomcha, Shugo Suzuki, Anna Kakehashi, Masaki Fujioka, Hideki Wanibuchi, Supachai Yodkeree, Min Gi. Chemopreventive Potential of Bioactive Peptides Derived from Black Soldier Fly Larvae. 名古屋、がん予防学術大会2025名古屋、2025年9月12-13日
 9. 小池遥己、小高和大、渋谷優空、関根航、茅野朋子、松本真理子、藤岡正喜、鈴木周五、魏民、戸塚ゆ加里。有機フッ素化合物(PFAS)の遺伝毒性評価。名古屋、第32回日本がん予防学会総会、2025年9月12, 13日
 10. 楠由希奈、神谷知憲、越前佳奈恵、鈴木周五、野中允幾、牟田優、笠島裕明、西山毅、大島正伸、前田清、大谷直子。空間トランスクリプトーム解析を用いた潰瘍性大腸炎関連癌マウスモデルの発癌過程における微小環境相互作用の解明。金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 11. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、Vachiraarunwong Arpamas、郭潤傑、河村百合菜、大石裕司、梯アンナ、鰐渕英機。ジメチルアルシン酸(DMA)の経胎盤ばく露によるF1マウスにおける発がん性の検討。金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 12. 郭潤傑、Vachiraarunwong Arpamas、鈴木周五、藤岡正喜、Qiu Guiyu、河村百合菜、梯アンナ、鰐渕英機、魏民。DMH投与ラットにおける大腸発がん初期の遺伝子発現変動。金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 13. 邱桂ギョク、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、Vachiraarunwong Arpamas、郭潤傑、野浦郁恵、河村百合菜、鰐渕英機。カーボンナノチューブ誘発ラット肺発がんにおける物性の違いを踏まえた遺伝子発現変化の比較。金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 14. Vachiraarunwong Arpamas、鈴木周五、藤岡正喜、郭潤傑、Qiu Guiyu、野浦郁恵、Kawamura Yurina、梯アンナ、鰐渕英機、魏民。Structure-Dependent Hepatotoxicity and Carcinogenic Potential of PFASs in Immortalized Human Liver Cells。金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 15. 梯アンナ、西土井悠作、野浦郁恵、邱桂ギョク、Vachiraarunwong Arpamas、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五。ヒト浸潤性膵管癌における新規診断及び予後マーカーとしてPeroxiredoxin 3の解析。金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 16. 野浦郁恵、鈴木周五、井上健、梯アンナ、鰐渕英機。肺大細胞神経内分泌癌におけるbrain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1) の役割。金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 17. 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐渕英機。動物モデルを用いた職業性膀胱がんの研究について。大阪、日本産業衛生学会第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
 18. Arpamas Vachiraarunwong, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Runjie Guo, Guiyu Qiu, Ikue Noura, Kawamura Yurina, Anna Kakehashi, Hideki Wanibuchi, Min Gi. Comparative hepatotoxicity of carboxylate and sulfonate per- and polyfluoroalkyl substances in immortalized human hepatocytes。大阪、日本産業衛生学会第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
 19. 長谷川晋也、石ヶ守里加子、鈴木周五、大野麻理奈、吉田健一、垣内伸之、渡部光一、川口駿、小川誠司、戸塚ゆ加里。ヒト胎児腎細胞株を用いた Error-corrected NGS による化学物質の変異シグネチャー解析。静岡、第54回日本環境変異原ゲノム学会、2025年11月22-23日
 20. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、Vachiraarunwong Arpamas、野浦郁恵、邱桂鈺、河村百合菜、大石裕司、山口貴嗣、鰐渕英機。有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による次世代雄性マウスにおける肝発がん機序の検討。大阪、第30回ヒ素シンポジウム、2025年12月6-7日
 21. Arpamas Vachiraarunwong, Masaki Fujioka, Shugo Suzuki, Runjie Guo, Guiyu Qiu, Yurina Kawamura, Ikue Noura, Anna Kakehashi, Min Gi, Hideki Wanibuchi. Comparative evaluation of responses to inorganic arsenicals and their metabolites in immortalized human bladder epithelial cells。大阪、第30回ヒ素シンポジウム、2025年12月6-7日
 22. Guiyu Qiu, 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、山口貴嗣、鰐渕英機。Developmental exposure to diphenyl arsinic acid selectively alters gene expression in the hippocampus of SD rat offspring。名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日

23. 野浦郁恵、鈴木周五、魏民、藤岡正喜、松江泰佑、梯アンナ、鰐渕英機. 加熱タバコ製品Ploom TECH+と3R4F標準タバコに4週間曝露したマウスの肺に対する毒性影響の比較分析. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
24. 河村百合菜、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、鈴木周五、邱桂ギョク、郭潤傑、野浦郁恵、梯アンナ、山口貴嗣、鰐渕英機、魏民. ヒト肺腺がん由来細胞株A549を用いたニュートラルレッドアッセイによる化学物質吸入毒性のin vitro代替評価法の開発. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
25. 梯アンナ、西土井悠作、野浦郁恵、邱桂ギョク、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐渕英機、鈴木周五. 膵管癌における新規診断及び予後マーカーとしてPeroxiredoxin 3の検討. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
26. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、ワシラアルンウオンアルパマス、野浦郁恵、邱桂ギョク、河村百合菜、大石裕司、山口貴嗣、梯アンナ、鰐渕英機. 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による雄性仔CD-1マウスにおける肝発がん機序にはDNAメチル化異常が関与する. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
27. 郭潤傑、Arpamas Vachiraarunwong、鈴木周五、藤岡正喜、Guiyu Qiu、河村百合菜、潘軍成、梯アンナ、鰐渕英機、魏民. Oncomodulin as an early marker in rat models of urinary bladder carcinogenesis. 大津、2025年度文部科学省学術変革領域研究学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会、2026年2月19-20日
28. Min Gi, Arpamas Vachiraarunwong, Masaki Fujioka, Yurina Kawamura, Anna Kakehashi, Hideki Wanibuchi, Shugo Suzuki. A novel in vitro toxicology assay for predicting inhalation toxicity in rats. Society of Toxicology 2026 Annual Meeting and ToxExpo, San Diego, U.S.A., Mar. 22-25, 2026
29. Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Guiyu Qiu, Arpamas Vachiraarunwong, Anna Kakehashi, and Min Gi. Evaluation of the Hepatotoxic Effects of Various PFAS in a Short-Term Rat Study. Society of Toxicology 2026 Annual Meeting and ToxExpo, San Diego, U.S.A., Mar. 22-25, 2026

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究

分担研究項目：DNA 付加体の網羅的解析及び変異シグネチャー解析

研究分担者 戸塚ゆ加里 星薬科大学薬学部 教授

研究要旨

有機フッ素化合物である PFAS (Per-and Polyfluoroalkyl substances : パー及びポリフルオロアルキル物質) は幅広い用途で使用され、環境中での難分解性及び生体内蓄積性が問題となっている。近年、国内複数地域の浄水施設の水道水から基準値を超える濃度のパーフルオロオクタン酸(PFOA)とパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)が検出され、ばく露による有害性、特に発がんの健康影響が懸念される。特に PFOA や PFOS は国際がん研究機関 (IARC) によりグループ 1 と 2B に分類され、実験的にラットの肝臓を主体に発がん性報告があり、有機フッ素化合物の発がん性検証は喫緊の課題である。我々は先行研究で、DNA 付加体を指標とした化学物質の肝臓に対する発がん性/遺伝毒性を予測できるスキームを確立した。本研究ではそのスキームを活用し、有機フッ素化合物の発がん性/遺伝毒性の検証とともに、新たに有機フッ素化合物特異的な評価スキーム開発および、変異シグネチャー解析による発がん/毒性発現機序の解明について検討する予定である。また、松本分担研究者からの構造活性相関による情報を基に、DNA のアルキル化を介して変異原性を誘発する可能性のあるいくつかの PFAS について、アルキル化 DNA の修復酵素 (MGMT) 欠損株 (*Salmonella typhimurium* YG7108) を用いた Ames 試験により、変異誘発能の確認を実施した。その結果、19 種類の PFAS を対象に、DNA のアダクトーム解析を実施し、得られたデータによる主成分判別分析 (PCA-DA) を実施したところ、遺伝毒性および発がん性の有無によりクラスタリングされることがわかった。また、DNA のアルキル化を介して変異原性を誘発する可能性のある PFAS について、アルキル化 DNA の修復酵素 (MGMT) 欠損株 (YG7108) を用いた Ames 試験により、PFOA、PFPMs、DFEMS の変異誘発能の確認を実施した。その結果、PFOA は本条件下における変異原性は陰性であると判定した。一方、PFPMs および DFEMS では、代謝活性化系非存在下において TA1535 では変異原性を示さなかったが、YG7108 では変異原性は陽性であると判定した。

A. 研究目的

有機フッ素化合物である PFAS (Per-and Polyfluoroalkyl substances : パー及びポリフルオロアルキル物質) は幅広い用途で使用され、環境中での難分解性及び生体内蓄積性が問題となっている。近年、国内複数地域の浄水施設の水道水から基準値を超える濃度のパーフルオロオクタン酸(PFOA)とパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)が検出され、ばく露による有害性、特に発がんの健康影響が懸念される。特に PFOA や PFOS は国際がん研究機関 (IARC) によりグループ 1 と 2B に分類され、実験的にラットの肝臓を主体に発がん性報告があり、有機フッ素化合物の発がん性検証は喫緊の課題である。一方、有機フッ素化合物は 1 万種類以上存在し、これら全てを発がん性試験で検討することは莫大な費用や時間等を必要とし極めて困難である。従って有機フッ素化合物の発がん性を簡便に予測できる試験スキームの確立が求められる。

我々は先行研究で、DNA 付加体を指標とした化学物質の肝臓に対する発がん性/遺伝毒性を予測できるスキームを確立した。本研究ではそのスキームを活用し、有機フッ素化合物の発がん性/遺伝毒性の検証とともに、新たに有機フッ素化合物特異的な評価スキーム開発を

行う。また、変異シグネチャー解析による発がん/毒性発現機序の解明も試みる。

B. 研究方法

① DNA 付加体の網羅的解析

課題 1 で実施した PFAS 19 物質を単回経口投与で得られた肝臓から DNA を抽出し、DNaseI、ヌクレアーゼ P1、アルカリホスファターゼ、ホスホジエステラーゼによりモノデオキシリボヌクレオシドに消化し、HPLC-高分解能精密質量分析機器による DNA アダクトーム解析を実施した。

得られたデータは SCIEX 社が提供するバイオインフォマティクス解析ソフトウェアを用い、デオキシリボヌクレオチドに特徴的なニュートラルロス (-116.04736) 及び各種核酸に特異的なニュートラルロス (-152.0572; dG, -136.0623; dA, -112.0511; dC, -127.0508; dT) を生じたピークを選択的に抽出することで、ノイズなどを抽出しないように系をデザインした。得られたデータを A: 肝発がん物質短期検出スキームもしくは、Ames 試験で陽性と判定されたもの (赤で表示)、B: 肝発がん物質短期検出スキーム陰性かつ QSAR で遺伝毒性アラートが立たなかったもの (青で表

示)、C: 肝発がん物質短期検出スキーム陰性だが、遺伝毒性発がん物質のアラートが立っているもの(黄色で表示)の3つに分類し、主成分判別分析(PCA-DA)により解析した。

② アルキル化DNAの修復酵素欠損株を用いたAmes試験

松本分担研究者からの構造活性相関による情報を基に、DNAのアルキル化を介して変異原性を誘発する可能性のある4つのPFAS(PFOA、PFPMs、DFEMS、2,5-BDF)について、アルキル化DNAの修復酵素欠損株(*Salmonella typhimurium* YG7108)を用いたAmes試験により、変異誘発能の確認を実施した。

OECDテストガイドラインでは、Ames試験を実施する際の使用化学物質上限値(5 mg/plateもしくは5 μ L/plate)を参考に、生育阻害が観察されない適当な用量(溶媒対照を含む5用量)で実施した。試験菌株はアルキル化DNAの修復酵素(MGMT)欠損株(YG7108)とその野生型(TA1535)を用い、構造活性相関情報に従い、代謝活性化系の存在下または非存在下で実施した。独立した試験を少なくとも2回実施し、それら結果の平均値で変異原活性の判定を行った。

(倫理面の配慮)

該当なし

C. 研究結果

① DNA付加体の網羅的解析

各PFASを投与したラット肝臓DNAのアダクトーム解析を行なった結果を図1に示す。PCA-DA解析を行なったところ、A、B、C(分類内訳は方法を参照)の3つのグループに綺麗に分離されることがわかった。

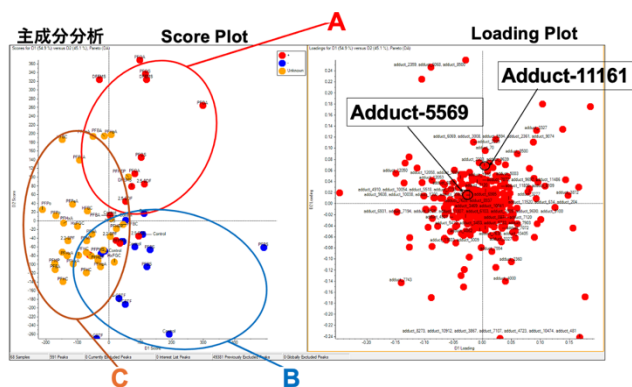


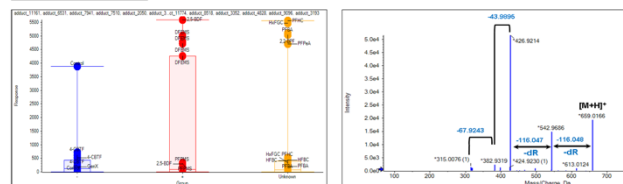
図1. LC-HRAM アダクトームによるPCA-DA解析

Loading Plotから、AとBのクラスターへの寄与が大きい付加体をスクリーニングしたところ、Adduct-5569およびAdduct-11161の2つを見出した。これら付加体のMS/MSフラグメント解析結果および各グループにおける存在量を図2に示す。

MS/MSフラグメントパターンからAdduct-11161はデオキシリボース(dR)に相当するm/z116.047の喪失が2分子分観測されていることから、DNA—DNAの架橋であることが推測された。また、Adduct-5569はフラグ

メントイオンピークに1分子のdR喪失に加え、グアニン塩基に相当するm/z152.058が観測され、dG付加体であることが推測された。

Adduct-11161



Adduct-5569

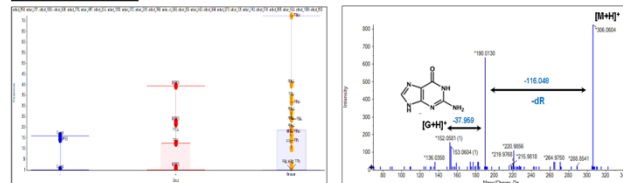


図2. MS/MSフラグメント解析結果と各グループにおける存在量

② アルキル化DNA修復酵素欠損株を用いたAmes試験

PFOA、PFPMsおよびDFEMSの変異原性試験を実施した結果、両化合物とも、代謝活性化系非存在下においてTA1535では変異原性を示さなかったが、YG7108では用量依存性的かつ、溶媒対照の2倍以上の復帰変異コロニー数が観察されたことから、変異原性は陽性であると判定した(図3)。さらに、その変異原活性の強度を陽性対照のN-Methyl-N-nitrosourea(MNU)と比較してみた。その結果、MNUの1 mgあたりの復帰変異コロニー数は81,184であるのに対して、PFPMsの1 mgあたりの復帰変異コロニー数では4.7, DFEMSでは29.1であった。このことから、PFPMsおよびDFEMSはYG7108を用いたAmes試験では陽性となるが、その変異原活性の強度は弱いものと推測された。

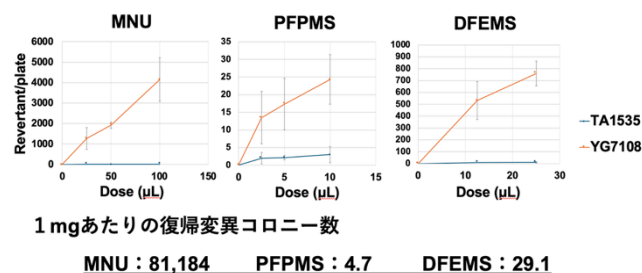


図3. 代謝活性化系非存在下でのPFPMsおよびDFEMSの変異原性

一方、PFOAに関しては構造活性相関情報に従い代謝活性化系存在/非存在下で、用量の上限を10 mg/plateまで上昇させて変異原性試験を実施したが、いずれの菌株及び条件下においても復帰変異コロニー数の増加は認められず、本条件下でのAmes試験における変異原性は陰性であると判定した。現在、2,5-BDFの変異原性試験について同様に検討中である。

D. 考察

①DNA 付加体の網羅的解析

各 PFAS を投与したラット肝臓 DNA のアダクトーム解析を行なったところ、A、B、C の 3 つのグループに綺麗に分離されることがわかった。このうち、C に分類した PFAS のうち、A と近いところにプロットされるものが観察され、これらの PFAS は肝発がん物質短期検出スキーム陰性と判定されたが、遺伝毒性や肝臓に対する毒性影響を示す可能性があるのではないかと考えている。現在、肝発がん物質短期検出スキームで追加解析された検体および PFAS の長期投与による発がん性予測試験から採取された検体についても同様にアダクトーム解析を実施している。

②アルキル化 DNA 修復酵素欠損株を用いた Ames 試験

松本分担研究者からの構造活性相関による情報によると、DNA のアルキル化を介して変異原性を誘発する可能性のある PFAS がいくつか存在するとのことだったので、アルキル化 DNA の修復酵素 (MGMT) 欠損株 (YG7108) を用いた Ames 試験により、PFOA、PFPMs、DFEMS の変異誘発能の確認を実施した。その結果、PFOA は本条件下における変異原性は陰性であると判定した。一方、PFPMs および DFEMS では、代謝活性化系非存在下において TA1535 では変異原性を示さなかったが、YG7108 では変異原性は陽性であると判定した。YG7108 は MGMT が欠損しているため、*o*-methyl-dG などの DNA 付加体の修復ができず、アルキル化剤に対して高感受性となる菌株であることから、これら PFAS は DNA のアルキル化様の付加体を介して遺伝毒性を示すことが示唆された。MNU と同様の反応機構であるのであれば、赤丸で囲った部分が DNA に付加する可能性が考えられた (図 4)。

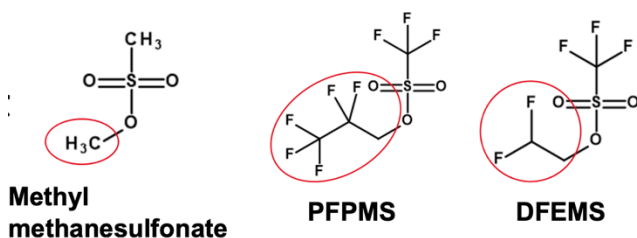


図 4. PFPMs と DFEMS の構造から予測される官能基

一方、PFOA 及び PFPMs について、遺伝毒性肝発がん物質の超短期検出法による評価では、それぞれ陽性及び陰性の結果が得られたのに対し、MGMT 欠損株 YG7108 を用いた Ames 試験では、逆にそれぞれ陰性及び陽性という異なる結果が得られた。このような *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果の乖離については、使用菌株の特性やアルキル化 DNA 修復酵素の発現状況を含む複数の要因を考慮する必要がある。今後は、より多様な PFAS を対象とした体系的かつ包括的な比較検討を進める必要があると考えられた。

E. 結論

19 種類の PFAS を対象に、DNA のアダクトーム解析を行なったところ、A: 肝発がん物質短期検出スキームも

しくは、Ames 試験で 陽性と判定されたもの (赤で表示)、B: 肝発がん物質短期検出スキーム陰性かつ QSAR で遺伝毒性アラートが立たなかったもの (青で表示)、C: 肝発がん物質短期検出スキーム陰性だが、遺伝毒性発がん物質のアラートが立っているもの (黄色で表示) の 3 つのグループに綺麗に分離されることがわかった。このうち、C に分類した PFAS のうち、A と近いところにプロットされるものが観察され、これらの PFAS は肝発がん物質短期検出スキーム陰性と判定されたが、遺伝毒性や肝臓に対する毒性影響を示す可能性があるのではないかと考えている。また、DNA のアルキル化を介して変異原性を誘発する可能性のある PFAS について、アルキル化 DNA の修復酵素 (MGMT) 欠損株 (YG7108) を用いた Ames 試験により、PFOA、PFPMs、DFEMS の変異誘発能の確認を実施した。その結果、PFOA は本条件下における変異原性は陰性であると判定した。一方、PFPMs および DFEMS では、代謝活性化系非存在下において TA1535 では変異原性を示さなかったが、YG7108 では変異原性は陽性であると判定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishigamori R, Ohno A, Fukuhara K, Hasegawa S, Totsuka Y. Genotoxicity Assessment of Mesoporous Silica and Graphene Oxide in GDL1 Cells. *Genes & Environ.*, 2025 in press.
2. Betsuyaku Y, Motohashi M, Sassa ., Takamura-Enya T, Totsuka Y. Analysis of Novel DNA Adducts Derived from Acetaldehyde. *Biomolecules*, 2025; 15(6): 878.

2. 学会発表

1. 戸塚ゆ加里. 正常組織由来オルガノイドを用いた遺伝毒性評価法の開発. 沖縄、第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月2-4日
2. 小畑悠樹、上原正太郎、樋口裕一郎、戸塚ゆ加里、末水 洋志. *In vitro* 薬剤誘発性リン脂質症評価におけるHepaSH細胞の有用性. 沖縄第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月2-4日
3. 宮崎飛翔、石ヶ守里加子、長谷川晋也、藤岡正喜、加藤孝一、美谷島克宏、戸塚ゆ加里. マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規 *in vitro* 毒性試験法の開発. 千葉、第38回発癌病理研究会、2025年8月20-22日
4. Yukari Totsuka, Momoko Nagai, Asmaa Elzawahari, Rikako Ishigamori, Shinya Hasegawa, Mamoru Kato. Elucidating the Relationship between Environmental Factors and Human Cancer Development Using Next Generation Sequencers. ニューヨーク、EMGS2025、2025年9月6-10日
5. 戸塚ゆ加里. 環境発がん因子の解明に向けた変異シグネチャーとDNA付加体の解析. 名古屋、第32回日本がん予防学会総会、2025年9月12, 13日
6. 小池遥己、小高和大、渋谷優空、関根航、茅野朋子、松本真理子、藤岡正喜、鈴木周五、魏民、戸塚ゆ加里. 有機フッ素化合物 (PFAS) の遺伝毒性評価. 名

古屋、第32回日本がん予防学会総会、2025年9月12,13日

7. Yukari Totsuka. Comprehensive Insights into Environmental Carcinogenesis via DNA Adducts and Genome-wide Mutation Profiling. 金沢、第84回日本癌学会総会、2025年9月25-27日
8. 石ケ守里加子、大野彰子、戸塚ゆ加里. マウス肝臓由来オルガノイドを用いたアドバンスドマテリアルの遺伝毒性評価. 金沢、第84回日本癌学会総会、2025年9月25-27日
9. 長谷川晋也、吉田健一、垣内伸之、渡部光一、川口駿、小川誠司、戸塚ゆ加里. 加熱タバコ製品の吸入曝露による遺伝毒性と変異スペクトラム. 金沢、第84回日本癌学会総会、2025年9月25-27日
10. Yukari Totsuka. Decoding Environmental Carcinogenesis for Cancer Prevention: Insights from DNA Adduct and Mutation Profiling. ソウル、2025 Fall International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea, 2025年10月22-24日
11. 戸塚ゆ加里. 環境要因によるDNA付加体とゲノム変異パターンを指標とした発がん要因の探索とメカニズムの解明. 大阪、第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
12. 戸塚ゆ加里. Screening for genotoxic compounds and study of carcinogenic mechanisms using next-generation sequencing (NGS) and adductome analysis. 静岡、第54回日本環境変異原ゲノム学会、2025年11月22-23日
13. 宮崎飛翔、石ケ守里加子、長谷川晋也、藤岡正喜、加藤孝一、美谷島克宏、戸塚ゆ加里. マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規遺伝毒性試験法の開発. 静岡、第54回日本環境変異原ゲノム学会、2025年11月22-23日
14. 石ケ守里加子、大野彰子、戸塚ゆ加里. マウス肝臓オルガノイドを用いたアドバンスドマテリアルの包括的毒性評価. 静岡、第54回日本環境変異原ゲノム学会、2025年11月22-23日
15. 長谷川晋也、石ケ守里加子、鈴木周五、大野麻理奈、吉田健一、垣内伸之、渡部光一、川口駿、小川誠司、

戸塚ゆ加里. ヒト胎児腎細胞株を用いた Error-corrected NGS による化学物質の変異シグネチャー解析. 静岡、第54回日本環境変異原ゲノム学会、2025年11月22-23日

16. 戸塚ゆ加里. オルガノイド技術を用いた環境化学物質影響評価. 東京、日本学術会議主催学術フォーラム、2025年12月18日
17. 戸塚ゆ加里. ヒトへの外挿性を考慮した新規 *in vivo* 代替型遺伝毒性評価法の開発. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日
18. 小畑悠樹、上原正太郎、樋口裕一郎、戸塚ゆ加里、末水洋志. ヒト肝キメラマウスにおけるメトトレキサートの代謝および腎毒性. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日
19. 宮崎飛翔、石ケ守里加子、長谷川晋也、藤岡正喜、吉田健一、大野麻理奈、小川誠司、垣内伸之、川口駿、渡部光一、中馬新一郎、加藤孝一、美谷島克宏、樋口裕一郎、上原正太郎、戸塚ゆ加里. マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規 *in vitro* 遺伝毒性試験法の開発. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日
20. 長谷川 也、石ケ守里加子、高橋賢吾、遠藤瑞葵、戸塚ゆ加里. ヒト胎児腎細胞株を用いたDNA損傷を指標とした化学物質の変異原性の評価. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日
21. 今井正彦、小川心音、川西なつき、中山瑞穂、大島正伸、戸塚ゆ加里. 大腸がんモデルオルガノイドを用いた化学物質のプロモーション活性評価法の構築. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月27-29日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究

分担研究項目：*in silico*評価系の確立と検証

研究分担者 松本真理子 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部 第二室長
研究協力者 大道友香 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部 第二室
研究協力者 若山美智子 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部 第二室
研究協力者 馬野高昭 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部 第二室
研究協力者 磯貴子 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部 第二室
研究協力者 広瀬望 国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部 第二室

研究要旨

環境中での難分解性、生体内蓄積性及び発がん性等の健康被害が問題となっている有機フッ素化合物のPFAS (Per- and Polyfluoroalkyl substances: パー及びポリフルオロアルキル物質) は1万種類以上存在するが、これら全ての発がん性の有害性評価を発がん性試験の結果を用いて実施することは極めて困難である。そこで本研究では、課題1（肝発がん物質短期検出スキームによる検討）及び課題2（DNA付加体の網羅解析及び変異シグネチャー解析による有機フッ素化合物の発がん機序解明）と連携を図りながら、PFASの構造類似性や各特性の検証を行い、発がん性予測の*in silico*評価システムの確立を目指す。

令和6年度にPFAS類の遺伝毒性や発がん性について先行研究の試験結果を収集した結果、発がん性の観点でも注目されているPFOA及びPFOSとそれらの鎖長違いの類似物質について、標準的な菌株を用いたAmes試験はいずれの物質でも陰性の結果であることが確認された。一方、Ames試験の陽性結果も一定数のPFASで得られており、発がん性の閾値の有無を考察するためには、Ames試験について更なる情報の集積が必要であると判断された。そこで、令和7年度は、480物質のPFASを対象として、Derek Nexus(知識ベース)とCASE Ultra(統計ベース)を用いてPFAS類の変異原性及び発がん性をエンドポイントとしたQSAR解析を行った。Ames変異原性および発がん性評価について、既知の遺伝毒性情報とアラート構造を用いて比較を行った結果、Ames変異原性のアラートに関しては、7種類の構造(①Acid halide ②Alkyl halide、③ α , β -unsaturated compound、④Halogenated alkene、⑤Glycidyl (2, 3-epoxy propyl) ether, amine, ester or amide、⑥Polyhalogenated methane、⑦Epoxide)に分類された。一方、発がん性はマウスで2種類の構造(①alpha, beta-Unsaturated ester or thioester、②Alkylating agent)、ラットで1種類の構造(Epoxide)が確認され、両種間でアラート構造に特徴的な差異があることが示唆された。特に、QSAR解析では、フォールスネガティブの解析結果があることが大きな問題となるが、AmesQSAR解析において、両ソフトとも学習データにない未知のPFASの結果を正しく予測出来ないことがあることが分かった。発がん性の閾値の有無を、AmesQSARを用いて予測するためには、PFAS化合物のAmes実試験結果の集積が望まれる。そこで、令和8年度には、Ames試験の実施を検討する予定である。

また、110物質の化審法上の分類の整理を行った結果、既に第1種特定化学物質として管理されているPFAS化合物が多く存在する一方、類似物質ではあるものの、既存化学物質、新規公示化学物質に分類されている物質も一定数あることが確認された。更に、国内外のPFASの暴露情報を検索した結果、日本国内の水道水原水等からの検出で懸念があるとされる10物質(PFOS及びPFOAの水質基準項目及び8物質の要検討項目)と、WHOが暴露と人健康影響の観点から優先的に評価すべきとした18物質の存在を確認することが出来た。これらの物質はヒトの暴露の懸念があると考えられるため、【課題1】及び【課題2】の物質選定候補として提案した。

課題1の物質選定については、OECD QSAR ToolboxによるCarcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISSの分類(遺伝毒性発がん性物質、非遺伝毒性発がん性物質、アラートなしの3分類)を参考にして行ったが、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果及び「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果と必ずしも一致するものではなかった。発がん性の動物実験の結果を調査した結果、PFHxA及びGenX (HFPO-DA)については、ISSの分類予測よりも「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」による発がん性予測の方が正確であることが確認された。また、ISSの分類予測と課題1の結果が一致しないケースにおいて、他のプロファイリングを複合的に考察することによって、メカニズムの説明が可能であることが確認され、*in silico*ツールによる毒性予測は、どれか一つの結果のみで判断すべきではなく、複数のツールを複合的に用いて予測した方が良いと考えられた。令和8年度以降も引き続き、課題1及び課題2の結果と、遺伝毒性試験や発がん性試験の既知見とを比較しながら、関連する発がん性メカニズムの整理を行う予定である。

A. 研究目的

環境中での難分解性、生体内蓄積性及び発がん性等の健康被害が問題となっている有機フッ素化合物のPFAS (Per-and Polyfluoroalkyl substances: パー及びポリフルオロアルキル物質) は1万種類以上存在するが、これら全ての発がん性の有害性評価を発がん性試験の結果を用いて実施することは極めて困難である。そこで本研究では、課題1 (肝発がん物質短期検出スキームによる検討) 及び課題2 (DNA付加体の網羅解析及び変異シグネチャー解析による有機フッ素化合物の発がん機序解明) と連携を図りながら、PFASの構造類似性や各特性の検証を行い、発がん性予測に必要な情報を収集整理することを目的とする。本研究班における最終的な目標としては、発がん性予測の*in silico*評価システムの確立を目指すものである。前述の通り、PFASは1万種類以上存在し、様々な構造を含む。そのため、課題1で実施する物質選定のために有用となる情報 (*in silico* 情報、実試験情報、暴露情報等) を提供することも本調査研究の課題となる。

B. 研究方法

①母集団の設定と化審法分類の追加

今年度の調査対象物質は、令和6年度報告書「有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究【課題3】*in silico*評価系の確立と検証」において設定された母集団に加え、化審法規制物質等を追加し、本研究の対象物質は計480物質とした。化審法分類の確認は、母集団リスト収載物質について、CAS番号を用いて化審法データベース (J-Check; https://www.nite.go.jp/chem/jcheck/top.action?request_locale=ja) で行った。また、同データベースに収載の新規公示化学物質からPFAS物質に相当する物質を検索し、13物質を母集団リストに追加した。

②Ames及び発がん性のQSAR解析

母集団480物質を対象に、2種類のQSARソフトウェア (Lhasa社のDerek Nexus 6.4.2 およびMultiCASE社のCASE Ultra 1.9.2.1) を用いてAmes変異原性と発がん性予測を実施した。Derek Nexusは構造アラートの知識ベースを使用して、複数の毒性エンドポイントを予測する。一方、CASE Ultraは、統計的手法をベースとし、機械学習技術によってトレーニングデータから自動的にアラートが抽出されることによって予測を行うものである。Derekでは、「PLAUSIBLE・PROBABLE・EQUIVOCAL」を陽性判定、「INACTIVE」を陰性判定とした。一方、CASE Ultraでは、「Known Positive・Positive・Inconclusive」を陽性判定、「Known Negative・Negative」を陰性判定、「Out of Domain」を判定不能とした。

③反復投与毒性試験 (発がん性) の既知見の整理

課題1 (肝発がん物質短期検出スキームによる検討) で実施している試験結果について、実際の発がん性試験の結果との整合性を確認することは、重要な観点である。昨年度は、発がん性試験結果及び遺伝毒性試験の結果について、スクリーニング的に情報の収集を行ったが、詳細が不明であったため、今年度は発がん性試験の有無について情報収集を行うとともに、リスク評価

に資するデータとして反復経口投与毒性試験の情報の収集を実施した。

調査対象としたPFASは、以下のEPAおよびWHOのPFASの取り組みの対象物質とした

- ・米国EPAが毒性研究の文献レビューを実施し*in vivo*データがあるとして公開している23種類のPFAS (EPA, 2020)

(https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-09/documents/epa_pfas_working_list_of_chemicals_09_25_2020.pdf)

(<https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical-lists/EPAPFASINVIVO>)

- ・WHOのPFASリスク評価の取り組みのPhase 1において、主要な健康影響と暴露状況等を特定し優先順位付けを行って選ばれた32種類のPFAS (WHO, 2025)

(https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2025-12/1_WHO_Bhat_.pdf)、

- ・WHOのPhase 2での評価対象である18種類のPFAS (WHO, 2026)

(<https://www.who.int/news-room/articles-detail/request-for-data-on-pfas>)

上記から重複を除いた計37種類のPFASとした。各PFASについて既存の評価書、総説の有無を調査し、発がん性試験、反復投与毒性試験 (28日間以上の経口投与) の毒性情報の収集を行った。

④PFAS暴露情報の収集

令和6年度はPFAS化学構造の網羅性を考慮し、様々な構造について*in silico*解析を行い、その発がん性の分類 (遺伝毒性発がん性・非遺伝毒性発がん性・アラートなしの3分類) による予測結果を基に課題1での試験実施の提案を行った。その結果、物質毎のおおよその特徴 (ハザード) 等が見えてきたので、令和7年度は暴露を考慮したリスク評価の観点での物質候補提案を行うこととした。国内の暴露状況としては、環境省のHP (<https://www.env.go.jp/content/000276954.pdf>) から水道水における検出状況等を調査した。また、国際的な暴露評価の知見として、WHOの水道の評価状況を調査した (<https://www.who.int/news-room/articles-detail/request-for-data-on-pfas>)。

⑤課題1の結果と*in silico*解析の比較

課題1の物質選定については、OECD QSAR ToolboxによるCarcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISSの分類 (遺伝毒性発がん性物質、非遺伝毒性発がん性物質、アラートなしの3分類) を参考にして行った。ISSの分類と本研究班の結果を比較するために、ISS分類ごとに表形式にまとめ、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果との比較を行った。また、ISSの分類と課題1の結果について一致していない物質を中心に、ISS分類以外のToolboxのその他のプロファイリングについての確認も行った。

類似物質であるにも関わらず、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で異なる結果が得られた構造が2種類あったため、それらについては、WebMO (Version:

25. 2. 005e)

(<https://www.webmo.net/demoserver/cgi-bin/webmo/login.cgi>) を用いて、エンジンとして Mopac、TheoryとしてPM7を選択し、LUMOエネルギー(eV)及び極性(D)の簡易的計算を行った。

なお、本報告書内のPFASの略称は以下の通りである。

Perfluorobutane sulfonic acid Polyfluorobutanesulfonic acid	PFBS
Perfluorohexane sulfonic acid	PFHxS
Perfluoroheptane sulfonic acid Polyfluoroheptanesulfonic acid	PFHpS
Perfluorooctane sulfonic acid Polyfluorooctane sulfonic acid	PFOS
Perfluorodecane sulfonic acid Polyfluorodecanesulfonic acid	PFDS
Perfluorobutanoic acid Polyfluorobutanoic acid	PFBA
Perfluoropentanoic acid Polyfluoropentanoic acid	PFPeA PFPA
Perfluorohexanoic acid Polyfluorohexanoic acid	PFHxA
Perfluoroheptanoic acid Polyfluoroheptanoic acid	PFHpA
Perfluorooctanoic acid Polyfluorooctanoic acid	PFOA
Perfluorononanoic acid Polyfluorononanoic acid	PFNA
Perfluorodecanoic acid Polyfluorodecanoic acid	PFDA
Perfluoroundecanoic acid Polyfluoroundecanoic acid	PFUnDA PFUnA
Perfluorododecanoic acid Polyfluorododecanoic acid	PFDoA PFDoDA
Perfluorotridecanoic acid Polyfluorotridecanoic acid	PFTTrDA
Perfluorotetradecanoic acid Polyfluorotetradecanoic acid	PFTeDA
9-Chlorohexadecafluoro-3-oxanonane-1-sulfonic acid	9Cl-PF30NS
11-Chloroeicosafluoro-3-oxaundecane-1-sulfonic acid	11Cl-PF30UdS
Hexafluoropropylene oxide dimer acid Perfluoro(2-propoxypropanoate)	HFPO-DA (Gen X)
4,8-Dioxa-3H-perfluorononanoic acid	ADONA
Perfluoro-3-methoxypropanoic acid	PFMPA
1H, 1H, 2H, 2H-Perfluorooctane sulfonic acid	6:2FTS
Perfluoro-1-butane sulfonamide	PFBSA
Perfluoro-1-hexane sulfonamide	PFHxSA FHxSA

Perfluorooctanesulfonamide	PFOSA
N-ethyl perfluorooctane sulfonamide	N-EtFOSA
N-methyl perfluorooctanesulfonamide acetic acid	NMeFOSAA
N-ethyl perfluorooctanesulfonamide acetic acid	NEtFOSAA
2-(N-methylperfluoro-1-octanesulfonamido)-ethanol	N-MeFOSE
2-(N-ethylperfluoro-1-octanesulfonamido)-ethanol	N-EtFOSE
Fluorotelomer alcohol 6:2	6:2 FTOH FtOH 6:2
Fluorotelomer alcohol 8:2	8:2 FTOH FtOH 8:2
Perfluorohexylphosphonic acid	PFHxPA
Perfluorooctylphosphonic acid	PFOPA
6:2 Polyfluoroalkyl phosphate diester	6:2diPAP
8:2 Polyfluoroalkyl phosphate diester	8:2diPAP
trifluoroacetic acid	TFA
Perfluoropentadecanoic acid	PFPeDA
Perfluoropropanoic acid	PFPrA
Perfluorobutanesulfonyl fluoride	PBSF
3-Perfluoropentyl propanoic acid (5:3)	FPePA (5:3 F TCA)
Hexafluoroglutaric chloride	HxFGC
2,2-Bis(trifluoromethyl)propionyl fluoride	2,2-BPF
Perfluoroheptanoyl chloride	PFHC
Heptafluorobutyl Chloride	HFBC
3H, 3H-Perfluoropropyl triflate	PFPMs
1H, 1H-Heptafluorobutyl epoxide	HFB-epoxide
3-(Perfluorohexyl)-1,2-epoxypropane	PFHEP
2,2,2-Trifluoroethyl triflate	TFOLTf (TFE t-Tf)
2,2-Difluoroethyl triflate	DFEMS
Hexafluoropropene oxide trimer	2,5-BDF
Perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoyl) fluoride	HFPO-DAF
((2,2,3,3-Tetrafluoropropoxy)methyl)oxirane	TFPOM
Perfluoropropyl trifluorovinyl ether	PFPOE
4-Chlorobenzotrifluoride	4-CBTF
2:1 Fluorotelomer alcohol	PFPO
Perfluoroisohexane	PFMP

Perfluoro-2,5-dimethyl-3,6-dioxananoic acid	HFPO-TA
Potassium perfluorooctanesulfonate	PFOS-K
2H-Perfluoro-2-propanol	HFIP

C. 研究結果

①母集団の設定と化審法分類の追加

今年度追加した13物質の新規公示化学物質を含めて現在の母集団リストに110物質の化審法上の分類が存在する物質があった。その内訳は表1の通りであった。

表1. 母集団リスト中の化審法上の分類数

法規制分類	物質数
第1種特定化学物質	25物質
監視化学物質	7物質
一般化学物質	10物質
既存化学物質	35物質
新規公示化学物質	33物質

②Ames及び発がん性のQSAR解析

表2にAmesQSARの解析結果(表2-1)及び発がん性の解析結果(表2-2、表2-3)を示す。

表2-1. Ames変異原性解析結果

ツール	結果	陽性	陰性	判定不能	計
Derek		45	435		480
CASE Ultra		43	424	13	480

表2-2. Derek発がん性解析結果

陽性	陰性	計
55	425	480

表2-3. CASE Ultra発がん性解析結果

動物種	雌雄	陽性	陰性	判定不可	計
マウス	♀	36	305	139	480
	♂	46	292	142	480
ラット	♀	12	308	160	480
	♂	283	136	61	480

発がん性の実試験情報はほとんど得られなかったため、QSARの精度について解析を行う事は出来なかったが、昨年度収集した情報と今年度新たに加えた化審法公示化学物質のうち、Ames試験情報があつた83物質について、QSAR解析結果との比較を行った(表3-1・表3-2)。

表3-1. Ames試験におけるDerek予測結果の数

Derek Ames試験	陽性	陰性	計
陽性	3	15	18

陰性	6	57	65
----	---	----	----

表3-2. Ames試験におけるCASE Ultra予測結果の数

CASE Ultra Ames試験	陽性	陰性	測定不可	計
陽性	12	5	1	18
陰性	2	61	2	65

Derekでは、Ames試験陽性物質18物質中3物質しか正しく陽性の予測が出来ていない(15物質がフォールスネガティブ)。また、CASE Ultraでは18物質中12物質を陽性としているが、それは学習セットの中に当該物質の試験結果が入っており、既知(Known Positive)と結果を出したためであり、未知の結果を正しく予測出来ているものではなかった(5物質がフォールスネガティブ)。したがって、PFAS化合物のAmesQSARの解析には改善の余地がある。

次に、両ソフトで陽性と判定された化合物を、Derekの構造アラート分類に基づき、Ames変異原性と発がん性について情報整理した。

両ソフトでAmes変異原性陽性となった物質は、20物質で、アラート構造と物質数を以下に示す(表4)。

表4. 両ソフトでAmes変異原性陽性と判定された物質の遺伝毒性試験結果(20物質)

アラート構造	物質数	Ames実試験数	Ames陽性数
Acid halide	3	0	0
Alkyl halide	7	1	1
Epoxide	5	0	0
Glycidyl (2,3-epoxy propyl) ether, amine, ester or amide	1	0	0
Halogenated alkene	3	3	1
Polyhalogenated methane	1	1	1

両ソフトで発がん性陽性とされた物質は、マウスで29物質、ラットで7物質確認された(表5)。

表5. 両ソフトで発がん性陽性と判定された物質遺伝毒性試験結果

	アラート構造	物質数	Ames試験数	陽性数
マウス	Alkylating agent	10	1	1
	alpha, beta-Unsaturated ester or thioester	17	3	1

	Halogenated alkene	2	2	0
ラ ッ ト	Alkylating agent	1	0	0
	Epoxide	5	0	0
	Glycidyl ether, amine, ester or amide	1	0	0

両ソフトで Ames 変異原性および発がん性が陽性判定となった物質は 1, 4-Dibromo-1, 1, 2, 2-tetrafluorobutane (CAS:18599-20-7) の 1 物質のみであった。

③反復投与毒性試験（発がん性）の既知見の整理

調査対象とした 37 種類の PFAS における発がん性試験、反復経口投与毒性試験の情報の有無について表 6 に示した。発がん性試験結果について表 7-1、反復投与毒性試験結果については、肝臓に対する影響について抜粋して表 7-2 に整理した。

発がん性試験は 5 物質にデータが得られ、4 物質 (N-EtFOSE、PFOA、PFOS、GenX (HFPO-DA)) で発がん性が認められ、1 物質 (PFHxA) で発がん性が認められなかった。反復投与の情報については、21 物質でデータが得られ、16 物質はデータが得られなかった。データの得られた 21 物質の全てにおいて何らかの肝臓に対する影響が認められた。

表 6. 37 種類 PFAS の反復投与毒性試験（発がん性）の既知見の有無

	PFAS	EPA 23 物 質	WHO phase 1 32 物 質	WHO phase 2 18 物 質	発がん性	反復 毒性
1	PFPeDA		○			
2	8:2 diPAP		○			
3	6:2 diPAP		○			
4	TFA		○	○		
5	FtOH 6:2	○	○			●
6	FtOH 8:2	○	○			●
7	PFPrA		○			●
8	PFMPA		○			
9	PBSF		○			
10	N-MeFOSE		○			●
11	N-EtFOSE		○		陽性	●
12	NEtFOSAA	○	○			
13	NMeFOSAA	○	○			
14	6:2 FtS	○	○			●
15	ADONA	○	○			●
16	11Cl-PF3OUdS		○			
17	N-EtFOSA		○			●

18	9Cl-PF3ONS		○			
19	PFOSA	○	○			
20	PFDS	○	○	○		
21	PFDA	○	○	○		●
22	PFDoA	○	○	○		●
23	PFNA	○	○	○		●
24	PFTeDA		○	○		●
25	PFHxS	○	○	○		●
26	PFBS	○	○	○		●
27	PFHpS	○	○	○		
28	PFTTrDA		○	○		
29	PFHpA	○	○	○		●
30	PFOA	○	○	○	陽性	●
31	PFUnDA	○	○	○		●
32	PFOS	○	○	○	陽性	●
33	PFHxA	○		○	陰性	●
34	PFPeA/PFPA	○		○		
35	PFBA	○		○		●
36	GenX (HFPO-DA)	○		○	陽性	●
37	FPePA (5:3 FTCA)	○				

表 7-1. 発がん性試験結果

PFAS	発がん性試験データ	出典
N-EtFOSE	ラット 104 週間発がん性試験 雄：甲状腺濾胞腺腫増加 雌：肝細胞腺腫増加	Covance Laboratories, Inc., 2001; Health Canada, 2006
PFOA	ラット 2 年間慢性毒性・発がん性併合試験 肝臓腫瘍発生増加 雄：肝細胞腫瘍（主に肝細胞腺腫） 雌：肝細胞癌（関連性が考えられる）	NTP, 2023; 食安委, 2024
PFOS	ラット 2 年間発がん性試験 雌雄：肝細胞腺腫増加 雌：肝細胞癌 1 例 ラット 104 週間発がん性試験 雌雄：肝臓腺腫増加	Butenhoff et al., 2012; 食安委, 2024; Bull et al., 2014 Covance Laboratories, Inc., 2002; Health Canada, 2006

PFHxA	ラット 104 週間試験 発がん性なし	Klaunig et al., 2015; AICIS, 2016; EPA, 2023
HFPO-DA (GenX)	ラット 2 年間慢性毒性発がん性試験 雄：膵臓腫瘍/がん増加 雌：肝臓腫瘍増加	DuPont-18405-1238, 2013; Caverly Rae et al., 2015; EPA, 2021; German Environment Agency, 2023

表 7-2. 反復投与毒性の肝臓影響の抜粋

PFAS	反復投与毒性 (肝臓への影響)	出典
6:2 FtOH	ラット 90 日間試験 肝臓重量増加、肝細胞単細胞空胞化、肝細胞肥大、肝細胞壊死、胆管過形成、門脈周囲炎、肝細胞空胞化	Serex et al., 2014; AICIS, 2019; ECHA, 2021; Carlson et al., 2022
8:2 FtOH	ラット 90 日間試験 肝臓重量増加、限局性肝細胞壊死、肝臓の過酸素β酸化増加、コレステロール増加	Ladics 2008; Bull et al., 2014; EFSA, 2020; Carlson et al., 2022; Austrian Agency for Health and Food Safety, 2025
PFPrA	ラット 28 日間試験 肝臓の相対重量増加、肝細胞肥大、限局性壊死、ALT、ALP の増加	CERI, 2002; US EPA, 2023
N-MeFOSE	ラット 13 週間試験 肝臓相対重量増加、肝臓の病理組織学的変化、コレステロール・トリグリセライド減少	Covance Laboratories, Inc., 1999d; Health Canada, 2006; Carlson et al., 2022
N-EtFOSE	ラット 104 週間発がん性試験 肝臓の病変、トリグリセライド減少	Covance Laboratories, Inc., 2001; Health Canada, 2006
6:2 FtS	マウス 28 日間試験 単一用量：5 mg/kg bw/day 肝臓重量増加、AST・ALB・ALT・ALP 増加、肝細胞肥大・肝細胞壊死	Sheng et al., 2017; German Environment Agency, 2023
ADONA	ラット 90 日間試験 肝臓重量増加傾向、小葉中間帯性/小葉中心性肝細胞肥大	Gordon et al., 2011; German Environment Agency, 2023; Austrian Agency for Health and Food Safety (AGES), 2025
N-EtFOSA	雌マウス 28 日間試験 肝臓重量増加	Peden-Adams, 2007; Carlson et al., 2022
PFDA	ラット 28 日間試験 AST・ALT・ALP 増加、肝臓重量増加	NTP, 2019; EFSA, 2020; German

		Environment Agency, 2023; EPA, 2024
PFDa	ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 ALP 増加、肝臓重量増加、肝臓肥大、肝壊死	Kato et al., 2015b; EFSA, 2020
PFNA	ラット 28 日間試験 遊離・総 T4 減少、胆汁酸塩増加、ビリルビン・ALP・ALT・AST 増加、肝臓重量増加、	NTP, 2019 (2022); EFSA, 2020
PFTeDA	ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 ALP 増加、肝臓重量増加、小葉中心性肝細胞肥大・脂肪肝、甲状腺濾胞細胞の肥大	Hirata-Koizumi et al 2015; Carlson et al., 2022; EFSA, 2020; Austrian Agency for Health and Food Safety, 2025
PFHxS	ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 ALP 増加、肝臓重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大・過形成	Butenhoff et al., 2009; EFSA, 2020; 食安委, 2024
PFBS	ラット 28 日間試験 T3・総&遊離 T4 減少、肝臓重量増加、肝細胞肥大、肝細胞の細胞質の変性	NTP, 2019 (2022); EPA, 2021; AICIS, 2019; German Environment Agency, 2023; EFSA, 2020
PFHpA	マウス反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 肝臓の壊死	ECHA, 2020; German Environment Agency, 2023
PFOA	ラット 13 週間試験 ペルオキシソーム増殖の指標となる肝パルミトイル CoA オキシダーゼ (PCO) 活性増加、肝臓重量増加、肝細胞肥大	Perkins et al., 2004; 食安委, 2024
PFUnDA	ラット反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験 ALP・AST 増加、肝臓重量増加、	Takahashi et al., 2014; EFSA, 2020; German Environment Agency, 2023; Carlson et al., 2022
PFOS	ラット 2 年間性試験 小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の空胞化、小葉中心性の細胞質の顆粒状好酸性化・色素沈着・肝細胞壊死	Butenhoff et al., 2012; 食安委, 2024
PFHxA	ラット 104 週間試験 肝臓毒性	Klaunig et al., 2015; ECHA, 2014; German Environment Agency, 2023
PFBA	ラット 90 日間試験 総 T4 減少、肝臓重量増加、肝細胞肥大	Butenhoff et al., 2012; Bull et al., 2014; EFSA, 2020; German Environment Agency, 2023

HFPO-DA (GenX)	ラット2年間慢性毒性発がん性試験 ALP・ALT・SDH増加、小葉中心性肝細胞肥大・嚢胞性局所性変性、小葉中心性壊死	DuPont-18405-1238, 2013; Caverly Rae et al., 2015; EPA, 2021; German Environment Agency, 2023
-------------------	---	--

④PFAS暴露情報の収集

全国の水道原水および浄水に含まれるPFAS（分析可能な80物質）の検出実態調査を、2020年に16浄水場、2022年に37浄水場、2023年に36浄水場において採水し、合計で89浄水場における水道原水と浄水を分析した結果が環境省から報告されている。水道原水試料の幾つかにおいて、PFSAおよびPFCAを中心とする13物質（PFBS、PFHxS、PFOS、PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFOA、PFNA、PFBSA、PFHxSA、PFHxPAおよびPFOPA）が、PFOSおよびPFOAの暫定目標値（2026年4月1日より水質基準）の1/10である5 ng/Lを超える濃度で検出された。浄水試料からは上記のうちPFOPAを除く12物質が5 ng/Lを超える濃度で検出された。GenX（HFPO-DA）は、5 ng/Lを超えて検出された試料はなかったが、水道原水試料からは最大4.6 ng/L（2地点）、浄水試料からは最大3.0 ng/Lが検出された。また、50 ng/Lを超える濃度で検出された物質は、水道原水試料ではPFBS、PFOS、PFOAの3物質で、浄水試料ではPFBSのみであった。浄水試料からPFOSあるいはPFOAが50 ng/Lを超えて検出された地点はなかったと報告されている。これらの調査結果を基にPFBS、PFHxS、PFBA、PFPeA、PFHxA、PFHpA、PFNA、GenX（HFPO-DA）が水道水質基準の要検討項目に設定された。

WHOは2023年12月よりPFASのリスク評価を開始しているが、図1に示すようなPFASの健康への影響および暴露状況に関する情報収集により、Phase1では77種類の摂取PFASと18の健康影響カテゴリーを特定した。またPhase2での詳細なリスク評価に向け18種類のPFASと6つの健康影響カテゴリーが抽出された。18種類のPFASは、PFOS、PFUnDA、PFHpA、PFOA、PFHpS、PFBA、PFTrDA、PFHxA、PFTeDA、PFBS、PFHxS、PFPeA、PFDoA、PFDA、PFDS、GenX（HFPO-DA）、およびTFAであり、また6つの健康影響カテゴリーは心代謝、肝臓、免疫、発育、生殖、およびがんである。優先順位をつけられた18種類のPFASは、我々がまとめた480物質のリスト内に挙げられている物質で、そのうち9物質は【課題1】において試験が実施されている。

32 PFAS intersect on occurrence and health effects landscape reviews

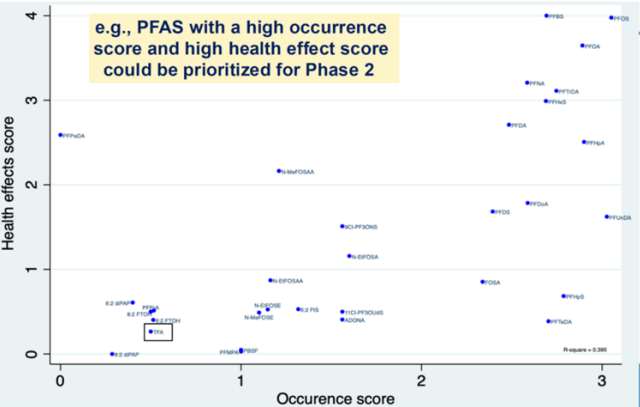


図1. PFAS 32物質の健康への影響および暴露状況出典

https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2025-12/1_WHO_Bhat_.pdf

⑤課題1の結果とin silico解析の比較

【課題1】の物質選定については、OECD QSAR ToolboxによるCarcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISSの分類（遺伝毒性発がん性物質、非遺伝毒性発がん性物質、アラートなしの3分類）を参考にして行った。ISSの分類との比較をするために、ISS分類ごとに、遺伝毒性発がん物質（表8）、非遺伝毒性発がん性物質（表9）、アラートなし（表10）に示した。ISSの分類は「遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果及び「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果と必ずしも一致しないことが確認された。そこでISS分類以外のToolboxのその他のプロファイリングにアラートがなかったかを確認した。何らかのアラートがあったものについて、表中に丸印で示した。また、プロファイリングは表中で、1：DNA alerts for AMES, CA and MNT by OASIS、2：DNA binding by OASIS、3：DNA binding by OECD、4：0 ncologic Primary Classification、5：in vitro mutagenicity (Ames test) alerts by ISS、6：in vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISSを示す。

表8. ISSの分類で遺伝毒性発がん物質

課題1	略称 (本研究)	遺伝 毒性 肝発 がん 物質 検出 法	非遺 伝毒 性肝 発がん 物質 検出 法	1	2	3	4	5	6
#7	HxFGC	陰性	陰性		●	●	●	●	●
#9	2, 2-BPF	陰性		●	●	●	●	●	●
#10	PFHC	陰性			●	●	●	●	●
#4	HFBC	陰性	陽性	●	●	●	●	●	●
#6	PFPMs	陰性	陽性	●	●			●	●
#29	HFB-epoxide	陰性		●	●	●	●	●	●
#5	PFHEP	陰性	陰性	●	●	●	●	●	●

#22	TFOLTf (TFEt-Tf)	陰性		●	●	●		●	●
#8	DFEMS	陽性	陰性	●	●	●		●	●
#11	2, 5-BDF	陽性			●	●	●	●	●
#26	HFPO-DAF	陽性			●	●	●	●	●
#23	TFPOM	陰性		●	●	●	●	●	●

表9. ISSの分類で非遺伝毒性発がん物質

課題 1	略称 (本研究)	遺伝 毒性 肝発 がん 物質 検出 法	非遺 伝毒 性肝 発がん 物質 検出 法	1	2	3	4	5	6
#2	PFOA	陽性	陽性				●		
#16	PFHpA	陰性	陽性				●		
#15	PFHxA	陰性	陰性				●		
#25	PFDA	陰性					●		
#24	PFNA	陽性					●		
#27	PFPOE	陽性					●		
#17	4-CBTF	陰性	陰性				●		

表10. ISSの分類でアラートなしの物質

課題 1	略称 (本研究)	遺伝 毒性 肝発 がん 物質 検出 法	非遺 伝毒 性肝 発がん 物質 検出 法	1	2	3	4	5	6
#21	PFPo	陰性	陽性				●		
#14	PFPeA	陰性					●		
#13	PFBA	陰性					●		
#18	PFBS	陰性	陰性						
#19	PFOS-K	陰性							
#3	GenX (HFPO-DA)	陰性	陽性				●		●
#28	HFPO-TA	陽性				●	●		●
#20	HFIP	陰性					●		
#12	PFMP	陰性	陰性				●		
#30	FBSA (PFBSA)	陰性							

表10に示した通り、ISSの分類では発がん性のアラートがない物質でも他のプロファイリング（3：DNA binding by OECD、4：Oncologic Primary Classification、6：in vivo mutagenicity (Micronucleus) alerts by ISS）でアラートを有する物質があることが確認された。

D. 考察

①母集団の設定と化審法分類の追加

化審法上の分類の整理を行った結果、既に第1種特定化学物質として管理されているPFAS化合物が多く存在する一方、類似物質ではあるものの、既存化学物質、新規公示化学物質に分類されている物質も一定数あることが確認された。これらの物質はヒトの暴露の懸念があると考えられるため、発がん性の懸念のあるPFAS物質が無いかという点について、【課題1】及び【課題2】で検討できるような物質選定を提案したいと考える。

②Ames及び発がん性のQSAR解析

QSAR解析では、フォールスネガティブの解析結果があることが大きな問題となるが、Derekでは、Ames試験陽性物質18物質中3物質（17%）しか正しく陽性の予測が出来ていなかった。また、CASE Ultraでは18物質中12物質を陽性としているが、それは学習セットの中に当該物質の試験結果が入っており、既知（Known Positive）と結果を出力したためであり、未知の結果を正しく予測出来ているものではなかった。学習セットに入っていないPFAS4物質に限定して確認すると、1物質（25%）しか正しく陽性の予測が出来ていなかった。表4に示した通り、AmesQSARで陽性が予測された物質についても実試験情報が十分得られていない事も確認され、両ソフトウェアとも、PFAS化合物に対する試験情報の集積が十分ではないように思われた。

Ames変異原性に関しては、陽性と判定された物質を7種類の構造（Acid halide、Alkyl halide、 α , β -unsaturated compound、Halogenated alkene、Glycidyl (2,3-epoxy propyl) ether, amine, ester or amide、Polyhalogenated methane、Epoxide）に分類することができ、特にEpoxideおよびAlkyl halideを中心に陽性判定が確認されている。さらに、Derekレポートによると、EpoxideおよびAlkyl halideでは鎖長が短いほど陽性となりやすい傾向が示唆されている。今回の解析結果では、炭素数C1～C9の範囲に該当する物質が多く含まれていた。Derekレポートには、構造別にAmes陽性となりやすい菌株や代謝活性化酵素の有無が記載されており、毒性評価における参考情報となるが、実試験情報が不足しており、予測結果が当たっているかの判断が難しい。発がん性の閾値の有無を、AmesQSARを用いて予測するためには、PFAS化合物のAmes実試験結果の集積が望まれる。そのため、令和8年度は、これらの結果を踏まえて、Ames試験の実施を計画する予定である。

一方、発がん性予測に関しては、両ソフト間で結果にばらつきが確認された。特にCASE Ultraでは、雄ラットにおいて陽性判定となる物質が多く見られ、マウスとラット間で結果の相関性は認められなかった。マウス

はalpha, beta- Unsaturated ester or thioester、およびAlkylating agentを中心にQSAR陽性判定がみられた。Derekレポートによると、Alkyl agentはalkyl halides, sulphinates, sulphonates, sulphatesを含む構造として示されていた。マウスで発がん性QSAR陽性である物質を確認してみると、スルフォネート構造を含む物質が多く確認できた。ラットではEpoxideを中心に陽性判定が確認された。これらの結果から、マウスでは2種類、ラットでは1種類のアラート構造が確認された。両種間でアラート構造に特徴的な差異が示唆された。

以上で得られた特徴は、毒性傾向の理解に資する有用な知見となることが期待される。さらに、既存の知見や発がんメカニズムに関する情報を統合することで、今後毒性発現過程をより明確に把握する必要があると考える。

③反復投与毒性試験（発がん性）の既知見の整理

既知見の情報収集整理を行った結果、発がん性試験は5物質にデータが得られ、4物質（N-EtFOSE、PFOA、PFOS、GenX（HFPO-DA））で発がん性が認められ、1物質（PFHxA）で発がん性が認められなかった。動物実験による結果と【課題1】の結果を比較すると、表11に示す通りであった。両者に結果があったのは3物質のみであったが、【課題1】による発がん性の検出は実試験と合致していることが確認できた。

表11. 動物実験と課題1の結果の比較

	動物実験	遺 伝 毒 性 肝発がん	非 遺 伝 毒 性 肝 発 が ん
N-EtFOSE	陽性	未実施	未実施
PFOA	陽性	陽性	陽性
PFOS	陽性	未実施	未実施
GenX (HFPO-DA)	陽性	陰性	陽性
PFHxA	陰性	陰性	陰性

また、28日以上反復投与試験の情報の得られた21物質について、肝臓が標的臓器であることが確認され、長期投与による肝発がん性の可能性は否定できないと考えられた。

④PFAS 暴露情報の収集

国内外のPFAS暴露情報を収集した結果、暴露の可能性の高い物質を同定することが出来た。これにより、水道原水や浄水で検出され、懸念が高いとされるPFASを課題1の候補物質として提案することが出来た。ヒトの健康リスクを考慮した物質選定により、本研究班の意義を高めることが可能となる情報を提供することが出来たと考える。

⑤課題1の結果と*in silico*解析の比較

【課題1】の物質選定については、OECD QSAR ToolboxによるCarcinogenicity (genotox and nongenotox)

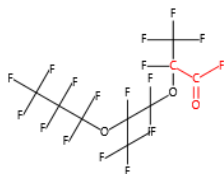
alerts by ISS の分類（遺伝毒性発がん性物質、非遺伝毒性発がん性物質、アラートなしの3分類）を参考にして行ったが、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果及び「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果と必ずしも一致するものではなかった。例えば、Toolbox ではPFOA 類似物質（C6-C10 カルボン酸）について、一貫して非遺伝毒性発がん性物質と分類していたが、本研究班の結果では、PFHxA（C6）が発がん性「陰性」、C7及びC8では非遺伝毒性発がん性「陽性」（C9及びC10は未実施）という結果になっている。前述の通りPFHxAではラット104週間試験で発がん性が認められていないことから、本研究班における肝発がん物質検出法の検出力が、ISSの分類よりも正確であったと考察できる。また、GenX（HFPO-DA）はISSの分類では発がん性のアラートはなかったが、「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」では陽性であり、ラット2年間発がん性試験で発がんが認められていることから、GenX（HFPO-DA）についても動物実験の実試験結果と「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」による結果が合致している。これらの結果から、「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」によるPFAS物質の非遺伝毒性発がん性の予測については、一定の精度があるように思われる。しかし、実試験情報が少ないため本考察は限定的ではある。

一方、ISSの分類で遺伝毒性発がん性と分類された12物質については、そのうち3物質のみが「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陽性の結果となった。構造の特徴としてはエーテル結合を有することであった。ISS分類で非遺伝毒性発がん性物質と分類されていたPFOA及びPFNAについては、エーテル結合はないが「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陽性の結果となった。これらの結果は令和6年度に遺伝毒性試験を調査した結果コメントアッセイで陽性結果が得られた2物質と同一であり、何らかのDNAの損傷に対する事象を捉えているものと考えられた。

また、ISSの分類では発がん性のアラートがなかったにも関わらず「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陽性の結果が得られた物質が1物質存在した（HFPO-TA）。この物質は、ISSの分類では発がん性のアラートはないものの、Toolbox上の異なるプロファイアリングである「Oncologic Primary Classification」では、「Alpha- and beta-Haloether Reactive Functional Groups」という発がん性が示唆されるグループに属しており、また「DNA binding by OECD」では、SN1リアクションによるDNA結合が示唆されている（表12）。したがって、ISSの分類との一致は見られなかったものの、異なるプロファイリングの結果を複合的に考察することによって、メカニズム的な根拠説明は可能となる。このことは、*in silico* ツールによる毒性予測は、どれか一つの結果のみで判断すべきではなく、複数のツールを複合的に用いて予測した方が良い事を示している。

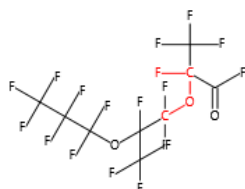
「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陽性となった物質の構造の特徴としてエーテルを有することが挙げられるため、エーテル結合を有する物質に注目して更なる検討を行った。表12に示す物質はToolboxのプロファイリングにより一部同じアラートを有しているが、最も多いアラート構造を有していた2、5-BDFを用いて

それぞれのアラート内容を整理した。なお、GenX (HFPO-DA)、HFPO-DAF、HFPO-TA、2,5-BDF は構造が類似しているが、GenX (HFPO-DA) は「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陰性結果であり他の3物質と結果が異なっている。



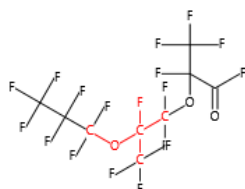
Acyl Halides

Direct acylation involving a leaving group



Alpha-beta-Haloether

Direct-acting alkylating agent



Alpha halo ethers

Direct acting SN1 mechanism

まず、Acyl Halides 構造を有する PFAS については、令和6年度の報告書に述べた通り、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」では概ね陰性の結果が出ているため、GenX (HFPO-DA) [フッ化アシルなし]と HFPO-DAF[フッ化アシルあり]の結果の違いをフッ化アシルの有無で説明できるものではないと考えられた。次に Alpha-beta-

Haloether については、4物質全てに共通する構造であり(図に赤字で示した部位は Alpha-Haloether)、GenX (HFPO-DA) だけが陰性であったことの説明は出来ないものの、DNA との反応を起こしている部位である可能性が示唆された。一方、Alpha halo ethers 構造については、HFPO-TA 及び 2,5-BDF に共通する構造であり、こちらも DNA との反応を起こしている部位である可能性は示唆されたが、HFPO-DAF には存在しない部分構造であるため、Alpha-Haloether 構造を有することが遺伝毒性発がん物質に分類される一つの条件のように考えられた。このことは、Alpha-Haloether 構造を有する PFPOE でも遺伝毒性肝発がん物質検出法で陽性であった事と矛盾しない。電子吸引基であるフッ素が多い事により、炭素が正電荷を帯びようになることは一般論として考えられ、他と比較してフッ素の数が少ない GenX (HFPO-DA) だけ陰性の結果が得られたという可能性はあるが、DNA アダクト形成のしやすさを検討するために、LUMO エネルギーと極性の比較を行ってみた。その結果、GenX (HFPO-DA) の LUMO エネルギーが他の3物質より高いことが確認され、LUMO エネルギーのより低い(電子を受け入れやすい)3物質のみが陽性となった可能性が示唆された。一方、極性という観点では、いずれの物質も2未満であり、DNA との強い引き寄せがあったとは考えられなかった。

次に PFPMs、TFOLTf、DFEMS についても LUMO エネルギーを比較してみたが(表13)、こちらについては、LUMO エネルギーの差はほとんど認められず、令和6年度の報告書で述べた通り DNA との反応に対する立体障害の有無により、結果の違いを説明できると考えられた。また、極性については、DFEMS が最も高く、DNA との引き合いが強い可能性が示唆された。

ISS の分類で遺伝毒性発がん性物質と分類されていた PFHEP、TFPOM、HFB-epoxide はいずれもエポキシ構造を有し、②で実施した AmesQSAR 解析でも発がん性 QSAR 解析でも陽性予測であるが、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」では陰性の結果となった。結果に一貫性があることから、肝発がん性の観点では、遺伝毒性発がん性物質ではない可能性が示唆された。また、PFHEP は非遺伝毒性発がん物質検出法でも陰性であったため、肝発がんの懸念は低い可能性がある。しかし、課題1の病理解学的検討によりエポキシ構造を有する PFAS は腎臓への影響が認められたとの報告もあり、肝毒性とは異なる毒性によるヒト健康影響に対する懸念は示唆されている。

また、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」では陰性であったものの、「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陽性結果であった物質もそれなりの数存在し、PFAS 物質の肝発がん性に対する研究の必要性が改めて確認された。

表12. GenX (HFPO-DA)、HFPO-DAF、HFPO-TA、2,5-BDFの遺伝毒性発がん物質検出法の結果とプロファイリング結果

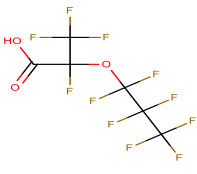
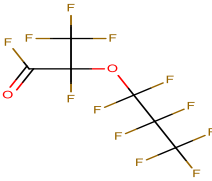
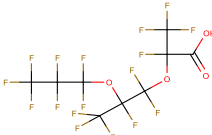
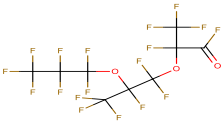
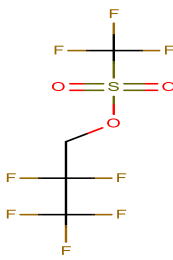
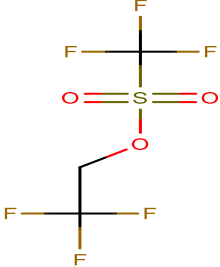
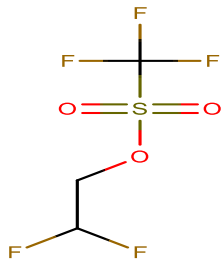
物質名称	GenX (HFPO-DA)	HFPO-DAF	HFPO-TA	2,5-BDF
CAS	13252-13-6	2062-98-8	13252-14-7	2641-34-1
課題 1 #	# 3	# 26	# 28	# 11
構造式				
遺伝毒性発がん物質検出法結果	陰性	陽性	陽性	陽性
LUMO (eV)	-1.627	-2.027	-2.046	-2.294
極性 (D)	1.202	1.116	1.672	0.77
Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS	No alert found	Acyl halides (Genotox); Structural alert for genotoxic carcinogenicity	No alert found	Acyl halides (Genotox); Structural alert for genotoxic carcinogenicity
DNA binding by OASIS	No alert found	SN2;SN2 >> Direct acylation involving a leaving group;SN2 >> Direct acylation involving a leaving group >> Acyl Halides	No alert found	SN2;SN2 >> Direct acylation involving a leaving group;SN2 >> Direct acylation involving a leaving group >> Acyl Halides
DNA binding by OECD	No alert found	Acylation;Acylation >> Direct Addition of an Acyl Halide;Acylation >> Direct Addition of an Acyl Halide >> Acyl halide	SN1;SN1 >> Carbenium Ion Formation;SN1 >> Carbenium Ion Formation >> Alpha halo ethers (including alpha halo thioethers)	Acylation;Acylation >> Direct Addition of an Acyl Halide;Acylation >> Direct Addition of an Acyl Halide >> Acyl halide;SN1;SN1 >> Carbenium Ion Formation;SN1 >> Carbenium Ion Formation >> Alpha halo ethers (including alpha halo thioethers)
Oncologic Primary Classification	Alpha- and beta-Haloether Reactive Functional Groups	Acyl and Benzoyl Type Compounds;Alpha- and beta-Haloether Reactive Functional Groups	Alpha- and beta-Haloether Reactive Functional Groups	Acyl and Benzoyl Type Compounds;Alpha- and beta-Haloether Reactive Functional Groups

表13. PFPMS、TFOLTf、DFEMSの遺伝毒性発がん物質検出法の結果とLUMO及び極性の比較

物質名称	PFPMS	TFOLTf	DFEMS
CAS	6401-00-9	6226-25-1	74427-22-8
課題 1 #	# 6	# 22	# 8
構造式			
結果	陰性	陰性	陽性
LUMO (eV)	-2.247	-2.282	-2.145
極性 (D)	3.219	3.358	4.402

E. 結論

環境中での難分解性、生体内蓄積性及び発がん性等の健康被害が問題となっている有機フッ素化合物のPFAS (Per- and Polyfluoroalkyl substances: パー及びポリフルオロアルキル物質) は1万種類以上存在するが、これら全ての発がん性の有害性評価を発がん性試験の結果を用いて実施することは極めて困難である。そこで本研究では、課題1 (肝発がん物質短期検出スキームによる検討) 及び課題2 (DNA付加体の網羅解析及び変異シグネチャー解析による有機フッ素化合物の発がん機序解明) と連携を図りながら、PFASの構造類似性や各特性の検証を行い、発がん性予測の*in silico*評価システムの確立を目指す。

令和6年度にPFAS類の遺伝毒性や発がん性について先行研究の試験結果を収集した結果、発がん性の観点で最も注目されているPFOA及びPFOSとそれらの鎖長違いの類似物質について、標準的な菌株を用いたAmes試験はいずれの物質でも陰性の結果であることが確認された。一方、Ames試験の陽性結果も一定数のPFASで得られており、発がん性の閾値の有無を考察するためには、Ames試験について更なる情報の集積が必要であると判断された。そこで、令和7年度は、480物質のPFASを対象として、Derek Nexus (知識ベース) とCASE Ultra (統計ベース) を用いてPFAS類の変異原性及び発がん性をエンドポイントとしたQSAR解析を行った。Ames変異原性および発がん性評価について、既知の遺伝毒性情報とアラート構造を用いて比較を行った結果、Ames変異原性のアラートに関しては、7種類の構造 (①Acid halide ②Alkyl halide、③ α , β -unsaturated compound、④Halogenated alkene、⑤Glycidyl (2,3-epoxy propyl) ether, amine, ester or amide、⑥Polyhalogenated methane、⑦Epoxide) に分類された。一方、発がん性はマウスで2種類の構造 (①alpha, beta-Unsaturated ester or thioester、②Alkylating agent)、ラットで1種類の構造 (Epoxide) が確認され、両種間でアラート構造に特徴的な差異があることが示唆された。特に、QSAR解析では、フォールスネガティブの解析結果があることが大きな問題となるが、AmesQSAR解析において、両ソフトとも学習データにない未知のPFASの結果を正しく予測出来ないことがあることが分かった。発がん性の閾値の有無を、AmesQSARを用いて予測するためには、PFAS化合物のAmes実試験結果の集積が望まれる。そこで、令和8年度には、Ames試験の実施を検討する予定である。

また、110物質の化審法上の分類の整理を行った結果、既に第1種特定化学物質として管理されているPFAS化合物が多く存在する一方、類似物質ではあるものの、既存化学物質、新規公示化学物質に分類されている物質も一定数あることが確認された。更に、国内外のPFASの暴露情報を検索した結果、日本国内の水道水原水等からの検出で懸念があるとされる10物質 (PFOS及びPFOAの水質基準項目及び8物質の要検討項目) と、WHOが暴露と人健康影響の観点から優先的に評価すべきとした18物質の存在を確認することが出来た。これらの物質はヒトの暴露の懸念があると考えられるため、【課題1】及び【課題2】の物質選定候補として提案した。

課題1の物質選定については、OECD QSAR ToolboxによるCarcinogenicity (genotox and nongenotox)

alerts by ISSの分類 (遺伝毒性発がん性物質、非遺伝毒性発がん性物質、アラートなしの3分類) を参考にしているが、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果及び「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果と必ずしも一致するものではなかった。発がん性の動物実験の結果を調査した結果、PFHxA及びGenXについては、ISSの分類予測よりも「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」による発がん性予測の方が正確であることが確認された。また、ISSの分類予測と課題1の結果が一致しないケースにおいて、他のプロファイリングを複合的に考察することによって、メカニズムの説明が可能であることが確認され、*in silico*ツールによる毒性予測は、どれか一つの結果のみで判断すべきではなく、複数のツールを複合的に用いて予測した方が良いと考えられた。令和8年度以降も引き続き、課題1及び課題2の結果と、遺伝毒性試験や発がん性試験の既知見とを比較しながら、関連する発がん性メカニズムの整理を行う予定である。

F. 研究発表 論文発表

1. Murata Y, Akagi J, Doi Y, Iso T, Umamo T, Masumura K, Matsumoto M, Toyoda T, Ogawa K. Evaluation of 13-week repeated-dose oral toxicity of zirconium(IV) butoxide in Crl:CD(SD) rats. Regul Toxicol Pharmacol. 2026; 164: 105968.
2. Matsumoto M, Natsume M, Iso T, Umamo T, Murata Y, Masumura K, Horibata K, Sugiyama K. Increased mutagenicity in the liver of MutaMouse females following oral treatment with commercial-grade toluene diisocyanate. Genes Environ. 2025; 47: 12.
3. Iso T, Umamo T, Sugiyama K, Masumura K, Matsumoto M. Verification of health-based guidance values for carbendazim. Regul Toxicol Pharmacol. 2025; 162: 105839.
4. Yamamoto S, Yoshida K, Matsumoto M, Yamada T. Construction and evaluation of an open-source database for inhalation-based physiologically based kinetic modeling of selected categories for industrial chemicals. J Toxicol Sci. 2025; 50: 57-68.
5. Yoshida K, Umamo T, Yamada T, Matsumoto M. A preliminary evaluation of the applicability of the in vitro to in vivo extrapolation approach to quantitative risk assessment. J Toxicol Sci. 2026; 51(1): 7-18.
6. Hirose N, Umamo T, Takano M, Iso T, Wakayama M, Masumura K, Inoue K, Matsumoto M. Determining repeated dose toxicity and reproductive/developmental toxicity of cis-3-hexenyl salicylate and comparing salicylate-induced toxicity. Fundam. Toxicol. Sci. 2026; 13(2): 59-75.
7. Wakayama M, Umamo T, Iso T, Hirose N, Murata Y, Matsumoto M. Summary information of the hum

an health hazard assessment of existing chemicals (XI). Bull. Natl. Inst. Health Sci. 2025; 143: 34-40

8. 松本真理子、重田善之、広瀬望、村田康允、磯貴子、馬野高昭. 毒劇物指定のための有害性情報の収集・評価. Bull. Natl. Inst. Health Sci. 2025; 143: 41-48.

学会発表

1. 松本真理子. シンポジウム「リスク評価におけるベンチマークドース法の最新動向と課題」(ベイズ論的アプローチを用いたベンチマークドース法のリスク評価適用への課題: 二値データの解析結果. 沖縄、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025 年 7 月 4 日
2. 広瀬望、馬野高昭、村田康允、磯貴子、若山美智子、松本真理子. 有機シアン化合物に対する毒劇物包括指定の見直しに向けた調査. 沖縄、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025 年 7 月 4 日
3. 磯貴子、馬野高昭、村田康允、広瀬望、若山美智子、杉山圭一、増村健一、松本真理子. カルベンダジムの小核形成の用量反応評価からの指標値の導出. 沖縄、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025 年 7 月 4 日
4. 水田保子、赤木純一、畝山瑞穂、赤根弘敏、六鹿元雄、磯貴子、松本真理子、小川久美子、豊田武士. ラットを用いた 4-(ベンジルオキシ)フェノールの 13 週間反復経口投与毒性試験. 滋賀、日本食品化学学会第 31 回総会・学術大会、2025 年 6 月 5 日
5. 松本真理子、磯貴子、馬野高昭、大道友香、広瀬望、若山美智子、増村健一、堀端克良、杉山圭一. グリシジルメタクリレート経口投与による雄 MutaMouse

における in vivo 変異原性の検討. 静岡、第 54 回環境変異原ゲノム学会、2025 年 11 月 23 日

6. Hirose A, Fukushima A, Hayashi T, Umamo T, Hayashi T, Matsumoto M. Comparison of the impact of Bayesian priors on BMDL calculations for continuous data dependent on toxicity endpoints. Greece, EUROTOX 2025, 2025 年 9 月 16 日
7. 小池遥己、小高和大、渋谷優空、関根航、茅野朋子、松本真理子、藤岡正喜、鈴木周五、魏民、戸塚ゆ加里. 有機フッ素化合物 (PFAS) の遺伝毒性評価. 愛知、第 32 回日本がん予防学会総会、2025 年 9 月 13 日
8. Matsumoto M, Yoshida K, Umamo T, Iso T, Omichi Y, Hirose N, Wakayama M, Yamada T, Masumura K. Exploring the potential of in vitro to in vivo extrapolation for uterotrophic effects in quantitative human health risk assessment. San Diego, U.S.A., SOT2025, 2026 年 3 月 23 日
9. 大道友香、若山美智子、磯貴子、馬野高昭、広瀬望、松本真理子. 安全性評価スキームを用いた水道用資機材原料であるプロピレングリコールモノメチルエーテルの毒性評価値の導出. 大阪、日本薬学会第 146 年会、2026 年 3 月 27 日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究

分担研究項目：肝発がん物質短期検出スキームによる検討
病理学的検討

研究分担者 藤岡 正喜 大阪公立大学大学院医学研究科分子病理学 講師

研究要旨

本研究は、有機フッ素化合物ばく露による毒性影響について、毒性病理学的解析を行う。令和7年度は「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」および「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」で用いられた動物について検討した。病理組織学的解析の結果、「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」では10物質のうち6物質において肝臓における単細胞壊死の有意な増加を認め、うち2物質で巣状壊死の有意な増加も観察された。また、用量反応相関性を検討した1物質では低用量から、別の2物質では中用量から肝臓における単細胞壊死の有意な増加が確認された。腎臓における病理組織学的解析の結果、10物質のうち4物質で尿細管壊死の有意な増加が確認された。そのうち、用量反応相関性を検討した2物質では、それぞれ中および高用量群あるいは高用量群でのみ尿細管壊死の有意な増加が確認された。したがって、単回投与による毒性影響の主体は肝臓及び一部で腎臓であることが確認された。「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」では、今回検討した7物質のうち肝臓で1物質が、相対肝重量の有意な増加がみられた。一方、血液・生化学検査による解析では、上記毒性影響に関連する指標における有意な上昇が全例でみられず、低い感受性を示した。以上の結果から、PFASによる毒性は肝臓が主体ながら一部は腎臓にも存在し、その影響を検討するためには毒性病理学的解析が重要な役割を果たすことが示された。

A. 研究目的

有機フッ素化合物である PFAS (Per- and Poly-fluoroalkyl substances: パー及びポリフルオロアルキル物質)は幅広い用途で使用され、環境中での難分解性及び生体内蓄積性が問題となっている。近年、国内複数地域の浄水施設の水道水から基準値を超える濃度の Perfluorooctanoic acid (PFOA) と Perfluorooctane sulfonate (PFOS) が検出され、ばく露による有害性、特に発がんの健康影響が懸念される。特に PFOA や PFOS は国際がん研究機関 (IARC) によりグループ 1 と 2B に分類され、実験的にラットの肝臓を主体に発がん性報告があり、有機フッ素化合物の発がん性検証は喫緊の課題である。一方、有機フッ素化合物は 1 万種類以上存在し、これら全てを発がん性試験で検討することは莫大な費用や時間等を必要とし極めて困難である。従って有機フッ素化合物の発がん性を短期間、高精度かつ効率的に評価できる試験スキームの確立が求められる。

我々はこれまで既知発がん物質の大半が肝臓を標的にすることに着目し、遺伝毒性及び非遺伝毒性肝発がん物質を短期かつ高精度に検出できるスキームを確立した。本研究ではそのスキームを活用し、有機フッ素化合物の発がん性検証とともに、新たに有機フッ素化合物特異的な評価スキーム開発を行う。

令和7年度は「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」および「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」で得られた検体を用いて、一般状態および病理組織学的解析を実施し、PFASのばく露による影響について検討を行った。

B. 研究方法

[材料と方法]

令和7年度に実施した「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」および「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」で得られた検体を用いて、以降に記す検討を行った。

[臓器重量、血液学的・血液生化学的検査および病理組織学的解析]

「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」において、試験期間終了後、麻酔下にて安楽殺を行い、肝臓、腎臓および脾臓を採取し、臓器重量を測定した。また「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」において、試験期間終了後、麻酔下にて腹部大動脈より採血後に安楽殺を行い、肝臓、腎臓、脾臓、大脳、小脳、肺、心臓、舌、膵臓、胸腺、前胃、腺胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、前立腺、精囊、精巣、精巣上体、下垂体、副腎および甲状腺を採取した。また、剖検時に得られた肝臓、腎臓および脾臓については臓器重量を測定した。さらに、剖検時に採取した全血および血清を用いて血液学的・血液生化学的検査を行った。

得られた組織は 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定を行い、切り出し・パラフィン包埋したのちに病理組織切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した上で鏡検をおこなった。

[統計学的解析]

臓器重量の有意差検定について、F 検定による等分散検定を行った。等分散の場合は Student's t-test 検定を行い、不等分散の場合は Welch t-test 法による両側検定を行った。病理組織学的検査における発生頻度の差の検定について、Fisher の直接確率検定を行った。

(倫理面への配慮)

大阪公立大学動物実験委員会から動物実験の許可を得、動物実験指針を遵守して行い、動物愛護に十分に配慮した。

C. 研究結果

[体重・臓器重量]

「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」における試験開始前と剖検直前の体重変化および肝臓絶対重量を表 1 および 2 に、肝臓・腎臓・脾臓の相対重量を表 3 および 4 に示す。対照群と比較して、2-NP 180 および 240 mg/kg 投与群、TFOLTf 2000 mg/kg 投与群、PFNA 170 および 500 mg/kg 投与群、HFPO-DAF 300 mg/kg 投与群、HFPO-TA 300 mg/kg 投与群で有意な体重の増加抑制がみられた。また、対照群と比較して、絶対肝重量の有意な減少が 2-NP 180 および 240 mg/kg 投与群、TFOLTf 2000 mg/kg 投与群、PFNA 60, 170 および 500 mg/kg 投与群、HFPO-DAF 30 および 300 mg/kg 投与群、PFPOE 2000 mg/kg 投与群、FBSA 1000 mg/kg 投与群、HFPO-TA 300 mg/kg 投与群でみられた。相対肝重量について対照群と比較して有意な減少が、2-NP 180 および 240 mg/kg 投与群、HFIP 300 mg/kg 投与群、TFOLTf 2000 mg/kg 投与群、PFNA 170 および 500 mg/kg 投与群、HFPO-DAF 30 および 300 mg/kg 投与群、HFPO-TA 300 mg/kg 投与群でそれぞれみられた。一方、TFPOM 300 mg/kg 投与群では、絶対および相対肝重量の有意な増加を認めた。また、相対腎臓重量の有意な増加が、2-NP 180 および 240 mg/kg 投与群、TFOLTf 2000 mg/kg 投与群、HFPO-DAF 300 mg/kg 投与群、PFPOE 2000 mg/kg 投与群、HFB-epoxide 300 mg/kg 投与群でみられた。PFNA 300 mg/kg 投与群では、1 回目に有意な増加を認めたものの、2 回目には有意差はなかった。また、相対脾臓重量の有意な減少が TFOLTf 2000 mg/kg 投与群、HFPO-TA 300 mg/kg 投与群、FBSA 1000 mg/kg 投与群でみられた。PFNA 投与群において 1 回目に有意差はなかったものの、2 回目では 170 および 500 mg/kg 投与群で有意な減少を認めた。HFPO-DAF 300 mg/kg 投与群についても 1 回目は有意差なく、2 回目において有意な減少を認めた。

「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における腎臓・脾臓の絶対および相対重量を表 5 に示す。対照群と比較して、HFBC 投与群で肝相対重量の有意な増加を認めた、一方、腎臓および脾臓のいずれも有意な差はみられなかった。

[血液学的・血液生化学的検査]

「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における血液学的検査を表 6 に、血液生化学的検査を表 7 に示す。

血液学的検査の結果、対照群と比較して、白血球 (WBC) の有意な増加が HFBC、PFPO 投与群でみられた。その他の項目では有意な変化はみられなかった。

血液生化学的検査の結果、対照群と比較して、ALP の有意な減少が PFPO 投与群で、TBIL の有意な減少が PFHpA 投与群で、GGT の有意な減少が 4-CBTF、PFBS、HFBC、PFPMs および PFPO 投与群で、CRE の有意な増加が HFBC および PFPO 投与群で、BUN/CRE の有意な減少が PFBS、HFBC および PFPO 投与群でみられた。

[病理組織学的解析]

「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」における病理組織学的解析の結果を表 8 に示す。今回、主な所見として肝臓における single cell necrosis (図 1)、focal necrosis (図 2)、腎臓における tubular necrosis (図 3) がみられた。それぞれの所見について対照群と比較して、肝臓の single cell necrosis の有意な増加が 2-NP 180 および 240 mg/kg 投与群、TFOLTf 2000 mg/kg 投与群、PFNA 60, 170 および 500 mg/kg 投与群、PFDA 20 mg/kg 投与群、HFPO-DAF 100 および 300 mg/kg 投与群、PFPOE 2000 mg/kg 投与群、HFPO-TA 300 mg/kg 投与群でみられた。また肝臓の focal necrosis の増加が 2-NP 180 および 240 mg/kg 投与群、PFNA 500 mg/kg 投与群、HFPO-DAF 300 mg/kg 投与群でみられた。

腎臓の tubular necrosis の有意な増加が TFOLTf 2000 mg/kg 投与群 (6 例中 2 例)、HFPO-DAF 100 (6 例中 2 例) および 300 mg/kg 投与群、PFPOE 2000 mg/kg 投与群、HFB-epoxide 300mg/kg でみられた。

「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における病理組織学的解析の結果を表 9 に示す。

肝臓において、対照群と比較して single cell necrosis の有意な増加が HFBC 投与群でみられた。また、Inflammatory cell infiltration が HFBC 投与群、PFPO 投与群で有意な増加がみられた。Hypertrophy, centrilobula が HFBC 投与群で有意な増加がみられた。その他の臓器について、一部で炎症細胞浸潤像がみられたが、いずれも散発性であり、投与物質に起因すると考えられる変化はみられなかった。

D. 考察

「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」において、昨年度と同様に、投与前後で体重増加が有意に減少した PFAS が存在し、同投与群では臓器の絶対重量も低下しており、その毒性による摂餌困難による影響が推察された。また、病理組織解析の結果、令和 7 年度に新たに検討した 10 物質のうち 6 物質で肝臓に single cell necrosis が存在し、単回投与による主な影響を受ける臓器として肝臓であることが確認された。また、そのうちの 3 物質 (TFOLTf, PFPOE および HFPO-DAF) 投与群では肝臓の single cell necrosis だけでなく、腎臓において tubular necrosis を認めた。加えて、10 物質のうち肝毒性影響がみられなかった物質の一つである HFB-epoxide では tubular necrosis が認められたことから、一部の PFAS については腎障害を引き起こすこと

が確認された。以上の結果から、PFAS による急性毒性が出現する主な臓器として肝臓および腎臓であることが確認された。

「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」においては、28 日間投与により一部の PFAS で血液・生化学検査において、肝毒性を示唆する GOT や GPT の上昇を認める PFAS は、今年度検討した物質ではみられなかった。また腎毒性を示唆する BUN/CRE 比において有意な減少が PFBS、HFBC、PFPMs および PFPO でみられた。一方で、病理組織学的解析では有意な変化はみられなかった。

これまでに「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」にて検討した 29 物質のうち 22 物質で、肝臓における単細胞壊死の増加といった肝臓を標的とした毒性影響がみられた。また 29 物質のうち 7 物質で、腎臓における尿細管壊死の増加といった腎毒性影響がみられた。

「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」および「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」にて検討した物質のうち、双方の試験において、肝臓における病理組織学的変化がみられた物質は PFOA, HxFGC, DFEMS および HFBC であった。また、腎臓における病理組織学的変化がみられた物質は PFHEP のみであった。

E. 結論

今年度検討した 10 物質のうち 6 物質で、肝臓における単細胞壊死の誘導がみられた。また、肝臓で毒性がみられた 3 物質、毒性がみられなかった 1 物質において尿細管壊死の誘導がみられた。したがって、PFAS 投与による毒性が出現する主な臓器として肝臓および一部で腎臓であることが確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Gi M, Suzuki S, Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander WT, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Guo R, Qiu G, Noura I, Kakehashi A, Xie XL, Tsuruoka S, Hirose A, Naiki-Ito A, Tsuda H, Wanibuchi H. Comparative Gene Expression Analysis of Malignant Mesothelioma and Lung Adenocarcinomas Induced by Multi-Walled Carbon Nanotube-7 and Double-Walled Carbon Nanotubes in Rats: Distinct Molecular Signatures and Canonical Pathways. *Nanomaterials* (Basel). 2025; 15.
2. Vachiraarunwong A, Fujioka M, Alexander DB, Suzuki S, Guo R, Qiu G, Kawamura Y, Shibano K, Noura I, Praseatsook K, Akane H, Takasu S, Tsuda H, Ogawa K, Wanibuchi H, Gi M. Developing a novel in vitro toxicity assay for predicting inhalation toxicity in rats. *Toxicol Lett.* 2025; 415: 111803.
3. Guo R, Gi M, Kiyono T, Vachiraarunwong A, Suzuki S, Fujioka M, Qiu G, Praseatsook K, Kawamura Y, Kakehashi A, Noura I, Xie X, Wanibuchi H. Construction of a Novel 3D Urinary Bladder Mucosa Model and Its

Application in Toxicity Assessment of Arsenicals. *Toxics*. 2025; 13.

4. Fujioka M, Suzuki S, Gi M, Noura I, Vachiraarunwong A, Kakehashi A, Wanibuchi H. Nicotine promotes the development of invasive bladder carcinoma in rats. *J Toxicol Pathol.* 2025; 38: 161-5.
5. Noura I, Suzuki S, Gi M, Fujioka M, Matsue T, Kakehashi A, Wanibuchi H. Comparative analysis of the toxic effects on the mouse lung of 4 weeks exposure to the heated tobacco product ploomTECH+ and 3R4F reference cigarettes. *J Toxicol Pathol.* 2025; 38: 147-54.
6. Suzuki S, Gi M, Yanagiba Y, Yoneda N, Uehara S, Yokota Y, Noura I, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Kakehashi A, Koda S, Suemizu H, Wanibuchi H. Metabolism and effects of acetoaceto-o-toluidine in the urinary bladder of humanized-liver mice. *J Toxicol Pathol.* 2025; 38: 59-67.

2. 学会発表

1. 鈴木 周五、魏 民、藤岡正喜、Arpamas Vachiraarunwong、梯アンナ、鰐淵英機. 芳香族アミンによる職業性膀胱がん. 仙台、第114回日本病理学会総会、2025年4月17-19日
2. Vachiraarunwong Arpamas、魏民、藤岡正喜、鈴木周五、邱桂ギョク、郭潤傑、野浦郁恵、梯アンナ、PRASEATSOOK Kwanchanok、鰐淵英機. ラットの急性吸入毒性を予測する新規 in vitro 毒性試験系の開発. 宜野湾市、第52回日本毒性学会学術年会、2025年7月2-4日
3. 梯アンナ、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機、鈴木周五. MAFLD/MASH 肝発がんマーカーや分子機序への最近の洞察. 九十九里、第38回発癌病理研究会、2025年8月20-22日
4. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、梯アンナ、鰐淵英機. 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸のマウス経胎盤ばく露による肝発がん機序の検討. 茅野、2025年度若手支援技術講習会、2025年9月3-5日
5. 梯アンナ、西土井悠作、邱桂鈺、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機、鈴木周五. ヒト浸潤性膵管癌における新規バイオマーカーとしてPRDX3の検討及び発がん機序解明. 名古屋、がん予防学術大会2025名古屋、2025年9月12-13日
6. Arpamas Vachiraarunwong, Kwanchanok Praseatsook, Rawiwan Wongpoomcha, Shugo Suzuki, Anna Kakehashi, Masaki Fujioka, Hideki Wanibuchi, Supachai Yodkeree, Min Gi. Chemopreventive Potential of Bioactive Peptides Derived from Black Soldier Fly Larvae. 名古屋、がん予防学術大会2025名古屋、2025年9月12-13日
7. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、Vachiraarunwong Arpamas、郭潤傑、河村百合菜、大石裕司、梯アン

- ナ、鰐淵英機. ジメチルアルシン酸(DMA)の経胎盤ばく露によるF1マウスにおける発がん性の検討. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
8. 郭潤傑、Vachiraarunwong Arpamas、鈴木周五、藤岡正喜、Qiu Guiyu、河村百合菜、梯アンナ、鰐淵英機、魏民. DMH投与ラットにおける大腸発がん初期の遺伝子発現変動. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 9. 邱桂ギョク、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、Vachiraarunwong Arpamas、郭潤傑、野浦郁恵、河村百合菜、鰐淵英機. カーボンナノチューブ誘発ラット肺発がんにおける物性の違いを踏まえた遺伝子発現変化の比較. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 10. Vachiraarunwong Arpamas、鈴木周五、藤岡正喜、郭潤傑、Qiu Guiyu、野浦郁恵、Kawamura Yurina、梯アンナ、鰐淵英機、魏民. Structure-Dependent Hepatotoxicity and Carcinogenic Potential of PFASs in Immortalized Human Liver Cells. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 11. 梯アンナ、西土井悠作、野浦郁恵、邱桂ギョク、Vachiraarunwong Arpamas、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機、鈴木周五. ヒト浸潤性膵管癌における新規診断及び予後マーカーとしてPeroxiredoxin 3の解析. 金沢、第84回日本癌学会学術総会、2025年9月25-27日
 12. 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 動物モデルを用いた職業性膀胱がんの研究について. 大阪、日本産業衛生学会第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
 13. Arpamas Vachiraarunwong, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Runjie Guo, Guiyu Qiu, Ikue Noura, Kawamura Yurina, Anna Kakehashi, Hideki Wanibuchi, Min Gi. Comparative hepatotoxicity of carboxylate and sulfonate per- and polyfluoroalkyl substances in immortalized human hepatocytes. 大阪、日本産業衛生学会第52回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、2025年10月24-25日
 14. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、Vachiraarunwong Arpamas、野浦郁恵、邱桂鈺、河村百合菜、大石裕司、山口貴嗣、鰐淵英機. 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による次世代雄性マウスにおける肝発がん機序の検討. 大阪、第30回ヒ素シンポジウム、2025年12月6-7日
 15. Arpamas Vachiraarunwong, Masaki Fujioka, Shugo Suzuki, Runjie Guo, Guiyu Qiu, Yurina Kawamura, Ikue Noura, Anna Kakehashi, Min Gi, Hideki Wanibuchi. Comparative evaluation of responses to inorganic arsenicals and their metabolites in immortalized human bladder epithelial cells. 大阪、第30回ヒ素シンポジウム、2025年12月6-7日
 16. Guiyu Qiu、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、山口貴嗣、鰐淵英機. Developmental exposure to diphenylarsinic acid selectively alters gene expression in the hippocampus of SD rat offspring. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 17. 野浦郁恵、鈴木周五、魏民、藤岡正喜、松江泰佑、梯アンナ、鰐淵英機. 加熱タバコ製品Ploom TECH+と3R4F標準タバコに4週間曝露したマウスの肺に対する毒性影響の比較分析. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 18. 河村百合菜、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、鈴木周五、邱桂ギョク、郭潤傑、野浦郁恵、梯アンナ、山口貴嗣、鰐淵英機、魏民. ヒト肺腺がん由来細胞株A549を用いたニュートラルレッドアッセイによる化学物質吸入毒性のin vitro代替評価法の開発. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 19. 梯アンナ、西土井悠作、野浦郁恵、邱桂ギョク、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機、鈴木周五. 膵管癌における新規診断及び予後マーカーとしてPeroxiredoxin 3の検討. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 20. 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、ワシラアルンウオンアルパマス、野浦郁恵、邱桂ギョク、河村百合菜、大石裕司、山口貴嗣、梯アンナ、鰐淵英機. 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸の経胎盤ばく露による雄性仔CD-1マウスにおける肝発がん機序にはDNAメチル化異常が関与する. 名古屋、第42回日本毒性病理学会総会及び学術集会、2026年1月22-23日
 21. 郭潤傑、Arpamas Vachiraarunwong、鈴木周五、藤岡正喜、Guiyu Qiu、河村百合菜、潘軍成、梯アンナ、鰐淵英機、魏民. Oncomodulin as an early marker in rat models of urinary bladder carcinogenesis. 大津、2025年度文部科学省学術変革領域研究学術研究支援基盤形成 先端モデル動物支援プラットフォーム 成果発表会、2026年2月19-20日
 22. 宮崎飛翔、石ヶ守里加子、長谷川晋也、藤岡正喜、吉田健一、大野麻理奈、小川誠司、垣内伸之、川口駿、渡部光一、中馬新一郎、加藤孝一、美谷島克宏、樋口裕一郎、上原正太郎、戸塚ゆ加里. マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規in vitro遺伝毒性試験法の開発. 大阪、日本薬学会第146年会、2026年3月26-29日
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
特になし。
 2. 実用新案登録
特になし。
 3. その他
特になし。

表1. 「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」における体重変化および肝臓絶対重量 (1回目)

Chemical		No.	Dose (mg/kg)	Initial Body Weight (g)	Final Body Weight (g)	Absolute liver weight (g)
MC	-	5	0	181.3 ± 11.8	200.4 ± 11.8	10.31 ± 0.53
2-NP	2-nitropropane	5	180	183.0 ± 3.4	186.7 ± 4.1*	7.56 ± 0.59***
2-NP	2-nitropropane	5	240	183.3 ± 8.1	184.4 ± 6.9*	6.94 ± 0.49***
HFIP	1, 1, 1, 3, 3, 3-Hexafluoro-2-ol	3	300	181.6 ± 5.3	191.1 ± 4.3	10.82 ± 0.51
TFOLTf	2, 2, 2-Trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate	3	2000	181.1 ± 11.3	167.1 ± 13.7*	6.22 ± 0.46***
PFNA	Heptadecafluorononanoic acid (Perfluorononanoic acid)	3	500	182.1 ± 10.1	170.9 ± 7.6*	8.11 ± 0.21*
PFDA	Perfluorodecanoic Acid	3	20	183.1 ± 12.1	198.8 ± 9.7	10.26 ± 0.90
PFPOE	Perfluoropropoxyethylene	3	2000	183.7 ± 5.6	186.7 ± 21.1	9.67 ± 1.43

*: P value < 0.05,

**: P value < 0.01,

***: P value < 0.001, compare with control group using unpaired t test.

Chemical		No.	Dose (mg/kg)	Initial Body Weight (g)	Final Body Weight (g)	Absolute liver weight (g)
MC	-	3	0	201.6 ± 21.1	223.2 ± 25.5	11.50 ± 1.20
HFIP	1, 1, 1, 3, 3, 3-Hexafluoro-2-ol	3	300	199.1 ± 2.5	216.6 ± 0.8	11.98 ± 0.87
TFOLTf	2, 2, 2-Trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate	3	2000	201.4 ± 15.4	182.3 ± 13.8	7.41 ± 0.73***
TFPOM	3-[(2, 2, 3, 3-Tetrafluoropropoxy)methyl]oxirane	3	300	201.7 ± 13.6	224.9 ± 18.0	13.24 ± 1.93*
PFNA	Heptadecafluorononanoic acid (Perfluorononanoic acid)	3	500	199.0 ± 8.2	187.5 ± 8.6	8.58 ± 0.13*
PFDA	Perfluorodecanoic Acid	3	20	200.0 ± 8.5	217.0 ± 14.3	11.86 ± 0.77
HFPO-DAF	Perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoyl) fluoride	3	300	200.0 ± 14.2	168.0 ± 19.1*	7.60 ± 0.72**
PFPOE	Perfluoropropoxyethylene	3	2000	198.5 ± 2.1	190.1 ± 19.9	9.42 ± 1.97

*: P value < 0.05,

**: P value < 0.01, compare with control group using unpaired t test.

表2. 「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」における体重変化および肝臓絶対重量 (2回目)

Chemical		No.	Dose (mg/kg)	Initial Body Weight (g)	Final Body Weight (g)	Absolute liver weight (g)
MC	–	5	0	166.2 ± 10.5	184.9 ± 9.5	10.06 ± 0.67
2-NP	2-nitropropane	5	240	166.4 ± 9.8	167.6 ± 8.2*	7.168 ± 0.66***
TFPOM	3-[(2,2,3,3-Tetrafluoropropoxy)methyl]oxirane	3	300	166.0 ± 2.5	189.2 ± 7.4	10.25 ± 0.47
PFNA	Heptadecafluorononanoic acid (Perfluorononanoic acid)	6	60	164.9 ± 6.8	174.9 ± 6.6	9.192 ± 0.76**
PFNA	Heptadecafluorononanoic acid (Perfluorononanoic acid)	6	170	166.8 ± 3.0	158.7 ± 4.2***	7.43 ± 0.42***
PFNA	Heptadecafluorononanoic acid (Perfluorononanoic acid)	6	500	165.9 ± 8.0	155.8 ± 7.0***	7.24 ± 0.62***
HFPO-DAF	Perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoyl) fluoride	6	30	166.6 ± 7.2	185.2 ± 8.0	9.31 ± 0.57**
HFPO-DAF	Perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoyl) fluoride	6	100	166.7 ± 2.8	182.5 ± 3.7	9.77 ± 0.76
HFPO-DAF	Perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoyl) fluoride	5	300	167.3 ± 3.4	147.6 ± 9.9***	6.71 ± 1.18***
PFPOE	Perfluoropropoxyethylene	6	220	165.7 ± 5.8	187.2 ± 7.3	10.20 ± 0.46
PFPOE	Perfluoropropoxyethylene	6	670	166.9 ± 9.7	186.9 ± 11.0	10.18 ± 0.90
PFPOE	Perfluoropropoxyethylene	6	2000	167.1 ± 6.1	175.6 ± 10.9	9.26 ± 1.19*
FBSA	1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorobutane-1-sulfonamide	3	1000	167.0 ± 4.6	172.7 ± 20.1	8.62 ± 1.31*

*: P value < 0.05,

**: P value < 0.01,

***: P value < 0.001, compare with control group using unpaired t test.

Chemical		No.	Dose (mg/kg)	Initial Body Weight (g)	Final Body Weight (g)	Absolute liver weight (g)
MC	–	6	0	181.9 ± 11.0	199.1 ± 12.6	10.95 ± 0.68
HFPO-TA	Perfluoro-2,5-dimethyl-3,6-dioxanonanoic acid	3	300	182.8 ± 8.2	170.3 ± 9.5*	7.75 ± 0.40*
HFB-epoxide	2-(2,2,3,3,4,4,4-Heptafluorobutyl)oxirane	6	300	181.6 ± 8.1	192.9 ± 5.4	10.49 ± 0.96
FBSA	1,1,2,2,3,3,4,4,4-Nonafluorobutane-1-sulfonamide	3	1000	189.1 ± 11.0	202.0 ± 4.4	10.97 ± 0.85

*: P value < 0.05, compare with control group using unpaired t test.

表3. 「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」における相対臓器重量 (1回目)

Chemical	No.	Dose (mg/kg)	Body weight (g)	Relative liver weight (%)	Relative kidney weight (%)	Relative spleen weight (%)
MC	8	0	208.9 ± 20.1	5.15 ± 0.31	0.91 ± 0.04	0.26 ± 0.03
2-NP	5	180	186.7 ± 4.1	4.05 ± 0.37***	0.98 ± 0.04**	0.28 ± 0.05
2-NP	5	240	184.4 ± 6.9	3.76 ± 0.20***	1.02 ± 0.09**	0.27 ± 0.05
HFIP	6	300	203.9 ± 14.2	5.60 ± 0.35*	0.93 ± 0.07	0.28 ± 0.04
TFOLTf	6	2000	174.7 ± 14.9	3.89 ± 0.23***	1.15 ± 0.10***	0.17 ± 0.02***
TFPOM	3	300	224.9 ± 18.0	5.87 ± 0.41*	0.91 ± 0.04	0.26 ± 0.05
PFNA	6	500	179.2 ± 11.6	4.67 ± 0.21**	1.02 ± 0.04***	0.23 ± 0.04
PFDA	6	20	207.9 ± 14.8	5.31 ± 0.26	0.96 ± 0.07	0.26 ± 0.03
HFPO-DAF	3	300	168.0 ± 19.1	4.53 ± 0.19*	1.25 ± 0.08***	0.23 ± 0.04
PFPOE	6	2000	188.4 ± 18.4	5.03 ± 0.55	1.12 ± 0.09***	0.25 ± 0.06

*: P value < 0.05,

**: P value < 0.01,

***: P value < 0.001, compare with control group using unpaired t test or Mann-Whitney test.

表4. 「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」における相対臓器重量 (2回目)

Chemical	No.	Dose (mg/kg)	Body weight (g)	Relative liver weight (%)	Relative kidney weight (%)	Relative spleen weight (%)
MC	11	0	192.7 ± 13.0	5.48 ± 0.31	0.96 ± 0.04	0.28 ± 0.03
2-NP	5	240	167.6 ± 8.2	4.27 ± 0.18***	1.00 ± 0.07	0.27 ± 0.03
TFPOM	3	300	189.2 ± 7.4	5.43 ± 0.41	0.96 ± 0.04	0.29 ± 0.05
PFNA	6	60	174.9 ± 6.6	5.26 ± 0.42	0.93 ± 0.03	0.26 ± 0.04
PFNA	6	170	158.7 ± 4.2	4.68 ± 0.19***	1.00 ± 0.09	0.24 ± 0.02*
PFNA	6	500	155.8 ± 7.0	4.65 ± 0.31***	0.98 ± 0.06	0.21 ± 0.02***
HFPO-DAF	6	30	185.2 ± 8.0	5.03 ± 0.20**	0.95 ± 0.05	0.29 ± 0.05
HFPO-DAF	6	100	182.5 ± 3.7	5.35 ± 0.37	0.98 ± 0.04	0.27 ± 0.05
HFPO-DAF	5	300	146.8 ± 9.1	4.52 ± 0.49***	1.24 ± 0.15***	0.21 ± 0.02***
PFPOE	6	220	187.2 ± 7.3	5.46 ± 0.36	0.96 ± 0.06	0.27 ± 0.03
PFPOE	6	670	186.9 ± 11.0	5.44 ± 0.26	0.97 ± 0.04	0.28 ± 0.03
PFPOE	6	2000	175.6 ± 10.9	5.27 ± 0.50	1.07 ± 0.07***	0.26 ± 0.02
HFPO-TA	3	300	170.3 ± 9.5	4.61 ± 0.18***	0.99 ± 0.02	0.23 ± 0.04*
HFB-epoxide	6	300	192.9 ± 5.4	5.44 ± 0.43	1.15 ± 0.08***	0.27 ± 0.03
FBSA	6	1000	187.4 ± 20.7	5.19 ± 0.42	0.96 ± 0.10	0.25 ± 0.02*

*: P value < 0.05,

**: P value < 0.01,

***: P value < 0.001, compare with control group using unpaired t test or Mann-Whitney test.

表5. 「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における絶対および相対臓器重量

Treatment		No.	Body weight (g)			Liver					
						Absolute (g)			Relative (%)		
Control	-	4	424.7	±	6.3	16.2	±	0.7	3.8	±	0.1
PFMP	Perfluoro(2-methylpentane)	5	417.0	±	33.6	16.8	±	1.9	4.0	±	0.2
PFHpA	Perfluoroheptanoic acid	4	410.2	±	33.4	15.4	±	1.6	3.8	±	0.2
4-CBTF	4-Chlorobenzotrifluoride	4	405.6	±	15.7	16.0	±	0.6	3.9	±	0.2
PFBS	Nonafluorobutanesulphonic acid	5	424.0	±	23.1	16.8	±	1.5	4.0	±	0.2
HFBC	Heptafluorobutyryl chloride	6	419.3	±	23.5	18.5	±	2.1	4.4	±	0.4**
PFPMs	2, 2, 3, 3, 3-Pentafluoropropyl trifluoromethanesulfonate	3	407.3	±	35.7	17.5	±	3.3	4.3	±	0.4
PFPO	2, 2, 3, 3, 3-Pentafluoropropan-1-ol	6	421.5	±	22.7	15.9	±	1.4	3.8	±	0.2

**: P< 0.01vs Control

表5. 「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における絶対および相対臓器重量 (continued)

Treatment		No.	Kidneys					Spleen				
			Absolute (g)		Relative (%)			Absolute (g)		Relative (%)		
Control	-	4	3.1	± 0.2	0.7	± 0.0		0.80	± 0.14	0.19	± 0.03	
PFMP	Perfluoro(2-methylpentane)	5	3.0	± 0.3	0.7	± 0.0		0.77	± 0.14	0.19	± 0.04	
PFHpA	Perfluoroheptanoic acid	4	3.3	± 0.2	0.8	± 0.1		0.77	± 0.13	0.19	± 0.04	
4-CBTF	4-Chlorobenzotrifluoride	4	3.0	± 0.2	0.7	± 0.0		0.64	± 0.14	0.16	± 0.03	
PFBS	Nonafluorobutanesulphonic acid	5	3.0	± 0.1	0.7	± 0.0		0.76	± 0.11	0.18	± 0.02	
HFBC	Heptafluorobutyryl chloride	6	3.3	± 0.3	0.8	± 0.1		0.79	± 0.06	0.19	± 0.02	
PFPMs	2, 2, 3, 3, 3-Pentafluoropropyl trifluoromethanesulfonate	3	3.2	± 0.1	0.8	± 0.0		0.79	± 0.02	0.20	± 0.02	
PFPO	2, 2, 3, 3, 3-Pentafluoropropan-1-ol	6	3.1	± 0.3	0.7	± 0.1		0.77	± 0.11	0.18	± 0.03	

**: P< 0.01vs Control

表6. 「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における血液学的検査

Treatment	Control			PFMP			PFHpA			4-CBTF		
Dose (mg/kg)	0			100			15			100		
No. of animal	4			5			4			4		
WBC (10^2 /uL)	49.5	±	9.7	57.4	±	14.2	76.8	±	19.0	88.8	±	40.0
RBC (10^4 /uL)	699.5	±	11.3	719.6	±	36.6	703.8	±	36.4	720.3	±	40.9
HGB (g/dL)	14.7	±	0.7	21.6	±	14.9	14.2	±	0.4	23.4	±	15.9
HCT (%)	42.5	±	1.2	44.3	±	5.4	41.4	±	1.5	42.5	±	2.0
MCV (fL)	60.7	±	0.8	59.1	±	2.3	58.9	±	1.2	59.0	±	1.2
MCH (pg)	21.0	±	0.9	18.3	±	3.1	20.2	±	0.6	20.0	±	0.7
MCHC (g/dL)	34.5	±	1.2	33.9	±	0.6	34.3	±	0.4	33.9	±	0.5
PLT (10^4 /uL)	115.0	±	12.1	103.6	±	11.2	104.4	±	11.0	142.3	±	43.5
RDWCV (%)	13.5	±	0.2	13.8	±	0.2	20.7	±	11.9	14.0	±	0.1
RDWSD (fL)	32.8	±	0.8	32.6	±	1.6	32.8	±	0.4	32.9	±	0.5
PCT (%)	0.7	±	0.1	0.6	±	0.1	0.6	±	0.1	0.7	±	0.1
MPV (fL)	6.1	±	0.2	6.2	±	0.4	6.0	±	0.3	6.1	±	0.1
PDW (%)	15.5	±	0.4	15.3	±	0.5	15.4	±	0.6	15.7	±	0.1

*: P < 0.05 vs Control

表6. 「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における血液学的検査 (continued)

Treatment	PFBS			HFBC			PFPMs			PFPO		
Dose (mg/kg)	20			15			100			15		
No. of animal	5			6			3			6		
WBC (10^2 /uL)	64.4	±	13.9	71.2	±	10.9*	76.3	±	18.6	78.7	±	19.7*
RBC (10^4 /uL)	713.8	±	16.7	741.5	±	40.0	723.3	±	27.9	708.3	±	61.6
HGB (g/dL)	14.5	±	0.3	21.0	±	13.5	14.7	±	0.3	18.8	±	10.2
HCT (%)	43.2	±	0.8	43.6	±	1.9	42.8	±	1.2	41.7	±	3.4
MCV (fL)	60.5	±	0.6	58.9	±	1.2	59.2	±	0.7	58.9	±	1.1
MCH (pg)	20.3	±	0.3	20.3	±	0.6	20.3	±	0.8	20.2	±	0.7
MCHC (g/dL)	33.5	±	0.5	34.5	±	0.7	34.4	±	1.0	34.3	±	0.9
PLT (10^4 /uL)	110.5	±	14.9	108.9	±	13.4	114.7	±	3.3	113.2	±	19.2
RDWCV (%)	13.7	±	0.3	14.1	±	0.2	13.5	±	0.4	13.6	±	0.3
RDWSD (fL)	33.2	±	1.0	31.6	±	3.5	31.9	±	0.8	32.1	±	1.0
PCT (%)	0.7	±	0.1	0.6	±	0.3	0.7	±	0.0	0.7	±	0.1
MPV (fL)	6.2	±	0.2	6.4	±	0.2	6.5	±	0.1	6.3	±	0.2
PDW (%)	15.6	±	0.3	16.0	±	0.4	15.9	±	0.2	15.9	±	0.2

*: P < 0.05 vs Control

表7. 「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における血液生化学的検査

Treatment	Control		PFMP		PFHpA		4-CBTF	
Dose (mg/kg)	0		100		15		100	
No. of animal	4		5		4		4	
GOT (U/L)	207.3	± 41.3	212.8	± 60.9	212.8	± 60.9	197.3	± 24.1
GPT (U/L)	47.5	± 11.3	49.2	± 10.8	66.8	± 10.8	48.8	± 6.3
GLU (mg/dL)	10.8	± 3.1	9.4	± 1.0	8.5	± 1.1	9.8	± 1.9
TP (g/dL)	7.8	± 0.4	8.3	± 0.2	7.4	± 0.3	7.6	± 0.3
ALB (g/dL)	5.7	± 0.2	5.8	± 0.2	5.2	± 29.5	5.0	± 1.3
GLOB (g/dL)	2.1	± 0.3	2.6	± 0.3	2.2	± 0.5	2.6	± 1.3
ALB/GLOB	2.7	± 0.4	2.3	± 0.3	2.5	± 0.8	2.4	± 1.1
ALP (U/L)	219.0	± 24.1	229.0	± 86.5	237.8	± 1.1	206.5	± 19.3
TBIL (mg/dL)	6.3	± 0.6	5.3	± 0.5	5.0	± 0.6*	4.7	± 1.0
GGT (U/L)	161.3	± 29.4	135.8	± 42.8	92.8	± 42.8	85.3	± 29.3*
TCHO (mg/dL)	74.8	± 7.7	87.8	± 3.7	74.8	± 6.6	84.3	± 11.4
CRE (mg/dL)	3.8	± 0.6	7.8	± 6.0	3.9	± 1.1	3.6	± 1.3
BUN (mg/dL)	25.9	± 2.4	25.0	± 2.5	24.7	± 3.0	24.7	± 1.9
BUN/CRE	7.0	± 1.2	4.6	± 1.9	6.6	± 1.5	8.8	± 5.5
Ca (mg/dL)	4.5	± 0.7	4.4	± 0.6	4.0	± 0.1	4.3	± 0.7

*: P < 0.05 vs Control

**: P < 0.01 vs Control

表7. 「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における血液生化学的検査 (continued)

Treatment	PFBS		HFBC		PFPMs		PFPO	
Dose (mg/kg)	20		15		100		15	
No. of animal	5		6		3		6	
GOT (U/L)	219.4	± 38.9	170.7	± 23.6	177.3	± 9.4	170.7	± 18.6
GPT (U/L)	54.6	± 14.2	46.5	± 6.9	43.7	± 3.7	46.5	± 8.9
GLU (mg/dL)	7.6	± 1.0	6.5	± 0.8	6.7	± 0.5	8.5	± 2.4
TP (g/dL)	7.3	± 0.4	7.4	± 0.5	7.4	± 0.3	7.6	± 0.5
ALB (g/dL)	5.9	± 0.1	6.0	± 0.0	5.4	± 0.8	5.9	± 0.1
GLOB (g/dL)	1.4	± 0.4	1.4	± 0.5	2.0	± 1.0	1.6	± 0.4
ALB/GLOB	4.5	± 1.6	4.8	± 1.9	3.8	± 1.9	3.8	± 0.8
ALP (U/L)	198.2	± 26.6	201.8	± 51.6	176.0	± 32.3	165.0	± 34.9*
TBIL (mg/dL)	5.3	± 0.4	5.6	± 1.3	5.5	± 0.3	6.3	± 1.5
GGT (U/L)	98.2	± 37.3*	71.5	± 37.7**	82.7	± 1.2*	84.5	± 39.1*
TCHO (mg/dL)	75.6	± 3.9	77.3	± 6.9	77.3	± 4.5	68.2	± 5.1
CRE (mg/dL)	5.4	± 1.2	6.9	± 3.3*	6.0	± 2.4	6.2	± 1.0**
BUN (mg/dL)	25.2	± 1.8	27.1	± 2.4	24.6	± 1.6	24.5	± 1.5
BUN/CRE	4.8	± 0.8*	4.6	± 1.6*	4.6	± 1.4	4.1	± 0.8*
Ca (mg/dL)	4.0	± 0.5	4.5	± 0.2	4.8	± 0.2	4.7	± 0.3

*: P < 0.05 vs Control

**: P < 0.01 vs Control

表8. 「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」における病理組織学的解析

Chemical	Dose (mg/kgB. W.)	No. of rats	Liver		Kidney		
			Single cell necrosis	Focal necrosis	Necrosis, tubule	Cast	Cyst
MC		19	0	0	0	0	0
2-NP	low	5	5***	5***	0	0	0
	high	10	10***	10***	0	0	0
HFIP		6	0	0	0	0	0
TFOLTf		6	6***	1	2*	0	0
TFPOM		6	0	0	0	0	0
PFNA		6	6***	1	0	0	0
PFDA		6	2*	0	0	0	0
PFPOE		6	5***	1	5***	5***	0

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$ *** : $p < 0.001$ (vs MC respectively)

表8. 「遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」における病理組織学的解析 (continued)

Chemical	Dose (mg/kgB. W.)	No. of rats	Liver		Kidney		
			Single cell necrosis	Focal necrosis	Necrosis, tubule	Cast	Cyst
MC		19	0	0	0	0	0
PFNA	low	6	4**	0	0	0	0
	middle	6	6***	1	0	0	0
	high	6	6***	2	0	0	0
HFPO-DAF	low	6	1	0	0	0	0
	middle	6	6***	1	2*	0	0
	high	5	5***	4**	5***	5***	0
PFPOE	low	6	0	0	0	0	0
	middle	6	2	1	0	0	0
	high	6	6***	1	3**	3**	0
HFPO-TA		3	3**	1	0	0	0
HFB-epoxide		6	0	0	6***	6***	0
FBSA		6	0	0	0	0	0

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ (vs MC respectively)

表 9. 「非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」における病理組織学的解析

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of rats	Liver			Kidney		
			Single cell necrosis	Inflammatory cell infiltration	Hypertrophy, centrilobular	Tubular regeneration	Tubular dilatation	Cyst
Control	0	4	0	0	0	0	0	0
PFMP	100	5	3	2	0	0	0	0
PFHpA	15	4	0	0	0	0	0	0
4-CBTF	100	4	1	0	0	0	0	0
PFBS	20	5	2	1	3	0	0	0
HFBC	15	6	4*	5*	6*	0	0	0
PFPMS	100	3	0	0	2	0	0	0
PFPo	15	6	3	5*	0	0	0	0

*: $P < 0.05$ vs. Control

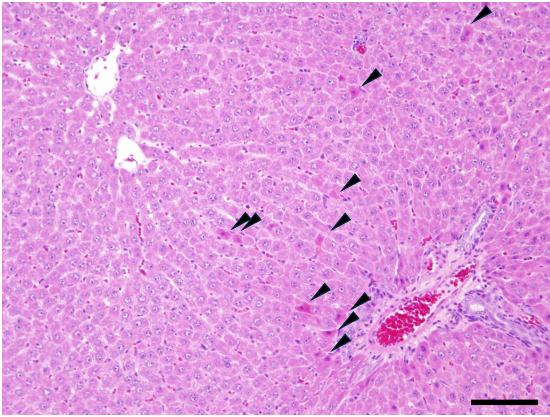


図1. 肝臓におけるSingle cell necrosis(矢頭) (bar = 100 μ m)

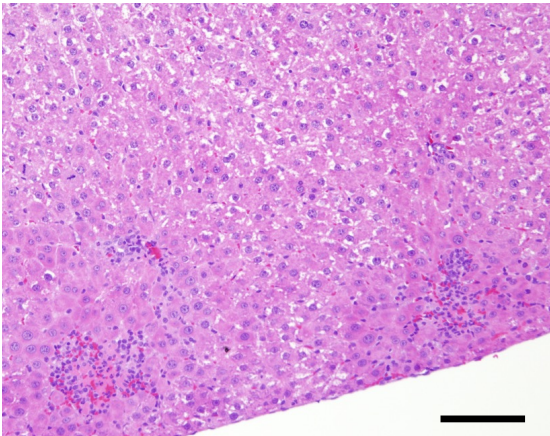


図2. 肝臓におけるFocal necrosis (bar = 100 μ m)

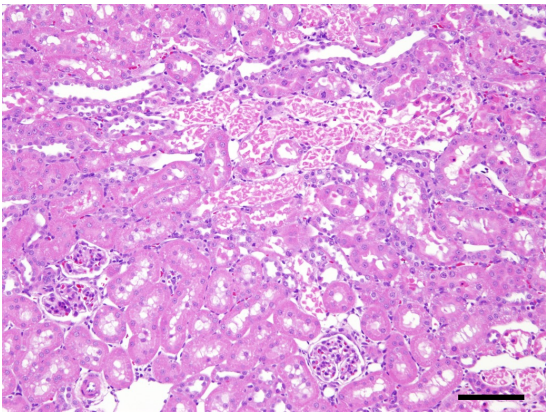


図3. 腎臓におけるTubular necrosis (bar = 100 μ m)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Vachiraarunwong A, <u>Fujioka M</u> , Alexander DB, <u>Suzuki S</u> , Guo R, Qiu G, Kawamura Y, Shibano K, Nourai, Praseatsook K, Akane H, Takasu S, Tsuda H, Ogawa K, Wanibuchi H, <u>Gi M</u> .	Developing a novel in vitro toxicity assay for predicting inhalation toxicity in rats.	Toxicol Lett	415	111803	2026
Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander DB, Alexander WT, Ogawa K, <u>Gi M</u> , Naiki-Ito A, Abdallah S, Tsuda H.	Use of the TIPS Technique as a Possible Method of Acute Inhalation Toxicity Assessment.	J Appl Toxicol	46	1232-1245	2026
Maeda-Tateishi T, Nagata Y, Imanishi Y, Hirakawa T, Tan SS, Emoto M, <u>Gi M</u> .	Evaluation of tumor clonality with chemical carcinogenesis in a mouse model of visualized X chromosome inactivation.	Journal of toxicologic pathology	39	31-38	2026
Murata Y, Akagi J, Doi Y, Iso T, Umamano T, Masumura K, <u>Matsumoto M</u> , Toyoda T, Ogawa K.	Evaluation of 13-week repeated-dose oral toxicity of zirconium(IV) butoxide in Crl:CD(SD) rats.	Regul Toxicol Pharmacol	164	105968	2026
Ishigamori R, Ohno A, Fukuhara K, Hasegawa S, <u>Totsuka Y</u> .	Genotoxicity Assessment of Mesoporous Silica and Graphene Oxide in GD1 Cells.	Genes & Environment	48	2	2026
Yoshida K, Umamano T, Yamada T, <u>Matsumoto M</u> .	A preliminary evaluation of the applicability of the in vitro to in vivo extrapolation approach to quantitative risk assessment.	J Toxicol Sci	51	7-18	2026
Hirose N, Umamano T, Takano M, Iso T, Wakayama M, Masumura K, Inoue K, <u>Matsumoto M</u> .	Determining repeated dose toxicity and reproductive/developmental toxicity of cis-3-hexenyl salicylate and comparing salicylate-induced toxicity. Fundamental.	Toxicol Sci	13	59-75	2026

Turner MC, Godde ris L, Guenel P, Ho opf N, Quintanilla- Vega B, Soares-Li ma SC, Chaiklieng S, Da Silva J, Fu stinoni S, Gi M, Heck JE, Huaux F, Johanson G, Ki rkeleit J, Kirsanov K, Richiardi L, Te ixeira JP, Terron A, Topinka J, Whi te MC, Benbrahim -Tallaa L, Facchin C, Kunzmann A, Madia F, Pasqual E, Wedekind R, D eng X, Suonio E, Viegas S, Barry A, Dolatkhah R, D ongoran RA, Gonz alez-Gil EM, Onyij e FM, Mattock H, de Conti A, Schub auer-Berigan MK.	Carcinogenicity of autom otive gasoline and some oxygenated gasoline addi tives.	Lancet Oncol	26	548-549.	2025
Suzuki S, Gi M, Yanagiba Y, Yone da N, Uehara S, Yokota Y, Noura I, Fujioka M, Vac hiraarunwong A, K akehashi A, Koda S, Suemizu H, Wa nibuchi H.	Metabolism and effects o f acetoaceto-o-toluidine il in the urinary bladder of humanized-liver mice.	Journal of toxico logic pathology	38	59-67	2025
Praseatsook K, Va chiraarunwong A, Taya S, Setthaya P, Sato K, Wanibu chi H, Wongpoom chai R, Dejkriengk raikul P, Gi M, Y odkeree S.	Anticancer and Antioxida nt Effects of Bioactive Pe ptides from Black Soldi er Fly Larvae (Hermetia millucens).	Nutrients	17	645	2025
Praseatsook K, Va chiraarunwong A, Sato K, Dissook S, Wanibuchi H, T aya S, Wongpoom chai R, Dejkriengk raikul P, Gi M, Y odkeree S.	Chemopreventive Effects of Bioactive Peptides De rived from Black Soldier Fly Larvae Protein Hyd rolysates in a Rat Model of Early-Stage Colorect al Carcinogenesis.	Int J Mol Sci	26	5955	2025
Noura I, Suzuki S, Gi M, Fujioka M, Matsue T, Kak ehashi A, Wanibu chi H.	Comparative analysis of the toxic effects on the mouse lung of 4 weeks exposure to the heated t obacco product Ploom T ECH+ and 3R4F referen ce cigarettes.	Journal of toxico logic pathology	38	147-154	2025

Nakano M, <u>Gi M</u> , Toyooka T, <u>Suzuki S</u> , Wanibuchi H, Takebayashi T.	Occupational health topics series on the effects of chemicals: epidemiological and toxicological risk assessments of ortho-toluidine for bladder cancer.	J Occup Health	67	uiaf005	2025
Kakehashi A, <u>Suzuki S</u> , Nishidoi Y, Hagihara A, Ikenaga H, Shiota M, Qiu G, Noura I, Kikuchi Y, Vachiraarunwong A, <u>Fujioka M</u> , <u>Gi M</u> , Kawada N, Wanibuchi H.	The Impact of Peroxiredoxin 3 on Molecular Testing, Diagnosis, and Prognosis in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.	Cancers (Basel)	17	2212	2025
Guo R, <u>Gi M</u> , Kiyono T, Vachiraarunwong A, <u>Suzuki S</u> , <u>Fujioka M</u> , Qiu G, Praseatsook K, Kawamura Y, Kakehashi A, Noura I, Xie X, Wanibuchi H.	Construction of a Novel 3D Urinary Bladder Mucosa Model and Its Application in Toxicity Assessment of Arsenicals.	Toxics	13	828	2025
<u>Gi M</u> , <u>Suzuki S</u> , Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander WT, <u>Fujioka M</u> , Vachiraarunwong A, Guo R, Qiu G, Noura I, Kakehashi A, Xie XL, Tsuruoka S, Hirose A, Naiki-Ito A, Tsuda H, Wanibuchi H.	Comparative Gene Expression Analysis of Malignant Mesothelioma and Lung Adenocarcinomas Induced by Multi-Walled Carbon Nanotube-7 and Double-Walled Carbon Nanotubes in Rats: Distinct Molecular Signatures and Canonical Pathways.	Nanomaterials (Basel)	15	1806	2025
<u>Fujioka M</u> , <u>Suzuki S</u> , <u>Gi M</u> , Noura I, Vachiraarunwong A, Kakehashi A, Wanibuchi H.	Nicotine promotes the development of invasive bladder carcinoma in rats.	Journal of toxicologic pathology	38	161-165	2025
Ahmed OHM, Saleh DM, Alexander WT, Takase H, Takahashi Y, Hojo M, Maeno A, Fukumachi K, <u>Gi M</u> , Hirose A, Tsuruoka S, Takahashi S, Tsuda H, Naiki-Ito A.	Comparative Carcinogenicity of Double-Walled Carbon Nanotubes of Different Lengths Administered by Intratracheal Installation into Rat Lungs.	Nanomaterials (Basel)	15	1402	2025
<u>Matsumoto M</u> , Natsume M, Iso T, Umano T, Murata Y, Masumura K, Horibata K, Sugiyama K.	Increased mutagenicity in the liver of MutaMouse females following oral treatment with commercial-grade toluene diisocyanate.	Genes Environ	47	12	2025

Iso T, Umamo T, Sugiyama K, Masumura K, <u>Matsumoto M.</u>	Verification of health-based guidance values for carbendazim.	Regul Toxicol Pharmacol	162	105839	2025
Yamamoto S, Yoshida K, <u>Matsumoto M</u> , Yamada T.	Construction and evaluation of an open-source database for inhalation-based physiologically based kinetic modeling of selected categories for industrial chemicals.	J Toxicol Sci	50	57-68	2025
Wakayama M, Umamo T, Iso T, Hirose N, Murata Y, <u>Matsumoto M.</u>	Summary information of the human health hazard assessment of existing chemicals (XI) .	Bull. Natl. Inst. Health Sci	143	34-40	2025
松本真理子、重田善之、広瀬望、村田康允、磯貴子、馬野高昭.	毒劇物指定のための有害性情報の収集・評価.	Bull. Natl. Inst. Health Sci	143	41-48	2025
Betsuyaku Y, Motohashi M, Sassa ., Takamura-Enya T, <u>Totsuka Y.</u>	Analysis of Novel DNA Adducts Derived from Acetaldehyde,	Biomolecules	15	878	2025

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

機関名 公立大学法人大阪
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 福島 伸一

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大阪公立大学大学院医学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 魏 民 (ギ ミン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☒ 有 ☐ 無	☒	大阪公立大学	☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

機関名 公立大学法人大阪
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 福島 伸一

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大阪公立大学大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 鈴木 周五 (スズキ シュウゴ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☒	☐	☒	大阪公立大学	☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

機関名 公立大学法人大阪
所属研究機関長 職 名 理事長
氏 名 福島 伸一

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大阪公立大学大学院医学研究科・特任講師
(氏名・フリガナ) 藤岡 正喜 (フジオカ マサキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☒	☐	☒	大阪公立大学	☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

機関名 星薬科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 牛島 俊和

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 薬学部・教授
- (氏名・フリガナ) 戸塚 ゆ加里・トツカ ユカリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立医薬品食品衛生研究所長 殿

機関名 国立医薬品食品衛生研究所
所属研究機関長 職 名 所長
氏 名 齋藤 嘉朗

次の職員の令和7年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 化学物質リスク研究事業
2. 研究課題名 有機フッ素化合物の発がん性評価と評価スキームの確立に関する研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 安全性予測評価部 ・ 室長
(氏名・フリガナ) 松本真理子 ・ マツモトマリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐	☒	☐		☐

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。