厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進事業）
総括研究報告書

有機フッ素化合物PFASの経口毒性解析に関する研究

研究代表者　東阪和馬　大阪大学高等共創研究院（兼任部局　薬学研究科）　准教授

研究要旨

PFASは、有機フッ素化合物の総称であり、耐熱性や耐薬品性、絶縁性、界面特性に優れることから、幅広い産業用途で使用されている。一方で、炭素-フッ素結合の強さから、環境残留性や生体蓄積性が高いといった問題が指摘され、PFASが水や土壌から農畜水産物や飲料水などを介してヒトの体内にも蓄積し、影響を及ぼす可能性が指摘されている。PFASは炭素鎖の長さの違いにより、それぞれ生体内半減期や組織分布などの体内動態が異なり、また、標的組織も多様であることが示唆されているものの、代替PFASに関する科学的知見は国内外を問わず未だ十分とは言えない。そのため、PFASによるヒトへの影響を評価するうえで、その炭素鎖の長さの違いを考慮した、経口曝露時における毒性ならびにその発現機構に関する知見の集積が求められている。そこで本研究では、PFASの炭素鎖の長さの違いを考慮しつつ、経口曝露後の毒性解析を実施し、得られた知見を踏まえ、PFASの炭素鎖の長さと毒性発現との連関解明・閾値追求・毒性学的指標の設定を図ることで、リスク解析に資する科学的知見の集積を目的とする。

2025年度研究では、 PFASの炭素鎖の長さの違いが、経口曝露時における毒性発現におよぼす影響を評価する目的で、マウスに、PFBA（C4）、PFHxA（C6）、PFOA（C8）、PFDA（C10）、ならびに、GenXをそれぞれ10 mg/kg/dayで14日間連続経口投与した。投与期間中、マウス体重を測定したところ、対照群と比較して、PFBA（C4）、PFHxA（C6）、PFOA（C8）、GenX投与による平均体重推移に有意な変動は認められなかったものの、PFDA（C10）投与群において、投与11日目ごろから体重が減少していくことが明らかとなった。最終投与24時間後に血液、および、各臓器を採取したところ、PFOA（C8）ならびにPFDA（C10）投与により、肝臓重量が有意に増加し、肝障害マーカーであるALT、AST活性の有意な増加が認められ、PFOA（C8）、PFDA（C10）の連日投与が肝障害を引き起こし得ることが示された。一方で、GenX投与群では、肝臓重量の増加は認められたものの、肝障害マーカーに有意な変動は認められず、肝臓での代謝負荷の増大や、肝細胞の増殖・肥大の誘導を引き起こした可能性が考えられる。本研究の成果ならびに関連する研究の成果については、国内外の学会で発表することで、情報発信を積極的に進めており、他の研究者との意見交換を図るなど、当初計画通り進めている。

本研究の成果は、PFASの炭素鎖の長さの違いと毒性発現との連関追究に基づいて、PFASによるヒトへの影響の理解や毒性学的指標の設定につながるものである。そのうえで、今後のリスク評価の是非を議論するうえで不可欠な知見の提供やリスク管理に係る新たな政策形成にも貢献できる。

A.　研究目的

PFAS は、有機フッ素化合物の総称であり、耐熱性や耐薬品性、絶縁性、界面特性に優れることから、幅広い産業用途で使用されている。一方で、炭素-フッ素結合の強さから、環境残留性や生体蓄積性が高いといった問題が指摘され、PFAS が水や土壌から農畜水産物や飲料水などを介してヒトの体内にも蓄積し、影響を及ぼす可能性が指摘されている（EFSA journal, 2020）。このような背景のもと、PFAS のなかでも PFOS、PFOA 及び PFHxS が化審法に基づく第一種特定化学物質に指定され、近年ではより短い炭素鎖を持つ PFAS や GenX といった代替品が使用されている。

しかし、PFAS は炭素鎖の長さの違いにより、それぞれ生体内半減期や組織分布などの体内動態が異なり、また、標的組織も多様であることが示唆されているものの（Fujii et al., J. Occup. Health, 2015）、短い炭素鎖を持つ PFAS や代替 PFAS に関する科学的知見は国内外を問わず未だ十分とは言えない。そのため、PFAS によるヒトへの影響を評価するうえで、その炭素鎖の長さの違いを考慮した、毒性ならびにその発現機構に関する知見の集積が求められている。そこで本研究では、PFAS の炭素鎖の長さの違いを考慮しつつ、経口曝露後の毒性解析を実施し、得られた知見を踏まえ、PFAS の炭素鎖の長さと毒性発現との連関解明・閾値追求・毒性学的指標の設定を図ることで、リスク解析に資する科学的知見の集積を目的とする。得られた知見から、「PFAS の炭素鎖の長さの違いが経口毒性発現にどのように影響するのか、また、どの位の用量を摂取すると経口毒性を呈するのか」という問いに迫ることで、PFAS の炭素鎖の長さの違いに着目したリスク管理に係る新たな政策形成に資する知見の提供を目標とする。

B. 研究方法

被験物質

Perfluorobutanoic Acid （ PFBA, CAS 375-22-4, purity 95.0+ % ）、Perfluorohexanoic Acid （ PFHxA, CAS 307-24-4, purity 95.0+%）、Perfluorooctanoic Acid （ PFOA, CAS 335-67-1, purity 98.0+%）、Perfluorodecanoic Acid （PFDA, CAS 62037-80-3, purity 335-76-2, purity 96.0+%）は Fujifilm Wako Pure Chemical（Osaka, Japan）より購入した。Ammonium perfluoro(2-methyl-3-oxahexanoate)（GenX, CAS 62037-80-3, purity 98.0+ %）、は AccuStandard（New Haven, CT, US）より購入した。各 PFAS はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解させたものをストックとし、各実験に使用した。

実験動物

雌性の 8 週齢 BALB/c マウスは、清水実験材料（Kyoto, Japan）より購入し実験に供した。マウスは、25 ± 2℃、各 12 時間の明暗サイクル環境下で飼育し、飲料水と MF（Oriental Yeast Co., Ltd., Tokyo, Japan）を常時与えた。また、本研究における実験動物の飼育及び実験は、大阪大学薬学研究科 3 号館動物室にて実施し、大阪大学動物実験規定に準じた。

PFAS の一般毒性評価

実験動物への投与に供した PFBA、PFHxA、PFOA、PFDA、GenX は、滅菌水（Nacalai Tesque, Kyoto, Japan）で希釈し、マウス体重に基づいてそれぞれ 10 mg/kg/day となるよう調製した。用時調製した PFAS 溶液は、経口ゾンデ（Natsume Seisakusho, Tokyo, Japan）を用いて、マウス当たり 100 µL 前後を、14 日間連続経口投与した。投与期間中は、体重、摂餌量を測定した。最終投与 24 時間後に、イソフルラン（Fujifilm Wako Pure Chemical）麻酔下でヘパリン塩酸塩を含ませた 26 G 注射針付きシリンジを用いて心臓より全血を採取した。全血を 4℃、3000 g で 15 分間遠心することにより血漿を分離し-80℃で保管した。PBS を用いて灌流脱血した後、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、胃、小腸、大腸、子宮、脳を回収した。各臓器は、重量を測定した後、-80℃で凍結保存した。小腸および大腸の一部（下部）は、4%パラホルムアルデヒド-リン酸緩衝液（Fujifilm Wako Pure Chemical）に浸漬し、常温で 72 時間静置し固定化したのち PBS に置換して保存した。

血液検査

多項目自動血球分析装置（XT-2000iV; Sysmex, Hyogo, Japan）を用いて、解剖時に回収した全血中の白血球数、赤血球数、血小板数、単球数、リンパ球数、顆粒球数を測定した。また、生化学自動分析装置（FUJI DRI-CHEM; Fujifilm, Tokyo, Japan）を用いて、肝障害マーカーであるアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、肝機能マーカーであるアルブミン（ALB）、胆道系障害マーカーであるアルカリホスファターゼ（ALP）、腎障害マーカーである尿素窒素（BUN）の血漿中濃度を測定した。

病理解析

解剖時に回収した小腸、大腸切片の作成およびヘマトキシリン＆エオジン染色、所見の作成をアプライドメディカルリサーチ（Osaka, Japan）に依頼した。

（倫理面への配慮）

本研究は動物実験を避け得ないが、動物愛護の精神を遵守しつつ行うものである。また実験動物の取り扱い、および動物実験の手順等を含めた動物実験に関しては、「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」、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（文科省の指針）」に準拠し、大阪大学および大阪大学薬学研究科等の各所属機関の動物実験規程に則り行う。さらに本研究における実験動物の取り扱いおよび動物実験の手順は、所属機関の動物実験委員会等による倫理審査の承認を受けている。

C. 研究結果（次項 D にまとめて記載する）

D. 考察

炭素鎖が異なる PFAS の経口毒性評価

PFAS の炭素鎖の長さの違いが、経口曝露時における毒性発現におよぼす影響を評価する目的で、マウスに、PFBA（C4）、PFHxA（C6）、PFOA（C8）、PFDA（C10）、ならびに、GenX をそれぞれ 10 mg/kg/day で 14 日間連続経口投与した。投与期間中、マウス体重を測定したところ、対照群と比較して、PFBA（C4）、PFHxA（C6）、PFOA（C8）、GenX 投与による平均体重推移に有意な変動は認められなかったものの、PFDA（C10）投与群において、投与 11 日目ごろから体重が減少していくことが明らかとなった（なお、著しい体重減少が認められた個体については、投与 13 日目において PFDA の投与を中止した）（図 1a）。一方で、各群間で摂餌量に顕著な差は認められなかった（図 1b）。

最終投与 24 時間後に、肝臓（図 1c）、腎臓（図 1d）、脾臓（図 1e）、心臓（図 1f）、肺（図 1g）、胃（図 1h）、小腸（図 1i）、大腸（図 1j）、脳（図 1k）、子宮（図 1l）を回収し、それぞれの重量を測定したところ、腎臓、心臓、肺、胃、小腸、大腸、脳の重量に有意な変動は認められなかった。肝臓については、既報通り PFOA（C8）投与群において重量増加が認められた一方で、PFDA（C10）、GenX 投与群においても、肝臓重量が有意に増加することが明らかとなった。さらに、PFDA（C10）投与群では、脾臓重量の減少が認められた。また、PFBA（C4）、PFHxA（C6）投与群では子宮重量が増加することが示された。この時、投与局所における病理学的解析を目的に、最終投与 24 時間後に摘出した小腸（図 2a）、大腸（図 2b）についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製、観察したところ、いずれについても被験物質投与による顕著な傷害は認められなかった。

次に、血球細胞数、ならびに、血液生化学マーカーへの影響を評価した。最終投与 24 時間後の血液を回収し、血球検査を実施したところ、赤血球数（図 3a）、白血球数（図 3b）、単球数（図 3d）、リンパ球数（図 3e）、顆粒球数（図 3f）において、いずれも被験物質投与による有意な変動は認められなかった。血小板数については、GenX 投与群で有意な増加が認められたものの（図 3c）、個体差によるばらつきが原因と考えている。また、回収した血漿を用いて、血液生化学検査を実施した結果、肝障害マーカーである ALT（図 3g）、AST（図 3h）の活性が PFOA（C8）、PFDA（C10）投与群において、有意に増加することが示された。さらに、PFDA 投与群において胆道系障害マーカーである ALP の活性増加が認められた（図 3j）。一方で、PFBA（C4）、PFHxA（C6）、GenX 投与群では、肝・胆道系マーカーに有意な変動は認められなかった。また、肝機能の指標である ALB 値（図 3i）、腎障害マーカーである BUN（図 3k）の活性については、被験物質投与による有意な変動は認められなかった。

PFOA（C8）ならびに PFDA（C10）投与により、肝臓重量が有意に増加し、肝障害マーカーである ALT、AST 活性の有意な増加が認められたことから、PFOA（C8）、PFDA（C10）の連日投与が肝障害を引き起こし得ることが示された。一方で、GenX 投与群では、肝臓重量の増加は認められたものの、肝障害マーカーに有意な変動は認められず、肝臓での代謝負荷の増大や、肝細胞の増殖・肥大の誘導を引き起こした可能性が考えられる。従って今後、各 PFAS の肝臓への影響に対す

る用量依存性を評価すると共に、肝臓における病理学的解析や PFAS による肝臓での薬物酵素誘導への影響評価を試みる。また、PFDA（C10）投与により脾臓重量の減少が示されたことから、PFDA（C10）による免疫機能への影響や、PFBA（C4）ならびに PFHxA（C6）投与により、子宮重量の有意な増加が認められたことから、PFBA（C4）、PFHxA（C6）によるホルモン・内分泌系への影響が考えられる。今後は脾臓や子宮の病理解析のみならず、PFAS による免疫機能、生殖機能への影響についても評価をする必要がある。これら検討を通じて、PFAS の炭素鎖の長さの違いを考慮した、経口曝露時における毒性ならびにその発現機構に関する知見の集積を図る。

E. 結論

昨今、一部の PFAS が水や土壌から農畜水産物や飲料水などを介してヒトの体内にも蓄積し、影響を及ぼす可能性が指摘されており、なかでも PFOS、PFOA 及び PFHxS は、POPs 条約ならびに化審法により製造および使用が規制されている。しかし、これら PFAS が有する性質が全ての PFAS に共通するわけではないことから、科学的な根拠なく全ての PFAS に対して規制がかけられることのないようにしなければならない。この点で、本研究の成果は、PFAS の炭素鎖の長さの違いと毒性発現との連関追究に基づいて、PFAS によるヒトへの影響の理解や毒性学的指標の設定につながるものである。そのうえで、今後のリスク評価の是非を議論するうえで不可欠な知見の提供やリスク管理に係る新たな政策形成にも貢献できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

【国内学会発表】

1. 山内南帆, 東阪和馬, 奥野和香子, 芹澤杏萌, 堺　梨紗, 芳賀優弥, 堤　康央：有機フッ素化合物 PFAS による胎盤合胞体化への影響評価., 第 52 回日本毒性学会学術年会., 宜野湾（沖縄）, 2025 年 7 月.
2. 山内南帆, 東阪和馬, 稲石柚希, 芳賀優弥, 堤　康央：環境化学物質 PFAS の胎盤ホルモン合成および細胞融合への影響., 第 75 回日本薬学会関西支部総会・大会., 京田辺（京都）, 2025 年 10 月.
3. 山内南帆, 東阪和馬, 稲石柚希, 芳賀優弥, 堤　康央：有機フッ素化合物 PFAS の炭素鎖長が胎盤合胞体化および胎仔発育に与える影響., 日本薬学会第 146 年会., 吹田(大阪), 2026 年 3 月.
4. 稲石柚希, 東阪和馬, 山内南帆, 芳賀優弥, 堤　康央：有機フッ素化合物 PFAS の炭素鎖長が肝障害に及ぼす影響., 日本薬学会第 146 年会., 吹田（大阪）, 2026 年 3 月.

【国際学会発表】

1. Yamauchi M., Higashisaka K., Okuno W., Serizawa M., Sakai R., Haga Y., Tsutsumi Y. : The impact of PFAS exposure on placental syncytialization., The 17th International Congress of Toxicology, Beijing (China), 15-18 October, 2025.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

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

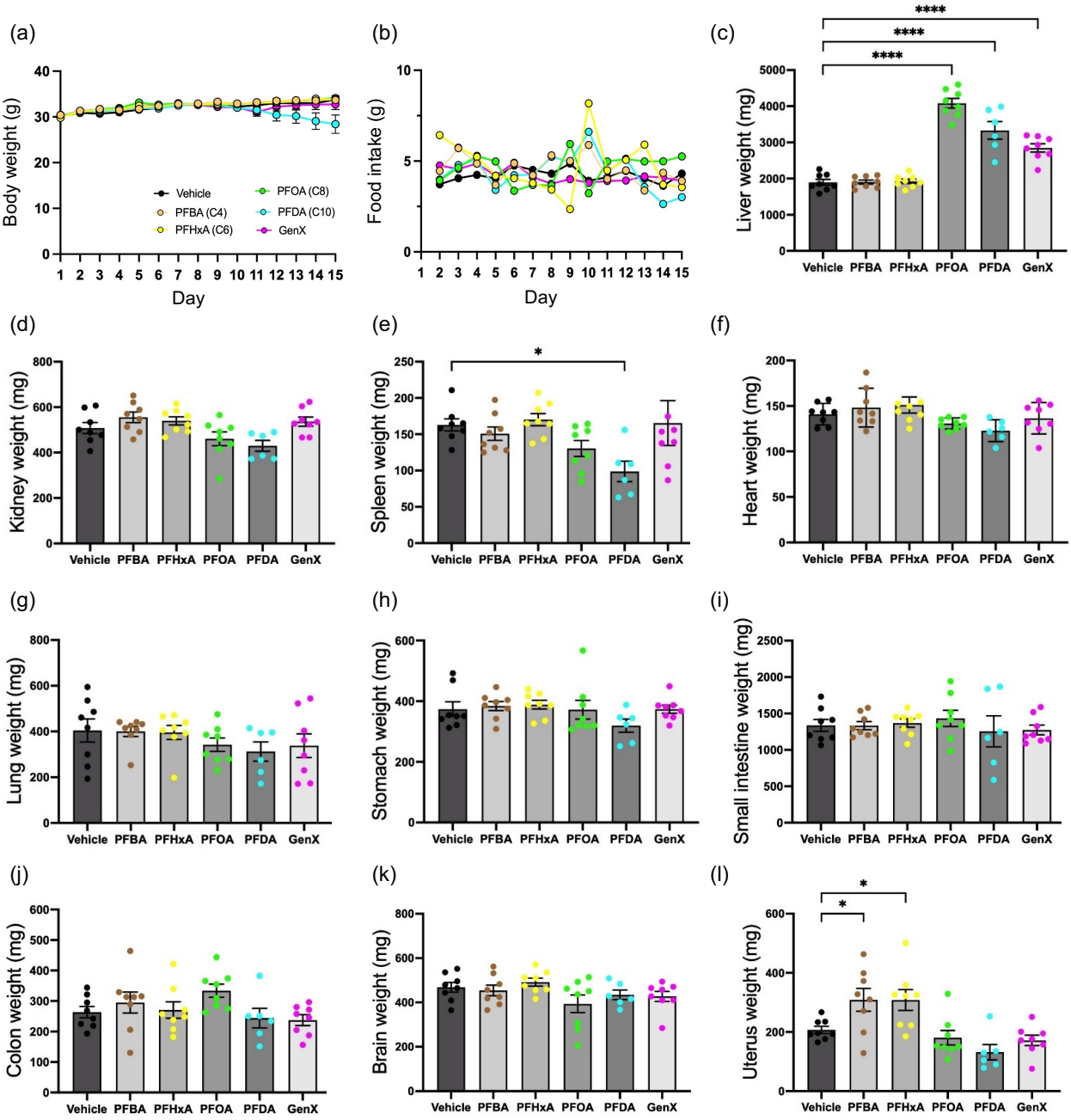


図1：炭素鎖が異なるPFASの経口投与後の一般毒性試験

雌のSlc:ICRマウス（8-10週齢）に滅菌水（Vehicle）、PFBA（C4）、PFHxA（C6）、PFOA（C8）、PFDA（C10）、GenX（10 mg/kg mouse）をそれぞれ14日間連続経口投与した。投与期間中、（a）体重と（b）摂餌量を測定した。 最終投与24時間後にイソフルラン麻酔下で心臓より全血を採取し、心臓からPBSを投与することで灌流脱血した。その後、各臓器を摘出し、 （c）肝臓、（d）腎臓、（e）脾臓、（f）心臓、（g）肺、（h）胃、（i）小腸、（j）大腸、（k）脳、（l）子宮の重量をそれぞれ測定した。独立した施行を2回実施し、2回分の施行をまとめた結果をデータとして示している（n = 8、PFDA群のみn = 6）。Data are presented as mean ± S.E.M. *P < 0.05, ****P < 0.0001.

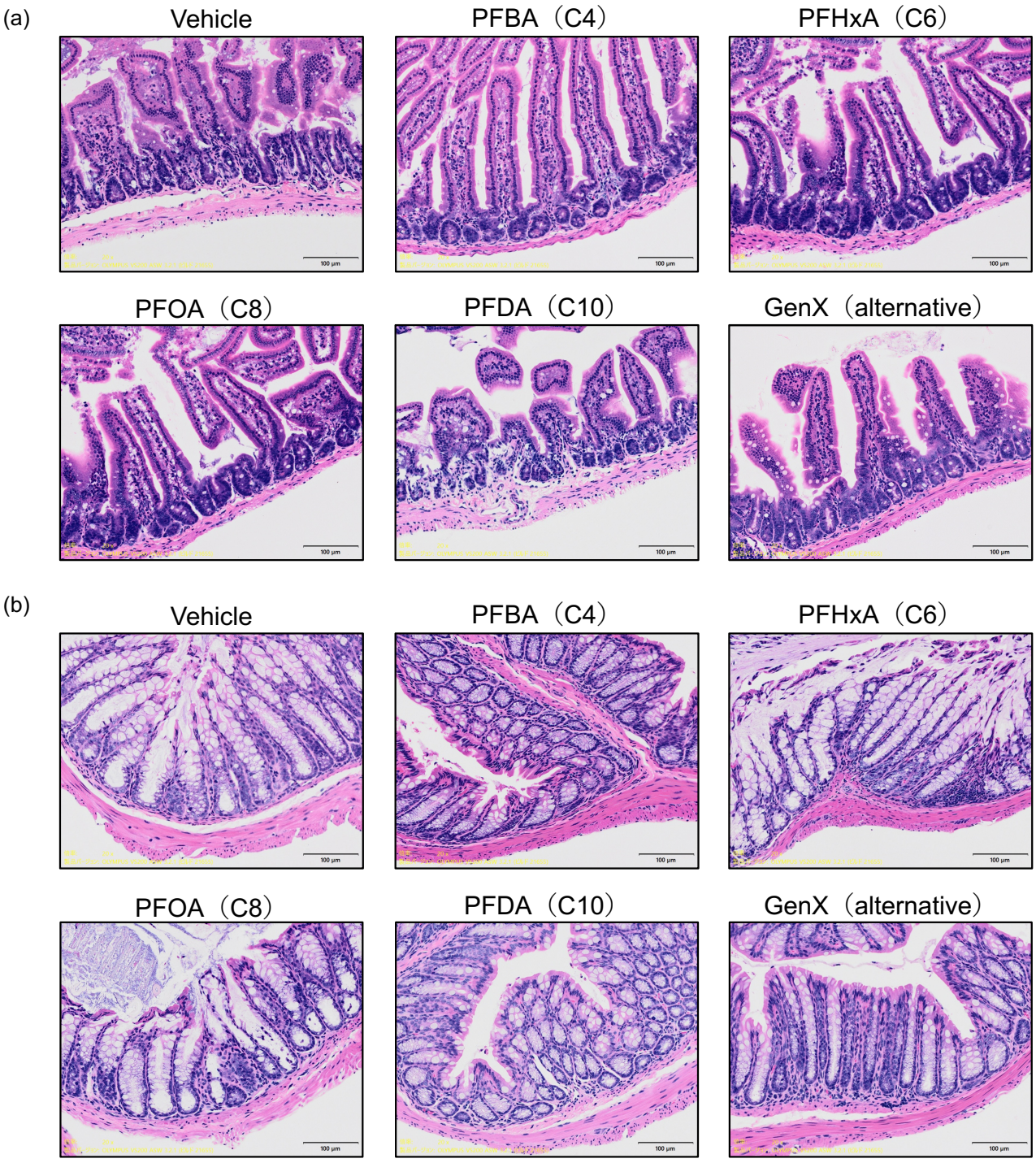


図2：炭素鎖が異なるPFASの経口投与後の曝露局所における病理解析

雌のSlc:ICRマウス（8-10週齢）に滅菌水、PFBA（C4）、PFHxA（C6）、PFOA（C8）、PFDA（C10）、GenX（10 mg/kg mouse）をそれぞれ14日間連続経口投与した。最終投与24時間後にイソフルラン麻酔下で心臓より全血を採取し、心臓からPBSを投与することで灌流脱血した。その後、（a）小腸、（b）大腸を摘出し、ヘマトキシリン＆エオジン染色により病理解析を実施した。Scale bars, 100 μm.

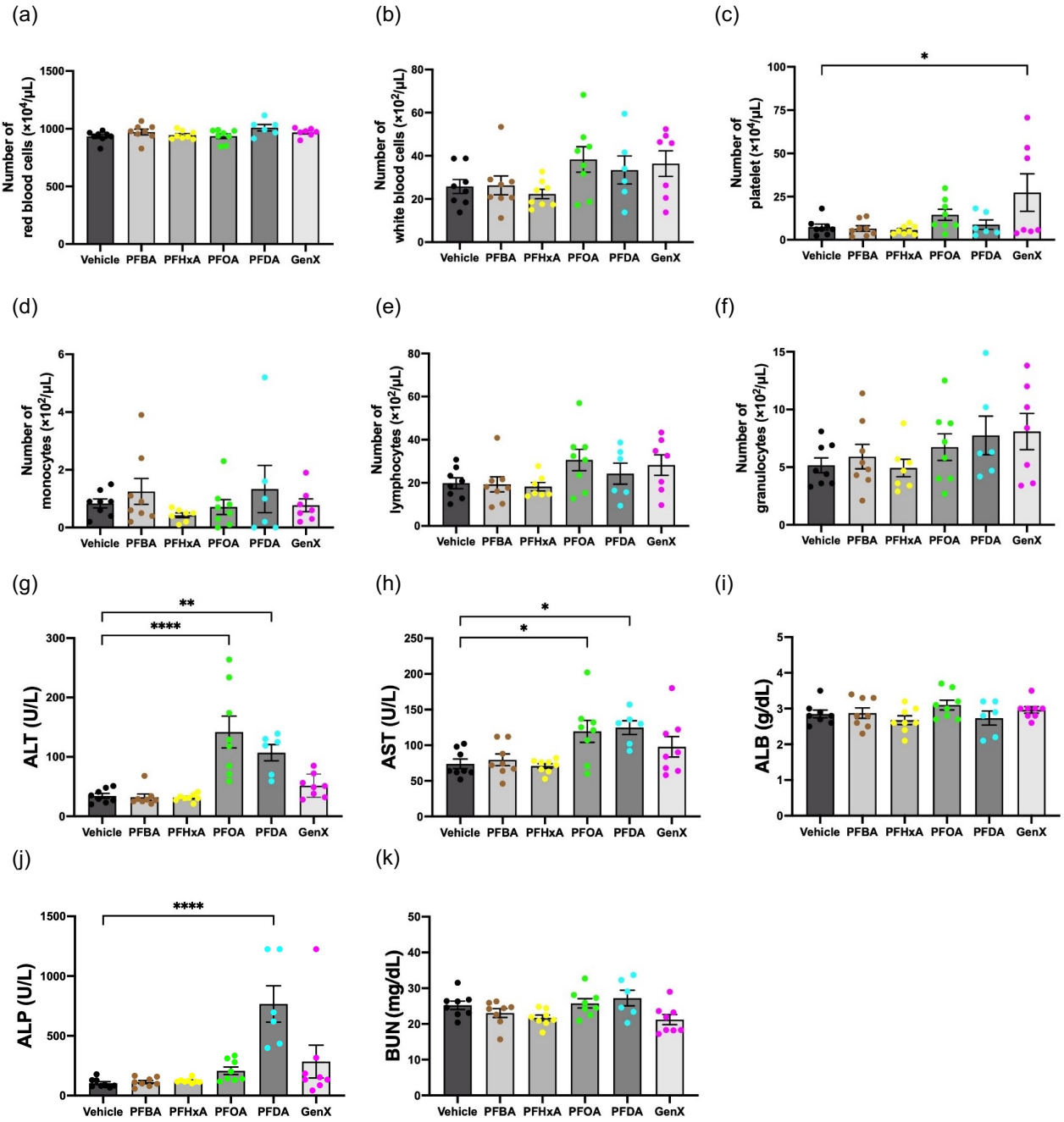


図3：炭素鎖が異なるPFASの経口投与後の血液検査

雌のSlc:ICRマウス（8-10週齢）に滅菌水、PFBA（C4）、PFHxA（C6）、PFOA（C8）、PFDA（C10）、GenX（10 mg/kg mouse）をそれぞれ14日間連続経口投与した。最終投与24時間後にイソフルラン麻酔下で心臓より全血を採取し、心臓からPBSを投与することで灌流脱血した。その後、（a）赤血球、（b）白血球、（c）血小板、（d）単球、（e）リンパ球、（f）顆粒球数を測定した。また、全血を4℃、3000 x gで15分間遠心することにより血漿を回収し、血漿中の（g）ALT、（h）AST、（i）ALB、（j）ALP、（k）BUNの値を測定した。独立した施行を2回実施し、2回分の施行をまとめた結果をデータとして示している（n = 8、PFDA群のみn = 6）。Data are presented as mean ± S.E.M. *P < 0.05, **P < 0.01, ****P < 0.0001.