

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, Dolatkhah 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