

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
Heptafluorobutyryl 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

結果	陽性	陰性	判定不能	計
ツール				
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(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
PFDaA	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、PFASs および PFCAs 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

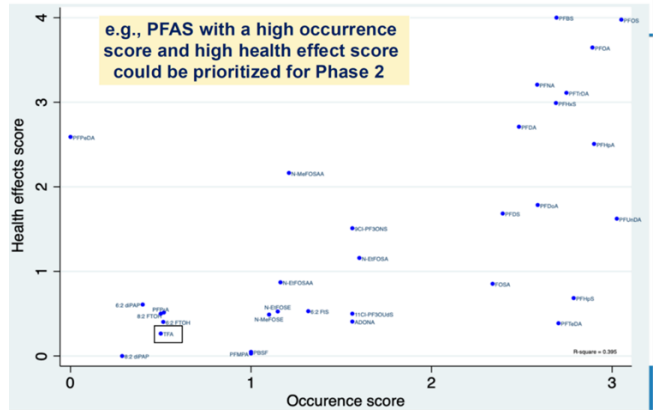


図 1. PFAS 32 物質の健康への影響および暴露状況出典

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: Oncologic 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)	遺伝毒性発がん物質検出法	非遺伝毒性発がん物質検出法	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)

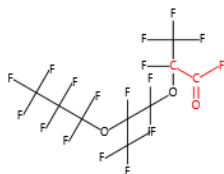
alerts by ISS の分類（遺伝毒性発がん性物質、非遺伝毒性発がん性物質、アラートなしの3分類）を参考にして行ったが、「遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果及び「非遺伝毒性肝発がん物質検出法」の結果と必ずしも一致するものではなかった。例えば、Toolbox ではPFOA 類似物質（C6-C10 カルボン酸）について、一貫して非遺伝毒性発がん性物質と分類していたが、本研究班の結果では、PFHxA（C6）が発がん性「陰性」、C7及びC8では非遺伝毒性発がん性「陽性」（C9及びC10は未実施）という結果になっている。前述の通りPFHxAではラット104週間試験で発がん性が認められていないことから、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。

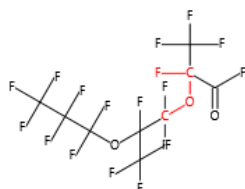
「遺伝毒性肝発がん物質検出法」で陽性となった物質の構造の特徴としてエーテルを有することが挙げられるため、エーテル結合を有する物質に注目して更なる検討を行った。表12に示す物質はToolboxのプロファイリングにより一部同じアラートを有しているが、最も多いアラート構造を有していた2、5-BDFを用いて

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。



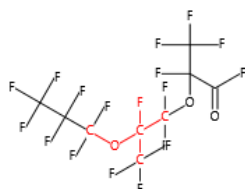
Acyl Halides

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の病理性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

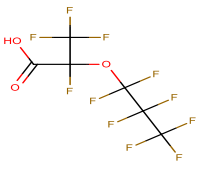
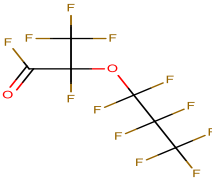
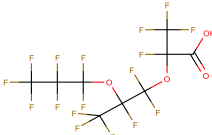
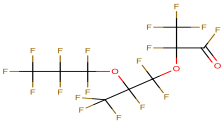
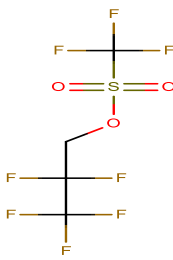
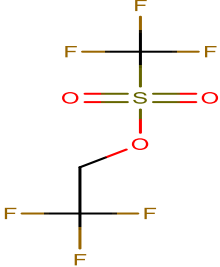
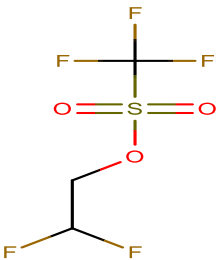
物質名称	GenX (HFPO-DA)	HFPO-DAF	HFPO-TA	2,5-BDF
CAS	13252-13-6	2062-98-8	13252-14-7	2641-34-1
課題 1 #	# 3	# 26	# 28	# 11
構造式				
遺伝毒性発がん物質検出法結果	陰性	陽性	陽性	陽性
LUMO (eV)	-1.627	-2.027	-2.046	-2.294
極性 (D)	1.202	1.116	1.672	0.77
Carcinogenicity (genotox and nongenotox) alerts by ISS	No alert found	Acyl halides (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出) 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) を参考にし行っていたが、「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