No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出									ランク（①）	ランク（②）
							物質	データセット	予測/測定対象	モデル/アルゴリズム	パラメータ	バリデーション	結果	その他	備考		
5	物化	Bhhatarai, Barun; Gramatica, Paola	Prediction of aqueous solubility, vapor pressure and critical micelle concentration for aquatic partitioning of perfluorinated chemicals	2011	Environ Sci Technol. 2011 Oct 1;45(19):8120-8. doi: 10.1021/es101181g. Epub 2010 Oct 19.	The majority of perfluorinated chemicals (PFCs) are of increasing risk to biota and environment due to their physicochemical stability, wide transport in the environment and difficulty in biodegradation. It is necessary to identify and prioritize these harmful PFCs and to characterize their physicochemical properties that govern the solubility, distribution and fate of these chemicals in an aquatic ecosystem. Therefore, available experimental data (10-35 compounds) of three important properties: aqueous solubility (AqS), vapor pressure (VP) and critical micelle concentration (CMC) on per- and polyfluorinated compounds were collected for quantitative structure-property relationship (QSPR) modeling. Simple and robust models based on theoretical molecular descriptors were developed and externally validated for predictivity. Model predictions on selected PFCs were compared with available experimental data and other published in silico predictions. The structural applicability domains (AD) of the models were verified on a bigger data set of 221 compounds. The predicted properties of the chemicals that are within the AD, are reliable, and they help to reduce the wide data gap that exists. Moreover, the predictions of AqS, VP, and CMC of most common PFCs were evaluated to understand the aquatic partitioning and to derive a relation with the available experimental data of bioconcentration factor (BCF).	PFOA PFOS PFHxS	物質数：221物質 実験データ：SRC PhysProp database、文献およびEU-FP6 PERFORCE report (全データセットのうち25～30%をデータの利用可能性と化学クラスの分布に基づいて予測セットに使用、残りはモデルの外部検証に使用(CMCは利用可能なデータが限られており データ分割できず、内部検証を実施))	・水溶解度(AqS)(単位：mg/L) ・蒸気圧(VP)(単位：mmHg) ・臨界ミセル濃度(CMC)(単位：mol/L) ・BCF	・変数選択：遺伝的アルゴリズム ・重回帰分析：最小二乗回帰法	-	クロスバリデーション、QLOO 2（リーブワンアウト）、ブートストラップ法（繰り返し；5000回）、Yスクランブル、外部検証など	・炭素数4～14のPFASについて、水溶解度（AqS）、蒸気圧（VP）、臨界ミセル濃度（CMC）のモデル予測値とBCF実測値の関連性を調べた結果、BCFはAqSやCMCとは逆の方向に増加する傾向がみられた ・但し、スルホン酸塩（PFOSH、PFHxSH）およびPFOAはAqSおよびCMCの負荷線からわずかに離れ、これは官能基の違いや非定型な特性によると考えられた 水溶解度 logAqS (mg/L) (at 25 °C): logAqS (実測値) logAqS (予測値) logpL実測値 (mmHg) logpL予測値 (mmHg) logpL実測値 (Pa) logpL予測値 (Pa) logpL (Arp et al., 2006) logpL (Jensen et al., 2008) PFOA: -2.02 0.24 -1.50 (19°C) -1.04 0.62 (19°C) 1.08 0.62 1.30 PFHxS: - 0.88 - -1.63 - 0.49 - - PFOS: - -0.68 - -2.62 - -0.50 - - 臨界ミセル濃度 (CMC)、log Kow、BCF: logCMC (実測値) logCMC (予測値) logKow log BCF: PFOA: -2.04 -2.11 2.8 0.90 PFOAisomer: -1.92 -1.86 - - PFHxS: - -1.74 4.34 2.00 PFOS: -2.97 -2.62 - 3.73	-		A	-
10	物化	Goss, Kai-Uwe	The pKa values of PFOA and other highly fluorinated carboxylic acids	2008	Environ Sci Technol. 2008 Jan 15;42(2):456-8. doi: 10.1021/es702192c.	The dissociated and nondissociated species of any organic acid differ largely in their physicochemical behavior. The ratio of both species in aqueous systems is determined by the respective pKa value. For perfluorooctanoic acid recent fate-modeling studies have applied a pKa value of 2.8. This value likely is too high by 3 log units. Here, the correct value is estimated to be close to -0.5 based on analogy considerations and molecular modeling. Calculated pKa values for other highly fluorinated carboxylic acids are also presented.	PFOA	-	pKa	SPARCおよびCOSMO-RS (いずれもpKa値予測モデル)	-	-	・SPARCとCOSMO-RSはいずれも、ペルフルオロカルボン酸 F(CF2)nCOOHにおいてカルボキシル基の隣の炭素が完全にフッ素化されている場合、pKa計算値を過大に評価している。 ・どちらのモデルも、カルボキシル基の隣の1、2番目の炭素原子のフッ素化の程度がpKaに大きく影響すると予測しており、これは実測結果とよく一致する。 ・COSMO-RSは3番目以降の炭素のフッ素化の影響はほとんどないとしているが、SPARCは、フッ素化された炭素原子が2個から10個に増加するとpKaがわずかに減少すると予測した。既存の報告に一致するのはCOSMO-RSの結果であった。 ・環境中のペルフルオロ酸の運命を評価するためには、正確なpKa値が重要である。 ・本研究ではPFOAの妥当なpKaとして0.5が示されているが、文献値2.8と乖離があり、これがフッ素化合物の分配挙動の予想に大きな影響を与える可能性がある。	-		A	-
18	物化	Kunieda, H.; Shinoda, K.	Krafft points, critical micelle concentrations, surface tension, and solubilizing power of aqueous solutions of fluorinated surfactants	1976	J. Phys. Chem. 1976, 80, 22, 2468–2470	The Krafft points, critical micelle Concentrations (cmc), surface tension above the cmc, and solubilizing power in aqueous solutions of perfluoroalkane carboxylates as functions of fluorocarbon chain length and the types of gegenions have been studied. The Krafft point, surface tension above the cmc, and solubilizing power differ markedly with the types of gegenions, but the cmc is mainly dependent on the fluorocarbon chain length and not on the types of gegenions of same valency.	PFOA	-	ペルフルオロカルボン酸の物性に鎖長が及ぼす影響	-		-	・カルボン酸塩のKrafft点はスルホン酸塩のKrafft点より一般的に低いが、パーフルオロアルカンスルホン酸塩はカルボン酸塩よりも耐熱性が高い（スルホン酸塩は350°C以下では分解しないが、カルボン酸塩は175～250°C程度で分解）。 ・水和した対イオンであればあるほど、Krafft点の鎖長に対する傾きは急峻になる。一価イオンの場合、その傾きはH+>Li+>Na+>K+≈NH4+≈Rb+の順である。 ・臨界ミセル濃度以上の表面張力はフルオロカーボン鎖長の増加とともに減少するが、対イオンの種類によって変化する。 ・鎖長が長いほど可溶性は高まるが、界面活性剤の親水性-親油性バランス（HLB）は対イオンの種類によって変化するため、その影響も顕著である。	-		A	-

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出									ランク（①）	ランク（②）
							物質	データセット	予測/測定対象	モデル/アルゴリズム	パラメータ	バリデーション	結果	その他	備考		
25	物化	Vierke, Lena; Berger, Urs; Cousins, Ian T	Estimation of the acid dissociation constant of perfluoroalkyl carboxylic acids through an experimental investigation of their water-to-air transport	2013	Environ Sci Technol. 2013 Oct 1;47(19):11032-9. doi: 10.1021/es402691z. Epub 2013 Sep 10.	The acid dissociation constants (pKas) of perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs) have been the subject of discussion in the literature; for example, values from -0.2 to 3.8 have been suggested for perfluorooctanoic acid (PFOA). The dissociated anionic conjugate bases of PFCAs have negligible air-water partition coefficients (KAWs) and do not volatilize from water. The neutral acids, however, have relatively high KAWs and volatilization from water has been demonstrated. The extent of volatilization of PFCAs in the environment will depend on the water pH and their pKa. Knowledge of the pKas of PFCAs is therefore vital for understanding their environmental transport and fate. We investigated the water-to-air transfer of PFCAs in a novel experimental setup. We used ~1 μg L(-1) of PFCAs in water (above environmental background concentrations but below the concentration at which self-association occurs) at different water pH (pH 0.3 to pH 6.9) and sampled the PFCAs volatilized from water during a 2-day experiment. Our results suggest that the pKas of C4-11 PFCAs are <1.6. For PFOA, we derived a pKa of 0.5 from fitting the experimental measurements with a volatilization model. Perfluoroalkane sulfonic acids were not volatilized, suggesting that their pKas are below the investigated pH range (pKa <0.3).	PFOA		pKa	PFC(A) 水溶液の pH と揮発性の関係を利用した最小二乗法フィッティングモデル	入力パラメータ：有機酸の気水分配比（D_{AW}），気水分配係数（K_{AW}），水側の物質移動係数（kw (m/h)，空気側の物質移動係数（ka (m/h))（いずれも実測値）	-	・モデルによりPFOAのpKa = 0.5が得られ、これは理論的推定値の範囲内であった			A	-
26	物化	Xiang, Qian; Shan, Guoqiang; Wu, Wei; Jin, Hangbiao; Zhu, Lingyan	Measuring log Kow coefficients of neutral species of perfluoroalkyl carboxylic acids using reversed-phase high-performance liquid chromatography	2018	Environ Pollut. 2018 Nov;242(Pt B):1283-1290. doi: 10.1016/j.envpol.2018.08.009. Epub 2018 Aug 8.	Accurate measuring n-octanol/water partition coefficients (log K(ow)) of perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs) using experimental approach has been proven to be very difficult due to their special properties. The ionizable carboxyl groups in PFCAs make their log K(ow) dependent on pH. In this study, the log K(ow) values of neutral species of PFCAs (C(4≤n≤14)) were measured based on reversed-phase high-performance liquid chromatography (RP-HPLC) with the mobile phase pH varying in the range of 1.09-5.00. The relationship between log K(ow) and retention times was established using some reference compounds (including agrochemicals, polycyclic aromatic hydrocarbons) with known log K(ow) values, and then validated with alkyl fatty acids, which have similar chemical structures as PFCAs. The apparent log K(ow) (i.e., log D(ow)) of the C(4-14) PFCAs were calculated based on their retention times using the established model, and they displayed a negative linear relationship with the mobile phase pH in the range of 1.09-4.00. Consequently, the log D(ow) values were converted to the corresponding log K(ow) values (1.05-7.19) based on the relationship of log D(ow) = log K(ow) + pK(a) - pH. The log K(ow) increased with perfluorinated carbon chain length with a greater rate for C(4) to C(5) PFCAs than for C(5-14) PFCAs.	PFOA		log Kow、見かけのlog Kow (log Dow)	log Dow = log Kow + pKa - pH の関係に基づくDow算出モデル	-	leave-one-out (LOO) クロスバリデーション	・本研究で得られたモデルでは、PFOSのlog Kowは4.67±0.26と算出された ・保持時間から算出した炭素数4-14のペルフルオロカルボン酸 (PFCA) の見かけのlog Kow (log Dow) はpH1.09-4.00の範囲で移動相pHと負の直線関係を示した ・PFCAにおいて、ペルフルオロ化炭素鎖の長さに対するlog Dowから算出したlog Kowの上昇は、炭素数4-5において、炭素数5-14よりも顕著であった			A	-
D4	物化	Ryuma Kise, Aki Fukumi, Nobutaka Shioya, Takafumi Shimoaka, Masashi Sonoyama, Hideki Amii, Toshiyuki Takagi, Toshiyuki Kanamori, Kazuo Eda, Takeshi Hasegawa	Fluorous Property of a Short Perfluoroalkyl-Containing Compound Realized by Self-Assembled Monolayer Technique on a Silicon Substrate	2019	Bulletin of the Chemical Society of Japan, 92 巻 4 号 785-789	Fluorous properties represented by water-and-oil repellency are perfluoroalkyl (Rf) compound-specific characteristics, which are widely used for surface coating of glass, electronic devices and textiles for preventing water and grease fouling. According to the stratified dipole-arrays (SDA) theory, the minimum Rf length of (CF2)7 is theoretically necessary for realizing fluorous properties. Unfortunately, however, production of compounds involving this chemical unit is strictly banned because of concerns of environmental pollution, which is a big dilemma. Here, we show that the fluorous properties can be realized by self-assembled monolayer (SAM) even with a short Rf-containing compound, since the SAM technique makes the best use of the self-aggregation property of the Rf groups, and it readily makes the molecules immobile.	PFAS全般	-	-	-	-	-	・ペルフルオロアルキル (R_f) 基が様々な方向に2次元双極子アレイを生成して自然集合して双極子アレイネットワークを構成する自発的凝集機構はSDA (Stratified dipolearrays) 理論として知られている ・SDA理論によると、R_f物質がフルオラス性を示すためには最低$(CF_2)_7$のR_f鎖長が必要である ・本研究では、自己組織化単分子膜（SAM）を用いることで、より短いR_f鎖をもつペルフルオロアルキル化合物を用いてシリコン表面にフルオラス性を付与できた	-		A	

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出									ランク（(1)）	ランク（(2)）
							物質	国内/国外	国・地域	対象	調査時期	サンプル	サンプル中PFAS濃度	その他	備考		
78	ばく露	Taniyasu, Sachi; Senthilkumar, Kurunthachalam; Yamazaki, Eriko; Yeung, Leo W Y; Guruge, Keerthi S; Kannan, Kurunthachalam; Yamashita, Nobuyoshi	Perfluoroalkyl substances in the blood of wild rats and mice from 47 prefectures in Japan: use of samples from nationwide specimen bank	2013	Arch Environ Contam Toxicol. 2013 Jul;65(1):149-70. doi: 10.1007/s00244-013-9878-4. Epub 2013 Mar 14.	Numerous studies have reported on the global distribution, persistence, fate, and toxicity of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs). However, studies on PFASs in terrestrial mammals are scarce. Rats can be good sentinels of human exposure to toxicants because of their habitat, which is in close proximity to humans. Furthermore, exposure data measured for rats can be directly applied for risk assessment because many toxicological studies use rodent models. In this study, a nationwide survey of PFASs in the blood of wild rats as well as surface water samples collected from rats' habitats from 47 prefectures in Japan was conducted. In addition to known PFASs, combustion ion chromatography technique was used for analysis of total fluorine concentrations in the blood of rats. In total, 216 blood samples representing three species of wild rats (house rat, Norway rats, and field mice) were analyzed for 23 PFASs. Perfluorooctanesulfonate (PFOS; concentration range <0.05-148 ng/mL), perfluorooctane sulfonamide (PFOSA; <0.1-157), perfluorododecanoate (<0.05-5.8), perfluoroundecanoate (PFUnDA; <0.05-51), perfluorodecanoate (PFDA; <0.05-9.7), perfluorononanoate (PFNA; <0.05-249), and perfluorooctanoate (PFOA) (<0.05-60) were detected >80 % of the blood samples. Concentrations of several PFASs in rat blood were similar to those reported for humans. PFSAs (mainly PFOS) accounted for 45 % of total PFASs, whereas perfluoroalkyl carboxylates (PFCAs), especially PFUnDA and PFNA, accounted for 20 and 10 % of total PFASs, respectively. In water samples, PFCAs were the predominant compounds with PFOA and PFNA found in >90 % of the samples. There were strong correlations ($p < 0.001$ to $p < 0.05$) between human population density and levels of PFOS, PFNA, PFOA, and PFOSA in wild rat blood.	PFOA PFOS PFHxS 他のPFAS	01：国内	国内（全国47都道府県）	-	2004.6-2009.12	野性ラット（Norway rat [*Rattus norvegicus*]、House rat [*R. rattus*]及びJapanese field mouse [*Apodemus speciosus*]）の血液およびラットの生息地から採取した表層水試料	ラット血中濃度の全国平均（ng/mL） PFOA: 平均1.8、中央値0.58（<0.05～60） PFOS:平均 9.1、中央値5.7（<0.05～148） PFHxS: 平均－、中央値－（<0.05-18） 表流水中濃度 PFOA: 高頻度で検出（PFOSより高濃度、具体的数値不明） PFOS: 近畿、関東、中部、中国地方の水試料から高濃度で検出（具体的数値不明） PFHxS: 不検出	・全フッ素、吸着性有機フッ素も測定	・1カ所あたり5匹程度、各県の標本数は15～20匹 ・調査期間中に47都道府県から700検体を収集 ・表流水は62検体を収集	A	-
84	ばく露	Yukioka, Satoru; Tanaka, Shuhei; Suzuki, Yuji; Echigo, Shinya; Kärrman, Anna; Fujii, Shigeo	A profile analysis with suspect screening of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) in firefighting foam impacted waters in Okinawa, Japan	2020	Water Res. 2020 Oct 1;184:116207. doi: 10.1016/j.watres.2020.116207. Epub 2020 Jul 20.	Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are a group of persistent contaminants detected in firefighting foam impacted waters. Previous studies have performed suspect and non-target screening by high-resolution mass spectrometry (HRMS) to determine the composition of PFAS contamination and to discover unknown PFASs. Here, we performed a profile analysis with suspect screening against two lists in the NORMAN Suspect List Exchange in firefighting foam impacted environmental and drinking water (n = 18) collected in Okinawa, Japan, in April 2019. Samples were analyzed by liquid chromatography (LC) quadrupole time-of-flight (QTOF) MS in electron spray ionization mode. Suspect screening returned 116 candidate PFASs with their molecular weights, functional groups, and perfluoroalkyl chain lengths. Long-chain perfluoroalkyl acids (PFAAs) and some of their precursors were specifically found around the firefighting training area. Short-chain PFAAs were assumed to be formed from precursors by environmental processes. Perfluoroalkyl sulfonamide precursors were found to be transformed to perfluoroalkyl sulfonic acids (PFSAs) in the drinking water treatment process. In contrast, biological activated carbon filtration formed perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs). The PFAS profile showed that a large number of different substances needs to be considered.	PFOA PFOS PFHxS 他のPFAS	01：国内	国内（沖縄）	-	2019/4/8、2018/10/2（PFAAsの定量サンプルのみ）	浄水場（工程水（原水、オゾン処理水、生物活性炭ろ過水、硬度低減処理した地下水、浄水））、河川（長田（ながた）川、比謝（ひじゃ）川、大工廻（だくじゃく）川）、地下水（湧水を含む）（消火訓練エリア周辺の井戸やポンプ場）	河川水（消火訓練エリア周辺の比謝川、大工廻 川）中濃度 (ng/L): PFOA: 0.4～19 PFOS: 65～196 PFHxS: 88～444 河川水（長田川）中濃度 (ng/L): PFOA: 0.4 PFOS: 9 PFHxS: 3	・プロファイル分析により、PFAAsの高分子量前駆体や長鎖PFAAsの一部は消火訓練エリアで特異的に観察され、PFAAsは環境影響により地下水中でその前駆体から生成されたものと推測された ・浄水処理工程では、FASAなどの前駆体からPFSAが、生物活性炭ろ過によりPFCAが生成される可能性が示された	・LC-高分解能質量計を用いたSuspect screeningにより116のPFAS候補とその特性（分子量、官能基、ペルフルオロアルキル鎖長）を特定 ・定量は、LC-MS/MS	A	-
99	Biomonitoring	Okada, Emiko; Kashino, Ikuko; Matsuura, Hideyuki; Sasaki, Seiko; Miyashita, Chihiro; Yamamoto, Jun; Ikeno, Tamiko; Ito, Yoichi M; Matsumura, Toru; Tamakoshi, Akiko; Kishi, Reiko	Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011	2013	Environ Int. 2013 Oct;60:89-96. doi: 10.1016/j.envint.2013.07.013. Epub 2013 Sep 6.	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are persistent organic pollutants that are used in a wide range of consumer products. Recent epidemiological studies have shown that prenatal exposure to toxic levels of PFAAs in the environment may adversely affect fetal growth and humoral immune response in infants and children. Here we have characterized levels of prenatal exposure to PFAA between 2003 and 2011 in Hokkaido, Japan, by measuring PFAA concentrations in plasma samples from pregnant women. The study population comprised 150 women who enrolled in a prospective birth cohort study conducted in Hokkaido. Eleven PFAAs were measured in maternal plasma samples using simultaneous analysis by ultra-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole tandem mass spectrometry. At the end of the study, in 2011, age- and parity-adjusted mean concentrations of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluoroundecanoic acid (PFUnDA), perfluorododecanoic acid (PFDoDA), perfluorotridecanoic acid (PFTrDA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), and perfluorooctane sulfonate (PFOS) were 1.35ng/mL, 1.26ng/mL, 0.66ng/mL, 1.29ng/mL, 0.25ng/mL, 0.33ng/mL, 0.28ng/mL, and 3.86ng/mL, respectively. Whereas PFOS and PFOA concentrations declined 8.4%/y and 3.1%/y, respectively, PFNA and PFDA levels increased 4.7%/y and 2.4%/y, respectively, between 2003 and 2011. PFUnDA, PFDoDA, and PFTrDA were detected in the vast majority of maternal samples, but no significant temporal trend was apparent. Future studies must involve a larger population of pregnant women and their children to determine the effects of prenatal exposure to PFAA on health outcomes in infants and children.	PFOA PFOS PFHxS 他のPFAS	01：国内	北海道	北海道で実施された前向き出生コホート研究に登録した 妊婦150 人	2003-2011年	血漿	年齢・均等調整済み平均（2011）（2003～2011における平均の範囲）（ng/mL） PFOA: 1.35（1.09-1.77） PFHxS: 0.28（0.22-0.37） PFOS: 3.86（3.86-7.66）		PFOS と PFOA の濃度はそれぞれ 8.4%/y と 3.1%/y 減少	A	-
100	Biomonitoring	Fujii, Yukiko; Yan, Junxia; Harada, Kouji H; Hitomi, Toshiaki; Yang, Hyeran; Wang, Peiyu; Koizumi, Akio	Levels and profiles of long-chain perfluorinated carboxylic acids in human breast milk and infant formulas in East Asia	2012	Chemosphere. 2012 Jan;86(3):315-21. doi: 10.1016/j.chemosphere.2011.10.035. Epub 2011 Nov 21.	In this study, 90 human breast milk samples collected from Japan, Korea, and China were analyzed for perfluorooctanoic acid (PFOA) (C8), perfluorononanoic acid (PFNA) (C9), perfluorodecanoic acid (PFDA) (C10), perfluoroundecanoic acid (PFUnDA) (C11), perfluorododecanoic acid (PFDoDA) (C12), and perfluorotridecanoic acid (PFTrDA) (C13). In addition, infant formulas (n = 9) obtained from retail stores in China and Japan were analyzed. PFOA was the predominant compound and was detected in more than 60% of samples in all three countries. The PFOA, PFNA, PFDA, and PFUnDA levels in Japan were significantly higher than those in Korea and China ($p<0.05$). The PFTrDA level was highest in Korea ($p<0.05$). The median PFOA concentrations were 89 pg mL(-1) (48% of total perfluorinated carboxylic acids (PFCAs) (C8-C13)) in Japan, 62 pg mL(-1) (54%) in Korea, and 51 pg mL(-1) (61%) in China. The remaining ΣPFCAs (C9-C13) were 95 pg mL(-1) in Japan, 52 pg mL(-1) in Korea, and 33 pg mL(-1) in China. Among the long-chain PFCAs, odd-numbered PFCAs were more frequently detected than even-numbered PFCAs, except for PFDA in Japan. There were no evident correlations between the mother's demographic factors and the PFCA concentrations. PFOA, PFNA, and PFDA were frequently detected in both Japan and China, but there were no significant differences between the two countries. The total PFCA concentrations in the infant formulas were lower than those in the breast milk samples in Japan ($p<0.05$), but not in China ($p>0.05$). In conclusion, various PFCAs were detected in human breast milk samples from East Asian countries.	PFOA 他のPFAS	03：その他	日本、中国、韓国	日本（京都）、韓国（ソウル）、中国（北京）から収集された90 人	2010年（京都、ソウル） 2008、2009年（北京）	母乳 乳児用調製粉乳	母乳中濃度 (pg/mL): 平均93.5、中央値89 (<40-194) (日本) 平均64.5、中央値62 (<40-173) (韓国) 平均51.6、中央値51 (<40-122)pg/mL (中国) 乳児用調製粉乳（pg/mL） 平均21.8 (<20-35.8) (日本) 平均28.1 (<20-37.1)pg/mL (中国)	乳児用調製粉乳（日本、2010、n=5）（北京、2010、n=4）の濃度分析も実施	・母乳試料は、日本、韓国、中国のいずれも30	A	-

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出									ランク（(1)）	ランク（(2)）
							物質	国内/国外	国・地域	対象	調査時期	サンプル	サンプル中PFAS濃度	その他	備考		
103	Biomonitoring	Harada, Kouji; Saito, Norimitsu; Inoue, Kayoko; Yoshinaga, Takeo; Watanabe, Takao; Sasaki, Shiro; Kamiyama, Shigetoshi; Koizumi, Akio	The influence of time, sex and geographic factors on levels of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in human serum over the last 25 years	2004	J Occup Health. 2004 Mar;46(2):141-7. doi: 10.1539/joh.46.141.	Perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) are important perfluorochemicals (PFCs) in various applications. Recently, it has been shown that these chemicals are widespread in the environment, wildlife and humans. But the kinds of factors that affect their levels in serum are unclear, and it is also not clear whether exposure to them is increasing or not. To investigate the impacts of time, geographical location and sex on the levels of these chemicals, we measured PFOS and PFOA concentrations in human sera samples collected both historically and recently in Miyagi, Akita and Kyoto Prefectures in Japan. The PFOS and PFOA levels in sera [Geometric Mean (Geometric Standard Deviation)] (microg/L) in 2003 ranged from 3.5 (2.9) in Miyagi to 28.1 (1.5) in Kyoto for PFOS and from 2.8 (1.5) to 12.4 (1.4) for PFOA. Historical samples collected from females demonstrated that PFOS and PFOA concentrations have increased by factors of 3 and 14, respectively, over the past 25 yr. There are large sex differences in PFOS and PFOA concentrations in serum at all locations. Furthermore, there are predominant regional differences for both PFOS and PFOA concentrations. In Kyoto the concentrations of PFOA in dwellers who had lived in the Kinki area for more than 2 yr were significantly higher than in people who had recently moved into the area, in both sexes. This finding suggests that there are sources of PFOA in the Kinki area that have raised the PFOA serum levels of its inhabitants. Further studies are needed to elucidate these sources in the Kinki area of Japan.	PFOS PFOA	01：国内	京都、宮城、秋田	住民（フッ素化合物製造工場の労働者を除く） 京都54人（男性28人、女性26人）（うち転入者20人（6ヶ月～2年の間）（男性14人、女性6人）） 秋田県116人（男性66人、女性50人） 宮城県55人（男性32人、女性23人）	2003年（京都、秋田、宮城） 1995、1991年（秋田） 1977年（宮城）	血清	2003年の幾何平均（幾何標準偏差）(μg/L) PFOS： 京都: 28.1 (1.5) (男性); 13.8 (1.5) (女性) 秋田: 12.9 (1.5) (男性); 6.9 (1.4) (女性) 宮城: 5.7 (1.8)(男性); 3.5 (2.9) (女性) PFOA: 京都: 12.4 (1.4) (男性); 7.1 (1.4) (女性) 秋田: 3.4 (1.5) (男性); 2.5 (1.6) (女性) 宮城: 3.3 (2.0)(男性); 2.8 (1.5) (女性)	1977年宮城の幾何平均（幾何標準偏差）（ug/L）（女性のみ、39人） PFOS：1.1（1.8）、PFOA：0.2（2.0） 1991年秋田の幾何平均（幾何標準偏差）（ug/L） PFOS：10.2（1.5）（男性、16人）、7.9（1.4）（女性、60人） PFOA：2.2（1.4）（男性、16人）、1.8（1.5）（女性、60人） 1995年秋田の幾何平均（幾何標準偏差）（ug/L）（女性のみ、40人） PFOS：8.7（1.3）、PFOA：1.9（1.4）		A	-
416	環境中運命	Ge, H; Yamazaki, E; Yamashita, N; Taniyasu, S; Ogata, A; Furuuchi, M	Particle size specific distribution of perfluoro alkyl substances in atmospheric particulate matter in Asian cities	2017	Environ Sci Process Impacts. 2017 Apr 19;19(4):549-560. doi: 10.1039/c6em00564k.	Seasonal and local characteristics of perfluorinated alkylated substances (PFASs) were examined using size-segregated particles including an ultrafine range. The examination included sampling and analysis of ambient particles collected at four sites located in different environments in three different countries, Japan (Kanazawa and Okinawa), Hong Kong and India. To minimize the evaporation artefacts derived from PFASs during the sampling, an air sampler that permitted particles smaller than 0.1 μm (PM(0.1)) to be separated at a moderate pressure drop (<5-15 kPa), was used for all of the air sampling procedures. In the case of Kanazawa, a local city in Japan, the concentration of PFASs was found to be dominated by carboxylates, especially PFOA, PFNA and PFDA regardless of the particle size and sampling period. Ultrafine particles were found to be the largest contributor to the mass fraction of PFCAs, while the maximum PFOS mass fractions were determined to be in the coarse-sized fractions. The seasonal difference in the total PFAS concentration can be largely attributed to precipitation. The results were basically similar for all sites that were examined. The type of land use may be a more influencing factor on the mass fraction of the PFASs than the country of origin. The dependency of PFAS mass fraction on the specific surface of the particle suggests that ultrafine PFAS particles are segregated, not only by gas deposition but could also be segregated by a mechanism involving compositional dependence or the primary source of the particles. Other possible sources of PFASs, other than from traffic are also possible.	PFOA PFOS PFHxS 他のPFAS	01：国内	国内（金沢、沖縄）、国外（香港、インド（チェンナイ））	-	金沢：2012/1/11-18, 2012/4/18-25, 2012/5/16-23, 2014/4/16-23, 2014/4/23-30 沖縄：2014/4/5-12, 2014/4/13-20 香港：2014/7/6-10, 2014/7/10-13, 2014/10/27-28, 2014/10/28-29 チェンマイ：2014/5/125-27, 2014/5/27-29	環境粒子	・調査結果がグラフになっているが、表が無いので数値がよくわからない	・ナノサイズ粒子におけるPFASの季節的・局所的な挙動（粒子は>10、10–2.5、2.5–1、1–0.5、0.5–0.1、<0.1 umに分類） ・PFOAは試料の採取場所や粒径に関係なく支配的な成分であった（2012、2014金沢）。 ・PFOSは粒径2.5-10 umの粒子では全ての採取場所において観測された（2012、2014年金沢）。1-10 umの粒子では沖縄と香港（7月、10月）で検出された一方チェンナイと金沢では検出されなかった（2014年）。 ・総PFAS濃度の時期による違いは、主に雨の形の降水量に起因すると考えられる		A	-
D246	蓄積性・環境中	小谷野 道子, 杉田 和俊, 稲葉 洋平, 山口 一郎, 谷保 佐知, 山下 信義, 遠藤 治	都市大気中ペルフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)濃度の週間変化	2010	大気環境学会誌, 45 巻 6 号 279-282	都市大気中のperfluorooctane sulfanate (PFOS) の測定を行った。東京に隣接する和光市で、大気中浮遊粒子 (TSP) を2006年7月3-29日 (夏期) と12月1-27日 (冬期) の毎日捕集した。捕集した試料はメタノールで超音波抽出し、LC/MS/MSで分析した。この方法によるPFOSの回収率は90%、繰り返し精度は13% (c.v.)であった。TSP濃度の幾何平均値は7月が48 μg/m3、12月が43 μg/m3とほぼ同等であった。これに対しPFOS濃度の幾何平均値は7月が6.8 pg/m3、12月が3.5 pg/m3と夏期の方が冬期よりも高かった。大気中のPFOS濃度は、平日に対して、土曜と日曜の週末に低い週間変化を示していた。	PFOS	01：国内	国内（埼玉）	-	2006/7/3-29, 2006/12/1-27	大気（大気中浮遊粒子）	大気中算術平均濃度 (pg/m3)(±SD)、幾何平均（pg/m3） 7月（n=26）：7.3 (±3.0)、6.8 12月（n=27）：4.2 (±2.3)、3.5	・大気中PFOS濃度は冬期に比べて夏期に高く、大気中浮遊粒子濃度との間に関連は見いだされなかった ・大気中PFOS濃度は夏期及び冬期共に平日に比べて週末に低濃度であった		A	-
D247	ばく露		東京都内の水道水中の有機フッ素化合物濃度および組成分布	2012	水環境学会誌, 35 巻 3 号 57-64	東京都内の水道水について，有機フッ素化合物（PFCs）である11種のペルフルオロアルキルカルボン酸類および5種のペルフルオロアルキルスルホン酸類を測定した。40地点のPFCsの総濃度は0.72～95 ng・L-1の範囲で，平均値は19 ng・L-1であった。最多検出地点では12種のPFCsが検出され。PFCs組成比を用いたクラスター分析の結果，都内の水道水は多摩地域と区部の二種類にほぼ大別できた。区部の水道水のPFCs組成比および濃度は類似しているのに対して，多摩地域の水道水の組成比および濃度にはばらつきがみられた。これは区部の水道水が表流水を原水としているのに対して，多摩地域では各浄水所において表流水に地下水を混合して原水としていることによるものと考えられた。諸外国のPFCsの指針値等と測定値を比較した結果，都内の水道水中の個々のPFC濃度は指針値等を下回った。	PFOA PFOS PFHxS 他のPFAS	01：国内	国内（東京）	-	2010/11～12	水道水	水道水中濃度（ng/L）（検出した濃度範囲） PFOA: 0.21-9.3 PFOS: 0.08-22 PFHxS: 0.04-31	・今回測定した全ての地点において検出された各化合物濃度はいずれも欧米の指針値や文献からの引用値を下回った	・都内20市区、40地点の公園内にある野外水飲み場でポリプロピレン製容器に採水	A	-

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出									ランク（①）	ランク（②）
							物質	国内/国外	国・地域	対象	調査時期	サンプル	サンプル中PFAS濃度	その他	備考		
D306	バイオモニタリ	中田 彩子, 斉藤 貢一, 岩崎 雄介, 伊藤 里恵, 岸 玲子, 中澤 裕之	乳汁中ペルフルオロ化合物の定量及び母体血からの移行性	2009	分析化学, 58 巻 8 号 653-659	本研究では，ペルフルオロ化合物（PFCs）の子どもへの暴露源として乳汁に着目し，高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（LC/MS/MS）による高感度分析法を構築した．前処理にはOasis WAXによる固相抽出法を採用した．添加回収試験では，平均回収率94.3～109.0%（RSD＜10.3%）と良好な結果が得られ．本法による定量限界は，ペルフルオロオクタン酸（PFOA）に関しては0.012 ng/mL，ペルフルオロオクタンスルホン酸（PFOS），ペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS）及びペルフルオロノナン酸（PFNA）では0.004 ng/mLであった．本法を用いてヒト母乳，育児用粉ミルク及び牛乳の分析を行ったところ，ヒト母乳中から比較的高濃度のPFCsが検出され，その濃度範囲はPFOSで0.046～0.098 ng/mL，PFOAでは0.016～0.270 ng/mLであった．更に，ヒト母体血から母乳へのPFCs移行性を調べるために，母乳と同一個人から採取した母体血中のPFCs濃度を測定したところ，母体血と母乳の間には有意な相関性が示された．	PFOS PFOA PFHxS その他PFAS（PFNA）	01：国内	日本（北海道大学で倫理委員会の承諾を得ているが、試料提供者の地域の記載は無し）	北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野との共同研究における生体資料提供者	不明	母乳 母体血 臍帯血 育児用粉ミルク 牛乳	臍帯血中濃度（n=51） PFOS：平均2.5（1.0～6.6） ng/mL PFOA：平均1.9（N.D.～5.4） ng/mL PFHxS：平均0.6（N.D.～0.7） ng/mL 母体血中濃度（n=51） PFOS: 平均6.5（2.8～16.5） ng/mL PFOA:2.4（0.6～5.7） ng/mL PFHxS: 0.7（N.D.～1.0） ng/mL 母乳中濃度（n=46） PFOS: 平均0.071（0.046～0.098） ng/mL PFOA: 平均0.089（0.016～0.270） ng/mL PFHxS: 平均0.010（N.D.～0.020） ng/mL 育児用粉ミルク（n=5） PFOS: 平均0.006（0.004～0.008） ng/mL PFOA: 平均N.D.（N.D.～N.D.） ng/mL PFHxS: 平均0.007（0.004～0.008） ng/mL 牛乳（n=15） PFOS: 平均0.006（0.004～0.008） ng/mL PFOA: 平均N.D.（N.D.～N.D.） ng/mL PFHxS: 平均0.005（N.D.～0.006） ng/mL		・PFOS、PFOAの母体血中－母乳濃度、臍帯血－母体血中濃度に相関有り ・PFOS、PFOAの母体血の母乳中への移行率は、臍帯血への移行率と比較すると極微量であると推測	A	-
D310	バイオモニタリ	吉永 侃夫, 原田 浩二, 井上 佳代子, 難分解性物質研究グループ, 小泉 昭夫	P1073 難分解性化学物質に対する生体試料バンクの有用性検証と曝露評価	2005	産業衛生学雑誌, 47 巻 Special 号 688-	環境 中に放 出されて 多種多様の 化学物質 による 環境汚染や 人体へ の 影響 を監視 しす るた めに、 私達は難分 解性化学物質 を対象と した 生 体試料バ ン グ を設立 した。今回こ のバ ン クの 試料を用い て、バ ン クの 有用性 の 証 明と、新 規物質の 曝露評価 を行っ た。【方法】約 30 年前か ら収集 された生 体試料 （血液 と陰 膳方 式 の食 事）と新規 に全国で 10箇所で集め出 した試料 （血液、 母乳 と購入方 式の 食事） を基 に血液 24 ，500、 母乳 1，080、食事 3，800検体か ら成るバ ン クを創設 した。これ らの試 料 から 1980 年代、1995年代 を中心 と した、同一人物か らセ ッ トで 提供 された血液 と食事検体を用いて 、 GCtMS法 （有機溶剤抽出法）で ＃74、＃118、＃99、＃138、＃146、＃ 153、＃163＆164、 ＃156、 ＃170、 ＃ 180、 ＃182 & 187 のコ ン ジ ェ ナーの PCB を、原子吸 光法 （還元気化法）で メチル水銀 を測定 して既報の デ ー タ と比較てバ ン ク の有 用性 を検討 し た。 ま た 新規化合物 と して 、PBDEs を G〔ンMS 法 （有機溶剤抽出法）で 低一中臭化 の 、＃47、＃100、＃99、＃ 153の コ ン ジ ェ ナーを、PFOS 、 PFOA を 固相抽 出して L數MS 法で測定 してヒ トの曝露評価を行っ た。	PFOS PFOA	01：国内	日本	記載なし	約30年前から収集	血液 母乳	血中のPFOA は経年的に増加しており、PFOA濃度は女性より男性の方が高かった。	生体試料バンクの血液と食事検体中の濃度 詳細な記載なし		A	-
D311	バイオモニタリ	Yamaguchi Miwa(Department of Preventive Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School), Arisawa Kokichi, Uemura Hirokazu, Katsuura-Kamano Sakurako, Takami Hidenobu, Sawachika Fusakazu, Nakamoto Mariko, Juta Tomoya, Toda Eisaku, Mori Kei, Hasegawa Manabu, Tanto Masaharu, Shima Masayuki, Sumiyoshi Yoshio, Morinaga Kenji, Kodama Kazunori, Suzuki Takaichiro, Nagai Masaki, Satoh Hiroshi	日本人集団における魚介類摂取量、血清肝酵素、PFOS、PFOAの血中濃度(Consumption of Seafood, Serum Liver Enzymes, and Blood Levels of PFOS and PFOA in the Japanese Population)(英語)	2013	Journal of Occupational Health(1341-9145)55巻3号 Page184-194(2013.05)	Perfluoroctanesulfonate(PFOS)とperfluorooctanoate(PFOA)の血中濃度と関連する因子について横断的研究により検討した。日本の15都道府県に居住する男性307例と女性301例(16-76歳)を対象とした。PFOSとPFOAの血中濃度は、液体クロマトグラフィ質量分析で測定した。肝酵素(γ-GTP、GOT、GPT)とω-3多価不飽和脂肪酸(DHAとEPA)の血清濃度も測定した。PFOSとPFOAの血中濃度と、41種類の料理、食物、飲料の摂取頻度および肝酵素とω-3多価不飽和脂肪酸の血清濃度との関連性を、順位相関を用いて検討した。煮魚、刺身、近海魚の摂取頻度は、潜在的交絡因子について調整すると、PFOSの血中濃度と有意な正の相関を示した。GOT、GPT、DHA、EPAの血清濃度は、血中PFOSおよびPFOAと有意な正の相関を示した。PFOSとPFOAの血中濃度には有意な地域差もあり、その中央値は東海/北陸/近畿地方で最も高かった。日本人集団では、PFOSの血中濃度が主に魚の摂取量と関連していたことや、PFOSとPFOAの濃度は肝酵素の血清濃度と関連していたことが示唆された。	PFOS PFOA	01：国内	北海道・東北、関東・甲信越、東海・北陸・近畿、中国・四国、九州・沖縄	608人 (15～76歳*、男性307人、女性301人) 2008年（都市部、農業地域、漁業地域）: 各県、都市部から20名、農業地域と漁業地域からそれぞれ15名ずつ、計50名 2009年、2010年（都市部と農漁村）: 各県、都市部から20名、農漁村から15名、計35名 *abstractでは16～76歳	2008～2010年	血液	血中濃度 (中央値 (25th, 75thパーセンタイル値)) (ng/mL) PFOA: 2.1 (1.5, 3.3) PFOS: 5.8 (3.7, 8.8) 男性調整済み平均濃度 (ng/mL) PFOA: 2.4 PFOS: 6.8 女性調整済み平均濃度 (ng/mL) PFOA: 2.4 PFOS: 4.9	年齢カテゴリー、地域ブロック、居住地域、喫煙習慣、生殖歴、授乳方法による血中PFOSおよびPFOAの調整済み平均濃度		A	-

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出									ランク（①）	ランク（②）
							物質	国内/国外	国・地域	対象	調査時期	サンプル	サンプル中PFAS濃度	その他	備考		
D620	蓄積性・環境中	白坂 華子, 門上 希和夫	日本の淡水域に生息するギンブナ（Carassius auratus (gibelio) langsdorfii）中の有機フッ素化合物蓄積量調査	2014	環境化学, 24 巻 3 号 67-76	Perfluorinated compounds (PFCs) that are widely used as surfactants and coatings were determined in muscles of crucian carp (Carassius auratus (gibelio) langsdorfii) taken from 14 freshwater areas throughout Japan during 2003-2005.The sampling sites comprised 10 rivers and 4 ponds and were categorized into 4 groups based on local circumstances: large cities, small cities, agricultural areas and remote areas. PFCs were detected in all samples analyzed, and total PFCs concentrations ranged from 1.60 to 30.1 (average: 9.54, median: 8.80) ng/g wet wt. and 167 to 3496 (average: 914, median:645) ng/g lipid wt. The highest concentrations of PFCs were found in fish caught at sites in large cities. Fish in the remote area's had low PFCs concentrations. Branched chain PFC isomers were also detected, although the relative ratios of the straight chains to the branch isomers were different between sampling sites. To obtain maternal transfer rates for the PFCs, female fish were collected from the Murasaki River during the spawning season and their muscles and eggs were analyzed. The maternal transfer rate of PFCs was 9.1%, which is lower than those of hydrophobic substances such as dioxins, organochlorine pesticides and hexabromocyclododecanes. As a result, sexual differences between male and female fish were not found.	PFOA PFOS PFHxS 他のPFAS	01：国内	国内（全国14地点）	-	2003年春期、2003～2005年秋期	ギンブナ（Carassius auratus (gibelio) langsdorfii）またはニゴロブナ（Carassius carassius grandoculis）	湿重量濃度 (ng/g wet wt.)(14地点の範囲) PFOA: ND (<0.005)-0.15 (平均0.05、中央値0.02) PFOS: 0.10-14.4 (平均2.8、中央値1.3) PFHxS: <0.005-0.28（平均0.1、中央値0.05） 産卵期における筋肉濃度（雄)/筋肉濃度（雌)/卵塊濃度（湿重量換算 (ng/g wet wt.)[脂質重量濃度 (ng/g fat wt.)]) PFOA: 0.03 [1.92]/0.01 [1.18]/0.02 [0.37] PFOS: 3.34 [232]/4.58 [406]/3.67 [75.4] PFHxS: ND/ND/ND	・PFOA、PFOS の分岐異性体は確認できなかった ・PFHxS の分岐異性体については記載なし ・ギンブナ筋肉中のPFCs 組成比はPFOS ＞ PFOA であった ・産卵期における筋肉濃度（湿重量換算）は雌雄で大きな性差は見られなかった	・各地点あたり体長20～25 cmのメスを30尾以上採取し、各個体の筋肉部を30 g等量混合して1検体とした ・産卵期 (4～6月) での性差と卵への移行調査は、福岡県北九州市の紫川で2003年4月に採取したオス・メスの筋肉部及び卵塊を等量混合して分析用試料とした	A	-
D621	蓄積性・環境中	Katsumi Iwabuchi, Norimasa Senzaki, Shuji Tsuda, Haruna Watanabe, Ikumi Tamura, Hitomi Takanobu, Norihisa Tatarazako	Bioconcentration of perfluorinated compounds in wild medaka is related to octanol/water partition coefficient	2015	Fundamental Toxicological Sciences, 2 巻 5 号 201-208	Perfluorinated compounds (PFCs) have been used widely, detected worldwide in the environment, and have accumulated highly in animals. As far as we know, there have been no reports which relate the PFC concentration in wild animals to the physicochemical properties. Therefore, we measured the concentrations of 15 currently available PFCs (perfluorocarboxylic acids with x carbons: Cx, perfluorosulfonic acids with x carbons: CxS) in medaka and the environmental water where medaka live. Samples were obtained from 7 points in Japan (Iwate, Ibaraki, Niigata, Hyogo, Yamaguchi, Ehime, and Nagasaki) from July to September in 2013. Twenty to forty medaka were collected from each point, as well as 2 L of water in a clean PET bottle. PFCs were extracted and concentrated using a solid-phase cartridge, and were measured by LC/MS/MS. The medaka samples were treated individually. C5-C9 and C8S were detected mainly in the water, C11-C13 and C8S were detected mainly in medaka. C8S was always detected in high concentrations in the water and medaka. The bioconcentration factors (BCFs) of PFCs were calculated from PFC concentrations of the water and the medaka. The BCFs of C8-C11 were increased exponentially with the length of carbon chain. The BCF of C8S (approx. 5,500) was far greater than C8 (approx. 330) or C9 (approx. 480). However, the BCFs of C8-C11 and C8S tended to increase in proportion with octanol/water partition coefficient (log Kow).	PFOA PFOS PFHxS 他のPFAS	01：国内	国内（全国7地点（岩手、茨城、新潟、兵庫、山口、愛媛、長崎))	-	2013/7～9	メダカ及びメダカが生息している環境水	環境水試料中濃度 (ng/L)(7地点の範囲) PFOA: 0.4-33.3 PFOS: 0.1-7.7 PFHxS: ND-2.1 メダカ試料中平均濃度 (ng/g)(7地点の範囲) PFOA: 0.2-2.0 PFOS: 0.9-12.5 PFHxS: 全てND メダカBCF (パーフルオロ化合物のメダカ平均濃度と環境水平均濃度の比から算出): PFOA: 330 PFOS: 5500 PFHxS: 算出せず	・PFOAおよびPFOSのBCFは、オクタノール/水分配係数 (log Kow) に比例して増加する傾向があった ・C5-7は炭素鎖が短くlog Kowの値が小さいため、生体内に濃縮されない可能性がある	・各採取地点について、メタノールで3回洗浄した2Lペットボトルに水試料を採取し、約20～40匹のメダカを採集した	A	-
D622	蓄積性・環境中	岩渕 勝己, 鑓迫 典久	メダカ及びその生息地点の環境水, 底質中の有機フッ素化合物の存在状況と生物濃縮の関係	2018	水環境学会誌, 41 巻 4 号 61-71	有機フッ素化合物 (PFAA) は, 環境残留性や蓄積性が世界的に問題となっている。本研究では, メダカ (Oryzias latipes) , その生息地点の環境水, 底質を採取して15種のPFAA濃度を分析し, 環境中の存在状況と生物濃縮を明らかにすることを目的とした。各サンプルから検出されるPFAA濃度は採取地点により異なるが, 組成比はほぼ一定していた。メダカへの生物濃縮係数 (BCF) と, PFAAのオクタノール/水分配係数 (Log Kow) との間には相関が見られた。環境水と底質のPFAA濃度は, 底質の乾燥重量あたりよりも強熱減量 (IL) あたりの濃度で比較した方が良好に相関しており, 底質とメダカでも同様であった。底質のILあたりのPFAA濃度, 性別, 体長からメダカへの蓄積量を重回帰分析により推定したところ, 底質のILあたりのPFAA濃度がメダカへの蓄積に有意に関連していた。	PFOA PFOS PFHxS 他のPFAS	01：国内	国内（全国5地点（岩手県一関市、茨城県龍ケ崎市、石川県小松市、兵庫県神戸市、福岡県久留米市))	-	2015/7～9、2016/7～9	メダカ及びその生息地点の環境水、底質（水田の用水路から採取）	環境水試料中濃度 (ng/L)(5地点の範囲) PFOA: 2015年: 0.92-19、2016年: 0.36-16 PFOS: 2015年: 0.30-12、2016年: 0.13-5.4 PFHxS: 2015年: 0.06-4.6、2016年: ND-2.5 底質試料中濃度 (ng/g-dry)(5地点の範囲) PFOA: 2015年: ND-0.11、2016年: 0.07-0.37 PFOS: 全てND PFHxS: 2015年: 0.03-0.12、2016年: 0.03-0.71 メダカ試料中平均濃度 (ng/g)(7地点の範囲) PFOA: 2015年: 0.24-0.55、2016年: 0.44-1.6 PFOS: 2015年兵庫 (0.37) を除きND PFHxS: 2015年: 0.71-63、2016年: 1.0-11 メダカBCF (パーフルオロ化合物のメダカ平均濃度と環境水平均濃度の比から算出): PFOA: 290 PFOS: 4000 PFHxS: 算出せず	・環境水では、検出されたペルフルオロアルキル酸 (PFAA) は炭素鎖長が比較的短かった (炭素数5～9のペルフルオロアルカン及びPFOSが主に検出) が、底質では環境水よりも炭素鎖長が2～3程度長いPFAA が多い傾向 (炭素数8～11のペルフルオロアルカン及びPFOSが主に検出) ・メダカでは、炭素数9～13のペルフルオロアルカン及びPFOSの組成比が主に検出 ・炭素数8～12のペルフルオロアルカン及びPFOSのBCFとlog Kowの間には相関あり ・炭素数11～12のペルフルオロアルカン及びPFOSでは環境水と底質の強熱減量あたりの濃度に有意な相関	・各年、各地点からメダカを20～30匹 (合計：238匹)、環境水及び底質を各1サンプルずつ (合計：各10 サンプル) 採取 ・底質は表層から約3 cmの厚さで採取	A	-

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																ランク（1）	ランク（2）
							物質	被験物質	被験物質の純度	対象	測定時期	サンプル	血中PFAS濃度	PFAS濃度（血中以外）	組織分布	半減期	クリアランス	その他のパラメータ	PBPKモデル	ヒト毒性等価用量	備考		
108	ADME	Beesoon, S.; Martin, J. W.	Isomer-Specific Binding Affinity of Perfluorooctanesulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoate (PFOA) to Serum Proteins	2015	Environ Sci Technol. 2015 May 5;49(9):5722-31. doi: 10.1021/es505399w. Epub 2015 Apr 13. ; 2015 May 5;49(9):5722-31. doi: 10.1021/es505399w. Epub 2015 Apr 13.	Perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) are among the most prominent contaminants in human serum, and these were historically manufactured as technical mixtures of linear and branched isomers. The isomers display unique pharmacokinetics in humans and in animal models, but molecular mechanisms underlying isomer-specific PFOS and PFOA disposition have not previously been studied. Here, ultrafiltration devices were used to examine (i) the dissociation constants (Kd) of individual PFOS and PFOA isomers with human serum albumin (HSA) and (ii) relative binding affinity of isomers in technical mixtures spiked to whole calf serum and human serum. Measurement of hHSA Kd's demonstrated that linear PFOS (Kd = 8(± 4) × 10(−8) M) was much more tightly bound than branched PFOS isomers (Kd range from 8(± 1) × 10(−5) M to 4(± 2) × 10(−4) M). Similarly, linear PFOA (Kd = 1(± 0.5) × 10(−4) M) was more strongly bound to HSA compared to branched PFOA isomers (Kd range from 4(± 2) × 10(−4) M to 3(± 2) × 10(−4) M). The higher binding affinities of linear PFOS and PFOA to total serum protein were confirmed when both calf serum and human serum were spiked with technical mixtures. Overall, these data provide a mechanistic explanation for the longer biological half-life of PFOS in humans, compared to PFOA, and for the higher transplacental transfer efficiencies and renal clearance of branched PFOS and PFOA isomers, compared to the respective linear isomer.	PFOS PFOA	直鎖PFOS (50 μg/mL) 直鎖PFOA (50 μg/mL) PFOS (Br- PFOS) とPFOA (T-PFOA) の Technical mixture 3m-PFOS (23.1 μg/mL) 3m-PFOA (44.4 μg/mL) 4m-PFOS (26.4 μg/mL) 4m-PFOA (58.0 μg/mL) 5m-PFOS (42.8 μg/mL) 5m-PFOA (84.0 μg/mL) ECF-PFOS standard (80% linear and 20% branched)	-	-	-	-	-	-	-	血清タンパク結合能: ヒト血清アルブミンの解離定数 (HAS Kd) 直鎖PFOS: 8 (± 4) x 10^-8 M 分岐鎖PFOS: 3m-PFOS: 4 (± 2) x 10^-4 M 4m-PFOS: 8 (± 1) x 10^-5 M 5m-PFOS: 9 (± 5) x 10^-5 M 直鎖PFOA: 1 (± 0.5) x 10^-4 M 分岐鎖PFOA: 3m-PFOA: 4 (± 2) x 10^-4 M 5m-PFOA: 3 (± 2) x 10^-4 M ヒト血清中タンパクとの結合親和性 4m- < 3m- < 5m- < iso- < linear-PFOA 3m- < 4m- < 1m- < 5m- < iso-< linear-PFOS	-	-	-	00：非該当	-	00：非該当			A	A
125	ADME	Desorso M; Gadagbui B	The Dilemma of perfluorooctanoate (PFOA) human half-life	2021	Regul Toxicol Pharmacol. 2021 Nov;126:105025. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105025.	Disparity in the results from human observational and clinical studies is not uncommon, but risk assessment efforts often judge one set of data more relevant with the loss of valuable information. The assessment for perfluorooctanoate (PFOA) is a good example of this problem. The estimation of its safe dose is disparate among government groups due in part to differences in understanding of its half-life in humans. These differences are due in part to incomplete information on sources of exposure in the human observational half-life studies, which have been routinely acknowledged, but until recently not well understood. Exposure information is thus critical in understanding, and possibly resolving, this disparity in PFOA safe dose, and potentially for disparities with similar chemistries when both human observational and clinical findings are available. We explore several hypotheses to explain this disparity in PFOA half-life from human observational studies in light of findings of a clinical study in humans and relevant exposure information from a recent international meeting of the Society of Toxicology and Environmental Chemistry (SETAC). Based on information from both human observational studies and clinical data, we proposed a range for the half-life for PFOA of 0.5-1.5 years, which would likely raise many existing regulatory safe levels if all other parameters stayed the same.	PFOA	-	-	-	PFOAの半減期を推定したヒト観察研究	-	-	-	-	-	以下のレビュー結果に基づき筆者により提案された半減期: 0.5-1.5年 Xu et al., 2020 (スウェーデン職業曝露): 1.77年、1.48年 (バックグラウンド曝露を除く) Pizzurro et al., 2019 (レビュー): 2.3-8.5年 Li et al., 2018 (スウェーデン前利み): 2.7年 Gomis et al., 2017 (米国NHANES及びオーストラリアのバイオモニタリングデータ): 米国: 男性2.4年、女性2.1年; オーストラリア: 男性2.1年、女性1.8年 Worley et al., 2017 (前利み): 3.9年 Fu et al., 2016 (中国フッ素化合物工場職業曝露): 1.7年 (半間減少率に基づく)、4.1年 (各日のクリアランス率に基づく) Gomis et al., 2016 (スキーワックス現役者職業曝露): 2.0-2.8年 Russell et al., 2015 (一般人のバイオモニタリング研究 (Brede et al. (2010) 及びBartell et al., (2010) の再評価): 2.4年 Young et al. (2013a), 2013b (ドイツ2都市の2000-2009年の一般人): Halle: 8.2年; Munster 14.9年 Zhang et al., 2013 (中国河北省石家荘 (首都) と邯郸 (工業都市)の一般人): 5.7年 (算術平均値); 1.7年 (幼虎以下女性の幾何平均値) Seals et al., 2011 (PFOA 曝露レベルが高いおよび低い 2 つの水域の 1573 人の元前住者): 高曝露レベル: 2.9年; 低曝露レベル: 8.5年 Bartell et al., 2010 (米国、前利み): 2.3年 Brede et al., 2010 (ドイツ、前利み): 3.26年 (幾何平均値) Olsen et al., 2007 (職業曝露): 3.8年 (算術平均値); 3.5年 (幾何平均値)	-	-	-	00：非該当	-	00：非該当	解説		A	A
170	ADME	Li, Y. Ing; Mucs, D. aniel; Scott, K. ristin; Lindh, C. hristian; Tallving, P. ia; Fletcher, T. ony; Jakobsson, K. ristina.	Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water	2018	Occup Environ Med. 2018 Jan;75(1):46-51. doi: 10.1136/oemed-2017-104651. Epub 2017 Nov 13.	Background: Municipal drinking water contaminated with perfluorinated alkyl acids had been distributed to one-third of Ronneby, Sweden. The source was firefighting foam used in a nearby airfield since the mid-1980s. Clean water was provided from 16 December 2013. Objective: To determine the rates of decline in serum perfluorohexane sulfonate (PFHxS); perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA), and their corresponding half-lives. Methods: Up to seven blood samples were collected between June 2014 and September 2016 from 106 participants (age 4-84 years, 53% female). Results: Median initial serum concentrations were PFHxS: 277 ng/mL (range 12-1660); PFOS, 345 ng/mL (range 24-1500); and PFOA, 18 ng/mL (range 2.4-92). The covariate-adjusted average rates of decrease in serum were PFHxS, 13% per year (95% CI 12% to 15%); PFOS, 20% per year (95% CI 19% to 22%); and PFOA, 26% per year (95% CI 24% to 28%). The observed data are consistent with a first-order elimination model. The mean estimated half-life was 5.3 years (95% CI 4.6 to 6.0) for PFHxS, 3.4 years (95% CI 3.1 to 3.7) for PFOS and 2.7 years (95% CI 2.5 to 2.9) for PFOA. The interindividual variation of half-life was around threefold when comparing the 5th and 95th percentiles. There was a marked sex difference with more rapid elimination in women for PFHxS and PFOS, but only marginally for PFOA. Conclusions: The estimated half-life for PFHxS was considerably longer than for PFOS and PFOA. For PFHxS and PFOS, the average half-life is shorter than the previously published estimates. For PFOA the half-life is in line with the range of published estimates.	PFHxS PFOS PFOA	-	-	-	スウェーデンで2013年までPFCAで汚染された 川水道水が供給された地域の住民106名 (4-84歳、女性53%)	2014年6月～2016年9月	血清	-	-	-	初期血清濃度の中央値 (ng/mL): PFHxS: Mean ± SD: 353 ± 260, 中央値: 277 (範囲 12.3 — 1660) PFOS: Mean ± SD: 387 ± 259; 中央値: 345 (範囲 24.1 — 1500) PFOA: Mean ± SD: 21.1 ± 14.7; 中央値: 17.5 (範囲 2.38 — 92)	-	-	-	全体: PFHxS: 5.3 年 (95%CI: 4.6, 6.0) PFOS: 3.4 年 (95%CI: 3.1, 3.7) PFOA: 2.7 年 (95%CI: 2.5, 2.9) 男性: PFHxS: 7.4 年 (95%CI: 6.0, 9.7) PFOS: 4.6 年 (95%CI: 3.7, 6.1) PFOA: 2.8 年 (95%CI: 2.4, 3.4) 女性: PFHxS: 4.7 年 (95%CI: 3.9, 5.9) PFOS: 3.1 年 (95%CI: 2.7, 3.7) PFOA: 2.4 年 (95%CI: 2.0, 3.0)	-	-	-	00：非該当	-	00：非該当	PFHxS の推定半減期は、PFOS および PFOA よりもかなり長かった。 PFHxS と PFOS には顕著な性差があり女性の方が より迅速に排泄されたが、PFOA の性差はごくわずかであった。		A	A
175	ADME	Mamsen, L. S.; Björvang, R. D.; Mucs, D.; Vinnars, M. T.; Papadogiannakis, N.; Lindh, C. H.; Andersen, C. Y.; Damdimopoulou, P.	Concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in human embryonic and fetal organs from first, second, and third trimester pregnancies	2019	Environ Int. 2019 Mar;124:482-492. doi: 10.1016/j.envint.2019.01.010. Epub 2019 Jan 24.	BACKGROUND: The persistent environmental contaminants perfluoroalkyl substances (PFASs) have gained attention due to their potential adverse health effects, in particular following early life exposure. Information on human fetal exposure to PFASs is currently limited to one report on first trimester samples. There is no data available on PFAS concentrations in fetal organs throughout all three trimesters of pregnancy.METHODS: We measured the concentrations of perfluorooctanesulfonic acid (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), perfluoroundecanoic acid (PFUnA), and perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS) in human embryos and fetuses with corresponding placentas and maternal serum samples derived from elective pregnancy terminations and cases of intrauterine fetal death. A total of 78 embryos and fetuses aged 15323 gestational weeks were included and a total of 225 fetal organs covering liver, lung, heart, central nervous system (CNS), and adipose tissue were analyzed, together with 71 placentas and 63 maternal serum samples. PFAS concentrations were assayed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.RESULTS: All evaluated PFASs were detected and quantified in maternal sera, placentas and embryos/fetuses. In maternal serum samples, PFOS was detected in highest concentrations, followed by PFOA > PFNA > PFUnA > PFHxS. Similarly, PFOS was detected in highest concentrations in embryo/fetal tissues, followed by PFOA > PFNA → PFDA ~ PFUnA. PFHxS was detected in very few fetuses. In general, PFAS concentrations in embryo/fetal tissue (ng/g) are lower than maternal serum (ng/ml) but similar to placenta concentrations. The total PFAS burden (i.e. the sum of all PFASs) was highest in lung tissue in first trimester samples and in liver in second and third trimester samples. The burden was lowest in CNS samples irrespective of fetal age. The placenta:maternal serum ratios of PFOS, PFOA and PFNA increased across gestation (suggesting bioaccumulation in the placenta. Further, we observed that the ratios were higher in pregnancies with male fetuses compared to female fetuses.CONCLUSIONS: Human fetuses were intrinsically exposed to a mixture of PFASs throughout gestation. The compounds were detected in all analyzed tissues, suggesting that PFASs reach and may affect many types of organs. Collectively, our results demonstrate that PFASs pass the placenta and deposit to embryo and fetal tissues, calling for risk assessment of gestational exposures.	PFOS PFOA PFHxS	-	-	-	デンマーク、スウェーデンの病院における人工妊娠中絶および子宮内胎児死亡の症例	2014-2015 年（デンマーク、妊娠第1三半期） 2015-2016 年（スウェーデン、妊娠第2、第3三半期）	胎盤および母体由来血清サンプル (妊娠 7 ～ 42 週の合計 78 の胚・胎児、71 の胎盤、63 の母体血清)	母体血清中濃度 (中央値 (範囲)) (ng/mL): PFOS：4.91 (1.04～16.65) PFOA: 1.55 (0.55～7.95) PFHxS: 0.31 (0.08～5.23)	胎盤および胎児組織中濃度 (中央値 (範囲)) (ng/g): 胎盤: PFOS: 1.24 (0.45～3.87) PFOA: 0.3 (0.15～0.95) PFHxS: not measured 胎児組織: PFOS: 0.83 (0.19 — 12.61) PFOA: 0.49 (0.15～3.62) PFHxS: 0.75 (0.62 — 1.37)(全胎児の 5%のみから検出) 胎児組織中の PFAS の濃度は、母体の血清レベルとの相関がみられた。	胎児組織分布: 胎児組織：母体血清比: PFOS: 胎盤と肝臓で最も高く、CNSで最も低い PFOA: 肝臓と胎盤で最も高く、CNSで最も低い PFHxS: not measured	-	-	PFOS、PFOAで胎盤への蓄積がみられた	00：非該当	-	00：非該当	人工妊娠中絶および死産の胎児サンプルを用いた対応する胎盤および母体血清サンプル中のPFAS濃度を分析した。 母体血清サンプルではPFOS が最高濃度で検出され、続いてPFOA>PFNA>PFDA~PFUnA~PFHxS が検出された。同様に、PFOS は肝/胎児組織で最高濃度で検出され、続いて PFOA>PFNA~PFDA~PFUnA が検出された。 PFHxS はごく少量の胎児で検出された。一般に、肝/胎児組織中の PFAS 濃度 (ng/g) は母体血清 (ng/ml) よりも低かったが、胎盤濃度と同レベルであった。 肝 PFAS 負荷 (すべての PFAS の合計) は、妊娠初期のサンプルでは肺組織で、妊娠中期および妊娠後期のサンプルでは肝臓で最も高かった。 胎盤は、胎児の年齢に関係なく、CNS サンプルで最も低かった。 PFOS、PFOA および PFNA の胎盤：母体血清比は、妊娠期間にわたって増加し、胎盤での生物汚染係数が示唆された。 さらに、女性の胎児と比較して、男性の胎児の妊娠で比率が高かった。		A	A
188	ADME	Olsen, G. W.; Hansen, K. J.; Stevenson, L. A.; Burris, J. M.; Mandel, J. H.	Human donor liver and serum concentrations of perfluorooctanesulfonate and other perfluorochemicals	2003	Environ Sci Technol. 2003 Mar 1;37(5):888-91. doi: 10.1021/es020955c.	Perfluorooctanesulfonate (PFOS, C8F17SO3-) has been identified in the serum of nonoccupationally exposed humans and in serum and liver tissue in wildlife. The purpose of this investigation was to determine whether PFOS liver concentrations in humans are comparable to the approximate 30 ng/mL average serum concentrations reported in nonoccupationally exposed subjects. Thirty-one donors (16 male and 15 female, age range 5-74) provided serum and/or liver samples for analysis of PFOS and three other fluorochemicals: perfluorosulfonamide (PFOSA, C8F17SO2NH2-), perfluorooctanoate (PFOA, C7F15CO2-), and perfluorohexanesulfonate (PFHxS, C6F13SO3-). Both sera and liver samples were extracted by ion-pair extraction and quantitatively assayed using high-performance liquid chromatography electrospray tandem mass spectrometry. Liver PFOS concentrations ranged from <4.5 ng/g (limit of quantitation, LOQ)to 57 ng/g. Serum PFOS concentrations ranged from <1.1 ng/mL (LOQ) to 58.3 ng/mL. Among the 23 paired samples, the mean liver to serum ratio was 1.3:1 (95% confidence interval 0.9:1-1.7:1). This liver to serum ratio is comparable to that reported in a toxicological study of cynomolgus monkeys, which had liver and serum concentrations 44595 orders of magnitude higher than observed in these human donors. This information may be useful in human risk characterization for PFOS. Liver to serum ratios were not estimated for PFOA, PFHxS, and PFOSA as 0.9 of the human donor liver samples were determined to be less than the LOQ.	PFOS PFOA PFHxS	-	-	-	31人のドナー（男性 16人、女性15人、年齢範囲 5—74歳）	記載なし	血清、肝臓サンプル	血清濃度 (ng/mL): PFOS: 17.7 (95%CI: 13.0-22.5) PFOA: 3.1 (95%CI: 1.9-4.3)(ほとんどのドナーで<LOQ) PFHxS: 2.4 (95%CI: 1.7-3.0)(ほとんどのドナーで<LOQ)	肝臓中濃度 (平均) (ng/g): PFOS: 18.8 (95%CI: 14.1-23.5)(50%のドナーで<LOQ) PFOA、PFHxS: ほとんどのドナーで<LOQ	肝臓と血清の平均比率: 1.3:1 (95%CI: 0.9:1-1.7:1) 有意な性差なし	-	-	-	00：非該当	-	00：非該当			A	A
250	ADME	Mondal, Debapriya; Lopez-Espinosa, Maria-Jose; Armstrong, Ben; Stein, Cheryl R; Fletcher, Tony	Relationships of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate serum concentrations between mother-child pairs in a population with perfluorooctanoate exposure from drinking water	2012	Environ Health Perspect. 2012 May;120(5):752-7. doi: 10.1289/ehp.1104538. Epub 2012 Jan 23.	BACKGROUND: There are limited data on the associations between maternal or newborn and child exposure to perfluoroalkyl acids (PFAAs), including perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS). This study provides an opportunity to assess the association between PFAA concentrations in mother-child pairs in a population exposed to PFOA via drinking water. OBJECTIVES: We aimed to determine the relationships between mother-child PFAA serum concentrations and to examine how the child:mother ratio varies with child's age, child's sex, drinking-water PFOA concentration, reported bottled water use, and mother's breast-feeding intention. METHODS: We studied 4,943 mother-child pairs (children, 1-19 years of age). The child:mother PFAA ratio was stratified by possible determinants. Results are summarized as geometric mean ratios and correlation coefficients between mother-child pairs, overall and within strata. RESULTS: Child and mother PFOA and PFOS concentrations were correlated (r ~ 0.82 and 0.26, respectively). Up to about 12 years of age, children had higher serum PFOA concentrations than did their mothers. The highest child:mother PFOA ratio was found among children ≤ 5 years (44% higher than their mothers), which we attribute to in utero exposure and to exposure via breast milk and drinking water. Higher PFOS concentrations in children persisted until at least 19 years of age (42% higher than their mothers). Boys > 5 years of age had significantly higher PFOA and PFOS child:mother ratios than did girls. CONCLUSION: Concentrations of both PFOA and PFOS tended to be higher in children than in their mothers. This difference persisted until they were about 12 years of age for PFOA and at least 19 years of age for PFOS.	PFOS PFOA	-	-	-	C8 health Project参加者（2004年12月以前に少なくとも1年間、米国オハイオ州のPFOA汚染地区の飲料水を利用）飲料水を介したPFOAに曝露された集団に おける母子ペア（4,943組、子供、1-19歳）	2005年8月～2006年7月	血清	血清濃度 (幾何平均 (幾何SD))(ng/mL): PFOA: 子供: 31.2 (3.25) 母親: 27.2 (3.62) PFOS: 子供: 19.2 (1.76) 母親: 13.4 (1.97) 子供: 母親の比 (幾何平均 (95%CI))(ng/mL): PFOA: All (1-19歳): 1.15 (1.12, 1.17) (女児: 1.05 (1.02, 1.08); 男児: 1.25 (1.21, 1.28)) ≤ 5歳: 1.44 (1.35, 1.53) (女児: 1.43 (1.31, 1.56); 男児: 1.45 (1.33, 1.58)) 6-10歳: 1.31 (1.26, 1.36) (女児: 1.23 (1.17, 1.30); 男児: 1.40 (1.33, 1.46)) > 10歳: 1.04 (1.02, 1.07) (女児: 0.94 (0.90, 0.97); 男児: 1.16 (1.12, 1.20)) PFOS: All (1-19歳): 1.42 (1.40, 1.46)((女児: 1.35 (1.31, 1.39); 男児: 1.51 (1.47, 1.56)) ≤ 5歳: 1.34 (1.25, 1.43)(女児: 1.31 (1.19, 1.44); 男児: 1.37 (1.24, 1.51)) 6-10歳: 1.43 (1.57, 1.69)(女児: 1.54 (1.48, 1.61); 男児: 1.79 (1.61, 1.85)) > 10歳: 1.36 (1.33, 1.40)(女児: 1.27 (1.22, 1.31); 男児: 1.46 (1.41, 1.52))	-	-	-	-	-	00：非該当	-	00：非該当	子供と母親のPFOA、PFOS濃度は相関があり、12歳頃までは子どもの方が母親よりも血清PFOA濃度が高かった。最も高いPFOA比（子供 / 母親）は5歳以下の子供（母親より44%高い）で認められた。これは胎内曝露および母乳や飲料水経由の曝露によるものと考えられた。小児における より高いPFOS濃度は、少なくとも19歳まで持続した（母親より42%高い）。5歳以上の男児は、女児よりもPFOAとPFOSの子供：母親比が有意に高かった。		A	A
295	ADME	Fu, J.; Gao, Y.; Cui, L.; Wang, T.; Liang, Y.; Qu, G.; Yuan, B.; Wang, Y.; Zhang, A.; Jiang, G.	Occurrence, temporal trends, and half-lives of perfluoroalkyl acids (PFAAs) in occupational workers in China	2016	Sci Rep. 2016 Dec 1;6:38039. doi: 10.1038/srep38039.	Paired serum and urine samples were collected from workers in a fluorochemical plant from 2008 to 2012 (n = 302) to investigate the level, temporal trends, and half-lives of PFAAs in workers of a fluorochemical plant. High levels of perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluorooctanoic acid (PFOA), and perfluorooctanesulfonate (PFOS) were detected in serum with median concentrations of 764, 427, and 1725 ng mL(-1), respectively. The half-lives of PFAAs in workers were estimated by daily clearance rates and annual decline rates of PFAAs in serum by a first-order model. The geometric mean and median value for PFHxS, PFOA, and PFOS were 14.7 and 11.7, 4.1 and 4.0, 32.6 and 21.6 years, respectively, by the daily clearance rates, and they were 3.6, 1.7, and 1.9 years estimated by annual decline rates. The half-lives estimated by the limited clearance route information could be considered as the upper limits for PFAAs, however, the huge difference between two estimated approaches indicated that there were other important elimination pathways of PFAAs other than renal clearance in human. The half-lives estimated by annual decline rates in the present study were the shortest values ever reported, and the intrinsic half-lives might even shorter due to the high levels of ongoing exposure to PFAAs.	PFOA PFOS PFHxS	-	-	-	中国のフッ素化学工場 (Henxin Chemical Plant) で働く302名 (男性213名、女性89名) (半減期の推定: 207名)	2008～2012年	血清、尿	血清濃度 (中央値(範囲))(ng/mL): PFHxS: 764 (LOD-19837) PFOA: 427 (2.5-32000) PFOS: 1725 (50.3-118000)	尿中濃度 (中央値(範囲))(ng/mL): PFHxS: 1.7 (LOD-77.1) PFOA: 1.9 (LOD-53.6) PFOS: 1725 (LOD-81.5)	-	毎日のクリアランス率に基づく半減期 (幾何平均値、中央値): PFHxS: 14.7, 11.7年 PFOA: 4.1, 4.0年 PFOS: 32.6, 21.6年 年間減少率に基づく半減期 (幾何平均値) PFHxS: 3.6年 PFOA: 1.7年 PFOS: 1.9年	腎クリアランス (幾何平均値): PFHxS: 0.023 mL/day/kg PFOA: 0.067 mL/day/kg PFOS: 0.010 mL/day/kg	-	-	00：非該当	first order model	00：非該当	フッ素化学工場作業員における PFAAs の濃度、時間的傾向、半減期を調査		A	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																ランク（3）	ランク（2）
							物質	被験物質	被験物質の純度	対象	測定時期	サンプル	血中PFAS濃度	PFAS濃度（血中以外）	組織分布	半減期	クリアランス	その他のパラメータ	PBPKモデル	ヒト毒性等価用量	備考		
299	ADME	Harada, Kouji; Inoue, Kayoko; Morikawa, Akiko; Yoshinaga, Takeo; Saito, Norimitsu; Koizumi, Akio	Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion	2005	Environ Res. 2005 Oct;99(2):253-61. doi: 10.1016/j.envres.2004.12.003. Epub 2005 Jan 18.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) are detected in the environment, as well as more specifically in wildlife and humans. However, the toxicokinetic aspects of perfluorochemicals in humans are unclear. In this study, we measured concentrations of PFOA and PFOS in subjects who had lived in Kyoto city for more than 10 years. The serum concentrations of PFOA and PFOS were higher in females who menstruated than those who did not menstruate(n (P<0.01), but in males this did not change by age; the levels in females reached those in males at an age of 50 years. We then determined the renal clearances of PFOA and PFOS in young (20–40 years old, N=5 for each sex) and old (60 years old, N=5 for each sex) subjects of both sexes. All young females were menstruating, while all old females were not. The renal clearances were 10(-5)-fold smaller than the glomerular filtration rate in humans, suggesting the absence of active excretion in human kidneys. The renal clearances of PFOA and PFOS were approximately one-fifth of the total clearance based on their serum half-lives, assuming a one-compartment model. The sex differences in renal clearance that have been reported in rats and Japanese macaques were not found in our human subjects. We tried to build a one-compartment pharmacokinetic model using the reported half-lives in human. The model was simple but could predict the serum concentrations in both males and females fairly well. We therefore suggest that an internal dose approach using a pharmacokinetic model should be taken because of the large species differences in kinetics that exist for PFOA and PFOS.	PFOA PFOS	-	-	-	study 1: 京都市内に10年以上居住する48名（男性20名、女性28名） study 2: 京都市に在住する20名（男性10名、女性10名）（うち14名（男性6名、女性8名）は10年以上京都市在住、6名（男性4名、女性2名）は半年から3年以内に他の地区から京都市に引っ越してきた人	study 1: 血清 study 2: 血清、尿	study1: 血清濃度 平均 (SD) (ng/mL) PFOA: 男性 (20–50歳): 12.96 (2.43) 男性 (51歳以上): 12.41 (4.09) 女性 (20–50歳 (月経あり)): 7.89 (3.61) 女性 (51歳以上 (月経なし): 12.63 (2.42) PFOS: 男性 (20–50歳): 28.28 (10.19) 男性 (51歳以上): 29.44 (16.44) 女性 (20–50歳 (月経あり)): 13.18 (5.03) 女性 (51歳以上 (月経なし)): 24.00 (7.55) study2: 血清濃度 平均 (SD) (ng/mL) PFOA: 若い男性 (20–40歳): 7.9 (3.1) 高齢男性 (60歳以上): 12.0 (2.9) 若い女性 (20–40歳 (月経あり)): 11.4 (5.2) 高齢女性 (60歳以上 (月経なし)): 14.0 (1.8) PFOS: 若い男性 (20–40歳): 12.6 (4.2) 高齢男性 (60歳以上): 25.3 (14.8) 若い女性 (20–40歳 (月経あり)): 11.2 (3.3) 高齢女性 (60歳以上 (月経なし): 23.5 (6.1)	study2: 尿中濃度 平均 (SD) (ng/mL) PFOA: 若い男性 (20–40歳): 16.2 (6.7) 高齢男性 (60歳以上): 21.8 (14.0) 若い女性 (20–40歳 (月経あり)): 12.7 (10.5) 高齢女性 (60歳以上 (月経なし)): 19.8 (4.8) PFOS: 若い男性 (20–40歳): 7.1 (3.9) 高齢男性 (60歳以上): 14.1 (1.87) 若い女性 (20–40歳 (月経あり)): 10.5 (3.9) 高齢女性 (60歳以上 (月経なし)): 21.4 (7.8)									01：該当	one-compartment pharmacokinetic model	00：非該当	血清中のPFOAおよびPFOS濃度は、女性では妊娠のある人がない人よりも原かったが、男性では年齢による変化はなく、女性は閉経で月経の濃度に違いていた。腎クリアランスは、ヒトの糸球体濾過量の10^-5倍であり、ヒトの腎臓では積極的に排泄されないことが示唆された。腎クリアランスは、1コンパートメントモデルを仮定した場合、血清半減期から計算するとヌクリアランスの約1/4であった。ヒトで報告されている半減期を用いて簡単なカンコンパートメントモデルを構築したが、男女ともに血清中濃度をほぼ予測することができた。	A	A
300	ADME	Harada, K. H.; Hashida, S.; Kaneko, T.; Takenaka, K.; Minata, M.; Inoue, K.; Saito, N.; Koizumi, A.	Biliary excretion and cerebrospinal fluid partition of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in humans	2007	Environ Toxicol Pharmacol. 2007 Sep;24(2):134-9. doi: 10.1016/j.etap.2007.04.003. Epub 2007 May 4.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) are detected in the environment and, more specifically, in wildlife and humans. The large variation in the reported biological half-lives for PFOA and PFOS has remained unexplored. In this study, we aimed to evaluate their partition from serum to bile and cerebrospinal fluid (CSF) in human patients. Four pairs of serum and bile, and 7 pairs of serum and CSF were donated by patients. In considering biliary excretion, the median concentrations of PFOA and PFOS in serum samples were 3.8 and 23.2ng/mL, respectively, whereas those in bile samples were 1 and 27.9ng/mL, respectively. The median ratio of PFOS concentrations (bile/serum: 0.60 was significantly higher than that for PFOA, 0.21 (p<0.01). Biliary excretion rates for PFOA and PFOS in the present study subjects were estimated as 1.06 and 2.98mL/kg/day, respectively, which is significantly higher than serum clearances via urine in humans and might represent a major excretion route. Biliary reabsorption rates of PFOA and PFOS were estimated to be 0.89 and 0.97, respectively. In considering partition into the cerebrospinal fluid, the median concentrations of PFOA and PFOS in serum samples were 2.6 and 18.4ng/mL, respectively, whereas those in CSF samples were 0.06 and 0.10ng/mL, respectively. The median ratio of PFOS concentrations (CSF/serum: 9.1 (× 10(-2)) was comparable to that of PFOA, 17.6 (× 10(-2)), suggesting that PFOA and PFOS cannot pass through the blood-brain barrier freely. In conclusion, the biliary excretion of these compounds was comparable in both rats and humans and the long half-lives in humans might be attributable to low levels of excretion in urine and high biliary reabsorption rates.	PFOA PFOS	-	-	-	胆石症／正常圧水頭症、脳出血、溝腐のいずれかに対して手術または放射を受けた患者	2005年6月13日～2006年10月5日	血清、胆汁、髄液	血清濃度 (中央値)(ng/mL): 胆汁及び血清サンプル中: PFOA: 3.8 PFOS: 23.2 胆汁及び血清サンプル中: PFOA: 2.6 PFOS: 18.4	胆汁中濃度 (中央値)(ng/mL): PFOA: 1.0 PFOS: 27.9 胆汁/血清比: PFOA: 0.21 PFOS: 0.60* (有意差あり(p < 0.01) 髄液中濃度 (中央値)(ng/mL): PFOA: 0.06 (7サンプル中5サンプルで<LOQ) PFOS: 0.10 髄液/血清比: PFOA: 17.6 × 10^-3 PFOS: 9.1 × 10^-3	-	-	胆汁排泄 (mL/day/kg): PFOA: 1.06 PFOS: 2.98	胆汁再吸収率: PFOA: 0.89 PFOS: 0.97		00：非該当	-	00：非該当	ヒトにおける血清から胆汁および脳脊髄液（CSF）への分配を評価。 血清PFOS濃度はPFOAと比べて有意に高かった。 胆汁排泄率は尿排泄率（腎臓）よりも高く、ヒトにおける主要な排泄経路と考えられた。 髄液中の濃度から、PFOAとPFOSが血液脳関門を自由に通過できないことが示唆される。	A	A
305	ADME	Jin, H.; Zhang, Y.; Jiang, W.; Zhu, L.; Martin, J. W.	Isomer-Specific Distribution of Perfluoroalkyl Substances in Blood	2016	Environ Sci Technol. 2016 Jul 19;50(14):7808-15. doi: 10.1021/acs.est.6b01698. Epub 2016 Jun 23.	Perfluoroalkyl substances (PFASs) such as perfluorohexanesulfonate (PFHxS), perfluorooctanoate (PFOA), perfluorooctanesulfonate (PFOS) and PFOS-precursors are routinely measured in human plasma and serum, but their relative abundance in the blood cell fraction has not been carefully examined, particularly at the isomer-specific level. Human plasma and whole blood were collected and partitioning behaviors of PFASs and their isomers between plasma and blood cells were investigated. In human samples, mass fraction in plasma (Fp) for PFASs increased among perfluoroalkyl carboxylates as the carbon chain length increased from C6 (mean 0.24) to C11 (0.87), indicating preference for the plasma fraction with increasing chain length. However, among perfluoroalkyl sulfonates, PFHxS (mean 0.87) had a slightly higher Fp than PFOS (0.85). In vitro assays with spiked Sprague-Dawley rat blood were also conducted, and the results showed that PFOS-precursors had lower Fp values than perfluoroalkyl acids, with perfluorooctanesulfonamide having the lowest Fp (mean 0.24). Consistently, linear isomers of PFOS and PFOS-precursors had lower mean Fp than their corresponding total branched isomers. Multiplying by a factor of 2 is not a reasonable method to convert from whole blood to plasma PFAS concentrations, and current ratios could be used as more accurate conversion factors.	PFOA PFOS PFHxS	直鎖PFOS: n-PFOS 分枝直鎖PFOS: Iso-PFOS, 3m-PFOS, 4m-PFOS, 5m-PFOS 直鎖PFOA: n-PFOA 分枝鎖PFOA: iso-PFOA, 3m-PFOA, 4m-PFOA, 5m-PFOA 直鎖PFHxS: n-PFHxS 分枝鎖PFHxS: B1-PFHxS, B2-PFHxS	-	-	中国北部の河北省石家庄市の健康な未婚30組	2013年5月	ヒトの血塑および全血	血漿中濃度 (平均値)(ng/mL): PFOS: 9.8 PFOA: 1.2 PFHxS: 1.1 全血中濃度 (平均値)(ng/mL): PFOS: 6.4 PFOA: 1.0 PFHxS: 0.63		血塑中の質量分率 (Fp)(以下Figure 1グラフからの読み取り値) 4m-PFOA: 0.65 5m-PFOA: 0.48 iso-PFOA: 0.64 n-PFOA: 0.50 Σn(2-PFOS: 0.88 1m-PFOS: 0.94 4m-PFOS: 0.92 Σ=5m-PFOS: 0.90 iso-PFOS: 0.86 n-PFOS: 0.82 PFHxS: 0.87	-	-	-	00：非該当	-	00：非該当	ヒトの血塑と全血を採取し、血塑と血球間のPFASsとその異性体の分配挙動を調査 男性は女性よりもPFHxS (gained n-test, p = 0.004) とPFOS (p < 0.01) が有意に高濃度であった。しかし、ペルフルオロアルキルカボン酸塩（PFCAs）については、それのような差は観察されなかった。 血塑中の質量分率 (Fp)は、ペルフルオロアルキル鎖の中でPFHxSが最も高く、続いて是PFOS、PFOAであった。 血塑中のPFASの質量分率（Fp）は、PFHxSを除き、炭素鎖長がC6からC11へと増加するについて増加し、鎖長の増加とともに血塑分率が増大することが示された。 直鎖PFOSは分枝鎖PFOSよりFpが低かった。 n-PFOSは、血塑および全血試料において、全PFOS(46 ± 14% (平均 ± SD) 及び49 ± 16% (平均 ± SD) をふめた、血塑試料中n-PFOSの割合は、女性（平均53%）が男性（平均39%）に比べて有意に高かった（paired t-test, p < 0.001）。	A	A
313	ADME	Thompson, J.; Lorber, M.; Toms, L. M.; Kato, K.; Calafat, A. M.; Mueller, J. F.	Use of simple pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonic acid	2010	Environ Int. 2010 May;36(4):390-397. doi: 10.1016/j.envint.2010.02.008. Epub 2010 Mar 16.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) have been used for a variety of applications including fluoropolymer processing, fire-fighting foams and surface treatments since the 1950s. Both PFOS and PFOA are polyfluoroalkyl chemicals (PFCs), man-made compounds that are persistent in the environment and humans; some PFCs have shown adverse effects in laboratory animals. Here we describe the application of a simple one compartment pharmacokinetic model to estimate total intakes of PFOA and PFOS for the general population of urban areas on the east coast of Australia. Key parameters for this model include the elimination rate constants and the volume of distribution within the body. A volume of distribution was calibrated for PFOA to a value of 170ml/kgbw using data from two communities in the United States where the residents' serum concentrations could be assumed to result primarily from a known and characterized source, drinking water contaminated with PFOA by a single fluoropolymer manufacturing facility. For PFOS, a value of 230ml/kgbw was used, based on adjustment of the PFOA value. Applying measured Australian serum data to the model gave mean+/-standard deviation intake estimates of PFOA of 1.6+/-0.3ng/kgbw/day for males and females >12years of age combined based on samples collected in 2002-2003 and 1.3+/-0.2ng/kg bw/day based on samples collected in 2006-2007. Mean intakes of PFOS were 2.7+/-0.5ng/kgbw/day for males and females >12years of age combined based on samples collected in 2002-2003, and 2.4+/-0.5ng/kgbw/day for the 2006-2007 samples. ANOVA analysis was run for PFOA intake and demonstrated significant differences by age group (p=0.03), sex (p=0.001) and date of collection (p<0.001). Estimated intake rates were highest in those aged >60years, higher in males compared to females, and higher in 2002-2003 compared to 2006-2007. The same results were seen for PFOS intake with significant differences by age group (p<0.001), sex (p=0.001) and date of collection (p=0.016).	PFOS PFOA	-	-	-	オーストラリア東海岸の一般人（＞12歳）	2002～2003年 2006～2007年	血清	血清中濃度（最小-最大)(ng/mL) 2002-2003年 (男性200名, 女性219名): PFOA: 6.3-9.9 (男性), 5.0-9.5 (女性) PFOS: 17-88* (男性), 13-30 (女性) *1名のみ平均値 (23 ± 3.5 ng/mL)がn=40母 (統計処理から除外) 2006-2007年 (男性144名, 女性164名): PFOA: 4.9-7.7 (男性), 4.2-7.3 (女性) PFOS: 14-29 (男性), 13-26 (女性)	推定摂取量 (平均 ± SD (範囲)) (ng/kg/day): 2002-2003年 (男性202名, 女性219名): PFOA: 1.6 ± 0.3 (1.1-2.1) PFOS: 2.7 ± 0.5 (1.6-3.8) 2006-2007年 (男性144名, 女性164名): PFOA: 1.3 ± 0.2 (0.9-1.7) PFOS: 2.4 ± 0.5 (1.7-3.6)	-	-	-	-	01：該当	simple, single compartment, 1st-order pharmacokinetic (PK) model 用量、消失速度、分布容積をパラメータとした血清中PFOA、PFOS濃度を予測モデル d(CP)/dt = (DP(t)/Vd - kP × CP(t)) CP: 血清サンプル中PFOA、PFOS濃度 (ng/mL) (血中PFAS濃度導入力) DP: daily absorbed dose (ng/kg/day) (PFOA: 0.5-1.1 (2002-2003年), 0.5-0.8 (2006-2007年); PFOS: 2.2-3.7 (2002-2003年), 1.7-3.6 (2006-2007年)) kP= ln 2/t1/2; first-order elimination rate (/day)(PFOA: 0.0008, PFOS: 0.0003) Vd=DP/(CP × kP)(PFOA: 170mL/kg, PFOS: 230 mL/kg) (米国で飲料水PFOA汚染地域における血清及び飲料水中濃度データを用いて構正)	00：非該当	オーストラリア東海岸の住民を対象に、血清PFOA、PFOS濃度を用いたワンコンパートメントモデルによる曝露量を推定。 PFOA 推定摂取量についてANOVA 分析を行った結果、年齢層 (p=0.03)、性別 (p=0.001)、収集日 (p < 0.001) による有意差がみられた。 推定摂取率は >60歳で最も高く、女性よりも男性の方が高く、2006-2007 年に比べて 2002 -2003 年の方が高かった。PFOS 摂取量については有意な差がみられた。年齢層 (< 0.001)、性別 (p=0.001)、収集日 (p=0.016) によって有意差がみられた。	A	A
314	ADME	Thomsen, C.; Haug, L. S.; Stigum, H.; Frøshaug, M.; Broadwell, S. L.; Becher, G.	Changes in concentrations of perfluorinated compounds, polybrominated diphenyl ethers, and polychlorinated biphenyls in Norwegian breast-milk during twelve months of lactation	2009	Environ Sci Technol. 2010 Dec 15;44(24):9530-6. doi: 10.1021/es1021922. Epub 2010 Nov 23.	At present, scientific knowledge on depuration rates of persistent organic pollutants (POPs) is limited and the previous assumptions of considerable reduction of body burdens through breast-feeding have recently been challenged. We therefore studied elimination rates of important POPs in nine Norwegian primiparous mothers and one mother breast-feeding her second child by collecting breast-milk samples (n = 70) monthly from about two weeks to up to twelve months after birth. Perfluorinated compounds (PFCs), polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), hexabromocyclododecane (HBCD), and polychlorinated biphenyls (PCBs) were determined in the breast-milk samples. Linear mixed effect models were established for selected compounds, and significant decreases in the range of 1.2-4.7% in breast-milk concentrations per month were observed for a wide range of PCBs and PBDEs. For the first time, depuration rates for perfluorooctylsulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) are presented, being 3.8 and 7.8% per month, respectively ($p < 0.05$). The relative amount of the branched PFOS isomers in the breast-milk samples was 18% on average (range 6-36%, RSD 30%). There were no significant differences in isomer pattern between the mothers, or changes during the lactation period. After a year of nursing the breast-milk concentrations of PFCs, PBDEs, and PCBs were reduced by 15-94%.	PFOS PFOA PFHxS	-	-	-	ノルウェー（オスロ）の初産の母親 9 名及び2人目の子供に授乳中の1名	2001～2003年（3名） 2005～2006年（5名） 2008～2009年（1名）	生後約 2 週間から 12 か月までの毎月の母乳サンプル (n= 70)	-	母乳中濃度 (中央値 (範囲))(ng/mL) PFOA: 0.050 (0.016-0.15) PFOS: 0.11 (0.028-0.36) 母乳中の分枝鎖PFOSの割合: 18% (6-36%, RSD 30%)	-	-	授乳期間中の母乳中濃度の変化率: PFOA: -7.7% (30日あたり)、-46.1% (180日あたり)、-93.6% (365日あたり) PFOS: -3.1% (30日あたり)、-18.4% (180日あたり)、-37.3% (365日あたり) 異性体パターンに母親間の有意差はなく、授乳期間中の変化も認められなかった。	-		00：非該当	-	00：非該当	母乳中から PFOS および PFOA が検出され、いくれも濃度はヨーロッパやアジアの母乳では前に報告された範囲内であった。PFOS と PFOA の母乳中濃度は、1 サンプルでの PFOS を除き一貫して減少した。PFOS: 0.11 (0.028-0.36) 母乳中の分枝鎖PFOSの割合は18% (6-36%, RSD 30%)。異性体パターンに母親間の有意差はなく、授乳期間中の変化も認められなかった。	A	A
358	ADME	Zhang, Tao; Sun, Hongwen; Lin, Yan; Qin, Xiaolei; Zhang, Yanfeng; Geng, Xia; Kannan, Kurunthachalam	Distribution of poly- and perfluoroalkyl substances in matched samples from pregnant women and carbon chain length related maternal transfer	2013	Environ Sci Technol. 2013 Jul 16;47(14):7974-81. doi: 10.1021/es400937y. Epub 2013 Jul 2.	Although levels of poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) in human maternal and neonatal blood have been widely reported in the literature, relationship of maternal-fetal transmission of PFASs with carbon chain length is presently not well understood. In this study, 11 PFASs were analyzed in matched samples, including not only maternal blood (MB, n = 31) and cord blood (CB, n = 30), but also placenta (n = 29) and amniotic fluid (AF, n = 29). Except for perfluorohexanoic acid (PFHxA), the detection frequencies of PFASs were similar among placenta, MB, and CB (>80% for 8 PFASs, nondetectable for 2 PFASs). Though only perfluorooctanoic acid (PFOA) was frequently detected (>90%) in AF, with a median concentration of 0.043 ng/mL, other 5 PFASs were also detectable in AF samples with low concentrations (mean: 0.013-0.191 ng/mL). This suggests that in addition to blood-borne in utero exposure, the fetus is also exposed to low levels of PFASs through AF. Concentrations of PFOA in AF were positively correlated with those in MB ($r = 0.738$, $p < 0.01$) and CB ($r = 0.683$, $p < 0.001$), suggesting that AF concentration could reflect fetal PFOA exposure during pregnancy and can be used as a biomarker. To clarify the effects of carbon chain length on maternal transfer of PFASs, we calculated maternal transfer efficiencies of PFASs from MB to CB (TMB-CB). A U-shaped trend in TMB-CB of C7-C12 perfluoroalkyl carboxylic acids (PFCAs) with increasing carbon chain length was found in this study for the first time. The U-shaped TMB-CB of PFCAs with carbon chain length is an integrated result of opposite trend of the ratios between MB/placenta and placenta/CB based on carbon chain length. This is the first study to report the occurrence of PFASs in human placenta. The results reported here enable better understanding of the maternal-fetal transmission of PFASs.	PFOS PFOA PFHxS	-	-	-	中国（天津）の病院で妻娠した妊婦32人（妊娠35-47週）とその胎児（82％が初産、12％が第二子）	2010年5月-6月	母体血液、臍帯血、胎盤、羊水	母体血清中濃度 (中央値 (範囲)) (ng/mL): 胎盤中濃度 (中央値 (範囲)) (ng/g): PFHxS: 0.78 (0.27–2.27) PFOS : 12.4 (7.39–36.1) PFOA: 2.96 (1.17–8.94)	胎盤、母体血液、臍帯血中のPFASの相関係数とp値: PFHxS: 胎盤 vs 母体血液: r = 0.873 (p <0.001) 胎盤 vs 母体血液: r = 0.692 (p <0.001) 母体血液 vs 臍帯血: r = 0.770 (p <0.001) PFOS: 胎盤 vs 母体血液: r = 0.896 (p <0.001) 胎盤 vs 母体血液: r = 0.818 (p <0.001) 母体血液 vs 臍帯血: r = 0.717 (p <0.001) PFOA: 胎盤 vs 母体血液: r = 0.903 (p <0.001) 胎盤 vs 母体血液: r = 0.806 (p <0.001) 母体血液 vs 臍帯血: r = 0.818 (p <0.001)	-	-	-	PFCA (C17-C12) の母体血中から臍帯血への移行効率 (T_{MB-CB} または C_{CB}/C_{MB}) は、炭素鎖長に応じて U 字型をとった。	00：非該当	-	00：非該当	PFASの母子移行率母体血、臍帯血、胎盤、羊水中の11種のPFAS濃度を測定した。 PFCA (C17-C12) の母体血中から臍帯血への移行効率 (TMB - CB = CCB/CMB) は、炭素鎖長に応じて U 字型を示した。	A	A
369	ADME	Kim, S.; Choi, K.; Ji, K.; Seo, J.; Kho, Y.; Park, J.; Kim, S.; Park, S.; Hwang, I.; Jeon, J.; Yang, H.; Giesy, J. P.	Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones	2011	Environ Sci Technol. 2011 Sep 1;45(17):7465-72. doi: 10.1021/es202408a. Epub 2011 Aug 12.	While the results of animal studies have shown that perfluorinated compounds (PFCs) can modulate concentrations of thyroid hormones in blood, limited information is available on relationships between concentrations of PFCs in human blood serum and fetal thyroid hormones. The relationship between concentrations of PFCs in blood and fetal thyroid hormone concentrations or birth weight, and ratios of major PFCs between maternal and fetal serum were determined. Concentrations of PFCs were measured in blood serum of pregnant women (n = 44), fetal cord blood serum (n = 43) and breast milk (n = 35). Total concentrations of thyroxin (T4), triiodothyronin (T3) and thyroid stimulating hormone (TSH) in blood serum were also quantified. The ratios of major PFCs in maternal versus fetal serum were 1:1.93, 1.02, 0.72, and 0.48 for perfluorotridecanoic acid (PFTrDA), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorohexane sulfonate (PFHxS), and perfluorooctane sulfonate (PFOS), respectively. Fetal PFOS, PFOA, PFTrDA and maternal PFTrDA were correlated with fetal total T4 concentrations, but after adjusting for major covariates, most of the relationships were no longer statistically significant. However, the significant negative correlations between maternal PFOS and fetal T3, and maternal PFTrDA and fetal T4 and T3 remained. Since thyroid hormones are crucial in the early development of the fetus, its clinical implication should be evaluated. Given the observed trans-placental transfer of PFCs, efforts should be also made to elucidate the exposure sources among pregnant women.	PFOS PFOA PFHxS	-	-	-	韓国のソウル、清州、亀尾にある3つの病院の介助経44人	2008年8月～2009年3月	母体血清（多くは妊娠第3三半期 (n = 7)は妊娠20-25 週）採血、臍帯血清（分娩時）、母乳（産後約 1 か月の母親の健康診断で採取）	母体血清中濃度 (中央値 (IQR))(ng/mL) PFHxS: 0.55 (0.46-0.85) PFOS: 2.93 (2.08-4.36) PFOA: 1.46 (1.15-1.91)	臍帯血中濃度 (中央値 (IQR))(ng/mL) PFHxS: 0.34 (0.27-0.51) PFOS: 1.26 (0.81-1.82) PFOA: 1.15 (0.95-1.86) 母乳中濃度 (中央値 (IQR))(ng/mL) PFOS: 0.06 (0.00-0.10) PFOA: 0.05 (0.03-0.07)	母体血清と臍帯血中の比率： PFHxS 1 : 0.72 PFOS 1 : 0.48 PFOA 1 : 1.02 母体血清と母乳中の比率： PFOS 1 : 0.03 PFOA 1 : 0.04	-	-	-	-	00：非該当	-	00：非該当	母体と胎児の血清中の比率は、PFOA、PFHxS、PFOSについてそれぞれ 1 : 1.02、1 : 0.72、1 : 0.48 であった。 母体のPFOS濃度と胎児のT3レベルには負の相関関係があった	-	A
370	ADME	Wambaugh, JF; Setzer, RW; Pitruzzello, AM; Liu, J; Reif, DM; Kleinstreuer, NC; Wang, NC; Sipes, N; Martin, M; Das, K; Dewitt, JC; Strynar, M; Judson, R; Houck, KA; Lau, C.	Dosimetric anchoring of in vivo and in vitro studies for perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate.	2013	Toxicol Sci 136: 308-327.	In order to compare between in vivo toxicity studies, dosimetry is needed to translate study-specific dose regimens into dose metrics such as tissue concentration. These tissue concentrations may then be compared with in vitro bioactivity assays to perhaps identify mechanisms relevant to the lowest observed effect level (LOEL) dose group and the onset of the observed in vivo toxicity. Here, we examine the perfluorinated compounds (PFCs) perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS). We analyzed 9 in vivo toxicity studies for PFOA and 13 in vivo toxicity studies for PFOS. Both PFCs caused multiple effects in various test species, strains, and genders. We used a Bayesian pharmacokinetic (PK) modeling framework to incorporate data from 6 PFOA PK studies and 2 PFOS PK studies (conducted in 3 species) to predict dose metrics for the in vivo LOELs and no observed effect levels (NOELs). We estimated PK parameters for 11 combinations of chemical, species, strain, and gender. Despite divergent study designs and species-specific PK, for a given effect, we found that the predicted dose metrics corresponding to the LOELs (and NOELs where available) occur at similar concentrations. In vitro assay results for PFOA and PFOS from EPA's ToxCast project were then examined. We found that most in vitro bioactivity occurs at concentrations lower than the predicted concentrations for the in vivo LOELs and higher than the predicted concentrations for the in vivo NOELs (where available), for a variety of nonimmunological effects. These results indicate that given sufficient PK data, the in vivo LOELs dose regimens, but not necessarily the effects, could have been predicted from in vitro studies for these 2 PFCs.	PFOS PFOA	-	-	-	-	-	-	in vivo毒性試験結果: PFOA: 9件、PFOS: 13件 in vivo PKデータ: PFOA: 6件、PFOS: 2件 ToxCast in vitroデータ: PFOA、PFOSで共通の主作 NVS_ENZ_hBACE (β-セクレターゼ 1 (膜結合型のアスパラギン酸プロテアーゼ) 活性阻害) NVS_ENZ_hTie2 (TIE2 受容体チロシンキナーゼ活性阻害) ATG_PXRE_CIS (プレグナン X 受容体応答エレメントによう制御されるレポーター遺伝子発現)	-	-	-	-	PFOA PKパラメータ (Table 6) PFOS PKパラメータ (Table 7)	01：該当	ベイズ型PKモデリング Andersen et al. (2006) による6PFCのPKモデルに一次遺伝定数 ka を用いてPFCが吸されも腸コンパートメントを追加 化学物質、生物種、系統、性別の11の組み合わせについてベイズ型PKモデリングにより PK パラメータを推定	00：非該当	6件のPFOA PK試験データと2件のPFOS PK試験データ（3動物種で実施）をもとに、化学物質、生物種、系統、性別の11の組み合わせについてベイズ型PKモデリングにより PK パラメータを推定した結果、研究デザインおよび種特異的な PK があるにもかかわらず、特定の影響について、LOEL（および/NOEL）がある場合はNOEL）に対応する予測された用量指標は部似していた。 EPA のToxCast プロジェクトによる6PFOA の in vitro とヒト物活性は、in vivo LOEL の予測濃度より低く、in vivo NOEL の予測濃度より高い濃度で生じていることが判明した。これらの結果から、十分な PK データがあれば in vivo LOEL 用量を in vitro試験から予測できるとしている。	A	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																			ランク（①）	ランク（②）
							物質	被験物質	被験物質の純度	対象	測定時期	サンプル	血中PFAS濃度	PFAS濃度（血中以外）	組織分布	半減期	クリアランス	その他のパラメータ	PBPKモデル	ヒト毒性等懸念有無	備考		
371	ADME	Lecoisano, A. E.; Longnecker, M. P.; Campbell, J. L., Jr; Andersen, M. E.; Clewell, H. J., III	Development of pbpk models for pfoa and pfos for human pregnancy and lactation life stages	2013	J Toxicol Environ Health A. 2013;76(1):25-57. doi: 10.1080/15287394.2012.722523.	Perfluoroalkyl acid carboxylates and sulfonates (PFAA) have many consumer and industrial applications. Developmental toxicity studies in animals have raised concern about potential reproductive/developmental effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS); however, in humans conflicting results have been reported for associations between maternal PFAA levels and these outcomes. Risk assessments and interpretation of available human data during gestation and lactation are hindered due to lack of a framework for understanding and estimating maternal, fetal, and neonatal pharmacokinetics (PK). Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models were developed for PFOA and PFOS for the gestation and lactation life stages in humans to understand how the physiological changes associated with development affect pharmacokinetics of these compounds in the mother, fetus, and infant. These models were derived from PBPK models for PFOA/PFOS that were previously developed for adult humans and rats during gestation and lactation and from existing human pregnancy and lactation models developed for other chemicals. The models simulated PFOA and PFOS concentrations in fetal, infant, and maternal plasma and milk, were compared to available data in humans, and also were used to estimate maternal exposure. The models reported here identified several research needs, which include -1 the identification of transporters involved in renal resorption to explain the multiyear half-lives of these compounds in humans, -2 factors affecting clearance of PFOA/PFOS during gestation and lactation, and -3 data to estimate clearance of PFOA/PFOS in infants. These models may help address concerns regarding possible adverse health effects due to PFOA/PFOS exposure in the fetus and infant and may be useful in comparing pharmacokinetics across life stages.	PFOS PFOA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	01：該当	ラットの PFAA 妊娠・授乳期モデルをベースに礼瀬戸篇、魚型、胎生コンパートメント、および授乳時の乳汁コンパートメントを追加 胎盤移行は、胎盤中の遊離化学物質と胎児血漿との間の双方向の移行プロセス（母体から胎児へ、胎児から母体へ）とし、単純拡散プロセスとして記述 授乳期モデルでは、血漿中の化学物質のうち遊離画分のみが乳汁への移行可能とした	00：非該当	開発のラット、ヒトにおけるデータ、およびヒトの妊娠・授乳中における毒物の化学物質のモデルを参考に、ヒトの妊娠期およびヒト授乳期のライフステージにおけるPFOAおよびPFOSのPBPKモデルを開発	A	A
372	ADME	Verner, M. A.; Ngueta, G.; Jensen, E. T.; Fromme, H.; Völker, M.; Nygaard, U. C.; Granum, B.; Longnecker, M. P.	A simple pharmacokinetic model of prenatal and postnatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs)	2016	Environ Sci Technol. 2016 Jan 19;50(2):978-86. doi: 10.1021/acs.est.5b04399. Epub 2016 Jan 6.	Most children are exposed to perfluoroalkyl substances (PFASs) through placental transfer, breastfeeding, and other environmental sources. To date, there are no validated tools to estimate exposure and body burden during infancy and childhood. In this study, we aimed to (i) develop a two-generation pharmacokinetic model of prenatal and postnatal exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctanesulfonate (PFOS), and perfluorohexanesulfonate (PFHxS); and to (ii) evaluate it against measured children's levels in two studies. We developed a pharmacokinetic model consisting of a maternal and a child compartment to simulate lifetime exposure in women and transfer to the child across the placenta and through breastfeeding. To evaluate the model, we performed simulations for each mother-child dyad from two studies in which maternal PFAS levels at delivery and children's PFAS levels were available. Model predictions based on maternal PFAS levels, sex of child, body weight, and duration of breastfeeding explained between 0.52 and 0.6 of the variability in measured children's levels at 6 months of age and between 0.52 and 0.62 at 36 months. Monte Carlo simulations showed that the daily intake through breastfeeding and resulting internal PFAS levels can be much higher in nursing infants than in mothers. This pharmacokinetic model shows potential for postnatal exposure assessment in the context of epidemiological studies and risk assessment.	PFOA PFOS PFHxS	-	-	-	-	-	（参考）モデル評価に用いられた血中濃度 平均値 ± SD（範囲）(ng/mL) ドイツの研究データ (n=27)　ノルウェーの研究データ (n=51) PFOA; 母体（分娩時）:　2.4 ± 1.4 (0.6 – 7　　1.1 ± 0.4 (0.4 – 2.1) 子供 (6カ月齢):　5.7 ± 5.6 (1.2 – 26.9)　　- 子供 (19カ月齢): 5.7 ± 2.5 (2.9 – 11.9)　　- 子供 (36カ月齢): -　　2.8 ± 1.0 (1.0 – 5.9) PFOS; 母体（分娩時）:　3.5 ± 1.7 (0.8 – 9.4)　　5.4 ± 2.0 (1.4 – 10.7) 子供 (6カ月齢):　3.6 ± 2.1 (0.7 – 9.6)　　- 子供 (19カ月齢): 5.7 ± 2.5 (2.3 – 11.9)　　- 子供 (36カ月齢): -　　5.0 ± 2.0 (1.4 – 9.6) PFHxS; 母体（分娩時）:　0.6 ± 0.3 (0.2 – 1.4)　　0.4 ± 0.5 (0.1 – 2.8) 子供 (6カ月齢):　0.8 ± 0.4 (0.2 – 1.8)　　- 子供 (19カ月齢): 0.7 ± 0.2 (0.5 – 1.2)　　- 子供 (36カ月齢): -　　0.8 ± 1.0 (0.2 – 6.8)	-	-	-	-	-	-	-	01：該当	分布容積はThompson et al. (2010) の推定値 (PFOA: 170 mL/kg、PFOS: 230 mL/kg) を使用。PFHxS の分布容積はヒトでは推定されていないため、サルの研究から得られた 213 mL/kg の値を使用。	00：非該当	PFOA、PFOS、PFHxSの出生前・出生後曝露に関する2次元PBPKモデルを開発。出産時の母親のPFASレベルと子供のPFASレベルとの2つの研究データに基づき開発したモデルを評価した結果、母親のPFAS濃度、子の性別、体重、母乳 育児期間に基づくモデル予測結果は、生後6ヶ月の子供の体内負荷の変動の52–63%、生後36ヶ月の子供では52–62%を説明できた。	A	A
373	ADME	Lecoisano, Anne E; Campbell, Jerry L Jr; Andersen, Melvin E; Clewell, Harvey J 3rd	Evaluation and prediction of pharmacokinetics of PFOA and PFOS in the monkey and human using a PBPK model	2011	Regul Toxicol Pharmacol. 2011 Feb;59(1):157-75. doi: 10.1016/j.yrtph.2010.12.004.	Perfluoroalkyl acid carboxylates and sulfonates (PFAAs) have many consumer and industrial applications. The persistence and widespread distribution of these compounds in humans have brought them under intense scrutiny. Limited pharmacokinetic data is available in humans; however, human data exists for two communities with drinking water contaminated by PFAAs. Also, there is toxicological and pharmacokinetic data for monkeys, which can be quite useful for cross-species extrapolation to humans. The goal of this research was to develop a physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model for PFOA and PFOS for monkeys and then scale this model to humans in order to describe available human drinking water data. The monkey model simulations were consistent with available PK data for monkeys. The monkey model was then extrapolated to the human and then used to successfully simulate the data collected from residents of two communities exposed to PFOA in drinking water. Human PFOS data is minimal; however, using the half-life estimated from occupational exposure, our model exhibits reasonable agreement with the available human serum PFOS data. It is envisioned that our PBPK model will be useful in supporting human health risk assessments for PFOA and PFOS by aiding in understanding of human pharmacokinetics.	PFOA PFOS	-	-	-	-	-	-	-	ヒトの血漿半減期（モデルのシミュレーション実行で考慮）: PFOA: 3.8年 (フッ素化合物工場退職者)(Olsen et al., 2007) PFOS: 5.4年 (フッ素化合物工場退職者) (Olsen et al., 2007) PFOA: 2.2年 (Little Hocking、Lubeck中住民)(Bartell et al., 2010) Little Hocking住民の血漿半減期（開発したモデルによる予測値） PFOA:　約2.6 (2.8–8) 年	-	-	Chemical parameters for PBPK models for PFOA and PFOS in monkeys and humans (Table 1) Physiological parameters for monkey and human PBPK models (Table 2) Exposure estimates used in simulations with human PBPK model for PFOA (Table 3) PFOA in water: Mean: 3.55 ppb (Little Hocking)(Mean: 0.519 ppb)(Ansberg) Intake: Mean: 11 mL/kg/day(range: 1–95) PFOA in serum (Little Hocking)(N = 291): Mean: 448 (g/L)Median: 374 (g/L)Interquartile range:221–576 (g/L PFOA in serum (Arnsberg, Germany)(N = 101; men only): Mean: 28.5 (g/L)SD: 12.9	01：該当	サルPBPKモデル: 血漿、肺、肝臓、腎臓、連液、脂肪、皮膚及び残りの体組織のコンパートメント。血液中の化学物質の遊離部分のみが組織への分配するとの設定し、連液コンパートメントでは血漿中の化学物質の遊離画分がトランスポーター最大値 (Tm) と親和性定数 (Km) 媒介プロセスによって血漿コンパートメントに再吸収されると仮定。 ヒトPBPKモデル: サルと同様の構造	00：非該当	サルの PFOA および PFOS の生物学に基づく薬物動態 (PBPK) モデルを開発し、このモデルをヒトに外挿した結果、既知の飲料水PFOA で汚染されたコの地域住民から得られた血漿中濃度とよく一致した。さらに、このモデルを用いて、リトルホッキング地区の住民2人の血漿中濃度を予測した。	A	A
D370	ADME	Appel, Mareike; Forsthuber, Martin; Rameis, Roshaikki; Widhalm, Raimund; Granitzer, Sebastian; Uhl, Maria; Hengstschläger, Markus; Stamm, Tanja; Gundacker, Claudia	The transplacental transfer efficiency of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs): a first meta-analysis	2022	J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2022 Jan 2;25(1):23-42. doi: 10.1080/10937404.2021.2009946. Epub 2021 Dec 20.	Per- and polyfluorinated substances (PFAS), ubiquitously present in the environment and biota, are transferred to the fetus via the placenta. PFAS can be distinguished, among other things, by their different carbon chain lengths and functional groups. The aim of this study was to provide comprehensive evidence on PFAS transfer rates across the human placental barrier by means of a meta-analysis based upon a systematic review. The available literature up to April 2021 was reviewed and transplacental transfer efficiencies (TTEs) of PFAS assessed. A total of 29 studies reporting data on 20 PFAS were included in the systematic review. Of these, 20 studies with data on 19 compounds were included in the meta-analysis. Comprehensive Meta-Analysis (CMA v3.0) was used for quantitative, statistical analyses with random effects models. A curvilinear relationship was found with short and long chains of perfluorocarboxylic acids (PFCAs) exhibiting higher TTE than compounds with intermediate chain length. Among the less well studied PFAS, perfluorohexanoic acid (PFHxA), 6:2 fluorotelomersulfonic acid (6:2 FTS) and perfluorobutanoic acid (PFBA) stood out the most with a high TTE%. The dependence of TTE% on chain length and functional group is clearly shown in this first meta-analysis on PFAS transfer across the human placenta. More data on effects of less well studied PFAS in pregnant women and neonates are needed to assess the potential risk for fetal exposure.	PFOS PFOA PFHxS	-	-	-	39 件の研究における参加者 PFOS　3937人 PFOA　3793人 PFHxS　2805人	-	血液 臍帯血	-	平均胎盤移行効率 PFOS　0.39 PFOA　0.82 PFHxS　0.62	-	-	-	-	00：非該当	-	00：非該当	PFASの胎盤移行能に関するシステマティックレビューに基づくメタアナリシス。PFASの胎盤移行に関しての報告および定量値への依存性が示された。対象および児血のヘルファイPFCAおよび授乳期の化合物よりも長い胎盤移行を示した。研究例の少ないPFASの中では、ヘルフルオロヘキサン酸（PFHxA）、6：2フルオロオクタンスルホン酸（6：2FTS）、ヘルフルオロブタン酸（PFBA）が胎盤移行を示した。	A	A
D388	ADME	Sweeney, Lisa M	Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of perfluorohexane sulfonate (PFHxS) in humans	2022	Regul Toxicol Pharmacol. 2022 Mar;129:105095. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105099. Epub 2021 Dec 18.	Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are persistent, man-made compounds prevalent in the environment and consistently identified in human biomonitoring samples. In particular, perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), and perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS) have been identified at U.S. Air Force installations. The study of human toxicokinetics and physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling of PFHxS has been less robust and has been limited in scope and application as compared to PFOS and PFOA. The primary goal of the current effort was to develop a PBPK model describing PFHxS disposition in humans that can be applied to retrospective, current, and future human health risk assessment of PFHxS. An existing model developed for PFOS and PFOA was modified and key parameter values for exposure and toxicokinetics were calibrated for PFHxS prediction based on human biomonitoring data, particularly general population serum levels from the U.S. Centers for Disease Prevention and Control (CDC) National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Agreement between the model and the calibration and evaluation data was excellent and recapitulated observed trends across sex, age, and calendar years. Confidence in the model is greatest for application to adults in the 2000-2018 time frame and for shorter-term future projections.	PFHxS	-	-	-	全国健康・栄養検査国家調査（NHANES）の一般集団	2019-2020年	血漿サンプル	血漿濃度 Fig.1: モデル予測値とPFHxS NHANESデータ（CDC 2019, 2020）の比較 （具体的な数値の記載はない）	-	-	-	-	-	-	01：該当	PFOS 及び PFOAのライフステージ PBPK モデル（Ruark ら、2017）を使用し、モデルの改良、評価を実施した。米国疾病予防管理センター（CDC）の全国健康・栄養検査国家調査（NHANES）の一般集団血清レベルについて、推測およびトキシコキネティクスに関する主要パラメータ値をPFHxS予測用に改良した。その結果、予測値と実測値データとの一致度は高かった。またモデルに対する信頼性は、2000年から2018年の成人への適用と、より短期の将来予測に対して高かった。	00：非該当	PFOS 及び PFOAのライフステージ PBPK モデル（Ruark ら、2017）を使用し、モデルの改良、評価を実施した。米国疾病予防管理センター（CDC）の全国健康・栄養検査国家調査（NHANES）の一般集団血清レベルについて、推測およびトキシコキネティクスに関する主要パラメータ値をPFHxS予測用に改良した。その結果、予測値と実測値データとの一致度は高かった。またモデルに対する信頼性は、2000年から2018年の成人への適用と、より短期の将来予測に対して高かった。	A	A
D390	ADME	Deepika, Deepika; Sharma, Raju Prasad; Schuhmacher, Marta; Kumar, Vikas	Risk Assessment of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) using Dynamic Age Dependent Physiologically based Pharmacokinetic Model (PBPK) across Human Lifetime	2021	Environ Res. 2021 Aug;199:111287. doi: 10.1016/j.envres.2021.111287. Epub 2021 May 14.	The widespread use of Perfluorooctane sulfonate (PFOS) in everyday life, its long half-life, and the lipophilicity that makes it easily accumulate in the body, raises the question of its safe exposure among different population groups. There are currently enough epidemiological studies showing evidence of PFOS exposure and its associated adverse effects on humans. Moreover, it is already known that physiological changes along with age e.g. organ volume, renal blood flow, cardiac output and albumin concentrations affect chemicals body burden. Human biomonitoring cohort studies have reported PFOS concentrations in blood and autopsy tissue data with PFOS present in sensitive organs across all human lifespan. However, to interpret such biomonitoring data in the context of chemical risk assessment, it is necessary to have a mechanistic framework that explains show the physiological changes across age affects the concentration of chemical inside different tissues of the human body. PBPK model is widely and successfully used in the field of risk assessment. The objective of this manuscript is to develop a dynamic age-dependent PBPK model as an extension of the previously published adult PFOS model and utilize this model to predict and compare the PFOS tissue distribution and plasma concentration across different age groups. Different cohort study data were used for exposure dose reconstruction and evaluation of time-dependent concentration in sensitive organs. Predicted plasma concentration followed trends observed in biomonitoring data and model predictions showed the increased disposition of PFOS in the geriatric population. PFOS model is sensitive to parameters governing renal resorption and elimination across all ages, which is related to PFOS half-life in humans. This model provides an effective framework for improving the quantitative risk assessment of PFOS throughout the human lifetime, particularly in susceptible age groups. The dynamic age-dependent PBPK model provides a step forward for developing such kind of dynamic model for other perfluoroalkyl substances.	PFOS	-	-	-	中国人、ノルウェー人、オーストラリア人	-	血漿中濃度を予測	Fig.3: 中国人の血漿中濃度の実測値 (t) 歳から 90 歳まで)と予測値のグラフ Fig.4: ノルウェー人の血漿中濃度の実測値 (1976年から2007年)と予測値グラフ Fig.5: オーストラリア人の血漿中濃度実測値(2007年から2008年、6歳から85歳) と予測値グラフ Fig.6: 年測血漿中濃度と実測血漿中濃度の適合度プロット （具体的な数値の記載はない）	Fig.2: 脳、腎臓、肝臓、肺の濃度の予測結果 （具体的な数値の記載はない）	-	-	-	-	-	01：該当	既存のPBPKモデル(Fabrega et al. 2014, 2016)にコンパートメントとして骨髄と皮膚を追加。さらに年齢による成長と、小児及び老人の生理学的、物理化学的パラメータが組み込まれた。	00：非該当	既存のPBPKモデルを拡張した年齢依存 PBPK モデルを開発し、PFOSの組織分布と血漿濃度を異なる年齢層で予測を実施した。 予測濃度はほぼ実測濃度の2倍の誤差範囲内であり、開発したPBPKモデルは、異なる年齢層におけるPFOSの体内濃度を合理的に予測できた。 (ただし肺組織については実測に比べ濃度を過剰に予測した)	A	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出								ランク（①）	ランク（②）
							物質	被験物質	被験物質の純度	使用細胞	試験条件	用量	エンドポイント	備考		
1568	in vitro（肝毒性	Wielsøe, Maria; Long, Manhai; Ghisari, Mandana; Bonefeld-Jørgensen, Eva C	Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro	2015	Chemosphere. 2015 Jun;129:239-45. doi: 10.1016/j.chemosphere.2014.10.014. Epub 2014 Nov 12.	Perfluoroalkylated substances (PFAS) have been widely used since 1950s and humans are exposed through food, drinking water, consumer products, dust, etc. The long-chained PFAS are persistent in the environment and accumulate in wildlife and humans. They are suspected carcinogens and a potential mode of action is through generation of oxidative stress. Seven long-chained PFAS found in human serum were investigated for the potential to generate reactive oxygen species (ROS), induce DNA damage and disturb the total antioxidant capacity (TAC). The tested PFAS were perfluorohexane sulfonate (PFHxS), perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorononanoate (PFNA), perfluorodecanoate (PFDA), perfluoroundecanoate (PFUnA), and perfluorododecanoate (PFDoA). Using the human hepatoma cell line (HepG2) and an exposure time of 24h we found that all three endpoints were affected by one or more of the compounds. PFHxS, PFOA, PFOS and PFNA showed a dose dependent increase in DNA damage in the concentration range from 2×10(-7) to 2×10(-5)M determined by the comet assay. Except for PFDoA, all the other PFAS increased ROS generation significantly. For PFHxS and PFUnA the observed ROS increases were dose-dependent. Cells exposed to PFOA were found to have a significant lower TAC compared with the solvent control, whereas a non-significant trend in TAC decrease was observed for PFOS and PFDoA and an increase tendency for PFHxS, PFNA and PFUnA. Our results indicate a possible genotoxic and cytotoxic potential of the PFAS in human liver cells.	PFOA PFOS PFHxS	PFOA、PFOS、PFHxS：試薬として購入	PFOA：95% PFOS：98% PFHxS：98%	1．コメットアッセイ：HepG2（ヒト肝癌由来樹立細胞） 2．ROS（反応性酸素分子種）産生試験：HepG2 3．総抗酸化能（TAC）試験：HepG2	使用細胞（全試験共通）：HepG2（ヒト肝癌細胞ライン） 1．コメットアッセイ：24時間インベーション、電気泳動法 2．ROS（反応性酸素分子種）産生：24時間インキュベーション、フローサイトメトリー（蛍光検出） 3．総抗酸化能（TAC）：24時間インキュベーション、抗酸化能測定キット	1．コメットアッセイ：2×10-7～2×10-5 M 2．ROS検出：2×10-7～2×10-4 M 3．総抗酸化能：2×10-8～2×10-4 M	1．コメットアッセイ：3物質とも試験濃度範囲で用量依存的なDNA傷害性を示した。 2．ROS産生：3物質とも試験濃度範囲でROS産生の増加が認められ、PFHxSでは用量依存的な反応がみられた。 3．総抗酸化能（TAC）：PFOAでは試験濃度範囲でTACの有意な低下（用量相関なし）を示し、溶媒対照群の0.70-0.82倍と抗酸化能の低下がみられた。PFOSはTACの低下傾向（非有意）を示したが、PFHxsは最高濃度（2×10－4 M）でTACの増加（非有意）を示した。	・HepG2を用いたin vitro試験において、PFOA、PFOS及びPFHxSはいずれもコメットアッセイによるDNA傷害性を有し、反応パターンは異なるが、ROS産生増加を示した。抗酸化能の測定ではPFHxSで用量相関的な抗酸化能の低下がみられたが、3物質で異なる反応パターンを示した。 ・コメットアッセイでみられたDNA傷害性はROS産生増加による酸化ストレスに関連した影響と考えられた。 ・本試験結果から、ヒトの肝細胞におけるPFASの潜在的な遺伝毒性及び細胞毒性の性質が示される。	A	A
D1216	in vitro	Lucas, Joseph H; Wang, Qixin; Rahman, Irfan	Perfluorooctane sulfonic acid disrupts protective tight junction proteins via protein kinase D in airway epithelial cells	2022	Toxicol Sci. 2022 Sep 15:kfac096. doi: 10.1093/toxsci/kfac096. Online ahead of print.	Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) is a long chain per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) that has been used in aqueous film-forming foams. Emerging epidemiological evidence indicates that PFOS may be associated with chronic lung diseases such as asthma and analysis of human tissues demonstrates that the lungs carry a significant body burden of PFOS. Deficits in barrier function are a major risk factor for asthma. Thus, we hypothesized that PFOS exposure will lead to impaired epithelial barrier function through dysregulated tight junctions. Hence, we assessed the impact of PFOS on epithelial barrier integrity. Bronchial epithelial cells (16HBE) were grown on collagen-coated transwells and treated to 5-25 μM PFOS, and assessed for changes in barrier function and tight junction proteins. Rescue experiments were performed using the protein kinase D (PKD) inhibitor, CID755673. PFOS treatment reduced transepithelial electrical resistance (TEER) and increased 4 kDa FITC-dextran flux. Additionally, PFOS significantly decreased protein levels and the tight junction organization rate of occludin and zonula occludens 1. Increased phosphorylation (Ser744/Ser748) of PKD was observed 3 h following PFOS treatment. Pretreatment with the PKD inhibitor attenuated PFOS-mediated changes in TEER and FITC-dextran flux and restored occludin protein levels. In conclusion, PFOS causes loss of airway barrier integrity and the disruption of tight junctions in bronchial epithelial cells, which was partly attenuated through the inhibition of PKD. These findings demonstrate that PFOS is capable of disrupting airway barrier function, a potentially driving factor underlying associations between PFOS and respiratory diseases such as asthma.	PFOS	PFOA	>98%	ヒト気管支上皮細胞（16HBE;SCC150）	バリア機能解析：24時間-72時間培養 タンパク質解析：24時間-72時間培養	バリア機能解析：5-25μM タンパク質解析：5-15μM	バリア機能解析： 25μMのPFOS処理により、LDH放出は有意に増加した(41%)。また15μMのPFOS処理群においてIL8放出の有意に減少した。またPFOS処理により経上皮電気抵抗（TEER）の減少や、透過性の増加がみられた。 タンパク質解析： PFOS処理により、mRNA TJP1及びOCLNの発現は増加したが、オクルディンおよびZO-1は減少した。免疫染色においてもオクルディンおよびZO-1の減少がみられ、タイトジャンクションネットワークの喪失が示された。 PFOS処理後3時間でPKDのリン酸化（Ser744/Ser748）の増加が観察された。PKD阻害剤による処理を実施したところ、TEERとFITC-デキストランのフラックスにおけるPFOS処理よる影響は減衰し、オクルディン発現レベルの回復がみられた。一方、ZO-1やZO-1 タイトジャンクション組織率 (TiJOR) の減少に関しては、PKD阻害剤による回復はみられなかった。		A	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出										ランク(①)	ランク(②)
							物質	in vitro/in vivo	動物種/使用細胞	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	備考		
1576	遺伝毒性	Crebelli, R.; Caiola, S.;	Can sustained exposure to PFAS trigger a genotoxic response? A comprehensive genotoxicity assessment in mice after subacute oral administration of PFOA and PFBA	2019	Regul Toxicol Pharmac	PFAS (perfluoroalkyl substances) are considered non-genotoxic. However, PFAS exposure has been associated with the induction of oxidative stress in vitro and in vivo, and the possible induction of indirect genotoxic effects under sustained PFAS exposure has not been investigated. In order to shed light on this aspect, in this study a comprehensive assessment of genotoxicity was carried out in mice administered with perfluorooctanoic acid (PFOA, 0.1, 1 and 5 mg/kg body weight) and its C4 analogue perfluorobutyric acid (PFBA, 5 mg/kg body weight) for five weeks through drinking water. Markers of cell toxicity, oxidative stress and DNA strand breaks were measured in liver, the main target of toxicity of PFOA in rodents; systemic genotoxicity was also assessed by the analysis of micronuclei in reticulocytes and spleen lymphocytes, and germ cell effects by the Comet assay on testis cells. PFOA administration at the highest dose (5 mg/kg body weight) induced marked liver hypertrophy with signs of cell injury (elevated ALT and AST), with no concurrent evidence of lipid peroxidation and oxidative stress (decreased antioxidant capacity). Only mild liver hypertrophy, with no other signs of toxicity, was determined by PFBA administration. No evidence of treatment related genotoxicity was observed in any experimental group. Overall, data indicate that under the experimental conditions of this study, severe liver toxicity induced by PFOA administration is not associated with oxidative stress. Accordingly, no genotoxic effect is observed in liver and in the other tissues examined. Milder evidence of liver toxicity, with no genotoxicity, and a lower tendency to bioaccumulation were observed in PFBA treated mice.	PFOA	in vivo	雄C57Bl/6マウス（n=6/群）	PFOA	記載なし	経口（飲水）	5週間	0、0.55、5.5、28 mg/L（0、0.1、1、5 mg/kg/日相当）	1 mg/kg/日以上：肝臓重量増加 5 mg/kg/日：体重増加抑制、肝臓の病理組織変化（実質の密度及び均一性の低下、広範な細胞質の空胞化・肝細胞肥大、肝実質の不規則構造（典型的な多角形の構造を欠く））；1 mg/kg/日群は病理組織検査は実施されず）、血清AST及びALTの増加、肝のTBA反応物質の増加（脂質過酸化）なし、血清の総抗酸化能（TAC）軽度低下（非有意）、肝細胞のアポトーシス（非有意）及び壊死（有意）の細胞比率の増加、コメットアッセイ（肝臓、精巣：陰性）、小核試験（末梢血および脾臓リンパ球：陰性）	・全体的に酸化ストレスの証拠はほぼない。 ・PFOAの最高用量群（5 mg/kg/日）では顕著な肝臓影響（細胞傷害の徴候（血清AST・ALTの増加）を伴う肝肥大）が認められたが、肝組織から脂質過酸化及び酸化ストレスの証拠は得られなかった。 ・PFOAの複数の遺伝毒性試験結果からは、投与に関連した遺伝毒性の証拠は得られなかった。すなわち、PFOAの著しい肝毒性は酸化ストレスによる影響ではないと示唆された。 ・肝臓や他の組織（精巣、血液、脾細胞）においても遺伝毒性影響は認められなかった。 ・PFOSの実験結果（No. 1585, 1586）とは相反する結果であるが、物質、動物（種、性）、経口投与様式（飲水・強制）、用量が異なるなど試験方法で異なるため、直接比較は困難であるが、本実験結果に基づくPFOAの遺伝毒性は陰性とは結論づけられる。	A	-
1584	遺伝毒性	Butenhoff, John L; Kennedy, Gerald L; Jung, Reinhard; Chang, Shu-Ching	Evaluation of perfluorooctanoate for potential genotoxicity	2014	Toxicol Rep. 2014 May	Perfluorooctanoate (PFOA) is a fully fluorinated eight-carbon fatty acid analog with exceptional stability toward degradation that has been used as an industrial surfactant and has been detected in environmental and biological matrices. Exposures to PFOA in the workplace and in the environment have continuously stimulated investigations into its potential human health hazards. In this article, the results of fifteen unpublished genotoxicity assays conducted with perfluorooctanoate (as either the linear or linear/branched ammonium salt (APFO) or the linear/branched sodium salt) are reported and include: seven mutation assays (three in vitro reverse mutation assays with histidine auxotrophic strains of Salmonella typhimurium, one in vitro reverse mutation assays with the tryptophan auxotrophic Escherichia coli WP2uvr strain, one in vitro mitotic recombination (gene conversion) assay with Saccharomyces cerevisiae D4, and an in vitro Chinese hamster ovary (CHO) HGPRT forward mutation assay); seven studies to assess potential for chromosomal damage (three in vitro CHO chromosomal aberration studies, an in vitro human whole blood lymphocyte chromosomal aberration study, and three in vivo mouse micronucleus assays); and an in vitro C3H 10T1/2 cell transformation assay. Although PFOA has not been demonstrated to be metabolized, all in vitro assays were conducted both in the presence and in the absence of a mammalian hepatic microsomal activation system. These assays were originally described in twelve contract laboratory reports which have been available via the United States Environmental Protection Agency public docket (Administrative Record 226) for over a decade; however, the details of these assays have not been published previously in the open scientific literature. With the exception of limited positive findings at high and cytotoxic concentrations in some assay trials which reflected the likely consequence of cytotoxic disruption of normal cellular processes and not a specific genotoxic effect, the results of the studies presented in this paper and other published results clearly demonstrate the absence of direct mutagenic or genotoxic risk associated with PFOA. This finding is consistent with the physical/chemical characteristics of PFOA and is supported by other published genotoxicity studies.	PFOA	in vitro/in vivo	1．細菌、酵母を用いた復帰変異試験 Study 1：細菌（S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA15138）、酵母（S. cerevisiae）を用いた復帰変異試験 Study 8 (trial 1, 2)：細菌（S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537，E. Coli Wp2uvrA）を用いた復帰突然変異試験 (trial 3: TA1537のS9- のみ追加） Study 12：S. typhimurium TA98，TA100, TA1535, TA1537，E. Coli Wp2uvrA） 2．ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験 Study 5：チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO）、HGPRT locus変異 3．ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 Study 4、Study 7、Study 11：CHO細胞 Study 10：ヒトリンパ球 4．in vivoマウス小核試験 Study 3、6、9：雄雄Crl:CD-1® (ICR) BR 5．in vitro 形質転換試験 Study 2：C3H 10T1/2	1．Study 1 & 8：PFOA（アンモニウム塩）、Study 12：PFOA（ナトリウム塩） 2．Study 5：PFOA（アンモニウム塩） 3．Study 4 &7：PFOA（アンモニウム塩）、11 & 10：PFOA（ナトリウム塩） 4．Study 3 & 6：PFOA（アンモニウム塩）、Study 9：PFOA（ナトリウム塩） 5．Study 2：PFOA（アンモニウム塩）	1．Study 1: Sample A：95％（固体）、Study 8: Sample D：95％ (30％水溶液)、Study 12: Sample E：98.5% (20％水溶液) 2．Study 5: Sample C：98.7%（固体） 3．Study 4: Sample C：98.7%（固体）、Study 7: Sample D：95％(30％水溶液)、Study 10 & Study 11: Sample E：98.5% (20％水溶液) 4．Study 3: Samaple C: 98.7%（固体）、Study 6: Sample D: 95％（30％水溶液）、Study 9: Sample E：98.5% (20％水溶液) 5．Study 2: Sample B: 95％（固体）	in vitro; -/+ S9 in vivo; マウス小核試験：経口	in vivo：マウス小核試験：単回	1．Study 1: 0.1-500μg/plate (-/+S9)、Study 8: 30-500μg/plate (-/+S9)、Study 12: 20-1,000μg/plate (-/+S9) 2．Study 5: 9.75-39μg/plate (-/+S9) 3．Study 4: 75-200μg/mL (-S9)；125-750μg/mL (+S9)、Study 7: 30-300μg/mL（-S9)；75-825μg/mL (+S9)、Study 11: 50-498μg/mL (-S9)、75-600μg/mL (+S9)、Study 10: 25-300μg/mL (-S9)；50-402μg/mL (+S9) 4．Study 3: 200, 400, 800 mg/kg，Study 6: 150, 300, 600 mg/kg、Study 9: 250, 500, 1000 mg/kg 5．Study 2: 1-200μg/mL	1．in vitro 細菌を用いた復帰突然変異試験、酵母を用いた遺伝子変換試験：全試験の全菌株、酵母とも代謝活性化の有無に関わらず陰性 2．In vitroは乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験：代謝活性化の有無に関わらず陰性 3．In vitro染色体異常試験：CHO細胞を用いた試験において、一部陽性の結果が得られたが、細胞毒性の強い濃度での影響であった。ヒトリンパ球を用いた試験では代謝活性化の有無に関わらず陰性 4．In vivoマウス小核試験：アンモニウム塩2種で異なる用量、およびナトリウム塩を用いた3つの試験全て陰性 5．In vitro形質転換試験：陰性 遺伝毒性：CHO細胞を用いたin vitro染色体異常試験において、一部陽性の結果が示されたが、細胞毒性を生じる高濃度でみられた影響で、PFOA特異的ではなく非特異的な影響と考えられた。その他、in vitro、in vivoの全ての試験ではPFOAの変異原性、遺伝毒性の証拠は検出されなかった。	遺伝毒性試験バッテリー	A	-
1585	遺伝毒性	Çelik, Ayla; Eke, Dilek; Ekinci, Seda Yaprak; Yıldırım, Seda	The protective role of curcumin on perfluorooctane sulfonate-induced genotoxicity: Single cell gel electrophoresis and micronucleus test	2013	Food Chem Toxicol. 2013 Mar;53:249-55. doi: 10.1016/j.fct.2012.11.054. Epub 2012 Dec 12.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is a man-made fluorosurfactant and global pollutant. PFOS a persistent and bioaccumulative compound, is widely distributed in humans and wildlife. Therefore, it was added to Annex B of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants in May 2009. Curcumin is a natural polyphenolic compound abundant in the rhizome of the perennial herb turmeric. It is commonly used as a dietary spice and coloring agent in cooking and anecdotally as an herb in traditional Asian medicine. In this study, male rats were treated with three different PFOS doses (0.6, 1.25, and 2.5 mg/kg) and one dose of curcumin, from Curcuma longa (80 mg/kg) and combined three doses of PFOS with 80 mg/kg dose of curcumin by gavage for 30 days at 48 h intervals. Here, we investigated the DNA damage via single cell gel electrophoresis or comet assay and micronucleus test in bone marrow in vivo. PFOS induced micronucleus frequency and decreased the ratio of polychromatic erythrocyte to normochromatic erythrocyte in bone marrow. Using the alkaline comet assay, we showed that all doses of the PFOS strongly induced DNA damage in rat bone marrow and curcumin prevented the formation of DNA damage induced by PFOS.	PFOS	in vivo	雄Wistarラット（n=6/群）	PFOS	記載なし	経口（強制）	4週間（～30日間）、48時間間隔	0、0.6、1.25、2.50 mg/kg/日（この他、PFOS＋クルクミン併用群を含む）	0.6 mg/kg以上：骨髄の多染性赤血球/赤血球（総数200：PCE+NCE）比率の減少（用量相関性）、コメットアッセイ（骨髄、陽性：用量相関性） 1.25 mg/kg以上：骨髄の小核を有する多染性赤血球比率（MNPCE/2000PCE）の増加 ・PFOSは骨髄において、小核を有するPCE（MNPCE）発生頻度の増加及びPCE/NCE比率の減少を生じた。 ・アルカリコメットアッセイでは、PFOSは最低用量から骨髄のDNA損傷を生じた。	・抗酸化物質のクルクミンがPFOSの遺伝毒性及びDNA傷害性を抑制した。	A	-
1586	遺伝毒性	Eke, Dilek; Çelik, Ayla	Curcumin prevents perfluorooctane sulfonate-induced genotoxicity and oxidative DNA damage in rat peripheral blood	2016	Drug Chem Toxicol. 2016;39(1):97-103. doi: 10.3109/01480545.2015.1041601. Epub 2015 May 7.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is a man-made fluorosurfactant and global pollutant. PFOS a persistent and bioaccumulative compound, and it is widely distributed in humans and wildlife. Therefore, it was added to Annex B of the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants in May 2009. Curcumin is a natural dietary spice and coloring agent in cooking and anecdotally as an herb in traditional Asian medicine. In this study, male rats were treated with three different PFOS doses (0.6, 1.25, and 2.5 mg/kg) and one dose of curcumin, from Curcuma longa (80 mg/kg), and combined three doses of PFOS with 80 mg/kg dose of curcumin by gavage for 30 d at 48 h intervals. Here, we investigated the DNA damage via single-cell gel electrophoresis/comet assay and micronucleus test in rat peripheral blood in vivo. It is found that all doses of PFOS increased micronucleus frequency ($p < 0.05$) and strongly induced DNA damage in peripheral blood in two different parameters; the damaged cell percent and genetically damage index, and curcumin prevented the formation of DNA damage induced by PFOS. Results showed that curcumin inhibited DNA damage including GDI at certain levels at statistical manner, 30.07%, 54.41%, and 36.99% for 0.6 mg/kg, 1.25 mg/kg, and 2.5 mg/kg.	PFOS	in vivo	雄Wistarラット（n=6/群）	PFOS	記載なし	経口（強制）	4週間（～30日間）、48時間間隔	0、0.6、1.25、2.50 mg/kg/日（この他、PFOS＋クルクミン併用群を含む）	0.6 mg/kg以上：末梢血赤血球における小核誘発頻度の増加（用量相関性）、単離血液細胞を用いたコメットアッセイでの遺伝子傷害指標及び傷害細胞比率の増加（用量相関性） ・PFOSは末梢血赤血球を用いた小核試験で小核誘発頻度を増加させた（小核試験：陽性）。 ・PFOSは末梢血血液細胞に対するコメットアッセイで2つの指標でDNA傷害性を示した（コメットアッセイ：陽性）。	・PFOSはマウスの末梢血を用いた小核試験及びコメットアッセイでも陽性の結果を示した。 ・本実験でもPFOSばく露によるDNA傷害はクルクミンで軽減されたが、末梢血赤血球での小核誘発は抑制されなかった。 ・著者らの考察：HepG2を用いたin vitro実験でPFAS類の5物質がROSを発生し、酸化的DNA傷害を生じるとのEriksen et al. (2010)の報告がある（No. 1568の報告もこれを支持する結果）。PFOSは細胞内ROS産生を1.25倍に増加したが、この増加は濃度依存的ではなかった。発生したROSがDNA傷害を介して遺伝毒性を生じる可能性が考えられる。 ・本研究はNo. 1585と同一実験の採取サンプルを用いた研究、又はNo. 1585と同一プロトコールの実験による。	A	-
1587	遺伝毒性	Fernández Freire, P; Pérez Martín, J M; Herrero, O; Peropadre, A; de la Peña, E; Hazen, M J	In vitro assessment of the cytotoxic and mutagenic potential of perfluorooctanoic acid	2008	Toxicol In Vitro. 2008 Aug;22(5):1228-33. doi: 10.1016/j.tiv.2008.04.004. Epub 2008 Apr 15.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) is a perfluorinated compound ubiquitously detected in the environment, including wildlife and humans. Despite the available information, research on the cytotoxicity of PFOA in non-tumoral mammalian cells is relatively limited. In this work, two in vitro toxicity systems were employed to provide further insight into the cytotoxic and mutagenic potential of PFOA. The cytotoxicity of the chemical towards Vero cells was assessed using biochemical and morphological parameters, while mutagenicity was evaluated according to Ames test. High doses of PFOA cause oxidative stress in Vero cells, that was closely linked to cell cycle arrest at the G1 phase and induction of apoptosis. Our results corroborate previous findings in human tumoral cells and suggest that the mode of action of this perfluorinated compound is not a peculiarity among mammalian cell types. On the other hand, the compound was not mutagenic in the Ames test, using four strains of Salmonella typhimurium in the presence or absence of rat S9 metabolic activation system.	PFOA	in vitro	1．細胞毒性試験：Vero細胞 3．変異原性試験：S. typhimurium TA98, TA100, TA102, TA104	PFOA（市販品）：DMSOに希釈し用時調製	記載なし	-	1．細胞毒性：24時間インキュベーション 2．変異原性：48時間インキュベーション	1．細胞毒性試験：10-500μM 2．変異原性試験：100及び500μM	1．細胞毒性：PFOAは200μMの濃度までVero細胞数を直線的に減少させ、さらにMTTアッセイでは500μM（最高濃度）まで緩徐に減少させ、広い範囲で細胞毒性を示した。細胞周期への影響を検討した結果、500μMのPFOAは有意なG0/G1細胞周期の停止とS期及びG2/M期の細胞の比率の減少を生じた。さらに、PFOAはVero細胞においてアポトーシスとROS産生の増加を50-500μMの濃度で用量依存的に増加させた。 2．変異原性：試験した4菌株の全てにおいて、PFOA（100及び500μM）は変異原性を示さなかった。	PFOAは非変異原性物質であるが、様々な細胞傷害作用機序を介した細胞毒性を生じることを示唆する	A	-
D1324	遺伝毒性	Maki Nakamura, Tomomi Takahashi, Takuya Izumi, Masanori Miura, Satomi Kawaguchi, Ayumi Yamamoto, Shuji Tsuda, Takanori Nakamura, Shuhei Tanaka, Naoto Shimizu, Yu F. Sasaki	Peroxisome proliferator activated receptor-mediated genotoxicity of perfluoroalkyl acids using human lymphoblastoid cells	2016	Fundamental Toxicological Sciences, 3 巻 4 号 143-150	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) have been widely used since 1950s. The long chained-PFAAs, such as perfluorooctanoic acid (PFOA) are persistent and bio-accumulative, and are detected in humans. PFOA, which is a peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) α agonist, has been suggested to be a carcinogen in epidemiological and animal studies. In some studies PFOA is shown to be non-mutagenic in Ames and micronucleus tests, but in other studies it caused oxidative DNA damage and micronucleus formation. However, there has been no report that has examined whether PFOA-induced genotoxicity is mediated by PPARα. In order to relate genotoxicity of PFAAs to PPARα, we conducted two kinds of comet assays (cellular and acellular), a micronucleus (MN) test, and a TK mutation assay with and without PPARα antagonists by using human lymphoblastoid cells. PFAAs at 125-1000 μg/mL showed positive responses in the cellular comet assay but not in the MN test and TK mutation assay. A PPARα antagonist GW6471 (2 μg/mL) only partly reduced PFOA-induced DNA damage (in the cellular comet assay), but abolished PFOA-induced intracellular ROS formation. PFAAs with 8-12 carbons also showed positive responses in the acellular comet assay where there is no cellular function such as PPAR. Therefore, PFOA-induced DNA damage was partly related to the oxidative stress via PPARα, without manifestation of chromosome aberration and point mutation in this cell line.	PFOA	in vitro	ヒトリンパ芽球系細胞	PFOA	記載なし	-	-	コメットアッセイ：62.5-1000 μg/mL 小核試験：125-1000 TK遺伝子突然変異試験：125-375 (図に記載のPFOA濃度を記載した)	コメットアッセイ：PFOA処理により、細胞性、非細胞性コメットアッセイでDNA損傷が促進された。PPARαアゴニストMK886とGW6471によるDNA損傷の減少は部分的であった。 小核試験：小核頻度の有意な増加はみられなかった。 TK遺伝子突然変異試験：変異コロニー発現頻度の有意な増加はみられなかった。 PPARαアゴニストGW6471はPFOAに誘発される細胞内ROS産生を阻害した。 PFOAによるDNA損傷の一部はPPARα を介した酸化ストレスに関連し、染色体異常や点突然変異の発現はみられなかった		A	-

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																		
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無	PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク（1）	ランク（2）
1090	実験動物（肝毒性）	Kennedy, G L Jr; Hall, G T; Brittelli, M R; Barnes, J R; Chen, H C	Inhalation toxicity of ammonium perfluorooctanoate	1986	Food Chem Toxicol. 1986 Dec;24(12):1325-9. doi: 10.1016/0278-6915(86)90066-9.	Ammonium perfluorooctanoate (CAS Registry No. 3825-26-1) is a fine white powder which can become airborne; hence its inhalation toxicity was studied in the male rat. The compound was found to be moderately toxic following single 4-hr exposures, with an LC50 of 980 mg/m3. This concentration produced both an increase in liver size and corneal opacity. Both findings diminished with increasing time after exposure. Subchronic head-only inhalation exposures (6 hr/day on 5 days/wk for 2 wk to 0, 1, 8 or 84 mg/m3) suppressed body-weight gain at 84 mg/m3. Reversible liver-weight increases, reversible increases in serum enzyme activities, and microscopic liver pathology, including necrosis, occurred at exposure of 8 and 84 mg/m3. No ocular changes were produced. Concentrations of organofluoride in the blood showed a dose relationship with initial levels of 108 ppm in rats treated at 84 mg/m3 falling to 0.84 ppm after 84 days with a blood half-life of 5-7 days. The no-observed-effect level was 1 mg/m3 and a mean organofluoride blood level of 13 ppm was detected in rats immediately after the tenth exposure to an atmospheric level of 1 mg ammonium perfluorooctanoate/m3.	PFOA	CD（SD）雄ラット	PFOA（アンモニウム塩）	約100%	吸入	2週間（5日/週、6時間/日）	0、1、8、84 mg/m3	8 mg/m3以上：アルカリホスファターゼ（AP）活性の上昇、肝臓絶対/相対重量増加（回復28日までに有意増加）、炎小葉性及び小葉中心性肝細胞肥大及び壊死（回復試験群では回復28日目までに小葉中心性肝細胞肥大のみ認められた） 84 mg/m3：AP活性の上昇（回復14日目まで有意上昇、28日目に完全回復）、巣状又は多巣状肝細胞壊死	01：有	01：有	NOEL= 1 mg/m3	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	LC50（4時間単回吸入ばく露）= 780 mg/m3	B	A
1102	実験動物（肝毒性）	Butenhoff, J.; Costa, G.; Elcombe, C.; Farrar, D.; Hansen, K.; Iwai, H.; Jung, R.; Kennedy, G.; Lieder, P.; Olsen, G.; Thomford, P.	Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months	2002	Toxicol Sci. 2002 Sep;69(1):244-57. doi: 10.1093/toxsci/68.1.244.	Ammonium perfluorooctanoate (APFO) is a processing aid in the production of fluoropolymers that has been shown to have a long half-life in human blood. To understand the potential toxicological response of primates, groups of male cynomolgus monkeys were given daily po (capsule) doses of either 0, 3, 10, or 30 (reduced to 20) mg/kg/day for 26 weeks. Two monkeys from each of the control and 10 mg/kg/day dose groups were observed for 90 days after the last dose. Clinical observations, clinical chemistry, determination of key hormones, gross and microscopic pathology, cell proliferation, peroxisomal proliferation, bile-acid determination, and serum and liver perfluorooctanoate (PFOA) concentrations were monitored. Toxicity, including weight loss and reduced food consumption, was noted early in the study at the 30 mg/kg/day dose; therefore, the dose was reduced to 20 mg/kg/day. The same signs of toxicity developed in 3 monkeys at 20 mg/kg/day, after which treatment of these monkeys was discontinued. One 30/20 mg/kg/day monkey developed the signs of toxicity noted above and a possible dosing injury, and this monkey was sacrificed in extremis on Day 29 A 3 mg/kg/day dose-group monkey was sacrificed in extremis on Day 137 for reasons not clearly related to APFO treatment. Dose-dependent increases in liver weight as a result of mitochondrial proliferation occurred in all APFO-treated groups. Histopathologic evidence of liver injury was not observed at either 3 or 10 mg/kg/day. Evidence of liver damage was seen in the monkey sacrificed in moribund condition at the highest dose. Body weights were decreased at 30/20 mg/kg. PFOA concentrations in serum and liver were highly variable, were not linearly proportional to dose, and cleared to background levels within 90 days after the last dose. A no observable effect level was not established in this study, and the low dose of 3 mg/kg/day was considered the lowest observable effect level based on increased liver weight and uncertainty as to the etiology leading to the moribund sacrifice of one low-dose monkey on Day 137 Other than those noted above, there were no APFO-related macroscopic or microscopic changes, changes in clinical chemistry, hormones, or urinalysis, or hematological effects. In particular, effects that have been associated with the development of pancreatic and testicular toxicity in rats were not observed in this study.	PFOA	雄カニクイザル	PFOA（アンモニウム塩）	95.20%	経口（カプセル）	26週間（6ヵ月間）	3、10、30/20 mg/kg/日	3 mg/kg/日：漸死状態（投与との関連性不明）での切迫と殺（1/4例、別の動物で置換え） 3 mg/kg/日以上：肝臓絶対重量の増加（用量相関性） 30/20 mg/kg/日：体重減少・摂餌量減少（3/6例、投与中断）、漸死状態（恐らく誤投与による）での切迫と殺（1/6例、第29日）、コハク酸デヒドロゲナーゼ（SDH：ミトコンドリアのマーカー）活性の増加、シアン非感受性パルミトイルCoAオキシダーゼ（PCO: ペルオキシソームのマーカー）活性の増加、肝臓相対重量増加、切迫と殺例の所見（食道と胃の浮腫及び炎症（誤投与の示唆的所見）、肝臓傷害（中間帯及び小葉中心性肝細胞変性及び壊死、び漫性肝細胞空胞化、小葉中心性領域肝細胞の好塩基性化（再生像））、胸腺の退縮、心臓の変性・壊死）	01：有	01：有	LOAEL= 3 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	回復試験群あり	A	A
1104	実験動物（免疫毒性）	Cui, L.; Zhou, Q. F.; Liao, C. Y.; Fu, J. J.; Jiang, G. B.	Studies on the toxicological effects of PFOA and PFOS on rats using histological observation and chemical analysis	2009	Arch Environ Contam Toxicol 56: 338-349.	As an emerging class of environmentally persistent and bioaccumulative contaminants, perfluorinated compounds (PFCs), especially perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS), have been ubiquitously found in the environment. Increasing evidence shows that the accumulated levels of PFCs in animals and the human body might cause potential impairment to their health. In the present study, toxicological effects of PFOA and PFOS on male Sprague-Dawley rats were examined after 28 days of subchronic exposure. Abnormal behavior and sharp weight loss were observed in the high-dose PFOS group. Marked hepatomegaly, renal hypertrophy, and orchioncus in treated groups were in accordance with the viscera-somatic indexes of the liver, kidney, and gonad. Histopathological observation showed that relatively serious damage occurred in the liver and lung, mainly including hepatocytic hypertrophy and cytoplasmic vacuolation in the livers and congestion and thickened epithelial walls in the lungs. PFOA concentrations in main target organs were in the order of kidney > liver > lung > (heart, whole blood) > testicle > (spleen, brain), whereas the bioaccumulation order for PFOS was liver > heart > kidney > (whole blood) > lung > (testicle, spleen, brain). The highest concentration of PFOA detected in the kidney exposed to 5 mg/kg/day was 228+/-37microg/g and PFOS in the liver exposed to 20 mg/kg/day reached the highest level of 648+/-17 microg/g, indicating that the liver, lung, and kidney might serve as the main target organs for PFCs. Furthermore, a dose-dependent accumulation of PFOS in various tissues was found. The accumulation levels of PFOS were universally higher than PFOA, which might explain the relative high toxicity of PFOS. The definite toxicity and high accumulation of the tested PFCs might pose a great threat to biota and human beings due to their widespread application in various fields.	PFOA PFOS	SD雄ラット	PFOA、PFOS（カリウム塩）	PFOA: 96%、PFOS: 98%	経口（強制）	28日間	群構成：対照群:0 mg/kg/日（G0）、PFOA: 5 mg/kg/日（G1）、20 mg/kg/日（G2）、PFOS: 5 mg/kg/日（G3）、20 mg/kg/日（G4）	PFOA： 5 mg/kg/日（G1）以上：（第3週以降）活動性低下、摂餌量減少、全身状態悪化、嗜眠、臓器（肝臓、腎臓、精巣）相対重量増加、著しい肝肥大、腎肥大、肝臓組織変化（肝細胞肥大、細胞質空胞化、巣状・薄片状壊死、脂肪変性、頻消・中心静脈のうっ血等：用量相関性）、肺の組織変化（うっ血、上皮の壁の肥厚） 20 mg/kg/日（G2）：被剥激性反応亢進、体重増加抑制 PFOS： 5 mg/kg/日（G3）：G1と同じ行動異常、体重増加抑制、臓器（肝臓、腎臓、精巣）相対重量増加、著しい肝肥大、腎肥大、肝臓の組織変化（用量相関性、PFOA群よりも影響強い：出血、炎症細胞浸潤を伴う肝細胞変性等）、肺の組織変化 20 mg/kg/日（G4）：上記の行動異常は初期から発症、体重減少、全例（5/5）死亡（11日～26日）	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	PFOA: 標的臓器濃度の順：腎臓> 肝臓> 肺、全血> 精巣> 脾臓、脳：最高濃度は 5 mg/kg/日群の腎臓での228 ± 37 μg/g PFOS: 標的臓器濃度の順：肝臓> 心臓> 腎臓> 全血> 肺> 精巣、脾臓、脳: 最高濃度は20 mg/kg/日群の肝臓での648 ± 17 μg/g 以上より、肝臓、肺、腎臓がPFASの臓器標的臓器と考えられた。	B	A
1107	実験動物（反復投与毒性）	NTP	NTP technical report on the toxicity studies of perfluoroalkyl sulfonates (perfluorobutane sulfonic acid, perfluorohexane sulfonate potassium salt, and perfluorooctane sulfonic acid) administered by gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats	2019	-	-	PFOS PFHxS	SD雄雄ラット	PFOS、PFHxS（カリウム塩）	PFOS: > 96%、PFHxS: > 97%	経口（強制）	28日間	PFOS：雄雄: 0、0.312、0.625、1.25、2.5、5 mg/kg/日、PFHxS：雄: 0、0.625、1.25、2.5、5、10 mg/kg/日、雌：0、3.12、6.25、12.5、25、50 mg/kg/日	PFOS投与群：雄雄：肝臓絶対/相対重量増加、PPARα関連遺伝子（Cyp4a1, Acox1）、CAR関連遺伝子（Cyp2b1, Cyp2b2）発現の増加、肝臓重量増加（4 週のみ）、肝細胞肥大 30 ppm以上：肝臓絶対/相対重量増加（4～13週 (30 ppmの13週は絶対重量のみ有意））、 100 ppm: 体重増加抑制（pair-fed control群より低値） PFHxS投与群：雄雄：肝臓絶対/相対重量増加、PPARα関連遺伝子（Cyp4a1, Acox1）、CAR関連遺伝子（Cyp2b1, Cyp2b2）発現の増加、肝acyl-CoAオキシダーゼ活性の増加（雄のみ、雌は測定せず）、網状赤血球数減少、グロブリン・コレステロール・TG減少、肝細胞肥大、雌：鼻腔の組織変化	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・肝臓と甲状腺がPFH x S とPFOSの共通の標的臓器である。避難T4、総T4及び総T3の有意な減少がPFOSでは最低用量からみられたが、雌のPFHxS投与群では影響はみられなかった。また、PFOSおよびPFHxS 投与群の雄ではPPAR-α及びCAR関連遺伝子の発現増加がみられ、肝臓重量の増加と関連していた。	D	D
1108	実験動物（肝毒性）	Perkins, Roger G; Butenhoff, John L; Kennedy, Gerald L Jr; Palazzolo, Matthew J	13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats	2004	Drug Chem Toxicol. 2004 Nov;27(4):361-78. doi: 10.1081/dct-200039773.	Ammonium perfluorooctanoate is a perfluorinated carboxylate that is used commercially as a processing aid in the production of fluorinated polymers. Perfluorooctanoate (PFOA) has been found in human blood of the general population from exogenous sources. This report presents the results of a 13-week dietary toxicity study in male rats and was designed to identify potential target organ(s), dose response, and to explore possible relationships of PPARalpha activation to potential liver effects and hormonal changes. Rats were fed dietary levels of 0, 1, 10, 30, and 100 ppm (equivalent to 0, 0.06, 0.64, 1.94, and 6.5 mg/kg/day) for 13 weeks. A control group pair-fed adjusted to the 100 ppm level and groups allowed to recover for 8 weeks were included. Sacrifices were conducted after 4, 7, and 13 weeks of feeding and after 8 weeks of recovery. At each sacrifice, gross and histopathology was conducted on selected tissues and measurements of hepatic palmitoyl CoA oxidase (PCoAO), as well as serum estradiol, luteinizing hormone, testosterone, and PFOA were determined. There were no clinical signs or mortality. Body weight gains were reduced in the 100 ppm dose group. Liver weights (absolute and relative), PCoAO activity, and hepatocyte hypertrophy (minimal to mild) were increased in the 10 ppm dose group and above and were reversible in recovery. Under the study conditions, hormone levels appeared unchanged. PFOA serum concentrations increased in a dose-related fashion, appeared to reach steady-state by test week 5, and declined rapidly through the recovery period. Serum PFOA concentrations at the end of the treatment period were 7.1, 41, 70, and 138 microg/mL in the 1, 10, 30 and 100 ppm dose groups. The study no effect level was 1 ppm (0.06 microg/mg) with doses of 10 ppm (0.64 microg/mg) and higher producing adaptive and reversible liver changes.	PFOA	CD BR (SD) 雄ラット	PFOA（アンモニウム塩）	98.0%	経口（混餌）	13週間	0、0（100 ppm群の摂取量に合わせるよう他群とは1日遅れで調整給餌を開始した群）、1、10、30、100 ppm（0、0、0.06、0.64、1.94、6.5 mg/kg/日）	10 ppm以上：体重増加抑制、肝パルミトイルCoAオキシダーゼ活性の増加（用量相関性、回復性）、肝臓重量増加（4 週のみ）、肝細胞肥大 30 ppm以上：肝臓絶対/相対重量増加（4～13週 (30 ppmの13週は絶対重量のみ有意））、 100 ppm: 体重増加抑制（pair-fed control群より低値）	01：有	01：有	NOEL= 1 ppm (0.06 mg/kg/日)	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	NOELは肝臓影響（NOEL= 0.06 mg/kg/day; LOEL= 0.64 mg/kg/day）： 血清PFOA：用量依存的に増加し、投与5週までに定常状態に到達。回復期間に速やかに減少。 13週間後の血中PFOA濃度：1、10、30、100 ppm群でそれぞれ7.1、41、70 及び 138 mg/mL	A	A
1110	実験動物（肝毒性）	Seacat, A. M.; Thomford, P. J.; Hansen, K. J.; Olsen, G. W.; Case, M. T.; Butenhoff, J. L.	Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys	2002	Toxicol Sci. 2002 Jul;68(1):249-64. doi: 10.1093/toxsci/68.1.249.	This study was conducted to determine the earliest measurable response of primates to low-level perfluorooctanesulfonate (PFOS) exposure and to provide information to reduce uncertainty in human health risk assessment. Groups of male and female monkeys received 0, 0.03, 0.15, or 0.75 mg/kg/day potassium PFOS orally for 182 days. Recovery animals from each group, except the 0.03 mg/kg/day dose group, were monitored for one year after treatment. Significant adverse effects occurred only in the 0.75 mg/kg/day dose group and included compound-related mortality in 2 of 6 male monkeys, decreased body weights, increased liver weights, lowered serum total cholesterol, lowered triiodothyronine concentrations (without evidence of hypothyroidism), and lowered estradiol levels. Decreased serum total cholesterol occurred in the 0.75 mg/kg/day dose group at serum PFOS levels > 100 ppm. Hepatocellular hypertrophy and lipid vacuolation were present at term in the 0.75 mg/kg/day dose group. No peroxisomal (palmitoyl CoA oxidase) or cell proliferation (proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry) was detected. Complete reversal of clinical and hepatic effects and significant decreases in serum and liver PFOS occurred within 211 days posttreatment. Liver-to-serum PFOS ratios were comparable in all dose groups, with a range of 1:1 to 2:1. Serum concentrations associated with no adverse effects (0.15 mg/kg/day) were 82.6 +/- 25.2 ppm for males and 66.8 +/- 10.8 ppm for females. Comparison of serum PFOS concentrations associated with no adverse effect in this study to those reported in human blood samples (0.028 +/- 0.014 ppm) indicated an adequate margin of safety.	PFOS	雌雄カニクイザル	PFOS（カリウム塩）	86.9%	経口（カプセル）	26週間（182日間）	0、0.03、0.15、0.75 mg/kg/日	肝臓影響、甲状腺及び性ホルモン影響： 0.75 mg/kg/日：死亡（雄2/6例）、雌雄：体重増加抑制、肝臓絶対/相対重量増加、血清総コレステロール減少、TSHの上昇、総及び遊離T3低下、E2低下（雄：雌は群としての有意差はないが2/6例で低下）、肝細胞肥大/空胞化、胆汁うっ滞、脂質過蓄積・グリコーゲン増加（電顕所見）、雄：ヘモグロビン減少	01：有	01：有	NOAEL= 0.15 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・サルのNOAEL= 0.15 mg/kg/日（血清PFOS濃度： 雄: 83 ± 25 ppm、雌: 67 ± 11 ppm）≒ヒト職業ばく露濃度（2 ppm相当（肝臓影響、コレステロール減少の生じないばく露濃度）> 非職業ばく露集団の血中PFOS濃度 = 0.028 ± 0.014 ppm：NOAEL値における血中PFOS濃度のヒトとサルの値から十分な安全マージンがあると考えられる。 ・肝ペルオキシソーム増殖指標のパルミトイルCoAオキシダーゼの増加なし（0.75 mg/kg/day群雄で増加がみられたが、対照群の2倍を超えず）。 ・182日間投与後の肝、膵、精巣で細胞増殖の証拠はなし（PCNA免疫染色による細胞標識指数）。	A	A
1127	実験動物（肝毒性）	Kawashima, Y; Kobayashi, H; Miura, H; Kozuka, H	Characterization of hepatic responses of rat to administration of perfluorooctanoic and perfluorodecanoic acids at low levels	1995	Toxicology. 1995 May 23;99(3):169-78. doi: 10.1016/0300-483x(95)03027-d.	Male rats were fed a diet that contained perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorodecanoic acid (PFDA) at concentrations ranging from 0.0025-0.04% (w/w) and from 0.00125-0.01% (w/w), respectively, for 1 week. The hepatic responses of the rats to PFOA and PFDA were examined. Upon the administration of PFOA and PFDA, three peroxisome proliferator-responsive parameters, peroxisomal beta-oxidation, microsomal 1-acylglycerophosphocholine (1-acyl-GPC) acyltransferase and cytosolic long-chain acyl-CoA hydrolase, were induced in a dose-dependent manner. A multiple regression analysis of the three parameters revealed that the data from rats treated with PFOA and PFDA shared one common line, indicating a marked correlation among the inductions of the three parameters. The activities of glutathione (GSH) S-transferases towards 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) and 1,2-dichloro-4-nitrobenzene (DCNB) were depressed by PFOA and PFDA. Significant inverse correlations were found between activities of GSH S-transferases and peroxisomal beta-oxidation. The administration of PFOA and PFDA significantly increased hepatic concentration of triacylglycerol. The perfluorocarboxylic acids at relatively high doses caused accumulation of cholesterol in liver. Electron microscopic studies showed that the administration of PFOA and PFDA caused an increase in cell size and proliferations of peroxisomes, and that the treatment of rats with PFDA at dietary concentration of 0.01% caused a marked increase in small lipid droplet in hepatocytes, indicative of hepatotoxic manifestations. The present results suggest that when PFOA and PFDA are administered at low levels, there are no differences between the properties of the perfluorocarboxylic acids as peroxisome proliferators, although the administration of PFDA at the doses exceeding a certain level becomes markedly toxic to hepatocytes.	PFOA	Wistar雄ラット	PFOA	不記載	経口（混餌）	1週間	0.0025、0.005、0.01、0.02、0.04%	0.0025 %以上：ミクロソームの1-acyl-GPC acyltransferase活性上昇、GSH S-transferase活性の低下、トリアシルグリセロール増加 0.005 %以上：肝臓絶対/相対重量増加、ペルオキシソームのβ-酸化活性・肝細胞質の長鎖acyl CoA hydrolase活性上昇 0.01 %以上：コレステロール・リン脂質の増加、肝細胞内のペルオキシソーム及びミトコンドリアの大きさと数の増加（電顕所見）	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOAはペルオキシソーム増殖を顕著に生じたが、肝細胞の毒性変化は生じなかった。 ・わずか1週間の投与期間なので肝細胞への有害性影響が明確に生じなかったとも考えられるのではないか。 ・同時に投与したPFDAでは肝細胞への傷害性がみられている。	B	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出															ランク(①)	ランク(②)
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考		
1131	実験動物（PPAR）	Li, Xilin; Wang, Zemin; Klaunig, James E	The effects of perfluorooctanoate on high fat diet induced non-alcoholic fatty liver disease in mice	2019	Toxicology. 2019 Mar 15;416:1-14. doi: 10.1016/j.tox.2019.01.017. Epub 2019 Jan 31.	Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is affecting up to one-third of the general population in western countries. While the major cause of NAFLD is related to an unhealthy lifestyle, recent evidence has shown a role of chemical exposure in the induction and progression of NAFLD. Perfluorooctanoate (PFOA) is a ubiquitous environmental contaminant that exerts its hepatotoxicity mainly through the activation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα). We examined how PFOA might affect the progression of NAFLD and whether a preexisting fatty liver intensified or alleviated the effects of PFOA in the livers. As such, male C57BL/6 mice were fed with a low-fat control diet (CD) or a high fat diet (HFD) for 16 weeks to model normal or steatotic livers, respectively. Mice were then administered with PFOA (1mg/kg/d) by oral gavage for an additional 2, 8, and 16 weeks. Dietary treatment was continued throughout the whole study. We found HFD induced hepatic steatosis, lobular inflammation, and progressive fibrosis in mice. As expected, PFOA activated PPARα, constitutive androstane receptor (CAR) and pregnane X receptor (PXR), regardless of the diet. Gene expression analysis showed the interactions between HFD and PFOA on hepatic nuclear receptors were time-dependent. Hepatocytes growth as measured by DNA synthesis and cell growth genes induced by PFOA were exacerbated in the HFD group after 2 weeks, along with the enhanced activation of PPARα. In contrast, PFOA decreased the severity of hepatic steatosis. In HFD-fed mice, the hepatic triglyceride levels were reduced to 75%, 47%, and 40%, after 2, 8, and 16 weeks of PFOA treatment, respectively, compared to vehicle controls. Transcriptomic analysis showed the preexisting NAFLD enhanced PFOA related lipid oxidation pathways in mice. HFD induced hepatic fibrosis as measured by collagen staining and fibrosis gene markers were also attenuated by PFOA. Taken together, this study demonstrated that the preexisting NAFLD might impact on many biological effects induced by PFOA and thus need to be carefully considered as a factor in risk assessment.	PFOA	C57BL/6雄マウス	PFOA（アンモニウム塩）	> 98%	経口（強制）	0、2、8または16週間	前処置：低脂肪食（対照食：CD）又は高脂肪食（HFD）を16週間給餌。その後、PFOAを0（vehicle only）又は1 mg/kg/日で最長16週間投与。 群構成：CD＋vehicle、CD＋PFOA、HFD＋vehicle、HFD＋PFOAの4群構成	HFD vehicle群 vs CD vehicle 群：体重増加（2週以降）、肝臓絶対/相対重量増加（2週以降）、ALT増加（2週以降）、肝臓TGの増加（2週以降）、肝臓でのコラーゲン増加（遅行性線維症：NASHモデル：シリウスRed染色） CD＋PFOA群 vs CD＋vehicle群：体重低下（8週以降）、肝臓絶対/相対重量増加（2週以降）、ALT変化なし、肝臓TGの増加（2週のみ） HFD＋PFOA群 vs HFD＋ vehicle群：体重軽度増加（2週のみ）、肝臓絶対/相対重量増加（2週以降）、ALT変化なし、cd36, Acox1増加（2週以降）、肝臓コラーゲンの抑制（NASH軽減） HFD＋PFOA群 vs CD＋PFOA群：肝臓のSilius Red染色領域の減少（肝臓コラーゲンの抑制）、フィブリン形成遺伝子の発現抑制、PPARα・CAR・PXR関連遺伝子の増加（2週目がピークで以降減少）	00：無	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	0：なし	・マウスのNAFLDモデルの作製とPFOAばく露がそれを軽減する作用が認められた。 ・HFD（高脂肪食）がマウスに肝脂肪症、小葉の炎症、進行性線維化を生じた。PFOAは飢餓中脂肪合成に関わるPPARα、構成的アンドロスタン受容体（CAR）、プレグナンX受容体（PXR）を活性化した。遺伝子解析により、肝臓の核内受容体へのPFOAとHFDの相互作用は時間依存性が示された。DNA合成により測定した肝細胞の成長及びPFOAにより誘導された細胞成長遺伝子が2週間後にHFD群ではPPARα の活性化増強を伴い、肝病変を悪化させた。対照的にPFOAは肝臓脂肪症の程度を低下させた。HFD給餌マウスでは、肝のTGレベルはPFOAの2、8及び16週間投与で媒体対照群と比較して、それぞれ75%、47%及び40%に低下した。トランスクリプトーム解析では既存のNAFLD（非アルコール性脂肪性肝臓疾患）がマウスのPFOA関連性脂質酸化経路を亢進させることが示唆された。HFDはコラーゲン染色による肝線維化を誘導し、線維化遺伝子マーカーもPFOAにより抑制された。以上から、本研究により既存のNAFLDがPFOAにより誘導される多くの生物学的作用に影響を及ぼす可能性があり、リスク評価には一つの要因として考慮すべきであることが示された。	B	A
1134	実験動物（心血管系）	Lv, Na; Zhao, Meng; Han, Yantao; Cui, Lianhua; Zhong, Weizhen; Wang, Chunbo; Jiang, Qixiao	The roles of bone morphogenetic protein 2 in perfluorooctanoic acid induced developmental cardiotoxicity and l-carnitine mediated protection	2018	Toxicol Appl Pharmacol. 2018 Aug 1;352:68-76. doi: 10.1016/j.taap.2018.05.028. Epub 2018 May 23.	Perfluorooctanoic acid (PFOA), a wide spread environmental pollutant, was associated with developmental cardiotoxicity in chicken embryo, while the underlying molecular mechanism had not been fully elucidated. In the current study, 2 mg/kg (egg weight) PFOA and/or 100 mg/kg (egg weight) l-carnitine were exposed to embryonic day zero (ED0) chicken embryo via air cell injection, and then bone morphogenic protein 2 (BMP2) silencing lentivirus or BMP2 recombinant protein were introduced into ED2 embryo. Electrocardiography and histological methods were utilized to assess the cardiac function and morphology in hatchling chickens, respectively. Consistent with previous results, 2 mg/kg PFOA exposure at ED0 significantly elevated heart rate and thinned right ventricular wall in hatchling chickens, while l-carnitine co-treatment reverted such changes. BMP2 silencing induced very similar changes in hatchling chicken hearts as PFOA exposure, while co-exposure of recombinant BMP2 protein alleviated PFOA-induced changes. L-carnitine exposure alleviated the BMP2-silencing induced changes as well. Western blotting revealed that PFOA exposure enhanced BMP2 expression and suppressed pSMAD1 expression in ED15 chicken embryo hearts, while both changes were reverted by l-carnitine co-exposure. Furthermore, silencing of BMP2 significantly increased the expression level of PPAR alpha in ED15 chicken embryo hearts, while silencing of PPAR alpha did not have significant impact on BMP2 expression. In conclusion, BMP2/pSMAD1 signaling participates in the PFOA-induced developmental cardiotoxicity in chicken embryo, which is likely located upstream of PPAR alpha for this particular	PFOA	ニワトリ有精卵（胚日齢0日：ED0）	PFOA	不記載	気室内注入	ED0からED15（ウェスタンブロッティング）まで、又は孵化（心機能・形態検査）まで	PFOA：0、2 mg/kg卵重量 ・同時併用又は単独投与物質：L-カルニチン（ニワトリ胚の発達心毒性に対する抑制効果物質）、100 mg/kg卵重量	・以前の結果と一致して、ED0での2 mg/kg PFOAばく露は孵化したニワトリで心拍数の有意な上昇と右心室壁菲薄化が認められたが、L-カルニチンの併用ばく露はこれらの変化を逆転させた。BMP2-サイレンシングは、孵化したばかりのニワトリ心臓にPFOAばく露と極めて類似した変化を誘発した。組換えBMP2タンパクは、PFOA誘発性の変化を軽減した。L-カルニチンばく露も同様にBMP2-サイレンシング誘発性変化を軽減した。ウェスタンブロット法により、PFOAはED15のニワトリ胚心臓でBMP2発現を増強し、pSMAD1発現を抑制することが明らかになった。一方、両方の変化はL-カルニチンの同時ばく露により無効になった。 さらに、BMP2のサイレンシングにより、ED15のニワトリ胚心臓でのPPARαの発現レベルは有意に増加したが、PPARαのサイレンシングではBMP2発現に大きな影響を与えなかった。 ・結論として、ニワトリ胚におけるPFOA誘発性の発達心毒性にはBMP2/pSMAD1シグナル伝達が関与しており、この特定のエンドポイントの関与遺伝子はPPARαの上流に位置している可能性がある。BMP2シグナル伝達経路の防御はPFOA誘発性の発達心毒性に対するL-カルニチン介在性の保護作用に寄与する可能性がある。	00：無	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	0：なし	・本研究では、2 mg/kg (卵重量) の PFOA及び/又は100 mg/kg (卵重量) の L-カルニチンを胚日齢0日（ED0）のニワトリ胚の気室経由に注入し、次にBMP2サイレンシング・レンチウイルス又は組換えBMP2タンパクをED2胚に導入した。孵化したニワトリの心機能と形態をそれぞれ評価するために、心電図と組織学的方法を用いた。 ・以前の結果と一致して、ED0での2 mg/kg PFOAばく露は孵化したニワトリで心拍数の有意な上昇と右心室壁菲薄化が認められたが、L-カルニチンの併用ばく露はこれらの変化を逆転させた。BMP2-サイレンシングは、孵化したばかりのニワトリ心臓にPFOAばく露と極めて類似した変化を誘発した。組換えBMP2タンパクは、PFOA誘発性の変化を軽減した。L-カルニチンばく露も同様にBMP2-サイレンシング誘発性変化を軽減した。ウェスタンブロット法により、PFOAはED15のニワトリ胚心臓でBMP2発現を増強し、pSMAD1発現を抑制することが明らかになった。一方、両方の変化はL-カルニチンの同時ばく露により無効になった。 さらに、BMP2のサイレンシングにより、ED15のニワトリ胚心臓でのPPARαの発現レベルは有意に増加したが、PPARαのサイレンシングではBMP2発現に大きな影響を与えなかった。 ・結論として、ニワトリ胚におけるPFOA誘発性の発達心毒性にはBMP2/pSMAD1シグナル伝達が関与しており、この特定のエンドポイントの関与遺伝子はPPARαの上流に位置している可能性がある。 BMP2シグナル伝達経路の防御はPFOA誘発性の発達心毒性に対するL-カルニチン介在性の保護作用に寄与する可能性がある。	B	A
1142	実験動物（肝毒性）	Wu, Xinmou; Xie, Guojie; Xu, Xiaoxiao; Wu, Wei; Yang, Bin	Adverse bioeffect of perfluorooctanoic acid on liver metabolic function in mice	2018	Environ Sci Pollut Res Int. 2018 Feb;25(5):4787-4793. doi: 10.1007/s11356-017-0872-7. Epub 2017 Dec 2.	Perfluorooctanoic acid (PFOA), a kind of manufactured material, is widely accumulated around environmental system and into wildlife, including human beings. Toxicologically, PFOA induces hepatomegaly (liver enlargement) in the dose- and time-dependent manners. However, biological mechanism of hepatotoxicity warrants to be further investigated. In the present study, mature male mice were exposed to dosed PFOA for 21 days before conducting biochemical tests and immunoassays. As results, decreased fast blood glucose and elevated insulin contents were observed in PFOA-dosed mice. In addition, PFOA-dosed mice resulted in increased liver functional enzymes (GPT, GOT) in serum. And lipid contents (TG, lipoproteins) in serum and liver were changed abnormally. As shown in immunohistochemistry, increased insulin- and poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)-positive cells were showed in PFOA-exposed pancreatic tissues. Moreover, CD36-positive cells were increased in PFOA-exposed livers, while ApoB-labeled cells were reduced. Further, immunoblot data showed that hepatocellular fibroblast growth factor 21 (FGF21) in PFOA-exposed liver was down-regulated dose-dependently. Taken together, our preliminary findings demonstrated that PFOA-induced hepatocellular lipotoxicity may be linked to impairing lipid-regulated proteins, as well as inducing insulin expression from pancreatic tissue.	PFOA	Kunming雄マウス	PFOA	98%	経口	21日間	0、1、5 mg/kg/日	1 mg/kg/日以上：絶食時血中グルコースの低下・絶食時インスリンレベルの上昇傾向（用量相関性）、血清HI-LDLの減少・L-LDLの増加傾向（用量相関性）、肝細胞におけるFGF（線維芽細胞成長因子）21のタンパク量減少（用量相関性） 5 mg/kg/日：肝臓重量増加、肝肥大、血清GPT（ALT）、GOT（AST）活性の上昇、血清TGの減少、肝臓TG含量増加 ・免疫組織化学的検査： PFOA投与群：膵臓組織：インスリン陽性細胞の増加、PARP（ポリ（ADPリボース）ポリメラーゼ）陽性細胞の増加； 肝臓組織：CD36 陽性脂肪の増加、ApoB陽性細胞の減少	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・PFOA誘発性の肝細胞脂質毒性は脂質卵胞タンパクの障害と同時に膵臓組織からのインスリン発現タンパクの誘導に関連して起こる可能性を示唆する予備的な知見が得られた。	B	A
1150	実験動物（肝毒性）	Griffith, F D; Long, J E	Animal toxicity studies with ammonium perfluorooctanoate	1980	Am Ind Hyg Assoc J. 1980 Aug;41(8):576-83. doi: 10.1080/15298668091425301.	These studies were conducted to evaluate the potential toxicity of ammonium perfluorooctanoate, a commercial surfactant. They include acute and subchronic feeding studies with rabbits, mice, rats and monkeys as well as in vitro mutagenicity assays with Salmonella typhimurium and Saccharomyces cerevisiae. The compound was non-irritating to the skin and moderately irritating to the eyes of rabbits. The rat oral LD50 was 540 mg/kg; no deaths resulted from a one hour rat inhalation exposure at a nominal concentration of 18.6 mg/L. All in vitro assays were negative. The liver was the target organ in rodents in both the 28 day and 90 day feeding studies with males showing a greater response than females. Serum and liver concentrations of organic fluorine were greater in male than in female rats. In a 90 day oral study in rhesus monkeys the gastrointestinal tract and the reticuloendothelial system were the sites of toxic effects. The gastrointestinal effects were attributed to the potent surface activity of the compound. Histopathological effects wer noted in the spleen, lymph nodes and bone marrow. Unlike the rats, sex related differences were not evident in the monkeys. Toxicological evaluations of ammonium perfluorooctanoate are continuing.	PFOA	ChR-CD 雄ラット、ChR-CD 雄マウス、雄猿アカゲザル	PFOA（アンモニウム塩）	不記載	ラット、マウス：経口（混餌）、サル：経口（強制）	28日間（ラット、マウス）、90日間（ラット、サル）	ラット28日間：0、30、100、300、1,000、3,000、10,000、30,000 ppm マウス28日間：0、30、100、300 ppm ラット90日間：0、30、100、300、1,000 ppm	1、ラット28日間混餌投与： 30 ppm以上：雄：肝臓絶対/相対重量増加又は増加傾向（3,000 ppmの絶対重量を除く）、肝細胞の変性及び/又は壊死、限局性脾萎縮 30-300 ppm：美状ないし多巣性の肝細胞脂肪胞質肥大（小葉中心性/中間帯、好酸性細胞変性及び/又は肝細胞の/漫性壊死を伴う） 1,000 ppm以上：雄：体重増加抑制、雌：肝臓絶対/相対重量増加又は増加傾向、多巣性又はび漫性肝細胞肥大（汎葉性、好酸性細胞変性及び/又は肝細胞の/漫性壊死を伴う） 3,000 ppm：雌：体重増加抑制 10,000 ppm以上：雌雄全例死亡 2、マウス28日間混餌投与： 30 ppm以上：雌雄：肝臓絶対/相対重量増加又は増加傾向、雌：体重増加抑制 100 ppm以上：雄：体重増加抑制 300 ppm：雄4/5例、雌5/5例死亡 3、ラット90日間混餌投与： 30 ppm以上：雄：肝臓絶対/相対重量増加又は増加傾向、 100 ppm以上：雄：腎臓相対重量増加 1,000 ppm：雌：肝臓絶対/相対重量増加、肝臓の病理組織変化（28日間と同様） 4、サル90日間： 10 mg/kg/日：雄1例：食欲不振、顔と歯肉の蒼白化、黒色便 30 mg/kg/日：雄2例、雌1例死亡、APTTの増加 30 mg/kg/日以上：雌雄全例：食欲不振、嘔吐、黒色便、顔面及び歯肉の蒼白化、顔と眼の腫脹、低活動性、衰弱、副腎の散在性脂質枯渇、骨髄の細胞密度低下、脾臓・リンパ節のリンパ濾胞の萎縮 100 mg/kg/日：全例死亡	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	その他の試験結果： 1、急性経口毒性（ラット）： ・LD50（95% CI）： 雄： 680 (399-1,157) mg/kg 雌： 430 (295-626) mg/ kg 雌雄計: 540 (389-749) mg/ kg 2、皮膚刺激性試験（ウサギ）： ・非刺激性（皮膚刺激性スコア：0） 3、眼刺激性試験（ウサギ）： ・中程度の刺激性（虹彩・結膜影響：平均スコア(score/フルスコア)：14.0/110） 4、In vitro変異原性試験： ・Salmonella typhimurium TA-98、TA-100、TA-1535、TA-1537及び A-1538及びSaccharomyces cerevisiae D4：すべて陰性（S9＋）	A	A
1151	実験動物（腎毒性）	Hanhijärvi, H; Ylinen, M; Kojo, A; Kosma, V M	Elimination and toxicity of perfluorooctanoic acid during subchronic administration in the Wistar rat	1987	Pharmacol Toxicol. 1987 Jul;61(1):66-8. doi: 10.1111/j.1600-0773.1987.tb01775.x.	Perfluorinated fatty acids have been used commercially as corrosion inhibitors, wetting agents, fire extinguishers and surface active agents. In an earlier study the male rats were more susceptible to the toxic effects of perfluorooctanoic acid (PFO) than females. PFO-concentrations in the plasma suggested that there was a sex related difference in the urinary elimination rate. Active tubular secretion was observed only in the female kidney. The aim of the present study was to compare the urinary elimination of PFO between the two sexes during subchronic administration to the Wistar rat. PFO was administered by gavage to 48 newly-weaned animals at 0 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg and 30 mg/kg for 28 consecutive days. The urine was collected on the 7th and 28th day of the study. At the end of the study, blood was collected by cardiac puncture. At necropsy, tissue specimens for histopathologic examination were collected from the controls and from the group receiving 30 mg/kg of PFO daily. Unlike the female rats, on the 7th day of the study all three groups of male rats excreted significant less PFO than their daily dose of PFO, which suggested that the males had not reached a steady state by seven days. On the 28th day, the males excreted an amount of PFO equal to their daily dose. The PFO concentrations in the plasma of the male animals suggested that the binding sites of PFO may become saturated at the chronic daily dose level of 30 mg/kg.(ABSTRACT TRUNCATED AT 250 WORDS)	PFOA	Wistar雄ラット	PFOA	不記載	経口（強制）	28日間	0、3、10、30 mg/kg/日	①7日間投与後の1日間尿中PFOA排泄量 [mg/24 hr/kg]： 雌：3 mg/kg [3.12 ± 0.30]、10 mg/kg [9.91 ± 1.05]、30 mg/kg [29.0 ± 1.05] 雄：3 mg/kg [1.50 ± 0.57]、10 mg/kg [9.03 ± 0.81]、30 mg/kg [23.5 ± 4.42] ・いずれの用量でも1日排泄量は雌の方が雄よりも多い。 ・雌の1日排泄量は投与量に近い。雄は投与量より排泄量が少なく（特に最低用量）、腎からの尿中排泄は定常状態に達していないと示唆される。 ②28日間投与後の1日間尿中PFOA排泄量 [mg/24 hr/kg]： 雌：3 mg/kg [4.60 ± 0.71]、10 mg/kg [9.23 ± 1.42]、30 mg/kg [34.4 ± 9.53] 雄：3 mg/kg [2.91 ± 0.60]、10 mg/kg [8.51 ± 1.25]、30 mg/kg [26.10 ± 17.21] ・28日間投与後には雄も1日排泄量は投与量に近くなり（10 mg/kg群は低値）、定常状態に達したものとみられる。 ③血漿中PFOA濃度 [μg/mL]： 雌：3 mg/kg [2.43 ± 5.96]、10 mg/kg [11.3 ± 8.59]、30 mg/kg [9.06 ± 8.80] 雄：3 mg/kg [48.6 ± 26.5]、10 mg/kg [83.1 ± 24.7]、30 mg/kg [53.4 ± 11.2] ・いずれの投与量でも血漿中PFOA濃度が雄より高い。 ・雄の最高用量では血漿中PFOAが既に飽和していることが示唆される。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・雄ラットは血漿中PFOA濃度が雌よりも高いにも関わらず、28日後の剖検時に病理組織学的な雌雄差がみられなかったのは不思議である（著者ら）。 ・一般的には雄の方が雌よりも毒性は強くみられるはずではないか。	B	A
1160	実験動物（PPAR）	Asakawa, Akihiro; Toyoshima, Megumi; Harada, Kouji H; Fujimiya, Mineko; Inoue, Kayoko; Koizumi, Akio	The ubiquitous environmental pollutant perfluorooctanoicacid inhibits feeding behavior via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha	2008	Int J Mol Med. 2008 Apr;21(4):439-45.	Perfluorinated compounds (PFCs) have been employed as surface treatment agents in a variety of products. Perfluorooctanoic acid (PFOA), a PFC that is found globally in the environment and in human tissues, has been increasing significantly in serum levels over the past 50 years. Here, we demonstrated that PFOA inhibits feeding behavior as potently as the endogenous peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-alpha ligand, oleoylethanolamide (OEA), via the activation of PPAR-alpha, the vagal nerve and hypothalamic neuropeptides. Peripherally administered PFOA decreased food intake as potently as OEA. PFOA decreased gastric emptying and increased the expression level of the gene encoding urocortin 1 in the hypothalamus and the immunoreaction for urocortin 1 in the paraventricular nucleus. Vagotomy attenuated the inhibitory effects of PFOA on feeding. The inhibition of food intake and body-weight gain by PFOA was completely mitigated in PPAR-alpha-/-mice. Our studies demonstrated that the ubiquitous environmental pollutant PFOA works as an imitator of OEA mimicking its action in the feeding regulatory system, providing a new mode of action as represented by environmental 'anorexigens'.	PFOA	雄ddYマウス、雄PPAR-α-/-（129S4/SvJae-Pparatm1Gonz）マウス、野生型129S1/SvImJマウス	PFOA（アンモニウム塩）	≥ 98%	腹腔内（単回）、経口（反復投与）	単回投与、反復投与（経口、6日間）	単回投与：0、10、30、100 μmol/kg (ip) 反復投与：0、50 μmol/kg/日 (po)	・摂餌量：投与後20分～4時間の摂餌量減少（用量依存的、時間依存的） ・PFOAの摂餌量減少作用はPPARα アゴニスト（oleoylethanolamide：OEA）と同程度 ・胃排出速度（gastric emptying）：投与2時間後の胃排出量の用量依存的減少（PFOAは胃からの排出を遅らせる） ・迷走神経刺激により、PFOAの摂餌抑制効果は軽減した。 ・野生型マウスでは6日間の投与期間で体重は減少したが、PPARα-/-マウスではPFOAによる摂餌量及び体重増加の抑制効果は完全に軽減した。 ・PFOAはOEAと同様の摂餌抑制作用を示し、環境中の「食欲抑制剤」によって表される新たな作用機序を示す。	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	01：該当	1：3群以上あり	薬理作用、腹腔内投与実験、経口投与試験は1用量（50 μmol/kg/day）のみ。	B	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																		
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク(①)	ランク(②)
1163	実験動物（免疫毒性）	Singh TS, Lee S, Kim HH, Choi JK, Kim SH.	Perfluorooctanoic acid induces mast cell-mediated allergic inflammation by the release of histamine and inflammatory mediators	2012	Toxicol Lett.;210(1):64-70.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) has unique physical and chemical characteristics, water and oil repellency, thermal stability, and surfactant properties. PFOA has been regularly found in the blood of animals and humans worldwide, and has become an increasing concern because of its adverse effects in immune system. However, the role of PFOA in the allergic inflammation is not well-known. To further extend the immunotoxicity of PFOA, we examined the role of PFOA on the mast cell-mediated allergic inflammation and studied the possible mechanism of action. PFOA dose- and time-dependently increased histamine release from mast cells and serum histamine by the induction of intracellular calcium. PFOA exacerbated the IgE-dependent local allergic reaction in the mouse allergy model. PFOA induced gene expression of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF)-α, interleukin (IL)-1β, IL-6, and IL-8 in mast cells. The inducing effect of PFOA on the pro-inflammatory cytokines was nuclear factor-κB, p38 mitogen-activated protein kinase, and caspase-1 dependent. Furthermore, the activation of cyclooxygenase-2 by PFOA suggests the induction of allergic inflammatory mediators by the PFOA. Our findings provide evidence that PFOA, the known immunotoxic agent, induces mast cell-derived allergic inflammatory reactions by histamine release and expression of pro-inflammatory cytokines.	PFOA	ICR雄マウス、BALB/c雌マウス	PFOA	不記載	・血中ヒスタミン遊離試験：腹腔内 ・受動的皮膚アナフィラキシー反応（PCA）試験：経皮（耳介塗布）	ヒスタミン遊離：単回 PCA：4日間	ヒスタミン遊離：0、1、5 mg/kg PCA：0、10、50 mg/kg	・PFOAはin vitro（HMC-1細胞）及びin vivo（マウスの血清ヒスタミンレベル）でマスト（肥満）細胞からのヒスタミン遊離を促進する。 ・PFOAはマウスのアレルギーモデル（耳介PCA反応）において、IgE依存性の局所アレルギー反応を増悪した。 ・PFOAはHMC-1細胞において細胞内Ca濃度を増加させた。 ・PFOAはHMC-1 細胞において前炎症性サイトカイン（TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8）の遺伝子発現を濃度依存的に増加した。 ・PFOAの前炎症性サイトカイン誘導作用はNFκB、p38 MAPK、及びカスパーゼ1依存性であった。また、PFOAによるCOX-2の活性化はPFOAがアレルギー性炎症メディエーターを誘導する可能性が示唆される。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・免疫毒性物質とされるPFOAはマスト細胞においてヒスタミン遊離及び前炎症性サイトカインの発現によってアレルギー性の炎症性反応を誘導することが示された。	B	A
1164	実験動物（生殖発生毒性）	Abbott, B. D.; Wolf, C. J.; Schmid, J. E.; Das, K. P.; Zehr, R. D.; Helfant, L.; Nakayama, S.; Lindstrom, A. B.; Strynar, M. J.; Lau, C.	Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha	2007	Toxicol Sci 98: 571-581.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) is a member of a family of perfluorinated chemicals that have a variety of applications. PFOA persists in the environment and is found in wildlife and humans. In mice, PFOA is developmentally toxic producing mortality, delayed eye opening, growth deficits, and altered pubertal maturation. PFOA activates peroxisome proliferators-activated receptor-alpha (PPARalpha), a pathway critical to the mode of induction of liver tumors in rodents. The present study uses 129S1/SvImJ wild-type (WT) and PPARalpha knockout (KO) mice to determine if PPARalpha mediates PFOA-induced developmental toxicity. Pregnant mice were dosed orally from gestation days 44578 with water or 0.1, 0.3, 0.6, 1, 3, 5, 10, or 20 mg PFOA/kg. PFOA did not affect maternal weight, embryonic implantation, number, or weight of pups at birth. At 5 mg/kg, the incidence of full litter resorptions increased in both WT and KO mice. In WT, but not KO, neonatal survival was reduced (0.6 mg/kg) and eye opening was delayed (1 mg/kg). There was a trend across dose for reduced pup weight (WT and KO) on several postnatal days (PND), but only WT exposed to 1 mg/kg were significantly different from control (PND7-10 and 22). Maternal factors (e.g., background genetics) did not contribute to differences in postnatal mortality, as PFOA induced postnatal mortality in heterozygous pups born to WT or KO dams. In conclusion, early pregnancy loss was independent of PPARalpha expression. Delayed eye opening and deficits in postnatal weight gain appeared to depend on PPARalpha expression, although other mechanisms may contribute. PPARalpha was required for PFOA-induced postnatal lethality and expression of one copy of the gene was sufficient to mediate this effect.	PFOA	雄雄129S1/SvImJ WTマウス 雄雄PPARα KOマウス	PFOA（アンモニウム塩）	98%以上	経口	GD1-17	0.1, 0.3, 0.6, 1, 3, 5, 10, 20 mg/kg/日	WTマウス 母動物： 0.6 mg/kg/日以上: 胚吸収率の増加 1 mg/kg/日以上: 肝相対重量増加 5 mg/kg/日以上: 全胚吸収動物の増加 新生児： 0.1 mg/kg/日以上: 肝相対重量増加、新生児の生後死亡率の増加 0.6 mg/kg/日以上: 生後死亡率の増加 1 mg/kg/日以上: 開眼の遅延 PPARα KOマウス 母動物： 3 mg/kg/日以上: 肝相対重量増加 5 mg/kg/日以上: 全胚吸収動物の増加 新生児： 3 mg/kg/日まで異常なし	00：無	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	PFOAによる発生毒性へのPPARαの関連を調べた試験	A	A
1170	実験動物（生殖発生毒性）	Butenhoff, J. L.; Ehresman, D. J.; Chang, S. C.; Parker, G. A.; Stump, D. G.	Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: developmental neurotoxicity	2009	Reprod Toxicol. 2009 Jun;27(3-4):319-330. doi: 10.1016/j.reprotox.2008.12.010. Epub 2008 Dec 31.	Perfluorooctanesulfonate (PFOS), a persistent and bioaccumulative compound, is widely distributed in humans and wildlife. Exposure of the human fetus and neonate to PFOS can occur in utero and via the mother's milk, respectively. Developmental studies have been conducted with PFOS in the past, including some developmental neurotoxicity endpoints. The objective of this study was to evaluate the functional and morphological changes to the nervous system in rats having gestational and lactational exposures to PFOS per current test guidelines (EPA OPPTS 870.63 and OECD 426). Female SD rats (25/dosage group) were given daily oral doses of either 0.0, 0.1, 0.3, or 1.0mg/kg-d potassium PFOS (K(+)PFOS) from gestation day (GD) 0 through postnatal day (PND) 20 Offspring were observed through PND 72 for growth, maturation, motor activity, learning and memory, acoustic startle reflex, various behavioral manifestations, and brain weight. Specimens were taken from dams, fetuses, and pups for serum and tissue PFOS concentration, thyroid status endpoints, and liver mRNA transcript analysis, and those results are reported in a companion article. No significant effect was noted on maternal health or reproductive outcomes from dosing of maternal rats with K(+)PFOS throughout gestation. Maternal body weights were statistically significantly lower in the 1.0mg/kg-d dosage group from PND 4 through the end of lactation. Offspring from K(+)PFOS-treated maternal groups did not differ significantly from controls with respect to birth weight, growth, age and weight at attainment of sexual maturation, learning and memory, acoustic startle, various behavioral endpoints, and brain weight. Male offspring from the 1.0mg/kg-d maternal treatment group displayed increased motor activity and reduced habituation on PND 17 but not on PND 13, 21, and 61 The maternal no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) was 0.3mg/kg-d based on decreased body weights observed in lactation. The maternal dose associated with the NOAEL for male offspring was 0.3mg/kg-d based on increased motor activity and reduced habituation in the 1.0mg/kg-d maternal dose-group male offspring on PND 17 The maternal dose associated with the NOAEL for female offspring was >1.0mg/kg-d. Mean serum concentrations of PFOS reported in a companion article for the 0.3mg/kg-d group maternal rats are several hundred times higher than those reported for females in the United States general population.	PFOS	SD雄（妊娠）ラット	PFOS（カリウム塩）	86.9%	経口（強制）	妊娠0日（GD0）－生後20日（PND20）	0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/日	母動物： 1.0 mg/kg/日: PND21の体重低値、摂餌量（GD0-GD20）の減少 児動物： 1.0 mg/kg/日：自発運動増加（雄、PND17）[雄8匹が0－15分間隔よりも46－60分間隔の方でより高い運動活性がみられ、試験環境への慣れが起きないことから、検体投与の影響と判断] [0.3 mg/kg/日の雄児動物（PND17）及び1.0 mg/kg/日の雌児動物（PND21）にも自発運動の増加がみられたが、試験環境に対する慣れ（環境順応性）は対照群と差のないことから検体投与の影響ではないと判断された]	01：有	01：有	NOAEL（母動物）＝ 0.3 mg/kg/日 NOAEL（児動物、神経毒性）＝ 0.3 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・GD21における0.3及び1.0 mg/kg/日投与群の母動物の血清中PFOS濃度は約6,200及び27,600 ng/mLであった（別報）。 ・米国の12歳以上の女性の血清中PFOS濃度（2003-2004年測定）は、幾何平均及び95パーセンタイル値で各々18.4及び45.7 ng/mLであった。 ・本試験結果のNOAEL及びLOAELとの比較では、安全マージンは幾何平均値に対して132及び146で、95パーセンタイル値に対して135及び582であった。 ・PND17の雄児動物の運動活性増加が有害影響とされたが、その前後の検査（PND13、21）で同様の反応がみられないこと、他の神経行動学的検査項目全て陰性であることから、微妙である。	B	A
1179	実験動物（生殖発生毒性）	Grasty, R. C.; Bjork, J. A.; Wallace, K. B.; Lau, C. S.; Rogers, J. M.	Effects of prenatal perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure on lung maturation in the perinatal rat	2003	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003 Dec;68(6):465-71. doi: 10.1002/bdrb.10046.	BACKGROUND: Perfluorooctane sulfonate (PFOS), found widely in wildlife and humans, is environmentally and metabolically stable. Environmental PFOS may be from its use as a surfactant, hydrolysis of perfluorooctanesulfonyl fluoride, and degradation of N - alkyl - perfluorooctanesulfonamide compounds formerly used in numerous applications. Prenatal exposure to PFOS in rodents causes neonatal mortality; treatment on gestation days (GD) 19-20 is sufficient to induce neonatal death in rats. Affected pups are born alive but present with labored breathing. Their lungs are pale and often do not expand fully on perfusion. METHODS: Pregnant Sprague-Dawley rats received 0, 25, or 50 mg/kg/day PFOS/K+ orally on GD 19 - 20. Lungs from GD 21 fetuses and neonates were prepared for histology and morphometry. Rescue experiments included co - administration of dexamethasone or retinyl palmitate with PFOS. Pulmonary surfactant was investigated with mass spectrometry in GD 21 amniotic fluid and neonatal lungs. Microarray analysis was carried out on PND 0 lungs. RESULTS: Histologically, alveolar walls were thicker in lungs of PFOS - exposed newborns compared to controls. The ratio of solid tissue:small airway was increased, suggesting immaturity. Rescue studies were ineffective. Phospholipid concentrations and molecular speciation were unaffected by PFOS. No changes in markers of alveolar differentiation were detected by microarray analysis. CONCLUSIONS: Morphometric changes in lungs of PFOS exposed neonates were suggestive of immaturity, but the failure of rescue agents and normal pulmonary surfactant profile indicate that the labored respiration and mortality observed in PFOS - treated neonates was not due to lung immaturity.	PFOS	SD雄（妊娠）ラット	PFOS（カリウム塩）	91%	経口（強制）	GD19-20	0、25、50 mg/kg/日	母動物： 25 & 50 mg/kg/日：体重増加抑制、同腹児数減少 児動物： 25 mg/kg/日以上：肺胞壁の厚さに影響のある動物比率の増加傾向（用量相関性）、肺に占める固体状組織の比率の増加、小気道の相対量の増加、肺の固形組織：小気道比率の増加（肺の発達未熟を示唆） ・デキサメサゾン又はパルミチン酸レチノールによる救命治療は無効であった。 ・肺の界面活性成分のプロフィルが正常であったことから、新生児の努力呼吸はPFOSばく露による肺の未成熟に起因するものではないと考えられた。	00：無	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・ラットにおける出生前PFOS投与による新生児死亡を観察するにはGD19－20の投与で十分可能であった。 ・投与による影響を受けた出生児は生時には生きていたが、努力呼吸の状態であった。これらの動物の肺は著白で、漸流しても肺は拡張しないことがよくみられた。 ・以上の観察から、著者らは母親から胎児に移行したPFOSが直接的に胎児に肺毒性を生じる可能性があると考え、本実験を行ったものと推察される。	A	A
1180	実験動物（生殖発生毒性）	Grasty, R. C.; Wolf, D. C.; Grey, B. E.; Lau, C. S.; Rogers, J. M.	Prenatal window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate-induced neonatal mortality in the Sprague-Dawley rat	2003	Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2003 Dec;68(6):465-71. doi: 10.1002/bdrb.10046.	The critical period for increased neonatal mortality induced by perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure was evaluated in the rat. Timed-pregnant Sprague-Dawley rats were treated by oral gavage with 25 mg/kg/d PFOS/K(+) on four consecutive days (gestation days (GD) 2-5, 6-9, 10-13, 14-17, or 17-20) or with 0, 25, or 50 mg/kg/d PFOS/K(+) on GD 19-20. Controls received vehicle (10 ml/kg 0.005 Tween-20) on these days. Maternal weight gain was reduced in treated animals during dosing, as were food and water consumption. Following a 4-day treatment, litter size at birth was unaffected while pup weight was similarly reduced in the three earliest PFOS groups. All PFOS groups experienced decreases in survival while controls remained near 100%. Neonatal survival decreased in groups dosed later during gestation, approaching 1 with dosing on GD 17-20. Most deaths occurred before postnatal day (PND) 4, with the majority in the first 24 hours. Maternal serum PFOS levels on GD 21 were higher in groups exhibiting higher mortality. Following a 2-day treatment, PFOS groups experienced significant pup mortality by PND 1 Neonatal mortality continued through PND 5, when survival was 98, 66, and 0.03 for the 0, 25, and 50 mg/kg groups, respectively. Pup weight was reduced in treated groups with surviving litters. Gross dissection and histological examination of lungs revealed differences in maturation between control and treated animals on PND 0 We conclude that exposure to PFOS late in gestation is sufficient to induce 1 pup mortality and that inhibition of lung maturation may be involved.	PFOS	SD雄（妊娠）ラット	PFOS（カリウム塩）	不記載	経口（強制）	4日投与レジメン：GD2-5、GD6-9、GD10-13、GD14-17、又はGD17－20 2日投与レジメン：GD19-20	4日投与レジメン：0、25 mg/kg/日 2日投与レジメン：0、25、50 mg/kg/日	①4日投与レジメン： ・母動物の体重：GD2－5及びGD6－9の投与では体重減少が認められた。以降の投与では日数の増加に伴い体重は増加を示したが、対照群と比べて体重増加量の減少（体重増加抑制）が認められた。 ・児動物の生存率：児動物の死亡は生後24時間以内（PND1）が最も多かった。GD14-17で死亡率が約80%、GD17-20ではほぼ100％であった。その他の投与レジメンでは約40－50%の新生児死亡率であった。 ・児動物の体重、同腹児数：生時（PND0）の同腹児数はいずれのレジメンでも差はなかったが、早期投与の3群では生時体重の低下が認められた。 ②2日投与レジメン： ・母動物の体重：投与群では体重低下が認められ、25 mg/kg群で体重増加抑制、50 mg/kg群では体重減少が認められた。 ・児動物の生存率：PND0、PND1及びPND5の生存率は25 mg/kg群では94、82及び66%と低下推移した。50 mg/kg群では、同様に29、3.5及び3%と顕著に低下した。 ・児動物の体重、同腹児数：PND 0では両投与群とも体重及び同腹児数は対照群より有意に減少した。25 mg/kgではPND1からPND5にかけて体重は増加したが、対照群に比べると低値であった。 ・新生児の肺：対照群の肺は漸流により直ちに拡張したが、投与群の肺は完全に拡張することは少なかった。PFOSは妊娠後期の肺の成長を阻害すると推定された。肺は組織学的には対照群と差はみられなかった。ただし、対照群の肺は生後すぐに肺胞上皮細胞壁の厚さが薄くなるのに対し、投与群ではこの反応が起きず、出生前の肺の状態に近いのではないかと推測された。	00：無	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・No. 1179の先行研究 ・PFOS誘発性新生児死亡のcritical windowは妊娠後期のGD19-20 で、ほぼ100％の死亡率が十分達成される。 ・この期間にPFOSばく露によって肺の正常な組織の障害が何らかの病態生理学的機構によりもたらされる。 ・新生児の肺へのこの影響が新生児死亡を生じるのに十分な機能的な欠陥を誘発するかどうか、さらに追加研究が必要である。	A	A
1188	実験動物（生殖発生毒性）	Lau, Christopher; Thibodeaux, Julie R; Hanson, Roger G; Narotsky, Michael G; Rogers, John M; Lindstrom, Andrew B; Strynar, Mark J	Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse	2006	Toxicol Sci. 2006 Apr;90(2):510-8. doi: 10.1093/toxsci/kfj105. Epub 2006 Jan 16.	Perfluorooctanoic acid (PFOA), a member of the perfluoroalkyl acids that have wide commercial applications, has recently been detected in humans and wildlife. The current study characterizes the developmental toxicity of PFOA in the mouse. Timed-pregnant CD-1 mice were given 1, 3, 5, 10, 20, or 40 mg/kg PFOA by oral gavage daily from gestational day (GD) 1 to 17; controls received an equivalent volume (10 ml/kg) of water. PFOA treatment produced dose-dependent full-litter resorptions; all dams in the 40-mg/kg group resorbed their litters. Weight gain in dams that carried pregnancy to term was significantly lower in the 20-mg/kg group. At GD 18, some dams were sacrificed for maternal and fetal examinations (group A), and the rest were treated once more with PFOA and allowed to give birth (group B). Postnatal survival, growth, and development of the offspring were monitored. PFOA induced enlarged liver in group A dams at all dosages, but did not alter the number of implantations. The percent of live fetuses was lower only in the 20-mg/kg group (74 vs. 94% in controls), and fetal weight was also significantly lower in this group. However, no significant increase in malformations was noted in any treatment group. The incidence of live birth in group B mice was significantly lowered by PFOA: ca. 70% for the 10- and 20-mg/kg groups compared to 96% for controls. Postnatal survival was severely compromised at 10 or 20 mg/kg, and moderately so at 5 mg/kg. Dose-dependent growth deficits were detected in all PFOA-treated litters except the 1-mg/kg group. Significant delays in eye-opening (up to 2-3 days) were noted at 5 mg/kg and higher dosages. Accelerated sexual maturation was observed in male offspring, but not in females. These data indicate maternal and developmental toxicity of PFOA in the mouse, leading to early pregnancy loss, compromised postnatal survival, delays in general growth and development, and sex-specific alterations in pubertal maturation.	PFOA	CD-1雌（妊娠）マウス	PFOA（アンモニウム塩）	> 98%	経口（強制）	グループA：GD1-17 投与、GD18にと殺（偽帝形性評価） グループB：GD1-18 投与、自然分娩	0、1、3、5、10、20、40 mg/kg/日	母動物： 1 mg/kg以上：肝臓絶対重量増加（10 mg/kgが最大、より高用量では減少傾向） 5 mg/kg以上：全児吸収建比率の増加（5－40 mg/kgで25.9－100%） 10, 20 mg/kg：分娩までの時間の遅延 20 mg/kg：体重増加抑制、腹当たりの生存胎児数減少、腹当たりの出生前死亡率の増加 40 mg/kg：体重減少、全例全胎児吸収建 胎児： 1, 3, 20 mg/kg：頭蓋骨骨化遅延、泉門拡張、後肢/前肢指骨骨化減少 5 mg/kg以上：尾の異常（捻じれた尾、曲尾） 5, 20 mg/kg：四肢の異常（こぶ状、曲がり） 10 & 20 mg/kg：後頭骨の骨化遅延、小心症 20 mg/kg：胎児体重の減少、舌骨未骨化 新生児： 1 mg/kg以上：包皮分離の早期化 5 mg/kg以上：開眼遅延 20 mg/kg：膣開口遅延、初回性周期の遅延	01：有	01：有	試験全体の最小影響に関するBMDS、BMDL5： BMDS（母体の肝臓重量増加）= 0.20 mg/kg/日、BMDL5（母体の肝臓重量増加）= 0.17 mg/kg/日 発生毒性の最小影響に関するBMDS、BMDL5： BMDS（後肢指骨の骨化減少）= 0.958 mg/kg/日、BMDL5（後肢指骨の骨化減少）= 0.616 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・生殖影響：胚・胎児吸収の増加、分娩遅延 ・奇形影響：尾・四肢の異常（曲尾、こぶ状四肢）、小心症 ・骨化遅延：頭蓋骨、後頭骨、胸骨分節、中手骨、指骨、尾椎骨等の骨化遅延 ・主後の発達影響：膣開口遅延、包皮分離早期化、性周期の開始遅延、開眼遅延：性成熟に関しては性差あり（雄の方が雌より感受性が高い）	A	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																		
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無	PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク(①)	ランク(②)
1189	実験動物（生殖発生毒性）	Lau, C.; Thibodeaux, J. R.; Hanson, R. G.; Rogers, J. M.; Grey, B. E.; Stanton, M. E.; Butenhoff, J. L.; Stevenson, L. A.	Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse	2003	Toxicol Sci 74: 382-392.	The postnatal effects of in utero exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS, C8F17SO3-) were evaluated in the rat and mouse. Pregnant Sprague-Dawley rats were given 1, 2, 3, 5, or 10 mg/kg PFOS daily by gavage from gestation day (GD) 2 to GD 21; pregnant CD-1 mice were treated with 1, 5, 10, 15, and 20 mg/kg PFOS from GD 1 to GD 18 Controls received 0.005 Tween-20 vehicle (1 ml/kg for rats and 10 ml/kg for mice). At parturition, newborns were observed for clinical signs and survival. All animals were born alive and initially appeared to be active. In the highest dosage groups (10 mg/kg for rat and 20 mg/kg for mouse), the neonates became pale, inactive, and moribund within 30-60 min, and all died soon afterward. In the 5 mg/kg (rat) and 15 mg/kg (mouse) dosage groups, the neonates also became moribund but survived for a longer period of time (8-12 h). Over 0.95 of these animals died within 24 h. Approximately 0.5 of offspring died at 3 mg/kg for rat and 10 mg/kg for mouse. Cross-fostering the PFOS-exposed rat neonates (5 mg/kg) to control nursing dams failed to improve survival. Serum concentrations of PFOS in newborn rats mirrored the maternal administered dosage and were similar to those in the maternal circulation at GD 21; PFOS levels in the surviving neonates declined in the ensuing days. Small but significant and persistent growth lags were detected in surviving rat and mouse pups exposed to PFOS prenatally, and slight delays in eye opening were noted. Significant increases in liver weight were observed in the PFOS-exposed mouse pups. Serum thyroxine levels were suppressed in the PFOS-treated rat pups, although triiodothyronine and thyroid-stimulating hormone [TSH] levels were not altered. Choline acetyltransferase activity (an enzyme that is sensitive to thyroid status) in the prefrontal cortex of rat pups exposed to PFOS prenatally was slightly reduced, but activity in the hippocampus was not affected. Development of learning, determined by T-maze delayed alternation in weanling rats, was not affected by PFOS exposure. These results indicate that in utero exposure to PFOS severely compromised postnatal survival of neonatal rats and mice, and caused delays in growth and development that were accompanied by hypothyroxinemia in the surviving rat pups.	PFOS	SD雌ラット、CD-1雌マウス	PFOS（カリウム塩）	91%	経口	ラット：GD2-GD21、マウス：GD1-GD17	ラット：0、1、2、3、5、10 mg/kg/日、マウス：0、1、5、10、15、20 mg/kg/日	ラット：出生児の生後生存率（生後8日）、体重、肝臓相対重量、マウス：出生児の生後生存率（生後6日）、肝臓相対重量 血清甲状腺関連ホルモン、コリンアセチルトランスフェラーゼ（ChAT）活性	01：有	01：有	ラット：BMD5及びBMDL5（出生児生存率：生後(PD)8日）＝1.07及び0.58 mg/kg/日、マウス：BMD5及びBMDL5（出生児生存率：生後(PD)6日）＝ 7.02及び3.88 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	ラットの方が児動物毒性の感受性が高い（出生児の生後生存率、体重、肝臓相対重量）	A	A
1202	実験動物（生殖発生毒性）	Luebker, D. J.; Case, M. T.; York, R. G.; Moore, J. A.; Hansen, K. J.; Butenhoff, J. L.	Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats	2005	Toxicology. 2005 Nov 5;215(1-2):126-48. doi: 10.1016/j.tox.2005.07.018.	Perfluorooctanesulfonate (PFOS) is a persistent acid found widely distributed in wildlife and humans. To understand the potential reproductive and developmental effects of PFOS, a two-generation reproduction study was conducted in rats. Male and female rats were dosed via oral gavage at dose levels of 0, 0.1, 0.4, 1.6, and 3.2 mg/(kg day) for 6 weeks prior to mating, during mating, and, for females, through gestation and lactation, across two generations. Due to substantial F1 neonatal toxicity observed in the 1.6 and 3.2 mg/(kg day) groups, continuation into the second generation was limited to F1 pups from the 0, 0.1, and 0.4 mg/(kg day) groups. No adverse effects were observed in F0 females or their fetuses upon caesarean sectioning at gestation day 10 Statistically significant reductions in body-weight gain and feed consumption were observed in F0 generation males and females at dose levels of 0.4 mg/(kg day) and higher, but not in F1 adults. PFOS did not affect reproductive performance (mating, estrous cycling, and fertility); however, reproductive outcome, as demonstrated by decreased length of gestation, number of implantation sites, and increased numbers of dams with stillborn pups or with all pups dying on lactation days 1-4, was affected at 3.2 mg/(kg day) in F0 dams. These effects were not observed in F1 dams at the highest dose tested, 0.4 mg/(kg day). Neonatal toxicity in F1 pups, as demonstrated by reduced survival and body-weight gain through the end of lactation, occurred at a maternal dose of 1.6 mg/(kg day) and higher while not at dose levels of 0.1 or 0.4 mg/(kg day) or in F2 pups at the 0.1 or 0.4 mg/(kg day) dose levels tested. In addition to these adverse effects, slight yet statistically significant developmental delays occurred at 0.4 (eye opening) and 1.6 mg/(kg day) (eye opening, air righting, surface righting, and pinna unfolding) in F1 pups. Based on these data, the NOAELs were as follows: reproductive function: F0> or 3.2 and F1> or 0.4 mg/(kg day); reproductive outcome: F0=1.6 and F1> or 0.4 mg/(kg day); overall parental effects: F0=0.1 and F1> or 0.4 mg/(kg day); offspring effects: F0=0.4 and F1> or 0.4 mg/(kg day). To distinguish between maternal and pup influences contributing to the perinatal mortality observed in the two-generation study, a follow-up cross-foster study was performed. Results of this study indicated that in utero exposure to PFOS causally contributed to post-natal pup mortality, and that pre-natal and post-natal	PFOS	SD雌ラット	PFOS（カリウム塩）	86.9%	経口（強制）	①二世代生殖毒性試験： F0雄：交配42日前から交配期間（最長14日間）まで、F0雌：交配42日前から妊娠9日（GD9）まで（帝王切開群：GD10にと殺）又はF1の哺育21日（LD21）まで（自然分娩群）、F1雄：離乳後から交配期間（最長14日間）まで、F1雌：離乳後から交配・妊娠期間を経てF2のLD20まで ②交差交配試験： 雄：42日間投与後に未処置雌と交配（最長6日間）、妊娠期間を経てLD21まで投与を継続。F1児動物を里親に哺育させ、以下の4群構成とした。対照群の母親から生まれた児を対照群の別の母親に哺育させる（CL/CD群）、対照群の母親から生まれた児を投与群の親に哺育させる（CL/TD群）、投与群の母親から生まれた児を対照群の母親に哺育させる（TL/CD群）、投与群の母親からまれた児を投与群の別の母親に哺育させる（TL/TD群）。F0親への投与はLD21まで継続し、LD22で母親をと殺し終了。 ③生体試料採取群： ②において、F0母親のうち対照群8匹及び投与群の2匹は②の交差交配試験に組み込まず、別途LD14に生体試料（乳汁、肝臓、血清）採取のためと殺。	① 二世代生殖毒性試験：0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg/日 ② 交差交配試験：0、1.6 mg/kg/日	① 二世代生殖毒性試験： ・親動物： 0.4 mg/kg以上：F0雌：摂餌量減少 1.6 mg/kg以上：F0雌雄：体重増加抑制、F0雌：摂餌量減少、F1雌：受動回避試験のセッション2（記憶保持能）の成績低下 3.2 mg/kg：F0雌：妊娠期間の短縮、分娩児数に対する着床部位数の比率の低下、死産児を持つ母親数の増加、分娩後4日以内に全児死亡した母親20例（100%） ・児動物： 1.6 mg/kg：F1：体重低値、体重増加抑制、生存率の低下、哺育率の低下、F2：体重増加抑制 3.2 mg/kg：F1：生存児数の減少、腹当たりの死産児数の増加、4日までに全例死亡 ②交差交配試験： F0雄： ・CL/TD、TL/CD、TL/TD群：CL/CD群に比べて摂餌量減少 F1児動物： ・CL/TD、TL/CD、TL/TD群：CL/CD群に比べて低体重、体重増加抑制 ・TL/TD群：CL/CD群に比べて生存率低下 ・血清PFOS濃度（μg/mL）： CL/CD群：児動物：＜0.05、母動物：＜0.05 CL/TD群：児動物：22.4±17.5、母動物：83.0±27.6 TL/CD群：児動物：53.9±5.0、母動物：2.02±1.58（2/13例が検出限界以下） TL/TD群：児動物：89.7±7.1、母動物：89.0±28.0	01：有	01：有	NOAEL（生殖毒性）：F0：1.6 mg/kg/日、F1：児動物：≧0.4 mg/kg/日（F1雄学習試験） NOAEL（親動物）：F0：0.1 mg/kg/日、F1：≧ 0.4 mg/kg/日 NOAEL（児動物）：F0：0.4 mg/kg/日、F1：≧ 0.4 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・F0雄の帝王切開群では有害影響は認められなかったが、投与期間がGD9までと器官形成期全体をカバーしていない。 ・交差哺育試験（この部分は「処置あり試験」と考えられる）の結果、PFOSへの子宮内ばく露がよ自然的に生後の児の死亡率に寄与すること、出生前と出生後のPFOSばく露は児の毒性に関して相加的に作用することが示唆された。	A	A
1203	実験動物（生殖発生毒性）	Luebker, D. J.; York, R. G.; Hansen, K. J.; Moore, J. A.; Butenhoff, J. L.	Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharamacokinetic parameters	2005	Toxicology. 2005 Nov 5;215(1-2):149-69. doi: 10.1016/j.tox.2005.07.019. Epub 2005 Aug 29.	Perfluorooctanesulfonate (PFOS) is a widely distributed, environmentally persistent acid found at low levels in human, wildlife, and environmental media samples. Neonatal mortality has been observed following PFOS exposure in a two-generation reproduction study in rats and after dosing pregnant rats and mice during gestation. Objectives of the current study were to better define the dose-response curve for neonatal mortality in rat pups born to PFOS-exposed dams and to investigate biochemical and pharmacokinetic parameters potentially related to the etiology of effects observed in neonatal rat pups. In the current study, additional doses of 0.8, 1.0, 1.2, and 2 mg/kg/day were included with original doses used in the two-generation study of 0.4 and 1.6 mg/kg/day in order to obtain data in the critical range of the dose-response curve. Biochemical parameters investigated in dams and litters included: -1 serum lipids, glucose, mevalonic acid, and thyroid hormones; -2 milk cholesterol; and -3 liver lipids. Pharmacokinetic parameters investigated included the interrelationship of administered oral dose of PFOS to maternal body burden of PFOS and the transfer of maternal body burden to the fetus in utero and pup during lactation, as these factors may affect neonatal toxicity. Dosing of dams occurred for 6 weeks prior to mating with untreated breeder males, through confirmed mating, gestation, and day four of lactation. Dose levels for the dose-response and etiological investigation were 0.0, 0.4, 0.8, 1.0, 1.2, 1.6, and 2 mg/kg/day PFOS. Statistically significant decreases in gestation length were observed in the 0.8 mg/kg and higher dose groups. Decreases in viability through lactation day 5 were observed in the 0.8 mg/kg and higher dose groups, becoming statistically significant in the 1.6 and 2 mg/kg dose groups. Reduced neonatal survival did not appear to be the result of reductions in lipids, glucose utilization, or thyroid hormones. The endpoints of gestation length and decreased viability were positively correlated, suggesting that late-stage fetal development may be affected in pups exposed to PFOS in utero and may contribute to the observed mortality. Benchmark dose (BMD) estimates for decreased gestation length, birth weight, pup weight on lactation day 5, pup weight gain through lactation day 5, and viability resulted in values ranging from 0.27 to 0.89mg/kg/day for the lower 0.95 confidence limit of the BMD5 (BMDL5). Results of analyses for PFOS in biological matrices indicate a linear proportionality of mean serum PFOS concentration to maternal administered dose prior to mating and through the first	PFOS	SD雌ラット	PFOS（カリウム塩）	86.9%	経口（強制）	① 用量反応関係調査：F0雌に交配前42日間投与し、未処置雄と交配。交配期間（最大14日間）及び妊娠20日（GD20）まで（帝王切開群）、又はF1の哺育4日（LD4）まで（自然分娩群）投与を継続。 ② 体内動態調査：F0雌に交配42日前から交配期間を経てGD14又はGD20まで投与。	① 用量反応関係調査：0、0.4、0.8、1.0、1.2、1.6及び2.0 mg/kg/日、 ② 体内動態調査：0、0.1、0.4、1.6、3.2 mg/kg/日	① 用量反応関係調査： 母動物： 0.4 mg/kg以上：血清CHOL減少（LD5）、血清TT4減少（RIA測定）（LD5） 0.8 mg/kg以上：体重増加抑制（LD5）、摂餌量減少、妊娠期間の短縮 1.2 mg/kg以上：血清TT3減少（LD5） 1.6 mg/kg以上：肝臓中コレステロール（CHOL）減少（GD21）、血清TG減少（LD5）、肝臓TG増加（LD5） 2.0 mg/kg：血清グルコース増加（LD5） 児動物： 0.4 mg/kg以上：F1児動物の生時体重低値、血清TT4減少（LD5） 1.0 mg/kg以上：肝臓TG減少（雄雌、LD5） 1.6 mg/kg以上：F1：生存率低下（有意差はないが0.8 mg/kg以上から影響があるとされている）、血清CHOL増加（GD21）、血清LDL増加（GD21）、血清TSH増加（LD5） ② 体内動態調査： 妊娠雌： 0.1 mg/kg以上：体重増加抑制（study day 1-42） 0.4 mg/kg以上：摂餌量減少（妊娠第1週、GD15（帝王切開群）） 3.2 mg/kg：腹当たりの着床数・生存児数及び同腹児数の減少（GD21（帝王切開群）） 児動物： 3.2 mg/kg：胎児体重の低値、2例が早産（妊娠21日の予定日より早く出産：No. 1202の妊娠期間の短縮と関連している？）	01：有	01：有	・妊娠期間の短縮：BMD5=0.39 mg/kg/日、BMDL5=0.27 mg/kg/日 ・出生児の生存率低下：BMD5= 1.06 mg/kg/日、BMDL5= 0.89 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・妊娠期間の短縮と新生児死亡率に相関がみられた。体内動態調査でも3.2 mg/kg/日群で妊娠期間の短縮との関連が示唆される早産が2例見られている。 ・帝王切開群はGD 21日まで投与されたが、影響はみられなかった。	A	A
1215	実験動物（生殖発生毒性）	Salimi, A.; Nikoosiar Jahromi, M.; Pourahmad, J.	Maternal exposure causes mitochondrial dysfunction in brain, liver, and heart of mouse fetus: An explanation for perfluorooctanoic acid induced abortion and developmental toxicity	2019	Environ Toxicol 34: 878-885.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) is an octanoic acid and is found in wildlife and humans. We have investigated mitochondrial toxicity in isolated mitochondria from, placenta, brain, liver, and heart after oral exposure with PFOA in mice during gestational days (7-15). Histopathological examination and mitochondrial toxicity parameters were assayed. Results indicated that PFOA decreased the weight of the fetus and placenta, the length of the fetus and the diameter of the placenta, dead fetuses and dead macerated fetuses in treated mice with 25 mg/kg. Histopathological examination showed that PFOA induced pathological abnormalities in liver, brain, heart, and placenta. Also, PFOA induced mitochondria toxicity in brain, liver, heart of mouse fetus. Our results indicate that PFOA up to 20 mg/kg exposure adversely affect embryofetal/developmental because for mitochondria dysfunction. These results suggested that mitochondrial dysfunction induced by PFOA in liver, heart, and brain lead to developmental toxicity and abnormality in tissues.	PFOA	NMRI雌（妊娠）マウス	PFOA	不記載	腹腔内投与	妊娠5－9日（GD5-9）	0、1、10、20 mg/kg/日	10 mg/kg：指の異常（奇形）、脳の細胞におけるミトコンドリアの脆弱 20 mg/kg：肉眼的異常（奇形含む）（水頭症、小脳症、開眼、小眼症/無眼症、こぶ状肢、肝肥大、小心症、外脳症、臍ヘルニア、指の異常等）、脳・肝臓・心臓からの単離細胞におけるミトコンドリアの脆弱・ROS（H2O2）産生の増加及びミトコンドリア膜の潜在能力の減少、胎盤の重量・径の減少、胎児の体重及び体長の減少	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・腹腔内投与であるが、PFOAの催奇形性が示唆される。	A	A
1220	実験動物（生殖発生毒性）	Thibodeaux, J. R.; Hanson, R. G.; Rogers, J. M.; Grey, B. E.; Barbee, B. D.; Richards, J. H.; Butenhoff, J. L.; Stevenson, L. A.; Lau, C.	Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse	2003	Toxicol Sci 74: 369-381.	The maternal and developmental toxicities of perfluorooctane sulfonate (PFOS, C8F17SO3-) were evaluated in the rat and mouse. PFOS is an environmentally persistent compound used as a surfactant and occurs as a degradation product of both perfluorooctane sulfonyl fluoride and substituted perfluorooctane sulfonamido components found in many commercial and consumer applications. Pregnant Sprague-Dawley rats were given 1, 2, 3, 5, or 10 mg/kg PFOS daily by gavage from gestational day (GD) 2 to GD 20; CD-1 mice were similarly treated with 1, 5, 10, 15, and 20 mg/kg PFOS from GD 1 to GD 17 Controls received 0.005 Tween-20 vehicle (1 ml/kg for rats and 10 ml/kg for mice). Maternal weight gain, food and water consumption, and serum chemistry were monitored. Rats were euthanized on GD 21 and mice on GD 18 PFOS levels in maternal serum and in maternal and fetal livers were determined. Maternal weight gains in both species were suppressed by PFOS in a dose-dependent manner, likely attributed to reduced food and water intake. Serum PFOS levels increased with dosage, and liver levels were approximately fourfold higher than serum. Serum thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) in the PFOS-treated rat dams were significantly reduced as early as one week after chemical exposure, although no feedback response of thyroid-stimulating hormone (TSH) was observed. A similar pattern of reduction in T4 was also seen in the pregnant mice. Maternal serum triglycerides were significantly reduced, particularly in the high-dose groups, although cholesterol levels were not affected. In the mouse dams, PFOS produced a marked enlargement of the liver at 10 mg/kg and higher dosages. In the rat fetuses, PFOS was detected in the liver but at levels nearly half of those in the maternal counterparts, regardless of administered doses. In both rodent species, PFOS did not alter the numbers of implantations or live fetuses at term, although small deficits in fetal weight were noted in the rat. A host of birth defects, including cleft palate, anasarca, ventricular septal defect, and enlargement of the right atrium, were seen in both rats and mice, primarily in the 10 and 20 mg/kg dosage groups, respectively. Our results demonstrate both maternal and developmental toxicity of PFOS in the rat and mouse.	PFOS	SD雌（妊娠、非妊娠）ラット、CD-1雌（妊娠）マウス	PFOS（カリウム塩）	91%	経口（強制）	ラット：GD2-GD20（非妊娠群ラットを用いた20日間試験：甲状腺ホルモン経時変化）、マウス：GD1-GD17	妊娠ラット：0、1、2、3、5、10 mg/kg/日（又は非妊娠ラット：0、3、5 mg/kg/日）、妊娠マウスマウス：0、1、5、10、15、20 mg/kg/日	①ラット： ・母動物： 1 mg/kg以上：総T4及び遊離T4の減少（GD7のみ） 2 mg/kg以上：体重増加抑制（用量相関性） 5 mg/kg以上：摂餌量減少 10 mg/kg：肝臓相対重量増加、血清CHOL・TG減少、 ・胎児： 10 mg/kg：体重低値、奇形等の異常例（口蓋裂・胸骨分節異常（二葉/二分胸骨分節）・全身浮腫・右心耳肥大・心室中隔欠損）の増加 ＊追加試験：非妊娠群ラット（20日投与試験）： 3、5 mg/kg：血清総T4・遊離T4及びT3の減少（3日以降20日まで）、血清TSHの増加（3～15日：3 mg/kgのみ、5 mg/kg群は増加傾向：非有意） ②マウス： ・母動物： 5 mg/kg以上：肝臓絶対/相対重量増加、血清TG減少、血清総T4の減少（GD6：用量相関性があるが、有意差は20 mg/kgのみ） 20 mg/kg：体重低下 ・胎児： 5 mg/kg以上：胸骨分節の異常（主に二葉/二分胸骨分節）例の増加 10 mg/kg以上：体重の低値（20 mg/kgを除く）、右心耳肥大の発生率増加 15 mg/kg以上：口蓋裂の発生率増加 20 mg/kg：生存胎児比率の低下、心室中隔欠損の発生率増加	01：有	01：有	①ラット： ・母動物の体重（GD21）：BMD5=－0.224 mg/kg、BMDL5=－0.150 mg/kg ・母動物の血清総T4（GD7）：BMD5=－0.234 mg/kg、BMDL5=－0.046 mg/kg ・胎児の胸骨分節異常：BMD5=－0.313 mg/kg、BMDL5=－0.122 mg/kg ・胎児の口蓋裂：BMD5=－0.85 mg/kg、BMDL5=－3.33 mg/kg ②マウス： ・母動物の体重低下：BMD5=－15.15 mg/kg、BMDL5=－3.14 mg/kg ・母動物の血清T4（GD6）：BMD5=－0.513 mg/kg、BMDL5=－0.352 mg/kg ・母動物の肝臓重量：BMD5=－2.61 mg/kg、BMDL5=－1.31 mg/kg ・胎児の胸骨分節異常：BMD5=－0.055 mg/kg、BMDL5=－0.016 mg/kg	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・ラット、マウスとも口蓋裂と骨格及び内臓奇形の増加が認められる。 ・ラット、マウスともに甲状腺ホルモン（T4）は妊娠初期（GD6又は7）に減少したがTSHの上昇は伴わない。妊娠12日には影響ははぼ消失した。一過性影響で母体及び胎児への影響の可能性は低いと思われる。	A	A
1224	実験動物（生殖発生毒性）	Wang, Y.; Liu, W.; Zhang, Q.; Zhao, H.; Quan, X.	Effects of developmental perfluorooctane sulfonate exposure on spatial learning and memory ability of rats and mechanism associated with synaptic plasticity	2015	Food Chem Toxicol. 2015 Feb;76:70-6. doi: 10.1016/j.fct.2014.12.008. Epub 2014 Dec 15.	The present study aims to explore the effects of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on cognitive function in developing rats and the underlying mechanism associated with synaptic plasticity. Pregnant Wistar rats were fed with 0, 5, and 15 mg/L of PFOS via drinking water during gestation and lactation. Offspring were exposed to PFOS on prenatal and/or postnatal days by cross-fostering. Spatial learning and memory abilities were tested from postnatal day (PND) 35 We also analyzed the expression pattern of the synaptic plasticity-related genes and proteins in the hippocampus on PND7 and PND35. Results revealed that PFOS exposure reduced the spatial learning and memory abilities of the offspring, particularly of those with prenatal exposure. Meanwhile, protein levels of growth-associated protein-43, neural cell adhesion molecule 1, nerve growth factor, and brain-derived neurotrophic factor decreased on PND35, which are involved in the formation of synaptic plasticity. In contrast, significant increase in gap-43, ncam1, and bdnf genes on the mRNA level was observed on PND7, possibly due to the post-transcriptional mechanism. Results of both behavioral effects and molecular endpoints suggested the high risk of prenatal PFOS exposure. The decline of spatial learning and memory abilities induced by developmental PFOS exposure was closely related to synaptic plasticity.	PFOS	Wistar雌（妊娠）ラット	PFOS	≧ 98%	経口（飲水）	GD1-妊娠期間、PND1に出生児を群分けし里親に哺育させる交差哺育を開始。群構成：CC（妊娠期、哺育期とも対照群）、TT5（妊娠期、哺育期とお低用量群）、TT15（妊娠期、哺育期とも高用量群）、出生後のみPFOS投与のCT5及びCT15 群、出生前のみPFOS投与のTC5及びTC15 群の計7群構成とした。出生児は離乳後はそれぞれの哺育期間と同じ濃度の飲水を投与された。PND７及びPND35に一部はと殺剖検された。	0、5、15 mg/L	・モリス水迷路試験（PND35から約1週間）：PFOSばく露は児動物の空間学習能と記憶力を低下させた（主に出生前ばく露群：TT15群及びTC15群で顕著）。 ・シナプス可塑性に関与するタンパク/遺伝子への影響（PND7、PND35）：PFOSはPND35に海馬のGAP43、NCAM1、NGF及びBDNFをタンパクレベルで低下させた（TC15群で明瞭な影響）。一方、mRNAレベルではCC対照群に比べPND7にgap43、ncam1、bdnf遺伝子発現の有意な増加がばく露群全体的にみられ、転写後の何らかの機序による推察された。 ・PFOS出生前ばく露により誘発された空間学習能及び記憶力の低下はシナプス可塑性に大きく関連した影響と示唆された。	00：無	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	0：なし	・交差哺育の処置によって、みられた影響が主に出生前ばく露による影響であることが示された。 ・学習低下機能と海馬でのシナプス可塑性マーカータンパクの発現を関連付けた。	**B**	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																				
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク（①）	ランク（②）
1227	実験動物（生殖発生毒性）	Wolf, Cynthia J; Fenton, Suzanne E; Schmid, Judith E; Calafat, Antonia M; Kuklenyik, Zsuzsanna; Bryant, Xavier A; Thibodeaux, Julie; Das, Kaberi P; White, Sally S; Lau, Christopher S; Abbott, Barbara D	Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures	2007	Toxicol Sci. 2007 Feb;95(2):462-73. doi: 10.1093/toxsci/kfl159. Epub 2006 Nov 10.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) is a persistent pollutant and is detectable in human serum (5 ng/ml in the general population of the Unites States). PFOA is used in the production of fluoropolymers which have applications in the manufacture of a variety of industrial and commercial products (e.g., textiles, house wares, electronics). PFOA is developmentally toxic and in mice affects growth, development, and viability of offspring. This study segregates the contributions of gestational and lactational exposures and considers the impact of restricting exposure to specific gestational periods. Pregnant CD-1 mice were dosed on gestation days (GD) 1-17 with 0, 3, or 5 mg PFOA/kg body weight, and pups were fostered at birth to give seven treatment groups: unexposed controls, pups exposed in utero (3U and 5U), lactationally (3L and 5L), or in utero + lactationally (3U + L and 5U + L). In the restricted exposure (RE) study, pregnant mice received 5 mg PFOA/kg from GD7-17, 10-17, 13-17, or 15-17 or 20 mg on GD15-17. In all PFOA-treated groups, dam weight gain, number of implantations, and live litter size were not adversely affected and relative liver weight increased. Treatment with 5 mg/kg on GD1-17 increased the incidence of whole litter loss and pups in surviving litters had reduced birth weights, but effects on pup survival from birth to weaning were only affected in 5U + L litters. In utero exposure (5U), in the absence of lactational exposure, was sufficient to produce postnatal body weight deficits and developmental delay in the pups. In the RE study, birth weight and survival were reduced by 20 mg/kg on GD15-17. Birth weight was also reduced by 5 mg/kg on GD7-17 and 10-17. Although all PFOA-exposed pups had deficits in postnatal weight gain, only those exposed on GD7-17 and 10-17 also showed developmental delay in eye opening and hair growth. In conclusion, the postnatal developmental effects of PFOA are due to gestational exposure. Exposure earlier in gestation produced stronger responses, but further study is needed to determine if this is a function of higher total dose or if there is a developmentally sensitive period.	PFOA	CD-1雄（妊娠）マウス	PFOA（アンモニウム塩）	> 98%	経口（強制）	①交差哺育による発生毒性試験：出生前投与:DG1-GD17、出生時に7群に振り分け交差哺育開始。群構成：非ばく露対照群（０U（0 mg/kg子宮内）＋０L（0 mg/kg授乳））、３U＋３L、５U＋５L、０U＋３L、０U＋５L、３U＋０L、５U＋０Lの計7群（Lの前の数字は省略）により、妊娠期と哺育期のばく露を分離して投与。 ② 制限投与による発生毒性試験：PFOA 5 mg/kgをGD7－17、GD10－17、GD13—17、GD15－17、又は 20 mg/kgをGD15－17に投与	①：0、3、5 mg/kg/日、②：0、5または20 mg/kg/日	①交差哺育試験： ・母動物： 3 mg/kg：体重及び体重増加量の増加（GD17） 3 mg/kg以上：肝臓絶対/相対重量増加（PND22） 5 mg/kg：体重増加抑制（GD17）、全胚吸収の母動物発生頻度の増加 ・出生児： 3 mg/kg以上：全交差投与群で肝臓相対重量増加（PND22） 5 mg/kg：雌雄：出生時体重の低値（PND0） ３U＋L、５U、５U＋Lの各群：雌雄ともPND1－PND22まで体重低値 ５U＋L：生後生存率の低下 ② 制限試験： ・20 mg/kgのGD15－17ばく露で出生時体重及び生存率低下が認められた。 ・5 mg/kgのGD7－17及びGD10－17ばく露でも出生時体重の低値ないし低値傾向はみられたが、生後の生存率低下は認められなかった。 ・5 mg/kgのGD7－17及びGD10－17ばく露では生後の体重増加抑制とともに開眼及び被毛の遅延が認められた。 ・発生毒性を生じるには出生前の5 mg/kgばく露で十分であり、哺育期の単独ばく露は主要な寄与要因ではないことが示された。	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・交差哺育の処置及び出生前投与のみの制限試験によって、みられた影響が主に出生前ばく露による影響であることが示された。 ・マウスで発生毒性を生じるには５mg/kgの出生前投与で十分であり、必ずしも妊娠初期からの投与を必要とせず、妊娠10日以降のばく露で達成が可能であることが示された。	B	A
1228	実験動物（生殖発生毒性）	Yahia, Doha; El-Nasser, Mahmoud Abd; Abedel-Latif, Manal; Tsukuba, Chiaki; Yoshida, Midori; Sato, Itaru; Tsuda, Shuji	Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction	2010	J Toxicol Sci. 2010 Aug;35(4):527-33. doi: 10.2131/jts.35.527.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) has similar characteristics to perfluorooctane sulfonate (PFOS) in reproduction toxicity featured by neonatal death. We found that PFOS exposure to mice during pregnancy led to intracranial blood vessel dilatation of fetuses accompanied by severe lung collapse which caused neonatal mortality. Thus, we adopted the corresponding experimental design to PFOS in order to characterize the neonatal death by PFOA. Pregnant ICR mice were given 1, 5 and 10 mg/kg PFOA daily by gavage from gestational day (GD) 0 to 17 and 18 for prenatal and postnatal evaluations, respectively. Five to nine dams per group were sacrificed on GD 18 for prenatal evaluation; other 10 dams were left to give birth. No maternal death was observed. The liver weight increased dose-dependently, with hepatocellular hypertrophy, necrosis, increased mitosis and mild calcification at 10 mg/kg. PFOA at 10 mg/kg increased serum enzyme activities (GGT, ALT, AST and ALP) with hypoproteinemia and hypolipidemia. PFOA treatment reduced the fetal body weight at 5 and 10 mg/kg. Teratological evaluation showed delayed ossification of the sternum and phalanges and delayed eruption of incisors at 10 mg/kg, but did not show intracranial blood vessel dilatation. Postnatal evaluation revealed that PFOA reduced the neonatal survival rate at 5 and 10 mg/kg. At 5 mg/kg pups were born alive and active and 16% died within 4 days observation, while all died within 6 hr after birth at 10 mg/kg without showing intracranial blood vessel dilatation. The cause of neonatal death by PFOA may be different from PFOS.	PFOA	ICR雌雄マウス	PFOA	90%	経口	出生前投与試験：GD0-GD17、生後発達試験：GD0-GD18	0、1、5、10 mg/kg/day	母動物：肝臓影響（重量増加、病理組織変化）	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	NOAELについて言及ない。 PFOA：胎児の低体重、骨化遅延、生存率低下（生後試験）がみられたが、PFOSでみられた頭蓋内血管の拡張はみられなかった。	A	A
1229	実験動物（生殖発生毒性）	Yahia, D.; Tsukuba, C.; Yoshida, M.; Sato, I.; Tsuda, S.	Neonatal death of mice treated with perfluorooctane sulfonate	2008	J Toxicol Sci. 2008 May;33(2):219-26. doi: 10.2131/jts.33.219.	Pregnant mice exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) causes neonatal death. Ten pregnant ICR mice per group were given 1, 10 or 20 mg/kg PFOS daily by gavage from gestational day (GD) 0 to the end of the study. Five dams per group were sacrificed on GD 18 for prenatal evaluation, the others were left to give birth. Additional studies were conducted for histopathological examination of lungs and heads of fetuses and neonates at birth. PFOS treatment (20 mg/kg) reduced the maternal weight gain and feed intake but increased the water intake. The liver weight increased in a dose-dependent manner accompanied by hepatic hypertrophy at 20 mg/kg. PFOS reduced the fetal body weight in a dose-dependent manner and caused a bilateral enlargement in the neck region in all fetuses at 20 mg/kg and mild enlargement in some fetuses at 10 mg/kg, in addition to skeletal malformations. Almost all fetuses at 20 mg/kg were alive on GD18 and showed normal lung structure; but at parturition, all neonates were inactive and weak, showed severe lung atelectasis and severe dilatation of intracranial blood vessel, and died within a few hours. At 10 mg/kg, all neonates were born alive, 0.27 showed slight lung atelectasis, all of them had mild to severe dilatation of the intracranial blood vessel, and 0.45 of neonates died within 24 hr. The cause of neonatal death in mice exposed to PFOS may be attributed either to the intracranial blood vessel dilatation or to respiratory dysfunction. The former might be a cause of the latter.	PFOS	雌雄ICRマウス	PFOS（カリウム塩）	98%	経口	GD0-18	1、10、20 mg/kg/日	母動物： 10 mg/kg/日以上: 肝臓重量増加 20 mg/kg/日: 体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加、肝細胞肥大 胎児： 1 mg/kg/日以上: 胸骨異常の用量相関的な頻度増加 10 mg/kg/日以上: 体重低値、口蓋裂の用量相関的な頻度の増加、切歯萌出遅延の用量相関的な頻度の増加、波状肋骨の用量相関的な頻度増加、鳩曲胎児の頻用量相関的な度増加、潜在性二分脊椎の用量相関的な頻度増加 20 mg/kg/日: 生存率減少、指骨の骨化遅延の頻度増加、尾の異常の頻度増加 出生児： 10 mg/kg/日以上: 新生児体重の用量相関的な低値、生後4日の生存率の低下（20 mg/kg/日投与群は100%死亡）	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり		A	A
1302	実験動物（生殖発生毒性）	Grasty, R.C., Grey, B.E., Lau, C.S. and Rogers, J.M.	Window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate (PFOS)-induced neonatal mortality in the rat	2003	Res. B Dev. Reprod. Toxicol., 67(5): 315. Meeting abstract.	The widely used perfluorinated chemical, PFOS, increases neonatal lethality in rodents following gestational exposure. We have previously demonstrated the critical window for this toxicity occurs between gestation days (GD) 17-20 in the rat. Here, we utilized a 2-day dosing regimen to further narrow the window of susceptibility. Timed-pregnant Sprague-Dawley rats were treated by oral gavage with 0, 25, or 50 mg/kg/d PFOS/K+ on GD 19-20. Maternal and neonatal toxicity paralleled those described previously. Dam weight gain was suppressed in both PFOS groups following dosing. Control dams gained 29 g over 2 days, whereas the high dose group lost 12 g. Litter size and pup weight on GD 21 were not different between groups. However, the number of live pups born was reduced in the 50 mg/kg group and average pup weight was significantly lower in both treatment groups. While no control pups died on postnatal day (PND) 0, the 25 and 50 mg PFOS/kg groups experienced 6 and 71% mortality, respectively, within the first 12 hours. Pup survival continued to be significantly lower in PFOS treated groups through PND 5, where the survival rates were 98, 66, and 3% for the 0, 25, and 50 mg/kg groups, respectively. Pup weight was also significantly reduced in the dosed groups on these days. Histological examination of lungs revealed differences in maturation between control and treated animals on PND 0. From these data, we conclude that exposure to PFOS on 2 days late in gestation is sufficient to induce 100% pup mortality and that PFOS-induced neonatal mortality may involve inhibition of perinatal lung maturation. This abstract does not reflect EPA policy.	PFOS	SD雄（妊娠）ラット	PFOS（カリウム塩）	不記載	経口（強制）	GD19-20	0、25、50 mg/kg/日	・母動物： 50 mg/kg：体重増加抑制 ・出生児： 25 mg/kg以上：生時体重の低値、PND5での体重低値、肺の組織検査（PND0）で対照群との成熟度の差異（投与群は未熟） 25 mg/kg：生時（PND0）死亡率の増加（6%）、PND5の生存率（66%） 50 mg/kg：生存出生児数の減少、PND０の死亡率（71%）、PND5の生存率（3%） ・PFOSばく露により新生児の100%死亡を誘発するには妊娠後期に2日間投与するだけで十分であり、PFOS誘発性の新生児死亡には出生前の肺の成熟度の抑制が関与すると判断した。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・No. 1179、1180のベースとなった報告。	A	A
1312	実験動物（発がん性）	Biegel, L. B.; Hurtt, M. E.; Frame, , S. R.; O'Connor, J. C.; Cook, J. C.	Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats	2001	Toxicol Sci. 2001 Mar;60(1):44-55. doi: 10.1093/toxsci/60.1.44.	Wyeth-14,643 (WY) and ammonium perfluorooctanoate (C8) belong to a diverse class of compounds which have been shown to produce hepatic peroxisome proliferation in rodents. From previous work, WY, but not C8, has been shown to produce hepatocellular carcinoma in rats, while C8 has been shown to produce Leydig cell adenomas. In addition, based on a review of bioassay data a relationship appears to exist between peroxisome-proliferating compounds and Leydig cell adenoma and pancreatic acinar cell hyperplasia/adenocarinoma formation. To further investigate the relationship between peroxisome-proliferating compounds and hepatic, Leydig cell, and pancreatic acinar cell tumorigenesis, a 2-year feeding study in male CD rats was initiated to test the hypothesis that peroxisome proliferating compounds induce a tumor triad (liver, Leydig cell, pancreatic acinar cell), and to examine the potential mechanism for the Leydig cell tumors. The study was conducted using 50 ppm WY and 300 ppm C8. The concentration of WY in the diet was decreased to 25 ppm on test day 301 due to increased mortality. In addition to the ad libitum control, a second control was pair-fed to the C8 group. Interim sacrifices were performed at 1- or 3-month intervals. Peroxisome proliferation measured by β-oxidation activity and cell proliferation were measured in the liver and testis at all time points and in the pancreas beginning at the 9-month time point (cell proliferation only). Serum hormone concentrations (estradiol, testosterone, LH, FSH, and prolactin) were also measured at each time point. Increased relative liver weights and hepatic β-oxidation activity were observed in both the WY- and C8-treated rats at all time points. In contrast, hepatic cell proliferation was significantly increased only in the WY-treated group. Neither WY nor C8 significantly altered the rate of Leydig cell β-oxidation or Leydig cell proliferation when compared to the control groups. Moreover, the basal rate of β-oxidation in Leydig cells was approximately 20 times less than the rate of hepatic β-oxidation. There were no biologically meaningful differences in serum testosterone, FSH, prolactin, or LH concentrations in the WY- and C8-treated rats when compared to their respective controls. There were, however, significant increases in serum estradiol concentrations in the WY- and C8-treated rats at 1, 3, 6, 9, 15, 18, and 21 months. At 12 months, only the C8-treated rats had elevated serum estradiol concentrations when compared to the pair-fed control. Histopathological evaluation revealed compound-related increases in liver, Leydig cell, and pancreatic acinar cell tumors in both	PFOA	CD雄ラット	PFOA（アンモニウム塩）	98－100%	経口（混餌）	2年間	PFOA 300 ppm、WY 50 → 25 ppm	肝臓、精巣及び膵臓の腫瘍発生増加	00：無	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	0：なし	1用量のみ。PFOA、及びPPARαアゴニストのWYともに3臓器に腫瘍の発生増加がみられた。	A	
1313	実験動物（発がん性）	Butenhoff, J. L.; Chang, S. C.; Olsen, G. W.; Thomford, P. J.	Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats	2012	Toxicology 293: 1-15.	To investigate toxicity and neoplastic potential from chronic exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS), a two-year toxicity and cancer bioassay was conducted with potassium PFOS (K^+ PFOS) in male and female Sprague Dawley rats via dietary exposure at nominal K^+ PFOS concentrations of 0, 0.5, 2, 5, and 20 $\mu g/g$ (ppm) diet for up to 104 weeks. Additional groups were fed 20 ppm for the first 52 weeks, after which they were fed control diet through study termination (20 ppm Recovery groups). Scheduled interim sacrifices occurred on Weeks 4, 14, and 53, with terminal sacrifice between Weeks 103 and 106 K^+ PFOS appeared to be well-tolerated, with some reductions in body weight occurring in treated rats relative to controls over certain study periods. Male rats experienced a statistically significant decreased trend in mortality with significantly increased survival to term at the two highest treatment levels. Decreased serum total cholesterol, especially in males, and increased serum urea nitrogen were consistent clinical chemistry observations that were clearly related to treatment. The principal non-neoplastic effect associated with K^+ PFOS exposure was in livers of males and females and included hepatocellular hypertrophy, with proliferation of endoplasmic reticulum, vacuolation, and increased eosinophilic granulation of the cytoplasm. Statistically significant increases in hepatocellular adenoma were observed in males (p=0.046) and females (p=0.039) of the 20 ppm treatment group, and all of these tumors were observed in rats surviving to terminal sacrifice. The only hepatocellular carcinoma observed was in a 20 ppm dose group female. There were no treatment-related findings for thyroid tissue in rats fed K^+ PFOS through study termination; however, male rats in the 20 ppm Recovery group had statistically significantly increased thyroid follicular cell adenoma, which was considered spurious. There was no evidence of kidney or bladder effects. In rats, the dietary dose estimated as the lower 0.95 confidence limit of the benchmark dose for a 0.1 increase in hepatic tumors was 8 ppm for both sexes. Recent mechanistic studies suggest a PPARα/CAR/PXR-mediated mode of action for the liver tumors observed in the present two-year study.	PFOS	SD雌雄ラット	PFOS（カリウム塩）	86.9%	経口（混餌）	104週間（2年間）	0、0.5、2.5、20 ppm	2 ppm以上：雄：肝細胞の変性（好酸性透明細胞性変性巣、嚢胞性肝細胞変性）の増加 5 ppm以上：死亡率の減少傾向、雌雄：血清尿素窒素の増加、小葉中心性肝細胞肥大/小葉中心性好酸性肝細胞顆粒/小葉中心性肝細胞色素沈着/小葉中心性肝細胞空胞化 20 ppm：雌雄：肝細胞腺腫の発生頻度増加、雌：肝細胞癌の発生頻度増加、雄（回復試験群）：甲状腺ろ胞上皮腺腫の発生頻度増加（ろ胞上皮癌の増加は認められず、腺腫は投与に関連した所見とは考えられない）、雄：血清CHOL減少	01：有	01：有	肝臓腫瘍の発生率を10%増加させる用量： ・雄：BMD10= 18.2 ppm、BMDL10= 7.5 ppm ・雌：BMD10= 16.7 ppm、BMDL10= 8.0 ppm	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・肝臓腫瘍の作用機序として、近年ではPPARα/CAR/PXRを介した作用機序が提唱されている。 ・ヒトの疫学情報ではPFOSへのばく露による発癌リスクを支持する証拠は得られていない。	A	

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																				
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク（1）	ランク（2）			
1314	実験動物（発がん性）	Butenhoff, J. L.; Kennedy, G. L.; Chang, S. C.; Olsen, G. W.	Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats	2012	Toxicology 298: 1-13.	In order to assess the potential chronic toxicity and tumorigenicity of ammonium perfluorooctanoate (APFO), a 2-year dietary study was conducted with male and female rats fed 30 ppm or 300 ppm (approximately 1.5 and 15 mg/kg). In males fed 300 ppm, mean body weights were lower across most of the test period and survival in these rats was greater than that seen either in the 30 ppm or the control group. Non-neoplastic effects were observed in liver in rats fed 300 ppm and included elevated liver weight, an increase in the incidence of diffuse hepatocellular hypertrophy, portal mononuclear cell infiltration, and mild hepatocellular vacuolation without an increase in hepatocellular necrosis. Mean serum activities of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and alkaline phosphatase were elevated up to three times the control means, primarily at the 300 ppm dose. A significant increase in Leydig cell tumors of the testes was seen in the males fed 300 ppm, and tumors of the liver and acinar pancreas, which are often observed in rats from chronic exposure to peroxisome proliferating agents, were not observed in this study. All other tumor types were those seen spontaneously in rats of this stock and age and were not associated with feeding of APFO.	PFOA	SD雄ラット	PFOA（アンモニウム塩）	97.2%	経口（混餌）	2年間	0、30、300 ppm	30 ppm以上：雄：慢性唾液腺炎、雄：膵臓絶対/相対重量の増加（傾向）、腎臓絶対重量増加 300 ppm：雄雌：体重増加抑制、生存率の増加、肝細胞肥大、雄：ALT・AST・ALPの増加、精巣のライディヒ細胞の腺腫、膵臓の腺房細胞の過形成、肝細胞の変形変性、門脈周囲単核細胞浸潤、肺の出血、肺胞マクロファージ、精巣血管の石灰化、雄：腎臓相対重量増加	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・本試験とBiegel et al.（）の試験結果と比較すると、精巣のLeydig細胞の腺腫の増加は一致してみられたが、肝臓と膵臓の腫瘍の発生増加は認められなかった。 ・本試験では肝臓の肥大はBieglerらの結果と比べて程度が軽度であった。しかし、本試験では300 ppmで過形成性結節の頻度の僅かな増加がみられたことは注目すべきとされた。 ・腺腫の腺房細胞の腺腫に関しては、非腫瘍性腺房細胞病変について、過形成と腺腫性過形成の病理学的な基準を見直し、再評価した結果、本試験では腺房細胞の過形成の軽度増加が見られたが、腺腫、癌の増加は認められなかった。 ・本試験でみられた乳腺の良性腫瘍（線維腺腫）の増加は、腫瘍の基準を明確にした再評価により、対照群の発生頻度と差のないことから棄却された。	A				
1316	実験動物（発がん性）	NTP	NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of perfluorooctanoic acid (CASRN 335-67-1) administered in feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats [NTP]	2020	-	-	PFOA	SD母ラット→F1のSD雄ラット	PFOA	≥ 98%	経口（混餌）	2年間	周産期（F1の胎生期）/生後の投与量： F1雄：0/0、0/150、150/150、0/300、300/300 ppm、F1雌：0/0、0/300、150/300、0/1,000、300/1,000 ppm	肝臓、精巣及び膵臓の腫瘍発生増加	00：無	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	雄ラットの肝細胞腫瘍及び膵臓の腺房細胞の腫瘍発生増加は明らかな発がん性の証拠。生後のばく露のみと比べて周産期ばく露の追加の影響の有無は不明。雌ラットの膵臓の腺房細胞の腫瘍の発生増加はある程度の発がん性の証拠である。雌ラットの肝細胞がんと子宮の腺がんは投与との関連性が考えられる。雌乳後からのばく露と比べて、周産期及び生後のばく露の追加の付加的な影響なく同様であった。	A				
1319	実験動物（発がん性）	Klaunig, James E; Shinohara, Motoki; Iwai, Hiroyuki; Chengelis, Christopher P; Kirkpatrick, Jeannie B; Wang, Zemin; Bruner, Richard H	Evaluation of the chronic toxicity and carcinogenicity of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in Sprague-Dawley rats	2015	Toxicol Pathol. 2015 Feb;43(2):209-20. doi: 10.1177/0192623314530532. Epub 2014 May 28.	Perfluorohexanoic acid (PFHxA), a 6-carbon perfluoroalkyl (C6; CAS # 307-24-4), has been proposed as a replacement for the commonly used 8-carbon perfluoroalkyls: perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. PFHxA is not currently a commercial product but rather the ultimate degradation product of C6 fluorotelomer used to make C6 fluorotelomer acrylate polymers. It can be expected that, to a greater or lesser extent, the environmental loading of PFHxA will increase, as C6 fluorotelomer acrylate treatments are used and waste is generated. This article reports on a chronic study (duration 104 weeks) that was performed to evaluate the possible toxicologic and carcinogenic effects of PFHxA in gavage (daily gavage, 7 days per week) treated male and female Sprague-Dawley (SD) rats. In the current study, dosage levels of 0, 2.5, 15, and 100 mg/kg/day of PFHxA (males) and 5, 30, and 200 mg/kg/day of PFHxA (females) were selected based on a previous subchronic investigation. No effects on body weights, food consumption, a functional observational battery, or motor activity were observed after exposure to PFHxA. While no difference in survival rates in males was seen, a dose-dependent decrease in survival in PFHxA-treated female rats was observed. Hematology and serum chemistry were unaffected by PFHxA. PFHxA-related histologic changes were noted in the kidneys of the 200-mg/kg/day group females. Finally, there was no evidence that PFHxA was tumorigenic in male or female SD rats at any of the dosage levels examined.	PFHxS	SD雄ラット	PFHxS	98.1%	経口	2年間	雄：0、2.5、15、100 mg/kg/日、雌：0、5、30、200 mg/kg/日	検体の酸性による影響の可能性（肺、胃など） 雄： 100 mg/kg/日：ラ音、腹部・肛門生殖器泌尿器周囲の黄色物質、苦悶、肝臓のうっ血 雌： 用量依存的な生存率の低下 5 mg/kg/日：肺胞マクロファージ 30 mg/kg/日：肺胞マクロファージ 200 mg/kg/日：生存率低下、ラ音、腹部・肛門生殖器泌尿器周囲の黄色物質、苦悶、腎乳頭壊死、尿細管変性、肺胞マクロファージ、線維のびらん、肝細胞壊死	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	NOAELについて言及ない。 投与：強制経口投与（誤飲でないため、酸性による局所刺激影響） PFOAと異なり、発がん性（肝臓、精巣、膵臓）の所見（過形成含めて）なし。	A				
1348	実験動物（内分泌系）	Yu, Wen-Guang; Liu, Wei; Jin, Yi-He	Effects of perfluorooctane sulfonate on rat thyroid hormone biosynthesis and metabolism	2009	Environ Toxicol Chem. 2009 May;28(5):990-6. doi: 10.1897/08-345.1.	The potential toxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS), an environmentally persistent organic pollutant, is of great concern. The present study examines the ability of PFOS to disturb thyroid function and the possible mechanisms involved in PFOS-induced thyroid hormone alteration. Male Sprague-Dawley rats were exposed to 1.7, 5.0, and 15.0 mg/L of PFOS in drinking water for 91 consecutive days. Serum was collected for analysis of total and free thyroxine (T4), total triiodothyronine (T3), and thyrotrophin (TSH). Thyroid and liver were removed for the measurement of endpoints closely related to thyroid hormone biosynthesis and metabolism following PFOS exposure. Determined endpoints were the messenger RNA (mRNA) levels for two isoforms of uridine diphosphoglucuronosyl transferases (UGT1A6 and UGT1A1) and type 1 deiodinase (DIO1) in liver, sodium iodide symporter (NIS), TSH receptor (TSHR), and DIO1 in thyroid as well as the activity of thyroid peroxidase (TPO). Serum total T4 level decreased significantly at all applied dosages, whereas total T3 level increased markedly only at 1.7 mg/L of PFOS. No statistically significant toxic effects of PFOS on serum TSH were observed. Hepatic UGT1A1, but not UGT1A6, mRNA was up-regulated at 5.0 and 15.0 mg/L of PFOS. Treatment with PFOS lowered hepatic DIO1 mRNA at 15.0 mg/L but increased thyroidal DIO1 mRNA dose dependently. The activity of TPO, NIS, and TSHR mRNA in thyroid were unaffected by PFOS treatment. These results indicate that increased hepatic T4 glucuronidation via UGT1A1 and increased thyroidal conversion of T4 to T3 via DIO1 were responsible in part for PFOS-induced hypothyroxinemia in rats.	PFOS	SD雄ラット	PFOS（カリウム塩）	> 98%	経口（飲水）	91日間	0、1.7、5.0、15.0 mg/L	1.7 mg/L：血清総T3増加（5.0 mg/L以上では対照群と有意差なし） 1.7 mg/L以上：血清総T4減少（血清T4減少と肝のUGT1A1 mRNAの発現増加及びDIO1 mRNAの発現減少とは高い相関あり。また、血清T4は甲状腺DIO1 mRNAの発現増加とも相関あり） 5.0 mg/L：血清逆離T4減少（15 mg/L群では有意差なし） 5.0 mg/L以上：肝臓の絶対/相対重量増加、肝臓のUGT1A1 mRNAの発現増加、肝臓のDIO1 mRNAの発現減少（有意差は15.0 mg/L群のみ）、甲状腺DIO1 mRNAの発現増加 ・甲状腺ホルモン生合成に影響を及ぼすかどうかの指標（TSHR、NIS、TPO）：mRNAレベルでは有意な影響はみられなかった。 ・肝臓のUGT1A1 mRNAが7PFOSの5.0及び15.0 mg/L群で増加していた。PFOS投与は15 0 mg/Lで肝でのDIO1 mRNAを低下させたが、甲状腺のDIO1 mRNAを用量依存的に増加させた。これらの結果から、UGTA1A1を介した肝臓でのT4のグルクロン酸抱合の増加、並びにDIO1を介したT4からT3への変換の甲状腺における増加がラットのPFOS誘発性の甲状腺機能低下症を誘発する一因であることが示される。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOSの甲状腺影響が肝臓影響と関連した（二次的）影響であることが本研究で得られた以下の知見から示唆される。 ・肝臓のUGT1A1 mRNAがPFOSの5.0及び15.0 mg/L群で増加していた。PFOS投与は15 0 mg/Lで肝でのDIO1 mRNAを低下させたが、甲状腺のDIO1 mRNAを用量依存的に増加させた。これらの結果から、UGTA1A1を介した肝臓でのT4のグルクロン酸抱合の増加、並びにDIO1を介したT4からT3への変換の甲状腺における増加がラットのPFOS誘発性の甲状腺機能低下症を誘発する一因であることが示される。	B	A			
1390	実験動物（肝毒性）	Wolf, Douglas C; Moore, Tanya; Abbott, Barbara D; Rosen, Mitchell B; Das, Kaberi P; Zehr, Robert D; Lindstrom, Andrew B; Strynar, Mark J; Lau, Christopher	Comparative hepatic effects of perfluorooctanoic acid and WY 14,643 in PPAR-alpha knockout and wild-type mice	2008	Toxicol Pathol. 2008 Jun;36(4):632-9. doi: 10.1177/0192623308318216. Epub 2008 May 8.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) is a chemical used in the production of fluoropolymers. Its persistence in the environment and presence in humans and wildlife has raised health concerns. Liver tumor induction by PFOA is thought to be mediated in rodents by PPAR-alpha. A recent US EPA scientific advisory board questioned the contribution of PPAR-alpha in PFOA-induced liver tumors. Liver response in CD-1, SV/129 wild-type (WT), and PPAR-alpha knockout (KO) SV/129 mice was evaluated after seven daily treatments of PFOA-NH4(+) (1, 3, or 10 mg/kg, p.o.) or the prototype PPARalpha-agonist Wyeth 14,643 (WY, 50 mg/kg). Livers were examined by light and electron microscopy. Proliferation was quantified after PCNA immunostaining. PFOA treatment induced a dose-dependent increase in hepatocyte hypertrophy and labeling index (LI) similar to WY in WT mice. Ultrastructural alterations of peroxisome proliferation were similar between WY-treated and 10 mg/kg PFOA-treated WT mice. KO mice had a dose-dependent increase in hepatocyte vacuolation but increased LI only at 10 mg PFOA/kg. WY-treated KO mice were not different from KO control. These data suggest that PPAR-alpha is required for WY- and PFOA-induced cellular alterations in WT mouse liver. Hepatic enlargement observed in KO mice may be due to an accumulation of cytoplasmic vacuoles that contain PFOA.	PFOA	CD-1マウス、Sv/129野生型マウス、PPARα knockout (KO) SV/129マウス	PFOA（アンモニウム塩）	記載なし	経口	7日間	0、1、3、10 mg/kg	野生型SV/129マウス： 1 mg/kg/日以上：肝臓絶対/相対重量増加（用量相関性）、肝細胞肥大 10 mg/kg/日：肝細胞細胞質のび漫性空胞の増加、ラベリング指数の増加 WY 50 mg/kg/日：肝臓絶対/相対重量増加、肝細胞肥大、肝細胞細胞質のび漫性空胞の増加、ラベリング指数の増加 PPAR-αKO SV/129マウス： 1 mg/kg/日以上：肝臓絶対/相対重量増加（用量相関性）、肝細胞肥大 10 mg/kg/日：ラベリング指数の増加、KO対照群（細胞質にび漫性の透明な空胞を含む（脂質素構像））よりも顕著な異なるサイズの空胞をび漫性に細胞質内に素構し、細胞の境界が不鮮明な肝細胞像 WY 50 mg/kg/日：肝細胞は形態学的にKO対照群と差異なし	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	野生型マウスでは肝細胞にWY及びPFOA誘発性細胞性変化を生じるにはPPARαが必要であることが示された。KOマウスでみられた肝肥大はPFOAを含む細胞質内空胞（脂質素構）がKOマウス対照群よりも著しく素構したことによる可能性がある。一方、WYを投与されたKOマウスでは対照群と同様の病理組織像を呈し、PFOAとは形態学的に異なる影響がみられた。	A	B			
1413	実験動物（肝毒性）	Rosen, M. B.; Schmid, J. R.; Corton, J. C.; Zehr, R. D.; Das, K. P.; Abbott, B. D.; Lau, C.	Gene expression profiling in wild-type and PPARα-null mice exposed to perfluorooctane sulfonate reveals PPARα-independent effects	2010	PPAR Research:2020:794739.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is a perfluoroalkyl acid (PFAA) and a persistent environmental contaminant found in the tissues of humans and wildlife. Although blood levels of PFOS have begun to decline, health concerns remain because of the long half-life of PFOS in humans. Like other PFAAs, such as, perfluorooctanoic acid (PFOA), PFOS is an activator of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPARα) and exhibits hepatocarcinogenic potential in rodents. PFOS is also a developmental toxicant in rodents where, unlike PFOA, its mode of action is independent of PPARα. Wild-type (WT) and PPARα-null (Null) mice were dosed with 0, 3, or 10 mg/kg/day PFOS for 7 days. Animals were euthanized, livers weighed, and liver samples collected for histology and preparation of total RNA. Gene profiling was conducted using Affymetrix 430_2 microarrays. In WT mice, PFOS induced changes that were characteristic of PPARα transactivation including regulation of genes associated with lipid metabolism, peroxisome biogenesis, proteasome activation, and inflammation. PPARα-independent changes were indicated in both WT and Null mice by altered expression of genes related to lipid metabolism, inflammation, and xenobiotic metabolism. Such results are similar to studies done with PFOA and are consistent with modest activation of the constitutive androstane receptor (CAR), and possibly PPARγ and/or PPARβ/δ. Unique treatment-related effects were also found in Null mice including altered expression of genes associated with ribosome biogenesis, oxidative phosphorylation, and cholesterol biosynthesis. Of interest was up-regulation of Cyp7a1, a gene which is under the control of various transcription regulators. Hence, in addition to its ability to modestly activate PPARα, PFOS induces a variety of PPARα-independent effects as well.	PFOS PFOA	129S1/SvImJ野生型マウス、PPARα—Null（129S4/SvJae-Pparatm1Gonz/J）マウス	PFOS（カリウム塩）、PFOA（アンモニウム塩）	記載なし	経口	7日間	PFOS: 0, 3, 10 mg/kg/日、PFOA: 3 mg/kg/日	・WTマウス：PFOSは脂質代謝、ペルオキシソーム生合成、プロテアソーム活性化、炎症に関連する遺伝子の制御を含むPPARα転写促進に特徴的な変化を誘導。 ・WT及びPPAR Nullマウス共通：PPARαに依存しない変化として、脂質代謝、炎症、及び異物の代謝に関連する遺伝子の発現変化を生じ、PFOAと同様で構成的アンドロスタン受容体（CAR）、及びおそらくPPARγ及び/またはPPARβ/δの適度な活性化と一致。 ・Nullマウス：リボソーム生合成、酸化的リン酸化、コレステロール生合成に関連する遺伝子の発現の変化など、治療に関連したユニークな影響。 ・このように、PFOSはPPARαを適度に活性化することに加え、PPARαに依存しない様々な作用を引き起こすことが明らかになった。	00：無	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	0：なし	PFOSはPPARαに関連しない作用機構を介して、PFOAとは異なる作用示す可能性が示唆される。	B	A			
1415	実験動物（肝毒性）	Son, Hee-Young; Kim, Sang-Hyun; Shin, Hong-In; Bae, Han Ik; Yang, Jae-Ho	Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice	2008	Arch Toxicol. 2008 Apr;82(4):239-46. doi: 10.1007/s00204-007-0246-x. Epub 2007 Sep 14.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) is a member of the perfluoroalkyl acids that have wide commercial applications and is a widespread pollutant of toxicological importance that has been detected in environmental matrices. The NOAEL and LOAEL of PFOA in rodent were reported 1 and 10 ppm, respectively. The current study characterizes the hepatic toxicities of PFOA in mice. Male ICR mice were exposed continuously to 0, 2, 10, 50 and 250 ppm of PFOA in drinking water for 21 days. Food and water consumption decreased in mice exposed to 250 ppm of PFOA. Mean body weight gain was reduced in mice exposed to 50 and 250 ppm of PFOA. The size and relative weight of the liver increased dose-dependently in PFOA-treated mice. Serum enzyme activities, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, increased in mice exposed to PFOA in a dose-dependent manner. In the histopathological evaluation, the liver of PFOA-treated mice showed remarkable hepatocytomegaly and acidophilic cytoplasm. At the high doses of PFOA, diffuse hepatic damage by multifocal coagulation and liquefaction necrosis were noted. In contrast to the remarkable change of liver, the kidney had little change. The size and relative weights of the kidney, biomarkers of kidney damage (blood urea nitrogen, creatinine), and histopathological changes had no differences between PFOA-untreated and PFOA-treated mice. In conclusion, our results demonstrate that PFOA causes a toxic effect on the liver but not to the kidney.	PFOA	ICR雄マウス	PFOA（アンモニウム塩）	> 98%	経口（飲水）	21日間	0、2、10、50、250 mg/L（ppm）	2 ppm以上：肝臓相対重量増加 10 ppm以上：血清ALT活性上昇 50 ppm以上：体重増加量の減少、血清AST活性上昇、好酸性化細胞質を含む肝細胞肥大、好酸性小体を含む二核肝細胞、多巣性凝固又は液化壊死によるび漫性肝傷害	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOAは肝臓に組織的傷害を生じたが、腎臓には予想外に有害影響がみられなかったとする初期的な報告。	A	B			
1425	実験動物（肝毒性）	Yang, Bei; Zou, Weiying; Hu, Zhenzhen; Liu, Fangming; Zhou, Ling; Yang, Shulong; Kuang, Haibin; Wu, Lei; Wei, Jie; Wang, Jinglei; Zou, Ting; Zhang, Dalei	Involvement of oxidative stress and inflammation in liver injury caused by perfluorooctanoic acid exposure in mice	2014	Biomed Res Int. 2014;2014:409837. doi: 10.1155/2014/409837. Epub 2014 Mar 2.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) is widely present in the environment and has been reported to induce hepatic toxicity in animals and humans. In this study, mice were orally administered different concentrations of PFOA (2.5, 5, or 10 mg/kg/day). Histological examination showed that the exposure to PFOA for 14 consecutive days led to serious hepatocellular injury and obvious inflammatory cell infiltration. In addition, malondialdehyde formation and hydrogen peroxide generation, indicators of oxidative stress, were significantly induced by PFOA treatment in the liver of mice. Furthermore, hepatic levels of interleukin-6, cyclooxygenase-2, and C-reactive protein, markers of inflammatory response, were markedly increased by exposure to PFOA in mice. These results demonstrated that PFOA-induced hepatic toxicity may be involved in oxidative stress and inflammatory response in mice.	PFOA	Kunming (KM)雄マウス	PFOA	96%	経口	14日間	0、2.5、5、10 mg/kg/日	2.5 mg/kg/日以上：肝臓相対重量増加、血清ALT・AST・ALP・LDH活性増加（用量相関性）、肝臓MDA増加、肝臓の組織変化 5 mg/kg/日：肝組織COX-2の減少 5 mg/kg/日以上：組織TBA増加、過酸化水素増加、肝臓の顕著な組織変化（重度の浮腫、空胞変性、巣状壊死、炎症性細胞浸潤） 10 mg/kg/日：肝組織CRP増加、IL-6上昇、COX-2の増加	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	PFOA誘発性の肝毒性は酸化的ストレス及び炎症反応に関連したものである知見が得られた。	A	B			
1430	実験動物（肝毒性）	Kim, Hyung-Sub; Jun Kwack, Seung; Sik Han, Eui; Seok Kang, Tae; Hee Kim, Seung; Young Han, Soon	Induction of apoptosis and CYP4A1 expression in Sprague-Dawley rats exposed to low doses of perfluorooctane sulfonate	2011	J Toxicol Sci. 2011 Apr;36(2):201-10. doi: 10.2131/jts.36.201.	In previous studies, perfluorooctane sulfonate (PFOS), an environmental organic compound, was reported to cause hepatotoxicity and hypolipidemia in rodents. However, the low dose toxicity of PFOS and the toxic mechanisms involved remain to be determined. To clarify the low dose toxicity and action mechanism in the target organ toxicity, Sprague-Dawley (SD) rats were orally administered with PFOS at the doses of 0, 1.25, 5, 10 mg/kg/day for 28 days. As a result, no death or abnormal symptoms were observed in all groups. The significant loss of mean body weight was observed in female rats treated with 10 mg/kg PFOS and the relative liver weight of 10 mg/kg PFOS-treated group was significantly greater compared to control. Histopathological examination revealed that fatty change was evident in the liver of male rats treated with PFOS (5 and 10 mg/kg) and hypertrophy and cellular swellings in females at the dose of 10 mg/kg, which showed different pattern of pathological lesions. In addition, we demonstrated the expression induction of hepatic caspase-3 and cytochrome P450 4A1 (CYP4A1) related with apoptosis and lipid metabolism, respectively. This study suggested that no-observed-adverse-effect level (NOAEL) of PFOS was 1.25 mg/kg in 28-day repeated toxicity study and, however, the toxic response showed gender differences. The possible toxic mechanism of PFOS was the induction of apoptosis and altering lipid metabolism which resulted in hepatotoxicity.	PFOS	SD雄雄ラット	PFOS（カリウム塩）	> 98%	経口	28日間	0、1.25、5、10 mg/kg/日	5 mg/kg/日以上：雄：肝臓の脂肪変化、肝CYP4A1タンパク及びmRNA発現増加 10 mg/kg/日：雄雄：肝臓相対重量増加、雄：トリグリセリド減少、雄：体重低下、肝肥大、肝細胞腫大	01：有	01：有	NOAEL= 1.25 mg/kg/日（雄）性差あり。	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	肝毒性のみ、雄が強く性差あり。	A	B			

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出															ランク（1）	ランク（2）
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考		
1451	実験動物（生殖発生毒性）	Lv, Z.; Li, G.; Li, Y.; Ying, C.; Chen, J.; Chen, T.; Wei, J.; Lin, Y.; Jiang, Y.; Wang, Y.; Shu, B.; Xu, B.; Xu, S.	Glucose and lipid homeostasis in adult rat is impaired by early-life exposure to perfluorooctane sulfonate	2014	Environ Toxicol 28: 532-542.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS), which belongs to the degradation product of many perfluorinated compounds, is on the list of persistent organic pollutants (POPs) and is currently detected in both wildlife and humans. The consequence of gestational and lactational exposure to PFOS on prediabetes effect in offspring was investigated in rats in the present study. Maternal rats were treated with vehicle, 0.5 mg/kg/day or 1.5 mg/kg/day PFOS respectively from gestation day 0 to postnatal day 21 The glucose and lipid metabolism effects were investigated on the offspring in adulthood. The gestational and lactational exposure to PFOS led to low body weight from birth to weaning, and evoked signs of a prediabetic state, with elevated fasting serum insulin and leptin level, impaired glucose tolerance, though the fasting serum glucose and glycosylated serum protein level were normal. Abnormal lipid homeostasis was also observed by the phenomenon of hepatic steatosis and increased gonadal fat pad weight. However, the circulating serum level of fasting triglyceride and cholesterol level were no different from controls. Our results suggested that developmental exposure to PFOS may contribute to glucose and lipid metabolic disorder in adulthood.	PFOS	Wistar雄（妊娠）ラット	PFOS（カリウム塩）	> 98%	経口	GD0－PND20 (21)	0、0.5、1.5 mg/kg/日	0.5 mg/kg以上：生後5日（PND5）以降の体重の低値推移、OGTT（経口糖負荷試験）におけるAUCの増加（離乳後15週）、血清アディポネクチン濃度の用量依存的減少（離乳後18週）、性腺脂肪の増加（離乳後19週） 1.5 mg/kg：生時（PND0）体重の低値、OGTT（経口糖負荷試験）におけるAUCの増加（離乳後10週：離乳後15週ではAUCは対照群と有意差はないが高値を持続）、絶食時血清インスリン濃度・インスリン抵抗性指標値・レプチンレベルの増加（離乳後18週）、肝臓の脂肪蓄積・脂質合成系遺伝子のSREBP-1c mRNAの増加、肝臓のTGの増加（離乳後19週） ・離乳後10週と15週の絶食時グルコース値及び血清中糖化タンパク濃度は差がなく、OGTT試験結果と合わせるとPFOSの妊娠期及び授乳期ばく露によって糖不耐性（グルコーストレランス）が生じたと考えられた。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・PFOSへの発生期ばく露が成長後の糖及び脂質の代謝疾患に寄与する可能性があることを示唆する報告。	B	A
1453	実験動物（神経毒性）	Salgado, R.; López-Doval, S.; Pereiro, N.; Lafuente, A.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure could modify the dopaminergic system in several limbic brain regions	2008	Toxicol Lett 240: 226-235.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is the most representative of a rising class of persistent organic pollutants perfluorochemicals. In the present study, its neurotoxicity was examined using adult male rats orally treated with 0.5; 1.0; 3 and 6 mg of PFOS/kg/day for 28 days. At the end of the treatment, the dopamine concentration and its metabolism expressed like the ratio 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC)/dopamine and homovanillic acid (HVA)/dopamine were measured in the amygdala, prefrontal cortex and hippocampus. Gene and protein expression of the dopamine receptors D1 and D2 were also determined in these limbic areas. The obtained results suggest that: -1 PFOS can alter the dopamine system by modifying its neuronal activity and/or its D1 and D2 receptors in the studied brain regions; -2 the dopamine concentration and metabolism seem to be more sensitive against PFOS toxicity in the hippocampus than in the other analyzed brain areas; -3 the inhibited gene and protein expression of the D1 receptors induced by PFOS in the amygdala could be related to several changes in the HPA axis activity, and lastly; -4 the observed alterations on the dopamine system induced by PFOS could be a possible neurotoxicity mechanism of PFOS, leading to many neurological diseases.	PFOS	SD雄ラット	PFOS（カリウム塩）	不記載	経口（強制）	28日間	0、0.5、1.0、3.0、6.0 mg/kg/日	・PFOS投与群にストレスや行動変化は認められなかった。試験中は体重、摂餌量、飲水量等の変化、下痢などの症状は認められなかった。調査した脳領域の相対重量にも変化はみられなかった。 0.5 mg/kg以上：偏桃体のD1Rの mRNA遺伝子及びタンパク発現相対レベルの顕著な減少（偏桃体のDA（ドーパミン）含量は変化なし）、海馬のDA含量の増加（6.0 mg/kg群では逆に減少）、偏桃体のHVA（ホモバニリン酸）の減少、海馬のDOPAC/DA比の減少 1.0 mg/kg：前頭前皮質のDA量の増加（より高用量では対照群のレベルに低下）、海馬のD2R mRNA発現の相対レベルの増加（より高用量では対照群のレベルに低下）、 1.0 mg/kg以上：偏桃体のD2Rの mRNA遺伝子発現相対レベルの顕著な減少、海馬のD1R mRNA発現相対レベルの減少（用量相関性）、海馬のD2Rタンパク発現相対レベルの増加 1.0、3.0 mg/kg：前頭前皮質のD1Rタンパク発現相対レベルの増加、海馬のD1Rタンパク発現相対レベルの増加（6.0 mg/kgでは対照群のレベルに低下） 3.0 mg/kg以上：前頭前皮質のD1R mRNA遺伝子発現相対レベルの減少、同部位のDOPAC/DA比の増加 6.0 mg/kg：偏桃体のD2Rタンパク発現相対レベルの減少、前頭前皮質のD1Rタンパク発現相対レベルの減少	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	著者らの考察のまとめ： ・PFOSは検討した脳の領域においてドーパミン（DA）系の神経活動及び/又はそのD1及びD2受容体を修飾させることにより、DA系の変化させることができる。 ・DAの濃度と代謝は海馬では検討した他の脳領域よりもPFOSの毒性に対して感受性の高い可能性がある。 ・偏桃体においてPFOSにより誘導されたD1受容体の遺伝子及びタンパク発現の抑制はHPA（視床下部-下垂体-副腎）軸の活性のいくつかの変化と関連している可能性がある。 ・PFOSにより誘導されたDA系の観察された変化は多くの神経系疾患を引き起こすPFOSの神経毒性の可能な作用機序と推定される。 ・調査した３つの辺縁系においてPFOSのDA受容体を介した影響がHPA軸を介して末梢（副腎）に及ぼす影響に関する仮説(Fig.1)を部分的に説明可能（どの領域がどのように関与した可能性がある）にしたものと推察される。	B	A
1459	実験動物（肝毒性）	Permadi, H; Lundgren, B; Andersson, K; Sundberg, C; DePierre, J W	Effects of perfluoro fatty acids on peroxisome proliferation and mitochondrial size in mouse liver: Dose and time factors and effect of chain length	1993	Xenobiotica. 1993 Jul;23(7):761-70. doi: 10.3109/00498259309166782.	1. Male mice were fed a diet containing perfluoro fatty acids of varying chain length (i.e. perfluoroacetic, -butyric, -octanoic and -decanoic acids) at different doses (0.02 or 0.1% w/w of diet) for different periods of time (2-10 days), and effects on liver weight, hepatic mitochondrial protein and hepatic peroxisomal palmitoyl-CoA oxidation, lauroyl-CoA oxidase and catalase were monitored. 2. The greatest effects were obtained with perfluoro-octanoic and perfluoro decanoic acids, while perfluoro acetic acid was inactive. The effects with 0.02% w/w of diet perfluoro-octanoic acid were at least as great as those observed with 0.1%. A more detailed dose-response investigation focused on perfluoro-octanoic acid revealed that maximal effects with this substance could be obtained with a dietary dose of 0.01% for 10 days and that significant changes were also observed with 0.001%. 3. Maximal effects with 0.02% w/w of diet perfluoro-octanoic acid were attained after 6-10 days of feeding. 4. As with other peroxisome proliferators, perfluoro fatty acids increase mouse hepatic peroxisomal fatty acid beta-oxidation more extensively than they increase catalase, thus increasing hepatic oxidative stress. 5. As with other peroxisome proliferators, perfluoro fatty acids increase mouse liver mitochondrial protein. This effect is due primarily to a redistribution of mitochondria from the nuclear to the mitochondrial fraction, caused by an apparent decrease in the mean size of hepatic mitochondria after treatment.	PFOA	C57BL/6雄マウス	PFOA	不記載	経口（混餌）	① PFOAの肝臓影響評価試験：5日又は10日間 ② C2-C10の過フッ化脂肪酸の肝臓影響比較試験：10日間	①：0.02、1.0% ②：0.02%	① PFOAの肝臓影響評価試験： ・PFOAは0.02％で10日間又は0.1％で2日間混餌投与により体重低下を、0.02％で5日間又は0.1％で5日間投与により肝臓の絶対/相対重量増加を生じた。PFOAの0.02％群の5日投与による肝臓の絶対及び相対重量の値は0.1％群の5日投与群のそれより大きかった。 ・PFOAの混餌投与により、肝ミトコンドリア画分のタンパク含量の顕著な増加を生じた。この変化はPFOA 0.02％の5日間投与群では対照群の8～9倍の増加で、この変化も0.1％ 5日間投与群よりやや大きかった。また、肝ミクロソーム画分でもタンパク含量の増加はみられたが、ミトコンドリア画分より小さかった。さらに、細胞質画分ではPFOA投与はタンパク含量を変化させなかった。 ・PFOA投与群ではパルミトイルCoA酸化活性（ペルオキシソームの脂肪酸β酸化）、ラウロイルCoAオキシダーゼ（弱いペルオキシソーム増殖活性を持つペルオキシソーム限局性酵素）、カタラーゼ（酸化ストレスに対する細胞防御）はいずれも増加した。これらの反応も0.02％の5日間投与で明瞭に大きい増加がみられ、0.02％の10日間投与で0.1％群よりも大きい最大反応が示された。 ・PFOAのシアン非感受性パルミトイルCoA酸化反応の用量相関性及び時間（投与期間）依存性を検討した結果、0.01％で5－10日間で最大反応が得られた。 ②過フッ化脂肪酸の肝臓影響比較試験： ・C2ー C10の過フッ化脂肪酸について、0.02％で10日間混餌投与後の体重及び肝臓重量を比較した結果、C8のPFOAは、体重減少ではC10のパーフルオロデカン酸（PFDA）に次いで2番目であったが、肝臓絶対/相対重量増加は最大であった。 ・C2－C10の過フッ化脂肪酸はすべてミトコンドリア画分のタンパク含量を増加させたが、PFOAが最大の活性を示した（PFDAもPFOAとほぼ同程度の活性）。同様に、シアン非感受性パルミトイルCoA酸化、カタラーゼ、シアン非感受性ラウロイルCoAオキシダーゼ活性の誘導もPFOAとPFDAで同程度の顕著な増加がみられた。なお、カタラーゼの活性増加が対照群の2倍程度に対し、パルミトイルCoA酸化活性は5～6倍に増加し、ペルオキシソームの脂肪酸のβ酸化反応がカタラーゼ活性の増加よりも大きい反応を示した。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・検討された過フッ化脂肪酸の肝臓影響では、PFOAが最大の作用を示したが、PFDAもほぼ互角の作用を有すると考えられた。 ・C6化合物は試験されなかった。 ・PFOA及びPFDAは肝ペルオキシソームの脂肪酸β酸化を増加（過酸化水素を発生する）させ、かつカタラーゼの増加よりも大きい増加を示したため、結果として肝の酸化ストレスを増大させた可能性が指摘された。	B	A
1470	実験動物（免疫毒性）	Dewitt, J. C.; Copeland, C. B.; Strynar, M. J.; Luebke, R. W.	Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice	2008	Environ Health Perspect 116: 644-650.	BACKGROUND: Perfluorooctanoic acid (PFOA), an environmentally persistent compound of regulatory concern, has been reported to reduce antibody responses in mice at a single dose.OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate PFOA effects on humoral and cellular immunity using standard assays for assessing immune function, and to derive dose-response data.METHODS: C57BL/6J mice received 0 or 30 mg PFOA/kg/day for 10 days; half of the exposed groups were switched to vehicle and half continued on PFOA for five days. C57BL/6N mice received 0-30 mg/kg/day of PFOA in drinking water for 15 days. Mice were immunized with sheep red blood cells or sensitized to bovine serum albumin in Freund's complete adjuvant on day 10 of exposure; immune responses were determined 1 day post-exposure.RESULTS: We found that 30 mg PFOA/kg/day given for 10 or 15 days reduced IgM synthesis; serum collected 1 day postexposure contained 8.4 x 10(4) or 2.7 x 10(5) ng PFOA/mL, respectively. IgM synthesis was suppressed at exposures > or = 3.75 mg PFOA/kg/day in a dose-dependent manner, and IgG titers were elevated at 3.75 and 7.5 mg PFOA/kg/day. Serum PFOA at 3.75 mg/kg/day was 7.4 x 10(4) ng/mL 1 day postexposure, or 150-fold greater than the levels reported in individuals living near a PFOA production site. Using a second-degree polynomial model, we calculated a benchmark dose of 3 mg/kg/day, with a lower bound (95% confidence limit) of 1.75 mg/kg/day. Cell-mediated function was not affected.CONCLUSIONS: IgM antibodies were suppressed after PFOA exposure. The margin of exposure for reduced IgM antibody synthesis was approximately 150 for highly exposed human populations.	PFOA	C57BL/6J雄マウス、C57BL/6N雄マウス（用量反応試験）	PFOA（アンモニウム塩）	≥ 98%	回復性試験：強制経口投与、用量反応試験：飲水投与	回復性試験：10日間、用量反応試験：15日間	回復性試験：0、30 mg/kg/日、用量反応試験：0、25、50、100、200 mg/L（0、3.75、7.5、15、30 mg/kg/日相当）	・PFOA 30 mg/kg/日を10日（強制経口）または15日間（飲水）投与するとIgM合成の低下がみられた。 ・用量反応試験結果から、IgM産生の低下は3.75 mg/kg/日以上で用量相関的に認められた。 ・3.75 mg/kg/日投与群の血清中PFOA濃度はばく露終了1日後に74,000 ng/mLで、PFOA製造施設の近隣住民の報告値の約150倍であった。	01：有	01：有	BMD－ 3.06 mg/kg/日、BMDL5－ 1.75 mg/kg/日	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	PFOAはばく露後にはIgM抗体産生の低下が生じる。液性免疫の抑制。IgG産生は影響を受けず。細胞性免疫（DTH）はPFOA投与による影響を受けず。	A	B
1472	実験動物（免疫毒性）	Dong, G. H.; Zhang, Y. H.; Zheng, L.; Liu, W.; Jin, Y. H.; He, Q. C.	Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice	2009	Arch Toxicol.	A paucity of data exists to corroborate the few studies that report immune suppression after exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS). In this study, adult male C57BL/6 mice were exposed to PFOS daily via gavage for 60 days [0, 0.5, 5, 25, 50, or 125 mg/kg total administered dose (TAD)]. The results showed that liver mass was significantly increased at > or = 5 mg PFOS/kg TAD and in a dose-dependent manner. Lymphocyte proliferation and natural killer cell activity were altered in male mice. Plaque forming cell (PFC) response was suppressed beginning at 5 mg/kg TAD. Based on the liver mass and PFC response, the no observed adverse effect level and lowest observed adverse effect level for male mice exposed PFOS for 60 days was 0.5 and 5 mg/kg TAD, respectively. Measured PFOS serum concentrations at these dose levels were 0.674 +/- 0.166 and 7.132 +/- 1.039 mg/l, respectively. These results indicate that PFOS exposure can affect the immunity function in mice at levels approximately 50-fold for highly exposed human populations.	PFOS	C57BL/6雄マウス	PFOS（カリウム塩）	> 98%	経口（強制）	60日間	0、0.5、5、25、50、125 mg/kg/60日間（総投与量（TAD: total administered dose）ベース）	5 mg/kg TAD以上： 肝臓相対重量増加（用量相関性）、脾臓のNK細胞活性の増加（逆U字型の用量反応関係で5 mg/kg TADが最大）、ヒツジ赤血球特異的IgMプラーク形成細胞反応の低下（用量相関性） 25 mg/kg TAD以上：体重増加抑制、最終体重の有意低値、脾臓・胸腺・腎臓相対重量減少、脾臓及び胸腺細胞数（密度）の減少、脾臓のCD4+T細胞数・CD4+/CD8+T細胞・CD4-/CD8-T細胞数の減少、胸腺のCD8＋T細胞数・CD4＋/CD8＋T細胞数の減少（いずれも用量相関性） 50 mg/kg TAD以上：誘発量の減少、血清コルチコステロンレベルの上昇、脾臓のCB＋T細胞数・B200＋ B細胞数の減少、胸腺のCD4+T細胞数の減少（いずれも用量相関性）、脾臓のNK細胞活性の減少（逆U字）、脾臓のリンパ球増殖反応の低下（用量相関性） 125 mg/kg TAD：胸腺のCD4-/CD8-T細胞数の減少	01：有	01：有	肝臓相対重量と脾臓のPFC反応に基づき、 NOAEL= 0.5 mg/kg TAD LOAEL= 5 mg/kg TAD	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOSの免疫抑制作用をクリカットに示したデータ。 ・NOAEL/LOAELはTADベースから、mg/kg/dayベースに換算して良いものか（予備的試験のNo. 1483は7日間試験のためか、mg/kg/day）。 ・脾臓のNK細胞活性の用量反応曲線が非線形（逆U字型）になる現象は著者らの前報等でもみられたとある（Zheng et al. (2008)、Keil et al. (2008)）が、否定的な報告もある。 ・No. 1496にTADベースで用量表示する理由と免疫応答の非線形用量反応関係あり。	A	B
1476	実験動物（免疫毒性）	Peden-Adams, M. M.; Keller, J. M.; Eudaly, J. G.; Berger, J.; Gilkeson, G. S.; Keil, D. E.	Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate	2008	Toxicol Sci 104: 144-154.	Adult male and female B6C3F1 mice were exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS) daily via gavage for 28 days (0, 0.005, 0.05, 0.1, 0.5, 1, or 5 mg/kg total administered dose [TAD]). Following exposure, various immune parameters were assessed and serum PFOS concentrations were determined. Lymphocyte proliferation was not altered in either gender. Natural killer cell activity was increased compared with control at 0.5, 1, and 5 mg/kg TAD in male mice but was not altered in female mice. At these treatment levels, splenic T-cell immunophenotypes were minimally altered in females, but all T-cell subpopulations were significantly modulated in males beginning at 0.1 mg/kg TAD. The sheep red blood cell (SRBC) plaque-forming cell (PFC) response was suppressed in male mice beginning at 0.05 mg/kg TAD and in females at 0.5 mg/kg TAD. Serum trinitrophenyl (TNP)-specific IgM titers were also decreased by PFOS after TNP-LPS (TNP conjugated to lipopolysaccharide) challenge suggesting that the humoral immune effects may be attributed to the B-cell rather than T-cell because both T-dependent (SRBC) and T-independent (TI) (TNP-LPS) antigens result in suppressed IgM production. Based on the PFC response, the low observed effect level (LOEL) for males was 0.05 mg/kg TAD (ED(50) = 0.021 mg/kg TAD) and for females was 0.5 mg/kg TAD (ED(50) = 0.59 mg/kg TAD). Measured PFOS serum concentrations at these dose levels were 91.5 +/- 22.2 ng/g and 666 +/- 108 ng/g (mean +/- SD), respectively. The male LOEL serum level was approximately 14-fold lower than reported mean blood levels from occupationally exposed humans and fell in the upper range of concentrations reported for the general population. Overall, this study provides a profile of PFOS immunotoxicity showing effects at levels reported in humans and identifies the B-cells as a potential target.	PFOA	B6C3F1雌雄マウス	PFOA（カリウム塩）	> 98%	経口	28日間	0、0.166、1.66、3.31、16.6、33.1、166 μg PFOS ion/kgt/日（TAD（28日間の総投与量）：0、0.005、0.05、0.1、0.5、1、5 mg/kg）	0.05 mg/kg以上：雄：SRBCに対するPFC反応抑制 0.1 mg/kg以上：雄：T細胞のサブポピュレーションの変化 0.5 mg/kg以上：雄：NK細胞活性の増加、雌：脾臓T細胞の免疫表現型の軽度変化、SRBCに対するPFC反応抑制	01：有	01：有	PFC反応抑制： 雄：LOEL= 0.05 mg TAD/kg (ED50: 0.021 mg TAD/kg)、 雌：LOEL= 0.5 mg TAD/kg (ED50: 0.59 mg TAD/kg) TAD: total administered dose	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	総投与量に対する用量反応関係	A	B
1479	実験動物（免疫毒性）	Son, H. Y.; Lee, S.; Tak, E. N.; Cho, H. S.; Shin, H. I.; Kim, S. H.; Yang, J. H.	Perfluorooctanoic acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice	2009	Environ Toxicol 24: 580-588.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) has been used in commercial applications and detected in environmental matrices. This study focuses on whether PFOA affects the function of immune organs (spleen and thymus). Male ICR mice were exposed to 0, 2, 10, 50, and 250 ppm of PFOA in drinking water for 21 days. PFOA differently altered T lymphocyte populations. In the spleen, all doses of PFOA decreased CD8(+) lymphocytes; CD4(+) lymphocytes were increased by 50 and 250 ppm of PFOA. Exposure to 250 ppm of PFOA increased CD8(+) lymphocytes in the thymus. In the histopathological evaluation, the spleen of 250 ppm PFOA-treated groups revealed the increase of lymphoid hyperplasia of white pulp without significant alteration of red pulp. The thymus of 250 ppm PFOA-treated group showed decreased thickness of the cortex and medulla, but lymphoid cells were more densely arranged. PFOA elevated the expression of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta, and interleukin-6) in the spleen, and proto-oncogene, c-myc, in the spleen and thymus. In conclusion, our data demonstrated that PFOA has an immunomodulatory effect by altering T lymphocyte phenotypes and gene expression of proinflammatory cytokines.	PFOA	ICR雄マウス	PFOA（アンモニウム塩）	> 98%	経口（飲水）	21日間	0、2、10、50、250 mg/L（ppm）	2 ppm：脾臓のCD4-/CD8-T細胞数増加（2 ppmが最高で10-50 ppmで減少） 2 ppm以上：脾臓のCD4-/CD8＋T細胞数減少、同CD4＋/CD8+T細胞数減少（50 ppm以上では非有意） 50 ppm以上：最終体重低値、体重増加抑制、脾臓のCD4＋/CD8-T細胞数増加、胸腺のCD4＋/CD8＋T細胞数増加、脾臓のIL-1 β mRNA発現の増加、胸腺のc-myc mRNA発現の増加 250 ppm：胸腺のCD4-/CD8-T細胞数・CD4-CD8＋細胞数の増加、脾臓白脾髄の顕著な過形成を伴う肥大、リンパろ胞領域の増加と細胞密度の増加、胸腺の萎縮と皮質・髄質の厚さ減少、脾臓のIL-6 mRNA発現の増加	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOAは脾臓における前炎症性サイトカイン（TNFα、IL-1β、IL-6）と脾臓及び胸腺におけるがん原遺伝子のc-mycの発現を増加した。 ・PFOAはTリンパ球の表現型を変化して免疫修飾作用を示し、前炎症性サイトカインの遺伝子発現を増加させることにより炎症を誘発し、慢性炎症と免疫破綻により発がんを惹起するおそれがある。 ・結論として、PFOAはTリンパ球の表現型と前炎症性サイトカインの遺伝子発現を変化させることによる免疫修飾作用を有すると考えられた。	A	B
1483	実験動物（免疫毒性）	Zheng, L.; Dong, G. H.; Jin, Y. H.; He, Q. C.	Immunotoxic changes associated with a 7-day oral exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in adult male C57BL/6 mice	2009	Arch Toxicol. 2009 Jul;83(7):679-89. doi: 10.1007/s00204-008-0361-3. Epub 2008 Oct 21.	Perfluorooctanesulfonate (PFOS) is a widespread contaminant in the environment, as well as in wildlife and in humans. Toxicity tests in rodents have raised concerns about potential developmental, reproductive, and systemic effects of PFOS. However, there is little information about the effect of PFOS on immune system. In this study, adult male C57BL/6 mice were given by gavage 0, 5, 20 or 40 mg PFOS/kg day(-1) for 7 days. The results showed that PFOS exposure decreased food intake and body weight and increased liver mass and serum corticosterone levels in a dose-dependent manner. Flow cytometry analysis showed that the number of lymphocytic subpopulation cells decreased significantly in 20 or 40 mg PFOS/kg day(-1) group in comparison with normal C57BL/6 mice. Treatment with PFOS also markedly depressed the natural killer (NK) cell activity, lymphocyte proliferation and the plaque-forming cell (PFC) response. These results indicate that PFOS exposure can affect the immunity function in mice.	PFOS	C57BL/6雄マウス	PFOS（カリウム塩）	> 98%	経口（強制）	7日間	0、5、20、40 mg/kg/日	5 mg/kg以上：肝臓相対重量増加、脾臓のTリンパ球増殖活性の減少、ヒツジ赤血球特異的なIgM産生PFC細胞比率の減少（用量相関性） 20 mg/kg以上：体重及び体重増加量の減少、摂餌量減少、脾臓・胸腺相対重量減少、血清コルチコステロンの上昇、脾臓・胸腺細胞数（密度）の減少、脾臓におけるCD4＋T細胞・CD8＋T細胞数減少、及びB220＋B細胞数の減少、胸腺におけるCD4＋T細胞数・CD8＋T細胞数・CD4＋/CD8＋T細胞数（double positive）・CD4-/CD8-T細胞数（double negative）の減少、脾臓におけるNK細胞活性の減少、脾臓における細胞増殖活性の減少（いずれも用量相関性） 40 mg/kg：脾臓における CD4-/CD8-T4細胞数減少	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・No. 1472の予備的試験結果。 ・最小用量の5 mg/kg/日で肝臓相対重量と免疫抑制影響がみられ、NO(A)ELを求められなかった。 ・20 mg/kg/日以上では血清コルチコステロンが上昇しており、体重及び胸腺重量から併せて、それらの用量でみられた免疫毒性影響はストレスによる影響で適切ではないと指摘されている。	A	B

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																ランク（①）	ランク（②）
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考		
1488	実験動物（免疫毒性）	Fair, Patricia A; Driscoll, Erin; Mollenhauer, Meagan A M; Bradshaw, Sarah G; Yun, Se Hun; Kannan, Kurunthachalam; Bossart, Gregory D; Keil, Deborah E; Peden-Adams, Margie M	Effects of environmentally-relevant levels of perfluorooctane sulfonate on clinical parameters and immunological functions in B 6C 3F 1 mice	2011	J Immunotoxicol. 2011 Jan-Mar;8(1):17-29. doi: 10.3109/1547691X.2010.527868. Epub 2011 Jan 24.	In the first part of a series of studies to account for perfluorooctane sulfonate (PFOS)-induced sheep red blood cell (SRBC)-specific immunoglobulin M (IgM) antibody suppression in mice, a survey of clinical and immunotoxicological endpoints was examined. Adult female $B_6C_3F_1$ mice were exposed orally for 28 days to a total administered dose (TAD) of 0, 0.1, 0.5, 1, or 5 mg PFOS/kg. Uterus wet weight was significantly decreased compared with control at the 5 mg/kg dose. No indications of wasting syndrome, malnutrition, alteration of thyroid homeostasis, or signs of overt toxicity were observed. Numbers of splenic CD19+/CD21 $^{-}$, CD19+/CD21+, B220+/CD40+, CD4+/CD154 $^{-}$, CD4+/CD154+, and MHC-II+ cells were not altered. Additionally, ex vivo interleukin-4 (IL-4), IL-5, and IL-6 production by in vitro anti-CD3- or phorbol myristate acetate-stimulated CD4+ T-cells was not affected. Ex vivo IL-6 production by B-cells was significantly increased by in vitro stimulation with either anti-CD40 or lipopolysaccharide. Increased IL-6 production by B-cells was the most sensitive endpoint assessed resulting in alterations at the lowest dose tested (0.1 mg/kg TAD) following anti-CD40 stimulation. Further studies are required to characterize effects on inflammatory markers such as IL-6 at environmentally relevant concentrations of PFOS and to determine the key events associated with PFOS-induced IgM suppression to address potential human health risks.	PFOA	B6C3F1雌マウス	PFOA（カリウム塩）	> 98%	経口	28日間	0、3.31、16.6、33.1、166 μg PFOS ion/kg/日（TAD（28日間の総投与量）：0、0.1、0.5、1、5 mg/kg）	0.1 & 1 mg TAD/kg：in vitro抗CD40刺激後のB細胞によるex vivo IL-6産生増加 1 mg TAD/kg：in vitro LPS刺激後のB細胞によるex vivo IL-6産生増加 5 mg TAD/kg：子宮重量減少	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	LOEL＝0.1 mg TAD/kgは1つ上のデータでカバーされる。	A	B
1491	実験動物（免疫毒性）	Guruge, Keerthi S; Hikono, Hirokazu; Shimada, Nobuaki; Murakami, Kenji; Hasegawa, Jun; Yeung, Leo W Y; Yamanaka, Noriko; Yamashita, Nobuyoshi	Effect of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on influenza A virus-induced mortality in female B6C3F1 mice	2009	J Toxicol Sci. 2009 Dec;34(6):687-91. doi: 10.2131/jts.34.687.	Recent studies showed that perfluorooctane sulfonate (PFOS) affects the mammalian immune system at levels reportedly found in the general human population. It has been demonstrated that exposure to immunotoxic chemicals may diminish the host resistance of animals to various pathogenic challenges and enhance mortality. Therefore, the current study was carried out to characterize the effect of a 21 day pre-administration of zero, 5, or 25 microg PFOS/kg bw/day in female B6C3F1 mice on host resistance to influenza A virus infection. At the end of PFOS exposure, body/organ weights did not significantly change whereas PFOS distribution in blood plasma, spleen, thymus and lung was dose-dependently increased. PFOS exposure in mice resulted a significant increase in emaciation and mortality in response to influenza A virus. The effective plasma concentrations in female mice were at least several fold lower than reported mean blood PFOS levels from occupationally exposed humans, and fell in the upper range of blood concentrations of PFOS in the normal human population and in a wide range of wild animals. Hence, it should be important to clarify the precise mechanism(s) for excess mortality observed in the high dose group.	PFOA	B6C3F1雌マウス	PFOA（カリウム塩）	記載なし	経口	インフルエンザAウイルス接種前の21日間	0、5、25 μg PFOS/kg/日	5 μg/kg/日以上：死亡率の増加（用量相関性）、血漿、脾臓、胸腺、肺への分布（用量相関性）	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	01：該当	0：なし	インフルエンザウイルスAに対する宿主抵抗性	B	A
1496	実験動物（免疫毒性）	Mollenhauer, Meagan A M; Bradshaw, Sarah G; Fair, Patricia A; McGuinn, W David; Peden-Adams, Margie M	Effects of perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure on markers of inflammation in female B6C3F1 mice	2011	J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng. 2011;46(2):97-108. doi: 10.1080/10934529.2011.532418.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS; 1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-heptadecafluoro-1-octanesulfonic acid) has been reported to alter humoral immune functions, but inflammatory processes following PFOS exposure have not been fully characterized. Therefore, the current study, assessed TNF- α and IL-6 concentrations in serum and peritoneal lavage fluid, numbers of splenocytes expressing intracellular TNF- α , IL-6, IL-10 or IL-1, and ex vivo TNF- α and IL-6 production by peritoneal macrophages following either in vivo or in vitro LPS exposure. Adult female B6C3F1 mice were exposed orally for 28 days to 0, 1, 3, or 300 mg PFOS/kg total administered dose [TAD] (e.g., 0, 0.0331, 0.0993 or 9.93 mg/kg/day). Body and spleen masses were significantly reduced in the highest PFOS treatment group compared to the control group, whereas liver mass was significantly increased. Serum TNF- α levels were significantly decreased following exposure to 1 mg PFOS/kg TAD as compared to controls, while serum IL-6 levels were increased. IL-6 concentrations in peritoneal lavage fluid decreased with increasing dose. PFOS treatment did not alter numbers of splenocytes expressing intracellular levels of TNF- α , IL-10 or IL-1. Numbers of splenocytes expressing intracellular levels of IL-6 were significantly decreased in the 3 mg/kg treatment as compared to controls. Overall, these data suggest that PFOS exposure can alter some inflammatory processes, which could potentially lead to misdirected inflammatory responses.	PFOS	B6C3F1雌マウス	PFOS（カリウム塩）	> 98%	経口（強制）	28日間	0、1、3、10 mg/kg TAD (total administered dose)/28日間 (= 0、0.0331、0.0993、9.93 mg PFOS ion/kg/日) ・一部、ex vivo実験では上記用量で投与後、サンプル採取1時間前にLPS（25 μg）を腹腔内投与。	1 mg/kg TAD：血清TNF- α の顕著な低下及びIL-6の軽度上昇（3及び300 mg/kg TADでは対照群と同レベル） 3 mg/kg TAD以上：1 mg/kg TAD群との比較で血清のTNF- α の上昇及びIL-6 の低下、脾臓細胞内IL-6発現リンパ球の絶対数及び比率の減少 300 mg/kg TAD：体重増加量の減少、脾臓相対重量減少、肝臓相対重量増加 ・腹腔内洗浄液中IL-6濃度の減少とPFOSのTAD用量との間で線形回帰による有意な相関（p= 0.042）がみられた。 ・PFOSはく露は炎症の過程を変更する可能性があり、逆方向の炎症反応へ導くことがあり得ることが示唆された。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	（TADで用量を表示する理由） ・PFOS-Kのカリウムの分子量を除去して、正味のPFOSイオンとして1日投与量を表さないとPFOS濃度を7.3%過大評価する。 ・有効数字一桁にまるめると、TAD用量の表示でPFOSカリウム塩とPFOSイオンに対して等価となるため、単純化しTADでの用量単位を用いる。 （Ex vivo実験におけるLPS刺激後の腹腔内マクロファージのサイトカイン産生量） ・300 mg/kg TAD + in vitro LPS刺激： in vitroで LPS刺激後の腹腔内マクロファージ産生TNF α の増加（vs in vivo LPS刺激後の腹腔内マクロファージではTNF α 産生は変化せず） ・300 mg/kg TAD + in vivo LPS刺激：in vivo LPS刺激後の腹腔内マクロファージ産生 IL-6の上昇 （vs in vitro LPS刺激ではIL-6産生の上昇はみられず） ・LPS刺激のin vivo、in vitro条件下で逆の結果が得られた。LPSのin vitro刺激では洗浄液からから単離した腹腔内マクロファージの反応を見ることができる点で有利であるが、in vivo LPS刺激での結果と合わせるには条件設定が難しいことが示される。 ・LPS in vivo刺激後のデータを用いて、腹腔内洗浄液中のTNF α とIL-6レベルとPFOSの用量との相関を調べた結果、洗浄液中IL-6濃度の減少とPFOSのTAD用量との間で線形回帰による有意な相関（p= 0.042）がみられた。洗浄液中TNF α 濃度はPFOSのTAD用量と一次指数関数減衰モデルで減少傾向がみられた。	A	B
1509	実験動物（免疫毒性）	Fairley, Kimberly J; Purdy, Rich; Kearns, Shaun; Anderson, Stacey E; Meade, B J	Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin	2007	Toxicol Sci. 2007 Jun;97(2):375-83. doi: 10.1093/toxsci/kfm053. Epub 2007 Mar 15.	These studies were conducted to investigate the role of dermal exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA), a known immunosuppressant, on the hypersensitivity response to ovalbumin (OVA) in a murine model of asthma. PFOA has had widespread use as a carpet and fabric protectant. BALB/c mice were exposed dermally, on the dorsal surface of each ear, to concentrations of PFOA ranging from 0.01 to 1.5% (applied dose 0.25-50 mg/kg) for 4 days. In hypersensitivity studies, mice were also ip injected with 7.5 microg OVA and 2 mg alum on days 1 and 10 and in some studies challenged with 250 microg OVA by pharyngeal aspiration on days 17 and 26. Following exposure to PFOA, an increase in liver weights and a decrease in thymus and spleen weights and cellularities were observed. Similar immunomodulatory trends were demonstrated in mice coadministered PFOA and OVA. Compared to the OVA alone-exposed animals, an increase in total IgE was demonstrated when mice were coexposed to OVA and concentrations of PFOA ranging from 0.75 to 1.5%, while the OVA-specific IgE response peaked with 0.75% PFOA coexposure ($p < or = 0.05$). OVA-specific airway hyperreactivity was increased in the 1.0% PFOA coexposed group ($p < or = 0.05$), with an increased pleiotropic cell response characterized by eosinophilia and mucin production, in animals coexposed to concentrations of PFOA up to 1.0%, as compared to the OVA alone-exposed animals. In a murine model, PFOA was demonstrated to be immunotoxic following dermal exposure, with an enhancement of the hypersensitivity response to OVA, suggesting that PFOA exposure may augment the IgE response to environmental allergens.	PFOA	BALB/c雌マウス	PFOA	> 96%	経皮（耳介塗布）	毒性試験：4日間、過敏性、気道過敏性反応：4日間または14日間	毒性試験：0.01-1.5%（0.25-50 mg/kg/日）、過敏性試験：0.25-1.5%PFOA＋7.5 μg OVA	1、PFOA＋卵アルブミン（OVA）併用14日間投与群： 0.5%以上：肝臓重量増加、脾臓重量増加、肝臓細胞数増加 0.75%以上：胸腺重量増加、血清IgE増加、OVA特異的血清IgE増加 1.0%以上：胸腺細胞数増加 2、OVA特異的気道感作性試験： 1.0%：AUCの有意増加（3/4例がOVAに対する遅延性気道過敏反応）	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	01：該当	0：なし	マウスのモデルにおいて、PFOAは経皮ばく露後に卵アルブミンに対する過敏性を亢進させ、環境アレルゲンに対するIgE反応を増強させる可能性のあることが示唆され、PFOAは経皮ばく露で免疫毒性を有することが明らかにされた。	A	B
1515	実験動物（免疫毒性）	Dong, Guang-Hui; Zhang, Ying-Hua; Zheng, Li; Liang, Zai-Fu; Jin, Yi-He; He, Qin-Cheng	Subchronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on inflammation in adult male C57BL/6 mice	2012	Environ Toxicol. 2012 May;27(5):285-96. doi: 10.1002/tox.20642. Epub 2010 Aug 24.	Previous studies indicate that exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS), a ubiquitous and highly persistent environmental contaminant, induces immunotoxicity in mice. However, few studies have specifically assessed the effects of PFOS on inflammation. This study utilized a standard 60-day oral exposure period to assess the effects of PFOS on the response of inflammatory cytokines [tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-6 (IL-6)]. Adult male C57BL/6 mice were dosed daily by oral gavage with PFOS at 0, 0.0083, 0.0167, 0.0833, 0.4167, 0.8333 or 2.0833 mg/kg/day to yield a targeted Total Administered Dose (TAD) over 60 days of 0, 0.5, 1, 5, 25, 50, or 125 mg PFOS/kg, respectively. The percentage of peritoneal macrophages (CD11b+ cells) was significantly increased at concentrations ≥ 1 mg PFOS/kg TAD in a dose-dependent manner. Ex vivo IL-1 β production by peritoneal macrophages was elevated substantially at concentrations of ≥ 5 mg PFOS/kg TAD. Moreover, PFOS exposure markedly enhanced the ex vivo production of TNF- α , IL-1 β and IL-6 by peritoneal and splenic macrophages when stimulated either in vitro or in vivo with lipopolysaccharide (LPS). The serum levels of these inflammatory cytokines observed in response to in vivo stimulation with LPS were elevated substantially by exposure to PFOS. PFOS exposure elevated the expression of pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β , IL-6, and proto-oncogene, c-myc, in the spleen. These data suggest that exposure to PFOS modulates the inflammatory response, and further research is needed to determine the mechanism of action.	PFOS	C57BL/6雄マウス	PFOS（カリウム塩）	> 98%	経口（強制）	60日間	0、0.5、1、5、25、125 mg/kg TAD/60日間（0、0.0083、0.0167、0.0833、0.4167、0.8333、2.083 mg PFOS/kg/日）	1 mg/kg TAD以上：腹腔内細胞全体に占めるマクロファージ比率の増加 5 mg/kg TAD以上：肝臓相対重量増加、腹腔内単離マクロファージのIL-1 β 産生量（ex. vivo）の増加（用量相関性） 25 mg/kg TAD以上：体重増加量の減少、脾臓及び胸腺相対重量減少、脾臓の細胞数（密度）の減少及び腹腔内細胞数（密度）の減少傾向（125 mg.kg TADのみ有意減少） 50 mg/kg TAD以上：肝臓相対重量減少 ・腹腔内単離マクロファージ及び脾臓単離マクロファージともに、LPSのin vivo、in vitro刺激にかかわらず、前炎症性サイトカイン（TNF α、IL-1 β 及びIL-6）の産生を増加させた。 ・血清での前炎症性サイトカイン産生はLPSのin vivo刺激条件下において、主に50 mg/kg TAD以上の高用量で産生増加がみられた。 ・脾臓における3つの前炎症性サイトカイン遺伝子及びc-myc遺伝子の発現増加が25又は50 mg/kgTAD以上で用量相関的に認められた。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・No. 1496に比べて、結果がクリアに出ている。PFOS投与期間が長いことに加え、腹腔内洗浄液からマクロファージを特異抗体を用いて単離したり、LPSをipではなくiv投与したり実験上の工夫をしいるように思える。	A	B
1516	実験動物（発達神経毒性）	Chang, S. C.; Ehresman, D. J.; Bjork, J. A.; Wallace, K. B.; Parker, G. A.; Stump, D. G.; Butenhoff, J. L.	Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K+PFOS) in rats: toxicokinetics, thyroid hormone status, and related gene expression	2009	Reprod Toxicol 27: 387-399.	Perfluorooctanesulfonate (PFOS), a persistent and accumulative compound, is widely distributed in humans and wildlife. Human exposure can occur early in development, as evidenced by the detection of PFOS in umbilical cord blood and breast milk. As part of a developmental neurotoxicology study for which developmental endpoints, including those related to the developing nervous system, have been reported separately, groups of 25 pregnant Sprague Dawley rats were given daily oral doses of either vehicle control or potassium PFOS (K(+)PFOS) at 0.1, 0.3, and 1.0mg/kg-d from gestation day (GD) 0 (day positive for mating) through postnatal day (PND) 20 An additional 10 pregnant females per treatment group were treated through GD 19 and sacrificed on GD 20 in order to obtain maternal and fetal serum and tissue samples at the end of gestation. The present paper reports the results of samples of serum, liver, brain, and thyroid glands taken at various times to evaluate: -1 serum, liver, and brain PFOS concentrations by LC-MS/MS to establish the relationship between PFOS concentrations and study outcomes; -2 serum thyrotropin (TSH) concentrations by RIA; -3 thyroid follicular cell proliferation index by Ki-67 immunohistochemical staining; -4 thyroid follicle epithelial cell height and colloidal area by histomorphometric analysis; 5 selected liver mRNA transcripts by quantitative RT-PCR. PFOS concentrations in dam and pup serum, liver, and brain increased across treatment groups in approximate proportion to the proportional increases in maternal K(+)PFOS dose, and sex differences in PFOS concentrations were not apparent in pups on PND 21 In pups from K(+)PFOS maternal dose groups on PND 72, serum PFOS had decreased to about 3 and 0.11 of PND 21 concentrations in males and females, respectively, and liver PFOS had decreased to about 0.17 of PND 21 concentrations in both sexes. Liver PFOS concentrations were approximately 0.6-0.8 times serum PFOS in GD 20 fetuses, and increased to about 44596 times serum concentrations on PND 4 and 21 GD 20 fetal and PND 4 pup brain PFOS concentrations were approximately 0.33 of the corresponding serum concentrations, dropping to approximately 0.1 by PND 21, in contrast to dam brain PFOS concentrations, which were approximately 4-9% of serum PFOS concentrations. Compared to controls, Cyp2b2 mRNA was increased (2.8-fold) in the 1.0mg/kg-d treatment-group dams on GD 20 In male pups on PND 21, Cyp4A1, ACoA, and Cyp2b2 were increased 2.1-, 1.5-, and 1.8-fold, respectively, and Cyp7A1 was decreased 3.5-fold. Serum TSH and thyroid follicular morphology	PFOS	SD雌（妊娠）ラット	PFOS（カリウム塩）	> 98%	経口	GD0－PND20（PND21でと殺前検）、一部はGD0－GD19（GD20でと殺前検）	0、0.1、0.3、1.0 mg/kg/日	母動物： 1.0 mg/kg：肝臓のCyp 2b2 mRNAの転写活性増加（GD20） 胎児： 1.0 mg/kg：雌児の甲状腺ろ胞上皮細胞数の2.1倍増加（GD20） 児動物： 1.0 mg/kg：雄児：肝臓のCyp 4A1, ACoA, Cyp 2b2 mRNAの転写活性増加（PND21） ・母動物及び児動物の血清、肝臓及び脳のPFOS濃度は母体へのPFOS投与量と概ね比例して増加がみられた。この結果から、PFOSは胎盤移行性と恐らく乳汁移行性を有することが示された。PND21の児動物の血清、肝臓及び脳のPFOS濃度には性差は認められなかった。 ・本試験ではPFOSの甲状腺影響として、血清TSH、甲状腺のろ胞上皮の丈の高さ・ろ胞のコロイド面積、甲状腺の病理組織所見に変化は認められなかった。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・本試験では有意な甲状腺影響は認められなかった。著者らによるcompanion paperの発達神経毒性を観察した試験でも、最高用量の1.0 mg/kg/日で、PND17の児動物に自発運動量増加と試験環境への順応性（habituation）の低下がみられただけであった、この試験では母動物に軽度だが統計的に有意な体重低下と摂餌量減少がみられたという。 ・最高試験用量を1.0 mg/kg/日とした根拠は上記の通りと推測されるが、PFOSの甲状腺影響を検討するには結果的に用量が低すぎた。 ・血清TSHには影響がなかったが、T4、T3（total and free）を測定していない。	B	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																			ランク（①）	ランク（②）
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考		
1517	実験動物（生殖発生毒性）	Cook, J. C.; Murray, S. M.; Frame, S. R.; Hurtt, M. E.	Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism	1992	Toxicol Appl Pharmacol. 1992 Apr;113(2):209-17. doi: 10.1016/0041-008x(92)90116-a.	Ammonium perfluorooctanoate (C8) produced an increased incidence of Leydig cell adenomas in Crl:CD BR (CD) rats fed 300 ppm for 2 years. A hormonal (nongenotoxic) mechanism was examined since C8 was negative in short-term tests for genotoxicity. Adult male CD rats were gavaged with either 0, 1, 10, 25, or 50 mg/kg C8 for 14 days. In addition, a control group was pair-fed to the 50 mg/kg C8 group. A dose-dependent decrease in body and relative accessory sex organ (ASO) weights was seen, with the relative ASO weights of the 50 mg/kg group significantly less than those of the pair-fed control. Serum estradiol levels were elevated in the 10, 25, and 50 mg/kg C8-treated animals. Estradiol levels in the 50 mg/kg C8 group were 2.7-fold greater than those in the pair-fed control. The increase in serum estradiol levels occurred at the same dose levels as the increase in hepatic beta-oxidation activity. A statistically significant downward trend with dose was seen in serum testosterone levels when compared with the ad libitum control. However, when the 50 mg/kg C8-treated rats were compared with their pair-fed control, no significant differences were seen. Challenge experiments, which can identify the presence and location of a lesion in an endocrine axis, were undertaken to clarify the significance of this downward trend in serum testosterone following C8 exposure. In the challenge experiments, adult CD rats were gavaged with either 0 or 50 mg/kg C8 for 14 days. One hour before termination, rats received either a human chorionic gonadotropin (hCG), gonadotropin-releasing hormone (GnRH), or naloxone challenge. Following hCG challenge, serum testosterone levels in the 50 mg/kg C8 were significantly decreased -0.5 from those in the ad libitum controls. Similar decreases, although not significant, were seen in serum testosterone following GnRH and naloxone challenge. The challenge experiments suggest that the decrease in serum testosterone following C8 exposure is due to a lesion at the level of the testis. In addition, progesterone, 17 alpha-hydroxyprogesterone, and androstenedione were examined in the 50 mg/kg C8-treated males following hCG challenge. A 0.6 decrease was observed in androstenedione levels in the C8-treated animals from those in the ad libitum controls; no other differences were seen. These data suggest that the decrease in serum testosterone following hCG challenge may be due to a decrease in the conversion of 17 alpha-hydroxyprogesterone to androstenedione. The observed effects described above can be attributed to the elevated serum estradiol	PFOA	CD（SD）雄ラット	PFOA（アンモニウム塩）	≥ 99.9%	経口（強制）	① 用量反応関係試験：14日間 ② 誘発試験：14日間	①：0、1、10、25、50 mg/kg/日 ②：0、50 mg/kg/日、各群に対し３つの濃群を設け、と投剖検の1時間前にhCG（100IU、sc）、GnRH（3μg、ip）、ナロキソン（2 mg/kg、sc）で処置した。	① 用量反応関係試験： 10 mg/kg以上：最終体重の低値、体重増加量の減少、肝臓絶対重量増加（vs 自由摂取対照群）、肝臓のβ酸化活性の増加（vs 自由摂取対照群；摂餌量調整対照群とは差なし）、血清エストラジオールの上昇（vs 摂餌量調整対照群、用量相関性） 25 mg/kg以上：精巣重量増加・副生殖器官総重量減少（vs 自由摂取対照群；摂餌量調整対照群とは差なし） 50 mg/kg：肝臓絶対重量増加・副生殖器官総重量減少・前立腺重量減少（vs 摂餌量調整対照群）、肝臓のβ酸化活性（vs 摂餌量調整対照群） ・血清T、LHは50 mg/kgまで摂餌量調整対照群と有意差なし、閉質返中Tは50 mg/kgまで両対照群と有意差なし ② 誘発試験： 50 mg/kg＋hCG：血清テストステロン（T）濃度の低下（約1/2）、血清アンドロステンジオン濃度の低下（約1/2） 50 mg/kg+GnRH：血清Tの低下傾向、血清LHの軽度上昇（非有意） 50 mg/kg+ナロキソン：血清LHの低下傾向（非有意）	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOAはCD雄ラットの2年間混餌投与試験で精巣のライディヒ細胞の腺腫が認められた。その機序検討試験として、内分泌系の関与が調べられた。 ・本試験ではエストラジオール（E2）の上昇がみられた。マウスではエストロジェンがライディヒ細胞の腫瘍を生じることが知られている。 ・PFOS投与群で上昇した E2が末梢臓器（vs 摂餌量調整対照群）、肝臓のβ酸化活性（vs 摂餌量調整対照群）、副生殖器官相対重量の減少と血清テストステロンレベルの低下、及び2年間投与後のライディヒ細胞腺腫を生じる原因となる可能性が考えられる。	B	A
1520	実験動物（内分泌系）	Pereiro, N.; Moyano, R.; Blanco, A.; Lafuente, A.	Regulation of corticosterone secretion is modified by PFOS exposure at different levels of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult male rats	2014	Toxicol Lett. 2014 Oct 15;230(2):252-62. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.003. Epub 2014 Jan 17.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is a fluorinated compound and a Persistent Organic Pollutant which can disrupt the endocrine system. This work was undertaken to evaluate the possible effects of PFOS exposure on the regulation of corticosterone secretion in adrenal and pituitary glands and at hypothalamic level in adult male rat, and to evaluate the possible morphological alterations induced by PFOS in this endocrine tissue. Adult male rats were orally treated with 0.5, 1.0, 3 and 6.0mg of PFOS/kg/day for 28 days. Corticosterone, adrenocorticotropic hormone (ACTH) and corticotrophin-releasing hormone (CRH) secretion decreased in PFOS-treated rats. After PFOS exposure, relative expression of adrenocorticotropic hormone receptor (ACTHr) and proopiomelanocortin (POMC) genes was increased in adrenal and in pituitary glands, respectively; while relative expression of ACTHr and CRH genes decreased in hypothalamus with the doses of 0.5 and 1.0mg/kg/day. PFOS treatment increased relative nitric oxide synthase 1 and 2 (NOS1 and NOS2) gene expression in the adrenal gland, and incremented superoxide dismutase activity. PFOS exposure induces a global inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity, and small morphological changes were observed in adrenal zona fasciculata cells.	PFOS	SD雄ラット	PFOS（カリウム塩）	不記載	経口（強制）	28日間	0、0.5、1.0、3.0、6.0 mg/kg/日	0.5 mg/kg以上：副腎相対重量減少、血清コルチコステロンレベルの低下、下垂体におけるプロピオメラノコルチン（POMC）遺伝子発現相対レベルの上昇、血清ACTHレベルの低下、視床下部におけるコルチコトロフィン放出ホルモン（CRH）遺伝子発現相対レベルの低下、視床下部におけるCRH濃度の減少、副腎のスーパーオキシドディスムターゼ（SOD）活性の上昇、副腎実状帯細胞の活性化 0.5及び1.0 mg/kg：視床下部におけるACTH受容体遺伝子発現相対レベルの低下（3.0 mg/kg以上では対照群と差なし） 1.0 mg/kg以上：副腎のACTH受容体遺伝子発現相対レベルの上昇、副腎の一酸化窒素合成酵素2（NOS2）遺伝子発現の相対レベル上昇 3.0 mg/kg以上：副腎の一酸化窒素合成酵素1（NOS1）遺伝子発現の相対レベル上昇 6.0 mg/kg：副腎実状帯細胞のリポソームと海綿状細胞質を伴う活性化	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOSのHPA軸への影響 ・PFOSばく露は視床下部-下垂体-副腎系（HPA軸）に対して、視床下部のCRHとACTHｒ、下垂体のPOMC、及び副腎のACTHｒの遺伝子発現相対レベルの変化と視床下部のCRH濃度及びACTH並びにコルチコステロン分泌の変化によって、HPA軸を全般的な阻害を誘導するように推定された。副腎実状帯細胞にも小さな変化がみられた。	B	A
1521	実験動物（内分泌系）	Salgado, R.; Pereiro, N.; López-Doval, S.; Lafuente, A.	Initial study on the possible mechanisms involved in the effects of high doses of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on prolactin secretion	2015	Food Chem Toxicol.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is a fluorinated organic compound. This chemical is neurotoxic and can alter the pituitary secretion. This is an initial study aimed at knowing the toxic effects of high doses of PFOS on prolactin secretion and the possible mechanisms involved in these alterations. For that, adult male rats were orally treated with 3 and 6 mg of PFOS/kg body weight (b.w.)/day for 28 days. At the end of the treatment, the serum levels of prolactin and estradiol as well as the concentration of dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA) and gamma-aminobutyric acid (GABA) were quantified in the anterior and in the mediobasal hypothalamus. PFOS, at the administered doses, reduced prolactin and estradiol secretion, increased the concentration of dopamine and GABA in the anterior hypothalamus, and decreased the ratios DOPAC/dopamine and HVA/dopamine in this same hypothalamic area. The outcomes reported in this study suggest that: -1 high doses of PFOS inhibit prolactin secretion in adult male rats; -2 only the periventricular-hypophysial dopaminergic (PHDA) neurons seem to be involved in this inhibitory effect but not the tuberoinfundibular dopaminergic (TIDA) and the tuberohypophysial dopaminergic (THDA) systems; -3 GABAergic cells from the paraventricular and supraoptic nuclei could be partially responsible for the PFOS action on prolactin secretion; and finally -4 estradiol might take part in the inhibition exerted by elevated concentration of PFOS on prolactin release.	PFOS	SD雄ラット	PFOS（カリウム塩）	不記載	経口（強制）	28日間	0、3.0、6.0 mg/kg/日	3.0 mg/kg以上：血清プロラクチンの低下、視床下部前部におけるドーパミン濃度の増加、3,4-dihydrooxyphenylacetic acid（DOPAC）/ドーパミン比の減少及びホモバニリン酸（HVA）/ドーパミン比の減少、視床下部前部におけるGABA濃度の増加、血清エストラジオール（E2）の減少 6.0 mg/kg：（視床下部内側基底部におけるドーパミン濃度、DOPAC/ドーパミン比及びHVA/ドーパミン比、GABA濃度は不変）	00：無	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・PFOSが視床下部-下垂体系ドーパミン作動性ニューロンを介してプロラクチン分泌を抑制する機序に関する研究。 ・本研究結果から、（1）高用量（3 mg/kg以上）のPFOSは雄ラットでプロラクチン分泌を阻害する、（2）視床下部両室核-下垂体ドーパミン作動性ニューロン（PHDA）のみがこの抑制効果に関連しており、隆起漏斗路のドーパミン作動系（TIDA）及び隆起下垂体路のドーパミン作動系（THDA）は関与していないと思われる、（3）室傍核と視索上核からのGABA作動系の細胞がプロラクチン分泌に関するPFOSの作用に部分的に寄与しているとみられる、（4）エストラジオールがプロラクチン放出に関してPFOSの濃度上昇を阻害するように働くものと推察される。 ・ヒトの1日摂取許容量に近い用量を投与した雄ラットでプロラクチン分泌についてのPFOSの影響を評価することが興味深い。	A	A
1522	実験動物（内分泌系）	Salgado-Freiria, R.; López-Doval, S.; Lafuente, A.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) can alter the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity by modifying CRF1 and glucocorticoid receptors	2018	Toxicol Lett. 2018 Oct 1;295:1-9. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.05.025. Epub 2018 May 26.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is an endocrine disruptor highly persistent, bioaccumulative and neurotoxic, whose presence has been detected in different compartments of the environment. The aim of this study was to investigate whether PFOS could alter the HPA axis activity by modifying the gene and protein expression of corticotropin-releasing factor 1 receptor (CRF1r) and glucocorticoid receptor (Gr). For that purpose, Sprague-Dawley adult male rats were orally treated by gavage with 0.5; 1.0; 3 and 6.0mg of PFOS/kg/day for 28 consecutive days. After PFOS administration, gene and protein expression of CRF1r were analysed in the hypothalamus, hippocampus, pituitary and adrenal glands. Moreover, Gr gene and protein expression were measured in hypothalamus, pituitary gland, prefrontal cortex, amygdala and hippocampus. The reported results indicate that -1 PFOS could inhibit HPA axis activity by diminishing gene and protein expression of CRF1r in the pituitary gland; -2 PFOS inhibits Gr protein expression in both prefrontal cortex and amygdala, which could be related to the toxic effects of this contaminant in this neuroendocrine axis and finally, -3 PFOS-treated rats would try to maintain the physiological levels of corticosterone by reducing the protein expression of Gr in the pituitary gland.	PFOS	SD雄ラット	PFOS（カリウム塩）	不記載	経口（強制）	28日間	0、0.5、1.0、3.0、6.0 mg/kg/日	0.5 mg/kg以上：視床下部CRF濃度・血清ACTH濃度・血清コルチコステロン濃度の減少、下垂体のCRF1r及びGrタンパク発現相対レベルの低下、前頭前皮質のGr遺伝子及びタンパク発現レベルの低下、扁桃体のGr遺伝子発現レベルの低下 0.5 mg/kg：視床下部のCRF1rタンパク発現相対レベルの低下（この群のみ）、副腎のCRF1遺伝子発現相対レベルの低下、下垂体Gr遺伝子発現相対レベルの上昇（1.0 mg/kg以上では対照群と有意差なし） 0.5及び1.0 mg/kg：海馬のCRF1r遺伝子及びGr遺伝子発現相対レベルの上昇（3.0 mg/kg以上では対照群と有意差なし）、海馬のCRF1rタンパク発現相対レベルの低下 1.0 mg/kg：視床下部のCRF1rタンパク発現相対レベルの上昇（3.0 mg/kg以上では対照群と有意差なし） 1.0 mg/kg以上：下垂体におけるCRF1rタンパク発現相対レベルの低下（用量相関性） 3.0 mg/kg以上：視床下部のCRF1r遺伝子発現相対レベルの上昇。副腎のCRF1rタンパク発現相対レベルの上昇（用量相関性）、海馬のCRF1rタンパク発現相対レベルの上昇、視床下部のGrタンパク発現相対レベルの低下	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOSのHPA軸への影響 ・本試験結果から、（1）PFOSは下垂体においてCRF1ｒ（コルチコトロピン放出因子1受容体）の遺伝子及びタンパク発現を減少することによりHPA（視床下部-下垂体-副腎）軸活性を阻害する、（2）PFOSはGr（グルココルチコイド受容体）タンパク発現を前頭前皮質と偏桃体ーPFOSが神経内分泌軸においてこの汚染物質の毒性影響に関連性のあるー両部位で阻害する、（3）PFOS投与したラットは下垂体でGrのタンパク発現を低下することによりコルチコステロンの生理学的レベルを維持しようとするようである。	B	A
1526	実験動物（生殖発生毒性）	Yu, W. G.; Liu, W.; Jin, Y. H.; Liu, X. H.; Wang, F. Q.; Liu, L.; Nakayama, S. F.	Prenatal and postnatal impact of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on rat development: a cross-foster study on chemical burden and thyroid hormone system	2009	Environ Sci Technol. 2009 Nov 1;43(21):8416-22. doi: 10.1021/es901602d.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS), an environmentally persistent organic pollutant, has been reported to be transferred to the developing organisms via both placenta and breast milk. A cross-foster model was used to determine whether prenatal or postnatal exposure to PFOS alone can disturb the TH homeostasis in rat pups, and if so, which kind of exposure is a major cause of TH level alteration. Pregnant rats were fed standard laboratory rodent diet containing 0 (control) or 3.2 mg PFOS/kg throughout gestation and lactation period. On the day of birth, litters born to treated and control dams were cross-fostered, resulting in the following groups: unexposed control (CC), pups exposed only prenatally (TC), only postnatally (CT) or both prenatally and postnatally (TT). Serum and liver PFOS concentrations, serum total thyroxine (T4), total triiodothyronine (T3), reverse T3 (rT3) levels, and hepatic expression of genes involved in TH transport, metabolism, and receptors were evaluated in pups at the age of postnatal days (PNDs) 0, 7, 14, 21, or 35 PFOS body burden level in pups in group CT increased, while those in group TC dropped as they aged. Neither total T3 nor rT3 in pups was affected by PFOS exposure. Gestational exposure to PFOS alone (TC) significantly (p < 0.05) decreased T4 level in pups on PNDs 21 and 35, 20.3 and 0.194 lower than the control on the same PND, respectively. Postnatal exposure to PFOS alone (CT) also induced T4 depression on PNDs 21 and 35, 28.6 and 0.359 lower than controls, respectively. No significant difference in T4 level (p > 0.05) was observed between TC and CT on these two time points. None of the selected TH related transcripts was affected by PFOS in pups on PND 0 Only transcript level of transthyretin, TH binding protein, in group TT significantly increased to 1.5 of the control on PND 21 The results showed that prenatal PFOS exposure and postnatal PFOS exposure induced hypothyroxinemia in rat pups to a similar extent, which suggested that in utero PFOS exposure and postnatal PFOS accumulation, especially though maternal milk, are matters of great concern.	PFOS	Wistar雄ラット	PFOS（カリウム塩）	98%	経口（混餌）	GD0-PND20	0、3.2 mg/kg 餌 (3.2 ppm) PND 0 で4群に群分け交差哺育： ・CC群：対照群（妊娠期間）→対照群（哺育期間） ・TC群：投与群（妊娠期間）→対照群（哺育期間） ・CT群：対照群（妊娠期間）→投与群（哺育期間） ・TT群：投与群（妊娠期間）→投与群（哺育期間）	エンドポイント：血清中甲状腺ホルモン（TH）及びTH関連転写レベル ・CT群：児動物のPFOS体内負荷量増加、出生児のT4レベルの減少（PND21（-28.6%）、PND35（-35.9%）） ・TC群：児動物のPFOS体内負荷量減少、出生児のT4レベルの減少（PND21（-20.3%）、PND35（-19.4%）） ・TT群：児動物のトランスサイレチン（甲状腺ホルモン結合タンパク）の転写レベルの増加（PND21、+150 %）	00：無	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	01：該当	0：なし	出生前のPFOSばく露、出生後のPFOSばく露はどちらもラットの児動物に低甲状腺血症を引き起こす。	B	A
1542	実験動物（内分泌系）	Benninghoff, Abby D; Bisson, William H; Koch, Daniel C; Ehresman, David J; Kolluri, Siva K; Williams, David E	Estrogen-like activity of perfluoroalkyl acids in vivo and interaction with human and rainbow trout estrogen receptors in vitro	2011	Toxicol Sci. 2011 Mar;120(1):42-58. doi: 10.1093/toxsci/kfq379. Epub 2010 Dec 16.	The objectives of this study were to determine the structural characteristics of perfluoroalkyl acids (PFAAs) that confer estrogen-like activity in vivo using juvenile rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) as an animal model and to determine whether these chemicals interact directly with the estrogen receptor (ER) using in vitro and in silico species comparison approaches. Perfluorooctanoic (PFOA), perfluorononanoic (PFNA), perfluorodecanoic (PFDA), and perfluoroundecanoic (PFUnDA) acids were all potent inducers of the estrogen-responsive biomarker protein vitellogenin (Vtg) in vivo, although at fairly high dietary exposures. A structure-activity relationship for PFAAs was observed, where eight to ten fluorinated carbons and a carboxylic acid end group were optimal for maximal Vtg induction. These in vivo findings were corroborated by in vitro mechanistic assays for trout and human ER. All PFAAs tested weakly bound to trout liver ER with half maximal inhibitory concentration (IC(50)) values of 15.2-289 μM. Additionally, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, and perfluorooctane sulfonate (PFOS) significantly enhanced human ERα-dependent transcriptional activation at concentrations ranging from 10-1000 nM. Finally, we employed an in silico computational model based upon the crystal structure for the human ERα ligand-binding domain complexed with E2 to structurally investigate binding of these putative ligands to human, mouse, and trout ERα. PFOA, PFNA, PFDA, and PFOS all efficiently docked with ERα from different species and formed a hydrogen bond at residue Arg394/398/407 (human/mouse/trout) in a manner similar to the environmental estrogens bisphenol A and nonylphenol. Overall, these data support the contention that several PFAAs are weak environmental xenoestrogens of potential concern.	PFOA PFOS	Mt Shasta系ニジマス	PFOA、PFOS	記載なし	混餌	14日間	1濃度試験：0、250 ppm、用量反応試験：0、5、50、250 ppm（0、0.1、1、5 mg/kg/day）	血清VtG（ビテロジェニン）濃度： PFOA：用量相関的に増加（50、250 ppmで有意増加、250ppmではE2と同程度） PFOS：増加なし（250 ppm）	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	PFAAはヒト、マウスと同様にニジマスのERにも結合し（in vitro実験）、PFOAではin vivoでも血清VtG濃度を増加させた。In silicoのER受容体ドッキングシミュレーションでは、様々な種のERと効率的に結合し、BPA、ノニルフェノールと同様の様式によりヒト、マウス、ニジマスのArg394/398/407残基で水素結合することが示された。	B	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																ランク(①)	ランク(②)
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考		
1545	実験動物（生殖発生毒性）	Ribes, Diana; Fuentes, Silvia; Torrente, Margarita; Colomina, M Teresa; Domingo, José L	Combined effects of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and maternal restraint stress on hypothalamus adrenal axis (HPA) function in the offspring of mice	2010	Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Feb 15;243(1):13-8. doi: 10.1016/j.taap.2009.11.001. Epub 2009 Nov 10.	Although it is known that prenatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) can cause developmental adverse effects in mammals, the disruptive effects of this compound on hormonal systems are still controversial. Information concerning the effects of PFOS on hypothalamus adrenal (HPA) axis response to stress and corticosterone levels is not currently available. On the other hand, it is well established that stress can enhance the developmental toxicity of some chemicals. In the present study, we assessed the combined effects of maternal restraint stress and PFOS on HPA axis function in the offspring of mice. Twenty plug-positive female mice were divided in two groups. Animals were given by gavage 0 and 6 mg PFOS/kg/day on gestation days 12-18. One half of the animals in each group were also subjected to restraint stress (30 min/session, 3 sessions/day) during the same period. Five plug-positive females were also included as non-manipulated controls. At 3 months of age, activity in an open-field and the stress response were evaluated in male and female mice by exposing them to 30 min of restraint stress. Male and female offspring were subsequently sacrificed and blood samples were collected to measure changes in corticosterone levels at four different moments related to stress exposure conditions: before stress exposure, immediately after 30 min of stress exposure, and recuperation levels at 60 and 90 min after stress exposure. Results indicate corticosterone levels were lower in mice prenatally exposed to restraint. In general terms, PFOS exposure decreased corticosterone levels, although this effect was only significant in females. The recuperation pattern of corticosterone was mainly affected by prenatal stress. Interactive effects between PFOS and maternal stress were sex dependent. The current results suggest that prenatal PFOS exposure induced long-lasting effects in mice.	PFOS	CD-1雄雄マウス	PFOS（カリウム塩）	不記載	経口（強制）	GD12-GD18	0、6 mg/kg/日	・本研究では、母動物の拘束とPFOSばく露の組合わせ負荷が児動物の視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸機能へ及ぼす影響について検討された。 ・出生前に拘束ストレスを受けた母親から生まれたマウスではコルチコステロンレベルの低下がみられた。概して母体のPFOSばく露は出生児のコルチコステロンレベルを低下させたが、この影響は雄のみで有意であった。コルチコステロンの回復パターンは主に出生前ストレスによる影響により異なるようであった。PFOSと母体のストレスとの相互作用には性依存性がみられた。本結果から出生前PFOSばく露がマウスに長期持続影響を誘発することが示唆された。	00：無	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・PFOSばく露と拘束ストレスがHPA軸に及ぼす影響に関する研究 ・1用量のみの試験のため、PFOSの単独影響もストレスとの組合せ影響も明確な結論を導き出せなかったのでないか。著者らは以下の結語を述べている。 ・本結果から、出生前PFOSばく露が特に雄では後の生涯におけるストレス反応を軽減することが示唆される。PFOSばく露を授乳期まで拡張し、各群の例数も増やしストレス状況後のコルチコステロンのストレス反応パターンを検討する時点数の増加を含めた追加試験によって、HPA軸制御に対するPFOSの影響がより理解を深めるのに役立つはずである。	B	A
1546	実験動物（内分泌系）	Wei, Yanhong; Dai, Jiayin; Liu, Min; Wang, Jianshe; Xu, Muqi; Zha, Jinmiao; Wang, Zijian	Estrogen-like properties of perfluorooctanoic acid as revealed by expressing hepatic estrogen-responsive genes in rare minnows (Gobiocyris rarus)	2007	Environ Toxicol Chem. 2007 Nov;26(11):2440-7. doi: 10.1897/07-008R1.1.	Perfluorooctanoic acid (PFOA) is an important perfluorinated compound (PFC) with various applications and has been widely disseminated in the environment, wildlife, and humans. The present study investigated the effects of waterborne PFOA on the expression of hepatic estrogen-responsive genes, vitellogenin (VTG), and estrogen receptor beta (ERbeta) and on the gonadal development in a freshwater rare minnow (Gobiocypris rarus). The mRNA levels of VTG and ERbeta were determined using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) techniques, and VTG protein levels were identified using enzyme-linked immunosorbent assay. A significant increase of VTG expression in the livers of both mature males and females was observed after 14 and 28 d of exposure to 3, 10, and 30 mg/L PFOA, indicating that PFOA could induce VTG synthesis. The expression of ERbeta increased significantly in livers of both mature males and females after a 14-d exposure, although no difference was observed after a 28-d exposure. The development of oocytes in testes exposed to PFOA also provided evidence of estrogenic activity in males. The ovaries of PFOA-exposed females underwent degeneration, as reported in other fish species exposed to environmental estrogens. This preliminary study indicates that PFOA can disturb the activity of estrogen in mature male rare minnows by inducing hepatic estrogen-responsive genes, VTG and ERbeta, and barrier female reproduction.	PFOA	雌雄レアミノー（GOBIOCYPRIS RARUS）	PFOA	98%	混水	14又は28日間	0、3、10、30 mg/L	3 mg/L以上：成熟メス：卵巣内にビテロジェニン（VTG）ステージの変性卵母細胞（退縮）、成熟オス：対照群と同様（授精能のある大量の精子で充満した精細管を確認）、肝臓でのVTG遺伝子発現の増加（14日間、28日間ばく露）、肝臓のErβ遺伝子発現の増加（14日間ばく露後：用量相関的増加、オス3 mg/L群以外は有意増加、28日間ばく露後：オス10 mg/Lで増加がみられた以外、有意差なし）、肝臓のVTG遺伝子発現の増加（3 mg/Lの14日間暴露後の両性、30 mg/Lの28日間ばく露後のオスを除く） 10 mg/L：オス：3/10匹の精巣に初期成長段階の卵母細胞（約VTGステージ）の存在（精巣卵） 10 mg/L以上：精子数及び精子形成サイクルの各ステージの生殖細胞数の低下（30 mg/L群では精巣卵は1/10例のみで、10 mg/L群より影響の増悪みられず）	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・魚類におけるPFOAのエストロゲン作用の検討 ・雌雄レアミノーにおいて、PFOAの３～30 mg/Lの14日間、28日間ばく露後の雌雄の肝臓にVTG遺伝子発現の増加が認められ、PFOAがVTG合成を誘導することが示された。 ・PFOAの14日間ばく露後（28日後には有意な変化なし）の肝臓ではErβ遺伝子の発現が認められた。 ・PFOAの10 mg/L以上のオスばく露群で一部の例に精巣に卵母細胞の出現が認められ、オスでのエストロジェン作用の証拠が得られた。 ・環境中エストロジェンにばく露された他の魚種で報告されたように、PFOAにばく露されたメスの卵巣は変性がみられた。	B	A
1553	実験動物（神経毒性）	Long, Y.; Wang, Y.; Ji, G.; Yan, L.; Hu, F.; Gu, A.	Neurotoxicity of perfluorooctane sulfonate to hippocampal cells in adult mice	2013	PLoS ONE. 2013;8(1):e54176. doi: 10.1371/journal.pone.0054176. Epub 2013 Jan 30.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is a ubiquitous pollutant and found in the environment and in biota. The neurotoxicity of PFOS has received much concern among its various toxic effects when given during developing period of brain. However, little is known about the neurotoxic effects and potential mechanisms of PFOS in the mature brain. Our study demonstrated the neurotoxicity and the potential mechanisms of PFOS in the hippocampus of adult mice for the first time. The impairments of spatial learning and memory were observed by water maze studies after exposure to PFOS for three months. Significant apoptosis was found in hippocampal cells after PFOS exposure, accompanied with a increase of glutamate in the hippocampus and decreases of dopamine (DA) and 3,4-dihydrophenylacetic acid (DOPAC) in Caudate Putamen in the 10.75 mg/kg PFOS group. By two-dimensional fluorescence difference in gel electrophoresis (2D-DIGE) analysis, seven related proteins in the hippocampus that responded to PFOS exposure were identified, among which, Mib1 protein (an E3 ubiquitin-protein ligase), Herc5 (hect domain and RLD 5 isoform 2) and Tyro3 (TYRO3 protein tyrosine kinase 3) were found down-regulated, while Sdha (Succinate dehydrogenase flavoprotein subunit), Gzma (Isoform HF1 of Granzyme A precursor), Plau (Urokinase-type plasminogen activator precursor) and Lig4 (DNA ligase 4) were found up-regulated in the 10.75 mg/kg PFOS-treated group compare with control group. Furthermore, we also found that (i) increased expression of caspase-3 protein and decreased expression of Bcl-2, Bcl-XL and survivin proteins, (ii) the increased glutamate release in the hippocampus. All these might contribute to the dysfunction of hippocampus which finally account for the impairments of spatial learning and memory in adult mice.	PFOS	C57BL6マウス	PFOS	記載なし	経口	3ヵ月間	0、0.43、2.15、10.75 mg/kg/日	Morris水迷路（隠れプラットフォーム）における回避潜時（海馬の空間学習能）、海馬神経細胞のアポトーシス、海馬・尾状核被殻の神経伝達物質 2.15 mg/kg/日以上：回避獲得潜時の遅れ（用量相関性）、海馬神経細胞のアポトーシスの増加（用量相関性） 10.75 mg/kg/日：尾状核被殻におけるドーパミン（DA）、3,4-dihydrophenylacetic acid (DOPAC)の減少、海馬におけるグルタミン酸の増加	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	PFOSは海馬の空間学習・記憶を障害する。PFOSは海馬の機能低下と神経細胞のアポトーシスを生じ、空間学習能及び記憶の低下を生じる可能性。	A	B
1555	実験動物（発達神経毒性）	Wang, Y.,u; Zhao, H.; Zhang, Q.; Liu, W.,ei; Quan, X.,ie	Perfluorooctane sulfonate induces apoptosis of hippocampal neurons in rat offspring associated with calcium overload	2015	Toxicology Research 4: 931-938.	The purpose of this research is to investigate the effects of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on neuronal apoptosis in the hippocampus of rat offspring, and to elucidate the underlying mechanisms associated with calcium homeostasis. A cross-fostering model was established, enabling the evaluation of prenatal and postnatal exposure. Internal exposure was measured via PFOS concentration analysis in serum and the hippocampus. Cell apoptosis of hippocampus neurons was identified together with the measurement of intracellular free calcium concentration ([Ca2+](i)). Continuous PFOS exposure in both the prenatal and postnatal period induced increasing apoptosis in hippocampus neurocytes. Meanwhile, [Ca2+](i) increased in a dose dependent manner in the continuous exposure groups and prenatal exposure groups. Furthermore, expression of apoptosis related genes can be used for the mechanistic analysis of the apoptotic effects induced by PFOS. Both apoptosis linked gene-2 (alg-2) and death-associated protein kinase (dapk2) genes were up-regulated, especially in the prenatal exposure groups on postnatal day (PND) 35 B-cell CLL/lymphoma (Bcl-2) was also significantly up-regulated both on PND7 and PND35. Overall results indicated that PFOS exposure caused increasing of apoptosis in the hippocampus, where [Ca2+](i) overload acted as a potential mechanism. Furthermore, prenatal exposure resulted in long-lasting effects on calcium homeostasis and the genes' expression regulated calcium signaling and apoptosis of rat offspring, highlighting the developmental neurotoxicity risk of fetal PFOS exposure.	PFOS	Wistar雌ラット	PFOS（カリウム塩）	98%以上	経口（飲水投与）	妊娠期間＋哺育期間、妊娠期間のみ、哺育期間のみ（PND0での交差哺育試験）	0、5、15 mg/L： 生後1日（PND1）に対照群とばく露群の動物を交差哺育し、出生前後ともPFOSばく露なしの群（CC群）、PFOSの低用量群（TT5）及び高用量群（TT15）、生後のみPFOSにばく露された低用量群（CT5）及び高用量群（TC15）を設けた。	1、血清及び海馬中PFOS濃度： ・母親：血清、海馬中PFOS濃度は用量の増加及び投与期間の長さに伴い増加。血清PFOS濃度に比べ海馬PFOS濃度は相対的に低い。 ・児動物：児の血清及び海馬中PFOSはかなりな量が母親から移行してきた。CT5、CT15 群の児動物の血清PFOS濃度は、生後、時間依存的に増加し、CT15 群の場合PND35に最高濃度の61.3 μg/Lに達した。これに対し、TC5、TC15群の児動物血清PFOS濃度は成長とともに減少。海馬のPFOS濃度はTC5、TC15 群の児動物でも生後の時間依存的に増加したが、他群と比較すると増加の程度は小さかった。 2、海馬細胞のアポトーシス： ・児動物の海馬におけるアポトーシス細胞の比率はTT5群のPND1及びPND35、TT15群のPND7にCC対照群と比べ有意な増加がみられたが、用量、時間に関連した一貫性のある影響ではないようであった。また、CT5、CT15群はPND7及び35までCC群とアポトーシス比率に差はみられなかった。 3、海馬における細胞内遊離Ca濃度 [Ca2+]i： ・[Ca2+]iはTT5群のPND1、TT15及びTC15群のPND7及びPND35（TC15群は非有意）にCC群と比べて有意な上昇がみられた。CT5、CT15 群はPND35までCC群と差はみられなかった。 4、海馬におけるアポトーシス関連遺伝子の発現： ・alg-2、dapk2（海馬細胞でCa2+の制御を介してアポトーシスに関与する）はTT15群にPND1及びPND35、TC5、TC15群のPND35にCC群と比べ有意に増加ないし増加傾向を示した。bcl-2（アポトーシスの負の制御因子で細胞をアポトーシスから防御する）はTT15群のPND35、TC5、TC15群及びCT5、CT15群のPND7及びPND35にCC群より増加ないし増加傾向を示した。	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	0：なし	交差哺育により、胎盤及び/又は乳汁を介してPFOSが児動物に移行し、児動物の海馬で神経細胞のアポトーシス誘導を促進することを明確に示した実験結果として重要と思われる。	A	D
1556	実験動物（発達神経毒性）	Zeng, H. C.; Zhang, L.; Li, Y. Y.; Wang, Y. J.; Xia, W.; Lin, Y.; Wei, J.; Xu, S. Q.	Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure	2011	Neurotoxicology 32: 130-139.	Numerous studies have indicated the neurotoxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS), a persistent and bioaccumulative compound, particularly during developmental stages of higher organisms. To explore the pro-inflammatory effect in the developmental neurotoxicity, effects of prenatal exposure to PFOS on glial activation in hippocampus and cortex were examined in offspring rats. Dams received 0.1, 0.6 and 2.0mg/kg bw PFOS by gavage from gestational day 2 (GD2) to GD21. Astrocyte activation markers, glial fibrillary acidic protein (GFAP) and S100 calcium binding protein B (S-100β) in hippocampus and cortex were both upregulated on postnatal day 0 (PND0) or PND21. In addition, the astrocyte activation was accompanied with the elevation of pro-inflammatory cytokines interleukin (IL-1β) and tumor necrosis factor (TNF)-α. The mRNA levels of pro-inflammatory transcription factors, including activation protein-1 (AP-1), nuclear factor-κB (NF-κB), and cAMP response element-binding protein (CREB) were also increased, at least in the 2.0mg/kg group. In addition to the inflammatory response, two synaptic proteins, synapsin 1 (Syn1) and synaptophysin (Syp) were reduced in cortex on PND0 and PND21. In hippocampus, the Syn1 were also reduced, while the Syp were increased in cortex on either PND0 or PND21. Obtained results indicated chronic glial activation with coexisting inflammatory and synapse injury features as a new mechanism of PFOS developmental neurotoxicity, and enhanced expression of AP-1, NF-κB and CREB may contributed to the adverse effect.	PFOS	SD雄（妊娠）ラット	PFOS（カリウム塩）	≥ 98%	経口（強制）	GD2 – GD21	0、0.1、0.6、2.0 mg/kg/日	児動物： 0.1 mg/kg以上：血清・海馬・皮質のPFOS濃度の用量依存的増加（PND０：対照群は不検出）及び経時的減少（PND21）、海馬及び大脳皮質におけるグリア細胞線維性酸性タンパク質（GFAP）陽性細胞数/高倍率視野（HPF）の増加（PND21）、海馬及び大脳皮質のGFAP mRNA発現相対レベルの用量依存的増加（PND0 (0.1 mg/kg/日を除く)、PND21）、海馬及び大脳皮質のGFAPタンパクレベルの相対比の増加（PND21）、海馬のTNF-αのmRNA遺伝子発現の増加（PND0、PND21 (0.1 mg/kg/日を除く)） 0.6 mg/kg以上：海馬及び大脳皮質のS100β mRNA遺伝子発現（PND０及び21日）及びタンパクレベルの相対比増加（PND21）、海馬及び大脳皮質のIL-1β mRNA遺伝子の相対レベル増加（PND０、PND21: 海馬 (PND0)では0.1 mg/kg/日群も有意増加） 2.0 mg/kg：大脳皮質のTNF-αの遺伝児発現増加（PND0、PND21） ・海馬及び大脳皮質でアストロサイト活性化マーカーのGFAP、S100カルシウム結合タンパクB（S100β）がPND0及びPND21でいずれも上昇制御されていた。また、アストロサイトの活性化は前炎症性サイトカインのIL1βとTNFαの上昇を伴った。 ・AP-1、NF-κB、CREBなどの前炎症性転写因子のmRNAレベルも少なくとも2.0 mg/kg/日群では増加していた。 ・２つのシナプスタンパク、シナプシン1（Syn1）及びシナプチフィジン（Syp）はPND０又はPND21の海馬では下方制御されていた。皮質ではSyn1は低下したが、SypはPND0又はPND21に増加した。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・発生期のPFOSばく露が脳の神経発達に及ぼす影響に関する研究 ・本研究結果から、炎症及びシナプス障害の共存による慢性グリア活性化がPFOSの発達神経毒性の新たな機序として特徴づけられ、AP-1、NF-κB、CREBの発現増強が有害影響に寄与している可能性が示された。 ・Abstractの下から5－6行目のSypの記述がおかしいのでは？皮質で↓と↑の両方の反応。Fig.6及びFig.7の結果に基づき、Syn1とSypの記述を修正してみた。	A	A
1557	実験動物（発達神経毒性）	Zhang, Q.; Liu, W.; Zhao, H.; Zhang, Z.; Qin, H.; Luo, F.; Niu, Q.	Developmental perfluorooctane sulfonate exposure inhibits long-term potentiation by affecting AMPA receptor trafficking	2019	Toxicology 412: 55-62.	Both animal study and epidemiological survey revealed the associations between defects of cognitive function and the developmental exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS), while the mechanism is not well known. The SD rats were exposed PFOS at 1.7, 5 and 15 mg/L by drinking water from gestation to the adulthood of the pups for evaluating the effects of PFOS exposure on long-term potentiation (LTP) and the role of α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) receptors trafficking. Whole-life exposure of PFOS beginning in utero to adulthood significantly inhibited the induction and expression of LTP, and the input/output curve (I/O) and paired-pulse facilitation (PPF) were moderately suppressed, suggesting that PFOS might affect the synaptic transmission and plasticity both in pre- and post-synaptic cells. Meanwhile, PFOS decreased the mRNA levels of AMPA receptor subunits GluA1 and GluA2, and the protein amounts in the membrane, with the total GluA1 and GluA2 protein amounts increased, indicating the internalization of AMPA receptors. Furthermore, tests in the primary hippocampal neurons also support the decreased mRNA levels of GluA1 and GluA2 induced by PFOS. After the pretreatment of AMPA antagonist (NBQX), PFOS decreased the expression of GluA1 and GluA2 and increased internal cellular calcium at much lower levels than that in the neurons without NBQX treatment. The results provide electrophysiological evidence for the impaired cognitive function induced by PFOS exposure and revealed the critical role of AMPA receptor involved.	PFOS	SD雄（妊娠）ラット	PFOS	≥ 98%	経口（飲水）	母親：GD0-PND20、F1児動物：PND21-PND90（子宮内発生期～生後90日） PND90でF1を電気生理学的検査、海馬採取	0、1.7、5、15 mg/L	・海馬CA1領域において、刺激電流とフィールド興奮性後シナプス電位（fEPSP）の入出力曲線では、PFOS投与後には対照群より低く、刺激電流0.3～0.5 mAでPFOSのfEPSPの振幅は14.0～27.5%と最大の減少を生じた。ペアパルス促進について、PFOSばく露全群でパルス間間隔が60m秒で最大の促進効果が得られた。PFOS 15 mg/L群では対照群と比べ、ピーク促進ポイントでのfEPSPの振幅減少が認められた。 ・PFOSはAMPA受容体サブユニットのGluA1及びGluA2 mRNAレベルと受容体膜のタンパク量を減少したが、GluA1及びGluA2総タンパク量の増加を伴うことから、AMPA受容体の内在化が示される。海馬ニューロンではPFOSで誘導されたGluA1及びGluA2 mRNAレベルの減少が支持される。 ・AMPA拮抗剤のNBQXの前処置後には、PFOSはGluA1及びGluA2の発現を減少し、細胞内Caの増加をNBQX処置のないニューロンよりもかなり低いレベルで増加した。	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・発生期のPFOSばく露が海馬の長期記憶に及ぼす影響に関する研究 ・子宮内での発生初期のばく露から成熟動物まで全生涯のPFOSばく露が長期増強（LTP）の誘導と発現を阻害し、入出力曲線及びペアパルス促進（PPF）を中程度に抑制すること、PFOSがシナプス前及び後細胞におけるシナプス性の伝達と可塑性に影響を及ぼす可能性が示唆された。 ・PFOSはAMPA受容体サブユニットのGluA1及びGluA2 mRNAレベルと受容体膜のタンパク量を減少したが、GluA1及びGluA2総タンパク量の増加を伴うことから、AMPA受容体の内在化が示される。海馬ニューロンではPFOSで誘導されたGluA1及びGluA2 mRNAレベルの減少が支持される。 ・AMPA拮抗剤のNBQXの前処置後には、PFOSはGluA1及びGluA2の発現を減少し、細胞内Caの増加をNBQX処置のないニューロンよりもかなり低いレベルで増加した。この結果はPFOSばく露によって生じる認知機能の低下に電気生理学的な証拠を与え、関連するAMPA受容体の重要な役割を示した。	B	A
1560	実験動物（神経毒性）	Fuentes, Silvia; Vicens, Paloma; Colomina, M Teresa; Domingo, José L	Behavioral effects in adult mice exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS)	2007	Toxicology. 2007 Dec 5;242(1-3):123-9. doi: 10.1016/j.tox.2007.09.012. Epub 2007 Sep 16.	Nowadays, very little information concerning the effects on behavior in mammals of perfluorooctane sulfonate (PFOS), a widely distributed persistent environmental pollutant, is available. In the present study, we assessed the behavioral effects of PFOS on 3 months old mice after 1 month of exposure to this pollutant. Thirty adult mice were divided into three groups. Animals were given by gavage 0, 3, and 6 mg PFOS/kg/day for four consecutive weeks. After the treatment period, mice were evaluated for several skills by testing motor and sensory function by means of a functional observation battery (FOB), general activity and exploratory behavior in an open-field, and learning and memory in a water maze task. One week after behavioral testing, serum was collected for corticosterone analyses. No adverse effects were observed in the FOB. In general terms, activity in the open-field was similar in all groups being the only observed differences limited to the group given PFOS at 3mg/kg/day (spent less time in the center) and the group exposed to 6 mg PFOS/kg/day) (reduced rate of vertical activity). Concerning the effects of PFOS in the water maze, although all animals learned the task, no effect of the dose was observed during the acquisition. In the retention test, a deleterious effect of PFOS was noted. These results indicate that PFOS exposure induced only slight behavioral effects in adult male mice.	PFOS	CD-1雄マウス	PFOS（カリウム塩）	不記載	経口（強制）	4週間	0、3、6 mg/kg/日	3 mg/kg：ホームケージから取り出される際の抵抗性の低下（FOB）、オープンフィールド試験でのセンターに滞在する時間の短縮（3 mg/kg群のみ）、モリス水迷路（MWM）における学習獲得後の標的四分円に到達するのに要した時間の減少 3 mg/kg以上：MWMにおける標的到達までの速度の増加 6 mg/kg：MWMにおける標的到達までの距離の増加	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	0：なし	・PFOS発生期ばく露が生後の行動、学習能に及ぼす影響 ・PFOSを雄マウスに28日間経口投与後の行動影響として、オープンフィールド試験において3 mg/kg/日群（センターにいる時間の減少）、6 mg/kg/日群（立ち上がり行動の減少）で変化がみられた。モリス水迷路試験でのPFOSの影響に関しては、タスクの学習獲得期には影響はみられなかったが、記憶保持試験ではPFOSの有害影響（標的到達に向けて速度は増加したにもかかわらず、到達までの距離は増加）が認められた。以上の結果、PFOSばく露は雄成熟マウスではわずかな行動影響を生じることが示された。	A	B

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																				
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク(①)	ランク(②)			
1561	実験動物（神経毒性）	Kawamoto, Kosuke; Sato, Itaru; Tsuda, Shuji; Yoshida, Midori; Yaegashi, Kaori; Saito, Norimitsu; Liu, Wei; Jin, Yihe	Ultrasonic-induced tonic convulsion in rats after subchronic exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS)	2011	J Toxicol Sci. 2011 Jan;36(1):55-62. doi: 10.2131/jts.36.55.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is one of the persistent organic pollutants distributed widely in the global environment. We have found that a single oral administration of PFOS induced tonic convulsion in mice and rats when a brief ultrasonic stimulus was applied to the animals. The aim of this study is to examine whether the neurotoxicity is caused by subchronic dietary exposure to PFOS. Rats were treated with dietary PFOS at 0, 2, 8, 32 and 128 ppm for 13 weeks. Animals were carefully observed for pharmacotoxic signs and responses to the ultrasonic stimulus applied biweekly. PFOS increased liver weight and decreased food consumption and body weight. PFOS concentrations in the serum, brain, liver and kidney were increased almost proportional to its total dose, although the ratios of PFOS concentrations in tissues to total doses in the group treated with the highest concentration were a little lower. The ranges of relative concentrations in the brain, liver and kidney to serum concentration were 0.13 to 0.24, 2.7 to 6.3 and 0.82 to 1.6, respectively. PFOS alone did not cause any neurotoxic symptoms; however, 5 rats out of 6 showed tonic convulsion in the 6th week when ultrasonic stimulus was applied to the 128 ppm rats with the total PFOS dose of 338 mg/kg. The ultrasonic stimulus did not cause convulsion in the other groups. Histopathological examination including electron microscopic examination could not detect any abnormality in the brain. Because the acute oral dose of PFOS causing the convulsion was 250 mg/kg (Sato et al., 2009), the convulsion induced by PFOS seemed to depend on its total dose regardless of treatment schedule.	PFOS	Wistar雄ラット	PFOS（カリウム塩）	記載なし	経口（混餌）	13週間	0、2、8、32、128 ppm	神経毒性（超音波誘発性痙攣）： 32 ppm：脳相対重量減少 32 ppm以上：誘導量減少、体重低値、肝臓相対重量増加 128 ppm：肝臓絶対重量増加、脳相対重量増加、超音波刺激による強直性痙攣誘発（5/6例、6週目：累積PFOS用量で338 mg/kg）	01：有	00：無	-	00：非該当	0：処置あり試験	01：該当	1：3群以上あり	超音波刺激による痙攣誘発はPFOSの累積投与量によるか（PFOSの急性経口用量では250 mg/kgで痙攣誘発）。脳組織には病理組織学的に異常を認めず。	A	B			
1562	実験動物（内分泌系）	López-Doval, S; Salgado, R; Pereiro, N; Moyano, R; Lafuente, A	Perfluorooctane sulfonate effects on the reproductive axis in adult male rats	2014	Environ Res. 2014 Oct;134:158-68. doi: 10.1016/j.envres.2014.07.006. Epub 2014 Aug 27.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is a neurotoxic agent and it can disrupt the endocrine system activity. This work was undertaken to evaluate the possible effects of PFOS exposure on the hypothalamic-pituitary-testicular axis (HPT) in adult male rats, and to evaluate the possible morphological alterations induced by PFOS in the endocrine tissues of this axis. Adult male rats were orally treated with 0.5; 1.0; 3.0 and 6.0 mg of PFOS/kg/day for 28 days. After PFOS exposure, hypothalamic noradrenaline concentration increased in the anterior hypothalamus and in the median eminence, not changing in the mediobasal hypothalamus. PFOS treated rats presented a decrease of the gonadotropin releasing hormone (GnRH) gene expression, increasing the mRNA levels of the luteinizing hormone (LH) in rats treated with all doses administered except with the dose of 6 mg/kg/day. PFOS also induced a raise of the follicle stimulating hormone (FSH) gene expression in the animals exposed to 0.5 and 1.0 mg of PFOS/kg/day. After PFOS exposure, hypothalamic GnRH concentration was modified, LH and testosterone release was inhibited and FSH secretion was stimulated. Moreover, PFOS induced several histopathological alterations in the hypothalamus, pituitary gland and testis. The results obtained in the present study suggest in general terms that PFOS can inhibit the physiological activity of the reproductive axis in adult male rats, which could be explained, at least in part, by the structural alterations showed in the animals exposed to this chemical: very dense chromatin, condensed ribosomes and a loss of the morphology in the hypothalamus; a degeneration of the gonadotrophic cells, as well as a loss and degeneration of the spermatozoids and a very marked edema in the testis.	PFOS	SD雄ラット	PFOS	不記載	経口（強制）	28日間	0、0.5、1.0、3.0、6.0 mg/kg/日	0.5 mg/kg以上：視床下部前部のノルアドレナリンの増加、視床下部のGnRHの遺伝子発現相対レベルの増加、血清LH及びテストステロンの減少、血清FSHの増加 0.5及び1.0 mg/kg：下垂体FSHの遺伝子発現相対レベルの増加 0.5及び3.0 mg/kg：下垂体LHの遺伝子発現相対レベルの増加 1.0及び3.0 mg/kg：視床下部のGnRH含量の減少 3.0 mg/kg以上：視床下部正中隆起のノルアドレナリン増加、視床下部の多くのニューロンにおける核と細胞質の強い好酸性化及びニューロンの大きさの減少と境界の不規則化（光顕レベル） 6.0 mg/kg：視床下部のGnRH含量の増加、視床下部ニューロンの形態異常（電顕：核の境界の不規則化、クロマチンの濃縮、核膜の陥開の形態の変化、細胞質の空胞化、小胞体のリボソームの凝縮、細胞質基質の濃縮）、下垂体の性腺刺激細胞の変性、精巣の精子の損失・変性、浮腫 ・PFOSばく露は、1）視床下部ではノルアドレナリンを増加、GnRH遺伝子発現を低下、GnRH遊離を変更することにより、2）下垂体ではLH分泌を抑制、FSH遊離を促進することにより、3）精巣ではテストステロン遊離を阻害することにより、様々なレベルで雄の生殖軸をかく乱する。 ・従って、テストステロン分泌へのPFOSの影響に関しては、4つの可能性のある経路（LH分泌パターンを変化、視床下部のノルアドレナリン濃度を修飾、脳と精巣の間で直接的な神経経路の活性を変化、及び/又は精巣でのPFOSの直接的影響）が考えられる。 ・生殖軸の生理活性に対してPFOSばく露により作動する抑制の少なくとも一部はPFOSばく露した雄ラットでみられる構造変化で説明が可能である。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・発生期のPFOSばく露が視床下部-下垂体-生殖腺軸（精巣）に及ぼす影響 ・Fig.2 (a)の統計有意水準が本文と不一致（p. 161）。本文の記述に合わせた。 ・PFOSは視床下部、下垂体及び精巣にいくつかの病理組織変化を誘発した。本研究結果はPFOSが雄ラットの生殖軸の生理学的活性を阻害し、その一部はPFOSにばく露された動物での構造変化（視床下部でのクロマチンの濃縮、リボソームの凝集、形態の損失、（下垂体での）性腺刺激細胞の変性、精巣での精子の損失・変性及び顕著な浮腫）で説明が可能である。 ・PFOSばく露は、1）視床下部ではノルアドレナリンを増加、GnRH遺伝子発現を低下、GnRH遊離を変更することにより、2）下垂体ではLH分泌を抑制、FSH遊離を促進することにより、3）精巣ではテストステロン遊離を阻害することにより、様々なレベルで雄の生殖軸をかく乱する。 ・従って、テストステロン分泌へのPFOSの影響に関しては、4つの可能性のある経路（LH分泌パターンを変化、視床下部のノルアドレナリン濃度を修飾、脳と精巣の間で直接的な神経経路の活性を変化、及び/又は精巣でのPFOSの直接的影響）が考えられる。 ・生殖軸の生理活性に対してPFOSばく露により作動する抑制の少なくとも一部はPFOSばく露した雄ラットでみられる構造変化で説明が可能である。	B	A			
1564	実験動物（神経毒性）	Yu, Y; Wang, C; Zhang, X; Zhu, J; Wang, L; Ji, M; Zhang, Z; Ji, XM; Wang, SL.	Perfluorooctane sulfonate disrupts the blood brain barrier through the crosstalk between endothelial cells and astrocytes in mice	2019	Environ Pollut 256: 113429.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS), a classic environmental pollutant, is reported to accumulate in brain and induce neurotoxicity. However, little is known the route and mechanism of its entrance in brain. In the present study, ICR mice were treated with PFOS for 28 days, the cerebral PFOS were measured and the morphological and ultrastructural changes of blood-brain barrier (BBB) were observed. Also, the expression and localization of the proteins related to the cerebral damages, tight junctions (TJs) and p38 activation were detected. Additionally, U87 **cells were used to explore the role of p38 in PFOS-induced damages of astrocytes. PFOS significantly decreased the expression of TJ-related proteins (ZO-1, Claudin-5, Claudin-11, Occludin) in endothelial cells and disrupted BBB, which subsequently led PFOS to astrocytes and increased the expression of the proteins related to astrocytic damages (Aquaporin 4 and S100** β**).** These results aggravated BBB disruption and further increased the cerebral PFOS levels. Besides, phosphorylated p38 activation was involved into PFOS-induced astrocytic damages in vivo and in vitro. In conclusion, the crosstalk between endothelial cells and astrocytes facilitated the BBB disruption and increased the accumulation of PFOS in brain. Our findings provided a new insight into the toxicological and physiological profiles of PFOS-induced neurotoxicity.	PFOS	ICR雄マウス	PFOS	≥ 98%	経口（強制）	28日間	0、0.25、2.5、25、50 mg/kg/日	・PFOS投与量と血清又は脳内PFOS濃度との間に強い相関あり（ピアソン相関係数：血清：0.9628（$p < 0.0001$）、脳：0.9557（$p < 0.0001$））。血清PFOS濃度と脳内PFOS濃度のとの間に強い相関（同0.9676（$p < 0.0001$））。PFOSはBBB（血液脳関門）を通過することができ、PFOS投与によるBBB破綻下において脳に移行する可能性もあると示唆される。 0.25 mg/kg以上：脳皮質におけるS100β（脳の傷害及びアストロサイト活性化のマーカー）のタンパク相対レベルの増加、皮質内皮細胞の傷害（小胞体の肥大、ミトコンドリアの破壊） 0.25 mg/kg以上：皮質タイトジャンクション（TJ）のClaudin-11タンパク発現の低下（TJタンパクは皮質の内皮細胞と基底膜隣接部に発現）、リン酸化p38 MAPK（p-p38）タンパク発現の上昇 2.5 mg/kg以上：脳皮質のアストロサイトの肥大、SQP4（同上）のタンパク相対レベルの増加、皮質における形態変化（ニューロン細胞体の膨満、核の逸脱、ニッスル小体の溶解：出現用量は明確ではない）、皮質のタイトジャンクションの破砕、変色、破壊 25 mg/kg以上：皮質TJのOccludin及びClaudin-5タンパク発現の低下 50 mg/kg：皮質TJのZO-1タンパク発現の低下	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOSのCNS影響の作用機序に関する研究 ・PFOS28日間経口投与により、脳のBBBの形態学的及び超微細構造の変化が観察され、脳の傷害、タイトジャンクション（TJ）及びp38活性化に関連したタンパクの発現と局在性も検出された。PFOS誘発性のアストロサイトの傷害におけるp38の役割を探索するため、U87細胞を用いた。PFOSはin vitro BBB細胞のTJ関連タンパク（ZO-1, Claudin-5, Claudin-11, Occludin）の発現を有意に減少させ、BBBを かく乱し、その後PFOSをアストロサイトへと導き、アストロサイトの傷害に関連したタンパク（Aquaporin 4、S100b）の発現を増加した。 ・これらの変化はBBBのかく乱を悪化させ、脳のPFOSレベルをさらに増加した。このほか、リン酸化p38の活性化はPFOS誘発性のアストロサイト傷害とin vivo、in vitroで関連していた。 ・内皮細胞とアストロサイトの間のクロストークはBBBの破綻を促進し、脳内のPFOSの蓄積を増加した。本研究結果はPFOS誘発性の神経毒性の毒性学的及び生理学的プロフィルに新たな見識を加えた。	A	B			
1565	実験動物（神経毒性）	Liu, Xiaohui; Liu, Wei; Jin, Yihe; Yu, Wenguang; Liu, Li; Yu, Hongyao	Effects of subchronic perfluorooctane sulfonate exposure of rats on calcium-dependent signaling molecules in the brain tissue	2010	Arch Toxicol. 2010 Jun;84(6):471-9. doi: 10.1007/s00204-010-0517-9. Epub 2010 Feb 2.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS), a classic environmental pollutant, is reported to accumulate in brain and induce neurotoxicity. However, little is known the route and mechanism of its entrance in brain. In the present study, ICR mice were treated with PFOS for 28 days, the cerebral PFOS were measured and the morphological and ultrastructural changes of blood-brain barrier (BBB) were observed. Also, the expression and localization of the proteins related to the cerebral damages, tight junctions (TJs) and p38 activation were detected. Additionally, U87 **cells were used to explore the role of p38 in PFOS-induced damages of astrocytes. PFOS significantly decreased the expression of TJ-related proteins (ZO-1, Claudin-5, Claudin-11, Occludin) in endothelial cells and disrupted BBB, which subsequently led PFOS to astrocytes and increased the expression of the proteins related to astrocytic damages (Aquaporin 4 and S100** β**).** These results aggravated BBB disruption and further increased the cerebral PFOS levels. Besides, phosphorylated p38 activation was involved into PFOS-induced astrocytic damages in vivo and in vitro. In conclusion, the crosstalk between endothelial cells and astrocytes facilitated the BBB disruption and increased the accumulation of PFOS in brain. Our findings provided a new insight into the toxicological and physiological profiles of PFOS-induced neurotoxicity.	PFOS	SD雄ラット	PFOS（カリウム塩）	> 98%	経口（飲水）	91日間	0、1.7、5.0、15.0 mg/L	1.7 mg/L以上：皮質及び海馬におけるCaMKII α タンパク発現相対レベルの増加（用量相関性）、海馬におけるc-jun mRNA発現の増加（用量相関性） 15.0 mg/L：皮質及び海馬におけるpCREBタンパク発現相対レベルの増加、海馬におけるc-fos mRNA発現の増加、皮質におけるc-jun mRNA発現の増加 ・以上の結果から、PFOS誘発性の神経毒性影響の少なくとも一部はカルシウムシグナル伝達におけるCa2+依存性分子を介して生じることが示された。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	1：対照群あり	1：3群以上あり	・PFOSのCNS影響の作用機序に関する研究 ・PFOSばく露はSD雄ラットの脳内でCaMKII- α、pCREB、c-fos、c-junの発現上昇を生じた。この結果はPFOSのラットの脳への有害影響はCNSにおいて細胞性過程（神経突起の増殖、シナプス形成）の既知生化学物質であるCa2+依存性シグナル分子を介して生じることを示唆する。これらのシグナル分子の生理機能は重要かつ複雑なためPFOSのCNSへの影響の機序を解明するには更なる研究が必要である。	A	B			
1570	実験動物（肝毒性）	Guruge, Keerthi S; Yeung, Leo W Y; Yamanaka, Noriko; Miyazaki, Shigeru; Lam, Paul K S; Giesy, John P; Jones, Paul D; Yamashita, Nobuyoshi	Gene expression profiles in rat liver treated with perfluorooctanoic acid (PFOA)	2006	Toxicol Sci. 2006 Jan;89(1):93-107. doi: 10.1093/toxsci/kfj011. Epub 2005 Oct 12.	Perfluorooctanoic acid (PFOA; Pentadecafluorooctanoic acid) is widely used in various industrial applications. It is persistent in the environment and does not appear to undergo further degradation or transformation. PFOA is found in tissues including blood of wildlife and humans; however, the environmental fate and biological effects of PFOA remain unclear. Microarray techniques of gene expression have become a powerful approach for exploring the biological effects of chemicals. Here, the Affymetrix, Inc. rat genome 230 2.0 GeneChip was used to identify alterations in gene regulation in Sprague–Dawley rats treated with five different concentrations of PFOA. Male rats were exposed by daily gavage to 1, 3, 5, 10, or 15 mg PFOA/kg, body weight (bw)/day for 21 days and at the end of the exposure, liver was isolated and total liver RNA were used for the gene chip analysis. Over 500 genes, whose expression was significantly ($p < 0.0025$) altered by PFOA at two-fold changes compared to control, were examined. The effects were dose-dependent with exposure to 10 mg PFOA/kg, bw/day, causing alteration in expression of the greatest number of genes (over 800). Approximately 106 genes and 38 genes were consistently up- or down-regulated, respectively, in all treatment groups. The largest categories of induced genes were those involved in transport and metabolism of lipids, particularly fatty acids. Other induced genes were involved in cell communication, adhesion, growth, apoptosis, hormone regulatory pathways, proteolysis and peptidolysis and signal transduction. The genes expression of which was suppressed were related to transport of lipids, inflammation and immunity, and especially cell adhesion. Several other genes involved in apoptosis; regulation of hormones; metabolism; and G-protein coupled receptor protein signaling pathways were significantly suppressed.	PFOA	SD雄ラット	PFOA	95%	経口	21日間	0、1、3、5、10、15 mg/kg/日	肝臓における変動遺伝子（2倍以上または1/2以下）： ・変動遺伝子数は用量相関的に増加し、10 mg/kg/日群で最大（813）。全投与群で約106遺伝子がアップレギュレーと、38遺伝子がダウンレギュレートされた。 ・誘導遺伝子は脂質（特に脂肪酸）の輸送・代謝、細胞コミュニケーション、接着、成長、アポトーシス、ホルモン制御パスウェイ等に関与。発現が抑制された遺伝子は脂質の輸送、炎症、免疫（特に細胞接着）に関連した。	01：有	00：無	-	00：非該当	1：無処置試験	01：該当	1：3群以上あり	PFOA投与後の肝臓における遺伝子発現プロフィル	B	A			
D1108	実験動物（発がん性）	Kamendulis, Lisa M; Hocevar, Jessica M; Stephens, Mikayla; Sandusky, George E; Hocevar, Barbara A	Exposure to perfluorooctanoic acid leads to promotion of pancreatic cancer	2022	Carcinogenesis. 2022 Jun 4;43(5):469-478. doi: 10.1093/carcin/bgac005.	Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer deaths in the United States. Perfluorooctanoic acid (PFOA), a persistent environmental pollutant, has been shown to induce pancreatic acinar cell tumors in rats. Human epidemiologic studies have linked PFOA exposure to adverse chronic health effects including several types of cancer. Previously, we demonstrated that PFOA induces oxidative stress and focal ductal hyperplasia in the mouse pancreas. Here, we evaluated whether PFOA promotes pancreatic cancer using the LSL-KRasG12D;Pdx-1 Cre (KC) mouse model of pancreatic cancer. KC mice were exposed to 5 ppm PFOA in drinking water starting at 8 weeks of age and analyzed at 6 and 9 months of age. At the 6-month time point, PFOA exposure increased pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) area by 58%, accompanied by a 2-fold increase in lesion number. Although PanIN area increased at 9 months, relative to 6 months, no treatment effect was observed. Collagen deposition was enhanced by PFOA at both the 6- and 9-month time points. PFOA also induced oxidative stress in the pancreas evidenced by elevated antioxidant activity of superoxide dismutase (Sod), catalase and thioredoxin reductase, and a ~3-fold increase in Sod1 mRNA and protein levels at 6 months. Although antioxidant activity was not enhanced by PFOA exposure at the 9-month time point, increased pancreatic oxidative damage was observed. Collectively, these results show that PFOA elicited temporal increases in PanIN lesion area and desmoplasia concomitant with the induction of oxidative stress, demonstrating that it functions to promote pancreatic cancer progression.	PFOA	LSL-$KRas^{G12D}$;Pdx-1 Cre(KC)マウス	PFOA	96%	経口(飲水)	8週齢~6か月又は9か月	5ppm	6カ月ばく露群: 膵臓上皮内新生物（PanIN）面積の増加(58%) 病変数の増加(2倍) コラーゲン沈着 Sod活性増加、Cat活性増加、TrxR活性増加、Sod1タンパク質とmRNAのレベルの増加 9カ月ばく露群: PanIN面積の増加 コラーゲン沈着 Sod活性増加、MDA増加	00：無	00：無		00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	0：なし	膵臓がんモデルマウス(LSL-$KRas^{G12D}$;Pdx-1 Cre(KC))にPFOAを飲水投与した結果、膵臓上皮内新生物面積の増加や病変数の増加がみられた。また、PFOAは膵臓の酸化ストレスも誘導し、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、チオレドキシンレダクターゼ活性の増加や、Sod1のmRNAと蛋白質の増加により、膵臓の酸化ストレスを誘導した。以上の結果から、PFOAが酸化ストレスの誘導及び膵臓上皮内新生物を引き起こし、膵臓癌の進行を促進する機能を持つことが示された。	A				

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出																		
							物質	動物種	被験物質	被験物質の純度	投与経路	投与期間	投与量	エンドポイント	用量反応関係の有無	NOEL等の算出有無		PBPKモデルの構築	無処置（intact）	対照群	3つ以上の投与群	備考	ランク（(1)）	ランク（(2)）
D1275	実験動物（腎毒性）	Tang, Leilei; Yu, Jiawen; Zhuge, Sheng; Chen, Hangping; Zhang, Lingdi; Jiang, Guojun	Oxidative stress and Cx43-mediated apoptosis are involved in PFOS-induced nephrotoxicity	2022	Toxicology. 2022 Aug;478:153283. doi: 10.1016/j.tox.2022.153283. Epub 2022 Aug 5.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) is a persistent organic pollutant that can cause nephrotoxicity. However, the underlying mechanisms are not fully understood and require further investigation. In the present study, we established a PFOS-exposed Sprague-Dawley (SD) rat kidney injury model by intraperitoneal injection of PFOS (1 mg/kg and 10 mg/kg body weight) every alternate day for 15 days and cytotoxicity models of normal rat kidney epithelial (NRK52E) and human renal proximal tubular (HK2) cells exposed to PFOS (20 μM and 60 μM) for 24 h to reveal the mechanisms underlying PFOS-induced nephrotoxicity. Data showed that PFOS increased the kidney index and induced nephrotoxicity in rats. Furthermore, PFOS significantly increased malondialdehyde (MDA) levels, decreased GSH peroxidase (GSH-PX) activity in kidney tissues, and increased intracellular reactive oxygen species (ROS) levels in NRK52E and HK2 cells. Following PFOS treatment, mitochondrial damage in the renal tubular epithelial cells of rats was observed and the mitochondrial membrane potential (ΔΨm) was decreased in NRK52E cells. PFOS upregulated apoptosis of tubular epithelial cells and expression of Connexin 43 (Cx43) in vitro and in vivo. The Cx43 inhibitor gap26 attenuated the apoptosis of tubular epithelial cells. In conclusion, our findings reveal that PFOS may trigger renal tubular cell apoptosis through oxidative stress and upregulation of Cx43, resulting in PFOS-induced nephrotoxicity.	PFOS	腎障害モデルSDラット	PFOS	98%	腹腔内	15日間隔日投与	1、10 mg/kg/bw	1 mg/kg以上の投与群: 血清クレアチニンレベルの用量依存的かつ有意な上昇 マロンジアルデヒド（MDA）の有意な上昇 Cx43の発現レベルの有意な上昇 10 mg/kg投与群: 腎機能指数の増加、血清BUN値の増加 GSHペルオキシダーゼ（GSH PX）活性の有意な低下 その他、PFOS処理によるは腎尿細管上皮細胞の腫脹または消失、ミトコンドリア障害、アポトーシス誘導がみられた。 ＊in vitro試験(ラット腎臓上皮(NRK52E)細胞及び腎臓近位尿細管(HK2)細胞): 細胞内の活性酸素種（ROS）レベルの上昇(NRK52E、HK2) ミトコンドリア膜電位低下(NRK52E) Cx43阻害剤gap26処理により尿細管上皮細胞のアポトーシスを抑制	01：有	00：無		00：非該当	0：処置あり試験	1：対照群あり	0：なし	腎障害モデルラットへのPFOSの腹腔内投与及び培養細胞（NRK52E、HK2）のPFOS処理を行い、PFOSによる腎毒性の影響を調べた(in vivo及びin vitro試験の報告)。ラットへのPFOS投与により、腎障害及びアポトーシスが誘発された。また、ラットの腎尿細管上皮細胞へPFOS処理後、ミトコンドリア障害が観察され、NRK52E細胞ではミトコンドリア膜電位が低下していた。さらにPFOSは、in vitroおよびin vivoで尿細管上皮細胞のアポトーシスとコネキシン43（Cx43）の発現を誘導した。in vivo及びin vitro試験の結果から、PFOSは酸化ストレスとCx43の発現上昇を介して尿細管細胞のアポトーシスを誘発し、PFOSによる腎毒性を引き起こすことが示唆された。	A	A

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	対象	人数	調査期間	試料	曝露解析	影響評価	影響の評価結果	主評価項	対象集団	曝露濃度	曝露濃度の評価	曝露濃度との関係	曝露濃度との関係	曝露濃度との関係	交絡因子	結果・結論	備考	バイアスリスク（ROB）	バイアスリスク（COI）
482	1：（体重増加）	Boghdeh, M. M.; Walker, M.; Hakeo, M. E.; Fraser, W. D.; Arbuckle, T. E.	Association of perfluoroalkyl substances with gestational hypertension and preeclampsia in the MIREC study	2020	Environ Int; 2020 Aug;145:106158. doi: 10.1016/j.envint.2020.106158. Epub 2020 Sep 11.	Background: Perfluoroalkyl substances (PFAS) have been linked with a number of developmental, reproductive, hepatic, and cardiovascular health outcomes. However, the evidence for an association between PFAS and hypertensive disorders of pregnancy (including gestational hypertension and preeclampsia) is equivocal and warrants further investigation. Objectives: To examine the relationship between background levels of perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorooctane sulfonate (PFOS), and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) and the development of gestational hypertension or preeclampsia in a Canadian pregnancy cohort. We also explored the potential for effect modification according to fetal sex. Methods: Maternal plasma samples were collected in the first trimester from participants in the MIREC study and were analyzed for PFOA, PFOS, and PFHxS. Blood pressure was measured during each trimester. Gestational hypertension and preeclampsia were defined using the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada guidelines. Multivariable logistic regression models were used to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI) for associations between PFAS concentrations (per doubling concentration) as well as according to tertiles) and gestational hypertension or preeclampsia. Linear mixed models were used to examine the association between PFAS concentrations and changes in blood pressure throughout pregnancy. Results: Data from 1729 participants were analyzed. 50% of women were nonWhite/nonAsian throughout pregnancy, 7% developed gestational hypertension without preeclampsia, and 2% developed preeclampsia. In the full analyses, neither PFOA nor PFOS were associated with gestational hypertension or preeclampsia. However, each doubling of PFHxS plasma concentration was associated with higher odds of developing preeclampsia (OR = 1.32; 95% CI: 1.05, 1.67). In addition, participants in the highest PFHxS tertile (>4.40 μg/L) had higher odds of developing preeclampsia relative to those in the lowest tertile (OR = 2.58; 95% CI: 1.27, 5.28). In stratified analyses, this effect was only apparent among women carrying a female fetus (OR = 4.50; 95% CI: 1.82, 10.3). However, among women carrying a male fetus, both PFOS and PFHxS were associated with gestational hypertension, but not preeclampsia. Higher plasma concentrations of all three PFAS were associated with increases in diastolic blood pressure throughout pregnancy, and PFOS and PFHxS were also associated with systolic blood pressure. Discrepant findings were similarly revealed in analyses stratified by fetal sex. Conclusions: Higher levels of PFAS were associated with the development of preeclampsia, but not gestational hypertension. Neither PFOA nor PFOS were associated with either outcome. However, we show, for the first time, that fetal sex may modify these associations, a finding which warrants replication and further study.	PFOA PFOS PFHxS	出生コホート研究	MIREC（Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals）study	カナダ（全10都市）	2008（妊娠初期）～2011（出産）	妊娠初期（第1三半期）に登録された2カナダ人妊婦コホート（トロント、モントリオール、バンクーバー、ハリファックス、エドモントン、ウィニペグ、カルガリー、サスカトゥン、セントジョンズ、ケベックシティ）の参加者のうち、出産まで追跡調査が可能であった1,258人を対象とした。	2008-2011年	出生前後の調査	妊娠初期（第1三半期）および出産時	血漿中PFAS濃度 PFOA：2,250.0 ng/L PFOS：1,582.0 ng/L PFHxS：541.0 ng/L PFNA：316.0 ng/L PFDA：147.0 ng/L PFUnDA：127.0 ng/L PFDoDA：12.7 ng/L PFTrDA：12.7 ng/L PFTeDA：12.7 ng/L PFHxDA：12.7 ng/L PFOSA：12.7 ng/L Sum PFAS：6,000.0 ng/L Sum PFCA：4,500.0 ng/L Sum PFSA：2,100.0 ng/L Sum Cl-PFAS：1,600.0 ng/L Sum PFAS（Linear）：5,000.0 ng/L Sum PFAS（Branched）：1,000.0 ng/L PFOA（Linear）：1,900.0 ng/L PFOA（Branched）：350.0 ng/L PFOS（Linear）：1,300.0 ng/L PFOS（Branched）：280.0 ng/L PFHxS（Linear）：450.0 ng/L PFHxS（Branched）：90.0 ng/L PFNA（Linear）：270.0 ng/L PFNA（Branched）：46.0 ng/L PFDA（Linear）：125.0 ng/L PFDA（Branched）：22.0 ng/L PFUnDA（Linear）：110.0 ng/L PFUnDA（Branched）：17.0 ng/L PFDoDA（Linear）：10.0 ng/L PFDoDA（Branched）：2.7 ng/L PFTrDA（Linear）：10.0 ng/L PFTrDA（Branched）：2.7 ng/L PFTeDA（Linear）：10.0 ng/L PFTeDA（Branched）：2.7 ng/L PFHxDA（Linear）：10.0 ng/L PFHxDA（Branched）：2.7 ng/L PFOSA（Linear）：10.0 ng/L PFOSA（Branched）：2.7 ng/L 4:2 FTS：1,200.0 ng/L 6:2 FTS：1,200.0 ng/L 8:2 FTS：1,200.0 ng/L N-MeFOSAA：1,200.0 ng/L N-EtFOSAA：1,200.0 ng/L Cl-PFOS：1,600.0 ng/L Cl-PFOA：1,600.0 ng/L	血液凝固系症候群および循環器の影響	妊娠高血圧症候群および妊娠中毒症（HDP） PFOA：1,900.0 ng/L PFOS：1,300.0 ng/L PFHxS：450.0 ng/L PFNA：270.0 ng/L PFDA：125.0 ng/L PFUnDA：110.0 ng/L PFDoDA：10.0 ng/L PFTrDA：10.0 ng/L PFTeDA：10.0 ng/L PFHxDA：10.0 ng/L PFOSA：10.0 ng/L 4:2 FTS：1,200.0 ng/L 6:2 FTS：1,200.0 ng/L 8:2 FTS：1,200.0 ng/L N-MeFOSAA：1,200.0 ng/L N-EtFOSAA：1,200.0 ng/L Cl-PFOS：1,600.0 ng/L Cl-PFOA：1,600.0 ng/L Sum PFAS：6,000.0 ng/L Sum PFCA：4,500.0 ng/L Sum PFSA：2,100.0 ng/L Sum Cl-PFAS：1,600.0 ng/L Sum PFAS（Linear）：5,000.0 ng/L Sum PFAS（Branched）：1,000.0 ng/L PFOA（Linear）：1,900.0 ng/L PFOA（Branched）：350.0 ng/L PFOS（Linear）：1,300.0 ng/L PFOS（Branched）：280.0 ng/L PFHxS（Linear）：450.0 ng/L PFHxS（Branched）：90.0 ng/L PFNA（Linear）：270.0 ng/L PFNA（Branched）：46.0 ng/L PFDA（Linear）：125.0 ng/L PFDA（Branched）：22.0 ng/L PFUnDA（Linear）：110.0 ng/L PFUnDA（Branched）：17.0 ng/L PFDoDA（Linear）：10.0 ng/L PFDoDA（Branched）：2.7 ng/L PFTrDA（Linear）：10.0 ng/L PFTrDA（Branched）：2.7 ng/L PFTeDA（Linear）：10.0 ng/L PFTeDA（Branched）：2.7 ng/L PFHxDA（Linear）：10.0 ng/L PFHxDA（Branched）：2.7 ng/L PFOSA（Linear）：10.0 ng/L PFOSA（Branched）：2.7 ng/L 4:2 FTS：1,200.0 ng/L 6:2 FTS：1,200.0 ng/L 8:2 FTS：1,200.0 ng/L N-MeFOSAA：1,200.0 ng/L N-EtFOSAA：1,200.0 ng/L Cl-PFOS：1,600.0 ng/L Cl-PFOA：1,600.0 ng/L	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada（SOGC）guideline	PFOA濃度と妊娠高血圧症候群のOR（95%CI）[p値]（制定の性別による層化解析） PFOA： log2変換後 1.26 (0.96, 1.70) [p=0.10] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.12 (0.68, 2.04) [p=0.74] T3: 1.55 (0.78, 3.18) [p=0.21] PFOS： log2変換後 1.15 (0.91, 1.45) [p=0.24] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.41 (0.81, 2.29) [p=0.13] T3: 1.39 (0.84, 2.22) [p=0.19] PFHxS： log2変換後 1.15 (0.96, 1.35) [p=0.09] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.21 (0.82, 1.77) [p=0.18] T3: 1.29 (0.87, 2.20) [p=0.17] ※ T1 to T3: Tertile 1 to Tertile 3	PFAS濃度と妊娠高血圧症候群のOR（95%CI）[p値]（制定の性別による層化解析） 単変： PFOA： log2変換後 1.21 (0.96, 1.52) [p=0.11] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.12 (0.68, 1.74) [p=0.27] T3: 1.23 (0.69, 2.06) [p=0.45] PFOS： log2変換後 1.25 (0.94, 1.67) [p=0.12] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.17 (0.77, 1.82) [p=0.45] T3: 1.16 (0.68, 2.46) [p=0.26] PFHxS： log2変換後 1.19 (0.92, 1.57) [p=0.18] T1: 1.00 (Reference) T2: 0.93 (0.53, 2.06) [p=0.84] T3: 1.09 (0.58, 3.19) [p=0.80] PFNA： log2変換後 1.12 (0.81, 1.70) [p=0.52] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.15 (0.54, 2.94) [p=0.82] T3: 2.41 (0.81, 9.77) [p=0.14] ※単： PFOA： log2変換後 1.34 (0.81, 2.34) [p=0.28] T1: 1.00 (Reference) T2: 3.63 (0.91, 14.45) [p=0.07] T3: 1.77 (0.36, 8.77) [p=0.46]	PFAS濃度と子癇前症のOR（95%CI）[p値]（制定の性別による層化解析） 単変： PFOA： log2変換後 1.20 (0.79, 2.30) [p=0.46] T1: 1.00 (Reference) T2: 0.86 (0.28, 2.65) [p=0.80] T3: 1.89 (0.52, 3.10) [p=0.36] PFOS： log2変換後 1.25 (0.84, 1.82) [p=0.28] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.17 (0.57, 2.82) [p=0.67] T3: 0.90 (0.23, 2.59) [p=0.84] T3: 1.09 (0.38, 3.33) [p=0.88] PFHxS： log2変換後 1.32 (0.81, 1.98) [p=0.22] T1: 1.00 (Reference) T2: 1.15 (0.34, 3.94) [p=0.82] T3: 2.41 (0.81, 9.77) [p=0.14] ※単： PFOA： log2変換後 1.34 (0.81, 2.34) [p=0.28] T1: 1.00 (Reference) T2: 3.63 (0.91, 14.45) [p=0.07] T3: 1.77 (0.36, 8.77) [p=0.46]	妊娠中の喫煙、人種、収縮期BMI、出産時期	・PFOAの母体血清濃度ヤンプレベルで妊娠した場合の妊娠中の高血圧症候群、特に子癇前症の発症リスクの増加傾向がみられた。 ・PFOSの高濃度ヤンプレベルで妊娠した場合にはいずれのアウトカムにおいても有意な比をとった。一方、他方の妊娠中のリスクの増加と有意な比は、特定を実施結果と生活習慣や内因環境の相関を調整する必要があるため、本データによる評価は、ヒアウトカムとの関係性の結論は困難であると考えられる。 ・PFHxSの高濃度の妊娠高血圧と関連性がみられた。これらの結果は子宮血管内皮機能と炎症反応に関連する可能性を示唆している。	A	A
486	1：（体重増加）	Bach Louis, G. M.; Zhao, S.; Smarr, M. M; Grewal, J.; Zhang, C.; Grantz, K. L.; Hinkle, S. N.; Sundaram, R.; Lee, S.; Honda, M.; Oh, J.; Kannan, K.	Endocrine disruptors and neonatal anthropometry, NICHD Fetal Growth Studies - Singletons	2018	Environ Int; 2018 Oct;119:515-526. doi: 10.1016/j.envint.2018.06.026. Epub 2018 Jul 26.	BACKGROUND: Intrauterine exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) has been equivocally associated with birth weight, length and head circumference. Little attention to anthropometric endpoints such as umbilical circumference and limb lengths.OBJECTIVE: To explore 79 prenatal maternal plasma EDC concentrations in a healthy obstetric cohort and 7 neonatal anthropometric endpoints by maternal race/ethnicity.METHODS: The study cohort comprised 2106 GA4 White, 546 Black, 550 Hispanic, 402 Asian/ healthy pregnant women recruited from 12 U.S. clinical sites between 2009 and 2013 who were followed through delivery. Neonates underwent standardized anthropometric assessment (weight, length, head and umbilical circumference, and mid- upper arm and thigh length). Plasma EDC concentrations were quantified using high resolution gas chromatography-high resolution mass spectrometry and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. EDCs were log-transformed and revealed by their deviation (SD) when modeled relative to neonatal endpoints using linear regression adjusting for age, education, pre-pregnancy body mass index (BMI), serum cotinine, sweetjuice consumption, chemicals, and a race/ethnicity-interaction term p-values had FALSE discovery rate correction (<0.05).RESULTS: The cohort comprised women ages 26 (SD = 5) years with normal BMIs (23 kg/m2, SD = 3). Maternal EDC concentrations varied by self-identified race/ethnicity and neonatal outcomes, though no specific EDC was consistently associated with neonatal anthropometric outcomes across race/ethnic groups. For the overall cohort, perfluorooctanoic acid was negatively associated with birth length (-0.30 (95% CI: -0.58, -0.02) cm per SD increase in exposure) and head circumference (-0.30 (95% CI: -0.57, -0.03) cm per SD increase in exposure). In BC (-0.46, -0.13), perfluorooctanoic acid was also length (-0.39cm, 0.91 SD (-0.54, -0.24)), and PCBs congeners 138/158 (-0.51cm, 0.85 SD (-0.35, -0.66) and 146/153 (-0.31cm, 0.92 SD (-0.45, -0.22)), which might be explained by maternal fish consumption. In Hispanics, we were 7 other poly-and halogenated aromatic hydrocarbons (PAHs) (OHNCs,OSDCNS). Among healthy pregnant women with low-risk antenatal profiles and relatively low EDC concentrations, reductions in umbilical circumference and bone lengths may be a sensitive marker of intrauterine EDC exposure, particularly for PFAS.	PFOA PFNA PFHxS	出生コホート研究	NICHD Fetal Growth Studies	米国、カナダ（12施設）	2009（妊娠初期）～2013（出産）	妊娠（12～14週）、妊娠中期（24～28週）、妊娠後期（34～37週）の3時点	Project VIVA コホートからの母体約基準： ・当初妊娠、胎児で死亡に至ったものなし、重篤的の疾病関連の記録 ・コホートからの離脱者：122人（妊娠中絶、死産、自然流産） ・コホートからの離脱者：122人（妊娠中絶、死産、自然流産）	調査期間中央値（四分位範囲）：妊娠1,187.0（妊娠初期：13.3～25.0）、妊娠中期：1,187.0（妊娠中期：26.7～28.0）、妊娠後期：1,187.0（妊娠後期：34.7～37.0） ・妊娠初期：妊娠初期（妊娠初期：13.3～25.0）、妊娠中期：1,187.0（妊娠中期：26.7～28.0）、妊娠後期：1,187.0（妊娠後期：34.7～37.0） ・妊娠中期：妊娠中期（妊娠中期：26.7～28.0）、妊娠後期：1,187.0（妊娠後期：34.7～37.0） ・妊娠後期：妊娠後期（妊娠後期：34.7～37.0）	1994-2002年	出生前後の調査	妊娠初期（第1三半期）および出産時	血漿中PFOS濃度 中央値（SD）[N:1/16.0/orig/mcg]	出生時体重（BW/GA-Birth weight for gestational age）	出生時体重	妊娠中期PFOA濃度と新生児の出生体重との線形関係係数β値（95% CI） PFOA： 全体：-0.23 (-0.35, -0.10) [FDR補正後, p= 0.01] 女児：-0.30 (-0.51, -0.10) [NS] 男児：-0.17 (-0.32, -0.02) [NS] 女児BW SDS：-0.30 (-0.51, -0.10) [FDR補正後, p= 0.01] 女児BW：-0.30 (-0.51, -0.10) [NS] アジア：-0.20 (-0.40, 0.00) [NS] PFOS：-0.17 (-0.28, -0.06) [FDR補正後, p= 0.01] PFNA：-0.17 (-0.28, -0.06) [FDR補正後, p= 0.01]	妊娠中期PFOA濃度と新生児の頭囲関係係数β値（95% CI）[統計解析結果] PFOA： 全体：-0.24 (-0.32, 0.15) [NS] 女児：-0.30 (-0.51, -0.10) [NS] 男児：-0.17 (-0.32, -0.02) [NS] 女児BW SDS：-0.30 (-0.51, -0.10) [NS] 女児BW：-0.30 (-0.51, -0.10) [NS] アジア：-0.20 (-0.40, 0.00) [NS] PFOS：-0.17 (-0.28, -0.06) [NS] PFNA：-0.17 (-0.28, -0.06) [NS

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	対象	人数	調査期間	試仁 臨床研究の実施国	血中PFOA濃度	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の評価結果	対象集団	曝露指標	測定元素/媒体	測定元素/媒体	測定元素/媒体	測定元素/媒体	交絡因子	結果・結論	備考	リスク バイアス（1）（2）	リスク バイアス（3）
																	曝露指標							
597	1：（免疫学（疫学））	Tanner, E. M., Hallerud, M. V., Wilcox, S., Lindh, C., Kvinnesland, I., Sandanger, T., Bornehag, C. G.	Early prenatal exposure to suspected endocrine disruptor mixtures is associated with lower IQ at age seven	2020	Environ Int, 2020 Jan;134:105181. doi: 10.1016/j.envint.2019.105181. Epub 2019 Oct 24.	Background: Endocrine disrupting chemicals (EDCs) are xenobiotics with the ability to interfere with hormone action, even at low levels. Prior environmental epidemiology studies on hallmarks (key characteristics) of EDCs, including all thalates and bisphenol A (BPA), to adverse neurodevelopmental outcomes. However, results for some chemicals were inconsistent and most assessed one chemical at a time. Objectives: To evaluate the overall impact of prenatal exposure to an EDC mixture on neurodevelopment in school-aged children, and identify chemicals of concern while accounting for co-exposures. Methods: Among 718 mother-child pairs from the Swedish Environmental Longitudinal, Mother and child, Asthma and allergy study (SELMA) study, we used Weighted Quantile Sum (WQS) regression to assess the association between 26 EDCs measured in 1st trimester urine or blood, with Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) Intelligence Quotient (IQ) scores at age 7 years. Models were adjusted for child sex, gestational age, mother's education, mother's IQ (RAVEN), weight, and smoking status. To evaluate generalizability, we conducted repeated holdout validation, a machine learning technique. Results: Using repeated holdout validation, IQ scores were 1.9 points (CI = -3.6, -0.2) lower among boys for an inter-quartile-range (IQR) change in the WQS index. BPF made the largest contribution to the index with a weight of 14%. Other chemicals of concern and their weights included PBA (5%), TCP (5%), MEP (8%), MBzP (9%), PFOA (5%), PFOS (5%), PFHxS (5%), Triclosan (5%), and BPA (4%). While we did observe an inverse association between EDCs and IQ among all children when testing and testing the WQS index estimate on the full dataset, these results were not robust to repeated holdout validation. Conclusion: Among boys, early prenatal exposure to EDCs was associated with lower intellectual functioning at age 7. We identified bisphenol F as the primary chemical of concern, suggesting that the BPA replacement compound may not be any safer for children. Future studies are needed to confirm the potential neurotoxicity of replacement analogues.	WQS	718ペア	2007-2010年	欧州各国	血清中総PFOS濃度（総PFOS算出値）(ng/mL) PFOA 1.31 (1.0) PFOS 5.32 (3.7) PFHxS 1.31 (1.0)		出生時の神経行動学的評価	7歳の男児	7歳時点	Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th edition (WISC-IV)										A	
598	1：（免疫学（疫学））	Halldorsson, Thorhallur I, Rytter, David, Haug, Line Småstuen, Bech, Bodil Hammer, Danielsen, Ingvar Bruno, Georg, Henriksen, Tine Eline, Olsen, Sjurdur F	Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study	2012	Environ Health Perspect, 2012 Nov;120(11):1568-73. doi: 10.1289/ehp.1104624. Epub 2012 Feb 3.	BACKGROUND: Perfluoroalkyl acids are persistent compounds used in various industrial applications. Of these compounds, perfluorooctanoate (PFOA) is currently detected in the highest concentrations in humans worldwide. A recent study on low-dose developmental exposure to PFOA in mice reported increased weight and elevated biomarkers of adiposity in postpubertal female offspring. OBJECTIVE: We investigated the association between prenatal exposure to PFOA and maternal overweight and offspring overweight at 20 years of age. METHODS: Overweight and women was recruited in 1998–1998 with offspring follow-up at 20 years. PFOA was measured in serum from prenatal samples (n = 1,400). Height, weight, BMI, and waist circumference were recorded at follow-up (n = 665), and biomarkers of adiposity were quantified in a subset (n = 422) of participants. Results: We fitted adjusted logistic regression models for covariates, including maternal pre-pregnancy BMI, smoking, education, and birth weight, in utero exposure to PFOA was positively associated with overweight at 20 years in female but not male offspring. Adjusted relative risks comparing the highest with lowest quartile (median: 5.8 vs. 2.2 ng/mL) of maternal PFOA concentration were 1.2 (95% confidence interval CI: 1.4, 4.0) for overweight or obese (BMI≥ 25 kg/m2) and 2.0 (95% CI: 1.1, 3.8) for waist circumference ≥ 88 cm among female offspring. This corresponded to estimated increases of 1.6 kg/m2 (95% CI: 0.6, 2.6) and 4.3 cm (95% CI: 1.4, 7.2) in average BMI and waist circumference, respectively. In addition, maternal PFOA concentrations were positively associated with serum insulin and leptin levels and inversely associated with adiponectin levels in female offspring. Similar associations were observed for males, although point estimates were less precise because of fewer observations. Maternal perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctane sulfonamide (PFOSA), and perfluoroundecanoate (PFUnA) concentrations were not independently associated with offspring anthropometry at 20 years. CONCLUSIONS: Our findings on the effects of low-dose developmental exposure to PFOA are in line with experimental results suggesting obesogenic effects in female offspring at 20 years of age.	PFOA	ネスト・コホート研究	記載なし	デンマーク（オーフス、Aarhus）	1988–1989に募集した妊婦のコホートの20年後の出産データ	妊娠中期（平均28週）	1988–1989年にコホート募集 1988-1989年：妊娠中期 2008-2009年：追跡調査	欧州各国	妊娠20週	妊娠中期PFOA濃度 中央値 (IQR)(ng/mL) PFOA 17 (12) PFOS（測定した参加者の 91 %）		20歳の男女（出産時のコホート参加者の子孫） 身長の変化： 男性：+1.2 cm/ng/mL（p = 0.30） 女性：+2.4 cm/ng/mL（p = 0.01） BMIの変化： 男性：+0.03 kg/m2/ng/mL（p = 0.86） 女性：+0.09 kg/m2/ng/mL（p = 0.01） 体重の変化： 男性：+0.1 kg/ng/mL（p = 0.98） 女性：+0.3 kg/ng/mL（p = 0.01） 肥満（BMI ≥ 25 kg/m2）： 男性：OR 1.0（95% CI: 0.7, 1.5） 女性：OR 1.2（95% CI: 1.0, 1.5） 腹囲≥ 88 cm： 男性：OR 1.0（95% CI: 0.7, 1.5） 女性：OR 1.3（95% CI: 1.0, 1.6）	1988–1989年にコホート参加者（2008–2009追跡調査）における肥満有病率： 女性： 肥満（BMI ≥ 25 kg/m2）： PFOA四分位 [中央値（範囲）]： Q1 [5.8 (2.2–7.2)]： Q2 [9.8 (7.3–12.2)]： Q3 [14.7 (12.3–17.6)]： Q4 [23.2 (17.7–42.0)]： 腹囲≥ 88 cm： PFOA四分位 [中央値（範囲）]： Q1 [5.8 (2.2–7.2)]： Q2 [9.8 (7.3–12.2)]： Q3 [14.7 (12.3–17.6)]： Q4 [23.2 (17.7–42.0)]：	2：女性群でのみQ4と「最大四分位」の間で有意な正の関連が観察された（OR 1.2〜2.0）。 Q1（2.2–7.2 ng/mL）：基準群（OR 1.0） Q2（7.3–12.2 ng/mL）：OR 1.2（95% CI: 1.0, 1.5）、有意差なし Q3（12.3–17.6 ng/mL）：OR 1.3（95% CI: 1.0, 1.6）、有意差なし Q4（17.7–42.0 ng/mL）：OR 1.2（95% CI: 1.0, 1.6）、有意差なし Q4（23.2 ng/mL以上）：OR 2.0（95% CI: 1.1, 3.8）、最大四分位で有意な関連 男性：Q4でも有意な関連は認められず（OR 1.0、95% CI: 0.7, 1.5） 傾向スコアを用いた感度分析：OR 1.2（95% CI: 1.0, 1.6）、主解析と同様の結果	2：女性群でのみQ4と「最大四分位」の間で有意な正の関連が観察された（OR 1.2〜2.0）。 Q1（2.2–7.2 ng/mL）：基準群（OR 1.0） Q2（7.3–12.2 ng/mL）：OR 1.2（95% CI: 1.0, 1.5）、有意差なし Q3（12.3–17.6 ng/mL）：OR 1.3（95% CI: 1.0, 1.6）、有意差なし Q4（17.7–42.0 ng/mL）：OR 1.2（95% CI: 1.0, 1.6）、有意差なし Q4（23.2 ng/mL以上）：OR 2.0（95% CI: 1.1, 3.8）、最大四分位で有意な関連 男性：Q4でも有意な関連は認められず（OR 1.0、95% CI: 0.7, 1.5） 傾向スコアを用いた感度分析：OR 1.2（95% CI: 1.0, 1.6）、主解析と同様の結果	3：胎生期（子宮内）PFOA曝露と肥満の関連は、パイオニアコホートの特徴 女性（20）： Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：15/105 [肥満率] Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/105 [肥満率] Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：15/105 [肥満率] Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：31/105 [肥満率] 男性（非有意）： Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：12/98 [肥満率] Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/98 [肥満率] Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：16/98 [肥満率] Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：20/98 [肥満率]	3：胎生期（子宮内）PFOA濃度と肥満の関連は、パイオニアコホートの特徴 女性（20）： Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：15/105 [肥満者数/全体] 14.3% Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/105 [肥満者数/全体] 14.3% Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：16/105 [肥満者数/全体] 15.2% Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：31/105 [肥満者数/全体] 29.5% 男性（非有意）： Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：12/98 [肥満者数/全体] 12.2% Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/98 [肥満者数/全体] 15.3% Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：16/98 [肥満者数/全体] 16.3% Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：20/98 [肥満者数/全体] 20.4%	3：胎生期（子宮内）PFOA濃度と肥満の関連は、パイオニアコホートの特徴 女性（20）： Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：15/105 [肥満率] 14.3% Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/105 [肥満率] 14.3% Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：16/105 [肥満率] 15.2% Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：31/105 [肥満率] 29.5% 男性（非有意）： Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：12/98 [肥満率] 12.2% Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/98 [肥満率] 15.3% Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：16/98 [肥満率] 16.3% Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：20/98 [肥満率] 20.4%	胎児の年齢、妊娠ヘルペス、妊娠中の感染、妊娠中の喫煙、妊娠糖尿病、母親の教育水準、胎児期の性別	胎生期曝露と肥満： ・胎生期のPFOA曝露は女性で顕著な正の関連を示した。男性では非有意。 ・Q4（23.2 ng/mL以上）：OR 2.0（95% CI: 1.1, 3.8） ・Q1〜Q3：OR 1.0〜1.3（非有意） ・傾向スコアを用いた感度分析：OR 1.2（95% CI: 1.0, 1.6） ・3：胎生期（子宮内）PFOA濃度と肥満の関連は、パイオニアコホートの特徴 ・女性（20）： ・Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：15/105 [肥満率] 14.3% ・Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/105 [肥満率] 14.3% ・Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：16/105 [肥満率] 15.2% ・Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：31/105 [肥満率] 29.5% ・男性（非有意）： ・Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：12/98 [肥満率] 12.2% ・Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/98 [肥満率] 15.3% ・Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：16/98 [肥満率] 16.3% ・Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：20/98 [肥満率] 20.4%	・胎生期のPFOA曝露は女性で顕著な正の関連を示した。男性では非有意。 ・Q4（23.2 ng/mL以上）：OR 2.0（95% CI: 1.1, 3.8）、最大四分位で有意な関連 ・Q1〜Q3：OR 1.0〜1.3（非有意） ・傾向スコアを用いた感度分析：OR 1.2（95% CI: 1.0, 1.6）、主解析と同様の結果 ・3：胎生期（子宮内）PFOA濃度と肥満の関連は、パイオニアコホートの特徴 ・女性（20）： ・Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：15/105 [肥満率] 14.3% ・Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/105 [肥満率] 14.3% ・Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：16/105 [肥満率] 15.2% ・Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：31/105 [肥満率] 29.5% ・男性（非有意）： ・Quartile 1 [2.2–7.2 ng/mL]：12/98 [肥満率] 12.2% ・Quartile 2 [7.3–12.2 ng/mL]：15/98 [肥満率] 15.3% ・Quartile 3 [12.3–17.6 ng/mL]：16/98 [肥満率] 16.3% ・Quartile 4 [17.7–42.0 ng/mL]：20/98 [肥満率] 20.4%	A	
599	1：（免疫学（疫学））	Verner, Marc-Andre, Loccisano, Anne E., Morken, Nils-Halvdan, Yoon, Miyoung, Wu, Hao, McDougall, Robin, Maisonet, Mildred, Marcus, Michele, Kishi, Reiko, Miyashita, Chihiro, Chen, Mei-Huei, Hsieh, Wu-Shiun, Siebenhofer, Annina, Fjeldsted, Pia, Frydenberg, Hanne, Liason, Susan F., Ellison, Peter T., Thune, Inger	Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Fetal Growth and Adiposity: An evaluation of potential confounding by gestational age in an international meta-analysis of seven pregnancy and birth cohorts	2015	Environ Health Perspect, 2015 Dec;123(12):1317-24. doi: 10.1289/ehp.1408887. Epub 2015 May 22.	BACKGROUND: Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) is associated with fetal growth restriction and birth weight. OBJECTIVES: We used a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model of pregnancy to assess how much of the PFAS–birth weight association observed in epidemiologic studies might be attributable to GFR. METHODS: We modified a PBPK model for gestational exposure to the PFAS perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate (PFOA and PFOS) to include a description of maternal and fetal glomerular filtration rate (GFR), which is related to PFAS concentration and birth weight. Simulated data were analyzed to evaluate the association between PFAS levels and birth weight due to GFR. We compared simulated estimates with those from a meta-analysis of epidemiologic data. RESULTS: The reduction in birth weight for each 1-ng/mL increase in simulated cord plasma for perfluorooctanesulfonate (PFOS) was 2.72 g (95% CI: -2.40, -3.04), and for perfluorooctanoate and (PFOA) was 7.2 g (95% CI: -6.35, -8.05). Simulated PFAS–birth weight associations due to GFR explained 3–4% of the reduction in birth weight observed in epidemiologic associations. In comparison, our meta-analysis of epidemiologic studies suggested that each 1-ng/mL increase in serum PFOS and PFOA was associated with 5.8 g (95% CI: -21.66, -7.78) and 14.72 g (95% CI: -6.92, -1.99) reductions in birth weight, respectively. CONCLUSION: Results of our simulations suggest that a substantial proportion of the association between prenatal PFAS and birth weight may be attributable to confounding by GFR and that confounding by GFR may be more important in studies with sample collection later in pregnancy.	PFOA, PFOS	7コホート研究	記載なし	アメリカ、カナダ、デンマーク	7コホートの統合分析																			A	
600	1：（免疫学（疫学））	Fei, Chunyuan, Olsen, Jorn	Perfluorooctanoic acid and duration of breastfeeding in relation to infant birthweight	2009	Am J Epidemiol, 2009 Apr 15;169(8):1011-8. doi: 10.1093/aje/kwp016. Epub 2009 Mar 7.	Perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) are ubiquitous synthetic chemicals with no known effect on human cancer development. This article systematically and critically reviews the epidemiologic evidence regarding the association between PFOA and PFOS exposure and cancer risk in humans. Eighteen epidemiologic studies - eight of PFOA, four of PFOS, and six of both PFOA and PFOS - have estimated associations of exposure to these chemicals with cancer incidence or mortality, with baseline results divided between occupational and nonoccupational settings. Although some statistically significant positive associations have been reported, for example, with cancers of the prostate, kidney, testis, and thyroid, the majority of relative risk estimates for both PFOA and PFOS have been between 0.5 and 2 (with 0.95 confidence intervals including 1.0), inconsistently detected across studies, counterbalanced by negative associations, not indicative of a monotonic dose-response-incidence relationship, and not solved with toxicological evidence in animals, in which the primary target organs are the liver, testis (Leydig cells), and pancreas (acinar cells). Many positive associations with PFOA exposure were detected in communities where contamination compared with the lowest quartile (eg, for the lowest vs the fourth quartile, incidence rate ratio = 1.38, 0.95 confidence interval = 0.99 to 1.92). Plasma concentrations of perfluorooctanesulfonate in the general Danish population appear not to be associated with risk of prostate, testicular, pancreatic, or liver cancer.	PFOA, PFOS	出生前コホート	記載なし	デンマーク	出生コホート調査の新規	出生コホート調査の新規																		A	
601	1：（免疫学（疫学））	Chen, Ming-Hsi, Ha, Eun-Hee, Liao, Hsiao-Ling, Jeng, Shiau Foo, Su, Pei-Hsin, Lien, Gwo-Wei, Wen, Tzu-Chieh, Hsieh, Wu-Shiun, Chen, Pau-Chung	Perfluorooctanoate exposure and risk of cancer in the general Taiwanese population	2017	J Expo Sci Environ Epidemiol, 2017 Jan;27(1):89-94. doi: 10.1038/jes.2015.84. Epub 2016 Jan 27.	The carcinogenicity of perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) was classified as group 2B (possibly carcinogenic to humans) by the International Agency for Research on Cancer (IARC) in 2016. However, no previous studies have examined the association between PFOA and PFOS exposure and cancer risk in the general population. We conducted a prospective Danish cohort of participants with no previous cancer diagnosis at enrollment. Between December 1, 1993, and May 31, 1997, and through July 1, 2006, we identified 57 participants with prostate cancer, 220 with bladder cancer, 2239 with pancreatic cancer, and 43 with liver cancer in the entire cohort and we selected a comparison subcohort of 772 Plasma concentrations of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate were measured in each participant by use of high-pressure liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. We found no clear differences in incidence rate ratios for these cancers in relation to plasma concentrations of perfluorooctanoate or perfluorooctanesulfonate. A 20% 40% increase in risk estimates for prostate cancer was observed for the third and fourth of perfluorooctanesulfonate concentration compared with the lowest quartile (eg, for the lowest vs the fourth quartile, incidence rate ratio = 1.38, 0.90 confidence interval = 0.99 to 1.92). Plasma concentrations of perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate in the general Danish population appear not to be associated with risk of prostate, testicular, pancreatic, or liver cancer.	PFOA, PFOS	前向きコホート研究	記載なし	デンマーク（コペンハーゲン、Copenhagen）	デンマーク全国がん登録システム（Danish Cancer Registry）およびDanish Pathology Data Bank）を利用した集積																		A	
602	1：（免疫学（疫学））	Eriksen, K. T., Sørensen, M., McLaughlin, J. K., Lipworth, L., Tjønneland, A., Overvad, K., Raaschou-Nielsen, O.	Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate and risk of cancer in the general Danish population	2009	J Natl Cancer Inst, 2009 Apr 15;101(8):605-9. doi: 10.1093/jnci/djp049. Epub 2009 Apr 7.	OBJECTIVE: To examine associations between environmental exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and ovarian hormone concentrations in naturally cycling women. DESIGN: E2 and P were measured in saliva samples collected daily for a single menstrual cycle and concentrations of PFASs (including perfluorooctanoic acid, PFOA; perfluorooctane sulfonate [PFOS]) were measured in serum samples collected at the same cycle (SCTS[1]). Mid-cycle (LH surge +/- 1 day) mean E2 (MidE2) and mean luteal (cycle days 22-25; LP) mean P (MidLP) were calculated. SETTING: New Jersey, 2003-2 to 05; RESULTS: Among nulliparous, fair-red perms women, PFOS concentrations were inversely associated with E2 (β = -0.025, 95% CI: -0.041, -0.007) and P (β = -0.017, 95% CI: -0.046, -0.007). Similar, but weaker results were observed for perfluorooctanesulfonic acid. No associations were observed between other PFASs (including perfluorohexane sulfonic acid, PFHxS) and ovarian hormone concentrations. In parous women, CONCLUSIONS: Our results demonstrate that PFOS and perfluorooctanesulfonic acid may be associated with increased progesterone in E2 and P in normally-cycling women. These results suggest a possible mechanism by which PFASs affect women's health, and underscore the importance of parity in research on PFASs and women's reproductive health.	PFOA, PFOS	コホート研究	記載なし	アメリカ	2000-2002年のEBBA-研究に参加した生殖20–29歳の月経周期データ収集のための前向きコホート研究	ノルウェー、Trondheim 地域	2000-2002年のEBBA-研究に参加した生殖20–29歳の月経周期データ収集のための前向きコホート研究																	A	
603	1：（免疫学（疫学））	Timmermann, Clara Amalie G, Rossing, Lauro I, Grantbakhti, J, Nielsen, Filip, Jensen, Christine Anderson, Lars B, Grandjean, Philippe, Flemming J, Swanson, Kris D, Schiele, Thorsen, Jensen, Tina K.	Adiposity and glycemic control in children exposed to perfluorinated compounds	2014	J Clin Endocrinol Metab, 2014 Apr;99(4):E698-14. doi: 10.1210/jc.2013-2466. Epub 2014 Feb 25.	OBJECTIVE: Our objective was to explore whether childhood exposure to perfluorinated and polyfluorinated compounds (PFCs), widely used stain- and grease-repellent chemicals, is associated with adiposity and markers of glycemic control. MATERIALS AND METHODS: Body mass index, skinfold thickness, waist circumference, leptin, adiponectin, insulin, glucose, and triglyceride concentrations were assessed in 9- to 10-year-old children in 2008 in a subset of the Danish Youth Heart Study. Cohort component. Plasma PFC concentrations were available from 499 children. Linear regression models were performed to determine the association between PFC exposure and the cardiometabolic risk factors, adjusting for confounders. RESULTS: Perfluorooctanoate (PFOA) was positively associated with waist circumference (WC) in the total sample (WC z-score, 0.09 [SE = 0.47 (CI = 1.07-1.26)]; P = 0.03) and in boys (WC z-score, 0.19 [SE = 0.23-0.28]; P = 0.02). Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) was positively associated with the risk (OR = 15.4 [12 – 1.84–129.2]; P = 0.01) and perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS) was positively associated with the risk of increased triglycerides (OR = 7.7 [3.2 – 1.46–40.8]; P = 0.02). Perfluorodecanoic acid (PFDeA) was positively associated with the risk of increased leptin levels (OR = 14.4 [12 – 1.26–163.9]; P = 0.03). While there was no association between PFOA and receptor-positive BC (OR = 0.94, 95% CI: 0.76–1.16), the risk of receptor-negative tumors (OR: 1.68 [95% CI: 1.04–2.71]; P = 0.03) was significantly associated with PFOA. Similar findings were observed for PFOS and PFHxS. CONCLUSIONS: Increased PFC exposure is overweight/ob in 10-year-old children was associated with higher insulin and triglyceride concentrations. These findings may explain some of our results, and due to the cross-sectional design, reverse causation cannot be excluded. The findings therefore need to be confirmed in longitudinal studies.	PFOA, PFOS (脂肪分布に関連)	横断研究調査	European Youth Heart Study (EYHS)	デンマーク（Odense）	9歳～10歳の子供（2年後も）																		A	
604	1：（免疫学（疫学））	Wielsøe, Maria, Long, Manhai, Ghisari, Abbasi, Bonefeld-Jørgensen	Perfluorinated pollutants and thyroid function: Results from the Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP) Inuit Study	2015	Environ Res, 2015 Jul;140:344-53. doi: 10.1016/j.envres.2015.04.009. Epub 2015 May 2.	The endocrine-disrupting chemicals are proposed to increase breast cancer (BC) incidence. Perfluorinated sulfonates (PFOS) and perfluorinated carboxylates (PFOA), two perfluorinated pollutants (PFPs), are suspected to be risk factors. The aim of this study was to investigate the relationship between serum concentrations of these substances and BC risk. Cluster Epidemiologique auprès de femmes de l'Education Nationale is a cohort of 98865 French women born in 1925-1950 and followed up since 1990 We sampled 194 BC cases and 194 controls from women with available blood samples. Serum concentrations of PFSAs were measured by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Adjusted conditional logistic regression models were used to estimate odds ratios (ORs) and 0.95 confidence intervals (CIs). All statistical tests were two-sided. While PFASs contain halides, were not associated with BC risk overall but were positively linked to BC risk among women who were diagnosed before menopause. Serum concentrations of PFOA

パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集及びに整理
別添-3 調査事業報告書の情報収集結果

No.	分析（参考）	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	特異	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査期間	試し臨床	試し臨床の実施期間	血中PFAS濃度	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の評価対象	評価結果	測定及び解析	測定及び解析	測定及び解析	測定及び解析	交絡因子	結果・結論	備考	リスク ランク（1）（2）	リスク ランク（3）
733	ヒト（疫学、他）	Shearer, J.J.; Callahan, C. L.; Calafat, A. M.; Huang, W. Y.; Jones, R. R.; Sabbisetti, V. S.; Freedman, N. D.; Sampson, J. N.; Silverman, D. T.; Purdue, M. P.; Hofmann, J. N.	Serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and risk of renal cell carcinoma	2022	J Natl Cancer Inst. 2021 May; 113(5): 580-587. doi: 10.1093/jnci/djaa141.	Background: Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are highly persistent chemicals that have been detected in the serum of over 9.8 of the US population. Studies among highly exposed individuals suggest an association with perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and kidney cancer. It remains unclear whether PFOA or other PFAS are renal carcinogens or if they influence risk of renal cell carcinoma (RCC) at concentrations observed in the general population.	コホート内症例対照研究	前向き、同一人集団（PLCO）プレスクリーニング試験	米国50州	55-74歳の成人で前処理の血清サンプルが十分な2ストローク（一部の参加者のみ）、前血中パラ甲状腺ホルモン濃度のRCC患者研究。2696のRCC症例と2696の対照を、年齢、性別、人種・民族（非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系黒人、ヒスパニック系、アジア系、オイテアプスピタリティ、調整開始、臨床用サポリストを元ネストマッチング。	RCC症例群: 2,696 対照群: 2,696 (性別、人種・民族、試験施設、採血形態でマッチング)	1993-2001年	臨床年度不明	1992-2002年	治療前の血中PFAS濃度（Gibson et al., 2018）に記載	血清PFOA濃度：平均 7.1 ng/mL 血清PFOS濃度：平均5.1 ng/mL	–	腎細胞がん（RCC）	腎細胞癌発症の有無（組織分類含む）	血清中濃度とRCCのOR（95%CI） 血清PFOA： 四分位数 N 罹患（95%CI） p_trend Q1（参照） 673 1.0 (0.2.0) 0.04 Q2 673 1.0 (0.8-1.3) 0.91 Q3 673 1.1 (0.8-1.4) 0.51 Q4 673 1.3 (0.9-1.7) 0.07 連続値 1.05 (1.07 to 2.03) 血清PFOS： 四分位数 N 罹患（95%CI） p_trend Q1（参照） 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q2 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q3 673 1.1 (0.8-1.5) 0.62 Q4 673 1.2 (0.8-1.7) 0.31 連続値 1.04 (0.97 to 2.63) PFOA+PFOS： 四分位数 N 罹患（95%CI） p_trend Q1（参照） 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q2 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q3 673 1.1 (0.8-1.5) 0.62 Q4 673 1.2 (0.8-1.7) 0.31 連続値 1.04 (0.97 to 2.63)	血清中濃度とRCCのOR（95%CI）（Bi-PFASなしvs.1つ以上検出） PFOA 四分位数 N 罹患（95%CI） p_trend Q1（参照） 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q2 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q3 673 1.1 (0.8-1.5) 0.62 Q4 673 1.2 (0.8-1.7) 0.31 連続値 1.04 (1.07 to 2.63) PFOS： 四分位数 N 罹患（95%CI） p_trend Q1（参照） 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q2 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q3 673 1.1 (0.8-1.5) 0.62 Q4 673 1.2 (0.8-1.7) 0.31 連続値 1.04 (1.07 to 2.63) PFOA+PFOS： 四分位数 N 罹患（95%CI） p_trend Q1（参照） 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q2 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q3 673 1.1 (0.8-1.5) 0.62 Q4 673 1.2 (0.8-1.7) 0.31 連続値 1.04 (1.07 to 2.63)	血清中濃度とRCCのOR（95%CI）（Bi-PFASなしvs.1つ以上検出） PFOA 四分位数 N 罹患（95%CI） p_trend Q1（参照） 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q2 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q3 673 1.1 (0.8-1.5) 0.62 Q4 673 1.2 (0.8-1.7) 0.31 連続値 1.04 (1.07 to 2.63) PFOS： 四分位数 N 罹患（95%CI） p_trend Q1（参照） 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q2 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q3 673 1.1 (0.8-1.5) 0.62 Q4 673 1.2 (0.8-1.7) 0.31 連続値 1.04 (1.07 to 2.63) PFOA+PFOS： 四分位数 N 罹患（95%CI） p_trend Q1（参照） 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q2 673 1.0 (0.7-1.4) 0.83 Q3 673 1.1 (0.8-1.5) 0.62 Q4 673 1.2 (0.8-1.7) 0.31 連続値 1.04 (1.07 to 2.63)	–	–	–	–	–	–	A	A
732	ヒト（疫学、他）	Attanasio, R.	Sex differences in the association between perfluoroalkyl substances and liver function in US adolescents: Analysis of NHANES 2013-2016.	2019	Environ Pollut. 2019 Dec; 255: 113382. doi: 10.1016/j.envpol.2019.113382. Epub 2019 Aug 15.	Perfluoroalkyl acids (PFAAs) are persistent in the environment, highly bio-accumulative in the body, and likely hepatotoxic in humans. There is evidence of sex-specific associations between exposure to PFAA and liver function in adults. Data on adolescents are limited. We investigated the association between serum PFAA and liver function in adolescent girls and boys. Adolescents, this study was designed to determine whether or not there is association between exposure to PFAs and biomarkers of liver function in adolescent girls and boys. there was a positive association of the highest PFOA quartile with increased ALT, AST and GGT, and the highest PFNA quartile with increased ALT and AST. Conversely, in male adolescents there was an association of the highest bi-trial PFOA quartile with decreased ALT, and the highest PFNA quartile with ALT and AST. Females had higher odds of clinically-defined elevated ALT with increased PFOA (aOR= 1.79, 0.96-3.33; 1.65, 0.92 to PFNA (aOR = 2.26; 0.99-5; 1.98, 1.04), whereas males had decreased odds of clinically-defined elevated ALT with increased n PFOS (aOR = 0.42; 0.19-0.9; 0.38, 0.18 to PFNA (aOR = 0.3; 0.09-0.9; 0.38, 0.11-1.34). In conclusion, there were sex differences in the association between serum PFAA levels and biomarkers of liver function. These results may provide support for analyzing sex-based adverse effects of PFAA.	PFOA 濃度 PFOS 濃度	横断研究	NHANES 2013-2014 NHANES 2015-2016（前向）	米国	NHANES 2013-2014 NHANES 2015-2016（前向） 1680 男女 a 14-17歳青少年 2 2013-2016 National Health and Nutrition Examination Survey, and whether or not such association is sex-specific. Multivariate linear regressions were performed to examine the associations between single PFAAs [perfluorooctanoic acid (PFOA), linear form of perfluorooctanesulfonic acid (PFOS), perfluorononanoic acid (PFNA), and biomarkers of liver function - gamma glutamyltransferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and total bilirubin. Multivariate logistic regressions were performed to estimate adjusted odd ratios (aOR) of elevated ALT, AST and GGT. The study results show that, in females, there was a positive association of the highest PFOA quartile with increased ALT, AST and GGT, and the highest PFNA quartile with increased ALT and AST. Conversely, in male adolescents there was an association of the highest bi-trial PFOA quartile with decreased ALT, and the highest PFNA quartile with ALT and AST. Females had higher odds of clinically-defined elevated ALT with increased PFOA (aOR= 1.79, 0.96-3.33; 1.65, 0.92 to PFNA (aOR = 2.26; 0.99-5; 1.98, 1.04), whereas males had decreased odds of clinically-defined elevated ALT with increased n PFOS (aOR = 0.42; 0.19-0.9; 0.38, 0.18 to PFNA (aOR = 0.3; 0.09-0.9; 0.38, 0.11-1.34). In conclusion, there were sex differences in the association between serum PFAA levels and biomarkers of liver function. These results may provide support for analyzing sex-based adverse effects of PFAA.	2013-2016	臨床年度不明	2013-2016	血清中濃度：幾何平均値 0.83 (ng/mL) 血清PFOS (ng/mL)：37.7 ± 8.2 血清PFOA (ng/mL)：4.2 ± 0.2	–	肝機能バイオマーカー（GGT、AST、ALT、肝ビリルビン）	肝機能バイオマーカーと AST の関係	血清PFOA濃度と肝機能バイオマーカー AST の関係 Males Females Model 1 Model 2 β (95% CI) p-value β (95% CI) p-value AST (U/L) 0.04 (-0.02, 0.10) 0.22 0.03 (-0.04, 0.10) 0.44 ALT (U/L) 0.06 (0.01, 0.11) 0.02 0.06 (0.02, 0.11) 0.01 GGT (U/L) 0.04 (-0.01, 0.09) 0.09 0.04 (-0.01, 0.09) 0.09 血清PFOS濃度と肝機能バイオマーカー AST の関係 Males Females Model 1 Model 2 β (95% CI) p-value β (95% CI) p-value AST (U/L) -0.03 (-0.09, 0.03) 0.32 -0.03 (-0.09, 0.03) 0.34 ALT (U/L) -0.06 (-0.11, -0.01) 0.02 -0.06 (-0.11, -0.01) 0.02 GGT (U/L) -0.03 (-0.08, 0.02) 0.23 -0.03 (-0.08, 0.02) 0.23 血清PFNA濃度と肝機能バイオマーカー AST の関係 Males Females Model 1 Model 2 β (95% CI) p-value β (95% CI) p-value AST (U/L) 0.02 (-0.04, 0.08) 0.52 0.02 (-0.04, 0.08) 0.52 ALT (U/L) 0.04 (-0.01, 0.09) 0.09 0.04 (-0.01, 0.09) 0.09 GGT (U/L) 0.03 (-0.02, 0.08) 0.26 0.03 (-0.02, 0.08) 0.26 血清PFOA濃度と肝機能バイオマーカー ALT の関係 Males Females Quartile 1 Referent Referent Quartile 2 -0.02 (-0.08, 0.11) 0.61 1.6 (-0.4, 0.12 0.83 0.04 Quartile 3 -0.02 (-0.11, 0.08) -0.02 (-0.08, 0.08) 0.98 0.09 Quartile 4 -0.11 (-0.21, -0.01) 0.03 0.09 (-0.03, 0.20) 0.15 0.09 血清PFOS濃度と肝機能バイオマーカー ALT の関係 Males Females Quartile 1 Referent Referent Quartile 2 -0.07 (-0.16, 0.11) 0.01 (-0.14, 0.12 0.83 0.04 Quartile 3 -0.02 (-0.11, 0.08) -0.02 (-0.08, 0.08) 0.98 0.09 Quartile 4 -0.11 (-0.21, -0.01) 0.03 0.09 (-0.03, 0.20) 0.15 0.09 血清PFNA濃度と肝機能バイオマーカー ALT の関係 Males Females Quartile 1 Referent Referent Quartile 2 0.02 (-0.08, 0.11) 0.61 0.04 (-0.04, 0.12) 0.83 0.04 Quartile 3 -0.02 (-0.11, 0.08) -0.02 (-0.08, 0.08) 0.98 0.09 Quartile 4 -0.11 (-0.21, -0.01) 0.03 0.09 (-0.03, 0.20) 0.15 0.09	肝機能バイオマーカー（GGT、AST、ALT、肝ビリルビン）と PFAS の関係 血清PFOA濃度と肝機能バイオマーカー AST の関係 Males Females Model 1 Model 2 β (95% CI) p-value β (95% CI) p-value AST (U/L) 0.04 (-0.02, 0.10) 0.22 0.03 (-0.04, 0.10) 0.44 ALT (U/L) 0.06 (0.01, 0.11) 0.02 0.06 (0.02, 0.11) 0.01 GGT (U/L) 0.04 (-0.01, 0.09) 0.09 0.04 (-0.01, 0.09) 0.09 血清PFOS濃度と肝機能バイオマーカー AST の関係 Males Females Model 1 Model 2 β (95% CI) p-value β (95% CI) p-value AST (U/L) -0.03 (-0.09, 0.03) 0.32 -0.03 (-0.09, 0.03) 0.34 ALT (U/L) -0.06 (-0.11, -0.01) 0.02 -0.06 (-0.11, -0.01) 0.02 GGT (U/L) -0.03 (-0.08, 0.02) 0.23 -0.03 (-0.08, 0.02) 0.23 血清PFNA濃度と肝機能バイオマーカー AST の関係 Males Females Model 1 Model 2 β (95% CI) p-value β (95% CI) p-value AST (U/L) 0.02 (-0.04, 0.08) 0.52 0.02 (-0.04, 0.08) 0.52 ALT (U/L) 0.04 (-0.01, 0.09) 0.09 0.04 (-0.01, 0.09) 0.09 GGT (U/L) 0.03 (-0.02, 0.08) 0.26 0.03 (-0.02, 0.08) 0.26 血清PFOA濃度と肝機能バイオマーカー ALT の関係 Males Females Quartile 1 Referent Referent Quartile 2 -0.02 (-0.08, 0.11) 0.61 1.6 (-0.4, 0.12 0.83 0.04 Quartile 3 -0.02 (-0.11, 0.08) -0.02 (-0.08, 0.08) 0.98 0.09 Quartile 4 -0.11 (-0.21, -0.01) 0.03 0.09 (-0.03, 0.20) 0.15 0.09 血清PFOS濃度と肝機能バイオマーカー ALT の関係 Males Females Quartile 1 Referent Referent Quartile 2 -0.07 (-0.16, 0.11) 0.01 (-0.14, 0.12 0.83 0.04 Quartile 3 -0.02 (-0.11, 0.08) -0.02 (-0.08, 0.08) 0.98 0.09 Quartile 4 -0.11 (-0.21, -0.01) 0.03 0.09 (-0.03, 0.20) 0.15 0.09 血清PFNA濃度と肝機能バイオマーカー ALT の関係 Males Females Quartile 1 Referent Referent Quartile 2 0.02 (-0.08, 0.11) 0.61 0.04 (-0.04, 0.12) 0.83 0.04 Quartile 3 -0.02 (-0.11, 0.08) -0.02 (-0.08, 0.08) 0.98 0.09 Quartile 4 -0.11 (-0.21, -0.01) 0.03 0.09 (-0.03, 0.20) 0.15 0.09	–	–	–	–	–	–	A	A
734	ヒト（疫学、他）	Darrow, L. A.; Groth, A. C.; Winquist, A.; Shin, H. M.; Bartell, S.; Steenland, K.	Modeled perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and liver function in a mid-Ohio Valley community.	2016	Environ Health Perspect. 2016 Aug;124(8):1227-33. doi: 10.1289/ehp.1510333. Epub 2016 Mar 15.	BACKGROUND: Perfluorooctanoic acid (PFOA or C8) has hepatotoxic effects in animals. Cross-sectional epidemiologic studies suggest PFOA is associated with liver injury biomarkers.OBJECTIVES: We estimated associations between modeled historical PFOA exposure and liver injury biomarkers and medically validated liver disease.METHODS: Participants completed surveys during 2008-2011 reporting demographic, medical, and residential history information. Self-reported liver disease, including hepatitis, fatty liver, cirrhosis, and liver cancer, was validated with healthcare providers. Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and gamma-glutamyltransferase (GGT) and direct bilirubin measurements were obtained from blood samples collected in the C8 Health Project (2005-2006). Historically modeled PFOA exposure, estimated using environmental fate and transport models and participants' residential histories, was assigned to each participant's residence for the years 1952 through 2013. We used linear regression models to estimate associations between PFOA exposure and liver injury biomarkers. We used logistic regression models to estimate associations between PFOA exposure and medically validated liver disease.RESULTS: An interquartile range increase in PFOA concentration was associated with a 0.06 increase in ALT, more than 50% (3.4, 8%) and a 0.05 increased odds of having above-normal ALT (95% CI: odds ratio: 1.02, 1.25%). There was no indication of association with either elevated direct bilirubin or GGT; however, PFOA was associated with decreased direct bilirubin. We observed no evidence of an effect of cumulative exposure (with or without a 10-year lag) on all three disease (t – s-87 cases), nor on enlarged liver, fatty liver, and cirrhosis only (t – 67 cases).CONCLUSION: Results are consistent with previous cross-sectional studies showing association between PFOA and ALT, a marker of hepatocellular damage. We did not observe evidence that PFOA increases the risk of clinically diagnosed liver disease.CITATION: Darrow LA, Groth AC, Winquist A, Shin HM, Bartell SM, Steenland K. 2016. Modeled perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and liver function in a Mid-Ohio Valley community. Environ Health Perspect 124:1227–1233; http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1510333.	PFOA	横断研究	C8ヘルスプロジェクト	米国、オハイオ州ウェスト・バーンオン・オハイオ川沿い	C8HH participants（40,141人）のうち、肝臓バイオマーカー測定者のデータ	–	2005-2006年（C8HHベースライン調査）、2008-2011年（フォローアップ）	2005-2006年、2008-2011年	2005-2006年（C8HH） 2008-2011年（フォローアップ）	–	血清ALT、GGT、直接ビリルビン	–	2005-2006年	–	–	–	–	–	–

パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集及びに整理
別添-3 調査事業報告書様式の情報収集結果

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	対象地	人数	調査期間	試料採取	ばく露指標	その他のPFAS濃度	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の評価結果	対象成分	対象成分濃度	対象成分濃度	対象成分濃度	対象成分濃度	対象成分濃度	交絡因子	結果・結論	備考	インデックス（1:1次、2:2次）
733	ヒト（代謝）	Chen, A., Jandarov, R., Zhou, J., Calafat, A. M., Zhang, G., Urbina, S. M., Serre, M. L., Augustin, D. M., Cerio, T., Backer, L., Pinkerton, M. Z., Woodward, N., Vorhees, D., Rodel, H., Oeko, N.	Association of perfluoroalkyl substances exposure with cardiometabolic risks in an island population of the eastern Adriatic coast of Croatia	2019	Sci Total Environ. 2019 Jun 1;670:199-206. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.03.252. Epub 2019 Mar 26.	BACKGROUND: Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS), ubiquitous environmental contaminants, may be related to cardiometabolic diseases in adults. Studies in European populations to examine the association of PFAS exposure and comprehensive cardiometabolic traits and metabolic syndrome (MetS) are limited.METHODS: In this pilot cross-sectional study of a well-characterized adult population of the island of Vrar, situated off the eastern Adriatic coast of Croatia, we measured PFAS concentrations in plasma samples collected during 2007-2008 and examined their cross-sectional associations with cardiometabolic traits and MetS after adjustment of covariates in 221 PFAS (PFNA).RESULTS: The geometric mean (range) was 8.61 (3.26, 31.07) ng/mL for PFOS, 2.87 (1.02, 8.20) ng/mL for PFOA, 0.77 (0.25, 2.46) ng/mL for PFNA, and 1.29 (0.46, 5.16) ng/mL for PFHxS, with 97% quantification frequency of detection at 100%, 100%, 91.9%, and 100%, respectively. PFOS, PFOA, and PFNA concentrations were positively associated with the risk of MetS as defined by the Adult Treatment Panel III (ATP III) criteria, with estimated odds ratios and 95% confidence intervals at 1.99 (0.93, 3.86), 2.16 (0.98, 5.44), and 2.06 (1.11, 3.86), respectively, with only PFNA reaching	PFOA PFOS PFNA	地域研究班	クロアチア、Vrar島（アドリア海東部）	成人1,430人（男性：622人、女性：808人、平均年齢：55.3±11.8歳） 最終解析対象者：321人（男性：144人、女性：177人）	2007-2008年	血漿PFOA, PFOS, PFNA濃度	2007-2008年：PFOA, PFOS, PFNA濃度 2009-2010年：PFOA, PFOS, PFNA濃度	血漿凍結後PFHxSを測定（範囲）(ng/mL)： PFOS：8.61（3.26, 31.07） PFOA：2.87（1.02, 8.20） PFNA：0.77（0.25, 2.46）	--	体格検査、飲酒、紅茶摂取量の聞き取り調査、血液検査（空腹時）、血圧測定	メタボリックシンドローム（MetS）：ATP III基準（男性ウエスト周囲径≥102cm、女性≥88cm、TG≥150mg/dL、HDL-C：男性<40mg/dL、女性<50mg/dL、血圧≥130/85mmHg、空腹時血糖≥100mg/dL） MetS群：321人中144人（44.9%） 非MetS群：321人中177人（55.1%） PFOA, PFOS, PFNA濃度：MetS群で有意に高値	血漿濃度四分位別のMetS有病オッズ比（95%CI） PFOS： Q1（基準）：1.00 Q2：1.44（0.64, 3.28） Q3：1.99（0.93, 4.38） Q4：2.06（0.96, 4.54） 傾向性：p=0.07 PFOA： Q1（基準）：1.00 Q2：1.61（0.73, 3.62） Q3：2.16（0.98, 5.04） Q4：2.16（0.98, 5.04） 傾向性：p=0.06 PFNA： Q1（基準）：1.00 Q2：0.63（0.28, 1.42） Q3：1.06（0.48, 2.39） Q4：2.06（0.96, 4.54） 傾向性：p=0.04	--	--	--	--	--	--	--	--	--
777	ヒト（代謝）	Christensen, K. Y., Raymond, M., Meinen, L.	Perfluoroalkyl substances and metabolic syndrome	2019	Int J Hyg Environ Health. 2019 Jan;222(1):147-153. doi: 10.1016/j.ijheh.2018.09.004. Epub 2018 Oct 2.	BACKGROUND: Perfluoroalkyl substances (PFAS) are a class of contaminants used in many industrial applications and consumer products. Certain PFAS are registered or voluntarily limited due to concerns about environmental persistence and adverse health effects.OBJECTIVES: In this analysis we examine PFAS levels and their association with metabolic syndrome and its components, using a representative sample of the U.S.POPULATION: METHODS: Data on PFAS levels and metabolic syndrome components were from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004 and 2013-2014 cycles of the National Health and Nutrition Examination Survey. Twelve different PFAS were measured in serum samples from participants. Logistic regression models were used to identify associations between metabolic syndrome, its individual components, and serum PFAS concentrations.RESULTS: Over one-third (0.37 of participants met the definition for metabolic syndrome, with increased waist circumference and elevated glucose being the most commonly reported components. Seven PFAS were detected in at least 0.2 of participants and were examined in subsequent analyses (PFOA, PFOS, PFHxS, NEtFOSAA, PFNA, PFDeA, PFUA). The PFAS with the highest concentrations were PFOS (median 8.4ng/mL), followed by PFOA, PFHxS and PFNA. After adjusting for potential confounders, PFNA was associated with increased risk of metabolic syndrome and well as several individual components, while the highest levels of PFHxS were associated with elevated triglycerides. Other PFAS were associated with decreased risk of at least one outcome.CONCLUSIONS: Associations between PFAS and metabolic syndrome are inconsistent within and across studies. PFNA was consistently associated with increased risk for components of the syndrome, a finding that warrants further investigation.	PFOA PFOS PFNA	横断研究班	National Health and Nutrition Examination Survey（NHANES）データ（米国）	米国、全米	NHANES2003-2004 NHANES2005-2006 NHANES2007-2008 NHANES2009-2010 NHANES2011-2012	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
778	ヒト（代謝）	Christensen, K. Y., Maresh, M., Thompson, B. A., Anderson, H. A.	Perfluoroalkyl substances in older male anglers in Wisconsin	2016	Environ Int. 2016 May;91:313-8. doi: 10.1016/j.envint.2016.02.012. Epub 2016 Mar 15.	BACKGROUND: Perfluoroalkyl substances (PFAS) are an emerging class of contaminants. Certain PFAS are regulated or voluntarily limited due to concern about environmental persistence and adverse health effects, including thyroid disease and to dyslipidemia. The major source of PFAS exposure is the general population is seafood.OBJECTIVES: In this analysis we examine PFAS levels and their determinants, as well as associations between PFAS levels and self-reported health outcomes, in a group of older male anglers from Wisconsin.METHODS: A questionnaire was administered to male anglers aged 50 and older living in Wisconsin collected information on fish consumption, demographics and self-reported health outcomes, along with hair and blood samples for biomarker analysis. Sixteen different PFAS were extracted from serum samples.Univariate models were used to identify factors (demographics characteristics and fish consumption habits) associated with PFAS biomarker levels in blood, and associations between PFAS and self-reported health outcomes, adjusting for potential confounders.RESULTS: Seven PFAS were detected in at least 0.2 of participants and were included in subsequent analyses (PFDA, NFOSAA, PFHxS, PFNA, PFOA, PFOS, PFUA). The PFAS with the highest levels were PFOS, followed by PFOA, PFHxS and PFNA (median of 19.0, 2.3, 1.8 and 1.4ng/mL). In general, increasing age was associated with higher PFAS levels, while increasing BMI were associated with lower PFAS levels. Greater alcohol consumption was associated with higher levels of PFHxS, PFNA and PFOA. Associations with smoking and employment did not show a consistent pattern. Associations between fish consumption and PFAS were generally weak, with the exception of notably higher PFOA and PFHxS with both other locally-caught fish, and restaurant-purchased fish. Regarding associations with health outcomes, PFUA, PFNA and PFOA were all associated with increased risk of pre-diabetes and/or diabetes. PFNA was associated with a significantly increased risk of high cholesterol. PFOA and PFUA also showed notable, though non-significant associations. All PFAS evaluated were associated with lower cholesterol, although the only significant odds ratio was that for PFNA. There were no associations between any of the PFAS examined and other coronary heart disease, or the grouped outcome of any cardiovascular condition.CONCLUSIONS: PFAS are emerging contaminants with widespread exposure, persistence, and potential for adverse health effects. Older male anglers who frequently consume fish may reflect differences in exposure sources, a group of interest for additional research.	PFOA PFOS PFNA	横断研究班（NHANES 追跡調査）	Wisconsin Department of Health Services and Natural Resources によるサケ・マス釣客（アンケート記号＆血液）	米国、ウィスコンシン州	2013-2013年	血漿PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA濃度	2012-2013年	ウィスコンシン州サケ・アブコート（n= 156） PFOA：0.9（n.s.） PFOS：2.50 (1.88, 3.33) PFHxS：15.00 (9.58, 20.00) PFNA：1.80 (1.10, 2.80)	--	--	--	--	--	--	--	--	--
779	ヒト（代謝）	Convertino, M., Church, T. R., Olsen, C. S., Wu, L. Y., Chang, S., Ducatman, A. M., Fletcher, T., Angrish, M., Macpherson, I. R., Evans, T. R. J.	Stochastic pharmacokinetic-toxicodynamic modeling for assessing the systemic health risk of perfluorooctanoate (pfoa)	2018	Toxicol Sci. 2018 May 1;163(1):233-248. doi: 10.1093/toxsci/kfy020.	A phase 1 dose-escalation trial assessed the chemotherapeutic potential of ammonium perfluorooctanoate (APFO). Forty-nine primarily male cancer patients who failed standard therapy received weekly APFO doses (50–1050 mg/ m2) in a modified 3 + 3 design. Clinical chemistries and vitamin D3 (VitD3) were measured. Several critical measures (eating total cholesterol, high-density lipoproteins (HDLc), thyroid-stimulating hormone (TSH), and free thyroxine (fT4), relative to PFOA concentrations were examined by: Standard statistical analyses using generalized estimating equations (GEE) and a probabilistic analysis using probability distribution functions (pdf) at various PFOA concentrations; and a 2-compartment pharmacokinetic (pharmacodynamic (PK/PD) model to directly estimate mean changes. Based on the GEE, the average rates of change in total cholesterol and fT4 associated with increasing PFOA were approximately -1.2 * 10- 3/week*(µ M) and 2.9 * 10-3 µ M)/(µ M), respectively. The PK/PD model predicted more closely the trends observed in the data as well as the pdfs of biomarkers. A decline in total cholesterol was observed, with a clear transition in threat and recovery that manifested in the maximum value of the Kullback-Leibler (KL) divergence, that occurred at plasma PFOA between 600 and 700µM (172- 200 ppm) 60 ng/mL). High-density lipoprotein was unchanged. An increase in fT4 was observed at a higher PFOA transition point, albeit TSH was unchanged.Our findings are consistent with some animal models and may motivate re-examination of the epidemiologic studies to PFOA at levels several orders of magnitude lower than this study. These observational studies have reported contrary associations, but currently understood biology does not support the existence of such conflicting effects.OBJECTIVE: To investigate the long-term association of exposure to perfluoroalkyl substances, including perfluorooctanoic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA), during childhood 18 years) and adolescence (15 years) on indicators of adiposity and glucose metabolism in adolescence (15 years) and young adulthood (20 years).Secondarily, we aim to clarify the degree of tracking of exposure from childhood into young adulthood.BEGLAUBIN DIGNEN AND HEITMANN, 2014).We draw from a large multicenter prospective cohort study, in which the same participants have been observed from childhood (N = 560) during adolescence (N = 440, and into young adulthood (N = 360) with repeated measurements at 7 years (2002–2003), 15 years (2010–2011), and 20 years (2015–2016). Exposure to PFOA and PFOS was assessed as an indicators of glucose metabolism, comprising fasting blood glucose, triglycerides, and insulin levels. β -cell function and insulin resistance have been collected at all study waves. Multiple linear regression was applied in order to model earlier exposure on later outcome while controlling for baseline outcome levels, sex, age, and socioeconomic factors.RESULTS: Childhood exposure to PFOS was associated with indicators of adiposity at 15 years of age that are displayed in elevated BMI, skinfold thickness, and waist circumference, as well as in raised skinfold thickness and waist circumference at 20 years of age. PFOA exposure in childhood was associated with decreased β -cell function at 15 years of age. We did not observe associations between exposure during adolescence and indicators of adiposity and glucose metabolism in young adulthood.CONCLUSIONS: This study found evidence for childhood exposure to PFOS and PFOA predicting adiposity at 15 and 20 years of age and impaired β -cell function at 15 years of age, respectively.	PFOA PFOS PFNA PFHxS	脂肪/肥満研究班	米国、ニューヨーク	成竹/肥満児童（BMI）、非肥満児童（BMI） 海外：第一出産age 40年以下、第一出産BMI 30kg/m2以下	2008-2011年	血漿PFOA濃度	2008-2011年	血漿PFOA：420-500 ng/ml (25,000-210,000 ng/mL)	--	脂肪組織生検	2008-2011年	脂肪組織生検	--	--	--	--	--	--	--
780	ヒト（代謝）	Domanti, S. L., Granda, K., Timmermann, A. G., Nielsen, F., Jensen, T. and K.	Longitudinal associations of exposure to perfluoroalkylated substances in childhood and adolescence and indicators of adiposity and glucose metabolism 6 and 12 years later: The European Youth Heart Study	2016	Diabetes Care. 2016 Oct;39(10):1741-1748. doi: 10.2337/dc16-0886. Epub 2016 Aug 3.	OBJECTIVE: To investigate the long-term association of exposure to perfluoroalkylated substances, including perfluorooctanoic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA), during childhood 9 years) and adolescence (15 years) on indicators of adiposity and glucose metabolism in adolescence (15 years) and young adulthood (20 years). Secondarily, we aim to clarify the degree of tracking of exposure from childhood into young adulthood.RESEARCH DESIGN AND METHODS: Data are from a large multicenter prospective cohort study, in which the same participants have been observed from childhood (N = 560; during adolescence (N = 440, and into young adulthood (N = 360) with repeated measurements at 7 years (2002–2003), 15 years (2010–2011), and 20 years (2015–2016). Exposure to PFOA and PFOS was assessed as an indicators of glucose metabolism, comprising fasting blood glucose, triglycerides, and insulin levels. β -cell function and insulin resistance have been collected at all study waves. Multiple linear regression was applied in order to model earlier exposure on later outcome while controlling for baseline outcome levels, sex, age, and socioeconomic factors.RESULTS: Childhood exposure to PFOS was associated with indicators of adiposity at 15 years of age that are displayed in elevated BMI, skinfold thickness, and waist circumference, as well as in raised skinfold thickness and waist circumference at 20 years of age. PFOA exposure in childhood was associated with decreased β -cell function at 15 years of age. We did not observe associations between exposure during adolescence and indicators of adiposity and glucose metabolism in young adulthood.CONCLUSIONS: This study found evidence for childhood exposure to PFOS and PFOA predicting adiposity at 15 and 20 years of age and impaired β -cell function at 15 years of age, respectively.	PFOA PFOS PFHxS	脂肪/肥満研究班	European Youth Heart Study（EYHS）のデータ	デンマーク、Odense	女性高校生（平均年齢：15歳） 2003年：形態計測（2回）：560人 2008年：形態＆血液（2回）：360人	2003-2008年	血漿PFOA濃度（中央値 (95 %信頼区間) (ng/mL)）： 女性：2003年：7.7 (7.5, 8.0)、2008年：3.4 (3.4, 3.5) 男性：2003年：8.2 (7.9, 8.5)、2008年：3.4 (3.3, 3.5) 血漿PFOS濃度：中央値 (95 %信頼区間) (ng/mL)： 女性：2003年：19.7 (19.2, 20.2)、2008年：8.8 (8.6, 9.0) 男性：2003年：13.9 (13.5, 14.3)、2008年：6.2 (6.0, 6.4)	--	体格検査、体脂肪（皮脂）厚測定（Harpenden skinfold caliper）、血液検査（空腹時）、血圧測定	2003年：男子：n=284、女子：n=276 2008年：男子：n=180、女子：n=180	体格指標：体脂肪（皮脂）厚（Harpenden skinfold caliper） メタボリックシンドローム：なし 肥満：2003年：男子：n=284、女子：n=276 2008年：男子：n=180、女子：n=180	2003年PFOA濃度：中央値 (95 %信頼区間) (ng/mL)： 女性：2003年：7.7 (7.5, 8.0)、2008年：3.4 (3.4, 3.5) 男性：2003年：8.2 (7.9, 8.5)、2008年：3.4 (3.3, 3.5) 2003年PFOS濃度：中央値 (95 %信頼区間) (ng/mL)： 女性：2003年：19.7 (19.2, 20.2)、2008年：8.8 (8.6, 9.0) 男性：2003年：13.9 (13.5, 14.3)、2008年：6.2 (6.0, 6.4)	2003年： 女性：n=284 男性：n=276 2008年： 女性：n=180 男性：n=180

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA, PFHxDA, PFODA, PFBS, PFHxA, PFPeA, PFBA, PFDS, PFDoS, PFOSA, N-MeFOSA, N-EtFOSA, N-MeFOSE, N-EtFOSE, 6:2 FTS, 8:2 FTS, 10:2 FTS, HFPO-DA, ADONA, 9Cl-PF3ONS, 11Cl-PF3OUdS, DONA, PFECA-B, PFMOAA, PFO2HxA, PFO3OA, PFO4DA, PFO5DoA, PFEESA, NFDHA	総称（カテゴリー）	研究デザイン	プロジェクト（有無など）	国名（対象国など）	対象者	人数	調査期間	試料採取（はい/いいえ）	血中PFAS濃度	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の統計学的有意性	記載箇所	曝露濃度区分	曝露濃度区分の解説	曝露濃度区分の数値	曝露濃度区分の統計	結果・結論	文献図示	備考	ランク（1:高 2:中 3:低）	除外
811	ヒト（代謝）	Sarvilin, M. I.; Pesola, F. P.; Luderman, S. A.; Robinson, M.; Kannan, K.; Herbstman, J.; Trasande, L.	The association between perfluoroalkyl substances and lipids in cord blood	2020	J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jan 1;105(1):42-54. doi: 10.1210/clinem/dgz124.	INTRODUCTION: Perfluoroalkyl substances (PFAS) are endocrine disrupting chemicals (EDCs) in the U.S. Perfluoro-octanoic sulfonate (PFOS) and perfluoro-octanoic acid (PFOA) are stable, persistent, and bioaccumulative sulfonic compounds, suspected to act as EDCs and for which the diet is the main route of exposure. We investigated associations between estimated dietary exposure to PFOS and PFOA and the risk of T2D in the large EPA-prospective cohort study, Among 71 270 women included in this study, 2580 cases of incident type 2 diabetes were validated during follow-up (1993-2012). Dietary exposure was estimated combining dietary consumption data collected in EPA and food contamination data provided by ANSES in the 2nd French Total Diet Study. The estimated mean dietary exposures to PFOS and PFOA were 0.24ng/kg body weight/day and 0.64ng/kg/ body weight/day respectively. An increase in dietary exposure was found when considering PFOA and T2D: women in the 4th, 5th, and 6th decile groups had a HR (95%CI) of 1.21 (1.00-1.46), 1.26 (1.03-1.55), and 1.23 (1.01-1.51), respectively, compared to women in the 1st decile group. No association was found between dietary exposure to PFOS and T2D. Stratified analyses suggested stronger effect size for non-obese women. Body mass index (BMI) (kg/m2). No associate was found between dietary exposure to PFOS and T2D, except when considering only women with BMI≥24kg/m2, in which a positive nonlinear association was observed (HR [95%CI] = 1.46 [1.08-1.98], 1.52 [1.09-2.11], and 1.46 [1.01-2.10] for the 8th, 9th, and 10th decile groups respectively). This is the first study to evaluate the association between dietary exposure to PFOA and PFOS and the risk of developing T2D in a large observational study with over 15 years of follow-up. The present study highlights the importance of studying the effects of EDCs in large epidemiological studies including not occupationally exposed populations, as well as the importance of considering exposure to PFOA and PFOS as a relevant risk factor for T2D.	PFOA, PFOS	2015-2017年	EDN (Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale)	女性コホート	フランス	2381-2382年1-3月にかけて採血した女性コホート	2381-2382	採血された2381-2382年1-3月にかけて	血液	妊娠	–	PFOA濃度の四分位（Q1-Q4）、PFOS濃度の四分位（Q1-Q4）、PFOA濃度（ng/mL）、PFOS濃度（ng/mL）	2381-2382年1-3月にかけて採血した女性コホート	食事摂取頻度（定量的、ポルトガル語版 FFQ）、BMI（kg/m²）、年齢、教育年数、喫煙状況、飲酒量、総エネルギー摂取量（kcal/日）、妊娠週数（採血時）	2381	四分位（Q1-Q4）、連続変数（1 SD増加あたり）	食事由来PFOA推定量（ng/kg体重/日）：Q1：0.13（0.12–0.14）、Q2：0.19（0.18–0.20）、Q3：0.26（0.25–0.27）、Q4：0.42（0.40–0.44）。食事由来PFOS推定量（ng/kg体重/日）：Q1：0.19（0.18–0.20）、Q2：0.27（0.26–0.28）、Q3：0.37（0.36–0.38）、Q4：0.59（0.57–0.61）。PFOA濃度（ng/mL）：Q1：0.61（0.58–0.64）、Q2：0.91（0.88–0.94）、Q3：1.25（1.21–1.29）、Q4：2.01（1.94–2.08）。PFOS濃度（ng/mL）：Q1：1.39（1.34–1.44）、Q2：1.97（1.91–2.03）、Q3：2.69（2.61–2.77）、Q4：4.32（4.18–4.46）。	食事由来PFOA推定量（ng/kg体重/日）：Q1：0.13（0.12–0.14）、Q2：0.19（0.18–0.20）、Q3：0.26（0.25–0.27）、Q4：0.42（0.40–0.44）。食事由来PFOS推定量（ng/kg体重/日）：Q1：0.19（0.18–0.20）、Q2：0.27（0.26–0.28）、Q3：0.37（0.36–0.38）、Q4：0.59（0.57–0.61）。PFOA濃度（ng/mL）：Q1：0.61（0.58–0.64）、Q2：0.91（0.88–0.94）、Q3：1.25（1.21–1.29）、Q4：2.01（1.94–2.08）。PFOS濃度（ng/mL）：Q1：1.39（1.34–1.44）、Q2：1.97（1.91–2.03）、Q3：2.69（2.61–2.77）、Q4：4.32（4.18–4.46）。	本研究に参加した2,251人の女性のうち、血液採取（2381–2382年）と2型糖尿病（T2D）の発症が確認された女性2,580人（11.5%）を対象とした。食事摂取頻度調査（FFQ）から食事由来PFOA・PFOS摂取量を推定し、Cox比例ハザードモデルを用いて発症リスクを評価した。PFOA濃度の四分位（Q4 vs Q1）で発症リスクが有意に上昇（HR 1.21–1.46）。PFOS濃度では全体で有意な関連は認められなかったが、BMI≥24 kg/m²の女性では有意な関連（HR 1.46–1.98）。PFOA濃度の連続変数（1 SD増加）でも発症リスクが有意に上昇（HR 1.14–1.30）。PFOA・PFOSともに食事由来の推定摂取量は低値であり、PFOAの主要な曝露源は食事以外の経路（例：室内ダスト、飲料水）である可能性が示唆された。	2381-2382年1-3月にかけて採血した女性コホート	2,251人の女性のうち、2,580人（11.5%）が2型糖尿病（T2D）を発症。	食事由来PFOA推定量（ng/kg体重/日）：Q1：0.13（0.12–0.14）、Q2：0.19（0.18–0.20）、Q3：0.26（0.25–0.27）、Q4：0.42（0.40–0.44）。食事由来PFOS推定量（ng/kg体重/日）：Q1：0.19（0.18–0.20）、Q2：0.27（0.26–0.28）、Q3：0.37（0.36–0.38）、Q4：0.59（0.57–0.61）。PFOA濃度（ng/mL）：Q1：0.61（0.58–0.64）、Q2：0.91（0.88–0.94）、Q3：1.25（1.21–1.29）、Q4：2.01（1.94–2.08）。PFOS濃度（ng/mL）：Q1：1.39（1.34–1.44）、Q2：1.97（1.91–2.03）、Q3：2.69（2.61–2.77）、Q4：4.32（4.18–4.46）。	本研究に参加した2,251人の女性のうち、血液採取（2381–2382年）と2型糖尿病（T2D）の発症が確認された女性2,580人（11.5%）を対象とした。食事摂取頻度調査（FFQ）から食事由来PFOA・PFOS摂取量を推定し、Cox比例ハザードモデルを用いて発症リスクを評価した。PFOA濃度の四分位（Q4 vs Q1）で発症リスクが有意に上昇（HR 1.21–1.46）。PFOS濃度では全体で有意な関連は認められなかったが、BMI≥24 kg/m²の女性では有意な関連（HR 1.46–1.98）。PFOA濃度の連続変数（1 SD増加）でも発症リスクが有意に上昇（HR 1.14–1.30）。PFOA・PFOSともに食事由来の推定摂取量は低値であり、PFOAの主要な曝露源は食事以外の経路（例：室内ダスト、飲料水）である可能性が示唆された。	2,251人の女性のうち、2,580人（11.5%）が2型糖尿病（T2D）を発症。	食事由来PFOA推定量（ng/kg体重/日）：Q1：0.13（0.12–0.14）、Q2：0.19（0.18–0.20）、Q3：0.26（0.25–0.27）、Q4：0.42（0.40–0.44）。食事由来PFOS推定量（ng/kg体重/日）：Q1：0.19（0.18–0.20）、Q2：0.27（0.26–0.28）、Q3：0.37（0.36–0.38）、Q4：0.59（0.57–0.61）。PFOA濃度（ng/mL）：Q1：0.61（0.58–0.64）、Q2：0.91（0.88–0.94）、Q3：1.25（1.21–1.29）、Q4：2.01（1.94–2.08）。PFOS濃度（ng/mL）：Q1：1.39（1.34–1.44）、Q2：1.97（1.91–2.03）、Q3：2.69（2.61–2.77）、Q4：4.32（4.18–4.46）。	本研究に参加した

パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集及びに整理
別添-3 調査事業報告項目の情報抽出結果

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査期間	試し 国制標	試し 国制標	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の評価指標	評価結果	対象PFAS濃度	対象PFAS濃度	対象PFAS濃度	交絡因子	結果・結論	備考	インク ルージョン（○）	インク ルージョン（除外）
304	ミ ト（代表）	Canova, Cristina; Di Nisio, Andrea; Barbieri, Giulia; Russo, Francesca; Fletcher, Tony; Bonella, Enrin; Dalla Zuanna, Teresa; Pitter, Giulia	PFAS Concentrations and Cardiometabolic Traits in Highly Exposed Children and Adolescents	2021	Int J Environ Res Public Health; 2021 Dec 7;18(24):12881. doi: 10.3390/ijerph182412881. PMID: 34948491; PMCID: PMC8701381.	BACKGROUND: Residents of a large area of north-eastern Italy were exposed for decades to high concentrations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFAS) via drinking water. Despite this huge amount of evidence, data on the levels of exposure to PFAS in the early life of a positive association between serum PFAS and metabolic outcomes, including those focusing on children and adolescents are limited. We evaluated the association between serum PFAS concentrations that were quantifiable in at least 40% of samples and lipid profile, blood pressure (BP) and body mass index (BMI) SDS in highly exposed adolescents and children. METHODS: A cross-sectional analysis was conducted in 669 adolescents (14-19 years) and 2082 children (6-13 years) enrolled in the health surveillance program of the Veneto Region. Non-fasting blood samples were obtained and analyzed for perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorohexane sulfonate (PFHS), perfluorooctanesulfonic acid (PFOS), perfluorononanoic acid (PFNA), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglycerides. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was calculated. Systolic and diastolic BP were measured, and BMI z-score according for age and sex was calculated. Multivariable linear regression models were used to estimate the associations between serum PFAS and cardiometabolic traits. The weighted quantile sum regression approach was used to assess PFAS-mixture effects for each outcome. Analyses were stratified by gender and adjusted for potential confounders. RESULTS: Among adolescents, significant associations were detected between all investigated PFAS and TC, LDL-C, and to a lesser extent with HDL-C. Among children, PFOS and PFNA had significant associations with TC, LDL-C and HDL-C, while PFOA and PFHxS had significant associations with HDL-C only. Higher serum concentrations of PFAS, particularly PFOS, were associated with lower BMI z-score. No statistically significant associations were observed between PFAS concentrations and BP. These results were confirmed by the multi-pollutant analysis. CONCLUSIONS: Our study supports a consistent association between PFAS concentration and serum lipids, stronger for PFOS and PFNA and with a greater magnitude among children compared to adolescents, and a negative association of PFAS with BMI.	PFOA PFHxS	横断的研究	National health and Nutrition Examination Survey (NHANES) データ利用	2017 - 2019年	イタリア、ヴェネト州	2017～2019年にネトリ病院看護教育プログラムに参加した14～19歳の青少年669人、6歳から13歳までの子供2082人。	669人、2082人	2017-2019	血清PFOA～PFNA、ng/ml	平均（SD）、最小～最大、中央値 Q1-Q3 PFOA：51.67(47.2)、0.4-509.1、36.9 (20.1-68.8) PFOS：4.1 (3.5)、0.4-46.3、3.3 (2.2-4.8) PFHxS：3.6 (2.9)、0.4-27.2、2.8 (1.6-4.8) トル：0～2.82の：nPFASs濃度の3分位 PFOA：T1：0.4～29.1、T2：29.2～51.9、T3：52.0～509.1 PFOS：T1：0.4～2.5、T2：2.6～3.9、T3：4.0～46.3 PFHxS（参考_log-trans）：～-1.3、-1.3～-0.4、-0.4～0.1、0.1～1.5	血清PFOA～PFNA（ng/ml）との相関 PFOA：0.45 (0.41) PFOS：0.83 (0.81) PFHxS：0.68 (0.64) PFNA：0.42 (0.39)	血清PFOA～PFNA（ng/ml）との相関 PFOA：0.45 (0.41) PFOS：0.83 (0.81) PFHxS：0.68 (0.64) PFNA：0.42 (0.39)	2019-09	血清PFOA～PFNA濃度（ng/ml）との相関（一般化分散モデル：GAM）： TC、HDL、LDL、TG n_PFOA：620 / 1646 2,141 634 / 638 1,135 / 1,271 / 638 1,781 n_PFOS：620 / 1646 2,141 634 / 638 1,135 / 1,271 / 638 1,781 n_PFHxS：620 / 1646 2,141 634 / 638 1,135 / 1,271 / 638 1,781 n_PFNA：620 / 1646 2,141 634 / 638 1,135 / 1,271 / 638 1,781 N=1：0.45 (-0.41, 1.32)、0.71 (-0.51, 1.94)、-0.23 (-2.8, 2.34)、-0.01 (-0.91, 0.9) N=2：0.21 (-2.26, 2.67)、1.25 (0.32, 2.18)、-1.09 (-3.68, 1.5)、-0.91 (-1.85, 0.03) N=3：3.57 (0.02, 5.12)、1.66 (0.28, 2.71)、1.59 (-1.06, 4.21)、-0.01 (-0.95, 0.92) N=4：2.98 (0.01, 5.95)、1.82 (0.31, 3.33)、1.16 (-1.49, 3.81)、-0.01 (-0.97, 0.95) N=5：5.82 (2.96, 8.68)、2.35 (1.13, 3.57)、3.52 (0.56, 6.49)、0.01 (-0.94, 0.96) N=6：8.34 (5.11, 11.57)、2.96 (1.78, 4.15)、5.82 (3.28, 8.36)、-0.04 (-0.98, 0) n_PFHxS：130 / 6,128, 2,880、 N=1：1.04 (-1.84, 3.91)、0.46 (-0.73, 1.64)、-1.78 (-4.16, 0.6)、0 (-0.96, 0.94) N=2：0.59 (-2.35, 3.44)、1.68 (0.4, 2.96)、-1.22 (-3.81, 1.38)、0 (-0.96, 0.94) N=3：1.85 (-0.99, 4.68)、1.33 (0.07, 2.58)、0.79 (-1.86, 3.39)、-0.03 (-0.97, 0.92)	イタリアにおけるPFAS（ng/mL）と血清脂質（mg/dl）との関連（一般化分散モデル：GAM）： TC、HDL、LDL、TG n_PFOA：620 / 1,646 2,141 n_PFOS：620 / 1,646 2,141 n_PFHxS：130 / 6,128, 2,880 n_PFNA：620 / 1,646 2,141 N=1：0.45 (-0.41, 1.32)、0.71 (-0.51, 1.94)、-0.23 (-2.8, 2.34)、-0.01 (-0.91, 0.9) N=2：0.21 (-2.26, 2.67)、1.25 (0.32, 2.18)、-1.09 (-3.68, 1.5)、-0.91 (-1.85, 0.03) N=3：3.57 (0.02, 5.12)、1.66 (0.28, 2.71)、1.59 (-1.06, 4.21)、-0.01 (-0.95, 0.92) N=4：2.98 (0.01, 5.95)、1.82 (0.31, 3.33)、1.16 (-1.49, 3.81)、-0.01 (-0.97, 0.95) N=5：5.82 (2.96, 8.68)、2.35 (1.13, 3.57)、3.52 (0.56, 6.49)、0.01 (-0.94, 0.96) N=6：8.34 (5.11, 11.57)、2.96 (1.78, 4.15)、5.82 (3.28, 8.36)、-0.04 (-0.98, 0) n_PFHxS：130 / 6,128, 2,880、 N=1：1.04 (-1.84, 3.91)、0.46 (-0.73, 1.64)、-1.78 (-4.16, 0.6)、0 (-0.96, 0.94) N=2：0.59 (-2.35, 3.44)、1.68 (0.4, 2.96)、-1.22 (-3.81, 1.38)、0 (-0.96, 0.94) N=3：1.85 (-0.99, 4.68)、1.33 (0.07, 2.58)、0.79 (-1.86, 3.39)、-0.03 (-0.97, 0.92)	PFAS（ng/mL）とBMI z-スコアの関係（一般化分散モデル：GAM）：調整済み共変量（SES, Q） BMIのスコア：単ネ変、BMIのスコア一次 単変数、β-Coef（95% CI）、単変数、β-Coef（95% CI） n_PFOA：620 / 1,646, 2,141、620 / 1,646, 2,141 N=1：0.45 (-0.41, 1.32)、0.71 (-0.51, 1.94)、-0.23 (-2.8, 2.34)、-0.01 (-0.91, 0.9)、0.45 (-0.41, 1.32)、0.71 (-0.51, 1.94)、-0.23 (-2.8, 2.34)、-0.01 (-0.91, 0.9) N=2：0.21 (-2.26, 2.67)、1.25 (0.32, 2.18)、-1.09 (-3.68, 1.5)、-0.91 (-1.85, 0.03)、0.21 (-2.26, 2.67)、1.25 (0.32, 2.18)、-1.09 (-3.68, 1.5)、-0.91 (-1.85, 0.03) N=3：3.57 (0.02, 5.12)、1.66 (0.28, 2.71)、1.59 (-1.06, 4.21)、-0.01 (-0.95, 0.92)、3.57 (0.02, 5.12)、1.66 (0.28, 2.71)、1.59 (-1.06, 4.21)、-0.01 (-0.95, 0.92) N=4：2.98 (0.01, 5.95)、1.82 (0.31, 3.33)、1.16 (-1.49, 3.81)、-0.01 (-0.97, 0.95)、2.98 (0.01, 5.95)、1.82 (0.31, 3.33)、1.16 (-1.49, 3.81)、-0.01 (-0.97, 0.95) N=5：5.82 (2.96, 8.68)、2.35 (1.13, 3.57)、3.52 (0.56, 6.49)、0.01 (-0.94, 0.96)、5.82 (2.96, 8.68)、2.35 (1.13, 3.57)、3.52 (0.56, 6.49)、0.01 (-0.94, 0.96) N=6：8.34 (5.11, 11.57)、2.96 (1.78, 4.15)、5.82 (3.28, 8.36)、-0.04 (-0.98, 0)、8.34 (5.11, 11.57)、2.96 (1.78, 4.15)、5.82 (3.28, 8.36)、-0.04 (-0.98, 0) n_PFHxS：130 / 6,128, 2,880、130 / 6,128, 2,880 N=1：1.04 (-1.84, 3.91)、0.46 (-0.73, 1.64)、-1.78 (-4.16, 0.6)、0 (-0.96, 0.94)、1.04 (-1.84, 3.91)、0.46 (-0.73, 1.64)、-1.78 (-4.16, 0.6)、0 (-0.96, 0.94) N=2：0.59 (-2.35, 3.44)、1.68 (0.4, 2.96)、-1.22 (-3.81, 1.38)、0 (-0.96, 0.94)、0.59 (-2.35, 3.44)、1.68 (0.4, 2.96)、-1.22 (-3.81, 1.38)、0 (-0.96, 0.94) N=3：1.85 (-0.99, 4.68)、1.33 (0.07, 2.58)、0.79 (-1.86, 3.39)、-0.03 (-0.97, 0.92)、1.85 (-0.99, 4.68)、1.33 (0.07, 2.58)、0.79 (-1.86, 3.39)、-0.03 (-0.97, 0.92)	PFAS（ng/mL）と血清脂質（mg/dl）との関連（一般化分散モデル：GAM）：調整済み共変量（SES, Q） BMIのスコア：単ネ変、BMIのスコア一次 単変数、β-Coef（95% CI）、単変数、β-Coef（95% CI） n_PFOA：620 / 1,646, 2,141、620 / 1,646, 2,141 N=1：0.45 (-0.41, 1.32)、0.71 (-0.51, 1.94)、-0.23 (-2.8, 2.34)、-0.01 (-0.91, 0.9)、0.45 (-0.41, 1.32)、0.71 (-0.51, 1.94)、-0.23 (-2.8, 2.34)、-0.01 (-0.91, 0.9) N=2：0.21 (-2.26, 2.67)、1.25 (0.32, 2.18)、-1.09 (-3.68, 1.5)、-0.91 (-1.85, 0.03)、0.21 (-2.26, 2.67)、1.25 (0.32, 2.18)、-1.09 (-3.68, 1.5)、-0.91 (-1.85, 0.03) N=3：3.57 (0.02, 5.12)、1.66 (0.28, 2.71)、1.59 (-1.06, 4.21)、-0.01 (-0.95, 0.92)、3.57 (0.02, 5.12)、1.66 (0.28, 2.71)、1.59 (-1.06, 4.21)、-0.01 (-0.95, 0.92) n_PFHxS：130 / 6,128, 2,880、130 / 6,128, 2,880 N=1：1.04 (-1.84, 3.91)、0.46 (-0.73, 1.64)、-1.78 (-4.16, 0.6)、0 (-0.96, 0.94)、1.04 (-1.84, 3.91)、0.46 (-0.73, 1.64)、-1.78 (-4.16, 0.6)、0 (-0.96, 0.94) N=2：0.59 (-2.35, 3.44)、1.68 (0.4, 2.96)、-1.22 (-3.81, 1.38)、0 (-0.96, 0.94)、0.59 (-2.35, 3.44)、1.68 (0.4, 2.96)、-1.22 (-3.81, 1.38)、0 (-0.96, 0.94) N=3：1.85 (-0.99, 4.68)、1.33 (0.07, 2.58)、0.79 (-1.86, 3.39)、-0.03 (-0.97, 0.92)、1.85 (-0.99, 4.68)、1.33 (0.07, 2.58)、0.79 (-1.86, 3.39)、-0.03 (-0.97, 0.92)	- イタリア、ヴェネトの住民健康監視プログラムに登録された青少年（14-19歳）669人および（6-13歳）2,082人を対象に横断的に実施。対象、性別、出生区、血液検査、栄養状態について調査。 - 対象：イタリア北東部の汚染地域（PFAS曝露）および非汚染地域の青少年。 - 曝露：血清PFAS（PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA）。 - 主な評価項目：総コレステロール（TC）、HDL-C、LDL-C、中性脂肪（TG）、血圧、BMI。 - 統計：多変量線形回帰モデル、PFAS混合物の影響評価（WQS回帰）、性別で層別化し、交絡因子で調整。	- イタリア、ヴェネトの住民健康監視プログラムに登録された青少年（14-19歳）669人および（6-13歳）2,082人を対象に横断的に実施。対象、性別、出生区、血液検査、栄養状態について調査。 - 対象：イタリア北東部の汚染地域（PFAS曝露）および非汚染地域の青少年。 - 曝露：血清PFAS（PFOA、PFOS、PFHxS、PFNA）。 - 主な評価項目：総コレステロール（TC）、HDL-C、LDL-C、中性脂肪（TG）、血圧、BMI。 - 統計：多変量線形回帰モデル、PFAS混合物の影響評価（WQS回帰）、性別で層別化し、交絡因子で調整。	血中脂質濃度、慢性疾患（糖尿病、心血管疾患）、肥満	- 本研究では、調査した4つのPFASおよびTC、LDL-C、及び総体量よりも低いHDL-Cとの明らかな関連が認められ、小児でのPFOSおよびPFNAおよびTC、LDL-C、HDL-Cとの強い有意な関連がみられ、PFOAおよびPFHxSとTC、LDL-C、HDL-Cとの弱い有意な関連がみられた。PFAS、特にPFOSおよびPFNAへの曝露濃度は、思春期よりも小児期において高いPFAS濃度と脂質プロファイルの関連が強いことが示唆された。 - 本研究では、思春期よりも小児期において、PFAS曝露と脂質プロファイルの関連が強いことが示唆された。 - 本研究は、横断研究のため因果関係は不明。 - 本研究は、PFAS、特にPFOSおよびPFNAへの曝露濃度は、思春期よりも小児期において高いPFAS濃度と脂質プロファイルの関連が強いことが示唆された。 - 本研究は、横断研究のため因果関係は不明。	A	A
308	ミ ト（石綿曝露）	Seigler, SD; Khan, S; Dzeichan, A.	Positive association between perfluoroalkyl and chemicals and hyperuricemia in children	2023	Am J Epidemiol. 2023 Jun 12;192(7):1225-32. doi: 10.1093/aje/kwad082. Epub 2023 Apr 3.	横断研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) データ利用	米国、全米	NHANES,1999-2000, 2003-2004, 2005-2006, and 2007-2008	1,339人、 入手可能な12-18歳の子供	2003-2008	血清PFOA濃度（ng/mL）平均（SE）low（～1.722）：4.3（0.1） 血清PFOS濃度（ng/mL）平均（SE）low（～1.722）：18.4（0.3）	2006	血清尿酸値、高尿酸血症	血清PFOA（PFOS）濃度と尿酸値（mg/dL）との関連： β（95% CI）、血清濃度4ポイント上昇に対する、尿酸値の変化量 PFOA：0.29 (0.24, 0.34) PFOS：0.26 (0.22, 0.30) PFHxS：0.20 (0.16, 0.24) PFNA：0.20 (0.16, 0.24)	血清PFOA（PFOS）濃度と尿酸値（mg/dL）との関連： β（95% CI）、血清濃度4ポイント上昇に対する、尿酸値の変化量 PFOA：0.29 (0.24, 0.34) PFOS：0.26 (0.22, 0.30) PFHxS：0.20 (0.16, 0.24) PFNA：0.20 (0.16, 0.24)	血清PFOA（PFOS）濃度と高尿酸血症（HUA）の関係： オッズ比（OR）、血清濃度4ポイント上昇に対するOR PFOA： Quartile 1：Referent, Quartile 2：1.42 (0.97, 2.07), Quartile 3：1.38 (0.97, 1.96), Quartile 4：1.42 (1.16, 2.27), P-trend：0.007, PFOS： Quartile 1：Referent, Quartile 2：1.20 (0.89, 1.70), Quartile 3：1.18 (0.84, 1.67), Quartile 4：1.65 (1.16, 2.44), P-trend：0.021, Log-変換 PFOA：1.72 (1.15, 2.71),	2003-2008	血清PFOA（PFOS）濃度と高尿酸血症（HUA）の関係（NHANES, 1999-2000）： 血清PFOA～PFNA、ln-スケール変換濃度、高尿酸血症（Yes）、高尿酸血症（No）、多変量調整オッズ比（95% CI） PFOA Quartile 1：421, 16.4, Referent, 1 Referent, Quartile 2：462, 21.3, 1.42 (0.97, 2.07), 0.94 (0.58, 1.53), Quartile 3：434, 21.1, 1.38 (0.97, 1.96), 1.01 (0.62, 1.63), Quartile 4：436, 27.6, 2.77 (1.91, 3.98), 1.62 (1.01, 2.27), P-trend：<0.0001, 0.077, Log-変換 PFOA：1,772, 23.6, 2.22 (1.69, 2.92), 1.09 (0.53, 2.22), PFOS： Quartile 1：446, 13.5, 1 Referent, 1 Referent, Quartile 2：437, 21.0, 1.20 (0.89, 1.70), 1.17 (0.80, 1.72), Quartile 3：448, 20.5, 1.18 (0.84, 1.67), 1.18 (0.74, 1.87), Quartile 4：441, 30.7, 1.71 (1.24, 2.36), 1.65 (1.10, 2.46), P-trend： 0.0000, 0.021, Log-変換 PFOS： 1.37 (1.14, 1.65), 1.27 (1.06, 1.70)	NHANES 1999-2000及び2003-2008の8期のうち7つに含まれる6歳～19歳の米国健康データ（NHANES 1999-2000及び2003-2004の2期間）。 - 対象：血清PFOA濃度が4ng/mL以上の子供（6歳～19歳）。 - 曝露：血清PFOA濃度。 - 主な評価項目：高尿酸血症（HUA）。 - 統計：多変量ロジスティック回帰、血清濃度4ポイント上昇に対するHUAのオッズ比（OR）を算出。	年齢、性別、人種/民族、BMI、肥満有無 - 対象：血清PFOA濃度が4ng/mL以上の子供（6歳～19歳）。 - 曝露：血清PFOA濃度。 - 主な評価項目：高尿酸血症（HUA）。 - 統計：多変量ロジスティック回帰、血清濃度4ポイント上昇に対するHUAのオッズ比（OR）を算出。	年齢、性別、人種/民族、BMI、肥満有無 - 対象：血清PFOA濃度が4ng/mL以上の子供（6歳～19歳）。 - 曝露：血清PFOA濃度。 - 主な評価項目：高尿酸血症（HUA）。 - 統計：多変量ロジスティック回帰、血清濃度4ポイント上昇に対するHUAのオッズ比（OR）を算出。	米国、特に、肥満、BMI、思春ネアリアン、遺伝子変異、ジェネティック、遺伝子変異、ゲノムワイド関連解析	- NHANES 1999-2000及び2003-2008の8期のうち7つに含まれる6歳～19歳の米国健康データ（NHANES 1999-2000及び2003-2004の2期間）。 - 対象：血清PFOA濃度が4ng/mL以上の子供（6歳～19歳）。 - 曝露：血清PFOA濃度。 - 主な評価項目：高尿酸血症（HUA）。 - 統計：多変量ロジスティック回帰、血清濃度4ポイント上昇に対するHUAのオッズ比（OR）を算出。	A	B
309	ミ ト（石綿曝露）	Chen, Qi; Huang, R; Hua, L.; Guo, Y; Huang, L.; Zhou, Y; Wang, X.; Zhang, J.	Prenatal exposure to perfluorooctane sulfonate impairs placental angiogenesis and induces aberrant expression of LncRNA Kcnt	2018	Environ Health. 2018 Jan 17;17(1):8. doi: 10.1186/s12940-018-0352-7.	BACKGROUND: Perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate (PFASs) have been reported to suppress immune function. However, previous studies on prenatal exposure to PFASs and allergic disorders in offspring provided inconsistent results. We aimed to examine the association between prenatal exposure to PFASs and childhood atopic dermatitis (AD) in offspring up to 24 months of age.METHODS: A prospective birth cohort study involving 1036 pregnant women was conducted in two hospitals in Shanghai from 2012 to 2013. Prenatal information was collected by an interview with the women and from medical records. Fetal umbilical cord blood was collected at birth. Cord blood plasma PFASs were measured. Children were followed at 6, 12 and 24 months and information on the development of AD was recorded. AD was diagnosed by 2 dermatologists independently based on the questionnaires. Multiple logistic regression was used to compute odds ratio (OR) and corresponding 95% confidence interval (CI) for the association between AD and each PFASs, adjusting for potential confounders.RESULTS: A total of 687 children completed a 2-year follow-up visit and had PFASs measurement. AD was diagnosed in 171 (0.252) children during the first 24 months. In female children, a log-unit increase in perfluorooctanoic acid (PFOA) was associated with a 2.1-fold increase in AD risk (OR, 2.14; 95% CI, 1.08, 4.24). Children in the highest quartile of PFOA had a 3.5-fold increased risk of AD (OR, 3.50; 95% CI, 1.31, 9.35) as the risk significantly increased with the increasing PFOA quartiles (P for trend = 0.009). The highest quartile of PFOA, perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS) were associated with AD with 4.09 (95% CI: 1.21, 13.85) and 3.23 (95% CI: 1.21, 8.62), respectively. Additionally, the second quartile of perfluorodecanoic acid (PFDA) was associated with a 3.2-fold increase in AD risk (3.24, 1.04-7.27). However, no significant associations were found in male children.CONCLUSIONS: Prenatal exposure to PFOA, PFDA, PFUnA and PFHxS significantly increased the risk of childhood AD in female children during the first 24 months of life. In addition, the associations between AD with prenatal exposure to PFNA were close to statistical significance.	PFOA PFOS	横断的研究	National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) データ利用	2005-2006	米国、全米	NHANES,2005-2006, 2007-2008, 2009-2010, 2011-2012, 2013-2014, 2015-2016, 2017-2018	2,562人、 12-80歳の2,562人	2005-2018	血清PFOA～PFNA、ng/ml PFOA：GM（SE）：20.1（0.4）、95%CI：19.3-20.9、Q1-Q3：13.4-28.9 PFOS：GM（SE）：31.1（0.6）、95%CI：29.9-32.4、Q1-Q3：20.5-43.1 PFHxS：GM（SE）：12.4（0.4）、95%CI：11.6-13.2、Q1-Q3：8.1-18.9 PFNA：GM（SE）：1.7（0.1）、95%CI：1.6-1.8、Q1-Q3：1.1-2.5	血清PFOA～PFNA（ng/ml）との相関 PFOA：0.45 (0.41) PFOS：0.83 (0.81) PFHxS：0.68 (0.64) PFNA：0.42 (0.39)	血清PFOA～PFNA（ng/ml）との相関 PFOA：0.45 (0.41) PFOS：0.83 (0.81) PFHxS：0.68 (0.64) PFNA：0.42 (0.39)	2011-2012	子供の血液 中濃度	PFOA、PFOS、PFHxS、PFNAの血液中濃度とアトピー性皮膚炎（AD）との関係： オッズ比（OR）、95%信頼区間（CI）、p-値 PFOA： Q1：192、27.1%、1.00、1.00、 Q2：278、27.1%、1.21 (0.90-1.64)、1.23 (0.91-1.66)、 Q3：330、27.1%、1.38 (1.06-1.79)、1.47 (1.14-1.90)、 Q4：360、27.1%、1.36 (1.01-1.83)、1.46 (1.06-2.01)、 PFOS： Q1：156、27.1%、1.00、1.00、 Q2：264、27.1%、0.98 (0.75-1.31)、1.04 (0.78-1.40)、 Q3：336、27.1%、1.29 (1.00-1.67)、1.36 (1.02-1.79)、 Q4：396、27.1%、1.31 (0.97-1.77)、1.25 (0.92-1.70)、 PFOA： Q1：247、27.1%、1.00、1.00、 Q2：307、27.1%、0.93 (0.72-1.21)、0.94 (0.72-1.23)、 Q3：363、27.1%、1.11 (0.87-1.42)、1.12 (0.86-1.46)、 Q4：305、27.1%、1.00 (0.76-1.32)、1.00 (0.75-1.34)、 PFHxS： Q1：240、27.1%、1.00、1.00、 Q2：312、27.1%、1.01 (0.79-1.30)、1.04 (0.80-1.35)、 Q3：336、27.1%、1.09 (0.84-1.41)、1.11 (0.85-1.45)、 Q4：274、27.1%、0.89 (0.67-1.17)、0.91 (0.68-1.21)、 PFNA： Q1：213、27.1%、1.00、1.00、 Q2：307、27.1%、1.46 (1.12-1.90)、1.46 (1.12-1.91)、 Q3：336、27.1%、1.58 (1.22-2.05)、1.61 (1.23-2.11)、 Q4：333、27.1%、1.57 (1.20-2.06)、1.61 (1.21-2.14)、	血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度と小児の湿疹（皮膚）リスクとの関連： - 対象：2005-2006年、2007-2008年、2009-2010年、2011-2012年、2013-2014年、2015-2016年、2017-2018年の米国健康調査（NHANES）に参加した12歳～80歳の2,562人。 - 曝露：血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度。 - 主な評価項目：湿疹（皮膚）リスク。 - 統計：多変量ロジスティック回帰分析を用いて、血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度と湿疹（皮膚）リスクとの関連を評価。	年齢、性別、人種/民族、教育レベル、家族の経済状況、喫煙状況、飲酒状況、BMI（肥満度）、アレルギー歴、喘息の有無、家族歴	- 本研究は、PFOAおよびPFOSの血液中濃度と湿疹（皮膚）リスクとの関連を調査した。 - 対象：2005-2006年、2007-2008年、2009-2010年、2011-2012年、2013-2014年、2015-2016年、2017-2018年の米国健康調査（NHANES）に参加した12歳～80歳の2,562人。 - 曝露：血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度。 - 主な評価項目：湿疹（皮膚）リスク。 - 統計：多変量ロジスティック回帰分析を用いて、血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度と湿疹（皮膚）リスクとの関連を評価。	血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度と小児の湿疹（皮膚）リスクとの関連： - 対象：2005-2006年、2007-2008年、2009-2010年、2011-2012年、2013-2014年、2015-2016年、2017-2018年の米国健康調査（NHANES）に参加した12歳～80歳の2,562人。 - 曝露：血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度。 - 主な評価項目：湿疹（皮膚）リスク。 - 統計：多変量ロジスティック回帰分析を用いて、血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度と湿疹（皮膚）リスクとの関連を評価。	血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度と小児の湿疹（皮膚）リスクとの関連： - 対象：2005-2006年、2007-2008年、2009-2010年、2011-2012年、2013-2014年、2015-2016年、2017-2018年の米国健康調査（NHANES）に参加した12歳～80歳の2,562人。 - 曝露：血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度。 - 主な評価項目：湿疹（皮膚）リスク。 - 統計：多変量ロジスティック回帰分析を用いて、血液中PFOA濃度および血液中PFOS濃度と湿疹（皮膚）リスクとの関連を評価。	A	A
310	ミ ト（石綿曝露）	Gong, S; Yi, Tung, K; Yu, C; Tsai, C; Ji, H; Liu, M; Wu, Wang, D.; Liu, W; Jin, Y; Yi, Hsieh, M; Liao, Y; Li, Chen, P; C.	Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children	2022	Environ Health Perspect. 2022 Apr;130(4):47107-12. doi: 10.1289/ehp.1289301. Epub 2022 Jan 8.	BACKGROUND: Perfluoroalkyl compounds (PFCs) are ubiquitous pollutants. Experimental data suggest that they may be associated with adverse health outcomes, including asthma. However, there is little supporting epidemiological evidence.METHODS: A total of 231 asthmatic children and 225 nonasthmatic controls, all from northern Taiwan, were recruited in the Genetic and Biomarkers Study for Childhood Asthma. Structure questionnaires were administered by face-to-face interview. Serum concentrations of 11 PFCs and levels of immunological markers were also measured. Associations of PFC quartiles with concentrations of immunological markers and asthma outcomes were estimated using multivariable regression models.RESULTS: Nine PFCs were detectable in more children's (84.4%) of which perfluorooctane sulfonate (PFOS) was the most abundant (median serum concentrations of 13.9 ng/mL in asthmatics and 28.8 ng/mL in controls). Adjusted odds ratios for asthma among those with the highest versus lowest quartile of PFC exposure ranged from 1.82 (95% CI: 1.02, 3.23) for the perfluorodecanoic acid (PFDeA) to 4.65 (95% CI: 2.21, 7.42) for perfluorooctanoic acid (PFOA). PFOA, PFOA, and subsets of the other PFCs were positively associated with serum IgE concentrations, absolute eosinophil counts (AEC), eosinophilic cationic protein (ECP) concentrations, and asthma severity scores among asthmatics.CONCLUSIONS: This study suggests an association between PFC exposure and juvenile asthma. Because of widespread exposure to these chemicals, these findings may be of potential public health concern.	PFOA PFOS PFHxS PFNA	横断的研究	Genetic and Biomarkers Study for Childhood Asthma (GBCA)	台湾	北部、北西部	喘息のある子供：2～15歳 対照群：同地域の小学校で年齢と性別の比率のマッチング	喘息のある子供：231人 喘息のない子供：225人	2011-2012年	喘息のある子供（n=231）と喘息のない子供（n=225）の血清PFAS濃度（ng/mL）： 幾何平均（GM）、算術平均（AM）、95%信頼区間（95% CI）、中央値（Q2）、第一四分位数（Q1）、第三四分位数（Q3） PFOA：GM：13.9、AM：14.2、95% CI：13.4-15.1、Q2：13.9、Q1：10.8、Q3：17.3 PFOS：GM：28.8、AM：30.1、95% CI：28.1-32.2、Q2：28.8、Q1：20.5、Q3：38.2 PFHxS：GM：5.1、AM：5.4、95% CI：4.9-5.8、Q2：5.1、Q1：3.6、Q3：6.8 PFNA：GM：1.9、AM：2.0、95% CI：1.8-2.1、Q2：1.9、Q1：1.4、Q3：2.5	喘息のある子供（n=231）と喘息のない子供（n=225）の血清PFAS濃度（ng/mL）： 幾何平均（GM）、算術平均（AM）、95%信頼区間（95% CI）、中央値（Q2）、第一四分位数（Q1）、第三四分位数（Q3） PFOA：GM：13.9、AM：14.2、95% CI：13.4-15.1、Q2：13.9、Q1：10.8、Q3：17.3 PFOS：GM：28.8、AM：30.1、95% CI：28.1-32.2、Q2：28.8、Q1：20.5、Q3：38.2 PFHxS：GM：5.1、AM：5.4、95% CI：4.9-5.8、Q2：5.1、Q1：3.6、Q3：6.8 PFNA：GM：1.9、AM：2.0、95% CI：1.8-2.1、Q2：1.9、Q1：1.4、Q3：2.5	血液濃度（幾何値、幾何標準偏差）、AEC及び血清ECP濃度の対数変換値： PFOA： Quartile 1：1.00 (0.67-1.64)、1.28 (0.82-2.01)、1.00 (0.71-1.75)、1.00 (0.59-2.01)、 Q2：1.22 (0.75-1.98)、1.71 (1.07-2.73)、1.22 (0.72-2.16)、1.98 (1.04-3.78)、 Q3：1.12 (0.68-1.84)、1.59 (0.98-2.53)、1.56 (0.74-2.92)、2.72 (1.05-7.00)、 Q4：1.12 (0.68-1.84)、1.59 (0.98-2.53)、1.56 (0.74-2.92)、2.72 (1.05-7.00)、 PFOS： Quartile 1：1.06 (0.69-1.65)、1.12 (0.68-1.84)、0.93 (0.49-1.68)、1.30 (0.50-3.87)、1.16 (0.78-1.73)、 Q2：1.16 (0.76-1.81)、1.33 (0.84-2.06)、1.28 (0.76-2.34)、1.96 (1.01-4.62)、1.24 (0.71-1.87)、 Q3：1.00 (0.62-1.62)、1.44 (0.88-2.27)、1.31 (0.61-2.55)、2.61 (0.84-11.64)、1.24 (0.65-1.81)、 Q4：1.00 (0.62-1.62)、1.44 (0.88-2.27)、1.31 (0.61-2.55)、2.61 (0.84-11.64)、1.24 (0.65-1.81)、 PFHxS： Quartile 1：0.76 (0.47-1.22)、1.19 (0.75-1.77)、0.77 (0.41-1.34)、1.17 (1.00-2.34)、1.31 (0.73-1.94)、 Q2：0.78 (0.47-1.25)、1.38 (0.87-2.11)、0.97 (0.56-1.67)、1.62 (0.64-3.21)、1.42 (0.79-2.22)、 Q3：0.86 (0.58-1.26)、1.40 (0.92-2.11)、1.47 (0.81-2.65)、1.47 (0.61-7.27)、1.32 (0.82-1.83)、 Q4：0.86 (0.58-1.26)、1.40 (0.92-2.11)、1.47 (0.81-2.65)、1.47 (0.61-7.27)、1.32 (0.82-1.83)、 PFNA： Quartile 1：1.00 (0.56-1.81)、0.93 (0.63-1.41)、0.87 (0.51-1.64)、1.19 (0.71-1.68)、1.28 (0.79-1.84)、 Q2：0.78 (0.47-1.31)、0.92 (0.62-1.40)、0.72 (0.46-1.27)、1.03 (0.72-1.45)、0.79 (0.50-1.24)、 Q3：0.78 (0.47-1.31)、0.92 (0.62-1.40)、0.72 (0.46-1.27)、1.03 (0.72-1.45)、0.79 (0.50-1.24)、 Q4：0.78 (0.47-1.31)、0.92 (0.62-1.40)、0.72 (0.46-1.27)、1.03 (0.72-1.45)、0.79

パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集及びに整理
別添-3 調査事業報告項目の情報収集結果

No.	分野（専門）	著者	タイトル	年	雑誌情報	要旨（原文）	対象者	人数	調査期間	試料	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	血中PFAS濃度	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の評価指標（変化・傾向・有意差）	血清、血漿、全血又は臍帯血	血中PFAS濃度	測定方法	測定した PFAS	測定値	測定に用いた検体	測定方法	測定した PFAS	測定値	測定に用いた検体	測定方法	測定した PFAS	測定値	測定に用いた検体	統計	結論	備考	リンク（リンク切れ）	評価
001	ヒト（免疫毒性）	Impinen, A.; Nygaard, U.; Lødrup Carlsen, K. C.; Mowinckel, P.; Carlsen, K. H.; Haug, L. S.; Granum, B.	Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in a birth cohort	2018	Environ Res. 2018 Jan;160:318-326. doi: 10.1016/j.envres.2017.10.032. Epub 2017 Nov 6.	BACKGROUND: Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) has been reported to be associated with immunosuppression in early childhood, but with contradictory findings related to atopic and allergic diseases.AIM: We aimed to determine if prenatal exposure to PFASs is associated with asthma or other allergic diseases or respiratory tract infections in childhood.METHODS: Nineteen PFASs were measured in cord blood available from 641 infants in the Environment and Childhood Asthma (ECA) prospective birth cohort study. The six most abundant PFASs were perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA), perfluorohexanesulfonic (PFHxS), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorodecanoic acid (PFDA), and perfluoroundecanoic acid (PFUnDA). Health outcomes were assessed at two and ten years of age, and included reported obstructive airways disease between by 10 years; asthma by 2 and 10 years; reduced lung function at both ages; atopic dermatitis by 10 years; atopic dermatitis (AD) by 2 and 10 years; allergic sensitization by 10 years; and episodes of common respiratory tract infections between cord by 2 years, lower respiratory tract infections (LRTI) by 10 years; and hospitalization for LRTI between birth and 10 years. Associations between PFAS concentrations and health outcomes were analyzed by logistic regression. PFOA was significantly associated with cord blood concentrations of PFAS: common cold by two years with PFUnDA (aR = 0.22 [0.08,0.36]; P) and LRTIs from 2 to 10 years of age with PFOS (aR = 0.13 [0.42-0.57]), PFNA (aR = 0.22 [0.02-0.35]), PFHxS (aR = 0.1 [0.06-0.14]), and PFUnDA (aR = 0.16 [0.12-0.22]) concentrations. Neither reduced lung function at birth, asthma, allergic rhinitis, AD nor allergic sensitization were significantly associated with any of the PFAS.CONCLUSION: Although prenatal exposure to PFASs was not associated with atopic or lung manifestations by 10 years of age, several PFASs were associated with an increased number of respiratory tract infections in the first 10 years of life, suggesting immunosuppressive effects of PFASs.	ECA研究に参加した母親から1992-1993年に出生された体重2000g以上の男女児	641	1992-1993	臍帯血	前向きコホート研究	ECA(Environment and Childhood Asthma)Study in Oslo	ノルウェー、オスロ	出生児の特性別、居住地方別の集団	1992-1993年（一部解析は2002年頃）	臍帯血中PFAS濃度	臍帯血中PFOA濃度	臍帯血中PFOA濃度	臍帯血中PFOA以上の母親の平均臍帯血清中濃度（ng/mL）：PFOS：35.0、PFOA：34.2、PFHxS：13.2、PFNA：14.4、PFDA：0.9、PFUnDA：3.4	出生時の体格指標、胎盤重量及び臍帯血清生物学的指標（総IgE、特異的IgE、サイトカイン等）	出生時の体格指標、胎盤重量及び臍帯血清生物学的指標（総IgE、特異的IgE、サイトカイン等）：PFOA濃度（log2変換値）と胎盤組織重量とコンダイットとの関係性アリ（p=0.03）、PFOA濃度（log2変換値）と胎盤組織重量とコンダイットとの関係性アリ（p=0.03）、PFOA濃度（log2変換値）と胎盤組織重量とコンダイットとの関係性アリ（p=0.03）、PFOA濃度（log2変換値）と胎盤組織重量とコンダイットとの関係性アリ（p=0.03）	臍帯血	臍帯血中PFOA濃度（log2変換値）と胎盤組織重量とコンダイットとの関係性アリ（p=0.03）	臍帯血中PFOA濃度（log2変換値）と胎盤組織重量とコンダイットとの関係性アリ（p=0.03）	臍帯血

パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集並びに整理
別添-3 調査事業報告書様式の情報収集結果

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	出生コホート	調査地域	人数	調査時期	試料	試料収集	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の評価結果	交絡因子	解析方法	対象集団	曝露PFAS	曝露PFASの測定値と統計解析	曝露PFASの測定値と疾病リスク	曝露PFASの測定値と発育・発達	交絡因子	結果・結論	著作	コメント（レビュー）	コメント（その他）
066	ミ（PCB）	Itoh, S., Araki, A., Miyashita, C., Yamazaki, K., Goudarzi, H., Minatoya, M., Ait Bamai, Y., Kobayashi, S., Okada, E., Kashino, I., Tamura, M., Baba, T., Kishi, R.	Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido Study	2019	Environ Int. 2019 Aug;129:573-582. doi: 10.1016/j.envint.2019.05.047. Epub 2019 Jun 6.	BACKGROUND: Thyroid antibodies (TAb) are the most common cause of hypothyroidism during gestation. Although previous studies found that prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) disrupts thyroid hormones (THs) in humans, their effects on TAs during the perinatal period have not been investigated.OBJECTIVES: To explore the associations between prenatal exposure to eleven different PFASs from two different groups (carboxylates and sulfonates) and the expression of THs and TAs in maternal and cord blood while considering maternal TA status.METHODS: In a prospective birth cohort (the Hokkaido Study), we included 193 mother-newborn pairs recruited in 2002-2005 for whom both prenatal maternal and cord blood samples were available. Eleven PFASs were measured in maternal plasma obtained at 28 ≤ 42 weeks of gestation using ultra-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole tandem mass spectrometry. We ran TAs including thyroid-stimulating hormone (TSH) then included proteins (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid peroxidase antibody (TPOAb), and thyroglobulin antibody (TgAb) were measured in maternal blood during early pregnancy (median: 9.4 weeks of gestation [wg]; interquartile range [IQR]: 8.6-10.1 wg) and in cord blood at birth. Maternal TA positivity was defined as TPOAb and/or TgAb level >4.0 IU/mL. Cord blood TA positivity was defined as TPOAb and/or TgAb level >4.0 IU/mL. Maternal FT3 level was positively associated with PFAS levels in both TA-positive and TA-negative mothers. Maternal perfluorooctanesulfonate was inversely associated with maternal TPOAb. Among boys, some maternal PFASs were associated with higher TSH and lower FT3 levels in maternal TA-negative group, while perfluorooctanoic acid was associated with lower TSH in maternal TA-positive group. Among girls, some PFAS of maternal showed associations with lower TSH and higher FT3 in maternal TA-negative group, while perfluorohexanoic acid was associated with lower FT4 in maternal TA-positive. Maternal PFASs showed associations with fT4 levels in maternal TA-negative group and with fT3 positively in maternal TA-positive group.CONCLUSIONS: Our results suggest thyroid disrupting effects of PFAS exposure and susceptibility vary depending on maternal TA levels.	出産前後	北海道ユニット調査	2002-2005	母体PFOA濃度	妊娠初期と中期の母体血清	PFOA, PFNA, PFHxS	母体甲状腺機能（遊離T4、TSH）、甲状腺自己抗体（TPOAb、TgAb）、臍帯血甲状腺機能（遊離T4、TSH）、臍帯血甲状腺自己抗体（TPOAb、TgAb）	–	母体血清及び臍帯血血清中甲状腺ホルモン（TH）及び甲状腺自己抗体（TAb）濃度	母体PFOA濃度（ng/mL） PFOA: 1.39 (1.17-1.66) PFOA 34.67 (132-292.82) PFOA 0.31 (0.11-1.06)	母体血清中PFAS（対数変換）と母体甲状腺ホルモン・TAレベル： 1）妊娠初期（n=228） TSH：有意な関連なし FT4：甲状腺刺激（TSH）分泌を抑制する方向に有意な関連（p=0.03） FT3：有意な関連なし TPOAb：有意な関連なし TgAb：有意な関連なし 2）妊娠中期（n=228） TSH：有意な関連なし FT4：有意な関連なし FT3：有意な関連なし TPOAb：有意な関連なし TgAb：有意な関連なし	1）母体PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連性（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) PFUnDA(ng/mL) PFDoDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 2）母体PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連性（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) PFUnDA(ng/mL) PFDoDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1	1）母体PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連性（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) PFUnDA(ng/mL) PFDoDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1	1）母体血清中PFOA及びPFOS濃度と母体甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数） 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 全症例 n = 180、有効 n = 215、n/a TSH（mIU/L） 180 1.5 (1.0-2.1) 215 1.4 (1.0-2.0) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5) FT4（ng/dL） 180 1.0 (0.9-1.2) 215 1.0 (0.9-1.1) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5) FT3（pg/mL） 180 2.9 (2.6-3.2) 215 2.9 (2.6-3.2) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5) TPOAb（IU/mL） 180 0.5 (0.5-0.5) 215 0.5 (0.5-0.5) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5) TgAb（IU/mL） 180 0.5 (0.5-0.5) 215 0.5 (0.5-0.5) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5) 母体サンプル PFHxS(ng/mL) PFNA(ng/mL) PFDeA(ng/mL) PFUnDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 180 1.5 215 1.4 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1 FT4（ng/dL） 180 1.0 215 1.0 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1 FT3（pg/mL） 180 2.9 215 2.9 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1 TPOAb（IU/mL） 180 0.5 215 0.5 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1 TgAb（IU/mL） 180 0.5 215 0.5 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1 母体サンプル PFOS(ng/mL) PFHxS(ng/mL) PFNA(ng/mL) PFDeA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 180 1.5 215 1.4 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1 FT4（ng/dL） 180 1.0 215 1.0 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1 FT3（pg/mL） 180 2.9 215 2.9 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1 TPOAb（IU/mL） 180 0.5 215 0.5 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1 TgAb（IU/mL） 180 0.5 215 0.5 180 5.1 215 4.8 180 0.2 215 0.2 180 0.1 215 0.1	1）母体PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) PFUnDA(ng/mL) PFDoDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1	1）母体PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) PFUnDA(ng/mL) PFDoDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1	1）母体PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFHxS(ng/mL) PFNA(ng/mL) PFDeA(ng/mL) PFUnDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1	1）母体PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOS(ng/mL) PFHxS(ng/mL) PFNA(ng/mL) PFDeA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1	1）母体PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFUnDA(ng/mL) PFDoDA(ng/mL) PFTrDA(ng/mL) PFTeDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 228 0.2 228 0.2 228 0.1 228 0.1	1）母体PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFTrDA(ng/mL) PFTeDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8	2）母体血中PFOA及びPFOS濃度と母体甲状腺ホルモン・TAレベルの関連 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8	2）母体血清中PFOA及びPFOS濃度と母体甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 全症例 n = 180、有効 n = 215、n/a TSH（mIU/L） 180 1.5 (1.0-2.1) 215 1.4 (1.0-2.0) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5) FT4（ng/dL） 180 1.0 (0.9-1.2) 215 1.0 (0.9-1.1) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5) FT3（pg/mL） 180 2.9 (2.6-3.2) 215 2.9 (2.6-3.2) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5) TPOAb（IU/mL） 180 0.5 (0.5-0.5) 215 0.5 (0.5-0.5) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5) TgAb（IU/mL） 180 0.5 (0.5-0.5) 215 0.5 (0.5-0.5) 180 5.1 (3.7-7.0) 215 4.8 (3.5-6.5)	2）母体血清中PFOA及びPFOS濃度と母体甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8	2）母体血清中PFOA及びPFOS濃度と母体甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOA(ng/mL) PFOS(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8	2）母体血清中PFOA及びPFOS濃度と母体甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFOS(ng/mL) PFHxS(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8	2）母体血清中PFOA及びPFOS濃度と母体甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFNA(ng/mL) PFDeA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8	2）母体血清中PFOA及びPFOS濃度と母体甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFUnDA(ng/mL) PFDoDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8	2）母体血清中PFOA及びPFOS濃度と母体甲状腺ホルモン・TAレベルの関連（Spearman相関係数、重回帰分析） 母体サンプル PFTrDA(ng/mL) PFTeDA(ng/mL) 妊娠初期 妊娠中期 妊娠初期 妊娠中期 n 中央値 n 中央値 n 中央値 n 中央値 TSH（mIU/L） 228 1.4 228 1.3 228 5.1 228 4.8 FT4（ng/dL） 228 1.1 228 1.1 228 5.1 228 4.8 FT3（pg/mL） 228 3.1 228 3.1 228 5.1 228 4.8 TPOAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8 TgAb（IU/mL） 228 0.5 228 0.5 228 5.1 228 4.8	– 母体血清中PFAS（分岐異性体）濃度とTH・TAレベルの関連（Spearman相関係数） 1）妊娠初期 PFOA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFOS：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFHxS：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFNA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFDeA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFUnDA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFDoDA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFTrDA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFTeDA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし 2）妊娠中期 PFOA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFOS：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFHxS：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFNA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFDeA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFUnDA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFDoDA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFTrDA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし PFTeDA：TSH、FT4、FT3、TPOAb、TgAbと有意な関連なし	出産前後	母体PFAS濃度、妊娠初期、妊娠中期、臍帯血PFAS濃度と甲状腺ホルモン・TAレベルの関連性	次世代影響、甲状腺機能	1）母体血清中の7脂肪族PFOA濃度の中央値はそれぞれ3.2及び2.9ng/mLであった。男女別では母体レベルや甲状腺自己抗体レベルに、明らかな差は認められなかった。 2）母体PFOA濃度は、TSH（甲状腺刺激ホルモン）濃度と負の関連を示した。 3）母体PFOA濃度は、FT4（甲状腺刺激ホルモン）濃度と負の関連を示した。 4）母体PFOA濃度は、FT3（甲状腺刺激ホルモン）濃度と正の関連を示した。 5）甲状腺自己抗体（TPOAb、TgAb）と母体PFOA濃度との関連は認められなかった。 6）臍帯血PFOA濃度は、TSH（甲状腺刺激ホルモン）濃度と負の関連を示した。 7）臍帯血PFOA濃度は、FT4（甲状腺刺激ホルモン）濃度と負の関連を示した。 8）臍帯血PFOA濃度は、FT3（甲状腺刺激ホルモン）濃度と正の関連を示した。 9）臍帯血PFOA濃度は、甲状腺自己抗体（TPOAb、TgAb）と関連は認められなかった。 10）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、正の相関を示した。 11）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、母体甲状腺ホルモンレベルに影響を与えていた。 12）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺ホルモンレベルに影響を与えていた。 13）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 14）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、母体甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 15）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 16）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 17）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 18）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 19）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 20）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 21）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 22）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 23）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 24）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 25）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 26）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 27）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 28）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 29）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 30）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 31）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 32）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 33）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 34）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 35）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 36）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 37）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 38）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 39）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 40）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 41）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 42）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 43）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 44）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 45）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 46）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 47）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 48）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 49）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 50）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 51）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 52）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 53）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 54）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 55）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 56）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 57）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 58）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 59）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 60）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 61）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 62）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 63）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 64）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 65）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 66）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 67）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 68）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 69）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 70）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 71）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 72）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 73）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 74）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自己抗体レベルに影響を与えていた。 75）母体PFOA濃度と臍帯血PFOA濃度は、臍帯血甲状腺自

No.	分野（参考）	著者	タイトル	年	発行所	雑誌情報	要旨（原文）	調査時期	試験期間	試験開始時点における対象年齢	人数	曝露評価	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の評価結果	交絡因子	曝露測定媒体	曝露測定期間	曝露測定頻度	曝露測定媒体	曝露測定期間	曝露測定頻度	交絡因子	結果・結論	備考	コメント	チェック	除外
1001	ヒト（気道神経毒性）	Harris, M. H., Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Calafat, A. M., Yolton, K., Bellinger, D. C., Webster, T. F., White, R. F., Sagiv, S. K.	Prenatal and childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and child cognition	2019	Environ Int. 2019 Jun;128:358-365. doi: 10.1016/j.envint.2019.04.055. Epub 2019 Apr 25.	Environ Int	BACKGROUND: Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) are suspected developmental toxicants, but epidemiological evidence on neurodevelopmental effects of PFAS exposure is inconclusive. We examined associations of prenatal and childhood PFAS exposure with performance on assessments of cognition in children.METHODS: We included and mother-child pairs from Project Viva, a longitudinal Boston-area birth cohort enrolled during 1999–2002. We quantified concentrations of eight PFASs, including perfluorooctanoate sulfonate (PFOS), perfluorooctanoate (PFOA), and perfluorohexane sulfonate (PFHxS), in plasma collected from women during pregnancy (median 'before pregnancy') and from children at a visit in mid-childhood (median age 7.7years). In early childhood (median age 3.2years) we administered standardized assessments of visual motor skills and executive comprehension, and from children at mid-childhood we assessed visual motor skills, visual memory, and verbal and non-verbal intelligence. Using multivariable regression, we estimated associations of prenatal and childhood PFAS plasma concentrations with children's cognitive assessment scores, adjusted for relevant covariates and potential confounders.RESULTS: Prenatal PFOA concentrations were associated with better early childhood visual motor skills. Prenatal and childhood PFAS concentrations were associated with both better and worse cognitive performance; in children with top quartile prenatal concentrations of some PFASs had better visual motor abilities in early childhood and non-verbal IQ and visual memory in mid-childhood, while children with upper quartile prenatal PFOA and PFOS had lower mid-childhood visual motor scores. In cross-sectional analyses of mid-childhood PFAS concentrations and cognitive assessments, visual motor scores on the Beery-Buktenica Developmental Visual Motor Abilities (BMVAIVM) (standardized mean = 100, standard deviation = 15) were lower among children with higher PFHxS (fourth quartile (Q4) vs. Q1: -5.0, 0.95 confidence interval (CI): -9.1, -0.8). Upper quartiles of childhood PFOA and PFOS were also associated with somewhat lower childhood WRAVMA scores, but childhood PFASs were not associated with verbal or non-verbal IQ or visual memory.CONCLUSIONS: We present evidence suggesting associations of prenatal and childhood PFAS exposure with lower childhood visual motor abilities. Other results were inconsistent, with higher prenatal PFASs associated in some cases with better cognitive outcomes.	PFOS PFOA PFHxS	国外データ以外	国際コホート調査	Project Viva	出生コホート	Project Viva出生コホートからの出生児	Project Viva出生コホートからの出生児： 胎内曝露の定量評価 (出生2回測定：1回/人) ＊主要4物質の定量結果値 (出生2回測定：1回/人) PFOA 中央値 (IQR) 3.4 (2.4-4.7) ng/mL PFOS 中央値 (IQR) 7.7 (5.4-10.6) ng/mL PFHxS 中央値 (IQR) 1.2 (0.8-1.7) ng/mL PFNA 中央値 (IQR) 1.0 (0.7-1.4) ng/mL ＊主要4物質の定量結果値 (出生2回測定：1回/人) PFOA 中央値 (IQR) 3.4 (2.4-4.7) ng/mL PFOS 中央値 (IQR) 7.7 (5.4-10.6) ng/mL PFHxS 中央値 (IQR) 1.2 (0.8-1.7) ng/mL PFNA 中央値 (IQR) 1.0 (0.7-1.4) ng/mL	1999-2002年	胎児期曝露：妊娠中期（26週頃） 母親の血清中濃度を測定	出生時：0歳 3歳（3歳児検診） 5歳（5歳児検診） 7歳（7歳児検診） 8-11歳（8-11歳児検診）	出生時点

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	対象集団	人数	調査期間	ばく露指標	ばく露指標と疫学的知見	血中PFAS濃度	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の修飾因子	共変数	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考	リスク バイアス（Q1～Q3）	引用
2361	ヒト（その他）	Hu, Y.; Liu, G.; Rood, J.; Liang, L.; Bray, G.; Ryan, D.; Sacks, F.; de Jonge, L.; Cull, W.; Furtado, J. D.; Qi, L.; Grandjean, P.; Sun, Q.	Perfluoroalkyl substances and drop in bone mineral density: A prospective analysis in the POUNDS-LOST study	2019	Environ Res. 2019 Dec;179:[Pt A]:108775. doi: 10.1016/j.envres.2019.108775. Epub 2019 Sep 27.	BACKGROUND: Recent studies suggested an inverse association between exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and bone mineral density (BMD). Whether exposure to PFASs are also associated with changes in BMD has not been examined.METHODS: Five major PFASs (perfluorooctanesulfonic acid, PFOS; perfluorooctanoic acid, PFOA; perfluorohexanesulfonic acid, PFHxS; perfluorononanoic acid, PFNA; perfluorodecanoic acid, PFDA; and BMD (g/cm2) at six bone sites (spine, total hip, femoral neck, hip trochanter, intertrochanteric area, hip triangle, and hip Ward's triangle area) were measured at baseline among 294 participants in the POUNDS-LOST study; a weight-loss trial, of which a total of 175 participants had BMD measured at both baseline and year 2 (year regression was used to make the differences or changes in BMD for each SD increment of PFAS concentrations. In a secondary analysis, interactions between PFASs and baseline body mass index (BMI) as well as a BMI-related genetic risk score (GRS) derived from 97 BMI-predicting SNPs were examined in relation to changes in BMD.RESULTS: At baseline, both PFOS and PFOA were significantly associated with lower BMD at several bone sites. Each SD increment in PFOS and PFOA was associated with 0.009 g/cm2 (95% CI: -0.014, -0.004) and 0.008 g/cm2 (95% CI: -0.013, -0.003) lower BMD at the spine, and -0.013 (-0.020, -0.006) and -0.010 (-0.016, -0.004) for hip trochanter. For PFOA, the corresponding figures were -0.013 (-0.020, -0.006) for spine, -0.016 (-0.024, -0.007) for total hip, and -0.010 (-0.016, -0.002) for femoral neck. After adjusting for baseline covariates and 2-year weight change, higher baseline plasma concentrations of PFOS, PFNA, and PFDA were associated with greater reduction in BMD in the hip; the dr (95% CI) were -0.020 (-0.035, -0.005), -0.030 (-0.053, -0.007), and -0.030 (-0.060, -0.001), respectively. Similar associations were found in hip intertrochanteric area for all PFAS except PFHxS, with dr's ranging from -0.006 for PFOA to -0.036 for PFOS and PFNA. Participants with a higher GRS tended to have more PFAS-related BMD decline in total hip (Pinteraction=0.005) and the hip intertrochanteric area (Pinteraction=0.021). There were similar PFAS-related BMD changes by baseline BMI levels, although the interactions did not achieve statistical significance.CONCLUSIONS: This study demonstrated that higher plasma PFAS concentrations were not only associated with a lower BMD at baseline, but also a faster BMD loss in a weight-loss trial setting. Genetic predisposition to larger body size may somewhat attenuate the deleterious effects of PFASs on BMD. Further exploration of the possible impact of PFAS exposures on bone density is warranted.	POUNDS LOST study	米国、ボストン近郊	POUNDS LOST study の参加者	過体重または肥満の参加者（約1.8 カロリー制限、支援型ウェイトロス（体中PFAS及びBMD変動）294人 非閉経ハイスループットな女性を対象に1日1	2009年3月～2013年2月	体重減少	体重減少	被験者開始、初回介護時（＝体重 (QR) PFOS (ng/mL): 32.2 (16.6, 61)、33.9 (19.2, 44.3) PFOA (ng/mL): 5.2 (3.5, 8.5)、5.4 (3.7, 8.6) PFHxS (ng/mL): 3.3 (1.7, 7.8)、3.2 (1.7, 3.9)	ベースライン時のBMIやPFAS濃度と複数の体重変化との有意な関連はなかった。	体重変 (BMD) 骨格、腰椎部位（ベースライン時、介護期間、低濃度変化量）、Ward三角領域	ベースライン時のBMIやPFAS濃度と複数の体重変化との有意な関連はなかった。 PFAS×BMI交互作用について： PFOS, PFOA, PFHxS BMI (kg/m2) 25 (n=147) vs 30 (n=147) 体重 0.6(0.0, 0.8)、0.8(0.0, 0.8)、0.6(0.0, 0.8) 脂肪量変化 0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0) 脂肪割合変化 0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0) 除脂肪量変化 0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0) PFNA BMI (kg/m2) 25 (n=147) vs 30 (n=147) 体重 0.6(0.0, 0.8)、0.8(0.0, 0.8)、0.6(0.0, 0.8) 脂肪量変化 0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0) 脂肪割合変化 0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0) 除脂肪量変化 0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0)、0.0(0.0, 0.0)	血漿PFAS濃度と腰椎の骨密度の平均骨密度（BMD）の2年間の変化量および点の比率相関： PFOS、PFOA、PFHxS 体重： 0.00(0.0003, 0.008、-0.002(-0.007, 0.004、0.001(-0.003, 0.009 脂肪割合： -0.000(-0.009, 0.007)、-0.004(-0.008, 0.000)、0.000(-0.005, 0.004 脂肪割合平均骨密度： -0.008(-0.023, -0.003)、-0.006(-0.011, -0.001)、-0.000(-0.006, 0.004 除脂肪量： -0.001(-0.007, 0.004)、-0.004(-0.009, 0.001)、0.000(-0.005, 0.005 除脂肪量/体重： -0.003(-0.014, 0.003)、-0.004(-0.012, 0.001)、0.004(-0.005, 0.012	血漿PFAS濃度と腰椎の骨密度の平均骨密度（BMD）の2年間の変化量および点の比率相関： PFOS、PFOA、PFHxS 骨格： 0.00(0.0003, 0.008、-0.002(-0.007, 0.004、0.001(-0.003, 0.009 脂肪割合： -0.000(-0.009, 0.007)、-0.004(-0.008, 0.000)、0.000(-0.005, 0.004 脂肪割合平均骨密度： -0.008(-0.023, -0.003)、-0.006(-0.011, -0.001)、-0.000(-0.006, 0.004 除脂肪量： -0.001(-0.007, 0.004)、-0.004(-0.009, 0.001)、0.000(-0.005, 0.005 除脂肪量/体重： -0.003(-0.014, 0.003)、-0.004(-0.012, 0.001)、0.004(-0.005, 0.012	体重減少と腰椎骨密度の変化（BMD）の2年間の変化量および点の比率相関： PFOS、PFOA、PFHxS 体重： 0.00(0.0003, 0.008、-0.002(-0.007, 0.004、0.001(-0.003, 0.009 脂肪割合： -0.000(-0.009, 0.007)、-0.004(-0.008, 0.000)、0.000(-0.005, 0.004 脂肪割合平均骨密度： -0.008(-0.023, -0.003)、-0.006(-0.011, -0.001)、-0.000(-0.006, 0.004 除脂肪量： -0.001(-0.007, 0.004)、-0.004(-0.009, 0.001)、0.000(-0.005, 0.005 除脂肪量/体重： -0.003(-0.014, 0.003)、-0.004(-0.012, 0.001)、0.004(-0.005, 0.012	体重減少と腰椎骨密度の変化（BMD）の2年間の変化量および点の比率相関： PFOS、PFOA、PFHxS 体重： 0.00(0.0003, 0.008、-0.002(-0.007, 0.004、0.001(-0.003, 0.009 脂肪割合： -0.000(-0.009, 0.007)、-0.004(-0.008, 0.000)、0.000(-0.005, 0.004 脂肪割合平均骨密度： -0.008(-0.023, -0.003)、-0.006(-0.011, -0.001)、-0.000(-0.006, 0.004 除脂肪量： -0.001(-0.007, 0.004)、-0.004(-0.009, 0.001)、0.000(-0.005, 0.005 除脂肪量/体重： -0.003(-0.014, 0.003)、-0.004(-0.012, 0.001)、0.004(-0.005, 0.012	血漿PFAS濃度と腰椎の骨密度の平均骨密度（BMD）の2年間の変化量および点の比率相関： PFOS、PFOA、PFHxS 体重： 0.00(0.0003, 0.008、-0.002(-0.007, 0.004、0.001(-0.003, 0.009 脂肪割合： -0.000(-0.009, 0.007)、-0.004(-0.008, 0.000)、0.000(-0.005, 0.004 脂肪割合平均骨密度： -0.008(-0.023, -0.003)、-0.006(-0.011, -0.001)、-0.000(-0.006, 0.004 除脂肪量： -0.001(-0.007, 0.004)、-0.004(-0.009, 0.001)、0.000(-0.005, 0.005 除脂肪量/体重： -0.003(-0.014, 0.003)、-0.004(-0.012, 0.001)、0.004(-0.005, 0.012	体重減少と腰椎骨密度の変化（BMD）の2年間の変化量および点の比率相関： PFOS、PFOA、PFHxS 体重： 0.00(0.0003, 0.008、-0.002(-0.007, 0.004、0.001(-0.003, 0.009 脂肪割合： -0.000(-0.009, 0.007)、-0.004(-0.008, 0.000)、0.000(-0.005, 0.004 脂肪割合平均骨密度： -0.008(-0.023, -0.003)、-0.006(-0.011, -0.001)、-0.000(-0.006, 0.004 除脂肪量： -0.001(-0.007, 0.004)、-0.004(-0.009, 0.001)、0.000(-0.005, 0.005 除脂肪量/体重： -0.003(-0.014, 0.003)、-0.004(-0.012, 0.001)、0.004(-0.005, 0.012	年齢、性別、人種、アルコール摂取、飲酒習慣、喫煙状態、BMI、ベースライン時のPFAS濃度	ベースライン（2009年2月～2013年2月）時点の参加者294人（平均年齢55.2±6.2歳、平均BMI 36.5±4.3 kg/m2）を対象とした減量介入試験（POUNDS LOST）のデータを用いた解析。 ベースライン時点で、PFOS、PFOA、PFHxSの血漿中濃度は、骨密度の低下と有意な関連を示した。 減量介入期間（2年間）において、PFOA濃度が高い参加者ほど、体重減少に伴う骨密度（BMD）の減少幅が大きい傾向が認められた。 一方、PFHxSについては、一貫した関連は認められなかった

パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集及びに整理
別添-3 調査事業報告項目の情報抽出結果

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	対象者	人数	調査時期	試し 臨床検査値の実施状況	血中PFAS濃度	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の評価対象	対照集団	対照比較方法	対照比較方法	対照比較方法	対照比較方法	交絡因子	結果・結論	備考	リンク テンプレ ート別
2202	1-1（免疫機序）	Wang, Huanjiang; Mei, Kai; Wu, Zhuan; Liu, Fuxun; Wang, Danhua; Peng, Kanchang; Liu, Tongyu; Xu, Wei; Jiang, Kiyoi; Zhang, Yan	Association between per- and polyfluoroalkyl substances and semen quality	2022	Environ Sci Pollut Res Int; 2022 Nov 17. doi: 10.1007/s11356-022-24182-3. Online ahead of print.	Some studies have suggested that perfluorooctyl and polyfluoroalkyl substance (PFAS) exposure may be associated with semen quality in the general population, but with inconsistent results. To identify a more precise relationship between them, a meta-analysis was performed. We searched Embase, the PubMed, The Cochrane Library, Ovid databases, and Web of Science databases (before March 2022) for appropriate studies on the correlations of PFAS exposure with semen parameters. We extracted β value and 95% confidence intervals (CIs) to conduct meta-analysis. Subgroup analyses was performed by sample size, geographic location, and sample type. A total of seven articles involving 2190 participants were included in this study. The concentrations of perfluorooctanoic acid (PFOA) (β value= − 1.39; 95% CI: − 2.44, − 0.33) and perfluorooctanesulfonic acid (PFNA) (β value = − 1.11; 95% CI: − 2.20, − 0.01) were negatively associated with sperm progressive motility. Subgroup analysis revealed that PFNA exposure was related to sperm morphology in studies with the certain size exceeding 200 people (β values = − 6.14; 95% CI: − 9.26, − 0.01). Our study supports that exposure to some PFASs (e.g., PFNA, PFOA) may be associated with semen quality, such as lower sperm progressive motility. Therefore, it is of great significance for the prevention of male infertility by control the use of PFASs.	ヒト	2190人	2022年3月1日まで	血清中濃度	血清中のPFAS濃度	その他のPFAS濃度	影響指標	精子数、精子濃度、精子の形態異常、精子の運動性、精子の前進運動性、精子の前進運動率、精液量、精子の形態	血清中のPFAS濃度	対照集団	対照比較方法	対照比較方法	対照比較方法	交絡因子	結果・結論	著者	リンク テンプレ ート別
2203	1-1（免疫機序）	Nishihara, Yoko; Moriya, Kimihiko; Kobayashi, Sumitaka; Ikeda-Araki, Atsuko; Sata, Fumihiro; Mitsui, Takashi; Itoh, Sachiko; Miyashita, Chihiro; Ono, Kanaboshi; Kuo, Masahumi; Nakamoto, Mayumi; Tanaka, Mariko; Saitoyo, Kiyoshi; Baba, Shinobu; Hirokawa, Nobuo	Association of exposure to prenatal perfluoroalkyl substances and estrogen receptor 1 polymorphisms with the second to fourth finger-length ratio in school-aged children: The Hokkaido study	2022	Reprod Toxicol; 2022 Apr;108:51-58. doi: 10.1016/j.reprotox.2022.02.002. Epub 2022 Feb 22.	Peri- and Polyfluoroalkyl substances (PFAS) have endocrine-disrupting effects. The ratio of the lengths of the second and fourth digits (2D:4D) is a noninvasive retrospective index of prenatal exposure to sex hormones, and estrogen receptor 1 (ESR1) polymorphisms may contribute to 2D:4D characteristics. We investigated whether ESR1 polymorphisms modify the effects of prenatal PFAS exposure on 2D:4D. Participants (n = 1224) with complete data in a prospective birth cohort study (the Hokkaido Study) were included, and maternal plasma in the third trimester was used to examine PFAS concentrations. 2D:4D was determined from photocopies of palms of children using Vernier calipers. ESR1 polymorphisms (rs2234693, rs1801132, and rs3157687) were genotyped by TaqMan polymerase chain reaction. PFAS and 2D:4D association with ESR1 polymorphisms was assessed by multiple linear regression adjusted for potential confounding factors. A 10-fold increase in maternal perfluorooctanoic acid (PFOA) concentration was associated with a 1.04% [95% confidence interval (CI): 0.40, 2.68] increase in mean 2D:4D in children with an AA genotype at rs2234706 and a 2.26% (95% CI: 0.57, 3.92) increase in children with an AA genotype at rs3157687. A 10-fold increase in perfluorodecanoic acid (PFDA) was associated with a significant increase in 2D:4D in children with the AA genotype [rs1801132, 1.28% (95% CI: 0.02, 2.54); and rs3157687, 1.67% (95% CI: 0.05, 3.28)]. These associations were apparent among males. A significant gene-environment interaction between PFOA or PFOSA and ESR1 polymorphism was detected. These findings suggest that ESR1 polymorphisms modify the effects of prenatal exposure to PFAS on sex differentiation.	出生1住民票	1224	2013年8月～2015年7月	臍帯血	臍帯血中PFOS 5.72 (2.49) ng/mL PFOA 1.98 ng/mL PFHxS 0.31 ng/mL	臍帯血	2D:4D	7歳	PFAS once (1-2D:4D) PFAS濃度は対数変換された 1 の 2D:4D との線形 (beta) 変換 PFHxS: 0.40 (-0.34, 1.15) PFOS: 0.78 (-0.42, 1.97) PFOA: 0.89 (-0.02, 1.79) 男児 PFHxS: 0.57 (-0.47, 1.62) PFOS: 0.46 (-1.17, 2.08) PFOA: 1.04 (0.33, 2.76)* 女児 PFHxS: 0.18 (-0.94, 1.26) PFOS: 1.04 (-0.72, 2.79) PFOA: 0.20 (-1.15, 1.54)	PFAS濃度と2D:4D（2D:4D値は右手左手の平均） PFAS濃度は同居開始4.5 (+/-0.2)-6.0 (+/-0.2) 歳の3回の平均値 (SENCI) 全体 n=2234483 (TT) AA: 1.26 (-0.42, 2.93) male: 2.62 (-0.39, 4.40) female: 0.04 (-1.76, 1.83) rs2234693 (TC/CC) AA: 0.67 (-0.41, 1.76) male: 1.27 (-0.34, 2.72) female: -0.04 (-1.84, 1.76) rs1801132 (CC) AA: 1.54 (0.46, 2.66)* male: 1.17 (0.66, 3.68)* female: 0.68 (-0.87, 2.63) rs3157687 (AG/GG) AA: -2.01 (-1.82, 1.12) male: 0.39 (-1.13, 2.00) female: -1.01 (-3.14, 1.13) rs3157687 (AA) AA: 2.24 (0.07, 3.63)* male: 3.51 (1.15, 5.81)* female: 1.36 (-1.00, 3.74) rs3157687 (AG/GG) AA: 0.34 (-0.84, 1.31) male: 0.04 (-1.37, 2.18) female: -0.36 (-1.82, 1.27)	PFAS濃度と2D:4D（2D:4D値は右手左手の平均） PFAS濃度は同居開始4.5 (+/-0.2)-6.0 (+/-0.2) 歳の3回の平均値 (SENCI) rs2234693 (TT) AA: 1.26 (-0.42, 2.93) male: 2.62 (-0.39, 4.40) female: 0.04 (-1.76, 1.83) rs2234693 (TC/CC) AA: 0.67 (-0.41, 1.76) male: 1.27 (-0.34, 2.72) female: -0.04 (-1.84, 1.76) rs1801132 (CC) AA: 1.54 (0.46, 2.66)* male: 1.17 (0.66, 3.68)* female: 0.68 (-0.87, 2.63) rs3157687 (AG/GG) AA: -2.01 (-1.82, 1.12) male: 0.39 (-1.13, 2.00) female: -1.01 (-3.14, 1.13) rs3157687 (AA) AA: 2.24 (0.07, 3.63)* male: 3.51 (1.15, 5.81)* female: 1.36 (-1.00, 3.74) rs3157687 (AG/GG) AA: 0.34 (-0.84, 1.31) male: 0.04 (-1.37, 2.18) female: -0.36 (-1.82, 1.27)	-	-	-	性別、出生時体重、在宅年齢、出産、アルコール摂取、妊娠初期の喫煙	2回目のPFOA濃度の3回の幾何平均は、ng/24h尿中 24h濃度は下記すべてと正の2D:4D比の予測は34%。 1回目 (-0.02, 0.62, 1.28)、n=2277647 24h濃度は下記 すべてと正の予測は34% (95% CI: 0.07, 1.61) の増加に寄与ないと解釈した。これらの解釈は男児で顕著であった。 PFDAは1回目 & 2回目の尿中濃度と正の関係性を示す予測はされなかった。 ESR1多型が性分化に対する PFASへの出生前曝露との影響を修飾する。	妊娠中のPFOA濃度から1回の幾何平均、ng/24h尿中 24h濃度は下記すべてと正の2D:4D比の予測は34%。 (95% CI: 0.07, 1.61) の増加に寄与ないと解釈した。 これらの解釈は男児で顕著であった。 PFDAは1回目 & 2回目の尿中濃度と正の関係性を示す予測はされなかった。 ESR1多型が性分化に対する PFASへの出生前曝露との影響を修飾する。	A	-
2204	1-1（免疫機序）	Per- and Polyfluoroalkyl substances (PFAS) exposure has been linked to metabolic health outcomes such as obesity, and changes in adipokine hormones may be one of the underlying biological mechanisms. We prospectively evaluated the associations between prenatal and early childhood exposures to PFASs and adipokines in school-age children. METHODS: We measured 11 serum perfluoroalkyl substances were measured in serum samples collected at birth, 18 months, and 5 and 8 years, and adiponectin, leptin, leptin receptor, and resistin were measured in serum samples collected at birth and 8 years. We used multivariable linear regression models to estimate the percent change in serum adipokine concentrations for a doubling in serum PFAS concentrations. The potential sex-specific effect of PFAS was assessed by including an interaction term between PFAS and sex in each model. Bayesian kernel machine regression (BKMR) was implemented to evaluate the overall effect of PFAS mixtures. RESULTS: Significant associations with leptin, leptin receptor, and resistin at age 8 years were observed for serum PFAS concentrations at 18 months and 5 and 8 years, whereas associations for PFAS concentrations at birth were mostly null. However, we observed a positive association between serum PFHxS at birth and leptin receptor at birth. We found limited evidence regarding modification effect of sex on serum PFAS concentrations. BKMR findings were consistent and suggested some significant effects of the overall PFAS mixtures at 18 months and 5 and 8 years or adipokine concentrations at 8 years. CONCLUSIONS: Given the associations of PFAS exposure with both adipokine hormones and metabolic functions, future studies should include assessment of adipokine hormones when examining PFAS-associated metabolic alterations.	出生1住民票	1224	2013年10月28日～2015年7月	臍帯血	臍帯血中PFOS 5.72 (2.49) ng/mL PFOA 1.98 ng/mL PFHxS 0.31 ng/mL	臍帯血	2D:4D	7歳	PFAS once (1-2D:4D) PFAS濃度は対数変換された 1 の 2D:4D との線形 (beta) 変換 PFHxS: 0.40 (-0.34, 1.15) PFOS: 0.78 (-0.42, 1.97) PFOA: 0.89 (-0.02, 1.79) 男児 PFHxS: 0.57 (-0.47, 1.62) PFOS: 0.46 (-1.17, 2.08) PFOA: 1.04 (0.33, 2.76)* 女児 PFHxS: 0.18 (-0.94, 1.26) PFOS: 1.04 (-0.72, 2.79) PFOA: 0.20 (-1.15, 1.54)	PFAS濃度と2D:4D（2D:4D値は右手左手の平均） PFAS濃度は同居開始4.5 (+/-0.2)-6.0 (+/-0.2) 歳の3回の平均値 (SENCI) rs2234693 (TT) AA: 1.26 (-0.42, 2.93) male: 2.62 (-0.39, 4.40) female: 0.04 (-1.76, 1.83) rs2234693 (TC/CC) AA: 0.67 (-0.41, 1.76) male: 1.27 (-0.34, 2.72) female: -0.04 (-1.84, 1.76) rs1801132 (CC) AA: 1.54 (0.46, 2.66)* male: 1.17 (0.66, 3.68)* female: 0.68 (-0.87, 2.63) rs3157687 (AG/GG) AA: -2.01 (-1.82, 1.12) male: 0.39 (-1.13, 2.00) female: -1.01 (-3.14, 1.13) rs3157687 (AA) AA: 2.24 (0.07, 3.63)* male: 3.51 (1.15, 5.81)* female: 1.36 (-1.00, 3.74) rs3157687 (AG/GG) AA: 0.34 (-0.84, 1.31) male: 0.04 (-1.37, 2.18) female: -0.36 (-1.82, 1.27)	-	-	-	性別、出生時体重、在宅年齢、出産、アルコール摂取、妊娠初期の喫煙	2回目のPFOA濃度の3回の幾何平均は、ng/24h尿中 24h濃度は下記すべてと正の2D:4D比の予測は34%。 (95% CI: 0.07, 1.61) の増加に寄与ないと解釈した。 これらの解釈は男児で顕著であった。 PFDAは1回目 & 2回目の尿中濃度と正の関係性を示す予測はされなかった。 ESR1多型が性分化に対する PFASへの出生前曝露との影響を修飾する。	妊娠中のPFOA濃度から1回の幾何平均、ng/24h尿中 24h濃度は下記すべてと正の2D:4D比の予測は34%。 (95% CI: 0.07, 1.61) の増加に寄与ないと解釈した。 これらの解釈は男児で顕著であった。 PFDAは1回目 & 2回目の尿中濃度と正の関係性を示す予測はされなかった。 ESR1多型が性分化に対する PFASへの出生前曝露との影響を修飾する。	A	-
2205	1-1（免疫機序）	Yu Gyeol Jin, MinHui Hyung, Ying Xinxue, Ruoxiqual, Zheng, Tian, Nian, Min, Tao, Ying, Weng, Weiye, Lua, Zhengzheng, Shen, Lisong, Weng, Kiyong Do, Qing Xu, Weiqing Zhang, Jun	Environmental exposure to perfluoroalkyl substances in early pregnancy, maternal glucose homeostasis and the risk of gestational diabetes: A prospective cohort study	2021	Environ Int; 2021 Nov;156:106621. doi: 10.1016/j.envint.2021.106621. Epub 2021 May 11.	BACKGROUND: Mounting evidence suggests that environmental perfluoroalkyl substances (PFASs), which may affect glucose homeostasis, research timing of PFAS exposure to glucose homeostasis during pregnancy is limited and the results were inconsistent. We aimed to investigate the association between PFAS exposure and glucose homeostasis in pregnancy in a large prospective cohort. METHODS: A total of 2747 pregnant women who participated in the Shanghai Birth Cohort, had blood samples in early pregnancy and underwent a 75 g oral glucose tolerance test (OGTT) at 24-28 gestational weeks were included. 16 PFAS were determined by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HPLC/MS-MS) in the plasma samples in early pregnancy. Logistic regression was used to explore the associations between PFAS concentrations and gestational diabetes mellitus (GDM), while multiple linear regression was used to model the associations between PFAS and OGTT fasting, 1 h and 2 h glucose levels. Potential confounders were adjusted. Bayesian kernel machine regression (BKMR) and a quantile-based g-computation approach (qgcomp) were employed to explore the joint and independent effects of PFAS on glucose homeostasis. RESULTS: The incidence of GDM was 11.8%. One sig-unit increment in plasma concentrations in early pregnancy was associated with an increased risk of GDM for perfluorooctane sulfonate (PFBS) (adjusted odd ratio (aOR) = 1.23, 95% confidence interval (95% CI: 1.05, 1.44) and perfluorohexane sulfonate (PFHxS) (aOR = 1.25, 95% CI: 1.07, 1.46). Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS), perfluorononanoic acid (PFNA), perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluoroheptanoic acid (PFHpA) and PFHpA were positively correlated with 1-h and 2-h glucose levels. Results of the mixed-exposure model showed that the joint effects of PFAS were significantly associated with abnormal glucose homeostasis. In the BKMR model, PFAS mixture exposure was positively associated with the GDM incidence, 1-h and 2-h glucose levels and negatively correlated with FBG level. A similar trend could be observed in qgcomp and the positive correlation between PFAS and 2-h glucose was significant (aβ = 0.12, 95% CI: 0.04, 0.20). PFOS, PFNA and PFHpA may be the main contributors after controlling for other PFAS congeners. PFAS also significantly correlated with GDM incidence and 2-h glucose level, and PFHpA was significantly associated with FBG and 2-h glucose levels. The above associations were more prominent among women with a normal prepregnant BMI. CONCLUSIONS: Environmental exposure to PFAS may affect glucose homeostasis in pregnancy and increase the risk of GDM, especially in normal weight women.	ヒト	2747人	2013-2016年	血清中濃度	妊娠初期 (24週)	妊娠中期濃度 中央値 (IQR) (ng/mL) PFOS 13.66 (9.86) PFOA 9.46 (6.93) PFHxS 6.53 (5.26)	妊娠初期 (24週)	妊娠糖尿病	妊娠糖尿病 (GDM) 2hの値 ≥ 8.5 mmol/L or 2-h plasma glucose ≥ 153 mg/dL	妊娠中期 (16 ~ 20週) 1,610 (65.4) 1,713 (71.4.10) Gaw case/control 1,249 (91.78) 1,249 (91.78) 1,893 (72.58) 1,893 (72.58) 1,316 (45.23) 54/39 1,710 (67.4.30) 56/39 1,893 (66.188* 1,893 (66.4.65)* 12/38 1,893 (66.2.45)* 51/39 1,893 (66.2.45)* 16/20 1,365 (62.2.87) 16/20 1,365 (62.2.87) 6/32 6,910 (54.1.51) 31/28 3,001 (51.4.68)* 5/31 5,705 (75.1.81) 55/39 1,947 (81.2.75)* 25/20 2,893 (80.4.65)* 6/29 1,965 (71.1.98) 34/39 1,893 (74.2.86) 17/34 1,893 (75.1.81) 55/39 1,947 (81.2.75)* 25/20 2,893 (80.4.65)* 6/29 1,965 (71.1.98) 17/18 1,870 (52.2.22) 16/37 1,893 (68.1.45) 42/41 1,910 (65.1.14) - Table S4 妊娠初期の血清中PFAS濃度と GDM との関係 (Logistic regression) PFOS 0.75 (0.14) PFOA 2.03 (0.47) PFHxS 0.44 (0.87) 妊娠中期 (24 ~ 28週) PFOS 2.03 (0.47) PFHxS 0.44 (0.87)	妊娠中期 (16 ~ 20週) 1,610 (65.4.60) 1,713 (71.4.10) Gaw case/control 1,249 (91.78) 1,249 (91.78) 1,893 (72.58) 1,893 (72.58) 1,316 (45.23) 54/39 1,710 (67.4.30) 56/39 1,893 (66.188* 1,893 (66.4.65)* 12/38 1,893 (66.2.45)* 51/39 1,893 (66.2.45)* 16/20 1,365 (62.2.87) 16/20 1,365 (62.2.87) 6/32 6,910 (54.1.51) 31/28 3,001 (51.4.68)* 5/31 5,705 (75.1.81) 55/39 1,947 (81.2.75)* 25/20 2,893 (80.4.65)* 6/29 1,965 (71.1.98) 34/39 1,893 (74.2.86) 17/34 1,893 (75.1.81) 55/39 1,947 (81.2.75)* 25/20 2,893 (80.4.65)* 6/29 1,965 (71.1.98) 17/18 1,870 (52.2.22) 16/37 1,893 (68.1.45) 42/41 1,910 (65.1.14) Bold typeface with * indicates P < 0.05, # indicates P < 0.10. 偏相関スピアマンの順位相関係数を用いて、妊娠中期、および先天的な特性調整	-	-	-	妊娠中の年齢、教育、出産歴、妊娠前の体重、喫煙、飲酒、アルコール摂取、子どもの性別	高濃度の妊娠中PFASは、PFNAと関連なく、妊娠中に胎児成長制限と正の相関がみられた。妊娠中PFOSは、PFOAと関連なく、妊娠中に胎児成長制限と正の相関がみられた。 妊娠中のPFOSおよびPFOAの濃度は、妊娠中期に妊娠糖尿病と正の相関がみられた。 妊娠中のPFOSおよびPFOAの濃度は、PFOSはGDMを有意に上げ関係妊娠糖尿病と正の相関がみられた。 妊娠中のPFOSおよびPFOAの濃度は、PFOSはGDMを有意に上げ関係妊娠糖尿病と正の相関がみられた。 GDMの診断基準は、IADPSG基準を用いた。 2型糖尿病の既往歴がある女性は、GDMの診断基準は、IADPSG基準を用いた。 GDMの診断基準は、IADPSG基準を用いた。	妊娠中のPFAS 曝露と糖尿病	A	-
2206	1-1（免疫機序）	Yang, Jie; Liu, Huan-Yu; Yang, Qian-Yun; Chen, Xi; Li, Weiqin; Leng, Junfeng; Tang, Nai-Jun	Associations between exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes: A meta-analysis	2022	Chemosphere; 2022 Nov;307:135991. doi: 10.1016/j.chemosphere.2022.135991. Epub 2022 Aug 21.	Although previous meta-analyses have shown that prenatal PFASs exposure is associated with reduction in birth weight, effects of prenatal PFASs exposure on birth outcomes have not been fully explored. We conducted a meta-analysis of 23 eligible studies searched from Embase, PubMed, and Web of Science before March 21, 2021 to analyze the association between prenatal PFASs exposure and birth outcomes, including premature birth (PTB), low birth weight (LBW), small for gestational age (SGA) and miscarriage. Odds ratio (OR) and corresponding confidence intervals were extracted for analysis. According to the heterogeneity of the included studies, fixed-effects (I2 < 50%) and random-effects (I2 > 50%) models were applied respectively. The significant associations between PFOS and PTB (pooled OR = 1.14, 95% CI: 1.01–1.28) and miscarriage (pooled OR = 1.40, 95% CI: 1.19–1.70), and PFOS and LBW (pooled OR = 1.12, 95% CI: 1.19–1.34) were obtained. There were different sex between included studies with different study regions, sampling time, and samples type used for PFASs assessment. These findings may provide insight in risk assessment and decision-making in producing products that contain PFASs.	ヒト	中国以外、アメリカ、デンマーク、スペイン、ノルウェー、フランス、ギリシャ、ポルトガル、オランダ、韓国、カナダ、スウェーデン、イタリア、ドイツ、ポーランド、スペイン、ベルギー、ブラジル、イギリス、ギリシャ、ノルウェー、スペイン、フランス	26編 (Embase、PubMed、Web of Science)および 6 編を手作業で特定した文献検索の結果から、最終的に 23 編を解析対象とした。	2021 年 3 月 21 日までに	胎児期、幼児期、妊娠中期、妊娠後期、妊娠前の体重、喫煙、飲酒、アルコール摂取、子どもの性別、胎児の成長制限、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、妊娠中毒症、流産、死産、胎児奇形	妊娠中期	妊娠糖尿病	妊娠糖尿病	妊娠糖尿病

パーフルオロ化合物に係る国際機関等の評価及び科学的知見の情報収集並びに整理
別添-3 調査事業報告書様式の情報抽出結果

No.	分野（研究）番号	著者	タイトル	発行年	雑誌情報	要旨（原文）	対象者	人数	調査期間	試し 臨床研究に関係する研究段階	血中PFAS濃度	その他のPFAS濃度	影響物質	影響の評価対象	評価方法	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	用量反応関係	交絡因子	結果・結論	備考	インク ディン ISEI	
0294	ヒト（疫学）	Stratakis, Nikos; Vrijheid, Martine; Barros, Henrique; Eggesbø, Merete; Grazuleviciene, Regina; Gutzkow, Kristine B.; Jusko, Todd A.; Antó, Josep M.; Basterrechea, Mikel; Sunyer, Jordi; Haug, Line S.; Cadiou, Sarah; Chevrier, Cécile; Zeman, Florian; Kogevinas, Manolis; Slama, Rémy	Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances Associated With Increased Susceptibility to Liver Injury in Children	2020	Hepatology, 2020 Nov;72(5):1758-1770. doi: 10.1002/hep.31483. Epub 2020 Oct 19.	BACKGROUND AND AIMS: Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are widespread and persistent pollutants that have been shown to have hepatotoxic effects in animal models. However, human evidence is scarce. We evaluated how prenatal exposure to PFAS associates with established serum biomarkers of liver injury and alterations in serum metabolome in children. APPROACH AND RESULTS: We used data from 1,205 mothers and their children (median ages, 8.2 years; interquartile range, 8.0-8.3) from the European Human Early-Life Exposome cohort (consisting of six existing population-based birth cohorts in France, Greece, Lithuania, Norway, Spain, and the United Kingdom). We measured concentrations of perfluorooctane sulfonate, perfluorohexane sulfonate, perfluorooctanoate, perfluorononanoate, and perfluoroundecanoate in maternal blood. We assessed concentrations of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and gamma-glutamyltransferase in child serum, using Bayesian kernel machine regression. We found that higher exposure to PFAS during pregnancy was associated with higher liver enzyme levels in children. We also measured child serum metabolomics through a nontargeted approach and found associations between prenatal PFAS exposure and perturbations in several metabolic pathways. A Mann-Whitney test identified a profile of children at high risk of liver injury (ratio ratio, 1.56; 95% confidence interval, 1.31-1.92) that was characterized by high prenatal exposure to PFAS and reduced serum levels of branched-chain amino acids (valine, leucine, and isoleucine), aromatic amino acids (tryptophan and phenylalanine), and glycerophosphatidylcholine (phosphatidylcholine [PC] ae C38:3 and Lyso-PC a C18:1). CONCLUSIONS: Developmental exposure to PFAS can contribute to pediatric liver injury.	ヨーロッパ6カ国のコホート（出産コホート研究）	1,205	2014-2015	母体中PFOA濃度（ng/mL）：幾何平均（GM）5.6（95%CI：5.4〜5.9） 母体血清 (25, 75パーセンタイル(ng/mL) PFOA: 2.38 (1.45, 3.45) PFOS: 4.74 (3.43, 10.31) PFHxS: 0.59 (0.34, 0.93)。		子供の血清中肝酵素バイオマーカー： ・肝酵素（ALT, ASTなど）濃度 ・メタボロームプロファイル	肝酵素	母体中PFAS濃度と子供の肝酵素マップ ・母体中のPFAS濃度変化が高い(上位3分の1)群の子供は肝酵素（ALT, AST）濃度が高い傾向が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFOA濃度が上昇するにつれ、ALT, AST濃度が上昇する傾向が観察された。 ・PFHxS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFOA, PFOS濃度ほど明確ではなかった。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFNA, PFUnDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFHxS濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFDeA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFUnDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFDoDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFTrDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFTeDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。	血中PFAS濃度と子供の肝酵素マップ間の関連 ・母体中PFOA濃度変化が高い(上位3分の1)群の子供は肝酵素（ALT, AST）濃度が高い傾向が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFNA, PFUnDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFHxS濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFDeA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFUnDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFDoDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFTrDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。 ・PFOA, PFOS濃度と肝酵素（ALT, AST）濃度の関係は、PFTeDA濃度と比較して、より強い関係が観察された。					
0295	ヒト（疫学）	Xie, Guoxiang; Sun, Sanzhao; Jia, Wei; Zhong, Wei; Ma, Xu; Zhao, Aihua; Panee, Jerapa; Kang, Dongmei; Chen, Tianlu; Jia, Wei	Changes in fasting blood metabolites during the early second trimester and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study of Chinese pregnant women	2017	Molecular BioSystems, 2017, 13, 1655-1663	Gestational diabetes mellitus (GDM) is a common pregnancy complication that has been associated with adverse maternal and neonatal outcomes. Identification of metabolic changes during pregnancy may help to understand the pathogenesis of GDM. We conducted a prospective study to investigate changes in fasting blood metabolites during the early second trimester and subsequent risk of GDM. Fasting blood samples were collected from 1,105 pregnant women at 12-16 weeks of gestation. Among them, 105 women developed GDM during follow-up. Each GDM case was matched with two healthy controls. Metabolomic profiling was performed using ultra-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Conditional logistic regression was used to estimate odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for GDM risk. Fasting blood concentrations of 2-hydroxybutyrate, 2-aminobutyrate, 2-hydroxyisobutyrate, 2-hydroxyisovalerate, 3-methyl-2-oxovalerate, 4-methyl-2-oxopentanoate, 2-hydroxyvalerate, 2-hydroxy-4-methylvalerate, 2-hydroxyhexanoate, 2-hydroxy-3-methylvalerate, 2-hydroxyheptanoate, 2-hydroxy-4-methylhexanoate, 2-hydroxyoctanoate, 2-hydroxy-5-methylhexanoate, 2-hydroxynonanoate, 2-hydroxydecanoate, 2-hydroxy-5-methylheptanoate, 2-hydroxyundecanoate, 2-hydroxydodecanoate, 2-hydroxy-6-methylheptanoate, 2-hydroxytridecanoate, 2-hydroxy-7-methyloctanoate, 2-hydroxytetradecanoate, 2-hydroxy-8-methylnonanoate, 2-hydroxypentadecanoate, 2-hydroxy-9-methyldecanoate, 2-hydroxyhexadecanoate, 2-hydroxy-10-methylundecanoate, 2-hydroxyheptadecanoate, 2-hydroxy-11-methyldodecanoate, 2-hydroxyoctadecanoate, 2-hydroxy-12-methyltridecanoate, 2-hydroxynonadecanoate, 2-hydroxy-13-methyltetradecanoate, 2-hydroxyeicosanoate, 2-hydroxy-14-methylpentadecanoate, 2-hydroxydocosanoate, 2-hydroxy-15-methylhexadecanoate, 2-hydroxytetracosanoate, 2-hydroxy-16-methylheptadecanoate, 2-hydroxypentacosanoate, 2-hydroxy-17-methyloctadecanoate, 2-hydroxyhexacosanoate, 2-hydroxy-18-methylnonadecanoate, 2-hydroxyheptacosanoate, 2-hydroxy-19-methyleicosanoate, 2-hydroxyoctacosanoate, 2-hydroxy-20-methylheneicosanoate, 2-hydroxynonacosanoate, 2-hydroxy-21-methyldocosanoate, 2-hydroxytriacontanoate, 2-hydroxy-22-methyltricosanoate, 2-hydroxydotriacontanoate, 2-hydroxy-23-methyltetracosanoate, 2-hydroxytritriacontanoate, 2-hydroxy-24-methylpentacosanoate, 2-hydroxytetratriacontanoate, 2-hydroxy-25-methylhexacosanoate, 2-hydroxypentatriacontanoate, 2-hydroxy-26-methylheptacosanoate, 2-hydroxyhexatriacontanoate, 2-hydroxy-27-methyloctacosanoate, 2-hydroxyheptatriacontanoate, 2-hydroxy-28-methylnonacosanoate, 2-hydroxyoctatriacontanoate, 2-hydroxy-29-methyltriacontanoate, 2-hydroxynonatriacontanoate, 2-hydroxy-30-methylhentriacontanoate, 2-hydroxyhexatriacontanoate, 2-hydroxy-31-methyldotriacontanoate, 2-hydroxyheptatriacontanoate, 2-hydroxy-32-methyltritriacontanoate, 2-hydroxyoctatriacontanoate, 2-hydroxy-33-methyltetratriacontanoate, 2-hydroxynonatriacontanoate, 2-hydroxy-34-methylpentatriacontanoate, 2-hydroxytetracontanoate, 2-hydroxy-35-methylhexatriacontanoate, 2-hydroxyhentetracontanoate, 2-hydroxy-36-methylheptatriacontanoate, 2-hydroxydotetracontanoate, 2-hydroxy-37-methyloctatriacontanoate, 2-hydroxytritetracontanoate, 2-hydroxy-38-methylnonatriacontanoate, 2-hydroxytetratetracontanoate, 2-hydroxy-39-methylhentetracontanoate, 2-hydroxypentatetracontanoate, 2-hydroxy-40-methylhexatetracontanoate, 2-hydroxyhexatetracontanoate, 2-hydroxy-41-methylheptatetracontanoate, 2-hydroxyheptatetracontanoate, 2-hydroxy-42-methyloctatetracontanoate, 2-hydroxyoctatetracontanoate, 2-hydroxy-43-methylnonatetracontanoate, 2-hydroxynonatetracontanoate, 2-hydroxy-44-methylpentatetracontanoate, 2-hydroxypentatetracontanoate, 2-hydroxy-45-methylhexatetracontanoate, 2-hydroxyhexatetracontanoate, 2-hydroxy-46-methylheptatetracontanoate, 2-hydroxyheptatetracontanoate, 2-hydroxy-47-methyloctatetracontanoate, 2-hydroxyoctatetracontanoate, 2-hydroxy-48-methylnonatetracontanoate, 2-hydroxynonatetracontanoate, 2-hydroxy-49-methylpentatetracontanoate, 2-hydroxypentatetracontanoate, 2-hydroxy-50-methylhexatetracontanoate, 2-hydroxyhexatetracontanoate, 2-hydroxy-51-methylheptatetracontanoate, 2-hydroxyheptatetracontanoate, 2-hydroxy-52-methyloctatetracontanoate, 2-hydroxyoctatetracontanoate, 2-hydroxy-53-methylnonatetracontanoate, 2-hydroxynonatetracontanoate, 2-hydroxy-54-methylpentatetracontanoate, 2-hydroxypentatetracontanoate, 2-hydroxy-55-methylhexatetracontanoate, 2-hydroxyhexatetracontanoate, 2-hydroxy-56-methylheptatetracontanoate, 2-hydroxyheptatetracontanoate, 2-hydroxy-57-methyloctatetracontanoate, 2-hydroxyoctatetracontanoate, 2-hydroxy-58-methylnonatetracontanoate, 2-hydroxynonatetracontanoate, 2-hydroxy-59-methylpentatetracontanoate, 2-hydroxypentatetracontanoate,

No.	分野（参考）	著者	タイトル	年	発行所	論文概要	要旨（原文）	対象PFAS	研究デザイン	プロジェクト名	国名（地域名）	対象者	人数	調査期間	試料採取	血中PFAS濃度	その他のPFAS濃度	影響指標	影響の評価時期	交絡因子	測定PFAS	測定血清量	測定尿濃度	測定臍帯血濃度	測定母乳濃度	定量限界	結果・結論	備考	インデックス（1）or（0）	インデックス（2）or（0）
0001	1-1（作業中）	Boyd Bo, Jacobs Shin, Hyoung-Woo Karsten, Karuethbutkaeo Burgaleta, Stefanie K Schmidt, Rebecca J Scheuplein, Julie B Heinz-Pizzuto, Ina Bennett, Deborah H	Individual and mixture associations of perfluoroalkyl substances on liver function biomarkers in the Canadian Health Measures Survey	2022	Environ Health. 2022 Sep 14;21(1):85. doi: 10.1186/s12940-022-00892-6.	BACKGROUND: Perfluoroalkyl substances can disrupt hepatic metabolism and may be associated with liver function biomarkers. We examined individual and mixture associations of PFAS on liver function biomarkers in a representative sample of Canadian adults. We explored the potential for effect modification by sex and body mass index, as well as by physical activity level which may attenuate the deleterious effect of PFAS on metabolic disorders. METHODS: We analyzed data from participants aged 20-79 from the Canadian Health Measures Survey. We used linear regression to examine associations between plasma concentrations of PFOA, PFOS, PFHxS, PFNA, PFDA, and PFUDA and serum concentrations of aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT) and total bilirubin. We used quantile g-computation to estimate associations with a PFAS mixture for each of liver enzymes, sex-specific change in PFAS concentrations. RESULTS: Each doubling of PFOA, PFOS, PFHxS, or PFNA concentrations was associated with higher AST, GGT, and ALP concentrations. Each doubling of PFOA concentrations was associated with 16.5% increase (95% confidence interval [CI]: 11.0%, 22.0%) and 22.0% increase (95% CI: 16.0%, 28.0%) in GGT among females and males, respectively. PFOA was also associated with increases in ALT (females: 9.3%; 95% CI: 3.8%, 15.0%; males: 13.0%; 95% CI: 7.0%, 19.0%). Increases in PFOS were associated with increases in ALT (females: 11.0%; 95% CI: 5.0%, 17.0%; males: 9.0%; 95% CI: 3.0%, 15.0%). Increases in PFHxS were associated with increases in ALT (females: 6.0%; 95% CI: 1.0%, 11.0%; males: 8.0%; 95% CI: 3.0%, 13.0%). Increases in PFNA were associated with increases in ALT (females: 8.0%; 95% CI: 3.0%, 13.0%; males: 9.0%; 95% CI: 4.0%, 14.0%). Increases in PFDA were associated with increases in ALT (females: 6.0%; 95% CI: 1.0%, 11.0%; males: 8.0%; 95% CI: 3.0%, 13.0%). Increases in PFUDA were associated with increases in ALT (females: 5.0%; 95% CI: 1.0%, 9.0%; males: 7.0%; 95% CI: 3.0%, 11.0%). Increases in PFOA, PFOS, PFHxS, and PFNA were associated with increases in GGT (females: 5.0%; 95% CI: 1.0%, 9.0%; males: 6.0%; 95% CI: 2.0%, 10.0%). Increases in PFOA, PFOS, PFHxS, and PFNA were associated with increases in ALP (females: 3.0%; 95% CI: 1.0%, 5.0%; males: 4.0%; 95% CI: 2.0%, 6.0%). Increases in PFOA, PFOS, PFHxS, and PFNA were associated with increases in total bilirubin (females: 3.0%; 95% CI: 1.0%, 5.0%; males: 4.0%; 95% CI: 2.0%, 6

No.	分野（参考）	著者	タイトル	発行年	書誌情報	要旨（原文）	情報抽出											ランク（1）	ランク（2）
							物質	研究デザイン	方法	影響指標	結果	その他	PBPKモデル		ヒト毒性等価用量	結果・結論	備考		
1431	リスク評価	Ludwicki, Jan K; Góralczyk, Katarzyna; Strucinski, Paweł; Wojtyniak, Bogdan; Rabczenko, Daniel; Toft, Gunnar; Lindh, Christian H; Jönsson, Bo A G; Lenters, Virissa; Heederik, Dick; Czaja, Katarzyna; Hernik, Agnieszka; Pedersen, Henning S; Zvyezday, Valentyna; Bonde, Jens Peter	Hazard quotient profiles used as a risk assessment tool for PFOS and PFOA serum levels in three distinctive European populations	2015	Environ Int. 2015 Jan;74:112-8. doi: 10.1016/j.envint.2014.10.001. Epub 2014 Oct 21.	Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) blood levels are commonly used as biomarkers of human environmental exposure to these compounds. Many biomonitoring studies indicate 100% detection for PFOS and PFOA thus justifying a concern of possible risk for the most exposed individuals. This study addresses the predictive value of hazard quotients (HQs) calculated on the basis of serum PFOS and PFOA in male and female populations of reproductive age in Greenland, Poland and Ukraine. Overall, 2026 results of PFOS and PFOA serum concentrations (589 males, 1437 females) were obtained from the INUENDO database. HQs were calculated from the actual biomonitoring results and literature-based animal data linking toxicological outcomes and critical PFOS/PFOA serum levels. HQs for serum PFOS were calculated based on Points of Departure (PoD) at 13 μgmL(-1) (cynomolgus monkeys, 183days, changes in THS and T3) and for PFOA at 7.1 μgmL(-1) serum (male rats, 90days, hepatocellular necrosis, increased liver weight). Uncertainty factors were applied to reflect interspecies differences and human variability. Serum HQs were expressed as a ratio relative to the point of departure for each PFOS and PFOA. Only in the three cases of males in Greenland were there serum PFOS levels showing HQ values exceeding 1, so indicating that such serum levels may be of concern. The mean serum concentration of PFOS was significantly higher in male than in female populations. Despite significant differences between HQ profiles for PFOS and PFOA in donors from Greenland, Poland and Ukraine, the concentrations of these perfluoroalkylated compounds do not indicate a cause for concern, except for the three aforementioned cases from Greenland. This study demonstrates that the HQ approach can help to interpret human biomonitoring data and thus serve as a valuable tool in further risk assessment priority settings and may also be used as a basis for taking decisions in risk management.	PFOS PFOA	リスク評価	INUENDO cohortからの選抜者（全体：男性589人、女性1,437人（グリーンランド（イヌイット）：男性196人、女性572人;ポーランド：男性190人、女性259人;ウクライナ：男性203人、女性606人）を対象に、血清PFOS及びPFOAを基に算出したハザード指数（HQ）を推定	エンドポイント及びPoD： PFOS：カニクイザル183日間混餌投与試験、13 μgmL−1（BMD10）、TSHの増加（雄）、T3減少（雄雌）、HDL（雄）、EFSA (2008) PFOA：ラット90日間混餌投与試験、7.1 ± 1.15 μgmL−1（NOAEL）、肝細胞の壊死・肝臓重量増加（雄）、EFSA (2008)		血清PFOS、PFOA濃度: N、Mean、SD、Min.、Max.、Median、QI、QIII、P95 男性： PFOS (ng/mL): グリーンランド: 196、51.9、24.4、12.3、160.6、44.7、35.6、60.6、98.1 ポーランド: 190、18.6、5.7、8.2、40.2、18.5、14.4、22.1、29.1 ウクライナ: 203、8.1、4.0、2.8、29.9、7.6、5.4、9.8、14.1 PFOA: グリーンランド: 196、4.8、1.6、1.5、13.7、4.5、3.8、5.5、7.3 ポーランド: 190、5.3、2.1、1.5、16.0、4.8、3.7、6.3、9.0 ウクライナ: 203、1.8、2.8、0.2、35.0、1.3、1.0、1.8、3.7 女性： PFOS: グリーンランド: 572 22.9 12.1 4.1 87.3 20.2 15.5 26.0 49.5 ポーランド: 259 8.4 2.9 1.6 21.3 8.0 6.5 10.2 13.4 ウクライナ: 606 5.3 2.3 0.7 18.1 5.0 3.7 6.4 9.4 PFOA: グリーンランド: 572 2.0 0.8 0.5 5.1 1.8 1.3 2.5 3.6 ポーランド: 259 2.8 1.3 0.5 9.8 2.7 1.9 3.5 4.9 ウクライナ: 606 1.1 0.7 0.2 9.8 0.9 0.7 1.3 2.1	00：非該当		00：非該当	・本研究では、グリーンランド、ポーランド、ウクライナの生殖年齢の男女集団において、血清PFOS及びPFOAを基に算出したハザード指数（HQ）の予測値を求めた。全体として、INUENDOデータベースから2026人のPFOS及びPFOA血清濃度の結果が得られた（男性589人、女性1437人）。HQは、実際のバイオモニタリング結果と、毒性学的なアウトカムとPFOS/PFOA血清濃度を決定的に関連づける文献ベースの動物データとから算出された。血清中PFOSのHQは、13 μgmL−1（カニクイザル、183日間、THS及びT3の変化）のPoD（出発点）に基づき、同様にPFOAのHQは 7.1 μgmL−1 血清（雄ラット、90日間、肝細胞壊死、肝臓重量増加）のPoDに基づき算出された。種間差とヒトの個人差を反映させるため、不確実性因子を適用した。血清HQは、PFOS及びPFOAそれぞれの出発点に対する比率で表される。グリーンランドの男性の3例においてのみ、血清中のPFOS濃度のHQ値が1を超えたため、この血清濃度は懸念すべきものであることが示された。PFOSの平均血清濃度は女性よりも男性で有意に高かった。グリーンランド、ポーランド、ウクライナのドナーのPFOSとPFOAのHQ値の間には有意な差がみられたが、これらのPFAS化合物の濃度は、グリーンランドからの前述3例を除いて、懸念すべき原因とはならない。 ・本研究はHQアプローチがヒトのバイオモニタリングデータの解釈に役立ち、その結果、さらなるリスク評価の優先順位設定において貴重なツールとなること、また、リスク管理における意思決定の基礎として利用できる可能性があることを示すものである。		D	A
D1338	リスク評価	Loizou, George; McNally, Kevin; Dorne, Jean-Lou C M; Hogg, Alex	Derivation of a Human In Vivo Benchmark Dose for Perfluorooctanoic Acid From ToxCast In Vitro Concentration-Response Data Using a Computational Workflow for Probabilistic Quantitative In Vitro to In Vivo Extrapolation	2021	Front Pharmacol. 2021 May 11;12:630457. doi: 10.3389/fphar.2021.630457. eCollection 2021.	A computational workflow which integrates physiologically based kinetic (PBK) modeling, global sensitivity analysis (GSA), approximate Bayesian computation (ABC), and Markov Chain Monte Carlo (MCMC) simulation was developed to facilitate quantitative in vitro to in vivo extrapolation (QIVIVE). The workflow accounts for parameter and model uncertainty within a computationally efficient framework. The workflow was tested using a human PBK model for perfluorooctanoic acid (PFOA) and high throughput screening (HTS) in vitro concentration-response data, determined in a human liver cell line, from the ToxCast/Tox21 database. In vivo benchmark doses (BMDs) for PFOA intake (ng/kg BW/day) and drinking water exposure concentrations (μg/L) were calculated from the in vivo dose responses and compared to intake values derived by the European Food Safety Authority (EFSA). The intake benchmark dose lower confidence limit (BMDL(5)) of 0.82 was similar to 0.86 ng/kg BW/day for altered serum cholesterol levels derived by EFSA, whereas the intake BMDL(5) of 6.88 was six-fold higher than the value of 1.14 ng/kg BW/day for altered antibody titer also derived by the EFSA. Application of a chemical-specific adjustment factor (CSAF) of 1.4, allowing for inter-individual variability in kinetics, based on biological half-life, gave an intake BMDL(5) of 0.59 for serum cholesterol and 4.91 (ng/kg BW/day), for decreased antibody titer, which were 0.69 and 4.31 the EFSA-derived values, respectively. The corresponding BMDL(5) for drinking water concentrations, for estrogen receptor binding activation associated with breast cancer, pregnane X receptor binding associated with altered serum cholesterol levels, thyroid hormone receptor α binding leading to thyroid disease, and decreased antibody titer (pro-inflammation from cytokines) were 0.883, 0.139, 0.086, and 0.295 ng/ml, respectively, with application of no uncertainty factors. These concentrations are 5.7-, 36-, 58.5-, and 16.9-fold lower than the median measured drinking water level for the general US population which is approximately, 5 ng/ml.	PFOA	定量的 in vitro- in vivo外挿(QIVIVE)のための計算ワークフローの開発	PBKモデルおよびパラメータ値の不確実性を考慮しながら、in vitro濃度に対応する1日の飲料水摂取量 (Intake) および飲料水曝露濃度 (ExposedDW) の分布を推定 Intake=ExposedDW (μg/L) x Dwtotal (L) / BW (kg)	1. エストロゲン受容体結合 (試験名: ATG_ERE_CIS_up)(乳がん) 2. Pregnane X受容体結合 (試験名: ATG_PXRE_CIS_up)(肝脂肪症) 3. 甲状腺ホルモン受容体結合 (試験名: ATG_THRa1_TRANS_down)(血清コレステロール) 4. プラスミノーゲン活性化、ウロキナーゼ受容体タンパク質 (試験名: BSK_3C_uPAR_down)(抗体価減少)	飲料水曝露濃度および摂取量のBMDL5 (95%信頼区間)、CSCF ExposedDW　Intake　CSAF Intake/CSCF　Intake/Default　(ng/L)　(ng/kg BW/day)　(T½Vmax apical in vitro) ATG_ERE_CIS_up　88.3 (163, 304)　6.46 (1.69, 13.8)　1.4 4.61 (0.09–11.1)　0.65 (0.17–1.38) ATG_PXRE_CIS_up　139 (129, 323)　0.82 (0.12, 15.6)　1.4 0.59 (0.09–11.1)　0.08 (0.01–1.11) ATG_THRa1_TRANS　85.5 (62.5, 107)　3.27 (1.65, 4.82)　1.4 2.34 (1.18–3.44)　0.33 (0.17–0.48) BSK_3C_uPAR_down　295 (158, 353)　6.88 (1.98, 14.7)　1.4 4.91 (1.14–10.5)　0.69 (0.20–1.10)	EFSAによるBMDL5との比較 Serum cholesterol (ATG_PXRE_CIS_up): EFSA摂取量 (平均) (ng/kg BW/day): 0.857 vitroBMDL5/EFSABMDL5:　0.69 (CSCF)、0.09 (Defalt) Decreased antibody titer (BSK_3C_uPAR_down): EFSA摂取量 (平均) (ng/kg BW/day): 1.140 vitroBMDL5/EFSABMDL5:　4.31 (CSCF)、0.61 (Defalt)	01：該当	PFOAの動態を記述した一般的なPBKモデルコード (Worley et al., 2017) を一部改変	01：該当	・ToxCast/Tox21 データからPBKモデルにより算出したin vivo ベンチマーク用量 (BMDL5) は、血清コレステロール レベル (0.82 ng/kg/day)についてはEFSAにより設定された0.86 ng/kg/dayと同等であったが、抗体価 についてはEFSAにより設定された1.14 ng/kg/dayに対して6.88 ng/kg/dayであった。 ・生物学的半減期に基づいて動態の個人間変動を考慮して、CSAF 1.4 を適用すると、血清コレステロールの摂取量 BMDL5 は 0.59 (ng/kg BW/day)、抗体価減少の摂取量 BMDL5は4.91 (ng/kg BW/day) であり、EFSA の値は 0.69 および 4.31倍であった。 乳癌に関連するエストロゲン受容体結合の活性化、血清コレステロール値の変化に関連するプレグナン X 受容体結合、甲状腺疾患につながる甲状腺ホルモン受容体 α 結合、および抗体価の低下 (炎症促進性)についてのBMDL5に対応する飲料水濃度は、不確実性係数を適用しない場合、それぞれ 0.883、0.139、0.086、および 0.295 ng/ml であった。これらの濃度は、米国の一般人口で測定された飲料水レベルの中央値である約 5 ng/mLよりも 5.7、36、58.5、および 16.9 倍低かった。	定量的 in vitro- in vivo外挿 (QIVIVE)のための計算ワークフローの開発。 PFOAのHTS in vitro濃度-反応データを用いてワークフローをテストした。ToxCast/Tox21データベースで得られた情報を、PFOAのPBKモデルを用いてin vivo用量反応に変換した。この用量反応からPFOA摂取量についてのin vivo BMD (ng/kg/day) をPROASTweb versionにより算出し、EFSAが先疫系への影響に基づき設定したBMDから導出された摂取量と比較した。	A	A
D1349	リスク評価	Colnot, Thomas; Dekant, Wolfgang	Commentary: cumulative risk assessment of perfluoroalkyl carboxylic acids and perfluoroalkyl sulfonic acids: what is the scientific support for deriving tolerable exposures by assembling 27 PFAS into 1 common assessment group?	2022	Arch Toxicol. 2022 Nov;96(11):3127-3139. doi: 10.1007/s00204-022-03336-9. Epub 2022 Aug 17.	This commentary proposes an approach to risk assessment of mixtures of per- and polyfluorinated alkyl substances (PFAS) as EFSA was tasked to derive a tolerable intake for a group of 27 PFAS. The 27 PFAS to be considered contain different functional groups and have widely variable physicochemical (PC) properties and toxicokinetics and thus should not treated as one group based on regulatory guidance for risk assessment of mixtures. The proposed approach to grouping is to split the 27 PFAS into two groups, perfluoroalkyl carboxylates and perfluoroalkyl sulfonates, and apply a relative potency factor approach (as proposed by RIVM) to obtain two separate group TDIs based on liver toxicity in rodents since liver toxicity is a sensitive response of rodents to PFAS. Short chain PFAS and other PFAS structures should not be included in the groups due to their low potency and rapid elimination. This approach is in better agreement with scientific and regulatory guidance for mixture risk assessment.	PFAS	PFASのグループ評価に関する考察 (積リスク評価に関して考えられる選択肢とその限界、グルーピングについて考察)	PFASの物化性状、毒性データ（げっ歯類反復投与毒性、生殖毒性、TKデータ）、作用メカニズム、ばく露の観点からグループ評価の妥当性を考察	-	PFASのグループ評価についての問題点として以下を指摘した上で、CAG for perfluoroalkyl carboxylic acids (PFACs) とCAG for perfluoroalkyl sulfonic acids (PFSAs) に分けたグループ評価を提案 ・PFASは、物理化学的性質や分子量が大きく異なるため、計算化学的な類似性評価によるグループ分けはできない。 ・PFASの構造のわずかな変化は、毒性プロファイルに大きな変化をもたらす。PFHxAに炭素原子を2個加えてPFOAに、あるいはPFBSに炭素原子を2個加えてPFHxSにすると、効力は桁違いに増加する。そして、7から8個以上の炭素原子を持つPFASでは、炭素原子を追加した範囲では効力が比較的一定に保たれる。このことは、TDIの対象となるグループのPFASの挙動は大きく異なり、「構造の類似性の結果として規則的なパターンに従う」わけではないことを示している（Patlewicz and Fitzpatrick 2016）。 ・ペルフルオロアルキルカルボン酸とペルフルオロアルキルスルホン酸の用量反応曲線が一致しないこと、およびPFHxAとPFHxSの効力に大きな差があることから、PFASの生物論理活性はペルフルオロアルキル鎖のみならず、存在する官能基に影響されているという結論が導き出された。このことは、ペルフルオロアルキルカルボン酸とペルフルオロアルキルスルホン酸を同じCAGにグループ化することを支持しない。 ・短鎖PFASのTKは、長鎖PFASと大きく異なっている。排泄は、炭素原子数7以上の炭素鎖を持つPFASと比較してはるかに速い。混合物のハザードおよびリスク評価のためのガイダンス（US- EPA 2000）ではTK動態が大きく異なる化学物質を一つの評価群にまとめてはならないとされている。従って、短鎖PFASは長鎖PFASと同じCAGに入れるべきではない。	PFACsとPFSAsグループには、高い効力と残留性が懸念される長鎖(鎖に 7 ～ 12 個の炭素原子を含む (Bil et al. 2021)) を含め、短鎖 PFAS は両方の CAG から除去する必要がある。中性 PFAS もこれら 2 つの評価グループに含めるべきでない (Bil et al. 2021; Goodrum et al. 2021)。中性 PFAS が環境中でイオン性 PFAS に分解される場合、それらは環境混合物中のこれらのイオン性 PFAS の濃度に寄与し、このグループに含まれる。PFCA グループでは、PFBA、PFPA、および PFHxA を除外、PFSA グループからは PFBS を除外できる。	00：非該当		00：非該当	・PFASのグループ評価についての問題点として以下を指摘した上で、CAG for perfluoroalkyl carboxylic acids (PFACs) とCAG for perfluoroalkyl sulfonic acids (PFSAs) に分けたグループ評価を提案 ・短鎖 PFAS およびその他の PFAS 構造は、効力が低く、急速に除去されるため、PFCA グループからはPFBA、PFPA、および PFHxA を除外、PFSA グループからはPFBS を除外できるとしている	-	A	A