

厚生科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題：胎児・幼児期曝露による中枢神経系腫瘍発生影響

分担研究者 福島昭治 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学

研究要旨

神経系腫瘍の発生に及ぼす Bisphenol A の経胎盤および授乳曝露による影響をラットを用いて検討した。11 週齢の母動物の妊娠 0 日から出生児の離乳まで Bisphenol A を 0, 0.05, および 200 mg/kg 体重/日の用量で毎日、強制経口投与した。また、N-ethyl-N-nitrosourea, 10 mg/kg 体重を妊娠 18 日目 1 回、静注した。母動物における各群の出生児数に差はなく、出生児体重ならびに体重の推移にも変動は認められていない。現在、実験を継続中である。

A. 研究目的

内分泌かく乱作用が指摘されている化学物質（内分泌かく乱化学物質）のヒト健康影響、特に中枢神経系に及ぼす影響が最近、注目されている。一方、内分泌かく乱化学物質はエストロゲン作用あるいは抗アンドロゲン作用を有し、乳腺や生殖器系腫瘍発生との因果関係が指摘されている。しかし、中枢神経系腫瘍発生との関連は疫学的にも実験的にも全く不明である。さらに、一般に化学物質の胎児期および新生時期曝露による影響は成人曝露のそれに比較して、明らかに異なり、内分泌かく乱化学物質の場合にはその影響の特に顕著であることが推測されている。そこで本研究では内分泌かく乱化学物質の妊娠および授乳曝露による次世代における中枢神経系腫瘍発生への影響を実験動物を用いて検討する。

また、内分泌かく乱化学物質の実験動

物を用いた生体影響へのデータの多くは、高用量域での研究が主体である。そこで、本研究ではヒトが曝露されるレベルでの低用量を考慮して研究を進める。

B. 研究方法

10 週齢の F344 ラット、雌雄 30 匹ずつを用いた。11 週齢の時点で発情期を示している雌と雄を交配させ、妊娠を確認した母動物に妊娠 0 日から出生児(F₁)の離乳までの間、CMC 溶液に溶解した Bisphenol A を 0, 0.05, および 200 mg/kg 体重/日の用量で毎日、強制経口投与した。投与量は 5 ml/kg 体重である。また、発がん物質である N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)を妊娠の 18 日目に 10 mg/kg 体重の割合で 1 回、静注した。分娩 21 日後に F₁ 動物を離乳した。その後 F₁ 雄ラットを無処置で飼育し、離乳後 27 週まで飼育・観察する。交配から

屠殺までの飼育・観察期間は33週である。屠殺後、中枢神経系の腫瘍発生を病理組織学的に検索する。また、離乳後13週の時点で処置群のラットを屠殺し、脳ドーパミン等の測定をする。

なお、飼育動物にあたっては動物飼育倫理規定に従って飼育・観察し、エーテル麻酔下にて屠殺する。

C. 研究結果

<母動物>

1. 臨床症状

すべての動物に特記すべき臨床症状を認めなかった。

2. 妊娠期間

群間による有意な差は認められなかった。

3. 体重の推移

群間による有意な差は認められなかった。

4. 摂餌量と飲水量

群間による有意な差は認められなかった。

<F₁動物>

1. 平均F₁動物数

分娩時の平均F₁動物数は対照群、7.9匹に対して、Bisphenolの0.05 mg/kg投与群、8.8匹、200 mg/kg投与群、8.0匹と群間に有意差を認めなかった。

現在、F₁雄動物の飼育・観察中であるが、体重の推移には群間による変動は認められていない。

D. 考察

Bisphenol投与ラットにおいて、ENU投与による影響として、死産児数の増加が推測されたが、その傾向は全くなく、また、妊娠期間の変動も認められなかった。

F₁動物の成長は順調である、今後、腫

瘍の発生状況を見て、最終屠殺週を決定する予定である。

E. 結論

Bisphenol Aの経胎盤および授乳曝露による神経系腫瘍の発生に及ぼす影響をラットを用いて検討する。現在、実験を継続中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sukata, T., Uwagawa, S., Ozaki, K., Ogawa, M., Nishikawa, T., Iwai, S., Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Imaoka, S., Funae, Y., Okuno, Y. and Fukushima, S.: Detailed low-dose study of 1,1-bis(*p*-chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethane carcinogenesis suggests the possibility of a hormetic effect. *Int. J. Cancer*, 99, 112-118, 2002.

Nishikawa, T., Wanibuchi, H., Ogawa, M., Kinoshita, A., Morimura, K., Hiroi, T., Funae, Y., Kishida, H., Nakae, D. and Fukushima, S.: Promoting effects of monomethylarsonic acid, dimethylarsinic acid and trimethylarsine oxide on induction of rat liver preneoplastic glutathione s-transferase placental form positive foci: a possible reactive species mechanism. *Int. J. cancer*, 100, 136-139, 2002.

Wei, M., Wanibuchi, H., Morimura, K., Iwai, S., Yoshida, K., Endo, G., Nakae, D. and Fukushima, S.: Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in male F344 rats and genetic alterations in induced urinary bladder

tumors. *Carcinogenesis*, 23, 1387-1397, 2002.

Salim, E. I., Wanibuchi, H., Morimura, K., Wei, M., Mitsuhashi, M., Yoshida, K., Endo, G. and Fukushima, S.: Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis*, 24, 335-342, 2003

2. 学会発表

Kinoshita, A., Wanibuchi, H., Kitano, M., Ogawa, M., Morimura, K. and Fukushima, S.: Inhibitory and promoting effects of low and high doses of phenobarbital on rat liver carcinogenesis. 93rd Annual Meeting, American Association for Cancer Research Apr. 6-10, San Francisco, California, U.S.A., 2002 (AACR proceedings, vol.43, March 2002, 5149, p.1040)

Kalim, R., Wanibuchi, H., Kaneko, M., Morimura, K. and Fukushima, S.: Prompting effects of ethanol on low dose MeIQx-induced hepato-carcinogenesis in rats. 93rd Annual Meeting, American Association for Cancer Research Apr. 6-10, San Francisco, California, U.S.A., 2002 (AACR proceedings, vol.43, March 2002, 5151, p.1040)

Hoshi, M., Morimura, K., Wei, M., Okochi, E., Ushijima, T. and Fukushima, S.: Lacl mutation frequency and glutathione-S-transferase placental form (GST-P)-positive foci in the livers of Big Blue Rats treated with MeIQx at low-doses. 93rd Annual Meeting, American Association

for Cancer Research Apr. 6-10, San Francisco, California, U.S.A., 2002 (AACR proceedings, vol.43, March 2002, 5152, p.1040)

Mitsuhashi, M., Wanibuchi, H., Seike, N., Moku, M. and Fukushima, S.: Lack of modifying effects of atrazine in a multiorgan carcinogenesis test in F344 rats. 93rd Annual Meeting, American Association for Cancer Research Apr. 6-10, San Francisco, California, U.S.A., 2002 (AACR proceedings, vol.43, March 2002, 5153, p.1040)

Morimura, K., Wei, M., Hoshi, M., Wanibuchi, H. and Fukushima, S.: Differences in cDNA expression profiles of rat urinary bladder carcinomas induced by genotoxic and non-genotoxic carcinogens. 93rd Annual Meeting, American Association for Cancer Research Apr. 6-10, San Francisco, California, U.S.A., 2002 (AACR proceedings, vol.43, March 2002, 5149, p.1058)

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他 (データベース等)

なし