

Sano T, Hirasawa G, Takeyama J, Darnel AD, Suzuki T, Moriya T, Kato K, Sekine H, Ohara S, Shimosegawa T, Nakamura J, Yoshihama M, Harada N, <u>Sasano H</u>	17beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression and enzyme activity in the human gastrointestinal tract.	Clinical Science (Lond)	101	485-91	2002
<u>Sasano H</u> , Anderson TJ, Silverberg SG, Evans DB, Edwards DP, Santen RJ, Ramage, Simpson, Bhatnagar AS, Miller WR	The validation of new aromatase monoclonal antibodies	J Steroid Biochem Mol Biol			2003 (in press)
Kimura Y, Suzuki T, Kaneko C, Darnel AD, Moriya T, Suzuki S, Handa M, Ebina M, Nukiwa T, <u>Sasano H</u>	Retinoid receptors in the developing human lung.	Clin Sci (Lond)	103	613-21	2002
Suzuki T, Moriya T, Ishida T, Kimura M, Ohuchi N, <u>Sasano H</u>	In situ production of estrogens in human breast carcinoma.	Breast Cancer	9	269-302	2002
Ioka RX, Kang MJ, Kamiyama S, Kim DH, Magoori K, Kamataki A, Ito Y, Takei YA, Sasaki M, Suzuki T, <u>Sasano H</u> , Takahashi S, Sakai J, Fujino T, Yamamoto TT	Expression cloning and characterization of a novel GPI-anchored HDL binding protein, GPI-HBP1.	J Biol Chem	278	7344-9	2002
Suzuki T, Nakamura Y, Moriya T, <u>Sasano H</u>	Effects of steroid hormones on vascular functions.	Microsc Res Tech	1	76-84	2002
Suzuki T, Murry BA, Darnel AD, <u>Sasano H</u>	Progesterone metabolism in human leukemic monoblast U937 cells.	Endocr J	49	539-46	2002
Ito A, Yamaguchi K, Onogawa T, Unno M, Suzuki T, Nishio T, Suzuki T, <u>Sasano H</u> , Abe T, Tamai M	Distribution of organic anion-transporting polypeptide 2 (oatp2) and oatp3 in the rat retina.	Invest Ophthalmol of Visual Sci	43	858-63	2002
Omura M, <u>Sasano H</u> , Fujiwara T, Yamaguchi K, Nishikawa T	Unique cases of unilateral hyperaldosteronemia due to multiple adrenocortical micronodules, which can only be detected by selective adrenal venous sampling.	Metabolism	51	350-5	2002
Maeda S, Suzuki S, Suzuki T, Endo M, Moriya T, Chida M, Kondo T, <u>Sasano H</u>	Analysis of intrapulmonary vessels and epithelial-endothelial interactions in the human developing lung.	Lab Invest	82	293-301	2002
Iwabuchi M, Endoh M, Hiwatashi N, Kinouchi Y, Shimosegawa T, Masuda T, Moriya T, <u>Sasano H</u>	three-dimensional Reconstruction and Fractal Geometric Analysis of Serrated Adenoma.	Jap J Cancer Res	93	259-66	2002
Noguchi K, Kato K, Moriya T, Suzuki T, Saito M, Kikuchi T, Yang J, Imatani A, Sekine H, Ohara S, Toyota T, Shimosegawa	Analysis of cell damage in Helicobacter pylori-associated gastritis.	Pathology International	52	110-8	2002

<u>T, Sasano H</u>					
Tsuda H, <u>Sasano H</u> , Akiyama F, Kurosumi M, Hasegawa T, Osamura RY, Sakamoto G	Evaluation of interobserver agreement in scoring immunohistochemical results of HER-2/neu (c-erbB-2) expression detected by HercepTest, Nichirei polyclonal antibody, CB11 and TAB250 in breast carcinoma.	Pathol Int'l	52	126-34	2002
Yang S, Fang Z, Suzuki T, <u>Sasano H</u> , Zhou J, Gurates B, Tamura M, Ferrer K, Bulun S	Regulation of aromatase P450 expression in endometriotic and endometrial stromal cells by CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBPs): decreased C/EBP beta in endometriosis is associated with overexpression of aromatase.	J Endocrinol Metabol	87	2336-45	2002
Tamura M, Sebastian S, Yang S, Gurates B, Ferrer K, <u>Sasano H</u> , Okamura K, Bulun SE.	Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin synthesis in endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells: A paracrine effect mediated by prostaglandin E2 and nuclear factor-kappaB.	J Biol Chem	277	26208-16	2002
Ogawa Y, Matsumoto K, Maeda T, Tamai R, Suzuki T, <u>Sasano H</u> , Fernley RT	Characterization of Lacrimal gland carbonic anhydrase VI.	J Histochem Cytochem	50	821-8	2002
Yamahara K, Itoh H, Yamamoto A, <u>Sasano H</u> , Masatsugu K, Sawada N, Fukunaga Y, Sakaguchi S, Sone M, Yurugi T, Nakao K	New diagnostic procedure for primary aldosteronism: adrenal venous sampling under adrenocorticotrophic hormone and angiotensin II receptor blocker--application to a case of bilateral multiple adrenal microadenomas.	Hypertension	25	145-52	2002
Kageyama Y, Ishizaka K, Iwashina M, <u>Sasano H</u> , Kihara K	A case of ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia successfully treated by subtotal resection of the adrenal glands: four-year follow-up.	Endocrine J	49	227-9	2002
Ito K, Suzuki T, Akahira J, Moriya T, Kaneko C, Utsunomiya H, Yaegashi N, Okamura K, <u>Sasano H</u>	Expression of androgen receptor and 5alpha-reductases in the human normal endometrium and its disorders.	Int J Gynecol Cancer	10	99	652-7
Honma W, Shimada M, <u>Sasano H</u> , Ozawa S, Miyata M, Nagata K, Ikeda T, Yamazoe Y	Phenol sulfotransferase, ST1A3, as the main enzyme catalyzing sulfation of troglitazone in human liver.	Drug metabolism and disposition	30	944-52	2002
Takahashi K, Totsune K, Murakami O, Sone M, Noshiro T, Hayashi Y, <u>Sasano H</u> , Shibahara S	Expression of prolactin-releasing peptide and its receptor in the human adrenal glands and tumor tissues of adrenocortical tumors, pheochromocytomas and neuroblastomas.	Peptides	23	1135-40	2002
Rainey WE, Carr BR, <u>Sasano H</u> , Suzuki T, Mason JI	Dissecting human adrenal androgen production.	Trends Endocrinol Metabol	13	234-9	2002
Akahira J, Suzuki T, Ito K, Kaneko C, Darnel AD, Moriya T, Okamura K,	Differential expression of progesterone receptor isoforms a and B in the normal ovary, and in benign, borderline, and	Jpn J Cancer Res	93	807-815	2002

Yaegashi N, <u>Sasano H</u>	malignant ovarian tumors.				
<u>Sasano H</u> , Suzuki T, Irle J, Kawai K, Alba M, McNicol AM, Takami H.	Adrenal cortical diseases: international case conference.	Endocrine Pathol	13	141-8	2002
Gurates B, Sebastian S, Yang S, Zhou J, Tamura M, Fang Z, Suzuki T, <u>Sasano H</u> , Bulun SE	WT1 and DAX-1 inhibit aromatase P450 expression in human endometrial and endometriotic stromal cells.	J Clin Endocrinol Metab	87	4369-77	2002
Yamakita N, Murai T, Miyamoto K, Matsunami H, Ikeda T, <u>Sasano H</u> , Mune T, Yasuda K	Variant of pre-clinical Cushing's syndrome: hypertension and hypokalemia associated with normoreninemic normoaldosteronism.	Hypertens Res	25	623-30	2002
Utsuyama M, Kanno J, Seidler H, Inoue T, <u>Hirokawa K</u>	Age/sex dependent and non-monotonous dose-response effect of Diethylstilbestrol (DES) on the immune functions in mice.	Toxicol Lett.	135	145-53	2002
<u>Hirokawa K</u> , Utsuyama M	Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly.	Mech Ageing Dev	123	1055-63	2002
Utsuyama M, <u>Hirokawa K</u>	Differential expression of various cytokine receptors in the brain after stimulation with LPS in young and old mice.	Exp Gerontol	37	411-20	2002
Kitagawa M, Yamaguchi S, Hasegawa M, Tanaka K, Sado T, <u>Hirokawa K</u> , Aizawa S	Friend leukemia virus infection enhances DNA damage-induced apoptosis of hematopoietic cells, causing lethal anemia in C3H hosts.	J Virol	76	7790-98	2002
Han BJ, Fukamachi K, Takasuka N, Ohnishi T, Maeda M, <u>Yamazaki T</u> , Tsuda H	Inhibitory effects of 17β -estradiol and 4- <i>n</i> -octylphenol on 7, 12-dimethylbenz [<i>a</i>]anthracene-induced mammary tumor development in human c-Ha- <i>ras</i> proto-oncogene transgenic rats.	Carcinogenesis	23	1209-15	2002
Kamei Y, Ohizumi H, Fujitani Y, Nemoto T, Miura S, Takahashi N, Kawada T, Miyoshi M, Ezaki O, Evans RM <u>Kakizuka A</u>	Identification of ERRL1/PGC-1b as an ERR 'protein ligand', whose expression induces a high-energy expenditure and antagonizes obesity in mice.	?			2003 (submitted)
Nishitoh H, Matsuzawa A, Tobiume K, Saegusa K, Takeda K, Inoue K, Hori S, <u>Kakizuka A</u> , Ichijo H	ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats.	Genes & Dev	16	1315-55	2002
Hirabayashi M, Inoue K, Tanaka K, Nakadate K, Ohsawa Y, Kamei Y, Popiel AH, Sinohara A, Iwamatsu A, Kimura Y, Uchiyama Y, Hori S, <u>Kakizuka A</u>	VCP/p97 in abnormal protein aggregates, cytoplasmic vacuoles, and cell death, phenotypes relevant to neurodegeneration.	Cell Death Diiver	9	264-73	2002
Kobayashi T, Tanaka K, Inoue K, <u>Kakizuka A</u>	Functional ATPase activity of p97/VCP is required for the quality control of endoplasmic reticulum in neuronally differentiated mammalian PC12 cells.	J Biol Chem	277	47358-65	2002
Okayasu I, Yamada M,	Dysplasia and carcinoma development	J	17	1078-	2002

Mikami T, Yoshida T, Kanno J, Ohkusa T	in a repeated dextran sulfate sodium-induced colitis model.	Gastroenterol Hepatol		83	
Kanno J, Kato H, Iwata T, Inoue T	Phytoestrogen-low diet for endocrine disruptor studies.	J Agri Food Chem	50	3883-5	2002
Sato T, Matsumoto T, Yamada T, Watanabe T, Kawano H, Kato S	Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (ARKO) mice.	Biochem. Biophys. Res. Commun	300	167-71	2003
Suzawa M, Takada I, Yanagisawa J, Ohtake F, Ogawa S, Yamauchi T, Kadowaki T, Takeuchi Y, Shibuya H, Gotoh Y, Matsumoto K, Kato S	Cytokines suppress adipogenesis by cytokines with suppression PPAR γ function through the TAK1/TAB1/NIK mediated cascade.	Nature Cell Biol	5	224-30	2003
Nakamichi Y, Shukunami C, Yamada T, Aihara K, Kawano H, Sato T, Nishizaki Y, Yamamoto Y, Shindo M, Yoshimura K, Kawaguchi H, Hiraki Y, Kato S	Chondromodulin-I (ChM-I) is a bone remodeling factor.	Mol Cell Biol	23	636-44	2003
Furutani T, Watanabe T, Tanimoto K, Hashimoto T, Koutoku H, Kudoh M, Shimizu Y, Kato S, Shikama H	Stabilization of androgen receptor protein is induced by agonist, not by antagonists.	Biochem Biophys Res Commun	297	779-84	2002
Yanagisawa J, Kitagawa H, Yanagida M, Wada O, Ogawa S, Nakagomi M, Oishi H, Yamamoto Y, Nagasawa H, MacMahon SB, Cole MD, Tora L, Takahashi N, Kato S	Nuclear receptor function requires a TFTC-type histone acetyl transferase complexes.	Mol Cell	9	553-62	2002
Takeyama K, Ito S, Yamamoto A, Tanimoto H, Furutani T, Kanuka H, Miura M, Tabata T, Kato S	Androgen-dependent neurodegeneration by polyglutamine-expanded human androgen receptor in drosophila.	Neuron	35	855-64	2002
Kato S	Androgen receptor structure and function from Knock-out Mouse.	Clin Pediatr Endocrinol	11	1-7	2002
Kato S, Yoshizawa T, Kitanaka S, Murayama A, Takeyama K	Molecular Genetics of Vitamin D-Dependent Hereditary Rickets.	Hormone Res	57	73-8	2002
Kitagawa H, Yanagisawa J, Ense H, Ogawa S, Yonizaki	Ligand selective potentiation of rat mineralocorticoid receptor activation	Mol Cell Biol	22	3698-706	2002

Fuse H, Ogawa S, Yogiashi Y, Okuno A, Nagasawa H, Nakajima T, Matsumoto T, <u>Kato S</u>	function-1 (AF-1) by a CBP-containing HAT complex.				
Matsui D, Sakari M, Sato T, Murayama A, Takada I, Kim M, Takeyama K, <u>Kato S</u>	Transcriptional regulation of the mouse steroid 5 α -reductase type II gene by progesterone in brain.	Nucleic Acids Res	30	1387-93	2002
Sakaue H, Konishi M, Ogawa W, Asaki T, Mori T, Yamasaki M, Takata M, Ueno H, <u>Kato S</u> , Kasuga M, Itho N	Requirement of fibroblast growth factor 10 in development of white adipose tissue.	Genes & Develop	16	908-12	2002
Nawata H, Goto K, Morinaga H, Yanase T, Yanagisawa J, <u>Kato S</u> , Nomura M, Okabe T, Takayanagi R	Molecular mechanisms underlying the action of environmental endocrine-disrupting chemicals.	Env Sci	9	57-70	2002
Shimosawa T, Shibagaki Y, Ishibashi K, Kitamura K, Kangawa K, <u>Kato S</u> , Ando K, Fujita T	Adrenomedullin, an endogenous peptide, counteracts cardiovascular damage.	Circulation	105	106-11	2002
Mailleux AA, Spencer-Dene B, Dillion C, Ndiaye D, Savona-Baron C, Itoh N, <u>Kato S</u> , Dichson C, Thiery JP, Bellusci S	Role of FGF 10/FGFR2b signaling during mammary gland development in the mouse embryo.	Develop	129	53-60	2002
Harada H, Toyono T, Toyoshima K, Yamasaki M, Itoh N, <u>Kato S</u> , Sekine K, Ohuchi H	FGF10 maintains stem cell compartment in developing mouse incisors.	Develop	129	1533-41	2002
Suzawa M, Tamura Y, Fukumoto S, Miyazono K, Fujita T, <u>Kato S</u> , Takeuchi Y	Stimulation of smad1 transcriptional activity by ras-extracellular signal-regulated kinase pathway: a possible mechanism for collagen-dependent osteoblastic differentiation.	J Bone Miner Res	17	240-8	2002
Lee H-S, Miyauchi K, Nagata Y, Fukuda R, Sasagawa S, Endoh H, <u>Kato S</u> , Horiuchi H, Takagi M, Ohta A	Employment of the human estrogen receptor b ligand-binding domain and co-activator SRC1 nuclear receptor-binding domain for the construction of a yeast two-hybrid detection system for endocrine disrupters.	J Biochem	131	399-405	2002
Kitamura S, Suzuki T, <u>Fujimoto N</u> , Ohta S	Antiandrogenic activity of the organophosphorus pesticide fenthion and related compounds, and the effect of metabolism.	Env Health Persp	111	503-8	2003
Asano K, Maruyama S, Usui T, <u>Fujimoto N</u>	Regulation of estrogen receptor α and β expression by testosterone in the rat	Endocrine J			2003 (in press)

	prostate gland.					
Kitamura S, Ohmegi M, Sanoh K, Sugihara K, Yoshihara S, Fujimoto N, Ohta S	Estrogenic activity of styrene oligomers after metabolic activation by rat liver microsomes.	Env. Health Persp.	111	329-34	2003	
Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H, Fujimoto N	Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol	Biochem. Biophys. Res. Commun	239	554-9	2002	
Imai T, Yasuhara K, Matsui H, Maruyama S, Fujimoto N, Mitsumori K, Hirose M	Iron lactate induction of pancreatic and endometrial proliferative lesions and a lack of increased tumors in a 104 week carcinogenicity study in F344 rats.	Food Chem. Toxicol.	40	1441-8	2002	
藤本成明	放射線の内分泌影響	放射線生物研究	37	243-50	2002	
Kimura N, Takizawa M, Okita K, Natori O, Igarashi K, Ueno M, Nakashima K, Nobuhisa I, Taga T.	Identification of a novel transcription factor, ELYS, expressed predominantly in mouse foetal haematopoietic tissues.	Genes Cells	7	435-6	2002	

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Inoue T	Toxicogenomics- a new paradigm of toxicology.	Inoue T, Pennie WD	Toxicogenomics	Springer-Verlag, Tokyo	Tokyo	2002	3-11
井上 達	化学物質と健康－低用量問題.	井口泰泉	環境ホルモンの最新動向と測定・試験・機器開発	シーエムシー出版	東京	2003	
関澤 純	第5章 環境ホルモンのヒトへのリスク		「環境ホルモンの基礎と最前線－水環境を中心にして－」	技報堂出版		2003 (印刷中)	
関澤 純	用量－反応関係の算出		環境リスクマネジメントハンドブック	朝倉出版		2003 (印刷中)	
関澤 純	リスクアナリシス		健康・栄養食品アドバイザーテキストブック	第一出版		2003 (印刷中)	
Arizono K, Ura K, Tominaga N, Kai T, Kohara Y, Iguchi T	C. elegans as a tool for environmental toxicology.	Inoue, T. and Pennie, W.D.	Toxicogenomics	Springer-Verlag, Tokyo	Tokyo	2002	129-34

別 添 資 料

厚生労働省科学研究費（内分泌／井上班）

「内分泌かく乱化学物質の生体影響に関する研究－特に低用量効果・複合効果・作用機構について－」

平成14年度調査研究報告

分担研究者 井藤 悦朗

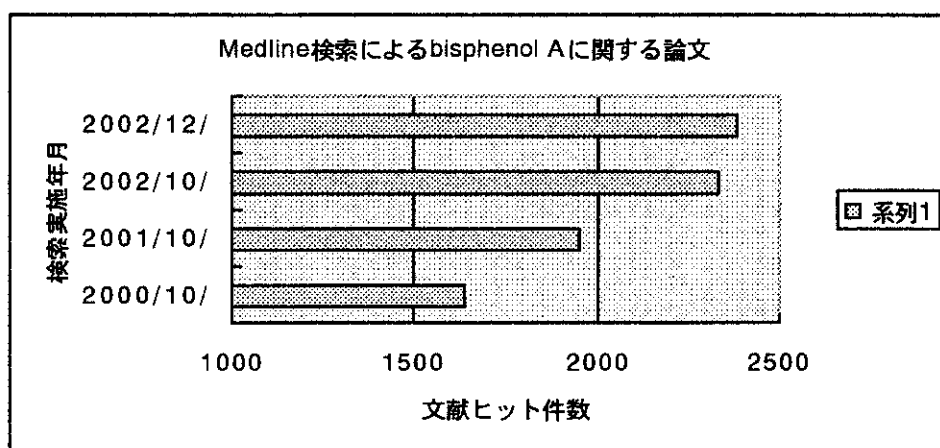
低用量ビスフェノール A (BPA) のヒト体内動態と、神経－甲状腺機能および行動に対する影響の生物学的蓋然性について

目次

1. はじめに
2. BPA 低用量の定義
3. BPA の物理化学的特性
4. ヒトの BPA 代謝動態
5. ヒト体液中 BPA 濃度
6. ヒト生殖器系への影響
7. BPA 検出系
8. 胎児期の甲状腺ホルモンとその受容体の発現および脳の発達
－ヒトとラットの比較－
9. BPA のげっ歯類甲状腺機能への影響
10. げっ歯類の社会的－非社会的行動、生殖行動、学習行動に対する BPA 周産期暴露の影響
11. インビトロ試験による BPA の神経影響
12. 工業用化学物質の発達神経毒性を評価するための試験ガイドライン
13. 発達神経毒性学と生物学的蓋然性
14. 欧州委員会の BPA リスクアセスメント
15. まとめ
16. 参考文献

1. はじめに

アメリカ国立衛生研究所 (NIH) が構築した医学・生物学の文献データベースである Medline/PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) からビスフェノール A (bisphenol A : BPA) を経年的に検索すると、BPA に関する論文検出数は図に示すような件数の推移を示す。特に、顕著な点は 2000 年 10 月 9 日から 3 日間にわたってアメリカのノースカロライナ州トライアングルパークで開催された低用量影響問題検討会 (USEPA/NIEHS の Low dose panel, Melnick et al., 2002) 以後のヒット件数の増加である。



ここに示す数の論文群の内容がすべて低用量影響を研究しているものではないことは明記しなければならない。論文数の増加はあくまでも BPA に対する関心の高さとして理解すべきであろう。ところが、最近 WHO/IPCS が発行した [Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors <http://ehp.niehs.nih.gov/who/>] には USEPA/NIEHS の Low dose panel で検討された Nagel らの論文を引用しているだけで、WHO/IPCS が BPA に対して、難分解性、生物蓄積性の高い毒性物質 (POPs) ほど大きな関心を示しているとは言えない。

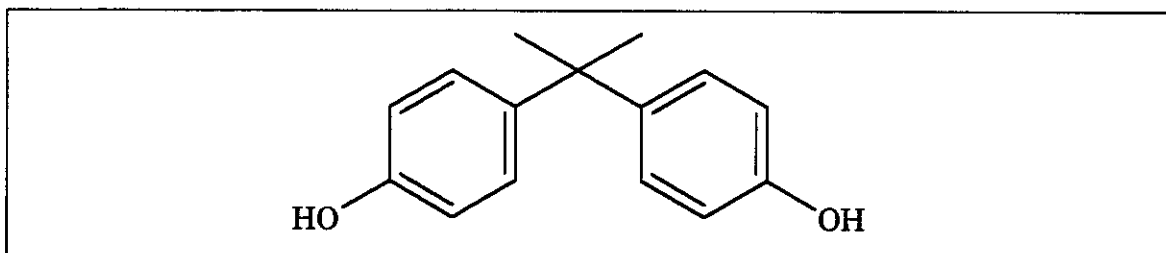
ここでは最新の論文 30 報あまりをもとに、ヒトの代謝動態、実験動物特にげっ歯類の甲状腺機能、神経系および行動に対する研究報告を取り上げた。また、ヒトの男児生殖器系への影響に関するシンポジウム報告についても言及する。

2. BPA 低用量の定義

BPA の低用量とは、USEPA/NIEHS の Low dose panel で定義されたように 5mg/kg/day 以下の用量をいう (Melnick et al., 2002)。

3. BPA の物理化学的特性

BPA の分子式は C₁₅H₁₆O₂、分子量は 228.3 である。化学構造式を以下に示す。



BPA の水溶解性は摂氏 25 度で 120mg/L である。BPA は低用量域での動物実験の容易な性質を有している。

4. ヒトの BPA 代謝動態

Voelkel らは BPA のすべての水素原子を重水素に置換した BPA (5mg; 54-90 μ g/kg) を調製し、成人ボランティア (女性 3 人を含む 9 人、年齢 24-54 歳) に経口投与した。その後、最大 96 時間まで経時的に血液、尿を採取して、グルクロニダーゼによる脱抱合処理のうち、BPA を GC/MS で分析した (Voelkel et al., 2002)。また、グルクロン酸抱合体のまま LC/MS-MS で分析した。投与された BPA の用量 (5mg/person) は欧州委員会の食品に関する科学諮問委員会 (Scientific Committee on Food: SCF ; http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html) で検討された最悪の暴露シナリオで評価された負荷量 (0.6mg/day) の約 10 倍量であると著者らは言及している。彼らの結果では BPA の代謝物はグルクロン酸抱合体のみで、血液中、尿中ともに遊離の BPA は検出されなかったとしている。BPA 5mg 経口投与後のグルクロン酸抱合体の最高血中濃度は 800nM であった。別の研究者の報告で、げっ歯類では雄の SD ラットを用いた研究では、グルクロン酸抱合された BPA は小腸に排泄され、盲腸で脱抱合を受ける腸肝循環があり、グルクロン酸抱合体の排泄はゆっくりである (Sakamoto et al., 2002)。しかしながら、ヒトの場合、腸肝循環はなく、BPA は腸管で吸収されると、肝臓においてグルクロン酸抱合体となり、直ちに尿として体外へ排泄された。このようにヒトとげっ歯類、特にラットの間には BPA の体内動態において非常に顕著な種差があることが示唆される。Voelkel らの報告から、女性を含めた一般成人の場合、経口摂取された BPA はグルクロン酸抱合体として直ちに排泄されるため、体内蓄積は非常に少ないと考えられた。

ヒトにおける BPA の体内動態に関する報告が示されたのは非常に幸いなことである。これは BPA のヒト曝露の懸念が世界的に高まっていることの証である。しかし、医薬農薬・食品添加物ではない一般化学品に対して、ヒトを対象とした代謝研究が実施されるということは非常に稀なことである。Kurebayashi らが示した結果 (Kurebayashi et al., 2002) は 2 つの点で、非常に重要で、示唆的である。1 つは、実験結果をヒトに外挿する場合に、確度の高い解釈が可能な研究はサルを用いた研究であるということ、もうひとつはマーモセツ

トの BPA 体内動態がラットに比べて、ヒトと良く相関するというを示し、この動物の有用性を再認識させている。

5. ヒト体液中 BPA 濃度

BPA はヒトのあらゆる体液から、たとえば、血液、精液、母体血液、臍帯血、羊水などから検出されている。検出濃度は ng/mL のレベルである。ただし、尿中にはグルクロン酸抱合体のみが検出されている。

1) 尿中 BPA 濃度

尿中の BPA はグルクロン酸抱合体が主で、遊離の BPA はそれぞれの測定系において検出限界以下である(Brock et al., 2001, Ouchi and Watanabe2002)。女子大生 48 人の尿中には遊離 BPA は検出限界以下で、グルクロン酸抱合体として 0.2-19.1ng/mL の範囲で検出されている(Ouchi and Watanabe 2002)。Matsumoto らは 1992 年と 1999 年にそれぞれの大学生集団から朝に尿を採取し、尿サンプル中の BPA を HPLC/蛍光法で測定した。彼らの測定系では尿サンプル中に遊離 BPA が検出されている。92 年にサンプリングした尿中の遊離 BPA は 50 サンプル中 12 から、また、99 年のサンプルでは 56 サンプル中 6 サンプルから検出された。ただし、99 年の尿サンプル中 BPA の総量（遊離と非遊離）の平均値は 92 年より減少していた(Matsumoto et al., 2003)。

2) 血液中 BPA 濃度と性差

血液中の BPA が ng/mL のレベルで報告されている。測定方法は酵素免疫測定法 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay : ELISA) である。

血液中の BPA 検出濃度は男性の方が高いという性差があり、高いテストステロン濃度が BPA 代謝の違いを引き起こしているのではないかと考察している。この考えを裏付けるために、Takeuchi らは多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome:PCOS)の年齢、Body Mass Index(BMI=weight/height/height)を合わせて、血液中の BPA 検出濃度を比較した (Takeuchi & Tsutsumi, 2002)。これら PCOS の症例と検討された健康な男女の血中 BPA 濃度とテストステロン濃度の相関を調べたところ、非常によく正相関することを見出している。ところが、PCOS の患者はテストステロン濃度だけでなく、血中黄体形成ホルモン、エストラジオール濃度も異常に高いので、高いテストステロン濃度が BPA 代謝の違いを引き起こしているということをこれらの少数例で一般化するにはいささか無理があるのではないだろうか。筆者はこの論文がより精緻な結論を得るために本格的な疫学調査を必要としているという提案を示しているという理解したい。

3) 母体血液、臍帯血、羊水中の BPA 濃度

北大のグループ(Tamada et al., 2002)は 1989 年から 1998 年までの 10 年間の母体血液、

羊水中の BPA 濃度の推移を報告した。BPA の測定方法は ELISA である。検討されたサンプル数は 250 足らずで、羊水は第二期 trimester 早期に胎児の染色体検査のために採取されている。ここ 10 年間で、母体血漿中 BPA 濃度は減少していた(中央値 5.62→0.9997ng/mL)。羊水中 BPA は母体血漿中濃度より低い。ただし、羊水サンプル 200 例のうち 8 例 (2.80-5.62) が比較的高値を示した。このうち 7 例は母体血より羊水の方が高かった。染色体検査で陽性者(n=48)の血漿中 BPA(中央値 2.97ng/mL)は陰性者(中央値 2.24ng/mL, n=200)より高かった。

東大のグループ(Ikezuki et al., 2002)も同様に ELISA で BPA を測定している。彼らは 15-18 週目の羊水中 BPA 濃度 $8.3 \pm 8.9 \text{ ng/mL}$ (n=32) が出産時の臍帯血 $2.2 \pm 1.8 \text{ ng/mL}$ より、また母体血漿中濃度より異常に高かったという結果を示している。

ドイツのグループ(Schoenfelder et al., 2002)は妊娠 32-41 週目に母親の血液を採取し、また、産後に臍帯血、胎盤組織を採取して遊離の BPA を GC/MS で測定している。この測定方法での検出限界は 0.1ng/mL である。母親の血液および臍帯血での検出濃度の幅は 0.2-9.2 ng/mL で、臍帯血での検出濃度は女兒(n=13)より男児 (n=24) の方が高かった。児の体重で補正しても同じ結果であった。彼らからの私信では、採取した血液サンプルは毎日長いインターバルを置かずに測定している、サンプルチューブによっては BPA が付着して、血液採取後、長時間放置すると検出されないことがあったため、サンプル採取方法、保存には注意しているということであった。

これら 3 つのグループのデータにおける共通点は BPA 濃度レベルで、いずれも ng/mL (ppb) である。相違点は測定方法で、前 2 者は ELISA 法、後者は GC/MS である。そのほか、羊水中の BPA が母体血液よりも高いか低い、羊水中の BPA はサンプル採取時期、保存容器、サンプル採取から測定までのインターバルなどによって異なるのか、胎児の性別による胎児血液中濃度の高低、地域によって BPA 濃度レベルは異なるのか、などが挙げられる。結論を得るまでにはさらに検討が必要であろう。いずれにせよ、胎児を含めて、人体から ppb オーダーで BPA が検出されている。

6. ヒト生殖器系への影響

北大、または東大のグループあるいはドイツのグループからの報告には生まれた男児が尿道下裂であったということには言及していない。ドイツのグループは健康な母子からのサンプルであるということから言うまでもない。ところが、2002 年 11 月 26-28 日に広島で開催された環境省主催の国際シンポジウムにおいて横浜市立大学医学部日本先天性異常モニタリングセンターと神奈川県立子供医療センターの共同研究(Hirahara et al., 2002)は、尿道下裂を有する男児を出産した母親の方が健康な男児を生んだ母親より高かったという中間結果を発表した。この研究では BPA を ELISA で検出していた。検出された BPA 濃度

は母体血(n=1665)で $0.407 \pm 0.007 \text{ ng/mL}$ 、臍帯血(n=396)では $1.366 \pm 0.115 \text{ ng/mL}$ であった。尿道下裂の男児(n=30)の臍帯血中濃度は $1.32 \pm 0.93(0.31-4.12)$ 、母体血 $0.82 \pm 0.42(0.34-2.23)$ であった。

男児の尿道下裂の一義的な原因が BPA 濃度とすると、北大、または東大のグループあるいはドイツのグループからの報告の中には多くの尿道下裂を有した男児がいることになる。尿道下裂と BPA 暴露の関連性を言及するには大規模な疫学調査を経ずにこのような結論を出すというのは時期尚早か、むしろ、ほとんど関係ないという結論の方が妥当なように思われる。

BPA 濃度の比較一覧表

BPA 濃度 (ng/mL)	北大グループ (n=248)	東大グループ (n=32)	ドイツグループ (n=37)	横浜市立医大 グループ
測定方法	ELISA	ELISA	GC/MS	ELISA
母体血	0.63-14.36 正常(n=200) 中央値 2.24 陽性(n=48) 中央値 2.97	早期 $1.5 \pm 1.2(n=37)$ 後期 $1.4 \pm 0.9(n=37)$	0.3-18.9 4.4 ± 3.9	(n=1665) 0.407 ± 0.007 (n=30) 0.82 ± 0.42 (0.34-2.23)
臍帯血 (胎児血) 男児 女児	データなし (ND)	$2.2 \pm 1.8(n=32)$	0.2-9.2 2.9 ± 2.5 $1.0 \pm 0.8 (n=24)$ $0.5 \pm 0.4 (n=13)$	(n=396) 1.366 ± 0.115 (n=30) 1.32 ± 0.93 (0.31-4.12)
羊水	0-5.62 正常 0.26 陽性 0	早期 $8.3 \pm 8.7(n=32)$ 後期 $1.1 \pm 1.0(n=38)$	ND	ND

7. BPA 検出系

生体試料はさまざまな夾雑物を含むため BPA のような低分子化合物を検出する測定系には十分注意する必要がある。これまで報告されている測定系は ELISA および LC/MS (-MS) あるいは GC/MS (-MS) である。ELISA 法がしばしば過大評価する可能性があるというのは交差反応を示す物質の存在が報告されているからである。過大評価の可能性を示唆する報告例を示すと、Inoue らは ELISA と LC-MS による健常者 41 人の精液中の BPA 濃度を比較した。ELISA では $0-12 \text{ ng/mL}$ の範囲で検出され、平均 5.1 ng/mL であったが、LC-MS

ではいずれの検体からも BPA は検出されなかったという。LC-MS での検出系で、BPA 標準物質の平均回収率は 71%であったという。したがって、ELISA の検出データは擬陽性であると結論している (Inoue et al., 2002)。ヒトの場合、BPA 代謝物はモノグルクロン酸抱合体である。ELISA は遊離のものと抱合体と両方を検出する。複数の会社から BPA 測定キットが販売されているが、それぞれの ELISA の特異性、測定キット間の相関性、信頼性も考慮する必要がある。最も信頼性の高い測定系は LC/MS-MS あるいは GC/MS-MS であろうが、多くの検体を処理するのが難しく、高価である。

ここで、指摘しておきたいことは、ELISA 法は遊離の BPA とともにグルクロン酸抱合 BPA も検出し、また、化学構造的に類似の低分子をも検出することが知られており、遊離の BPA をどの程度正確に測定しているかである。LC/MS あるいは GC/MS は ELISA 法に比べて正確な BPA レベルを示すと言われている。しかし、それは測定系を正しく使用することが前提である。ドイツのグループは LC/MS で遊離の BPA を感度良く測定する系を構築したと、述べている。BPA 暴露をうけると、肝機能に異常がない限り、必ず BPA のグルクロン酸抱合体が検出されるはずである。Voelkel らの報告にあるように成人での 54-90 $\mu\text{g/kg}$ の暴露範囲ではほぼすべての BPA がグルクロン酸抱合を受けている。Schoenfelder らの方法は試料の前処理によって、グルクロン酸抱合体を除いているのではないかと考えられたが、彼らからの私信によると、血液サンプルは前処理することなく、GC/MS に注入し、機器分析している、ということであった。血清中の遊離、非遊離の BPA 濃度比がどの程度であったかを GC/MS で示すことは無理であるが、LC/MS ではそれが可能である。人体内で、特に母体と胎児では BPA は遊離の状態で存在するのか、抱合体で存在するのか、非常に重要な問題である。堤らは血液中、羊水の中の BPA はともに抱合体と遊離の両方を検出して、羊水の方が遊離の BPA を多く含んでいる (64%) という。ちなみに、ここで取り上げた報告の ELISA キットはすべて同一のメーカーである (<http://www.otsuka.co.jp/edc>)。

新しい BPA 測定方法

Sun らはラットに BPA を経口投与(200mg/kg)したのち、あるいは静脈内投与(10, 20mg/kg)後の脳内 BPA 濃度を測定するための微量分析法を開発した。脳組織液は半透膜を有するプローブからの微小透析によりサンプリングする。この分析方法は独自に開発した試薬により遊離の BPA を蛍光化誘導体に変換した後に検出する。検出限界はサンプル容量が 60 μL でも 0.3ppb である。この測定系を用いた血液脳関門を介した脳への移行率を推計すると、血中濃度のおよそ 3~4%であるという (Sun et al., 2002)。

Kuroda らは Sun らと同様の検出方法でヒト血液中、腹水からの標準 BPA 添加回収率を測定し、さらに、実際の母体血、臍帯血サンプル中の遊離 BPA を測定したところ、それぞれ 0.46 ± 0.20 、 $0.62 \pm 0.13\text{ppb}$ であったと報告している (Kuroda et al., 2003)。

以上のようにさまざまな BPA 検出方法が開発されている。広範な疫学調査に際しては、サ

ンプリング方法、サンプルの保存方法、そして、どの検出方法を採用するかなど、試験方法を充分コントロールした上で実施することが肝要である。

8. 甲状腺ホルモンとその受容体および脳の発達—ヒトとラットの比較

Howdeshellは甲状腺ホルモンと胎児の脳発達の関連性を中心に概要を示した(Howdeshell, 2002)。実験動物として広く使用されているラットのそれと比較して、化学物質の影響について180以上の論文を参考に考察している。その中から背景知識として重要な点を列記すると、ヒト胎児の甲状腺ホルモンは妊娠5-11週の時点で、体腔液中にT4が $747 \pm 150 \text{ pg/mL}$ 、T3は $18.5 \pm 7.3 \text{ pg/mL}$ 、羊水中にはT3は検出限界以下であるが、T4は $16.0 \pm 3.8 \text{ pg/mL}$ である。これらのT3、T4はすべて母体由来である。妊娠10-13週目の胎児脳組織中にはT4は検出されないが、T3が細胞質分画よりも核分画に多く検出される。18-20週目には甲状腺ホルモンの産生が増加する。これは甲状腺の濾胞細胞におけるヨードの取り込みが増加するためと考えられる。胎児がヨードの自動制御するのは第3 trimesterの後半からである。妊娠8-10週目には甲状腺ホルモン受容体のうち、受容体mRNAはTR α 1とTR β 1が検出される、TR α 1は8-13週の間8倍、TR β 1は13.9週に顕著な増加を示す。11-13週目の脳組織中にはTR α 1, 2が検出され、16週目の大脳皮質にはすべての受容体が検出される。

ラットの場合、妊娠15-18日ごろに甲状腺が形態的に肉眼で確認でき、インビトロ実験での濾胞細胞におけるヨードの取り込み増加が確認できる。T4は生後に急速な増加が起り、5日頃に $1 \mu\text{g/dL}$ 、さらに生後17日で $6 \mu\text{g/dL}$ のピークに達する。T3はT4の1/10のレベルで、同じように推移する。T3、T4ともに生後40日前後に成熟ラットのレベルに達する。

9. BPAのげっ歯類甲状腺機能への影響

Moriyamaらは甲状腺ホルモンに対するBPAの影響を示した。BPAはT3・T4のアンタゴニストとして作用する可能性を示した。この実験系は、細胞を用いたインビトロ実験である。細胞はヒトの胎児腎細胞からクローン化されたTSA201を用いている。3 nMのT3存在下のTR(α 1または β 受容体)を介した細胞の遺伝子転写活性化をBPAは $1 \mu\text{M}$ から抑制したという結果であった。この実験系では α 1よりも β 受容体の方がBPAによる抑制を感度良く示しているように見える。ただし、BPAの濃度はT3の1000倍高いところで抑制するという(Moriyama et al., 2002)。

Kitamuraらはラットの下垂体細胞GH3を用いて、T3の甲状腺ホルモン受容体結合に対するBPAの阻害作用を調べたが、 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ の範囲で影響ないとしている(Kitamura et al., 2002)。

これら2つのインビトロ試験に使用した細胞の由来動物の種差が結果に反映されていることが示唆される。

OkadaらはBPAの固定化カラムを用いて甲状腺ホルモンT3結合能力のほかに、多機能を有

する蛋白をラット脳から単離精製したことを学会で報告した。彼らはこのタンパク質が甲状腺ホルモンのリザーバーの役割をしているのではないかと考察している(Okada et al., 2002)。

10. げっ歯類の社会的-非社会的行動、生殖行動、学習行動に対するBPA周産期暴露の影響

ラット、マウスでの子宮内暴露の結果、発達中の脳に悪影響を与え、成熟後のさまざまな行動に異常を引き起こす可能性があるという。

Aloisiらは周産期（子宮内および授乳期）にBPA暴露されたラットはホルマリン皮下投与による痛み刺激に対して過敏になるという結果を示している(Aloisi et al., 2002)。

この報告は行動影響のみであるが、つぎの2つの報告ではBPAの周産期暴露による行動影響と脳内組織学的変化を示している。

Kuboらは飲料水に BPA(5mg/L : 1.5mg/kg/day)を溶解し、母獣 (F0 : Wistar) に与えた。BPA の子宮内および授乳期暴露を受けたと考えられる仔ラット (F1) の行動影響と脳内神経核、青斑核の形態学的変化を示した。行動試験はオープンフィールドでの探索行動、電気ショックの回避行動で、それぞれのパラメーターにおける性差が BPA 暴露によって消失したという(Kubo et al., 2001)。脳内神経核の性差を示す部位はいくつか知られている。とくに、視床下部の視索前野にある性的2型核は有名である。Kuboらはこの神経核へのBPA影響を認めていない。

Xu Xらも同様にオープンフィールドでの探索行動の結果に雌雄差が消失していることを示していた。それに加えて、普通水と0.25%サッカリン水のどちらを多く飲むかという甘味嗜好が BPA1mg/L の F1 において雌雄に差がなくなっている。モーリスの水迷路では0.1mg/L の投与群の F1 で有意な障害を示したという。F1 脳の形態学的変化はオスの海馬CA3の錐体細胞におけるエストロゲン受容体 α (ER α)の発現が0.01mg/L投与群で認められたという。これらの結果には用量依存性が認められない(Xu et al., 2002)。

以上の2つの報告はF1ラットの行動上の性差と脳内の解剖学的性差、甘味嗜好の性差がそれぞれBPAの子宮内暴露によって消失したことを強調している。つまり、オスラットがメス様の行動パターン、それを裏付けるような脳内の解剖学的変化を示したということである。

ラットの社会的、非社会的行動のパラメーターをどのように定義して、計量化するか非常に悩ましいところである。Dessi-FulgheriらはSDラットのF1雌雄3匹ずつの計6匹を同じケージに入れて、6分間の行動をビデオに録画し、社会的、非社会的行動を分類し、それぞれの発現頻度を調べた。さらに、それぞれの行動パターンを因子1から8に分類して

解析するという方法を開発している(Dessi-Fulgheri et al., 2002)。Farabollini らは生殖行動に到るまでの雌雄 SD ラットの行動を詳細に分類して、影響評価のパラメーターを示している。それぞれ、侵入者（イントルーダー）試験、性的嗜好性試験、性行動活動性試験と称している(Farabollini et al., 2002)。Palanza らは F1 メスの CD-1 マウスの保育行動を観察して行動指標を 30 に分類し、BPA 暴露の影響を示した(Palanza et al., 2002)。Kawai らは ICR マウスを用いて、コーンオイルに溶解した BPA (2, 20ng/g) を母マウスに投与した。F1 オスマウスの外来マウスに対する接触時間を攻撃行動として調べた(Kawai et al., 2003)。BPA 子宮内暴露の影響が 8 週令の時点で攻撃行動の亢進として現れたという。身体的には 12 週令時における精巣重量体重比の有意な低下、テストステロン濃度の低下傾向を示しているが、16 週令ではその差は解消された。

BPA の神経影響における作用機構のひとつとしてソマトスタチン受容体に対する影響が提案されている(Facciolo et al., 2002)。この報告において、BPA の影響が得られるように実験条件を整えたという表記があり、BPA の影響を期待して開始された研究である。

1 1. インビトロ試験によるBPAの神経影響

生後 8 日のラット海馬切片培養系で BPA の低濃度 (1nM) はグルタミン酸 (1 mM) の細胞毒性を増強した。同様に E2 も低濃度 (1pM) からグルタミン酸細胞毒性を増強した。特に、CA1、CA3 領域の神経細胞に対して強く現れた。この影響はタモキシフェンや ICI などの受容体拮抗物質では除去できなかった。E2、BPA は NMDA 受容体のうち NR1 サブユニットの発現を増強した。この実験では遊離 BPA の作用結果を示している。しかも対照実験で E2 を用いており、さらに受容体拮抗物質によってこれらの影響が除去できないというネガティブな結果も示している点で、非常に信憑性のある結果であった(Sato et al., 2002)。しかしながら、ヒト体液から BPA が検出されるというときはほぼグルクロン酸抱合体と考えられる。ヒト胎児の脳内遊離 BPA 濃度は多く見積もっても、検出された母体血中 BPA の 1/10 程度か、あるいは羊水中濃度に比例するであろう。ヒトの神経細胞がより低濃度の BPA でラットの神経細胞と同じように反応するとすると、非常に問題である。このような低濃度の遊離 BPA が神経細胞のグルタミン酸脆弱性を増強し、シナプス形成を増強するというインビトロ試験による報告は上述したインビボ試験での報告による動物の行動上の多動性、易刺激性を容易に連想させる。そして、これらの情報を無条件に受け入れ、想像たくましく再構築すると、学校崩壊を起こしている思春期前後に限定された子供たちの行動異常が連想されるというわけである。

1 2. 工業用化学物質の発達神経毒性を評価するための試験ガイドライン

OECD は神経毒性を調べるプロトコールとして 28 日間毒性試験 (TG407) に神経毒性検査項目を追加するという対応した。その後、亜急性神経毒性試験ガイドライン (TG424) を制定し、最近、発達神経毒性試験ガイドラインを検討している。米国 EPA は

神経毒性ガイドライン試験、発達神経毒性ガイドラインを制定している。BPA のラット繁殖に対する影響は大規模な2つの多世代試験 (Ema et al., 2001; Tyl et al., 2002) によって、影響ないという結果を得ている。この大規模な多世代試験にも神経毒性試験項目を追加しているが、結果的には影響を認めていない。

前項で概説した報告はいずれも OECD や米国 EPA のガイドライン試験とは概念的に異なり、それぞれの研究者独自の考えに基づいた試験方法で行っている。そのために、化学物質管理の規制当局や産業界の研究者はその試験によって得られた結果を有害影響評価の対象とすることに戸惑いと抵抗を感じるだろう。つまり、バリデーションがなされた試験方法によって得られた結果ではないので、今後の試験方法の参考情報とするが、これらの論文は BPA の有害影響評価の対象と見なさいということである。すなわち、低用量 BPA の生物影響を示唆するが、レギュラトリーサイエンスとしては不確実性の高い情報であろうということである。したがって、問題点はいくつかある。各国の一般化学物質管理の規制当局は慢性の神経影響を考慮した一般化学品のための毒性影響を調べるための試験方法を十分に整備していない。しかも各国で異なり、統一されていない。OECD が提唱する試験方法は網羅的に完全ではない、などである。

1 3. 発達神経毒性学と生物学的蓋然性

1) 発達神経毒性学における試験方法とエンドポイント

インビトロ、およびインビボの生物実験で示された結果が果たしてヒトに対する BPA の有害性、毒性として一般化できるだろうか？このような実験事実が生物学的蓋然性のレベルで留まることなく、ヒトにも外挿可能であろうか？NTP のピアレビューでは検討された BPA の生殖影響は生物学的影響で、有害影響、毒性であるとは断定していない。NTP のピアレビューの時点では判断できないということであった。筆者はこれまで見てきた神経および行動影響の報告は Low dose panel では検討されていない実験方法やエンドポイントで、新たな研究分野であると認識している。医薬や農業、食品添加物ではない一般化学物質のレギュラトリーサイエンスにおける体系的な発達神経毒性学の不備が指摘されたと考える。これまでみてきた BPA の神経影響報告は医薬品開発を目的とした行動薬理学的試験を応用して、化学物質の神経影響、メカニズムを明らかにしようというものであろうか。したがって、ここで示されたような実験結果を無批判のまま受け入れて、BPA はヒト発達神経毒性を有すると解釈するのは科学的ではないように思われる。たとえば、Pfaus らは交尾行動に到るまでの雌雄動物に特異的な行動を化学物質の影響評価のエンドポイントとして使用することの意義に関して注意を喚起していた(Pfaus, 2002)。Pfaus らは周産期にアンドロゲン暴露によるメスの男性化が起きていない通常の場合でも、つまり完全に正常な性分化したと考えられる脳細胞を有するラットとニホンザルの2つの哺乳類において、オスに典型的な性行動パターンをメスが示すことがあるという観察結果を示していた。

2) 男性胎児の血漿中テストステロン濃度と羊水中 BPA 濃度

BPA の懸念される生物影響に関する問題点をさらに別の例で挙げると、上述の妊婦および臍帯血、あるいは羊水中の BPA 濃度を報告した 3 つの論文と 1 つのシンポジウム発表内容から懸念される生物影響は BPA 暴露された妊婦および男性胎児の血漿中テストステロン濃度とその後の出生男児の行動に対する影響である。たとえば、第 10 版の Goodman&Gillman's 薬理書（英語版、p 1636）によると、男性胎児の血漿中テストステロン濃度は妊娠期間中、第 2 trimester と出生時の 2 つの時期に 2.5ng/mL 程度のピークを示すことが模式的に示されている。妊娠期間中の 2 回にわたるテストステロン濃度の上昇が、正常な男性外生殖器発達に必要であると同時に、その後の脳内の性分化に重要であるという見解である。疫学的には非常に少ないサンプルによる結果ではあるが、検出された羊水中 BPA 濃度は男性胎児の平均的なテストステロン濃度を越えている。また、妊娠中、一時的に羊水中の BPA 濃度が母体血中濃度より数倍高くなるという報告であるが、これらのことがその後の男性胎児の脳機能性分化や性行動(Pfaus et al., 2001)にどのように影響するか、このことを究明することは非常に重要な研究課題であろう。しかしながら、これらの情報をそのまま鵜呑みにする訳にはいかない。なぜならば、まず、母体血液、胎児の血液である臍帯血、さらに特殊な検査でしか入手できないサンプルである羊水などのサンプル中の BPA 濃度である。BPA の測定方法(Kuroda et al., 2003)、測定結果の精度に関するバリデーションの問題がある。第二に教科書に示されている胎児の血清中テストステロン濃度の変化がどの程度正しいのか、同じ教科書の第 9 版（日本語版）では第 2 trimester にひとつのピークがあるだけである。また、テストステロンイムノアッセイキット間の濃度測定結果には大きなばらつきがあることが経年的な全国調査で示されている（イムノアッセイ研究会、2002）。このようなことから既成概念の再確認を含めて、正確な情報の収集と評価が必要であろう。

3) BPA の発達神経影響の生物学的蓋然性

BPA の神経発達学的影響は DeRosa らが主張するように、PCB やダイオキシンなどの POPs 類と同様に生物学的蓋然性の典型であるが、POPs と比較して BPA の物理化学的特性から重大な神経影響を危惧する上で不確実性が大きい。BPA のリスクを評価するうえで、この不確実性を少なくする努力として野生生物学、毒性学および疫学からなる広い学際的な科学研究に裏打ちされた、科学的にしっかりした手順によって証明される必要がある (De Rosa et al., 2000)。

1 4. 欧州委員会の BPA リスクアセスメント

BPA は現在、欧州委員会の既存化学物質優先的評価対象として、そのリスクアセスメントが進行している。英国の政府機関が 280 ページにわたる中間報告書をまとめているところである。以下、簡単に提案されている結論を示す。

リスクアセスメントは大きく 2 つの分野、すなわち環境リスク、ヒトの健康リスクの観点

から調査されている。ヒトの健康リスクは労働者と消費者の観点から、暴露レベルは環境からの間接暴露と、複合暴露、さらに BPA の物性に基づくリスク評価に分けてそれぞれ結論を提案している。

結論は3段階で、

- ①更なる情報とあるいはまた試験が必要である。
- ②更なる情報とあるいはまた試験、あるいは既に適用されている以上のリスク削減措置は必要ない。
- ③リスクを制限する必要がある、既に適用されているリスク削減措置が考慮されなければならない。

1) 環境リスクについては (a) BPA 製造所、エポキシレジン製造所、感熱紙製造所、PVC 製造所等を取り巻く水環境における生物への影響を考慮して、結論①を提案している。(b) 以上のような地域において排水処理施設を有する場合は、結論②である。また、(c) 再生紙工場、PVC 製造工場での BPA 添加工程ではリスク削減措置の必要性がありという結論③である。平たくいうと、これらの過程にはなるべく BPA を使用しないでください、使用する場合はできるだけ環境への排出量を削減してくださいという提案である。

2) ヒトの健康へのリスクにおいて、(a) 労働者に関しては低用量での影響が考慮されるので、結論①が提案されている。(b) BPA 製造現場、BPA を原料とする製品製造現場において、目と呼吸器過敏症を考慮して、肝臓と生殖器への影響を考慮して結論③が提案されている。すなわち、労働環境での BPA 暴露を極力低減してほしいという提案である。(c) 消費者を対象とするリスクアセスメントは、現状の暴露シナリオでは目、呼吸器、皮膚の過敏症発現リスクは低い、すなわち、結論②である。また、(d) 肝毒性、妊孕性に関しても結論②。ただし、(e) 低用量影響に関する不確実性の存在を考慮して、結論①、という提案である。胎児への低用量影響はすべてこの項目の中に含まれ、胎児の BPA 暴露濃度は Schoenfelder らの報告がそのリスク評価の根拠として採用されることになるようで、現在議論されている。したがって、この論文の存在は非常に大きなインパクトを与えており、妊娠の可能性のある女性の耐容一日摂取量 (TDI) が設定され、それは現在の基準より低い値が示される可能性がある。

3) 環境からの間接暴露については、(a) BPA の低用量影響に関する不確実性の解明を考慮して、結論①、(b) 肝毒性、妊孕性に関しては結論②、を提案している。

4) 複合暴露については、同様に(a) BPA の低用量影響に関する不確実性の解明を考慮して、結論①、(b) 肝毒性、妊孕性に関しては結論②、を提案している。

5) BPA の物理化学的性質からのリスクについては、結論②を提案している。

以上の提案は非常に現実的で、かつ常識的な結論を示しており、さまざまな利害関係者に対して受け入れられやすいであろう。また、科学的に不確実性が存在するならば、現状で