

のリスク削減措置以上の措置は必要ないとしながらも、低用量域での情報と実施可能な試験の積み重ねによって、その不確実性を低減するとともに、更なる情報を基に現状のリスク削減措置の改善を探っていこうとしているように伺われる。

15. まとめ

ビスフェノール A(bisphenol A : BPA)に関する論文をデータベースで経年的に検索した。さらに、日本国内あるいは国外の国際学会における BPA 低用量影響、特に神経影響に関する発表を調査した。これらの情報をもとにして BPA 低用量暴露のヒトに対する影響を考察した。

米国での EPA/NTP/NIEHS による BPA 低用量影響検討会以後、BPA の生物学的影響がさまざまな分野で研究されている。実験動物、とくにげっ歯類の胎仔期暴露の神経発達・行動影響についての研究論文が数多く発表されるようになった。日本の複数の医療施設とドイツの医療機関から母体血、臍帯血、羊水、胎盤組織中の BPA 濃度が発表された。さらに、女性を含む成人ボランティアでの BPA 体内動態の結果が報告された。欧州委員会では BPA リスクアセスメントが進行中である。BPA についてのヒトと環境へのリスクアセスメントを行う場合に、現状での科学的な不確実性の存在は否定できない。PCB やダイオキシンなどに代表されるような POPs に典型的な難分解性、体内蓄積性といった物理化学的特性における不確実性は BPA に存在しない。低用量 BPA の発達神経影響には、生物学的蓋然性が存在する。その典型は実験動物、特にげっ歯類とヒトとの BPA 体内動態における大きな種差に基づく、想定される子宮内暴露量の相違とその結果、誘発される神経影響に対する懸念である。BPA の低用量領域での生物学的影響を示した論文報告の科学的評価が現状で充分になされていないということが、低用量 BPA の発達神経影響における懸念の最大の原因である。BPA の影響評価に用いられたエンドポイントや BPA 検出方法などの用いられた試験方法の妥当性評価を行う必要がある。実験動物での BPA 低用量影響に関する報告があるからといって、リスク削減措置のための基準を一気に厳しく設定することは費用対効果を考慮すると、社会に対するリスクを高めることにならないだろうか？BPA のリスクアセスメントおよびリスク管理は広範囲な疫学調査や科学的にしっかりした試験と収集された情報の適切な評価を経たうえで、的確に実施されるべきである。

以上のような考察を基に以下のことを提案したい。

- 1) BPA の検出方法と検出レベルの妥当性が評価されるべきである。
- 2) BPA 低用量影響の生物学的蓋然性があらゆる角度から検討されるべきである。
- 3) 発達神経毒性影響を調べる試験方法は国際的に統一されるべきであり、試験方法に関する適切なガイドラインが策定されるべきである。
- 4) BPA のリスク管理は実際に適用可能であるべきで、その点、欧州委員会で策定されつつある BPA のリスクアセスメントに基づいたリスク削減策は利害関係者にとって受け入れられるものと期待される。

Human ADME of bisphenol A, and Biological Plausibility on low dose effect on function of neuro-thyroid system and behavior

Abstract

A body of literature on bisphenol A(BPA) was searched from a database with year-to-year and presentations at the scientific international meetings were surveyed. Influence for human of BPA low dose exposure was reviewed based on these findings. BPA has been detected in every body fluid of human including amniotic fluid. However, validity of detection methods of BPA and BPA level in the body fluid should be estimated. Biological plausibility on low dose BPA exposure effect should be evaluated in the round. An appropriate guideline for developmental neurotoxicological examination battery should be prepared, and test methods should be harmonized internationally. Risk management of BPA which we can apply practically should be done. Risk assessment report of BPA evaluated by the European Community is an acceptable example against the stakeholder, and shows an example of reliable risk management.

参考文献

- 1) Melnick R, Lucier G, Wolfe M, Hall R, Stancel G, Prins G, Gallo M, Reuhl K, Ho SM, Brown T, Moore J, Leakey J, Haseman J, Kohn M. Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review. *Environ Health Perspect* 2002 Apr;110(4):427-31
- 2) WHO/IPCS (World Health Organization/International Petroleum Chemical Society). 2002. Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors. Eds. T. Damstra, S. Barlow, A. Bergman, R. Kavlock, G. Van Der Kraak. WHO/IPCS/EDC/02.2 World Health Organization, Geneva, Switzerland. <http://ehp.niehs.nih.gov/who/>
- 3) Voelkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 2002 Oct;15(10):1281-7
- 4) Sakamoto H, Yokota H, Kibe R, Sayama Y, Yuasa A. Excretion of bisphenol A-glucuronide into the small intestine and deconjugation in the cecum of the rat. *Biochim Biophys Acta* 2002 Nov 14;1573(2):171-6
- 5) Kurebayashi H, Harada R, Stewart RK, Numata H, Ohno Y. Disposition of a low dose of bisphenol a in male and female cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 2002 Jul;68(1):32-42
- 6) Brock JW, Yoshimura Y, Barr JR, Maggio VL, Graiser SR, Nakazawa H, Needham LL. Measurement of bisphenol A levels in human urine. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001 Jul-Aug;11(4):323-8
- 7) Ouchi K, Watanabe S. Measurement of bisphenol A in human urine using liquid chromatography with multi-channel coulometric electrochemical detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002 Nov 25;780(2):365-70
- 8) Matsumoto A, Kunugita N, Kitagawa K, Isse T, Oyama T, Foureman GL, Morita M, Kawamoto T. Bisphenol a levels in human urine. *Environ Health Perspect* 2003 Jan;111(1):101-4
- 9) Takeuchi T, Tsutsumi O. Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 Feb 15;291(1):76-8
- 10) Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R, Fujimoto S. Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reprod Toxicol* 2002 Nov-Dec;16(6):735-9
- 11) Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure.

- Hum Reprod 2002 Nov;17(11):2839-41
- 12) Schonfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent Bisphenol A Accumulation in the Human Maternal–Fetal–Placental Unit. *Environ Health Perspect* 2002 Nov;110(11):A703-7
 - 13) Hirahara F, Sumiyoshi Y, Yamada M, Endoh M, Ishikawa H, Sugawara T, Andoh N, Takahashi T, Mori C. Fetal exposure to endocrine disruptors during human pregnancy in Japan. Abstract of International Symposium on Environmental Endocrine Disruptors 2002.
 - 14) Inoue K, Wada M, Higuchi T, Oshio S, Umeda T, Yoshimura Y, Nakazawa H. Application of liquid chromatography-mass spectrometry to the quantification of bisphenol A in human semen. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002 Jun 25;773(2):97-102
 - 15) Sun Y, Nakashima MN, Takahashi M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in rat brain by microdialysis and column switching high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Biomed Chromatogr* 2002 Aug;16(5):319-26
 - 16) Howdeshell K L, A model of the development of the brain as a construct of the thyroid system. *Environ Health Perspect* 110 suppl 3: 337-348, 2002.
 - 17) Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Nov;87(11):5185-90
 - 18) Kitamura S, Jinno N, Ohta S, Kuroki H, Fujimoto N. Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol A and tetrachlorobisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 Apr 26;293(1):554-9
 - 19) Okada K, Imaoka S, Hiroi T, Hayashi H, Hirose K, Funae Y. Purification of bisphenol A in rat brain. The 75th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society 2002 Oct.
 - 20) Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A. Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod Toxicol* 2001 Sep-Oct;15(5):505-23
 - 21) Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci* 2002 Jul;68(1):121-46
 - 22) Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Farabollini F. Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats. *Brain Res* 2002 May

24;937(1-2):1-7

- 23) Kubo K, Arai O, Ogata R, Omura M, Hori T, Aou S. Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat. *Neurosci Lett* 2001 May 18;304(1-2):73-6
- 24) Xu X, Liu Y, Imai H, Sadamatsu M, Kato N, Kawato S, Tsutsumi O. The effect of intrauterine and lactational exposure to bisphenol A(BPA) on locomotor activity and spatial learning of rats. Abstract of 32th Annual meeting of Society of Neuroscience (2002)
- 25) Dessi-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on play behavior of female and male juvenile rats. *Environ Health Perspect* 2002 Jun;110 Suppl 3:403-7
- 26) Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health Perspect* 2002 Jun;110 Suppl 3:409-14
- 27) Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect* 2002 Jun;110 Suppl 3:415-22
- 28) Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: The effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect* in press
- 29) Facciolo RM, Alo R, Madeo M, Canonaco M, Dessi-Fulgheri F. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst(2). *Environ Health Perspect* 2002 Jun;110 Suppl 3:397-402
- 30) Sato K, Matsuki N, Ohno Y, Nakazawa K. Effects of 17beta-estradiol and xenoestrogens on the neuronal survival in an organotypic hippocampal culture. *Neuroendocrinology* 2002 Oct;76(4):223-34
- 31) Kuroda N, Kinoshita Y, Sun Y, Wada M, Kishikawa N, Nakashima K, Makino T, Nakazawa H. Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent. *J Pharm Biomed Anal* 2003 Jan 15;30(6):1743-9
- 32) Pfaus JG, Kippin TE, Centeno S. Conditioning and sexual behavior: a review. *Horm Behav* 2001 Sep;40(2):291-321
- 33) Pfaus JG. Sexual differentiation of sexual behavior. Abstract of International Symposium on Environmental Endocrine Disrupters 2002.
- 34) Goodman & Gilman's The pharmacological basis on Therapeutics 10th ed.
- 35) Goodman & Gilman's The pharmacological basis on Therapeutics 9th ed.

- 36)第 23 回イムノアッセイ検査 (旧称 RI インビトロ検査) 全国コントロールサーベイ成績報告要旨(2001)、社団法人日本アイソトープ協会医学・薬学部会インビトロテスト専門委員会、イムノアッセイ研究会、RADIOISOTOPES 51:409-481,2002
- 37) De Rosa C T, Hicks H E, Cibulas W, Jones D E. Neurodevelopmental effects: Making the case for biological plausibility. NeuroToxicology 21:979-988, 2000.