

厚生科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）

分担研究報告書

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なかった。13 週齢時の脳ドーパミン濃度、40 週齢時の脳重量ならびに肉眼的所見に群間の差は認められなかった。現在、脳、脊髄を病理組織学的に検索中である。

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 30 匹、雄 20 匹を用いた。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、コーンオイルに溶解した 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 37 週（生後 40 週）まで飼育・観察した。交配から屠殺までの飼育・観察期間は 43 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 10 週（生後 13 週）の時点で処置群の

ラットを屠殺し、脳ドーパミン量の測定をした。

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した。

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

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。

2. 体重

体重の推移は群間による変動は認めなかった。

3. 摂餌量

摂餌量は群間による差は認めなかった。

<F₁ 離乳後 10 週>

1. 肉眼的病理学的検索

肉眼的に特記すべき所見は認められなかった。

2. 最終体重および器官重量

最終体重および肝臓、腎臓および脳の絶対、相対重量に有意な差は認められなかった。

3. 脳ドーパミン量

脳ドーパミン量に群間による差は認められなかった。

4. 病理組織学的検査

病理組織学的所見に特記すべき所見は何も認められなかった。

<F₁ 離乳後 37 週>

1. 肉眼的病理検査

脳で spot、discolored area、enlargement、softening が、脊髄で enlargement、nodule が見られたものの群間に有意な差は認められなかった。

2. 最終体重および器官重量

最終体重および肝臓、腎臓と脳の絶対、および相対重量に有意な差は認められなかった。

3. 病理組織学的検索

現在、検索中である。

D. 考察

分娩状況において、分娩時の平均出生児数は対照群と Bisphenol A 投与群との間に有意差を認めず、妊娠期間にも有意差を認めなかった。雄児動物の飼育期間中における体重増加および摂餌量に差を認めなかった。13 週齢での脳ドーパミン量においても差を認めなかった。40 週齢時における脳の絶対および相対重量に有意な差は認められず、また肉眼的所見においても脳で spot、discolored area、enlargement、softening が、脊髄で enlargement、nodule が認められたものの群間に有意な差を認めなかった。従って、現段階では Bisphenol の神経系腫瘍の発生に及ぼす影響は見ら

れていない。

E. 結論

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。妊娠、出産および F1 動物の成長に影響は見られず、最終屠殺時の脳の重量、肉眼的所見において群間に差が見られなかった。したがって、現段階では Bisphenol A の神経系腫瘍の発生に及ぼす影響はないと判断される。今後、中枢神経系（脳、脊髄）を病理組織学的に検索し、最終結論を出す予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Salim E I, Fukushima S. et al.;
Carcinogenicity of dimethylarsinic acid in p53 heterozygous knockout and wild-type C57BL/6J mice. *Carcinogenesis*, 24, 335-342 (2003)

福島昭治：毒性学の現状と将来-発がん物質と内分泌かく乱物質に対するリスク評価の立場から。日本化学会編，発端化学シリーズ II 電気化学／光化学／無機固体／環境ケミカルサイエンス，pp. 290-297,丸善株式会社, 2003.

Suzuki T, Fukushima S. et al.; Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: Enhancement of the methamphetamine-induced abuse state.

Neuroscience, 117, 639-644 (2003)

Mitsubishi M, Fukushima S. et al.; Lack of inhibition of BBN-induced bladder carcinogenesis in C57BL/6 mice by intravesical instillation of KRN 7000. *J Toxicol Pathol*, 16, 19-23(2003)

Seike N, Fukushima S. et al.; Enhancement of lung carcinogenesis by nonylphenol and genistein in a F344 rat multiorgan carcinogenesis model. *Cancer Lett*, 192, 25-36 (2003)

Shen J, Fukushima S. et al.; Liver tumorigenicity of trimethylarsine oxide in male Fischer 344 rats-association with oxidative DNA damage and enhanced cell proliferation. *Carcinogenesis*, 24, 1827-1835 (2003)

2. 学会発表

Moku M, Fukushima S. et al.; The inhibitory effects of arciin on rat multiorgan carcinogenesis. 94th Annual Meeting, American Association for Cancer Research Apr. 5-9, Toronto, Ontario, Canada, 2003 (AACR proceedings, vol.43, April 5-9 2003, 2454, p.557-558)

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

なし