

Hashimoto Y, Moriguchi Y, Oshima H, Kawaguchi M, Miyazaki K, Nakamura M. Measurement of estrogenic activity of chemicals for the development of new dental polymers.	254
Hashimoto Y, Nakamura M. Estrogenic activity of dental materials and bisphenol-A related chemicals in vitro.	256
Heinrich-Hirsch B, Madle S, Oberemm A, Gundert-Remy U. The use of toxicodynamics in risk assessment.	258
Hikage S, Nakayama K, Saito T, Takahashi Y, Kamataki T, Suzuki S, Hongo T, Sato A. Cytotoxicity of bisphenol A glycidyl methacrylate on cytochrome P450-producing cells.	259
Hong EJ, Choi KC, Jeung EB. Maternal-fetal transfer of endocrine disruptors in the induction of Calbindin-D9k mRNA and protein during pregnancy in rat model.	261
Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse.	263
Inoue H, Yuki G, Yokota H, Kato S. Bisphenol A glucuronidation and absorption in rat intestine.	265
Jeong HG, Kimand JY, Choi CY. Down-regulation of murine Cyp1a-1 in mouse hepatoma Hepa-1c1c7 cells by bisphenol A..	267
Kim JY, Jeong HG. Down-regulation of inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor-alpha expression by bisphenol A via nuclear factor-kappaB inactivation in macrophages.	269

- Lee MR, Kim YJ, Hwang DY, Kang TS, Hwang JH, Lim CH, Kang HK, Goo JS, Lim HJ, Ahn KS, Cho JS, Chae KR, Kim YK.
An in vitro bioassay for xenobiotics using the SXR-driven human CYP3A4/lacZ reporter gene.271
- Lewis JB, Lapp CA, Schafer TE, Wataha JC, Randol TM, Schuster GS.
4-Hydroxytamoxifen-induced cytotoxicity and bisphenol A: competition for estrogen receptors in human breast cancer cell lines.272
- Long X, Burke KA, Bigsby RM, Nephew KP.
Effects of the xenoestrogen bisphenol A on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the rat.276
- Matthews JB, Twomey K, Zacharewski TR.
In vitro and in vivo interactions of bisphenol A and its metabolite, bisphenol A glucuronide, with estrogen receptors alpha and beta.279
- 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.281
- Murono EP, Derk RC, de Leon JH.
Differential effects of octylphenol, 17beta-estradiol, endosulfan, or bisphenol A on the steroidogenic competence of cultured adult rat Leydig cells.....282
- Nagahori H, Komai K, Tomigahara Y, Saito K, Isobe N, Kaneko H.
Initial induction and subsequent reduction of alpha(2u)-globulin in urine and serum of mature male rats after repeated intraperitoneal injections of (anti)estrogen.284
- Nakagawa Y, Suzuki T.
Metabolism of 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in isolated rat hepatocytes and xenoestrogenic effects of its metabolites on MCF-7 human breast cancer cells.286

Nakagawa Y, Suzuki T. Metabolism of bisphenol A in isolated rat hepatocytes and oestrogenic activity of a hydroxylated metabolite in MCF-7 human breast cancer cells.	288
Nakagawa Y, Tayama S. Metabolism and cytotoxicity of bisphenol A and other bisphenols in isolated rat hepatocytes.	289
Nakazawa H, Yamaguchi A, Inoue K, Yamazaki T, Kato K, Yoshimura Y, Makino T. In vitro assay of hydrolysis and chlorohydroxy derivatives of bisphenol A diglycidyl ether for estrogenic activity.	291
Nieminen P, Lindstrom-Seppa P, Juntunen M, Asikainen J, Mustonen AM, Karonen SL, Mussalo-Rauhamaa H, Kukkonen JV. In vivo effects of bisphenol A on the polecat (<i>mustela putorius</i>).	292
Papaconstantinou AD, Fisher BR, Umbreit TH, Brown KM. Increases in mouse uterine heat shock protein levels are a sensitive and specific response to uterotrophic agents.	294
Paris F, Balaguer P, Terouanne B, Servant N, Lacoste C, Cravedi JP, Nicolas JC, Sultan C. Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines.	296
Quesada I, Fuentes E, Viso-Leon MC, Soria B, Ripoll C, Nadal A. Low doses of the endocrine disruptor bisphenol-A and the native hormone 17beta-estradiol rapidly activate transcription factor CREB.	299
Rajapakse N, Ong D, Kortenkamp A. Defining the impact of weakly estrogenic chemicals on the action of steroidal estrogens.	301

Routledge EJ, White R, Parker MG, Sumpter JP. Differential effects of xenoestrogens on coactivator recruitment by estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta.	302
Sajiki J Decomposition of bisphenol-A (BPA) by radical oxygen.	305
Schrader TJ, Langlois I, Soper K, Cherry W. Mutagenicity of bisphenol A (4,4'-isopropylidenediphenol) in vitro: effects of nitrosylation.	307
Shimizu M, Ohta K, Matsumoto Y, Fukuoka M, Ohno Y, Ozawa S. Sulfation of bisphenol A abolished its estrogenicity based on proliferation and gene expression in human breast cancer MCF-7 cells.	309
Sogawa N, Onodera K, Sogawa CA, Mukubo Y, Fukuoka H, Oda N, Furuta H. Bisphenol A enhances cadmium toxicity through estrogen receptor.	311
Strunck E, Stemmann N, Hopert A, Wunsche W, Frank K, Vollmer G. Relative binding affinity does not predict biological response to xenoestrogens in rat endometrial adenocarcinoma cells.	313
Suzuki T, Ide K, Ishida M. Response of MCF-7 human breast cancer cells to some binary mixtures of oestrogenic compounds in-vitro.	316
Takahashi O, Oishi S. Testicular toxicity of dietary 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) in F344 rats.	318
Takahashi S, Chi XJ, Yamaguchi Y, Suzuki H, Sugaya S, Kita K, Hiroshima K, Yamamori H, Ichinose M, Suzuki N. Mutagenicity of bisphenol A and its suppression by interferon-alpha in human R5a cells.	319

Thonemann B, Schmalz G, Hiller KA, Schweikl H. Responses of L929 mouse fibroblasts, primary and immortalized bovine dental papilla-derived cell lines to dental resin components.	320
Thuillier R, Wang Y, Culty M. Prenatal exposure to estrogenic compounds alters the expression pattern of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta in neonatal rat testis: identification of gonocytes as targets of estrogen exposure.	321
Wober J, Weisswange I, Vollmer G. Stimulation of alkaline phosphatase activity in Ishikawa cells induced by various phytoestrogens and synthetic estrogens.	324
Wright HM, Clish CB, Mikami T, Hauser S, Yanagi K, Hiramatsu R, Serhan CN, Spiegelman BM. A synthetic antagonist for the peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits adipocyte differentiation.	326
Yoon K, Pallaroni L, Stoner M, Gaido K, Safe S. Differential activation of wild-type and variant forms of estrogen receptor alpha by synthetic and natural estrogenic compounds using a promoter containing three estrogen-responsive elements.	328
Yoshihara S, Makishima M, Suzuki N, Ohta S. Metabolic activation of bisphenol A by rat liver S9 fraction	331
Yoshihara S, Mizutare T, Makishima M, Suzuki N, Fujimoto N, Igarashi K, Ohta S. Potent estrogenic metabolites of bisphenol A and bisphenol B formed by rat liver S9 fraction: their structures and estrogenic potency.	332

はじめに ビスフェノールAの低用量影響評価データ集について 徳島大学総合科学部教授 関澤 純

背景と目的

厚生労働省は平成10年4月より「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」において内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討を進め、中間報告とその補追を公表してきた。これまでの検討を元に平成16年度は最終報告をまとめる予定と聞いており、とりわけ健康影響評価上重要なテーマであるいわゆる低用量影響問題に一定の結論を得ることになる。

われわれは厚生労働省の支援により「内分泌かく乱化学物質の生体影響に関する研究一特に低用量効果・複合効果・作用機構について」研究班(井上達班長)で検討を進めてきたが、今回本研究班はビスフェノールAをひとつの材料として低用量影響問題について現時点での結論を導こうと試みた。本データ集は、内分泌かく乱化学物質候補として多くの研究が精力的になされてきたビスフェノールAがデータに基づいた評価が行える好個の材料であるとして文献的な評価を行ったので、その成果の一部をデータ集として提供するものである。

本データ集は、ビスフェノールAの低用量影響としてどのような生物学的な現象が見られており、そのエビデンスとしての研究報告の信頼性と、データの生物学的な意義を検証するためのバックグラウンドとなりうるものとする。内分泌かく乱化学物質の低用量影響についてはNTPが2000年10月に低用量影響評価ワークショップ¹⁾を開催、翌年欧州でより小規模なワークショップが持たれたが、この問題について最終的な決着は見られていなかったことから、本データ集ではNTPワークショップで検討された以降に公表された論文について検討を行った。

方法

2004年6月時点で過去5年間の、ビスフェノールAによる低用量影響に関係すると考えられる文献をMEDLINEで検索し原報を入手した。このうち野生生物への影響や化学的分析法に関する文献など70数報を除き計約180報を得た。これらについてビスフェノールAの低用量影響のエビデンスとしての確からしさと、影響の内容、およびデータの信頼性について評価するデータ集を一定のフォーマットにより作成した。文献検索実施後に出版された論文でリスク評価に重要と思われる7件の論文も検討対象に追加した。ヒトへの影響評価の観点からはレビュー文献を含めて検討した。

13人の研究協力者(表1 研究協力者リスト参照)が分担し、試験対象生物、影響の標的臓器、影響の種類、曝露方法、曝露時期、曝露濃度と用量段階、観察された影響の種類と濃度、観察時期、論文中における低用量影響への関心、欧州連合専門家レビュー²⁾への引用など、試験の信頼性に関するいくつかの指標の有無についてチェックするとともに、論文の概要と重要な図表の添付、評価者のコメント(表2 サンプルフォーマット参照)をとりまとめた。

データ集の体裁はできるかぎり統一を図ったが、チェック項目の判断、論文の概要、評価者のコメントについては、それぞれ分担協力者の判断にゆだねた。ただしまとめる過程で、合意を図り、疑問点などについて討議する機会を4回にわたって持った。

データ集は影響の標的臓器により大別しリストしたが、この分類は研究協力者がチェックした項目を参照にしている。影響に多種類の標的臓器がある場合には論文を特徴づける影響により分類し、また *in vitro* 試験については用いられた細胞の種類や指標によって分類した。

なお低用量作用については、米国環境保護庁 (US EPA) は「ヒトの通常の暴露の範囲または、で採用している生殖・発生毒性評価のための標準試験法において一般に使用されている用量よりも低い用量で起こる生物学的変化」と定義しており、基本的にこの定義にしたがった。

集計結果

文献を影響の標的臓器により大別すると、生殖系 85 件、免疫系 9 件、神経行動影響 14 件、その他 68 件であった。試験系について生体レベルの試験か、それ以外か (レビューを含む) の区別で見ると生体レベルの試験報告は 70 件、それ以外の報告は 106 件であった。生体レベルの試験のうち用量段階からいって低用量域をカバーしていると考えられるものは 51 件であった。曝露時期の別で見ると胚・胎児期 35 件、周産期 23 件、出生後 41 件、成熟動物 54 件、その他細胞 45 件 (重複論文あり) であった。

検討結果

本調査研究の成果は、平成 16 年度厚生労働科学研究の分担研究報告³⁾にまとめた。結論部分を以下に引用する。

平成 16 年度厚生労働科学研究報告書より関澤分担部分の結論の引用：

「内分泌かく乱化学物質候補のひとつとしてあげられているビスフェノール A (BPA) につき低用量影響問題に関してデータに基づいた評価が行える好個の材料として、文献的な評価を行った。あわせて関連研究の推進と外部による検証の支援の一助として、評価情報をデータ集にまとめた。ここ数年神経系への影響、それも胎生期、授乳期暴露についての報告が急増している。他方、生殖器系への影響としては低用量作用を否定する論文が増えている。最近の報告には、1) BPA には弱いエストロゲン様作用、抗アンドロゲン様作用、抗甲状腺ホルモン様作用、従来の弱いエストロゲン様作用では説明できない作用があり、2) 肝臓等における中間代謝産物は BPA そのものよりも強いエストロゲン様活性を有する可能性があり、3) サルはラットにくらべ経口由来の BPA の吸収能力が高いという知見もあるが、ヒトの通常の曝露濃度ではリスクは低いと考えられる。4) OECD で試験法が標準化され文献的にもっとも数多く低用量作用が議論される子宮肥大試験では、エストロゲン様以外の作用を検出することは難しく、神経系の影響など他のアッセイ系による影響評価も今後検討の課題となりうるだろう。」

添付表

- 1 研究協力者リスト
- 2 サンプルフォーマット

参照報告書

- 1) NTP ワークショップレポート: Endocrine Disruptors Low Dose Peer Review
October 10-12, 2000, Research Triangle Park, North Carolina, organized
by the National Institute of Environmental Health Sciences, NIH and the
National Toxicology Program
- 2) EUによるビスフェノールAのリスク評価: European Union RISK ASSESSMENT
REPORT – BISPENOL-A FINAL REPORT, 2003, Luxembourg: Office for Official
Publications of the European Communities, 2003
- 3) 関澤 純(2005)平成 16 年度厚生労働科学研究(化学物質リスク研究事業)「内分泌かく乱化学物質の生体影響メカニズム(低用量効果・複合効果を含む)に関する総合研究」分担研究報告書「ビスフェノールAの低用量影響評価の検討と評価情報データ集作成」

表 1 ビスフェノールAの低用量影響についての文献調査分担協力者リスト(50音順)
ただし、肩書き・敬称を省略し、所属を略称で記した。

井藤 悦朗	宇部興産(株)	環境安全部
稲葉 克彦	三井化学分析センター(株)	安全科学研究部化学品安全性試験センター
内田 康一	三菱化学(株)	技術・生産センター 環境安全・品質保証部
大関 一男	ダウ・ケミカル日本(株)	エポキシ製品・中間体事業本部
大西 純一	(社)日本化学物質安全・情報センター	
川島 浩	新日鐵化学(株)	環境・安全・品質保証部
迫田 篤信	出光石油化学(株)	安全環境品質保証室
佐二木順子	千葉県衛生研究所	食品化学研究室
関澤 純	徳島大学総合科学部	
中西 義則	ジャパンエポキシレジン(株)	技術環境室
根岸 隆之	青山学院大学理工学部	化学・生命科学分子生物学研究室
花田 秀一	(社)日本化学工業協会	
吉塚 直伸	花王(株)	安全性評価研究センター

表2 サンプルフォーマット

文献番号：15064164

担当者 _____

著者名：Tinwell, H., Ashby, J.,

論文題名：Sensitivity of the immature rat uterotrophic assay to mixtures of estrogens.

出典：Environ Health Perspect. 112(5):575-82.(2004)

チェック項目：

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、()その他 _____
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、()その他 _____
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、()個体、()その他 _____
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、その他 _____
5. 曝露時期 ()胚・胎児、()周産期、()出生後、()成熟動物、()細胞
6. 曝露濃度 用量段階(記入 _____)
7. 観察された影響の種類と濃度：一番低い影響濃度のみ記入。複数あればそれらを記入。統計的な信頼性などの問題はコメント欄に記す。(_____)
(_____) (_____)
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、()思春期、()成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 ()あり、()なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。
 EUリスク評価 ()あり、()なし：添付のEUリスク評価文献リスト中の掲載の有無
 GLPに準拠 ()はい、()いいえ 論文中に「GLPに準拠」の記述の有無
 ガイドラインへの準拠 ()はい：ガイドラインの名称 _____、()いいえ

論文の概要：(200～400字)

添付資料 (文献の内容を理解する上で重要な図表) 論文中からそのまま使えるようにコピーして添付
 添付した図表の番号を記す (サンプル参照)。

評価者のコメント：(200字程度以下で記述) 報告の信頼性について前記項目でチェックした以外に、
 評価者のコメントについての注意をよく読み、気付いた点を記す。

データシートの配列について

影響の標的臓器別に大別した後、さらに対象の生物が人また動物であり試験が生体レベルで検査または実験された場合と、それ以外に分けて配列した。それぞれの中では筆頭著者名のアルファベット順に並べた。

分類の結果

生殖系への影響（生体レベルの影響）	37件
生殖系への影響（その他）	48件
免疫系への影響（生体レベルの影響）	6件
免疫系への影響（その他）	3件
神経行動影響（生体レベルの影響）	6件
神経行動影響（その他）	8件
その他：代謝・分布を含む（生体レベルの影響）	21件
その他：レビューを含む（その他）	47件

本データ集は、平成16年度厚生労働科学研究（化学物質リスク研究事業）「内分泌かく乱化学物質の生体影響メカニズム（低用量効果・複合効果を含む）に関する総合研究」（課題番号H16—化学—002、井上 達 班長）の分担研究「ビスフェノールAの低用量影響評価の検討と評価情報データ集作成」の研究成果の一部である。

生殖系への影響

生体レベルでの影響データ

NO.138 文献番号：11712991

担当者 関澤 純

著者名：Ashby J

論文題名：Increasing the Sensitivity of the Rodent Uterotrophic Assay to Estrogens, with Particular Reference to Bisphenol A

出典：Environmental Health Perspectives, VOLUME109/NUMBER11/ 1091-1094/ November2001

チェック項目：

1. 対象生物 (x)ラット、(x)マウス、()人、()その他_____
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、(x)生殖系、()その他_____
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、(x)個体、()その他_____
4. 曝露方法 (x)経口、()埋め込み、(x)その他 皮下
5. 曝露時期 (x)胚・胎児、()周産期、()出生後、(x)成熟動物、()細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (他の論文を引用)
7. 観察された影響の種類と濃度
(他の論文を引用)
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、(x)思春期、(x)成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 (x)あり、()なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。
EU リスク評価 ()あり、()なし
GLP に準拠 ()はい、()いいえ
ガイドラインへの準拠 ()はい：ガイドラインの名称_____、()いいえ

論文の概要

エストロゲン作用の検出に子宮肥大試験が用いられているが、より簡便かつ信頼性の高い代替試験方がないか調査した。3つのマウス子宮肥大試験、子宮におけるBrdUラベリングインデックス、早期腔開口、ラクトフェリン誘導などの試験がなされたが、特に感度が良い訳でないか、試験が評価に十分耐えるものでなかった。上皮細胞高、増殖細胞核抗原によるluminalおよび腺ラベルデータは子宮重量とほぼ同様の感度であった。細胞あるいは分子マーカー、エストロゲンにより制御を受ける遺伝子の発現により有害影響が検出できないであろうか検討を要する。

添付資料

評価者のコメント

レビュー論文である。

NO. 165 文献番号 : 11323181

担当者 関澤 純

著者名 : Ashby J

論文題名 : Testing for endocrine disruption post-EDSTAC: extrapolation of low dose rodent effects to humans

出典 : Toxicology Letters 120 (2001)233-242

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット、(x)マウス、()人、()その他_____
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、(x)生殖系、()その他_____
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、(x)個体、()その他_____
4. 曝露方法 (x)経口、(x)埋め込み、その他_____
5. 曝露時期 (x)胚・胎児、(x)周産期、(x)出生後、()成熟動物、()細胞
6. 曝露濃度 用量段階 レビュー論文なので、多くのデータを引用
7. 観察された影響の種類と濃度
レビュー論文なので、多くのデータを引用
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、(x)思春期、(x)成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 (x)あり、()なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。
EU リスク評価 ()あり、()なし
GLP に準拠 ()はい、()いいえ
ガイドラインへの準拠 ()はい : ガイドラインの名称 _____、()いいえ

論文の概要

US EDSTAC での試験法検討においてデータに不確実性をもたらしたいくつかの要因を整理した。げっ歯類の試験におけるこれら要因について詳細な合意をベースを築いた上で人リスクについて論じることが可能となる。

添付資料

図表はない。

評価者のコメント

NO. 41b 文献番号：

担当者 関澤 純

著者名：Chahoud I

論文題名：Adverse health effects of bisphenol A : Chahoud's response

出典：Environ Health Perspect. 111(7): A383(2003)

チェック項目：

1. 対象生物 (x)ラット、(x)マウス、()人、()その他_____
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、(x)生殖系、(x)その他 乳腺
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、(x)個体、()その他_____
4. 曝露方法 (x)経口、()埋め込み、その他_____
5. 曝露時期 (x)胚・胎児、(x)周産期、()出生後、(x)成熟動物、()細胞
6. 曝露濃度 用量段階(種々のデータを引用)
7. 観察された影響の種類と濃度 (50 mg/kg 体重減少および体重増加減少)
(マウス乳腺 DNA 合成ほか、マウス精巣の相対重量低下、ラット卵巣重量低下など)
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、(x)思春期、(x)成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 (x)あり、()なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。
EU リスク評価 ()あり、()なし
GLP に準拠 ()はい、()いいえ
ガイドラインへの準拠 ()はい：ガイドラインの名称_____、()いいえ

論文の概要

Environ Health Perspect 上で Heintze J(2003)が同誌に寄せた手紙に回答し、Markey et al (2001)Biol. Reprod. 65: 1215-1223 Kawai et al(2003) Environ Health Perspect.111, 175-178, Tyl et al. (2002) Toxicol.Sci. 68, 121-146における胎児曝露、3世代試験のデータを引用して反論し、メカニズム研究と人における観察が必要と述べた。

添付資料

通信文であり、図表はない。

評価者のコメント

通信文である。

No. 68 文献番号：12505450

担当者 佐二木 順子

著者名：Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP.

論文題名：Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats.

出典：Toxicology. 2003 Mar 14;185(1-2):119-27.

チェック項目：

1. 対象生物 ラット Wister、 マウス、 人、 その他 _____
2. 影響の標的臓器 神経系、 免疫系、 生殖系、 その他 _____
3. 影響の種類 細胞、 組織、 個体、 その他 _____
4. 曝露方法 経口、 埋め込み、その他 _____
5. 曝露時期 胚・胎児、 周産期、 出生後、 成熟動物、 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 0.2, 2, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ in olive oil for 45 days)
7. 観察された影響の種類と濃度：(精巣、精巣上体の重量の減少、前立腺の肥大、精子運動性の低下、酵素 (Superoxide dismutase, catalase, glutathione reductase, glutathione peroxidase) 活性値の低下、H₂O₂ の増加、過酸化脂質量の増加、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) (精子数の低下 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)
8. 観察時期 出生前、 出生後、 思春期、 成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 あり、 なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。
EU リスク評価 あり、 なし
GLP に準拠 はい、 いいえ
ガイドラインへの準拠 はい：ガイドラインの名称 _____、 いいえ

論文の概要

BPA 投与ラットに体重の変化は見られなかったが、精巣、精巣上体の重量は減少、前立腺は肥大した。精子の数ならびに運動性は BPA の濃度依存的に低下した。Superoxide dismutase, glutathione reductase, glutathione peroxidase 活性は低下したが、H₂O₂、過酸化脂質レベルは亢進した。

添付資料 Table1, Fig. 8, 9

評価者のコメント：

データが信じられないほど揃っていて、CV 値が低い(体重で 0.8-2.5%)。0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (0.2 ppb) という環境メディア中に検出される濃度以下での実験を普通の施設で行っているのは問題ではないか。データの信憑性はともかく、精子中の H₂O₂ や過酸化脂質の濃度が BPA 低濃度投与でこのように高まるものであれば、当然精子の機能は低下する。高用量(20 ppb)の結果を採用したとしても、BPA が精子に移行して障害をもたらすものであれば BPA の安全性は非常に低いことになる。

Table 1

Effect of bisphenol A on the body weight, weights of testis, epididymis, seminal vesicles and ventral prostate

	Control	Bisphenol A ($\mu\text{g}/\text{Kg}$ body weight)		
		0.2	2	20
Body weight (g)	164.75 \pm 2.73	165.00 \pm 3.34	163.01 \pm 2.27	163.25 \pm 4.20
Testis (mg)	1008.3 \pm 8.21	981.70 \pm 4.10*	978.40 \pm 5.24*	972.61 \pm 6.70*
Testis (mg/100g b. wt.)	740.16 \pm 7.51	701.83 \pm 3.24*	693.41 \pm 8.39*	689.61 \pm 6.67*
Epididymis (mg)	344.61 \pm 6.62	313.53 \pm 6.44*	311.60 \pm 4.04*	307.14 \pm 4.98*
Epididymis (mg/100g b.wt.)	285.33 \pm 5.52	249.00 \pm 7.32*	238.08 \pm 6.41*	212.17 \pm 4.24*
Seminal vesicles-intact (mg)	841.32 \pm 7.95	839.22 \pm 5.24	839.19 \pm 8.01	838.07 \pm 5.94
Seminal vesicles-intact (mg/100 g b.wt.)	569.00 \pm 10.5	565.32 \pm 6.88	571.16 \pm 13.4	568.50 \pm 9.51
Seminal vesicles-empty (mg)	421.66 \pm 6.74	425.00 \pm 8.84	421.66 \pm 13.4	428.00 \pm 9.57
Seminal vesicles-empty (mg/100 g b. wt.)	328.29 \pm 5.84	331.27 \pm 7.62	330.58 \pm 11.6	326.40 \pm 8.14
Ventral prostate (mg)	160.29 \pm 3.14	171.62 \pm 3.14*	182.40 \pm 4.58*	169.51 \pm 2.58*
Ventral prostate (mg/100 g b. wt.)	119.00 \pm 4.86	134.16 \pm 5.51*	159.53 \pm 6.63*	154.05 \pm 3.24*

The values are expressed as mean \pm S.D. The number of animals per group is six Asterik (*) symbol denotes *P* values set significant at 0.05 against the control groups.

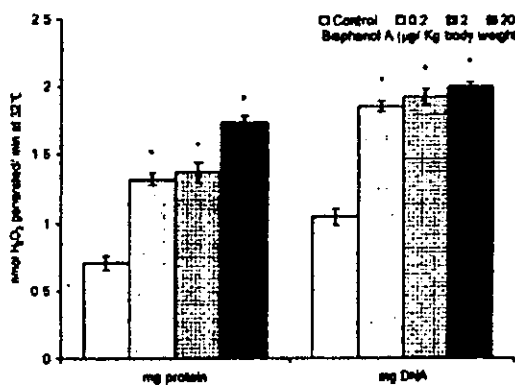


Fig. 8. Effect of bisphenol A on the levels of hydrogen peroxide generation in epididymal sperm of rats. Values are expressed as mean \pm S.D. for six animals per dose. Asterik (*) symbol denotes *P* values set significant at 0.05 against the control groups. The units are expressed as nmol H_2O_2 generated per min per mg protein or mg DNA at 32 °C.

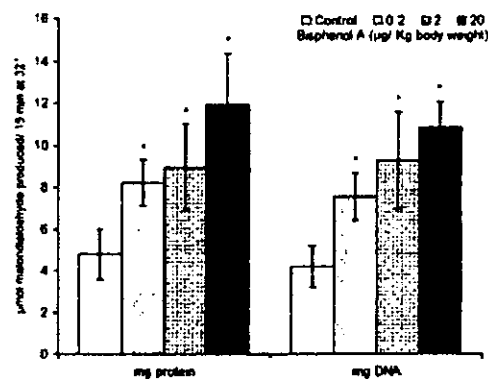


Fig. 9. Effect of bisphenol A on the levels of lipid peroxidation in epididymal sperm of rats. Values are expressed as mean \pm S.D. for six animals per dose. Asterik (*) symbol denotes *P* values set significant at 0.05 against the control groups. The units are expressed as μmol malondialdehyde produced per 15 min per mg protein or mg DNA at 32 °C.

No. 132 文献番号：11780958

担当者 根岸 隆之

著者名：Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A.

論文題名：Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A.

出典：Reprod Toxicol. 2001 Sep-Oct;15(5):505-23.

チェック項目：

1. 対象生物 ラット (Crj: CD(SD) IGS)、 マウス、 人、 その他_____
2. 影響の標的臓器 神経系、 免疫系、 生殖系、 その他_____
3. 影響の種類 細胞、 組織、 個体、 その他_____
4. 曝露方法 経口、 埋め込み、その他_____
5. 曝露時期 胚・胎児、 周産期、 出生後、 成熟動物、 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 0.2, 2, 20, 200µg/kg/day)
7. 観察された影響の種類と濃度：(20µg/kg/day F2 オス出生時体重減少) (20µg/kg/day F1 メス妊娠期間短縮) (20µg/kg/day F2 オス精巣下降日遅延) (20µg/kg/day F1 オス Mes Mid-air righting test 成功日短縮) (0.2µg/kg/day F2 オス Negative geotaxis reflex 成功日遅延) (0.2µg/kg/day F1 オス PND57 生殖器肛門距離の減少) (200µg/kg/day F1 メス PND4 生殖器肛門距離の減少) (20µg/kg/day F1 メス PND7 生殖器肛門距離の上昇) (20µg/kg/day F2 メス PND64, 71, 85, 92, 剖検日の生殖器肛門距離の減少) (200µg/kg/day F2 メス PND57 生殖器肛門距離の減少) (200µg/kg/day F0 オス (F1 離乳時) 心臓重量減少) (20µg/kg/day F1 オス 離乳時 (PND22) 体重減少、肺絶対重量減少、腎絶対重量減少) (0.2µg/kg/day F1 オス (F2 離乳時) 肺絶対重量減少) (20µg/kg/day F1 オス (F2 離乳時) 精巣絶対重量減少) (200µg/kg/day F1 オス (F2 離乳時) 腎臓絶対重量減少) (0.2µg/kg/day F1 メス (F2 離乳時) 卵巣絶対重量減少) (2µg/kg/day F2 オス 離乳時 (PND22) 肺相対重量増加) (2µg/kg/day F2 オス 離乳時 (PND22) 精囊絶対および相対重量減少) (2µg/kg/day F2 オス 離乳時 (PND22) 甲状腺相対重量減少) (20µg/kg/day F2 オス 離乳時 (PND22) 肺絶対重量減少) (200µg/kg/day F2 オス 離乳時 (PND22) 心臓相対重量減少) (20µg/kg/day F1 オス (F2 離乳時) 異常精子率、無尾精子率減少)
8. 観察時期 出生前、 出生後、 思春期、 成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 あり、 なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。
EU リスク評価 あり、 なし
GLP に準拠 はい、 いいえ
ガイドラインへの準拠 はい：ガイドラインの名称 MAFF of Japan, OECD, ICH、 いいえ

論文の概要

SD ラットにおける低濃度 BPA 慢性曝露の影響を 2 世代にわたり評価した。GLP に準拠した実験で各世代において体重、臓器重量、運動機能発達 (reflex test)、性成熟等を非常に綿密に検討し記載している。各々の結果は項目 7 のとおり。生殖器肛門距離についてはいくぶん影響があるようにみられたが、これを含め有意差があった項目も単一の曝露濃度のみで見られ用量依存性を示さなかったり、成長とともに縦断的に見てもある一時点のみであったため、結論としては 0.2 - 200 µg/kg の濃度での 2 世代曝露は成熟・生殖に影響を与えないと考えている。

添付資料：特になし

評価者のコメント：GLP 準拠で非常に詳細に検討している。いくつかの項目のいくつかの時点である濃度のみにて対照群との有意差が観測されるケースが多かったのは項目7にあるとおり。筆者らはこれらの変化はあったとしても本当にごくわずかだとし、0.2 - 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ BPA は発達に影響なしと結論づけている。

No.208 文献番号 : 10806412

担当者 佐二木 順子

著者名 : Gupta C. (米)

論文題名 : Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals.

出典 : Proc Soc Exp Biol Med. 2000 Jun;224(2):61-8.

チェック項目 :

1. 対象生物 ()ラット、(x) マウス CD-1、() 人、() その他 _____
2. 影響の標的臓器 () 神経系、() 免疫系、(x) 生殖系、() その他 _____
3. 影響の種類 (18-day-old Wister) 細胞、(x) 組織、(x) 個体、() その他 _____
4. 曝露方法 (x) 経口、() 埋め込み、その他 _____
5. 曝露時期 (x) 胚・胎児、(x) 周産期、() 出生後、() 成熟動物、() 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 50 μ g/kg/day in corn oil containing 10% ethanol)
7. 観察された影響の種類と濃度 :
(anogenital distance(生殖器と肛門の距離)の伸び 50 μ g/kg/day) (前立腺重量増加、精巣上体重量減少 50 μ g/kg/day) (前立腺の androgen 結合能の増加(in vivo, in vitro ともに)50 μ g/kg/day) (前立腺重量の増加 (organ culture) 50 μ g/kg/day)
8. 観察時期 () 出生前、(x) 出生後、(x) 思春期、(x) 成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 (x)あり、()なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。
EU リスク評価 (x)あり、()なし
GLP に準拠 ()はい、(x)いいえ
ガイドラインへの準拠 ()はい : ガイドラインの名称 _____、(x)いいえ

論文の概要

マウスの妊娠 16-18 日(前立腺の発育に重要な日)に BPA が投与され、出生後 3, 21, 60 日にオスの生殖機能が調べられた。Anogenital distance (AD)、前立腺重量は増加、精巣上体重量は減少した。精巣重量やサイズには変化が見られなかった。前立腺の androgen receptor (AR) 結合能は観察期間中亢進していた。妊娠 17 日に取り出した胎仔の urogenital sinus(泌尿生殖洞)を 6 日間 testosterone(10ng/ml) に暴露させ、前立腺の発育が組織学的に調べられた。BPA は前立腺の発育や AR 結合能を高めた。

添付資料 Table 1,2,3,4 Fig.2

評価者のコメント:生殖器形成期を狙った胎仔への曝露実験である。この実験では、BPA 以外に DES (100、200 μ g/kg/day) と aroclor(1016) (50 μ g/kg/day) が試験されており、3 物質とも類似の影響が認められている。In vitro の実験を並行して行い、in vivo のデータを裏付けている。生化学、病理組織学両面から BPA の影響を検討している。aroclor(1016)と同程度の影響が見られるという結果は、今後追試で確認する必要有。

Effect of estrogenic chemicals on AR binding

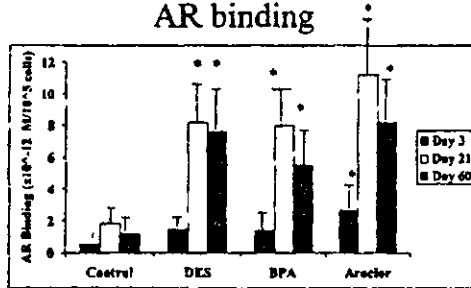


Figure 2. Effect of prenatal exposure to estrogenic chemicals on AR binding of the prostate gland at different ages. The data represent mean \pm SD, $n = 5$; * $P < 0.05$ compared with the control by ANOVA, 10^{-12} and 10^{-5} are the same as 10^{-12} and 10^3 , respectively.

Table III. Effect of Estrogenic Chemicals on Fetal Prostate Growth *In Vitro*

Estrogens	Dosage (pg/ml)	Prostate size (mm ²)	
		In the absence of T	In the presence of T
Vehicle	—	.05 \pm .01 (5)	.08 \pm .02 (9) ^b
DES	0.1	.08 \pm .03 (4) ^a	.15 \pm .03 (5) ^c
	0.5	.12 \pm .04 (6) ^a	.32 \pm .07 (4) ^c
BPA	5.0	.04 \pm .02 (4)	.07 \pm .01 (5)
	50.0	.12 \pm .06 (5) ^a	.20 \pm .12 (5) ^c
Aroclor	5.0	.03 \pm .01 (4)	.06 \pm .01 (4)
	50.0	.14 \pm .04 (6) ^a	.22 \pm .12 (5) ^c

Note: Data represent mean \pm SD; ^a $P < 0.05$ compared with estrogen-untreated control; ^b $P < 0.05$ compared with testosterone-untreated control by ANOVA test; ^c $P < 0.05$ compared with testosterone-control by ANOVA test. The number in the parenthesis indicates the number of specimens examined.

... and their metabolites in the environment poses risks