

TABLE 6
Summary of Selected F1, F2, and F3 Offspring Reproductive Developmental Parameters

Parameter	Generative	BPA dietary concentration (ppm)						
		0	0.01	0.1	0.5	1	10	100
Maternal and Fetal								
No. live pups/litter (FND 9)	F1	14.9 ± 0.6	14.7 ± 0.7	14.1 ± 0.1	13.5 ± 0.6	13.7 ± 0.5	13.9 ± 0.6	11.3 ± 0.4**
	F2	14.6 ± 0.6	14.9 ± 0.6	14.6 ± 0.7	14.7 ± 0.7	14.9 ± 0.6	14.9 ± 0.5	10.1 ± 0.3***
	F3	14.9 ± 0.4	14.1 ± 0.4	13.2 ± 0.5*	13.6 ± 0.6	13.9 ± 0.4	13.7 ± 0.4	10.8 ± 0.6***
4 Day survival index (no. surviving 4 days/total live on FND 9)	F1	91.2 ± 1.8	91.1 ± 0.6	90.4 ± 0.4	90.9 ± 0.7	90.8 ± 0.2	90.2 ± 0.8	90.0 ± 0.7
	F2	90.9 ± 0.7	91.3 ± 0.4	90.6 ± 1.4	90.9 ± 0.4	90.8 ± 0.5	90.6 ± 0.3	90.9 ± 1.7
	F3	90.1 ± 1.4	90.8 ± 1.8	94.3 ± 3.4	90.3 ± 0.6	90.4 ± 0.8	91.6 ± 0.3	99.1 ± 0.3
Lactational index (no. surviving 21 days/total live on FND 9)	F1	99.6 ± 0.4	99.6 ± 0.4	100.0 ± 0.3	99.6 ± 0.4	100.0 ± 0.8	99.6 ± 0.4	97.8 ± 1.3
	F2	99.3 ± 0.5	99.3 ± 0.3	99.7 ± 0.1	99.6 ± 0.4	99.8 ± 1.5	99.8 ± 0.3	99.1 ± 0.7
	F3	99.3 ± 0.3	99.6 ± 0.8	99.9 ± 0.1	100.0 ± 0.8	99.6 ± 0.3	99.6 ± 0.4	99.8 ± 0.3
Female								
ACD (mm)	F2	0.96 ± 0.09	0.96 ± 0.08*	0.92 ± 0.07***	0.90 ± 0.09*	0.97 ± 0.09	0.99 ± 0.07**	0.96 ± 0.04
	F3	0.93 ± 0.02	0.96 ± 0.06	0.97 ± 0.02	0.95 ± 0.02	0.95 ± 0.01	0.97 ± 0.01	0.94 ± 0.01
	F1	0.99 ± 0.12	0.99 ± 0.12	0.99 ± 0.12	0.99 ± 0.12	0.99 ± 0.12	0.99 ± 0.12	0.99 ± 0.12
Body weight/litter FND 6 (g)	F1	0.97 ± 0.11	0.97 ± 0.09	0.94 ± 0.15	0.97 ± 0.09	0.99 ± 0.12	0.99 ± 0.08	0.99 ± 0.10
	F2	0.97 ± 0.11	0.97 ± 0.09	0.94 ± 0.15	0.97 ± 0.09	0.99 ± 0.12	0.99 ± 0.08	0.99 ± 0.10
	F3	0.97 ± 0.11	0.97 ± 0.09	0.94 ± 0.15	0.97 ± 0.09	0.99 ± 0.12	0.99 ± 0.08	0.99 ± 0.10
Absolute age at VF (days)	F1	30.5 ± 0.3	30.7 ± 0.4	30.3 ± 0.1	30.6 ± 0.3	30.1 ± 0.3	31.0 ± 0.3	30.9 ± 0.4***
	F2	31.0 ± 0.3	31.2 ± 0.4	31.3 ± 0.4	31.3 ± 0.2	31.0 ± 0.4*	31.0 ± 0.4	30.9 ± 0.4***
	F3	31.3 ± 0.3	31.3 ± 0.3	31.1 ± 0.3	31.1 ± 0.3	31.1 ± 0.3	31.1 ± 0.3	31.1 ± 0.3***
Age at VF (days) adjusted for body weight at acquisition	F1	30.3 ± 0.3	30.3 ± 0.3	30.4 ± 0.3	30.1 ± 0.3	30.3 ± 0.3	30.9 ± 0.3	30.9 ± 0.3***
	F2	31.3 ± 0.4	31.2 ± 0.4	31.7 ± 0.4	31.8 ± 0.4	31.6 ± 0.4	31.3 ± 0.4	31.3 ± 0.4***
	F3	31.1 ± 0.3	30.9 ± 0.3	31.3 ± 0.3	30.9 ± 0.3	31.4 ± 0.3	31.1 ± 0.3	31.1 ± 0.3***
Age at VF adjusted for body weight on ND 7 (days)	F1	30.6 ± 0.3	30.8 ± 0.3	30.2 ± 0.3	30.6 ± 0.3	30.2 ± 0.3	31.0 ± 0.3	31.0 ± 0.4***
	F2	31.1 ± 0.6	31.3 ± 0.6	31.3 ± 0.6	31.6 ± 0.6	31.6 ± 0.6	31.6 ± 0.6	31.1 ± 0.6
	F3	31.3 ± 0.6	30.9 ± 0.6	31.1 ± 0.6	31.1 ± 0.6	31.1 ± 0.6	31.1 ± 0.6	31.1 ± 0.6***
Body weight at acquisition (g)	F1	102.32 ± 2.06	102.51 ± 2.06	102.30 ± 1.41	102.66 ± 2.06	102.71 ± 1.89	102.37 ± 1.79	102.32 ± 2.56**
	F2	102.04 ± 1.97	102.47 ± 2.20	102.33 ± 2.20	102.63 ± 2.06	102.46 ± 2.06	102.14 ± 2.06	102.50 ± 2.09
	F3	102.39 ± 2.06	102.38 ± 2.06	102.62 ± 2.20	102.64 ± 2.06	102.15 ± 1.98	102.41 ± 1.98	102.04 ± 2.06
Male								
ACD (mm)	F2	1.96 ± 0.01	2.00 ± 0.02	1.96 ± 0.02	1.97 ± 0.01	1.99 ± 0.01	1.96 ± 0.02	1.99 ± 0.01
	F3	1.97 ± 0.02	1.97 ± 0.02	1.97 ± 0.01	1.99 ± 0.01	2.01 ± 0.02	2.00 ± 0.02	1.99 ± 0.01
	F1	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11
Body weight/litter FND 6 (g)	F1	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11
	F2	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11
	F3	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11	0.99 ± 0.11
No. nipples/male pup (FND 11-13)	F1	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09
	F2	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09
	F3	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09
No. areolae/pup (FND 11-13)	F1	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09
	F2	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09
	F3	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09
Absolute age at PPV (days)	F1	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09
	F2	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09
	F3	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09	0.99 ± 0.09
Age at PPV adjusted for body weight at acquisition (days)	F1	41.9 ± 0.3	41.2 ± 0.4	42.1 ± 0.3	41.3 ± 0.3	41.8 ± 0.3	41.6 ± 0.4***	41.8 ± 0.3***
	F2	42.1 ± 0.3	41.7 ± 0.3	41.7 ± 0.3	41.8 ± 0.3	41.5 ± 0.3	41.5 ± 0.3	41.5 ± 0.3***
	F3	42.1 ± 0.3	41.3 ± 0.3	41.1 ± 0.3	41.0 ± 0.3	41.0 ± 0.3	41.1 ± 0.2	41.1 ± 0.2***
Age at PPV adjusted for body weight on ND 14 (days)	F1	41.9 ± 0.3	41.1 ± 0.3	41.7 ± 0.3	41.8 ± 0.3	41.7 ± 0.3	41.6 ± 0.3***	41.6 ± 0.3***
	F2	41.9 ± 0.3	41.6 ± 0.3	41.3 ± 0.3	41.3 ± 0.3	41.1 ± 0.3	41.1 ± 0.3	41.1 ± 0.3***
	F3	41.9 ± 0.3	41.6 ± 0.3	41.1 ± 0.3	41.1 ± 0.3	41.1 ± 0.3	41.1 ± 0.3	41.1 ± 0.3***
Body weight at acquisition (g)	F1	213.70 ± 2.26	213.30 ± 2.45	213.04 ± 2.22	213.37 ± 2.26	213.69 ± 2.26	213.49 ± 2.26	213.02 ± 2.26**
	F2	213.74 ± 2.26	213.70 ± 2.26	213.24 ± 2.26	213.21 ± 2.26	213.20 ± 2.26	213.56 ± 2.26	213.13 ± 2.26**
	F3	213.33 ± 2.26	213.40 ± 2.26	213.32 ± 2.26	213.37 ± 2.26	213.31 ± 2.26	213.40 ± 2.26	213.76 ± 2.26**

Note: Additional parameters evaluated included: number of live pups per litter on postnatal day (PND) 4, 7 and 14; survival indices for PND 4-7, 7-14 and 14-21; and percent male pups with 1 or more nipples/areolae (data not shown).

*p < 0.05; as compared to control values using appropriate statistical methods; data presented as mean ± SEM.

**p < 0.01; as compared to control values using appropriate statistical methods; data presented as mean ± SEM.

***p < 0.001; as compared to control values using appropriate statistical methods; data presented as mean ± SEM.

NO. 20 文献番号：

担当者 関澤 純

著者名:Tyl, R.W.

論文題名：Bisphenol A: Findings of a multigenerational rat study.

出典: Environ Health Perspect. 111(12): A632.(2003)

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット、()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、その他_____
5. 曝露時期 ()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 (0, 0.001, 0.02, 0.3, 5, 50, 500 mg/kg/day _____)
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)
(50 mg/kg 肝・腎・副腎、脾臓、脳下垂体、脳の臓器重量減少および相対臓器重量増加)
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 (x)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

Chahoud I(2003)が Environ Health Perspect 上で Heintze J(2003)の同誌に寄せた手紙への回答の中で Tyl, R.W らの多世代試験の結論に批判的な見解を述べたので、上記のように最も低い用量で一般毒性が観察され、NOAEL は 5 mg/kg/day であり、投与に関連した低用量での影響は観察されず、この結果は NTP の低用量パネルも確認していると答えている。

添付資料

通信文であり、図表はない。

評価者のコメント

この手紙は主に 2002 年の CD ラットの試験報告データ (Toxicol. Sci. 68(1) 121-146) について書いているが同時に未発表の CD マウスでの試験結果でも同様に 1700 mg/kg/day で肝・腎における一般毒性が出生児数の減少が起きるより低い濃度で観察されていることにも触れている。

NO. 160 文献番号：

担当者 関澤 純

著者名：Williams K, McKinnell C, Saunders PTK, Walker M, Fisher JS, Turner KJ, Atanassova N,
SharpeRM

論文題名：Neonatal exposure to potent and environmental oestrogens and abnormalities of the male reproductive system in the rat: evidence for importance of the androgen-oestrogen balance and assessment of the relevance to man

出典：Human Reproduction Update 7, 3 (2001) 236-247

チェック項目：

1. 対象生物 (x)ラット、()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、(x)組織、(x)個体、()その他_____
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、(x)その他 s.c.
5. 曝露時期 ()胚・胎児、()周産期、(x)出生後、()成熟動物、()細胞
6. 曝露濃度 用量段階 0.5 mg BPA/neonate
7. 観察された影響の種類と濃度
出生 18 日目の Plasma testosterone 濃度の上昇
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

新生児雄ラット発生段階で AR を発現している細胞はすべて ER を発現。セルトリ細胞で ER β は AR よりはるかに早く発現。胎児の生殖細胞を含むほとんどの芽細胞で ER β を発現、AR は発現せず。高濃度 (10 μ g) の diethyl stilbestrol または ethinyl estradiol 処理で思春期前に精巣 (0.1 μ g でも) と生殖管の構造 細胞異常を誘起、生殖管の異常は AR の抗体反応欠失および精巣あたりの Leydig cell 数減少と関連、前述の現象は高濃度の BPA (0.5 mg), octylphenol (2 mg) 処理で見られず、しかし androgen 生成抑制 (GnRH antagonist 処理) や flutamide 処理 (androgen 作用抑制) だけでも見られた。高濃度 DES による影響は testosterone 処理で改善、したがって estrogen 処理による精巣と生殖管の異常は高濃度 estrogen と androgen の低濃度の組み合わせで誘起し、どちらか一方では誘起しないと示唆された。

添付資料

Table III, IV, Fig. 2

評価者のコメント

Table III. Summary of the pattern and intensity of sex steroid receptor expression in reproductive tract tissues of the male from fetal life through to adulthood. The details shown are based on our own findings for the rat (see text for references) but are broadly applicable to most species, including the human and non-human primate (Fisher *et al.*, 1997; Saunders *et al.*, 2001)

Reproductive tract tissue	Androgen receptor	Oestrogen receptor α	Oestrogen receptor β
<i>Fetal</i>			
Sertoli cells	-	-	++
Germ cells	-	-	+++
Leydig cells	-	+	++
Peritubular myoid cells	+++	-	+
Mesonephros/efferent ducts	++	++	++
Epididymis (W duct)	++	-	++
Vas deferens (W duct)	++	-	++
Seminal vesicles	++	?	?
Prostate	+	?	?
<i>Neonatal</i>			
Sertoli cells	+/-	-	++
Germ cells	-	-	++
Leydig cells	-	++	++
Peritubular myoid cells	+++	-	+
Efferent ducts	++	+++ ^a	++
Epididymis	++	-	++
Vas deferens	++	-	++
Seminal vesicles	++	+ ^a	++
Prostate	++	+ ^a	++
<i>Peripubertal</i>			
Sertoli cells	++	-	++
Germ cells	-	-	++
Leydig cells	+	++	++
Peritubular myoid cells	+++	-	+
Efferent ducts	++	+++ ^a	++
Epididymis	+++	+ ^a	+++
Vas deferens	+++	+ ^a	+++
Seminal vesicles	+++	+ ^a	++
Prostate	+++	+ ^a	+++
<i>Adulthood</i>			
Sertoli cells	+++	-	++
Germ cells	-	-	+++
Leydig cells	++	+/-	++
Peritubular myoid cells	+++	-	+
Efferent ducts	++	+++ ^a	++
Epididymis	+++	-	+++
Vas deferens	+++	-	+++
Seminal vesicles	+++	+	+++
Prostate	+++	+ ^a	+++

*Note that the cellular site of expression of ER α may vary depending on region and age and/or may be confined to selected epithelial or stromal cells. This is in contrast to the expression of AR and ER β in the same tissues in which expression occurs widely in the majority of both epithelial and stromal cells. Intensity of immunorexpression is based on subjective, comparative evaluation, and ranges from weakly positive (+) to intensely positive (+++). Where not all cells of the same type are positive, a +/- score is shown. Cells/tissues which were immunonegative are indicated by -. ? indicates that this tissue has not yet been evaluated in detail.

Table IV. Summary of the reproductive tract tissues in which gross morphological abnormalities can be induced by oestrogen administration in neonatal life in the male rat (see also Table I). Results are based on our own findings (Sharpe *et al.*, 1998; Atanasiu *et al.*, 1999, 2000, 2001; Fisher *et al.*, 1998, 1999; Williams *et al.*, 2000; McKinnell *et al.*, 2001; R.M.Sharp, C.McKinnell and K.Williams, unpublished data) but are consistent with most data in the literature in which similar treatment regimens have been used. Note that any positive effects of treatment are shown in bold type

Reproductive tract tissues abnormality	Effect of GnRH ^a	Effect of high dose DES ^b	Effect of low dose DES ^b	Effect of environmental oestrogens ^b
Sertoli cell number	Yes (-ve)	Yes (-ve) ^c	Yes (-ve) ^c	None
Leydig cell number	Yes (-ve)	Yes (-ve) ^c	Yes (+ve) ^c	Yes (+ve) ^{c, d}
Leydig cell number	Yes (-ve)	Yes (-ve)	None	None
Reifenferent ducts (overgrowth/distension)	None	Yes (-ve)	None	None
Epididymis (epithelial undergrowth; stromal overgrowth)	None ^d	Yes (-ve)	None	None
Vas deferens (epithelial undergrowth; stromal overgrowth)	None ^d	Yes (-ve)	None	None
Seminal vesicles (epithelial undergrowth; stromal overgrowth)	None ^d	Yes (-ve)	None	None
Prostate (epithelial undergrowth; stromal overgrowth)	None ^d	Yes (-ve)	None	None

^aAdministered as a control for suppression of gonadotrophin secretion with consequent lowering of endogenous androgen concentrations.

^bDiethylstilbestrol (DES) and octylphenol both treated at a single high dose (see Table II).

^cEffects may be secondary not primary (e.g. due to effects on pituitary hormone secretion).

^dNote that these tissues exhibited some retardation of development due to suppression of gonadotrophin/androgen concentrations, but the morphological changes observed did not resemble those observed in oestrogen-treated animals.

^eHigh and low doses of DES would be ~370 µg/kg/day and <4 µg/kg/day respectively (see Table II).

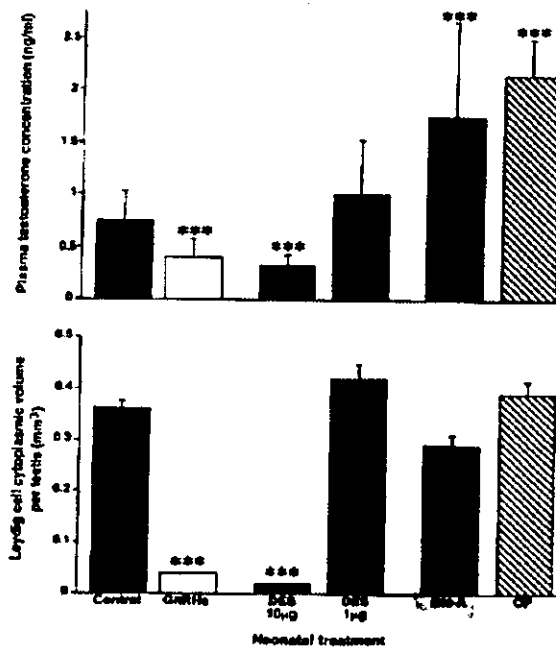


Figure 2. Effect of neonatal treatment of rats with a low (1 µg) or a high (10 µg) dose of diethylstilbestrol (DES), or with the environmental oestrogens, bisphenol A (Bis-A) or octylphenol (OP), or with a long-acting GnRH antagonist (GnRH_a) on Leydig cell cytoplasmic volume per testis (bottom) and plasma testosterone concentrations (top) at day 18. Doses and treatment regimens are given in Table II. Leydig cells were identified by immunostaining of their cytoplasm for 3β-hydroxysteroid dehydrogenase and quantified by point-counting as detailed elsewhere (Atanasiu *et al.*, 2000). Values are mean ± SD for either 6–14 rats (top) or 5–6 animals per group (bottom). ***P < 0.001 versus control.

著者名：Witorsch RJ

論文題名：Low-dose in utero effects of xenoestrogens in mice and their relevance to humans:
an analytical review of the literature

出典：Food and Chemical Toxicology 40(2002)905-912

チェック項目：

1. 対象生物 ()ラット、(x) マウス、(x) 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、(x) 組織、(x) 個体、() その他_____
4. 曝露方法 () 経口、() 埋め込み、その他_____
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) 内分泌ホルモンについての記述
7. 観察された影響の種類と濃度：
(ヒトとマウスの妊娠における内分泌学的な種差をレビュー)
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：

ヒトとマウスの妊娠における内分泌学的な種差を以下の4点について指摘、BPAなどでマウスについて見られた低用量影響はヒトで見られないであろうと結論。(1)妊娠期間中マウスでは黄体がエストロゲンとプロゲステロンを生成する主要臓器であるがヒトでは妊娠初期(第1三半期)のみであり以後は胎盤となる。(2)マウスでは母獣の催乳ホルモンが黄体を支配するがヒトでは胎盤から分泌されるヒト絨毛膜性腺刺激ホルモンがこの役を果たす。(3)マウスでは当初黄体がアンドロゲンを生成しこれがエストロゲンに変換するが妊娠中期以降では胎盤でアンドロゲンが生成し黄体でエストロゲンに変換する。ヒトエストロゲンは後半のふたつの三半期に母親と胎児の副腎皮質がアンドロゲンとして硫酸デヒドロエピアンドロステロンを生成しこれが胎盤でエストロゲンに変換する。(4)マウス・ラットはエストラジオールとエストロンを生産するがヒトはこれに加えてエウトリオールを生産するという違いのみならず、ヒト母親の妊娠後期における血中エストラジオールは15-20 ng/mLでありラット・マウスの妊娠後期の30-60 pg/mLの数百倍である。胎児中ではヒト(5-10 ng/mL)、マウス(100-150 ng/mL)と50-100倍である。ヒト胎児血ではさらに妊娠後期にエストロン(10-15 ng/mL)、エストリオール(50-100 ng/mL)濃度も高い。ヒトでは性分化は7-14週(胎児血中エストラジオールは2-6 ng/mL)と早期であるがマウスで15日以降(胎児血中エストラジオールは100-150 pg/mL)でずっと後となる。さらに胎児血漿中フリーフォーム・エストラジオールは1-4.5%だが、マウス血漿中フリーフォーム・エストラジオールは0.2%と推定される。ちなみに vom Saalらがマウスの子宮内での胎児の位置による分娩後の前立腺のアンドロゲン感受性効果(オスに挟まれるか、メスにはさまれるか)を示すために投与で用いたエストラジオールのレベルは子宮血中のフリーフォームで0.11 pg/mLから0.21 pg/mLへの増加に相当し、より高い濃度では変化は見られなかった。ヒトにおいては遥かに高濃度の天然エストロゲンにさらされており微量の比較的弱い外界からのホルモン活性物質にさらされたとしてもマウスやラットで見られたと同じ現象が起こるとは考えにくい。むしろ種々の時期にアロマターゼ阻害剤を投与したバブーンの実験ではエストラジオールのレベルが100 pg/mLに下がると流産が増えた。

添付資料

レビューであり、図表はない。

評価者のコメント

これまで NTP Peer Review パネルにおいても指摘されていなかった重要な論点である。

NO.123 文献番号：11914775

担当者 迫田篤信

著者名：K. Yamasaki, M.Sawaki, S. Noda, N.Imatanaka, M.Takatsuki

論文題名：Subacute oral toxicity study of ethynylestradiol and bisphenol A, based on the draft protocol for the 'Enhanced OECD Test Guideline no.407'

出典：Arch Toxicol (2002) 76, 65-74

チェック項目：

1. 対象生物 (x)ラット、()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、(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 ()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 (0, 40, 200, 1000 mg/hg (途中より 600 mg/kg))
7. 観察された影響の種類と濃度
(体重減少、心臓重量減少 200 mg/kg)
()
()
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、()思春期、(x)成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 ()あり、(x)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、(x)なし
GLP に準拠 ()はい、(x)いいえ
ガイドラインへの準拠 (X)はい：ガイドラインの名称 OECD 407、()いいえ

論文の概要

拡大 OECD テストガイドライン 407 に則り、EE と bisphenol A を評価。bisphenol A の用量は 0,40,200,1000mg/kg。SD ラットに 7 週令から 28 日間、強制経口投与。bisphenol A については 2 週目から最大用量を 600 mg/kg に減らした (1000 mg で死亡例あり)。bisphenol A の結果：200mg で雌に体重減少、心臓重量減少が認められた。最高用量で発情期の長期化が認められた。他には内分泌に関連する影響は認められなかった。

添付資料：

Table8, 9, 10

評価者のコメント

従来 of ラットにおける知見を再確認した結果である。

Table 8. Body weights and relative organ weights (mean \pm SD) of male rats given bisphenol A. *Low dose* 40 mg/kg per day for 28 days, *Middle dose* 200 mg/kg per day for 28 days, *High dose* 1000 mg/kg per day for 7 days followed by 600 mg/kg per day for 21 days

Parameter	Control (n = 10)	Low dose (n = 10)	Middle dose (n = 10)	High dose (n = 7)
Body weights (g)				
Initial	288.3 \pm 9.1	288.6 \pm 9.7	288.5 \pm 9.9	288.1 \pm 10.9
Terminal	422.5 \pm 18.7	417.7 \pm 50.8	393.5 \pm 13.1	352.7 \pm 22.6**
Organ weights				
Testes (mg/100 g)	713.2 \pm 61.7	781.1 \pm 91.5	715.6 \pm 160.2	859.9 \pm 93.5**
Epididymes (mg/100 g)	245.8 \pm 27.0	259.9 \pm 32.7	241.4 \pm 49.0	289.8 \pm 32.7
Ventral prostate (mg/100 g)	139.6 \pm 30.5	134.9 \pm 21.7	122.7 \pm 14.6	100.1 \pm 28.4**
Dorsolateral prostate (mg/100 g)	96.7 \pm 17.3	84.5 \pm 13.2	90.5 \pm 18.9	79.4 \pm 13.5
Seminal vesicle (mg/100 g)	352.5 \pm 41.3	351.1 \pm 69.0	330.0 \pm 51.6	329.8 \pm 52.1
Pituitary gland (mg/100 g)	2.8 \pm 0.2	3.0 \pm 0.4	2.9 \pm 0.5	3.0 \pm 0.3
Liver (g/100 g)	3.67 \pm 0.17	3.65 \pm 0.29	3.56 \pm 0.22	3.78 \pm 0.08
Adrenals (mg/100 g)	11.3 \pm 1.2	11.8 \pm 2.0	11.7 \pm 1.2	13.5 \pm 0.7**

**P < 0.01, significantly different from control

Table 9. Body weights and relative organ weights (mean \pm SD) of female rats given bisphenol A. *Low dose* 40 mg/kg per day for 28 days, *Middle dose* 200 mg/kg per day for 29-32 days, *High dose* 1000 mg/kg per day for 7 days followed by 600 mg/kg per day for 22-25 days

Parameter	Control (n = 10)	Low dose (n = 10)	Middle dose (n = 10)	High dose (n = 9)
Body weights (g)				
Initial	208.8 \pm 7.1	209.0 \pm 7.7	209.2 \pm 7.7	209.2 \pm 7.3
Terminal	258.1 \pm 18.6	255.3 \pm 14.0	239.7 \pm 12.0*	246.0 \pm 8.2*
Organ weights				
Ovaries (mg/100 g)	29.8 \pm 4.8	27.8 \pm 2.5	28.8 \pm 3.1	28.7 \pm 4.9
Uterus (mg/100 g)	161.3 \pm 20.5	149.5 \pm 21.6	155.5 \pm 22.2	155.2 \pm 17.6
Pituitary gland (mg/100 g)	6.0 \pm 1.0	5.9 \pm 0.8	5.7 \pm 0.5	5.8 \pm 0.7
Thyroids (mg/100 g)	6.5 \pm 0.9	6.6 \pm 1.3	6.5 \pm 1.0	7.9 \pm 1.5*
Liver (g/100 g)	3.46 \pm 0.27	3.32 \pm 0.16	3.43 \pm 0.22	3.82 \pm 0.13**
Heart (g/100 g)	0.34 \pm 0.03	0.32 \pm 0.02	0.31 \pm 0.02*	0.29 \pm 0.02**

*P < 0.05

**P < 0.01, significantly different from control

Table 10. Duration of diestrous stage in female rats given bisphenol A. *Low dose* 40 mg/kg per day for 28 days, *Middle dose* 200 mg/kg per day for 29-32 days, *High dose* 1000 mg/kg per day for 7 days followed by 600 mg/kg per day for 22-25 days. Estrous cycle analysis was performed from the 15th day of treatment to the day of killing (day 30-32)

Duration of diestrous cycle	Number of rats showing abnormal diestrous cycle			
	Control (n = 10)	Low dose (n = 10)	Middle dose (n = 10)	High dose (n = 9)
1 day	10	8	6	4
2 days	0	2	4	2
3 days	0	0	0	0
4 days	0	0	0	1
5 days	0	0	0	1
6 days	0	0	0	0
7 days	0	0	0	1

No. 104 文献番号 : 12062934

担当者 稲葉 克彦

著者名 : Yamasaki K, Takeyoshi M, Noda S, Takatsuki M.

論文題名 : Changes of serum alpha 2u-globulin in the subacute oral toxicity study of ethynyl estradiol and bisphenol A based on the draft protocol for the 'Enhanced OECD Test Guideline No. 407'.

出典 : Toxicology. 2002 Jul 1;176(1-2):101-12.

チェック項目 :

1. 対象生物 (X)ラット、()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__alpha2u-globulin
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 ()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 (BPA : 0, 40, 200, 600-1000mg/kg/day、EE : 0, 15, 75, 375mg/kg/day)
7. 観察された影響の種類と濃度 : (BPA 200mg/kg/day; 一般状態、摂餌量減少、GPT 増加、盲腸の伸長、ventralprostate および肝の絶対重量の減少、病理組織学的所見 (十二指腸 : 乳び管の拡張、盲腸および結腸 : 粘膜過形成)、血清中 alpha2u-globulin の減少、EE 15ug/kg/day ; 血中総コレステロール、肝の相対重量の増加)
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、()思春期、(X)成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 ()あり、(X)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、(X)なし :

GLP に準拠 ()はい、(X)いいえ

ガイドラインへの準拠 (X)はい : ガイドラインの名称 ; Draft protocol for the 'Enhanced OECD Test Guideline No. 407 ()いいえ

論文の概要 :

化学物質のエストロゲン活性評価の使用として血清中 alpha2u-globulin のバイオマーカーとしての妥当性を評価するために、Draft protocol for the 'Enhanced OECD Test Guideline No. 407' を用いて BPA および EE を SD ラットに投与した実験において、他のエンドポイントとあわせて血清中 alpha2u-globulin を測定した。BPA の 200 および 600-1000 mg/kg/day 処理群において血清中 alpha2u-globulin が低下したが、200mg/kg/day における値は、EE 処理実験における対照群のそれより高く真の影響ではない可能性がある。

添付資料 Table. 1, 2, 3 および 4

評価者のコメント :

影響の見られた 200mg/kg/day は、従来の毒性出現の範疇に入り、低用量とは呼べないものと思われる。また、最高用量は、当初 1000mg/kg/day であったものが、死亡例が出現したため 600mg/kg/day に変更されるなど、正確な表記は難しい。alpha2u-globulin をバイオマーカーとして採用するには、背景データの蓄積など、更なる研究が必要と思われる。

Table 1
Body and organ weights (mean \pm S.D.) in surviving rats treated with bisphenol A for 28 days

Groups	Body weight (g)	Testes	Epididymes	Ventral prostate	Dorsolateral prostate	Seminal vesicle	Adrenals	Liver
Control (n = 10)	429.8 \pm 18.5	305.6 \pm 17.5 ^a 71.2 \pm 6.1 ^{***}	1052.8 \pm 85.9 245.3 \pm 27.0	598.8 \pm 125.2 139.6 \pm 30.5	414.7 \pm 70.3 96.7 \pm 17.3	1511.5 \pm 155.0 352.5 \pm 41.3	48.3 \pm 4.5 11.3 \pm 1.2	1588 \pm 1.22 369 \pm 0.17
Low dose (n = 10)	422.8 \pm 49.1	3269.5 \pm 194.8 761.1 \pm 91.5	1087.1 \pm 78.6 259.9 \pm 32.7	564.6 \pm 64.6 134.9 \pm 21.7	352.9 \pm 33.6 84.5 \pm 13.2	1461.3 \pm 171.1 351.1 \pm 69.0	49.7 \pm 9.3 11.8 \pm 2.0	1552 \pm 2.91 365 \pm 0.29
Middle dose (n = 10)	400.7 \pm 13.3	2861.8 \pm 637.1 715.6 \pm 160.2	966.1 \pm 195.3 241.4 \pm 49.0	491.3 \pm 57.5 [*] 122.7 \pm 14.6	363.3 \pm 80.1 90.5 \pm 18.9	1322.3 \pm 208.8 330.0 \pm 51.6	46.9 \pm 5.2 11.7 \pm 1.2	1426 \pm 0.98 [*] 356 \pm 0.22
High dose (n = 7)	359.2 \pm 22.9 ^{**}	3069.9 \pm 281.6 859.9 \pm 93.5 ^{**}	1033.0 \pm 70.2 289.8 \pm 32.7	355.4 \pm 85.9 ^{**} 100.1 \pm 28.4 ^{**}	285.4 \pm 55.2 ^{**} 79.4 \pm 13.5	350.1 \pm 270.4 ^{**} 329.8 \pm 52.1	48.4 \pm 3.8 13.5 \pm 0.7 ^{**}	1354 \pm 0.91 ^{**} 378 \pm 0.08

Low dose, 40 mg/kg per day for 28 days; middle dose, 200 mg/kg per day for 28 days; high dose, 1000 mg/kg per day for 7 days followed by 600 mg/kg per day for 21 days. *, ** Significantly different from control at $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively.

^a Absolute weight; liver is measured in grams and all other organs are measured in milligrams.

^b Relative weight; liver is measured in g/100g and all other organs are measured in mg/100g.

Table 2
Prothrombin time, GPT, total cholesterol, alkaline phosphatase, γ -GTP and chloride (mean \pm S.D.) in rats treated with bisphenol A for 28 days

Items	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Prothrombin time (sec)	15.3 \pm 2.5	16.7 \pm 2.8	16.5 \pm 2.3	19.1 \pm 1.9 ^{**}
GPT (IU/l)	28 \pm 4	27 \pm 3	36 \pm 5 [*]	47 \pm 14 ^{**}
Total cholesterol (mg/dl)	59 \pm 8	61 \pm 7	63 \pm 7	72 \pm 9 ^{**}
Alkaline phosphatase (IU/l)	519 \pm 88	503 \pm 69	582 \pm 122	703 \pm 175 ^{**}
γ -GTP (IU/l)	0.3 \pm 0.2	0.3 \pm 0.2	0.4 \pm 0.2	1.1 \pm 0.4 ^{**}
Chloride (mEq/l)	103.4 \pm 1.1	103.4 \pm 1.8	104.0 \pm 1.1	106.4 \pm 1.1 ^{**}

Low dose, 40 mg/kg per day for 28 days; middle dose, 200 mg/kg per day for 28 days; high dose, 1000 mg/kg per day for 7 days followed by 600 mg/kg per day for 21 days. *, ** Significantly different from control at $P < 0.05$ and $P < 0.01$, respectively.

Table 3
Histopathological changes in surviving rats treated with bisphenol A for 28 days

Organs	Findings	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Kidney	Degeneration and necrosis of tubular epithelium	0/10 ^a	0/10	0/10	1/7
Forestomach	Focal hyperplasia of squamous epithelium	0/10	0/10	0/10	6/7
Duodenum	Lacteal dilatation	0/10	0/10	10/10	2/7
Jejunum	Lacteal dilatation	0/10	0/10	0/10	2/7
Cecum	Mucosal hyperplasia	0/10	0/10	3/10	6/7
Colon	Mucosal hyperplasia	0/10	0/10	2/10	7/7
Adrenal	Fine vacuolization of zone fasciculata	0/10	0/10	0/10	3/7

Low dose, 40 mg/kg per day for 28 days; middle dose, 200 mg/kg per day for 28 days; high dose, 1000 mg/kg per day for 7 days followed by 600 mg/kg per day for 21 days.

^a Number of animals affected/number of animals examined.

Table 4
Alpha2u-globulin concentration (mean \pm S.D.) in surviving rats treated with bisphenol A for 28 days

	Control (n = 10)	Low dose (n = 10)	Middle dose (n = 10)	High dose (n = 7)
Alpha2u-globulin (μ g/ml)	266 \pm 27	232 \pm 28	212 \pm 44 ^{**}	146 \pm 35 ^{**}

Low dose, 40 mg/kg per day for 28 days; middle dose, 200 mg/kg per day for 28 days; high dose, 1000 mg/kg per day for 7 days followed by 600 mg/kg per day for 21 days. ** Significantly different from control at $P < 0.01$.

No. 66 文献番号 : 12533913

担当者 佐二木 順子

著者名 : Yoshino H et al

論文題名 : Lack of significant alteration in the prostate or testis of F344 rat offspring after transplacental and lactational exposure to bisphenol A.

出典 : J.Toxicol. Sci. 27(5)433-439(2002)

チェック項目 :

1. 対象生物 (x)ラット F344、()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、(x)組織、(x)個体、()その他 _____
4. 曝露方法 (x)経口、()埋め込み、その他 gastric tube
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 7.5、120mg/kg/day in 0.5% carboxymethyl cellulose sodium salt (CMC-Na))
7. 観察された影響の種類と濃度 (_____)
(_____) (_____)
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、(x)思春期、(x)成熟期 (6wks以降が成熟期、ラット、マウス共に、日本 SLC)
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、(x)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

交配直後から授乳期間中、11週令の8-15匹の雌ラットにBPAを経口強制投与した。母ラットの体重、妊娠期間の変化、産仔、死産数、仔の性比を調べた。F1の雄の離乳後、2日、7日、10週後に安楽死させ、臓器の重量変化、精子の数、精子の運動性、形態異常について調べた。妊娠ラットに悪影響は見られなかった。またBPA処理は仔の副精器に形態学的な変化をもたらさなかった。しかし、120mg/kg/day投与群では精巣中の精子数が減少した。この減少は再試験では見られなかった。

添付資料 特になし

評価者のコメント :

文献番号 : 12974608 との関連実験である。対照群ラットのF1性比 (male79/female93) と120mg/kg/day群の性比 (male95/female77) の違いが気になる。性比について統計処理はされていない。一回目の実験で認められた結果 (精子数減少) が再試験で認められなかった。2回の結果だけで結論をだして良いのかという疑問は残る。

生殖系への影響

その他

No. 15 文献番号 : 14557871

担当者 佐二木 順子

著者名 : Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, Mori T

論文題名 : Relief effect of vitamin A on the decreased motility of sperm and the increased incidence of malformed sperm in mice exposed neonatally to bisphenol A.

出典 : Cell Tissue Res. 315(1):119-24. (2004) Epub 2003 Oct 14.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、(x)マウス SHN、()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、(x)組織、()個体、()その他_____
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、その他 皮下注射
5. 曝露時期 ()胚・胎児、()周産期、(x)出生後、()成熟動物、()細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 BPA: 0.5、50 μ g/baby mouse for 5 days E2: 20 μ g/baby mouse for 5 days)
7. 観察された影響の種類と濃度 (運動能のある精子の減少と異常機能を示す精子の増加 50 μ g BPA)
(異常機能を示す精子の出現頻度の増加 0.5 μ g BPA) (輸精管表皮の ER α ポジティブ細胞数の増加、20 μ g E2)
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、()思春期、(x)成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 ()あり、(x)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、(x)なし
GLP に準拠 ()はい、(x)いいえ
ガイドラインへの準拠 (x)はい : ガイドラインの名称 (動物実験は Tokyo Univ. 動物委員会の GL に従った)、()いいえ

論文の概要

生後5日のマウスに BPA を皮下投与した。0.5 および 50 μ /mouse では精巣に組織学的な変化は認めないものの、濃度非依存的な精子運動能に異常を認めた。この異常はレチノイン酸で改善された。0.5 μ g BPA 投与で異常機能を示す精子の出現頻度が増えたが、母親が出産前後 2-3 日 Vitamin A (VA) の欠乏食を食べた乳のみマウスは障害がひどかった。輸精管表皮の ER α ポジティブ細胞数は BPA 曝露により統計的に有意な変化は認められない。

添付資料 Fig. 1, 4

評価者のコメント : 著者らは、すでに新生児期に BPA 曝露を受けた成熟マウスで精子数が減少したことを報告している (Nakahashi K et al, Zool Sci. 2001)。投与量のことは特にコメントしていないが、マウスの新生仔が約 2g (ddy で生まれたて 1.7g, BW 増加率 0.5g/day) とすると、0.5 μ g BPA/mouse は 0.25mg/kg に相当し、低濃度である。胎児期、新生児期の BPA 曝露による生殖器への影響については、早急に検討する必要がある。

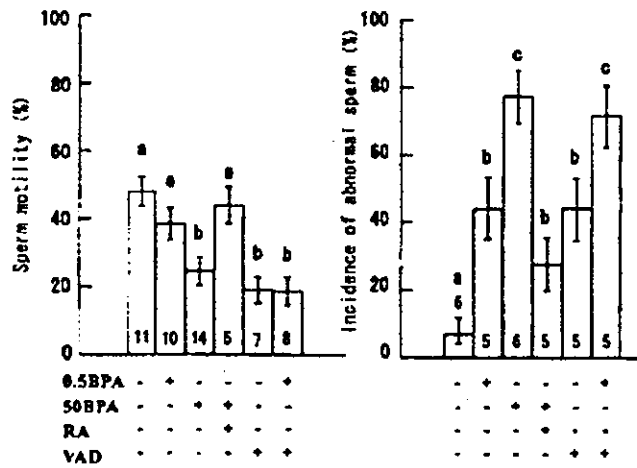


Fig. 1 *Left* The percentage of moving sperm in 10-week-old mice neonatally treated with 0.5 or 50 μ g BPA, 50 μ g BPA plus 100 IU RA, 0.5 μ g BPA plus nursing by VAD mother, the vehicle (*all minus*), and the vehicle plus nursing by VAD mother. The number of mice examined is shown in each column. The vertical bars represent SEM (*a/b* $P < 0.05$). *Right* The percentage of the malformed sperm in 10-week-old mice neonatally treated with: 0.5 or 50 μ g BPA, 50 μ g BPA plus 100 IU RA, 0.5 μ g BPA plus nursing by VAD mother, the vehicle (*all minus*), and the vehicle plus nursing by VAD mother. The number of mice examined is shown in each column. The vertical bars represent SEM (*a/b* $P < 0.05$, *b/c* $P < 0.05$, *a/c* $P < 0.001$)

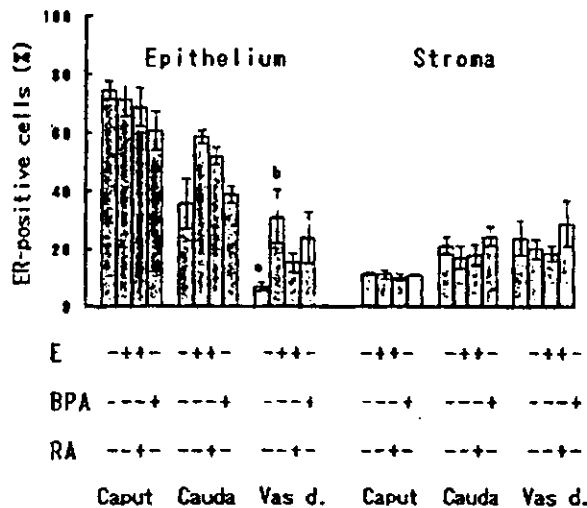


Fig. 4 *Left* The percentage of ER α -positive cells in the epithelium of the middle part of the caput and cauda epididymidis, and the vas deferens adjacent to the cauda epididymidis in 18-day-old mice treated neonatally with 20 μ g E₂, 20 μ g E₂ plus 100 IU RA, 50 μ g BPA, 50 μ g BPA plus 100 IU RA, or the vehicle (*all minus*). All groups consisted of three mice each. The vertical bars represent SEM (*a/b* $P < 0.05$). *Right* The percentage of ER α -positive cells in the stroma of the middle part of the caput and cauda epididymidis, and the vas deferens adjacent to the cauda epididymidis in 18-day-old mice treated neonatally with 20 μ g E₂, 20 μ g E₂ plus 100 IU RA, 50 μ g BPA, 50 μ g BPA plus 100 IU RA, or the vehicle (*all minus*). All groups consisted of three mice each. The vertical bars represent SEM

著者名：Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. (米)

論文題名：Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells.

出典：Endocrinology. 145(2):592-603.(2004)Epub 2003 Nov 06.

チェック項目：

1. 対象生物 ラット Long-Evans rat、 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 培地添加
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 2.4, 10 μ g, 100, 200mg/kg/day for rat, 0.01 (2.28ng/L) -1000 nM for cells)
7. 観察された影響の種類と濃度 (血清 LH, T レベル減少 (2.4 μ /kg/day 思春期以前曝露)
(下垂体 LH β m-RNA レベルの減少と ER β の m-RNA レベルの増加 (2.4 μ /kg/day 思春期以前曝露)) (精巣副精器重量低下 (2.4 μ /kg/day を妊娠後期と哺乳期間に投与した群、離乳後成熟期まで投与した群で共に観察))
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 実験は Rockfeller Univ 動物委員会で承認、
 いいえ

論文の概要

環境中の BPA レベルから 200mg/kg までの高用量を生後 21-35 日の 2 週間、ラットに投与した。血清中の gonadotrophine LH, testosterone (T)、下垂体における LH β m-RNA は減少、ER β の m-RNA は増加した。Leydig cells の 0.01 nM BPA 処置で、ステロイド産生酵素 17 α -hydroxylase/17-20lyase の発現が抑えられ、T 産生が減少した。妊娠中から哺乳中に 2.4 μ g/kg BPA 曝露を受けた成熟ラット (PND90) の精巣間質液の T レベルも有意に減少した。

添付資料 Fig. 3, 8

評価者のコメント：生殖器分化初期に仔ラットが低濃度の BPA (2.4 μ g/kg) に曝露されると、精子形成に必要な E2 が不足するという結果は、low dose BPA の安全性を評価する上で重要な所見である。しかし、結果に投与量依存性がない点は奇異に感じる。他施設での検討結果等、類似の論文を検索して詳細に検討する必要があるだろう。

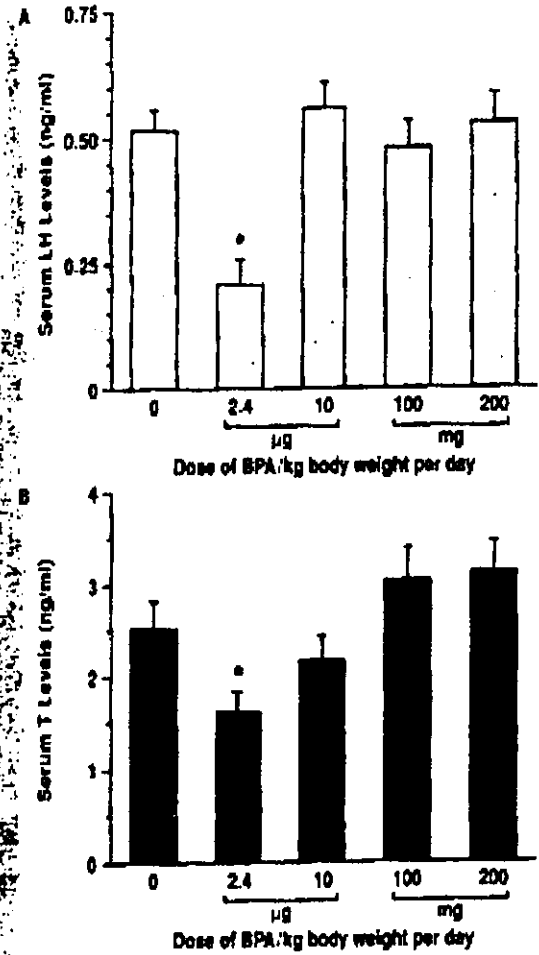


FIG. 3. Effect of BPA treatment on serum LH and T levels. Exposure of rats to 2.4 µg/kg BPA (n = 10-12) from 21-35 d of age decreased serum LH (A) and T (B) levels compared with control values, indicating reduced pituitary LH secretion and Leydig cell steroidogenesis. This effect was not seen at higher doses (10 µg, and 100 and 200 mg). * P < 0.01 compared with controls.

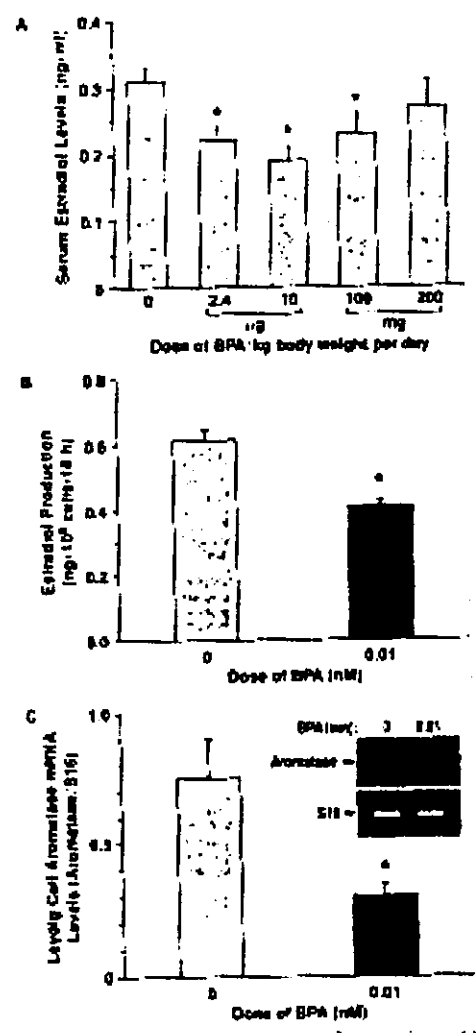


FIG. 4. Effect of BPA on estradiol and aromatase. Rats were treated with 2.4 µg/kg or 200 mg/kg BPA from 21-35 d of age and serum estradiol levels were measured after castration of adult Leydig cells with 100 mg BSA. In three separate experiments, castration of rat testes was associated with decreased expression of aromatase mRNA, which catalyzes the conversion of androgen to estrogen (17β-E₂). In a separate experiment, RNA obtained from these separate experiments and the bands shown in C are representative of three to five individual experiments. * P < 0.05 compared with controls.

No. 105 文献番号 : 12062901

担当者 稲葉 克彦

著者名 : An BS, Kang SK, Shin JH, Jeung EB.

論文題名 : Stimulation of calbindin-D(9k) mRNA expression in the rat uterus by octyl-phenol, nonylphenol and bisphenol.

出典 : Mol Cell Endocrinol. 2002 Jun 14;191(2):177-86.

チェック項目:

1. 対象生物 ラット (SD)、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 (calbindin-D(9k) mRNA expression)
4. 曝露方法 経口、埋め込み、その他 皮下
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 (0, 10, 100, 1000mg/kg/day)
7. 観察された影響の種類と濃度 : (1000mg/kg/day で、calbindin-D(9k)およびER α の mRNAを誘導、E2は40ug/kg/day1段階投与で影響あり)
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

カルシウム結合タンパクとして知られる calbindin-D(9k)のエストロゲン性が疑われる化学物質のエストロゲン作用を評価するバイオマーカーとしての有用性を評価するために、幼弱SDラットにE2、BPA、アルキルフェノール類を3日間皮下投与し、子宮重量、calbindin-D(9k)およびER α のmRNA誘導を調べた。BPAは最高用量でも子宮重量を増加させなかったが、最高用量のみでcalbindin-D(9k)およびER α のmRNAを誘導した。E2は、すべてのエンドポイントで優位な活性を示した。

添付資料 Fig. 2、Fig. 3およびFig. 4

評価者のコメント

BPAの陰性対照群に対する比較では、統計学的に優位でない場合のものも、著者らは変化ありとしている。この評価の是非に関する議論は、BPAによる影響の発現用量が1000mg/kg/dayという高用量であったことから、大きな意味を持たないものと思われた。

