

No. 13 文献番号：14598022

担当者 佐二木 順子

著者名：Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Lee KY, Hirose M.

論文題名：Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals.

出典：Arch Toxicol. 78(4):232-40. (2004) Epub 2003 Nov 04.

チェック項目：

1. 対象生物 (x)ラット SD、( ) マウス、( ) 人、( ) その他 \_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x) 神経系、( ) 免疫系、( ) 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 (x) 経口、( ) 埋め込み、その他 餌に混ぜて \_\_\_\_\_
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 (記入 60, 600, 3000 ppm in soy free (SF) diet) \_\_\_\_\_
7. 観察された影響の種類と濃度 ( \_\_\_\_\_ ) ( \_\_\_\_\_ )
8. 観察時期 ( ) 出生前、(x) 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、NIHS Japan の、( ) いいえ

論文の概要

妊娠 15 日から生後 10 日まで母ラットに BPA を混ぜた餌を食べさせた場合、仔ラット (PNW3, 11) の生殖機能にどんな影響があるか調べた。BPA は下垂体ホルモンの luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) prolactin (PRL) に何ら変化を与えなかった。

添付資料 特になし

評価者のコメント：

BPA のほか methoxychlor (MXC), OP, genistein (GEN) diisononyl phthalate (DINP), ethinylestradiol (EE) の影響もみており、MXC と EE のみに影響がみられたため、殆どが 2 物質についての考察である。本研究で用いられた投与量は他の研究者が用いているものに比べ遥かに多い。BPA は低濃度で影響があることが報告されているので、もっと低い濃度での検討が必要ではないか。また、本研究では BPA を餌に混ぜているが、餌に混ぜると BPA は分解する可能性が十分考えられる。飼育餌中の BPA 濃度のモニターがないので BPA の影響を正しく反映しているのか疑問が残る。

**神経行動への影響**

**生体レベルでの影響データ**

NO. 181 文献番号 : 11108262

担当者 井藤 悦朗

著者名 : Khurana S, Ranmal S, Ben-Jonathan N.

論文題名 : Exposure of newborn male and female rats to environmental estrogens: delayed and sustained hyperprolactinemia and alterations in estrogen receptor expression.

出典 : Endocrinology. 141(12):4512-7, 2000.

チェック項目:

1. 対象生物  ラット Fisher 344、 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 皮下投与
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 生後 1-5 日に 100  $\mu$ g、500  $\mu$ g/日)
7. 観察された影響の種類と濃度 : (100  $\mu$ g/日)  
(生後 20, 25, 30 日に血清プロラクチンの上昇) (ER $\alpha$  の発現上昇 (雌の視床下部および雄の下垂体))
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

生後 1-5 日目の Fisher ラット (雄雌 1 群 8-10 匹) に皮下投与による視床下部-下垂体系への影響を血清プロラクチン濃度の検出、ER $\alpha$ 、 $\beta$  の遺伝子発現検出により研究された。雄雌ともにプロラクチン濃度の上昇、視床下部、下垂体前部、子宮での ER $\alpha$  発現増加傾向、雄の下垂体前部 ER $\beta$  の発現増加を示した。

添付資料

Fig2、4、5、6、7、8

評価者のコメント

異物代謝系の発達が不十分な時期に 100  $\mu$ g オーダーの曝露は神経内分泌 (視床下部-下垂体) 系に直接作用してエストロゲン様のかく乱作用をすることが示された最初の論文である。しかも、その影響は曝露直後ではなくて、時期をずらして発現してくるということを示した。ただし、曝露量は体重 (kg) 当りに換算すると mg オーダーになる。したがって、3 世代試験で示された無影響量は妥当なレベルと思われる。

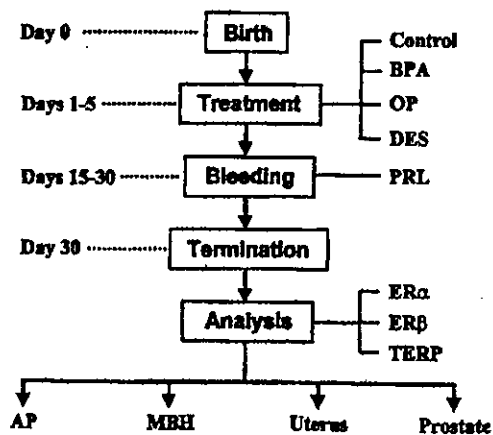


FIG. 2. Diagram of the experimental paradigm.

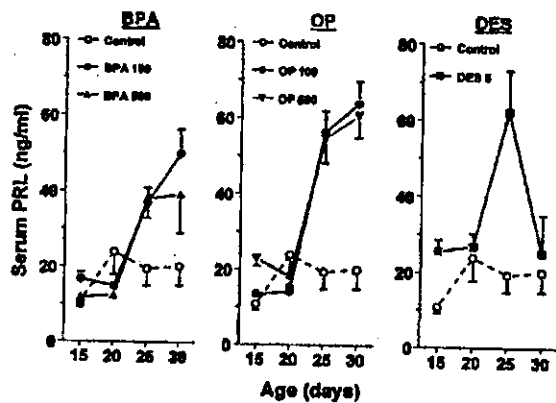


FIG. 4. Induction of hyperprolactinemia in prepubertal female rats treated with BPA (left panel), OP (middle panel), or DES (right panel). Rates were treated on days 1-5 of life with 100  $\mu\text{g}/\text{day}$  (●) or 500  $\mu\text{g}/\text{day}$  (▲) BPA or OP or with 5  $\mu\text{g}/\text{day}$  DES (■). Control rats (C) were injected with corn oil. Blood was collected on the designated days and analyzed for PRL by RIA. Each value is the mean  $\pm$  SEM of 8-10 serum samples. Note that the low dose of BPA or OP was as effective as the higher dose in eliciting hyperprolactinemia.

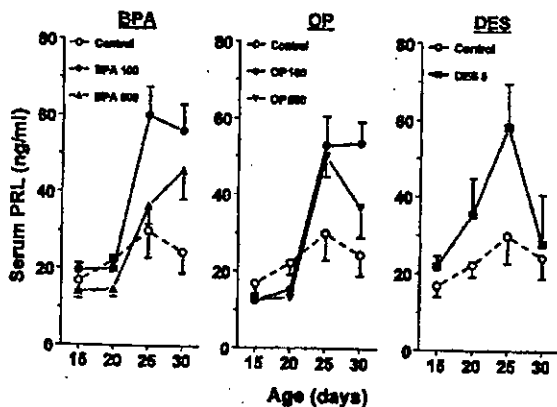


FIG. 5. Induction of hyperprolactinemia in prepubertal male rats treated with BPA (left panel), OP (middle panel), or DES (right panel). See Fig. 4 for other details.

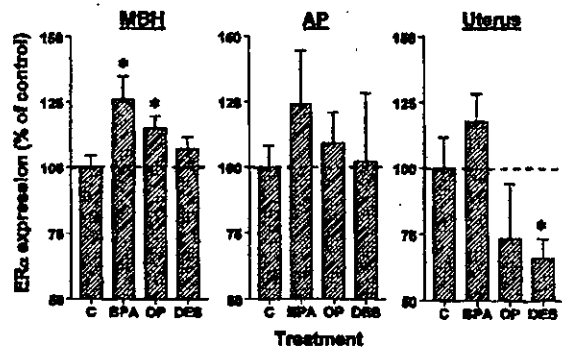


FIG. 6. Effects of treating female neonates with BPA, OP, or DES on relative ER $\alpha$  expression in the MBH (left panel), AP (middle panel), and uterus (right panel). Females were treated on days 1-5 of life with BPA or OP (100  $\mu\text{g}/\text{day}$ ) or with DES (5  $\mu\text{g}/\text{day}$ ). Control rats were injected with corn oil. Tissues were collected on day 30 of age, and total RNA was analyzed by RT-PCR as described in *Materials and Methods*. Results are expressed as a percentage of the control value (100%; dashed line). Each value is the mean  $\pm$  SEM of tissues from 6-10 rats. Each asterisk designates a significant difference ( $P < 0.05$ ) from control values.

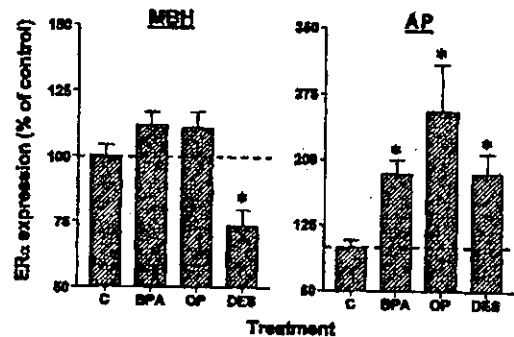


FIG. 7. Effects of treating male neonates with BPA, OP, or DES on relative ER $\alpha$  expression in the MBH (left panel) and AP (right panel). See Fig. 6 for other details.

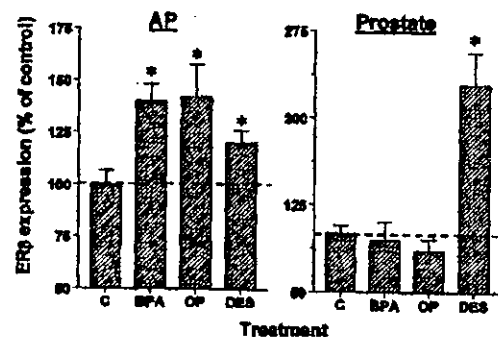


FIG. 8. Effects of treating male neonates with BPA, OP, or DES on relative ER $\beta$  expression in the AP (left panel) and prostate (right panel). See Fig. 6 for other details.

著者名：Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S.

論文題名：Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats.

出典：Neurosci Res. 45(3):345-56. (2003)

チェック項目：

1. 対象生物 (x)ラット Wister、( )マウス、( )人、( )その他 \_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x)神経系、( )免疫系、(x)生殖系、(x)その他 行動
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 (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 (記入 30, 300  $\mu$ g/kg/day in 0.01% ethanol)
7. 観察された影響の種類と濃度 (通常雌雄差がみられる open-field behavior (frequency of rearing, staying in the center) に雌雄差がなくなった 30, 300  $\mu$ g/kg/day) (性行為頻度の低下 30  $\mu$ g/kg/day) (前頭葉前二対体の locus coeruleus (LC) volume ならびに LC内のニューロン数の雌雄差に逆転現象 30, 300  $\mu$ 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、(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 (動物実験は九大動物規約に準じた)、いいえ

論文の概要

ラットが胎児期、乳のみ期に TDI 以下の BPA に暴露されると、生殖能には影響がなかったが、雌で open-field behavior の活発化、脳内 locus coeruleus (LC) volume の増加を示し、雌と雄が逆の行動をとった。

添付資料 Fig. 3、Table 4

評価者のコメント：DES や植物エストロゲン (resveratrol) についての実験も行なっており、種類は異なるが、何らかの影響を認めている。文献が示すように、胎生初期の器官が分化する時期に BPA 暴露を受けると、TDI 以下の量でもラットやマウスの脳に何らかの影響を与え、行動に反映されるようだ。論文 No. 50 と類似の結果である。Open-field behavior の性差に対する BPA の影響を調べた最初の論文で非常に興味深い。生物学的な性差についての考察を深める意味で、他論文との比較、種差を含めた総合的な検討は今後是非必要であろう。

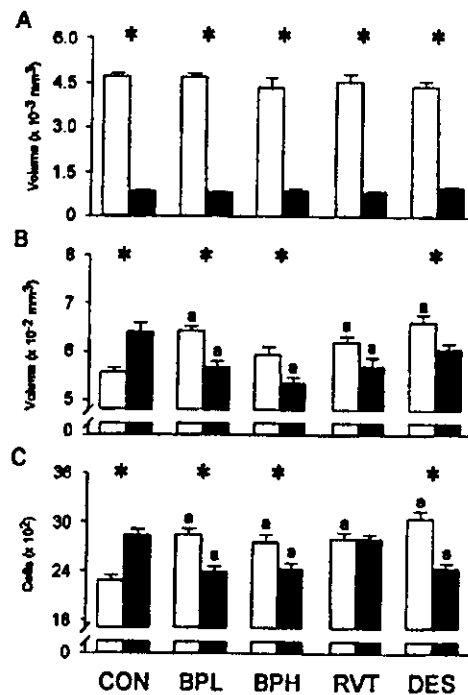


Fig. 3. The effects of three estrogenic compounds on the sex differences of the SDN-POA and the LC. The SDN-POA volume of males was greater than that of females in all groups (A). Though the female LC was larger than the male LC in the control group, the female LC was smaller than the male LC in the BPA and DES groups and there was no sex difference in the RVT group (B). The statistical significance of the number of neurons in the LC was similar to that of the LC size (C). The white and black columns are expressed as mean  $\pm$  S.E.M. for the male and female data, respectively ( $n = 7-8$  animals per group). \*,  $P < 0.05$ , Student's  $t$ -test between the male and female data. <sup>a</sup>,  $P < 0.05$  vs. control group in each sex.

Table 4  
Summary

		BPL	BPH	RVT	DES
<i>Sex difference in the non-reproductive function</i>					
Open field behavior	Locomotion	-	M = F	-	M = F
	Exploration	M = F	M = F	-	M = F
Locus coeruleus		M $\leftrightarrow$ F	M $\leftrightarrow$ F	M = F	M $\leftrightarrow$ F
<i>Male reproductive function</i>					
Sexual development		-	-	-	-
Reproductive system	Organs	-	-	-	-
	Testosterone	-	-	-	toxic
Sexual behavior		M $\downarrow$	-	M $\downarrow$	-
<i>Female reproductive function</i>					
Sexual development		-	-	F $\downarrow$	F $\uparrow \uparrow$
Reproductive system	Organs	-	-	-	-
	Estrus cycle	-	-	F $\downarrow$	F $\downarrow$
	17 $\beta$ -estradiol	-	-	-	F $\downarrow$
Sexual behavior		-	-	F $\downarrow$	F $\downarrow$

- , No effect; M = F and M  $\leftrightarrow$  F, sex difference was abolished and inverted, respectively. M  $\downarrow$ , demasculinization in males; F  $\downarrow$  and F  $\uparrow \uparrow$ , defeminization and feminization in females, respectively.

No. 追加6 文献番号：15303306

担当者 根岸 隆之

著者名：Masuo Y, Ishido M, Morita M, Oka S.

論文題名：Effects of neonatal treatment with 6-hydroxydopamine and endocrine disruptors on motor activity and gene expression in rats.

出典：Neural Plast. 2004;11(1-2):59-76.

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(大槽内投与)
5. 曝露時期 胚・胎児、周産期、出生後 PND5、成熟動物、細胞
6. 曝露濃度 用量段階(記入 BPA 0.087, 0.87, 8.7, 87 nmol)
7. 観察された影響の種類と濃度：(BPA 0.87 nmol 自発運動量の増加)  
(濃度不明 ドーパミン系関連の遺伝子発現に変化) (      )
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 産総研のガイドライン、いいえ

論文の概要

ドーパミン産生神経細胞に毒性をもつ 6-Hydroxydopamine を大槽内投与すると中脳黒質、腹側被蓋のドーパミン産生神経細胞が脱落して多動になる。同様に BPA を大槽内投与すると多動が生じたという報告である。他の化学物質 (nonylphenol, octylphenol, DEHP) も検討したが同様の結果であった。マイクロアレイによる遺伝子発現の網羅的検索を行った結果、BPA と 6-OHDA では発現が変化する遺伝子パターンは全く異なることが明らかとなった。

添付資料

特になし

評価者のコメント

この大槽内投与という方法は本実験特異的で実際にどの程度の BPA が脳内に存在していてそれは経口投与と比較してどうなのかが論ぜられない限り、評価が難しい。暴露経路の点で低用量作用、ヒトへの影響という議論には現時点で関係ない。ドーパミン産生細胞が少なくなると多動になること、ドーパミン産生細胞は酸化ストレスに弱いことを考えると BPA の高濃度暴露により酸化ストレスが発生し(その機序はいろいろ推察はできるが)、最終的にドーパミン産生神経細胞が細胞死を起こしたという説が妥当であろう。

No. 106 文献番号：12060838

担当者 根岸 隆之

著者名：Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS.

論文題名：Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice.

出典：Environ Health Perspect. 2002 Jun;110 Suppl 3:415-22.

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 (x) 神経系、( ) 免疫系、( ) 生殖系、( ) その他 \_\_\_\_\_
3. 影響の種類 ( ) 細胞、( ) 組織、(x) 個体、(x) その他 育仔行動
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 10 µg/kg/day)
7. 観察された影響の種類と濃度：(10 µg/kg/day BPA 胎生期のみ曝露：哺乳(減)、巣作り(増)、休憩(増)、身繕い(増)) (10 µg/kg/day BPA 妊娠期のみ曝露：哺乳(減)、巣作り(増)、休憩(増)、身繕い(増)、巣外活動(増)) (10 µg/kg/day BPA 胎生期および妊娠期曝露：休憩(増))
8. 観察時期 ( ) 出生前、(x) 出生後、( ) 思春期、( ) 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、(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 University of Missouri Animal Care and Use Committee、( ) いいえ

論文の概要

メス CD-1 マウスにおける BPA の胎生期 (GD14-18) および妊娠期 (GD14-18) 曝露が育仔行動 (PND2-15) に与える影響を検討した。つまり 4 群 (対照群 (OIL-OIL)、胎生期のみ (BPA-OIL)、妊娠期のみ (OIL-BPA)、胎生期および妊娠期 (BPA-BPA)) からなる。育仔行動の観察項目は哺乳、巣作り、休憩、身繕い、巣外活動、および摂餌・水である。結果については項目 7 に記してある通り。また仔マウスにおいて Cliff-drop aversion (テーブルの端に身を乗り出させその状態から落下を回避する能力)、righting reflex (仰向けにおかれた状態からうつぶせる能力) を検討したが影響は見られなかった。特に胎生期または妊娠期の BPA 曝露は育仔行動に影響を与えた。

添付資料：Fig. 1.

評価者のコメント：当時は新聞等でも「BPA による育仔能力の低下」としてとりあげられた論文である。胎生期または妊娠期のみに BPA 曝露の場合、確かに仔に接する時間が有意に低下しているが、胎生期および妊娠期ともに曝露した場合そのような影響はみられない。筆者達はこれを胎生期曝露により BPA に対する感受性が変化していると推察しているが根拠はない。また考察に無理な推察が多すぎる感がある。育仔行動の変化は次世代の育仔行動を変化させることが知られていることを引き合いにだして BPA のこのような育仔行動への微細な影響は世代を重ねるにつれ累積する可能性があるといっているが説明に無理がある。



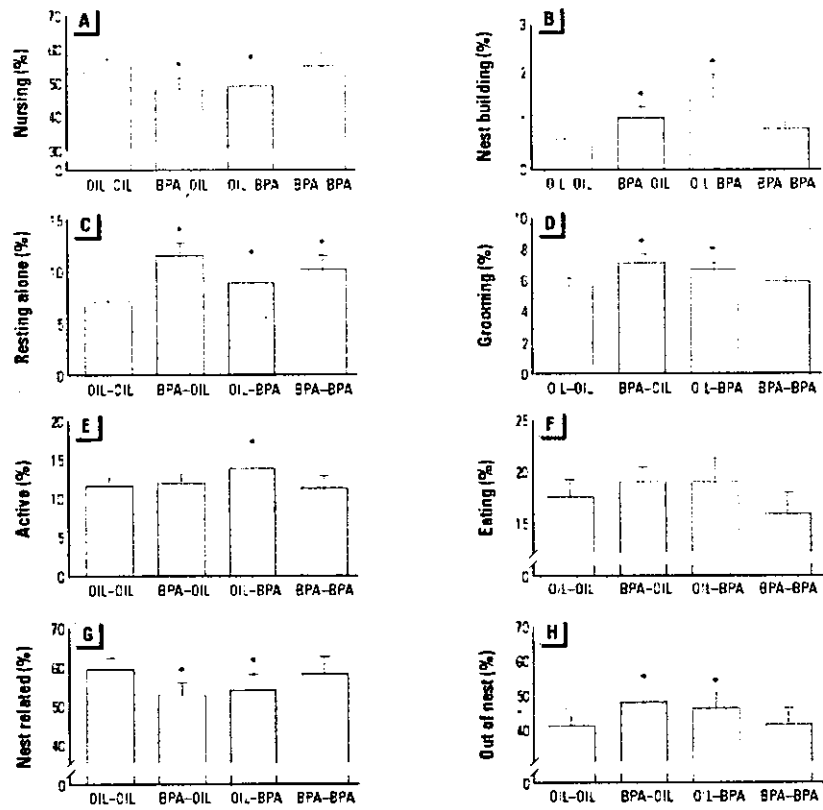


Figure 1. Average percent time (mean  $\pm$  SE) spent on maternal behavior variables during PNDs 2–15 for dams exposed to 10  $\mu$ g/kg/day BPA only *in utero* (BPA-OIL), only during gestation (OIL-BPA), or both *in utero* and during gestation (BPA-BPA). \*Significantly different from control (OIL-CIL) (Holm's *t*-test,  $p < 0.05$ ).

著者名 : Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S, Shirai T, Narita M.

論文題名 : Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state.

出典 : Neuroscience. 117(3):639-44. (2003)

チェック項目:

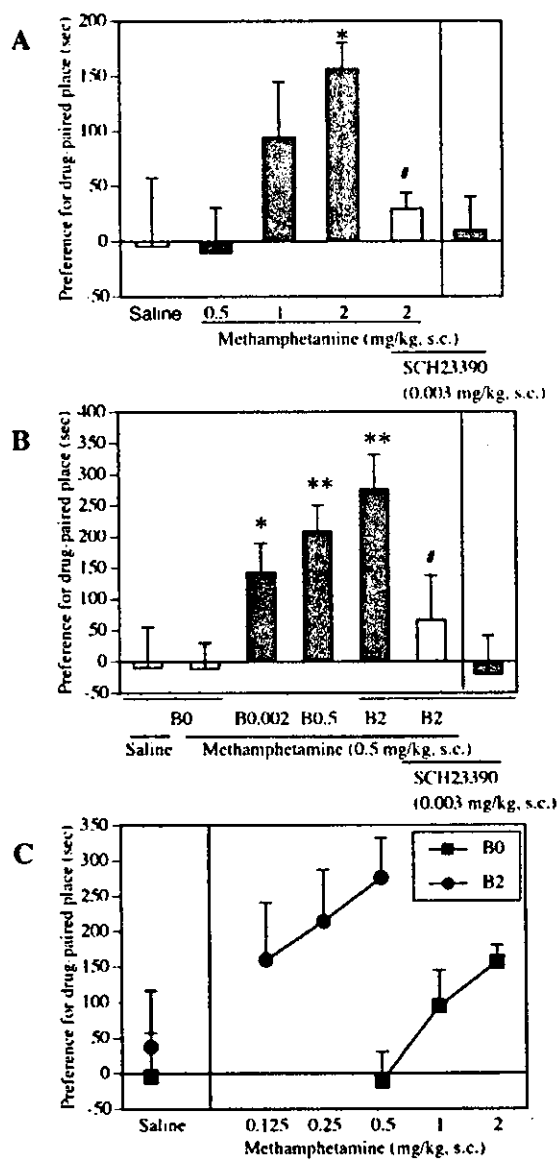
1. 対象生物 ( )ラット、(x) マウス (ddY)、( ) 人、( ) その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x) 神経系、( ) 免疫系、( ) 生殖系、( ) その他\_\_\_\_\_
3. 影響の種類 ( ) 細胞、( ) 組織、(x) 個体、( ) その他\_\_\_\_\_
4. 曝露方法 (x) 経口、( ) 埋め込み、その他\_\_\_\_\_
5. 曝露時期 ( ) 胚・胎児、(x) 周産期、( ) 出生後、( ) 成熟動物、( ) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 0.002, 0.5, 2 mg/g food )
7. 観察された影響の種類と濃度 (BPA 0.002mg/g food 曝露により methamphetamine 嗜好性増強) (BPA 2mg/g food 曝露により methamphetamine 投与時の活動量増加の程度および連続投与による依存効果が増加) (BPA 2mg/g food 曝露によりドーパミン受容体1 (D1DR) を介したGTP依存経路の増強) (BPA 2mg/g food 曝露により D1DRmRNA 発現 (全脳) 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 星薬科大学動物実験指針、( ) いいえ

論文の概要

周産期 (交配時から離乳 (時期不明) まで) に BPA (混餌投与 : 0, 0.002, 0.5, 2mg/g food) を曝露された ddY マウスについて行動試験を行った。まず methamphetamine による conditioned place preference 法を適用した所、いずれの曝露濃度においても BPA 曝露濃度依存的にその嗜好性が増強された。以降は対照群と BPA 2mg/g food 群のみ検討を行っているが、methamphetamine 誘発活動量増加が BPA 曝露により増強され、さらに連続投与による依存性も増強されていた。次にドーパミン系の異常を BPA 曝露により D1 ドーパミン受容体 (D1DR) 機能が增加していること、および D1DRmRNA 発現の増加により示した。また methamphetamine の標的分子である Dopamine transporter および Type2 VMAT のタンパク発現量には影響は見られなかった。

添付資料 : Fig. 1

評価者のコメント : 周産期 BPA 曝露とドーパミン系発達異常の関連を示した論文である。混餌投与であるため他の多くの文献 (強制経口投与) と濃度の直接比較がしにくいだが、筆者らは考察で 10ng/mL の BPA が検出されたと記している (どの曝露濃度か不明)。最初の実験以外は全て 2mg/g food 曝露群のみとの比較であるが、この濃度は 1 日に体重の 1/10 程度の餌を食べるとすれば 200mg/kg/day の試算になり、かなり高濃度であると思われるが、最初の実験 (conditioned place preference 法) ではこの濃度の 1/1000 の濃度の曝露でも影響が見られることから低濃度曝露での以降の実験を行うことが望まれる。



**Fig. 1.** Effect of prenatal and neonatal exposure to BPA on the rewarding effect of methamphetamine in mice. (A) Dose response for the methamphetamine-induced place preference in control B0 mice ( $*P < 0.05$  vs. saline-treated mice). Pretreatment with a selective dopamine D1 receptor antagonist SCH23390 blocked the effect of methamphetamine ( $\#P < 0.05$  vs. methamphetamine alone). (B) Effect of BPA (0.002, 2 mg/g of food: B0.002, B2) on the methamphetamine (0.5 mg/kg, s.c.)-induced place preference. The BPA-non-treated group (hatched bar: B0 mice) did not show any place preference or place aversion with methamphetamine at 0.5 mg/kg. The BPA-treated group (filled bar) showed a significant place preference for the methamphetamine at this dosage ( $*P < 0.05$ ,  $**P < 0.01$  vs. BPA-non treated group; B0 mice). Each column represents the mean place-preference score with S.E.M. of 6–10 mice. (C) Comparison of the dose-response line for the methamphetamine-induced place preference between B0 (square) and B2 (circle) mice. The dose-response line of B2 mice was significantly shifted to the left by 6.97-fold ( $P < 0.05$ ). Each point represents the mean conditioning score with S.E.M. of 6–10 mice.

No. 追加3 文献番号：

担当者 根岸 隆之

著者名：Zoeller RT, Bansal R, Parris C.

論文題名：Bisphenol-A, an Environmental Contaminant that Acts as a Thyroid Hormone Receptor Antagonist In Vitro, Increases Serum Thyroxine and Alters RC3/Neurogranin Expression in the Developing Rat Brain.

出典：Endocrinology. 2004 Oct 21 [Epub ahead of print]

#### チェック項目

1. 対象生物 (x)ラット (SD)、( )マウス、( )人、( )その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x)神経系、( )免疫系、( )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 オブラートで包んで?
5. 曝露時期 ( )胚・胎児、(x)周産期 GD6-PND21?、( )出生後、( )成熟動物、( )細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 1, 10, 50 mg/kg)
7. 観察された影響の種類と濃度：( 1mg/kg BPA 母体体重増加を抑制 )  
( 1mg/kg BPA F1 (PND15)の血漿中 T4 濃度の上昇、海馬 RC3/neurogranin mRNA 発現低下 ) ( )
8. 観察時期 ( )出生前、(x)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、(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 NIH guideline、( )いいえ

#### 論文の概要

SD ラットにおいて BPA を経口投与 (1, 10, 50 mg/kg/day, GD6-PND21) した。曝露群の母体体重の増加は抑制されたが出生数、F1 の体重上昇には影響が無かった。新生仔 (PND4, 8, 15, 35) の血漿中 T4 を測定した結果、PND15 の時点のみで BPA 曝露による T4 上昇が観察されたが TSH は影響を受けなかった。また、PND15 の海馬における甲状腺ホルモン依存遺伝子の一つである RC3/Neurogranin の mRNA 発現上昇が観察されたが皮質では影響は見られなかった。BPA は生体内の甲状腺ホルモンにおける下垂体を介する負のフィードバックをかく乱するが、TRa という甲状腺ホルモン受容体については拮抗作用がないのであろうと推察している。

添付資料：特になし

#### 評価者のコメント

PND15 の T4 について、Result では ANOVA の記述にとどまり、Figure では多重比較の結果 1mg/kg でも有意に上昇しているのに対し、Discussion での文章表記では 10mg/kg 群以上で T4 上昇が見られたと表記されていた。他にも不明確な点 (誤字も含む) が多い。しかしながら BPA が TRb 特異的アンタゴニストであり、先の in vitro でのある程度つくられた系よりも感受性の高い部位 (海馬 > 皮質のように) が存在するとすればネガティブフィードバックのかく乱による T4 の上昇と RC3 の発現上昇の結果がうまく説明できることは確かである。評価者が考えただけであるが、もう一つの可能性として実際脳内には BPA はほとんど届かず、限りなく無作用でただ Systemic の甲状腺ホルモンフィードバ

ックをかく乱するだけでもこの結果は説明できる。いずれにせよ別の意味でおどろきなのは、1mg/kgの経口投与であれほど母体重量の増加を抑えたということで類似の報告は見たことがない。一方、もしも抗甲状腺ホルモン様作用の存在が確かであるとするならば、今までのエストロゲン様作用の有無で生じていた低用量作用の論議を別の角度でもう一度繰り返す必要すらある epoch-making な報告である。この筆頭筆者は甲状腺ホルモンと環境中化学物質についての権威であると認識している。ついに BPA にまで対象を広げてきたと考えられる。

**神経行動への影響**

**その他**

NO. 145 文献番号：11676023

担当者 井藤 悦朗

著者名：Aoshima H, Hossain SJ, Imamura H, Shingai R.

論文題名：Effects of bisphenol A and its derivatives on the response of GABA(A) receptors expressed in *Xenopus* oocytes.

出典：Biosci Biotechnol Biochem. 65(9):2070-7, 2001.

チェック項目：

1. 対象生物 ( )ラット、( )マウス、( )人、(x) その他 アフリカツメガエル卵母細胞
2. 影響の標的臓器 (x) 神経系、( )免疫系、( )生殖系、( ) その他 \_\_\_\_\_
3. 影響の種類 ( )細胞、( )組織、( )個体、(x) その他 GABA-A 受容体機能
4. 曝露方法 ( )経口、( )埋め込み、その他 灌流液
5. 曝露時期 ( )胚・胎児、( )周産期、( )出生後、( )成熟動物、(x) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 10  $\mu$ M-1mM )
7. 観察された影響の種類と濃度：( 10  $\mu$ M 前後では GABA による受容体反応を増強 )  
( 0.4-1mM では GABA による受容体反応を抑制 )
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、(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 ( )はい：ガイドラインの名称 \_\_\_\_\_、(x)いいえ

論文の概要

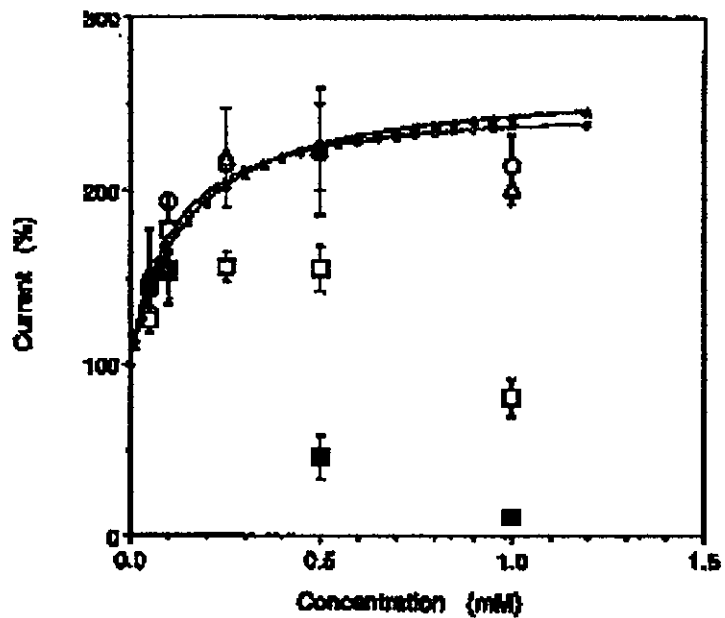
Wistar ラット脳およびウシ由来の GABA-A 受容体をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、GABA (1, 10  $\mu$ M, 1mM) による興奮性の反応に対する BPA (10  $\mu$ M-1mM) の影響を調べた。低濃度の GABA による興奮性を低濃度 (11.4  $\mu$ M) の BPA は増強 (20%) し、高濃度 (1mM) では抑制した。0.48-1mM の BPA を 10  $\mu$ M の GABA 添加前に曝露すると、抑制効果は増強した。

添付資料

Fig 2

評価者のコメント

哺乳類およびヒトの神経系 GABA 受容体、特に A 受容体に対して BPA が何らかの作用を示す可能性を示唆する研究報告で、生物学的蓋然性は否定できない。しかしながら、BPA の水溶解性が 25℃で 0.52mM であり、1mM はエタノールを添加しない限り調整出来ない。生体の排泄機構を考慮すると、神経系における BPA 濃度が  $\mu$ M オーダーに達するためには相当量の曝露が必要で現実的でない。



**Fig. 2. Dose-response Relationship of DMP, TBP, or BPA in the Presence of 10  $\mu$ M GABA.**



No. 107 文献番号：12060835

担当者 根岸 隆之

著者名：Facciolo RM, Alo R, Madeo M, Canonaco M, Dessi-Fulgheri F.

論文題名：Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst2).

出典：Environ Health Perspect. 2002 Jun;110 Suppl 3:397-402.

チェック項目：

1. 対象生物 (x)ラット (SD)、( )マウス、( )人、( )その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x)神経系、( )免疫系、( )生殖系、( )その他\_\_\_\_\_
3. 影響の種類 ( )細胞、(x)組織、( )個体、(x)その他 ソマトスタチン受容体(sst2)のリガンド結合能
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、( )成熟動物、( )細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 40, 400 µg/kg/day)
7. 観察された影響の種類と濃度：(400 µg/kg/day PND10 で低結合タイプ sst2 活性が海馬歯状回、扁桃体基底内側核で低下、海馬 CA1 放線状網状層で上昇、高結合タイプ sst2 活性が視床下部室傍核で上昇) (400 µg/kg/day PND23 で低結合タイプ sst2 活性が海馬 CA1 放線状網状層、扁桃核内側皮質部で低下、高結合タイプ sst2 活性が視床下部腹内側核、扁桃体基底内側核で低下、海馬歯状回で上昇) (400 µg/kg/day GABAAR アゴニストによる sst2 活性上昇に影響(特に PND10 で視床下部室傍核、海馬歯状回における低結合タイプ sst2 活性の GABAAR アゴニスト (Zolpidem, Ro 15-4513) による変化が周産期 BPA 曝露によって増大した))
8. 観察時期 ( )出生前、(x)出生後、( )思春期、( )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、(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

妊娠SDラットに妊娠直前から最終サンプリング時(PND23)までBPAを40, 400 µg/kg/dayで曝露し、PND10 または PND23 の次世代個体(雌雄不明)の辺縁系における somatostatin 受容体 2 (sst2) の活性(アイソトープラベル somatostatin([<sup>125</sup>I]-Tyr<sup>0</sup>-SRIF14)との結合能)に対する周産期 BPA 曝露の影響を検討した。まず後頭部全体(PND23)でみたときの sst2 活性は BPA 曝露により上昇した。次に sst2 と [<sup>125</sup>I]-Tyr<sup>0</sup>-SRIF14 の結合は 2 種類(高結合タイプと低結合タイプ)の様式があるためそれぞれ分けて、大脳辺縁系の組織切片上で BPA 400 µg/kg/day 曝露の sst2 活性に対する影響を PND10 と PND23 において各部位について検討した。結果については項目 7 に詳細を記す。本実験の結果から周産期 BPA 曝露は大脳辺縁系の sst2 活性を変化させることが示された。

添付資料：特になし

評価者のコメント：

確かに BPA 暴露によりある時期のある部位の sst2 レベルは変化（上昇または減少）しているようであるが、その変化に規則性はほとんどなく統括的解釈が不可能である。GABAAR との関連も推察されるが同様にこれ以上の考察は不可能である。結局低濃度、高濃度暴露の 2 群をつくったが低濃度暴露群での結果は示されていない。解析に用いた仔ラットの雌雄不明。使用動物の n が 5-6 と少ない。何腹から得たサンプルなのかも明記なし。以上動物実験としての記述に不明確な点が多い。BPA の脳機能発達への影響の有無という点では非常に興味深いが、結果が複雑すぎて筆者らもこれ以上機能発達への影響についての推察すらしていない。

NO. 202 文献番号 : 10839476

担当者 中西 義則

著者名 : Goloubkova T, Ribeiro M F, Rodrigues L P, Cecconello A L, Spritzer P M

論文題名 : Effects of xenoestrogen bisphenol A on uterine and pituitary weight, serum prolactin levels and immunoreactive prolactin cells in ovariectomized Wistar rats.

出典 : Arch Toxicol 74, 92-98 (2000)

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、( )個体、( )その他 prolactin \_\_\_\_\_
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 (記入 11, 78, 128, 250 mg/kg/day, 7days)
7. 観察された影響の種類と濃度 : (11mg/kg/day ; 子宮重量増加)  
(128mg/kg/day ; 下垂体腺の重量増加) (128mg/kg/day ; 血清 prolactin 濃度)
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 (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

メス卵巣切除(OVX) Wistar rat に 11~250mg/kg/day の BPA を 7 日間与え、11~250mg/kg/day 投与で用量相関のある子宮重量増加 ( $r=0.886, P<0.001$ )、128, 250 mg/kg/day で下垂体腺の重量増加 ( $P<0.05$ ) 及び血清 prolactin 濃度の上昇 ( $r=0.793, P<0.001$ ) を示した。

添付資料

Fig-1, Fig-2A

評価者のコメント

OVX Wistar rat に BPA を投与し子宮重量及び下垂体腺の重量増加を示した研究はこれまでに報告されている。本報告では prolactin 分泌増の作用があることにも注目し、これが腺下垂体の重量増加によりもたらされた可能性を示している。BPA の用量としては低用量にはあたらないが、11mg/kg/day で子宮重量増加が認めている。この用量は Dodge ら (1996 年) の報告 (LOAEL=10mg/kg/day) と同レベルである。

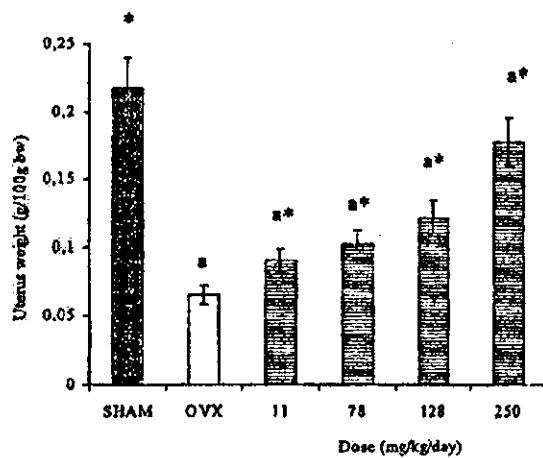


Fig. 1 Uterine wet weight of intact or ovariectomized (OVX) rats treated with vehicle or bisphenol A (BPA) at different concentrations (11-250 mg/kg per day) for 7 days. Each column indicates the mean of 6-8 rats, error bars represent SEM. \* $P < 0.001$  vs vehicle-treated OVX rats and \*\* $P < 0.001$  vs false operated (SHAM animals), one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Student-Newman-Keuls test

Fig. 2 Effect of BPA at different concentrations (11-250 mg/kg per day) or vehicle for 7 days. A Pituitary gland weight. Each column indicates the mean of 6-8 rats, error bars represent SEM. \* $P < 0.05$  vs vehicle-treated OVX rats and \*\* $P < 0.05$  vs SHAM animals; one-way ANOVA followed by Student-Newman-Keuls test. B Serum prolactin levels. The line across each box represents the median, whereas the upper and lower lines show the interquartile range. \* $P < 0.001$  vs OVX; Kruskal-Wallis one-way ANOVA on ranks with post-hoc Dunn's test

A

