

No. 178 文献番号：11137887

担当者 根岸 隆之

著者名：Gursoy E, Cardounel A, Kalimi M.

論文題名：The environmental estrogenic compound bisphenol A exerts estrogenic effects on mouse hippocampal (HT-22) cells: neuroprotection against glutamate and amyloid beta protein toxicity.

出典：Neurochem Int. 2001 Feb;38(2):181-86.

チェック項目：

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x) その他 細胞 (HT-22 (マウス))
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 (x) 細胞、() 組織、() 個体、() その他 _____
4. 曝露方法 () 経口、() 埋め込み、その他 培養液曝露
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 500nM, 1, 5 μM)
7. 観察された影響の種類と濃度：(500nM BPA 5mM グルタミン酸誘発細胞死を阻害)
(500nM BPA 2μM アミロイドβ酸誘発細胞死を阻害) (1μM 5mM グルタミン酸誘発グルココルチコイド受容体核内移行を阻害)
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

マウス海馬由来細胞株 HT-22 において glutamate および amyloid β 誘発細胞死に対する保護作用について検討した。BPA は 500nM で細胞死に対する阻害(保護)作用を示した。また glutamate 曝露により glucocorticoid 容体の核内移行が見られたが、これに先立つ 24hr 1μM BPA 曝露はこれも阻害した。

添付資料：Fig. 1.

評価者のコメント

背景として estradiol は細胞死に対し保護作用があることが知られている。筆者らはこの系がエストロゲン様化学物質のスクリーニング系としての利用可能性を述べている。だとしたら estradiol 等の陽性対照をおいてほしかった。低用量作用については言及していないが、nM オーダーで神経系細胞に影響を及ぼしうることは注意すべきことかもしれない。

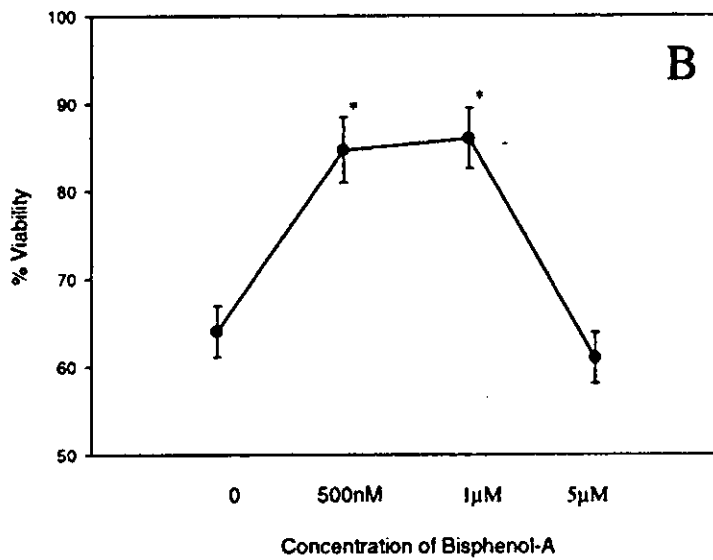
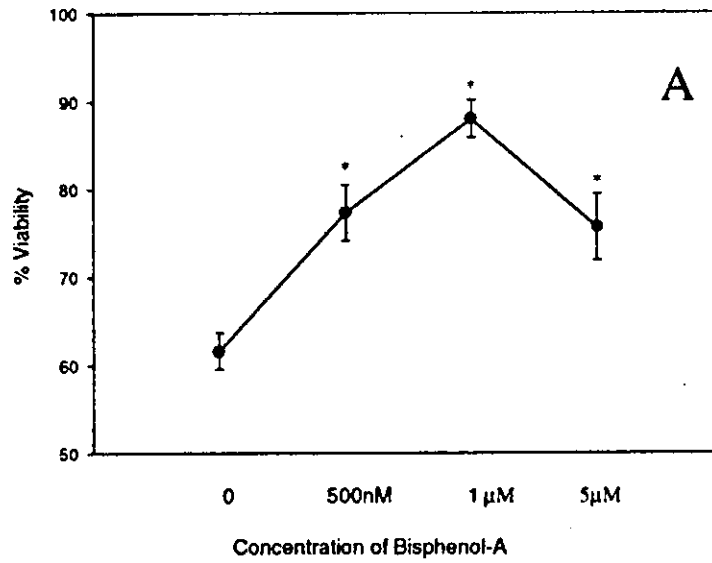


Fig. 1. Dose response curve. Cells were treated with increasing concentrations of BPA for 24 h followed by (A) 5 mM glutamate, or (B) 2 μM amyloid beta protein for 20 h. Cells' viability was determined using MMT assays as outlined in Section 2. Percentage viability is expressed as 100% of control. Results are average of, at least, three experiments each done in triplicates and expressed as mean \pm SEM.

NO. 140 文献番号 : 11711029

担当者 井藤 悦朗

著者名 : Nakazawa K, Ohno Y.

論文題名 : Modulation by estrogens and xenoestrogens of recombinant human neuronal nicotinic receptors.

出典 : Eur J Pharmacol. 430(2-3):175-83, 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
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 (x)細胞、()組織、()個体、(x)その他 アセチルコリン受容体
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 1, 10, 100, 1000 μ M)
7. 観察された影響の種類と濃度 : (100 μ M でアセチルコリンによる反応を抑制した)
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

ヒト神経ニコチン系アセチルコリン受容体のサブユニット α 、 β のcRNAを鋳型にしてアフリカツメガエルの卵母細胞に発現させた。2つのサブタイプ $\alpha 3\beta 4$ 、 $\alpha 4\beta 2$ でのアセチルコリンに対する反応に対するBPAの影響を調べた。いずれのサブタイプもBPA100 μ Mで40%の抑制を示した。

添付資料

Fig4

評価者のコメント

ニコチン性のアセチルコリン受容体は2つのサブユニット α 、 β の発現比率によって性質が異なるサブタイプが発現される。本研究では2種類の受容体をアフリカツメガエルの卵母細胞上に発現させて、100 μ Mのアセチルコリン応答に対するBPAの影響を調べている。実験系として成り立つとしても、BPAの生物影響評価方法として妥当なものかどうか、他の論文(J. Biol. Chem. 279: 37842-37851, 38007-38015, 2004.)などを参考にしながら更なる研究が必要である。いずれにせよ、ヒトの遺伝子を鋳型としたアセチルコリン受容体に対するBPAの影響をはじめて示した論文で、神経系におけるアセチルコリン受容体を介したBPAの個体発生段階に於ける生物学的蓋然性は否定できない。影響する濃度の妥当性を今後検討する必要がある。

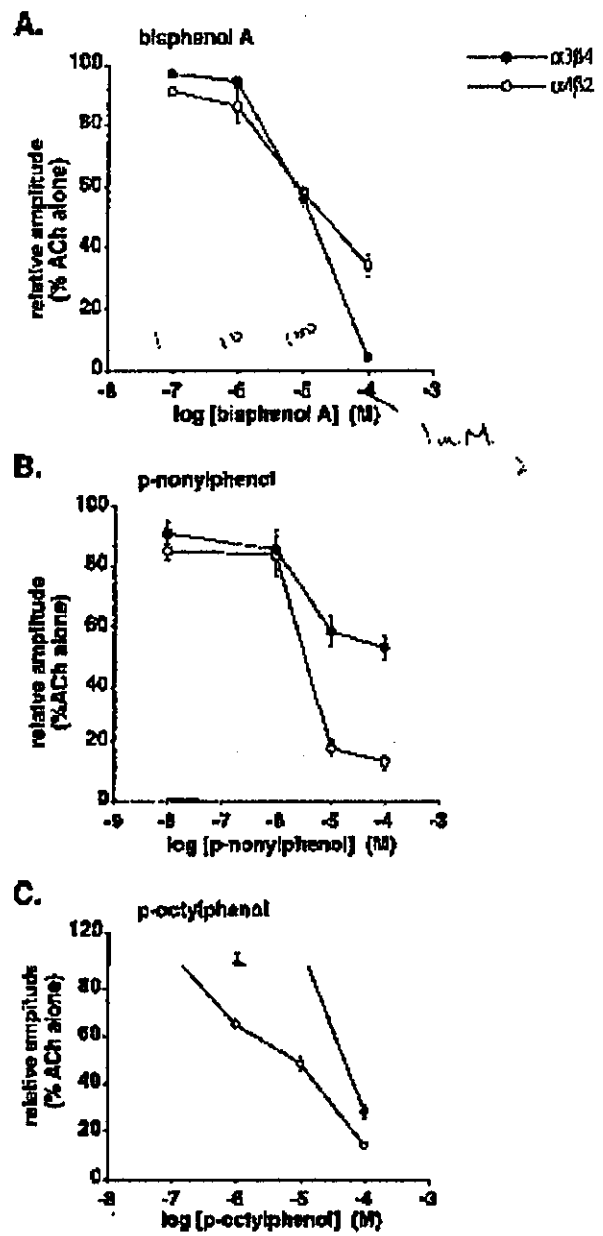


Fig. 4. Effects of bisphenol A (A), *p*-nonylphenol (B) and *p*-octylphenol (C) on acetylcholine-activated currents. The data were obtained and shown as in Fig. 3. Each symbol and bar represent the mean and S.E. obtained from four to six oocytes.

No.7 文献番号：14664910

担当者 佐二木 順子

著者名：Negishi T, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y, Yoshikawa Y.

論文題名：Inhibition of staurosporine-induced neuronal cell death by bisphenol A and nonylphenol in primary cultured rat hippocampal and cortical neurons.

出典：Neurosci Lett. Dec 19;353(2):99-102.(2003)

チェック項目：

1. 対象生物 ラット primary cultured rat neuronal cells、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 E2 (1nM, 10 μ M) BPA (10 μ M))
7. 観察された影響の種類と濃度 (staurosporine が引き起こす LDH の増加 (BPA 10 μ M)、caspase-3 の活性亢進を抑制 (BPA 10 nM, 10 μ M))
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(動物実験は Tokyo Univ. 動物委員会で承認) いいえ

論文の概要

100 nM staurosporine が引き起こす神経細胞死に E2, BPA がどのような効果を示すか、primary cultured rat hippocampal (海馬) neuron ならびに cortical (皮質) neurons を用いて調べた。hippocampal neuron では、staurosporine が引き起こす LDH の増加、caspase-3 の活性亢進を E2, BPA とともに有意に抑制した。cortical neurons では、BPA は LDH の増加、caspase-3 の活性亢進を抑制したが、E2 (1nM, 10 μ M) は抑制しなかった。さらに、low dose BPA (10 nM) は hippocampal neuron ならびに cortical neurons の caspase-3 の活性亢進を抑えた ($p < 0.05$)。BPA は正常な脳の発達を妨げるかもしれない。メカニズムとしては、BPA が caspase-3 の活性化を妨害し、本来備わった必要な神経細胞死を抑制する。

添付資料 Fig. 2

評価者のコメント：本研究では BPA と同濃度の nonylphenol (NP) を同時に検討しており NP も BPA と類似の結果を示している。BPA がラットの神経細胞に何らかの影響を与えることは生物学的蓋然性として否定できない。10nM から 10 μ M の間の細かなデータが欲しい。

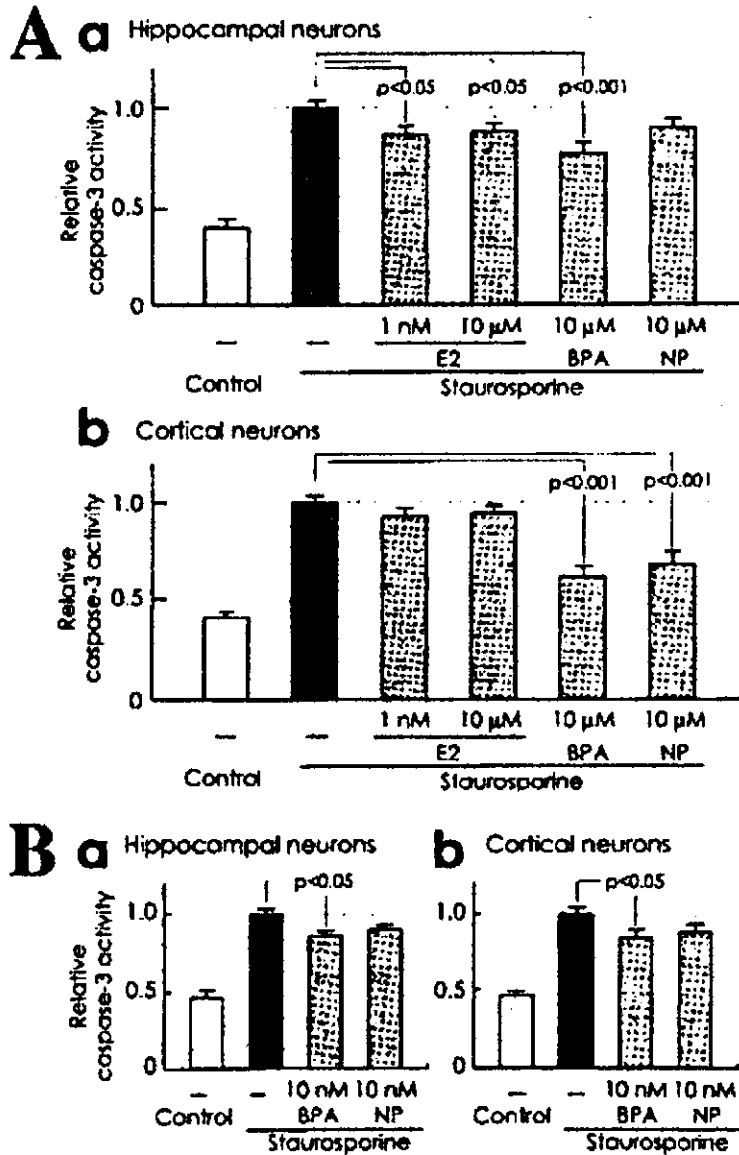


Fig. 2. (A) Inhibitory effect of E₂, BPA, and NP on staurosporine-induced caspase-3 activity increase in hippocampal neurons (a); and cortical neurons (b). (B) Inhibitory effect of low-dose BPA and NP on staurosporine-induced caspase-3 increase in hippocampal neurons (a); and cortical neurons (b). Values are means + SEM (n = 12 from four separate experiments).

No. 追加7 文献番号：15345905

担当者 根岸 隆之

著者名：Seiwa C, Nakahara J, Komiyama T, Katsu Y, Iguchi T, Asou H.

論文題名：Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cells.

出典：Neuroendocrinology. 2004;80(1):21-30.

チェック項目：

1. 対象生物 ラット、 マウス、 人、 その他 細胞 (ICR 由来(E17)オリゴデンドロサイト前駆細胞(OPCs))
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 培養液曝露
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 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M)
7. 観察された影響の種類と濃度：(10^{-5} BPA OPCs の甲状腺ホルモン (T3) によるオリゴデンドロサイトへの形態学的分化誘導を阻害、T3 による bHLH-Id2(分化マーカー)の発現上昇の阻害、TRb1 の発現抑制 (T3 の存在に依らず)、MBP(ミエリン塩基性タンパク)の発現抑制) (10^{-4} M BPA OPCs の細胞死誘導)
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

オリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPCs) の甲状腺ホルモン (T3) による分化誘導を BPA (10^{-5}) が抑制したという報告である。BPA は形態学的に T3 誘発分化を抑制、TRb1 および MBP の発現を抑制するが、その作用は FcR γ -Fyn-MBP カスケードおよび T3-TR 複合体の CREB リン酸化を阻害するのではないことを明らかにした。

添付資料：特になし

評価者のコメント

BPA の濃度が高いので低用量作用とは関係ない。 10^{-4} M BPA は細胞一般で細胞死を引き起こす濃度。近年流行りだした BPA の抗甲状腺ホルモン様作用 (これまではレポーターアッセイによる結合能レベル) について細胞レベル、特に分化について論じた点で新規性は高い。次に Zoeller が in vivo で証拠を提示することになる。TRb1 発現が BPA により抑制されていて (TRa の発現は変化なし) MBP の発現抑制が検出できたのなら、BPA は甲状腺ホルモン受容体の発現をかく乱させるのであって、これが甲状腺ホルモン様作用と呼べるのかは疑問がある。機序がまったく不明故、今後同様の細胞レベルの試験が望まれる。

No.3 文献番号 : 14713305

担当者 佐二木 順子

著者名 : Yoneda T, Hiroi T, Osada M, Asada A, Funae Y.

論文題名 : Non-genomic modulation of dopamine release by bisphenol-A in PC12 cells.

出典 : J Neurochem. 87(6):1499-508. (2003)

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット由来細胞 PC-12 cells、()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 (x)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、(x)細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 25 μ M (5.7mg/L), 50 μ M, 100 μ M, 150 μ M)
7. 観察された影響の種類と濃度 (培地中 dopamine 増加 50 μ M) (細胞内 dopamine 減少 25 μ M)
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 (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

BPA は PC-12 cells(ラット副腎の褐色細胞腫由来)から dopamine の遊離を濃度依存的に引き起こした。N-type calcium channel の選択的拮抗剤 (ω -conotoxin GVIA) と ryanodine receptor blocker (ryanodine)は BPA が引き出す dopamine の遊離を抑えた。BPA による dopamine の遊離の亢進に細胞膜の receptor が関わっているかを証明するために、guanine nucleotide-binding protein inhibitor (guanosine 5'-(β -thio) diphosphate), cyclic AMP antagonist (Rp-cAMPS), protein kinase A inhibitor (H7 と H89)が BPA 添加の前に加えられた。BPA が引き起こす dopamine の遊離をこれらすべての薬剤が抑制した。この結果から、BPA が引き起こす dopamine の遊離には遺伝子レベルを介さないシグナル系 (guanine nucleotide-binding protein や N-type calcium channels) が関与していることが示唆された。BPA 曝露は dopamine を産生する神経細胞に影響を及ぼす可能性がある。

添付資料 Fig. 1, 2, 8

評価者のコメント: この研究では、genomic influences を排除するため、BPA の短時間(10 分間)曝露で実験を行っている。この論文は、細胞を使った in vitro の実験結果に基いてはいるが、使用濃度も低濃度であり、BPA が神経細胞に及ぼす影響を示唆する基礎的なものである。BPA のもたらす dopamine 産生亢進の作用機作が同じ作用を示す PCB のそれと異なるという点は、神経細胞への BPA 特有の作用である可能性が考えられ、生化学的に興味ある結果である。

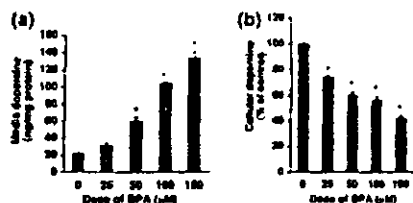


Fig. 1 Effect of BPA-exposure on PC12 cells. (a) Effect of BPA on the concentration of dopamine in the medium. PC12 cells were exposed to various concentrations of BPA for 10 min and the dopamine concentration was measured by HPLC-ECD as described in Experimental procedures. (b) Effect of BPA on intracellular dopamine content. PC12 cells were exposed to various concentrations of BPA for 10 min and intracellular dopamine content was measured by HPLC-ECD as described in Experimental procedures. Each intracellular dopamine content was expressed as a percentage of the control with only vehicle. Values are means \pm S.E.M. from three different experiments. * $p < 0.05$, compared with the control containing only vehicle by ANOVA and posthoc Dunnett's.

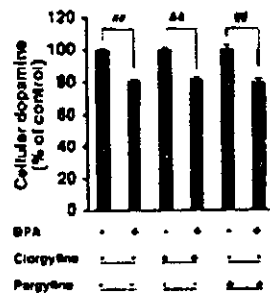


Fig. 2 Effect of MAO inhibitor on BPA-evoked intracellular dopamine decrease. PC12 cells were treated with either 1 μ M clorgyline or 100 μ M pargyline for 30 min prior to 50 μ M BPA and intracellular dopamine content was measured by HPLC-ECD as described in Experimental procedures. Each intracellular dopamine content is expressed as a percentage of the control containing only vehicle. Values are means \pm SEM from three different experiments. ## $p < 0.01$, compared with the control containing only vehicle. ## $p < 0.01$, compared with the control containing only 1 μ M clorgyline. ## $p < 0.01$, compared with the control containing only 100 μ M pargyline. Each statistical analysis was performed by unpaired Student's *t*-test.

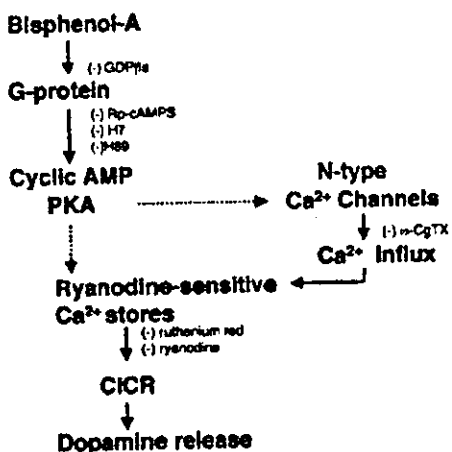


Fig. 3 A proposed model for the non-genomic action of BPA in PC12 cells. In this experiment, we demonstrated the participation of G-protein, cyclic AMP/PKA, N-type Ca^{2+} channels, and ryanodine-sensitive Ca^{2+} stores in BPA-evoked dopamine release. Cyclic AMP-dependent PKA may be linked to N-type Ca^{2+} channels (Kojima *et al.* 1997; Solem *et al.* 1997) and phosphorylate ryanodine receptors (Yoshida *et al.* 1992; Isiam *et al.* 1998)

その他(代謝、分布を含む)

生体レベルでの影響データ

No. 78 文献番号： 12419020

担当者 花田秀一

著者名：Cho CY, Shin BS, Jung JH, Kim DH, Lee KC, Han SY, Kim HS, Lee BM, Yoo SD.

論文題名：Pharmacokinetic scaling of bisphenol A by species-invariant time methods.

出典：Xenobiotica 32(10):925-934. (2002 Oct.)

チェック項目：

1. 対象生物 (X)ラット、(X)マウス、()人、()その他 + ウサギ、イヌ
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、()その他 血清
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、(X)個体、()その他 _____
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、その他 静脈内投与
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 マウス；2 mg/kg、ラット、ウサギおよびイヌ；1 mg/kg)
7. 観察された影響の種類と濃度 (生物学的影響の観察なし)
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 ()はい：ガイドラインの名称 _____、(X)いいえ

論文の概要

simple allometry と species-invariant time method を用いて BPA のヒトでの薬物動態を推定した。実験動物としては、マウス、ラット、ウサギおよびイヌの雄を用い、静脈内単回投与用量は、マウスは 1mg/kg、その他は 2mg/kg であった。これらの用量は、ラットの経口投与でのバイオアベイラビリティを 5.3% とした場合の LOAEL (50mg/kg/day) より低いものであった。血清中 BPA の定量は、確立された HPLC 法で行った。

ヒトの体重を 70kg と仮定した場合の薬物動態推定値は、Cl (systemic clearance) ; 46.0 to 127.1 $l h^{-1}$ 、 V_{ss} (volume of distribution) ; 125.3 to 229.7 litres、 $t_{1/2}$ (half-life time) ; 43.6 to 196.2 min であった。これらの値は、BPA の環境中ヒト暴露の毒性を解釈する上で有用であろう。

添付資料

Fig. 2、Table 2 および Table 3

評価者のコメント

本研究は、内分泌かく乱物質の研究の一環として実施されたのもであるが、BPA の暴露とバイオマーカーとの検討はなされていない。

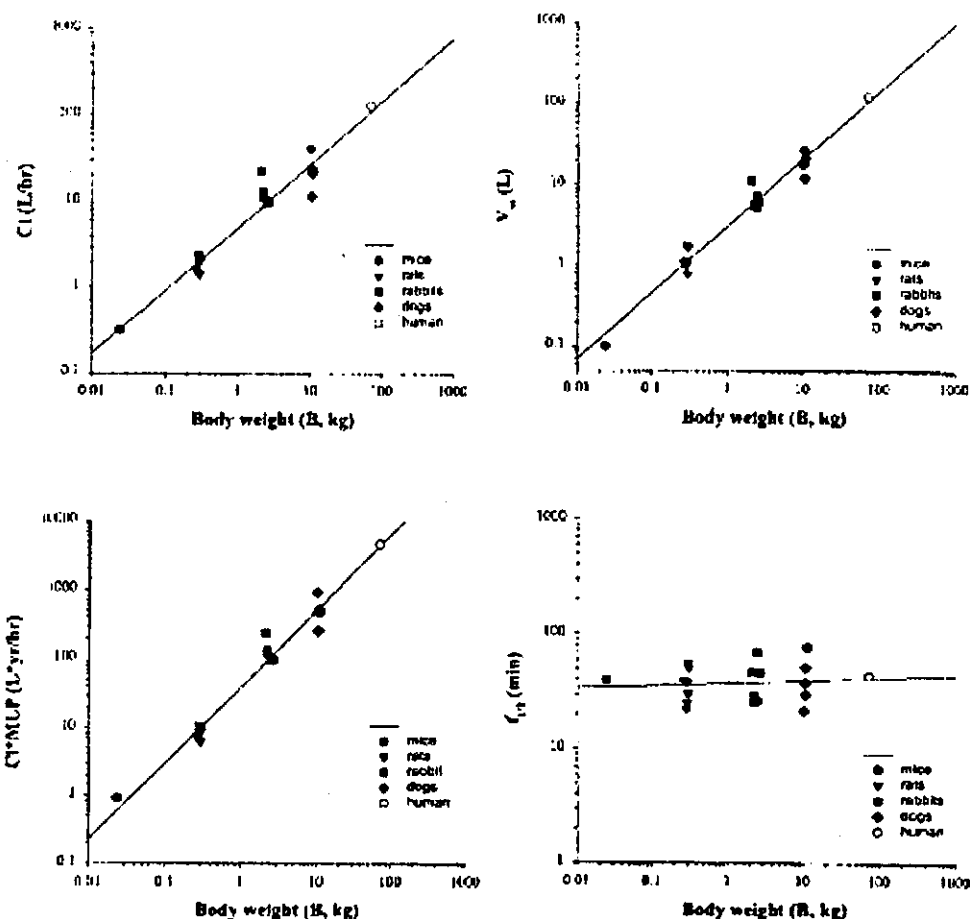


Figure 2. Interspecies' correlation between pharmacokinetic parameters and body weights. The regression line was obtained by least-squares analysis of the four animal species' data. The extrapolated human parameter values based on a 70-kg body weight are also shown.

Table 2. Allometric equations and pharmacokinetic parameters of bisphenol A predicted in man based on allometric scaling of data obtained from mouse, rat, rabbit and dog.

Parameter	Allometric equation	Predicted value in man
Cl (l h ⁻¹)	$5.264B^{0.740}$ ($r^2 = 0.993$)	127.1
V _d (litres)	$2.994B^{0.879}$ ($r^2 = 0.993$)	125.3
t _{1/2} (min)	$40.723B^{0.0158}$ ($r^2 = 0.451$)	43.6
Cl * MLP (year h ⁻¹)	$44.041B^{1.068}$ ($r^2 = 0.994$)	47.9 ¹

¹ Calculated as the human Cl * MLP divided by the human maximum lifespan potential of 8.18×10^4 h (1h⁻¹).

Table 3. Predicted pharmacokinetic parameters of bisphenol A in man using various concentration-time transformations.

Parameter	Kallynochrons	Apolychrons	Dienetichrons
Cl (l h ⁻¹)	123.0	120.7	46.0
V _d (litres)	229.7	138.0	149.3
t _{1/2} (min)	110.4	67.8	196.2
r ²	0.940	0.940	0.949
AIC	221.0	233.5	244.1

No. 追加1 文献番号: 12915710

担当者 佐二木 順子

著者名: Domoradzki JY, Pottenger LH, Thornton CM, Hansen SC, Card TL, Markham DA, Dryzga MD, Shiotsuka RN, Waechter JM Jr.

文題名: Metabolism and Pharmacokinetics of Bisphenol A(BPA) and the embryo-fetal distribution of BPA and BPA-monoglucuronide in CD Sprague-Dawley rats at three gestational stages

出典: Toxicol. Sci. 76:21-34 (2003)

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット S-D strain、()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 BPA代謝
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 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 10 mg/kg/day)
7. 観察された影響の種類と濃度: (_____)
8. 観察時期 (x)出生前、()出生後、()思春期、()成熟期
9. 論文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 (x)はい、()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 Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International, EPA Toxic Substance Control Act、()いいえ

論文の概要

11週令の妊娠雌ラット(S-D)に14C-BPA(10mg/kg)を経口強制投与した。(妊娠6, 14, 17日(反復実験では11, 13, 16日)に各4匹ずつ)。BPAクリアランスを妊娠ラットと非妊娠ラットとで比較したが、どの妊娠時期にも両者に差は認められなかった。妊娠16日には胎児への移行が認められた。この結果はMiyakoda(1999)の報告と一致した。妊娠16日におけるBPA-glcならびにBPAの胎児中濃度は、血漿、胎盤中に比べ低かった。BPA-glc/BPA値は母親の血漿中、胎盤、胎児で明らかに異なっていた。この差は各組織の代謝系の差によるもの(例えば胎盤中には β -glucuronidaseはあるが胎児には β -glucuronidaseを発現するUGTがないなど)と思われた。人を用いたクリアランス実験(Volkelら、2002、PMID:12387626)とラットの結果との類似性から、人でも類似の現象が起きる可能性を示唆している。

添付資料 Table 4,

評価者のコメント

この論文はNo.5(2004、佐二木 順子担当)と同著者のものであり、No.5以前の報告である。著者らは、BPAが母親血漿→胎盤→胎児と移行するものと考えている。移行量は血漿や胎盤に比べると低い、長時間代謝されずに留まる可能性があるとしている。人への外挿は難しいが、本年度の環境ホルモン学会のモルモットを用いた発表(酪農学園大学)を加味すると胎児への移行は否定できない。

TABLE 4
Concentrations of Bisphenol A (BPA) and BPA-Glucuronide following a Single Oral Administration of 10 mg BPA/kg bw to Pregnant (Gestation Day 11, 13, or 16) Sprague-Dawley Rats

Time (h) postdosing	Maternal plasma		Yolk sac/placenta		Embryo/fetus	
	BPA-glucuronide	BPA	BPA-glucuronide	BPA	BPA-glucuronide	BPA
Dosed on GD 11 (10 mg/kg, 0.2 mCi/rat)						
0.25	1.060 ± 0.258*	ND ^a	0.062 ^c	ND ^d	ND ^e	ND ^f
12	0.099 ± 0.036	ND	ND ^c	ND ^d	ND ^e	ND ^f
96	NA ^g	NA	ND ^c	ND ^d	ND ^e	ND ^f
Dosed on GD 13 (10 mg/kg, 0.2 mCi/rat)						
0.25	0.868 ± 0.189	ND ^d	0.036 ^c	0.019 ^d	ND ^e	0.013 ^f
12	0.117 ± 0.033	ND ^d	0.013 ^c	0.009 ^d	ND ^e	ND ^f
96	NA	NA	NA ^g	NA ^h	NA ⁱ	NA ^j
Dosed on GD 16 (10 mg/kg, 0.2 mCi/rat)						
0.25	1.768 ± 0.783	ND ^d	0.223 ± 0.104 ^c	0.166 ± 0.069 ^d	NA ⁱ	NA ^j
12	0.174 ± 0.045	ND	0.025 ± 0.005 ^c	0.034 ± 0.002 ^d	NA ⁱ	NA ^j
96	NA	NA	NA ^g	NA ^h	NA ⁱ	NA ^j
Dosed on GD 16 (10 mg/kg, 0.5 mCi/rat)						
0.25	1.699 ± 0.501	0.064 ± 0.025	0.342 ± 0.104 ^c	0.095 ± 0.031 ^d	0.013 ± 0.008 ^e	0.018 ± 0.011 ^f
Total BPA-G ^h and BPA	1.763		0.437		0.031	
Ratio of BPA-G to BPA	26.5		3.6		0.7	

Note. Concentrations of Bisphenol A (BPA) and BPA-glucuronide are expressed as µg BPA or µg equivalents of BPA (as glucuronide)/g plasma or tissue, in maternal plasma, yolk sac/placenta, and embryo/fetus at 0.25, 12, and 96 h postdosing. Gestational day, GD.

*Mean and SD, n = 5 dams, except where noted.

^aNot detected (ND) at or greater than the limit of detection (LOD).

^bPlasma from one animal of five had a detectable concentration of BPA (0.041 µg/g plasma, LOD = 0.029).

^cNot analyzed (NA), insufficient DPM in sample for HPLC analysis.

^dAll yolk sacs, placentas or embryos from five dams pooled together into one sample for analysis.

^ePlasma from one animal of five had a detectable concentration of BPA (0.078 µg/g plasma, LOD = 0.029).

^fPlasma from one animal of five had a detectable concentration of BPA (0.008 µg/g plasma, LOD = 0.005).

^gPlasma from two animals of five had detectable concentrations of BPA (0.485 and 0.129 µg/g plasma, LOD = 0.040 and 0.032, respectively).

^hTissue from two animals of five had sufficient activity for analysis and had detectable concentrations of BPA-glucuronide (0.031 and 0.009 µg/g tissue, LOD = 0.005 and 0.002, respectively).

ⁱTissue from two animals of five had sufficient activity for analysis and had detectable concentrations of BPA (0.122 and 0.020 µg/g tissue).

^jTissue from one animal of five had sufficient activity for analysis and had a detectable concentration of BPA-glucuronide (0.016 µg/g tissue, LOD = 0.005).

^kTissue from one animal of five had sufficient activity for analysis and had a detectable concentration of BPA (0.008 µg/g tissue).

^lPlacentas or fetuses pooled from each dam for analysis, n = 4-5.

^mBPA-monoglucuronide.

No. 5 文献番号 : 14691203

担当者 佐二木 順子

著者名 : Domoradzki JY, Thornton CM, Pottenger LH, Hansen SC, Card TL, Markham DA, Dryzga MD, Shiotsuka RN, Waechter JM Jr. (米)

論文題名 : Age and dose dependency of the pharmacokinetics and metabolism of bisphenol a in neonatal sprague-dawley rats following oral administration.

出典 : Toxicol Sci. Feb;77(2):230-42.(2004) Epub 2003 Dec 22.

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 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x)その他 BPAの代謝動態
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、(x)出生後、(x)成熟動物、()細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (記入 1, 10 mg/kg in corn oil)
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 (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

¹⁴C-BPA を生後 4,7,21 日(1 or 10 mg/kg)および 11 週令(10mg/kg)に強制経口投与し、投与後、0.25,0.75, 1.5,3,6,12,18,24h の血液中および臓器中の BPA, BPA グルクロン酸抱合体(BPAG)を測定した。生後 4,7,21 日では BPA から BPAG の代謝が加齢とともに高まった (glucuronyl transferases の加齢発達と相関)。BPAG と BPA の血液中濃度が 11 週令に比べると、生後 4,7,21 日が高かったのは、肝臓における排泄機能の発達の未熟さによると考えられた。1 mg/kg 投与では血漿中ラジオ活性の 94-100%が BPAG に代謝されるが、10 mg/kg 投与では 13 もの代謝物質が確認された。以上の結果から、低濃度の BPA (1 mg/kg) については、仔ラットに備わった glucuronyl transferases で代謝され、エストロゲン性は無くなると考えられる。

添付資料 Table 4

評価者のコメント : adult に比べ neonatal period は BPA 代謝が劣る。異物代謝機能の未熟さによるということは、BPA の安全性について議論する場合、年齢を考慮に入れる必要があることを示している。すなわち、大人と新生児とは別個に基準を設ける必要があろう。著者は特にコメントしていないが、10 mg/kg BPA 投与仔ラットの子宮と卵巣におけるラジオ活性の異常な高さ (精巣はそうでもない) はとても気になるデータである。

TABLE 4
Half-Lives and Area-under-the-Curve (AUC) of ¹⁴C-BPA-Derived Radioactivity in Tissues and Plasma Following Oral Administration of 1 or 10 mg BPA/kg bw to Female and Male Sprague-Dawley Rats on Postnatal Days 4, 7, and 21

Treatment group	Tissue	Pnd 4			Pnd 7			Pnd 21		
		Half-life (h)	AUC (µg·h/g)	AUC 10 ³ AUC 1	Half-life (h)	AUC (µg·h/g)	AUC 10 ³ AUC 1	Half-life (h)	AUC (µg·h/g)	AUC 10 ³ AUC 1
Females (1 mg/kg)	Brain	11.7	0.4		6.7	0.2		3.6	0.1	
	Liver	18.0	7.5		7.9	7.1		3.6	2.9	
	Kidneys	18.1	9.4		7.3	9.5		5.0	3.0	
	Ovaries	11.7	7.3		6.0	3.5		3.7	0.9	
	Uterus	7.4	8.3		6.2	3.0		3.4	1.0	
	Carcass	11.2	22.2		10.0	16.6		4.0	8.3	
	Plasma	19.5	9.4		6.4	7.8		3.6	3.5	
Females (10 mg/kg)	Brain	7.2	2.3	8.3	8.0	2.5	12.5	4.9	1.7	17.0
	Liver	11.1	44.8	6.0	10.0	59.6	8.4	4.5	39.1	13.5
	Kidneys	15.2	43.9	4.7	8.6	66.6	7.0	5.3	36.5	12.2
	Ovaries	6.5	136.2	18.7	3.0	69.7	19.9	3.6	21.1	23.4
	Uterus	15.2	127.0	15.3	4.8	108.5	36.2	3.4	30.6	30.6
	Carcass	6.6	112.8	5.1	7.0	130.7	7.9	4.8	100.9	12.2
	Plasma	9.2	61.0	6.5	8.1	67.0	8.6	3.7	59.0	16.9
Males (1 mg/kg)	Brain	14.1	0.3		6.0	0.2		3.4	0.1	
	Liver	19.7	6.1		6.6	7.3		3.7	3.2	
	Kidneys	19.3	8.5		7.0	8.6		4.6	3.4	
	Testes	10.3	3.4		5.7	2.0		3.4	0.8	
	Carcass	11.1	22.2		9.0	17.3		4.1	9.0	
	Plasma	24.0	9.2		6.6	7.7		3.4	4.2	
	Males (10 mg/kg)	Brain	3.1	4.7	15.7	8.0	2.9	9.7	4.7	1.7
Liver		11.6	48.4	7.9	11.8	62.0	8.5	5.1	40.9	12.8
Kidneys		5.4	68.9	8.1	9.8	59.6	6.9	6.9	30.4	8.9
Testes		5.8	36.8	10.8	7.6	22.1	11.1	5.2	8.1	10.1
Carcass		8.3	111.7	5.0	8.6	135.5	7.8	4.8	95.2	10.6
Plasma		6.9	113.0	12.3	9.9	69.0	9.0	4.0	62.0	14.8

NO.212 文献番号：10649872

担当者 大西 純一

著者名：Fung EY, Ewoldsen NO, St Germain HA Jr, Marx DB, Miaw CL, Siew C, Chou HN, Gruninger SE, Meyer DM.

論文題名：Pharmacokinetics of bisphenol A released from a dental sealant.

出典：J Am Dent Assoc. 2000 Jan;131(1):51-8.

チェック項目：

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、(x)人、()その他_____
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x)その他_____
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、(x)個体、()その他_____
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、その他_____ x
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_____)
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、()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 (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

BPA ばく露の経験のある人と妊婦を除いた健常人に対して、8 mg の歯科医療用シーラント(1本の歯)を処置した低用量群(男性7人、女性11人)と32 mg の歯科医療用シーラント(4本の歯にそれぞれ8 mg)を処置した高用量群(男性11人、女性11人)に分けて試験を行った。BPA は1hr あるいは3hr 後の唾液試料のいくつかで検出された(5.8-105.6 ppb) が、3hr を超えた唾液試料や血清試料からは検出されなかった(定量限界5 ppb)。BPA 濃度は、高用量の方が低用量よりも有意に高かった。また、高用量ではBPA 濃度は1hr から3hr へと有意に減少した。口腔内でシーラントから遊離したBPA は吸収されないか、あるいは体循環に検出できない量で存在していることが明らかとなった。処置開始から処置後最長で3hr の間に、シーラントから用量と時間に依存して、BPA が唾液中に遊離した。従って、シーラントの潜在的エストロゲン性に対する懸念は根拠のない可能性がある。

添付資料

Figure

評価者のコメント：定量限界5 ppb の分析法に対する精度実験を実施し、そのデータから信頼のある分析法であることが明らかである。その分析法を用いて、既報*のBPA 量(5.8-105.6 ppb)よりも1/250の量しか遊離しないことを明らかにした。既報の報告書について、TEGDMA をBPA と間違えて分析、シーラントの過剰使用、シーラントの不完全なポリマー化の可能性を指摘。通し番号171と共に既報文献を否定。

*Olea et al, Environ Health Perspect 104: 298-305, 1996



Figure. Detection of bisphenol A, or BPA, in saliva specimens collected from subjects at one and three hours after placement of a low dose (8 milligrams) and a high dose (32 mg) of a dental sealant (Delton Opaque Light-cure Pit and Fissure Sealant, Preventive Care/Dentistry).

NO.108 文献番号：12052008

担当者 関澤 純

著者名：Haighton LA, Hlywka JJ, Doull J, Kroes R, Lynch BS, Munro IC

論文題名：An Evaluation of the Possible Carcinogenicity of Bisphenol A to Humans

出典：Regulatory Toxicology and Pharmacology 35,238-254(2002)

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（他の論文を引用）
7. 観察された影響の種類と濃度
レビューであり他の論文を引用。
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

F344 ラットおよびB6C3F1 マウスを用いたNTPによる経口(食餌)投与の発がん性試験(NTP, 1982)、in vitro 遺伝毒性試験、マウス micronucleus assay、代謝活性化に関するデータを総合して、いずれの結果からもBPAの発がん性を示す証拠はないと結論した。

添付資料

毒性試験、発がん性試験の結果を要約した表があるが詳細なので、ここでは引用はしない。

評価者のコメント

Consumer Reports (2000a,b)に厳密な検討なしにBPAの発がん性が示唆されたので、国際的に認められた発がん性の証拠の確からしさについての厳密なプロセスを経て検討を行ったものである。

著者名:Huff J. (米)

論文題名 : Carcinogenicity of bisphenol-A in Fischer rats and B6C3F1 mice.

出典:Odontology. 89(1):12-20.(2001)

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット F344、(x)マウス B6C3F1、()人、()その他_____
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x)その他 癌原性
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 餌に混ぜる
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 1000, 2000 ppm for rats, 1000, 5000 ppm for mice)
7. 観察された影響の種類と濃度 (新生物、白血病の出現頻度増加 2000 ppm 餌)
(精巣間質細胞の癌の増加 1000, 2000 ppm 餌) (リンパ腫や白血病の増加 1000 ppm 餌)
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 ()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

餌に混ぜた 1000, 2000 ppm BPA を雌雄各 50 匹の Fischer (F344) ラットに、1000, 5000 ppm を 50 匹の雄マウスに、5000, 10,000 ppm を 50 匹の雄マウスに 2 年間 (103 週) 与え、生存率、体重変化、発癌について調べた。全般的に BPA を含む餌の消費量が低下したため、体重は対照群に比べ低かった。生存率には差がなかった。新生物、白血病の出現頻度は、雄ラット高濃度投与で有意 ($p < 0.03$) に増加した。ラットの精巣間質細胞の癌は低濃度、高濃度ともに有意 ($p < 0.01$) に増加し、雄ラットの乳の繊維化が高濃度で増加した ($p < 0.05$)。リンパ腫や白血病は両濃度で増加した (低濃度のみ有意)。多核巨大肝細胞が雄マウスで頻繁に観察されたが、肝臓癌は見つからなかった。National Toxicology Program は BPA のラット、マウスへの癌原性はないとしているが、雌雄ラットで白血病が増加し、雄マウスでリンパ腫、白血病が増加した事実を考慮すると、BPA が造血器官の癌増加に関与していると思われる。ラットの精巣間質細胞の癌の増加や雄ラットの乳の繊維化も正常な状態ではなく BPA の癌原性を裏付ける。

添付資料 Table1, 2

評価者のコメント:

癌原性について無しとする論文が多い中、本研究は 2 年に及ぶ長期試験でありと結論付けたものである。しかし、非常に高濃度暴露である。100g ラットの餌摂取量が 20g/day とすると、1000ppmBPA の餌を与えたラットの暴露量は 0.2g/kg/day に相当する。低濃度影響の評価の対象にはならない。