

Fig. 1 Concentrations of bisphenol A in blood plasma of female DA/Han rats after a single i.v. dose of 10 mg/kg (means \pm SD; for the number of animals at each time-point, see Table 1)

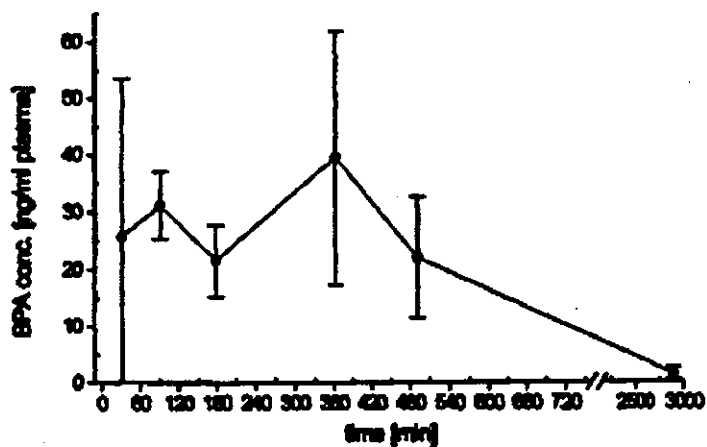


Fig. 2 Concentrations of bisphenol A in blood plasma of female DA/Han rats after a single oral dose of 10 mg/kg (means \pm SD; for the number of animals at each time-point, see Table 1)

No. 追加2 文献番号: 12387626

担当者 佐二木 順子

著者名: Volkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W.

文題名: Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration.

出典: Chem Res Toxicol. 2002 Oct;15(10):1281-7

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット S-D strain、() 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 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 _____
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 5 mg/person _____)
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、(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、()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 _____ ()いいえ

論文の概要

人 (男女3人、詳細実験については男4人) に d(16)-BPA (5 mg) を経口投与した。投与後 96 時間までに gluc-BPA のみが代謝物として血液、尿中に検出された。BPA は検出限界 (尿 6 nM, 血液 10 nM) 以下であった。血液中の BPA 半減期は 6 時間以内であった。血液における gluc-BPA 最大値 (800 nM) は経口投与 80 分後であった。今回の実験結果は、生体内での BPA 分布に種差がある可能性を示した。gluc-BPA の腸肝循環システムがあるラットでは BPA のクリアランスが遅いが、システムの無い人では BPA はすぐに抱合され排泄される。人が低用量の曝露を受けると比較的短時間に gluc-BPA として排泄されるだろう。BPA のホルモン作用評価をする上で、toxicokinetics の異なるげっ歯類からの外挿は難しい。

評価者のコメント

この論文結果は BPA の生体影響を考える上で朗報であるが、成人に限った報告であり、胎児への影響を考える基盤としては不足である。胎児への移行がエストロゲン性の無い gluc-BPA のみであったとしても、胎児組織中で BPA への加水分解が生じないという保証は無く、この点は慎重に検討しなければならない。

NO.186 文献番号：11032426

担当者 大西 純一

著者名：Yoo SD, Shin BS, Kwack SJ, Lee BM, Park KL, Han SY, Kim HS.

論文題名：Pharmacokinetic disposition and tissue distribution of bisphenol A in rats after intravenous administration.

出典：J Toxicol Environ Health A. 2000 Sep 29;61(2):131-9.

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 代謝、分布
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, 0.5, 1, 2, 0.73 mg/kg)
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 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 を 0.2, 0.5, 1, 2, または 0.73 mg/kg の用量で雄ラットに静脈内(i.v.)投与すると、血清中 BPA 濃度は指数関数的に減少した。初期の分配と消失の半減期は、それぞれ平均で 4-8.2 分と 38.6-62.2 分であった。これらは、用量間で有意な差はなかった。尿中の BPA は、<5%と少量であり、全身に吸収された BPA は主に代謝変換によって排泄された可能性がある。BPA を 0.73mg/kg 用量で雄ラットに i.v.投与し、同時に輸液すると、1 時間以内に血清濃度は平衡状態になった。その時の各臓器中の BPA 濃度は、肺で最高となり、その次は腎臓と甲状腺が高く、脳が最低であった。BPA は、精巣に親和性を示した(血清の 3 倍の濃度)。高い全身排除性と短い消失半減期が明らかとなり、ラットでの蓄積性の可能性はない。

添付資料

Table 1, 3

評価者のコメント

薬物速度論的な用量直線性に基づき、低用量環境ばく露への直線的予測が可能であると述べている。BPA の精巣への親和性から、雄の生殖器官への蓄積は臨床的に意味のある可能性があるとして述べている (vom Saal の低用量影響の文献を引用)。

TABLE 1. Pharmacokinetic Parameters of Bisphenol A in Rats Given Intravenous Bolus Injection of Different Doses

Parameter	Dose (mg/kg)			
	0.2	0.5	1	2
Body weight (g)	280 ± 15	283 ± 13	290 ± 13	271 ± 10
C ₀ (ng/ml) ^a	102.6 ± 26.0	216.4 ± 62.3	407.2 ± 92.3	854.4 ± 89.1
t _{1/2,1} (min) ^b	4.0 ± 1.5	8.2 ± 3.4	6.8 ± 2.1	5.6 ± 2.5
t _{1/2,2} (min) ^c	49.1 ± 24.2	62.2 ± 23.7	38.9 ± 8.9	38.6 ± 7.7
AUC (ng·h/ml) ^d	37.7 ± 6.4	83.1 ± 18.2	161.6 ± 31.5	303.0 ± 102.0
Cl _s (ml/min) ^e	25.1 ± 2.8	29.5 ± 6.8	30.9 ± 5.9	33.9 ± 16.5
Cl _s (ml/min/kg)	90.1 ± 14.8	104.5 ± 24.7	106.5 ± 20.3	123.6 ± 55.0
V _d (L) ^f	1.4 ± 0.5	1.7 ± 0.6	1.3 ± 0.4	1.4 ± 0.5
V _d (L/kg)	5.1 ± 1.8	6.0 ± 2.3	4.6 ± 1.3	5.0 ± 1.7
Fe (%) ^g	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.4	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1

Note. For experimental protocol, see legend to Figure 1. Data are expressed as the mean ± SD of three to seven animals per group.

^aSerum concentration extrapolated to time zero.

^bInitial distribution half-life.

^cTerminal elimination half-life.

^dArea under the serum concentration-time curve.

^eSystemic clearance.

^fSteady-state volume of distribution.

^gFraction excreted unchanged in urine.

TABLE 3. Accumulation of Bisphenol A (BPA) in Various Body Organs

Organ	Weight (g)	BPA (ng/whole organ)	BPA (ng/gram organ)
Liver	9.9 ± 0.5	6171.2 ± 3220.3	617.7 ± 315.2
Kidney	2.1 ± 0.2	3201.5 ± 436.0	1554.0 ± 58.1
Lung	1.6 ± 0.5	2853.2 ± 861.8	1810.6 ± 602.2
Testis	2.8 ± 0.3	2553.2 ± 1429.4	887.1 ± 445.1
Stomach	1.2 ± 0.0	1489.0 ± 960.5	1273.1 ± 834.3
Spleen	1.2 ± 0.3	1032.9 ± 448.9	911.8 ± 371.7
Heart	0.9 ± 0.1	912.6 ± 438.2	1049.0 ± 549.6
Brain	1.7 ± 0.1	416.3 ± 268.8	236.0 ± 145.5
Thyroid	0.3 ± 0.1	303.0 ± 430.8	1345.1 ± 599.2
Serum	—	—	314.9 ± 86.6

Note. Data are mean ± SD of four rats. For experimental protocol, see legend to Figure 3.

No.59 文献番号：12611660

担当者 佐二木 順子

著者名：Zalko D, Soto AM, Dolo L, Dorio C, Rathahao E, Debrauwer L, Faure R, Cravedi JP.,(フランス、米)

論文題名：Biotransformations of bisphenol A in a mammalian model: answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice

出典：Environ Health Perspect. 111(3):309-19.(2003)

チェック項目：

1. 対象生物 ()ラット、(x) マウス CD1、() 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 全身
3. 影響の種類 () 細胞、() 組織、(x) 個体、() その他 代謝動態
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、(x) 周産期、() 出生後、() 成熟動物、() 細胞
6. 曝露濃度 用量段階(記入 25 μg/kg)
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：低濃度の³HラベルBPAを妊娠マウス11匹に妊娠17日目に一回皮下投与し、0.5、2、24時間後の生体内代謝を調べた。CD1系マウスではBPAはかなり良く代謝され、代謝物はグルクロン酸抱合体(glucuronic acid conjugate)、数種の2分子結合体(BPAに2物質が結合している)、結合体のメトキシ化物など反応性の高い中間物であった。胎仔では、未変化BPA、BPAのグルクロン酸化合物(BPA-glucuronide)、二糖体(galactose)との抱合体が同定された。消化管における主な代謝物であるdehydrated glucuronide conjugateと同じく、二糖体とのBPA抱合体の構造から、BPA代謝系はこれまで考えられていたものよりずっと複雑であることが推測された。

添付資料 Table 5

評価者のコメント：投与後、直ちに胎盤、羊水、胎仔にBPAが移行する。特に、胎仔中に未代謝BPAが多く検出される。これは、糞中でみられる現象と同じである。このことは、化学物質の代謝系の発達が未熟な胎仔が胎盤を通過したBPAの排泄機構になっている恐れがある。著者らは、経口投与の実験を同様に行っており、経口の場合、血液中、卵巣、子宮のラジオ活性は皮下の1/80, 1/100, 1/22と低かったが、肝臓では変わらなかったと記載しているのみで、他の器官など詳細については記載がない。この皮下投与の実験は、BPAを含んだ医療器具の妊婦への使用(特に透析患者)の是非が問われる実験である。経口投与の実験も行っているため、今後の成果発表が待たれる。

Table 5. Qualitative analysis of the radioactivity extracted from maternal plasma, liver, placenta, amniotic fluid, and fetuses for lot I, II, and III mice dosed subcutaneously with 25 µg/kg ³H-BPA.

R _i	GlcA-BPA-OH		GlcA-BPA-Glc		Metabolite F		GlcA-B ₁ A		BFA		Others ^a
	11.5 ng/g	%	17.5 ng/g	%	24.0 ng/g	%	25.0 ng/g	%	33.5 ng/g	%	
Maternal plasma											
0.5 hr	0.07 ± 0.01	3	0.11 ± 0.02	4	0.11 ± 0.02	4	1.01 ± 0.19	39	1.06 ± 0.19	41	9
2 hr	0.02 ± 0.01	2	0.03 ± 0.01	4	0.03 ± 0.01	4	0.55 ± 0.14	63	0.15 ± 0.04	17	10
24 hr	0.04 ± 0.04	20		0		0	0.13 ± 0.05	65		0	15
Placenta											
0.5 hr		0		0	0.46 ± 0.48	2	5.50 ± 4.24	25	15.98 ± 12.02	72	1
2 hr	0.03 ± 0.02	1	0.04 ± 0.03	1	0.37 ± 0.07	7	3.13 ± 2.34	62	1.32 ± 0.95	26	3
24 hr	0.05 ± 0.04	5	0.04 ± 0.02	4	0.64 ± 0.19	59	0.21 ± 0.22	19	0.06 ± 0.04	6	6
Fetus											
0.5 hr	0.05 ± 0.03	1	0.04 ± 0.04	0	0.46 ± 0.27	5	3.83 ± 2.65	44	4.70 ± 2.16	49	1
2 hr	0.02 ± 0.02	1	0.01 ± 0.02	0	0.37 ± 0.22	13	1.93 ± 0.45	66	0.48 ± 0.55	16	3
24 hr	0.01 ± 0.01	1		0	0.11 ± 0.07	13	0.51 ± 0.12	60	0.13 ± 0.16	15	2
Amniotic fluid											
0.5 hr	0.10 ± 0.14	1	0.19 ± 0.14	2	0.09 ± 0.13	1	8.17 ± 6.55	83	0.90 ± 0.89	9	4
2 hr	0.06 ± 0.03	1	0.07 ± 0.03	1	0.26 ± 0.15	5	4.82 ± 4.81	98	0.10 ± 0.07	2	2
24 hr	0.13 ± 0.05	8	0.01 ± 0.02	1	0.37 ± 0.09	24	0.70 ± 0.13	44	0.03 ± 0.03	2	20
Maternal liver											
0.5 hr	0.12 ± 0.12	0	0.18 ± 0.24	0	6.22 ± 1.75	18	12.90 ± 2.81	37	10.85 ± 2.77	31	12
2 hr	0.08 ± 0.08	1	0.77 ± 0.25	8	2.16 ± 0.91	20	4.95 ± 1.82	45	1.51 ± 0.97	13	13
24 hr	0.16 ± 0.14	2	0.35 ± 0.13	7	0.99 ± 0.42	16	2.56 ± 1.62	36	1.72 ± 1.18	23	17

Results are expressed in nanograms per gram and as a percentage of the extracted radioactivity for the major compounds detected.
^aSum of all unlisted metabolites.

その他(レビューを含む)

その他

NO. 215 文献番号: 10631124

担当者 内田 康一

著者名: Beresford N, Routledge EJ, Harris CA, Sumpter JP.

論文題名: Issues arising when interpreting results from an in vitro assay for estrogenic activity.

出典: Toxicol Appl Pharmacol. 2000 Jan 1;162(1):22-33.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x) その他 遺伝子組換え酵母
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x) その他 ヒトER α
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、()個体、(x) その他 遺伝子発現誘導
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、その他 in vitro
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 0.05 μ M~0.1 mM (この範囲の12濃度で曝露;濃度記載はなく、対数目盛のFig.より読み取るしかないため省略))
7. 観察された影響の種類と濃度: (酵母細胞内でのヒトER α 遺伝子発現: 0.1 μ M)
() ()
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、()思春期、()成熟期 (x) その他
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

著者らが前報にて構築した、human estrogen receptor (ER α)遺伝子を導入した組換え酵母細胞を用い、13種類の物質(含ホルモン)につきエストロゲン様活性の検出を比較検討した。BPAは、17 β -estradiol (E2)と同パターンの用量依存カーブを示したが、発現誘導活性は、E2の1/10000であった。

添付資料

Fig.1

評価者のコメント

遺伝子組換え酵母の培養液に被験物質を添加・培養し、レポーター遺伝子である β -galactosidaseにより生成する赤色素を比色定量するという、エストロゲン様活性を検出するには非常に簡便なアッセイ方法であるが、他のアッセイとの比較、in vivoにおける知見との比較検討などが更に必要と思われる。

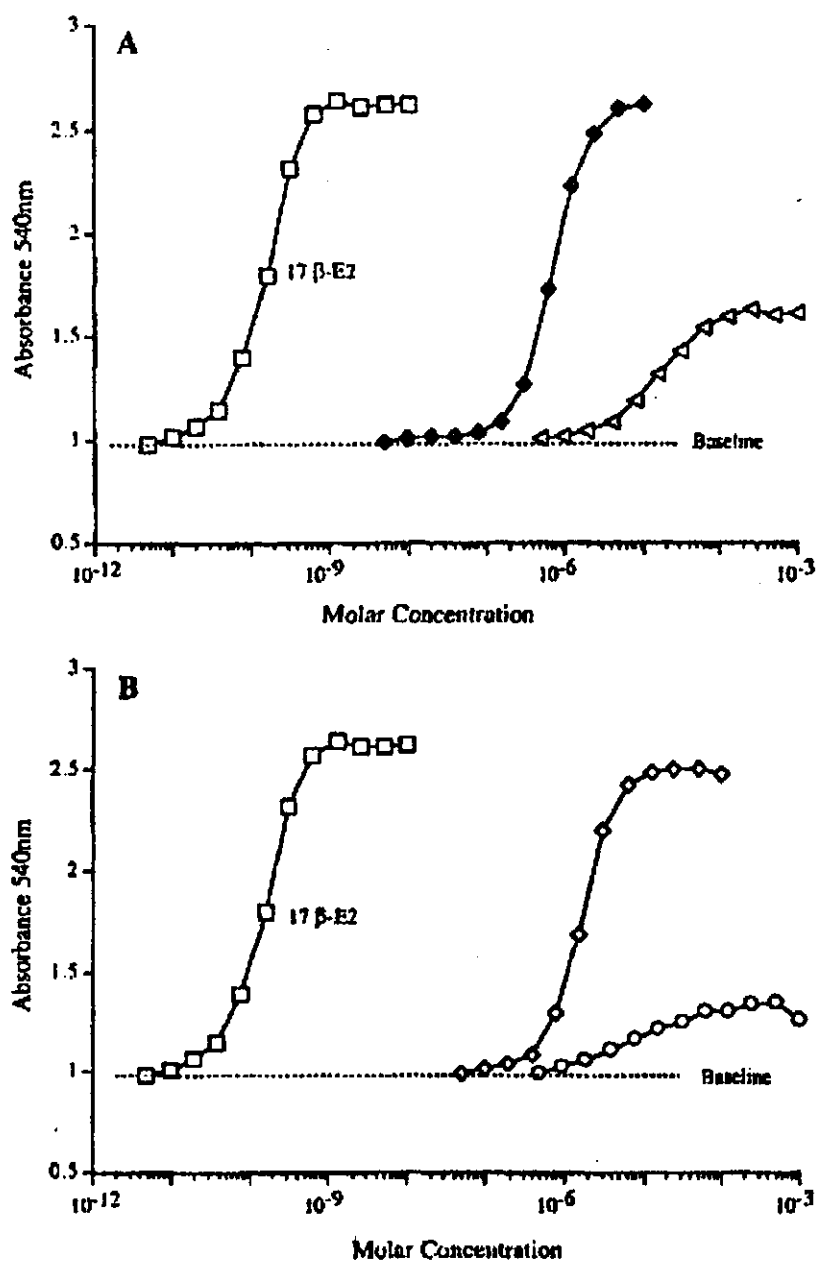


FIG. 1. Specificity. Response of the yeast estrogenicity screen to (A) steroidal androgens; DHT (⊕) and testosterone (◁), and (B) xenoestrogens; bisphenol-A (◇) and BBP (○). Each data point is the mean of duplicate values, and the data are representative of the experiments carried out.

NO.197 文献番号：10875682

担当者 大西 純一

著者名：Boogaard PJ, de Kloe KP, Bierau J, Kuiken G, Borkulo PE, Watson WP, van Sittert NJ.

論文題名：Metabolic inactivation of five glycidyl ethers in lung and liver of humans, rats and mice *in vitro*.

出典：Xenobiotica. 2000 May;30(5):485-502. Erratum in: Xenobiotica 2002 Oct;32(10):935.

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：(_____) (_____) (_____)
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

あるグリシジルエーテル類は短期 *in vitro* 試験で直接の変異原性を、*in vivo* で変異原性を示す可能性があると考えられる。BPA のグリシジルエーテル(BADGE)を含む 5 種類のグリシジルエーテルの代謝による不活性化を、ヒト、マウス、ラットの肝臓と肺の細胞成分画分で調べた。BADGE は、glutathion S-transferase (GST) と epoxide hydrolase (EH) に対して、5 種類の中では中程度に代謝される。

その他の 4 種類は、4,4'-dihydroxy-3,3',5,5-tetramethylbisphenyl、1,6-hexanediol、1-dodecanol、o-cresol のグリシジルエーテルである。

添付資料

Table 10, 11, Fig. 1

評価者のコメント

変異原性と発がん性に注目しており、内分泌かく乱作用には全く注目していない。
代謝される部分も、グリシジルエーテル部分であり、直接 BPA とは関連していない。

Table 10. . Estimated rate constants for *in vivo* hepatic clearance ($l \times h^{-1} \times kg^{-1}$) of various glycidyl ethers in human and rodents^a.

Glycidyl ether	Species	Cytosolic glutathione <i>S</i> -transferase	Epoxide hydrolase
YX4000	human	nd ^b	51
	rat	nd	45
	mouse	< LOQ	103
BADGE	human	nd	17
	rat	< LOQ	13
	mouse	< LOQ	35
C ₁₂ GE	human	nd	16
	rat	nd	14
	mouse	< LOQ	23
o-CGE	human	0.45	24
	rat	3.6	19
	mouse	3.7	10
HDDGE	human	0.38	6.5
	rat	7.2	5.7
	mouse	6.4	6.5

^a See the Materials and methods for calculations.

^b nd, Not determined; < LOQ: below limit of quantitation.

Table 11. Estimated rate constants for *in vivo* pulmonary clearance ($l \times h^{-1} \times kg^{-1}$) of various glycidyl ethers in human and rodents^a.

Glycidyl ether	Species	Cytosolic glutathione <i>S</i> -transferase	Epoxide hydrolase
YX4000	human	nd ^b	1.9
	rat	nd	0.87
	mouse	nd	2.6
BADGE	human	nd	0.28
	rat	nd	0.13
	mouse	nd	0.17
C ₁₂ GE	human	nd	0.17
	rat	nd	0.066
	mouse	nd	0.33
o-CGE	human	0.02	0.40
	rat	0.07	0.060
	mouse	0.03	0.32
HDDGE	human	0.01	0.064
	rat	0.22	0.018
	mouse	0.05	0.043

^a See the Materials and Methods and Materials for calculations.

^b nd, Not determined.

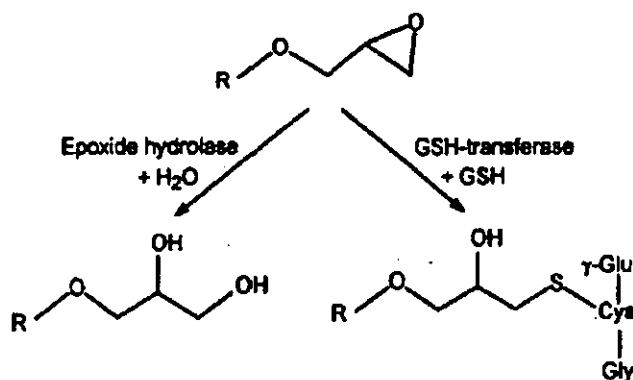


Figure 1. Metabolic detoxification pathways for glycidyl ethers.

NO. 141 文献番号：11530281

担当者 川島 浩

著者名：Cannon JM, Kostoryz E, Russo KA, Smith RE, Yourtee DM.

論文題名：Bisphenol A and its biomaterial monomer derivatives alteration of in vitro cytochrome P450 metabolism in rat, minipig, and human.

出典：Biomacromolecules. 2000 Winter;1(4):656-64.

チェック項目：

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x) その他 SDラット肝臓、ヒトミクローム, S9, minipig 肝臓
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x) その他 肝臓代謝系
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 in vitro
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 2~100 μ M, 308 μ M)
7. 観察された影響の種類と濃度 (30 μ M でラット肝ミクロームで CYP3A の活性を 16%阻害)
(308 μ M でヒト肝 S9 で CYP4A の活性を 29%増強) (_____)
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

BPA と生体材料として利用する BPA 誘導体モノマー 6 種について、ラット、ヒト、minipig の多機能酸化酵素(MFOs)に対する影響を調べた。BPA は、ラット、ヒト、minipig の肝ミクローム又は S9 系で、P450 (CYP1A, CYP2C, CYP2E, CYP3P, CYP4A) の活性を阻害した。唯一、ヒトの肝 S9 系で CYP4A の活性を高めた。

添付資料

Fig. 7、Fig. 8

評価者のコメント

本報告は、BPA-diglycidylether (BADGE) や BPA アクリル化合物など生体材料として利用される BPA 誘導体モノマーの肝臓代謝に及ぼす影響に関する研究であり、BPA 低用量問題とは無関係である。また天然の estrogen 活性物質との比較試験も行っていない。統計処理は行われている。

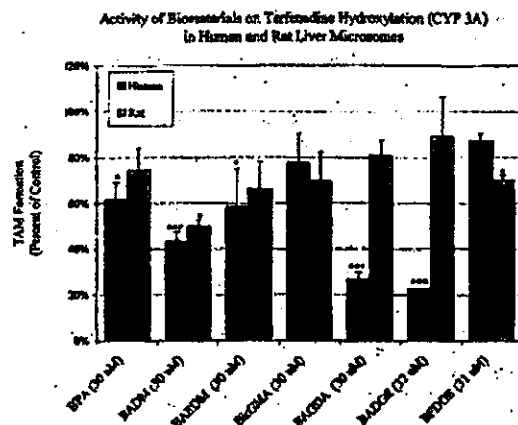


Figure 7. Comparison of biomaterial effects on terfenadine hydroxylation (CYP 3A) in rat and human liver microsomes. Functional group derivatives of BPA including dimethacrylates (BisGMA, BAEDM, BADM), acrylate (BAGDA), and epoxide (BADGE) from Table 1 are illustrated. Error bars represent the standard deviation of replicate determinations ($n = 3$). Microsomes (0.125 mg protein) were incubated at 37 °C for 30 min in 0.5 mL (final volume) incubation mixtures containing potassium phosphate buffer (100 mM, pH 7.4), $MgCl_2$ (2 mM), NAD^+ (1 mM), $NADP^+$ (0.4 mM), G-6-P (4 mM), G-6-P dehydrogenase (0.6 units), and terfenadine (30 μM). The formation of TAM was determined by reverse phase HPLC with fluorescence detection.²¹ The hydroxylation of terfenadine in the presence of biomaterial monomers was compared to control ($n = 3$, $p < 0.05$; ee , $p < 0.01$; eee , $p < 0.001$). Rat and human control activities were 429 and 512 $pmol\ mg^{-1}\ min^{-1}$, respectively. α -Naphthoflavone (α -NF), triacetyloleandomycin (TAO), and miconazole were positive controls.

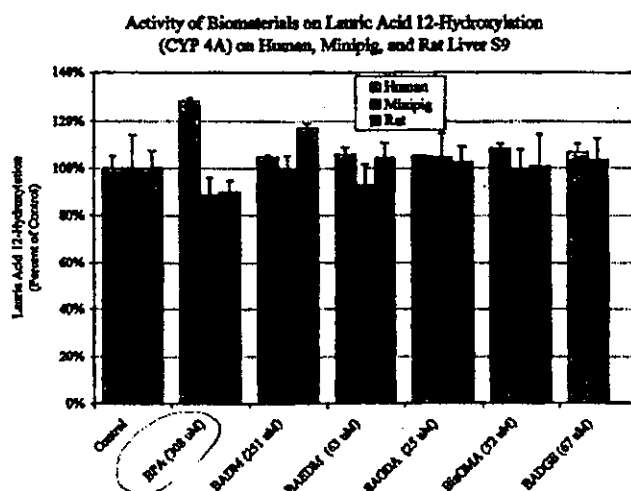


Figure 8. Comparison of biomaterial effects on lauric acid 12-hydroxylation (CYP 4A) in pooled rat, minipig, and human liver S9 preparations. Functional group derivatives of BPA including dimethacrylates (BisGMA, BAEDM, BADM), acrylate (BAGDA), and epoxide (BADGE) from Table 1 are illustrated. Error bars represent the standard deviation of replicate determinations ($n = 3$). S9 (0.8 mg protein) was incubated at 37 °C for 1 h in 0.5 mL (final volume) incubation mixtures containing phosphate buffer (50 mM), $MgCl_2$ (3 mM), EDTA (1 mM), $NADP^+$ (1 mM), G-6-P (5 mM), G-6-P dehydrogenase (0.5 units), and [^{14}C]-lauric acid (100 μM , 56 nCi). The formation of 12-hydroxylauric acid was determined by reverse phase HPLC with radiometric detection.²¹ The 12-hydroxylation of lauric acid in the presence of biomaterial monomers was compared to the corresponding control activity (e , $p < 0.01$). Rat, minipig, and human control activities were 80, 46, and 788 $pmol\ mg^{-1}\ min^{-1}$, respectively.

No. 14 文献番号: 14593122 担当者 花田秀一

著者名: Du-Hyong Cho, Yoon Jung Choi, Sangmee Ahn Jo, and Inho Jo

論文題名: Nitric Oxide Production and Regulation of Endothelial Nitric-oxide Synthase Phosphorylation by Prolonged Treatment with Troglitazone.

出典: The Journal of Biological Chemistry 279(No. 4), 2499-2506. (2004)

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(X)その他 ウシ (大動脈上皮細胞)
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(X)その他 循環器系
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 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 5 μ M)
7. 観察された影響の種類と濃度 (5 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、(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

ウシ大動脈上皮細胞における NO 産生に対する Troglitazon (糖尿病治療薬で PPAR γ リガンドである) の影響を分子メカニズムで調べた。その結果、Troglitazon の NO 産生増強は、少なくとも 2 系統の独立した伝達系 (PPAR γ 依存性のものと非依存性のもの) で制御されていることを明らかにした。

添付資料

Fig. 5

評価者のコメント

この報告では、BPA の diglycidyl ether を PPAR γ のアンタゴニストとして用い、BPA 誘導体が Troglitazon 刺激による NO 産生を部分的に阻害する事を確かめている。この BPA 誘導体の作用は、統計的処理に基づいて評価されている。

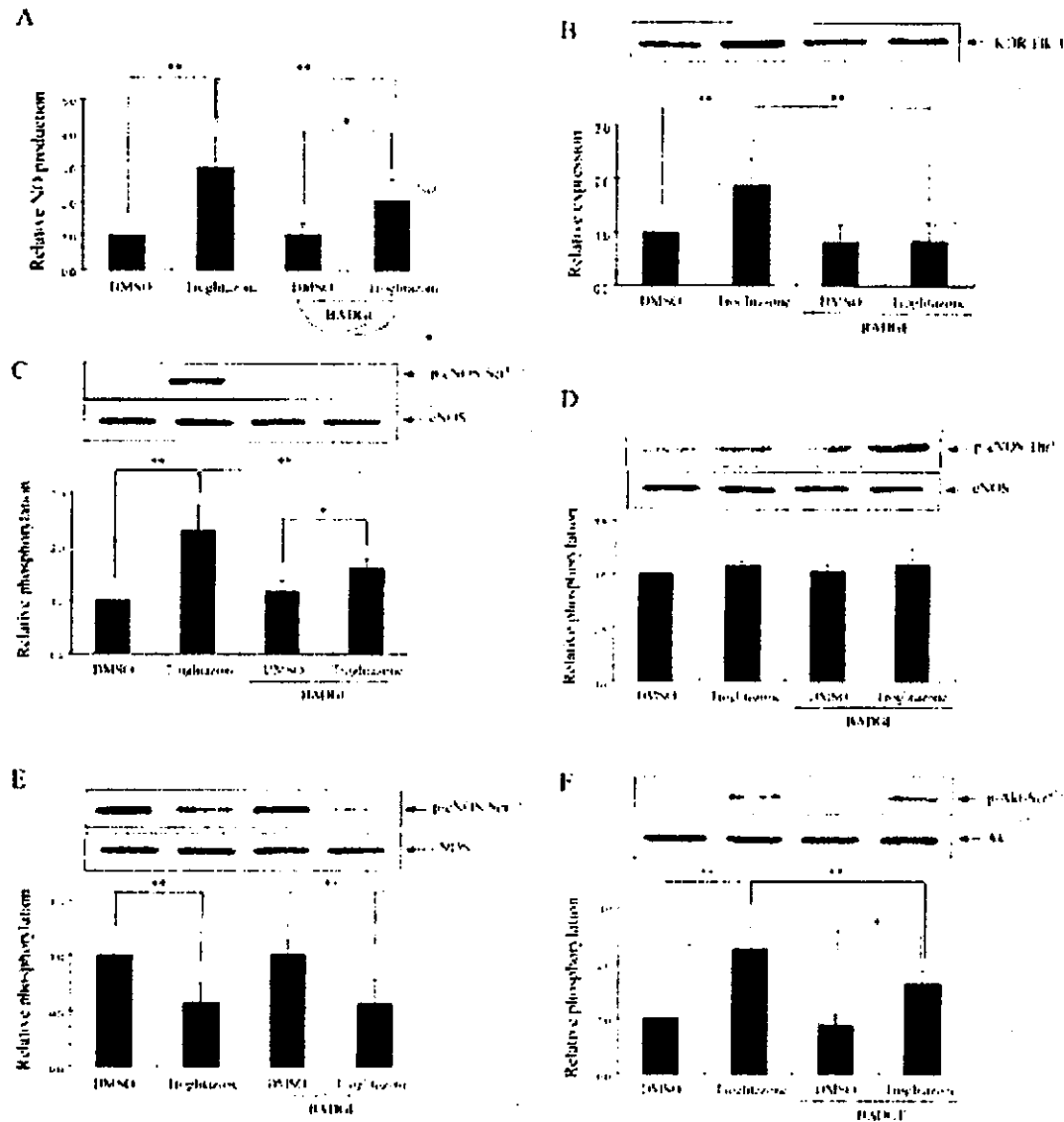


Fig. 5. BADGE reverses troglitazone-stimulated increases in eNOS-Ser¹¹⁷⁹ and Akt-Ser⁴⁷³ phosphorylation but does not alter the phosphorylation status of eNOS-Thr⁴⁹⁷ or eNOS-Ser¹¹⁸¹. BAEC were prepared and treated with 20 μ M troglitazone for 12 h, as described in the legend to Fig. 1, in the absence or presence of BADGE (5 μ M). After treatment, the cell lysates were further processed as described in the legend to Fig. 4. The data are presented as described in the legend to Fig. 1 ($n = 5-8$). In BAEC, co-treatment with BADGE partially blocked the troglitazone-stimulated increase in NO production (A) and the increase in eNOS-Ser¹¹⁷⁹ and Akt-Ser⁴⁷³ phosphorylation (F). Similarly, BADGE also completely blocked the troglitazone-stimulated increase in KDR/Fk1 expression (B). In contrast, BADGE did not alter the phosphorylation status of eNOS-Thr⁴⁹⁷ (D) or eNOS-Ser¹¹⁸¹ (E), suggesting that troglitazone increases NO production, in part, by PPAR γ -dependent, VEGF/KDR/Fk1/Akt-mediated eNOS-Ser¹¹⁷⁹ phosphorylation and PPAR γ -independent, eNOS-Ser¹¹⁸¹ dephosphorylation. DMSO, dimethyl sulfoxide.

NO.196 文献番号：10908839

担当者 大関一男

著者名：BA.Elswick, F.Welsch, DB.Janszen

論文題名：Effect of different sampling designs on outcome of endocrine disruptor studies

出典：Reproductive Toxicology 14：359-367, 2000

チェック項目：

1. 対象生物 ラット、マウス、人、その他 Sprague Dawley rat
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 ventral prostate fresh weight
4. 曝露方法 経口、埋め込み、その他 water, corn oil
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 Bisphenol-A ;0, 0.005, 0.05, 0.5, 5 mg/L）
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 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

女性ホルモン類似作用を研究する際、サンプリング法により、その結果が左右されることを示した報告。一腹あたり一匹または二匹、三匹の雄の仔ラットを無作為に取り出し、6ヶ月齢に達した仔ラットの ventral prostate fresh weight への影響を調べた。1匹だけサンプリングした場合、その値から、影響ありなしを判断するとかなり間違った結論を導くことがわかった。統計学的な見地から、1匹だけサンプリングはかなりの誤差を生み出すことが実証される。

添付資料

Fig-1、2、3、4、5

Table-2

評価者のコメント

低用量作用を研究する上で、非常に貴重なデータを提供しているものと思われる。低用量作用があると報告する研究で使用しているサンプリング法をあらためて精査する必要があるのではないかと。

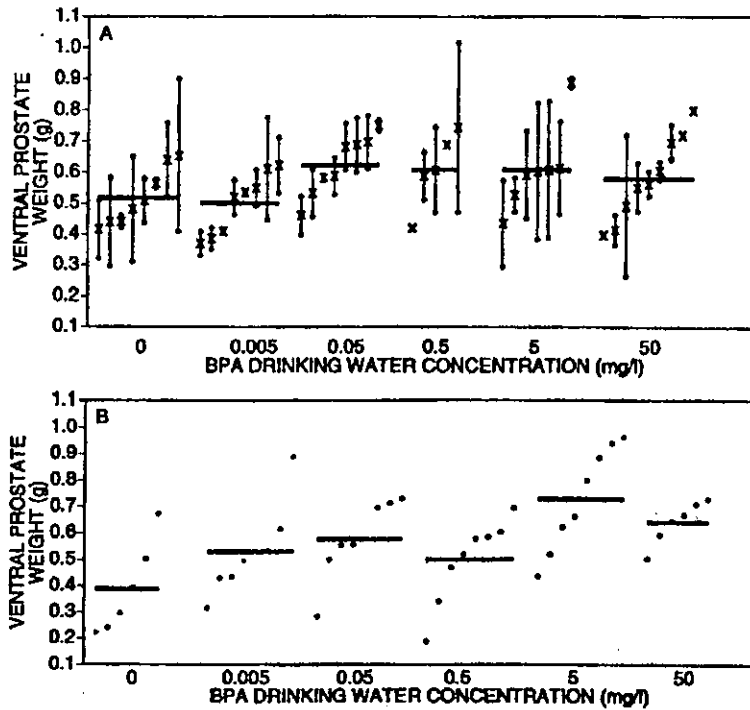


Fig. 1. Plot of ventral prostate weight data for low dose BPA drinking water study by dose level group showing individual weight (●), litter mean (×), and treatment mean (—), arranged by increasing litter mean for each treatment: (A) block 1 data (two pups per litter); (B) block 2 data (one pup per litter). Note: when just an × occurs, there was only one male from that litter.

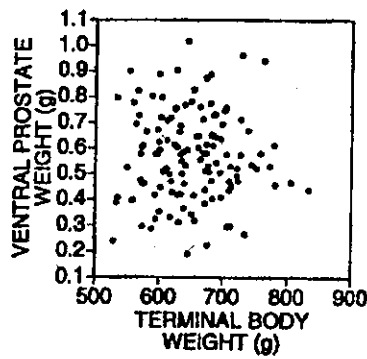


Fig. 2. Plot of low dose BPA drinking water study ventral prostate weight versus terminal body weight. Block 1 and block 2 data are combined.

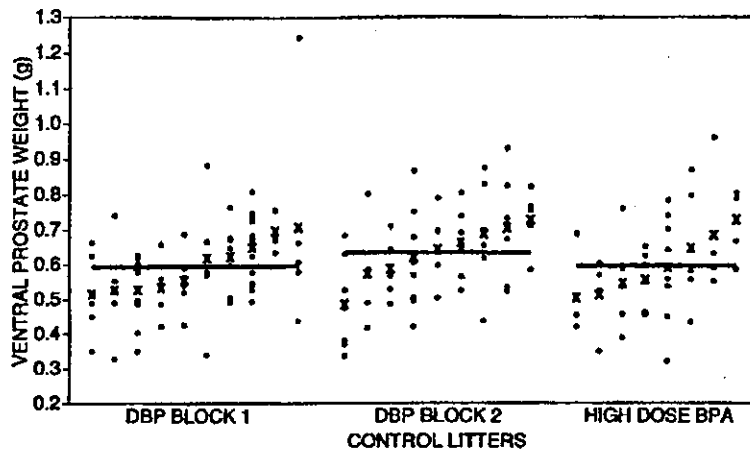


Fig. 3. Plot of ventral prostate weights for control animals for DBP and high dose BPA gavage studies showing individual weight (●), litter mean (×), and control mean (—), arranged by increasing litter mean.

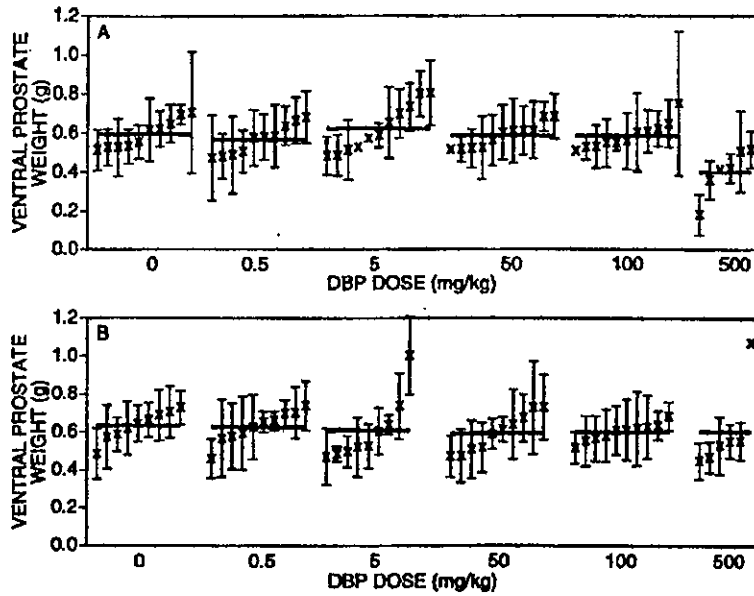


Fig. 4. Plot of ventral prostate weight litter mean \pm SD and treatment mean (—) for DBP study by dose group, arranged by increasing litter mean for each treatment: (A) block 1 data; (B) block 2 data. Note: when just an x occurs, there was only one male in that litter.

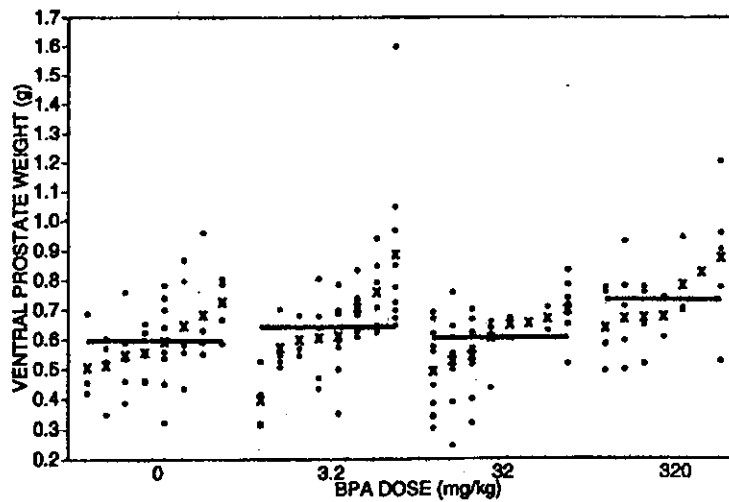


Fig. 5. Plot of ventral prostate weight data for high dose BPA gavage study by dose group showing individual weight (●), litter mean (x), and treatment mean (—), arranged by increasing litter mean for each treatment. Note: when just an x occurs, there was only one male in that litter.

Table 2
Simulation study results showing how sampling design can affect conclusions regarding treatment effects

Study	APL treatment effect	Sampling Design	Mean % Incorrect	Min, Max % Incorrect
DBP	Block 1 $P = 0.0005$	1PL	44 (false -)	40, 46
		2PL	8 (false -)	7, 10
		3PL	<1 (false -)	0, 0
	Block 2 $P = 0.6685$	1PL	<1 (false +)	0, 0
		2PL	<1 (false +)	0, 0
		3PL	0	0, 0
Combined Blocks $P = 0.0038$	1PL	91 (false -)	89, 92	
	2PL	56 (false -)	54, 58	
	3PL	16 (false -)	14, 18	
High-dose BPA $P = 0.1102$	1PL	19 (false +)	16, 21	
	2PL	20 (false +)	17, 22	
	3PL	20 (false +)	18, 23	

NO. 152 文献番号: 11513082

担当者 内田 康一

著者名: Han D, Tachibana H, Yamada K.

論文題名: Inhibition of environmental estrogen-induced proliferation of human breast carcinoma MCF-7 cells by flavonoids.

出典: In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2001 May;37(5):275-82.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x) その他 ヒト乳がん細胞 MCF-7
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x) その他 ガン細胞
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、(x) その他 in vitro
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 0, 1, 10, 100, 1000 nM)
7. 観察された影響の種類と濃度: (MCF-7細胞の増殖効果: 1 μ M)
(_____)
(_____)
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、()思春期、()成熟期、(x) その他 (培養細胞)
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

ヒト乳がん細胞 (MCF-7) の増殖への BPA 添加の影響を調べた。

BPA は濃度依存的に増殖を促進した。1 μ M BPA による増殖効果は、10 nM 17 β -estradiol と同レベルであった。

10 nM フラボノイド類の存在下では、BPA による増殖効果は阻害された。

添付資料

Fig. 3

評価者のコメント

細胞増殖数を指標に影響を調べているのみである。合成ホルモン、ノニルフェノール等の化合物についても同様に影響が調べられているが、添加するフラボノイド化合物の種類によっても増殖への影響がそれぞれ異なり、著者も述べているように更に検討が必要。

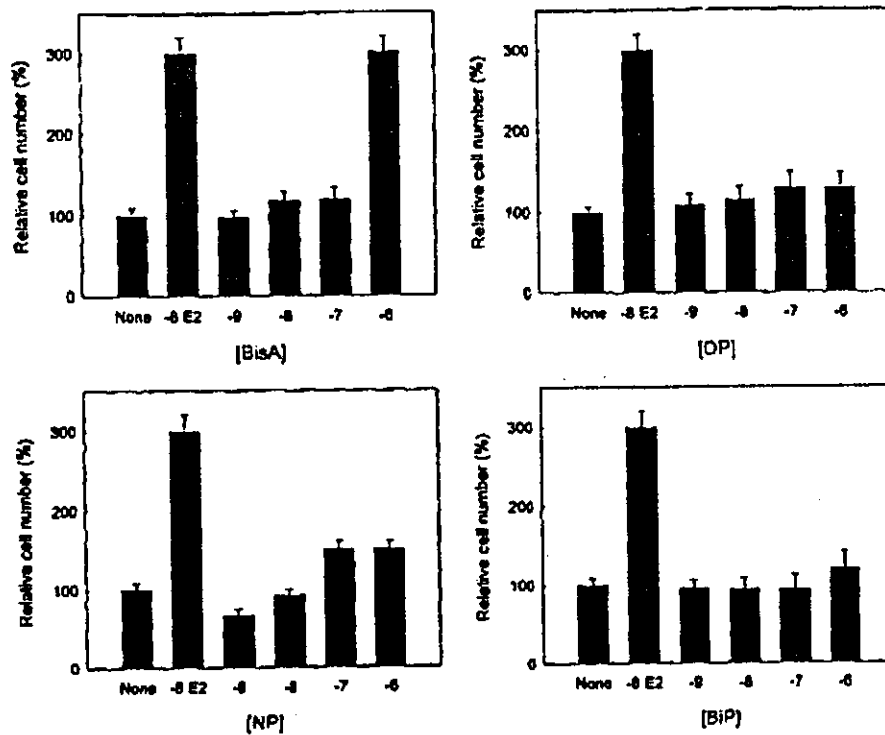


FIG. 3. Dose-dependent effect of industrial chemicals on the proliferation of MCF-7 cells. The industrial chemicals were tested at concentrations ranging from 1 nM (10^{-9} M, -9) to 1 μ M (10^{-6} M, -6) for 5 d. Results are expressed as the percentage for each compound tested over the hormone-free control. E2 (10 nM) was used as the positive control. Data are mean \pm SD (n = 4). Abbreviations: none, hormone-free control; E2, 17 β -estradiol; -8 E2, 10 nM 17 β -estradiol; BisA, bisphenol A; OP, 4-octylphenol; NP, 4-nonylphenol; BiP, p,p'-biphenol.