

Fig. 2. Regulation of complement C3 protein expression by xenoestrogens: RUC/A-1 cells were cultured on matrigel in the presence of S1 DM. Following treatment of cells with the indicated concentrations of test and control substances de novo synthesized proteins were metabolically labeled with 35 S-methionine, cell culture supernatants were collected and subjected to SDS gel electrophoresis under non-reducing conditions. Protein bands were visualized by autoradiography (part A) and bands representing complement C3 were subjected to semiquantitative densitometry. Mean values and standard deviations are given in part B of the figure. Abbreviations: E2, estradiol; ICI, ICI 162780; C3, Complement C3; Fn, fibronectin; NP, nonylphenol; p-tert-OP, p-tert-octylphenol; BPA, Bisphenol A; DDT, o,p-DDT; TS, Test substance.

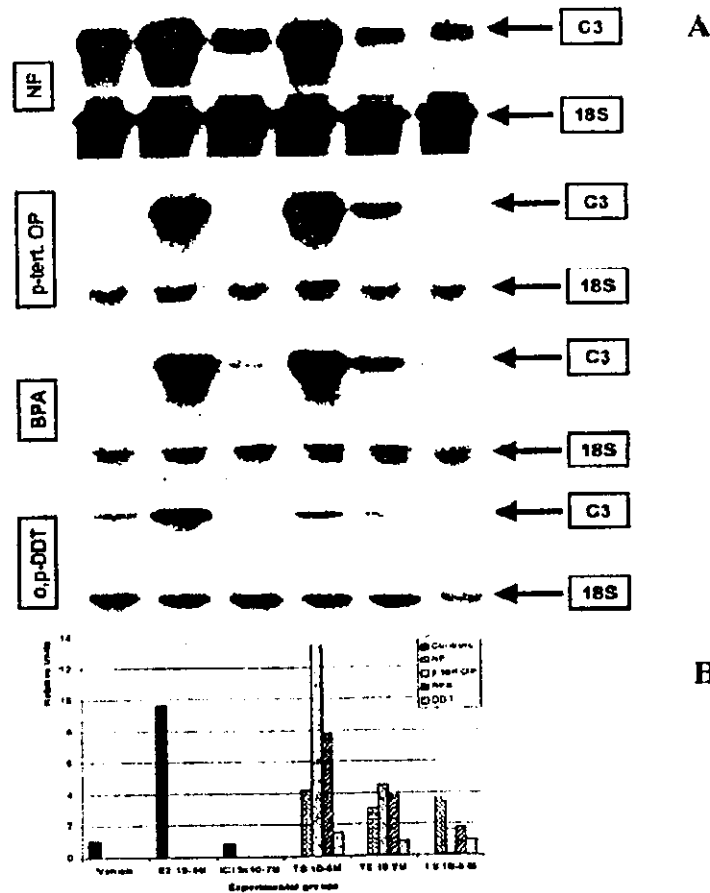


Fig. 3. Regulation of complement C3 mRNA expression by xenoestrogens: RUC-1 cells were cultured on matrigel in the presence of SFDM. Following treatment of cells with the indicated concentrations of test and control substances mRNA was prepared, subjected to denaturing agarose gel electrophoresis and blotted. Blots were consecutively hybridized with a complement C3 cDNA and a 18S rRNA specific ³²P-labeled probe. Bands were visualized by autoradiography (part A) and bands representing mRNA for complement C3 or 18S rRNA were subjected to semiquantitative densitometry (Part B). Abbreviations are given in the legend of Fig. 2

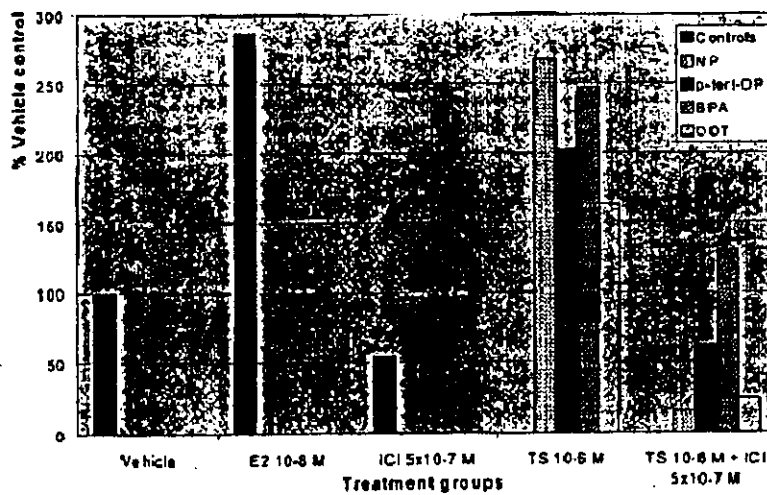


Fig. 4. Inhibition of xenoestrogen-induced expression of complement C3 protein by antiestrogens: RUC-1 cells were cultured on matrigel in the presence of SFDM. Following treatment of cells with the indicated concentrations of test and control substances or combinations thereof, de novo synthesized proteins were metabolically labeled with ³⁵S-methionine, cell culture supernatants were collected and subjected to SDS gel electrophoresis under non-reducing conditions. Protein bands were visualized by fluorography (part A). Bands representing complement C3 were semiquantitatively evaluated by densitometry. Abbreviations are given in the legend of Fig. 2

NO. 137 文献番号：11732758

担当者 川島 浩

著者名：Suzuki T, Ide K, Ishida M.

論文題名：Response of MCF-7 human breast cancer cells to some binary mixtures of oestrogenic compounds in-vitro.

出典：J Pharm Pharmacol. 2001 Nov;53(11):1549-54.

チェック項目：

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x)その他 ヒト乳癌 MCF-7 培養細胞
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 (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 $10^4 \sim 10^6$ pM)
7. 観察された影響の種類と濃度 (5×10^5 pM で MCF-7 細胞増殖に影響 (E-screen 試験))
() ()
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、E2 を含む内因性及び外因性の estrogen 活性物質 7 物質について、単独または 2 物質の混合系での estrogen 様作用を in vitro ヒト乳癌細胞 (MCF-7) の増殖活性試験 (E-screen 試験) で調べた。BPA は単独で 5×10^5 pM の濃度で対象群に比し細胞増殖活性が認められた。BPA と E2 との混合系では、他の組み合わせと比べ、相乗的に高い増殖活性が認められた。相乗効果のメカニズムに関しては、今後の検討を要す。

添付資料

Fig. 1

評価者のコメント

BPA の in vitro estrogen 活性は既知であり、他の報告でも E-screen 試験で陽性の結果が出ている。他の報告によると in vitro estrogen 活性試験の中でも E-screen 試験が最も低濃度で影響が見られるとされているが、本報告での最低影響濃度 5×10^5 pM = 5×10^{-7} M は、他の報告 (通し番号 148、文献番号 11566573) でみられた最低影響濃度に比べて 2 桁高い。BPA と E2 での最低影響濃度に 10^5 の差が有るのは、他の報告と同レベルである。統計処理はされている。

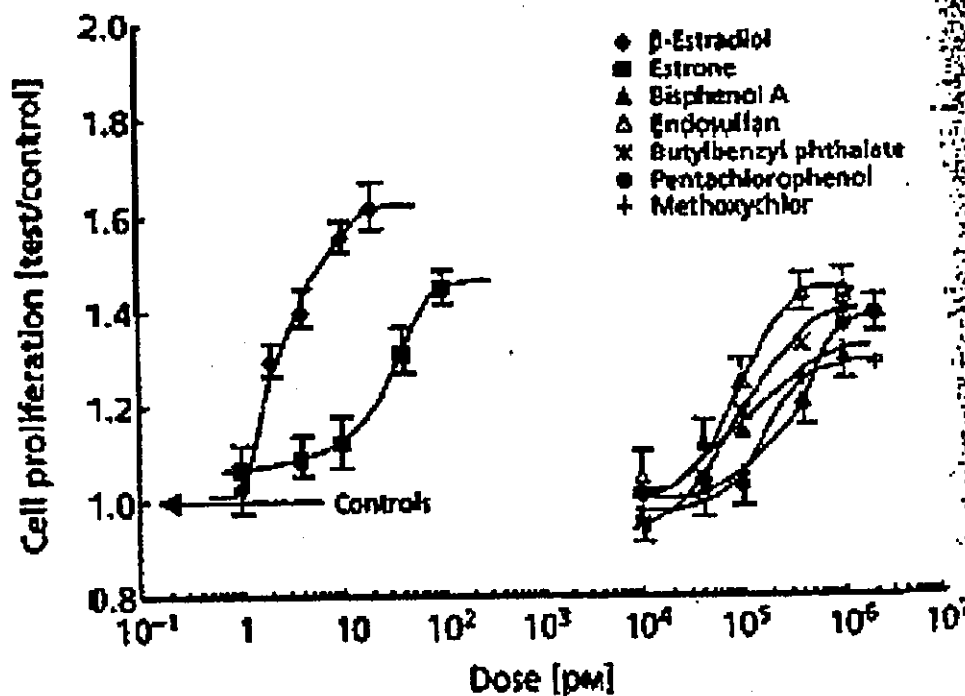


Figure 1 Oestrogenic activities of seven xenoestrogens in the MCF-7 cell line in-vitro. Results are expressed by the ratio of the number of cells in the test and control samples. Each chemical (data points) was tested at least in three independent experiments each carried out in triplicate.

No. 161 文献番号：11357520

担当者 根岸 隆之

著者名：Takahashi O, Oishi S.

論文題名：Testicular toxicity of dietary 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) in F344 rats.

出典：Arch Toxicol. 2001 Mar;75(1):42-51.

チェック項目：

1. 対象生物 ラット (F344/DuCrj)、 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 235, 466, 950 mg/kg/day それぞれ 0.25, 0.50, 1.00% 混餌投与)
7. 観察された影響の種類と濃度：(466mg/kg/day 体重増加率減少)
(950 mg/kg/day 前立腺背側葉重量減少、下垂体重量減少) (235mg/kg/day 包皮腺重量減少、
精巣形態異常、精子形成異常) (466mg/kg/day 肝臓重量減少)
8. 観察時期 出生前、 出生後、 思春期、 成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 あり、 なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。
EU リスク評価 あり、 なし
GLP に準拠 はい、 いいえ
ガイドラインへの準拠 はい：ガイドラインの名称_____、 いいえ

論文の概要

オス F344 ラットに BPA を混餌投与で 235, 466, 950mg/kg/day 相当で 44 日間投与した後、精巣への毒性を検討した。高濃度 BPA 暴露は体重増加率の減退をもたらした。精巣および精巣状態の重量は影響を受けなかったが前立腺背側葉、下垂体、包皮腺、肝臓重量が低下した(濃度については項目 7)。また精巣には組織学的異常がみられ、精子形成が阻害されていた。血中テストステロン濃度は影響を受けなかった。

添付資料：特になし

評価者のコメント：

オスにおける生殖毒性を見た論文であるが濃度が桁違いに高く低用量作用についての議論には適さない。

NO. 163 文献番号 : 11342245

担当者 内田 康一

著者名 : Takahashi S, Chi XJ, Yamaguchi Y, Suzuki H, Sugaya S, Kita K, Hiroshima K, Yamamori H, Ichinose M, Suzuki N.

論文題名 : Mutagenicity of bisphenol A and its suppression by interferon-alpha in human RSa cells.

出典 : Mutat Res. 2001 Feb 20;490(2):199-207.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x)その他 ヒトRSa細胞
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x)その他 変異原性
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、()個体、(x)その他 ゲノムDNA塩基置換
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、(x)その他 培養細胞への直接曝露
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 0, 10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ M)
7. 観察された影響の種類と濃度 : (ouabain-resistant phenotypic mutation: 10⁻⁷ 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 (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

ヒトRSa細胞をBPA溶液(10⁻⁹~10⁻⁵M)で1hr処理した後、培養を続け、各種方法で変異を検出した。PCR法により10⁻⁸MでゲノムDNAの塩基置換が検出され、10⁻⁷Mと10⁻⁵Mでouabain-resistant変異が検出された。

BPA処理前にヒトインターフェロンαで処理すると、変異は抑制された。

10⁻⁶Mでunscheduled DNA合成が観察されたことから、BPAは変異原性を持つだけでなく、変異原としても作用することが推察された。

添付資料

(特になし)

評価者のコメント

本報は、ヒト細胞におけるBPAによる塩基置換変異誘発に関する最初の報告とされている。しかし、検出された変異に濃度依存性がなく、その原因も不明であると著者も指摘していることから、更なる検討が必要と思われる。また、本報ではBPAのみの影響をみているが、天然ホルモン、構造類似体等、他の物質についても同様のアッセイを行ない、比較検討が必要であろう。

NO.113 文献番号：11992909

担当者 迫田篤信

著者名：B. Thonemann, G. Schmalz, K.A.Hiller, H. Schweikl

論文題名：Responses of L929 mouse fibroblasts, primary and immortalized bovine dental papilla-derived cell lines to dental resin components

出典：Dental Materials, 18, (2003), 318-323

チェック項目：

1. 対象生物 ()ラット、(x)マウス、()人、()その他 牛
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、()その他 歯乳頭
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 _____
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 _____)
7. 観察された影響の種類と濃度
(TC50 300 μ mol/l)
(_____)
(_____)
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

細胞毒性の評価に良く使用されているマウス腺維芽細胞が歯科材料の評価に適切であるかどうかを種々の歯科治療に使われるモノマーを用いて評価。マウス腺維芽細胞は牛乳頭由来の細胞よりも感受性が高いことがわかった。

添付資料

なし

評価者のコメント

bisphenol A の評価に重点をおいた研究ではない。

著者名: Thuillier R, Wang Y, Culty M.

論文題名: Prenatal exposure to estrogenic compounds alters the expression pattern of platelet-derived growth factor receptors alpha and beta in neonatal rat testis: identification of gonocytes as targets of estrogen exposure.

出典: Biology of Reproduction 68(3):867-880. (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 (X)細胞、(X)組織、()個体、()その他 RNAレベル _____
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 0.1, 1, 10, 200 mg/kg/day 妊娠 14 日目から出産まで)
7. 観察された影響の種類と濃度 (新生仔ラット 3 日目精巣の mRNA PDGFR α /G3PDH 比および mRNA PDGFR β /G3PDH 比の上昇、共に 1mg/kg/day)
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

新生仔ラットの精巣における platelet-derived growth factor (PDGF) receptor (PDGFR) の発現における周産期のエストロゲン曝露の影響について検討した。DES、BPA、genistein もしくは coumestrol を妊娠ラットの妊娠 14 日目から出産時まで経口投与した (DES のみ皮下投与)。その結果、これらの薬剤により、PDGFR α と β の mRNA の発現が用量依存的に見られたが、DES のみ 2 相性の反応を示した。PDGFR α は主に間質で、PDGFR β は間質と seminiferous cord での発現が増加していた。免疫組織化学的検査では、生後 3 日においてエストロゲン物質により両レセプターが upregulate されており、生殖細胞において PDGFR β が劇的に増加している事が分った。以上のことから、PDGF pathway は精巣におけるエストロゲン曝露の主要なターゲットであろう。

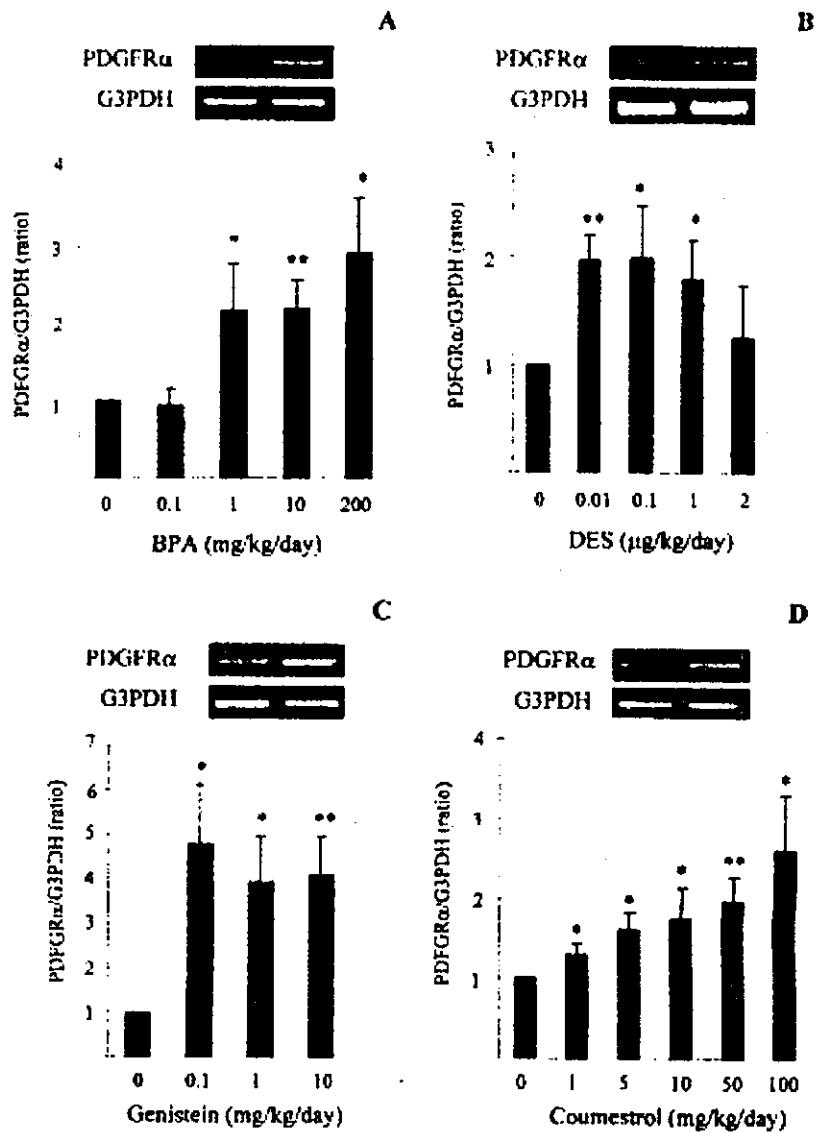
添付資料

Fig. 1, Fig. 2

評価者のコメント

PDGFR α と β の mRNA の発現が、生体に対してどのような悪影響を及ぼすかについては現時点では定かではないが、BPA を含めてエストロゲン様物質で用量依存的に見られている事と、反応用量が極めて低用量であることから、BPA の低用量作用の一つとして考慮する必要があるだろう。

Figure 1. Semiquantitative RT-PCR analysis of PDGFR α mRNA in 3T3-L1 adipocytes following treatment by 200-fold excess amounts of estrogens. Tissues of 3T3-L1 adipocytes were cultured and total RNA isolated and analyzed as described in the Materials and Methods section. Cell culture supernatant of RT-PCR products of control (untreated) and treated (eight times) samples treatments shown are: vehicle (control), DES, 0.1 μ g/kg/day, BPA, 200 mg/kg/day, genistein, 10 mg/kg/day, coumestrol, 10 mg/kg/day. The graphs show the ratio of the gene level of PDGFR α and G3PDH bands with gene of control (1) to control treated adipocytes (at an arbitrary value of 1). The actual values of the control ratios were comparable as before experiments, and their combined average was 0.255 \pm 0.020. The data show the average \pm SEM of three independent experiments. The treatment doses used are as indicated in the figure. A) BPA, B) DES, C) genistein, D) coumestrol. * p < 0.05, ** p < 0.01.



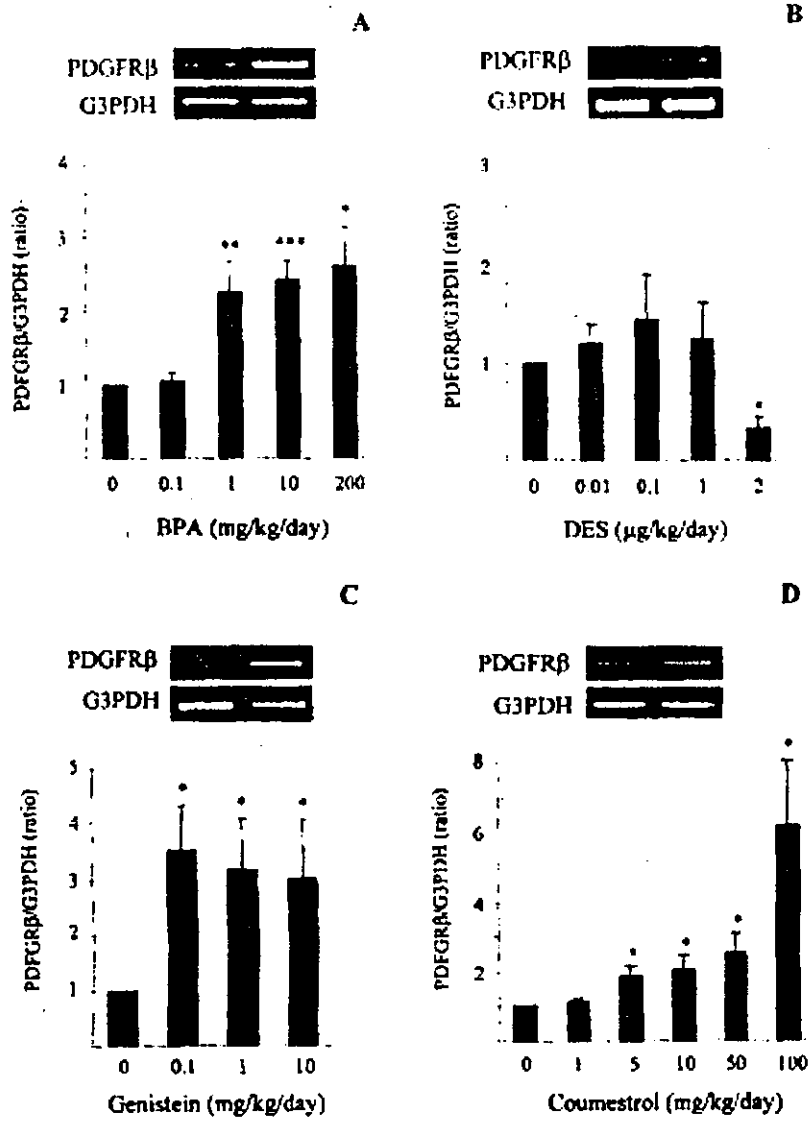


FIG. 2. Semiquantitative RT-PCR analysis of PDGFR β mRNA in yolk sac tissues following maternal exposure to estrogens. As described in Figure 1, gel pictures show representative RT-PCR products from control fetuses and treated fetuses (strips). Treatments shown are: A, 0 (control), BPA, 100 mg/kg/day; C, genistein, 10 mg/kg/day; D, coumestrol, 50 mg/kg/day. The histograms represent the average values \pm SEM of three independent dose-response experiments and show the ratios of the densities of PDGFR β and G3PDH bands, with control values for all normalized average of the original control ratios was 0.272 \pm 0.052. A: BPA; B: DES; C: genistein; D: coumestrol. * P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001.

NO. 55 文献番号 : 12650720

担当者 稲葉 克彦

著者名 : Wober J, Weisswange I, Vollmer G.

論文題名 : Stimulation of alkaline phosphatase activity in Ishikawa cells induced by various phytoestrogens and synthetic estrogens.

出典 : J Steroid Biochem Mol Biol. 83(1-5):227-33. (2002)

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(X)その他 株化細胞 (Ishikawa cell)
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(X)その他 ヒト子宮内膜ガン由来の cell line Ishikawa
3. 影響の種類 (X)細胞、()組織、()個体、()その他 AlkP 活性の誘導
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、その他 培地への添加
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 10^{-10} M から 10^{-5} M まで 6 段階)
7. 観察された影響の種類と濃度 (10^{-6} M alkaline phosphatase 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、(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

ヒト子宮内膜ガン由来の cell line である Ishikawa cell に BPA をはじめ、いくつかの人工化学物質、天然化学物質を培地中で 72 時間処理し、ヒト子宮内膜ガン細胞ではエストロゲン類で顕著に誘導を受けると報告されている alkaline phosphatase (AlkP) 活性を測定した。 10^{-6} M のみで統計学的に有意な誘導の増加 (<0.01 , Student' s t-検定) が認められた。 10^{-5} M では、細胞毒性が認められた。この誘導は、ER アンタゴニストである ICI182,780 で有意に阻害された。一方、陽性対照物質である estradiol は 10^{-8} M 以上で有意に AlkP 活性を誘導した。

添付資料 Fig. 4

評価者のコメント:

細胞を用いた in vitro 試験であり、本結果が BPA の低用量効果に関して何らかの示唆を与えることは難しいが、誘導が見られた最高濃度の 10 倍濃度区で細胞毒性が見られていることから、今回の誘導効果を低用量作用とみなすには抵抗を感じる。また、BPA 処理によって有意な誘導が見られた最低濃度が、estradiol 処理における最低濃度の 1/100 であったことは、通常報告されている in vitro 試験結果での強度比較より、若干その比が小さいものと思われた。(以上)

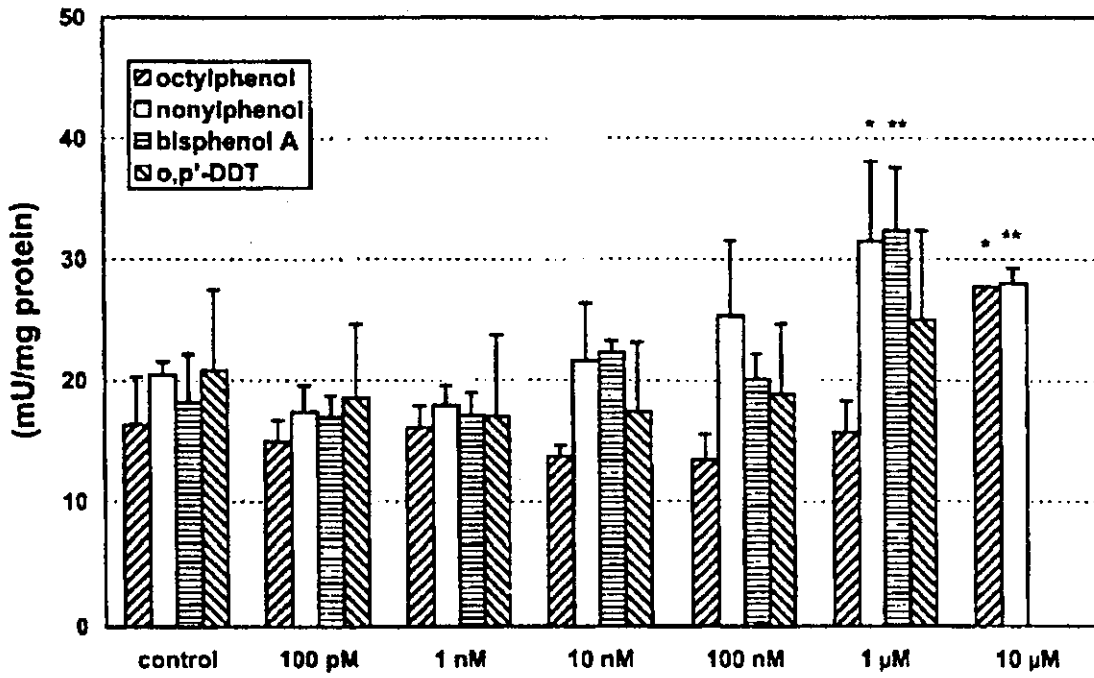


Fig. 4. Dose response of alkaline phosphatase stimulation by synthetic estrogens after 72 h incubation. (*) <math><0.05</math>, (**) <math><0.01</math>.

NO. 214 文献番号： 10636887

担当者 吉塚直伸

著者名：Wright HM, Clish CB, Mikami T, Hauser S, Yanagi K, Hiramatsu R, Serhan CN, Spiegelman BM.

論文題名：A synthetic antagonist for the peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits adipocyte differentiation.

出典：J Biol Chem. 2000 Jan 21;275(3):1873-7.

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、(x)その他 脂肪組織
3. 影響の種類 (x)細胞、()組織、()個体、()その他 3T3-L1, 3T3-F442A
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、(x)細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (100 μ M)
7. 観察された影響の種類と濃度：(BADGE が示す PPAR γ への結合活性が BPA にはないこと記している論文。100 μ M で影響は観察されなかった)
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

PPAR γ に結合するナチュラルリガンドを探す過程で、本受容体に結合する合成化合物を同定。Bisphenol A diglycidyl ether (BADGE) は、100 μ M の Kd を有する PPAR γ に対するリガンドである。この化合物自身は、PPAR γ の明確な転写活性を有していないが、同受容体を介して行う転写活性や脂肪生成活性を誘導するアゴニスト (rosiglitazone) に対する拮抗作用を示す。さらに、BADGE は、ホルモンを介して細胞分化を行う 3T3-L1 や 3T3-F442A の脂肪生成活性を特異的にブロックする。以上の結果から、ホルモンを介して誘導される脂肪生成細胞の分化に PPAR γ が必要であることの主要な薬理的な証拠を与えるものと考えられる。

添付資料

Fig2

評価者のコメント：

BADGE は、BPA のフェノール基に glycidyl 基がエーテル結合した構造類似化合物。①ヒト PPAR γ 遺伝子に RI 標識アゴニスト (rosiglitazone) を結合させる系に BADGE、BPA または DES を共存させ、その阻害を観察した。BADGE は rosiglitazone の結合を阻害するが BPA および DES は阻害なし (Fig2)。② 3T3-L1 は PPAR γ を介して脂肪生成を行う。rosiglitazone は 3T3-L1 の脂肪生成を誘導する。BADGE はその誘導を阻害するが、BPA はそれを阻害しない (データはないが本文中に記載)。BPA の PPAR γ への結合は低いことを示唆する論文。

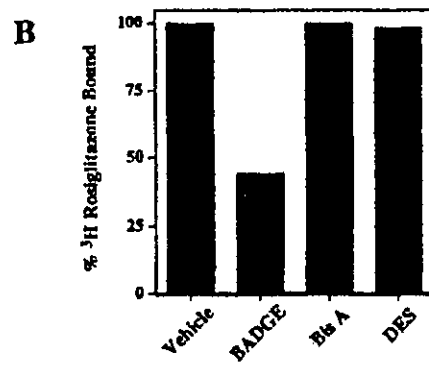
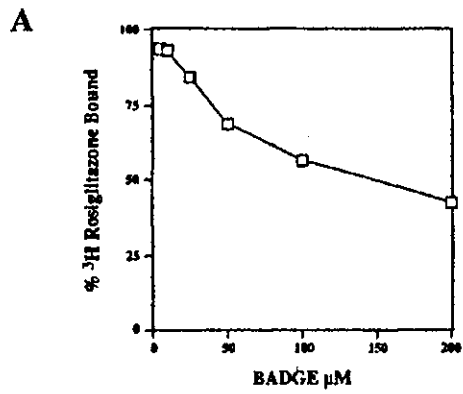


FIG. 2. Binding of BADGE to PPAR γ . *A*, representative competition binding assay using 5 nM [^3H]rosiglitazone and increasing concentrations of BADGE. The assay was repeated at least three times with similar results. *B*, competition radioligand binding assay using 10 nM [^3H]rosiglitazone and 100 μM competitor compounds. *Bis A*, bisphenol A; *DES*, diethylstilbestrol.

NO. 151 文献番号 : 11530281

担当者 川島 浩

著者名 : Yoon K, Pallaroni L, Stoner M, Gaido K, Safe S.

論文題名 : Differential activation of wild-type and variant forms of estrogen receptor alpha by synthetic and natural estrogenic compounds using a promoter containing three estrogen-responsive elements.

出典 : J Steroid Biochem Mol Biol. 2001 Jul;78(1):25-32.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x) その他 ヒト HepG2, MDA-MB-231, U2 の各培養細胞
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 (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 0.1~10, 100 μM)
7. 観察された影響の種類と濃度 : (100 μM 3細胞でERアゴニスト作用)
(10 μM MDA細胞でER-AF1に対しE2共存下でアンタゴニスト作用) (_____)
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、(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 HepG2、MDA-MB-231、U2 の各培養細胞にて、ER α (wild-type 及び AF-1, AF-2)アゴニスト及びアンタゴニスト活性を内因性エストロゲン物質及びBPAを含む外因性エストロゲン物質(計 11 物質)につき調べた。活性はルシフェラーゼをレポーター遺伝子とした転写活性で測定している。BPA は全ての細胞中でERアゴニスト作用を示した。また E2 共存下で全ての細胞に対し、ERアンタゴニスト作用を示した。

添付資料

Fig2, Fig3

評価者のコメント

BPA の ERアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用は既知であり、特に注目するに値しない。しかも BPA に関しては、用量相関的なデータが示されていない。

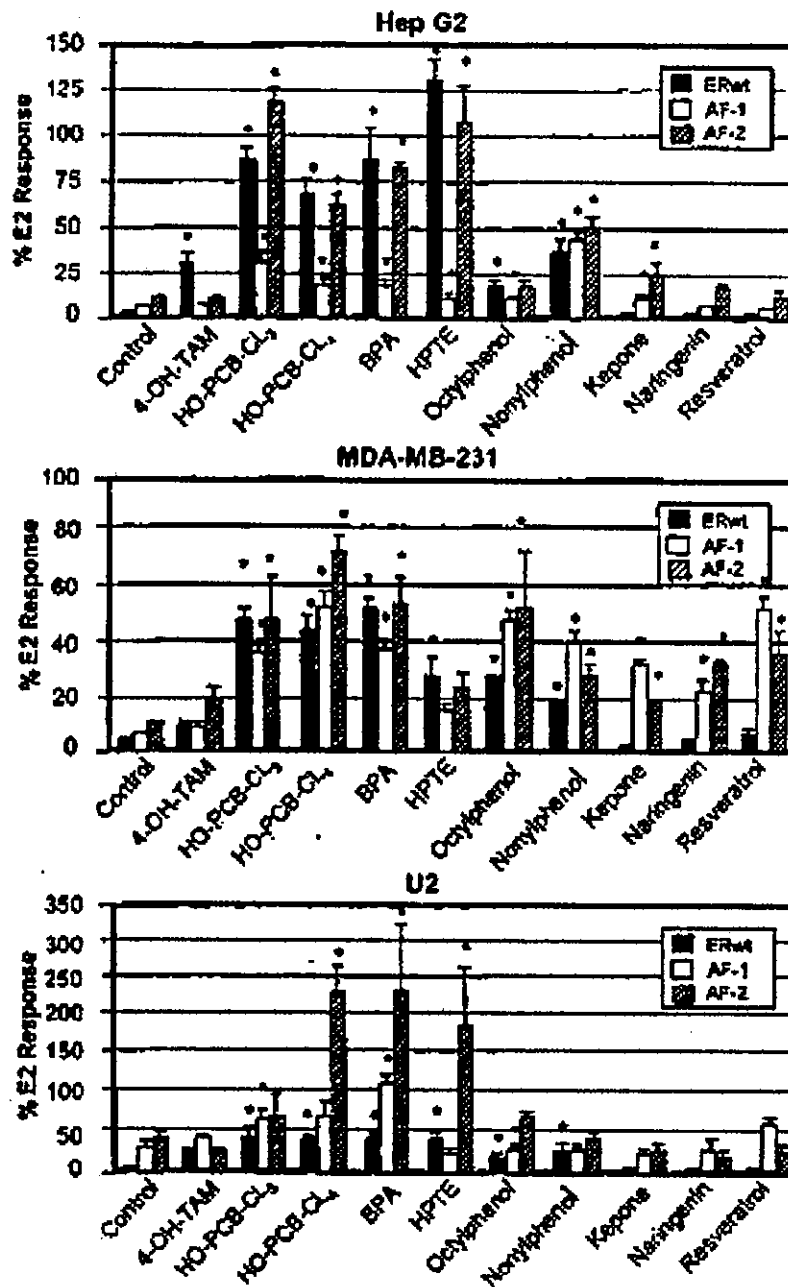


Fig. 2. Activation of ER-wt, ER-AF1 and ER-AF2 in HepG2, MDA-MB-231 and U2 cells. Cells were transfected with pERE₃ and ER-wt (■), ER-AF1 (□) or ER-AF2 (▨), and after treatment with different concentrations of estrogenic compounds. Luciferase activity was determined as described in Section 2. The values shown in the figure represent the maximal response for each compound using concentrations of 1.0 μM for 4-hydroxytamoxifen, 100 μmol for BPA and resveratrol, and 10 μM for the remaining compounds. Significant induction ($P < 0.05$) is noted with an asterisk (*).

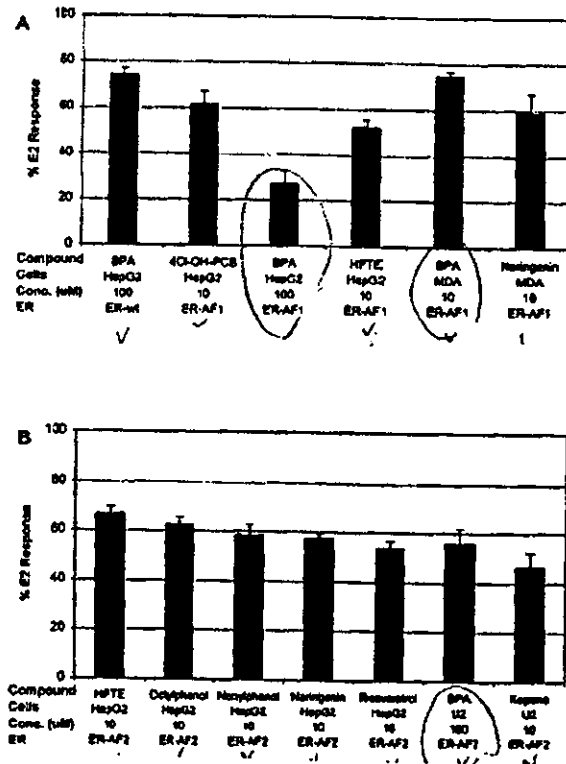


Fig. 3. Inhibition of ER α (wild-type and variant) activation by E2 after pretreatment with synthetic/natural estrogenic compound treated with 0.1 μ M E2, pERE $_3$ and ER-wt, ER-AF1 or ER-AF2, and the inhibitory effects of estrogenic compound described in Section 2. Multiple significant ($P < 0.05$) inhibitory responses were observed using different cell lines/their variant forms of ER α . Only those interactions (E2 plus compound) that resulted in responses lower than E2 alone are shown.

No. 追加4 文献番号 : 11452134

担当者 根岸 隆之

著者名: Yoshihara S, Makishima M, Suzuki N, Ohta S.

論文題名 : Metabolic activation of bisphenol A by rat liver S9 fraction.

出典: Toxicol Sci. 2001 Aug;62(2):221-7.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x) その他 細胞 (yeast (ER, ERE-LacZ twu hybrid), MCF-7)
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x) その他 代謝
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、()個体、(x) その他 代謝
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、(x) 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、(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 をラット肝の S9 分画と 0.1mM の濃度で 1 時間インキュベートした結果、イーストを用いた two-hybrid アッセイと MCF-7 の増殖活性試験の結果からエストロゲン活性が 2 から 5 倍増強された。この増強は S9 分画を失活させた場合、および SKF-525A という P450 の阻害剤存在下で消失したことから P450 を含む一連の代謝により生じた BPA の中間代謝産物によることが示唆された。またこの増強にはミクロソーム分画と細胞質分画の両方が必要でありエストロゲン活性を増強させるためには少なくとも 2 種類の酵素が必要であることが示唆された。HPLC の結果からこの BPA よりも強いエストロゲン活性を持つと考えられる物質は BPA よりも分子量の高い分子であると考えられる。

添付資料: 特になし

評価者のコメント

中間代謝産物に関する報告である。今回はラットの肝を用いたが Discussion ではヒト肝 S9 を用いても同様のエストロゲン様作用の増強が見られたと記されている。この報告ではピークによってのみその存在を示唆しているが続報でその物質が 4-methyl-2, 4-bis(p-hydrozuphenyl)pent-1-ene と同定された。

No. 追加5 文献番号：14691209

担当者 根岸 隆之

著者名：Yoshihara S, Mizutare T, Makishima M, Suzuki N, Fujimoto N, Igarashi K, Ohta S.

論文題名：Potent estrogenic metabolites of bisphenol A and bisphenol B formed by rat liver S9 fraction: their structures and estrogenic potency.

出典：Toxicol Sci. 2004 Mar;78(1):50-9. Epub 2003 Dec 22.

チェック項目：

1. 対象生物 ラット、 マウス、 人、 その他 細胞 (yeast (ER, ERE-LacZ twu hybrid), MCF-7)
2. 影響の標的臓器 神経系、 免疫系、 生殖系、 その他 代謝
3. 影響の種類 細胞、 組織、 個体、 その他 代謝
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

BPA の中間代謝産物の中で BPA よりもエストロゲン活性の強い物質を同定した報告である。ラット、ヒト、サルおよびマウス肝臓から得た S9 分画で処理した BPA (0.1mM) は yeast two-hybrid アッセイにおいてより強いエストロゲン活性 (ERa) を示した。このエストロゲン活性の増強の要因と考えられる分子はからフェニル基が切断されたのち酸化を受け発生した分子で 4-methyl-2,4-bis(p-hydrozuphenyl)pent-1-ene (MBP) と同一であることが示された。この MBP は様々な試験 (ELISA, YES, yeast two-hybrid, reporter gene assay (MCF-7, NIH/3T3)) において BPA よりも数倍～1000倍強いエストロゲン活性 (ELISA;) を示した。

添付資料：特になし

評価者のコメント：次の問題は実際の生体内において BPA と MBP の比率はどのくらいなのか、そして MBP の体内分布はどうなるのか、生体内半減期はどのくらいなのかということであろう。次の報告を期待したい。筆者らは学会発表においてはメダカ等で MBP のエストロゲン活性については発表していたが、哺乳類での報告は不明。

厚生労働科学研究 化学物質リスク研究事業 (平成16年度) 資料

研究課題名：内分泌かく乱化学物質の生体影響メカニズム
(低用量効果・複合効果を含む) に関する総合研究

(H16-化学-002)

研究成果出版物抜刷集－索引リスト

主任研究者：井上 達 (国立医薬品食品衛生研究所)

平成17年 3 月