

表2 ビスフェノールAの低用量影響についての文献調査 専門家 (50音順)

荒柴 伸正	三井化学株式会社生産・技術部門	環境・安全・品質企画管理部
井藤 悦朗	(株)超高温材料研究所	
稲葉 克彦	(株)三井化学分析センター	安全科学研究部化学品安全性試験センター
大関 一男	ダウ・ケミカル日本(株)	エポキシ製品・中間体事業本部
大西 純一	(社)日本化学物質安全・情報センター	
迫田 篤信	出光石油化学(株)	安全環境品質保証室
佐二木順子	千葉県衛生研究所	食品化学研究室
関澤 純	徳島大学総合科学部	
中西 義則	ジャパンエポキシレジン(株)	技術環境室
根岸 隆之	青山学院大学理工学部	化学・生命科学分子生物学研究室
吉塚 直伸	花王(株)	安全性評価研究センター

C. 研究結果

近年胚や胎児期また周産期の一過性曝露による神経系への影響の報告が多いが、周産期は神経系の器官形成期で最もホルモン感受性が高い時期で行動レベルで性差の消失と組織学的に青斑核や Bed nucleus の性差の消失の報告がある。しかし SDN-POA (性的二型核) 神経核の大きさが影響を受けたという報告はない。NTP (National Toxicology Program)による長期毒性試験での体重減少の LOEL 5mg/kg bw よりも低い曝露濃度で前記影響が観察されていることから、典型的なエストロゲン様作用以外に焦点をあてた毒性学的な試験と考察が必要と思われる。

(1) はじめに

内分泌かく乱化学物質につき NTP と NIEHS (National Institute of Environmental Health Science) が低用量影響評価ワークショップを 2000 年に開催、翌年には欧州でワークショップが持たれたが、低用量影響の生物学的な蓋然性についての最終的な決着

は見られていなかった。NTP の低用量影響評価ワークショップでは低用量影響関連でもっとも多く研究がなされていたビスフェノールAについて当時の最新知見を基に影響の生物学的な蓋然性についてレビューを行ったが、昨年度われわれは NTP レビュー以後の研究報告を基に、どのような生物学的な現象が見られており、その証拠としての研究報告の信頼性と、データの生物学的な意義を文献的に検討した。その結果神経行動影響を中心に新たな知見が報告されており、さらに十分精査する必要を認め、今回引き続きこの面に主に焦点をあてて同様のレビューを実施した。

(2) 低用量作用に関する文献の選別

試験系について生体レベルの試験か、それ以外の研究報告の区別で見ると表3のようであった。ヒトへの影響評価の観点からはレビュー文献を含めて検討した。

低用量影響の蓋然性が問題になると思われ、多くの研究がなされているビスフェノールAにつき、2004年3月31日から2005年

9月23日までに報告の見られた文献を中心に、低用量影響データの有無の確認の上、11名の専門家の協力によりレビューとデータ集作成を行った。

表3 試験系による報告の種別

生体レベルの試験	70 件
上記以外	32 件

調査項目は、著者名、論文原題名、出典、対象生物、影響標的臓器、影響レベル(細胞・組織・個体)、暴露方法、暴露時期(胎生期など)、暴露濃度と用量段階、試験記録信頼性保証、および、論文の概要などからなる。調査対象は、ラット・マウス・アレチネズミ 60、ヒト 12、その他 32(げっ歯類やヒト由来の細胞など、及び、レビュー)からなり、標的臓器別では、生殖系 41 件、免疫系 2 件、神経系 19 件、その他の報告 40 件となっている。

以下に標的器官別に低用量影響の生物学的な蓋然性について判断する上で鍵となる主な知見を要約する。

(3) 生殖系への影響について

良性および悪性の子宮内膜過形成症患者、閉経後の子宮癌患者、閉経前の正常女性の血清中ビスフェノールA平均値はそれぞれ、 2.9 ± 2.0 ng/ml, 1.4 ± 0.4 ng/ml 1.4 ± 0.5 ng/ml 2.5 ± 1.5 ng/mlであった。この結果はエストロゲン作用を示すビスフェノールAの亢進が子宮内膜症に関与しているという予想を覆した。ビスフェノールAはエストロゲン作用と抗エストロゲン作用を示すことが明らかなので、子宮のような末端組織では抗エストロゲン作用を示すのかもしれない。子宮内膜症はエストロゲンの長期暴露に起

因するとされており子宮内膜症患者で抗エストロゲン作用を示すビスフェノールAの低下が生じたのは理にかなっている。ビスフェノールAの低下のもう一つの理由として、患者ではビスフェノールA代謝が亢進しているのかも知れないが、ビスフェノールAはエストロゲン作用と抗エストロゲン作用を示すので子宮のような末端組織では抗エストロゲン作用を示すかもしれない。ビスフェノールA低下のもう一つの理由として、患者ではビスフェノールAの代謝が亢進しているのかも知れない(Hiroi et al, 2004)。

(4) 免疫系への影響について

B1細胞によって産生される自己抗体を亢進させることを見出した。全身紅斑性狼瘡のマウスモデルであるBWF1マウスの睾丸を摘出し、ビスフェノールA(6-7 mg), DES(Diethylstilbestrol)または 17β エストラジオールを皮下にシリコンチューブ内に埋め込んだ(期間中血清ビスフェノールAは8~30 ng/mL)。ビスフェノールAによる体重減少及び子宮重量増加は観察されなかった。プロメライン処理赤血球特異的な自己抗体産生は、DESまたはビスフェノールA投与マウスで有意に上昇。In vitroでB1細胞が産生するIgMレベルもDESまたはビスフェノールAにより亢進し、ビスフェノールAがB1細胞による自己抗体産生に影響することが推察され、自己免疫疾患の原因のひとつの要因と考えられた(Yurino et al, 2004)。

雌マウスにビスフェノールA(3~3000 μ g/kg)を17日間経口投与し雄と交配した(Yoshino et al, 2004)。子獣が8週齢になった時点で雄マウスを鶏卵リゾチーム(HEL)

で免疫し、3 週後、血清中の抗 HEL-IgG と、抗原に対する脾臓細胞の増殖活性を測定した。脾臓リンパ球から分泌される抗 HEL-IgG2a 及び IFN-gamma を Th1 タイプの反応として、また抗 HEL-IgG1 及び IL-4 を Th2 タイプの反応として測定した。2 色 Flowcytometry で脾臓細胞を解析したところ、対照群に比べ CD3(+) CD4(+)細胞と CD3(+) CD8(+)細胞がそれぞれ 1.3 倍及び 2 倍に増加していた。胎児期にビスフェノール A (30 µg/kg) に曝露することにより、成獣になった時点で免疫系、特に Th1 反応が亢進することが推察された。

(5) 神経行動への影響について

低用量で神経行動影響が見られたとする報告を表 4 にまとめた。さらに参考のために昨年報告した神経行動面での低用量影響の報告を表 5 にまとめた。

神経系における性差の消失

ラットに GD0 (妊娠 0 日)-PNW3 (出生後 3 週)の間、10 mg/L ビスフェノール A を 2.5 mg/kg/day 相当を飲水経由で自由に摂取させた (Funabashi et al., 2004)。周産期ビスフェノール A 曝露により Bed nucleus of the stria terminalis (BST) と呼ばれる神経核におけるコルチコトロピン産生神経細胞の数における性差 (メスの方が多い) が消失したが、性的二型核である SDN-POA の性差には影響を与えなかった。

性差の消失という点ではラットにおいて青斑核 (ノルアドレナリン産生神経細胞が集まる神経核) についても同様の報告 (Kubo et al., 2003) がある。

妊娠 13 日目から出産まで Wistar ラットに飲料水経由で 0.1 ppm ビスフェノール A (15 µg/kg/日) を摂取させた (Fujimoto et al.,

2006)。出生 6-9 週にかけて雌雄別に (20-24 匹群) 神経行動毒性 (Open-Field test, Elevated plus maze test, Passive

avoidance-test, Forced swimming test) を評価した。BSA 投与は Open field test ではオスの立上り行動の頻度、時間を上昇、性差を消滅させ、Forced swimming test でもビスフェノール A による性差消失が見られオスの immobility が増加した。ビスフェノール A は depressive response を特にオスにおいて顕著にしたと判断された。神経行動毒性の客観的評価方法が提唱され形態的な障害とあわせて機能的な発達障害評価の重要性が増しつつある。

モノアミン系 (主にドーパミン系) 発達に対する影響

マウスの GD11-GD18 にビスフェノール A を強制経口投与 (10 µg/kg/day) した。周産期曝露したメスマウスで D-Amphetamine による強化の減衰が見られたが、オスではこの影響は見られなかった (Laviola et al., 2005)。ビスフェノール A への曝露により D-Amphetamine に対する依存形成の感受性が減ったとも考えられるが、実験ではドーパミン系の異常を検出するための手段として用いただけと考えられる。

ラット新生仔期 (PND5) における大槽内へのビスフェノール A (0.2 - 20 µg/rat) 投与は 4 週齢時で多動を引き起こし、また cDNA マクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析によると中脳におけるドーパミン受容体 4 (D4 receptor) およびドーパミントランスポーターの遺伝子発現の低下をもたらした。さらに 8 週齢時、中脳黒質のチロシンハイドロキシダーゼのタンパク発現を消失させた。筆者らはドーパミン産生神経

細胞を選択的に傷害する 6-OHDA を投与することにより中脳ドーパミン産生神経細胞の消失を起し、これにより生じる遺伝子発現変化と先の論文と同様のビスフェノールA投与によって生じる遺伝子発現変化を比較し、それらが異なる点を強調している。この論文でのビスフェノールAによる遺伝子発現変化は先の論文 (Masuo et al., 2004) のそれと概ね一致していた。他の内分泌かく乱物質を並べて実験を行い、ビスフェノールAについては概ね同様の結果を得ており、特に遺伝子発現解析の結果から G 蛋白共役型受容体を介したシグナル伝達の異常の可能性を述べている (Ishido et al., 2005、Negishi et al., 2004)。

オスラットに、GD3 - PND20 (出生後 20 日)の間ビスフェノールAを強制経口投与 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) した。周産期暴露により電気刺激による回避学習の障害、モノアミン合成酵素阻害剤に対する反応の減弱を報告した。これはドーパミン系を含むモノアミン系に異常があることを示唆している。別の薬物 (D-Amphetamine) を用いた報告も同様に反応性の減弱を報告している (Adriani et al., 2003)。

エストラジオールと同等のエストロゲン様作用と抗エストロゲン様作用をもつビスフェノールA

ラットに PND10 に 10^{-12} - 10^{-6}M ビスフェノールA (3 $\mu\text{L}/\text{rat}$) を小脳内直接投与した。ラット小脳にビスフェノールAを直接投与すると小脳顆粒細胞において Extracellular regulated kinase 1/2 のリン酸化 (酵素としての活性化) を促進する (Zsarnovszky et al., 2005)。この作用は同濃度のエストラジオールと同等の効力を有し

ていた。この実験系においてエストラジオール、ビスフェノールAともに明らかな 2 峰性の濃度依存性を見せ、逆 U 字や低用量効果という点から注目すべきであるが、投与経路が小脳内への直接投与と特殊であるため、経口投与濃度との関係を推察しにくいためこれが純粋に低用量効果といえるかは疑問である。さらにビスフェノールAは単体ではエストラジオールと同様にリン酸化を促すのに対し、エストラジオール存在下ではビスフェノールAは逆にエストラジオールによるリン酸化の程度を減少させるという抗エストロゲン様作用を見せた。この実験ではビスフェノールA投与 6 分後の小脳組織を対象としているため、筆者たちは genomic pathway ではないだろうと推察している。

卵巣摘出成熟メスラットにビスフェノールA (40 - 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を単回皮下投与した (MacLusky et al., 2005)。 17β エストラジオールによる海馬シナプス形成促進効果をビスフェノールAは阻害する。ビスフェノールAは弱いエストロゲン様化合物として知られてきたが、この論文では抗エストロゲン様作用が見られている。さらに 17α エストラジオール (核内エストロゲン受容体を介する遺伝子発現調節作用は 17β に比較し非常に弱い) でもシナプス形成が誘発され、それをビスフェノールAが阻害したことを紹介している。この事実はビスフェノールAのエストラジオール誘発海馬シナプス形成促進に対する効果は従来の核内エストロゲン受容体を介した弱いエストロゲン様作用では説明できない。この論文で筆者らは細胞膜上に存在するエストロゲンレセプターと遺伝子発現調節を必要としない経路

(non-classical pathway) に対するビスフェノールAの効果を推定している。

抗甲状腺ホルモン様作用

ラットに GD6-PND21 の間、ビスフェノールA (1, 10, 50 mg/kg/day) を食餌経路投与した。ラットにおいて周産期暴露したビスフェノールAが抗甲状腺ホルモン様作用を示した (Zoeller et al., 2005)。新生仔 (PND4, 8, 15, 35) の血漿中 T4 を測定した結果、PND15の時点のみでビスフェノールA暴露による T4 上昇が観察されたが TSH は影響を受けなかった。また、全てのビスフェノールA投与群において 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大脳皮質ではそのような影響は見られなかった。ビスフェノールA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可能性が示唆された。以前、*in vitro* においてビスフェノールAの抗甲状腺ホルモン様作用が報告されたが (Moriyama et al., 2002)、*in vivo* で、特に神経系に関して報告したのはこの報告が初めてである。

周産期暴露されている母親の行動の変化

ラットに GD0-PND21 の間、ビスフェノールA (40 µg/kg/day) を強制経口した (Della Seta et al., 2005)。妊娠期、授乳期にビスフェノールAを暴露した母親ラットの仔ラットに対する行動が変化し、新生仔に対する Licking-grooming (舐める、身づくろいする行動) が対照群に比較し有意に減少した。この報告は、母子行動はその後の行動に影響をおよぼすことが古くから心理学的、生理学的に知られている事実であることから他の論文で行っている周産期暴露→次世

代個体への影響という実験系において次世代個体へのビスフェノールA暴露の影響に加え、ビスフェノールA暴露を受けている母親の行動の影響を考慮に入れるべきであることを示したという点で重要である。これについては同様の実験が過去にある (Palanza et al., 2002)。

その他

ラットに GD0-PND21 の間、ビスフェノールA (40 µg/kg/day) を強制経口した (Porrini et al., 2005)。周産期ビスフェノールA暴露によりメスの社会的行動が変化した。メスのみ検索対象にしているが、メス3匹とオス3匹を観察ケージに置くとメスは探索行動が増える一方、オスと接触する頻度および他個体への身づくろい行動の頻度が減少した。この論文の筆者らは以前にも社会行動発達への影響という点から報告をしている (Dessi-Fulgheri et al., 2002)。

マウスの妊娠前1週間から離乳まで、ビスフェノールA (5, 10 µg/mL) 飲水経路で自由摂取させた (Kabuto et al., 2004)。妊娠期・授乳期を通して飲水経路暴露された生後28日のマウスにおいて脳重量の低下 (5 µg/mL のみ)、脳での thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) の上昇 (10 µg/mL のみ) が見られたことから脳内で酸化ストレスが生じていると考察している。しかしビスフェノールAはラジカルスカベンジャーとしての活性も有していることからこの点については即断はできないと考えられる。論文内で筆者らは妊娠中6mL/day/mouse の飲水と記しているのそれぞれ30, 60 µg/day/mouse となり母動物の週齢、体重についての表記がないため正確な計算はできないが、概ね (mouse 30g とし

て) 10 µg/mL 自由飲水は 2 mg/kg/day 程度に相当すると考えられる。

ウシ副腎髄質細胞にビスフェノール A (10nM) を曝露した (Yanagihara et al., 2005)。ビスフェノール A はウシ副腎髄質細胞においてカテコールアミン合成を促進させる。この筆者らは同じ細胞を用いてビスフェノール A によるノルアドレナリントランスポーターの機能阻害を報告している (Toyohira et al., 2003)。この実験における材料であるウシ副腎髄質細胞は、直接中枢神経系由来の材料を用いたわけでは無いが、中枢でもカテコールアミンは重要な神経伝達物質であるため良いモデルと考えられる。

ラットに妊娠 8 日前から PND42 まで、ビスフェノール A (40, 400 µg/kg/day) を強制経口投与した (Facciolo et al., 2005)。周産期曝露が発達期の脳内特定部位のソマトスタチン受容体 3 (sst3) の遺伝子発現を調節しており、この調節には GABA α 受容体を介するシグナルも影響している。この論文の筆者らは以前にもソマトスタチン受容体 2 への影響を報告している (Facciolo et al., 2005) が今回は別のタイプである subtype3 に注目している。特に生後 52 日目の 400 µg/kg/day 投与群で大脳前頭頂部皮質の第 5 層における sst3 の mRNA 発現が顕著に減少しており、生後 7 日目では視床下部室傍核での sst3 mRNA の減少、腹内側核での増加が見られた。またこれらの遺伝子発現の変化は GABA α 受容体を介したシグナルにより増強または減弱が生じた。この事実から、他の論文で報告されている機序を全て説明することは難しいように思えるが、神経系発達に影響をもたらす機序のうちの一つであると考えられる。

以上、神経系におけるビスフェノール A の低用量影響という点で注目すべき論文を紹介したが、これだけ報告があることから従来の毒性試験で US EPA が提示した LOAEL が 50mg/kg/day 以下の濃度でも神経系に影響があるという可能性は無視できなくなってきた。

しかし低用量効果は前提としてヒトでのリスク評価というより、ビスフェノール A という化学物質について核内受容体を介した弱いエストロゲン様化学物質としての遺伝子転写調節かく乱以外の特性による影響を評価し、そのメカニズムを検討することに目的を置いているのが現状である。今回、調査した文献のみではヒトにおけるビスフェノール A 低用量曝露の特に中枢神経発達へのリスク評価として結論を出すことは現段階では不可能である。

引用文献

- Adriani W, Seta DD, Dessi-Fulgheri F, Farabollini F, Laviola G. Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2003 Apr;111(4):395-401.
- Della Seta D, Minder I, Dessi-Fulgheri F, Farabollini F. Bisphenol-A exposure during pregnancy and lactation affects maternal behavior in rats. *Brain Res Bull.* 2005 Apr 15;65(3):255-60.
- Dessi-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on play behavior of female and male juvenile rats. *Environ Health Perspect.* 2002 Jun;110 Suppl

3:403-7.

Facciolo RM, Alo R, Madeo M, Canonaco M, Dessi-Fulgheri F. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst(2). *Environ Health Perspect.* 2002 Jun;110 Suppl 3:397-402.

Fujimoto T, Kubo K, Aou S: Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats, *Brain Research.* 2006 Jan. 1068(1):49-55

Funabashi T, Kawaguchi M, Furuta M, Fukushima A, Kimura F. Exposure to bisphenol A during gestation and lactation causes loss of sex difference in corticotropin-releasing hormone-immunoreactive neurons in the bed nucleus of the stria terminalis of rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2004 May;29(4): 475-85.

Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A, Yokota H, Taketani Y. Differences in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia, *Endocr J.* 2004 51(6):595-600.

Ishido M, Morita M, Oka S, Masuo Y. Alteration of gene expression of G protein-coupled receptors in endocrine disruptors-caused hyperactive rats. *Regul Pept.* 2005 Mar 15;126(1-2):145-53.

Kabuto H, Amakawa M, Shishibori T. Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice. *Life Sci.* 2004

Apr 30;74(24): 2931 -40.

Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci Res.* 2003 Mar;45(3):345-56.

Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P. D-amphetamine-related reinforcing effects are reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors. *Brain Res Bull.* 2005 Apr 15;65(3):235-40.

MacLusky NJ, Hajszan T, Leranath C. The environmental estrogen bisphenol a inhibits estradiol-induced hippocampal synaptogenesis. *Environ Health Perspect.* 2005 Jun;113(6):675-9.

Masuo Y, Morita M, Oka S, Ishido M. Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. *Regul Pept.* 2004 Dec 15;123(1-3):225-34.

Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Nov;87(11):5185 -90.

Negishi T, Kawasaki K, Suzaki S, Maeda H, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y, Yoshikawa Y. Behavioral alterations in response to fear-provoking stimuli and tranlycypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats. *Environ Health Perspect.* 2004 Aug;112(11):1159-64.

Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of

bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect*. 2002 Jun;110 Suppl 3:415-22.

Porrini S, Belloni V, Della Seta D, Farabollini F, Giannelli G, Dessi-Fulgheri F. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile female rats. *Brain Res Bull*. 2005 Apr 15;65(3):261-6.

Toyohira Y, Utsunomiya K, Ueno S, Minami K, Uezono Y, Yoshimura R, Tsutsui M, Izumi F, Yanagihara N. Inhibition of the norepinephrine transporter function in cultured bovine adrenal medullary cells by bisphenol A. *Biochem Pharmacol*. 2003 Jun 15;65(12):2049-54.

Yoshino S, Yamaki K, Li X, Sai T, Yanagisawa R, Takano H, Taneda S, Hayashi H, Mori Y.: Prenatal exposure to bisphenol A up-regulates immune responses, including T helper 1 and T helper 2 responses, in mice, *Immunology*. 2004 Jul;112(3):489-95

Yurino H, Ishikawa S, Sato T, Akadegawa K, Ito T, Ueha S, Inadera H, Matshushima K. Endocrine disruptors (environmental estrogens) enhance autoantibody production by B1 cells, *Toxicol Sci*. 2004 Sep;81(1):139-47

Zoeller RT, Bansal R, Parris C. 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. *Endocrinology*. 2005 Feb;146(2):607-12.

Zsarnovszky A, Le HH, Wang HS, Belcher SM. Ontogeny of rapid estrogen-mediated ERK1/2 signaling in the rat cerebellar cortex in vivo: potent non-genomic agonist and endocrine

disrupting activity of the xenoestrogen bisphenol A. *Endocrinology*. 2005 Aug 25; [Epub ahead of print]

D. 考察

神経系への影響については最近一定の方向に興味が集中しているように見える。まず暴露時期は周産期に集中し、一過性のビスフェノールA暴露を行う報告が多い。これは神経系の器官形成期で最もホルモン感受性が強い時期であることからと考えられる。神経系への影響を検出するエンドポイントとして行動を選ぶ報告が多く 1999 年頃から現在まで続いている。複雑な神経系に起きた微細な変化をどう捉えてよいか見当もつかない場合、行動が最終出力と考えられるからであろう。しかし行動に異常が見られたからといってそのメカニズムは想定しにくい。実際 2002 年までの報告では周産期ビスフェノールA暴露による次世代行動異常のメカニズムを考察部分ですら明確に説明できていない。根拠の妥当性という点から当時はあまり注目されなかったのもこれが理由であろう。

しかし 2003 年以降は行動レベルでの性差の消失という点から、組織学的にアプローチし、青斑核や Bed nucleus の性差の消失に関して報告があり（しかし、最も有名な性的二型核として知られる SDN-POA という神経核は周産期のステロイドホルモンによりその大きさが調節されているがこの神経核の大きさがビスフェノールAにより影響を受けたという報告はない）、また恐怖条件、新奇場面に対する反応性の異常からドーパミン系を含むモノアミン系の異常に注目が集まっている。またビスフェノールA

の作用機序についても従来の核内エストロゲンレセプターを介した弱いエストロゲン様作用以外に、細胞膜上のエストロゲン受容体を介した作用、抗甲状腺ホルモン様作用を強調する報告が増えた。

E. 結論

(1) 内分泌かく乱化学物質による免疫系、神経系への影響の報告は、個別物質については最近になり集積しつつあり、低用量影響を検討する上で相当なデータが集積してきている。

(2) 個体レベルでの低用量効果に関する影響を検出した報告はほぼ全て神経系に関する報告である。神経系（特にその発達）はビスフェノールAに対する感受性が高いということをお否定できなくなっている。

(3) いくつかの報告が低用量に分類される暴露を行っている以上、NTP 長期毒性試験での体重減少の LOEL 5mg/kg bw よりも低い曝露濃度で影響が観察されていることから、典型的なエストロゲン様作用以外に焦点をあてた毒性学的な試験と考察が必要とされている。ADI の 50 µg/kg/day は見直す必要があるのかもしれない。

(4) 今後の課題を以下に整理する。

(A) 生体の生理作用の制御やホメオスタシスにおける内分泌系、免疫系、神経系の共同作用に対する化学物質によるかく乱作用の可能性と有害リスクの評価はきわめて重要である。今後数年における調査研究の集積をベースに試験法、影響リスクの評価法を検討し、影響リスクの観点から重要な物質については人が曝露されるレベルで起こりうるリスクを可能な限り検討する必要がある。

(B) 低用量影響リスクを検討するうえで基本となる試験系とリスクの評価法の確立が、求められる。試験系については、曝露時期と影響の観察時期およびエンドポイントの選択、適切な試験動物種、系統の選択の組み合わせを背景機作を考慮して実施することが必要である。

(C) リスク評価には適切なエンドポイントの選択と、影響を及ぼす要因の整理、人と動物の間における反応の相同性に関する知見、人の個体間における分布（ポリモーフィズムなど遺伝的な背景を含む）や変動（性と生理周期、年齢や併用される化学物質や食生活など、生体側の反応を左右する要因）の寄与、定量的評価における内分泌作用物質としての閾値についての新しい考え方と変動の許容幅の検討が必要である。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文・図書発表

- 1) Sekizawa J, Tanabe S.: A comparison between integrated risk assessment and classical health/environmental risk assessment: emerging beneficial properties, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 207 (2), Supplement 1, S617-S622
- 2) 関澤 純: 低用量問題—低用量影響の生物学的蓋然性、生体統御システムと内分泌攪乱、井上達・井口泰泉編、シュプリンガー・フェアラーク東京(2005) 297-314
- 3) IPCS (Sekizawa J, a member of the Working Group) Chemical-Specific Adjustment Factors for Interspecies Differences

and Human Variability Guidance Document for Use of Data in Dose/ Concentration-Response Assessment, World Health Organization, Geneva, pp.96 (2005)

- 4) 関澤 純 : 内分泌攪乱化学物質による低用量影響の考え方、ホルモンと臨床 54(3)、47-52 (2006)
- 5) Yamamoto H., Hayashi A., Nakamura Y, Sekizawa J. : Fate and Partitioning of Selected Pharmaceuticals in the Aquatic Environment, *Environmental Sciences*, 12(6) 347-358 (2005)

2. 学会発表

- 1) 関澤 純 : 内分泌攪乱化学物質による「低用量影響」の評価、*J. Health Sci.* 51, Suppl. F 5-4 S-65 (2005):フォーラム 2005 衛生薬学・環境トキシコロジー(2005 年 10 月、徳島)講演要旨集
- 2) 関澤 純 : 内分泌かく乱化学物質の低用量影響リスクとは(徳島医学会主催、2006 年 2 月、徳島)

H. 知的所有権の取得状況

なし

表 4 神経・行動への影響

対象	投与経路と濃度	影響	影響観察濃度	注	引用
ラット Wistar	GD0-PNW3 2.5 mg/kg/ 日飲料水経 由	Bed nucleus of the stria terminalis 神経核のコル チコトロピン産生神経細胞 数の性差消失	2.5 mg/kg/ 日	SDN-POA の性差には影響な し	Funabas hi ら (2004)
マウス CD-1	GD11-GD18 強制経口投 与 10 μg/kg/ 日	メスで D-Amphetamine 依 存の conditioned place preference 形成の感受性 が減衰	10 μ g/kg/日	脳内ドーパミン系の異常。オ ス対照群の嗜好性が不明確	Laviola ら(2004)
ラット F344	GD0-PND20 0.1 mg/kg/ 日	能動的回避学習能力の低 下	0.1 mg/kg/ 日	モノアミン合成阻害剤反応性 変化はモノアミン系の障害を 示唆	Negishi ら (2004)
ラット SD	GD0-PND21 0.040mg/kg/ 日	Licking-grooming(舐める 身づくろいする行動)が対 照群に比較し有意に減少	0.040mg /kg/日	母親ラットの仔ラットに対する 行動を評価	Della Seta ら (2005)
ラット	GD6-PND21 1 mg/kg/日, 食 餌経由	PND15 に BPA 暴露による T4 上昇あるも TSH は影響な し。海馬甲状腺ホルモン依 存遺伝子 RC3/ Neurogranin の mRNA 発現 上昇あるも大脳皮質では 影響なし	1 mg/kg/ 日,	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可 能性の示唆	Zoeller ら(2005)
ラット S D	GD0-PND21 40 μg/kg/ 日 強制経口	PND45 のメスの探索行動が 増え、オスとの接触頻度や 他個体の身づくろい行動 の頻度が減少	40 μ g/kg/日	社会行動発達への影響	Porrini ら(2005)
マウス	周産期 5, 10 mg/mL 自 由飲水は1ま たは 2 mg/kg/日に 相当	PND28 で脳と精巣重量の低 下(5 mg/mL のみ)脳での thiobarbituric acid-reactive substance 上昇(10 mg/mL のみ)が見 られた。	1mg/kg/ 日	脳内で酸化ストレス上昇の可 能性	Kabuto ら (2004)
ラット	妊娠 8 日前 から PND42 400 μg/kg/ 日強制経口 投与	大脳前頭頂部皮質の第 5 層における sst3 の mRNA 発 現が顕著に減少。視床下 部室傍核での sst3 mRNA の減少、腹内側核での増 加	400 μ g/kg/日	周産期暴露が発達期の脳内 特定部位のソマトスタチン受 容体 3(sst3)の遺伝子発現 を調節。遺伝子発現の変化 は GABA α 受容体を介したシ グナルにより増強または減弱	Facciol o ら (2005)

表5 神経・行動への影響（昨年度の報告から）

対象	投与経路と濃度	影響	影響観察濃度	注	引用
ラット	胎児・乳児期 30 μ g/kg/日	雌 open-field behavior の活発化、脳内 locus coeruleus (LC) volume の増加	30 μ g/kg/日	青斑核内のニューロン数の雌雄差逆転、性行為頻度の低下	Kubo ら (2003)
ddY マウス	交配時から離乳時まで混餌投与 : 0, 0.002, 0.5, 2mg/g food	methamphetamine による conditioned place preference	200 μ g/kg/日	methamphetamine 誘発活動量増加の増強、連続投与による依存性増強	Suzuki ら (2003)
雌 CD-1 マウス	胎生期 (GD14-18) および妊娠期 (GD14-18) : 10 μ g/kg/日	哺乳、巣作り、休憩、身繕い、巣外活動、および摂餌・水	10 μ g/kg/日	育仔行動 (PND2-15) : 仔に接する時間の低下	Palanza ら (2002)
ラット Wistar	成熟, BPAOH を含む人工髄液を灌流	BPAOH ラジカルの発生状況を観察	最高濃度 10 μ M	変化なし	Obata ら (2004)
ラット (F344 雌雄)	生後1-5日皮下投与: mg オーダー	思春期、成熟期に神経内分泌系を介したエストロゲン様のかく乱	mg オーダー	雌雄で ER 受容体を介した反応が異なる	Khurana ら (2000)
雌 マウス	交配から乳児期まで混餌投与 : 0.002, 0.5, 2 mg/kg food	無影響レベルのモルヒネとの併用による嗜好影響および過剰運動の量依存的な変化	-	中枢のドパミン生成システムの発達に影響を推定	Mizuo ら (2004)
ラット卵巣切除	皮下投与 : 400 μ g/kg/日	PR 発現は濃度依存的有意に増加、E2 + progesterone で正常な性行為はなく拒絶行為が主	400 μ g/kg/日	視床下部 PR system を介し性行為に影響を及ぼすことを示唆	Funabashi ら (2003)
ラット	交尾から離乳期まで 40 μ g/kg	出生後35-45日に仔ラットの novelty seeking と 70 日以降に行動 (impulsivity と覚せい剤への反応試験	40 μ g/kg	成熟期雄の衝撃行動能・覚せい剤反応低下、交感神経系障害による雄の雌化	Adriani ら (2003)

生殖系への影響
生体レベルでの影響データ

担当者 稲葉 克彦

著者名: Ashby J, Odum J.

論文題名: Gene expression changes in the immature rat uterus: effects of uterotrophic and sub-uterotrophic doses of bisphenol A.

出典: Toxicol Sci. 2004 Dec;82(2):458-67. Epub 2004 Sep 29.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、()その他 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 ()細胞、()組織、()個体、()その他 遺伝子の発現変動
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 (0.002, 0.02, 0.2, 2.0, 20, 200, 400 and 800 mg/kg)
7. 観察された影響の種類と濃度
(200 mg/kg ; 子宮重量の増加とエストロゲン応答遺伝子の変動)
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。
GLPに準拠 ()はい、()いいえ 論文中に「GLPに準拠」の記述の有無
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

OECDの最新のプロトコル (Kanno *et al.*, 2003) に基づき、3日間反復投与による子宮肥大試験を実施し、子宮重量測定を行うとともにエストロゲン応答遺伝子 (Progesterone receptor, Lipocalin and C3) の子宮組織内 RNA 発現量を RT-PCR によって測定した。実験では 800 mg/kg における 1 回目の投与後 4 時間から 72 時間後までの 4 点における経時変化と、1 回目の投与後 4 時間および 72 時間後における 0.002 mg/kg から 800 mg/kg までの用量反応性は調べられた。子宮重量の有意な増加は 200 mg/kg 以上で認められ、子宮重量における無影響量と遺伝子変動への効果が認められない用量は一致した。

添付資料

Table 4 and 5, Figure 1 and 3

評価者のコメント

子宮重量の優位な増加が認められなかった 20 mg/kg における C3 遺伝子発現の優位な増加について、著者らは結論としてその生物学的意義を却下しているように思われるが、この点にはさらに慎重な考察が必要かもしれない。ただし、この変動に生物学的意義があったとしても、結論に大きな変更は伴わず、さらにこの変化の毒性学的意義までは言及できない。

TABLE 4
Time Course of Uterine Growth and Gene Expression after Treatment of Immature Rats with BPA or E₂

Treatment	Time after the first of three daily doses			
	4h	8h	24h	72h
	Blotted uterine weight (mg) ^a			
Control	23.2 ± 3.8	22.3 ± 1.2	23.1 ± 3.5	21.0 ± 3.3
BPA 800 mg/kg	35.7 ± 1.9**	37.9 ± 3.9**	45.8 ± 2.7**	55.4 ± 12.3**
E ₂ 0.4 mg/kg	36.8 ± 2.0**	42.4 ± 2.1**	54.2 ± 7.8**	93.0 ± 12.0**
	PR expression (RNA) ^b			
Control	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.24	1.00 ± 0.07
BPA 800 mg/kg	3.11 ± 0.18**	1.98 ± 0.17**	1.17 ± 0.09	1.05 ± 0.15
E ₂ 0.4 mg/kg	6.19 ± 1.31**	3.44 ± 0.22**	1.03 ± 0.15	1.17 ± 0.10
	PR expression (A isoform) (protein) ^c			
Control	27 (1.0)	47 (1.0)	43 (1.0)	40 (1.0)
BPA 800 mg/kg	42 (1.6)	97 (2.1)	119 (2.8)	133 (3.3)
E ₂ 0.4 mg/kg	107 (4.0)	110 (2.3)	125 (2.9)	136 (3.4)
	PR expression (B isoform) (protein) ^c			
Control	4 (1.0)	8 (1.0)	8 (1.0)	8 (1.0)
BPA 800 mg/kg	6 (1.4)	26 (3.4)	50 (5.9)	86 (11.2)
E ₂ 0.4 mg/kg	27 (6.5)	41 (5.3)	70 (8.2)	112 (14.6)
	Lipocalin expression (RNA) ^b			
Control	1.00 ± 0.19	1.00 ± 0.31	1.00 ± 0.35	1.00 ± 0.22
BPA 800 mg/kg	9.28 ± 1.86**	7.57 ± 0.42**	1.71 ± 0.43	1.52 ± 0.16*
E ₂ 0.4 mg/kg	6.49 ± 1.46**	14.24 ± 4.09**	2.74 ± 0.77*	-1.04 ± 0.37
	C3 expression (RNA) ^b			
Control	1.00 ± 0.32	1.00 ± 0.16	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.15
BPA 800 mg/kg	3.27 ± 0.89**	3.27 ± 0.59**	74.3 ± 3.49**	732.7 ± 71.5**
E ₂ 0.4 mg/kg	11.36 ± 0.31**	7.20 ± 1.13**	51.77 ± 9.62**	1786.9 ± 76.6**
	RPB1 expression (RNA) ^b			
Control	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.13
BPA 800 mg/kg	1.21 ± 0.08	1.29 ± 0.05**	1.08 ± 0.10	1.08 ± 0.04
E ₂ 0.4 mg/kg	1.27 ± 0.11	1.41 ± 0.11**	-1.01 ± 0.04	-1.12 ± 0.02
	18S rRNA expression (RNA) ^b			
Control	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.14	1.00 ± 0.13	1.00 ± 0.24
BPA 800 mg/kg	1.15 ± 0.06	1.43 ± 0.53	3.33 ± 0.94**	3.88 ± 0.70**
E ₂ 0.4 mg/kg	2.72 ± 1.62	1.56 ± 0.10**	3.59 ± 0.48**	3.84 ± 0.54**
	Terminal body weight (g) ^d			
Control	42.8 ± 3.9	46.9 ± 2.7	44.8 ± 1.4	47.5 ± 3.1
BPA 800 mg/kg	43.7 ± 1.9	46.4 ± 1.5	45.2 ± 1.7	46.2 ± 4.0
E ₂ 0.4 mg/kg	44.5 ± 2.4	46.8 ± 1.3	43.6 ± 1.5	48.3 ± 3.3

^aValues are mean ± SD, n = 5.

^bSamples for analysis of RNA by real-time RT-PCR were pooled according to group (n = 5), values are fold changes over control ± SD for three replicates taken from a representative run. PR, lipocalin, and C3 represent estrogen-responsive genes whilst RPB1 and 18S rRNA are control genes.

^cSamples for analysis of protein by Westerns were pooled according to group (n = 5), values shown are densitometry results in arbitrary units, values in parentheses are fold changes over control.

*p < 0.05.

**p < 0.01.

TABLE 5
The Effect of BPA on Uterine Growth and Gene Expression in Immature Rats

	Control	BPA (mg/kg)								E ₂ (mg/kg)
		0.002	0.02	0.2	2.0	20	200	400	800	
4 h after the first of three daily doses										
UT wt Expt1 ^a	20.4 ± 1.4	21.3 ± 1.9	19.9 ± 1.5	20.8 ± 1.7	19.4 ± 2.3	20.5 ± 1.0	35.1 ± 2.9**	31.3 ± 3.2**	33.4 ± 4.5**	30.8 ± 4.2**
UT wt Expt2 ^c	19.2 ± 1.6	18.7 ± 1.6	19.5 ± 2.0	18.8 ± 1.9	18.8 ± 1.7	19.5 ± 2.8	29.5 ± 3.3**	31.6 ± 3.9**	29.4 ± 2.6**	30.9 ± 4.6**
Combined	19.8	19.9	19.9	19.8	19.2	20.1	31.9**	31.7**	31.1**	31.1**
UT wt (mg) ^b	(18.2-23.0)	(16.6-24.2)	(17.0-23.5)	(17.3-22.3)	(17.2-22.1)	(16.8-24.6)	(24.7-38.2)	(27.0-39.7)	(25.8-40.0)	(26.1-41.9)
PR (RNA) ^c	1.0	1.09	-1.12	1.10	1.07	-1.01	3.40**	2.72	3.24**	2.54*
Lipocalin (RNA) ^c	1.0	(-1.06-1.25)	(-1.54-1.06)	(-1.18-1.26)	(-1.07-1.28)	(-1.41-1.16)	(2.12-5.01)	(1.90-4.17)	(1.87-4.02)	(1.06-5.21)
C3 (RNA) ^c	1.0	-1.12	-1.56	-1.67	-1.51	-1.41	2.85**	3.42**	3.58**	4.72**
RFP1 (RNA) ^c	1.0	(-1.28-1.05)	(-2.5-1.10)	(-2.17-1.28)	(-1.88-1.17)	(-1.69-1.08)	(1.70-4.35)	(2.33-4.83)	(2.05-4.76)	(3.67-8.09)
18S rRNA (RNA) ^c	1.0	-1.01	1.70	2.05	1.33	2.45**	5.32**	4.21**	6.58**	6.15**
RFP1 (RNA) ^c	1.0	(-1.56-1.28)	(-1.10-2.36)	(1.76-3.10)	(-1.23-1.79)	(1.67-3.85)	(3.53-11.83)	(2.26-5.52)	(5.17-13.07)	(3.57-6.91)
18S rRNA (RNA) ^c	1.0	1.06	1.01	1.06	1.07	1.08	1.41	1.31	1.13	1.34
Body weight (g) ^d	43.0	(-1.14-1.23)	(-1.16-1.20)	(-1.07-1.25)	(-1.02-1.34)	(1.02-1.17)	(1.19-1.57)	(-1.02-1.63)	(-1.11-1.44)	(-1.10-1.79)
	(37.0-48.2)	(38.4-50.0)	(37.4-48.0)	(38.2-49.9)	(38.3-48.2)	(36.2-49.4)	(36.7-50.7)	(35.9-47.2)	(36.9-48.9)	(36.6-51.7)
72 h after the first of three daily doses										
UT wt Expt1 ^a	22.0 ± 3.3	20.8 ± 5.5	21.8 ± 2.0	19.6 ± 1.7	19.5 ± 2.6	20.8 ± 2.4	25.0 ± 1.6	31.4 ± 4.1**	43.3 ± 9.8**	86.3 ± 5.2**
UT wt Expt2 ^c	20.6 ± 2.9	19.3 ± 1.8	20.3 ± 2.5	20.4 ± 2.9	19.0 ± 1.8	18.8 ± 3.5	24.6 ± 3.8**	31.3 ± 3.6**	35.1 ± 5.4**	90.0 ± 13.8**
Combined	21.3	20.0	21.0	20.3	19.3	19.7	24.9	31.5**	38.1**	88.9**
UT wt (mg) ^b	(16.0-27.2)	(17.1-30.1)	(17.9-25.9)	(15.0-24.1)	(16.4-23.6)	(15.1-25.4)	(18.3-29.7)	(26.8-36.9)	(28.5-58.2)	(65.7-114.5)
PR (RNA) ^c	1.0	-1.11	1.04	-1.03	1.03	-1.04	-1.23	-1.53	-1.44	-1.31
Lipocalin (RNA) ^c	1.0	(-1.25-1.06)	(-1.04-1.14)	(-1.07-1.23)	(-1.37-1.31)	(-1.35-1.10)	(-1.431-1.05)	(-1.25-2.08)	(-1.28-1.61)	(-1.13-1.61)
C3 (RNA) ^c	1.0	1.12	1.37	1.45	1.21	-1.31	-1.20	1.12	2.63	3.11
RFP1 (RNA) ^c	1.0	(-1.05-1.10)	(-1.58-1.86)	(-1.47-2.29)	(-1.16-1.52)	(-1.63-1.07)	(-1.96-1.23)	(-1.36-1.62)	(1.04-8.28)	(1.25-4.71)
18S rRNA (RNA) ^c	1.0	-1.85	-1.49	-2.17	-1.32	-1.10	-1.07	4.24**	83.0**	527.9**
RFP1 (RNA) ^c	1.0	(-1.85-1.42)	(-2.22-1.04)	(-4.34-1.10)	(-2.00-1.07)	(-1.67-1.41)	(-1.41-1.26)	(2.50-7.31)	(67.6-107.0)	(424.3-659.5)
18S rRNA (RNA) ^c	1.0	-1.08	-1.12	-1.22	-1.02	-1.22	-1.20	-1.27	-1.05	-1.12
RFP1 (RNA) ^c	1.0	(-1.14-1.03)	(-1.40-1.01)	(-1.37-1.01)	(-1.05-1.05)	(-1.45-1.03)	(-1.37-1.01)	(-1.54-1.05)	(-1.30-1.11)	(-1.41-1.19)
18S rRNA (RNA) ^c	1.0	(-1.10-1.00)	(-1.09-1.10)	(-1.10-1.12)	(1.05-1.20)	(1.41-1.32)	(1.30-1.48)	(1.12-1.99)	(1.83-2.29)	(1.92-2.67)
Body weight (g) ^d	52.0	50.8	51.4	50.9	50.8	51.0	50.4	51.2	50.2	50.3
	(44.0-59.9)	(44.1-59.6)	(45.8-57.4)	(41.7-59.1)	(44.1-59.5)	(44.9-59.6)	(43.8-56.7)	(44.3-61.2)	(45.1-58.0)	(44.6-56.9)

^aBlotted uterine weights (mg) in the two experiments. Values are mean ± SD, n = 5 (Experiment 1) or n = 10 (Experiment 2).

^bBlotted uterine weights as the combined means from two experiments.

^cValues are fold changes over control expression, derived from the combined means from two experiments.

^dTerminal body weight, values are the combined means from two experiments. The statistical analysis used to generate the combined means does not give a meaningful SD; therefore the ranges are shown in parentheses. PR, lipocalin, and C3 represent estrogen-responsive genes whilst RFP1 and 18S rRNA are control genes.

*p < 0.05.

**p < 0.01.

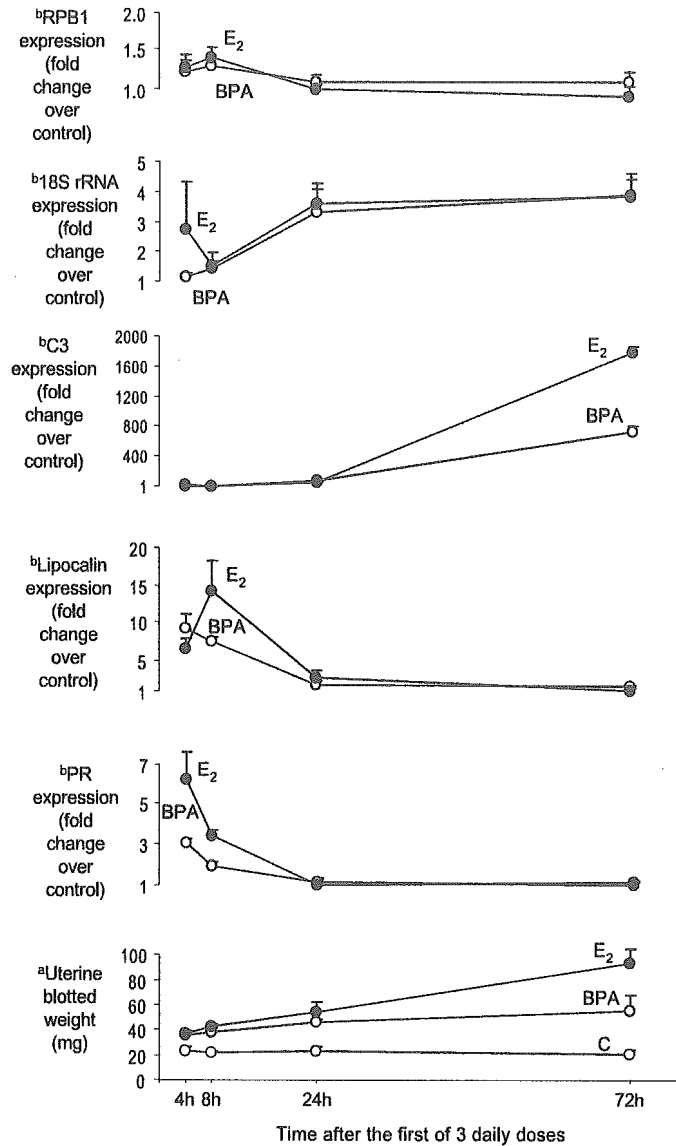


FIG. 1. Time course of uterine weight and gene expression for immature rats given one or three daily doses of BPA (800 mg/kg) or E₂ (0.4 mg/kg) (data from Table 4). Single dosed animals were sampled at 4, 8, and 24 h. Animals given three doses were sampled 72 h after the first dose. ^aValues are mean \pm SD, $n = 5$ (Expt. 1). ^bSamples were pooled according to group ($n = 5$), values are fold changes over control \pm SD for three replicates taken from a representative experiment. PR, lipocalin, and C3 represent estrogen-responsive genes whilst RPB1 and 18S rRNA are control genes.

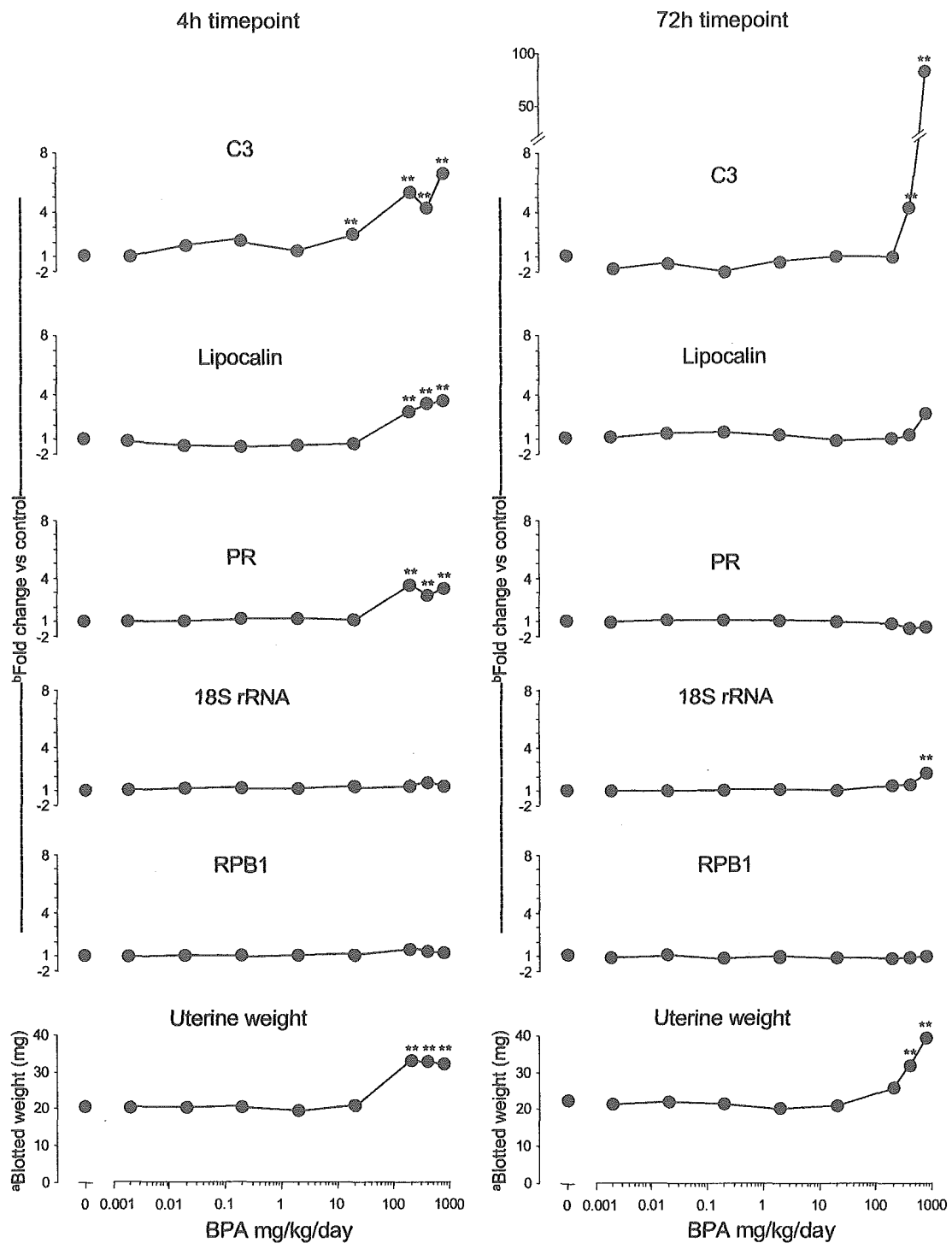


FIG. 3. Uterine weight and gene expression for immature rats given one dose of BPA and sampled 4 h later or three daily doses of BPA and sampled 72 h after the first dose (data from Table 5). The shaded areas indicate the dose levels at which uterine weight and gene expression increased. ^aValues are the combined means from two experiments. ^bValues are fold changes over control expression, derived from the combined means from two experiments. **p* < 0.05, ***p* < 0.01. PR, lipocalin, and C3 represent estrogen-responsive genes whilst RPB1 and 18S rRNA are control genes.

担当者 稲葉 克彦

著者名: Ashby J, Tinwell H, Odum J, Lefevre P.

論文題名: Natural variability and the influence of concurrent control values on the detection and interpretation of low-dose or weak endocrine toxicities.

出典: Environ Health Perspect. 2004 Jun;112(8):847-53.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、()その他 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 ()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 ()
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。
GLPに準拠 ()はい、()いいえ 論文中に「GLPに準拠」の記述の有無
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

5 α -Testosterone inhibitor である FIN の Hershberger 抗アンドロゲン剤における低用量(2.0 μ g/kg)での逆U字効果と、4MBC;3-(4-methylbenzylidene)camphor の子宮肥大作用が実験的に再確認できなかったことについて、実験間での対照群の変動がおそらく再現性に影響することを考察した。この考察に基づいて過去に得られたBPAおよびノルフェナールの結果を再評価した。繰り返し8回実施されたSDラットにおける子宮肥大アッセイでは、200 mg/kg BPA 投与群における陽性結果は、同時に実施された対照群の子宮重量が低いときのみ見られていた。その他、CF1 マウス前立腺重量やラットの一日精子産生量に与えるBPAの影響に関する研究を対象群の変動を交えて考察している。

添付資料

Figure 4

評価者のコメント

自らの研究成果に基づいて、過去の研究を再考察している点は興味深い。示された研究成果では、対照群が引用されているデータの中で、相対的に低い、あるいは高い場合に陽性結果が現れる傾向があるように思えるが、この傾向の理論的説明はなされなかった。

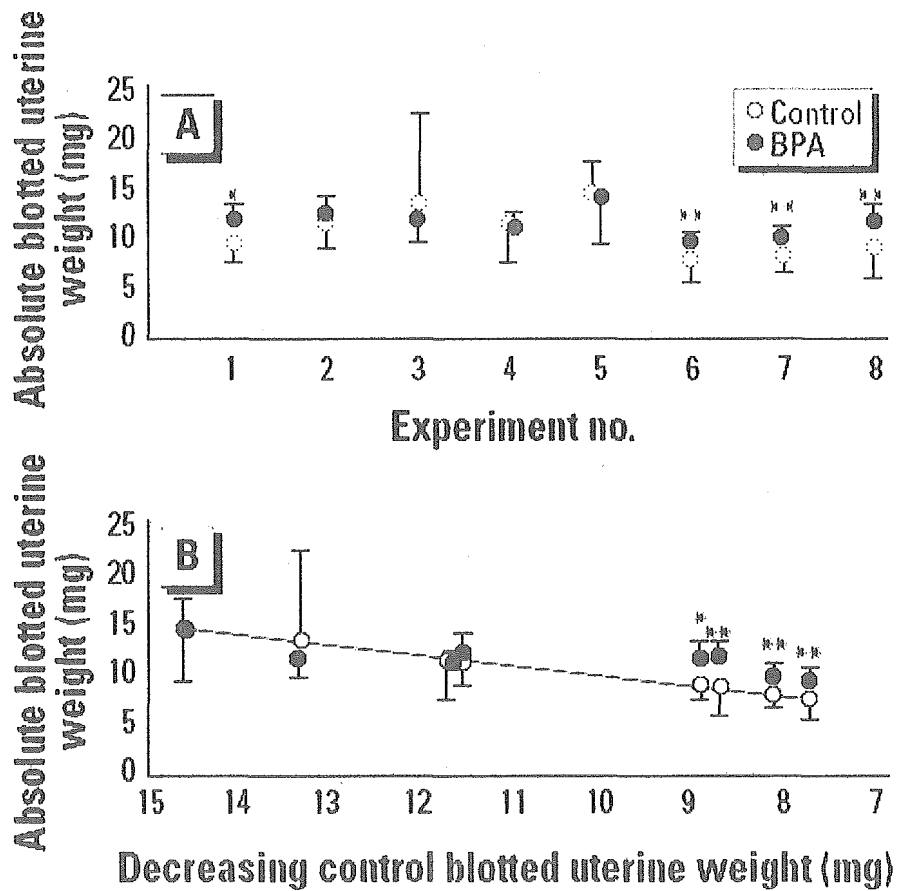


Figure 4. Activity (mean \pm SD) of BPA (200 mg/kg sc) and controls in the immature mouse uterotrophic assay ordered by (A) experiment number and (B) decreasing control blotted uterine weight. The blue bar in (A) indicates the range of BPA values. Data from Tinwell et al. (2000).

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.