

担当者 井藤 悦朗

著者名: Greim HA.

論文題名: The Endocrine and Reproductive System: Adverse Effects of Hormonally Active Substances?

出典: Pediatrics 2004;113;1070-1075

本文献は総説である。

チェック項目

1. 対象生物 (x)ラット、(x)マウス、(x)人、()その他 細胞
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、(x)生殖系、()その他 _____
3. 影響の種類 ()細胞、()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 (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。
GLPに準拠 (x)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

内分泌系に影響する化学物質は環境中に存在する。これらの物質の人健康影響を評価する必要がある。通常、インビトロ試験がホルモン様の効力を直接評価し、優先順位を付け、高次試験がその他の物質や天然物との比較により再評価する。これまでに得られた知見を総合すると、子宮内曝露や授乳期曝露の影響は不明確であるが、通常の曝露状況では懸念するほどの有害作用は見当たらない。

添付資料

なし

評価者のコメント

内分泌かく乱化学物質について特に生殖器系への影響について既存の情報が整理考察された。内分泌かく乱化学物質として懸念されている多くの物質はホルモン様作用強度が比較的強く、げっ歯類を使ったインビボ試験においても懸念されるほどの効力を示さなかった。しかしながら、著者は植物エストロゲン類は比較的強い効力を示していると認識し、乳幼児期の子供への過剰な投与は慎むべきであろうと結論している。現状からすると内分泌かく乱化学物質の生殖器系への影響に関しては妥当な結論であろう。

担当者 佐二木 順子

著者名: Herath CB, Jin W, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK, Taya K.

論文題名: Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats.

出典: Endocrine. 2004 Nov;25(2):163-72.

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 血清
3. 影響の種類 細胞、 組織、 個体、 その他 _____
4. 曝露方法 経口、 埋め込み、その他 皮下注射
5. 曝露時期 胚・胎児、 周産期、 出生後、 成熟動物、 細胞
その他 思春期
6. 曝露濃度 用量段階 3 mg/kg bw
7. 観察された影響の種類と濃度
血漿中 insulin-like growth factor-1 (IGF-1) の増加、LHRH の投与による血漿中 LH 値の増加、血漿中 testosterone 濃度の低下、精巣上体の精子数減少、前立腺重量の増加
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: 添付の EU リスク評価文献リスト中の掲載の有無
ガイドラインへの準拠 はい: ガイドラインの名称 Department of Veterinary
Medicine, Tokyo University of Agriculture and Technology、 いいえ

論文の概要

Octylphenol (OP) または BPA (3 mg/kg bw/0.2 ml DMSO) を 50 日令のラット (Wistar-Imamichi, Tsukuba) 11 匹に毎日皮下注射した。これらの処置 2 週間後に頸部から採血した。翌日、LHRH (250 ng) の皮下注射 1 時間後に 2 回目の採血を行った。5 週間後には麻酔により心臓から採血し、精巣上体の精子生存率ならびに精子総数をカウントした。LHRH の投与により OP 群 BPA 群の血漿中 LH 値は有意に増加した ($p < 0.01$)。5 週間後の血漿中 Testosterone 濃度 ($p < 0.01$)、精子数 ($p < 0.05$) は有意に減少した。精子生存率には有意差がなかった。両実験群で、前立腺重量は増加した ($p < 0.01$)。血漿中の IGF-1 は BPA 群 ($p < 0.05$)、OP 群 ($p < 0.01$) ともに増加した。これらの結果から、薬剤による Testosterone 濃度の低下が精子数の減少を生み、血漿中の IGF-1 の増加が前立腺重量の増加をもたらしたのかもしれない。IGF-1 は前立腺癌の危険因子とされているので、前立腺に及ぼすこれら薬剤の影響が懸念される。

添付資料

特になし

評価者のコメント

3 mg/kg bw を著者らは relatively low dose としているが、かなり高濃度ではないかと思われる。この dose を 2 週間も投与すれば様々な影響が認められてもおかしくない。ただ、この実験から得られた結論は、BPA の使用を野放しにすればヒトで前立腺癌患者が増える可能性を否定できないということである。

担当者 佐二木 順子

著者名: Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A, Yokota H, Taketani Y.

論文題名: Differences in serum bisphenol a concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia.

出典: Endocr J. 2004 Dec;51(6):595-600.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、(x)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__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_____
5. 曝露時期 ()胚・胎児、()周産期、()出生後、()成熟動物、()細胞その他_____
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、(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。
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

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BPA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。今回の結果は、これまでのエストロゲン作用を示すBPAの亢進が子宮内膜症に関与しているという予想を覆すものであった。この理由として、BPA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。もしそうであれば、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いるので、子宮内膜症患者で抗エストロゲン作用を示すBPAの低下が生じたのは理にかなっている。BPAの低下のもう一つの理由として、このような患者ではBPAの代謝が亢進しているのかも知れない。

添付資料

特になし

評価者のコメント

血清中のBPA値と子宮内膜症に何らかの関連が認められたという結果は、現在増加している子宮内膜症に環境ホルモンの影響を無視できないことを示唆するものである。HPLC値とELISA値との相関係数は示されているものの、ELISAによるBPAの測定値のみが示されており、データの信頼性に疑問が残る。ELISA測定の問題点が指摘されているので、HPLCによる実値も示して欲しい。

担当者 関澤 純

著者名: Hong EJ, Choi KC, Jung YW, Leung PC, Jeung EB.

論文題名: Transfer of maternally injected endocrine disruptors through breast milk during lactation induces neonatal Calbindin-D9k in the rat model.

出典: Reprod. Toxicol. 2004 Jul;18(5):661-8.

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット () マウス、 () 人、 (x) その他 ()細胞
2. 影響の標的臓器 () 神経系、 () 免疫系、 (x) 生殖系、 () その他
3. 影響の種類 () 細胞、 () 組織、 () 個体、 () その他
4. 曝露方法 () 経口、 () 埋め込み、その他記載なし
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 (200, 400, 600 mg/kg BW/日)
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、 () 成熟期
9. 論文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:

BPA, nonylphenol, tert-octylphenol, DES, E2(corn oil 溶解、200、400、600 mg/kg BW/日) を出生後母獣に1~5日の間投与 (maternal injection とのみ経路記載で)、24時間後、母獣と仔の子宮を得て Calbindin -Dak mRNA とたんぱく質の有意な増加を両者において観察した。

添付資料

Figure 2, Figure 3.

評価者のコメント:

きわめて高容量の投与であり低用量評価上の生物学的意義は低い。

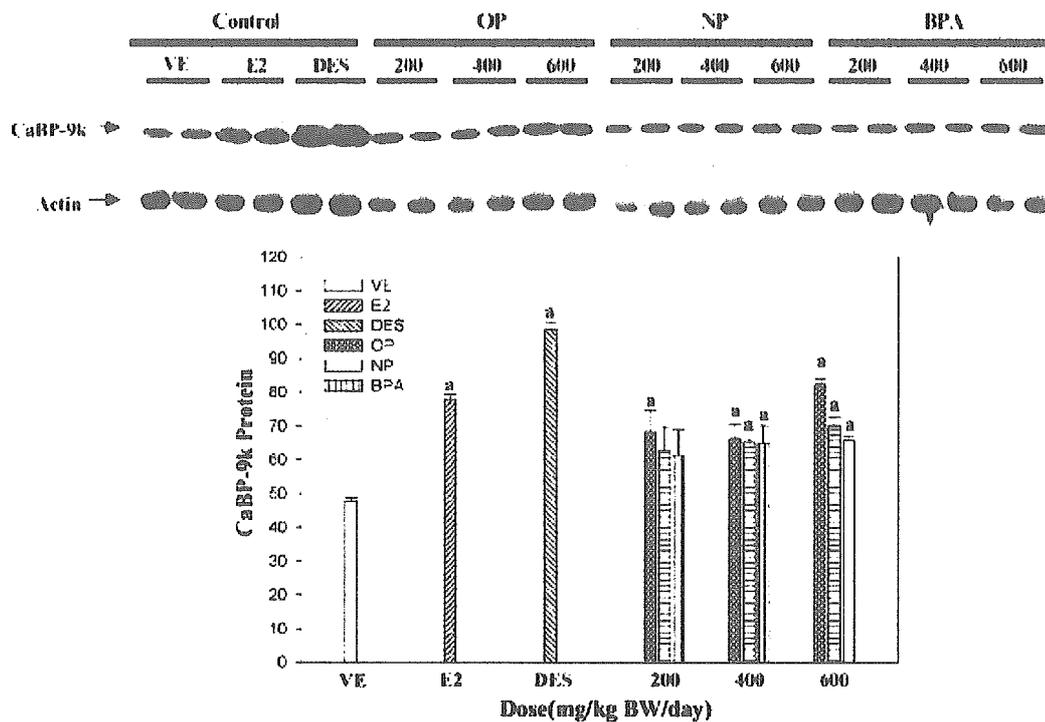


Fig. 2. Effect of endocrine disruptors on the induction of CaBP-9k protein in mammary uterine during lactation period. Immunoblot analysis for CaBP-9k protein on day 6 of lactation was performed as described in Section 2. Total proteins were isolated, and 30 μ g of total protein was subjected to run on SDS-PAGE gels. The expression level of CaBP-9k protein was analyzed by immunoblot analysis using an antibody to rat CaBP-9k. Data were analyzed by non-parametric procedure of Kruskal-Wallis test, followed by Dunnett's test for two-pair comparisons. The values represent means \pm S.D. ($n = 5$). a, $P < 0.05$ vs. vehicle (VE).

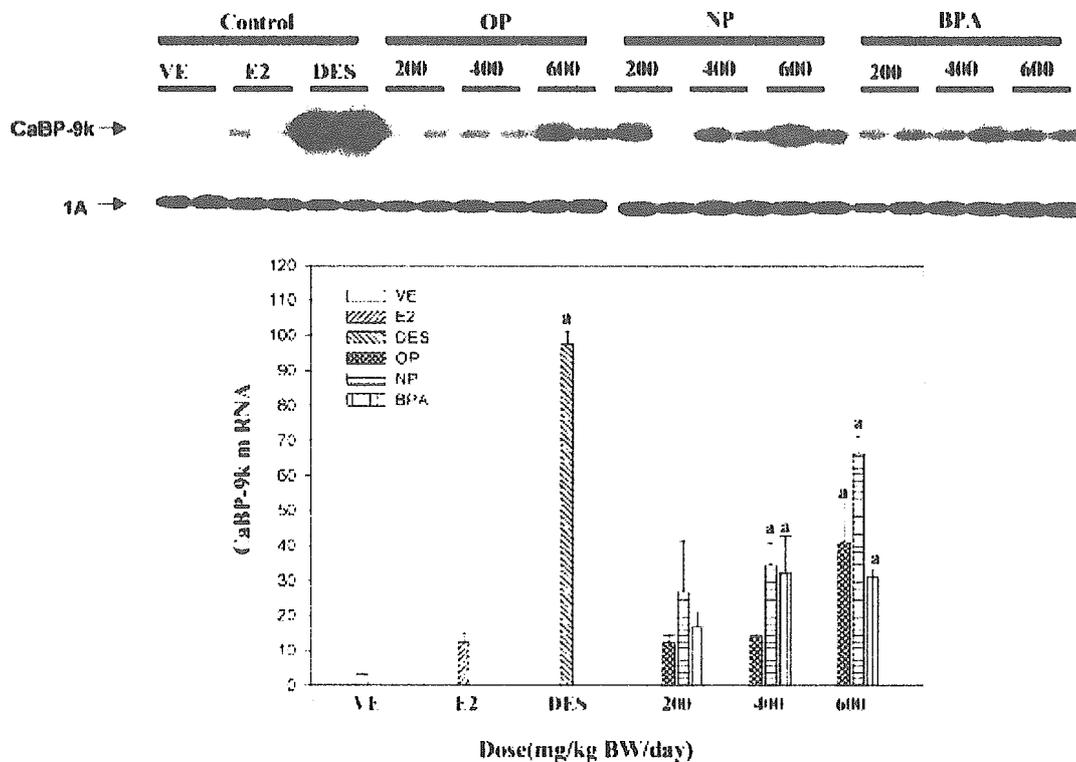


Fig. 3. Effect of endocrine disruptors on the induction of CaBP-9k mRNA in mammary uterine. RT-PCR Southern blot analysis for CaBP-9k mRNA on day 6 of lactation was performed as described in Section 2. Data were analyzed by non-parametric procedure of Kruskal-Wallis test, followed by Dunnett's test for two-pair comparisons. The values represent means \pm S.D. ($n = 5$). a, $P < 0.05$ vs. vehicle (VE).

担当者 井藤 悦朗

著者名: Jung YW, Hong EJ, Choi KC, Jeung EB.

論文題名: Novel progestogenic activity of environmental endocrine disruptors in the upregulation of calbindin-D9k in an immature mouse model.

出典: Toxicol Sci. 2005 Jan;83(1):78-88.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、(x) CD-1 マウスメス、() 人、() その他 細胞
2. 影響の標的臓器 () 神経系、() 免疫系、(x) 生殖系、() その他 _____
3. 影響の種類 () 細胞、() 組織、(x) 個体、() その他 CaBP-9k
4. 曝露方法 () 経口、() 埋め込み、その他 皮下投与
5. 曝露時期 () 胚・胎児、() 周産期、(x) 出生後、() 成熟動物、() 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (100, 250, 500 mg/kg)
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、() 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。
GLP に準拠 ()はい、(x)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 (x)はい: ガイドラインの名称
Chungbuk National University の倫理委員会、()いいえ

論文の概要

生後 14 日目の未成熟マウス子宮に発現するカルシウム結合たんぱく質カルビンディン-D9k (CaBP-9k) の mRNA およびたんぱく質の定量的検出法を用いて、オクチルフェノール、ノニルフェノール、BPA の 3 日間連続皮下投与の影響を調べた。別の実験で ER 受容体拮抗物質 ICI182, 780 とプロゲステロン拮抗物質 RU486 投与がこれら 3 つの化合物の作用にどのように影響するかも調べた。3 つの化合物は用量依存的にまた時間依存的に CaBP-9k 発現を増強した。これらの物質の影響は ICI や RU の前投与で消失したので、ER 受容体とプロゲステロン受容体を介した反応であろうと推察できた。

添付資料

なし

評価者のコメント

曝露量が 100, 250, 500 mg/kg の皮下投与ということで低用量影響とは云いがたい。

担当者 井藤 悦朗

著者名: Kitamura S, Suzuki T, Sanoh S, Kohta R, Jinno N, Sugihara K, Yoshihara S, Fujimoto N, Watanabe H, Ohta S.

論文題名: Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds.

出典: Toxicol Sci. 2005 Apr;84(2):249-59.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、(x) マウス、() 人、() その他 細胞 MCF-7, GH3, NIH3T3
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、() 組織、(x) 個体、() その他 _____
4. 曝露方法 () 経口、() 埋め込み、その他 腹腔内投与
5. 曝露時期 () 胚・胎児、() 周産期、() 出生後、(x) 成熟動物、(x) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (0, 20, 100, 300, 500 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、(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。
GLPに準拠 () はい、(x) 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 _____、(x) いいえ

論文の概要

BPA と構造的に関連する 19 の化合物についてエストロゲン様、抗エストロゲン様、抗アンドロジェン作用、甲状腺ホルモン様作用を MCF-7, GH3, NIH3T3 細胞と卵巣切除マウスを使って評価した。BPA にはエストロゲン様作用のあることが細胞と個体動物の両方で確認された。また、比較的弱い抗アンドロジェン作用のあることも認められたが、抗甲状腺作用は認められなかった。

添付資料

Figure 1, Table 1, Table 2, Table 3.

評価者のコメント

薬理的には殆ど無視できる程度の効果である。

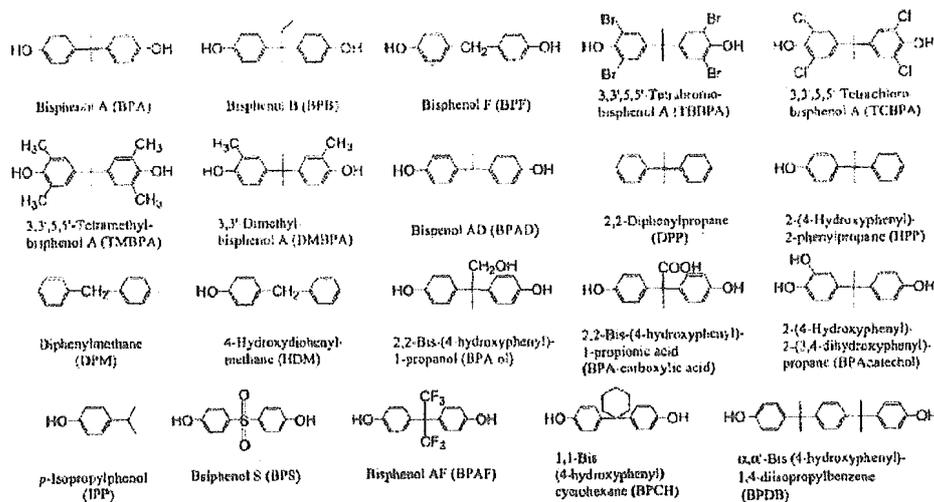


FIG. 1. Structures of bisphenol A and related compounds tested in this study.

TABLE 1
EC50 Values of Bisphenol Derivatives in
MCF-7 Estrogen Luciferase Reporter Assay

	EC50 (μM)
TCBPA	0.02
BPAF	0.05
BPB	0.07
HPP	0.15
BPCH	0.21
HDM	0.32
DMBPA	0.42
BPA	0.63
TMBPA	0.73
BPAD	0.91
BPF	1.0
BPS	1.1
BPA acid	1.1
BPA catechol	1.8
BPA ol	11
TBBPA	19
IPP	36
DPP	>1000
DPM	>1000
BPD	>1000
E ₂	8.6×10^{-6}

TABLE 2
Estrogenic Activity of Bisphenol Derivatives *in Vivo*

Group	Uterus/body weight (mg/kg)	% of control
Control	435 \pm 30	100
E ₂		
50 $\mu\text{g}/\text{kg}$	2157 \pm 518**	496
TBBPA		
20 mg/kg	538 \pm 85*	124
100 mg/kg	594 \pm 67**	137
300 mg/kg	716 \pm 56**	164
500 mg/kg	538 \pm 88*	123
TCBPA		
20 mg/kg	514 \pm 84*	118
100 mg/kg	582 \pm 52**	134
300 mg/kg	716 \pm 56**	164
500 mg/kg	713 \pm 82**	164
BPA		
20 mg/kg	640 \pm 48**	147
100 mg/kg	705 \pm 75**	162
300 mg/kg	806 \pm 70**	185
500 mg/kg	765 \pm 131**	176

Note. The uterotrophic assay of bisphenol derivatives. Weights of the uteri of rats are shown. Ovariectomized female B6C3F1 mice were treated with 17 β -estradiol (E₂; 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$). 2,2-bis(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)propane (TBBPA; 20, 100, 300, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$), 2,2-bis(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)propane (TCBPA; 20, 100, 300, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$), or 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (BPA; 20, 100, 300, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$) for three days. Each group consisted of five animals. Uterus/body weight (mg/kg) indicates mean \pm SEM of five mice.

** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ indicate significant differences from control (OVX mice) experiments.

TABLE 3
IC50 Values of Bisphenol Derivatives for Androgen
Activity of Dihydrotestosterone in NIH3T3
Luciferase Reporter Assay

	IC50 (μ M)
TMBPA	0.29
BPAF	1.3
BPAD	1.4
BPB	1.7
DMBPA	2.0
HDM	3.9
HPP	4.2
BPA	4.3
IPP	6.2
BPCH	7.9
BPD	7.9
BPF	12
BPA catechol	14
BPS	17
DPP	370
TCBPA	870
TBBPA	>1000
DPM	>1000
BPA ol	>1000
BPA acid	>1000
Flutamide	2.5

Note. EC50 for DHT: 1.1×10^{-11} .

担当者 佐二木 順子、根岸 隆之

著者名: Kurebayashi H, Nagatsuka SI, Nemoto H, Noguchi H, Ohno Y.

論文題名: Disposition of low doses of (14)C-bisphenol A in male, female, pregnant, fetal, and neonatal rats.

出典: Arch Toxicol. 2005 May;79(5):243-52. Epub 2004 Nov 17.

チェック項目

1. 対象生物 (x)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、全身、胎児
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、(x)個体、()その他 吸収、体内分布、排泄
4. 曝露方法 (x)経口、()埋め込み、その他 静脈
5. 曝露時期 (x)胚・胎児、(x)周産期、()出生後、(x)成熟動物、()細胞、その他
6. 曝露濃度 用量段階 (経口 20,100,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、静脈注射投与 100,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$)
7. 観察された影響の種類と濃度 (吸収、分布、代謝、排泄に関する報告)
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。
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

低濃度の¹⁴CBPAを雌雄Fischer(F344)ラットに経口投与(20,100,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、静脈注射投与(100,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を行い、吸収、臓器分布、排泄を調べた。また、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の¹⁴CBPAを妊娠および授乳ラットに投与し、胎児、新生児、乳への移行を調べた。感度の高いRadioluminographによる実験結果から、BPAの体内吸収率は高いが(35–82%)、未代謝BPA濃度は低い。100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の経口投与後、体内に移行し、早く排泄されるが、肝、腎、小腸内容物中には72時間ラジオ活性が残る。血漿、尿中の主な代謝物はBPA glucuronideであるが、糞ではfree BPAが主であった。ラットでのBPA代謝に腸肝循環の関与が示唆された。また妊娠動物に投与したところ、妊娠12, 15日目では胎仔へのBPA移行は検出されなかったが、妊娠18日目では投与24時間後、胎仔の消化管および膀胱で検出された。生後11日の新生仔を哺乳している母親に対し経口投与したところ24時間後において新生児の、胃、消化管内容物、膀胱にBPAが検出されたが、その後無処置動物に哺育させたところ消化管内容物でのみBPAが検出された。

添付資料

Table 4, 5, 6

評価者のコメント

BPAは胎盤移行するかという課題についての報告であるが、妊娠中期では胎仔移行は確認されなかったが妊娠後期になると検出された。これまでの静脈注射投与による報告に比較すると、低用量の経口投与BPAの胎児への移行は少ないが、妊娠後期は要注意である。わずかとはいえ、妊娠後期にはBPAを通しやすくなると考えられるが、筆者たちは通過するのはほとんど血漿由来のグルクロン酸抱合BPAであろうと考察している。血漿中のBPA代謝物にglucuronide以外の代謝物がかなり存在する(23–41%)。BPAが血液中でどのような形態で運搬されるのか、エストロゲン性の強い代謝物が生成されていないか等今後の課題である。

Table 4 Tissue radioactivity distribution in male and female rats after oral administration of 100 µg kg⁻¹ ¹⁴C-BPA

Tissue	Radioactivity concentration (ng BPA equivalent g ⁻¹ or mL ⁻¹)		
	30 min	24 h	72 h
Male rats			
Adrenal gland	6.74 ± 2.20	NQ	NQ
Blood	5.84 ± 1.68	3.13 ± 2.65	NQ
Bone marrow	2.18 ± 0.92	NQ	ND
Brain	NQ	NQ	ND
Brown fat	1.53 ± 0.54	ND	ND
Epididymis	NQ	ND	ND
Eyeball	NQ	NQ	ND
Heart	NQ	NQ	ND
Kidney cortex	18.08 ± 3.15	17.02 ± 2.28	11.58 ± 1.56
Kidney medulla	50.82 ± 33.61	30.05 ± 6.51	NQ
Liver	37.04 ± 13.40	22.20 ± 4.12	7.97 ± 0.64
Lung	4.45 ± 0.20	NQ	NQ
Mandibular gland	1.65 ± 1.04	ND	ND
Pituitary gland	6.85 (n=2)	ND	ND
Prostate gland	NQ	ND	ND
Skeletal muscle	0.64 ± 0.19	NQ	ND
Skin	2.74 ± 0.57	NQ	ND
Testis	0.57 ± 0.30	NQ	ND
Thyroid gland	3.61 ± 1.99	NQ	ND
Female rats			
Adrenal gland	5.12 ± 0.83	NQ	NQ
Blood	6.57 ± 1.41	NQ	NQ
Bone marrow	NQ	ND	ND
Brain	NQ	ND	ND
Brown fat	NQ	ND	ND
Eyeball	NQ	ND	ND
Kidney cortex	12.83 ± 4.66	4.07 ± 0.86	1.49 ± 0.26
Kidney medulla	17.87 ± 18.49	3.73 ± 0.28	NQ
Liver	45.22 ± 10.29	13.25 ± 3.66	2.68 ± 0.74
Lung	3.97 ± 1.11	NQ	NQ
Mandibular gland	NQ	ND	ND
Skeletal muscle	NQ	ND	ND
Skin	2.35 ± 1.06	NQ	ND
Uterus	4.14 (n=2)	ND	ND

Data are means ± SD from 3 rats

NQ Nonquantifiable (below LOQ) ND Not determined (indistinguishable)

kidney 72 h after oral administration. Radioactivity in some tissues of females was similar to those of males at 30 min, and became lower than the males at 24 and 72 h.

Table 5 Tissue radioactivity in pregnant, fetal, and neonatal rats after oral administration of 500 µg kg⁻¹ ¹⁴C-BPA to dams

Dam and fetal tissues	Radioactivity concentration (ng BPA eq. g ⁻¹ or mL ⁻¹)					
	12 days of gestation		15 days of gestation		18 days of gestation	
	30 min ^a	24 h	30 min	24 h	30 min	24 h
Amniotic fluid	ND	ND	NQ	NQ	NQ	NQ
Blood	41.32	4.33	37.51	3.83	30.99	10.79
Kidney cortex	ND ^b	ND ^b	55.42	17.06	34.41	ND ^b
Kidney medulla	ND ^b	ND ^b	270.80	ND ^b	138.18	ND ^b
Liver	219.59	61.44	260.68	54.88	317.26	78.03
Lung	37.74	4.00	24.23	2.61	10.81	4.59
Ovary	21.94	3.96	13.91	NQ	15.67	3.49
Placenta	15.43	NQ	18.12	NQ	9.91	3.86
Skin	12.27	NQ	8.85	NQ	11.89	NQ
Uterus	22.68	ND	NQ	NQ	15.31	NQ
Fetus	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	3.28
Fetal membrane	NQ	NQ	NQ	NQ	NQ	10.87
Yolk sac	NQ	ND	ND	ND	NQ	54.14
Neonatal tissues		Immediately after 24 h lactation ^c		24 h after 24 h lactation ^d		
	Male	Female	Male	Female		
Gastric contents	2.36	2.35	ND	ND		
Intestinal contents	45.83	30.03	10.44	11.94		
Urinary bladder	9.70	ND	ND	ND		

NQ—Nonquantifiable (below LOQ)

ND Not determined (indistinguishable)

^aEach time shows the sacrifice time after oral administration of ¹⁴C-BPA to each pregnant rat

^bND—Not determined because of flare effect due to high radioactivity of intestinal contents

^cPut together with a lactating rat orally administered ¹⁴C-BPA for 24 h followed by sacrifice

^dPut together with a lactating rat orally administered ¹⁴C-BPA for 24 h, then nursed by untreated rat for 24 h followed by sacrifice

Table 6 Composition of metabolites in plasma, urine, and fecal samples from male rats after oral administration of 500 $\mu\text{g kg}^{-1}$ ^{14}C -BPA

Metabolite	Composition of radioactivity (% of total)					
	Plasma			Urine		Feces
	15 min	6 h	24 h	Before hydrolysis	After hydrolysis ^a	0-24 h
Origin	9.3 \pm 0.7	9.1 \pm 2.1	7.2 \pm 3.7	11.5 \pm 4.0	6.8 \pm 1.0	2.0 \pm 0.5
M1	-	-	-	11.3 \pm 1.1	8.0 \pm 1.3	3.4 \pm 0.8
M2	77.4 \pm 1.0	59.3 \pm 13.2	74.2 \pm 7.6	39.8 \pm 3.1	3.8 \pm 0.3	-
M3	4.4 \pm 0.4	-	-	7.5 \pm 2.3	4.0 \pm 1.6	1.6 \pm 0.4
U1	-	-	-	10.2 \pm 0.9	8.9 \pm 1.5	-
P1	2.4 \pm 0.0	-	-	-	-	-
U2	-	-	-	7.2 \pm 0.9	6.9 \pm 1.2	-
U3	-	-	-	-	3.2 \pm 1.7	-
BPA	2.3 \pm 0.2	1.7 \pm 0.3	0.3 \pm 0.5	1.6 \pm 0.7	47.1 \pm 5.7	77.2 \pm 1.7
M4	-	-	-	-	4.7 \pm 0.6	5.9 \pm 0.7
Others	4.2 \pm 1.4	29.9 \pm 10.9	18.1 \pm 9.4	10.8 \pm 5.3	6.6 \pm 1.1	9.9 \pm 2.1

Data are means \pm SD from 3 rats

^aUrine samples (0-24 h) incubated with β -glucuronidase from *Helix pomatia*

担当者 大関一男

著者名: Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM

論文題名: Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract

出典: Biol Reprod. 2005 Jun;72(6):1344-51. Epub 2005 Feb 2

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット (x) CD-1 マウス、() 人、() その他
2. 影響の標的臓器 () 神経系、() 免疫系、(x) 生殖系、() その他_____
3. 影響の種類 () 細胞、(x) 組織、() 個体、() その他
4. 曝露方法 () 経口、() 埋め込み、その他 注入
5. 曝露時期 () 胚・胎児、(x) 周産期、() 出生後、(x) 成熟動物、() 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (25 ng BPA/kg/日, 250 ng BPA/kg/日)
7. 観察された影響の種類と濃度:
(250 ng BPA/kg/日 ; 膈の絶対及び相対重量の減少、子宮内膜内粘膜層容積の減少)
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。
GLP に準拠 ()はい、(x)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 _____、(x)いいえ

論文の概要:

子宮器官形成時期に環境での曝露に相当する低用量のBPA曝露を受けた胎児では、DNA合成に変化がみられ、子宮内膜内の性ステロイド受容体ER α やプロゲステロン受容体の発現の増加、粘膜層容積の減少、成熟マウスの膈重量の減少などが観察された。BPAは生殖組織形成に関わるERコントロール遺伝子発現に直接関与している。これらは視床下部一下垂体—性腺機能に影響を及ぼし、BPA曝露をうけ、かなり後になって異常が観察される。

添付資料

Table 1, Table 2, Figure 2, Figure 3.

評価者のコメント:

筆者らは、以前の報告で、BPA曝露による乳腺の組織形態異常、発情周期の変化を報告し、乳がんとの因果関係を強く示唆していたが、この報告では、さらに、生殖組織形成時での胎児期曝露は成熟した後に疾患があらわれることを示唆しており、低用量での作用機構を引き続き、報告するものである。

TABLE 1. The absolute and relative weight (mean \pm SEM) of the uterus and vagina in 7 mo-old female mice exposed perinatally to LMSD (control) or BPA (mg/kg bw/day):

Treatment	Absolute weight (mg)				Relative weight % body weight							
	n	Uterus (mg)	n	Uterus (bw)	n	Vagina	n	Vagina (bw)	n	Vagina		
Control	5	124.42 \pm 8.45	5	119.77 \pm 8.27	8	87.11 \pm 5.61	8	0.421 \pm 0.031	5	0.411 \pm 0.029	5	0.106 \pm 0.025
BPA, 25 mg/kg	8	108.21 \pm 9.52	8	100.68 \pm 8.93	8	74.39 \pm 5.94	8	0.367 \pm 0.025	8	0.342 \pm 0.024	8	0.253 \pm 0.016
BPA, 250 mg/kg	8	101.22 \pm 7.23	6	93.82 \pm 4.83	8	63.38 \pm 2.77*	8	0.359 \pm 0.013	6	0.338 \pm 0.013	8	0.227 \pm 0.011*

* For all variables within each column, an asterisk denotes that mean values are significantly different relative to the control group ($P < 0.01$; n represents the number of mice; mg/kg bw/day = milligram per kilogram per body weight per day).

TABLE 2. Morphometric analysis of the uterus from 3-month-old mice exposed perinatally to DMSO (control) or BPA (ng/kg bw/day).^a

Treatment	n	Luminal epithelium	Glandular epithelium	Uterine lumen	Glandular lumen	Lamina propria	Myometrium
Relative area (%)							
Control	8	7.06 ± 1.40	8.26 ± 0.91	9.94 ± 1.30	1.00 ± 0.09	32.69 ± 1.15	35.77 ± 1.53
BPA, 25 ng/kg	11	5.82 ± 0.52	9.03 ± 0.75	9.35 ± 1.46	1.05 ± 0.16	34.20 ± 0.68	33.13 ± 2.16
BPA, 250 ng/kg	8	5.27 ± 0.44	11.14 ± 1.07	8.17 ± 1.07	1.14 ± 0.14	30.56 ± 1.00	39.97 ± 0.46
Absolute volume (mg)							
Control	8	10.16 ± 2.38	10.77 ± 1.38	12.53 ± 2.08	1.22 ± 0.11	40.49 ± 3.39	43.06 ± 2.03
BPA, 25 ng/kg	11	5.06 ± 0.82	9.35 ± 1.46	9.85 ± 2.35	1.07 ± 0.23	34.97 ± 3.97	36.96 ± 2.59
BPA, 250 ng/kg ^b	8	4.95 ± 0.45	10.46 ± 1.12	7.76 ± 1.23	1.06 ± 0.12	28.54 ± 0.97*	37.55 ± 1.67

^a Values for each group are expressed as mean ± SEM; n represents number of mice in each group; ng/kg bw/day = nanogram per kilogram per body weight per day.

^b For all variables; within each row, an asterisk denotes that mean values are significantly different relative to the control group (^a P < 0.05).

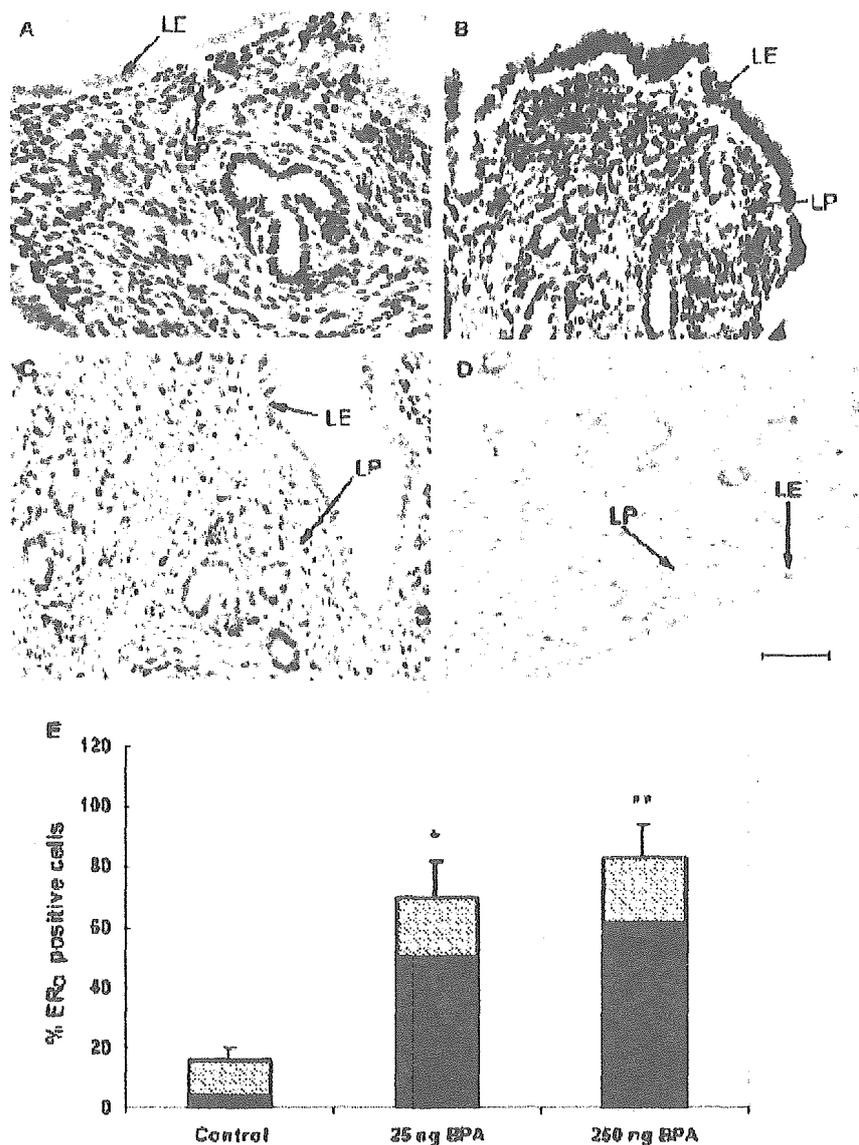


FIG. 2. Photomicrograph showing the expression of ER α in the uterus of 3-mo-old mice exposed perinatally to (A) DMSO (control), (B) 25 ng BPA/kg-BW per day, (C) 250 ng BPA/kg-BW per day, and (D) negative control. Note the increased expression of ER α in both the luminal epithelium (LE) and subepithelial compartment of the lamina propria (LP) in the BPA-treated mice relative to the control. Bar = 5 μ m. E) The percentage of luminal epithelial cells showing low-intensity (diagonal bar) and high-intensity (shaded bar) staining for ER α in the uterus of 3-mo-old mice exposed perinatally to DMSO (control; n = 6), 25 ng BPA/kg-BW per day (n = 8), and 250 ng BPA/kg-BW per day (n = 6). The standard error is depicted for the percentage of cells stained positive (all intensities) for ER α . Asterisks denote a statistically significant difference in the total number of cells that stained positive for ER α in the BPA-treated groups relative to the vehicle-treated control (* P < 0.05, ** P < 0.01).

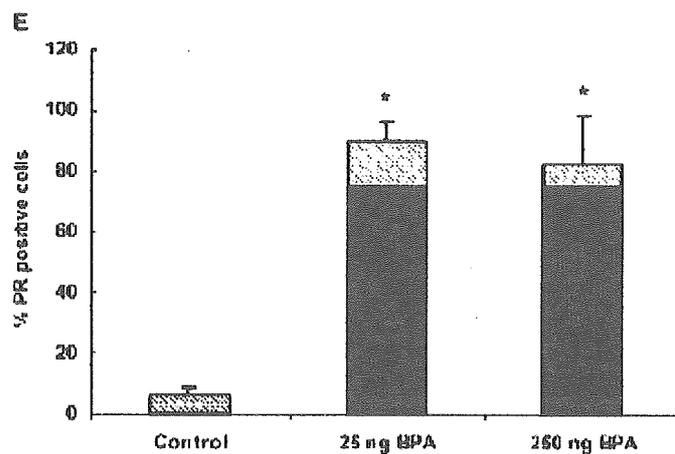
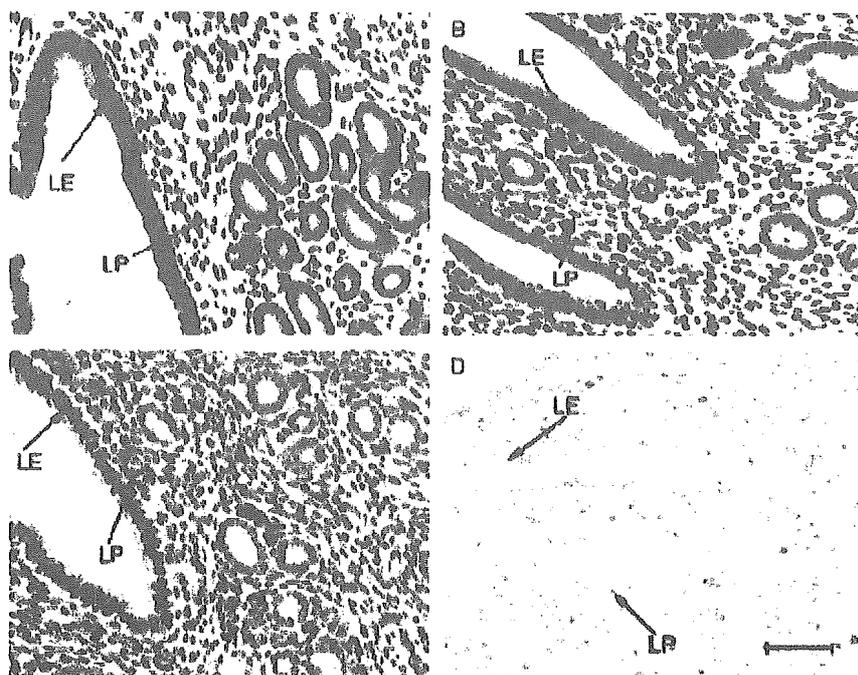


FIG. 3. Photomicrograph showing the expression of PR in the uterus of 3-mo-old mice exposed perinatally to (A) DMSO (control), (B) 25 ng BPA/kg-BW per day, (C) 250 ng BPA/kg-BW per day, and (D) negative control. Note the increased expression of PR in both the luminal epithelium (LE) and subepithelial compartment of the lamina propria (LP) in the BPA-treated mice relative to the control. Bar = 5 μ m. E: The percentage of luminal epithelial cells showing low-intensity (diagonal bar) and high-intensity (shaded bar) staining for PR in the uterus of 3-mo-old mice exposed perinatally to DMSO (control; n = 5), 25 ng BPA/kg-BW per day (n = 6), and 250 ng BPA/kg-BW per day (n = 5). The standard error is depicted for the percentage of cells that stained positive (all intensities) for PR. Asterisks denote a statistically significant difference in the total number of cells stained positive for PR in the BPA-treated groups relative to the vehicle-treated control (* P < 0.01).

担当者 関澤 純

著者名: Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM.

論文題名: Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice.

出典: Endocrinology. 2005 Sep;146(9):4138-47. Epub 2005 May 26.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット (x) マウス、() 人、() その他 ()細胞
2. 影響の標的臓器 () 神経系、() 免疫系、(x) 生殖系、() その他_____
3. 影響の種類 () 細胞、() 組織、(x) 個体、() その他_____
4. 曝露方法 () 経口、(x) 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 (25, 50 ng/kg bw/日)
7. 観察された影響の種類と濃度:
(25 ng/kg BW/日)
8. 観察時期 () 出生前、(x) 出生後、(x) 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。
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:

妊娠 CD-1 マウスに出産 10 日前から出産後 4 日前までに BPA を 25, 250 ng/kg bw で埋め込みポンプにより暴露した。周産期低用量 (25 ng/kg bw) 暴露より、仔の 4 カ月後の乳管分岐の増加 1 カ月後の乳腺における progesterone receptor タンパク発現の増加やアポトーシス細胞の減少などが観察された。

添付資料

Figure 4, Figure 5.

評価者のコメント:

マウスの周産期の母獣低用量暴露による仔の思春期前と思春期における乳腺形成への影響を調べており、近年の乳がん死増加を背景に人における類似の影響の有無を検討する必要がある。

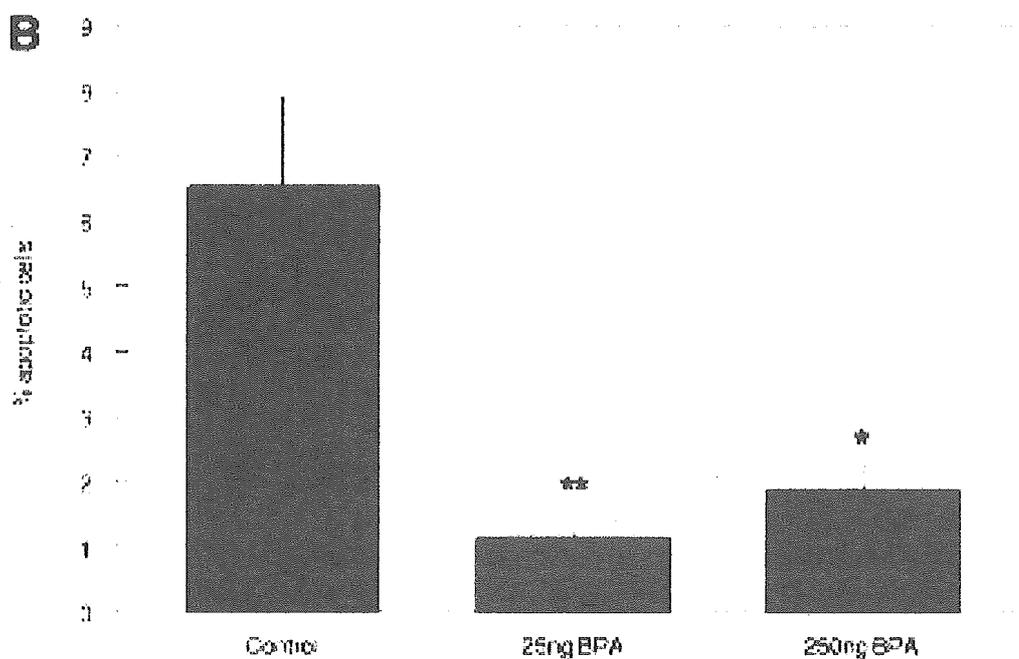
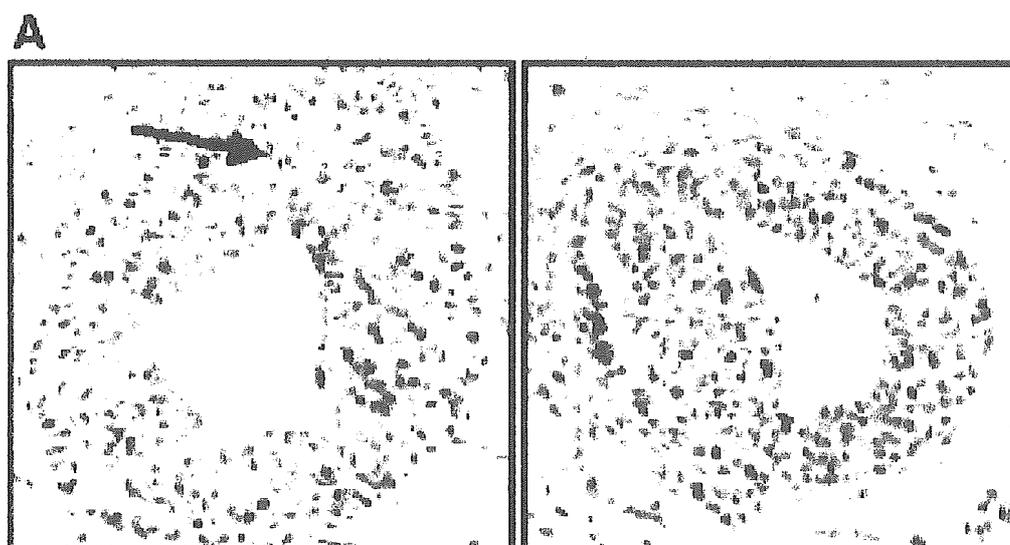


FIG. 4. Detection of apoptotic cells by the TUNEL method in mammary glands of mice treated perinatally with BPA or vehicle. A, Photomicrographs showing cells stained positive for apoptosis in terminal end buds of 30-d-old mice treated perinatally with vehicle (*left panel*) and BPA (*right panel*). The *arrow* indicates a cluster of apoptotic bodies. B, Graph summarizing percentage of apoptotic cells in TEBs of control and treated mice (*bars* indicate mean \pm SEM). *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

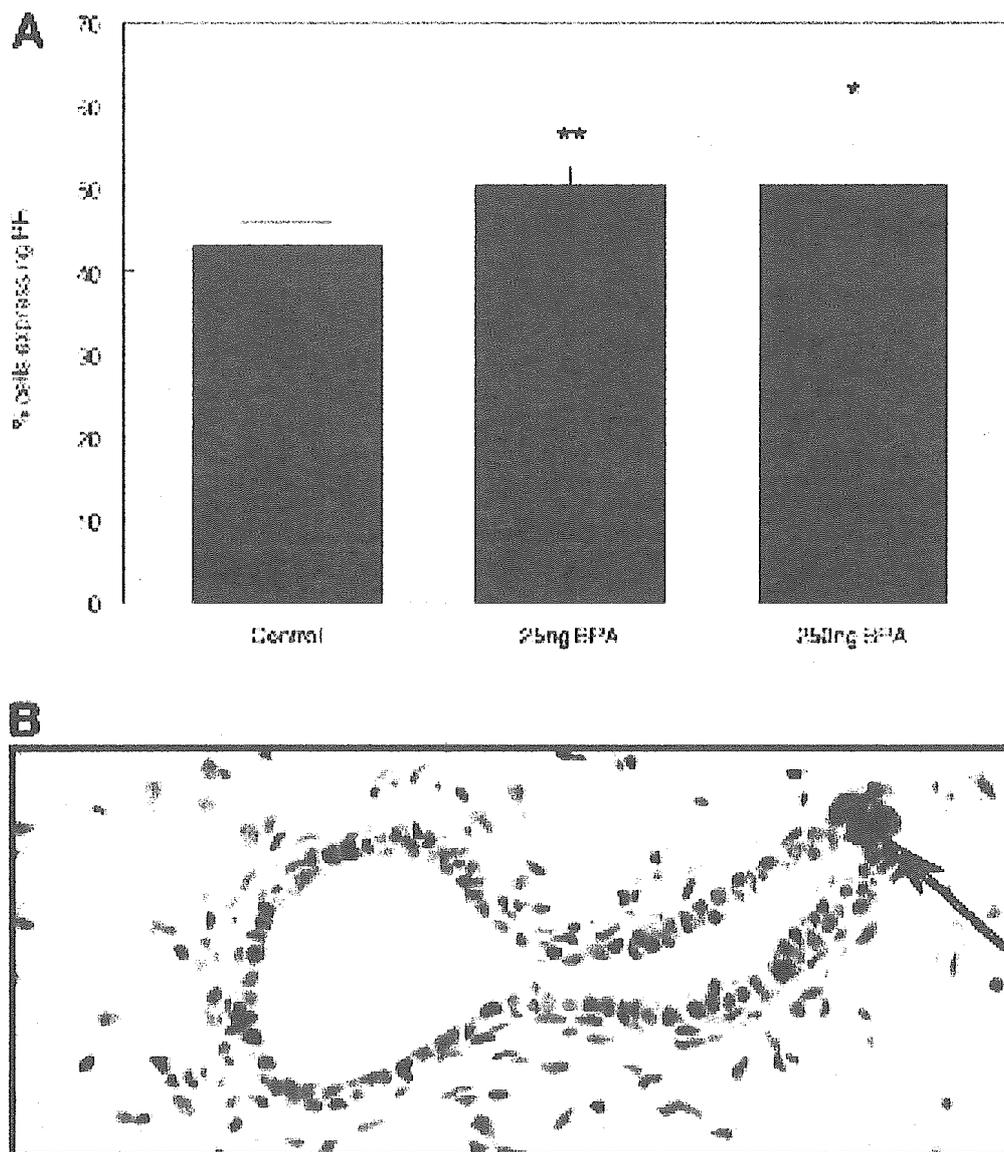


FIG. 5. A, Histogram representing the percentage of cells stained positive for PR in the epithelial compartment of mammary glands of 30-d-old mice treated perinatally with vehicle, 25 and 250 ng BPA/kg bw-d (**, $P < 0.01$; *, $P < 0.05$) (bars indicate mean \pm SEM). B, Photomicrograph showing clusters (as indicated by the arrow) of PR-expressing cells in the mammary gland ducts of BPA-treated mice.