

Fig. 2. Serum triglycerides (a), LDL (b), HDL (c) and total cholesterol (d) in ovx rats under treatment with different endocrine active substances. \* $P < 0.05$  vs. ovx.

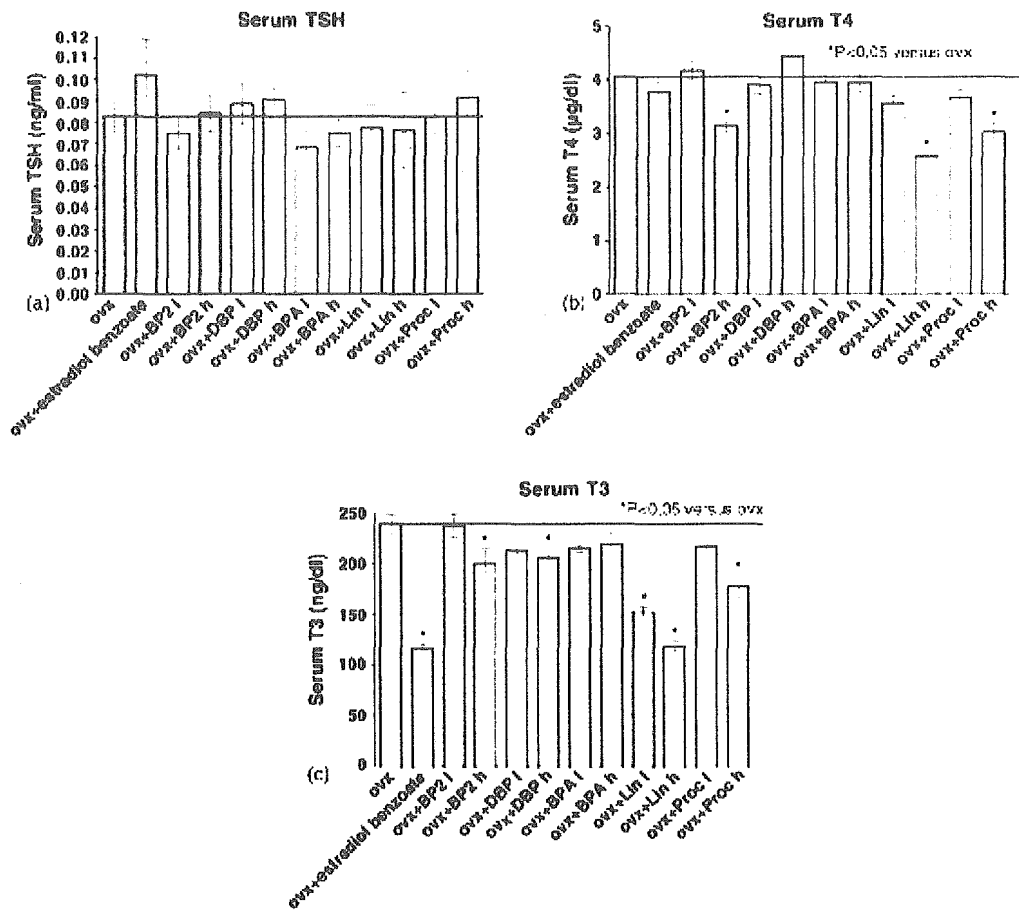


Fig. 3. Serum TSH (a), T4 (b) and T3 (c) in ovx animals treated with the different test substances. \*P < 0.05 vs. controls.

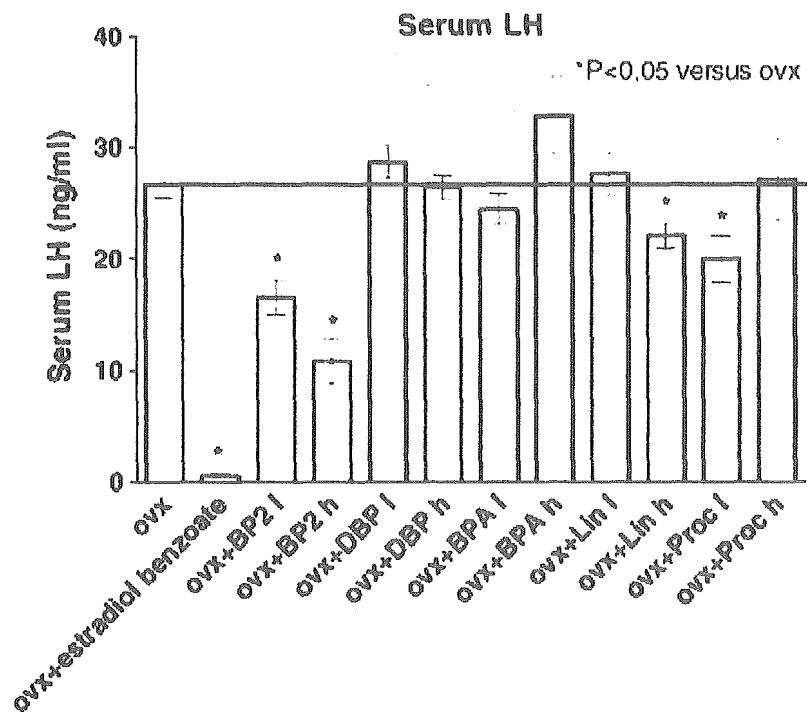


Fig. 4. Effects of the different endocrine active substances on serum LH levels \*P < 0.05 vs. ovx.

担当者 井藤 悦朗

著者名: Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Wuttke W.

論文題名: Pure estrogenic effect of benzophenone-2 (BP2) but not of bisphenol A (BPA) and dibutylphthalate (DBP) in uterus, vagina and bone.

出典: Toxicology. 2004 Dec 1;205(1-2):103-12.

チェック項目:

1. 対象生物 (x) 卵巣切除 SD 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、 (x) 生殖系、 (x) その他 骨形成
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 ( ) 胚・胎児、 ( ) 周産期、 ( ) 出生後、 (x) 成熟動物、 ( ) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (37, 370  $\mu$ g/kg )
7. 観察された影響の種類と濃度:  
(子宮上皮の肥厚、子宮内膜・筋層の軽度菲薄化、子宮内補体 C3 の発現抑制 )
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、 ( ) 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:

豚の子宮から調整した ER タンパク質による結合実験と卵巣切除 SD ラットへの暴露影響を脛骨の骨密度、ER $\alpha$ 、 $\beta$  の発現変化、子宮組織の病理所見をエンドポイントとして評価した。BPA は純粋なエストロゲン作用物質ではない。

添付資料

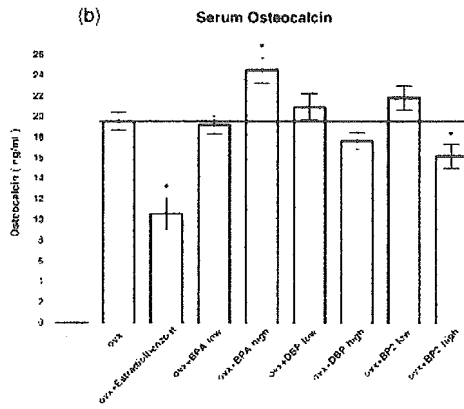
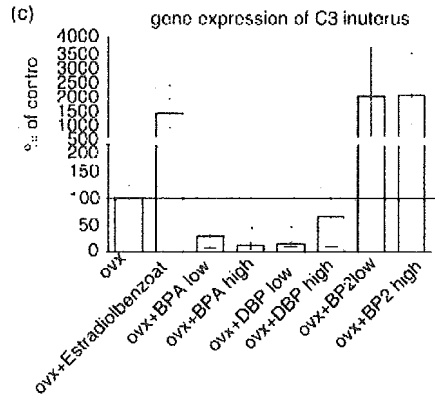
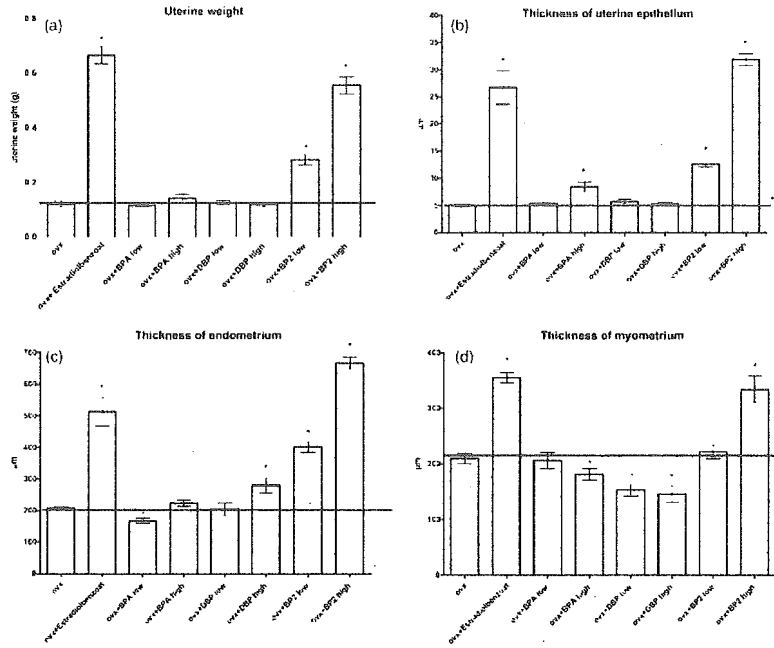
Figure 1, Figure 2

評価者のコメント:

評価者は本文献の著者と著者の研究室を訪問し、面談した経験がある。著者らは謝辞の項にも記載されているように欧州委員会の科学総局が管理するプログラムにおいて、内分泌かく乱化学物質の生体影響評価に対して積極的に追求し、論文公表している。

添付資料

Effects of E2, BPA, DBP and BP2 (3 months with food in ovx rats) on:



担当者 関澤 純

著者名: Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K

論文題名: Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage.

出典: Hum Reprod. 2005 Aug;20(8):2325-9. Epub 2005 Jun 9.

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、(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、( )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、(x)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:

名古屋市大産婦人科に2001年8月から2002年12月までに受診した3回以上の第1三半期流産経験者45名と、居住地、年齢、BMIに有意差の無い未経験(流産経験なし)者32名の排卵日5-9日後空腹時に血液を採取し、BPA濃度を比較した。対照群のBPA濃度は、 $0.77 \pm 0.38$  ng/mlと値は揃っていたが流産群は $2.59 \pm 5.23$  ng/ml(中央値は両者とも0.71 ng/ml)で流産群の最大値は29.43 ng/ml、対照群のそれは1.58 ng/mlだった。

添付資料

Figure 1, Table 1.

評価者のコメント:

自然流産の多く(40-70%)は染色体異常に基づくとされている。血中BPA濃度と流産経験の有無に見かけ上の関連が見られたとしても、サンプルサイズや流産経験者には一部測定値の特別に高い患者が含まれていたため(中央値では患者と対照に差なし)と考えられる。

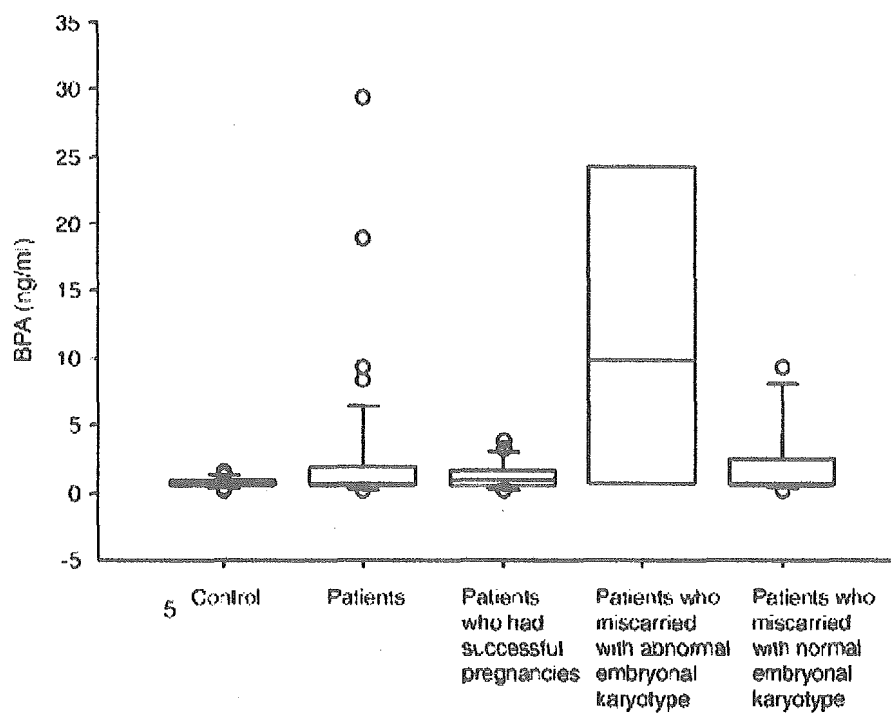


Figure 1. The mean + SD values for BPA in 45 patients were significantly higher than that in 32 control women. The BPA level of 17 patients who miscarried subsequently tended to be higher, albeit without significance, than that of 17 patients whose subsequent pregnancy was successful.

Table 1. Demographic characteristics and bisphenol A values in patients and control women

	Patients ( <i>n</i> = 45)	Controls ( <i>n</i> = 32)	<i>P</i> -values
Age (years)	31.6 + 4.4	32.0 + 4.8	NS
No. of previous miscarriages	4.0 + 1.7	0	
BMI	20.9 + 2.7	20.81 + 2.25	NS
Place of residence	Nagoya	Nagoya	
Occupation	Housewives 20 Office workers 17 Teacher 3 Medical co-workers 3 Gardener 1 Worker in industry 1	Medical co-workers	
Bisphenol A			
Mean (SD)	2.59 + 5.23	0.77 + 0.38	0.024
Range	0.22–29.43	0.20–1.58	
Median	0.71	0.705	
Quartiles	1.403	0.415	

Values are means + SD.

BMI = body mass index (kg/m<sup>2</sup>).

2326



担当者 佐二木 順子

著者名: Takemura H, Ma J, Sayama K, Terao Y, Zhu BT, Shimoi K.

論文題名: In vitro and in vivo estrogenic activity of chlorinated derivatives of bisphenol A.

出典: Toxicology. 2005 Feb 14;207(2):215-21

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット (Jcl:SDラット)、( )マウス、( )人、( )その他 蛋白質 (human ER $\alpha$ ,  $\beta$ )
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 レセプター結合能
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、(x)成熟動物、( )細胞 その他 思春期
6. 曝露濃度 用量段階 10, 50, 100 mg/kg/日を3日間
7. 観察された影響の種類と濃度: 子宮重量の増加(子宮重量/体重)について; BPA: 50 mg/kg/日 (p<0.01)、3-C1BPA: 50 mg/kg/日 (p<0.01)、3,3'-diC1BPA: 50 mg/kg/日 (p<0.01)、子宮内のBrdU-positive cells数の増加、子宮内膜エリアの増加について; BPA: 100mg/kg/日 (p<0.001)、3-C1BPA: 100 mg/kg/日 (p<0.001)、3,3'-diC1BPA: 100 mg/kg/日 (p<0.001)
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、( )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 (x)はい: ガイドラインの名称 Regulation of Animal Experimentation Committee of the University of Shizuoka、( )いいえ

論文の概要:

BPAならびに2種類のCl付加BPA(3-C1BPA, 3,3'-diC1BPA)のエストロゲン性をヒトER $\alpha$ ,  $\beta$ 結合能ならびにラットの子宮重量試験により判定し、天然エストロゲンと比較した。ヒトER $\alpha$ との結合能はCl付加BPAがBPAより大きかったが、ヒトER $\beta$ とのそれは3種の化合物で変らなかった。卵巣切除ラットを用いた子宮重量試験の結果(子宮重量の増加)も3種の化合物で変らなかった。

添付資料

Table 1,2

評価者のコメント:

C1付加BPAのエストロゲンレセプターとの結合能がBPAのそれより大きく、50-100 ng/mlの曝露濃度でラットの子宮重量に有意な増加が観察された結果は、近年問題にされているBr付加BPAとともにC1付加BPAが新たな内分泌攪乱物質として浮上してきたことを示している。環境中での生成、分解経路の確認とともに、これらBPA関連物質の環境中での汚染がどのくらいの広がりを見せているのか、早急に調べる必要がある。

Table 1

The IC<sub>50</sub> values of the competitive binding of 17 $\beta$ -estradiol, BPA and chlorinated BPA to human ER $\alpha$  and ER $\beta$

Chemical	IC <sub>50</sub> (M)	
	ER $\alpha$	ER $\beta$
BPA	1.00 $\times$ 10 <sup>-4</sup>	2.59 $\times$ 10 <sup>-5</sup>
3-CIBPA	2.48 $\times$ 10 <sup>-5</sup>	1.43 $\times$ 10 <sup>-5</sup>
3,3'-diCIBPA	1.28 $\times$ 10 <sup>-5</sup>	1.87 $\times$ 10 <sup>-5</sup>
17 $\beta$ -estradiol	1.15 $\times$ 10 <sup>-8</sup>	1.13 $\times$ 10 <sup>-8</sup>

Table 2

Effect of subcutaneous administration of BPA and chlorinated BPA on blotted uterine weight in rats

Treatment groups	Dose level (mg/kg/day)	No. of animals	Terminal body weight <sup>a</sup> (g)	Uterus weight <sup>a</sup> (mg)	Ratio <sup>a</sup> (uterine/body weight)
Vehicle control <sup>b</sup>	0	5	322 $\pm$ 17	75 $\pm$ 10	0.023 $\pm$ 0.002
BPA	10	5	315 $\pm$ 16	80 $\pm$ 10	0.025 $\pm$ 0.004
	50	5	307 $\pm$ 24	101 $\pm$ 23	0.033 $\pm$ 0.006**
	100	5	307 $\pm$ 29	117 $\pm$ 32*	0.038 $\pm$ 0.009**
3-CIBPA	10	5	322 $\pm$ 20	79 $\pm$ 5	0.025 $\pm$ 0.003
	50	5	315 $\pm$ 22	100 $\pm$ 15*	0.032 $\pm$ 0.004**
	100	6	313 $\pm$ 15	117 $\pm$ 26**	0.037 $\pm$ 0.008**
3,3'-diCIBPA	10	5	317 $\pm$ 16	95 $\pm$ 21	0.030 $\pm$ 0.007
	50	5	311 $\pm$ 14	100 $\pm$ 15*	0.032 $\pm$ 0.005**
	100	6	305 $\pm$ 26	122 $\pm$ 28**	0.040 $\pm$ 0.009**
17 $\beta$ -estradiol	0.0001	5	298 $\pm$ 24	112 $\pm$ 17	0.038 $\pm$ 0.009
	0.0005	5	287 $\pm$ 9	226 $\pm$ 43***	0.079 $\pm$ 0.06***
Sham	0	5	271 $\pm$ 19	364 $\pm$ 38***	0.135 $\pm$ 0.02***

Data were assessed for statistical significance by ANOVA.

<sup>a</sup> Mean  $\pm$  S.D.

<sup>b</sup> Vehicle control received olive oil containing 20% ethanol.

\*  $P < 0.05$  as compared to control.

\*\*  $P < 0.01$  as compared to control.

\*\*\*  $P < 0.001$  as compared to control.

担当者 迫田篤信

著者名: Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y and Taketani Y

論文題名: Positive Relationship between Androgen and the Endocrine Disrupter, Bisphenol A, in Normal Women and Women with Ovarian Dysfunction

出典: Endocrine Journal, 51(2) (2004), 165-169

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、(x)生殖系、( )その他 \_\_\_\_\_
3. 影響の種類 ( )細胞、(x)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
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、(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:

産婦人科来院患者の血清中 BPA 濃度及び男性ホルモン濃度と女性の肥満及び卵巣機能障害との関連性を調査。被検者は正常な月経周期の肥満女性 7 名、非肥満女性 19 名、高プロラクチン血症患者 7 名、視床下部性無月経症患者 21 名、多ほう性卵巣症候群患者 19 名 (内肥満症 6 名)。  
BPA は ELISA キットで測定。多ほう性卵巣症候群患者の血中 BPA 濃度 (非肥満群  $1.05 \pm 0.10$  ng/ml、肥満群  $1.17 \pm 0.16$  ng/ml) は卵巣機能異常のない群 (非肥満群  $0.71 \pm 0.09$  ng/ml、肥満群  $1.04 \pm 0.09$  ng/ml) に比べて有意に高かった。高プロラクチン血症患者、視床下部性無月経症患者と正常な非肥満女性の間には有意差がなかった。全ての被検者について血清中の BPA 濃度と総テストステロン濃度、フリーのテストステロン濃度、アンドロステンジオン濃度及び DHES 濃度と相関が認められた。

添付資料

Figure 1

評価者のコメント:

尿や血液のような生体試料中の BPA 測定には ELISA 法は不適切であることが示唆されている。(深田等; 第 6 回、第 7 回環境ホルモン学会研究発表会) ボランティアによる経口摂取研究によれば BPA は体内に吸収後すみやかにグルクロン酸抱合体となり、24 時間程度で尿中に殆ど排出されることが知られている。(Volkel, Chem. Res. Toxicol, 15, 1281-1287 (2002), 月岡、環境化学 14(1), 57-63, 2004)。全ての検体から BPA が検出されること自体考えにくい。前提となる BPA の測定に問題があり、信頼性は低い。

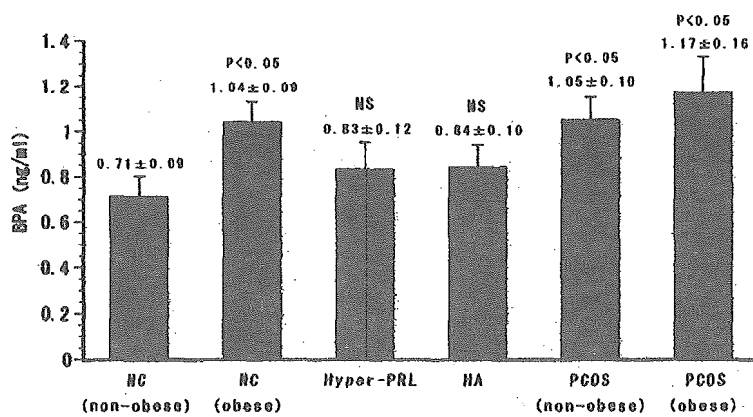


Fig. 1. Comparison of serum bisphenol A (BPA) concentrations among the study groups. Serum BPA concentrations were significantly higher in both non-obese and obese women with PCOS and obese normal women compared with those in non-obese normal women. There was no difference among women with hyperprolactinemia, women with hypothalamic amenorrhea, and non-obese normal women.

担当者 関澤 純

著者名: Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS.

論文題名: Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra.

出典: Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 May 10;102(19):7014-9. Epub 2005 May 2.

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 (x) 経口、( ) 埋め込み、その他 \_\_\_\_\_
5. 曝露時期 (x) 胚・胎児、( ) 周産期、( ) 出生後、( ) 成熟動物、( ) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (10  $\mu$ g/kg bw/日)
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。  
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:

BPA(10  $\mu$ g/kg bw/日)または ethinylestradiol(0.1  $\mu$ g/kg bw/日)を CD-mice(GD14-18)に経口投与した後、妊娠 19 日に胎仔の前立腺と urogenital sinus の連続切片から 3 次元映像を再構成した。Prostate duct の数、大きさ、proliferating cell nuclear antigen 染色部分の大きさ、数に有意な増大が見られた。

添付資料

Table 1, Figure 2.

評価者のコメント:

連続切片の再構成画像とそれからのサイズの計算であり図から見てきたように理解できるがマウス胎児の臓器の観察であり、極微な差が鋭敏にとらえられている可能性が伺える。BPA の用量は低用量ではあるが一用量段階だけの試験である。

Table 1. Data from reconstruction of the prostate and urethra and immunohistochemistry in control and estrogenic chemical-treated male fetuses

Treatment	No. of prostate ducts			Prostate duct volume, $\mu\text{m}^3$			PCNA staining, %			Cranial urethra volume, $\mu\text{m}^3$
	DL	V	DLV	DL	V	DLV	DL	V		
Control	45.4 ± 6.3	7.2 ± 1.3	53.0 ± 6.7	25,616 ± 4,773	26,531 ± 5,130	25,921 ± 3561	36.3 ± 3.2	35.0 ± 7.8	35,033 ± 8,126	
DES (0.1 $\mu\text{g}$ )	57.2 ± 2.5*	7.8 ± 0.9	65.0 ± 2.8	48,321 ± 5,156***	56,576 ± 2,692***	51,073 ± 3589***	64.2 ± 2.7**	42.1 ± 7.2	25,556 ± 2911	
BPA (10 $\mu\text{g}$ )	64.2 ± 4.6*	10.0 ± 1.4	74.1 ± 5.2**	50,886 ± 6,921***	47,112 ± 4,726*	49,592 ± 4,790***	52.4 ± 2.5*	34.1 ± 7.5	22,767 ± 2875*	
EE (0.1 $\mu\text{g}$ )	56.4 ± 3.9*	7.6 ± 1.2	64.0 ± 5.1	45,508 ± 5,215***	49,369 ± 3,947*	46,795 ± 3,688***	69.2 ± 3.0**	40.9 ± 9.0	21,748 ± 2,047*	

All results are presented as mean ± SEM. Shown are the number of developing epithelial ducts in the entire prostate (DLV) and for the individual dorsolateral (DL) and ventral (V) regions of the prostate on GD 19. For control, DES, and ethinylestradiol (EE) treatments, n = 5 fetuses per group; for bisphenol A (BPA), n = 6 fetuses. Prostate volume on GD 19 was calculated as the sum of all the individual cross-sectional areas based on all of the ducts in a specific region in histological sections as described in ref. 27. Urethral volume is of the initial 200  $\mu\text{m}$  of the urethra beginning at the bladder neck, cranial to the region of prostate duct formation. \*, P < 0.05; \*\*, P < 0.01; \*\*\*, P < 0.005 vs. controls.

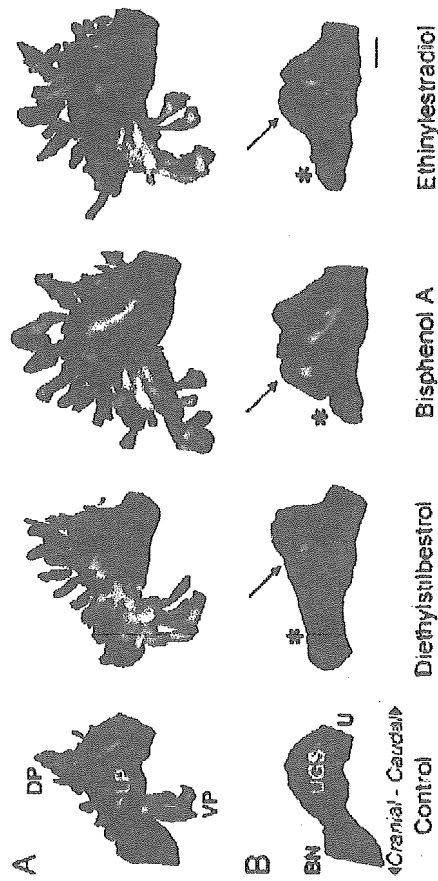


Fig. 2. 3D serial section reconstruction of the UGS from GD-19 mice exposed to low doses of estrogenic chemicals: DES, bisphenol A, and ethinylestradiol, during fetal development. The UGS depicted for each treatment was closest to the group mean for prostate duct number and size. All images are viewed from a left-lateral perspective. (A) Shown are the differences in patterns of prostate ductal development after fetal exposure to these chemicals, compared with oil-treated controls. There is a significant increase in the total number of ducts in estrogen-treated animals and a corresponding increase in overall prostate volume. (B) Shown is the marked alteration in the shape of the urethra (U, red) in the region of the bladder neck (BN), which is markedly constricted (\*) in the mice exposed to the estrogenic chemicals, compared with controls. In addition, the region of the UGS (the prostatic sulcus or colliculus, arrow) associated with the development of the dorsal (DP, green) and lateral (LP, yellow) prostate ducts is enlarged, particularly by bisphenol A, compared with controls. Ventral prostate (VP, light blue). (Scale bar, 100  $\mu$ m.)

担当者 迫田篤信

著者名: Toyama Y, Suzuki-Toyota F, Maekawa M and Toshimori K

論文題名: Adverse effects of bisphenol A to spermiogenesis in mice and rats

出典: Arch Histol Cytol, 67(4): 373-381(2004)

チェック項目:

1. 対象生物 (x)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 (x)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、(x)成熟動物、( )細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (20、200  $\mu$ g/kg bw )
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、(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 \_\_\_\_\_、( )いいえ

論文の概要:

成熟雄ラット及び雄マウスに連続6日間BPAを皮下注射。精子形成に関して調査した。ラットマウスとも用量依存性なく先体小胞、先体帽、及び精子細胞の核が変形していた。セルトリ細胞と精子細胞の間の外質特殊接合装置が影響を受けていた(不完全な特殊接合、正規の場所以外の余分な特殊接合の形成および形成不全あり)。セルトリ細胞、又は精巣血液関門に隣接した外質特殊接合装置は影響を受けていなかった。投与中止2ヶ月後には細胞の異常も回復し、生殖能力も異常なかった。体重及び精巣の付属臓器重量には差が認められなかった。

添付資料

写真のみのため、添付資料省略

評価者のコメント

試験動物の数が投与群各5匹、コントロール群2匹、回復試験は各群1匹と少ない。評価した切片の数に関する記載がなく、結果について統計処理もされていないなどの問題点がある。女性ホルモンで同様の影響が認められるとの相当数の報告があることから報告内容に信頼性はあると思われる。



担当者 迫田篤信

著者名: Toyama Y, Yuasa S

論文題名: Effects of neonatal administration of  $17\beta$ -estradiol,  $\beta$ -estradiol 3-benzate, or bisphenol A on mouse and rat spermatogenesis

出典: Reproductive Toxicology 19(2004) 181-188

チェック項目:

1. 対象生物 (x) 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 (x) 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、(x) 出生後、( ) 成熟動物、( ) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 ( マウス: 0.1-10  $\mu\text{g}/\text{匹}$ 、ラット: 1-600  $\mu\text{g}/\text{匹}$  )
7. 観察された影響の種類と濃度:  
(精子細胞の異常 マウス 0.1  $\mu\text{g}/\text{匹}$ 、ラット 1  $\mu\text{g}/\text{匹}$ )
8. 観察時期 ( ) 出生前、( ) 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、(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:

雄マウス及び雄ラットの新生児に隔日に2週間皮下投与。2-10週に渡り11回評価した。各評価群は5匹。コントロール群は各評価群あたり3-4匹。各群1匹を繁殖試験に当てた。処置群が青年期に達し精子形成が始まったときからステップ2-3の精子細胞に影響が認められた(先体顆粒と核の変形)。セルトリ細胞と精子細胞間の特殊接合は部分的又は全面的に欠損していた。各物質の最小用量ではその影響は極めて小さく、それ以上の濃度では用量によらず異常が認められた。BPAのマウスに対するNOAELは50 ng, ラットに対するNOAELは500 ngと推定された。完全に成熟した後は処置の影響は消滅し生殖機能にも異常は認められなかった。多くの経口投与の研究では生殖機能に影響が認められなかったと報告されていることから、著者らは投与ルート依存性があるのではないかと推定している。

添付資料

Table 1, Table 2

評価者のコメント:

試験動物の数が投与群各4匹、コントロール群3-4匹、回復試験は各群1匹と少ない。結果について統計処理もされていないなどの問題点がある。女性ホルモンで同様の影響が認められていることから報告内容に信頼性はあると思われる。

**Table 1**  
Dosing schema of newborn animals (amount/individual/injection)

	E <sub>2</sub> , E <sub>2</sub> B (ng)	BPA (μg)
Mouse	6.25	0.1
	31.25	1
	62.5	5
	125	10
Rat	12.5	1
	125	10
	250	100
	500	600 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> All animals died within 20 days.

**Table 2**  
Adverse effects of E<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>B, or BPA on mature spermatids and ectoplasmic specializations (ES)<sup>a</sup> in mice

Chemical	Dose	Deformed acrosome	Deformed nucleus	Abnormal ES
Control	0/individual/ injection	<0.2%	<0.3%	<0.01%
E <sub>2</sub>	6.25 ng <sup>b</sup>	<0.1	<0.2	<0.01
	31.25–125 ng	>50	>50	>70
E <sub>2</sub> B	6.25 ng <sup>b</sup>	<0.2	<0.1	<0.01
	31.25–125 ng	>60	>45	>80
BPA	0.1 μg <sup>b</sup>	<0.2	<0.2	<0.01
	1–10 μg	>50	>40	>70

Mice examined were 7-week-old. Data were from electron microscopic observation.

<sup>a</sup> The ectoplasmic specialization (ES) here is that between the Sertoli cell and spermatids. Ectoplasmic specialization between adjoining Sertoli cells, or the blood–testis barrier, was not affected by these chemicals.

<sup>b</sup> NOAEL.

著者名: Tsutsumi O

論文題名: Assessment of human contamination of estrogenic endocrine-disrupting chemicals and their risk for human reproduction

出典: The Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 93 (2005) 325-330

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、(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 \_\_\_\_\_
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 (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。  
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:

血清中及び小嚢液中のBPA濃度をELISA法で測定した結果、母体と胎児の血清中濃度に有意な相関があり、BPAが胎盤を通過することを確認した。母体(非妊娠時)の血清中濃度は1~2 ng/ml、胎児の血清は2 ng/mlであるが妊娠15-18週の羊膜液中濃度だけは8.3 ng/mlと極めて高い。一方この羊膜液中のBPAグルクロン酸抱合体は他液中の抱合体濃度の1/3であり、この結果は肝臓組織の未成熟により説明できる。一般男性と多嚢胞性子宮症(PCOS)の女性は一般女性と比較して血清中BPA(ELISA法)が有意に高く、又、これらの血清中のBPA濃度と全テストステロン及びフリーテストステロン濃度に有意のプラスの相関がある(table-1)。この事実はBPAによりテストステロン生産が刺激されるか、或いはテストステロンによりBPAの代謝が抑制されているかで説明できる。

添付資料

Table 1.

評価者のコメント

ELISA法によるBPA分析でありその精度の信頼性には疑問があるが、BPAが胎盤を通過することはデータに裏づけされていると思われる。PCOSと血清中BPA濃度に関連があることを示唆し、アンドロジェンに関連したBPA代謝の影響であることを推定しているが、具体的にどのような機構かの説明はない。また他の因子の影響検討も不十分と思われる。

Table 1

Serum bisphenol A (BPA) and hormone concentrations in the normal women, men, and women with polycystic ovary syndrome (PCOS)

	Normal women	Normal men	PCOS
Age (years)	28.7 ± 0.7	29.4 ± 1.1	25.7 ± 1.4
BMI	19.4 ± 0.3	22.4 ± 0.9	21.2 ± 1.1
BPA (ng/ml)	0.64 ± 0.10	1.49 ± 0.11	1.04 ± 0.10 <sup>a,c</sup>
LH (mIU/ml)	4.8 ± 0.3	4.1 ± 0.5	13.8 ± 1.1 <sup>b,c</sup>
FSH (mIU/ml)	7.4 ± 0.5	4.2 ± 0.5	6.6 ± 0.6
E2 (pg/ml)	45.6 ± 4.1	26.1 ± 6.1 <sup>a</sup>	65.0 ± 8.8 <sup>c</sup>
Total T (ng/ml)	0.20 ± 0.02	4.58 ± 0.36	0.68 ± 0.04 <sup>b,c</sup>
Free T (pg/ml)	0.72 ± 0.10	21.35 ± 2.09	2.01 ± 0.22 <sup>b,c</sup>
A (ng/ml)	1.85 ± 0.06	1.88 ± 0.21	2.82 ± 0.16 <sup>b,c</sup>
DHEAS (μg/ml)	1.67 ± 0.15	2.43 ± 0.33 <sup>a</sup>	2.33 ± 0.29
PRL (ng/ml)	6.9 ± 0.7	5.6 ± 1.1	5.6 ± 0.6

Data are means ± S.E.M. BMI: body mass index, T: testosterone, A: androstenedione, DHEAS: dehydroepiandrosterone sulfate.

<sup>a</sup>  $P < 0.05$ .

<sup>b</sup>  $P < 0.01$ ; compared with normal women.

<sup>c</sup>  $P < 0.01$ ; compared with normal men.