

担当者 関澤 純

著者名: vom Saal FS, Nagel SC, Timms BG, Welshons WV.

論文題名: Implications for human health of the extensive bisphenol A literature showing adverse effects at low doses: a response to attempts to mislead the public.

出典: Toxicology. 2005 Sep 1;212(2-3):244-52, author reply 253-4. No abstract available.

チェック項目:

1. 対象生物 ()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 (x) 経口、(x) 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 ()
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 ()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の低用量影響の有無の検討に、陽性対照データの重要性和餌中の植物エストロゲン混入の検討、適切な動物種系統の選択の必要性を指摘した。

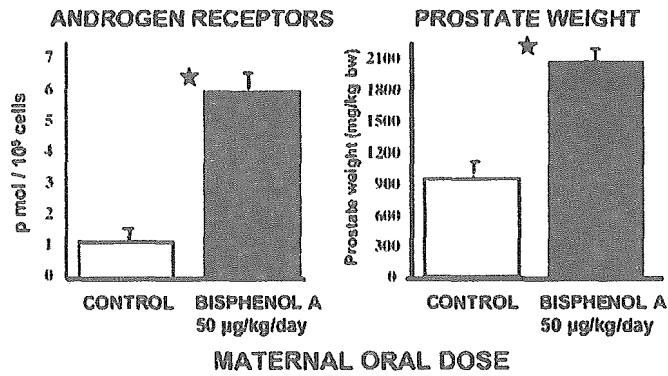
添付資料

Figure 2.

評価者のコメント:

これまで vom Saal が別々書いてきた内容と同じである。

Panel A



Panel B

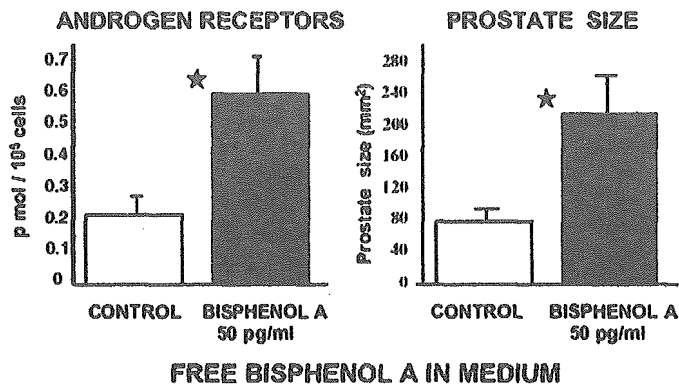


Figure 2. A: Prostate androgen receptors and prostate weight in adult CD-1 male mice exposed to bisphenol A during fetal life. From GD 14 to GD 18 pregnant females were fed either oil (control) or 50 µg/kg/day bisphenol A dissolved in oil using a pipetter. B: Prostate androgen receptors and size in CD-1 fetal mouse prostates in primary culture. Prostates were removed from fetuses on GD 17 and maintained in serum-free culture medium without (controls) and with 50 pg/ml bisphenol A. A,B: From data in Gupta (2000a). * indicates that the groups are significantly different ($p < 0.05$).

担当者 中西 義則

著者名: vom Saal FS, Richter CA, Ruhlen RR, Nagel SC, Timms BG, Welshons WV

論文題名: The Importance of Appropriate Controls, Animal Feed, and Animal Models in Interpreting Results from Low-Dose Studies of Bisphenol A

出典: Birth Defects Research (Part A) 73:140-145(2005)

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 () 細胞、(x) 組織、() 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、(x) 出生後、(x) 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、(x) 出生後、(x) 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:

ビスフェノールAの低用量作用を否定する内容の研究論文に対する反論として、次の3つ問題点を挙げている。但し本文献は新たな研究データを示したのではなく、これまでの発表データの解釈による見解をまとめたものである。(1)大豆系のPurina 5002は同5008や5001に比べてCD-1マウスの内因性エストロジオールを増加させる。その結果雌の早熟化や雄の前立腺増大等をもたらす為、ビスフェノールAの低用量作用がマスクされる。植物エストロジェンだけでなく脂肪原料の違いが影響していると指摘している。(2) positive controlを使用していない試験や positive controlで陽性が得られていない低用量試験は信頼性がない。ビスフェノールAの低用量作用を否定しているAshby(1999)やCagen(1999)の試験では positive controlのDESでビスフェノールAと変わらない結果が得られている。positive controlとしてDES及びエチニルエストロジオールは適するがエストロジオールは経口活性が低いため不适当である。(3)試験動物はエストロジェン物質に敏感なCF-1又はCD-1マウスが适当である。Ty1(2002)が使用したCD-SDラットは低用量のエチニルエストロジオールに反応せず、エストロジェン物質に鈍感であるので低用量試験に適さない。

添付資料

なし

評価者のコメント:

試験の信頼性を高めるための方法は主張のとおりであるが、ビスフェノールAの低用量作用が否定された他研究者の研究論文をこの論理で全て不適切な試験と断定することは強引である。理論の裏付けとして新たに引用した試験結果は全て未発表でありその詳細も提示されていない。以上の点を考慮すると、自説の強調を行っているだけで信頼性が低い論文であると言える。

担当者 中西 義則

著者名: Wang Y, Thuillier R, Culty M

論文題名: Prenatal Estrogen Exposure Differentially Affects Estrogen
Receptor-Associated Proteins in Rat Testis Gonocytes

出典: Biology of Reproduction 71, 1652-1664 (2004)

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 (BPA:0.1, 1, 10, 200 mg/kg/日、(DES:0.01, 0.1, 1, 2 μ g/mg/日))
7. 観察された影響の種類と濃度:
(Hsp90 の mRNA 増: 10 mg/kg/日、Hsc70 アクチン蛋白増: 100mg/kg/日)
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:

雌 SD 種ラットに妊娠 14 日から出産の間 BPA、ジェニステイン、クメステロールを強制経口投与した (DES は皮下注射)。生後 3 日の雄仔ラットの精巣から生殖細胞を分離し mRNA と ER β 及び ER 関連蛋白の蛋白発現を試験した。BPA 曝露により Hsp90 mRNA に用量相関のある増加が見られた (2.2-2.6 倍、 $P < 0.05$ 、FIG. 3)。一方、p23 及び Cyp40 の mRNA レベルには変化が見られなかった。植物エストロゲン曝露では生殖細胞に Hsp90 mRNA が特に多かったが、BPA 曝露では精巣全体で増加を示している。又、BPA 曝露の時だけ Hsc 蛋白発現の有意な増加が見られた (FIG. 6)。結論として、胎仔へのエストロゲン曝露は特に生殖細胞の Hsp90 発現に影響を与えることを示している。

添付資料

Figure 3, Figure 6

評価者のコメント:

陽性対象として DES を使用し、有意差検定及び用量相関有無の検証が行われており信頼性がある報告であると考えられる。

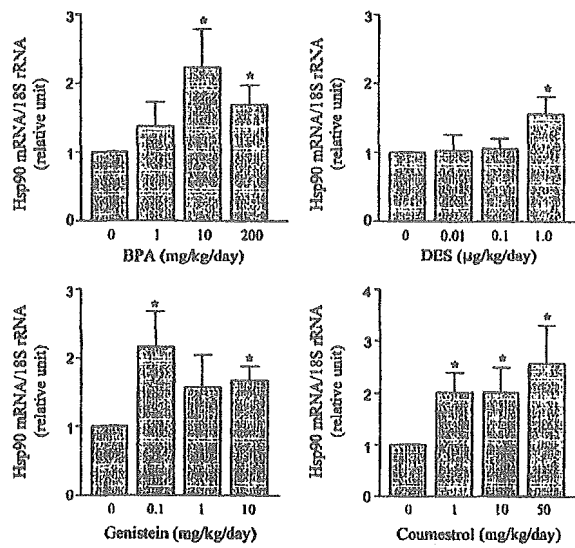


FIG. 3. Quantification of Hsp90 mRNA expression in dpp3 rat testis following prenatal estrogen exposure. Messenger RNA levels were measured by Q-PCR analysis of whole testis RNA extracts from three different litters for each treatment, using 18S rRNA as a reference. The results are expressed in a relative unit with the control sample having a value of 1, and show the mean \pm SEM of values obtained with three independent litters for each treatment. * $P \leq 0.05$.

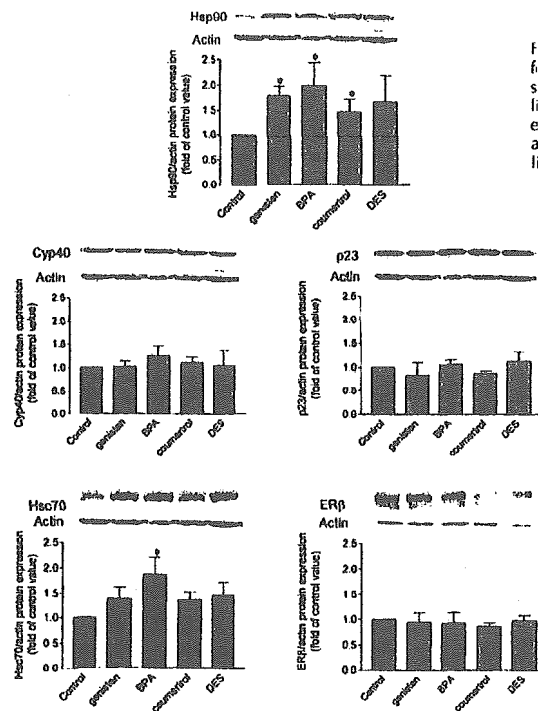


FIG. 6. Effect of prenatal estrogen exposure on the protein levels of ERβ and ER-associated proteins (Hsp90, p23, Cyp40, and Hsc70) in dpp3 rat testis. Proteins levels were measured by Western blot analysis using actin as a loading reference. Protein of interest:actin ratios were calculated for each treatment and compared with the ratios of control rats (treated with corn oil). Results are expressed as fold of the control ratio and show the mean \pm SEM of values obtained with three independent litters for each treatment. Representative immunoblot bands are shown above histograms. Control: corn oil; genistein (10 mg kg day); BPA (200 mg kg day); coumestrol (50 mg kg day); DES (1 μ g kg day). * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$.

担当者 関澤 純

著者名: Yoshida M, Shimomoto T, Katashima S, Watanabe G, Taya K, Maekawa A.

論文題名: Maternal exposure to low doses of bisphenol a has no effects on development of female reproductive tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats.

出典: J Reprod Dev. 2004 Jun;50(3):349-60.

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、(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、(x)周産期、(x)出生後、()成熟動物、()細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (6 μ g/kg/日、6 mg/kg/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、(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:

Donryu rat 雌に妊娠2日目より離乳期(出産21日目)までBPAを投与した。6 mg/kg/日投与群の血中BPA濃度は有意に上昇したが母乳や仔の肝と血清中濃度は投与期と対照群で違わなかった。雌仔の成熟後性周期やFSH、LHや生殖器にBPAによる影響は見られず、また、N-ethyl-N'-nitrosoguanidineを11週令で子宮内に投与したが15ヵ月後の腫瘍および前癌病変形成にBPA投与による変化は見られなかった。実際に用いた食餌中およびプラスチック中の飲料水中にそれぞれ40 ng/g、2.56 ng/mlのBPAが見出され、6 μ g/kg/日投与の効果をも十分に検出できたとはいえない。

添付資料

特になし。

評価者のコメント:

動物の餌中と飲料水中の植物エストロゲンをチェックした報告はあるがBPA濃度を分析した報告は少ない。本報告から他の低用量試験もこのような検討が必要と考えられた。

生殖系への影響
その他

著者名: Can A, Semiz O, Cinar O.

論文題名: Bisphenol-A induces cell cycle delay and alters centrosome and spindle microtubular organization in oocytes during meiosis.

出典: Mol Hum Reprod. 2005 Jun;11(6):389-96. Epub 2005 May 6.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、()その他 マウス由来細胞
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 培地中
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 (10 μ M および 30 μ M)
7. 観察された影響の種類と濃度
(10 μ M; 減数分裂速度の遅延、中心体や紡錘体の異常)
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。
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

19-21 日齢の Balb/c マウスより摘出した丘-卵母細胞複合体に対して、培地中濃度 10 μ M および 30 μ M となるよう BPA を添加した。処理期間は、GV-stage から metaphase-I となる単離後 0-8 時間、metaphase-I から metaphase-II となる 8-18 時間とした。さらに回復性を評価するため、0-8 時間処理後、18 時間まで BPA を含まない培地中で培養後観察する区を設定した。いずれの処理区でも減数分裂に遅延が見られ、顕著な回復性は認められなかった。さらに Prometaphase, metaphase-I および metaphase-II において、免疫化学的な染色による中心体タンパク、核、紡錘体の観察を行なった。この観察から、BPA 処理区では、中心体タンパクが正常な極位置に存在しないことや存在量が少ないこと、紡錘体の延長などが認められた。

添付資料

Figure 2, Figure 3.

評価者のコメント:

今回の実験では、同条件において E2 などが暴露されていないため、BPA がもたらした減数分裂異常の発生メカニズムの実験的説明は不可能である。考察においては、ER を介したメカニズムと BPA 固有のメカニズム双方が可能性として示されている。BPA 固有のメカニズムとしては、cyclin の分解阻害、Protein Kinase 作用への関与などが推察されている。

なお、認められた BPA による減数分裂異常は、in vitro 試験であることから低用量問題の議論に直接的に関連させることは難しいと考える。

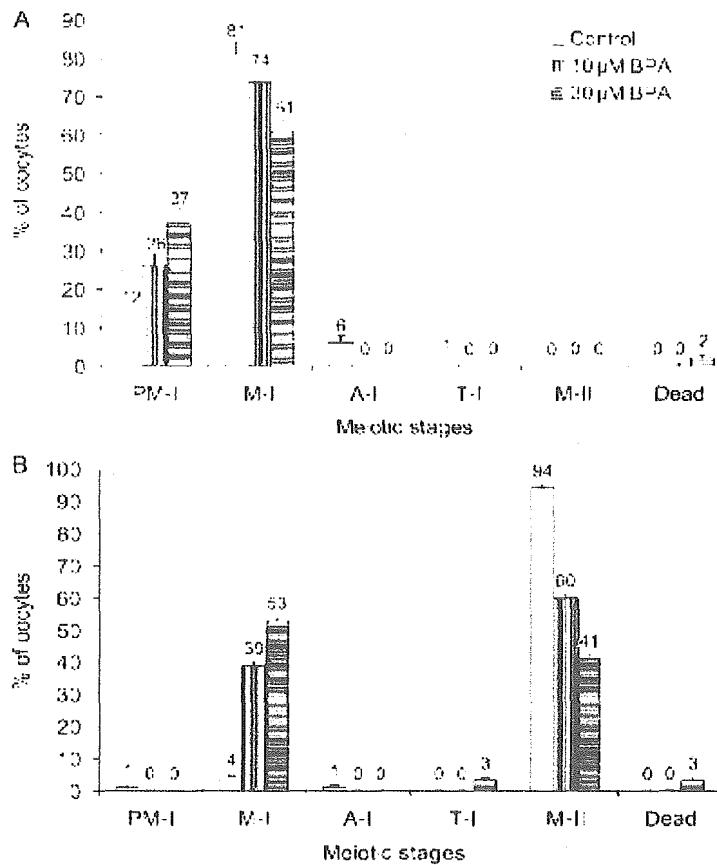


Figure 2. Mitotic indices in control, 10 and 30 μM BPA exposures. (A) Represents percentage of cells (y axis) after cells were cultured for 8 h in control (line 1 in Figure 1) and BPA containing media (line 3 in Figure 1). Note the higher ratio of prometaphase arrested cells in BPA groups compared to controls. (B) Represents percentage of cells cultured for 18 h in control medium (line 2 in Figure 1) and in BPA after reached to metaphase I in control medium (line 4 Figure 1). Note the BPA treated cells in meiosis I, while 94% of control cells reach to MII. PM I, prometaphase I; MI, metaphase I; A I, anaphase I; T I, telophase I; MII, metaphase II.

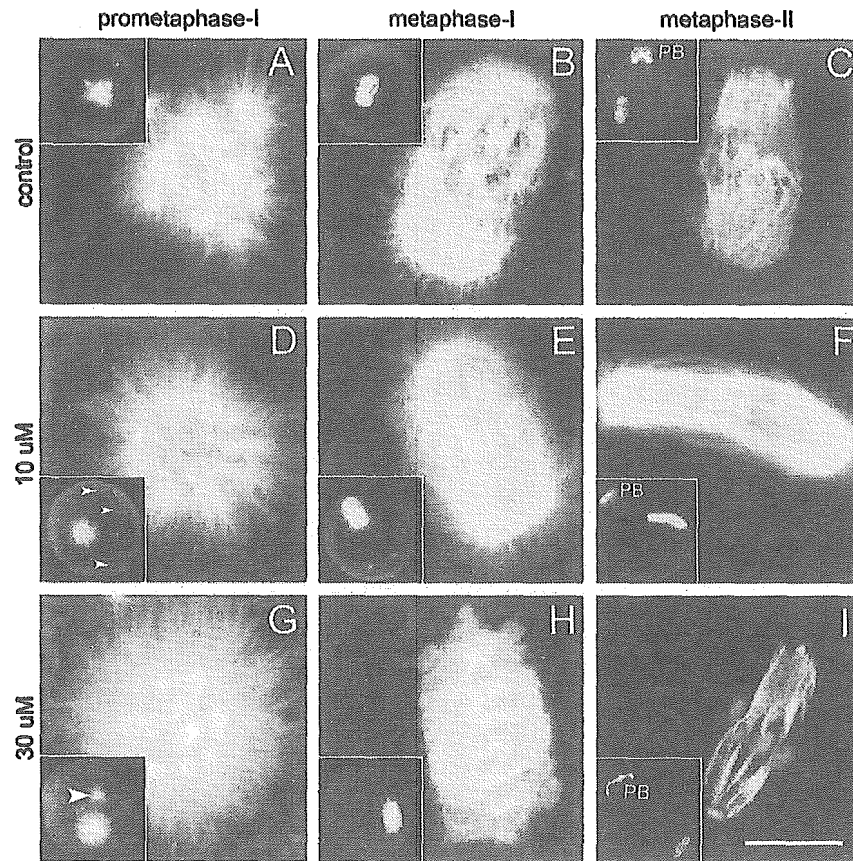


Figure 3. Three dimensional confocal microscopic views of control (A–C) and BPA-treated (D–I) oocytes (inlets) and spindles. Triple labelled meiotic spindles stained with antibodies against $\alpha + \beta$ tubulin (1:1) (green); pericentriole (blue) and chromosomes (red) with co-distribution (overlap) depicted in yellow. Inlets show the location of the spindle(s) in the oocyte. A representative prometaphase-I spindle (A) with microtubules radiating from centrally located pericentriole foci coalescence at seven-eight major sites that are loosely associated with chromosomes. The spindle at metaphase-I (B) has a typical barrel shape with pericentriole symmetrically distributed at the spindle poles as two crescents. Prior to MII, half of the chromosomes (not quantitated) and tubulin mass is expelled from the oocyte to form the first polar body (PB) (C). Second meiotic spindle was slightly smaller in size (see also Table I for comparison). A lesser amount of pericentriole is found similar to the one in MI spindle. $10 \mu\text{M}$ BPA-treated prometaphase-I oocyte (D) shows a mass of tubulin, pericentriole and chromosomes at the centre while small foci of pericentriole is also noted throughout the ooplasm (arrowheads). In M-I oocytes (E) lateral spindle microtubules tend to radiate peripherally yielding a loosened-spindle phenotype. Condensed foci of pericentriole displace from both poles and scatter along the spindle microtubules (compare with B). Cytoplasmic pericentriole foci (inlet) are likely to polymerize microtubules. No significant displacement of chromosomes from mid-plane is detected. A $10 \mu\text{M}$ BPA-treated M-II oocyte (F) demonstrates an elongated spindle (see also Table I) associated with a few condensed spots of pericentriole located at each pole. No cytoplasmic pericentriole is noted at this stage. In $30 \mu\text{M}$ BPA-treated prometaphase-I cells (G), increase in number of both centrally and peripherally located (inlet) pericentriole foci is noted (compare with D) displaying a big, peripherally located monopolar spindle. A huge spot of accessory pericentriole focus (arrowhead) is occasionally encountered. M-I oocytes display (H) remarkable deformations of the spindle. Consistently, they are found compressed from poles so as to enlarge at lateral sides leaving condensed pericentriole foci at four corners. Finally in M-II oocytes (I), prominent decrease in size and microtubules mass of the spindle is noted. Note the lack of any chromosome staining in BPA-treated polar bodies in F and I. Bar represents $10 \mu\text{m}$.

担当者 関澤 純

著者名: Fiorini C, Tilloy-Ellul A, Chevalier S, Charuel C, Pointis G.

論文題名: **Sertoli cell junctional proteins as early targets for different classes of reproductive toxicants.**

出典: *Reprod Toxicol.* 2004 May;18(3):413-21.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット () マウス、 () 人、 (x) その他 (x)細胞 SerW3Sertoli cell
2. 影響の標的臓器 () 神経系、 () 免疫系、 () 生殖系、 ()その他 SerW3cell
3. 影響の種類 (x) 細胞、 () 組織、 () 個体、 () その他 培養液曝露
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 (45 μ M)
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。
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:

ラットセルトリ細胞株 SerW3 に 45 μ M の BPA を曝露し Connexin タンパク (Cx43) の 3 つの異性体の顕著な発現抑制をゲル電気泳動、Western blotn により観察した。他の Testicular toxicants (dinitrobenzen, dieldorin, DDT, tert-octylphenol, cisplatin, cadmium, gossypol) でも同様な結果を観察し、これらは Sertoli cell の正常な gap junction 機能を阻害すると考えられた。

添付資料

Figure 5.

評価者のコメント:

In vitro の試験であり 45 μ M(10 mg/l) と高濃度の試験である。

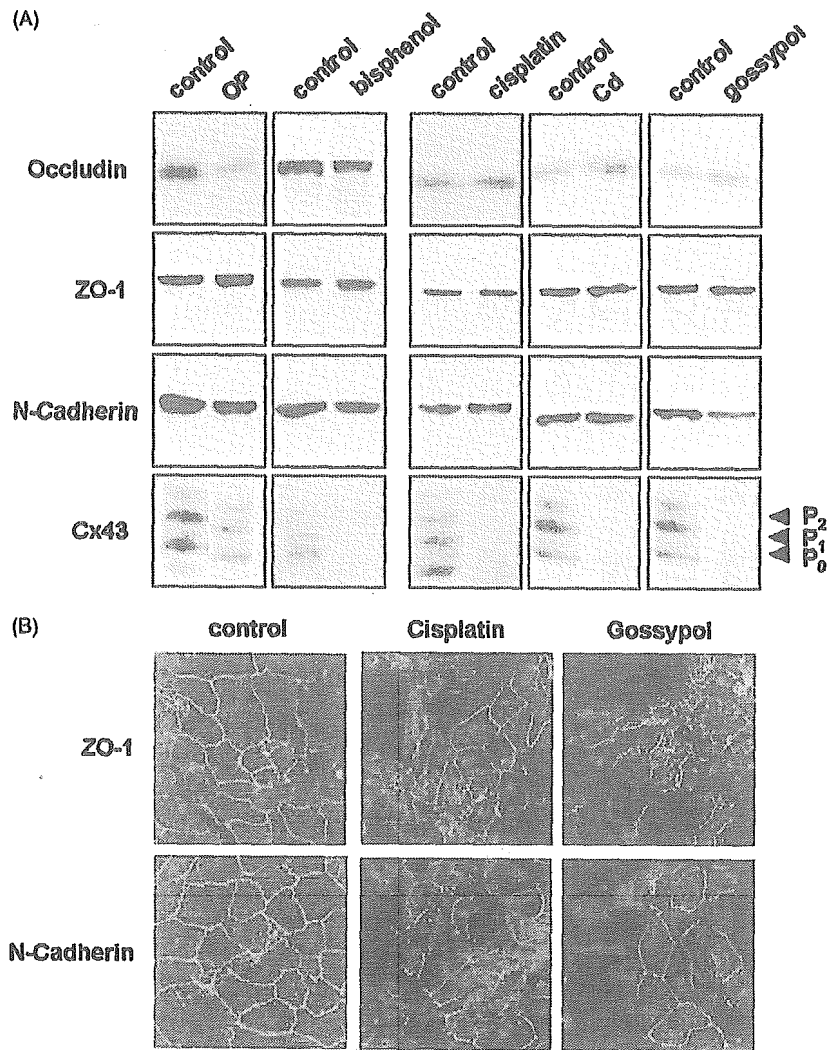


Fig. 5. Effects of OP (0.2 μ M), bisphenol A (45 μ M), cisplatin (0.1 μ M), Cd (0.1 μ M) and gossypol (0.2 μ M) on occludin, ZO-1, *N*-cadherin and Cx43 in SerW3 Sertoli cells. Sertoli cells were cultured in presence of FCS, washed and incubated for 12 h in SFDM. Toxicants were then added in fresh SFDM medium and cells were cultured for 24 subsequent hours. (A) Protein analysis by Western blot. (B) Confocal images of ZO-1 and *N*-cadherin immunosignals in SerW3 Sertoli cells after exposure to cisplatin (0.1 μ M) and gossypol (0.2 μ M). All magnification 400 \times . Representative of three different experiments.

担当者 関澤 純

著者名: Hong EJ, Choi KC, Jeung EB.

論文題名: Maternal exposure to bisphenol a during late pregnancy resulted in an increase of Calbindin-D9k mRNA and protein in maternal and postnatal rat uteri.

出典: J Reprod Dev. 2005 Aug;51(4):499-508. Epub 2005 Jun 10.

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、(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、(x)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:
(600 mg/kg BW/日)
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:

妊娠SDラット(妊娠17-19日)にBPA(200, 400, 600 mg/kg BW/日)を3日間皮下投与し子宮におけるcalbindin-D9とED α タンパクのmRNA発現の増加を600 mg/kg BW/日で観察した。

添付資料

Figure 2, Figure 3, Figure 5.

評価者のコメント:

きわめて高濃度かつ皮下投与試験では生物学的な意義は低い。

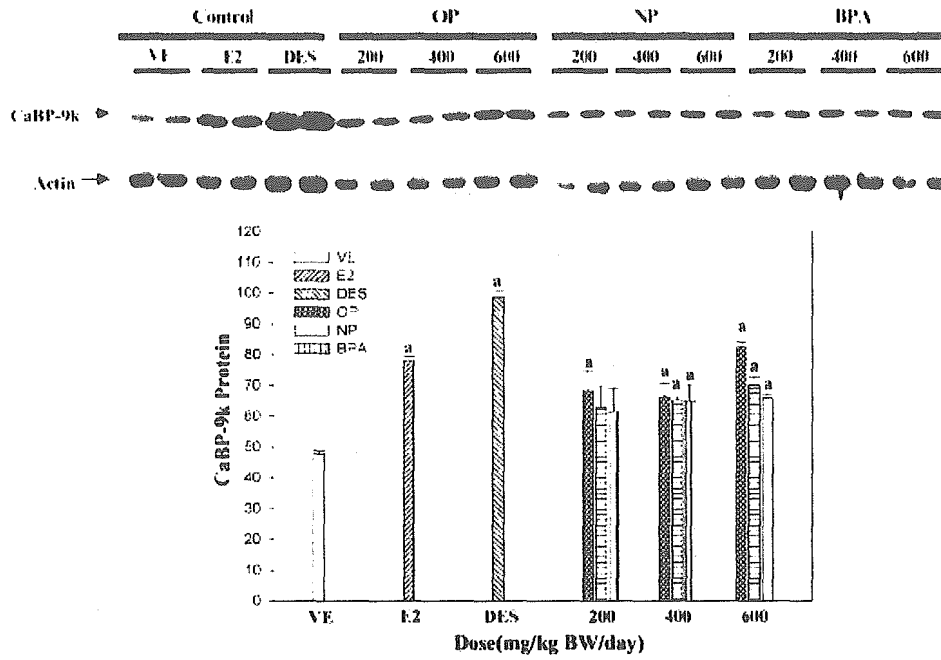


Fig. 2. Effect of endocrine disruptors on the induction of CaBP-9k protein in maternal uterus during lactation period. Immunoblot analysis for CaBP-9k protein on day 6 of lactation was performed as described in Section 2. Total proteins were isolated and 30 μ g of total proteins was subjected to run on SDS-PAGE gel. 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).

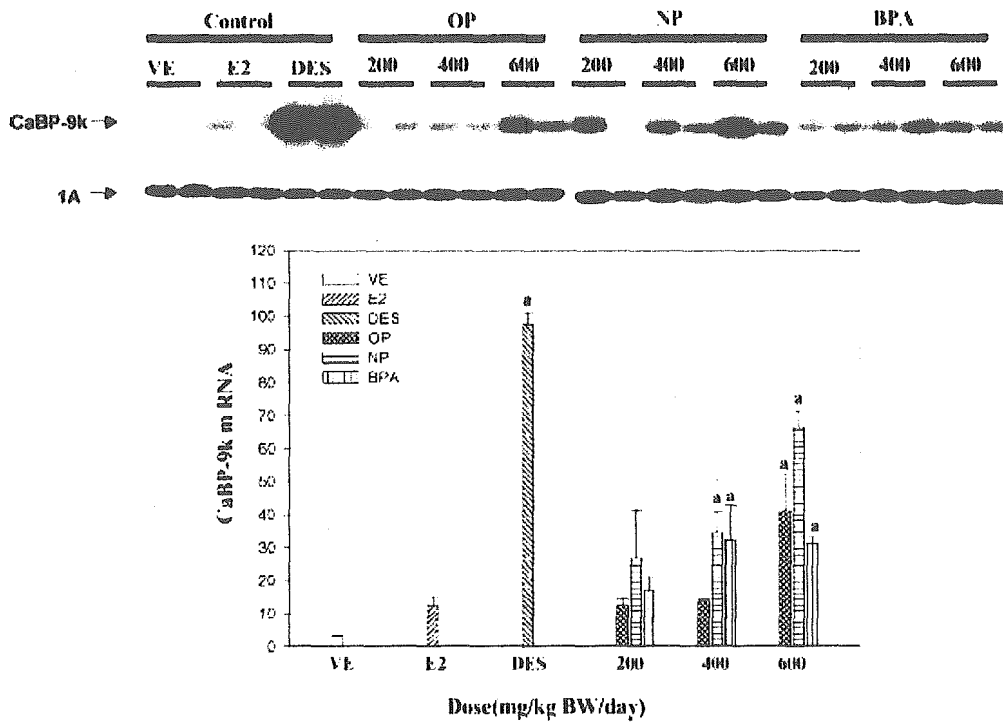


Fig. 3. Effect of endocrine disruptors on the induction of CaBP-9k mRNA in maternal uterus. RT-PCR Southern blot analysis for CaBP-9k mRNA on day 6 of lactation was performed as described in Section 2. Data were analyzed by non-parametric procedure of Kruskal-Wallis test, followed by Dunnett's test for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

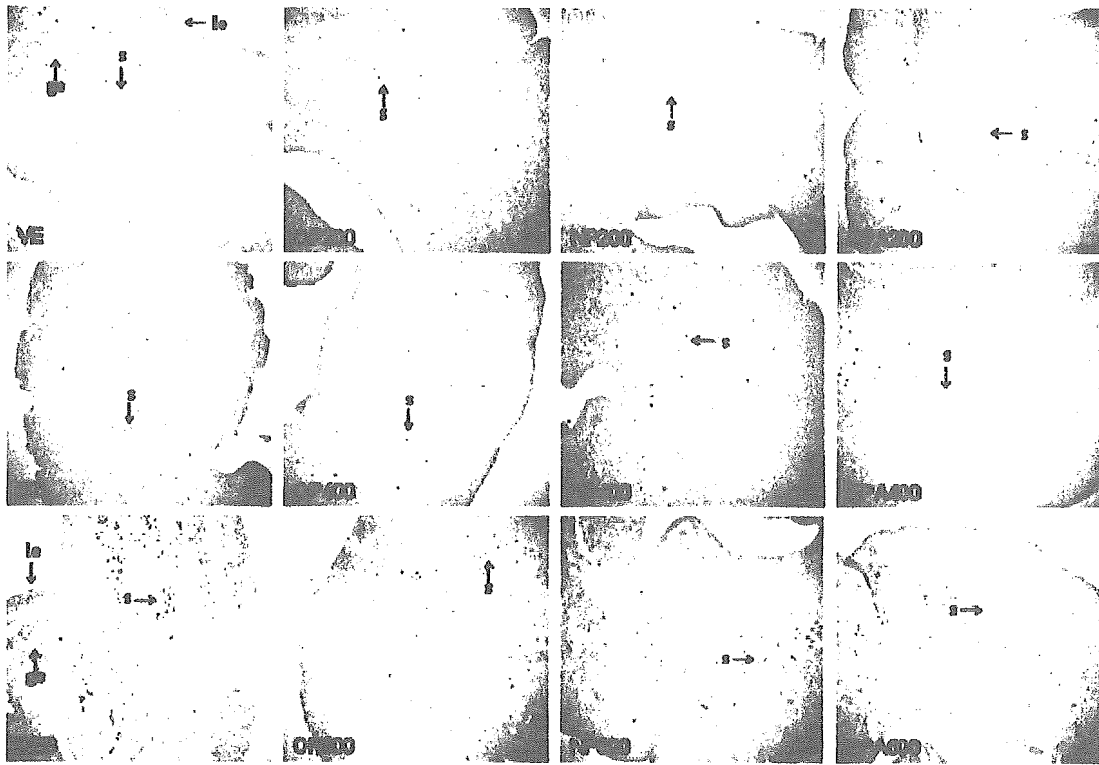


Fig. 5. Localization of CaBP-9k protein by estrogenic compound in maternal uterus. The effect of estrogenic compound was investigated in a dose dependent manner by immunohistochemical staining. ls, luminal epithelium; ge, glandular epithelium; c, stroma cells. Magnification: 100 \times .

担当者 吉塚直伸

著者名: Mlynarcikova A, Kolena J, Fickova M, Scsukova S.

論文題名: Alterations in steroid hormone production by porcine ovarian granulosa cells caused by bisphenol A and bisphenol A dimethacrylate.

出典: Mol Cell Endocrinol. 2005 Dec 1;244(1-2):57-62

チェック項目:

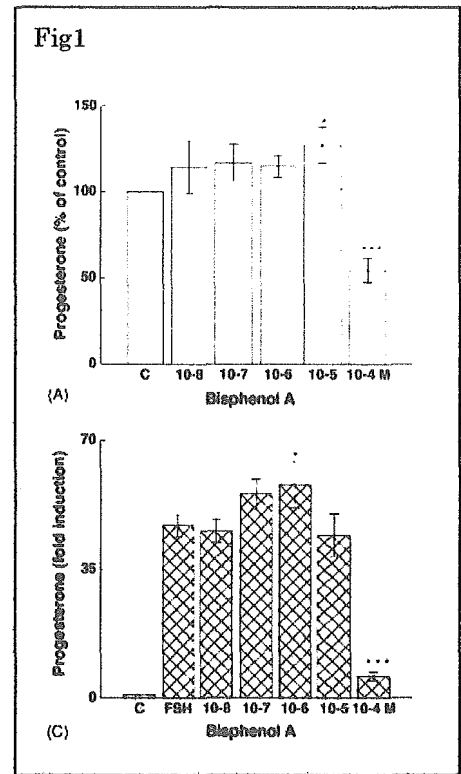
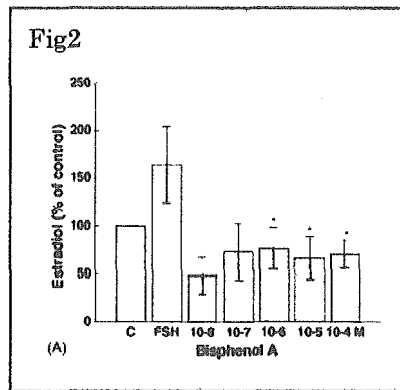
1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x) その他 豚
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、(x)生殖系、()その他 _____
3. 影響の種類 (x)細胞、()組織、()個体、()その他 _____
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、その他 培養メディウム
5. 曝露時期 ()胚・胎児、()周産期、()出生後、()成熟動物、(x)細胞
6. 曝露濃度 用量段階 ($10^{-8}M$ から $10^{-5}M$)
7. 観察された影響の種類と濃度:
()
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、()思春期、()成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 ()あり、(x)なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。
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:

豚卵巣から分離した顆粒膜細胞を用いBPAとBPA-DMAの72時間培養後のsteroid hormone産生に与える影響を $10^{-8}M$ から $10^{-5}M$ の範囲で検討。 $10^{-5}M$ のBPAは、無刺激の細胞からのprogesterone産生を有意に増加させた。細胞をFSHで刺激すると、BPAは $10^{-6}M$ の濃度で、FSHに刺激されたprogesterone合成を有意に増幅した。BPAは、検討した全濃度範囲でFSHで誘導されたestradiol産生を阻害した。LHで刺激されたprogesterone産生は、BPAの $10^{-8}M$ から $10^{-5}M$ の濃度範囲で影響を受けなかった。以上のことから、卵巣におけるステロイド合成は、BPAやBPA-DMAの内分泌かく乱作用によって影響される可能性のあるひとつの作用点であるかもしれない。

添付資料

10(-4)Mは毒性がでていいる可能性がある。著者らも議論に含めていない。BPAは10(-8)から10(-5)Mの全領域でprogesteroneの産生亢進傾向を示し、10(-5)Mで有意(Fig1-A)。FSHで刺激した細胞では10(-7)と10(-6)で亢進する傾向、10(-6)Mで有意(Fig1-B)。FSHで刺激した細胞からのestrogen産生を全濃度領域で抑制している。



評価者のコメント

担当者 関澤 純

著者名 : Naciff JM, Hess KA, Overmann GJ, Torontali SM, Carr GJ, Tiesman JP, Foertsch LM, Richardson BD, Martinez JE, Daston GP.

論文題名 : Gene expression changes induced in the testis by transplacental exposure to high and low doses of 17{alpha}-ethynyl estradiol, genistein, or bisphenol A.

出典 : Toxicol Sci. 2005 Aug;86(2):396-416. Epub 2005 May 18.

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 遺伝子発現
4. 曝露方法 経口、埋め込み、その他 皮下
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 (2 μ g~400 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、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:

SDラット(妊娠11~20日)にBPAを0.002~400 mg/kg bw/日を皮下投与し、妊娠20日にと殺し胎児の精巣と精巣上体を得、これらにおけるmRNA発現を比較した。病理形態的変化の見られる低用量で8740遺伝子中15遺伝子に動きが見られた。これらはエストロゲンに関連を示す遺伝子である。

添付資料

Figure 2.

評価者のコメント:

遺伝子発現変化はBPA作用のよいマーカーとなり得るとしている。

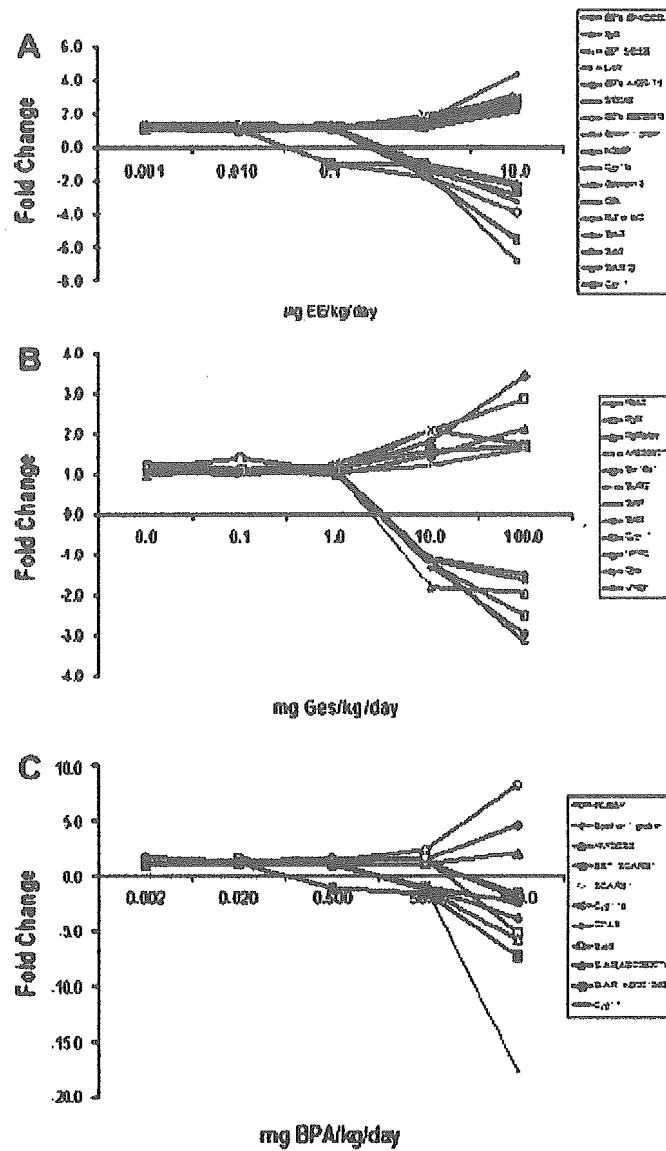


FIG. 2. Example of the gene expression changes induced by transplacental exposure to (A) EE, (B) genistein, or (C) BPA, from GD 11 to GD 20. The expression of the indicated genes changed in the fetal testis/epididymis in a statistically significant manner ($p \leq 0.001$) in each case. The fold change is the average fold change on the expression of each gene as compared to vehicle treated control ($n = 5$, in all dose groups, for Ges and BPA and $n = 6$ for EE).

担当者 吉塚直伸

著者名: Takahashi O, Oishi S.

論文題名: Male reproductive toxicity of four bisphenol antioxidants in mice and rats and their estrogenic effect.

出典: Arch Toxicol. 2005 Oct 18:1-17

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 Estrogen Receptor
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 (10^{-9} ~ 10^{-3} M)
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。
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:

本論文はBPAの誘導体の影響評価を行ったことを報告する論文。論文に estrogen receptor に対するE2の結合の阻害実験(プレートにコートした recombinant ER- α に結合する蛍光標識E2に対する阻害)を行っており、陽性対照としてBPAを用いている。この結果、BPAのIC50は 1.4×10^{-5} Mであった。

添付資料

ER- α に結合するE2へのBPAを含む種々の化合物の阻害曲線。
BPAは実線

