

担当者 根岸 隆之

著者名: Imamura L, Kurashina K, Kawahira T, Omoteno M, Tsuda M.

論文題名: Additional repression of activity-dependent c-fos and BDNF mRNA expression by lipophilic compounds accompanying a decrease in Ca<sup>2+</sup> influx into neurons.

出典: Neurotoxicology. 2005 Jan;26(1):17-25.

#### チェック項目

1. 対象生物 ( )ラット、(x) マウス (ICR)、( ) 人、(x) その他 初代培養小脳顆粒細胞
2. 影響の標的臓器 (x) 神経系、( ) 免疫系、( ) 生殖系、( ) その他 \_\_\_\_\_
3. 影響の種類 (x) 細胞、( ) 組織、( ) 個体、( ) その他 \_\_\_\_\_
4. 曝露方法 ( ) 経口、( ) 埋め込み、( ) その他 培養液曝露
5. 曝露時期 ( ) 胚・胎児、( ) 周産期、( ) 出生後、( ) 成熟動物、(x) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 ( 1, 5, 10, 25, 50, 100 $\mu$ M )
7. 観察された影響の種類と濃度  
(5  $\mu$ M BPA 10分曝露は veratridine (Naチャンネルアゴニスト)による細胞内へのカルシウム流入 (取り込み)を阻害した。)
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 ( ) はい: ガイドラインの名称 \_\_\_\_\_、(x) いいえ

#### 論文の概要

生後1週齢マウス由来小脳顆粒細胞の神経活動依存的細胞内カルシウム流入および c-fos、脳由来神経栄養因子 (BDNF) の mRNA 発現に対する BPA の影響を検討した。KCl 刺激脱分極により c-fos、BDNF の mRNA は発現上昇を示すが、BPA は刺激 10 分前から曝露しておくことで 25  $\mu$ M 以上の濃度で濃度依存的にこれらの遺伝子発現上昇を阻害した。また veratridine (Na チャンネルアゴニスト) で同様にカルシウム流入を引き起こす実験では前もって 5  $\mu$ M で 10 分曝露することにより veratridine 誘発細胞内カルシウム流入を阻害した。この論文では他に DDT、DDE、DES を用いて同様の実験をしている。

#### 添付資料

特に無し。

#### 評価者のコメント

筆者たちは触れていないが、BPA は刺激 10 分前からの曝露であるため、non-genomic 作用である可能性が高い。

担当者 根岸 隆之

著者名: Ishido M, Masuo Y, Kunimoto M, Oka S, Morita M.

論文題名: Bisphenol A causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hydroxylase immunoreactivity.

出典: J Neurosci Res. 2004 May 1;76(3):423-33.

#### チェック項目

1. 対象生物 (x)ラット (Wistar)、( )マウス、( )人、( )その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x)神経系、( )免疫系、( )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 大槽内投与
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 ( 0.02, 0.2, 2, 20  $\mu$ g/neonate )
7. 観察された影響の種類と濃度  
(生後5日目に0.2・gBPAを暴露した後、4週齢時の自発運動量が上昇した。4週齢時の中脳ドーパミン受容体(D4)および8週齢時の中脳ドーパミントランスポーターの遺伝子発現の減少)
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 ( )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: ガイドライン名称 NIES guideline、( )いいえ

#### 論文の概要

新生仔期(PND5)における大槽内BPA投与は4週齢時で多動を引き起こした。また4週齢時および8週齢時の線条体および中脳における遺伝子発現をcDNAマクロアレイにより網羅的に解析した。結果、新生仔期BPA大槽内投与は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ヒドロキシダーゼのタンパク発現を消失させた。

#### 添付資料

特になし。

#### 評価者のコメント

投与したBPAは微量と思えるが、投与経路が脳内への直接投与であることから直接的にヒトにおける低用量リスク評価に用いるのは難しいと考えられる。

担当者 根岸 隆之

著者名: Kabuto H, Amakawa M, Shishibori T.

論文題名: Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice.

出典: Life Sci. 2004 Apr 30;74(24):2931-40.

#### チェック項目

1. 対象生物 ( )ラット、(x) マウス (ICR)、( ) 人、( ) その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 ( ) 神経系、( ) 免疫系、( ) 生殖系、(x) その他 全般(脳、肝、腎、精巣)
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、(x) 周産期、( ) 出生後、( ) 成熟動物、( ) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 ( 5, 10  $\mu$ g/ml 自由飲水 )
7. 観察された影響の種類と濃度  
(周産期 5  $\mu$ g/mlBPA 曝露で4週齢時での脳重量、精巣重量の低下、肝臓でのカタラーゼ活性の上昇、10  $\mu$ g/mlBPA 曝露で腎臓重量の低下、脳、腎臓、精巣での thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS)の上昇、精巣でのカタラーゼ活性の低下、腎臓でのグルタチオン過酸化酵素活性の上昇)
8. 観察時期 ( ) 出生前、(x) 出生後、( ) 思春期、( ) 成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 (x)あり、( )なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。  
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 Ethic Review Committee for Animal Experimentation of Kagawa Prefectural College of Health Sciences、( )いいえ

#### 論文の概要

妊娠期・授乳期を通して飲水経由でBPA (5, 10  $\mu$ g/ml) に曝露された生後28日のオスマウス (ICR) について、体重、脳、肝、腎、精巣の重量、各組織中のBPA濃度、thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS)濃度、superoxide dismutase (SOD)活性、カタラーゼ活性、グルタチオン過酸化酵素 (GPx) 活性、グルタチオン濃度、L-Ascorbic acidの濃度を測定した。周産期 5  $\mu$ g/mlBPA 曝露は4週齢時の脳重量減少、精巣重量の減少、肝臓カタラーゼ活性の低下を引き起こした。周産期 10  $\mu$ g/mlBPA 曝露は腎臓重量の低下、脳、腎臓、精巣での thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS)の上昇、精巣でのカタラーゼ活性の低下、腎臓でのグルタチオン過酸化酵素活性の上昇を引き起こした。周産期BPA曝露は各組織に酸化ストレスをもたらしていると考えられる。

#### 添付資料

特になし

#### 評価者のコメント

BPAによる酸化ストレスの上昇を報告している。脳重量の低下(体重低下はない)が5 g/mlBPA 曝露で見られている点は気になるが、10  $\mu$ g/mlBPA では見られないため本実験の結果の範囲において濃度依存性は無い。概ね(mouse 30gとして)10  $\mu$ g/mL自由飲水は2 mg/kg/日程度に相当すると考えられる。

担当者 根岸 隆之、大関一男

著者名: Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P.

論文題名: D-amphetamine-related reinforcing effects are reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors.

出典: Brain Res Bull. 2005 Apr 15;65(3):235-40. Epub 2004 Dec 18.

#### チェック項目

1. 対象生物 ( )ラット、(x) マウス (CD-1)、( ) 人、( ) その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x) 神経系、( ) 免疫系、( ) 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 (BPA 10  $\mu$ g/kg/日、MXC 20、10  $\mu$ g/kg/日)
7. 観察された影響の種類と濃度 (10 g/kg/日: D-amphetamine により強化が消失、BPA 10  $\mu$ g/kg/日; 条件付け場所嗜好)
8. 観察時期 ( ) 出生前、(x) 出生後、( ) 思春期、( ) 成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 (x)あり、( )なし
10. 試験の信頼性について下記項目でチェックする。  
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

胎生期 (妊娠 11 日目から 18 日目) BPA (10  $\mu$ g/kg/日) または methoxychlor (20  $\mu$ g/kg/日) 曝露を経験した CD-1 マウス (生後 60 日) において D-amphetamine を用いた conditioned place preference test を行った。その結果、対照群が D-amphetamine により強化が生じるのに対し、BPA または methoxychlor 曝露群は強化が生じなかった。オスではこのような影響は見られなかった。これは BPA 曝露によりメスにおいて D-amphetamine に対する依存形成の感受性が減ったと考えられ、脳内ドーパミン系の異常を示唆した。D-amphetamine により誘発された条件付け場所嗜好の clear-cut profile はオイルによる曝露を受けたメスにのみ観察されたが、メトキシクロルやビスフェノール A ではほとんど観察されない。Acute D-amphetamine による運動性はメトキシクロルやビスフェノール A の胎児期曝露により影響はうけない。女性ホルモン作用かく乱物質による胎児期曝露は雌の胎児の場合、脳ドーパミン系のいくつかの段階で影響を起し、神経発達の長期にわたる影響につながる。これらの情報から、brain sexual differentiation の時期に弱い内分泌かく乱物質に曝露されると大人になってからの行動に影響を及ぼすことが確認された。

#### 添付資料

Figure 1

#### 評価者のコメント

曝露濃度も低く、低用量影響について興味深い報告ではあるが、conditioned place preference test を用いる際、対照群のオスが明確に嗜好性を表せない条件での実験を行っているため系として不完全な部分もあると思われる。用量相関のデータはなく、1 用量のみ。これが成熟した大人への悪影響になるのかどうかも含め、曝露レベルをさらに細かくふって調査する必要がある。また、試験法そのものの validation が必要ではないか。

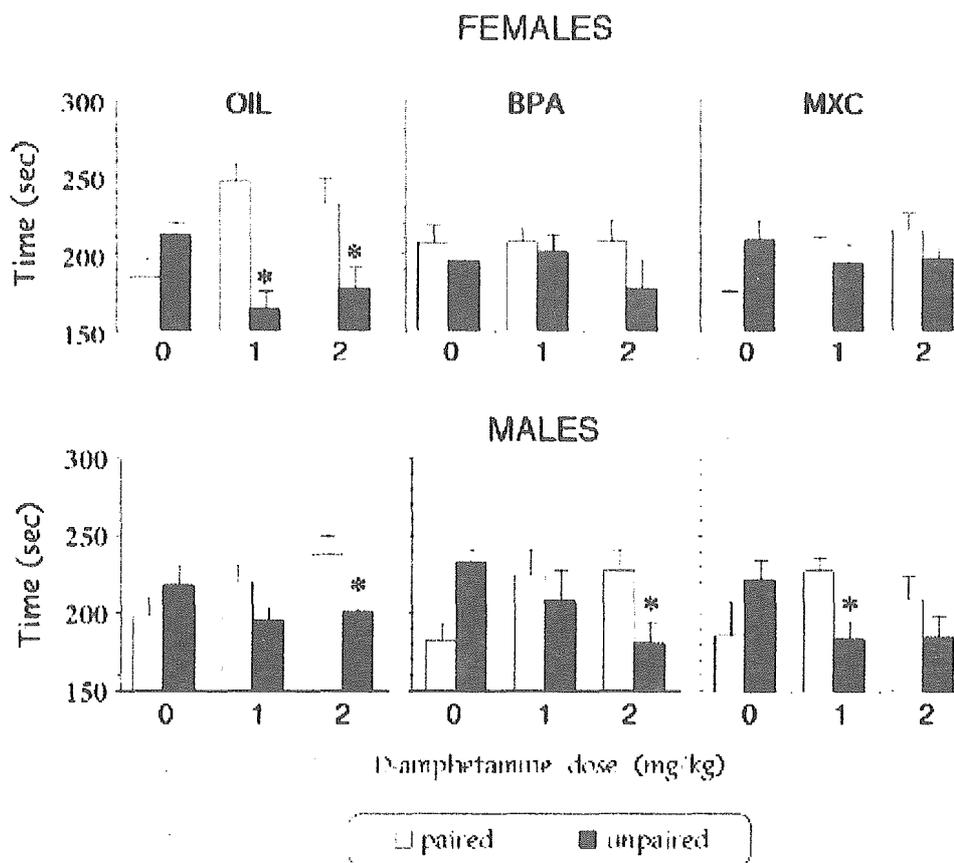


Fig. 1. Mean ( $\pm$ S.E.M.) time spent in drug-free state in the AMPH-paired or unpaired (i.e. SAL-paired) chambers of the apparatus by female (upper panel) and male (lower panel) mice exposed prenatally to BPA or MXC ( $n=10/12$ ). (\*) Evidence of drug-induced place conditioning:  $p < 0.05$  in multiple comparisons between time spent in either chamber.

著者名: MacLusky NJ, Hajszan T, Leranthy C.

論文題名: The environmental estrogen bisphenol a inhibits estradiol-induced hippocampal synaptogenesis.

出典: Environ Health Perspect. 2005 Jun;113(6):675-9

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット(SD, ovariectomized)、( )マウス、( )人、( )その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x)神経系、( )免疫系、( )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、(x)その他 皮下投与
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 ( 40, 120, 300, 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  )
7. 観察された影響の種類と濃度  
(60  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $\beta\text{-E2}$  による海馬 CA1 領域のシナプス形成を阻害 (40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BPA) 、45  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $\alpha\text{-E2}$  による海馬 CA1 領域のシナプス形成を阻害 (300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BPA) )
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 (x)はい: ガイドラインの名称 Institutional Animal Care and Use Committee of Yale University、( )いいえ

論文の概要

卵巣摘出 SD ラットに対し、 $17\beta$ -エストラジオール ( $\beta\text{-E2}$ ) を 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の濃度で皮下投与すると 30 分後に海馬 CA1 領域においてシナプス (樹状突起上のスパイン) の増加が生じた。同時に投与した 40, 120, 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BPA はこの作用を濃度依存的に阻害した。また 45  $\mu\text{g}/\text{kg}$   $17\alpha\text{-E2}$  (核内エストロゲン受容体に対する結合能はほぼない) でも同様にシナプスの増加がみられたがこれが 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BPA の同時投与により減少した。また 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BPA 単独投与もシナプス数を減少させた。CA1 stratum radiatum (スパインが存在する層) の体積はこれらの実験処置により変化しなかった。子宮肥大試験を行ったところ  $17\beta\text{-E2}$  で子宮肥大が生じたが、BPA400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の同時投与はこれを阻害しなかった。BPA400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  単独投与も子宮肥大試験において影響を示さなかった。以上の結果から BPA による海馬シナプス形成の阻害が示唆された。

添付資料

特になし。

評価者のコメント

皮下投与ではあるが低濃度単回投与で、BPA の神経系への作用を報告している。 $17\alpha\text{-E2}$  でもこのシナプス増加は生じることから、今回の  $17\beta\text{-E2}$  の作用は核内エストロゲン受容体以外の作用を想定している。ところが、300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  BPA 単独投与もシナプス数を減少させることからこの作用が本当に  $\text{E2}$  と作用点を拮抗的に共有しているかは不明である。

担当者 根岸 隆之

著者名: Masuo Y, Morita M, Oka S, Ishido M.

論文題名: 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.

出典: Regul Pept. 2004 Dec 15;123(1-3):225-34.

#### チェック項目

1. 対象生物 (x)ラット (Wistar)、( )マウス、( )人、( )その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x)神経系、( )免疫系、( )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、(x)その他 大槽内投与
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 ( 87 nmol/10 $\mu$ L/neonate )
7. 観察された影響の種類と濃度  
(生後4から5週における自発運動量の増加、8週齢時での線条体、中脳での遺伝子発現変化 (87 nmol/10 $\mu$ L/neonate ) )
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 NIES and NIAIST guideline、( )いいえ

#### 論文の概要

生後5日目のラットに対し6-OHDA (ドーパミン産生神経細胞を選択的に消失させる)、BPA、ノニルフェノール、diethylhexyl phthalate、dibutyl phthalate を87 nmol/10 $\mu$ L/neonate の濃度で大槽内に投与した後、4-5週齢で自発運動量を測定し、さらに8週齢時に線条体、中脳における遺伝子発現をcDNAマクロアレイにより評価した。6-OHDAは夜間の自発運動量を増加させ、他の物質は夜間、昼間双方の自発運動量を増加させた。遺伝発現解析により各種遺伝子発現の変化が観察された。特にBPAについてはTableに提示されている遺伝子群の中で線条体でGalr2、Nppcの減少、中脳ではFgf10、Nppcの増加が観察された。環境化学物質の新生仔期暴露は遺伝子発現変化を伴い多動を引き起こす可能性がある。

#### 添付資料

特になし

#### 評価者のコメント

主として6-OHDAによるドーパミン神経消失と線条体および中脳の遺伝子発現に関して論じている。この報告の中ではBPAについてはそれほど論じていない。結果は概ね筆者らが以前にだした報告と同様である。

担当者 根岸 隆之

著者名: Negishi T, Kawasaki K, Suzaki S, Maeda H, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y, Yoshikawa Y.

論文題名: Behavioral alterations in response to fear-provoking stimuli and tranylcypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats.

出典: Environ Health Perspect. 2004 Aug;112(11):1159-64.

#### チェック項目

1. 対象生物 (x)ラット(F344)、( )マウス、( )人、( )その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x)神経系、( )免疫系、( )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 ( )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 ( 0.1 mg/kg/日 )
7. 観察された影響の種類と濃度  
(0.1 mg/kg/日 BPA: 能動的回避学習能力の低下) (0.1 mg/kg/日 BPA:モノアミン合成酵素阻害剤に対する反応性の減弱)
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。  
ガイドラインへの準拠 (x)はい: ガイドラインの名称 Animal Care and Use Committee of the Graduate School of Agricultural and Life Sciences, University of Tokyo、( )いいえ

#### 論文の概要

F344 ラットにおいて妊娠3日目から生後20日(離乳)まで母体にBPAを0.1 mg/kg/日、ノニルフェノール(NP)を0.1, 10 mg/kg/日の濃度で投与し、次世代オス個体に対しオープンフィールドテスト、自発運動量、受動的および能動的回避学習能力、さらにモノアミン合成阻害剤(Tranylcypromine)に対する反応性を検討した。BPA、NP曝露はオープンフィールドテスト、自発運動量、受動的回避学習能力試験の結果に影響を与えなかった。能動的回避学習能力についてはBPA曝露群で学習能力の低下が観察された。またTranylcypromine投与に対する反応性について対照群は移動行動の上昇がみられるのに対し、BPA、NP(0.1 mg/kg/日)曝露群は反応が消失した。

#### 添付資料

特になし。

#### 評価者のコメント

BPAの周産期曝露の行動発達影響を検討した論文である。モノアミン合成阻害剤に対する反応性の変化はモノアミン系の障害を示唆しており、近年増えつつある報告と一致する。

担当者 根岸 隆之

著者名: Porrini S, Belloni V, Della Seta D, Farabollini F, Giannelli G, Dessi-Fulgheri F.

論文題名: Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile female rats.

出典: Brain Res Bull. 2005 Apr 15;65(3):261-6. Epub 2004 Dec 15.

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット (SD)、( )マウス、( )人、( )その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x)神経系、( )免疫系、( )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 ( )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 ( 40 µg/kg/日 )
7. 観察された影響の種類と濃度:  
( 40 µg/kg/日: 生後 45 日目の探索行動の増加、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の減少 )
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: 周産期 BPA 曝露 (40 µg/kg/日、妊娠 0 日目から離乳 (生後 21 日) まで) により次世代メスの社会的行動が変化した。生後 35、45、55 日目のメスが検索対象である。メス 3 匹とオス 3 匹を観察ケージにいれると生後 45 日目のメスは BPA 曝露により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。

添付資料

特になし。

評価者のコメント:

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別の報告をしている (Dessi-Fulgheri et al., 2002)。

担当者 根岸 隆之、井藤 悦郎

著者名:鈴木勉、水尾圭祐、宮川和也、成田 年

論文題名: Bisphenol-A の胎児期および授乳期暴露による脳内報酬系に及ぼす影響

出典: 日本神経精神薬理学雑誌 2005 Jun;25(3):125-8. Review. Japanese.

チェック項目:

1. 対象生物 ( )ラット、(x) マウス (ddY)、( ) 人、( ) その他\_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器 (x) 神経系、( ) 免疫系、( ) 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、(x) その他 混餌投与
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 ( 0.002, 0.5, 2 mg/g of food )
7. 観察された影響の種類と濃度: (BPA 0.002 mg/g food 暴露により methamphetamine 嗜好性増強) (BPA 2mg/g food 暴露により methamphetamine 投与時の活動量増加の程度および連続投与による依存効果が増加) (BPA 2 mg/g food 暴露によりドーパミン受容体 1 (D1DR) を介した GTP 依存経路の増強) (BPA 2 mg/g food 暴露により D1DRmRNA 発現 (全脳) の増加) (BPA 2 mg/g food 暴露により側坐核 D3DR の機能の減少) (morphine による自発運動促進作用の増強)
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:

周産期 (交配時から離乳まで) に BPA (混餌投与: 0, 0.002, 0.5, 2 mg/g food) を暴露された ddY マウスについて行動試験を行った。まず methamphetamine による conditioned place preference 法を適用した所、いずれの暴露濃度においても BPA 暴露濃度依存的にその嗜好性が増強された。以降は対照群と BPA 2 mg/g food 群のみ検討を行っているが、methamphetamine 誘発活動量増加が BPA 暴露により増強され、さらに連続投与による依存性も増強されていた。Morphine による自発運動促進作用の増強が生じた。次にドーパミン系の異常を BPA 暴露により D1 ドーパミン受容体 (D1DR) 機能が增加していること、および D1DRmRNA 発現の増加、側坐核 D3DR の機能の低下により示した。

添付資料

図 1

評価者のコメント:

混餌投与であるので暴露量が不明。しかし、ドーパミン系の障害を複数の視点から評価して一貫した結論を導き出している。基本的に筆者らの既報のまとめである。

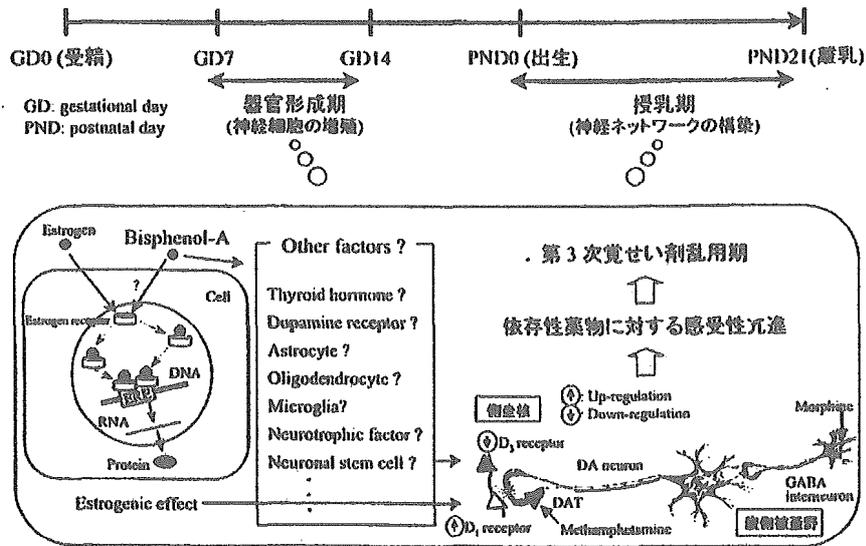


図1 Bisphenol-Aの胎児期および授乳期慢性曝露により依存性薬物に対する感受性亢進のメカニズム。Bisphenol-Aの胎児期および授乳期慢性曝露により dopamine D<sub>2</sub>受容体の機能低下と dopamine D<sub>1</sub>受容体の機能亢進が引き起こされ、依存性薬物に対する感受性の亢進が引き起こされる。さらに、神経細胞の増殖のピークとなる器官形成期や神経ネットワークの構築に非常に重要な時期である授乳期における bisphenol-A 曝露が特に大きな影響を及ぼす可能性が示唆される。Bisphenol-Aは estrogen 受容体 (ER) に結合し、DNA上の estrogen response element (ERE) に結合することで estrogen 様作用を有することが知られている。しかしながら、bisphenol-Aの estrogen 活性は非常に弱いこと、bisphenol-Aが estrogen 様作用以外の機序によりさまざまな生理作用を示すことが報告されており、著者らも estrogen 様作用以外の機序を示唆する知見を得ている。したがって、bisphenol-Aの胎児期および授乳期曝露による dopamine 神経系に及ぼす影響は、bisphenol-Aの有する estrogen 様作用とは異なる機序も考慮する必要がある。

担当者 井藤 悦朗

著者名:吉川 泰弘

論文題名:環境化学物質の脳への影響の動物行動による評価

出典: 日本神経精神薬理学雑誌 2005 Jun;25(3):115-24. Review.

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット、( )マウス、( )人、(x) その他 カニクイサル、チンパンジー 細胞
2. 影響の標的臓器 (x) 神経系、( ) 免疫系、( ) 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、(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 ( 0.1mg/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 ( )はい:ガイドラインの名称 \_\_\_\_\_、(x)いいえ

論文の概要:

環境化学物質がヒトの中枢神経系の発達に影響するかどうかを評価するためのラットまたはサルやチンパンジーでの試験系を構築する。

添付資料

特になし。

評価者のコメント:

本文献は学会での講演をまとめた総説である。入手した資料の印刷が不鮮明で一部理解しづらいところがあった。紹介されている内容には一部、前回データベース作成時に取り上げられた文献を含んでいた。ラット、カニクイサルそしてチンパンジーとBPAのADEMに関する種差を考察する上で、非常に有用な情報を含んでいた。すなわち、ラットに比べてサルでは吸収が良く、したがって血中濃度の高く検出され、排泄が遅い。また、カニクイサルとチンパンジーでは驚くほどの差はない。胎児期の曝露影響は母体の経時的な血中濃度推移から外挿できない一時的な逆転現象があるということ、すなわち、母体よりも胎児のほうが高い濃度で曝露されるクリティカルな時期がある可能を示していた。しかしながら、神経回路が出来上がるまでには生後の母子関係、回路依存性の神経発達など最終行動の表現型として観察されるまでにいくつもの因子が重なり、特定の化学物質の影響であるという証拠を確定できないほどの複雑系であるとの認識を示していた。



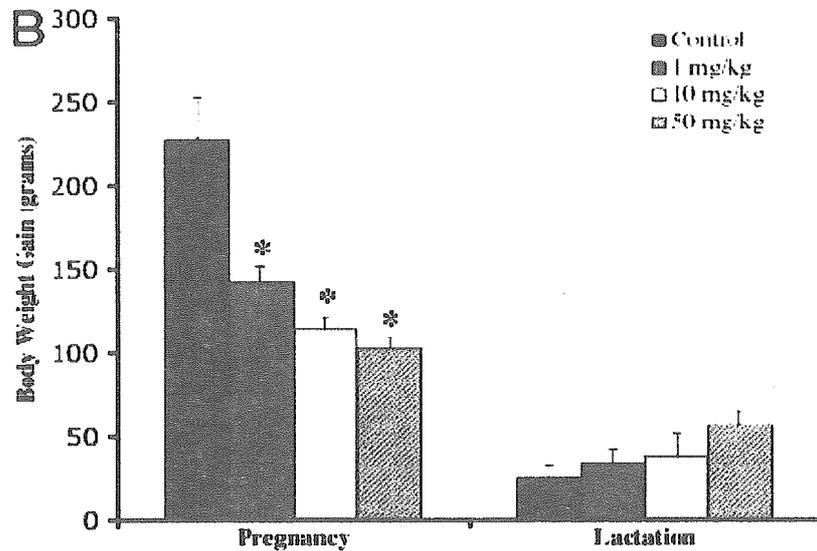


FIG. 1. Effect of BPA treatment on maternal body weight (A) and body weight gain (B) in Sprague Dawley dams ( $n = 9/\text{group}$ ). Although ANOVA revealed that, overall, BPA caused a reduction in body weight ( $F_{3,365} = 13.734; P = 0.0001$ ), the extent to which dams gained weight during pregnancy was significantly affected by all doses of BPA (B). Note that maternal body weight gain during lactation was not significantly affected by BPA exposure. Data points (A) or bars (B) represent mean  $\pm$  SEM. \*, Significantly different from body weight gain in control animals ( $P > 0.001$ ) using Bonferroni-Dunn's *post hoc* test.

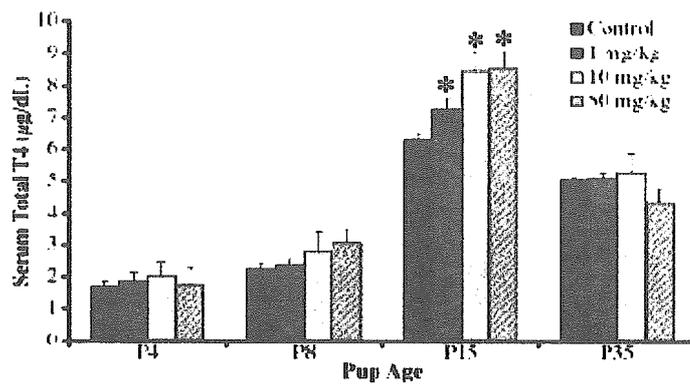


FIG. 3. Effect of BPA treatment on serum total T<sub>4</sub> in pups on P4, P8, P15 and P35. Bars represent mean  $\pm$  SEM (n). \*, Significantly different from control ( $P > 0.01$ ).

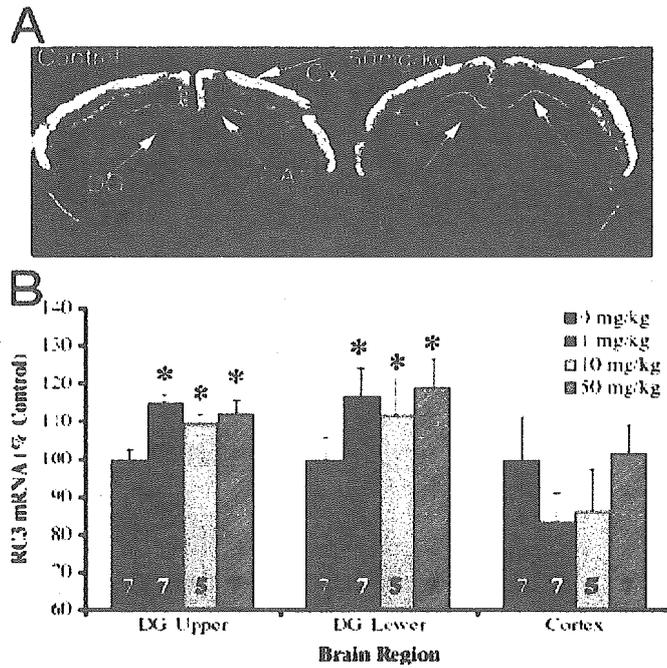


FIG. 5. Effect of BPA on RC3/neurogranin expression in the P15 male brain. A, Pseudocolor image of a film autoradiogram of the signal resulting from *in situ* hybridization RC3 in coronal sections containing the dentate gyrus. Note the difference in intensity of the signal in the image of the dentate taken from a BPA-treated animal (50 mg/kg). B, Graphical representation of the results of the RC3/neurogranin densitometry. Bars represent mean  $\pm$  SEM (n). DG, Dentate gyrus; CA1, subfield of Ammon's horn; Cx, somatosensory cortex; upper, upper leaflet of the dentate gyrus; lower, lower leaflet of the dentate gyrus. \*, Significantly different from controls ( $P > 0.01$ ).

担当者 根岸 隆之

著者名: Zsarnovszky A, Le HH, Wang HS, Belcher SM.

論文題名: 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.

出典: Endocrinology. 2005 Aug 25; [Epub ahead of print]

チェック項目:

1. 対象生物  ラット(SD)、 マウス、 人、 その他 \_\_\_\_\_
2. 影響の標的臓器  神経系、 免疫系、 生殖系、 その他 \_\_\_\_\_
3. 影響の種類  細胞、 組織、 個体、 その他 \_\_\_\_\_
4. 曝露方法  経口、 埋め込み、 その他 小脳への直接投与
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 ( $10^{-12}$  -  $10^{-6}$ M BPA 3  $\mu$ L/rat )
7. 観察された影響の種類と濃度:  
(  $10^{-12}$ MBPA 3  $\mu$ L/rat で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)
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 University of Cincinnati Institutional Animal Care and Use Committee, NIH guideline、 いいえ

論文の概要:

ラット小脳に BPA 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) を促進した。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おり、最小有効濃度は  $10^{-12}$ M であった。エストラジオール、BPA ともに明らかな 2 峰性の濃度依存性を見せた ( $10^{-10}$  と  $10^{-6}$  にピーク)。さらに BPA 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 BPA 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ジェン様作用を見せた。初代培養小脳顆粒細胞でも同様の結果が得られた。

添付資料

特になし。

評価者のコメント:

この実験では BPA 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。直接投与としても非常に低濃度で影響を検出している。さらに BPA 単体ではエストロジェン様作用で、E2 存在下では抗エストロジェン様作用という受容体を含め複雑な作用機序の存在を示唆している報告である。

神経行動への影響  
その他

担当者 根岸 隆之

著者名: Bulayeva NN, Watson CS.

論文題名: Xenoestrogen-induced ERK-1 and ERK-2 activation via multiple membrane-initiated signaling pathways.

出典: Environ Health Perspect. 2004 Nov;112(15):1481-7.

#### チェック項目

1. 対象生物 (x)ラット、( )マウス、( )人、(x) その他 GH3/B6/F10 細胞株 (Prolactinoma)
2. 影響の標的臓器 (x) 神経系、( ) 免疫系、( ) 生殖系、( ) その他 \_\_\_\_\_
3. 影響の種類 (x) 細胞、( ) 組織、( ) 個体、( ) その他 \_\_\_\_\_
4. 曝露方法 ( ) 経口、( ) 埋め込み、( ) その他 培養液暴露
5. 曝露時期 ( ) 胚・胎児、( ) 周産期、( ) 出生後、( ) 成熟動物、(x) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 ( 1nM BPA )
7. 観察された影響の種類と濃度  
(本実験においてBPAによる変化は観察されず )
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 ( ) はい: ガイドラインの名称 \_\_\_\_\_、(x) いいえ

#### 論文の概要

BPA、エストラジオール、ノニルフェノール、エンドサルファン、DDE、デルドリン、クメストロールについてGH3/B6/F10細胞におけるERK-1/2の活性化(リン酸化)を評価した。エストラジオール等、BPAを除くいくつかの物質は、数分でERK-1/2のリン酸化を促した。また細胞内シグナリングカスケードを検討した結果、化学物質によって異なるカスケードが作用していることが示唆された。

#### 添付資料

特になし

#### 評価者のコメント

他の報告で(Zsarnovszky et al., 2005、文献番号120)小脳にBPAを投与することによりpMオーダーでERK-1/2のリン酸化が生じたとあるが、それと対比するには用いた材料が個体と細胞株、由来も小脳と下垂体と異なることから反応性が異なっていることも想定しなくてはならない。

担当者 根岸 隆之

著者名: Yanagihara N, Toyohira Y, Ueno S, Tsutsui M, Utsunomiya K, Liu M, Tanaka K.

論文題名: Stimulation of catecholamine synthesis by environmental estrogenic pollutants.

出典: Endocrinology. 2005 Jan;146(1):265-72. Epub 2004 Oct 14.

チェック項目:

1. 対象生物 ( )ラット、( )マウス、( )人、(x) その他 ウシ副腎髄質細胞
2. 影響の標的臓器 (x) 神経系、( ) 免疫系、( ) 生殖系、( ) その他 \_\_\_\_\_
3. 影響の種類 (x) 細胞、( ) 組織、( ) 個体、( ) その他 \_\_\_\_\_
4. 曝露方法 ( ) 経口、( ) 埋め込み、(x) その他 培養液暴露
5. 曝露時期 ( ) 胚・胎児、( ) 周産期、( ) 出生後、( ) 成熟動物、(x) 細胞
6. 曝露濃度 用量段階 ( 10 nM )
7. 観察された影響の種類と濃度:  
( 10 nMBPA はカテコールアミン合成を促進した )
8. 観察時期 ( ) 出生前、( ) 出生後、( ) 思春期、( ) 成熟期
9. 論文中に低用量影響への関心 ( ) あり、( ) 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 \_\_\_\_\_、(x) いいえ

論文の概要:

BPA 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。またノニルフェノールも同様にカテコールアミン合成を促進させた。ノニルフェノールに関してこの作用は MAPK およびチロシンヒドロキシラーゼの活性化が関与していることを示した。

添付資料

特になし。

評価者のコメント

この論文ではノニルフェノールについてのみ作用機序を検討している。BPA についての検討が望まれる。