

その他
生体レベルでの影響データ

担当者 根岸 隆之

著者名: Adachi T, Yasuda K, Mori C, Yoshinaga M, Aoki N, Tsujimoto G, Tsuda K.

論文題名: Promoting insulin secretion in pancreatic islets by means of bisphenol A and nonylphenol via intracellular estrogen receptors.

出典: Food Chem Toxicol. 2005 May;43(5):713-9.

チェック項目

1. 対象生物 (x)ラット (Wistar)、()マウス、()人、(x)その他 8週齢、膵島
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x)その他 内分泌系 (Insulin)
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 (0.1, 1, 10, 100, 1000 µg/L)
7. 観察された影響の種類と濃度
(10 µg/LBPA 曝露でグルコース (16.7mM) 刺激によるインスリン分泌の増加)
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 Kyoto University Guidelines for Animal Experiments、()いいえ

論文の概要

ラット膵島においてBPA曝露がグルコース刺激によるインスリン分泌に与える影響を検討した。30分のBPA曝露(0.1, 1, 10, 100, 1000 µg/L)はグルコース刺激によるインスリン分泌量に影響を与えなかったが、長期(24時間)のBPA 10, 100 µg/L曝露はグルコース刺激によるインスリン分泌量を増加させた。この作用は内在性のERを消去されるために投与したアクチノマイシンDおよび核内ERアンタゴニストであるICI182,780により消失した。このことは本実験におけるBPA長期曝露の影響は核内ERを介した作用であることを示唆する。またノニルフェノールについても同様に30分曝露では影響がなかったが、24時間曝露では0.1 µg/Lでグルコース刺激によるインスリン分泌量を増加させ、アクチノマイシンDおよびICI182,780によってその作用は消失した。

添付資料

特になし

評価者のコメント

以前、膵島にBPA1nMが細胞内Ca流入を引き起こしCREBの活性化を促すことが報告されたが(Nadal et al., 2004)、このときは特にインスリン分泌には触れていなかった。この報告はやや高濃度(約500nM)での報告であるが、BPAがインスリン分泌に影響を与えるという最初の報告である。またこの作用はNon-genomicでなくgenomicであることをしっかり証明している。

担当者 佐二木 順子

著者名: Calafat AM, Kuklennyik Z, Reidy JA, Caudill SP, Ekong J, Needham LL.

論文題名: Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population.

出典: Environ Health Perspect. 2005 Apr;113(4):391-5.

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、尿
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

アメリカ人男女(20-59歳)394人の尿中BPAならびに4-nonylphenol(NP)の測定をGC/MSを用いて行った。95%の平均BPA値は $\geq 0.1 \mu\text{g/L}$ で、幾何平均値、中央値ならびに95th percentileは $1.33 \mu\text{g/L}$ 、 $1.28 \mu\text{g/L}$ 、 $5.18 \mu\text{g/L}$ であった。51%の平均NP値は $\geq 0.1 \mu\text{g/L}$ で、中央値ならびに95th percentileは $< 0.1 \mu\text{g/L}$ 、 $1.57 \mu\text{g/L}$ であった。NPに比べBPAの検出率が高かったことはアメリカ住人が頻繁にBPAに曝露されていることを示している。4-n-NP値が低い理由については、あまり商品に使用されていないか、ヒトへの吸収、代謝、分解等 kinetics がBPAと異なる等が考えられる。今回のBPA値は日本人と類似していたが、韓国人のものより低かった。BPA値に性差、年齢差はみられなかった。田舎の住人のBPA値は都会のそれより高かった。

添付資料

特になし

評価者のコメント

サンプルサイズが小さいので、今回のBPA値をアメリカ人の代表値とすることはできないが、日本人と類似した比較的低値を示したことは、環境ホルモンが問題にされて以降、両国の食品業界が注意を払っていることを示している。BPA値が都会の住人より田舎の住人で高値を示した事実は、BPAのヒトへの曝露経路が汚染された大気ではなく食品である可能性を示すものである。田舎と都会の住人の日常食事調査を加えると、さらに曝露源が明らかになるであろう。

担当者 稲葉 克彦

著者名: Engel SM, Levy B, Liu Z, Kaplan D, Wolff MS.

論文題名: Xenobiotic phenols in early pregnancy amniotic fluid.

出典: Reprod Toxicol. 2006 Jan. 21(1):110-112.

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 _____
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、()個体、(x)その他 分析値
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
(濃度分析のみ実施されている)
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 ()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

高齢妊娠のために Mount Sinai Medical Center へ紹介された 21 名の妊娠 20 週前の婦人から、羊水穿刺によって採取された羊水における 3 種類の植物エストロゲンと BPA が分析された。BPA は 10% の被験者において検出限界値 (0.5 $\mu\text{g}/\text{l}$) 以上で、その幅は 0.5-1.96 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Median: 0.5 $\mu\text{g}/\text{l}$) で、大変低い値であった。

添付資料

Table 1

評価者のコメント

Short Communication で、分析方法に関する詳細な記載はなく、得られた値の信頼性を評価すること不可能である。

Table 1

Range and median levels of xenobiotic phenols measured in amniotic fluid collected before 20 weeks gestation at the Mount Sinai Medical Center, New York in 2004

Metabolite	Range ($\mu\text{g/L}$)	Median ($\mu\text{g/L}$)	Percentage detectable
Enterolactone	11.8–112	95.9	100
Daidzein	3.84–17.4	9.52	100
Genistein	0.20–7.88	1.38	100
Bisphenol A	0.5 ^a –1.96	0.5 ^a	10

^a Limit of detection (LOD).

担当者 関澤 純

著者名: 福渡 勉、鈴木千絵、佐々木隆造、柴田克己

論文題名: 代謝攪乱物質ビスフェノール A のトリプトファンニコチンアミド
転換経路の攪乱作用部位

出典: 食品衛生学雑誌 2004 Oct. 45(5):231-238.

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、 (x) その他 トリプトファン代謝系
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 (食餌中 0, 0.1, 0.5%)
7. 観察された影響の種類と濃度:
(食餌中 0.1% ⇨ 約 100 mg/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 (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 を 3 週令 Wister 雄ラットに食餌中 0.1% あるいは 0.5%、22 日間投与し 0.1% 投与で尿中の anthranilic acid と kinurenic acid の増加と xanthurenic acid と hydroxyanthrenilic acid の有意な減少を観察した。これらは BPA による kinurenic acid-3-hydroxylase 阻害のためと推定され、BPA は tryptophan から nicotiamide の生合成に影響を及ぼすと結論した。

添付資料

Table 2, Figure 3, Figure 5.

評価者のコメント:

用いられた BPA は食餌中 0.1%、0.5% と高濃度であり人の推定摂取量をはるかに上回る。

Table 2. Effect of Dietary BPA on the Organ Weights

	Control	0.1% BPA	0.5% BPA
Liver (g/rat)	7.77 ± 0.55	7.24 ± 0.32	6.27 ± 0.17
Kidney (g/rat)	1.62 ± 0.07 ^a	1.54 ± 0.07 ^a	1.29 ± 0.07 ^b
Heart (g/rat)	0.71 ± 0.03	0.66 ± 0.02	0.59 ± 0.04
Lung (g/rat)	0.92 ± 0.04	0.89 ± 0.04	0.80 ± 0.03
Spleen (g/rat)	0.61 ± 0.04 ^a	0.57 ± 0.04 ^a	0.44 ± 0.05 ^b
Brain (g/rat)	1.10 ± 0.04	1.09 ± 0.02	1.00 ± 0.03
Testis (g/rat)	1.58 ± 0.08 ^a	1.50 ± 0.08 ^a	0.65 ± 0.03 ^b
Liver (g/100 g of b.w.)	4.71 ± 0.16	4.73 ± 0.16	4.91 ± 0.14
Kidney (g/100 g of b.w.)	0.99 ± 0.03	1.01 ± 0.05	1.00 ± 0.02
Heart (g/100 g of b.w.)	0.43 ± 0.01	0.43 ± 0.01	0.46 ± 0.02
Lung (g/100 g of b.w.)	0.56 ± 0.01	0.58 ± 0.02	0.63 ± 0.03
Spleen (g/100 g of b.w.)	0.37 ± 0.01	0.37 ± 0.02	0.34 ± 0.03
Brain (g/100 g of b.w.)	0.67 ± 0.04	0.72 ± 0.02	0.79 ± 0.03
Testis (g/100 g of b.w.)	0.96 ± 0.03 ^a	0.98 ± 0.03 ^a	0.48 ± 0.02 ^b

* b.w. = body weight

Male rats of the Wistar strain (3 weeks old) were obtained from Clea Japan (Tokyo, Japan) and immediately placed in individual metabolic cages (CT-10; Clea Japan). They were then divided into three groups, and fed *ad libitum* for 22 days (Table 1).

Values are means ± SEM for five rats; different superscript letters indicate significant differences at $p < 0.05$ in the Student Newman Keuels multiple comparison test.

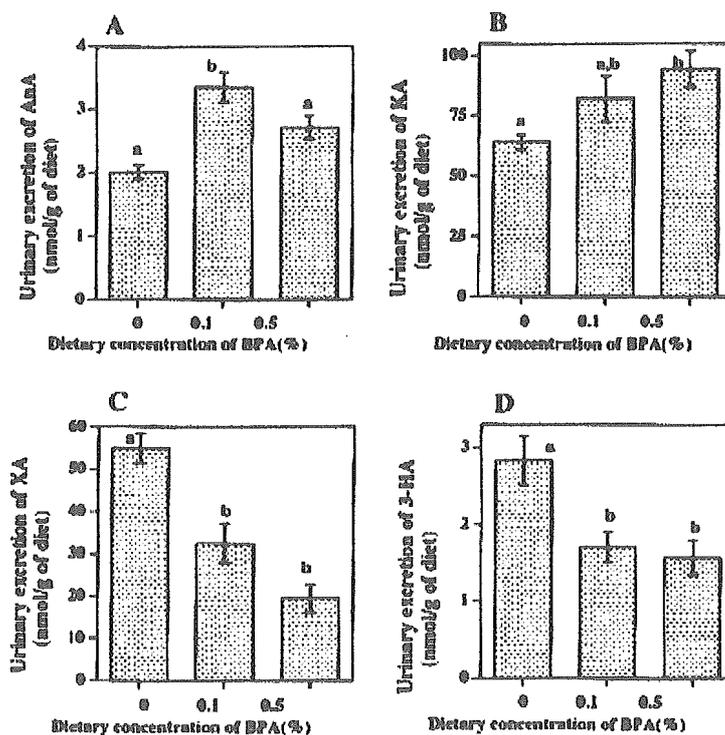


Fig. 3. Effects of bisphenol A on the urinary excretion of AnA (A), KA (B), XA (C) and 3-HA (D).

Twenty-four-hour urine samples were collected on the last day of the experiment. Values are means ± SEM for five rats; different superscript letters indicate significant differences at $p < 0.05$ in the Student-Newman Keuels multiple comparison test. AnA = anthranilic acid, KA = kynurenic acid, XA = xanthurenic acid, 3-HA = 3-hydroxyanthranilic acid.

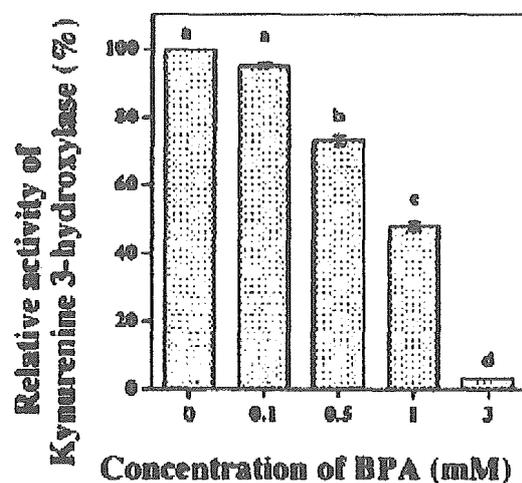


Fig. 5. Inhibition of kynurenine 3-hydroxylase activity by bisphenol A *in vitro*.

Values are means \pm SEM for three separate experiments; different superscript letters indicate significant differences at $p < 0.05$ in the Student-Newman-Keuels multiple comparison test.

担当者 井藤 悦朗

著者名: Inoue H, Tsuruta A, Kudo S, Ishii T, Fukushima Y, Iwano H, Yokota H, Kato S.

論文題名: Bisphenol a glucuronidation and excretion in liver of pregnant and nonpregnant female rats.

出典: Drug Metab Dispos. 2005 Jan;33(1):55-9.

チェック項目

1. 対象生物 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、 生殖系、 その他 妊娠時の肝臓薬物代謝
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 麻酔下に肝臓へ持続注入
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(溶液濃度として 10、50 μM の 55 分間、暴露濃度は 1.5 μM と 7.5 μM)
7. 観察された影響の種類と濃度
(BPA のグルクロン酸抱合体は高ビリルビン血症ラットでは胆汁への排泄が少なく、ほとんどが静脈へ流入する。同様に妊娠中でも胆汁への排泄が非妊娠時の半分で、静脈への流入が 3 倍に増加する。)
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 酪農学園大学および米国保健省、
 いいえ

論文の概要

妊娠時の BPA 代謝を麻酔下の SD ラットで詳細に検討した。胆汁への移行は非妊娠ラットの 60% で、静脈への移行が増加した。同様にオスの高ビリルビン血症ラットでも観察された。このラットは異物耐性関連たんぱく質 2 (MRP2) が欠損している。妊娠時にこの蛋白の発現が低下しているとの情報があり、この蛋白による移送系の関与が推察された。

添付資料

Figure 2, Figure 3.

評価者のコメント:

環境エストロゲンである BPA のラットにおける代謝経路はほぼグルクロン酸抱合によって胆汁中に移行し、最終的には糞便中に排泄される。しかしながら、これらのデータはオスラットでの情報で、妊娠ラットでの詳細なデータは不足している。本文献では妊娠時の SD ラットを用いて BPA のグルクロン酸抱合体の動態を異物耐性関連たんぱく質 2 (MRP2) が関与する移送系に焦点を当てて考察している点で、ユニークである。

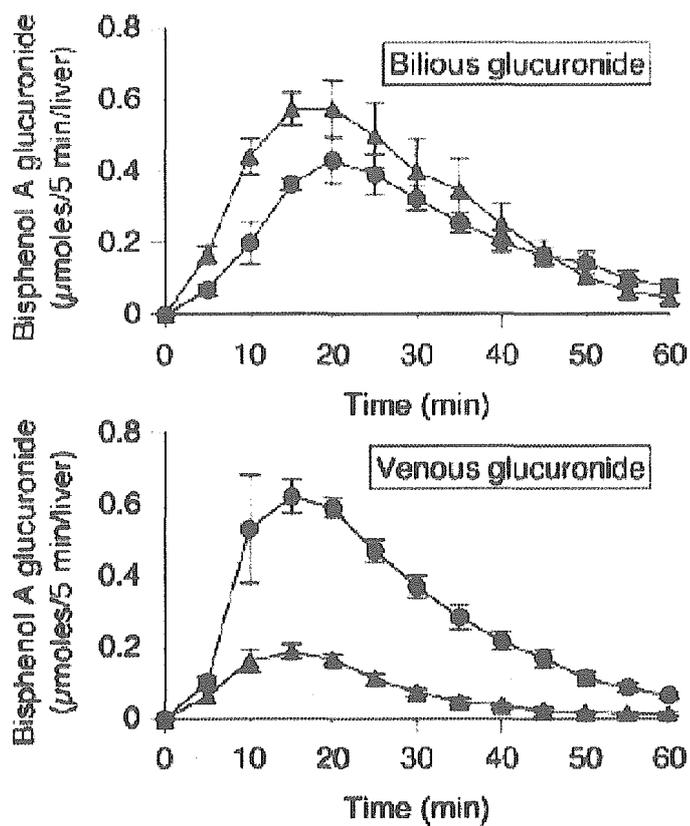


FIG. 2. Bisphenol A glucuronide excreted into the bile (top graph) and into the vein (bottom graph) after perfusion of the liver of Sprague-Dawley rats with high-dose (50 μ M) bisphenol A. Liver perfusion was conducted in male (\blacktriangle) and female (\bullet) rats ($n = 4$ animals).

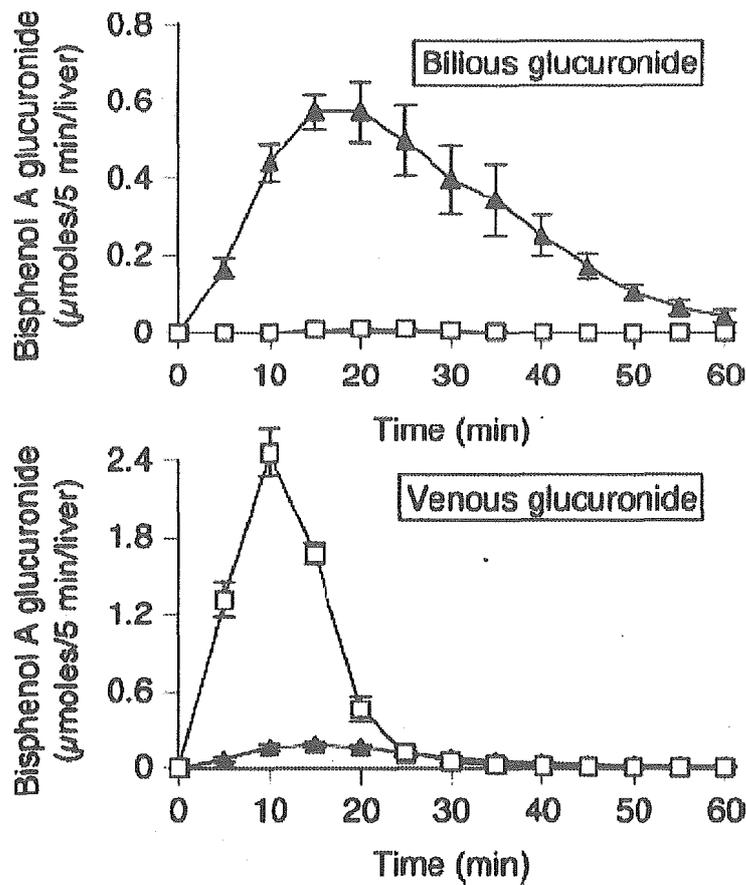


FIG. 3. Bisphenol A glucuronide excreted into the bile (top graph) and into the vein (bottom graph) after perfusion of the liver of Eisai hyperbilirubinemic rats (EHBR). Rat liver perfusion was conducted in male Sprague-Dawley rats (\blacktriangle) and male EHBR (\square). Each liver was perfused for 5 min with the Krebs' buffer solution containing 50 μ M bisphenol A ($n = 4$ animals).

担当者 井藤 悦朗

著者名: Jaeg JP, Perdu E, Dolo L, Debrauwer L, Cravedi JP, Zalko D.

論文題名: Characterization of new bisphenol a metabolites produced by CD1 mice liver microsomes and S9 fractions.

出典: J Agric Food Chem. 2004 Jul 28;52(15):4935-42.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、(x) オス・メス CD1 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、(x) その他 肝臓
3. 影響の種類 () 細胞、() 組織、() 個体、(x) その他 代謝物の同定
4. 曝露方法 () 経口、() 埋め込み、その他 S9 とミクロソームを含む試験管内
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 (20, 50, 100, 200, 500 μ M)
7. 観察された影響の種類と濃度:
(トリチウムラベルされた BPA の新しい代謝物を同定した。)
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

雌雄の CD1 マウスの肝臓からミクロソームを含む S9 分画を調整し、トリチウムラベルされた BPA の 9 つの代謝物を LC-MS で同定した。

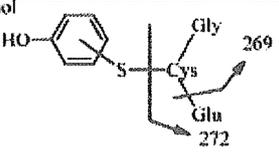
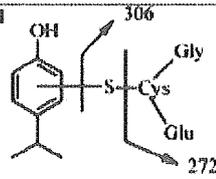
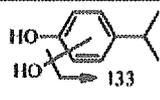
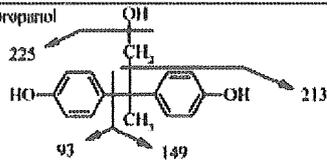
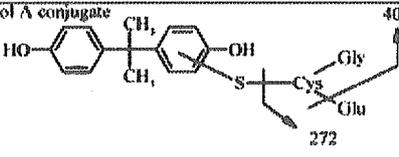
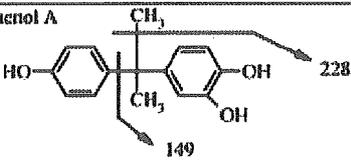
添付資料

Table 1.

評価者のコメント

BPA が生物に対して有害性を示すという情報の根拠が代謝物にあるのではないかという憶測を検証するための手がかりを与える情報である。一部構造の明らかにされた物質を調整し、生物影響を調べることが可能となろう。

Table 1. Mass Spectrometric Data and Structure of BPA Metabolites 1–7

[peak number]	Name and Structure	[M-H] ⁻ (m/z)	MS ²
[1] 10.5	Glutathionyl-phenol 	398	272
[2] 12.9	Glutathionyl 4-isopropylphenol 	440	306 272 (MS ²)
[3] 13.8	Isopropyl-hydroxyphenol 	151	133
[4] 20.8	Not Identified		
[5] 22.6	2,2-bis-(4-hydroxyphenyl)-propanol 	243	225 213 149 93
[6] 23.4	Glutathione bisphenol A conjugate 	532	403 272
[7] 36.2	5-hydroxy bisphenol A 	243	228 149

担当者 関澤 純

著者名: Kamrin MA.

論文題名: Bisphenol A: a scientific evaluation.

出典: MedGenMed. 2004 Sep 3;6(3):7.

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット (x) マウス、(x) 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、(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、() 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 について 2004 年 8 月までのデータと評価結果をレビュー。人の暴露の推計値として 10 ~100 $\mu\text{g}/\text{kg BW}/\text{日}$ を得、米国環境保護庁の RFD50 $\mu\text{g}/\text{kg BW}/\text{日}$ 、欧州食料科学庁の評価結果の TDI 10 $\mu\text{g}/\text{kg BW}/\text{日}$ を比べて 100~10000 分の 1 であるとした。さらに人での代謝はラットに比べてより速やかであり 24 時間でほぼ完全に尿中排泄され代謝物である BPA guluculonide はエストロゲン受容体に結合せずラットやマウスで見られた有意影響が見られる可能性は低いとした。

添付資料

レビュー

評価者のコメント:

2004 年 8 月までのデータと評価結果であり、生殖系への影響及び発がん性と一般毒性のみを検討している。

担当者 井藤 悦朗

著者名: Kim CS, Sapienza PP, Ross IA, Johnson W, Luu HM, Hutter JC.

論文題名: Distribution of bisphenol A in the neuroendocrine organs of female rats.

出典: Toxicol Ind Health. 2004 Jun;20(1-5):41-50.

チェック項目

1. 対象生物 (x)F344 メスラット、()マウス、()人、()その他 細胞
2. 影響の標的臓器 (x)神経内分泌系、()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 (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 (0.1, 10, 100 mg/kg)
7. 観察された影響の種類と濃度
(各用量の神経内分泌系組織における¹⁴C-BPAの分布比を液体シンチレーションカウンター法で測定し、推計した。)
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

¹⁴C-BPAを含むBPA (0.1, 10, 100 mg/kg)をメスのF344ラットに経口投与し、経時的に麻酔下に組織を採取し、放射活性を測定した。また、麻酔下で採取した組織片を¹⁴C-BPAを含むBPA溶液に浸漬し90分後に取り出して放射活性を測定し、組織移行係数を推定した。各用量の投与15-30分後に最高血中濃度、組織濃度に達した。AUCは用量依存性を示した。下垂体と生殖器のAUCは血漿AUCより高値を示した。以上の実験から得られたBPAの組織分布比はPBPKモデルの構築とシミュレーションに有益な情報を提供するであろう。

添付資料

なし。

評価者のコメント

放射活性の測定を通じたBPA組織分布の推計である。BPAに対するF344メスラットでの血液脳関門、血液から生殖器官への関門の存在は否定的で、むしろBPAの脂溶性のために逆に脳や生殖器官に移行しやすいことが示された。文献27とも関連し、PBPKモデルの構築に必要なパラメーターの入手を目的としている。

担当者 根岸 隆之

著者名: Lemmen JG, Arends RJ, van der Saag PT, van der Burg B.

論文題名: In vivo imaging of activated estrogen receptors in utero by estrogens and bisphenol A.

出典: Environ Health Perspect. 2004 Nov;112(15):1544-9.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、(x) マウス(C57B1/6JxCBA)、() 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 全体
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 腹腔内投与
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 0.1, 1, 10 mg/kg)
7. 観察された影響の種類と濃度 (遺伝子改変により estrogen responsive element-luciferase を有する胎仔(13.5日)を保有するマウスにBPAを1mg/kgで投与したところ投与後8時間でルシフェラーゼ活性の上昇が見られた。)
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 (x)はい:ガイドラインの名称 Netherlands Academy of Arts and Sciences Animal Ethics Committee、()いいえ

論文の概要

遺伝子改変により estrogen responsive element (ERE)-luciferase を有するマウスを作成し、そのオスヘテロマウスと別の系統のメスを交配させることにより上記遺伝子を有する胎仔を作成した。この母親にエストロゲン様化学物質を投与し、その後にルシフェラーゼの基質(ルシフェリン)を投与するとその化学物質がエストロゲン受容体を活性化しているところで発光が起きる。これを in vivo image で可視化することに成功した。また胎仔 whole lysate 中のルシフェラーゼ活性を測定することにより、より厳密にエストロゲン受容体の活性化を定量できる。注妊娠 13.5 日目に DES および 17 β -estradiol dipropionate を投与したところ濃度依存的、時間依存的に胎仔内のルシフェラーゼ活性が上昇し、それを in vivo image で撮影することに成功した。BPA を投与したところ in vivo image では投与後 24 時間まで、有意な上昇はみられなかった。胎仔 whole lysate でのルシフェラーゼ活性をみたところ投与後 24 時間では BPA によるルシフェラーゼ活性の上昇は見られなかったが、投与後 8 時間では 1 mg/kg、10 mg/kg 投与群で有意なルシフェラーゼ活性の上昇が観察された。

添付資料

特に無し。

評価者のコメント

筆者らは考察中で、今回 17 β -estradiol dipropionate が 1 mg/kg、DES が 0.1 mg/kg でルシフェラーゼ活性の上昇を引き起こす一方 BPA は 1 mg/kg で活性を上昇させたことから従来の in vitro での試験から言われている E2 の 1000-10000 分の 1 のエストロゲン活性というのは過小評価かもしれないといっている。ところが実際のルシフェラーゼ活性の上昇率は前 2 物質のそれと比較するととても小さかった。とてもユニークな系であり今後の展開が期待される。

担当者 根岸 隆之

著者名: Mohri T, Yoshida S.

論文題名: Estrogen and bisphenol A disrupt spontaneous $[Ca^{2+}]_i$ oscillations in mouse oocytes.

出典: Biochem Biophys Res Commun. 2005 Jan 7;326(1):166-73.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、(x) マウス(CD-1/ICR)、() 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 (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, 100 nM, 10, 100 μ M)
7. 観察された影響の種類と濃度
(100 μ MBPA により培養下未熟卵母細胞における細胞内カルシウムオシレーションの持続時間の減少、その頻度のばらつきの増加)
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 () 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

成熟メスマウスより採取した未熟卵母細胞は培養下で細胞内カルシウムのオシレーション（振動）を示し、それは Ca 指示薬である Fura-2 で可視化できる。本論文ではこのカルシウムオシレーションにエストラジオール(E2)およびBPAが与える影響を検討した。まずこのオシレーションは細胞外カルシウムが必要であること、ギャップジャンクションが必要であることを示した。E2は10、100、1000 nMでオシレーションの持続時間を減少させ、1 nM以上で暴露による頻度変化を引き起こした。細胞膜を透過することのできないE2-BSA（ウシ血清アルブミン）も同じ結果を示した。このことは細胞膜上のエストロゲン受容体の関与を示す。BPAは100 μ Mでオシレーションの持続時間の減少、頻度変化の増加を引き起こした。以上の結果よりBPAは未熟卵母細胞のカルシウムオシレーションに影響を与え、その結果卵母細胞の成熟をかく乱する可能性がある。

添付資料

特になし。

評価者のコメント

影響のある濃度が100 μ Mと高濃度であるので低用量影響についての題材とはならない。作用の程度がE2の1万分の1とレポーターアッセイ等のin vitroの結果を支持するが、E2はおそらく細胞膜上の受容体を介して作用を示しているのに対し、BPAも同様と仮定すると、別の報告で細胞膜上のエストロゲン受容体にはBPAとE2は同等の作用を有するという結果と矛盾する。

担当者 根岸 隆之

著者名: Negishi T, Tominaga T, Ishii Y, Kyuwa S, Hayasaka I, Kuroda Y, Yoshikawa Y.

論文題名: Comparative study on toxicokinetics of bisphenol A in F344 rats, monkeys (*Macaca fascicularis*), and chimpanzees (*Pan troglodytes*).

出典: Exp Anim. 2004 Jul;53(4):391-4.

チェック項目:

1. 対象生物 (x)ラット(F344)、()マウス、()人、(x) その他 カニクイザル、チンパンジー
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x) その他 ADME
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 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 (10, 100 mg/kg)
7. 観察された影響の種類と濃度:
(血漿中濃度測定)
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 (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:

ラット(メス)、カニクイザル(メス)、チンパンジー(メス)についてBPAを10, 100 mg/kgで経口または皮下投与を行い(チンパンジーは10 mg/kgのみ)、24時間までの血漿中BPA濃度をELISAキットを用いて測定した。10 mg/kgについて経口、皮下投与ともにCmaxおよびAUCはラット<チンパンジー<カニクイザルであった。100 mg/kgについて経口、皮下投与ともにCmaxおよびAUCはラット<カニクイザルであった。血漿中BPAの動態にはげっ歯類と霊長類で種差があった。

添付資料

特になし。

評価者のコメント:

可能な限り同一の条件でBPAを経口、皮下投与し種差を検討した。しかし血漿中のBPAはそのほとんどがグルクロン酸抱合されておりエストロゲン活性はないとされている。ELISAキットはグルクロン酸抱合BPAもある程度検出してしまうため、この論文内のBPAは抱合体を含んでいるので正確な血漿中フリーBPAの値ではない。血漿中フリーBPAの動態に種差があるかどうかは同一サンプルをさらに精度高い手法で測定する必要がある。