

担当者 大西 純一

著者名: Poole A, van Herwijnen P, Weideli H, Thomas MC, Ransbotyn G, Vance C.

論文題名: Review of the toxicology, human exposure and safety assessment for bisphenol A diglycidylether (BADGE).

出典: Food Addit Contam. 2004 Sep;21(9):905-19. Review.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、()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_____
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 ()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:

本レビュー論文では、bisphenol A diglycidylether (BADGE)の缶詰食品からのヒトばく露の現状の知見に焦点を当てて議論している。この用途の安全性評価のため、BADGEの種々の毒性試験(生殖発生毒性、内分泌毒性、亜慢性と慢性毒性)のNOAELからの有害性レベルと比較している。BADGEの消費者ばく露の大部分は缶詰内張からのBADGEの食品への移行である。最悪のシナリオでは、BADGEの移行は全ての食品の形で同じレベルと推定され、60kgのヒトが毎日摂取する推定量は約0.16 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{日}$ である。1世代と2世代の生殖発生毒性試験では生殖毒性あるいは内分泌毒性はなかった。生殖発生毒性で内分泌毒性がないということは、特にBADGEのエストロゲンとアンドロゲン特性を検出するin vivoとin vitro試験の両方で陰性であったことで支持される。亜慢性と慢性毒性試験において、90日試験でNOAEL=50 mg/kg bw/日、2年間発がん試験でNOAEL=15 mg/kg bw/日(雄ラット)であり、これらはリスクアセスメントに適切であると考えられる。ヒトの0.16 $\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{日}$ の推定1日摂取量と比較すると、50と15 mg/kg bw/日のNOAELは缶詰内張からのBADGEばく露は最も感度の高い毒性試験のNOAELの1/250,000と1/100,000の間である。これらの大きな安全マージンは、生殖、発生、内分泌そして発がんの影響がないこと共に、食品に接触することになるような商品に引き続き使用することを支持している。

添付資料

なし。

評価者のコメント:

BADGEは哺乳動物の代謝系でBPAに変換しないことが利用可能なデータから明らかになっている。従って、低濃度のBADGEを含む食品によるヒトのBPA全身ばく露にはつながらない。

担当者 井藤 悦朗

著者名: Shin BS, Kim CH, Jun YS, Kim DH, Lee BM, Yoon CH, Park EH, Lee KC, Han SY, Park KL, Kim HS, Yoo SD.

論文題名: Physiologically based pharmacokinetics of bisphenol A.

出典: J Toxicol Environ Health A. 67(23-24):1971-85, 2004.

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 PBPK モデルの作成
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 静脈内投与
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
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:

BPA の体内動態を推計するためのモデル作成のために各種パラメータを実験的に求めた。繰り返し投与実験を実施して PBPK モデルを構築した。このモデルを用いてヒト (70 kg) への 5 mg/body の静脈内投与および 100 mg 連続 10 日間経口投与の組織内濃度の推計を行った。

添付資料

特になし。

評価者のコメント:

繰り返し投与の場合の血液と各組織との平衡定数を重点的に求めている。比較的高用量暴露を想定した場合に適応可能なモデルであるが、低用量のしかも環境中の BPA 濃度には適用できない。性差を考慮していない。代謝経路の種差を考慮していない。

担当者 迫田篤信

著者名: Takeuchi T, Tsutsumi O, Nakamura N, Ikezuki Y, Takai Y, Yano T, Taketani Y

論文題名: Gender difference in serum bisphenol A level may be caused by liver
UDP-glucuronosyltransferase activity in rats

出典: Biochemical and Biophysical Research Communications 325(2004) 549-554

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
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 ()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:

先に著者らは人の血清中のBPA濃度には性差があり男性の方ことを報告した。

成熟ラットの血清中の全BPA濃度は雄の方が有意に高かった(雄 24.9±7.38 ng/ml, 雌 8.27±3.11 ng/ml)。ラット肝のミクロソーム分画中のグルクロナイド化物の量をHPLCで測定したところ雌の方が多かった。ラット肝のUDG-glucuronosyltransferase2B1のmRNA発現量は雄よりも雌が高かった。性差の原因はUGTの活性に基づく血液中からのクリアランスの差に起因すると思われる。

添付資料

Figure 1, Figure 2, Table 1

評価者のコメント:

人の結果はELISA方によるものであり、ELISA方は生体試料中のBPA測定には不適切なツールであることが示されている。(深田ら;第6回、第7回環境ホルモン学会発表会)本報告ではBPAの摂取量が正確に測定されていない問題点がある。(水道水中にBPAが0.11-0.21ng/ml含まれているデータがあり、水の摂取量には雄雌で差がなかったと記されているのみ)ミクロソーム中のUGT Mrnaの発現量の差に比べてBPAグルクロナイドの生成量の差は少なく、血液中濃度の3倍の差を説明できるかどうか疑問がある。

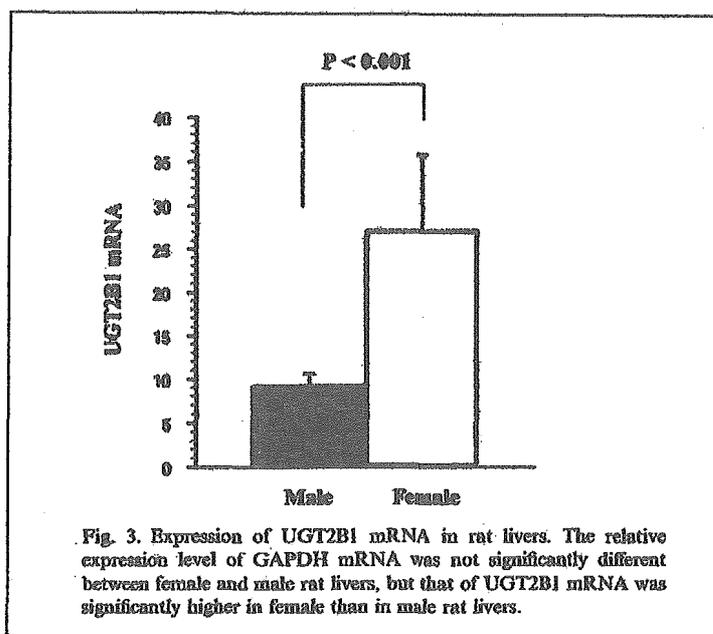
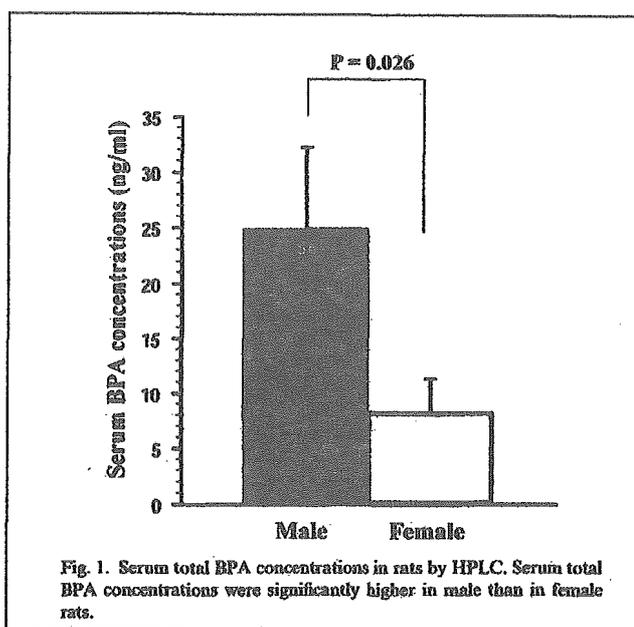


Table 1
The levels of total, unconjugated, and conjugated BPA, and the ratios of conjugated to total BPA in the medium after microsomal enzyme reaction

	Total (μM)	Unconjugated (μM)	Conjugated (μM)	Ratio of conjugated to total
Male ($n = 10$)	53.0 ± 1.1	42.6 ± 1.8^a	10.5 ± 1.8^b	0.209 ± 0.032^c
Female ($n = 10$)	54.8 ± 0.9	37.8 ± 1.0	16.9 ± 1.7	0.312 ± 0.018

There was no difference in total levels of BPA in the medium between males and females. The unconjugated BPA level in the medium was significantly higher in males, but the conjugated BPA level was significantly lower in males than in females. The ratio of conjugated to total BPA was significantly higher in females than in males. Data are mean \pm SEM. ^a $P = 0.035$, ^b $P = 0.018$, ^c $P = 0.015$, between male and female.

担当者 迫田篤信

著者名: Teegurden JG, Waechter JM Jr, Clewell HJ III, Covington TR and Barton HA.

論文題名: Evaluation of oral and intravenous route pharmacokinetics, plasma protein binding, and uterine tissue dose metrics of bisphenol A: a physiologically based pharmacokinetic approach.

出典: Toxicol Sci. 2005 Jun;85(2):823-38. Epub 2005 Mar 2.

チェック項目:

1. 対象生物 (x)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 代謝モデル
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、()個体、()その他 _____
4. 曝露方法 (x)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、()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 ()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:

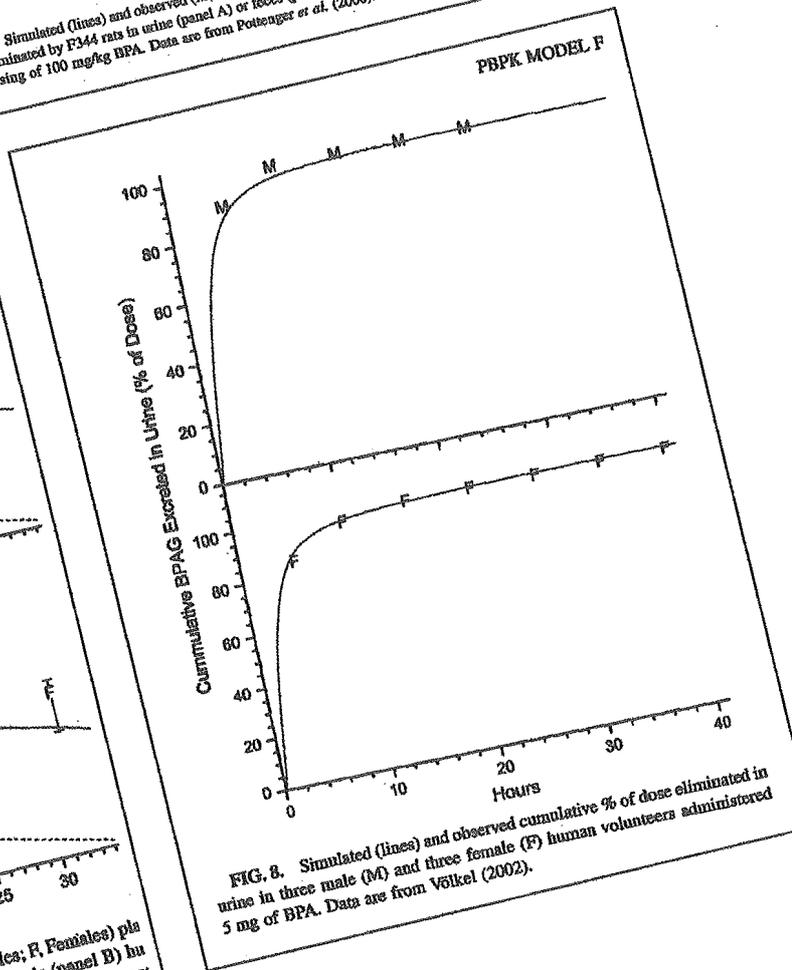
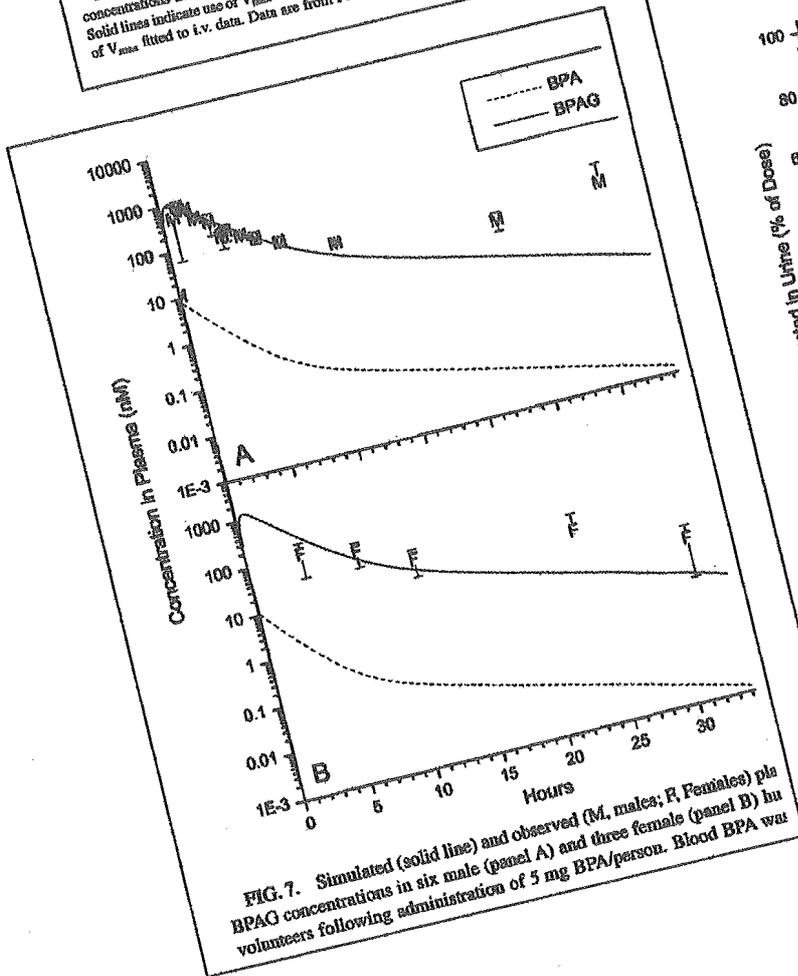
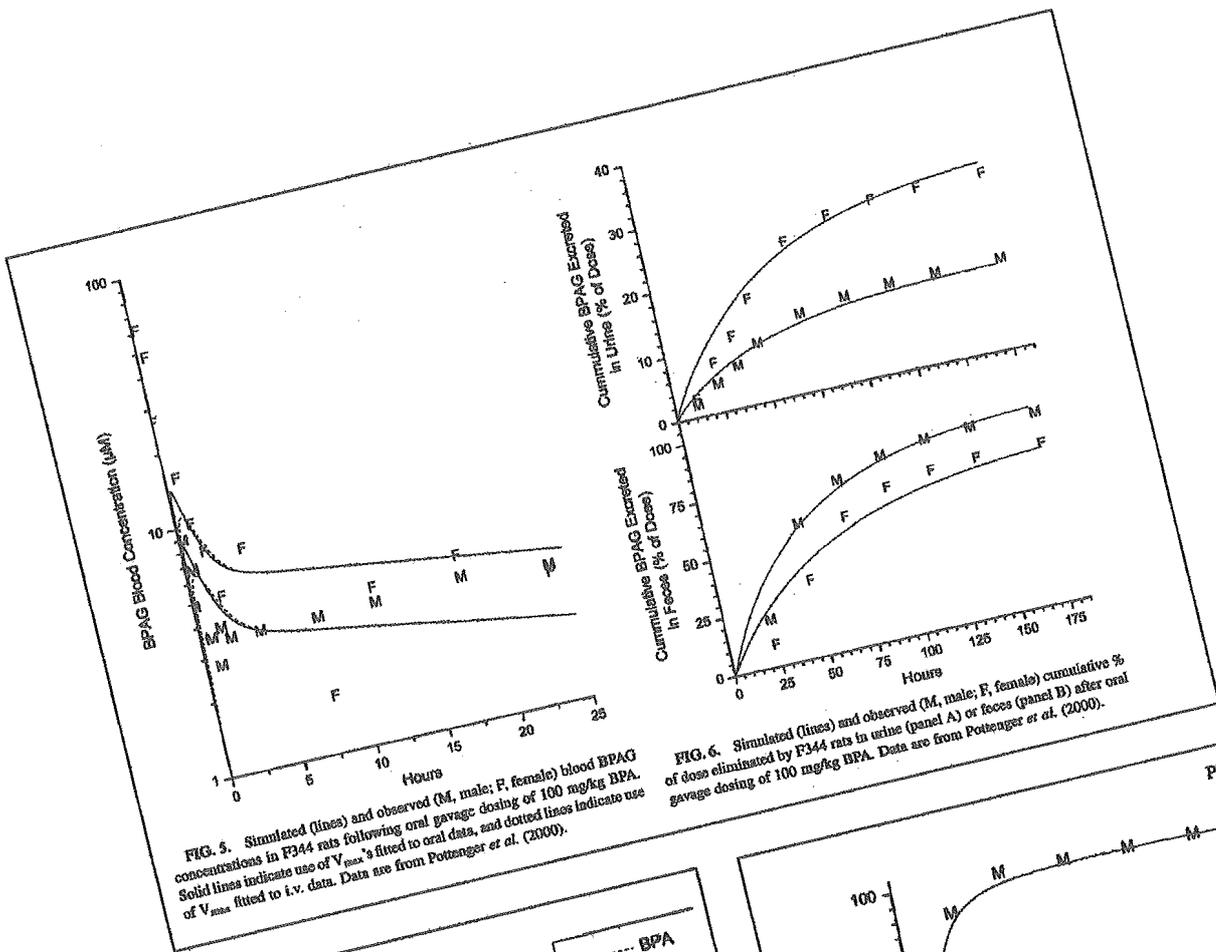
BPA の薬物動態に影響するプロセス (プラズマプロテインとの結合、BPA グルクロン酸抱合体の腸肝循環など) を考慮した PBPK モデルを開発した。子宮重量の増加と BPA のエストロゲンレセプター (ER) との関係を計算することが出来るように子宮組織への分配を考慮した。ラットの経口ルートでの血液中 BPA 濃度変化とヒトの経口ルートでの血液中と尿への消失挙動はこのモデルでよく記述できた。腹腔投与ルートでは旨くいかなかった。ラットでは腸肝循環が大きな影響を持っていることが示唆された。BPA がプラズマプロテインと結合しない場合には、高い ER との結合性を示すが子宮重量は増加しないとの計算結果が得られた。BPA がプラズマプロテインと結合し制限を受けている場合には ER 占有率が 25% を超えると子宮重量への影響が認められるとの結果を得た。

添付資料

Figure 5, Figure 6, Figure 7, Figure 8

評価者のコメント:

ヒトとげっ歯類との代謝挙動の差をうまく説明できるモデルである。



担当者 根岸 隆之

著者名: Terasaka H, Kadoma Y, Sakagami H, Fujisawa S.

論文題名: Cytotoxicity and apoptosis-inducing activity of bisphenol A and hydroquinone in HL-60 cells.

出典: Anticancer Res. 2005 May-Jun;25(3B):2241-7.

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、(x)人、(x)その他 ヒト由来細胞株 (HL-60, HSC-2, HSG)
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x)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 (0.0039 - 4 mM)
7. 観察された影響の種類と濃度:
(0.4 mMBPA : HL-60 細胞において DNA のフラグメンテーション、caspase-3, 9 の活性化)
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:

ヒト由来の細胞株 3 種 (HL-60, HSC-2, HSG) について BPA の細胞毒性を検討した。その結果、株間で感受性に差はあるもののどの細胞株についても 0.1mM 程度から細胞毒性を示した。この作用は抗酸化作用をもたらす NAC で緩和できなかった。また HL-60 細胞において 0.4 mMBPA は曝露後 3 時間で caspase-3, 9 の活性化、曝露後 6 時間で DNA のフラグメンテーションを引き起こした。また BPA は radical scavenger としての能力を有することを示した。BPA のアポトーシス誘導作用は ROS 等の酸化ストレスによるものではないと考察している。

添付資料

なし。

評価者のコメント

細胞毒性を示した濃度が高いため低用量影響の評価に用いるのは難しい。

担当者 佐二木 順子

著者名: Volkel W, Bittner N, Dekant W.

論文題名: Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by
HLPC-MS/MS.

出典: Drug Metab Dispos. 2005 Aug 15; [Epub ahead of print]

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 血漿、尿
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、()成熟動物、()細胞 その他 成人男女
6. 曝露濃度 用量段階 (25 μ g/person)
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:

サロゲート物質を用いた尿中 BPA, BPA-glucuronide の LC/MS/MS による簡便かつ正確な分析法の確立がメーンテーマである。著者らが確立した方法を用いてボランティア (26-50 歳の男女各 3 名) に 25 μ g/50 ml water を飲ませ、0, 1, 3, 5, 7h 後の血漿中、尿中 BPA, BPA-glucuronide を測定した。BPA の 85% (男) 75% (女) が 5 時間以内に BPA-glucuronide に変換された。尿中の free BPA が検出限界を超えたのは 2 検体 (<1 ng/ml) のみであった。BPA 負荷のないボランティア (男 7 名, 女 12 名) の蓄尿中 (10 am-7 pm) の総 BPA (glucuronidase 処理)、BPA-glc の濃度は検出限界あるいは定量限界以下であった。血漿中の総 BPA も 0.5 μ g/L 以下であった。

添付資料

特になし。

評価者のコメント: 日本人妊婦の推定 TDI (0.3-7.9 μ g/日) (日衛誌, 59, 403 (2004)) の 3 倍以上の BPA を人が経口的に摂取しても、尿中に有意な BPA の残留がないという報告は、我々に安心感を与えるデータである。ただ、尿中に BPA が排泄されないという結果からでは、安全性の保証は得られない。BPA-glucuronide に変換されない 10-20% の BPA が他の組織中 (最近問題にされている脳) に移行し、影響をもたらす可能性を否定するものではない。

担当者 関澤 純

著者名: vom Saal FS, Hughes C

論文題名: An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment.

出典: Environ Health Perspect. 2005 Aug;113(8):926-33.

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、()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:

2004年12月までのBPA低用量文献115件のうち94件がin vivoのエストロゲン活性に関するものでありそのうち31は50 µg/kg/日のReference Dose以下での影響に関するものだった。これらのいくつかを紹介した後、何故低用量影響が見られないことがあるかにつきCharles River SD ratの低感受性と陽性対照が適切にとられていないデータ、市販の餌中のエストロゲン物質混入の問題を記した上で最近の人の胎児血清中BPA濃度が0.2-9.2 ng/mLという報告とあわせて低用量影響の実際起きている可能性を指摘した。

添付資料

Table 1.

評価者のコメント:

個々の報告について影響が見られたとするデータの有意差や影響の性格についての詳しい検討が重要である。

Table 1. Biased outcome due to source of funding in low-dose *in vivo* BPA research as of December 2004.

Source of funding	All studies		CD-SD rat studies		All studies except CD-SD rats	
	Harm	No harm	Harm	No harm	Harm	No harm
Government	94 (90.4)	10 (9.6)	0 (0%)	6 (100)	94 (96)	4 (4)
Chemical corporations	0 (0)	11 (100)	0 (0%)	3 (100)	0 (0)	8 (100)

Values shown are no. (%).

その他
その他

担当者 根岸 隆之

著者名: Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, Fuentes E, Ripoll C, Soria B, Nadal A.

論文題名: Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca²⁺ signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans.

出典: Environ Health Perspect. 2005 Aug;113(8):969-77.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、(x) マウス (OF1)、() 人、(x) その他オス由来膵島 (α 細胞)
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
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 (1nM)
7. 観察された影響の種類と濃度
(BPA 1nM は曝露 5 分で膵島 α 細胞における低濃度 (0.5nM) グルコース存在下での細胞内カルシウムオシレーションを消失させる)
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

マウス由来膵島を培養し、グルカゴンを産生する α 細胞における低濃度グルコース存在下での細胞内カルシウムオシレーションの頻度に対する BPA の影響を検討した。1nM BPA は曝露後 5 分で細胞内カルシウムオシレーションの頻度を減少させた。エストラジオールも同様の効果を見せた。さらに細胞膜透過性のないエストラジオール HRP 複合体でも同様の作用が見られたことからエストラジオールのこの作用は細胞膜上のエストロジェン受容体を介していると考えられた。そして BPA はこの細胞膜上エストロジェン受容体にエストラジオールと拮抗しながら結合した。また核内エストロジェン受容体アンタゴニストである ICI182,780 は BPA のこの作用を消失しなかった。また薬理学的実験からこの作用は G プロテイン、NOS、GC、PKG を介した反応であることを証明した。

添付資料

特になし。

評価者のコメント

BPA の non-genomic 効果を薬理学的に証明した報告である。1nM という濃度で明らかな生理学的変化がみられたことは低用量影響の評価に使用しうる報告であると考えられる。

担当者 稲葉 克彦

著者名: Alum A, Yoon Y, Westerhoff P, Abbaszadegan M.

論文題名: Oxidation of bisphenol A, 17beta-estradiol, and 17alpha-ethynyl estradiol and byproduct estrogenicity.

出典: Environ Toxicol. 2004 Jun;19(3):257-64.

チェック項目

1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、()その他ヒト由来細胞 MCF-7
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x)その他 細胞
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(酸化処理前濃度 100nM)
7. 観察された影響の種類と濃度
(酸化処理により BPA 検出限界 (0.88nM) 濃度未満でも、酸化物を含めた全体の活性として、陰性対照に対して最大 5 倍弱の細胞増殖が認められた)
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、(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

Cl₂ 濃度 1.0mg/L、O₃ 濃度 1.5 mg/L となるように BPA、E2 および EE2 を所定時間酸化処理後、親化合物、酸化物を含んだ混合反応液のエストゲン作用を、MCF-7 による E-スクリーンアッセイにて評価した。BPA 群では、Cl₂ 処理では 4 時間後、O₃ 処理では 1 分後に親化合物が検出限界未満まで消失したが、それら親化合物検出限界未満においても、Cl₂ 処理では最大で 5 倍弱、O₃ 処理では 2 倍程度の細胞増殖が、陰性対照に対して認められた。Cl₂ 処理区では、Trichlorophenol や Tetrachloro-BPA がエストゲン作用を現していると考えられている。

添付資料

Figure 1, 5 and 6

評価者のコメント:

報告では、0 時間処理のデータが示されていないため、親化合物 100% に対する酸化処理の影響は評価できないが、親化合物が検出限界未満でも活性が認められることから、少なくとも変化物に活性があることは示される。しかしながら、統計学的処理が論文中実施されておらず、特に 2 倍程度の増殖に対する信頼性には慎重な扱いが必要である。

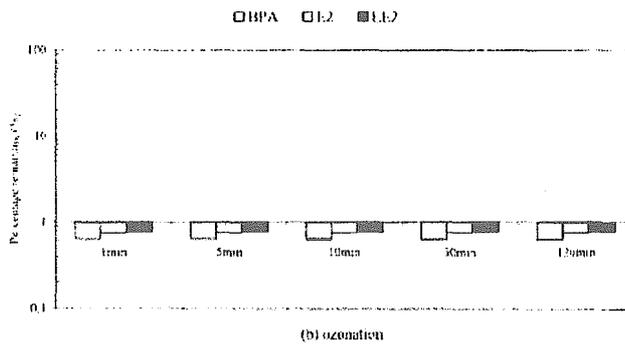


Fig. 1. Effect of chlorination and ozonation time on the removal (transformation) of bisphenol A (BPA), 17 β -estradiol (E2), and 17 α -ethynyl estradiol (EE2) ($C_o = 100$ nM, $Cl_2 = 1.0$ mg/L, and $O_3 = 1.5$ mg/L).

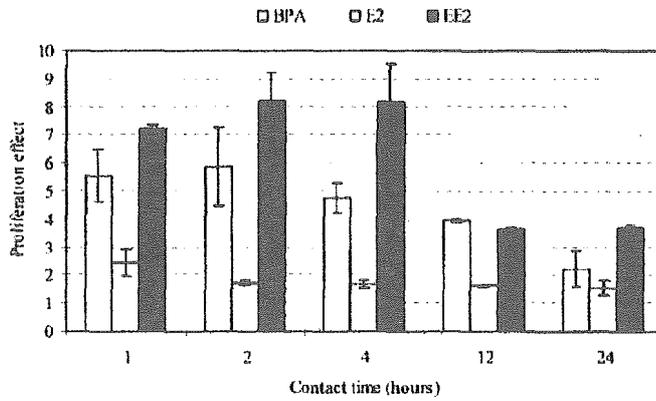


Fig. 5. Proliferation effect of chlorination byproducts of bisphenol A (BPA), 17 β -estradiol (E2), and 17 α -ethynyl estradiol (EE2) at different contact times ($Cl_2 = 1.0$ mg/L and $C_o = 100$ nM).

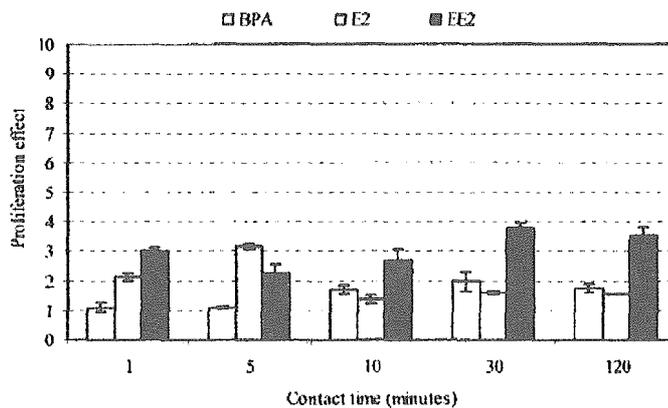


Fig. 6. Proliferation effect of ozonation by products of BPA, E2 and EE2 at different contact times ($O_3 = 1.5$ mg/L and $C_o = 100$ nM).

担当者 根岸 隆之

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

論文題名: Alteration of gene expression of G protein-coupled receptors in endocrine disruptors-caused hyperactive rats.

出典: Regul Pept. 2005 Mar 15;126(1-2):145-53.

チェック項目

1. 対象生物 ラット (Wistar)、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 大槽内投与
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 (87 nmol/10 μ L/neonate)
7. 観察された影響の種類と濃度
(87 nmol/10 μ L/neonate 4 週齢時に自発運動量の増加、8 週齢時に中脳ドーパミントランスポーター遺伝子発現の減少)
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 NIES guideline、いいえ

論文の概要

生後 5 日目の新生仔に対し、BPA、ノニルフェノール、dibutylphthalate、dicyclohexylphthalate、diethylhexylphthalate を 87 nmol 大槽内投与し、4 週齢で自発運動量を、8 週齢で中脳の遺伝子発現変化を DNA マクロアレイにより網羅的に検討した。これらの化学物質投与は自発運動量の増加を引き起こした。また G-protein coupled receptor 関連の遺伝子発現変化を報告している (BPA に関しては主に上昇傾向)。さらに BPA を含むこれらの化学物質投与は 8 週齢時におけるドーパミントランスポーター遺伝子の発現減少を引き起こした。

添付資料

特になし

評価者のコメント

筆者らのグループは J Neurosci Res. 2004 May 1;76(3):423-33. と同じであり、今回の論文でもほぼ同様の結果を報告している。

担当者 吉塚直伸

著者名: Jin K. and Audus K.L.

論文題名: Effect of Bisphenol A on Drug Efflux in BeWo, a Human Trophoblast-like Cell Line

出典: Placenta (2005), Vol.26, Supplement A, Trophoblast Research, Vol. 19, S96-S103

チェック項目:

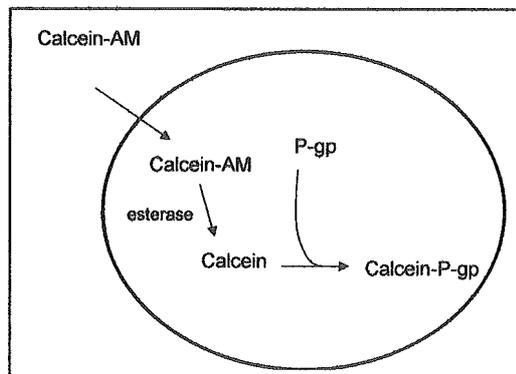
1. 対象生物 ()ラット、()マウス、()人、(x) その他 細胞 BeWo
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、(x)生殖系、()その他 _____
3. 影響の種類 ()細胞、()組織、()個体、()その他 _____
4. 曝露方法 ()経口、()埋め込み、その他 _____
5. 曝露時期 ()胚・胎児、()周産期、()出生後、()成熟動物、(x)細胞
6. 曝露濃度 用量段階 (100 nM、10 μ M、50 μ M)
7. 観察された影響の種類と濃度
(多剤耐性にかかわる P-glycoprotein による薬物排出)
8. 観察時期 ()出生前、()出生後、()思春期、()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、(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

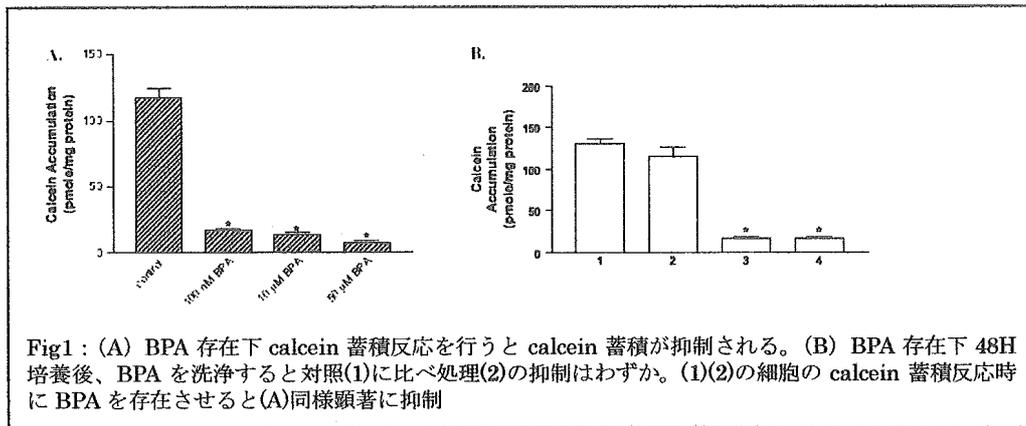
論文の概要:

胎盤における薬物排出における BPA の影響を検討するために、ヒト trophoblast の in vitro モデルとして BeWo 細胞を用いた。薬物排出活性を P-glycoprotein (P-gp) の発現を指標として、また細胞内に calcein の蓄積で検索。BeWo に BPA (10 μ M) を 48 時間曝露させその後洗浄処理しても、calcein の蓄積に影響を与えなかった。免疫プロット法により P-gp の発現を観察したが、BPA が与える影響はわずかであった。しかし、BeWo を BPA 存在下で calcein AM と培養すると、細胞内 calcein 蓄積が顕著に低下。P-gp の阻害剤である cyclosporin A を基質と共に添加すると、calcein 蓄積に対する BPA の影響は完全に回復した。BPA は P-gp ATPase を亢進させないし、calcein AM から calcein を遊離させる細胞内 esterase にも影響しない。このことから、BPA は ER を介するのではなく、P-glycoprotein に直接働きかけることにより、BeWo の薬剤排出機構を刺激しているものと推察した。

添付資料

論文中の図ではないが
理解のために記載





担当者 大関一男

著者名: Kubo T, Maezawa N, Osada M, Katsumura S, Funae Y, Imaoka S

論文題名: Bisphenol A, an environmental endocrine-disrupting chemical, inhibits hypoxic response via degradation of hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha): structural requirement of bisphenol A for degradation of HIF-1alpha

出典: Biochem Biophys Res Commun. 2004 Jun 11;318(4):1006-11

チェック項目:

1. 対象生物 ()ラット ()マウス、()人、(x) その他 Hep3B セル
2. 影響の標的臓器 ()神経系、()免疫系、()生殖系、(x) その他 hypoxic response 遺伝子
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 cell culture/incubation
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, 50, 100, 200 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、(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はヒト肝細胞の hypoxic response を阻害するが、Erythropoietin 遺伝子のような hypoxic response 遺伝子発現は低酸素症誘導因子-1 α (HIF-1 α)により進行する。この阻害がどのような構造因子により起きるのかを調べるため、ビスフェノール類似構造体を使用。ビスフェノール内の2つのフェノール構造をブロックしても変化はないが中央の2つのメチルがない(ビスフェノールF)構造では阻害が消失した。ビスフェノールAはHIF-1 α 蛋白の分解を促進し、Erythropoietin 誘導を阻害する。免疫沈降アッセイからビスフェノールAはHIF-1 α からheat shock protein(Hsp90)を解離しHIF-1 α 蛋白をdestabilizeする。HIF-1 α は通常ubiquitinationにより分解し、さらにproteasome pathwayにはいる。コバルトイオンはHIF-1 α のユビキノン化を阻害し、HIF-1 α を安定にする。コバルトイオン存在下、及びproteasome inhibitorの存在下でビスフェノールAはHIF-1 α 分解を促進する。これはビスフェノールAが従来、知られていないルートでHIF-1 α を分解することを示唆しており、このためには、ビスフェノールA中の2つのメチル基が関与していることを示唆するものである。

添付資料

Figure 1, 2, 3, 4

評価者のコメント:

ビスフェノールA類似構造体を調べたもので、特に低投与に関するものでない

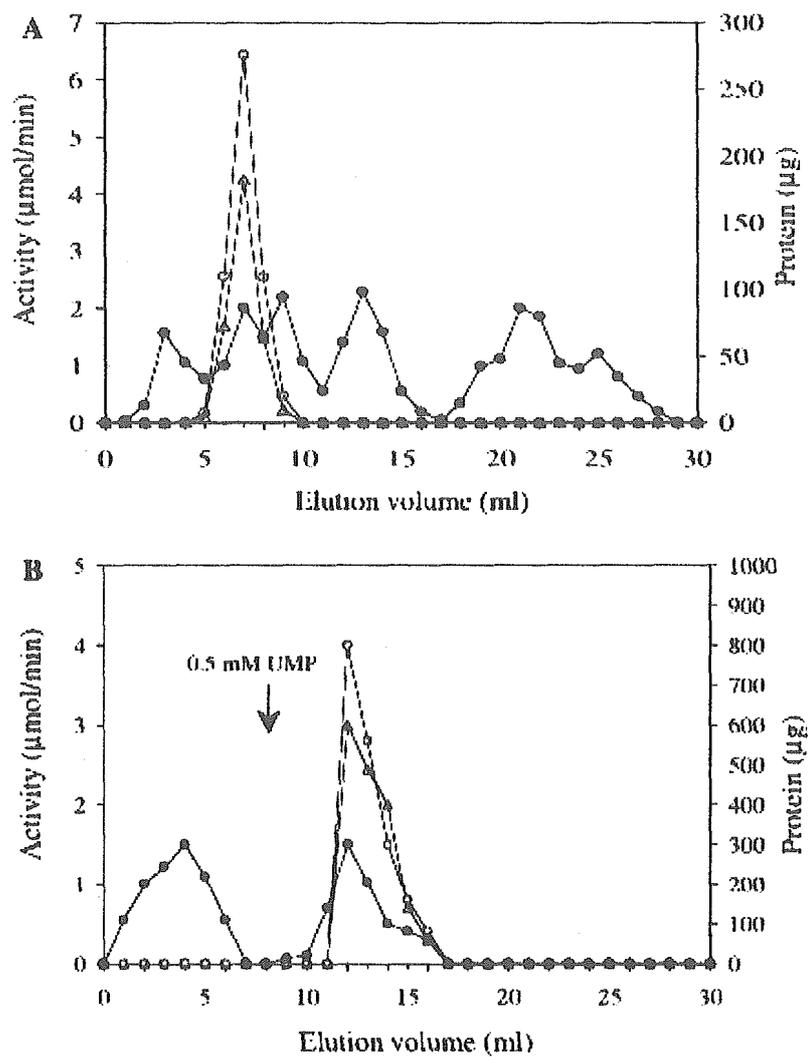


Fig. 1. Chromatographic profiles of *P. fulciparum* OPRT and OMPDC purification. (A) FPLC of co-eluting enzyme activities on an anion-exchange Mono Q column with a linear salt gradient. (B) A chromatography of co-eluting enzyme activities on an UMP-agarose affinity column by 0.5 mM UMP (indicated by an arrow). The symbols used are as follows: (○) OPRT activity/fraction, (△) OMPDC activity/fraction, and (●) protein/fraction.

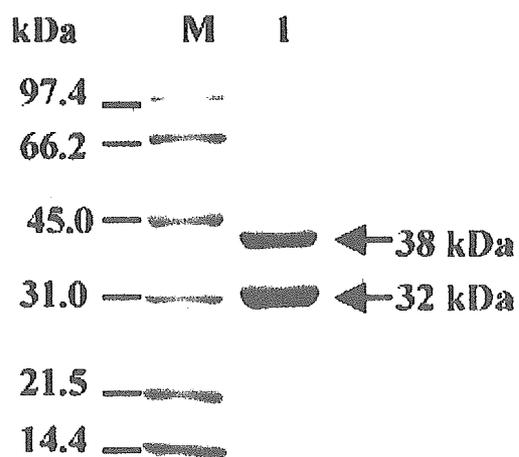


Fig. 2. SDS PAGE analysis of OPRT and OMPDC enzymes. The purified enzymes were subjected to SDS PAGE on a 12% acrylamide gel and then visualized by staining with Coomassie brilliant blue dye. Lane 1, 20 μ g protein obtained after the Superose 12 gel-filtration FPLC step. Two major bands at 32 and 38 kDa are indicated. Lane M, molecular mass markers shown in kDa.