

ビスフェノールAの生殖発生・発達・神経毒性知見

動物種・系統・性別・動物数/群	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg体重/日)	結果 〔生殖・発達に関するエンドポイント〕	文献
●生殖発生毒性					
マウス(Swiss雄 10)	強制経口	雄に30日間投与し、未投与の雌と交配。	0.005、0.025、0.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・用量依存性のない体重減少(全投与群)</li> <li>・精囊の絶対重量の減少(0.005, 0.025mg投与群)、比重量の減少(0.025mg投与群)</li> <li>・両精巣の絶対重量の減少(0.005mg)、比重量の増加(0.025mg投与群)</li> <li>・左精巣の絶対重量の増加(0.1mg投与群)</li> <li>・用量依存性の精巣の精子の絶対数・相対数の減少〔総数/精巣、精子数/mg精巣、精子数/精巣/日、精子数/mg精巣/日〕の減少(0.025mg以上の投与群)</li> <li>・精巣上体の絶対・相対精子数の減少、精巣上体あたりの総精子の減少(全投与群)</li> <li>・精子/mg精巣上体の減少(0.025mg以上の投与群)</li> <li>・雌の妊娠率の低下(0.025mg以上の投与群)</li> <li>・吸収数及び吸収率の増加(全投与群)</li> <li>・精巣上体、包皮腺及び精囊の重量影響なし。</li> <li>・着床数及び生存胎児数は影響なし。</li> </ul>	Al-Hiyasat et al. 2002
マウス(Swiss雌 15)	強制経口	雌に28日間投与し、未投与の雄と交配。	0.005、0.025、0.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重減少(全投与群、用量依存性なし)</li> <li>・卵巣の比重量の増加(0.1mg投与群)</li> <li>・子宮の比重量の増加(0.025mg以上の投与群)</li> <li>・吸収数及び吸収率の増加(0.025mg以上の投与群)</li> <li>・生存胎児数に影響なし。</li> <li>・受精能に影響なし。</li> </ul>	Al-Hiyasat et al. 2004
マウス(CF-1雌 3)	強制経口	妊娠10-17日。雄の児(各群4-5匹)を試験。	1、10、100	<ul style="list-style-type: none"> <li>・60日及び120日齢の雄の児の精巣の精細管の異常〔細管の管腔の空間の欠如、成熟した細長い精細胞の減少、上皮内の精子形成細胞の異常な分布、細管に無定形な物質の蓄積、細管の中間に濃密細胞の沈着〕(全投与群)</li> <li>・児の体重に影響なし</li> </ul>	Iida et al. 2002
マウス(CF-1)	経口	妊娠11-17日	0.0002、0.002、0.02、0.2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣重量に影響なし(精巣重量、受胎能、包皮分離、前立腺重量)</li> </ul>	Cange et al. 1999b
マウス(CD-1雌 7-9)	経口(マイクロピペット)	妊娠11-17日	0.002、0.02	<ul style="list-style-type: none"> <li>・精巣の比重量の減少(0.002mg投与群: 8,12週齢、0.02mg投与群: 12週齢)〔最終調査日の16週齢では、影響なし。〕</li> <li>・胎児体重に異常なし</li> </ul>	Kawai et al. 2003

マウス(雌)	混餌	妊娠11-17日	0.002、0.02	・体重減少 ・精巣重量に影響なし ・精子効率の減少	vom Saal et al. 1998
マウス(CD-1、C57雄 8)	混餌	4週齢の雄に8週間投与	400 ppm/日	・影響なし(一般的な生殖毒性、精子数の減少)	Takahashi and Oishi 2003
マウス(CD-1雄雌)	経口	2世代(F0 6週間目からF2離乳まで?)	0.003、0.03、0.3、5、50、600	・肝臓に影響(50mg以上の投与群) ・発達毒性(600mg投与群) ・生殖影響なし	Tyl et al. 2007 (draft 2006)/ Tyl et al. 2008
マウス(CD-1雌雄)	混餌	2世代	2,500、5,000、10,000ppm (=437、875、1,750)	F <sub>0</sub> 世代: ・出生数及び生存児数の減少(875-) ・雌の体重減少、雌雄の肝・腎重量の増加、精嚢重量の減少、精子運動性の低下、出生児の離乳前の死亡率の増加(1,750) F <sub>1</sub> 世代: ・雌雄の肝・腎重量の増加、精巣上体及び精嚢重量の減少	Reel et al. 1997
マウス(CD-1)	飲水	3世代	~0.0004、~0.004	・アクロソームの損傷(全ての世代の~0.0004mg投与群、第2及び第3世代の~0.004mg投与群)、児の数(大きさ?)の減少(第1及び第2世代の~0.0004mg投与群) ・精細管の損傷(第1及び第2世代の~0.0004mg投与群) ・3世代で体重変化なし。 ・精巣重量に影響なし。	Peknicova et al. 2002
マウス(C57BL/6N、ICR)	経口	様々な発達段階(成体期、離乳直後、胚/胎児期)	0.002、0.02、0.2	・影響なし(体重、睪丸・副睪丸・精嚢重量、精巣上体尾部精子密度、前立腺組織)	Nagao et al. 2002
マウス(雌 11-12)	経口		0.5、1、5、10、50、100、200、300	・bromodeoxyuridineでラベルされた子宮増加(200mg以上の投与群)	Tinwell et al. 2000
ラット	強制経口(子宮増殖アッセイ)	18日齢に3日間投与	40、160、800	・子宮重量の増加(160mg以上の投与群)	Yamasaki et al. 2000
ラット(Alpk: ApfSD[Wistar由来]雌 10)	強制経口	20日齢に単回または4日間投与	0.002、0.02、0.2、2、20、200、400、800	・体重および子宮重量の増加(200mg以上の投与群)	Ashby and Odum. 2004
ラット(Sprague-Dawley雄 12)	強制経口	23日齢から52(or53)日齢まで	100	・性的成熟の遅延 ・精巣障害による精子形成障害 ・腎臓肥大、水腎症	Tan et al. 2003
ラット(Wistar、SD雄 8)	混餌	28日齢から8週間投与	210 ppm/日	・影響なし(一般毒性、生殖毒性、精子生産能)	Takahashi and Oishi 2003

ラット (Sprague-Dawley 雌雄 7-10)	強制経口	7週齢に28日間投与	40、200、1,000(2週目から600)	・雌で体重減少、心臓の比重量減少(200mg以上の投与群) ・発情期の長期化(最高用量群)	Yamasaki et al. 2002
ラット(Wistar 雄 6)	強制経口	45日齢から45日間投与	0.0002、0.002、0.02	・精巣上体及び精巣の絶対・比重量の減少(全投与群) ・前立腺の絶対・比重量の増加(全投与群) ・精巣上体の精子運動の減少(全投与群) ・精子数の減少(0.002mg以上の投与群) ・前立腺肥大、酵素活性の低下、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> の増加、過酸化脂質量の増加(全投与群)	Chitra et al. 2003a
ラット(Wistar 雄 4)	強制経口(溶解:オリーブ油)	45日齢から60日間投与	0.0002、0.002、0.02	・106日にと殺された動物の精巣上体上皮の変性(全投与群) ・精巣上体の精子数の減少(0.002mg以上の投与群) ・精巣上体の精子運動の減少(全投与群)	Chitra et al. 2003b
ラット (Sprague-Dawley 雄 10)	強制経口(溶媒:6.5%エタノールを含むコーンオイル)	91日齢から6日間投与 餌は3種(RM3、Purina5002、CE2)異なるものを用いた。	0.02、2、200	・影響なし(体重、精巣上体重量、腹側前立腺、精囊重量、精巣重量、一日精子産生量、精子数)	Ashby et al. 2003
ラット (Sprague-Dawley 雄 5)	強制経口(エタノール・コーン油)	91日齢から6日間投与	0.02、0.2、2、20、200	・一日精子産生量の減少(全ての投与群)	Sakaue et al. 2001
ラット (Sprague-Dawley)	経口	2世代試験 F <sub>0</sub> の交配前(雄:交配10週前、雌:交配5週前)からF <sub>2</sub> の離乳まで投与	0.0002、0.002、0.02、0.2	・影響なし(体重、生殖臓器重量、前立腺の形態学的影響、精巣上体尾部の精子数、発情周期)	Ema et al. 2001
ラット (Sprague-Dawley)	経口	3世代試験	0.001、0.02、0.3、5、50、500	・精巣重量の減少(0.001mg投与群:F3世代、0.02.50mg投与群:F2,F3世代、500mg投与群:F1-F3世代)[用量相関性なし] ・前立腺の形態学的影響 ・精子産生に影響なし ・雌の児の肛門性器間距離(AGD)の増加(F2世代)[F3世代には見られず、世代を超えが一貫してないことから、BPA投与との関連せずとの判断] ・膣開口の遅延(高用量50mg以上の投与群)	Tyl et al. 2002
ラット	経口		60、200、375、600、1,000	・子宮重量の増加(375mg)	Kanno et al. 2003
ラット(雌 9-10)	経口		0.002、0.02、0.2、1、10、100、200、800	・子宮重量増加(200mg以上の投与群)	Mathews et al. 2001

●発達毒性					
マウス (DBA/1J 雌 7-9)	強制経口	雌に17日間投与し、交配させ、児を観察。	0.003、0.03、0.3、3	・影響なし(妊娠動物数、児の性比、児の体重) ・児の免疫系におけるTh1反応の亢進(0.03mg以上の投与群)	Yoshino et al. 2004
マウス(ICR)	飲水(溶媒:1%エタノール)	4週間	0.015、1.5、30mg/mL	・ConA刺激脾細胞の増殖活性を亢進 ・脾細胞RT-PCRでIL-4が抑制、IFN- $\gamma$ の亢進	Youn et al. 2002
マウス(CD-1雌)	強制経口	妊娠6-15日間	500、750、1,000、1,250	・母動物に肝比重量の増加(500-) ・体重増加抑制、妊娠子宮重量の減少、吸収胚の増加、児の体重減少(1,250) ・奇形はみられず。	Morrissey et al.1987
マウス(CF-1)	経口	妊娠11-17日	0.0002、0.002、0.02、0.2	・体重増加 ・精巣の絶対重量の増加(0.002, 0.02mg投与群)※比重量は増加せず。 ・一日精子産生量の増加(0.002,0.02mg投与群)※精巣の重量が増加したので、精子産生の効率は増加せず。 ・前立腺重量に影響なし(0.002, 0.02mg投与群)	Ashby et al. 1999
マウス(雌CF-1)	強制経口	妊娠11-17日 妊娠19日目に帝王切開し、無処置の親に育成	0.0024	・F <sub>1</sub> で離乳日体重の減少、膻開口日と性周期発現日数の短縮化(隣に雄胎児が位置しない場合が強い。雄に挟まれた場合は、見られていない。)	Howdeshell et al. 1999
マウス(ICR)	経口(マイクロピペット)	妊娠11-17日投与。 児の雄を試験。	0.002	・5週齢と13週齢:ER $\alpha$ とEr $\beta$ の上昇 ・思春期のテストステロンの減少	Kawai et al. 2007
マウス(CF-1雌 3)	強制経口	妊娠13-18日	0.02	・CK10(サイトケラチン:前立腺の基底上皮細胞の扁平上皮の異形のマーカー)の出現 ・前立腺に形態学的変化なし	Ogura et al. 2007
マウス(CD-1雌 4-6)	経口(マイクロピペット)	妊娠14-18日投与後、雄の児を試験。	0.01	・児の前立腺肥大(高濃度の女性ホルモン摂取時には見られない) ・背側前立腺管の数と大きさの増加。 ・児のproliferating cell nuclear antigen染色部分の大きさ、数に有意な増大 ・児の尿道の奇形	Timms et al. 2005
マウス(CD-1雌)	経口(溶媒:10%エタノールを含むコーンオイル)	妊娠16-18日に投与後、雄の児を3, 21,60日に試験。	0.05	・肛門性器官距離の増加(0.05mg投与群) ・前立腺重量増加(0.05mg投与群) ・精巣上体重量減少(0.05mg投与群) ・前立腺のアンドロゲン結合能の増加(0.05mg投与群)	Gupta 2000
マウス	混餌	妊娠期間	0.002、0.02	・前立腺肥大	Nagel et al. 1997

マウス (C57/BL6 雌 4-7)	強制経 口	妊娠3日～出生後 21日	0.002、0.2	・初回発情期の早発(0.2) ・雌の不安(anxiety)の上昇(0.2)	Ryan & Vandenbergh 2006
マウス(雌)	経口	20～22日齢の雌に 6-8日間投与後、 卵母細胞を摘出 し、検査。	0.02、0.1、0.1	・卵母細胞の減数分裂における誤つ た集合の出現率増加	Hunt et al. 2003
マウス (NZB/NZW、 C57BL/6)	混餌	5週齢に7日間投与	0.0025	・ConA刺激脾細胞分泌IFN- $\gamma$ 量が減 少(C57BL/6マウス) ・糸球体腎炎発症遅延(NZB/NZW)	Sawai et al.2003
マウス (C57BL/6 雄 7)	飲水	3週齢の雄に8週間 投与	～0.1、～10	・影響なし(体重、精巢の絶対・比重 量)	Takao et al. 2003
ラット(Wistar 雌)	飲水	交配2週間前、同 居中2週間、妊娠 中21-22日間、哺 乳中22日間の計10 週間	0.01、0.1、 1.0、10ppm	・児の精巢重量に影響なし ・児の精子数及び精巢の組織学的検 査において、影響なし	Cagen et al. 1999a
ラット	強制経 口	妊娠期間	0.025、0.25	・雌の児の乳腺の抹消乳管数の増加 (0.25)	Moral et al. 2008
ラット(CD 雌)	強制経 口	妊娠6-15日	160、320、 640、1,280	・胎児への影響なし(胎児の体重、先 天性異常などなし) ・母動物の体重減少(160-)	Morrissey et al.1987
ラット (Sprague- Dawley 雌: 数不明)	強制経 口(コー ンスター チ)	妊娠6-21日 試験は、発情期ま たは発情間期にと 殺された雌の児 (各群5-22匹)	0.1、50	・児の膣の上皮表面の角質化の減少 (0.1mg投与群のみ) ・児の膣の全体の厚さの減少(0.1mg 投与群のみ)	Schönfelder et al. 2002
ラット (Sprague- Dawley 雌: 数不明)	強制経 口(コー ンスター チ)	妊娠6-21日 試験は、発情期ま たは発情間期にと 殺された雌の児 (各群6匹)	0.1、50	・子宮上皮の分化及び層形成の形態 変化(発情期にと殺された両投与群) ・子宮上皮の厚さの減少(発情期の 50mg投与群)	Schönfelder et al. 2004
ラット (Sprague- Dawley、AP 雌 23-53)	強制経 口	妊娠6-21日	0.02、0.2、50	・一日精子産生量の減少(APのみ) ・膣開口時期の遅延(APのみ) ・SDラットに影響なし(出生数、体重、 出生時肛門性器間距離、膣開口時 期、性周期発情期、包皮分離時期、 次世代個体[雄生後90日、雌生後98 日]の肝臓・生殖臓器重量、一日精子 産生量)	Tinwell et al. 2002
ラット (Sprague- Dawley 雌 5 または15)	強制経 口	妊娠6-21日 雄の児は、290日 齢以上試験。	0.1、50	・精巢あたりのセルトリ細胞数の増加 (両投与群)。 [精巢のgあたりでは増加みられず。] ・9ヶ月から12ヶ月でと殺されたラット の精子の形態学的に影響なし。	Wistuba et al. 2003
ラット(雌)	飲水	妊娠1日から妊娠 22日または妊娠23 日出産後2時間ま で	0.2、2、20、 200mg/mL (=0.00125、 0.0125、 0.125、1.25)	・通常出産で生まれた雄の児のテスト ステロン濃度減少(1.25投与群) [妊娠22日の帝王切開で出生した児 では見られない]	Tanaka et al. 2006

ラット(Wistar 雌)	飲水	妊娠13日から出産まで投与し、6-9週齢の雌雄の児を試験	0.015、0.045	・児の雄でオープンフィールド試験での性差消滅、Forced swimming test による性差消失	Fujimoto et al. 2006
ラット (Sprague-Dawley 雌)	強制経口	妊娠14日から出産まで投与	0.1、1、10、200	・生後3日の雄の児のmRNAのレベル上昇	Wang et al. 2004
ラット(F344 雌 19-22 8-15?)	強制経口(溶媒:0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム)	妊娠後から授乳中。雄の児(各群5-10匹)を試験	7.5、120	・母動物に影響なし(体重、妊娠期間の変化) ・雄の児の副性器形態異常はなし ・精子数の減少(120mg投与群)[再現性なし]	Yoshino et al. 2002
ラット(Wistar)	飲水	妊娠0日から授乳21日まで	1.5	・精巣重量に影響なし ・発情周期に影響なし ・性差(雄の高い運動量、低い忌避行動記憶、大きな青斑)が認められず	Kubo et al. 2001
ラット(F344 雌 8-15)	強制経口(溶媒:0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム)	妊娠1日から出生後21日まで投与。出生後4日に、児を8匹ずつ選別。5週齢の雄の児に、発がん物質DMABまたはコーン油を10回皮下注射	0.05、7.5、30、120	・雄の児の体重増加(0.05mg投与プラスDMAB群) ・単独投与では、影響なし。(妊娠数、妊娠期間、平均着床数、新生児数及び性比、雄の児:体重、前立腺重量、精巣重量、精巣上体重量) ・DMAB誘発がんを引き起こさず。	Ichihara et al. 2003
ラット(Wistar 雌 5-6)	飲水(溶媒:0.01%エタノール)	妊娠1日から出生後21日まで投与。出生後1日に、雌雄5匹ずつ選別。	0.03、0.3	・膣開口日の雌の児の体重増加。 ・雄の児の精巣重量増加(0.3mg投与群) [・雄の児の精子数及び精子運動に影響なし。] [・膣口齢の影響なし。] [・発情周期に影響なし。] ・通常雌雄差がみられるオープンフィールド行動試験の雌雄差なし(0.03mg以上の投与群)。 ・性行為頻度の低下(0.3mg投与群) ・前頭葉前二対の青斑核(LC)容積、LC内のニューロン数の雌雄差逆転現象(0.03mg以上の投与群)	Kubo et al. 2003
ラット(Donryu 雌 12-19)	強制経口	妊娠2日から出生後21日 飲水用の容器及び餌用固形飼料にBPAが検出された。 児は、出生後4または6日に8-10匹ずつ選別	0.006、6	・影響なし(母動物:着床数。雌の児:体重、子宮重量、形態[子宮腺の数・子宮細胞増殖]、発達、排卵、膣口齢、発情周期。)	Yoshida et al. 2004
ラット(Crj:CD [SD]TGS種、雌、6)	強制経口	妊娠6日から出生後20日まで投与。出生後7日に児を10匹ずつ選別。	4、40、(400)	・影響なし(体重、精巣重量、肛門性器間距離、胎児生存) ・400mg投与群の4匹(6匹中)が死亡し、また、残りの母獣の1匹のすべての児が死亡したため、この投与群は、分析から除外。 ・40mg投与群で、出生後2日に、ある一匹の母獣から生まれた児のすべてが死亡。	Kobayashi et al. 2002

ラット (Sprague-Dawley 雌 6)	飲水	妊娠6日から授乳 中投与し、児(各群 12-28匹)を試験。	0.1、1.2	・出生直後から胎児体重増加(0.1mg 投与群) ・雌の児の性周期変化(1週間の延 長)、黄体ホルモンの減少(1.2mg投与 群)	Rubin et al. 2001
ラット (Sprague-Dawley 雌)	強制経 口	妊娠6日から授乳 20日まで投与し、 雄の児を試験。	4、40、400	・児(9週齢)の血漿中テストステロン濃 度上昇(全投与群)	Watanabe et al. 2003
ラット	経口	妊娠7日から出生 後18日	0.002、0.02、 0.2	・影響なし(肛門性器間距離等)	Howdeshell et al. 2007
ラット(F344/N 雌 8-9)	強制経 口	妊娠10日から出生 後20日。 児は、可能な限り 性比を同等にし一 腹あたり8匹に減ら した。	4、40、400	・妊娠中及び授乳中の体重増加の有 意な減少(40mg以上の投与群) ・雄の児の体重減少(40mg投与群:出 生後7,28日、400mg投与群:出生後 7,21,28,56日) ・雌の児の体重減少(4mg投与群:出 生後7,28日、40mg投与群:出生後 7,21,28,56日) ・影響なし(性比・児の数)	Negishi et al. 2003
ラット (Sprague-Dawley 雌)	経口	妊娠11日から出生 後20日	3.2、32、320	・母動物に影響なし(体重、離乳時[生 後21日]の母体臓器重量、出生数)。 ・児に影響なし(出生後1、7日の体 重、出生後10日の雌の性的二型核の 体積、膣開口日及びその日の体重、 性周期開始日、4ヶ月齢の性周期、 6ヶ月齢の性行動、6ヶ月齢の雄の生 殖器重量)	Kwon S et al. 2000
ラット(雌)	混餌	妊娠15日から出生 後10日まで投与 し、児の生殖機能 を試験	60、600、 3,000ppm	・影響なし(下垂体ホルモンのLH、 FSH、PRL[プロラクチン])	Masutomi et al.2004
ラット (Sprague-Dawley 雌5- 6)	経口	妊娠15日から出産 後10日。 餌は、大豆不使用 飼料	60、600、 3,000ppm(= 5、50、250)	母動物の体重減少と児の成長遅延 (250mg投与群) ・生殖には影響なし(肛門性器間距 離、性的成熟前の臓器重量など)	Takagi et al. 2004
ラット(Long- Evans 雌)	強制経 口	妊娠12日から出生 後21日 雄の児(各群7-16) について試験	0.0024	・雄の児の体重増加[10%] ・出生後90日の精囊及び精巣比重量 の減少 ・出生後90日の精巣間質液のテスト ステロン(T)レベルの減少	Akingbemi et al. 2004
		21-90日齢	0.0024	・精囊の絶対・比重量の減少	
	強制経 口	21-35日齢(各群 10-12)	0.0024、 0.01、100、 200	・血清LH・Tレベルの減少、下垂体 におけるLHβ・m-RNAレベルの減少及 びErβのm-RNA増加(0.0024)	
ラット(Wistar 3-4週齢の雄 13)	強制経 口	辜丸を摘出した4週 齢の雄に1日1回の 7日間投与	3、50、200、 500	・前立腺の上皮の高さの増加(3、 50mg投与群)または減少(500mg投与 群)、精囊上皮の高さの増加(3、50mg 投与群):去勢した対照動物との比較 ・前立腺(3、50、200mg投与群)及び 精囊(3、50mg投与群)の腺エリアの 増加 ・体重減少(200mg以上の投与群)	Nishino et al. 2006

ラット (Sprague-Dawley 雄 10)	経口	去勢した5-6週齢に、7日間投与	10、50、100、250、500、1000	・アンドロジェン及び抗アンドロジェン作用ともに影響なし(男性ホルモンを使用したポジコンでは、陰茎亀頭、精嚢および腹側前立腺等の重量増加。抗アンドロジェン作用を有する陽性コントロールflutamide投与では、テストステロン誘発の各臓器重量増加を抑制)	Kim et al. 2002a
ラット (DA/Han, Sprague-Dawley, Wistar 雌 5-7)	強制経口	内因性ホルモンの減少した14日後の成獣に3日間投与	5、50、200	・ゲニステイン及びp-tert-octyphenol (オクチルフェノール)と比較し、最も弱い ・子宮重量の増加(200mg投与群: DA/Han、SDラット)	Diel et al. 2004
ラット(雌)	飲水	卵巣摘出した雌に3日間投与	0.1、1.2、12	・子宮に影響なし	Rubin et al. 2001
ラット(Wistar 雌)	経口	卵巣摘出した雌に7日間投与。	11、78、128、250	・子宮重量増加(11mg以上の投与群) ・下垂体腺の重量増加、血清プロラクチン濃度の上昇(128mg以上の投与群)	Goloubkova et al. 2000
ラット (Sprague-Dawley 雌 12)	混餌	3ヶ月齢の卵巣摘出3ヶ月後すぐに投与餌は、大豆不使用飼料	0.037、0.37	・子宮内膜の厚さの減少(0.037mg投与群) ・子宮上皮の厚さの増加(0.37mg投与群) ・子宮筋層の厚さの減少(0.37mg投与群)	Seidlová-Wuttke et al. 2004
ラット (Sprague-Dawley 雌 12)	混餌	卵巣摘出後すぐに3ヶ月投与餌は、大豆不使用飼料	0.033、0.33	・影響なし(体重、血清トリグリセリド、LDL、HDL、コレステロール、TSH、T4、T3、LH)	Seidlová-Wuttke et al. 2005
ラット	経口? 皮下?		0.5	・セルトリル細胞ユニットあたりの精母細胞核体積の増加 ・精巣重量の増加 ・交配及び繁殖には影響なし	Atanassova et al. 2000
ラット(SD 雌 10)	強制経口	妊娠6日から出生後20日	0.005、0.05、40、400 mg/kg体重/日	・7ヶ月齢時における性周期の異常(0.005mg/kg以上)	平成16年度厚生労働科学研究 主任研究者:小野宏 分担研究者:菅野純
ラット(SD 雌 10)	強制経口	妊娠6日から出生後20日	0.5、5、50 $\mu$ g/kg体重/日	・6ヶ月齢時における性周期の有意な異常なし	平成17年度厚生労働科学研究 主任研究者:小野宏 分担研究者:菅野純
ラット(SD 雌 10)	強制経口	妊娠6日から出生後20日	0.5、5、50 $\mu$ g/kg体重/日	・性周期の異常(0.5 $\mu$ g/kg投与群: 9ヶ月齢・10ヶ月齢・12ヶ月齢、5 $\mu$ g/kg投与群: 6ヶ月齢・12ヶ月齢、50 $\mu$ g/kg投与群: 7ヶ月齢・8ヶ月齢・10ヶ月齢・12ヶ月齢)	平成18年度厚生労働科学研究 (試験は平成17年度試験を検討) 主任研究者:小野宏 分担研究者:菅野純



●神経毒性					
マウス(ddY)	混餌	交配から離乳まで投与し、児を試験	(FDA換算量)0.4、100、400	・報酬効果の強調とモルヒネによる過剰歩行(100-)	Mizuo et al. 2004
マウス(ddY)	混餌	交配から離乳まで投与し、児の雄を試験	(CERHR換算量)0.006、0.06、0.6、100、400	・中枢のドーパミン受容体依存の神経伝達の増強(0.006-)	Narita et al. 2006
マウス(ddY)	混餌	交配から離乳	(FDA換算量)0.6、1600	・8-11週齢:雌の黒質においてチオシン水酸化酵素陽性ニューロン数の減少	Tando et al. 2007
マウス(ICR)	経口	性交後6.5-13.5日または6.5-7.5日	0.00002、0.002、0.2、20	・U型用量依存性の脳のmRNAの上昇(性交後14.5日と18.5日) ・レチノイドX受容体のmRNAの上昇(18.5日のみ)	Nishizawa et al. 2005a
マウス(ICR)	経口	性交後6.5-13.5日または6.5-7.5日	0.00002、0.002、0.2、20	・U型用量依存性の脳のmRNAの上昇(性交後14.5日と18.5日)	Nishizawa et al. 2005b
マウス(ICR)	経口	性交後6.5-11.5日、13.5日、15.5日または17.5日	0.002	・胚の脳と小脳のレチノイド受容体発現について混合した結果	Nishizawa et al. 2003
マウス(ddY)	混餌	妊娠0-7日、7-14日、14-20日、または出生後0-20日投与し、児の雄を試験	400	・モルヒネによる反応強化(妊娠7-14日と出生後0-20日投与群)	Narita et al. 2007
マウス(CD-1雌 10-12)	経口(マイクロピペット)	妊娠11-18日にBPAを1回投与し、続けてD-アンフェタミンを投与。	0.01	・影響なし(児の体重、性比) ・雌のアンフェタミン反応の欠乏	Laviola et al. 2005
マウス(CD-1雌)	経口	胎生期(妊娠14-18日)及び妊娠期(妊娠14-18日)、または両期間投与し、育児行動への影響を調査。児についても試験。	0.01	・胎生期のみ暴露:哺乳(減)、巣作り(増)、休憩(増)、身づくろい(増)。 ・妊娠期のみ暴露:哺乳(減)、巣作り(増)、休憩(増)、身づくろい(増)、巣外活動(増)。 ・胎生期及び妊娠期暴露:休憩(増) ・児への影響なし(テーブルの端に身を乗り出させその状態から落下を回避する能力、仰向けからうつぶせる能力)	Palanza et al. 2002
マウス(ICR雌 6)	飲水	妊娠から授乳期間投与し、雄の児を試験。	5 $\mu$ g/mL(=1)、10 $\mu$ g/mL(=2)	・雄の児の脳・精巣重量の減少(両投与群) ・胎児体重に影響なし。 ・児の数に影響なし。	Kabuto et al. 2004
マウス(CD-1)	経口(マイクロピペット)	妊娠11~出生後8日	0.01	・性に関連する行動の相違の消失	Gioiosa et al. 2007
マウス(C57BL/6J雌 17-18)	混餌投与	妊娠6日から出生後22日 12週齢の児を検査	0.33、3.3、33 ppm (0.05~5 mg/kg体重/日相当)	・児の認知機能(学習習得・短期記憶保持)に影響なし	平成18年度厚生労働科学研究 主任研究者:小野宏 分担研究者:宮川宗之

ラット (Sprague-Dawley 雌)	経口(マイクロピペット、溶媒; ピーナッツ油)	交配から離乳期まで投与し、出生後35-45日の児における新しいことへのチャレンジ能の実験。また、出生後70日の児に行動の実験。	0.04	・新しいことへのチャレンジ能の低下、衝撃行動能の低下、雄の女性化、覚せい剤への反応低下(0.04mg投与群)	Adriani et al. 2003
ラット (Sprague-Dawley 雌 17)	経口(マイクロピペット)	妊娠から授乳期間。児は、出生後2日に雌雄4匹ずつ、同じ投与群の母獣で交差育成。	0.04	・母動物が児にとる母子行動(舐める、身づくろいする行動)の有意な減少 ・影響なし(雌雄の児の体重、出生後7及び21日の児の性比)	Della Seta et al. 2005
ラット(Wistar 雌8-11)	飲水	妊娠から授乳期間投与し、児を試験	2.5	・前部および後部BSTのコルチコトロピン産生神経細胞数の性差消失	Funabashi et al. 2004
ラット (Sprague-Dawley 雌 9)	混餌	妊娠から授乳期間に投与 妊娠8日から出産時	1、10、50	・出生15日後の血漿中T4濃度の上昇、海馬RC3/ニューログランイン発現上昇(全投与群) ・母獣の体重増加抑制(全投与群) ・児の数及び体重に影響なし	Zoeller et al. 2005
ラット (Sprague Dawley 雌)	経口	妊娠0日から生後21日(離乳)まで投与し、児を試験	0.04	・児の雌の探索行動の増加、雄と接触する頻度減少、他個体への身づくろい行動の減少	Porrini et al. 2005
ラット(F344)	経口	妊娠3日から出生後20日(離乳)投与。雄の児を試験	0.1	・雄の児におけるオープンフィールド試験、自発運動量、受動的学習能力試験には影響なし ・雄の児の学習能力低下(モノアミン系の障害を示唆)	Negishi et al. 2004
ラット (Sprague-Dawley)	経口	交配前、妊娠期間、出生後10または23日	0.04、0.4	・辺縁域のsst <sub>2</sub> 受容体の減少(0.4)	Facciolo et al. 2002
ラット (Sprague-Dawley 雌)	経口(ピペット)	交配から授乳期間の8日間	0.04、0.4	・出生後7、55日のsst <sub>2</sub> mRNAの変化(0.04-)	Facciolo et al. 2005
ラット (Sprague-Dawley 雌)	強制経口	妊娠6日から出生後20日	4、40、400	・3週齢: 脳の3,4-ジヒドロキシフェニル乳酸の上昇(全投与群)、ホモバニリン酸・セロトニン・5-ヒドロキシインドール酢酸の上昇(高用量) ・6週齢: 海馬と線条体のコリンの上昇(4mg投与群のみ)	Honma et al. 2006
ラット (Sprague-Dawley)	飲水	妊娠11日から出生後21日	0.02、10	・運動能の上昇、学習及び記憶の減少、雄の甲状腺ホルモン濃度の変化(0.02-) ・雄のステロイドホルモン受容体の同時活性化(0.02)	Xu et al. 2007
ラット (Sprague-Dawley 雄 7-10)	経口(マイクロピペット)	出生後23-30日	0.04	・社交性・非社交性及び性行動の変化(出生後45日と出生後90日以上) ・テストステロン濃度の減少(出生後37日及び105日)	Della Seta et al. 2006

ラット (Sprague-Dawley 雌雄 14)	経口(マイクロピ ペット)	出生後23-30日	0.04	・脳においてER $\alpha$ の標識した細胞数の増加 ・雄のテストステロン濃度の減少	Ceccarelli et al. 2007
ラット(Wistar 雄)	経口(マイクロピ ペット)	出生後5-21日	600 $\mu$ g/1匹 (12-60)	・運動能の上昇 ・チロシン水酸化酵素の免疫活性の低下	Ishido et al. 2007
ラット(SD 雌 12)	混餌投 与	妊娠6日から出生 後22日 8週齢の児を検査	0.33、3.3、33 ppm (0.025~ 2.5 mg/kg体 重/日相当)	・児のDRO反応率の上昇、訓練進行 の遅延(0.025mg/kg) ※DRO反応:10秒間無反応で待機す ることで報酬が与えられる他反応分 化強化	平成19年度厚生 労働科学研究  主任研究者:小野 宏 分担研究者:宮川 宗之
アレチネズミ	経口	ペア形成後3週間	0.002、0.02	・雌と雄の社交行動の増加 ・自由探索行動の低下	Razzori et al. 2005
サル(アフリカ ミドリザル 雌)	非経 口?	卵巣摘出した雌に 28日間	0.05	・脳中スパインの減少 ・シナプス形成阻害	Leranth et al. 2008