

別添-3 文献評価結果（動物）

| 別添-3 文献評価結果表（動物） |                                                                                                                       | 適格性評価 |                                                                                                                                                                                     |                                                    |                                     |          |                                      |                               |      |        |              | 信頼性評価                      |                          |                          |                              |              |            |                              |      |              |                                                                                                                                                                                                                            | 1：BPAのリスク評価への使用が有用と考えられる文献<br>2：BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文献<br>3：何らかの理由で判断できない文献 |        | 1：該当<br>0：該当しない |  |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------------------------------|-------------------------------|------|--------|--------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------|------------|------------------------------|------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------|--|
| 1：該当、0：該当しない     |                                                                                                                       |       |                                                                                                                                                                                     |                                                    |                                     |          |                                      |                               |      |        |              | 1：該当、0：該当しない               |                          |                          |                              |              |            |                              |      |              |                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                 |        | 1：該当<br>0：該当しない |  |
| 統合No.            | 著者名                                                                                                                   | 発行年   | タイトル                                                                                                                                                                                | 書誌情報                                               | doi                                 | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野                            | 哺乳動物 | 経口投与   | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物<br>物種及び系統<br>の無処置動物 | 対照群と<br>3用量以上の<br>BPA投与群 | 10<br>mg/kg/日以下の<br>用量設定 | リスク評価に利用<br>可能な毒性<br>エンドポイント | 1群当りの<br>動物数 | 被験物質<br>純度 | 背景ばく露<br>(餌、飲料水、浴液、<br>飼育器材) | 統計解析 | 文献ランク        |                                                                                                                                                                                                                            | コメント                                                                            | 情報抽出文献 |                 |  |
| 統合_0069          | S. Xu, X. Yuan, Y. Wang, Z. Fu, K. Chen, Z. Cui, L. Xu, H. Zhang, D. Xia and Y. Wu                                    | 2025  | Bisphenols exposure at environmentally relevant dose promoted ovarian cancer progression and modulated tumor microenvironment through $\beta$ -catenin/SPP1 axis                    | J Hazard Mater. 2025 Jun 15:490:137824.            | 10.1016/j.jhazmat.2025.137824       | 40054195 | 動物, in vitro                         | 発がん(移植卵巣癌細胞の転移促進とmigration亢進) | 1    | 1      | 移植+単独あり      | ヌードマウス、SPP1(-/-)マウス        | 0                        | 50 $\mu$ g/kg:1          | 0                            | 0            | 1          | 1                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 移植卵巣癌細胞の転移促進とin vitro でのmigration亢進：単用量（4週？）投与で詳細不明瞭、研究レベル                                                                                                                                                                 | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0193          | J. Shi, K. L. Hu, X. X. Li, Y. M. Ge, X. J. Yu and J. Zhao                                                            | 2024  | Bisphenol A downregulates GLUT4 expression by activating aryl hydrocarbon receptor to exacerbate polycystic ovary syndrome                                                          | Cell Commun Signal. 2024 Jan 10:22(1):28.          | 10.1186/s12964-023-01410-y          | 38200540 | ヒト、動物                                | 卵巣                            | 1    | 1      | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1: 性周期、産児数、血中ホルモン            | 0: 8例        | 0          | 0                            | 1    | 2            | 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)モデルマウス作成のためにBPAを投与                                                                                                                                                                                          | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0489          | C. Jiang, J. Guan, X. Tang, Y. Zhang, X. Li, Y. Li, Z. Chen, J. Zhang and J. D. Li                                    | 2024  | Prenatal low-dose Bisphenol A exposure impacts cortical development via cAMP-PKA-CREB pathway in offspring                                                                          | Front Integr Neurosci. 2024 Aug 7:18:1419607.      | 10.3389/fnint.2024.1419607          | 39170668 | 動物                                   | 神経                            | 1    | 1(飲水)  | 1            | 1(C57BL/6マウス)              | 0                        | 1(ただし飲水中濃度)              | 1                            | 0            | 1          | 1                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 周産期の低用量BPA曝露が神経発達と行動行動に影響し得ることを、皮膚形成→行動→PKA-CREBという軸でまとめた、機序寄りの発達神経毒性研究である。一方で、単一用量・nの振れなどがあり、作用機序を補強する文献として位置づけるのが妥当であり、リスク評価にはそぐわない。                                                                                     | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0812          | X. Zhong, J. Li and X. Xu                                                                                             | 2024  | Adolescent exposure to bisphenol-a antagonizes androgen regulation of social behavior in male mice                                                                                  | Neurotoxicol Teratol. 2024 Sep-Oct:105:107374.     | 10.1016/j.ntt.2024.107374           | 39097242 | 動物                                   | 内分泌、神経                        | 1    | 0      | 1            | 思春期性腺摘出(GDX)雄マウス           | 0                        | 1                        | 1                            | 1            | 0          | 0                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 皮下投与で2用量設定であり、使用したBPAや背景曝露の情報がないことからリスク評価としては厳しい。                                                                                                                                                                          | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0815          | Q. Zhao, J. Pan, Y. Bao, X. Wang and W. Shi                                                                           | 2025  | Prenatal exposure to bisphenol A causes reproductive damage in F1 male rabbits due to inflammation and oxidative stress                                                             | Ecotoxicol Environ Saf. 2025 Jan 15:290:117735.    | 10.1016/j.ecoenv.2025.117735        | 39862691 | 動物                                   | 生殖ホルモン                        | 1    | 1      | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 1                            | 1    | 1            | リスク評価として有用である。                                                                                                                                                                                                             | 1                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0818          | L. Zhao, M. Shi, S. Winuthayanon, J. A. MacLean II, N. C. Law and K. Hayashi                                          | 2025  | Environmentally-relevant doses of bisphenol A and S exposure in utero disrupt germ cell programming across generations resolved by single nucleus multi-omics                       | Environ Health Perspect. 2025 Jun 3.               | 10.1289/ehp16981                    | 40460421 | 動物                                   | 精原細胞                          | 1    | 1      | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1                            | 0            | 1          | 0                            | 0    | 1            | 新規性のある項目を測定するためPND6で採取したサンプルが1群あたり3腹分しかないことから動物数と統計解析について0としたが、5-6腹群を用いたPND60精子数・精子運動能は過去の報告の再現性が高く、考慮する価値があると判断した。                                                                                                        | 1                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0819          | Z. Zhang, H. Wang, X. Lei, M. Mehdi Ommati, Z. Tang and J. Yuan                                                       | 2022  | Bisphenol A exposure decreases learning ability through the suppression of mitochondrial oxidative phosphorylation in the hippocampus of male mice                                  | Food Chem Toxicol. 2022 Jul:165:113167.            | 10.1016/j.fct.2022.113167           | 35598803 | 動物                                   | 神経                            | 1    | 1(飲水)  | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1(ただし飲水中濃度)                  | 1            | 1          | 1                            | 1    | 1            | 行動学的変化と分子異常（OXPHOS経路障害）の整合性が高く、発達後期神経毒性評価として有用と考えられる。                                                                                                                                                                      | 1                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0820          | Z. Zhang, Y. Jia, C. Zhang, Z. Zhang, F. Jin, D. Pan, D. Li and X. Wu                                                 | 2024  | Efficacy of epigallocatechin gallate (EGCG) and its underlying mechanism in preventing bisphenol-A-induced metabolic disorders in mice                                              | J Hazard Mater. 2024 May 5:469:134098.             | 10.1016/j.jhazmat.2024.134098       | 38522198 | 動物                                   | 代謝                            | 1    | 1      | 1            | 1                          | 0                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 0                            | 0    | 適格性基準<br>不適合 | EGCGの効果と目的とした論文。BPA standard (purity ≥98%)、雄のみを使用                                                                                                                                                                          | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0823          | X. Zhang, N. Guo, H. Jin, R. Liu, Z. Zhang, C. Cheng, Z. Fan, G. Zhang, M. Xiao, S. Wu, Y. Zhao and X. Lu             | 2022  | Bisphenol A drives d(2-ethylhexyl) phthalate promoting thyroid tumorigenesis via regulating HDAC6/PTEN and c-MYC signaling                                                          | J Hazard Mater. 2022 Mar 5:425:127911.             | 10.1016/j.jhazmat.2021.127911       | 34910997 | 動物, in vitro                         | 発がん(甲状腺発がん物質+BPA)             | 1    | 1      | 1            | SD rat                     | 0                        | 20 mg/kg:0               | 0                            | 1            | 0          | 1                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 雄ラットに甲状腺発がん物質(DEN,MNU,DHPN)+BPA30週間投与で生存率低下、甲状腺癌発生増加、PCNA標識増加                                                                                                                                                              | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0829          | L. Zhang, X. Li, Y. Zhao, P. Wang, M. Shi, X. Li, X. Pei, Z. Duan, M. Ma and H. Yu                                    | 2025  | Bisphenol A in utero induced glutamate and D-serine metabolic dysregulation in the hippocampus of rats and primary cultured astrocytes                                              | Ecotoxicol Environ Saf. 2025 Sep 1:302:118651.     | 10.1016/j.ecoenv.2025.118651        | 40639236 | 動物                                   | 神経                            | 1    | 1      | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 1                            | 1    | 1            | 本研究の主要毒性エンドポイントは海馬におけるグルタミン酸およびD-セリン代謝異常である。行動異常（学習・記憶障害）は5 mg/kg/day以上で確認され、肝臓発現・活性の変化は0.05 mg/kg/dayから出現しており、分子レベルでの感受性が高いことが示唆されている。                                                                                    | 1                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0834          | H. Zhang, H. Kuang, Y. Luo, S. Liu, L. Meng, Q. Pang and R. Fan                                                       | 2019  | Low-dose bisphenol A exposure impairs learning and memory ability with alterations of neuromorphology and neurotransmitters in rats                                                 | Sci Total Environ. 2019 Dec 20:697:134036.         | 10.1016/j.scitotenv.2019.134036     | 31476513 | 動物                                   | 神経                            | 1    | 0(腹腔内) | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 1                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 0.5 $\mu$ g/kg/day（ヒト曝露相当レベル）でも有意な変化を示している。本研究のエンドポイントはNOAEL/LOAEL設定や低用量神経発達毒性評価に有効である。                                                                                                                                    | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0837          | H. Yue, H. Zhu, X. Wu, Y. Tian, J. Zhang, Y. Hu, X. Ji and N. Sang                                                    | 2025  | Maternal bisphenol A (BPA) exposure induces placental dysfunction and health risk in adult female offspring: Insights from a mouse model                                            | Sci Total Environ. 2025 Jan 1:958:177714.          | 10.1016/j.scitotenv.2024.177714     | 39637470 | 動物                                   | 生殖発生毒性                        | 1    | 1      | 1            | 1                          | 0                        | 1                        | 1                            | 1            | 0          | 0                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 統計についてすべてT-testを用いたとあり、Two-way Factorial Analysis of Varianceが望ましい経時的変化（Fig. 1A, 6ABなど）は信頼性に乏しいが、それ以外は検正に値する。また、用量は300 $\mu$ g/kgの1ポイントであるが、現基準より低濃度であること、母体へのBPA曝露による出生体重の低下とその背景にある胎児と胎盤の代謝への影響を多角的に明らかにしていることから、検正に値する。 | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0838          | H. Yu, L. Ma, D. Liu, Y. Wang, X. Pei, Z. Duan, M. Ma and Y. Zhang                                                    | 2020  | Involvement of NMDAR/PSD-95/nNOS-NO-cGMP pathway in embryonic exposure to BPA induced learning and memory dysfunction of rats                                                       | Environ Pollut. 2020 Nov;266(Pt 1):115055.         | 10.1016/j.envpol.2020.115055        | 32629208 | 動物                                   | 神経                            | 1    | 1      | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 1                            | 1    | 1            | 0.5 mg/kg/日のBPAへの曝露が生後56日目のラットの空間学習能力に損傷を与える可能性がある。                                                                                                                                                                        | 1                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0842          | F. Yin, X. Huang, X. Lin, T. F. Chan, K. P. Lai and R. Li                                                             | 2022  | Analyzing the synergistic adverse effects of BPA and its substitute, BHPF, on ulcerative colitis through comparative metabolomics                                                   | Chemosphere. 2022 Jan;287(Pt 2):132160.            | 10.1016/j.chemosphere.2021.132160   | 34509005 | 動物                                   | 腸                             | 1    | 不明     | 不明           | 1                          | 不明                       | 不明                       | 0                            | 0            | 不明         | 不明                           | 1    | 2            | DSS飲水時にBPA投与（用量不明）。脂肪酸代謝の変化を解析。用量やエンドポイントがはっきりしない。                                                                                                                                                                         | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0843          | Y. Yao, W. Zhu, D. Han, X. Shi and S. Xu                                                                              | 2023  | New Insights into How Melatonin Ameliorates Bisphenol A-Induced Colon Damage: Inhibition of NADPH Oxidase                                                                           | J Agric Food Chem. 2023 Feb 8:71(5):2566-2578.     | 10.1021/acs.jafc.2c07236            | 36633214 | 動物, in vitro                         | 腸                             | 1    | 1      | 1            | 不明                         | 0                        | 不明                       | 1                            | 1            | 不明         | 不明                           | 1    | 適格性基準<br>不適合 | BPA用量 500mg/kg/dayのみ 経口投与 リスク評価ではなく、結腸組織におけるBPAの危険性を評価するための実験。高用量1点のため判断できない。                                                                                                                                              | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0844          | Y. Yao, T. Chen, H. Wu, N. Yang and S. Xu                                                                             | 2023  | Melatonin attenuates bisphenol A-induced colon injury by dual targeting mitochondrial dynamics and Nrf2 antioxidant system via activation of SIRT1/PGC-1 $\alpha$ signaling pathway | Free Radic Biol Med. 2023 Feb 1:195:13-22.         | 10.1016/j.freeradbiomed.2022.12.081 | 36549428 | 動物, in vitro                         | 腸                             | 1    | 1      | 1            | 1                          | 0                        | 0                        | 1                            | 1            | 0          | 0                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | Controlとして、経口投与以外に生理食塩水i.p.が処置されている。                                                                                                                                                                                       | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0845          | J. Yao, J. Wang, L. Wu, H. Lu, Z. Wang, P. Yu, H. Xiao, R. Gao and J. Yu                                              | 2020  | Perinatal exposure to bisphenol A causes a disturbance of neurotransmitter metabolic pathways in female mouse offspring: A focus on the tryptophan and dopamine pathways            | Chemosphere. 2020 Sep;254:126715.                  | 10.1016/j.chemosphere.2020.126715   | 32334245 | 動物                                   | 神経                            | 1    | 0(皮下)  | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 1                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 本研究は、周産期BPA曝露が成体雄マウス子孫の神経伝達物質代謝経路に長期的影響を与えることを示した。                                                                                                                                                                         | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0847          | Q. Yang, Y. Mao, J. Wang, H. Yu, X. Zhang, X. Pei, Z. Duan, C. Xiao and M. Ma                                         | 2022  | Gestational bisphenol A exposure impairs hepatic lipid metabolism by altering mTOR/CRTC2/SREBP1 in male rat offspring                                                               | Hum Exp Toxicol. 2022 Jan-Dec;41:9603271221129852. | 10.1177/09603271221129852           | 36137816 | 動物                                   | 代謝                            | 1    | 1      | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 1                            | 1    | 1            | 妊娠ラットへ投与し、雄の新生児への影響を評価                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0851          | S. K. Yadav, A. Kumar, B. G. Yadav, V. Bijalwan, S. Yadav, G. P. Patil, K. Sarkar, R. Palakde, S. Das and D. P. Singh | 2024  | Sub-acute bisphenol A exposure induces proteomic alterations and impairs male reproductive health in mice                                                                           | J Biochem Mol Toxicol. 2024 Oct;38(10):23862.      | 10.1002/jbt.23862                   | 39318032 | 動物                                   | 内分泌/精子/精巣                     | 1    | 1      | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 0                            | 1    | 1            | 背景ばく露についての記載はないが、BPAはSigma-Aldrichの最高純度であり、BPA/雄性生殖臓器に影響を及ぼす機序についてのproteomicを含む重要な知見を示しているため、文献ランク1とした。                                                                                                                    | 1                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0852          | J. Xue, L. Zhang, X. Xie, Y. Gao, L. Jiang, J. Wang, Y. Wang, R. Gao, J. Yu and H. Xiao                               | 2020  | Prenatal bisphenol A exposure contributes to Tau pathology: Potential roles of CDK5/GSK3 $\beta$ /PP2A axis in BPA-induced neurotoxicity                                            | Toxicology. 2020 May 30:438:152442.                | 10.1016/j.tox.2020.152442           | 32278051 | 動物                                   | 神経                            | 1    | 0(皮下)  | 1            | 1                          | 1                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 1                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 胎仔・新生仔期BPA曝露が長期的にp-Tau蓄積、GSK3 $\beta$ /CDK5活性化、PP2A抑制を介して神経変性を誘導することを示した。                                                                                                                                                  | -                                                                               |        |                 |  |
| 統合_0854          | B. Xiao, W. Yang, H. Dong, T. Liu, C. Li, Y. Wang, D. Gao, G. Han, F. Kiran, A. Wang, Y. Jin, Y. Yuan and H. Chen     | 2025  | Co-Exposure to Polystyrene Microplastics and Bisphenol A Contributes to the Formation of Liver Fibrosis in Mice through Inhibition of the BMAL1/E-Cad Signaling Pathway             | J Agric Food Chem. 2025 Mar 26:73(12):7405-7422.   | 10.1021/acs.jafc.4c08790            | 40073227 | 動物, in vitro                         | 肝臓                            | 1    | 1      |              | ポリスチレンと共投与                 | ICR mouse                | 0                        | 5 mg/kg:1                    | 0            | 1          | 0                            | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                                                                                                                                                               | 雄マウスへのポリスチレンとBPAの単回暴露により肝臓の肝臓・線維化等変化が亢進                                         | -      |                 |  |
| 統合_0868          | Y. Wei, S. Li, C. Han, Y. Bao and W. Shi                                                                              | 2019  | Cuscuta chinensis flavonoids alleviate bisphenol A-induced apoptosis of testicular cells in male mice offspring                                                                     | Andrologia. 2019 Dec;51(11):e13427.                | 10.1111/and.13427                   | 31583719 | 動物                                   | 精巣                            | 1    | 1      | 1            | 1                          | 0                        | 1                        | 1                            | 1            | 1          | 0                            | 1    | 適格性基準<br>不適合 | BPAの影響を <i>Cuscuta chinensis</i> フラボノイドによって軽減しうるかどうかの論文                                                                                                                                                                    | -                                                                               |        |                 |  |

| 別添-3 文獻評価結果（動物） |                                                                                                                                                                  |      | 適性評価<br>1：該当、0：該当しない                                                                                                                                                                              |                                                         |                                     |          |                                            |           |      |       |              |                                | 信頼性評価<br>1：該当、0：該当しない         |                              |                                      |              |            |                                  |      |       |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1：該当                                                                         |   |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------|--------------------------------------------|-----------|------|-------|--------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------|----------------------------------|------|-------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---|
| 統合No.           | 著者名                                                                                                                                                              | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                              | 書誌情報                                                    | doi                                 | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex<br>vivo/in<br>silico | 分野        | 哺乳動物 | 線口投与  | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物<br>物種及び系<br>統の無処置<br>動物 | 対照群と<br>3用量以上の<br>BPA投与<br>と群 | 10<br>mg/kg/<br>日以下の<br>用量設定 | リスク評<br>価に利用<br>可能な毒<br>性エンド<br>ポイント | 1群当りの<br>動物数 | 被験物質<br>純度 | 背景ばく露<br>(餌、飲料<br>水、空気、<br>飼育器材) | 統計解析 | 文獻ランク | コメント         | 情報抽出文獻                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                              |   |
| 統合_0869         | Y. Wei, C. Han, S. Li, Y. Cui, Y. Bao and W. Shi                                                                                                                 | 2020 | Cuscuta chinensis flavonoids down-regulate the DNA methylation of the H19/Igf2 imprinted control region and estrogen receptor alpha promoter of the testis in bisphenol A exposed mouse offspring | Food Funct. 2020 Jan 29;11(1):787-798.                  | 10.1039/c9fo02770j                  | 31930238 | 動物                                         | 精巣        | 1    | 1     | 1            | 1                              | 0                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 1     | 適性性基準<br>不適合 | BPAの影響を <i>Cuscuta chinensis</i> フラボノイドによって軽減しうるかどうかの論文                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                                                            |   |
| 統合_0870         | Z. Wang, C. Li, H. He, Y. Cao, X. Liu, M. Feng, T. Wu, X. Zhang, P. Li, X. Hu, J. Li, C. Qi, H. Xiao and Q. Wu                                                   | 2025 | Sex-specific neurotoxicity induced by long-term bisphenol A exposure: Single-cell sequencing reveals dual mechanisms involving hippocampal gliosis and neuronal apoptosis                         | Sci Total Environ. 2025 Aug 10;989:179810.              | 10.1016/j.scitotenv.2025.179810     | 40505511 | 動物                                         | 神経        | 1    | 1     | 1            | 1                              | 0                             | 0                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 適性性基準<br>不適合 | 単一高用量における検討。性差による神経毒性の違いは、有用な知見である。<br>雄：BPAによるエストロゲンシグナル擾乱→グリア細胞過形成（GFAP増加）。雄：ミトコンドリア機能障害→神経細胞アポトーシス（TUNEL陽性増加）。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                            |   |
| 統合_0873         | Y. Wang, Y. Guo, J. Ren, Q. Liu and C. Wang                                                                                                                      | 2024 | Prenatal exposure to low-dose bisphenol A disrupts hippocampal DNA methylation and demethylation in male rat offspring                                                                            | Toxicol Ind Health. 2024 Jul;40(7):376-386.             | 10.1177/0748233724125387            | 38717040 | 動物                                         | 神経        | 1    | 1     | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | 胎仔期BPA曝露が雄仔ラットの海馬におけるDNAメチル化・脱メチル化酵素発現を有意に変化させたことを示した。用量がヒトの環境曝露範囲に相当する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1                                                                            |   |
| 統合_0887         | K. Wang, J. Tang, D. Shen, Y. Li, K. Nagasaka and C. Li                                                                                                          | 2025 | Bisphenol A Exposure Induces Small Intestine Damage Through Oxidative Stress, Inflammation, and Microbiota Alteration in Rats                                                                     | Toxics. 2025 Apr 23;13(5):331.                          | 10.3390/toxics13050331              | 40423410 | 動物                                         | 消化器       | 1    | 1     | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 0    | 1     | 1            | 統計処理について、For data that did not follow a normal distribution, a 10 g transformation was applied before performing one-way ANOVAという記載があるが、[10 g transformationとは何をしているのか不明]                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1                                                                            |   |
| 統合_0889         | K. Wang, D. Huang, P. Zhou, X. Su, R. Yang, C. Shao and J. Wu                                                                                                    | 2022 | Bisphenol A exposure triggers the malignant transformation of prostatic hyperplasia in beagle dogs via cfa-miR-204/KRAS axis                                                                      | Ecotoxicol Environ Saf. 2022 Apr 15;235:113430.         | 10.1016/j.ecoenv.2022.113430        | 35325610 | 動物                                         | 内分泌/前立腺   | 1    | 1     | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 0          | 1                                | 1    | 1     | 1            | 被験物質の純度は不明で餌は通常のドックフードであるが、ステンレスケージとガラス瓶による給水であり、2.6.18 µg/kgという低濃度線口曝露にもかかわらず、内分泌や前立腺への影響を検出していることから、文献ランク1とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                                                            |   |
| 統合_0892         | J. Wang, S. Jin, W. Fu, Y. Liang, Y. Yang and X. Xu                                                                                                              | 2021 | Pubertal exposure to bisphenol-A affects social recognition and arginine vasopressin in the brain of male mice                                                                                    | Ecotoxicol Environ Saf. 2021 Dec 15;226:112843.         | 10.1016/j.ecoenv.2021.112843        | 34601267 | 動物                                         | 性ホルモン     | 1    | 1     | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | リスク評価として有用である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1                                                                            |   |
| 統合_0893         | H. Wang, X. Lei, Z. Zhang, M. M. Ommati, Z. Tang and J. Yuan                                                                                                     | 2022 | Chronic exposure of bisphenol-A impairs cognitive function and disrupts hippocampal insulin signaling pathway in male mice                                                                        | Toxicology. 2022 Apr 30;472:153192.                     | 10.1016/j.tox.2022.153192           | 35489422 | 動物                                         | 発達神経毒性    | 1    | 1(飲水) | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1(ただし飲水中濃度)                          | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | 妊娠期～授乳期・成長期まで連続して極めて低用量のBPAをばく露させ、その結果として認知機能の低下、海馬ニューロン数の減少と形態変化、インスリンシグナルの一貫した低下さらにRNA-seqでPD/AI/糖原関連経路の変動を示している。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1                                                                            |   |
| 統合_0896         | C. Wang, Y. Shu, L. Xu, Q. Liu, B. Zhang and H. Zhang                                                                                                            | 2021 | Maternal exposure to low doses of bisphenol A affects learning and memory in male rats offspring with abnormal N-methyl-D-aspartate receptors in the hippocampus                                  | Toxicol Ind Health. 2021 Jun;37(6):303-313.             | 10.1177/0748233720984624            | 33881370 | 動物                                         | 神経        | 1    | 1     | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | ヒトの環境曝露範囲に相当する用量にて神経発達毒性の行動・NMDAR発現低下が示されている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1                                                                            |   |
| 統合_0898         | L. A. Vrooman, M. C. Gieske, C. Lawson, J. Cesare, S. Zhang, M. S. Bartolomei, B. A. Garcia, T. J. Hassold and P. A. Hunt                                        | 2025 | Effect of Brief Maternal Exposure to Bisphenol A on the Fetal Female Germline in a Mouse Model                                                                                                    | Environ Health Perspect. 2025 Apr;133(3-4):47002.       | 10.1289/ehp15046                    | 40036665 | 動物                                         | 生殖細胞      | 1    | 1     | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 0    | 0     | 2            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                            |   |
| 統合_0902         | S. Varma, A. Molangiri, S. R. Kona, A. Ibrahim, A. K. Duttaray and S. Basak                                                                                      | 2023 | Fetal Exposure to Endocrine Disrupting-Bisphenol A (BPA) Alters Testicular Fatty Acid Metabolism in the Adult Offspring: Relevance to Sperm Maturation and Quality                                | Int J Mol Sci. 2023 Feb 13;24(4):3769.                  | 10.3390/ijms24043769                | 36835180 | 動物                                         | 精子        | 1    | 1     | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 0    | 0     | 2            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                            |   |
| 統合_0908         | A. Tsatsakis, A. O. Docea, C. Constantin, D. Calina, O. Zlatian, T. K. Nikolouzakis, P. D. Stivaktakis, A. Kalogeraki, J. Liesivuori, G. Tzanakakis and M. Neagu | 2019 | Genotoxic, cytotoxic, and cytopathological effects in rats exposed for 18 months to a mixture of 13 chemicals in doses below NOAEL levels                                                         | Toxicol Lett. 2019 Nov;316:154-170.                     | 10.1016/j.toxlet.2019.09.004        | 31521832 | 動物                                         | 遺伝毒性,細胞毒性 | 1    | 1     | 0            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 1     | 1            | BPA単独曝露群なし。<br>投与経路：明記がないが、ref. Docea et al. 2018を参照するとin drinking waterと考えられる。<br>被験物質純度：記載なし。ref. Docea et al. 2018を参照してもCAS番号と“purchase from Sigma-Aldrich (USA).”のみ。不適切とまでは言えない。<br>OECD TG準拠不明：ref. Docea et al. 2018（別試験）には“in compliance with the Organization for Economic Co-Operation and Development (OECD) TG 452 protocol for chronic toxicity studies”の記載があるが、本論文は未記載。<br>子宮内で低用量BPA（2.5µg/kg/日）に曝露された胎仔脳では、MVA経路の活性化の変化、タンパク質のプレニル化の増加、およびプロBDNFレベルの低下が認められた | -                                                                            |   |
| 統合_0911         | C. Tonini, M. Segatto, S. Gagliardi, S. Bertoli, A. Leone, L. Barberio, M. Mandalà and V. Pallottini                                                             | 2020 | Maternal Dietary Exposure to Low-Dose Bisphenol A Affects Metabolic and Signaling Pathways in the Brain of Rat Fetuses                                                                            | Nutrients. 2020 May 17;12(5):1448.                      | 10.3390/nu12051448                  | 32429515 | 動物                                         | 神経        | 1    | 1     | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | 子宮内で低用量BPA（2.5µg/kg/日）に曝露された胎仔脳では、MVA経路の活性化の変化、タンパク質のプレニル化の増加、およびプロBDNFレベルの低下が認められた                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1                                                                            |   |
| 統合_0913         | M. Tian, P. Xia, X. Gou, L. Yan, H. Yu and X. Zhang                                                                                                              | 2022 | CRISPR screen identified that UGT1A9 was required for bisphenols-induced mitochondria dyshomeostasis                                                                                              | Environ Res. 2022 Apr 1;205:112427.                     | 10.1016/j.envres.2021.112427        | 34861229 | 動物、in vitro                                | 肝臓        | 1    | 1     | 単独           | 野生型/UGT1A9ノックアウト               | 0                             | 5 mg/kg:1                    | 0                                    | 0            | 0          | 0                                | 0    | 1     | 1            | 適性性基準<br>不適合                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 雄マウスにBPA類6週間投与によるミトコンドリアストレスを介した細胞死にUGT1A9が関与                                | - |
| 統合_0926         | R. Tassinari, L. Narciso, S. Tait, L. Busani, A. Martinelli, A. Di Virgilio, F. Carli, A. Deodati, C. La Rocca and F. Maranghi                                   | 2020 | Juvenile Toxicity Rodent Model to Study Toxicological Effects of Bisphenol A (BPA) at Dose Levels Derived From Italian Children Biomonitoring Study                                               | Toxicol Sci. 2020 Feb 1;173(2):387-401.                 | 10.1093/toxsci/ktz226               | 31697385 | 動物                                         | 内分泌       | 1    | 1     | 1            | 1                              | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | リスク評価として有用である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1                                                                            |   |
| 統合_0927         | Z. Tang, H. Wang, Z. Zhang, Y. Kong, X. Lei and J. Yuan                                                                                                          | 2023 | [Mechanism of nephrotoxicity induced by chronic exposure of bisphenol A in mice based on oxidative stress and cell apoptosis]                                                                     | Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. 2023 Jan 25;39(1):372-385. | 10.13345/j.cjb.220360               | 36738223 | 動物                                         | 腎         | 1    | 1     | 1            | Kunming strain mice            | 1                             | 飲水中濃度（摂取量不明）                 | 0                                    | 0            | 0          | 0                                | 0    | 1     | 2            | F0の妊娠中から雄のF1の90日まで飲水投与（濃度のみで量は不明）、腎臓のTBARS、血清のUN、CRUR上昇、カスパーゼ3増加                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                            |   |
| 統合_0929         | J. Tang, K. Wang, D. Shen and C. Li                                                                                                                              | 2024 | Oxidative Stress and Keap1-Nrf2 Pathway Involvement in Bisphenol A-Induced Liver Damage in Rats                                                                                                   | Toxics. 2024 Nov 28;12(12):864.                         | 10.3390/toxics12120864              | 39771079 | 動物                                         | 肝         | 1    | 1     | 1            | SD rat                         | 1                             | 0.5, 5, 50 mg/kg:1           | 0                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 2            | 雄ラットへのBPA30日間線口投与による肝臓の変化、50mg/kgで肝重量の絶対・相対重量低下とあるが、組織像は不明瞭、GOT/GPTは用量相関性ない、C-caspase 3の免疫が質に染まっていない合計24匹購入とあり、ある表では6匹・群で他では8匹とあるなど不明点が多い                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -                                                                            |   |
| 統合_0932         | A. Tandon, S. J. Singh, M. Gupta, N. Singh, J. Shankar, N. Arjaria, S. Goyal and R. K. Chaturvedi                                                                | 2020 | Notch pathway up-regulation via curcumin mitigates bisphenol-A (BPA) induced alterations in hippocampal oligodendrogenesis                                                                        | J Hazard Mater. 2020 Jun 15;392:122052.                 | 10.1016/j.jhazmat.2020.122052       | 32151947 | 動物                                         | 神経        | 1    | 1     | 1            | 1                              | 0                             | 1                            | 0                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | BPAの毒性に対してクルクミンの有用性を検討したものであり、目的が異なる。また1群あたりの動物数も3-5匹程度である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -                                                                            |   |
| 統合_0938         | Y. Sun, X. Wang, Y. Zhou, J. Zhang, W. Cui, E. Wang, J. Du, B. Wei and X. Xu                                                                                     | 2021 | Protective effect of metformin on BPA-induced liver toxicity in rats through upregulation of cystathionine β synthase and cystathionine γ lyase expression                                        | Sci Total Environ. 2021 Jan 1;750:141685.               | 10.1016/j.scitotenv.2020.141685     | 32862004 | 動物                                         | 肝         | 1    | 1     | 1            | SD rat                         | 0                             | 500 mg/kg:0                  | 0                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | 適性性基準<br>不適合                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 雄ラットへの糖尿病薬メトホルミンとBPAの14日間共投与(BPAは高濃度) で肝炎症や血清酵素改善                            | - |
| 統合_0939         | Y. Sun, M. Sha, Y. Qin, J. Xiao, W. Li, S. Li and S. Chen                                                                                                        | 2024 | Bisphenol A induces placental ferroptosis and fetal growth restriction via the YAP/TAZ-ferritinophagy axis                                                                                        | Free Radic Biol Med. 2024 Feb 1;211:127-144.            | 10.1016/j.freeradbiomed.2023.12.013 | 38103660 | 動物                                         | 生殖発生毒性    | 1    | 1     | 1            | 1                              | 0                             | 0                            | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 1     | 1            | BPAが胎盤のferroptosisと胎児の発育制限を引き起こすという興味深い内容であるが、50 mg/kg/日と200 mg/kg/日という高濃度であった                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -                                                                            |   |
| 統合_0958         | R. Shi, Z. Liu and T. Liu                                                                                                                                        | 2021 | The antagonistic effect of bisphenol A and nonylphenol on liver and kidney injury in rats                                                                                                         | Immunopharmacol Immunotoxicol. 2021 Oct;43(5):527-535.  | 10.1080/089239732021.1990179        | 34282716 | 動物                                         | 主に肝腎      | 1    | 1     | 単独あり         | Wistar rat                     | 0                             | 0.1 mg/kg:1                  | 0                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | 適性性基準<br>不適合                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | (雄雄記載無し) ラットへのBPAとノニルフェノールの56日間共投与で、血液生化学は単独でも変動（増加）、ただし、病理組織は肝臓と腎臓が逆で内容も不十分 | - |
| 統合_0961         | S. Sharma, S. Ahmad, M. A. Afjal, H. Habib, S. Parvez and S. Raisuddin                                                                                           | 2019 | Dichotomy of bisphenol A-induced expression of peroxisome proliferator-activated receptors in hepatic and testicular tissues in mice                                                              | Chemosphere. 2019 Dec;236:124264.                       | 10.1016/j.chemosphere.2019.06.234   | 31319301 | 動物                                         | 肝臓        | 1    | 0     | 単独あり         | Swiss mice                     | 1                             | 4.8,16 mg/kg:1               | 0                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1            | 適性性基準<br>不適合                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 雄マウスへのBPAの14日間腹腔内投与で、肝臓精巣のPPAR等の変動あり、組織変化は解析不十分                              | - |

別添-3 文献評価結果（動物）

別添-3 文献評価結果表（動物）

| 適格性評価        |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 |                                   |          |                                      |                              |      | 信頼性評価                                           |                |                           |                                                |                              |                                      |                                       |            |                                  |              | 1：BPAのリスク評価への使用が有用と考えられる文献 |                                   | 2：BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文献                                                                                                     |   | 3：何らかの理由で判断できない文献 |  | 1：該当 |  |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|--------------------------------------|------------------------------|------|-------------------------------------------------|----------------|---------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|------------|----------------------------------|--------------|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-------------------|--|------|--|
| 1：該当、0：該当しない |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |                                                                                                                                                                                                                          |                                                                 |                                   |          |                                      |                              |      | 1：該当、0：該当しない                                    |                |                           |                                                |                              |                                      |                                       |            |                                  |              |                            |                                   |                                                                                                                                  |   |                   |  |      |  |
| 統合No.        | 著者名                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                                                     | 書誌情報                                                            | doi                               | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野                           | 哺乳動物 | 経口投与                                            | BPA単独<br>ばく露   | 一般的な動物<br>種及び系統の無処置<br>動物 | 対照群と<br>3用量以上のBPA投<br>与群                       | 10<br>mg/kg/<br>日以下の<br>用量設定 | リスク評<br>価に利用<br>可能な毒<br>性エンド<br>ポイント | 1群当りの<br>動物数                          | 被験物質<br>純度 | 背景ばく露<br>(餌、飲料<br>水、溶媒、<br>飼育器材) | 統計解析         | 文献ランク                      |                                   | コメント                                                                                                                             |   | 情報抽出文献            |  |      |  |
| 統合_0967      | S. Sattar, A. Nadeem, W. Shehzad, H. Ur Rehman and M. Javed                                                                                                                                                                                                                              | 2024 | A biochemical and histological evaluation of in vivo exposure of bisphenol P for multi-organ toxicity and pathology in rats                                                                                              | Toxicol Ind Health. 2024 Apr;40(4):194-205.                     | 10.1177/07482337241233312         | 38346931 | 動物                                   | 主に肝腎心肺                       | 1    | 1                                               | 1              | Wister rat                | 1                                              | 5,50,100 mg/kg/1             | 0                                    | 1                                     | 1          | 1                                | 1            | 2                          |                                   | 雄ラットへのBPAとPBPPの28日間経口投与、肝組織での各種酵素発現低下、複数臓器で病理組織も見てはいるが不明確。相対毒性は無く判断困難                                                            |   | -                 |  |      |  |
| 統合_0982      | T. F. R. Ruiz, E. C. R. Leonel, S. J. Colleta, C. M. Bedolo, S. G. Pegorin de Campos and S. R. Taboga                                                                                                                                                                                    | 2022 | Gestational and lactational xenoestrogen exposure disrupts morphology and inflammatory aspects in mammary gland of gerbil mothers during involution                                                                      | Environ Toxicol Pharmacol. 2022 Jan;89:103785.                  | 10.1016/j.etap.2021.103785        | 34896274 | 動物                                   | 発がん性                         | 1    | 1                                               | 1              | 0: スナネズミ（入手先不明）           | 0: 2用量（50, 5000 µg/kg）                         | 1                            | 0: 乳房がん病変？                           | 0: 対照群4匹<br>BPA群5匹<br>E2群3匹           | 1          | 1                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | 例数不足<br>生殖発生毒性ではなく発がん性で評価                                                                                                        |   | -                 |  |      |  |
| 統合_0983      | T. F. R. Ruiz, V. Griglio, L. J. Ferrato, L. G. de Souza, S. J. Colleta, G. M. Amaro, R. M. Góes, P. S. L. Vilamaior, E. C. R. Leonel and S. R. Taboga                                                                                                                                   | 2023 | Impairment of steroidogenesis and follicle development after bisphenol A exposure during pregnancy and lactation in the ovaries of Mongolian gerbils aged females                                                        | Mol Cell Endocrinol. 2023 May 1:566-567;111892.                 | 10.1016/j.mce.2023.111892         | 36813021 | 動物                                   | 卵巣                           | 1    | 1                                               | 1              | 0: スナネズミ（入手先不明）           | 0: 1用量（50 µg/kg）                               | 1                            | 1: 分娩回数低下、ホルモン濃度、原始卵胞数               | 0: 5匹                                 | 0          | 1                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | 水投与の対照と溶媒対照が別に設けられておりBPAは1用量の3群で比較が行われている                                                                                        |   | -                 |  |      |  |
| 統合_0992      | J. Ren, W. Bai, Y. Guo, Q. Liu, Y. Wang and C. Wang                                                                                                                                                                                                                                      | 2025 | Maternal Bisphenol A Exposure Induces Hippocampal-Dependent Learning and Memory Deficits Through the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Male Offspring Rats                                                                        | J Biochem Mol Toxicol. 2025 Jan;39(1):e70100.                   | 10.1002/jb.70100                  | 39799553 | 動物                                   | 神経                           | 1    | 1                                               | 1              | 1                         | 1                                              | 1                            | 1                                    | 1                                     | 1          | 1                                | 1            | 1                          |                                   | 母体のBPA曝露は学習・記憶障害を引き起こし(0.4 mg/kg以上)、PI3K/Akt/mTOR経路がBPA誘発性神経認知機能低下のメカニズムに関与していることを示したものである。                                      |   | 1                 |  |      |  |
| 統合_0999      | G. L. Raja, C. Lite, K. D. Subhashree, W. Santosh and S. Barathi                                                                                                                                                                                                                         | 2020 | Prenatal bisphenol-A exposure altered exploratory and anxiety-like behaviour and induced non-monotonic, sex-specific changes in the cortical expression of CYP19A1, BDNF and intracellular signaling proteins in F1 rats | Food Chem Toxicol. 2020 Aug;142:111442.                         | 10.1016/j.fct.2020.111442         | 32450286 | 動物                                   | 神経                           | 1    | 1(飲水)                                           | 1              | 1                         | 1                                              | 1(ただし飲水中濃度)                  | 1                                    | 0                                     | 1          | 1                                | 1            | 1                          |                                   | 胎前胎低用量BPA曝露による神経発達毒性の性差・非単調応答を明確に示しており、リスク評価ではBDNF発現変化とDNMT1上昇を主要エンドポイントとすべきである。                                                 |   | 1                 |  |      |  |
| 統合_1000      | S. Rahmani, F. Vakhshiteh, M. Hodjat, P. Sahranavardfard, S. Hassani, E. Ghafor Broujerdi, M. Rahimifard, M. Gholami, M. Baeri and M. Abdolahi                                                                                                                                           | 2020 | Gene-Environmental Interplay in Bisphenol A Subchronic Animal Exposure: New Insights into the Epigenetic Regulation of Pancreatic Islets                                                                                 | Chem Res Toxicol. 2020 Sep 21;33(9):2338-2350.                  | 10.1021/acs.chemres.tox.0c00109   | 32701268 | 動物                                   | 代謝                           | 1    | 1                                               | 1              | 1                         | 0                                              | 0                            | 1                                    | 0                                     | 0          | 1                                | 適格性基準<br>不適合 |                            | BPAはSigma-Aldrich社製品              |                                                                                                                                  | - |                   |  |      |  |
| 統合_1002      | M. S. Rahman, W. K. Pang, S. Amjad, D. Y. Ryu, E. O. Adegoke, Y. J. Park and M. G. Pang                                                                                                                                                                                                  | 2022 | Hepatic consequences of a mixture of endocrine-disrupting chemicals in male mice                                                                                                                                         | J Hazard Mater. 2022 Aug 15:436:129236.                         | 10.1016/j.jhazmat.2022.129236     | 35739755 | 動物                                   | 代謝                           | 1    | 1                                               | 0              | 1                         | 1                                              | 1(ただし混合物)                    | 0                                    | 1                                     | 0          | 0                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | 混合曝露実験                                                                                                                           |   | -                 |  |      |  |
| 統合_1008      | H. M. Qi, Y. E. Dai, W. Chen and Q. Q. Liu                                                                                                                                                                                                                                               | 2019 | SOCS-3 contributes to bisphenol a exposure-induced insulin resistance in hepatocytes                                                                                                                                     | Sci China Life Sci. 2019 Dec;62(12):1597-1600.                  | 10.1007/s11427-018-1560-2         | 31802416 | in vitro                             | 代謝                           | -    | -                                               | -              | -                         | -                                              | -                            | -                                    | -                                     | -          | -                                | 適格性基準<br>不適合 |                            | LETTER TO THE EDITOR; HepG2細胞での実験 |                                                                                                                                  | - |                   |  |      |  |
| 統合_1013      | N. B. Prabhu, D. Adiga, S. P. Kabekkodu, S. K. Bhat, K. Satyamoorthy and P. S. Rai                                                                                                                                                                                                       | 2022 | Bisphenol A exposure modulates reproductive and endocrine system, mitochondrial function and cellular senescence in female adult rats: A hallmarks of polycystic ovarian syndrome phenotype                              | Environ Toxicol Pharmacol. 2022 Nov;96:104010.                  | 10.1016/j.etap.2022.104010        | 36334871 | 動物                                   | 卵巣                           | 1    | 1                                               | 1              | 1                         | 0: 2用量（1,100 µg/kg）                            | 1                            | 1: ホルモン閉鎖卵巣・萎縮核卵胞数<br>卵巣老化マーカー       | 0: 6匹                                 | 0          | 0                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | 用量群と例数の不足                                                                                                                        |   | -                 |  |      |  |
| 統合_1014      | J. M. Poska, C. Wormsbaecher, B. M. Cumbia, M. R. Price, M. Cortes-Medina, J. Holter, S. Agarwal, X. M. Mo, J. W. Song and C. J. Burd                                                                                                                                                    | 2025 | In utero exposure to estrogenic bisphenol analogues increases mammary tissue stiffness                                                                                                                                   | Reprod Toxicol. 2025 Sep;136:108974.                            | 10.1016/j.reprotox.2025.108974    | 40513842 | 動物                                   | 次世代影響(子宮内暴露による雌仔動物の乳腺発達への影響) | 1    | 1: prenatal, 母動物にdaily from E8.5 through E18.5. | 1: 他の環境化学物質もあり | 1: CD 1 mice              | 1: 0.25, 25, or 250 µg/kg body weight (bw)/day | 1                            | 1: 雄の仔動物の乳腺腫瘍                        | 1: 4 母動物, 7 -10雄仔動物 (8日以内に7匹産みつけられ以下) | 1: >99%    | 1: sesame oil                    | 1            | 1                          |                                   | 母動物からの子宮内暴露による雄の仔動物の乳腺について、0.25, 25 µg/kg bwでstiffness（硬度）が有意に増加（250 µg/kg bwでは有意ではない。また、TEBの増加は認めない。）                           |   | 1                 |  |      |  |
| 統合_1018      | X. Piao, Z. Liu, Y. Li, D. Yao, L. Sun, B. Wang, Y. Ma, L. Wang and Y. Zhang                                                                                                                                                                                                             | 2019 | Investigation of the effect for bisphenol A on oxidative stress in human hepatocytes and its interaction with catalase                                                                                                   | Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2019 Oct 5:221:117149. | 10.1016/j.saa.2019.117149         | 31153119 | 動物, in vitro                         | 肝                            | 1    | 不明                                              | 単独             | Wistar rat                | 1                                              | 30, 50, 80 mg/kg/0           | 0                                    | 0                                     | 1          | 0                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | 雄ラットへのBPA投与（8週間屠殺とあるが投与回数不明）肝臓でのカタラーゼ活性増加、投与方法と回数など不明                                                                            |   | -                 |  |      |  |
| 統合_1021      | R. Penalba, J. M. Gamez, N. Cardoso, R. M. Bilbao, O. J. Ponzo and R. Reynoso                                                                                                                                                                                                            | 2025 | Effect of Bisphenol A on the neuro-immune-endocrine mechanisms controlling the reproductive axis response during an inflammatory event                                                                                   | Environ Toxicol Pharmacol. 2025 Jun;116:104702.                 | 10.1016/j.etap.2025.104702        | 40254243 | 動物                                   | 生殖軸への影響                      | 1    | 1                                               | 1              | 1                         | 0                                              | 1                            | 1                                    | 1                                     | 1          | 1                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | 1用量(0.125 mg/kg/day)設定であり、リスク評価としては厳しい。                                                                                          |   | -                 |  |      |  |
| 統合_1024      | G. Pellegrino, M. Martin, C. Allet, T. Lhomme, S. Geller, D. Franssen, V. Mansuy, M. Manfredi-Lozano, A. Coutteau-Robles, V. Delli, S. Rasika, D. Mazur, A. Loyens, M. Tena-Sempere, J. Siepmann, F. P. Pralong, P. Ciofi, G. Corfas, A. S. Parent, S. R. Ojeda, A. Sharif and V. Prevot | 2021 | GnRH neurons recruit astrocytes in infancy to facilitate network integration and sexual maturation                                                                                                                       | Nat Neurosci. 2021 Dec;24(12):1660-1672.                        | 10.1038/s41593-021-00960-z        | 34795451 | 動物                                   | 神経                           | 1    | 0（皮下）                                           | 1              | 1                         | 0                                              | 0                            | 1                                    | 0                                     | 1          | 1                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | BPA 25 ng/kg/day の出生初期曝露でも、視床下部-下垂体系の成熟遅延やGnRHニューロン発達障害が生じ、思春期早発や発情周期異常といった低用量エストロゲン様作用を惹起している。                                  |   | -                 |  |      |  |
| 統合_1042      | A. P. Ortega-Garcia, V. Diaz-Hernandez, P. Collazo-Saldana and H. Merchant-Larios                                                                                                                                                                                                        | 2021 | Bisphenol A alters differentiation of Leydig cells in the rabbit fetal testis                                                                                                                                            | Int J Dev Biol. 2021;65(4-5-6):403-412.                         | 10.1387/ijdb.200185hm             | 32930364 | 動物                                   | 精巣                           | -    | -                                               | -              | -                         | -                                              | -                            | -                                    | -                                     | -          | -                                | 3            |                            | 文献取得不可のため対象外                      |                                                                                                                                  | - |                   |  |      |  |
| 統合_1051      | P. Nuñez, J. Argüelles and C. Perillan                                                                                                                                                                                                                                                   | 2021 | Chronic exposure to low doses of bisphenol A alters hydromineral responses in rats                                                                                                                                       | Appetite. 2021 Dec 1:167:105594.                                | 10.1016/j.appet.2021.105594       | 34273420 | 動物                                   | 一般毒性(水分摂取量)                  | 1    | 1                                               | 単独             | Wister rat                | 0                                              | 5 mg/L 飲料水（250 µg/kg相当）:1    | 0                                    | 0                                     | 1          | 1                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | 雄ラットにBPAの12週間飲水投与し、飲水量とナトリウムバランスのみを見ているが、変動は少ない                                                                                  |   | -                 |  |      |  |
| 統合_1052      | Y. Ni, L. Hu, S. Yang, L. Ni, L. Ma, Y. Zhao, A. Zheng, Y. Jin and Z. Fu                                                                                                                                                                                                                 | 2021 | Bisphenol A impairs cognitive function and 5-HT metabolism in adult male mice by modulating the microbiota-gut-brain axis                                                                                                | Chemosphere. 2021 Nov;282:130952.                               | 10.1016/j.chemosphere.2021.130952 | 34082316 | 動物                                   | 神経                           | 1    | 1                                               | 1              | 1                         | 1                                              | 1                            | 1                                    | 1                                     | 1          | 1                                | 1            | 1                          |                                   | 雄マウスでのみ認知機能障害・神経炎症・BBB破壊・腸管バリア障害・腸内細菌叢変化が顕著であり、BPA曝露→腸内SCFA減少→5-HT合成低下→神経伝達・可塑性障害→学習記憶障害が生じる。また、炎症性サイトカイン上昇・ERα/β発現抑制による性差が発現する。 |   | 1                 |  |      |  |
| 統合_1055      | H. T. T. Nguyen, S. H. Jiang, S. J. Park, D. H. Cho and S. K. Han                                                                                                                                                                                                                        | 2020 | Potentiation of the Glycine Response by Bisphenol A, an Endocrine Disruptor, on the Substantia Gelatinosa Neurons of the Trigeminal Subnucleus Caudalis in Mice                                                          | Chem Res Toxicol. 2020 Mar 16;33(3):782-788.                    | 10.1021/acs.chemres.tox.9b00405   | 31997638 | ex vivo                              | 神経                           | 1    | 0                                               | 0              | 1                         | 0                                              | 0(ex vivoで濃度検討)              | 0                                    | 0                                     | 1          | 0                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | ex vivoの実験であり、マウスから脳スライスを作製し、電気生理学的検討を行っているおり、目的が異なる。                                                                            |   | -                 |  |      |  |
| 統合_1078      | M. A. Moralia, B. Botherel, V. Andry, Y. Goumon and V. Simonneaux                                                                                                                                                                                                                        | 2025 | Bisphenol A induces sex-dependent alterations in the neuroendocrine response of Djungarian hamsters to photoperiod                                                                                                       | Chemosphere. 2025 Feb;370:143955.                               | 10.1016/j.chemosphere.2024.143955 | 39701315 | 動物                                   | 内分泌                          | 1    | 1                                               | 1              | 0（Djungarian）             | 1                                              | 1                            | 1                                    | 1                                     | 1          | 1                                | 1            | 適格性基準<br>不適合               |                                   | Djungarianは主に腫瘍研究や光周期の研究に用いられる実験動物であり、一般的な動物種ではないことからリスク評価としては厳しい。                                                               |   | -                 |  |      |  |
| 統合_1079      | A. M. Molina-López, F. Bujalance-Reyes, M. T. Urbano, A. Lora-Benitez, N. Ayala-Soldado and R. Moyano-Salvago                                                                                                                                                                            | 2022 | Analysis of Blood Biochemistry and Pituitary-Gonadal Histology after Chronic Exposure to Bisphenol-A of Mice                                                                                                             | Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 26;19(21):13894.      | 10.3390/ijerph192113894           | 36360773 | 動物                                   | 一般毒性,多臓器                     | 1    | 1                                               | 1              | C57BL/6:1                 | 5用量: 1                                         | 0.5, 2,4,50,100 µg/kgBW: 1   | 0(1)                                 | 0                                     | 0          | 1                                | 1            | 1                          |                                   | 雄雄マウスに100 µg/kgまでの用量でBPAを52週間飲料水投与し、組織と生化学などを解析（あまり差が無いとのこと）negativeの可能性                                                         |   | 1                 |  |      |  |

別添-3 文獻評価結果（動物）

| 評価-3 文献評価結果（動物） |                                                                                                                                                    |      | 適格性評価                                                                                                                                                                                |                                                          |                                            |          |                                      |           |      |         |              |                               | 信頼性評価                        |                                                                                    |                                      |              |            |                                  |      |              |                                                                                                                                                     |        | 1: BPAのリスク評価への使用が有効と考えられる文献<br>2: BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文献<br>3: 何らかの理由で判断できない文献 |  | 1: 該当 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------|--------------------------------------|-----------|------|---------|--------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------|----------------------------------|------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------|--|-------|
|                 |                                                                                                                                                    |      | 1: 該当、0: 該当しない                                                                                                                                                                       |                                                          |                                            |          |                                      |           |      |         |              |                               | 1: 該当、0: 該当しない               |                                                                                    |                                      |              |            |                                  |      |              |                                                                                                                                                     |        |                                                                                    |  |       |
| 統合No.           | 著者名                                                                                                                                                | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                 | 書誌情報                                                     | doi                                        | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野        | 哺乳動物 | 経口投与    | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物<br>種及び系<br>統の無処置<br>動物 | 対照群と<br>3用量以上<br>のBPA投<br>与群 | 10<br>mg/kg/<br>日以下の<br>用量設定                                                       | リスク評<br>価に利用<br>可能な毒<br>性エンド<br>ポイント | 1群当りの<br>動物数 | 被験物質<br>純度 | 背景ばく露<br>(餌、飲料<br>水、沼澤、<br>飼育器材) | 統計解析 | 文献ランク        | コメント                                                                                                                                                | 情報抽出文献 |                                                                                    |  |       |
| 統合_1087         | M. H. Meril, M. M. Fardoun, K. El Asmar, M. I. Khalil, A. H. Eid and H. R. Dhaini                                                                  | 2022 | Effect of BPA on CYP450s expression, and nicotine modulation, in fetal rat brain                                                                                                     | Neurotoxicol Teratol. 2022 Jul-Aug;92:107095.            | 10.1016/j.mtt.2022.107095                  | 35577041 | 動物                                   | 神経        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 1                            | 1(ただし飲水中濃度)                                                                        | 1                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 2            | BPAとニコチンの相互作用を研究の目的としており、目的が異なる。                                                                                                                    | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1090         | L. Meng, Z. Ouyang, Y. Chen, C. Huang, Y. Yu and R. Fan                                                                                            | 2024 | Low-dose BPA-induced neuronal energy metabolism dysfunction and apoptosis mediated by PINK1/parkin mitophagy pathway in juvenile rats                                                | Sci Total Environ. 2024 Jun 15;929:172655.               | 10.1016/j.scitotenv.2024.172655            | 38653419 | 動物                                   | 神経        | 1    | 0 (腹腔内) | 1            | 1                             | 1                            | 1                                                                                  | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合 | in vitroとin vivoの両者での検討を行っている。In vitroにおいてメカニズム検討をおこなっている。低濃度（1 nM）でも海馬ニューロンのミトコンドリア機能を障害し、アポトーシスを誘導。                                               | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1094         | A. A. Martínez-Peña, A. Peña-Castillo, L. Y. Parra-Forero, I. Hernández-Ochoa, L. R. Hernández-Barrientos, S. Morimoto and C. A. Mendoza-Rodríguez | 2019 | Parental perinatal exposure to bisphenol A reduces the threshold to disrupt blastocyst implantation via decreasing talin, occudin and E-cadherin levels                              | Reprod Toxicol. 2019 Jun;86:86-97.                       | 10.1016/j.reprotox.2019.04.005             | 31028817 | 動物                                   | 子宮        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 0                            | 1                                                                                  | 1: AGDと着床数                           | 1: 10匹       | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 1用量のみ                                                                                                                                               | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1097         | E. Marchlewicz, C. McCabe, Z. Djuric, M. Hoenerhoff, J. Barks, L. Tang, P. X. Song, K. Peterson, V. Padmanabhan and D. C. Dolney                   | 2022 | Gestational exposure to high fat diets and bisphenol A alters metabolic outcomes in dams and offspring, but produces hepatic steatosis only in dams                                  | Chemosphere. 2022 Jan;286(Pt 2):131645.                  | 10.1016/j.chemosphere.2021.131645          | 34426127 | 動物                                   | 代謝        | 1    | 1       | 1            | 0                             | 0                            | 1                                                                                  | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合 | polycarbonate-free cages, BPAはNTP由来。妊娠マウスに投与し、新生児への影響を評価                                                                                            | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1098         | Y. Mao, D. Li, Q. Yang, X. Pei, Z. Duan and M. Ma                                                                                                  | 2023 | Prenatal BPA exposure disrupts male reproductive functions by interfering with DNA methylation and GDNF expression in the testes of male offspring rats                              | Environ Sci Pollut Res Int. 2023 Apr;30(18):53741-53753. | 10.1007/s11356-023-26154-7                 | 36864339 | 動物                                   | 内分泌/精子/精巣 | 1    | 1       | 1            | 1                             | 1                            | 1                                                                                  | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 1            | 背景ばく露について、餌・ケージについては不明だが給水ボトルはガラスであった。また0. 0.05、0.5、5、50 mg/kg/日妊娠中経口曝露が雄仔ラットの生殖指標や関連遺伝子発現およびメチル化に影響していることを示すことから文献ランク1とした。                         | 1      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1126         | X. Ma, Y. Wang, W. Li, K. Wang and S. Zhang                                                                                                        | 2024 | Bisphenol A Disrupts Ribosome Function during Ovarian Development of Mice                                                                                                            | Toxics. 2024 Aug 26;12(9):627.                           | 10.3390/toxics12090627                     | 39330555 | 動物                                   | 卵巣        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 1                            | 1                                                                                  | 1: 卵巣重量、卵巣病理                         | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1            | 昆明マウス（近交系）を使用、毒性徴候は卵巣重量の増加                                                                                                                          | 1      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1127         | Q. Ma, P. Deng, M. Lin, L. Yang, L. Li, L. Guo, L. Zhang, M. He, Y. Lu, H. Pi, Y. Zhang, Z. Yu, C. Chen and Z. Zhou                                | 2021 | Long-term bisphenol A exposure exacerbates diet-induced prediabetes via TLR4-dependent hypothalamic inflammation                                                                     | J Hazard Mater. 2021 Jan 15;402:123926.                  | 10.1016/j.jhazmat.2021.123926              | 33254826 | 動物                                   | 代謝        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 0                            | 1                                                                                  | 0                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合 | BPAはSigma社製品。飲料水で12週間投与。HFD摂餌下での影響を評価                                                                                                               | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1128         | L. Ma, H. Yu, X. Wang, D. Li, Y. Zhang, X. Pei, Z. Duan and M. Ma                                                                                  | 2020 | The effects of maternal exposure to BPA during pregnancy on the male reproductive system and the testicular microRNA expression profile                                              | Environ Sci Pollut Res Int. 2020 May;27(14):17290-17302. | 10.1007/s11356-020-08156-x                 | 32157532 | 動物                                   | 内分泌/精子/精巣 | 1    | 1       | 1            | 1                             | 0                            | 1                                                                                  | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合 | BPAの純度や餌・ケージ不明だが給水ボトルはガラスであった。BPA曝露は0 mg/kg/日、0.05 mg/kg/日、5 mg/kg/日の2用量であったが、低濃度BPA曝露によるAGD、内分泌、精子数の変化、3腹からではあるが精巣miRNAの変化は重要な知見であり検討に値する          | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1129         | M. Luo, L. Li, M. Ding, Y. Niu, X. Xu, X. Shi, N. Shan, Z. Qiu, F. Piao and C. Zhang                                                               | 2023 | Long-term potentiation and depression regulatory microRNAs were highlighted in Bisphenol A induced learning and memory impairment by microRNA sequencing and bioinformatics analysis | PLoS One. 2023 Jan 19;18(1):e0279029.                    | 10.1371/journal.pone.0279029               | 36656826 | 動物                                   | 神経        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 1                            | 1                                                                                  | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1            | BPAによる学習・記憶障害のエピジェネティック機構をmiRNAレベルで初めて詳細に示したものであり、リスク評価における分子・行動・シグナル統合指標の有効性を支持している。                                                               | 1      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1132         | L. Lu, L. Shen, S. Cui, Y. Huang, Y. Gao, X. Zhu, S. Lu, C. Zhang and S. Zhang                                                                     | 2023 | Angiogenic Activity and Mechanism for Bisphenols on Endothelial Cell and Mouse: Evidence of a Structural-Selective Effect                                                            | Environ Sci Technol. 2023 Aug 15;57(32):11803-11813.     | 10.1021/acs.est.3c03833                    | 37505069 | 動物                                   | 血管障害      | 1    | 1       | 1            | 1                             | 1                            | 1                                                                                  | 0                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 2            | 強制経口投与。<br>主にin vitro、vivoの遺伝子発現解析。マウスの背中にマトリゲルを注射し、血管新生能を測定。抽出マトリゲル内のヘモグロビン量の有意な増加がBPA 2、20 mg/kg bw/d群でみられた。                                      | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1136         | A. López-Monteón, A. Sosa-Arróniz, M. Colorado-Zuliga, E. Méndez-Bolaina, J. Torres-Montero and A. Ramos-Ligonio                                   | 2025 | Exposure to Bisphenol-A Increases susceptibility to Trypanosoma cruzi infection                                                                                                      | Exp Parasitol. 2025 Aug;275:108990.                      | 10.1016/j.exppara.2025.108990              | 40714029 | 動物                                   | 免疫        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 0                            | 1                                                                                  | 1                                    | 1            | 不明         | 不明                               | 1    | 適格性基準<br>不適合 | BPA用量 50ug/kg/dayのみ 経口投与。 寄生蠕虫の感染の抵抗性で評価。TDIだが1点のみの評価なので判断できない。                                                                                     | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1137         | Z. Long, J. Fan, G. Wu, X. Liu, H. Wu, J. Liu, Y. Chen, S. Su, X. Cheng, Z. Xu, H. Su, M. Cao, C. Zhang, C. Hai and X. Wang                        | 2021 | Gestational bisphenol A exposure induces fatty liver development in male offspring mice through the inhibition of HNF1b and upregulation of PPAR γ                                   | Cell Biol Toxicol. 2021 Feb;37(1):65-84.                 | 10.1007/s10565-020-09535-3                 | 32623698 | 動物                                   | 代謝        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 1                            | 1                                                                                  | 1                                    | 1            | 0          | 1                                | 1    | 1            | Polystyrene cages使用。SIGMA社のBPAを使用。妊娠マウスへ投与し、新生児への影響を評価                                                                                              | 1      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1140         | X. Liu, Z. Wang and F. Liu                                                                                                                         | 2021 | Chronic exposure of BPA impairs male germ cell proliferation and induces lower sperm quality in male mice                                                                            | Chemosphere. 2021 Jan;262:127880.                        | 10.1016/j.chemosphere.2020.127880          | 32777607 | 動物                                   | 内分泌/精子/精巣 | 1    | 1       | 1            | 1                             | 1                            | 1 (50 μg/kg bw/day (TDI), 5 mg/kg bw/day (NOAEL), and 50 mg/kg bw/day (LOAEL) 相当量) | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 1            | BPAのメーカー・純度と背景曝露については記載がないが、BPAを含む飲料水をそれぞれ0.2 mg/ml、20 mg/ml、200 mg/ml与えることによりTDI、NOAEL、LOAELと同等の摂取量で血中ホルモン濃度、精子数と性状等に影響することを示す重要な文献であるため文献ランク1とした。 | 1      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1142         | R. Liu, B. Liu, L. Tian, X. Wu, X. Li, D. Cai, X. Jiang, J. Sun, Y. Jin and W. Bai                                                                 | 2023 | Induction of reproductive injury by bisphenol A and the protective effects of cyanidin-3-O-glucoside and protocatechuic acid in rats                                                 | Sci Total Environ. 2023 Jul 20;883:163615.               | 10.1016/j.scitotenv.2023.163615            | 37105472 | 動物                                   | 生殖ホルモン    | 1    | 1       | 1            | 1                             | 0                            | 0                                                                                  | 1                                    | 1            | 0          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 1用量(90 mg/kg/day)設定であり、リスク評価としては厳しい。                                                                                                                | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1144         | R. Liu, Y. Jin, B. Liu, Q. Zhang, X. Li, D. Cai, L. Tian, X. Jiang, W. Zhang, J. Sun and W. Bai                                                    | 2023 | Untargeted Lipidomics Revealed the Protective Effects of Cyanidin-3-O-glucoside on Bisphenol A-Induced Liver Lipid Metabolism Disorder in Rats                                       | J Agric Food Chem. 2023 Jan 18;71(2):1077-1090.          | 10.1021/acs.jafc.2c06849                   | 36597173 | 動物                                   | 代謝        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 0                            | 0                                                                                  | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合 | リビドミクスを用いた解析                                                                                                                                        | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1145         | L. Liu, H. Cui, Y. Huang, Y. Zhou, J. Hu and Y. Wan                                                                                                | 2022 | Enzyme-Mediated Reactions of Phenolic Pollutants and Endogenous Metabolites as an Overlooked Metabolic Disruption Pathway                                                            | Environ Sci Technol. 2022 Mar 15;56(6):3634-3644.        | 10.1021/acs.est.1c08141                    | 35238542 | 動物                                   | 代謝        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 1                            | 1                                                                                  | 0                                    | 1            | 1          | 0                                | 0    | 2            | -                                                                                                                                                   | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1148         | H. Liu, F. Liu, G. Wang, Y. Ma and L. Wang                                                                                                         | 2021 | [Effect of the reactive oxygen species-induced by bisphenol A on liver lipid metabolism disorder]                                                                                    | Wei Sheng Yan Jiu. 2021 Mar;50(2):289-300.               | 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.02.021 | 33985639 | 動物、in vitro                          | 肝         | -    | -       | -            | -                             | -                            | -                                                                                  | -                                    | -            | -          | -                                | -    | 3            | 中国語文献のため除外                                                                                                                                          | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1159         | C. H. Liao, H. C. Hung, C. N. Lai, Y. H. Liao, P. T. Liu, S. M. Lu, H. C. Huang and C. W. Tsai                                                     | 2023 | Carnosic acid and rosemary extract reversed the lipid accumulation induced by bisphenol A in the 3T3-L1 preadipocytes and C57BL/6j mice via SIRT1/FoxO1 pathway                      | Food Chem Toxicol. 2023 Sep;179:113996.                  | 10.1016/j.fct.2023.113996                  | 37598852 | 動物、in vitro                          | 代謝        | 1    | 1       | 1            | 1                             | 0                            | 1                                                                                  | 0                                    | 1            | 0          | 0                                | 0    | 適格性基準<br>不適合 | -                                                                                                                                                   | -      |                                                                                    |  |       |
| 統合_1161         | Y. Li, Y. Li, X. Liu, J. Bi, J. Liu, W. Li, H. Li, S. Wang and J. Ma                                                                               | 2025 | Zinc Attenuates Bisphenol A-Induced Reproductive Toxicity in Male Mice by Inhibiting Ferroptosis and Apoptosis Through Improving Zinc Homeostasis                                    | Biol Trace Elem Res. 2025 Aug;203(8):4198-4210.          | 10.1007/s12011-024-04473-1                 | 39645636 | 動物                                   | 精子/精巣     | 1    | 1       | 1            | 1                             | 0                            | 0                                                                                  | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合 | BPA投与(150 mg/kg/日)の精巣への影響をZn投与で抑制できることを示した論文で、今回の趣旨に合わない                                                                                            | -      |                                                                                    |  |       |

別添-3 文獻評価結果（動物）

| 別添-3 文献評価結果（動物） |                                                                                                                                                   | 適格性評価<br>1：該当、0：該当しない |                                                                                                                                                                                                     |                                                 |                                   |          |                                      |        |      |          |              | 信頼性評価<br>1：該当、0：該当しない |                        |                    |                      |          |        |      |       |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1：BPAのリスク評価への使用が有用と考えられる文献<br>2：BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文献<br>3：何らかの理由で判断できない文献 | 1：該当 |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|--------------------------------------|--------|------|----------|--------------|-----------------------|------------------------|--------------------|----------------------|----------|--------|------|-------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------|
| 統合No.           | 著者名                                                                                                                                               | 発行年                   | タイトル                                                                                                                                                                                                | 書誌情報                                            | doi                               | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野     | 哺乳動物 | 経口投与     | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物種及び系統の無処置動物     | 対照群と3用量以上のBPA投与群       | 10 mg/kg/日以下の用量設定  | リスク評価に利用可能な毒性エンドポイント | 1群当りの動物数 | 被験物質純度 | 統計解析 | 文献ランク |              | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 情報抽出文献                                                                          |      |
| 統合_1162         | Q. Li, H. Zhang, J. Zou, H. Mai, D. Su, X. Feng and D. Feng                                                                                       | 2019                  | Bisphenol A exposure induces cholesterol synthesis and hepatic steatosis in C57BL/6 mice by down-regulating the DNA methylation levels of SREBP-2                                                   | Food Chem Toxicol. 2019 Nov;133:110786.         | 10.1016/j.fct.2019.11.0786        | 31470036 | 動物                                   | 代謝     | 1    | 1        | 1            | 1                     | 1                      | 1                  | 1                    | 1        | 1      | 0    | 1     | 1            | 雄性マウスにBPAを腹腔投与（16週間）。機序解析がメインだが、血液生化学データあり                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                                                               |      |
| 統合_1166         | H. Li, D. Cui, L. Zheng, Y. Zhou, L. Gan, Y. Liu, Y. Pan, X. Zhou and M. Wan                                                                      | 2021                  | Bisphenol A Exposure Disrupts Enamel Formation via EZH2-Mediated H3K27me3                                                                                                                           | J Dent Res. 2021 Jul;100(8):847-857.            | 10.1177/0022034521995798          | 33655795 | 動物                                   | 歯      | 1    | 1        | 1            | 1                     | 0                      | 1                  | 1                    | 1        | 0      | 1    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | Appendix: "From embryonic day 11.5 (E11.5) to postnatal day 21 (P21), pregnant females were treated by oral gavage with 50 μg/kg/day BPA (J&K Scientific) in 200 μL corn oil. From P21, offspring mice were administered with BPA as described until euthanized at P42 (Fig. 1A). Mice treated with corn oil were used as controls. Ten mice (Five mice per group, at least from 2 different litters) were used for this experiment." | -                                                                               |      |
| 統合_1167         | D. Li, C. Huang, Z. Liu, S. Ai and H. L. Wang                                                                                                     | 2023                  | Decreased expression of Chrn4 by METTL3-mediated m6A modification participates in BPA-induced spatial memory deficit                                                                                | Environ Res. 2023 Nov 1;236(Pt 1):116717.       | 10.1016/j.envres.2023.116717      | 37495067 | 動物                                   | 神経     | 1    | 1 (飲水)   | 1            | 1                     | 0                      | 1 (ただし飲水中濃度)       | 1                    | 1        | 1      | 1    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | BPA（1 mg/kg）は発達期曝露により、海馬のm6A修飾上昇・METTL3過剰発現・Chrn4低下を引き起こし、空間記憶・学習能力の障害をする。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                               |      |
| 統合_1169         | C. Li, L. Zhang, T. Ma, L. Gao, L. Yang, M. Wu, Z. Pang, X. Wang, Q. Yao, Y. Xiao, L. Zhao, W. Liu, H. Zhao, C. Wang, A. Wang, Y. Jin and H. Chen | 2021                  | Bisphenol A attenuates testosterone production in Leydig cells via the inhibition of NR1D1 signaling                                                                                                | Chemosphere. 2021 Jan;263:128020.               | 10.1016/j.chemosphere.2020.128020 | 33297044 | 動物                                   | 性ホルモン  | 1    | 0        | 1            | 1                     | 0                      | 0                  | 1                    | 1        | 0      | 0    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | 腹腔内投与の1用量（20 mg/kg/day）設定であり、リスク評価としては厳しい。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -                                                                               |      |
| 統合_1174         | E. C. R. Leonel, S. G. P. Campos, L. H. A. Guerra, C. M. Bedolo, P. S. L. Vilamaior, M. F. Calmon, P. Rahal, C. A. Amorim and S. R. Taboga        | 2020                  | Impact of perinatal bisphenol A and 17β estradiol exposure: Comparing hormone receptor response                                                                                                     | Ecotoxicol Environ Saf. 2020 Jan 30;188:109918. | 10.1016/j.ecoenv.2019.109918      | 31753310 | 動物                                   | 性ホルモン  | 1    | 1        | 1            | 0 (Mongolian gerbils) | 0                      | 1                  | 1                    | 1        | 1      | 1    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | 1用量（0.05 mg/kg）設定であり、Mongolian gerbilsは一般的な動物種ではないことからリスク評価としては厳しい。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | -                                                                               |      |
| 統合_1175         | E. C. R. Leonel, S. G. P. Campos, C. M. B. Bedolo, L. H. A. Guerra, P. S. L. Vilamaior, M. F. Calmon, P. Rahal, C. A. Amorim and S. R. Taboga     | 2020                  | Perinatal exposure to bisphenol A impacts in the mammary gland morphology of adult Mongolian gerbils                                                                                                | Exp Mol Pathol. 2020 Apr;113:104374.            | 10.1016/j.yexmp.2020.104374       | 31917966 | 動物                                   | 発がん性   | 1    | 1        | 1            | 0: スナネズミ（入手先不明）       | 0: 2用量（50, 5000 μg/kg） | 1                  | 0: 乳腺がん病変?           | 0: 5匹    | 0      | 1    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | 生殖発生学ではなく発がん性で評価                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                                                               |      |
| 統合_1176         | X. Lei, Z. Hao, H. Wang, Z. Tang, Z. Zhang and J. Yuan                                                                                            | 2023                  | Identification of core genes, critical signaling pathways, and potential drugs for countering BPA-induced hippocampal neurotoxicity in male mice                                                    | Food Chem Toxicol. 2023 Dec;182:114195.         | 10.1016/j.fct.2023.114195         | 37992956 | 動物                                   | 神経     | 1    | 1 (飲水)   | 1            | 1                     | 1                      | 1 (ただし飲水中濃度)       | 1                    | 1        | 1      | 1    | 1     | 1            | 低用量BPA曝露でも神経精神行動（うつ様行動）を誘発し得ることを明確に示しており、特に、Ndufab1の発現低下はミトコンドリア機能障害および酸化ストレスを介した新規神経毒性マーカーとして有用である。今後のリスク評価では、行動＋分子統合エンドポイントとしての応用が期待されます。                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1                                                                               |      |
| 統合_1182         | S. C. Lauby, I. Agarwal, H. E. Lapp, M. Salazar, S. Semenyko, D. Chauhan, A. E. Margolis and F. A. Champagne                                      | 2025                  | Interplay between prenatal bisphenol exposure, postnatal maternal care, and offspring sex in predicting DNA methylation relevant to anxiety-like behavior in rats                                   | Horm Behav. 2025 Jun;172:105745.                | 10.1016/j.yhbeh.2025.105745       | 40273582 | 動物                                   | 発達神経   | 1    | 不明（明示なし） | 1            | 1                     | 0                      | 0                  | 1                    | 1        | 1      | 1    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | 妊娠期ビスフェノールA曝露（1 mg/kg）は仔ラットの脳DNAメチル化状態をNR3C1（ストレス応答）・BDNF（神経可塑性）・OXTR（社会行動）で変化した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                                                               |      |
| 統合_1191         | R. D. Kini, S. Kumar, A. K. Nayanatara and G. Megha                                                                                               | 2024                  | A study on bisphenol induce renal damage and role of vitamin c as an antioxidant on bisphenol induced renal damage in wistar rats. A case control study                                             | Clin Ter. 2024 Nov-Dec;175(6):450-454.          | 10.7417/ct.2024.5153              | 39584766 | 動物                                   | 腎      | 1    | 1        | 1            | 単独あり                  | Wistar rat             | 0                  | 25 mg/kg/0           | 0        | 1      | 0    | 0     | 1            | （雄雄2群無し）ラットにBPA＋BPA＋ビタミンCを3週間経口投与し、腎臓の酸化ストレス増加（GSH低下とMDA増加）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                               |      |
| 統合_1193         | J. K. Kim, A. Khan, S. Cho, J. Na, Y. Lee, G. Bang, W. J. Yu, J. S. Jeong, S. H. Jee and Y. H. Park                                               | 2019                  | Effect of developmental exposure to bisphenol A on steroid hormone and vitamin D3 metabolism                                                                                                        | Chemosphere. 2019 Dec;237:124469.               | 10.1016/j.chemosphere.2019.124469 | 31549635 | 動物                                   | メカニズム  | 1    | 1        | 1            | 1                     | 1                      | 1                  | 0                    | 1        | 0      | 1    | 0     | 2            | ラットを用いた発達障害のメカニズムを解明するため網羅的メタボロミクス解析を行った研究であるが評価値設定には利用は難しいと考える。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                                                                               |      |
| 統合_1204         | S. Kaur, G. Singh, S. Sadwal and A. Anika                                                                                                         | 2020                  | Alleviating impact of hydroethanolic Murraya koenigii leaves extract on bisphenol A instigated testicular lethality and apoptosis in mice                                                           | Andrologia. 2020 Apr;52(3):e13504.              | 10.1111/and.13504                 | 31912924 | 動物                                   | 精巣     | 1    | 1        | 1            | 1                     | 0                      | 1                  | 1                    | 0        | 0      | 0    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -                                                                               |      |
| 統合_1224         | S. Jung, Y. Quah, O. Ham, S. Kim, J. S. Jeong, W. Kim, S. J. Lee and W. J. Yu                                                                     | 2025                  | Integrated transcriptome analysis of rats exposed to bisphenol mixtures from the fetal to developmental stage                                                                                       | Toxicol Res (Camb). 2025 Aug 18;14(4):tfa120.   | 10.1093/toxres/tfa120             | 40831461 | 動物                                   | 生殖ホルモン | 1    | 1        | 1            | 1                     | 0                      | 0                  | 0                    | 1        | 1      | 1    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | 1用量（500 mg/kg/day）設定であり、リスク評価としては厳しい。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -                                                                               |      |
| 統合_1229         | X. Jiao, Q. Zhang, G. Ye, F. Xing, D. Xie and L. Wang                                                                                             | 2025                  | Protective effects of apricot kernel oil and metformin against BPA-induced ovarian toxicity in rat models of polycystic ovary syndrome: insights into PI3K/AKT and mitochondrial apoptosis pathways | Toxicol Res (Camb). 2025 May 25;14(3):tfa1071.  | 10.1093/toxres/tfa1071            | 40421425 | 動物                                   | 卵巣     | 1    | 1        | 1            | 1                     | 0: 1用量                 | 0: 75 mg/kg/day    | 0                    | 1: 10匹   | 0      | 0    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | BPA誘発性PCOSモデルに対するメトホルミンと杏仁オイルの治療効果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -                                                                               |      |
| 統合_1231         | J. H. Jiao, L. Gao, W. L. Yong, Z. Y. Kou, Z. Q. Ren, R. Cai, G. Y. Chu and W. J. Pang                                                            | 2022                  | Resveratrol improves estrus disorder induced by bisphenol A through attenuating oxidative stress, autophagy, and apoptosis                                                                          | J Biochem Mol Toxicol. 2022 Sep;36(9):e23120.   | 10.1002/jbt.23120                 | 35670589 | 動物                                   | 卵巣     | 1    | 0: i.p.  | 1            | 1                     | 1                      | 0: 1用量             | 0: 50 mg/kg/day      | 0        | 1: 10匹 | 1    | 0     | 1            | BPA誘発性PCOSモデルに対するレスバトラロールの治療効果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                               |      |
| 統合_1238         | H. Ji, N. Song, J. Ren, W. Li, B. Xu, H. Li and G. Shen                                                                                           | 2020                  | Metabonomics reveals bisphenol A affects fatty acid and glucose metabolism through activation of LXR in the liver of male mice                                                                      | Sci Total Environ. 2020 Feb 10;703:134681.      | 10.1016/j.scitotenv.2019.134681   | 31715463 | 動物                                   | 代謝     | 1    | 1        | 1            | 1                     | 1                      | 1                  | 1                    | 1        | 0      | 0    | 1     | 1            | Metabonomicsがメインだが、生化学検査も行っている。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1                                                                               |      |
| 統合_1239         | B. O. Jeminiwa, R. C. Knight, K. L. Abbot, S. R. Pondugula and B. T. Akingbemi                                                                    | 2021                  | Gonadal sex steroid hormone secretion after exposure of male rats to estrogenic chemicals and their combinations                                                                                    | Mol Cell Endocrinol. 2021 Aug 1;533:111332.     | 10.1016/j.mce.2021.111332         | 34038751 | 動物                                   | 内分泌/精巣 | 1    | 1        | 1            | 1                     | 0                      | 飲水を介しBPA2.5～5 μg/L | 1                    | 1        | 0      | 0    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | BPA＋EE2、BPA＋BPS＋EE2などの複合曝露影響を明らかにしている。ケージはプラスチックで背景ばく露の可能性があるが、餌は大豆フリー、給水ボトルはガラスであった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -                                                                               |      |
| 統合_1243         | R. Iwell, A. M. Vinggaard, H. Soyama and R. Anand-Iwell                                                                                           | 2022                  | Influence on the adult male Leydig cell biomarker insulin-like peptide 3 of maternal exposure to estrogenic and anti-androgenic endocrine disrupting compound mixtures: A retrospective study       | Andrologia. 2022 Dec;54(11):e14566.             | 10.1111/and.14566                 | 36054713 | 動物                                   | 精巣     | 1    | 1        | 1            | 1                     | 1                      | 1                  | 1                    | 0        | 1      | 0    | 1     | 1            | ケージと給水ボトルはBPAを原材料に含む polysulfoneであったが、餌は大豆およびアルファルファフリーであった。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1                                                                               |      |
| 統合_1249         | K. Ishida, M. Furukawa, M. Kunitani, R. Yamagiwa, Y. Hiromori, D. Matsumaru, J. Hu, H. Nagase and T. Nakanishi                                    | 2023                  | Novel, highly sensitive, in vivo screening method detects estrogenic activity at low doses of bisphenol A                                                                                           | J Hazard Mater. 2023 Mar 5;445:130461.          | 10.1016/j.jhazmat.2022.130461     | 36436451 | 動物                                   | 性ホルモン  | 1    | 1        | 1            | 0 (E-Rep)             | 1                      | 1                  | 1                    | 1        | 1      | 1    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | 低濃度曝露の影響が示されている貴重な論文であるが、遺伝子導入マウスを使用しており、無処置動物ではないことからリスク評価として判断が難しい。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -                                                                               |      |
| 統合_1250         | J. H. Im, J. S. Um, X. Han, X. Men, G. Oh, X. Fu, G. H. Cho, W. S. Hwang, S. I. Choi and O. H. Lee                                                | 2025                  | Anti-obesogenic effect of standardized Brassica juncea extract on bisphenol A-induced 3T3-L1 preadipocytes and C57BL/6j obese mice                                                                  | Food Sci Biotechnol. 2024 Aug 17;34(3):781-791. | 10.1007/s10068-024-01688-9        | 39958180 | 動物                                   | 代謝     | 1    | 1        | 1            | 1                     | 0                      | 1                  | 0                    | 1        | 0      | 0    | 1     | 適格性基準<br>不適合 | SIGMA社とBPAを使用                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -                                                                               |      |
| 統合_1255         | Z. Huang, R. Niu, Q. Xu, R. Zhang, W. Hu, Y. Qin, X. Wang, Q. Xu, Y. Xia, Y. Fan and C. Lu                                                        | 2025                  | Impact of Maternal BPA Exposure during Pregnancy on Obesity in Male Offspring: A Mechanistic Mouse Study of Adipose-Derived Exosomal mRNA                                                           | Environ Health Perspect. 2025 Jan;133(1):17011. | 10.1289/ehp14888                  | 39886984 | 動物                                   | 代謝     | 1    | 1        | 1            | 1                     | 1                      | 1                  | 1                    | 1        | 0      | 1    | 1     | 1            | 妊娠ラットに投与し、雄新生児への影響を評価。BPA-free polypropylene cageを使用。飼料もBPA-free。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1                                                                               |      |
| 統合_1256         | W. C. Huang, K. Y. Liao, S. K. Hsieh, P. H. Pan, Y. H. Kuan, S. L. Liao, C. J. Chen and W. Y. Chen                                                | 2021                  | Magnesium lithospermate B supplementation improved prenatal Bisphenol A exposure-induced metabolic abnormalities in male offspring                                                                  | Environ Toxicol. 2021 Sep;36(9):1932-1943.      | 10.1002/tox.23313                 | 34165232 | 動物                                   | 代謝     | 1    | 0 (ip)   | 1            | 1                     | 0                      | 1                  | 1                    | 1        | 0      | 0    | 0     | 適格性基準<br>不適合 | 妊娠期曝露。血液生化学のデータはあるが、Magnesium lithospermate Bの効果を見る実験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -                                                                               |      |

別添-3 文献評価結果（動物）

| 統合No.   | 著者名                                                                                                                                                             | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                          | 書誌情報                                                       | doi                             | PMID     | 動物/ヒト<br>in vitro/ex vivo/in silico | 分野      | 哺乳動物 | 経口投与 | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物<br>物種及び系統<br>の無処置   | 対照群と<br>3用量以上の<br>BPA投与群 | 10<br>mg/kg/<br>日以下の<br>用量設定 | リスク評<br>価に利用<br>可能な毒<br>性エンド<br>ポイント | 1群当りの<br>動物数 | 被験物質<br>純度 | 背景ばく露<br>(餌、飲料<br>水、溶媒、<br>飼育器材) | 統計解析 | 文献ランク                 | コメント                                                                                                                                                         | 情報抽出文献 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------|-------------------------------------|---------|------|------|--------------|----------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------|----------------------------------|------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 統合_1257 | R. Huang, J. Li, M. Liao, L. Ma, I. Laurent, X. Lin, Y. Zhang, R. Gao, Y. Ding and X. Xiao                                                                      | 2022 | Combinational exposure to Bisphenol A and a high-fat diet causes trans-generational Malfunction of the female reproductive system in mice                                                     | Mol Cell Endocrinol. 2022 Feb 5;541:111507.                | 10.1016/j.mce.2021.11507        | 34785282 | 動物                                  | 生殖軸への影響 | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | 1用量(0.5mg/kg/day)設定であり、リスク評価としては厳しい。                                                                                                                         | -      |
| 統合_1260 | X. Hu, J. L. Wu, W. Miao, F. Long, H. Pan, T. Peng, X. Yao and N. Li                                                                                            | 2022 | Covalent Protein Modification: An Unignorable Factor for Bisphenol A-Induced Hepatotoxicity                                                                                                   | Environ Sci Technol. 2022 Jul 5;56(13):9536-9545.          | 10.1021/acs.est.2c01307         | 35593067 | 動物                                  | 肝毒性     | 1    | 1    | 1            | SD rat                     | 0                        | 100<br>mg/kg/0               | 0                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | 雌ラットにBPAを1日または15日投与後の肝臓の代謝物分析が主体 (malondialdehyde作られていると)、組織や血清酵素も見ているが詳細不明瞭                                                                                 | -      |
| 統合_1266 | C. Hu, Y. Xu, M. Wang, S. Cui, H. Zhang and L. Lu                                                                                                               | 2023 | Bisphenol analogues induce thyroid dysfunction via the disruption of the thyroid hormone synthesis pathway                                                                                    | Sci Total Environ. 2023 Nov 20;900:165711.                 | 10.1016/j.scitotenv.2023.165711 | 37487893 | 動物                                  | 甲状腺機能障害 | 1    | 1    | 1            | 1                          | 1                        | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1                     | リスク評価として有用である。                                                                                                                                               | 1      |
| 統合_1268 | S. Hsu, H. Huang, C. Liao, H. Huang, Y. Shih, J. Chen, H. Wu, T. Kuo, R. Fu and C. Tsai                                                                         | 2024 | Induction of Phosphorylated Tau Accumulation and Memory Impairment by Bisphenol A and the Protective Effects of Carnosic Acid in In Vitro and In Vivo                                         | Mol Neurobiol. 2024 Sep;61(9):6148-6160.                   | 10.1007/s12035-024-03952-9      | 38280110 | 動物, in vitro                        | 神経      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 1                            | 1                                    | 0            | 1          | 1                                | 0    | 適格性基準<br>不適合          | 1群あたりの動物数が方法の部分とデータ部分で不一致であり、また統計に用いたソフトウェアの未記載であり、データの信頼性が乏しい。また、論文の目的がカルノシン酸の保護作用を示したものである。                                                                | -      |
| 統合_1274 | T. Hong, X. Jiang, J. Zou, J. Yang, H. Zhang, H. Mai, W. Ling and D. Feng                                                                                       | 2022 | Hepatoprotective effect of curcumin against bisphenol A-induced hepatic steatosis via modulating gut microbiota dysbiosis and related gut-liver axis activation in CD-1 mice                  | J Nutr Biochem. 2022 Nov;109:109103.                       | 10.1016/j.jnutbio.2022.109103   | 35780999 | 動物                                  | 肝毒性     | 1    | 1    | 1            | CD-1mice:1                 | 0                        | 50 µg/kg<br>相当:1             | 0(1)                                 | 0            | 0          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | 雄マウスにBPA(50 µg/kg/day相当)を24週間経口投与し、肝臓の毒性(肝重量、TC, TG, ALT, ASTなど)を確認、クルクミンはそれを抑制。しかし用量相関等は見られていない(用量のみのデータ)                                                   | -      |
| 統合_1280 | J. J. Heindel, S. Belcher, J. A. Flaws, G. S. Prins, S. M. Ho, J. Mao, H. B. Patisaul, W. Rieke, C. S. Rosenfeld, A. M. Soto, F. S. Vom Saal and R. T. Zoeller  | 2020 | Data integration, analysis, and interpretation of eight academic CLARITY-BPA studies                                                                                                          | Reprod Toxicol. 2020 Dec;98:29-60.                         | 10.1016/j.reprotox.2020.05.014  | 32682780 | 動物                                  | 生殖発生毒性  | 1    | 1    | 1            | 1                          | 1                        | 1                            | 1                                    | -            | -          | -                                | -    | 3                     | 8つの研究のmixOmics                                                                                                                                               | -      |
| 統合_1287 | M. E. U. Haq, M. S. H. Akash, K. Rehman and M. H. Mahmood                                                                                                       | 2020 | Chronic exposure of bisphenol A impairs carbohydrate and lipid metabolism by altering corresponding enzymatic and metabolic pathways                                                          | Environ Toxicol Pharmacol. 2020 Aug;78:103387.             | 10.1016/j.etap.2020.103387      | 32339907 | 動物                                  | 代謝      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 1                        | 1                            | 1                                    | 1            | 0          | 1                                | 1    | 1                     | Polycarbonate cages, stainless steel covers, wood-chip beddingを使用。生化学検査データあり。                                                                                | 1      |
| 統合_1288 | Z. Hao, X. Guo, L. Li, X. Lei, Z. Tang, M. Zhai and J. Yuan                                                                                                     | 2024 | Identification of core genes and molecular prediction of drug targets for countering BPA-induced olfactory bulb neurotoxicity in male mice                                                    | Food Chem Toxicol. 2024 Dec;194:115098.                    | 10.1016/j.fct.2024.115098       | 39522797 | 動物                                  | 神経      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 1                        | 1(ただし飲水中濃度)                  | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1                     | 非常に低い用量のBPAでも嗅覚における神経免疫経路 (PI3K-AKT経路) 障害を引き起こすことを示しており、Cs12r/Th2発現低下と組織学的変化を毒性指標としてリスク評価に利用できる重要な知見である。特に、嗅覚機能は即うつ・認知症モデルと関連が強く、神経精神毒性評価の初期バイオマーカーとして注目される。 | 1      |
| 統合_1290 | T. Han, L. Wang, W. Tang, Z. Zhang, M. B. Khawar, G. Li, H. Jiang and C. Liu                                                                                    | 2020 | GGNBP1 ensures proper spermiogenesis in response to stress in mice                                                                                                                            | Biochem Biophys Res Commun. 2020 May 7;525(3):706-713.     | 10.1016/j.bbrc.2020.02.118      | 32139124 | 動物                                  | 精子      | 1    | 不明   | 1            | Ggnbp1ノックアウトマウス、対照マウス(ICR) | 0                        | 1                            | 1                                    | 0            | 0          | 0                                | 0    | 適格性基準<br>不適合          | -                                                                                                                                                            | -      |
| 統合_1292 | N. Hameed, M. H. Abbasi, T. Akhtar and N. Sheikh                                                                                                                | 2020 | Hematotoxicity and testicular injury induced by Bisphenol A in Rattus norvegicus                                                                                                              | J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Jul-Aug;34(4):1493-1500. | 10.23812/20-226-1               | 32894934 | 動物                                  | 精巣      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 最低用量が10<br>mg/kg/day         | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | BPA2用量を用いているが、1濃度は25 mg/kgと高い                                                                                                                                | -      |
| 統合_1294 | Y. Guo, B. Li, Y. Yan, N. Zhang, S. Shao, L. Yang, L. Ouyang, P. Wu, H. Duan, K. Zhou, Y. Hua and C. Wang                                                       | 2025 | Maternal exposure to bisphenol A induces congenital heart disease through mitochondrial dysfunction                                                                                           | FASEB J. 2025 Jan 31;39(2):e70351.                         | 10.1096/fj.202402505R           | 39853827 | 動物                                  | 発生毒性    | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 0                            | 1                                    | 0            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | 妊娠マウスへ投与して胎児への影響を見ているが、1群あたり3妊娠マウスと少ない文献ランク2とした。                                                                                                             | -      |
| 統合_1295 | Y. Guo, Y. Kang, W. Bai, Q. Liu, R. Zhang, Y. Wang and C. Wang                                                                                                  | 2024 | Perinatal exposure to bisphenol A impairs cognitive function via the gamma-aminobutyric acid signaling pathway in male rat offspring                                                          | Environ Toxicol. 2024 Mar;39(3):1235-1244.                 | 10.1002/tox.24007               | 37926988 | 動物                                  | 神経      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 1                        | 1                            | 0                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1                     | 高産卵BPA曝露により雄仔ラットでGABA作動系の抑制性過剰伝達 (GAD67 ↓, GABA-T ↓, GAT-1 ↓) が亢進し、不安様行動・学習記憶障害が誘発された。                                                                       | 1      |
| 統合_1299 | J. Gu, N. Zhang, X. Jiang, L. Zhu, Y. Lou, S. Sun, L. Yin and J. Liu                                                                                            | 2024 | The Olfactory Receptor Olfr25 Mediates Sperm Dysfunction Induced by Low-Dose Bisphenol A through the CatSper-Ca(2+) Signaling Pathway                                                         | Toxics. 2024 Jun 20;12(6):442.                             | 10.3390/toxics12060442          | 38922122 | 動物                                  | 精巣      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 1                        | 1                            | 1                                    | 0            | 0          | 0                                | 1    | 2                     | n数が3〜5であり、部分的に信頼できるデータも含んでいる。                                                                                                                                | -      |
| 統合_1302 | S. Goyal, S. Tiwari, B. Seth, A. Tandon, J. Shankar, M. Sinha, S. J. Singh, S. Priya and R. K. Chaturvedi                                                       | 2021 | Bisphenol-A inhibits mitochondrial biogenesis via impairment of GFER mediated mitochondrial protein import in the rat brain hippocampus                                                       | Neurotoxicology. 2021 Jul;85:18-32.                        | 10.1016/j.neuro.2021.04.001     | 33878312 | 動物                                  | 神経      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 1                            | 1                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | BPAがGFERを介したミトコンドリアタンパク質輸送系を阻害することで、神経細胞のエネルギー恒常性を崩壊させるという新たな神経毒性メカニズムを示している。                                                                                | -      |
| 統合_1303 | S. Goyal, S. Tiwari, B. Seth, Phoomlaha, A. Tandon and R. Kumar Chaturvedi                                                                                      | 2022 | Bisphenol-A Mediated Impaired DRP1-GFER Axis and Cognition Restored by PGC-1α Upregulation Through Nicotinamide in the Rat Brain Hippocampus                                                  | Mol Neurobiol. 2022 Aug;59(8):4761-4775.                   | 10.1007/s12035-022-02862-y      | 35612786 | 動物                                  | 神経      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 1                            | 1                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | 慢性的なBPA曝露がPGC-1αレベルを低下させ、DRP1およびGFERのミトコンドリア局在を変化させることで、ラット海馬におけるPGC-1α/NeuN(+)およびPGC-1α/β-チューブリン(+)ニューロン数を減少させた。                                            | -      |
| 統合_1304 | E. Gorowska-Wojtowicz, M. Duliban, M. Kudrycka, P. Dutka, P. Pawlicki, A. Milon, M. Zarzycka, W. Placha, M. Kotula-Balak, A. Ptak, J. K. Wolski and B. Bilinska | 2019 | Leydig cell tumorigenesis - Implication of G-protein coupled membrane estrogen receptor, peroxisome proliferator-activated receptor and xenoestrogen exposure. In vivo and in vitro appraisal | Tissue Cell. 2019 Dec;61:51-60.                            | 10.1016/j.tice.2019.08.001      | 31759407 | 動物, in vitro                        | 精巣      | 1    | 0    | 1            | 1                          | 0                        | 不明                           | 1                                    | 0            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | 経口投与ではないため除外。                                                                                                                                                | -      |
| 統合_1314 | Z. Gao, S. Liu, L. Tan, X. Gao, W. Fan, C. Ding, M. Li, Z. Tang, X. Shi, Y. Luo and S. Song                                                                     | 2022 | Testicular toxicity of bisphenol compounds: Homeostasis disruption of cholesterol/testosterone via PPARα activation                                                                           | Sci Total Environ. 2022 Aug 25;836:155628.                 | 10.1016/j.scitotenv.2022.155628 | 35504394 | 動物, in vitro                        | 精巣      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 0                            | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | 経時的なデータは統計に問題がある。                                                                                                                                            | -      |
| 統合_1323 | L. J. Ferrato, T. F. R. Ruiz, L. G. de Souza, G. E. Brito-Filho, S. J. Colleta, E. C. R. Leonel and S. R. Taboga                                                | 2025 | Bisphenol A exposure alters hormonal modulation and responsivity in the prostate of aged female gerbils                                                                                       | Mol Cell Endocrinol. 2025 Apr 15;600:112507.               | 10.1016/j.mce.2025.112507       | 39988023 | 動物                                  | 前立腺     | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 1                            | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | BPAは50 µg/kg曝露群のみだが、メス前立腺に対する明確な影響が検出されている。                                                                                                                  | -      |
| 統合_1324 | L. Feng, S. Chen, L. Zhang, W. Qu and Z. Chen                                                                                                                   | 2019 | Bisphenol A increases intestinal permeability through disrupting intestinal barrier function in mice                                                                                          | Environ Pollut. 2019 Nov;254(Pt A):112960.                 | 10.1016/j.envpol.2019.112960    | 31394344 | 動物                                  | 腸管バリア機能 | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | -                                                                                                                                                            | -      |
| 統合_1348 | R. A. Eid, A. M. Abadi, A. F. El-Kott, M. S. A. Zaki and E. M. Abd-Elle                                                                                         | 2023 | The antioxidant effects of coenzyme Q10 on albino rat testicular toxicity and apoptosis triggered by bisphenol A                                                                              | Environ Sci Pollut Res Int. 2023 Mar;30(14):42339-42350.   | 10.1007/s11356-022-24920-7      | 36648721 | 動物                                  | 精巣      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 0                            | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | BPAは100 mg/kgのみで、CoQ10がBPAの悪影響を抑制することを示している。                                                                                                                 | -      |
| 統合_1368 | S. Das, U. Mukherjee, S. Biswas, S. Banerjee, S. Karmakar and S. Maltra                                                                                         | 2024 | Unravelling bisphenol A-induced hepatotoxicity: Insights into oxidative stress, inflammation, and energy dysregulation                                                                        | Environ Pollut. 2024 Dec 1:362:124922.                     | 10.1016/j.envpol.2024.124922    | 39260547 | 動物                                  | 代謝      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 1                        | 1                            | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 2    | 炎症・酸化ストレスを含めた機序解析がメイン | -                                                                                                                                                            |        |
| 統合_1374 | W. Cui, H. Zhou, J. Zhang, J. Zhang, D. Wu, Y. Rong, F. Liu, J. Liu, H. Liu, B. Wei, Y. Tang, X. Liao and X. Xu                                                 | 2023 | Hepatoprotective effect of Artemisia Argy essential oil on bisphenol A-induced hepatotoxicity via inhibition of ferroptosis in mice                                                           | Environ Toxicol. 2023 Oct;38(10):2416-2428.                | 10.1002/tox.23877               | 37347548 | 動物                                  | 肝       | 1    | 1    | 単独あり         | C57BL/6:1                  | 0                        | 700.00mg/kgとある               | 0                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | 雄マウスへの高用量BPAの2週間経口投与による肝毒性(組織と血清酵素ALT/AST等) に対し、Artemisia argy精油を共投与すると抑制される                                                                                 | -      |
| 統合_1382 | Z. Chen, Z. Chen, J. Mo, Y. Chen, L. Chen and C. Deng                                                                                                           | 2025 | m6A RNA methylation modulates autophagy by targeting Map1lc3b in bisphenol A induced Leydig cell dysfunction                                                                                  | J Hazard Mater. 2025 Mar 5;485:136748.                     | 10.1016/j.jhazmat.2024.136748   | 39662354 | 動物, in vitro                        | 精巣      | 1    | 1    | 1            | 1                          | 0                        | 0                            | 1                                    | 0            | 0          | 0                                | 1    | 適格性基準<br>不適合          | -                                                                                                                                                            | -      |

別添-3 文献評価結果（動物）

| 統合No.   | 著者名                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                                             | 書誌情報                                                         | doi                              | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野              | 哺乳動物 | 経口投与    | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物<br>種及び系統の無処置<br>動物 | 対照群と<br>3用量以上の<br>BPA投与<br>と群 | 10<br>mg/kg/<br>日以下の<br>用量設定 | リスク評<br>価に利用<br>可能な毒<br>性エンド<br>ポイント | 1群当りの<br>動物数 | 被験物質<br>純度 | 背景ばく露<br>(餌、飲料<br>水、浴槽、<br>飼育器材) | 統計解析 | 文献ランク        | コメント                                                                                      | 情報抽出文献                                                                                                                                           |   |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------|--------------------------------------|-----------------|------|---------|--------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------|----------------------------------|------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 統合_1389 | T. Cavalleri Sousa, C. B. de Oliveira, M. L. Silva Ricardo, A. Musa de Aquino, W. R. Scaranaro, A. S. Cruz Veras, M. E. Almeida Tavares, G. R. Teixeira, A. C. D. Castilho, F. L. Pacagnelli, J. Zalotti Brandt and L. de Oliveira Mendes                                                | 2024 | Prostate histological investigation in rats exposed to bisphenol a and phytochemicals during the perinatal period and subjected to hormonal stimulus in adulthood                                                | Int J Environ Health Res. 2024 Jan;34(1):201-212.            | 10.1080/09603123.2022.2140127    | 36319067 | 動物                                   | 内分泌/前立腺         | 1    | 1       | 1            | 1                         | 0                             | 1                            | 1                                    | 1            | 0          | 1                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | BPA曝露（10 µg/kg）の影響に対する植物由来化学物質の影響を明らかにしようとした論文。                                                                                                  | - |
| 統合_1394 | Y. Cao, S. Chen, J. Lu, M. Zhang, L. Shi, J. Qin, J. Lv, D. Li, L. Ma and Y. Zhang                                                                                                                                                                                                       | 2023 | BPA Induces placental trophoblast proliferation inhibition and fetal growth restriction by inhibiting the expression of SRB1                                                                                     | Environ Sci Pollut Res Int. 2023 May;30(21):60805-60819.     | 10.1007/s11356-023-26850-4       | 37037937 | 動物、in vitro                          | 生殖発生毒性          | 1    | 1       | 1            | 1                         | 1                             | 0                            | 1                                    | 0            | 1          | 0                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | 動物実験は妊娠マウスへのBPA経口曝露濃度が50, 100, 200 mg/kgと高く、n=3と少ない                                                                                              | - |
| 統合_1398 | F. Bujalance-Reyes, A. M. Molina-López, N. Ayala-Soldado, A. Lora-Benitez, R. Mora-Medina and R. Moyano-Salvago                                                                                                                                                                          | 2022 | Analysis of Indirect Biomarkers of Effect after Exposure to Low Doses of Bisphenol A in a Study of Successive Generations of Mice                                                                                | Animals (Basel). 2022 Jan 26;12(3):300.                      | 10.3390/ani12030300              | 35158624 | 動物                                   | 一般毒性(繁殖、生<br>化) | 1    | 1       | 1            | C57BL/6:1                 | 1                             | 0.5,2,4,50,<br>100 µg/kg;1   | 0                                    | 0            | 0          | 1                                | 1    | 2            | 雄雄(匹数不明) マウスへの7週間（？）低用量BPAの経口投与により、繁殖には毒性無く、成体では高血糖とタンパク増加が見られた（F4まで）                     | -                                                                                                                                                |   |
| 統合_1399 | G. V. Bryukhin, D. S. Laskov, N. V. Gribachyova and D. R. Solyannikova                                                                                                                                                                                                                   | 2025 | Sexual Behavior of the Offspring of Female Rats Exposed to Bisphenol A                                                                                                                                           | Bull Exp Biol Med. 2025 May;179(1):10-13.                    | 10.1007/s10517-025-06423-w       | 40679519 | 動物                                   | 発達神経毒性          | 1    | 1       | 1            | 1                         | 0                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | 妊娠前～授乳期BPA曝露（1500 µg/kg/day）により、仔ラット（雄・雌）の行動に顕著な抑制効果が認められた。                                                                                      | - |
| 統合_1400 | K. A. Bruno, L. P. Macomb, A. C. Morales-Lara, J. E. Mathews, J. A. Frisancho, A. L. Yang, D. N. Di Florio, B. H. Edenfield, E. R. Whelan, G. R. Salomon, A. R. Hill, C. C. Hewa-Rahinduwage, A. J. Scott, H. D. Greymer, F. A. Molina, M. S. Greenaway, G. M. Cooper and D. Fairweather | 2021 | Sex-Specific Effects of Plastic Caging in Murine Viral Myocarditis                                                                                                                                               | Int J Mol Sci. 2021 Aug 17;22(16):8834.                      | 10.3390/jms22168834              | 34445539 | 動物                                   | 免疫              | 1    | 1       | 1            | 1                         | 0                             | 不明                           | 1                                    | 1            | 不明         | 1                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | BPA飲水投与（250 ug/L）：ヒトの50 µg BPA/kgに相当。 BPA飲水投与あるいはプラスチックケージでの飼育によるウイルス性心筋炎への影響評価。 TDIだが1点のみの評価なので判断できない。                                          | - |
| 統合_1403 | G. E. Brito Filho, T. F. R. Ruiz, L. G. de Souza, L. J. Ferrato, F. C. A. Dos Santos, P. S. L. Vilamaior, E. C. R. Leonel and S. R. Taboga                                                                                                                                               | 2025 | Mammary Gland Reactive Stroma Characterization at Aging After Bisphenol A Exposure During Hormonal Susceptibility Windows                                                                                        | Cell Biol Int. 2025 Apr;49(4):397-406.                       | 10.1002/cbin.12280               | 39873202 | 動物                                   | 発がん性            | 1    | 1       | 1            | 0: スナネズミ（入手先不明）           | 0: 1用量（50 µg/kg/day）          | 1                            | 0: 乳腺がん病変？                           | 0: 5匹        | 0          | 1                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | 生殖発生毒性ではなく発がん性で評価                                                                                                                                | - |
| 統合_1418 | M. Berköz, S. Yalin and Ö. Türkmen                                                                                                                                                                                                                                                       | 2025 | Protective roles of some natural and synthetic aromatase inhibitors in testicular insufficiency caused by Bisphenol A exposure                                                                                   | Int J Environ Health Res. 2025 Feb;35(2):506-520.            | 10.1080/09603123.2024.2362810    | 38825800 | 動物                                   | 内分泌/精子/精巣       | 1    | 1       | 1            | 1                         | 0                             | 0                            | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | BPA（130 mg/kg/day）とアロマトラーゼ阻害剤の複合曝露が精巣に及ぼす影響についての研究。                                                                                              | - |
| 統合_1419 | L. Benincasa, M. Mandalà, L. Paulesu, L. Barberio and F. Ietta                                                                                                                                                                                                                           | 2020 | Prenatal Nutrition Containing Bisphenol A Affects Placenta Glucose Transfer: Evidence in Rats and Human Trophoblast                                                                                              | Nutrients. 2020 May 11;12(5):1375.                           | 10.3390/nu12051375               | 32403449 | 動物、in vitro                          | 生殖発生毒性          | 1    | 1       | 1            | 1                         | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 1            | 1                                                                                         | 被験物質純度や背景ばく露は不明だが、妊娠前～妊娠中のラットにBPA（2.5、25、250 µg/kg/day）曝露すると胎盤および胎児の成長に影響を及ぼすことをin vitroデータと併せて示しており文献ランク1とした。                                   | 1 |
| 統合_1421 | S. A. Beauty, J. Hossain, S. J. Sarder, N. Uddin, O. Goni, F. Abedin, K. N. Rossi, R. K. Rimi, S. Himeno, K. Hossain and Z. A. Saud                                                                                                                                                      | 2025 | Combined Effects of Arsenic and Bisphenol-A on Locomotor Activity and Oxidative Stress Mediated Neurotoxicity in Mice                                                                                            | Biol Trace Elem Res. 2025 Sep;203(9):4694-4706.              | 10.1007/s12011-025-04522-3       | 39853653 | 動物                                   | 神経              | 1    | 1       | 1            | 1                         | 0                             | 1                            | 1                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | BPSとヒメとの混合投与による影響を検討した研究で目的が異なる。                                                                                                                 | - |
| 統合_1432 | L. Bao, C. Zhao, L. Feng, Y. Zhao, S. Duan, M. Qiu, K. Wu, N. Zhang, X. Hu and Y. Fu                                                                                                                                                                                                     | 2022 | Ferritinophagy is involved in Bisphenol A-induced ferroptosis of renal tubular epithelial cells through the activation of the AMPK-mTOR-ULK1 pathway                                                             | Food Chem Toxicol. 2022 May;163:112909.                      | 10.1016/j.fct.2022.112909        | 35292335 | 動物                                   | 腎臓細管上皮細胞        | 1    | 不明      | 単独           | Balb/c mice               | 0                             | 10, 100 µg/kg;1              | 0                                    | 0            | 0          | 0                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | (雄雄記載無し) マウスにBPAを2週間投与し、腎臓にフェロトキシネスFE, MDA等の増加ととれる(試験系の詳細不明瞭)                                                                                    | - |
| 統合_1433 | O. Banerjee, S. Singh, S. K. Prasad, A. Bhattacharjee, T. Seal, J. Mandal, S. Sinha, A. Banerjee, B. K. Maji and S. Mukherjee                                                                                                                                                            | 2023 | Exploring aryl hydrocarbon receptor (AhR) as a target for Bisphenol-A (BPA)-induced pancreatic islet toxicity and impaired glucose homeostasis: Protective efficacy of ethanol extract of Centella asiatica      | Toxicology. 2023 Dec;500:153693.                             | 10.1016/j.tox.2023.153693        | 38042274 | 動物                                   | 代謝              | 1    | 0 (ip)  | 1            | 1                         | 0                             | 1                            | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | 胰岛に対する毒性、グルコースホメオスタシスに関する研究                                                                                                                      | - |
| 統合_1443 | B. Attema, O. Kumm, S. Pitkanen, J. Weisell, T. Vuorio, E. Pennanen, M. Vorimo, J. Rysä, S. Kersten, A. L. Levenonen and J. Hakola                                                                                                                                                       | 2024 | Metabolic effects of nuclear receptor activation in vivo after 28-day oral exposure to three endocrine-disrupting chemicals                                                                                      | Arch Toxicol. 2024 Mar;98(3):911-928.                        | 10.1007/s00204-023-03658-2       | 38182912 | 動物                                   | 代謝              | 1    | 1       | 1            | 1                         | 1                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1            | 1                                                                                         | マウスを使用したTG 407（28-d）に準じた試験。 Metal cages, plastic-free enrichment, polycarbonate-free drinking bottlesを使用。                                        | 1 |
| 統合_1460 | R. Al-Eisa, F. Alsalmi, R. K. Zarah, H. Hamdi, R. Sami, S. Abushal, N. A. Algehainy, M. Alanazi, F. Tayeb, A. A. Harasani, A. M. Almeshadi, N. Allehyani and A. A. Abu-Zaid                                                                                                              | 2024 | Protective roles of herbal teas against the toxicity of Bisphenol A on morphometry of uterus and improving murine reproductive health (incomplete title and amended by the EIC)                                  | Pak J Pharm Sci. 2024 Nov-Dec;37(6):1281-1287.               | -                                | 39799443 | 動物                                   | 生殖発生毒性          | 1    | 1       | 1            | 1                         | 0                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | BPA（純度97％、5 mg/kg）の影響に対するバブパイ抽出物の影響を調べている。                                                                                                       | - |
| 統合_1461 | M. S. Akhter, H. Rashid, H. A. Hamali, S. Alshahrani, G. Dobie, M. Qadri, A. M. Madkhali and A. A. Mobarki                                                                                                                                                                               | 2023 | Hematotoxicity of Co-Administration of Bisphenol A and Acetaminophen in Rats and its Amelioration by Melatonin                                                                                                   | Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2023;23(2):222-229. | 10.2174/187153032266620967124757 | 35674302 | 動物                                   | 血液毒性            | 1    | 1       | 1            | 1                         | 0                             | 1                            | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | 2週間飲水投与。<br>1用量(BPA 10 ppm)のデータ。<br>飲水濃度からの推算必要。<br>BPA曝露により、赤血球数とヘモグロビンの低下、脂質過酸化の増加、抗酸化物質の低下が有意にみられた。これらの影響は、アセトアミノフェンの同時投与で増強、メラトニンの同時投与で低減した。 | - |
| 統合_1480 | S. M. Abdulkareem                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2022 | Physiological, biochemical, and hormonal changes in rats exposed to bottled water left in a hot car and the freezer                                                                                              | Int J Environ Health Res. 2022 Dec;32(12):2653-2664.         | 10.1080/09603123.2021.1982876    | 34933623 | 動物                                   | 代謝              | 1    | 1       | 0            | 1                         | 0                             | おそらく1（測定していない）               | 1                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | プラスチック溶出物（bottled water left in a hot car and the freezer）の影響を評価                                                                                 | - |
| 統合_1485 | M. K. Abdel-Rafei and N. M. Thabet                                                                                                                                                                                                                                                       | 2020 | Modulatory effect of methylsulfonylmethane against BPA/γ-radiation induced neurodegenerative alterations in rats: Influence of TREM-2/DAP-12/Syk pathway                                                         | Life Sci. 2020 Nov 1:260:118410.                             | 10.1016/j.lfs.2020.118410        | 32926927 | 動物                                   | 神経毒性            | 1    | 0 (腹腔内) | 0            | 1                         | 0                             | 0                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | BPAとγ線を組み合わせることによってAD様の症状を引き起こさせ、それに対するMSMの作用を検討した論文。内容は興味深いのが目的が異なる。                                                                            | - |
| 統合_1487 | H. A. E. Abd Elkader, A. S. Al-Shami and H. S. Darwish                                                                                                                                                                                                                                   | 2025 | Perinatal bisphenol A exposure has an age- and dose-dependent association with thyroid allostasis adaptive response, as well as anxiogenic-depressive-like and asocial behaviors in juvenile and adult male rats | Physiol Behav. 2025 Jan 1:288:114732.                        | 10.1016/j.physbeh.2024.114732    | 39510223 | 動物                                   | 甲状腺ホルモン合成       | 1    | 1       | 1            | 1                         | 0                             | 0                            | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | 非常にクリアに酸化ストレスの誘発による、TPO mRNAの低下に続くT3, T4合成の低下が、フェノタイプへの影響誘発しているプロセスが示されている。興味深い内容と思うが、2用量(50, 125 mg/kg/day)設定であり、リスク評価としては厳しい。                  | - |
| 統合_1837 | M. Lv, S. Chen, H. Qin, Y. Wang, Y. Liu, R. Liu, L. Chen, G. Qu and G. Jiang                                                                                                                                                                                                             | 2025 | Transformation of Bisphenols by Gut Microbiota: Insights into Species-Specific Pathways and Toxicity Implications                                                                                                | Environ Sci Technol. 2025 Aug 12;59(31):16227-16239.         | 10.1021/acs.est.5c01820          | 40717277 | 動物、in vitro                          | ADME            | 1    | 1       | 1            | 0                         | 0                             | 0                            | 0                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                              | Bisphenol A-glycerol methacrylateの腸内細菌による構造変換に関する研究である。                                                                                          | - |
| 統合_2168 | G. Afzal, H. I. Ahmad, A. Jamal, G. Mustafa, S. Kiran, R. Hussain, S. Anjum, M. Rafay, A. Ghaffar and S. Saeed                                                                                                                                                                           | 2022 | Bisphenol A mediated histopathological, Hemato-Biochemical and oxidative stress in rabbits (oryctolagus cuniculus)                                                                                               | TOXIN REVIEWS Vol.41 Issue 4 Pages 1067-1076                 | 10.1080/15669543.2021.1972318    | -        | 動物                                   | 一般毒性            | 1    | 1       | 1            | 実験動物ではないウサギ：0             | 3用量：10, 50, 100 mg/kg; 1      | 0(1)                         | 0(1)                                 | 1            | 0          | 1                                | 1    | 適格性基準<br>不適合 | 実験動物ではない雄ウサギにPBAを28日間経口投与し、血液、生化学、病理（肝腎心臓）を検討。50mg/kg以上で生化学パラメータ(MDAなども)に異常、病理は不十分(野生種か?) | -                                                                                                                                                |   |

| 統合No.   | 著者名                                                                                            | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                                                                             | 書誌情報                                                        | doi                              | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野            | 哺乳動物 | 経口投与 | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物種及び系統の無処置動物      | 対照群と3用量以上のBPA投与群 | 10 mg/kg/日以下の用量設定             | リスク評価に利用可能な毒性エンドポイント           | 1群当りの動物数  | 被験物質純度 | 背景ばく露(餌、飲料水、畜糞、飼育器材) | 統計解析         | 文献ランク                                                      | コメント                                                                                                                                                                                                           | 情報抽出文献                                                                                                                                                              |   |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------|--------------------------------------|---------------|------|------|--------------|------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------|--------|----------------------|--------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 統合_2194 | S. I. Choi, X. Han, X. Men, S. J. Lee, K. T. Park, J. Han and O. H. Lee                        | 2022 | Standardized pectolinarin rich-Cirsium setidens Nakai extract attenuates bisphenol A-induced the 3T3-L1 adipocytes differentiation and obese C57BL/6J mice via the suppression of adipogenesis-related transcription factors                     | JOURNAL OF FUNCTIONAL FOODS, Volume 95, August 2022, 105146 | 10.1016/j.jff.2022.105146        | -        | 動物, in vitro                         | 代謝            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 0                    | 1            | 2                                                          | ほとんどが 3T3-L1細胞を用いた実験                                                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2290 | E. M. Moustafa, S. I. Ibrahim and F. A. F. Salem                                               | 2021 | Methylsulfonylmethane inhibits lung fibrosis progression, inflammatory response, and epithelial-mesenchymal transition via the transforming growth factor- $\beta$ 1/SMAD2/3 pathway in rats exposed to both $\gamma$ -radiation and Bisphenol-A | TOXIN REVIEWS Vol.40 Issue 4 Pages 1431-1440                | 10.1080/15569543.2020.1728337    | -        | 動物                                   | 肺             | 1    | 0    | 単独あり         | SD rat                 | 0                | 500 mg/kg/3 days/week         | 0                              | 1         | 0      | 0                    | 1            | 適格性基準<br>不適合                                               | 雄ラットにBPAを5週間腹腔内投与し肺線維化への影響をみた(炎症マーカーやシグナル変動あり) メチルスルホニルメタンがそれらの変化を抑制するとのこと                                                                                                                                     | -                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2403 | Munekazu Komada, Tetsuji Nagao, Nao Kagawa                                                     | 2020 | Prenatal and postnatal bisphenol A exposure inhibits postnatal neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus                                                                                                                                     | J Toxicol Sci. 2020;45(10):639-650.                         | 10.2131/jts.45.639               | 33012732 | 動物                                   | 神経            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 0                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 1                    | 適格性基準<br>不適合 | 発達期BPA曝露が神経幹細胞の分化および海馬の神経新生を抑制し、記憶機能に持続的影響を及ぼすことを明確に示している。 | -                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                     |   |
| 統合_2417 | Kundakovic M et al.                                                                            | 2013 | Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure                                                                                                                                       | Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Jun 11;110(24):9956-61.      | 10.1073/pnas.1214056110          | 23716699 | 動物                                   | 発達神経毒性        | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 1                    | 1            | 1                                                          | BPAの「性特異的エピジェネティック毒性」を最初に明確に実証したものである。DNAメチル化（特にEsr1 exon A）の変化と行動異常が一致しており、発達期BPA曝露が脳の性分化を乱乱することを示している。                                                                                                       | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2418 | Rönn M, Kullberg J, Karlsson H, Berglund J, Malmberg F, Orberg J, Lind L, Ahlström H, Lind PM. | 2013 | Bisphenol A exposure increases liver fat in juvenile fructose-fed Fischer 344 rats                                                                                                                                                               | Toxicology. 2013 Jan 7;303:125-32.                          | 10.1016/j.tox.2012.09.013        | 23142792 | 動物                                   | 代謝            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 0                              | 1         | 1      | 1                    | 1            | 2                                                          | Polysulfone IV cages (Eurostandard IV), glass water bottlesを使用                                                                                                                                                 | -                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2419 | Bauer SM et al.                                                                                | 2012 | The effects of maternal exposure to bisphenol A on allergic lung inflammation into adulthood                                                                                                                                                     | Toxicol Sci. 2012 Nov;130(1):82-93.                         | 10.1093/toxsci/kfs227            | 22821851 | 動物                                   | 免疫            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 不明                   | 1            | 1                                                          | 1                                                                                                                                                                                                              | 0、0.5、5、50、または500 $\mu$ g BPA/kg/日を経口投与。母体へのBPA曝露が仔マウスのアレルギー性喘息の発症にどの程度寄与するか？妊娠6日目から出産後21日まで、幅広い用量。                                                                 | 1 |
| 統合_2420 | Chitra KC et al.                                                                               | 2003 | Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats                                                                                                                                                                     | Toxicology. 2003 Mar 14;185(1-2):119-27.                    | 10.1016/s0300-483x(02)00597-8    | 12505450 | 動物                                   | 精子            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 0                    | 0            | 2                                                          | BPAの純度は97％。統計に難はあるが検討の余地はある。                                                                                                                                                                                   | -                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2421 | O'Cruz SC et al.                                                                               | 2012 | Bisphenol A impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: an in vivo and in silico study                                                                                                        | Food Chem Toxicol. 2012 Mar;50(3-4):1124-33.                | 10.1016/j.fct.2011.11.041        | 22142692 | 動物                                   | 代謝            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 0                    | 1            | 2                                                          | Polypropylene cageを使用                                                                                                                                                                                          | -                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2422 | Hassan ZK et al.                                                                               | 2012 | Bisphenol A induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model                                                                                                                                                                         | Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:194829.                     | 10.1155/2012/194829              | 22888396 | 動物                                   | 肝臓            | 1    | 1    | 1            | Wistar rat:1           | 4用量: 1           | 0.1,1,10,500 $\mu$ g/kg 相当: 1 | 0                              | 0         | 1      | 0                    | 1            | 1                                                          | 2                                                                                                                                                                                                              | 雄ラットにBPAを4週間経口投与し、肝臓や血液生化学検査（10 mg/kg以上でALT/ALPビルビンが高価、50 mg/kgで活性酸素種関連が高価）                                                                                         | - |
| 統合_2423 | Howdeshell KL et al.                                                                           | 2008 | Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the male long evans hooded rat                                         | Toxicol Sci. 2008 Apr;102(2):371-82.                        | 10.1093/toxsci/kfm306            | 18096570 | 動物                                   | 内分泌/精子/雄性生殖器官 | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 1                    | 0            | 1                                                          | 1                                                                                                                                                                                                              | 摩耗はないがBPAを含むpolycarbonateケージと減量した松の木くずを用い Purina Rat Chow 5008にて飼育。自動給水のろ過水は4か月ごとに濾過・重金屬が含まれていないことを検査。BPA（2, 20, 200 mg/kg/day）を妊娠7日～出産後18日の母ラットに曝露し、雄仔への影響を検討している。 | 1 |
| 統合_2424 | Jenkins S et al.                                                                               | 2011 | Chronic oral exposure to Bisphenol A results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in mmtv-erbB2 mice                                                                                                         | Environ Health Perspect. 2011 Nov;119(11):1604-9.           | 10.1289/ehp.1103850              | 21988766 | 動物                                   | 発がん(乳がん)      | 1    | 1    | 1            | MMTV-erbB2マウス(乳腺がんモデル) | 4用量: 1           | 0.5,50,500 $\mu$ g/kg 相当: 1   | 0                              | 1         | 0      | 1                    | 1            | 2                                                          | 雌TGマウス(乳がん自然発症モデルマウス)にBPAを28週間飲水投与したところ、低用量の0.5、5 $\mu$ g/kgでは促進、高用量の50、500 $\mu$ g/kgでは抑制した。                                                                                                                  | -                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2425 | Jones BA et al.                                                                                | 2011 | Pre- and postnatal bisphenol A treatment results in persistent deficits in the sexual behavior of male rats, but not female rats, in adulthood                                                                                                   | Horm Behav. 2011 Feb;59(2):246-51.                          | 10.1016/j.yhbeh.2010.12.006      | 21185296 | 動物                                   | 発達神経毒性        | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 1                    | 1            | 1                                                          | この研究は、発達期（胎仔期～授乳期）BPA曝露が雄ラットの性行動（特に交尾行動の効率・タイミング）を持続的に阻害することを明確に示しています。また、非単調用量反応（低用量で最大効果）が確認されており、内分泌かく乱化学物質（EDC）の典型的毒性パターンを再現しています。行動毒性を定量的エンドポイント（copulatory efficiency, latency measures）としてリスク評価に活用可能です。 | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2426 | Jones BA and Watson NV                                                                         | 2012 | Perinatal BPA exposure demasculinizes males in measures of affect but has no effect on water maze learning in adulthood                                                                                                                          | Horm Behav. 2012 Apr;61(4):605-10.                          | 10.1016/j.yhbeh.2012.02.011      | 22370244 | 動物                                   | 発達神経          | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 1                    | 1            | 1                                                          | 発達期低用量BPA曝露により情動行動の性差が消失することを報告している。特に、非単調用量反応（5 $\mu$ g/kgで最大効果）は、内分泌かく乱化学物質の典型的毒性プロファイルを示している。                                                                                                               | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2427 | Kim ME et al.                                                                                  | 2011 | Exposure to bisphenol A appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory                                                                                                                                               | Food Chem Toxicol. 2011 Dec;49(12):3383-9.                  | 10.1016/j.fct.2011.09.017        | 21959526 | 動物                                   | 神経            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 0         | 1      | 1                    | 1            | 1                                                          | 発達後の若齢期においてもBPAが神経新生を阻害し、学習・記憶を障害することを報告している。特に、低用量で神経新生促進、高用量で抑制という非単調反応性は、内分泌かく乱物質に特有の毒性プロファイルである。                                                                                                           | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2428 | Kobayashi et al.                                                                               | 2010 | Dietary exposure to low doses of bisphenol A: effects on reproduction and development in two generations of C57BL/6J mice                                                                                                                        | Congenit Anom (Kyoto). 2010 Sep;50(3):159-70.               | 10.1111/j.1741-4520.2010.00279.x | 20507349 | 動物                                   | 生殖発生毒性/精子     | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1 (-0.05, 0.5, or 5 mg/kg/day) | 1         | 1      | 1                    | 0            | 1                                                          | 背景曝露は不明だが、妊娠6日～出産後22日目の母マウスにBPA曝露（0、0.33、3.3、or 33 ppm）を曝露し、2世代目まで臓器重量等を検討している。                                                                                                                                | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2429 | Kobayashi K et al.                                                                             | 2012 | Lack of effects for dietary exposure of bisphenol A during in utero and lactational periods on reproductive development in rat offspring                                                                                                         | J Toxicol Sci. 2012;37(3):565-73.                           | 10.2131/jts.37.565               | 22687996 | 動物                                   | 生殖発生毒性        | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 1                    | 1            | 1                                                          | 方法良好                                                                                                                                                                                                           | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2430 | Marmugi A et al.                                                                               | 2012 | Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver                                                                                                            | Hepatology. 2012 Feb;55(2):395-407.                         | 10.1002/hep.24685                | 21932408 | 動物                                   | 代謝            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 0                    | 0            | 1                                                          | 成獣を用いた28日間試験                                                                                                                                                                                                   | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2431 | Martini M et al.                                                                               | 2010 | Effects of perinatal administration of Bisphenol A on the neuronal nitric oxide synthase expressing system in the hypothalamus and limbic system of CD1 mice                                                                                     | J Neuroendocrinol. 2010 Sep;22(9):1004-12.                  | 10.1111/j.1365-2826.2010.02043.x | 20561153 | 動物                                   | 神経            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 0         | 1      | 1                    | 1            | 1                                                          | 発達期の低用量BPA曝露が性分化関連神経核（MPOM, BSTmv）のnNOS発現を抑制し、性差を消失させることを示している。この効果は中用量で最大・高用量で減弱する非単調応答を呈し、内分泌かく乱化学物質の典型的な神経発達毒性パターンである。                                                                                      | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2432 | Ryan BC et al.                                                                                 | 2010 | In utero and lactational exposure to bisphenol A, in contrast to ethinyl estradiol, does not alter sexually dimorphic behavior, puberty, fertility, and anatomy of female LE rats                                                                | Toxicol Sci. 2010 Mar;114(1):133-48.                        | 10.1093/toxsci/kfp266            | 19864446 | 動物                                   | 生殖発生毒性        | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 1      | 1                    | 1            | 1                                                          | -                                                                                                                                                                                                              | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2437 | Wu JH et al.                                                                                   | 2011 | Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats Changed preference for sweet taste in adulthood induced by perinatal exposure to bisphenol A-A probable link to overweight and obesity | Toxicol Ind Health. 2011 Oct;27(9):810-9.                   | 10.1177/0748237111399310         | 21415097 | 動物                                   | 内分泌/前立腺       | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1                              | 1         | 0      | 0                    | 1            | 1                                                          | BPAの純度は95％。餌はBPAフリーではなかったが、ケージと給水ボトルはBPAフリーであった。                                                                                                                                                               | 1                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2438 | Xu X et al.                                                                                    | 2011 | Neurotoxicol Teratol. 2011 Jul-Aug;33(4):458-63.                                                                                                                                                                                                 | 10.1016/j.nt.2011.06.002                                    | 21704699                         | 動物       | 代謝                                   | 1             | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 0                              | 1         | 0      | 0                    | 1            | 2                                                          | 飲料水（0、0.01、0.1 and 1.0 mg/L）曝露、1日あたり50・100 mL消費され、最大群で100 $\mu$ gのBPA曝露                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                                   |   |
| 統合_2439 | Zhang HQ et al.                                                                                | 2012 | Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes                                                                                                                         | Mol Biol Rep. 2012 May;39(5):5651-7.                        | 10.1007/s11033-011-1372-3        | 22187349 | 動物                                   | 卵巣            | 1    | 1    | 1            | 1                      | 1                | 1                             | 1: 原始卵細胞数                      | 0: 7 or 8 | 0      | 0                    | 1            | 1                                                          | エッペンチップで強制経口投与                                                                                                                                                                                                 | 1                                                                                                                                                                   |   |

| 統合No.   | 著者名                             | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                         | 書誌情報                                                         | doi                            | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野        | 哺乳動物  | 経口投与 | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物種及び系統の無処置動物 | 対照群と3用量以上のBPA投与群 | 10 mg/kg/日以下の用量設定        | リスク評価に利用可能な毒性エンドポイント | 1群当りの動物数 | 被験物質純度       | 背景ばく露（餌、飲料水、空気、飼育器材） | 統計解析 | 文献ランク                   | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                           | 情報抽出文献                                                                                                                  |   |
|---------|---------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------|--------------------------------------|-----------|-------|------|--------------|-------------------|------------------|--------------------------|----------------------|----------|--------------|----------------------|------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 統合_2440 | Zeng J et al.                   | 2013 | Effect of Bisphenol A on Rat Metabolic Profiling Studied by Using Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry                                                 | Environ Sci Technol. 2013 Jul 2;47(13):7457-65.              | 10.1021/es400490f              | 23746042 | 動物                                   | メカニズム     | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 0                    | 1        | 0            | 1                    | 0    | 2                       | ラットを用いた毒性メカニズムを解明するため網羅的メタゲノミクス解析を行った研究であるが評価値設定には利用は難しいと考える。                                                                                                                                                                                                                  | -                                                                                                                       |   |
| 統合_2441 | Dobrzynska MM and Radzikowska J | 2013 | Genotoxicity and reproductive toxicity of bisphenol A and X-ray/bisphenol A combination in male mice                                                                         | Drug Chem Toxicol. 2013 Jan;36(1):19-26.                     | 10.3109/01480545.2011.644561   | 22263531 | 動物                                   | 精子/雄性生殖器官 | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 0            | 0                    | 0    | 1                       | BPAの純度や背景曝露は不明で、統計も1検定とカイニ乗検定のみと問題があり、BPAと放射線の相乗効果を検討している内容ではあるが、BPA単独曝露（5, 10, 20, 40 mg/kg）での結果も示していることから検討の余地があると判断し文献ランク1とした。                                                                                                                                              | 1                                                                                                                       |   |
| 統合_2442 | Kendzioriski JA et al.          | 2012 | Strain specific induction of pyometra and differences in immune responsiveness in mice exposed to 17alpha-ethinyl estradiol or the endocrine disrupting chemical bisphenol A | Reprod Toxicol. 2012 Aug;34(1):22-30.                        | 10.1016/j.reprotox.2012.03.001 | 22429997 | 動物                                   | 子宮        | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 1: 繁殖成績              | 0: 5匹    | 1            | 1                    | 1    | 2                       | 例数不足                                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                                                                       |   |
| 統合_2444 | Stump DG et al.                 | 2010 | Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats                                                                                              | Toxicol Sci. 2010 May;115(1):167-82.                         | 10.1093/toxsci/kfq025          | 20164145 | 動物                                   | 発達神経      | 1（混餌） | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1（母体への摂取量から計算）           | 1                    | 1        | 1            | 1                    | 1    | 1                       | 1                                                                                                                                                                                                                                                                              | GLP準拠・大規模多世代デザインに基づくBPAの信頼性の高いDNT評価試験である。リスク評価上の基礎データ（NOAEL設定）として各国規制機関（EFSA, US EPA等）に採用されているが、低用量で毒性発現をする他の報告との乖離がある。 | 1 |
| 統合_2445 | Tan W et al.                    | 2013 | Bisphenol A differentially activates protein kinase C isoforms in murine placental tissue                                                                                    | Toxicol Appl Pharmacol. 2013 Jun 1;269(2):163-8.             | 10.1016/j.taap.2013.03.016     | 23545179 | 動物                                   | 胎盤        | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1: E2・T・CRH、早産傾向         | 0: 5匹                | 1        | 0: AIN93飼料使用 | 1                    | 2    | 例数不足                    | -                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                         |   |
| 統合_2446 | Christiansen S et al.           | 2014 | Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats                                                                                          | Reproduction. 2014 Mar 2;147(4):477-87.                      | 10.1530/REP-13-0377            | 24298045 | 動物                                   | 発生毒性      | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 1            | 1                    | 1    | 1                       | -                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1                                                                                                                       |   |
| 統合_2450 | Veiga-Lopez A et al.            | 2015 | Impact of Gestational Bisphenol A on Oxidative Stress and Free Fatty Acids: Human Association and Interspecies Animal Testing Studies                                        | Endocrinology. 2015 Mar;156(3):911-22.                       | 10.1210/en.2014-1863           | 25603046 | 動物                                   | 代謝        | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 0            | 0                    | 1    | 2                       | ヒト、ラット、マウス、ヒツジで様々なFFAを測定している。                                                                                                                                                                                                                                                  | -                                                                                                                       |   |
| 統合_2451 | Arambula SE et al.              | 2016 | Impact of Low Dose Oral Exposure to Bisphenol A (BPA) on the Neonatal Rat Hypothalamic and Hippocampal Transcriptome: A CLARITY-BPA Consortium Study                         | Endocrinology. 2016 Oct;157(10):3856-3872.                   | 10.1210/en.2016-1339           | 27571134 | 動物                                   | 発達神経      | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 1            | 1                    | 1    | 1                       | ケージがBPAを原材料に含む polysulfone であるが、ケージ流出液・飼料・飲料水・床敷き抽出液中のBPA濃度はモニタリングされブラunk以下、餌は大豆・アルファルファフリーであった。文献13以上とBPAの純度は99%以上。                                                                                                                                                           | 1                                                                                                                       |   |
| 統合_2452 | Arambula SE et al.              | 2017 | Effects of perinatal bisphenol A exposure on the volume of sexually-dimorphic nuclei of juvenile rats: A CLARITY-BPA consortium study                                        | Neurotoxicology. 2017 Dec;63:33-42.                          | 10.1016/j.neuro.2017.09.002    | 28890130 | 動物                                   | 発達神経      | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 1            | 1                    | 0    | 1                       | ケージがBPAを原材料に含む polysulfone であるがBPAはモニタリングされブラunk以下、餌は大豆・アルファルファフリー、BPA曝露が性的二型性の大きさに影響を与えているかを曝露×性別で二元配置分散分析した後、同じ性別内で一元配置分散分析と多重比較、同じ曝露群内で検定をしており、統計的には問題はあるが、検討の余地があると判断し文献ランク1とした。                                                                                           | 1                                                                                                                       |   |
| 統合_2453 | Arambula SE et al.              | 2018 | Prenatal bisphenol A (BPA) exposure alters the transcriptome of the neonate rat amygdala in a sex-specific manner: a CLARITY-BPA consortium study                            | Neurotoxicology. 2018 Mar;65:207-220.                        | 10.1016/j.neuro.2017.10.005    | 29097150 | 動物                                   | 発達神経      | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 0                    | 0: 記載なし  | 1            | 1                    | 1    | 3                       | 神経毒性で評価                                                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                                                                       |   |
| 統合_2454 | Belcher SM et al.               | 2015 | Bisphenol A Alters Autonomic Tone and Extracellular Matrix Structure and Induces Sex-Specific Effects on Cardiovascular Function in Male and Female CD-1 Mice                | Endocrinology. 2015 Mar;156(3):882-95.                       | 10.1210/en.2014-1847           | 25594700 | 動物                                   | 心血管       | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 0            | 1                    | 1    | 1                       | 用量設定: "a defined diet containing BPA (0.03, 0.3, 3, 30, or 300 ppm) that resulted in BPA exposures from 4-5 to approximately 5000 microg/kg d" 被験物質純度: 記載なし、ref17を参照すると"BPA (2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane; CAS No. 80-05-7; Lot 11909; USEPA/NIEHS standard) " 不適切とまでは言えない。 | 1                                                                                                                       |   |
| 統合_2455 | Berger A et al.                 | 2016 | The effects of in utero bisphenol A exposure on the ovaries in multiple generations of mice                                                                                  | Reprod Toxicol. 2016 Apr;60:39-52.                           | 10.1016/j.reprotox.2015.12.004 | 26746108 | 動物                                   | 卵巣        | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1: 原始卵胞数、血中E             | 0: 1-5匹              | 1        | 0            | 1                    | 2    | 原始卵胞数とEに有意な変化なし<br>例数不足 | -                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                         |   |
| 統合_2457 | Blasiotto G et al.              | 2016 | Municipal wastewater affects adipose deposition in male mice and increases 3T3-L1 cell differentiation                                                                       | Toxicol Appl Pharmacol. 2016 Apr 15;297:32-40.               | 10.1016/j.taap.2016.02.023     | 26944108 | 動物                                   | 代謝        | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 0                    | 0        | 0            | 0                    | 1    | 2                       | 妊娠マウスへ、下水処理水を投与                                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                       |   |
| 統合_2458 | Bodin J et al.                  | 2014 | Transmaternal Bisphenol A Exposure Accelerates Diabetes Type 1 Development in NOD Mice                                                                                       | Toxicol Sci. 2014 Feb;137(2):311-23.                         | 10.1093/toxsci/kft242          | 24189131 | 動物                                   | 代謝        | 1     | 1    | 1            | 0                 | 1                | 1                        | 0                    | 1        | 0            | 1                    | 1    | 適格性基準<br>不適合            | NOD/ShJclマウス（1型糖尿病自然発症マウス）を用いた実験。BPA-free water bottles (Innovive, San Diego) を使用。                                                                                                                                                                                             | -                                                                                                                       |   |
| 統合_2460 | Dere E et al.                   | 2018 | Effects of continuous bisphenol A exposure from early gestation on 90 day old rat testes function and sperm molecular profiles: A CLARITY-BPA consortium study               | Toxicol Appl Pharmacol. 2018 May 15;347:1-9.                 | 10.1016/j.taap.2018.10.007     | 29596923 | 動物                                   | 精巣        | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1: 体重、精巣重量、精巣上体重量、精巣内精子数 | 1: 10匹               | 1        | 1            | 1                    | 1    | 1                       | 250mg/kgで影響あり（精子数は変化なし）                                                                                                                                                                                                                                                        | 1                                                                                                                       |   |
| 統合_2461 | Dobrzynska MM et al.            | 2018 | Reproductive and developmental F1 toxicity following exposure of pubescent F0 male mice to bisphenol A alone and in a combination with X-rays irradiation                    | Toxicology. 2018 Dec 1;410:142-151.                          | 10.1016/j.tox.2018.10.007      | 30321649 | 動物                                   | 生殖発生毒性    | 1     | 1    | 1            | 0（マウス/Pzh:Sfls）   | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 0            | 1                    | 0    | 適格性基準<br>不適合            | 精子・精巣毒性を観察しているが、X線曝露併用の解析が主目的であり統計方法が不適切。ただし5mg/kg投与で一部の明らかな影響を見出している。Pzh:Sflsは一般的な系統とはいえない（PubMed検索では著者のDobrzyn'skaaら以外に使用例がなく、Mouse Genome Informatics (MG1)にも記載はなく、[Laboratory of Animal Breeding "Kolacz", Warsaw, Poland]のローカル系統であるといえる。）                                 | -                                                                                                                       |   |
| 統合_2462 | Dobrzynska MM et al.            | 2015 | Male-mediated F1 effects in mice exposed to bisphenol A, either alone or in combination with X-irradiation                                                                   | Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2015 Aug;789:36-45. | 10.1016/j.mrgentox.2015.06.015 | 26232256 | 動物                                   | 生殖発生毒性    | 1     | 1    | 1            | 0（マウス/Pzh:Sfls）   | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 0            | 1                    | 0    | 適格性基準<br>不適合            | 精子・精巣毒性を観察しているが、X線曝露併用の解析が主目的であり統計方法が不適切。データ不十分。Pzh:Sflsは一般的な系統とはいえない（PubMed検索では著者のDobrzyn'skaaら以外に使用例がなく、Mouse Genome Informatics (MG1)にも記載はなく、[Laboratory of Animal Breeding "Kolacz", Warsaw, Poland]のローカル系統であるといえる。）                                                       | -                                                                                                                       |   |
| 統合_2463 | Dobrzynska MM et al.            | 2014 | Comparison of the Effects of Bisphenol A Alone and in a Combination with X-irradiation on Sperm Count and Quality in Male Adult and Pubescent Mice                           | Environ Toxicol. 2014 Nov;29(11):1301-13.                    | 10.1002/tox.21861              | 23619965 | 動物                                   | 生殖細胞      | 1     | 1    | 1            | 0（マウス/Pzh:Sfls）   | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 0            | 1                    | 0    | 適格性基準<br>不適合            | 精子・精巣毒性を観察しているが、X線曝露併用の解析が主目的であり統計方法が不適切。ただし5mg/kg投与で一部の明らかな影響を見出している。Pzh:Sflsは一般的な系統とはいえない（PubMed検索では著者のDobrzyn'skaaら以外に使用例がなく、Mouse Genome Informatics (MG1)にも記載はなく、[Laboratory of Animal Breeding "Kolacz", Warsaw, Poland]のローカル系統であるといえる。）                                 | -                                                                                                                       |   |
| 統合_2464 | Eckstrum KS et al.              | 2018 | Effects of Exposure to the Endocrine-Disrupting Chemical Bisphenol A During Critical Windows of Murine Pituitary Development                                                 | Endocrinology. 2018 Jan 1;159(1):119-131.                    | 10.1210/en.2017-00565          | 29092056 | 動物                                   | 内分泌       | 1     | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                        | 1                    | 1        | 1            | 1                    | 1    | 1                       | 低用量BPA曝露による体重や性別の変化、下垂体の細胞数の結果はリスク評価に有用と考える。                                                                                                                                                                                                                                   | 1                                                                                                                       |   |

1: BPAのリスク評価への使用が有用と考えられる文獻  
2: BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文獻  
3: 何らかの理由で判断できない文獻

1: 該当

| 統合No.   | 著者名                    | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                       | 書誌情報                                                              | doi                               | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野                    | 哺乳動物 | 経口投与 | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物<br>種及び系統の無処置<br>動物 | 対照群と<br>3用量以上のBPA投<br>与群 | 10<br>mg/kg/<br>日以下の<br>用量設定       | リスク評<br>価に利用<br>可能な毒<br>性エンド<br>ポイント | 1群当りの<br>動物数 | 被験物質<br>純度 | 背景ばく露<br>(餌、飲料<br>水、浴槽、<br>飼育器材) | 統計解析 | 文献ランク | コメント                                                                                                                                                            | 情報抽出文献                                                                                                                                             |   |
|---------|------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|--------------------------------------|-----------------------|------|------|--------------|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--------------|------------|----------------------------------|------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 統合_2465 | Fang ZQ et al.         | 2015 | Effects of Wnt/beta-catenin signaling on bisphenol A exposure in male mouse reproductive cells                                                                                             | Mol Med Rep. 2015 Oct;12(4):5561-7.                               | 10.3892/mmr.2015.4028             | 26135249 | 動物                                   | 精巣                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 0    | 1     | 比較的低BPAが少ないpolystyreneケージ、通常飼、給水ボトルはガラス。統計の記載のうちANOVA後の多重比較が不明であるが、BPA0.5、10、および500 μg/kgという低濃度曝露で精巣に影響を与えたことを示していることから文献ランク1とした。                               | 1                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2466 | Folia M et al.         | 2013 | Oral Homeostasis Disruption by Medical Plasticizer Component Bisphenol A in Adult Male Rats                                                                                                | Laryngoscope. 2013 Jun;123(6):1405-10.                            | 10.1002/lary.23791                | 23686345 | 動物                                   | 一般毒性(唾液腺への影響)         | 1    | 1    | 1            | Wistar rat:1              | 4用量:1                    | 0.005,0.05<br>5,125<br>mg/kg相当:1   | 0                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 2     | 雄ラットにBPAを6週間飲水投与したところ、飲水量は用量相関性に減少、塩分嗜好性は増加とのこと                                                                                                                 | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2467 | Gajowik A et al.       | 2013 | Genotoxic effects of bisphenol A on somatic cells of female mice, alone and in combination with X-rays                                                                                     | Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2013 Oct 9;757(2):120-4. | 10.1016/j.mrgentox.2013.07.006    | 23954285 | 動物                                   | 遺伝毒性                  | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 0          | 1                                | 1    | 2     | マウス/Pah:Sfisは著者のグループがよく使用している系統らしい(?)。雌マウスのみ使用。<br>明記しないがおそらく強制経口投与。<br>飼育条件、餌等の詳細な情報なし。<br>2週間投与後に、肺のみでDNA鎖切断(コメント)増加。10, 20 mg/kg/bw群で末梢血小核頻度増加だが骨髄小核頻度は変化なし。 | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2468 | Gear RB et al.         | 2017 | Impacts of Bisphenol A and Ethinyl Estradiol on Male and Female CD-1 Mouse Spleen                                                                                                          | Sci Rep. 2017 Apr 12;7(1):856.                                    | 10.1038/s41598-017-00961-8        | 28404993 | 動物                                   | 免疫                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | BPA: 0.03~300 ppm (体重あたり4~40,000 μg/kg/日相当) 試料混合投与(経口投与)。曝露期間は受胎時から子マウスの解剖(約12週齢)まで。BPAはUS EPA/NIEHS/NTP標準品。BPAの発達期曝露。                                          | 1                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2470 | Hass U et al.          | 2016 | Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats                                                                                                 | Andrology. 2016 Jul;4(4):594-607.                                 | 10.1111/andr.12176                | 27089241 | 動物                                   | 精子/精巣/生殖毒性/<br>発達神経毒性 | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 1     | 1                                                                                                                                                               | 曝露用のBPA溶液はガラス瓶に保存され濃度はモニタリングされた。ケージと給水ピンはBPAを原材料に含む polysulfoneであるが、低用量のBPA25 μg/kg曝露で精子数の減少等への影響を示している重要な内容であるため、文献ランク1とした。                       | 1 |
| 統合_2472 | Hu YY et al.           | 2016 | Bisphenol A, an environmental estrogen-like toxic chemical, induces cardiac fibrosis by activating the ERK1/2 pathway                                                                      | Toxicol Lett. 2016 May 27;250-251:1-9.                            | 10.1016/j.toxlet.2016.03.008      | 27025157 | 動物                                   | 心臓                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 0          | 1                                | 1    | 1     | 1                                                                                                                                                               | "The control group was gavaged with corn oil. BPA (5), BPA (20), and BPA (100) were gavaged with BPA (Sigma, St. Louis, MO) dissolved in corn oil" | 1 |
| 統合_2473 | Huang DY et al.        | 2018 | Oral exposure of low-dose bisphenol A promotes proliferation of dorsolateral prostate and induces epithelial-mesenchymal transition in aged rats                                           | Sci Rep. 2018 Jan 11;8(1):490.                                    | 10.1038/s41598-017-18869-8        | 29323181 | 動物                                   | 前立腺                   | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 0    | 1     | 1                                                                                                                                                               | 飼料データ不足                                                                                                                                            | 1 |
| 統合_2474 | Jeong JS et al.        | 2017 | Low-Dose Bisphenol A Increases Bile Duct Proliferation in Juvenile Rats: A Possible Evidence for Risk of Liver Cancer in the Exposed Population?                                           | Biomol Ther (Seoul). 2017 Sep 1;25(5):545-552.                    | 10.4062/biomolther.2017.148       | 28822992 | 動物                                   | 一般毒性(主に肝臓)            | 1    | 1    | 1            | SD rat:1                  | 4用量:1                    | 0.5,5.0,2<br>50<br>mg/kg:1         | 0(1)                                 | 0            | 0          | 1                                | 1    | 3     | 生後9日の雄雄ラットにBPAを90日間経制経口投与したところ、0.5 mg/kgから肝臓の胆管周囲炎(写真からは胆管の所見が不明瞭で感染にも見える。生化学その他サポートするデータ無し)                                                                    | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2475 | Jiang X et al.         | 2018 | Bisphenol A induced male germ cell apoptosis via IFN beta-XAF1-XIAP pathway in adult mice                                                                                                  | Toxicol Appl Pharmacol. 2018 Sep 15;355:247-256.                  | 10.1016/j.taap.2018.07.009        | 30017639 | 動物                                   | 精子                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 0                                    | 1            | 0          | 1                                | 0    | 2     | in vivoデータ不足、統計解析手法不十分、被験物質不明。エンドポイントが適切と言えない                                                                                                                   | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2477 | Jones BA et al.        | 2016 | The Effects of Bisphenol A Exposure at Different Developmental Time Points in an Androgen-Sensitive Neuromuscular System in Male Rats                                                      | Endocrinology. 2016 Aug;157(8):2972-7.                            | 10.1210/en.2015-1574              | 27022676 | 動物                                   | 神経                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1                                                                                                                                                               | BPAがアンドロゲン受容体を直接遮断しないことを示す一方で、成体期に神経細胞形態を非選択的に縮小させる作用を示した。*非アンドロゲン性・非エストロゲン性経路を介する可能性を示唆している。                                                      | 1 |
| 統合_2478 | Kalb AC et al.         | 2016 | Maternal Transfer of Bisphenol A During Nursing Causes Sperm Impairment in Male Offspring                                                                                                  | Arch Environ Contam Toxicol. 2016 May;70(4):793-801.              | 10.1007/s00244-015-0199-7         | 26250451 | 動物                                   | 精子                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 0          | 1                                | 1    | 1     | 1                                                                                                                                                               | 精子を評価、用量依存性あり                                                                                                                                      | 1 |
| 統合_2479 | Kazemi S et al.        | 2016 | Detection of Bisphenol A and Nonylphenol in Rat's Blood Serum, Tissue and Impact on Reproductive System                                                                                    | Electron Physician. 2016 Aug 25;8(8):2772-2780.                   | 10.19082/2772                     | 27571188 | 動物                                   | 精子                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 0            | 0          | 0                                | 1    | 2     | 被験物質純度:"analytical grade"の記載のみ。飼料等のデータ不足。                                                                                                                       | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2480 | Kazemi S et al.        | 2016 | Histopathology and histomorphometric investigation of bisphenol a and nonylphenol on the male rat reproductive system                                                                      | N Am J Med Sci. 2016 May;8(5):215-21.                             | 10.4103/1947-2714.183012          | 27298816 | 動物                                   | 精巣                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 1          | 0                                | 1    | 1     | 1                                                                                                                                                               | ノルフェノール併用投与。背景曝露が不十分だが、低用量BPA (5 μg/kg)単独投与でテストステロン量が大幅減、精巣にも部分的に影響。                                                                               | 1 |
| 統合_2481 | Kazemi S et al.        | 2017 | Low dose administration of Bisphenol A induces liver toxicity in adult rats                                                                                                                | Biochem Biophys Res Commun. 2017 Dec 9;494(1-2):107-112.          | 10.1016/j.bbrc.2017.10.074        | 29050942 | 動物                                   | 肝臓                    | 1    | 1    | 1            | Wister rat:1              | 3用量:1                    | 5,25,125<br>μg/kg:1                | 0                                    | 0            | 1          | 1                                | 0    | 2     | 2ヵ月齢以上の雄ラットに低用量 (125 μg/kgまで) のBPAを35日間経口投与したところ、体重は減少、肝臓に変化、ALPASTは有意に減少、ALTは不変                                                                                | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2482 | Kazemi S et al.        | 2016 | Induction Effect of Bisphenol A on Gene Expression Involving Hepatic Oxidative Stress in Rat                                                                                               | Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:6298515.                          | 10.1155/2016/6298515              | 27143994 | 動物                                   | 肝臓                    | 1    | 1    | 1            | Wister rat:1              | 3用量:1                    | 5,25,125<br>μg/kg:1                | 0                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 2     | 雄ラットに低用量 (125 μg/kgまで) のBPAを35日間経口投与したところ、体重は減少、用量相関性にHO-1発現増加、GADD45Bは低用量の方が高発現、他のデータなし                                                                        | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2483 | Kendzioriski JA et al. | 2015 | Strain-specific induction of endometrial periglandular fibrosis in mice exposed during adulthood to the endocrine disrupting chemical bisphenol A                                          | Reprod Toxicol. 2015 Dec;58:119-30.                               | 10.1016/j.reprotox.2015.08.001    | 26307436 | 動物                                   | 子宮                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 0                                    | 0:3-12匹      | 1          | 1                                | 1    | 2     | 繁殖関連エンドポイントなし                                                                                                                                                   | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2484 | Kendzioriski JA et al. | 2015 | Effects of whole life exposure to Bisphenol A or 17 α-ethinyl estradiol in uterus of nulligravida CD1 mice                                                                                 | Data Brief. 2015 Nov 3;5:948-53.                                  | 10.1016/j.dib.2015.10.034         | 26702426 | 動物                                   | 子宮                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 0                                    | 1:10-14匹     | 0:記載なし     | 1                                | 1    | 2     | 繁殖関連エンドポイントなし                                                                                                                                                   | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2486 | Kilint H et al.        | 2017 | Low-dose exposure to bisphenol A in combination with fructose increases expression of genes regulating angiogenesis and vascular tone in juvenile Fischer 344 rat cardiac tissue           | Ups J Med Sci. 2017 Mar;122(1):20-27.                             | 10.1080/03009734.2016.125870      | 27622962 | 動物                                   | 心血管                   | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 0                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 2     | 遺伝子発現解析のみ、用量依存性不明確                                                                                                                                              | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2487 | Kuwahara R et al.      | 2014 | Bisphenol A Does Not Affect Memory Performance in Adult Male Rats                                                                                                                          | Cell Mol Neurobiol. 2014 Apr;34(3):333-42.                        | 10.1007/s10571-013-0017-6         | 24326521 | 動物                                   | 神経                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 0            | 1          | 1                                | 1    | 2     | 有意差が見られた評価項目はあるが、大きな曝露影響は見られていない。                                                                                                                               | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2488 | Lee HS et al.          | 2018 | Proteomic Biomarkers for Bisphenol A-Early Exposure and Women's Thyroid Cancer                                                                                                             | Cancer Res Treat. 2018 Jan;50(1):111-117.                         | 10.4143/crt.2017.001              | 28279065 | 動物                                   | メカニズム                 | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 0          | 1                                | 1    | 1     | 1                                                                                                                                                               | 飲水中濃度からmg/kg換算、ANXA6、VCPとBPA濃度(ヒト組織を用いたデータとの比較)も顕著なバイオマーカーとしての可能性を検証した研究である。                                                                       | 1 |
| 統合_2489 | Lejonklou MH et al.    | 2016 | Low-dose developmental exposure to bisphenol A alters the femoral bone geometry in wistar rats                                                                                             | Chemosphere. 2016 Dec;164:339-346.                                | 10.1016/j.chemosphere.2016.08.114 | 27592323 | 動物                                   | 骨                     | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 1          | 1                                | 1    | 1     | 1                                                                                                                                                               | 低用量群 (25 μg/kg体重/日に曝露された母動物の産の仔) で対照群と比較して大腿骨の伸長がみられた。用量依存性不明確。                                                                                    | 1 |
| 統合_2490 | Leung YK et al.        | 2017 | Gestational high-fat diet and bisphenol A exposure heightens mammary cancer risk                                                                                                           | Endocr Relat Cancer. 2017 Jul;24(7):365-378.                      | 10.1530/ERC-17-0006               | 28487351 | 動物                                   | 発がん(乳がん)              | 1    | 1    | 1            | SD rat:1                  | 4用量:1                    | 2.5,25,250<br>2,500 μg/kg相当(母動物):1 | 0                                    | 1            | 0          | 0                                | 1    | 2     | 同僚一胎児期に低用量 (2500 μg/kg相当まで) のBPAを母動物の胎期投与から暴露した雄ラットに生後DMBAで乳癌発がん誘発したところ、25 μg/kg/群のみで促進                                                                         | -                                                                                                                                                  |   |
| 統合_2491 | Li J et al.            | 2018 | CLARITY-BPA: Effects of chronic Bisphenol A exposure on the immune system: Part 1 - Quantification of the relative number and proportion of leukocyte populations in the spleen and thymus | Toxicology. 2018 Mar 1;396-397:46-53.                             | 10.1016/j.tox.2018.01.004         | 29428349 | 動物                                   | 免疫                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 不明         | 不明                               | 1    | 1     | 1                                                                                                                                                               | BPA 経口投与(2.5, 25, 250, 2,500 or 25,000 μg/kg bw/day)。評価内容: 脾臓と胸腺の主要白血球などクリアである。                                                                    | 1 |
| 統合_2492 | Li J et al.            | 2018 | CLARITY-BPA: Effects of chronic bisphenol A exposure on the immune system: Part 2 - Characterization of lymphoproliferative and immune effector responses by splenic leukocytes            | Toxicology. 2018 Mar 1;396-397:54-67.                             | 10.1016/j.tox.2018.02.004         | 29427786 | 動物                                   | 免疫                    | 1    | 1    | 1            | 1                         | 1                        | 1                                  | 1                                    | 1            | 不明         | 不明                               | 1    | 1     | 1                                                                                                                                                               | BPA 経口投与(2.5, 25, 250, 2,500 or 25,000 μg/kg bw/day)。評価内容: 長期BPA曝露、脾臓細胞を用いて免疫機能。                                                                   | 1 |

| 統合No.   | 著者名                                              | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                                | 書誌情報                                                                                    | doi                                | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野       | 哺乳動物 | 経口投与 | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物種及び系統の無処置動物 | 対照群と3用量以上のBPA投与群 | 10 mg/kg/日以下の用量設定 | リスク評価に利用可能な毒性エンドポイント | 1群当りの動物数 | 被験物質純度 | 背景ばく露(餌、飲料水、畜媒、飼育器材) | 統計解析 | 文献ランク | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 情報抽出文献 |
|---------|--------------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------|--------------------------------------|----------|------|------|--------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------------|----------|--------|----------------------|------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 統合_2493 | Li Q et al.                                      | 2018 | Bisphenol A and phthalates modulate peritoneal macrophage function in female mice involving SYMD2-H3K36 dimethylation                                                                               | Endocrinology. 2018 May 1;159(5):2216-2228.                                             | 10.1210/en.2017-03000              | 29718165 | 動物                                   | 免疫       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 1      | 1                    | 1    | 1     | BPAを経口投与0.2〜200 μg/kgを1日3回。in vitro 2, 20, or 200 ng/mL。PND42の雌マウスに60 μg/kg/dで3週間曝露。主にin vitro評価である。                                                                                                                                                                                                                                            | 1      |
| 統合_2494 | Liu XL et al.                                    | 2013 | Effects of exposure to bisphenol A during pregnancy and lactation on the testicular morphology and caspase-3 protein expression of ICR pups                                                         | Biomed Rep. 2013 May;1(3):420-424.                                                      | 10.3892/br.2013.79                 | 24648961 | 動物                                   | 精巣       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 1      | 0                    | 0    | 1     | 統計ANOVAのみ。データが限られるが用量依存性あり。飲水量の記載がないため濃度不明。                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1      |
| 統合_2496 | Lv Q et al.                                      | 2017 | Bisphenol A promotes hepatic lipid deposition involving Kupffer cells M1 polarization in male mice                                                                                                  | J Endocrinol. 2017 Aug;234(2):143-154.                                                  | 10.1530/JOE-17-0028                | 28500084 | 動物                                   | メカニズム    | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 0                    | 1        | 0      | 1                    | 1    | 2     | マウスを用い炎症性サイトカイン変化、NAFLDとの関連性評価を行った研究であるが評価値設定には利用は難しいと考える。                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -      |
| 統合_2497 | Mahalingam S et al.                              | 2017 | The effects of in utero bisphenol A exposure on ovarian follicle numbers and steroidogenesis in the F1 and F2 generations of mice                                                                   | Reprod Toxicol. 2017 Dec;74:150-157.                                                    | 10.1016/j.reprotox.2017.09.013     | 28970132 | 動物                                   | 卵巣       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1: 卵胎数, E2 + T + P   | 0: 3-5匹  | 1      | 0: 記載なし              | 1    | 2     | 例数不足                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | -      |
| 統合_2499 | Marmugi A et al.                                 | 2014 | Adverse effects of long-term exposure to bisphenol A during adulthood leading to hyperglycaemia and hypercholesterolemia in mice                                                                    | Toxicology. 2014 Nov 5:325:133-43.                                                      | 10.1016/j.tox.2014.08.006          | 25168180 | 動物                                   | 代謝       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 0      | 1                    | 1    | 1     | BPAはSigma-Aldrich社製品。飲料水曝露(8-month)。Polypropylene cages and water bottlesを使用。                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1      |
| 統合_2500 | Mathisen GH et al.                               | 2013 | Prenatal exposure to bisphenol A interferes with the development of cerebellar granule neurons in mice and chicken                                                                                  | Int J Dev Neurosci. 2013 Dec;31(8):762-9.                                               | 10.1016/j.ijdevneu.2013.09.009     | 24091367 | 動物                                   | 発達神経     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 1      | 1                    | 1    | 1     | 胎仔期の低用量BPA曝露が小脳顆粒神経細胞の発達を直接抑制すること示している。                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1      |
| 統合_2501 | Menard S et al.                                  | 2014 | Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A                                                                                                       | FASEB J. 2014 Nov;28(11):4893-900.                                                      | 10.1096/fj.14-255380               | 25085925 | 動物                                   | 免疫       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 不明     | 1                    | 1    | 1     | BPA 0.55 or 50ug/kgBW/d。経口OVAチャレンジ後の大腸炎・免疫反応。周産期の低用量BPA曝露で仔ラットの免疫評価。                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1      |
| 統合_2503 | Nowicki BA et al.                                | 2016 | Adverse effects of bisphenol A (BPA) on the dopamine system in two distinct cell models and corpus striatum of the Sprague-Dawley rat                                                               | J Toxicol Environ Health A. 2016;79(20):912-24.                                         | 10.1080/15287394.2016.1204577      | 27494678 | 動物                                   | 神経       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 1      | 1                    | 1    | 2     | 「経口曝露ではドーパミン系に明確な毒性を示さない」一方、in vitro結果から「神経内分泌毒性の潜在的な可能性」を支持する証拠を提示しているが、両者の関連性が明確でない。                                                                                                                                                                                                                                                          | -      |
| 統合_2505 | O'Brien E et al.                                 | 2014 | Perinatal bisphenol A exposure beginning before gestation enhances allergen sensitization, but not pulmonary inflammation, in adult mice                                                            | J Dev Orig Health Dis. 2014 Apr;5(2):121-31.                                            | 10.1017/S204017441400004X          | 24847698 | 動物                                   | 免疫       | 1    | 1    | 0            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 0      | 1                    | 1    | 1     | 50 ng〜50 mg BPAが1kgに含有されている。厳密にはBPA摂取量/BW kg/dayを算出できないが、一般的なマウス摂取量とマウス体重で、10 mg/kg/日以下の用量設定は[1]としている。BPA単独群がないと見受けられる。母体マウスはn=4、子n=20で、1群あたりの動物数は、[1]とした。                                                                                                                                                                                      | -      |
| 統合_2506 | O'Brien E et al.                                 | 2014 | Perinatal bisphenol A exposures increase production of pro-inflammatory mediators in bone marrow-derived mast cells of adult mice                                                                   | J Immunotoxicol. 2014 Jul-Sep;11(3):205-12.                                             | 10.3109/15467691X.2013.822036      | 23914806 | 動物                                   | 免疫       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 0                    | 0        | 0      | 1                    | 1    | 2     | 50 ng〜50 mg BPAが1kgに含有されている。厳密にはBPA摂取量/BW kg/dayを算出できないが、一般的なマウス摂取量とマウス体重で、10 mg/kg/日以下の用量設定は[1]としている。BPA曝露後、骨髄を抽出し、bone marrow-derived mast cell (BMMC)を調製、刺激後の細胞応答を計測。実験群に雌雄が混在している場合とそうでない場合がある。                                                                                                                                             | -      |
| 統合_2507 | Özaydin T, Özlürlü Y, Sur E, Çelik İ, Uluışık D. | 2018 | The effects of bisphenol A on some plasma cytokine levels and distribution of CD8(+) and CD4(+) T lymphocytes in spleen, ileal Peyer's patch and bronchus associated lymphoid tissue in rats        | Acta Histochem. 2018 Nov;120(8):728-733.                                                | 10.1016/j.acthis.2018.08.002       | 30107890 | 動物                                   | 免疫       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 0      | 0                    | 1    | 1     | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1      |
| 統合_2508 | Ozaydin T et al.                                 | 2018 | Effects of bisphenol A on antioxidant system and lipid profile in rats                                                                                                                              | Biotech Histochem. 2018;93(4):231-238.                                                  | 10.1080/10520295.2017.1420821      | 29388445 | 動物                                   | 代謝       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 0      | 0                    | 1    | 1     | BPAはSigma-Aldrich社製品。8週間の経口曝露                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1      |
| 統合_2512 | Rashid H et al.                                  | 2018 | Bisphenol A-Induced Endocrine Toxicity and Male Reprotoxicopathy are Modulated by the Dietary Iron Deficiency                                                                                       | Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2018;18(6):626-636.                            | 10.2174/187153031866180521095443   | 29779488 | 動物                                   | ホルモンレベル  | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 排水中濃度 (1.5, 10 ppm)  | 1        | 1      | 1                    | 1    | 2     | BPAの飲料水濃度のみの記載であり、飲水量や曝露濃度は不明。血中BPA濃度の測定なども行われていない。そのため、エンドポイントと曝露濃度の関係性が不明確であり、リスク評価が困難である。                                                                                                                                                                                                                                                    | -      |
| 統合_2513 | Rebuli ME et al.                                 | 2015 | Impact of Low-Dose Oral Exposure to Bisphenol A (BPA) on Juvenile and Adult Rat Exploratory and Anxiety Behavior: A CLARITY-BPA Consortium Study                                                    | Toxicol Sci. 2015 Dec;148(2):341-54.                                                    | 10.1093/toxsci/kfv163              | 26209558 | 動物                                   | 発達神経     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1: 発達神経毒性            | 1: 12匹   | 1      | 1                    | 1    | 3     | 発達神経毒性として評価                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -      |
| 統合_2514 | Rebuli ME et al.                                 | 2014 | Investigation of the Effects of Subchronic Low Dose Oral Exposure to Bisphenol A (BPA) and Ethinyl Estradiol (EE) on Estrogen Receptor Expression in the Juvenile and Adult Female Rat Hypothalamus | Toxicol Sci. 2014 Jul;140(1):190-203.                                                   | 10.1093/toxsci/kfu074              | 24752507 | 動物                                   | 発達神経     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 1      | 0                    | 1    | 1     | BPAが「弱いエストロゲン模倣物質」ではなく、独自の経路(受容体・エビジェネティクス経由等)で神経性性分化を擾乱する可能性を示している。                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1      |
| 統合_2515 | Rebuli ME et al.                                 | 2016 | Sex differences in microglial colonization and vulnerabilities to endocrine disruption in the social brain                                                                                          | Gen Comp Endocrinol. 2016 Nov 1;238:39-46.                                              | 10.1016/j.ygcen.2016.04.018        | 27102938 | 動物                                   | 発達神経     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 0        | 1      | 1                    | 1    | 2     | BPAがミクログリアを介して社会行動様式を再構築するという新たな機序を提示した研究である。ただし、ミクログリア変化とその後に現れる表現型との相関が調べられていない。                                                                                                                                                                                                                                                              | -      |
| 統合_2516 | Sadowski RN et al.                               | 2014 | Effects of perinatal bisphenol A exposure during early development on radial arm maze behavior in adult male and female rats                                                                        | Neurotoxicol Teratol. 2014 Mar-Apr;42:17-24.                                            | 10.1016/j.ntt.2014.01.002          | 24440629 | 動物                                   | 内分泌、発達神経 | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 0      | 1                    | 1    | 1     | 出生からの低濃度BPA曝露が、成体マウスにおける行動には有意な影響がないとの結果はリスク評価に有用だが、BPAの販売元や純度について不明なのが気になる。                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1      |
| 統合_2517 | Sadowski RN et al.                               | 2014 | Early exposure to bisphenol A alters neuron and glia number in the rat prefrontal cortex of adult males, but not females                                                                            | Neuroscience. 2014 Oct 24;279:122-31.                                                   | 10.1016/j.neuroscience.2014.08.038 | 25193849 | 動物                                   | 発達神経     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 1      | 1                    | 1    | 1     | BPAの発達期曝露が成年期のストレス応答性と情動行動を変化させることを示した報告である。特に、低用量曝露 (2.5 μg/kg/day) で影響が認められた点は、ヒトの一般曝露レベルに極めて近い用量である点で重要である。                                                                                                                                                                                                                                  | 1      |
| 統合_2518 | Saura M et al.                                   | 2014 | Oral administration of bisphenol A induces high blood pressure through angiotensin II/CaMKII-dependent uncoupling of eNOS                                                                           | FASEB J. 2014 Nov;28(11):4719-28.                                                       | 10.1096/fj.14-252460               | 25103225 | 動物                                   | 心血管      | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 0      | 1                    | 1    | 1     | BPA: 228.29 g/mol<br>"BPA in the drinking water: 4 nM, 40 nM, 0.4 microM, 4 microM, 40 microM, and 400 microM. Unless otherwise specified, a dosage of 0.4 microM was selected. (略) Mice were given free access to water or BPA-containing water at a dose of 5 ml/d/mouse, a value in accordance with the findings of other researchers (17)." | 1      |
| 統合_2519 | Shi M et al.                                     | 2018 | Prenatal exposure to bisphenol A analogues on male reproductive functions in mice                                                                                                                   | Toxicol Sci. 2018 Jun 1;163(2):620-631.                                                 | 10.1093/toxsci/kfy061              | 29741722 | 動物                                   | 精巣       | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 1      | 0                    | 1    | 1     | 遺伝子発現変動が中心であり有用なエンドポイントに限られるが、部分的に低用量影響の有用なデータあり。BPE、BPSも評価。                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1      |
| 統合_2520 | Srivastava S and Gupta P                         | 2016 | Genotoxic and infertility effects of bisphenol A on wistar albino rats                                                                                                                              | International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.2016;41(1):126-131 | -                                  | -        | 動物                                   | 遺伝毒性     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 1      | 0                    | 1    | 2     | 90日間強制経口投与。BPA用量依存的に精巣タンパク質の低下およびLDHレベルの増加あり、vitamin E同時投与で影響低減。骨髄小核試験は有意な変化なし。                                                                                                                                                                                                                                                                 | -      |
| 統合_2522 | Sullivan AW et al.                               | 2014 | A Novel Model for Neuroendocrine Toxicology: Neurobehavioral Effects of BPA Exposure in a Prosocial Species, the Prairie Vole ( <i>Microtus ochrogaster</i> )                                       | Endocrinology. 2014 Oct;155(10):3867-81.                                                | 10.1210/en.2014-1379               | 25051448 | 動物                                   | 発達神経     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                    | 1        | 1      | 1                    | 1    | 1     | BPAが社会的脳領域 (PVN + pBNST) を介して性差を消失させ、社会行動を擾乱することを示した重要な報告である。                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1      |

1：BPAのリスク評価への使用が有用と考えられる文獻  
2：BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文獻  
3：何らかの理由で判断できない文獻

| 統合No.   | 著者名                    | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                                                       | 書誌情報                                                | doi                           | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野     | 哺乳動物 | 経口投与 | BPA単独ばく露 | 一般的な動物種及び系統の無処置動物 | 対照群と3用量以上のBPA投与群 | 10 mg/kg/日以下の用量設定 | リスク評価に利用可能な毒性エンドポイント                  | 1群当りの動物数 | 被験物質純度 | 背景ばく露(餌、飲料水、畜糞、飼育器材) | 統計解析    | 文献ランク | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                              | 情報抽出文献                    |   |
|---------|------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|----------|--------------------------------------|--------|------|------|----------|-------------------|------------------|-------------------|---------------------------------------|----------|--------|----------------------|---------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---|
| 統合_2524 | Thilagavathi S et al.  | 2018 | Monotonic Dose Effect of Bisphenol-A, an Estrogenic Endocrine Disruptor, on Estrogen Synthesis in Female Sprague-Dawley Rats                                                                                               | Indian J Clin Biochem. 2018 Oct;33(4):387-396.      | 10.1007/s12291-017-0696-8     | 30319184 | 動物                                   | 性ホルモン  | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 1      | 1                    | 1       | 1     | BPAの非温度依存的なエストロゲンかく乱作用が示された。10 ug/kg 群におけるエストロゲン産生シグナリングに関連する酸化ストレス関連分子のタンパク発現量への影響、血中E2レベルの減少、乳腺及び卵巣における組織学的影響がリンクしている。統計解析にDMRTを用いているため、有意差がつきやすくなっている可能性があるが、リスク評価として有用である。                                                                                                    | 1                         |   |
| 統合_2525 | Tiwari KS et al.       | 2015 | Inhibitory Effects of Bisphenol-A on Neural Stem Cells Proliferation and Differentiation in the Rat Brain Are Dependent on Wnt/beta-Catenin Pathway                                                                        | Mol Neurobiol. 2015 Dec;52(3):1735-1757.            | 10.1007/s12035-014-8940-1     | 25381574 | 動物                                   | 発達神経   | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 0        | 1      | 1                    | 1       | 1     | BPA (4-400 µg/kg, GD6-PND21経口曝露) により、ラットの神経幹細胞の増殖・分化が有意に抑制され、Wnt/β-catenin経路阻害が確認された。                                                                                                                                                                                             | 1                         |   |
| 統合_2526 | Tucker DK et al.       | 2018 | Evaluation of Prenatal Exposure to Bisphenol Analogues on Development and Long-Term Health of the Mammary Gland in Female Mice                                                                                             | Environ Health Perspect. 2018 Aug 10;126(8):087003. | 10.1289/EHP3189               | 30102602 | 動物                                   | 乳腺     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1: 雄の性成熟, 血中ステロイド                     | 1: 最大12例 | 1      | 1                    | 1       | 1     | 雄の性成熟、血中ステロイドに影響なし                                                                                                                                                                                                                                                                | 1                         |   |
| 統合_2528 | Ullah A et al.         | 2018 | Impact of low-dose chronic exposure to bisphenol A and its analogue bisphenol B, bisphenol F and bisphenol S on hypothalamo-pituitary-testicular activities in adult rats: A focus on the possible hormonal mode of action | Food Chem Toxicol. 2018 Nov;121:24-36.              | 10.1016/j.fct.2018.08.024     | 30120946 | 動物                                   | 精巣     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 1      | 0                    | 0       | 1     | BPB,BPF,BPSと同時検討、統計がANOVAのみ。精巣中の酸化ストレスに関わる酵素群の差を見出している。精子性状、精巣毒性も観察し有用といえる。飲水量の記載がないため温度不明。                                                                                                                                                                                       | 1                         |   |
| 統合_2529 | van Esterik JCJ et al. | 2014 | Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by exposure to bisphenol A during gestation and lactation                                                                                                            | Toxicology. 2014 Jul 3:321:40-52.                   | 10.1016/j.tox.2014.04.001     | 24726836 | 動物                                   | 代謝     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 1      | 1                    | 1       | 1     | 妊娠期・授乳期の曝露。F0 maleは、standard Macrolon type II cages with polycarbonate bottlesで個別飼育し standard lab chowを給餌。F0 females と全ての新生児はpolysulfone cages, glass bottles with rubber stoppersを使用して飼育。spruce/fir wood beddingと aspen wood shavings (cage enrichment) を使用。血清中BPA濃度を測定。BMDLを算出。 | 1                         |   |
| 統合_2530 | Vijaykumar T et al.    | 2017 | Bisphenol A-induced ultrastructural changes in the testes of common marmoset                                                                                                                                               | Indian J Med Res. 2017 Jul;146(1):126-137.          | 10.4103/ijmr/JMR.927.15       | 29168469 | 動物                                   | 精巣     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 0      | 0                    | 0       | 1     | 投与条件は十分でないが、common marmosetを用い(n=4)、血液データを詳細に観察、電顕を含む精巣毒性評価を行っており有用と考えられる。                                                                                                                                                                                                        | 1                         |   |
| 統合_2531 | Vilela J et al.        | 2014 | Sperm impairments in adult vesper mice (Calomys laucha) caused by in utero exposure to bisphenol A                                                                                                                         | Andrologia. 2014;46(9):971-8.                       | 10.1111/and.12182             | 24147964 | 動物                                   | 精子     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 0      | 0                    | 0       | 1     | 飼育器材"plastic box"                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1                         |   |
| 統合_2532 | Wang C et al.          | 2016 | Impairment of object recognition memory by maternal bisphenol A exposure is associated with inhibition of Akt and ERK/CREB/BDNF pathway in the male offspring hippocampus                                                  | Toxicology. 2016 Feb 3:341-343:56-64.               | 10.1016/j.tox.2016.01.010     | 26827910 | 動物                                   | 発達神経   | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 0        | 1      | 1                    | 1       | 1     | 母乳のBPA曝露が物体認識記憶を著しく障害する可能性があること、そしてその障害は海馬におけるAkt活性化の低下とERK/CREB/BDNF経路の阻害に関連している可能性を示している。これらの変化は発達期神経行動毒性および内分泌かく乱作用を反映しており、ヒト胎児曝露リスクの外挿に有用であると考えられる。                                                                                                                           | 1                         |   |
| 統合_2533 | Wang C et al.          | 2014 | Changes in memory and synaptic plasticity induced in male rats after maternal exposure to bisphenol A                                                                                                                      | Toxicology. 2014 Aug 1:322:51-60.                   | 10.1016/j.tox.2014.05.001     | 24820113 | 動物                                   | 発達神経   | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 1      | 1                    | 1       | 1     | 母体曝露による胎仔脳のシナプス形成異常と学習記憶障害を明確に示しており、BPAのDMNT評価における重要なエビデンスである。                                                                                                                                                                                                                    | 1                         |   |
| 統合_2535 | Wang W et al.          | 2014 | In utero bisphenol A exposure disrupts germ cell nest breakdown and reduces fertility with age in the mouse                                                                                                                | Toxicol Appl Pharmacol. 2014 Apr 15:276(2):157-64.  | 10.1016/j.taap.2014.02.009    | 24576723 | 動物                                   | 卵巣     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1: 繁殖成績、雄の性成熟、性周期                     | 0: 8匹    | 1      | 0: 記載なし              | 1       | 2     | 繁殖成績への影響は明確でない<br>例数不足                                                                                                                                                                                                                                                            | -                         |   |
| 統合_2536 | Wang XL et al.         | 2014 | Bisphenol A enhances kisspeptin neurons in anteroventral periventricular nucleus of female mice                                                                                                                            | J Endocrinol. 2014 Apr 22:221(2):201-13.            | 10.1530/JOE-13-0475           | 24532816 | 動物                                   | 内分泌    | 1    | 1    | 1        | 1                 | 0                | 1                 | 1                                     | 0        | 1      | 1                    | 1       | 1     | 線口投与が1用量、脳内注射が5用量。線口投与に用いている動物数が不明。エンドポイントが血中ホルモンのみ。メカニズムも明確ではない。脳内BPA濃度は未調査。                                                                                                                                                                                                     | -                         |   |
| 統合_2537 | Weinhouse C et al.     | 2015 | Stat3 is a candidate epigenetic biomarker of perinatal Bisphenol A exposure associated with murine hepatic tumors with implications for human health                                                                       | Epigenetics. 2015;10(12):1099-110.                  | 10.1080/15592294.2015.1107694 | 26542749 | 動物                                   | メカニズム  | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 0      | 0                    | 0       | 1     | 餌中濃度からmg/kg換算、Stat3メチル化とBPA濃度（ヒト組織を用いたデータとの比較）も臨まえばバイオマーカーとしての可能性を検証した研究である。                                                                                                                                                                                                      | 1                         |   |
| 統合_2538 | Weinhouse C et al.     | 2016 | Epigenome-wide DNA methylation analysis implicates neuronal and inflammatory signaling pathways in adult murine hepatic tumorigenesis following perinatal exposure to bisphenol A                                          | Environ Mol Mutagen. 2016 Jul;57(6):435-46.         | 10.1002/em.22024              | 27334623 | 動物                                   | メカニズム  | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 0                                     | 1        | 0      | 0                    | 0       | 2     | 餌中濃度からmg/kg換算、エピゲノムワイドDNAメチル化解析から神経および炎症シグナル伝達経路の関与を調べた研究であるが、評価値設定には利用は難しいと考える。                                                                                                                                                                                                  | -                         |   |
| 統合_2539 | Wise LM et al.         | 2016 | Long-term effects of adolescent exposure to bisphenol A on neuron and glia number in the rat prefrontal cortex: Differences between the sexes and cell type                                                                | Neurotoxicology. 2016 Mar;53:186-192.               | 10.1016/j.neuro.2016.01.011   | 26828634 | 動物                                   | 発達神経   | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 1      | 1                    | 1       | 1     | 青年期BPA曝露によるグリア系細胞変化を示した論文である。特に、性差依存的なミクログリア応答（雄で増加・雄で減少）は、ホルモン依存的神経発達と内分泌かく乱作用の交差点を示す知見であり、神経発達毒性リスク評価において極めて有用である。                                                                                                                                                              | 1                         |   |
| 統合_2540 | Wong RLY et al.        | 2015 | Identification of Secretoglobin Scgb2a1 as a target for developmental reprogramming by BPA in the rat prostate                                                                                                             | Epigenetics. 2015;10(2):127-34.                     | 10.1080/15592294.2015.1009768 | 25612011 | 動物                                   | メカニズム  | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 0                                     | 1        | 0      | 1                    | 0       | 2     | ラット前立腺におけるScgb2a1の発現変化を調べた研究である。用量依存性の評価は明確でない。                                                                                                                                                                                                                                   | -                         |   |
| 統合_2541 | Wu JH et al.           | 2016 | Oral administration of low-dose bisphenol A promotes proliferation of ventral prostate and upregulates prostaglandin D-2 synthase expression in adult rats                                                                 | Toxicol Ind Health. 2016 Nov;32(11):1848-1858.      | 10.1177/0748233715590758      | 26088557 | 動物                                   | 前立腺    | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 1      | 1                    | 1       | 1     | マイクロアレイによる機序解析が中心だが基礎データあり。10µg/kgの低用量投与でPCNA（細胞増殖活性）変動のデータあり                                                                                                                                                                                                                     | 1                         |   |
| 統合_2542 | Wyatt BS et al.        | 2016 | Sex- and Strain-dependent Effects of Bisphenol-A Consumption in Juvenile Mice                                                                                                                                              | Journal of Diabetes & Metabolism.2016;7(8):10       | 10.4172/2155-6156.1000694     | -        | 動物                                   | 代謝     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 0      | 1                    | 1       | 1     | 飲料水曝露（50 mM, 500 mM, or 5 µM BPA: 1日あたりのBPA摂取量は約 2.8, 28, 280 µg BPA/kg body weightに相当。飲料水消費量を0.2 ml /g body weight/dayとして計算）。BPA-free polypropylene cages, glass bottlesを使用。                                                                                                     | 1                         |   |
| 統合_2544 | Yang ML et al.         | 2016 | Bisphenol A Promotes Adiposity and Inflammation in a Nonmonotonic Dose-response Way in 5-week-old Male and Female C57BL/6J Mice Fed a Low-calorie Diet                                                                     | Endocrinology. 2016 Jun;157(6):2333-45.             | 10.1210/en.2015-1926          | 27145005 | 動物                                   | 代謝     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 0      | 0                    | 1       | 1     | 体重と脂肪組織量への影響                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1                         |   |
| 統合_2545 | Yang SM et al.         | 2017 | Dysregulated Autophagy in Hepatocytes Promotes Bisphenol A-Induced Hepatic Lipid Accumulation in Male Mice                                                                                                                 | Endocrinology. 2017 Sep 1:158(9):2799-2812.         | 10.1210/en.2016-1479          | 28323964 | 動物                                   | 代謝     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 0                                     | 1        | 1      | 0                    | 1       | 2     | 肝細胞を用いた解析が中心                                                                                                                                                                                                                                                                      | -                         |   |
| 統合_2546 | Ye Y et al.            | 2019 | Bisphenol A exposure alters placentation and causes preclampsia-like features in pregnant mice involved in reprogramming of DNA methylation of WNT2                                                                        | FASEB J. 2019 Feb;33(2):2732-2742.                  | 10.1096/fj.201800934RRR       | 30303745 | 動物                                   | 生殖発生毒性 | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1: 飲水中濃度4µM→182.5µg/kg/d<br>最低濃度0.4µM | 0        | 0: 8匹  | 1                    | 0: 記載なし | 1     | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 生殖発生毒性関連エンドポイントなし<br>例数不足 | - |
| 統合_2547 | Yin L et al.           | 2017 | The regulation of cellular apoptosis by the ROS-triggered PERK/EIF2 alpha chop pathway plays a vital role in bisphenol A-induced male reproductive toxicity                                                                | Toxicol Appl Pharmacol. 2017 Jan 1:314:98-108.      | 10.1016/j.taap.2016.1.013     | 27894913 | 動物                                   | 精巣     | 1    | 1    | 1        | 1                 | 1                | 1                 | 1                                     | 1        | 0      | 0                    | 1       | 1     | 被験物質純度：入手元記載のみ。アポトーシスの詳細データあり。エンドポイントとして活用可能。                                                                                                                                                                                                                                     | 1                         |   |

適格性評価  
1：該当、0：該当しない

信頼性評価  
1：該当、0：該当しない

1：BPAのリスク評価への使用が有用と考えられる文献  
2：BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文献  
3：何らかの理由で判断できない文献

1：該当

| 統合No.   | 著者名                                                                         | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                                                                                 | 書誌情報                                                                                                      | doi                              | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野            | 哺乳動物 | 経口投与 | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物種及び系統の無処置動物                           | 対照群と3用量以上のBPA投与群 | 10 mg/kg/10日以下の用量設定                                 | リスク評価に利用可能な毒性エンドポイント | 1群当りの動物数                       | 被験物質純度 | 背景ばく露<br>(餌、飲料水、畜産、飼育器材) | 統計解析 | 文献ランク        | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                | 情報抽出文献 |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------|--------------------------------------|---------------|------|------|--------------|---------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------|--------------------------|------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 統合_2548 | Yuan M et al.                                                               | 2018 | Environmentally relevant levels of bisphenol A affect uterine decidualization and embryo implantation through the estrogen receptor/serum and glucocorticoid-regulated kinase 1/epithelial sodium ion channel alpha-subunit pathway in a mouse model | Fertil Steril. 2018 Apr;109(4):735-744.e1.                                                                | 10.1016/j.fertnstert.2017.12.003 | 29605410 | 動物                                   | 子宮            | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 1:着床数                | 1:15-18匹                       | 0:記載なし | 0:記載なし                   | 1    | 1            | 最高用量（100 µg/kg/d）で有意に着床数低下投与期間が短い                                                                                                                                                                                                                                   | 1      |
| 統合_2549 | Zhang Q et al.                                                              | 2014 | Exposure to bisphenol-A affects fear memory and histone acetylation of the hippocampus in adult mice                                                                                                                                                 | Horm Behav. 2014 Feb;65(2):106-13.                                                                        | 10.1016/j.yhbeh.2013.12.004      | 24333847 | 動物                                   | 神経            | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 1                    | 0                              | 1      | 1                        | 1    | 1            | BPAへの長期曝露が、海馬におけるNMDA受容体レベルの上昇および／またはヒストンアセチル化の増強によって恐怖記憶を増強し、これがERK1/2シグナル伝達経路の活性化と関連していることを示唆している。                                                                                                                                                                | 1      |
| 統合_2551 | Ziv-Gal A et al.                                                            | 2015 | The effects of in utero bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice                                                                                                                                                 | Toxicol Appl Pharmacol. 2015 May 1;284(3):354-62.                                                         | 10.1016/j.taap.2015.03.003       | 25771130 | 動物                                   | 生殖発生毒性        | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 1                    | 1:開始時9-15匹、群によっては世代を継るにしたがって減少 | 1      | 0:記載なし                   | 1    | 1            | 世代を継るごとに例数が減っている                                                                                                                                                                                                                                                    | 1      |
| 統合_2552 | Vahdati HF et al.                                                           | 2017 | Protective effect of crocin on BPA-induced liver toxicity in rats through inhibition of oxidative stress and downregulation of MAPK and MAPKAP signaling pathway and miRNA-122 expression                                                            | Food Chem Toxicol. 2017 Sep;107(Pt A):395-405.                                                            | 10.1016/j.fct.2017.07.007        | 28689058 | 動物                                   | 肝毒性           | 1    | 1    | 単独あり：1       | Wister rat:1                                | 3用量：1            | 0.5,5,50 mg/kg：1                                    | 0                    | 0                              | 1      | 1                        | 1    | 2            | 雄ラットに低用量のBPAを30日間経口暴露したところ、肝重量は有意差なし、肝毒性の血液生化学などALTは5 mg/kg から高価、AST,TGは0.5と50 mg/kg で高価（用量相関が不明瞭）                                                                                                                                                                  | -      |
| 統合_2553 | Weinhouse C et al.                                                          | 2014 | Dose-Dependent incidence of hepatic tumors in adult mice following perinatal exposure to Bisphenol A                                                                                                                                                 | Environ Health Perspect. 2014 May;122(5):485-91.                                                          | 10.1289/ehp.1307449              | 24487385 | 動物                                   | 発がん(肝がん)      | 1    | 1    | 1            | バイアブルイネローアグーチマウス（1世代に1匹のみ発生）<br>(動物には発生しない) | 3用量：1            | 餌中濃度、50mg/kg diet) 摂取量不明                            | 1                    | 1                              | 0      | 1                        | 1    | 1            | バイアブルイネローアグーチマウスを用いて、胎児期～授乳期に母動物がBPAを流産役等で摂取した児動物の経過を観察し、肝腫瘍リスク増加としている                                                                                                                                                                                              | 1      |
| 統合_2554 | Churchwell MI et al.                                                        | 2014 | Comparison of life-stage-dependent internal dosimetry for bisphenol A, ethinyl estradiol, a reference estrogen, and endogenous estradiol to test an estrogenic mode of action in Sprague Dawley rats                                                 | Toxicol Sci. 2014 May;139(1):4-20                                                                         | 10.1093/toxsci/kfu021            | 24496641 | 動物                                   | ADME          | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 0                    | 1                              | 1      | 1                        | 0    | 2            | ラット新生仔のd6-BPAのPK評価（血中曝露濃度）である。                                                                                                                                                                                                                                      | -      |
| 統合_2555 | Srivastava S et al.                                                         | 2019 | Dose exposure of Bisphenol- A on female Wistar rats fertility                                                                                                                                                                                        | Horm Mol Biol Clin Investig. 2019 May;738(2)/j/hmbci.2019.38.issue-2/hmbci-2018-0061/hmbci-2018-0061.xml. | 10.1515/hmbci-2018-0061          | 31063457 | 動物                                   | ホルモンレベル       | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 1                    | 1                              | 1      | 1                        | 0    | 2            | 用量が/weekである。10 mg/kg 以下の用量としては5 mg/kgの一群のみであるが、血中ホルモンレベルや臓器重量等への影響は見られていない。しかしながら、ANOVAに次ぐ試験が未記載であり、どの統計手法に基づき算出された有意差かは不明である。                                                                                                                                      | -      |
| 統合_2556 | Luo S et al.                                                                | 2017 | Effects of bisphenol A on inflammation and Th17 cells in adipose tissue of high-fat-fed mice[Article in Chinese]                                                                                                                                     | Wei Sheng Yan Jiu. 2017 Jan;46(1):7-12.                                                                   | -                                | 29903144 | 動物                                   | 免疫            | -    | -    | -            | -                                           | -                | -                                                   | -                    | -                              | -      | -                        | -    | 3            | 中国語の文献                                                                                                                                                                                                                                                              | -      |
| 統合_2557 | Prins GS et al.                                                             | 2018 | Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study                                                                       | Environ Health Perspect. 2018 Nov;126(11):117001.                                                         | 10.1289/EHP3953                  | 30387366 | 動物                                   | 前立腺           | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 1                    | 1                              | 1      | 1                        | 1    | 1            | GLP conditions. ホルモン誘導性の前立腺がんリスクを観察（低用量 BPA が前立腺がん感受性を増強）。生殖発生毒性評価ではない。                                                                                                                                                                                             | 1      |
| 統合_2559 | Nagao T et al.                                                              | 2014 | Neurobehavioral evaluation of mouse newborns exposed prenatally to low-dose bisphenol A (出生前に低用量ビスフェノールAに曝露した新生仔マウスの神経行動学的評価)(英語)                                                                                                                    | J Toxicol Sci. 2014 Apr;39(2):231-5.                                                                      | 10.2131/jts.39.231               | 24646703 | 動物                                   | 発達神経          | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 1                    | 0                              | 1      | 1                        | 1    | 1            | 胎仔期の低用量BPA曝露が新生仔期の神経行動異常（tremor増加）を引き起こすことを定量的に示した報告である。低用量でも影響が明確に検出されており、ヒトの胎児後期発達期に相当する時期での神経形成異常のリスクを示唆している。                                                                                                                                                    | 1      |
| 統合_2561 | Uchtmann KS et al.                                                          | 2019 | Fetal bisphenol A and ethinylestradiol exposure alters male rat urogenital tract morphology at birth: Confirmation of prior low-dose findings in CLARITY-BPA                                                                                         | Reprod Toxicol. 2020 Jan;91:131-141.                                                                      | 10.1016/j.reprotox.2019.11.007   | 31756437 | 動物                                   | 生殖発生毒性        | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 1:雄の尿生検の形態計測         | 0:5-6匹                         | 0:記載なし | 1                        | 1    | 2            | 例数不足<br>各群に割り振った10匹のうち半数程度しか検査されていない                                                                                                                                                                                                                                | -      |
| 統合_2562 | Witchey SK et al.                                                           | 2019 | Perinatal bisphenol A (BPA) exposure alters brain oxytocin receptor (OTR) expression in a sex- and region- specific manner: A CLARITY-BPA consortium follow-up study                                                                                 | Neurotoxicology. 2019 Sep;74:139-148.                                                                     | 10.1016/j.neuro.2019.06.007      | 31251963 | 動物                                   | 発達神経          | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | ?:オキシトシン受容体の脳内発現型    | ?:5-11匹                        | 1      | 1                        | 1    | 3            | 発達神経毒性として評価<br>文献2513と同じ動物を使用<br>顕著な行動異常は認められない                                                                                                                                                                                                                     | -      |
| 統合_2616 | Cao YM et al.                                                               | 2018 | The correlation between exposure to BPA and the decrease of the ovarian reserve                                                                                                                                                                      | Int J Clin Exp Pathol. 2018 Jul 1;11(7):3375-3382.eCollection 2018.                                       | -                                | 31949714 | ヒト、動物                                | 卵巣            | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 1                    | 1                              | 0      | 0                        | 0    | 1            | ヒト試験で体外受精または顕微授精を受けた卵巣予備能低下（DOR）患者で血清中AMH,E2濃度低値に反しBPA高価見出し。さらに雄マウスへのBPA28日間連続投与で用量依存性はないがE2,AMH濃度、AMHタンパク発現減とともに卵巣組織の形態異常や性周期の変動を認めている。用量依存性はなく、またその後の妊産能や卵巣機能マーカーは検出されていないが、5ug/kg/dayの低用量投与を含めた影響が検討されリスク評価に有用と考えられる。なお、純度・背景曝露は不明であり、統計解析post-hocにLSD検定と最適ではない。 | 1      |
| 統合_2980 | Badding MA, Barraj L, Williams AL, Scraftford C and Reiss R                 | 2019 | CLARITY-BPA Core Study: analysis for non monotonic dose-responses and biological relevance                                                                                                                                                           | Food Chem Toxicol. 2019 Sep;131:110954.                                                                   | 10.1016/j.fct.2019.06.001        | 31207305 | 動物                                   | 一般毒性(用量反応性解析) | 1    | 1    | 1            | SD rat：1                                    | 5用量：1            | 2.5, 25, 250, 2500,25000 µg/kg：1 and 25,000 µg/kg:1 | 0(1)                 | 1                              | 0      | 1                        | 0    | 3            | NTP試験の見直し、内分泌攪乱作用について、5/81所見、どのように使用できるか不明瞭                                                                                                                                                                                                                         | -      |
| 統合_2982 | Bansal R and Zoeller RT                                                     | 2019 | CLARITY-BPA: Bisphenol A or propylthiouracil on thyroid function and effects in the developing male and female rat brain                                                                                                                             | Endocrinology. 2019 Aug 1;160(8):1771-1785.                                                               | 10.1210/en.2019-00121            | 31135896 | 動物                                   | 甲状腺           | 1    | 1    | 1            | 1                                           | 1                | 1                                                   | 1                    | 1                              | 1      | 1                        | 1    | 1            | 性差を考慮していない先行文献（TSHへの影響有）との比較を行っている。本研究は性別を分けた上で、TSHへの影響がBPAによって生じていないことを述べており、リスク評価に有用である。                                                                                                                                                                          | 1      |
| 統合_2984 | Chen M, Li S, Hao M, Chen J, Zhao Z, Hong S, Min J, Tang J, Hu M and Hong L | 2020 | T-type calcium channel blockade induces apoptosis in C2C12 myotubes and skeletal muscle via endoplasmic reticulum stress activation                                                                                                                  | FEB Open Bio. 2020 Oct;10(10):2122-2136.                                                                  | 10.1002/2211-5463.12965          | 32865339 | 動物                                   | 骨格筋           | 1    | 0    | 0            | 0                                           | 0                | 0                                                   | 0                    | 0                              | 0      | 0                        | 0    | 適格性基準<br>不適合 | ビスフェノールA曝露と関連性がない文献。                                                                                                                                                                                                                                                | -      |

別添-3 文献評価結果（動物）

| 統合No.   | 著者名                                                                                                                                                                                                                                                     | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                                 | 書籍情報                                                          | doi                               | PMID     | 動物/ヒト<br>in vitro/ex vivo/in silico | 分野                           | 哺乳動物 | 経口投与    | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物<br>種及び系統の無処置<br>動物                                                             | 対照群と<br>3用量以上の<br>BPA投与<br>群 | 10<br>mg/kg/<br>以下の<br>用量設定 | リスク評<br>価に利用<br>可能な毒<br>性エンド<br>ポイント | 1群当りの<br>動物数 | 被験物質<br>純度   | 背景ばく露<br>(餌、飲料<br>水、溜池、<br>飼育器材)        | 統計解析       | 文献ランク        | コメント                                                                                                                                                                                                                                                | 情報抽出文献                                                                                                                                                                                    |   |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|-------------------------------------|------------------------------|------|---------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------|------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 統合_3002 | Montevil M, Acevedo N, Schaeberle CM, Bharadwaj M, Fenton SE and Soto AM                                                                                                                                                                                | 2020 | A combined morphometric and statistical approach to assess nonmonotonicity in the developing mammary gland of rats in the CLARITY-BPA study                                                          | Environ Health Perspect. 2020 May;128(5):57001.               | 10.1289/EHP6301.32438830          | 32438830 | 動物                                  | 子宮内暴露～生後経口暴露による雄仔動物の子宮内腺への影響 | 1    | 1       | 1            | 1: 胎動、母動物の gestational day (GD) 16～18 胎動の仔動物～post natal day (PND) 21 あるいは PND 30 まで投与 | 1: SD rat                    | 1                           | 1: 雄の胎児期～1歳齢まで暴露時の乳腺組織の変化            | 1: 8-12匹     | 1: >99%      | 1: 0.3% aqueous carboxy methylcellulose | 1          | 1            | 自動定量法は、3Dでの多数の測定値を用いることで、統計的に有意な差を特定し、PND21動物の乳腺サンプルにおいて非単調なBPAdose反応曲線を明らかにした。この非単調な反応は、同じ研究における高齢動物の乳腺サンプルにおける定量評価の包括的解析によって確認された。<br><br>(PND21において、250BPAによる乳腺分岐などの構造に对照群との相違が示唆されるが、EE2によるものとも異なると思われる)<br>(低用量と高用量では、単純な用量相関性を示さない可能性を示唆している) | 1                                                                                                                                                                                         |   |
| 統合_3020 | Zahra Z, Khan MR, Majid M, Maryam S and Sajid M                                                                                                                                                                                                         | 2020 | Gonadoprotective ability of Vincetoxicum amottianum extract against bisphenol A-induced testicular toxicity and hormonal imbalance in male Sprague Dawley rats                                       | Andrologia. 2020 Jul;52(6):e13590.                            | 10.1111/and.13590                 | 32293051 | 動物                                  | 精巣                           | 1    | 0 (腹腔内) | 1            | 1                                                                                     | 0                            | 不明                          | 1                                    | 1            | 0            | 0                                       | 0          | 適格性基準<br>不適合 | Vincetoxicum amottianum併用を観察で統計がTukey, 25mg/kg, 200mg/kgであり新規性の高いデータはない。加えて、投与経路が腹腔内投与であり、有用性が低いといえる。                                                                                                                                               | -                                                                                                                                                                                         |   |
| 統合_3021 | Zhang S, Bao J, Gong X, Shi W and Zhong X                                                                                                                                                                                                               | 2019 | Hazards of bisphenol A — blocks RNA splicing leading to abnormal testicular development in offspring male mice                                                                                       | Chemosphere. 2019 Sep;230:432-439.                            | 10.1016/j.chemosphere.2019.05.044 | 31121507 | 動物                                  | 精巣                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 0                                    | 1            | 1            | 0                                       | 0          | 2            | エンドポイントの活用困難                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                                                         |   |
| 統合_3022 | Zhang H, Wang Z, Meng L, Kuang H, Liu J, Lv X, Pang Q and Fan R                                                                                                                                                                                         | 2020 | Maternal exposure to environmental bisphenol A impairs the neurons in hippocampus across generations                                                                                                 | Toxicology. 2020 Feb 28;432:152393.                           | 10.1016/j.tox.2020.152393         | 32027964 | 動物                                  | 神経                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1                                    | 1            | 1            | 1                                       | 1          | 1            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | 本研究は、母体BPA曝露による神経発達への多世代（F1およびF2）影響を明確に示したものである。特に雄マウスで顕著な学習・記憶障害および海馬神経形態変化が報告されている。                                                                                                     | 1 |
| 統合_3024 | Barberio L, Paulesu L, Canesi L, Grasselli E., and Mandalà M                                                                                                                                                                                            | 2021 | Bisphenol A Interferes with Uterine Artery Features and Impairs Rat Feto-Placental Growth                                                                                                            | Int J Mol Sci. 2021 Jun 27;22(13):6912.                       | 10.3390/ijms22136912              | 34199136 | 動物                                  | 生殖発生毒性                       | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1: 胎児重量、胎盤重量                         | 0: 8-6匹      | 1: sigmaから購入 | 0: 記載なし                                 | 1          | 2            | 例数不足                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                         |   |
| 統合_3025 | Bruno K.A., Mathews J.E., Yang A.L., Frischno J.A., Scott A.J., Greyner H.D., Molina F.A., Greenaway M.S., Cooper G.M., Bucke A., Morales-Lara A.C., Hill A.R., Mease A.A., Di Florio D.N., Sousa J.M., Coronado A.C., Stafford A.R., and Fairweather D | 2019 | BPA Alters Estrogen Receptor Expression in the Heart After Viral Infection Activating Cardiac Mast Cells and T Cells Leading to Perimyocarditis and Fibrosis                                         | Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Sep 4;10:598.               | 10.3389/fendo.2019.00598          | 31551929 | 動物                                  | 心臓                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1                                    | 1            | 0            | 1                                       | 1          | 1            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | 飲水投与。<br>5 μg BPA/kg BW群で、ウイルス感染後の心筋炎および心膜炎が有意に増加。<br>3用量群のデータはfig.1, 2のみ、他は1用量。<br>Plastic or glass cage/bottleの比較あり。                                                                    | 1 |
| 統合_3026 | Cao T., Cao Y., Wang H., Wang P., Wang X., Liu H., and Shao C                                                                                                                                                                                           | 2020 | The Effect of Exposure to Bisphenol A on Spermatozoan and the Expression of Tight Junction Protein Occludin in Male Mice                                                                             | Dose Response. 2020 May 18;18(2):1559325820926745.            | 10.1177/1559325820926745          | 32523488 | 動物                                  | 精子                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1                                    | 1            | 0            | 0                                       | 0          | 0            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | -                                                                                                                                                                                         | 1 |
| 統合_3027 | Dobrzyńska M.M., Gajownik A., and Radzikowska J                                                                                                                                                                                                         | 2022 | The impact of preconceptional exposure of F0 male mice to bisphenol A alone or in combination with X-rays on the intrauterine development of F2 progeny                                              | Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2022 Jun;878:503480. | 10.1016/j.mrgentox.2022.503480    | 35649674 | 動物                                  | 生殖毒性                         | 1    | 1 (飲水)  | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1: 繁殖成績                              | 1: 6-13匹     | 0: 記載なし      | 1                                       | 1          | 1            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | Pth.Sf1s outbred male miceはあまり一般的ではないが、Google Scholar検索で68件ヒットし、食品安全委員会の評価書に引用された論文にも使用されているので1とした。                                                                                       | 1 |
| 統合_3030 | Gao L, Luo D., Wu D., Sun Q., Liu Y., Wen D., and Jia L                                                                                                                                                                                                 | 2022 | Effects of mammalian target of rapamycin and aryl hydrocarbon receptor-mediated autophagy signaling on the balance of Th17/Treg cells during perinatal bisphenol A exposure in female offspring mice | Environ Toxicol. 2022 Jul;37(7):1781-1789.                    | 10.1002/tox.23525                 | 35357751 | 動物                                  | 免疫                           | 1    | 1       | 0            | 1                                                                                     | 0                            | 1                           | 0                                    | 1            | 0            | 0                                       | 0          | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                                                                                                                                                                                        | エンドポイントとして、脾臓中Th17およびTregの陽性細胞数に注目しており、適切でない。                                                                                                                                             | - |
| 統合_3031 | Gao T., Yin Z., Wang M., Fang Z., Zhong X., Li J., Hu Y., Wu D., Jiang K., and Xu X                                                                                                                                                                     | 2020 | The effects of pubertal exposure to bisphenol-A on social behavior in male mice                                                                                                                      | Chemosphere. 2020 Apr;244:125494.                             | 10.1016/j.chemosphere.2019.125494 | 31812767 | 動物                                  | 発達神経                         | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1                                    | 0            | 1            | 1                                       | 1          | 1            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | 思春期（PND 28-45）における経口BPA曝露（0.04, 0.4, 4 mg/kg/day, 18日間）による社会行動異常・攻撃性低下・性ホルモンおよびドーパミン系の変化を包括的に解析している。ヒト暴露レベル（EFSA TDI 4 μg/kg/day）に近い用量を含む点から、思春期発達期の神経行動毒性のリスク評価に有用である。                   | 1 |
| 統合_3034 | Karmakar P.C., Ahn J.S., Kim Y.H., Jung S.E., Kim B.J., Lee H.S., and Ryu B.Y                                                                                                                                                                           | 2020 | Gestational exposure to bisphenol A affects testicular morphology, germ cell associations, and functions of spermatogonial stem cells in male offspring                                              | Int J Mol Sci. 2020 Nov 17;21(22):8644.                       | 10.3390/ijms21228644              | 33212759 | 動物                                  | 生殖発生毒性                       | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1: 繁殖成績、精巣病理                         | 1: 12-14匹    | 1            | 1                                       | 1          | 1            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | -                                                                                                                                                                                         | 1 |
| 統合_3036 | Li L., Wang M.Y., Jiang H.B., Guo C.R., Zhu X.D., Yao X.Q., Zeng W.W., Zhao Y., and Chi L.K                                                                                                                                                             | 2022 | Bisphenol A induces testicular oxidative stress in mice leading to ferroptosis                                                                                                                       | Asian J Androl. 2023 May-Jun;25(3):375-381.                   | 10.4103/aja202266                 | 36153926 | 動物                                  | 精巣                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1                                    | 1            | 0            | 0                                       | 0          | 1            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | 被験物質純度：入手元記載のみ。                                                                                                                                                                           | 1 |
| 統合_3037 | Lin M., Hua R., Ma J., Zhou Y., Li P., Xu X., Yu Z., and Quan S                                                                                                                                                                                         | 2021 | Bisphenol A promotes autophagy in ovarian granulosa cells by inducing AMPK/mTOR/ULK1 signalling pathway                                                                                              | Environ Int. 2021 Feb;147:106298.                             | 10.1016/j.envint.2020.106298      | 33387880 | 動物、in vitro                         | 卵巣機能                         | 1    | 1       | 1            | 1: 昆明マウス                                                                              | 1                            | 1                           | 1: E2, P4, AMH 卵巣病理                  | 0: 6匹        | 1            | 0: 記載なし                                 | 1          | 2            | 例数不足                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                         |   |
| 統合_3038 | Lite C., Ahmed S.S.S.J., Santosh W., and Seetharaman B                                                                                                                                                                                                  | 2019 | Prenatal exposure to bisphenol-A altered miRNA-224 and protein expression of aromatase in ovarian granulosa cells concomitant with elevated serum estradiol levels in F1 adult offspring             | J Biochem Mol Toxicol. 2019 Jun;33(6):e22317.                 | 10.1002/jb.22317                  | 30817060 | 動物、in silico                        | 卵巣                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1: 飲水中濃度                    | 1: FSH, E2, AGD                      | 0: 6-8匹      | 1            | 1                                       | 0: 方法の記載なし | 2            | 例数不足                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                         |   |
| 統合_3039 | Liu R., Cai D., Li X., Liu B., Chen J., Jiang X., Li H., Li Z., Teerds K., Sun J., Bai W., and Jin Y                                                                                                                                                    | 2022 | Effects of Bisphenol A on reproductive toxicity and gut microbiota dysbiosis in male rats                                                                                                            | Ecotoxicol Environ Saf. 2022 Jul 1;239:113623.                | 10.1016/j.ecoenv.2022.113623      | 35567931 | 動物                                  | 精巣                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 0                           | 1                                    | 1            | 1            | 0                                       | 0          | 0            | 適格性基準<br>不適合                                                                                                                                                                                                                                        | -                                                                                                                                                                                         | - |
| 統合_3042 | Ly Y., Li L., Fang Y., Chen P., Wu S., Chen X., Ni C., Zhu Q., Huang T., Lian Q., and Ge R.S                                                                                                                                                            | 2019 | In utero exposure to bisphenol A disrupts fetal testis development in rats                                                                                                                           | Environ Pollut. 2019 Mar;246:217-224.                         | 10.1016/j.envpol.2018.12.006      | 30557795 | 動物                                  | 精巣                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 0                                    | 1            | 0            | 0                                       | 0          | 1            | 2                                                                                                                                                                                                                                                   | 被験物質純度：入手元記載のみ。遺伝子発現変動が中心であり利用可能なエンドポイントに欠ける。                                                                                                                                             | - |
| 統合_3045 | Malaise Y., Lencina C., Placide F., Bacquie V., Cartier C., Olier M., Buettner M., Wallbrecht M., Menard S., and Guzylack-Pirion L                                                                                                                      | 2020 | Oral exposure to bisphenols induced food intolerance and colitis in vivo by modulating immune response in adult mice                                                                                 | Food Chem Toxicol. 2020 Dec;146:111773.                       | 10.1016/j.fct.2020.111773         | 33011352 | 動物                                  | 免疫                           | 1    | 1       | 0            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1                                    | 1            | 0            | 0                                       | 0          | 1            | 適格性基準<br>不適合                                                                                                                                                                                                                                        | Oral tolerance model to ovalbuminでは、1群あたりの動物数N = 10 (two batches of separate experiments), BPA単独曝露はないように見受けられる。一方で、大腸炎モデルは、1群あたりの動物数N=8-9、BPA単独曝露あり。雌雄混合データ                               | - |
| 統合_3047 | Molangiri A., Varma S., M S., Kambham S., Duttaury A.K., and Basak S                                                                                                                                                                                    | 2022 | Prenatal exposure to bisphenol S and bisphenol A differentially affects male reproductive system in the adult offspring                                                                              | Food Chem Toxicol. 2022 Sep;167:113292.                       | 10.1016/j.fct.2022.113292         | 35842007 | 動物                                  | 免疫                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1                                    | 1            | 0            | 1                                       | 1          | 1            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | データによって1群当たりの動物数が異なる。少なくとも、testis weights, expressed in gramsは、n = 5-6 per group, plasma testosterone (ng/ml)は、n = 6-9 per group. 背景曝露について、溶媒であるオイルはBPAフリーとの記載があったため、[1]としている。水や飼育機材等は不明。 | 1 |
| 統合_3048 | Osman M.A., Mahmoud G.I., Elgammal M.H., and Hasan R.S                                                                                                                                                                                                  | 2021 | Bisphenol A hormonal disruption and preventive effect of rose water and clove oil                                                                                                                    | BioInterface Research in Applied Chemistry 11 (2), 8780-8803  | 10.33263/BRIAC11.87808803         | -        | 動物                                  | ホルモンレベル                      | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1                                    | 1            | 1            | 1                                       | 1          | 1            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | 統計解析手法にLSDが使用されており、有意差の出力では、Tukey検定よりも甘い可能性がある。Tukey検定ではなくLSDを用いた理由は不明。そのため、他の文献と比較して有意差が付きやすくなっている可能性がある（特に低用量群）、その前提でリスク評価に用いるべき。                                                       | 1 |
| 統合_3050 | Ruiz-Pino F., Miceli D., Franssen D., Vazquez M.J., Farinetti A., Castellano J.M., Panzica G., and Tena-Sempere M                                                                                                                                       | 2019 | Environmentally relevant perinatal exposures to bisphenol A disrupt postnatal Kiss1/NKB neuronal maturation and puberty onset in female mice                                                         | Environ Health Perspect. 2019 Oct;127(10):107011.             | 10.1289/EHP5570                   | 31652106 | 動物                                  | 発達神経毒性                       | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1                                    | 0            | 1            | 1                                       | 1          | 1            | 1                                                                                                                                                                                                                                                   | ヒト曝露レベル（5 μg/kg/day）相当のBPA経口曝露で、雄マウスの思春期早発（VO前倒し）と視床下部Kiss1/NKB神経発達抑制を示した。                                                                                                                | 1 |
| 統合_3052 | Shi M., Sekulovski N., MacLean J.A., Whorton A., and Hayashi K                                                                                                                                                                                          | 2019 | Prenatal Exposure to Bisphenol A Analogues on Female Reproductive Functions in Mice                                                                                                                  | Toxicol Sci. 2019 Apr 1;168(2):561-571.                       | 10.1093/toxsci/ktz014             | 30629253 | 動物                                  | 卵巣                           | 1    | 1       | 1            | 1                                                                                     | 1                            | 1                           | 1: 繁殖成績、卵胞数                          | 0: 4-5匹      | 1            | 0: 記載なし                                 | 1          | 2            | 例数不足                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                         |   |

適格性評価  
1：該当、0：該当しない

信頼性評価  
1：該当、0：該当しない

1：BPAのリスク評価への使用が有用と考えられる文献  
2：BPAのリスク評価の上で有用性が低いと考えられる文献  
3：何らかの理由で判断できない文献

1：該当

| 統合No.   | 著者名                                                                                                                                                                     | 発行年  | タイトル                                                                                                                                                                                       | 書籍情報                                                     | doi                               | PMID     | 動物/ヒト<br>/in vitro/ex vivo/in silico | 分野     | 哺乳動物 | 経口投与 | BPA単独<br>ばく露 | 一般的な動物種及び系統の無処置動物 | 対照群と3用量以上のBPA投与群 | 10 mg/kg/日以下の用量設定 | リスク評価に利用可能な毒性エンドポイント      | 1群当りの動物数      | 被験物質純度   | 背景ばく露（餌、飲料水、溶媒、飼育器材） | 統計解析 | 文献ランク        | コメント                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 情報抽出文献 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------|--------------------------------------|--------|------|------|--------------|-------------------|------------------|-------------------|---------------------------|---------------|----------|----------------------|------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 統合_3053 | Ullah A., Pirzada M., Jahan S., Ullah H., Razak S., Rauf N., Khan M.J., and Mahboob S.Z                                                                                 | 2019 | Prenatal BPA and its analogs BPB, BPF, and BPS exposure and reproductive axis function in the male offspring of Sprague Dawley rats                                                        | Hum Exp Toxicol. 2019 Dec;38(12):1344-1365.              | 10.1177/0960327119862335          | 31514588 | 動物                                   | 精巣     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                         | 1             | 0        | 0                    | 1    | 1            | BPB,BPF,BPSと比較検討。飲水量の記載がないため濃度不明。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1      |
| 統合_3056 | Wang Y., Wu Y., and Zhang S                                                                                                                                             | 2022 | Impact of bisphenol-A on the spliceosome and meiosis of sperm in the testis of adolescent mice                                                                                             | BMC Vet Res. 2022 Jul 15;18(1):278.                      | 10.1186/s12917-022-03336-y        | 35841026 | 動物                                   | 精巣     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                         | 1             | 1        | 0                    | 1    | 1            | 0.05-50mg/kg/dを6段階投与で実施。用量依存的な精子状態悪化やDNA障害を観察しており有用性高い。機序解析も実施。2022年発刊。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1      |
| 統合_3057 | Wei Y., Han C., Geng Y., Cui Y., Bao Y., Shi W., and Zhong X                                                                                                            | 2019 | Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes testis development of F1 male mice                                                                                            | Environ Sci Pollut Res Int. 2019 Aug;26(23):23491-23504. | 10.1007/s11356-019-05579-z        | 31201698 | 動物                                   | 精巣     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                         | 1             | 1        | 0                    | 0    | 1            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1      |
| 統合_3058 | Wei Y., Han C., Li S., Cui Y., Bao Y., and Shi W                                                                                                                        | 2020 | Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes ovaries development of F1 female mice                                                                                         | Environ Sci Pollut Res Int. 2019 Aug;26(23):23491-23504. | 10.1016/j.theriogenol.2019.09.045 | 31593881 | 動物                                   | 卵巣発達   | 1    | 1    | 1            | 1: 昆明マウス          | 1                | 1                 | 1: 流産率、児の生存率、卵巣と子宮の重量、卵胞数 | 1: 20匹（児は10匹） | 1        | 0: 記載なし              | 1    | 1            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1      |
| 統合_3059 | Wu S., Huang D., Su X., Yan H., Ma A., Li L., Wu J., and Sun Z                                                                                                          | 2020 | The prostaglandin synthases, COX-2 and L-PGDS, mediate prostate hyperplasia induced by low-dose bisphenol A                                                                                | Sci Rep. 2020 Aug 4;10(1):13108.                         | 10.1038/s41598-020-69809-y        | 32753632 | 動物                                   | 前立腺    | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                         | 1             | 0        | 1                    | 1    | 1            | 10ug/kgの低用量投与でE2,T,細胞増殖・アポトーシスマーカー変化を観察している。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1      |
| 統合_3060 | Wu S., Huang D., Su X., Yan H., Wu J., and Sun Z                                                                                                                        | 2019 | Oral exposure to low-dose bisphenol A induces hyperplasia of dorsolateral prostate and upregulates EGFR expression in adult Sprague-Dawley rats                                            | Toxicol Ind Health. 2019 Oct;35(10):647-659.             | 10.1177/0748233719885565          | 31771501 | 動物                                   | 前立腺    | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1: 前立腺重量と病理               | 1: 10匹        | 1: 95%以上 | 0: 記載なし              | 1    | 1            | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1      |
| 統合_3062 | Zou H., Wang S., Liu Y., Mo J., Yang L., Zhao Y., Yi P., Niu Y., Huang Y., and Lu Y                                                                                     | 2020 | The effect of hormonal levels and oxidative stress on bisphenol A and soy isoflavone reproductive toxicity in murine offspring                                                             | Mol Med Rep. 2020 Dec;22(6):4938-4946.                   | 10.3892/mmr.2020.11544            | 33173981 | 動物                                   | ホルモレベル | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                         | 1             | 1        | 0                    | 0    | 2            | 背景曝露に関する飼育環境について、mg/kg 単位での投与のため、影響は少ないと予想されるが、BPAを含むポリカーボネートケージが使用されている。統計解析について、出生後の体重への影響は、一般化線形モデルなどの共変量（同腹仔数、母体マウスの体重）を含めた統計解析が必要であるが、one-way ANOVAに次ぐTukey検定を行っているため不正確である。                                                                                                                                                                                                                                       | -      |
| 統合_3063 | Gayraud, V., Lacroix, M. Z., Grandin, F. C., Collet, S. H., Mila, H., Vigui, C., G ly, C. A., Rabozzi, B., Bouchard, M., L andri, R., Toutain, P. L., & Picard-Hagen,N. | 2019 | Oral Systemic Bioavailability of Bisphenol A and Bisphenol S in Pigs.                                                                                                                      | Environ Health Perspect. 2019 Jul;127(7):77005.          | 10.1289/EHP4599                   | 31313948 | 動物                                   | ADME   | 1    | 1    | 1            | 0                 | 0                | 0                 | 0                         | 1             | 0        | 1                    | 0    | 適格性基準<br>不適合 | BPAをブタにiv (21.9 μ mol/kg), po(438 μ mol/kg)投与後のPK評価である。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | -      |
| 統合_3067 | Gear R, Kendzioriski JA, Belcher SM.                                                                                                                                    | 2017 | Effects of bisphenol A on incidence and severity of cardiac lesions in the NCTR-Sprague-Dawley rat: A CLARITY-BPA study.                                                                   | Toxicol Lett. 2017 Jun 5;275:123-135.                    | 10.1016/j.toxlet.2017.05.011      | 28499613 | 動物                                   | 心臓     | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 1                         | 1             | 0        | 1                    | 1    | 1            | 重量変化は散発的で概ねnegativeデータと考える。心筋症の増加は陰性対照値高く用量依存性不明確。"Overall, neither BPA nor EE caused hypertrophy or overtly altered fibrosis in the NCTR-SD rat at PND21, PND90 or PND180. However, compared to CD-1 and C57BL6/n mice the NCTR-SD rat has higher baseline collagen levels and a high level of degenerative cardiomyopathy which may have limited the ability to detect exposure-related impacts on these end-points." | 1      |
| 統合_3068 | Cheong A, Johnson SA, Howald EC, Ellersleick MR, Camacho L, Lewis SM, Vanlandingham MM, Ying J, Ho SM, Rosenfield CS.                                                   | 2018 | Gene expression and DNA methylation changes in the hypothalamus and hippocampus of adult rats developmentally exposed to bisphenol A or ethinyl estradiol: a CLARITY-BPA consortium study. | Epigenetics. 2018;13(7):704-720.                         | 10.1080/15592294.2018.1497388     | 30001178 | 動物                                   | 発達神経   | 1    | 1    | 1            | 1                 | 1                | 1                 | 0                         | 1             | 1        | 1                    | 1    | 2            | 実験は精密だがエンドポイントがDNAメチル化と遺伝子発現のみ。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -      |