

ビスフェノール A の食品健康影響評価に関する
評価手法の調査及び情報収集・分析
調査報告書

平成26年3月
株式会社三菱化学テクノリサーチ

目 次

第1章 調査の概要	1
1. 事業名	5
2. 調査の目的	5
3. 調査の項目	5
4. 調査方法	7
(1) 委員会の設置	7
(2) 文献等の収集、和文抄録の作成、整理.....	7
(3) 調査報告会の開催.....	9
第2章 BPA のリスク評価手法の分析と情報収集	10
1. 国際評価機関及び各国政府機関等の報告書及び評価書.....	10
2. 各評価機関における評価手法の比較.....	13
(1) EFSA (2010)	13
(2) EFSA ドラフト (2014)	20
(3) ANSES (2011、2013)	44
(4) KEMI (2012)	52
(5) 各機関における主要なハザード確認の比較.....	57
(6) 各機関におけるリスク評価手法の比較.....	58
3. 関連文献の収集	68
(1) 商用データベースを利用した関連文献の収集.....	68
(2) 国際評価機関及び各国政府機関等の報告書等に用いられている引用文献の収集	70
第3章 BPA に関する情報のとりまとめ	71
I. 評価対象物質の概要.....	71
1. 名称・分子式・分子量・構造式.....	71
2. 物理化学的特性	71
3. 製造・輸入量	72
4. 用途	72
5. 検出状況	72
6. 暴露状況	73
(1) 国内の暴露状況.....	73
(2) 海外の暴露状況.....	74
7. 各国規制	79
8. 環境中への排出量.....	81
II. 安全性に係る知見の概要.....	83

1. 体内動態	83
(1) 吸収	83
(2) 分布	83
(3) 代謝	85
(4) 排泄	86
(5) PBPK モデル	89
2. ヒトにおける有害影響.....	91
(1) 生殖への影響	91
(2) 性ホルモン分泌への影響.....	92
(3) 児の体重への影響.....	93
(4) 児の行動への影響.....	95
(5) 心血管系への影響.....	98
3. 動物実験等における影響.....	100
(1) 急性毒性試験	100
(2) 亜急性毒性試験.....	101
(3) 内分泌系及び生殖系への影響.....	105
(4) 神経毒性試験	129
(5) 遺伝毒性試験	145
(6) 発がん性試験	146
(7) 免疫毒性試験	146
(8) <i>in vitro</i> 試験.....	146
III. 国際評価機関等での評価.....	148
1. FAO/WHO.....	148
2. WHO (飲料水質ガイドライン)	149
3. WHO (IARC)	149
4. EFSA.....	149
5. BfR.....	154
6. ANSES.....	154
7. KEMI.....	156
8. FDA	158
9. EPA	158
10. カナダ	159
11. FSANZ.....	159
12. 我が国	160
13. 主要な評価機関におけるエンドポイントごとのハザード確認の比較.....	161

略号.....	168
<参照>	178

第1章 調査の概要

器具・容器包装に係るビスフェノール A については、平成 20 年に厚生労働省から食品健康影響評価が要請され、平成 22 年に食品安全委員会 器具・容器包装専門調査会において、生殖発生毒性等に関するワーキンググループから「ビスフェノール A (BPA) に関する健康影響について 中間とりまとめ (以下、「中間とりまとめ」という)」が報告された。この報告では、BPA の食品健康影響評価については中間とりまとめ時点での知見からは耐容一日摂取量 (TDI) を設定することは困難であるが、今後低用量影響に関する新たな科学的知見が得られた時点で、再度 TDI について検討するとされた。

その後の国際的な評価状況の進展に伴い、低用量影響に関する評価手法についての検討が進捗しており、新しい科学的知見も蓄積されつつある。本調査では、2010 年 7 月以降に公表された最新の評価手法の調査、中間とりまとめ以降に公表された文献等の収集及び既存文献を含めた整理・分析を行うことを目的とした。

調査においては、中間とりまとめ以降に公表された、FAO/WHO 合同専門会議 (FAO/WHO)、フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES)、欧州食品安全機構 (EFSA)、スウェーデン化学品庁 (KEMI)、米国食品医薬品庁 (FDA) の最新の BPA の健康影響に関する評価書等を調査対象として選択した。

FAO/WHO は、2010 年に BPA の安全性評価に関する会合を開き、その結果を 2011 年に報告書にまとめている。この報告では、その毒性学的意義が明らかになれば懸念となる可能性があるとしながらも、その解釈が困難なことや、観察結果の妥当性や関連性にかなりの不確実性があることを理由に、TDI の設定に至っていない。その後発表された EFSA、ANSES、KEMI の意見書や報告書では、低用量影響の知見も含めた評価に基づいて TDI あるいは参照用量を以下のように提案している (FAO/WHO 2011)。

EFSA は 2014 年に、t-TDI (暫定的 TDI) を $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に設定したとする意見書のドラフトを公開し、パブリックコメントを 2014 年 3 月 13 日まで求めている。この評価では、ハザードの特定において、収集した文献を WOE により査定し、げっ歯類における腎・肝への影響及び乳腺影響について BPA 暴露との関連が「極めてありそう (very likely)」と特定した。ハザードの判定では、キースタディとしてマウスを用いた 2 世代生殖毒性試験を選定し、ベンチマークドーズ法を適用して、雄親マウスの腎重量への影響の BMDL_{10} 値を POD とした。この POD に対するヒト等価用量を算出し、種差の不確実係数の 2.5 (トキシコキネティクス : 1、トキシコダイナミクス : 2.5)、個体差の不確実係数 10 を適用して tTDI (暫定値) を $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日としている (EFSA 2014)。

ANSES は 2013 年 3 月に、BPA のヒト健康に対するリスク評価結果を報告した。評価では、動物で観察された 4 つの低用量影響を臨界影響として特定し、これらの NOAEL 25～100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日に生体利用率 3%と不確実係数（あるいは安全マージン）300 を適用して得られた内部暴露量としての参照値 0.0025～0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日をヒトのリスク推定に採用した。その結果、妊娠女性の BPA への暴露状況は胎児の乳腺に対してリスクがあると結論している（ANSES 2013）。

KEMI は、カロリンスカ研究所にビスフェノール A の低用量影響評価を委託し、2012 年に報告書を公表した。評価では発達期における低用量暴露（50 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ 以下）で影響が認められている研究を整理し、妊娠期及び/又は授乳期の雌、あるいは出生児への経口投与における NOAEL または LOAEL を確認した。またそれに評価係数を適用して参照用量を提案した。評価した研究には単一でキースタディーとするだけの信頼性のあるものはなかったが、全体として類似の結果を示す研究が複数存在することから、リスク評価において当時の EFSA が設定した TDI（0.05 mg/kg 体重/日）より低い参照用量を考慮することが賢明であろうとしている（KEMI 2012）。

なお、米国 FDA は 2010 年 7 月の TDI（ADI）の評価結果（NOAEL 5 mg/kg 体重/日、安全係数 1,000）及びこれに基づく現行規制を変更するデータは得られていないとしている。ただし、BPA の食事暴露のヒトの安全性評価に対するデータの有用性及び関連性を重視し、新規データのレビュー及び研究の継続を表明している（FDA 2013）。

文献調査では、上記の報告書等に引用された文献、及び、商用データベースの検索により入手した 2010 年以降に公表された BPA の健康影響評価に関する論文を合わせて、体内動態、ヒトにおける有害影響、動物実験等における影響の調査項目ごとに整理し、各文献の内容を記載した。

Regarding Bisphenol A (BPA) related to instruments, containers and packaging, the Ministry of Health, Labour and Welfare requested an assessment of the health effects on food to Food Safety Commission of Japan (FSCJ) in 2008. A Working Group on reproductive and developmental toxicity of SFCJ presented an “Interim Report on the Health Effects of Bisphenol A (BPA) (hereinafter referred to as the “interim report”) at a meeting of the Expert Examination Committee on Instruments, Containers and Packaging held in 2010. The report concluded that it was difficult to establish tolerable daily intakes (TDI) for BPA based on the scientific evidence available at the time the interim report was written, but that TDI would be reconsidered as soon as new scientific evidence on the low-dose effects of BPA was acquired.

Since the development of that interim report, there has been a lot of global progress in assessing the health risks of BPA. Examination of methods to evaluate low-dose effects of BPA has made headway and new data have been accumulated.

The direction of this research, therefore, is to proceed with the latest risk assessment approaches that have been disclosed since July 2010, to collect scientific documents and articles on the health effects of BPA released after the interim report was made public, and to organize and analyze the data therein and include previous data.

The research focused on the latest risk assessments on BPA, which were conducted by a Joint FAO/WHO Expert Meeting, the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES), the European Food Safety Authority (EFSA), Swedish Chemicals Agency (KEMI), and the U.S. Food and Drug Administration (FDA).

The Joint FAO/WHO Expert Meeting on safety assessments of BPA was held in 2010. In 2011, a report was published based on the evidence presented at the meeting. The report admitted that determination of toxic effects of BPA might raise concerns, but, did not establish TDIs because of difficulties in clarifying BPA's effects and the high level of uncertainty regarding validity and relevance of follow-ups. The statements and reports subsequently published by KEMI, ANSES and EFSA proposed TDIs or reference doses, based on assessments including evidence on low dose effects of BPA as follows (FAO/WHO 2011):

In 2014, EFSA disclosed a draft of a statement claiming to have set a temporary tolerable daily intake (t-TDI) of 5 µg/kg body weight/day. They sought public comment up to March 13, 2014. In hazard identification, the assessment evaluated collected documents using a weight of evidence (WOE) approach, and found out adverse effects on the kidneys, liver and mammary glands in rodents that were “very likely” to be connected to exposure to BPA. In hazard characterization, a two-generation toxicity study in mice was selected as a key study, and the BMDL10 value for effects

on kidney weights in father mice was regarded as a POD with the application of the benchmark dose method. The human equivalent dose (HED) for this POD was calculated, and a temporary t-TDI was derived at 5 µg/kg body weight/day using an uncertainty factor for species differences of 2.5 (toxicokinetics: 1, toxicodynamics: 2.5) and an uncertainty factor for individual differences of 10 (EFSA 2014).

ANSES reported the results of human health risk assessments of BPA in March 2013. Their assessment identified four low-dose effects observed in animals as critical effects, and adopted for human risk assessments a reference value as an internal toxicological value of 0.0025~0.01 µg/kg body weight/day, which was acquired by applying a bioavailability of 3% and an uncertainty factor (or safety margin) of 300 to their NOAEL 25~100 µg/kg body weight/day. The assessment concluded that pregnant women's exposure to BPA causes an adverse effect on fetal development of mammary glands (ANSES 2013).

KEMI commissioned Karolinska Institutet to assess low-dose effects of BPA and published a report in 2012. The assessment reviewed studies confirming effects from low-dose exposure (not exceeding 50 mg/kg/day) during development, and confirmed NOAEL or LOAEL in oral administration to pregnant and/or lactating females and pups. In the assessment, a coefficient of evaluation was also applied and reference doses were proposed. None of the studies covered in the assessment was trustworthy enough to be considered a key study in itself. However, since different studies showed similar results as a whole, the assessment recommended adopting a lower reference dose than the TDI (0.05 mg/kg body weight/day) set in the past by EFSA in risk assessments (KEMI 2012).

Additionally, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) states that sufficient data has not been acquired to justify change to the assessment results of TDI (ADI) of July 2010 (NOAEL 5 mg/kg body weight/day, safety factor 1,000) and the existing regulations based on them. However, it noted the importance of the validity and relevance of data regarding safety assessments of human dietary exposure to BPA, and expressed that it will review new data and conduct subsequent studies (FDA 2013).

In a survey of the literature, we have classified scientific papers as quoted in the above reports or assessments, scientific articles on health effect assessments of BPA published after 2010, as well as articles acquired by searching commercial database with reference to metabolism, adverse effects on humans, and results of animal experiments on BPA through survey items, and descriptions of content of each article cited.

1. 事業名

ビスフェノール A の食品健康影響評価に関する評価手法の調査及び情報収集・分析

2. 調査の目的

本調査では、器具・容器包装に係るビスフェノール A (BPA) について、平成 22 年 7 月 7 日開催の食品安全委員会第 13 回器具・容器包装専門調査会において、生殖発生毒性等に関するワーキンググループから報告された「ビスフェノール A (BPA) に関する健康影響について 中間とりまとめ (以下「中間とりまとめ」という。)」(内閣府食品安全委員会 2010) を受けて、中間とりまとめ以降に公表された、最新の評価手法の調査、中間とりまとめ以降に公表された文献等の収集及び既存文献を含めた整理・分析を行い、BPA の食品健康影響評価の再開の検討に資するための報告書を作成することを目的とした。

3. 調査の項目

本調査の項目は以下のように設定した。

(ア) 一般情報

使用実績、現行規制、環境媒体（特に食品、飲料水等）からの検出状況、暴露状況（食品由来、食品由来以外、一日推定摂取量（生体試料中濃度からの換算は換算根拠を示すこと）等）、測定方法と検出限界値。現在の日本人の暴露実態を可能な限り把握した。

(イ) 体内動態等

ヒト又は実験動物が BPA に暴露された際の体内動態（吸収、分布・蓄積、代謝、排泄）。吸収及び分布・蓄積については、主として低用量（おおむね 5 mg/kg 体重/日未満）における経口投与（暴露）の知見を中心に、投与経路及び投与量（体重当たりの摂取量）が分かるように知見を整理した。また、ヒトあるいは実験動物の毒性発現メカニズムのうち、体内動態に関する知見についてこの項で整理・記載した。

(ウ) 実験動物等に対する毒性

動物を用いた各種毒性試験（急性毒性試験、反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験、発がん性試験、神経毒性試験、免疫毒性試験、遺伝毒性試験等。例えば、胎生期暴露の神経発達行動毒性影響にも留意すること）等の毒性情報。低用量（おおむね 5 mg/kg 体重/日未満）の経口投与に関する知見や、また比較対象としてより高用量であっても用量反応関係

が検討できる知見について、投与量が分かるように知見を整理した。混餌、飲水投与試験の場合は、混餌、飲水中濃度 (ppm、mg/L 等) に体重当たりの摂取換算量 (mg/kg 体重/日) を併記するとともに、その換算根拠を示した。また、*in vitro* 試験を含め、(イ) の項目にまとめた以外のヒト又は実験動物の毒性発現メカニズムに関する知見についてはこの項で整理・記載した。なお、該当する毒性試験がない場合には、その旨記載した。

(エ) 疫学調査及び中毒事例 (ヒトへの影響)

ヒトが BPA に暴露された際の健康影響 (慢性毒性、発がん性、次世代影響 (特に、胎児、乳幼児への影響等))。経口暴露の知見を中心に、暴露経路及び暴露量 (体重当たりの摂取量) が分かるように知見を整理した。経口暴露に関する知見は少ないことが想定されることから、吸入暴露や生体試料中の代謝物濃度を指標とした知見等についても広く収集し整理した。また、動物実験で得られた知見と比較検討できるものを重視した。

(オ) 国際機関等の評価とその根拠

国際機関 (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合 (JECFA)、WHO (飲料水水質ガイドライン、IARC) 等)、諸外国 (EU (EFSA、BfR、ANSES 等の欧州各国における評価)、米国 (FDA、EPA) 等) 及び我が国における経口摂取に係る耐容摂取量等の設定の有無とその科学的な根拠について整理した。

4. 調査方法

(1) 委員会の設置

以下に示す疫学、毒性学、分析化学等の有識者3名から構成される検討会を設置し、調査方針、調査項目、文献等の具体的な収集・整理方法、とりまとめの整理・分析方法について検討するとともに、収集した情報内容の分析、食品健康影響評価に資する文献の抽出及びその重要性の検討並びに報告書の構成及び内容について検討し、食品健康影響評価を行うために必要な情報を整理した。

・検討会委員

小野 敦 国立医薬品食品衛生研究所 総合評価研究室 主任研究官
岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授
長尾 哲二 近畿大学理工学部生命学科発生生物学研究室 教授

・検討会開催日

第1回検討会 平成25年10月30日
第2回検討会 平成26年2月5日
第3回検討会 平成26年2月27日

(2) 文献等の収集、和文抄録の作成、整理

BPAに関する情報について、平成22年7月以降に公表された国際評価機関及び各国政府機関等(表1-4-1)の報告書等や毒性学における低用量反応とリスク評価手法に関する検討報告等を収集した。そのうち、低用量影響の知見も含めた評価に基づいてTDIあるいは参照用量を提案している最新の評価書を選定し、評価手法を比較検討できるように内容を分析して、報告ごとの概要をまとめた。

平成22年7月以降の知見については、TOXLINE (TOXNET)、CA (STN International)、MEDLINE (PubMed)、JST (科学技術振興機構)のデータベース等を用いて、2010年から2013年に発行された文献を平成25年10月23日～29日に検索して収集した。また、厚生労働省医薬食品局審査管理課化学物質安全対策室から公開されている「ビスフェノールAの低用量影響に関する文献の概要一覧(2012～1997)」¹に掲載されている2010年以降の文献も収集対象とした。また、平成22年7月以降に国際評価機関及び各国政府機関等から公

¹ <http://www.nihs.go.jp/edc/bisphenol/index.htm#>

表された、本調査の対象とする報告書等で引用されている文献も収集した。これらの文献から BPA の食品健康影響評価における本調査項目 (ア) ~ (オ) に関連するものを抽出し、調査項目に従って整理・分析した。整理・分析に当たっては、基本的には仕様書の別添 3 以外の文献について、調査の項目ごとに内容をまとめ、報告の末尾に表として掲載した。また、収集した文献の一覧表を別途作成し、調査項目ごとの分類等を記した。

表 1-4-1 国際評価機関及び各国政府機関等

世界保健機関： World Health Organization (WHO)
コーデックス委員会： Codex Alimentarius Commission (CAC)
FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会： Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)
国際がん研究機関： International Agency for Research Cancer (IARC)
欧州委員会： European Commission (EC)
欧州食品安全機関： European Food Safety Authority (EFSA)
米国食品医薬品庁： Food and Drug Administration (FDA)
米国環境保護庁： Environmental Protection Agency (EPA)
米国毒性物質疾病登録機関： The Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
米国産業衛生専門家会議： American Conferences of Governmental Industrial Hygiemits (ACGIH)
英国環境・食料・農村地域省： Department for Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA)
仏食品環境労働衛生安全庁： French agency for food, environmental and occupational health safety (ANSES)
独連邦リスク評価研究所： BfR
ヘルスカナダ： Health Canada
カナダ食品検査庁： Canadian Food Inspection Agency (CFIA)
オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関： Food Standards Australia New Zealand (FSANZ)
その他の国際評価機関等

検討対象とした文献のうち、調査項目（ウ）実験動物等に対する毒性及び（エ）疫学調査及び中毒事例（ヒトへの影響）については、検討会での検討により表 1-4-3 の判断基準等を設けて分類し、一覧表にまとめて報告の末尾に記載した。

表 1-4-3 文献の重要性の判断基準等

本調査における文献の重要性の判断基準等		
■評価機関名	重要性が高い	調査対象評価書（ドラフト案を含む）においてキースタディとされ、参照値（TDI、NOAEL 等）などの評価の根拠とされた文献
◆評価機関名	重要性が高い	調査対象評価書（ドラフト案を含む）において、毒性の有無の判断など、何らかの評価の根拠とされた文献。
◇評価機関名	重要	調査対象評価書（ドラフト案を含む）において検討されている一定の信頼性のある文献で、評価に有用性があるとされた文献。
評価機関名	有用性がある 又は参考になる	調査対象評価書（ドラフト案を含む）において検討されている一定の信頼性のある文献で、■◆◇以外で、評価の対象とされた文献。
検討会のコメント（調査対象とした報告書等に引用されていない文献について記載）		
◎	極めて重要と思われる文献	
○	重要と思われる文献	
△	参考になる文献	
×	上記以外の文献	

（3）調査報告会の開催

以下の日程で事務局会議室において報告会を開催し、本調査の結果を報告した。

・報告会日程

平成 26 年 3 月 6 日

第2章 BPA のリスク評価手法の分析と情報収集

1. 国際評価機関及び各国政府機関等の報告書及び評価書

国際評価機関及び各国政府機関等の評価手法に関連して、2010年7月以降に公表された主要な報告書及び評価書を表2-1-1に示した。

表 2-1-1 国際評価機関及び各国政府機関等の報告書及び評価書

機関	タイトル	概要	年	種類
FAO/WHO 合同専門 家会議	Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting 2-5 November 2010 and Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A	Joint FAO/WHO Expert Meeting と Stakeholder Meeting on Bisphenol A (November 2010, Ottawa) をもとにした、食品等に含まれる BPA の健康影響評価。	2010.11	報告書 60pp
	Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A Summary Report including Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A	専門家委員会の最新の科学的根拠のレビュー。BPA の主要暴露源は食品であり、その他の暴露源は重要性が低いと結論。	2010.11	報告書 59pp
FDA 米国食品 医薬品局	Bisphenol A (BPA) : Use in Food Contact Application	2010年の「Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications U.S. Food and Drug Administration」のアップデート。FDA は BPA について広範な研究を行い、数百の研究をレビューし、一部の研究で示唆されている懸念及び疑問に継続的に対応している。	2013.3	報告 ウェブ
EFSA 欧州食品 安全機関	Draft Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs	BPA の暴露によるヒト健康リスク評価案を公表。BPA が乳腺と同様に腎臓や肝臓に有害影響を与える可能性があるとして結論した。2014年3月13日まで意見を募集する。	2014.1	ドラフト 評価書 532pp
	DRAFT Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs – Part: exposure assessment	食事由来と環境由来（感熱紙、空気及び埃など）の両方を網羅的に検討。全ての集団において食事が主な BPA の暴露源であり、暴露量は先に EFSA が推定したより低いと暫定的に結論。評価案についてパブリックコメントを募集する。	2013.7	ドラフト 評価書 314pp
	Meeting with Member State Experts on Bisphenol A Parma, 29-30 October 2012	2012年10月29-30日にパルマでの専門家会合において最新の科学的情報により議論した際の報告書。欧州委員会の食品以外のリスク評価を担当する SCENIHR（新興及び新規健康リスクに関する科学委員会）及び ECHA（欧州化学物質庁）の科学者が、医療用器具や工業用化学物質としての BPA 評価結果を共有。	2013.5	報告書 13pp

機関	タイトル	概要	年	種類
EFSA 欧州食品 安全機関 (続き)	Statement on the ANSES reports on bisphenol A (EFSA Journal 2011;9(12):2475)	ANSES が 2011 年 9 月に発表した BPA 報告書について、EFSA の意見を改訂する必要があるかを分析。CEF パネルは ANSES 報告書の情報は 2010 年の EFSA の意見を変えるものではないとする。さらに CEF は新しいデータの予備的レビューを行ったが、ほとんどのエンドポイントにおいて 2010 年の見解を変えるものではなかったとした。	2011.12	報告書 10pp
	Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A EFSA Journal 2010; 8(9):1829	2006 年に設定した 0.05 mgBPA / kg 体重 / 日の TDI を評価。デンマークの 0-3 歳の乳幼児用食品接触材料への BPA 使用禁止の根拠となるデンマークのリスク評価についても言及。CEF パネルは現在の TDI の見直しとなる新たな研究は特定できなかつたと結論。	2010	報告書 116pp
EC 欧州委員会	Summary Report of The Standing Committee on The Food Chain and Animal Health Held in Brussels on 31 JANUARY 2013 (Section Toxicological Safety of the Food chain)	フードチェーン及び動物衛生常任委員会 (SCFCAH) の議事概要 (フードチェーンの毒性学的安全性部門)。食品と接触する物質について、フランスが議会及び評議会規則 (EC) N° 1935/2004 Article18 (セーフガード条項) に基づき、食品と接触する物質に BPA の使用を禁止する国内規制について通知。	2013.1	報告書 6p
ANSES フランス 食品・環境・労働衛生安全庁	Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the assessment of the risks associated with bisphenol A for human health, and on toxicological data and data on the use of bisphenols S, F, M, B, AP, AF and BADGE	BPA に関する 3 年間の調査を終了し、食品からだけでなく、吸入及び経皮由来も含む BPA 暴露を考慮。健康リスクの可能性を示し暴露を減らす必要性を確認。動物実験をもとにリスクとなる可能性を指摘しているが、そのリスクについては信頼レベル「moderate」であるとしている。	2013.3	報告書 13pp
	Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine Tome 1 Avis de l'Anses Rapport d'expertise collective	BPA のリスク評価に関する意見書及び報告書、第 1 巻：ヒト健康影響、毒性データ及びビスフェノール S、F、M、B、AP、AF 及び BADGE	2013.3	報告書 298pp
	Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine Tome 2 Annexes	BPA のリスク評価に関する意見書及び報告書、第 2 巻 (附属書)：ヒト健康影響、毒性データ及びビスフェノール S、F、M、B、AP、AF 及び BADGE	2013.3	報告書 235pp
	ANSES proposes a more stringent EU level classification for bisphenol A as a substance toxic to reproduction	ANSES は BPA を生殖への有害物質としてより厳しい EU 分類に含めることを提案	2012.9	記事
	Bisphenol A: ANSES publishes the results of its public consultation	2011 年 9 月、ANSES は BPA の健康影響及び使用についての報告書を発表し、パブリックコメント募集。国の機関、団体、企業及び専門家などから約 20 の意見を受領。BPA の健康影響と代用品について意見概要を公表。今日まで 73 の BPA 代用品が確認されている。	2012.6	記事

機関	タイトル	概要	年	種類
ANSES フランス 食品・環境・労働衛生安全庁 (続き)	Effets sanitaires du bisphénol A. Rapport d'expertise collective.	BPA の健康影響及び使用について。動物で確認されてヒトで疑われている低用量暴露での健康影響を焦点とした報告書。乳幼児や妊娠又は授乳中の女性など最も感受性の高い集団への暴露を予防することを最優先とする科学的根拠は十分あると考える。これらの集団の主要暴露源は食品と接触する物質とする。	2011.9	報告書 13pp
BfR ドイツ連邦 リスク評価 研究所	Frequently Asked Questions on bisphenol A in consumer products	F&Q を更新	2012.5	記事
BMELV ドイツ連邦 食糧農業消費 者保護省	Bisphenol A in Babyfläschchen wird vorsorglich verboten	BPA の哺乳瓶への使用を 2011 年 3 月 1 日以降禁止する省令が公布されたことを公表。EFSA ではドイツの要請により BPA 使用を EU 指令 (2011/8/EU) により制限。これを受け、ドイツで哺乳瓶への BPA の使用を禁止。	2011.2	記事
AFSCA ベルギー、 フードチェーン 安全庁	Circulaire concernant l'implémentation de la loi du 4 septembre 2012 relative à l'interdiction du bisphénol A	BPA 禁止に関する法律が 2012 年 9 月 4 日付で公布された。0～3 歳児向け食品と接触する、BPA を含む容器の販売と製造を禁止するもの。この法律は、移行期を設けずに、2013 年 1 月 1 日から施行される。	2013.1	記事
KEMI スウェー デン化学 品監督局)	Low-dose effects of Bisphenol A – identification of points of departure for the derivation of an alternative reference dose	初期の発達段階における BPA 暴露に関する文献のレビューと評価をカロリンスカ研究所に依頼し、その結果を公表。	2012.8	報告書 58pp
FSANZ オースト ラリア・ニ ュージーラ ンド食品基 準機関	FSANZ Activities in Relation to Bisphenol A	BPA についての FSANZ の取組についての報告。	2010.10	報告書
	Annex 1 FSANZ Response to Studies Cited as Evidence that BPA may cause Adverse Effects in Humans	BPA の有害影響を示す文献についての抄録。	2011.10	報告書 7pp
Health Canada カナダ保 健省	2010-2011 – Bisphenol A in infant formulae and foods	CFIA が行った 2010～2011 年の国産及び輸入の乳児用ミルク及び食品の検査結果を基にした健康影響評価。食事による食品包装由来の現在の BPA 暴露は、乳幼児を含む一般人への健康リスクになるとは予想されないと結論。	2013.5	報告書 27pp

2. 各評価機関における評価手法の比較

BPA の健康影響に関しては、2010 年 7 月、食品安全委員会の器具・容器包装専門調査会が「ビスフェノール A (BPA) に関する健康影響について 中間とりまとめ」を発表した（食品安全委員会 2010）。また、FAO/WHO においても、2010 年 11 月に開催された専門家会合における討議の結果を 2011 年に報告書「ビスフェノールの毒性学的及び健康的側面」にまとめている（FAO/WHO 2011）。しかし、これらの報告書ではいずれも低用量での影響について不確実性が大きいことから、TDI の設定に至っていない。

一方、その後に発表された EFSA、ANSES、KEMI の意見書や報告書では、低用量影響の見解も含めた評価に基づき、TDI あるいは参照用量を提案している。

本章では 2010 年 7 月以降に公表されたこれらの機関における評価の概要をまとめ、評価手法について検討する。なお、EFSA については現在、見直し案が公開されているため、現時点における正式な評価と見直し案を独立に整理した。

(1) EFSA (2010)

EFSA は 2010 年 9 月 23 日、食品接触物質・酵素・香料及び加工助剤に関する科学パネル（CEF）による BPA の毒性の最新知見のレビューに関する意見書（EFSA 2010）を公表し、2006 年に設定した TDI 0.05 mg/kg 体重/日の変更が必要となるような新知見はなかったと結論した（EFSA 2010）。

① 評価の背景

EFSA が 2010 年に公表した意見書では、その背景として、これまでの EU 及び EFSA における BPA の評価の経緯、及び欧州委員会からの付託事項が記されている。

(1) これまでの評価の経緯

EU 及び EFSA はこれまでに以下のような BPA の評価を行っている。

1984 年の評価

EU では食品と接触するプラスチックへの BPA の利用に関係して、1984 年、食品に関する科学委員会（SCF）がはじめて BPA の評価を行った。この時、TDI は 90 日間ラット混餌試験における体重への影響に基づく NOAEL 25 mg/kg 体重/日に不確実係数 500（データベースの不完全性を含む）を適用して 0.05 mg/kg 体重/日に設定された。

2002 年の評価

2002 年、EU の SCF は 2001 年までに発表された新たな知見を含めて再評価を行い、暫定 TDI (tTDI) を 0.01 mg/kg 体重/日に設定した。この値は、ラットの混餌投与による 3 世代生

殖毒性試験 (Tyl et al. 2002) における親動物及び出生児の体重及び器官重量への影響の NOAEL 5 mg/kg 体重/日に不確実係数 500 (データベースの不完全性を含む) を適用したものであった。

2006 年の評価 (EFSA 2006)

EFSA は 2006 年に、2005 年までに発表された新たな知見を含めて BPA の再評価 (EFSA 2006) を行った。EFSA は 2006 年 11 月 26 日の意見書において、ラットの混餌投与による 3 世代生殖毒性試験 (Tyl et al. 2002) (FAO/WHO 2011) における体重に対する影響の NOAEL 5 mg/kg 体重/日、及び新たに得られたマウスの 2 世代生殖毒性試験 (Tyl et al. 2006) における肝臓への影響の NOAEL 5 mg/kg 体重/日を出発点 (POD) とし、これに不確実係数 100 を適用して、TDI を 0.05 mg/kg 体重/日に設定した。なお、マウス 2 世代生殖毒性試験は生殖影響の評価に関係する殆どのエンドポイントをカバーしていたため、2002 年の評価で適用された追加の不確実係数は適用されなかった。

2008 年の評価とその後の動き

EFSA は 2008 年 7 月 9 日、AFC パネル (Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food) による BPA のトキシコキネティクスに関する新たな意見書採択した。意見書は、動物及びヒトにおける齢に依存した BPA のトキシコキネティクスの違いを考慮しても不確実係数 100 は妥当であり、2006 年に設定した TDI はヒトに対しては保守的な値であり、TDI を変更する必要はないと結論した。

一方、2008 年、カナダ厚生省は BPA のリスク評価書を公表し、NOAEL よりも低用量での神経行動学的影響を支持する証拠は少ないが、得られている知見は妊娠中の女性/胎児や乳児等の高感受性集団に対する予防措置を正当化するものであるとして、乳幼児用の哺乳瓶へのポリカーボネートの使用を禁止する法案を提出した。

これに対し、米国化学協議会 (American Chemical Council) のポリカーボネート/BPA 国際グループ (Polycarbonate/BPA Global Group) は 2008 年、カナダ政府の懸念に対応するために神経行動学的研究を委託し、その結果が欧州プラスチック協会 (Plastics Europe) により欧州委員会に提出された。

(2) 欧州委員会からの付託

上記の背景の中で、欧州委員会は 2009 年 10 月、EFSA に対して下記のような諮問を行った。

- ▶ BPA のラットにおける混餌発達神経毒性試験のヒトへの妥当性 (relevance) 及びハザードの判定、及びリスク評価への意味 (implication) を評価すること。
- ▶ 必要に応じて、現在の BPA の TDI を改訂すること。

また、2010 年 2 月 3 日付の書簡で、下記を求めた。

- ▶ 2006年の意見書の結論に影響を与えうるすべての新たな科学的証拠を扱うこと。
さらに下記を求めた。
- ▶ デンマーク政府による2010年3月26日付の0-3歳児向けの食品接触材料へのBPAの使用
禁止措置の基礎となっているデンマークのリスク評価に関して助言を行うこと。

EFSAは上記の付託に対して、2010年9月23日、CEFが作成した以下の4部からなる意見書で応えた。

- ▶ 第I部：Stump（2009）によるBPAのラットにおける混餌発達神経毒性試験の評価
- ▶ 第II部：BPAの毒性に関する最近の学術文献のレビュー
- ▶ 第III部：デンマークのリスク評価に関する助言
- ▶ 第IV部：全体的結論

本稿では、意見書の第II部及び第IV部より、EFSA（2010）におけるBPAの評価を整理した。

② 評価の範囲

EFSA（2010）では、新たな文献のレビューにおいて、トキシコキネティクス、ヒト研究、動物実験の論文に焦点を当てた。2007年から2010年7月の期間についてMEDLINE及びISI Web of knowledgeを検索し、下記の基準により文献を選抜した。

- ▶ EFSAの2006年の意見書以降（2007年～2010年7月）にレビューのある公開雑誌に発表された詳細研究論文
- ▶ オリジナルデータ（総説、討論等を除く）
- ▶ ヒト研究（バイオモニタリング研究を除く）
- ▶ 動物実験（出生前、周産期、及び/又は出生初期にBPAの経口暴露（5 mg/kg 体重/日未満の用量を最低1用量含む数用量及び対照を含む）を行った試験）

また、デンマークより評価依頼のあった下記の文献は特に注意深くレビューした。

- ▶ Ryan et al. (2010a)、Braun et al. (2009)、Melzer et al. (2010)

③ ハザードの確認

(1) 方法

トキシコキネティクス、ヒト研究、動物実験に分けて下記のように文献のレビューに基づく評価を行った。

トキシコキネティクス

EFSAのこれまでの評価で、毒性を示すのは抱合体化されていない遊離のBPAであること、また、BPAの体内動態はヒトとげっ歯類では異なっていることが知られている。ヒト

では単回投与された BPA はよく吸収され、肝臓で抱合体（主としてグルクロン酸抱合体）となり急速（半減期 6 時間以内）に尿中に排泄される。一方、ラットでは腸肝循環があり、肝臓で形成された抱合体が腸管に出て再度フリーの BPA となり再吸収されるため、半減期が 19～78 時間と長い。

EFSA（2010）では①ラット及びサルの新たな薬物動態研究（Doerge et al. 2010a、2010b）、②BPA の変換に関与する酵素、③子宮内暴露のキネティクス、④出生初期の暴露とキネティクス、⑤ヒトにおける PBPK モデルについて新たな文献レビューに基づき考察した。

ヒト研究

ヒト研究としては、デンマークから依頼のあった Braun et al.（2009）、Melzer et al.（2010）の研究、及びその他のヒト研究について新たな文献レビューに基づき考察した。なお、EFSA は一定の評価法を示していないが、多くの疫学研究において、暴露の指標となる尿中 BPA の分析法に問題があること、殆どが横断研究であり、横断研究では因果関係が立証できないことに言及している。

動物実験

動物実験については、ハザードの確認にあたって、下記に示す試験の質の基準に従ってヒトリスク評価への有効性と適用性を評価した。

- ①十分なサンプル数があるか
- ②飼育管理の手順が適切か
- ③陽性対照を含んでいるか
- ④形態学的変化と機能的変化の相関関係がみられるか
- ⑤統計学的解析単位として、個々の児動物ではなく、同腹児及び母動物を使用しているか
- ⑥BPA の分析法が適切か

さらに潜在的実験バイアス（系統の感受性、飼育ケージ、飲料水容器、餌の植物エストロゲン含有、巣材）についても考慮した。

動物実験については、下記に分けて考察を行った。

- ▶ 発生毒性試験（Howdeshell et a. 2008、Ryan et al. 2010a）
- ▶ その他の発生毒性試験
- ✓ 生殖能力への影響
- ✓ 発達神経毒性及び神経行動学的影響
- ✓ 代謝への影響
- ✓ 腫瘍形成増進に関係する細胞増殖/アポトーシス
- ✓ 免疫影響

なお、BPA の内分泌系を介した作用に関する情報についても考察を加えている。

(2) 結果

トキシコキネティクス

トキシコキネティクスに関する検討の結果を、EFSA は下記のようにまとめている。

- ▶ BPA の経口暴露後の内部暴露量は非経口暴露に比較して有意に低い。
- ▶ ヒト以外の霊長類の親動物及び新生児での新たな所見から、ヒトではげっ歯類よりも BPA が急速に排泄されるという見方がさらに強められる。
- ▶ ヒト早産児でも BPA をグルクロン酸抱合反応及び硫酸化により効率的に排泄できる。
- ▶ 上記の結果から、標準的な種差の不確実係数である 10 は保守的であると見なせる。
- ▶ BPA 及び BPA グルクロン酸抱合体は胎盤を通過しうるが、胎児のフリーBPA レベルは、P-糖たんぱく排出ポンプにより大幅に制限され、胎盤において BPA グルクロン酸抱合体反応も起こりうる。
- ▶ 授乳を通じた全 BPA 暴露（主要成分はグルクロン酸抱合体）の割合は非常に低い。
- ▶ BPA 解毒酵素の発現の低いヒトも、血中のフリーBPA の除去に十分対応できる。
- ▶ 成人及び生後 3-6 か月の乳児の BPA 暴露量は、食品消費量及び食品接触材料からの移行を安全側（conservative）に見積もって、1.5~13 µg/kg 体重/日と推定され、代謝能を超えとは考えられない。

毒性

EFSA は毒性研究をヒト研究と動物実験に分けて評価している。

ヒト研究については、下記について検討している。

- ▶ 子宮内暴露と子供の行動（Braun et al. 2009）
- ▶ 成人の BPA 暴露と心血管系疾患、糖尿病、肝酵素高値との関係（Melzer et al. 2010）
- ▶ BPA 暴露と子宮内膜炎（Itoh et al. 2007、Padmanabhan et al. 2008、Wolff et al. 2008、Cobellis et al. 2009）
- ▶ BPA の成人男性に対する生殖毒性（Li et al. 2010a、b、Meeker et al. 2010、Mendiola et al. 2010）
- ▶ 人工授精を行った女性の BPA 暴露と卵母細胞及びエストロジオール産生の関係（Mok-Lin et al. 2010）
- ▶ 乳がんに関する患者対照研究（Yang et al. 2009）

さらに、疫学における BPA の分析の問題点、因果関係の確立における横断研究の限界についてもまとめている。

動物実験については、下記の影響について検討している。

- ▶ 子宮内暴露と出生児の性行動分化、思春期発動、生殖器系の発達への影響
- ▶ 発達神経毒性及び神経行動学的影響
- ▶ 代謝への影響
- ▶ 腫瘍発生に関係する細胞増殖及びアポトーシス発現への影響
- ▶ 免疫影響

上記のヒト研究及び動物実験に関する検討結果をエンドポイントごとに整理して表 2-2-1 に示す。なお、表中には従来の評価である一般毒性についても記す。

表 2-2-1 EFSA (2010) における BPA のハザード確認の概要

エンドポイント	内 容
一般毒性 (従来の評価)	EFSA (2006) における評価の根拠となった下記の研究を支持。 Tyl ら (2002) (ラット 3 世代生殖毒性試験) (親動物及び出生児の体重及び臓器重量への影響)、Tyl ら (2006) (マウス 2 世代生殖毒性試験) (肝臓への影響)
子宮内暴露の出生児の生殖器系への影響	疫学研究：該当する研究に関する言及はない。 動物実験：5 mg/kg 体重/日より低い用量での影響を報告している研究には、重大な欠点があり有効ではないと考える。有効な試験では BPA の生殖及び発生に対する毒性に関して 5 mg/kg 体重/日より低い用量では懸念を生じていない。
生殖能力への影響	疫学研究：BPA 暴露と、子宮内膜炎、雄性生殖機能、男性ホルモンレベル、精子の質、人工授精を受けた女性の卵巣反応を調べた研究があるが、いずれも横断的な研究であり、因果関係の立証はできない。さらにこれらの研究には報告されている所見の毒性学的意義に関して疑問のあるものもあり、これらの研究からリスク評価に関する結論を得ることはできない。 動物実験：Salian ら (2009) はラットで 3 世代生殖毒性試験を実施し、低濃度 BPA の雄の生殖能力への影響を調べている。しかし、動物数が少なく、観察された影響 (例えば、F ₁ 雄の精子数及び運動性の低下) に用量反応関係が見られず、試験方法や結果の記載が不十分等の限界があることからリスク評価に用いることはできない。
発達神経毒性及び神経行動学的影響	疫学研究：Braun ら (2009) は出生前 BPA 暴露と 2 歳児の行動との関係を調べ、2 歳の女兒の行動と妊娠 16 週の母親の尿中 BPA の間に統計学的な関連がみられたが、妊娠 26 週及び出産予定日の母親の尿中 BPA の間には有意な関連はみられなかったと報告している。この研究の信頼性には限界があるため、BPA のヒトに対する神経行動学的毒性に関する懸念を表明するには十分ではない。この研究では 5 歳までのフォローアップが行われるため、今後得られる知見により再考を行う。 動物実験：潜在的に有意な生化学的変化、すなわち、異なる脳の領域における受容体発現の違いが報告されている。しかし、機能的な有害影響との関連性がないため、これらの影響のヒト健康への毒性学的意義を評価するこ

	<p>とはできない。Ryan ら (2010a) は行動の性的二型発達への BPA の影響を調べ、エストロゲンにはこの影響があるが、BPA にはないことを報告している。Stump ら (2009) は BPA の学習及び記憶行動への影響を報告しているが、データの変動が大きく、結果ははっきりしない。最近の研究には方法論上の欠点がある。現在得られているデータは BPA の神経行動学的毒性の明確な証拠を示していない。</p>
代謝系への影響	<p>疫学研究：－（該当する研究に関する言及はない。）</p> <p>動物実験：Miyawaki ら (2007) は周産期に BPA 暴露されたマウスの脂肪組織量への影響を調べ、低用量及び高用量の BPA に暴露された雌の児及び高用量の BPA に暴露された雄の児の体重の増加を報告している。しかし、各用量群の母動物数が少ないため、この研究は有効ではない。</p>
心血管系への影響	<p>疫学研究：Lang ら (2008) は米国のコホート研究参加者データを用いて横断的研究により成人における心血管系疾患、糖尿病、肝酵素の高値と尿中 BPA 濃度の関連を報告しており、Melzer ら (2010) が別の参加者について、これを再確認するための研究を行った。Melzer ら (2010) は心血管系疾患と尿中 BPA 高値に統計学的に有意な関連を確認したが、糖尿病、肝酵素との統計学的に有意な関連は確認できなかった。これらの知見の生物学的蓋然性及び潜在的な作用機序を示すためにはさらに前向き研究及び/又は動物実験が必要である。</p> <p>動物実験：該当する研究に関する言及はない。</p>
乳がんへの影響 腫瘍誘導に関係する細胞増殖及びアポトーシス 発現への影響	<p>疫学研究：Yang ら (2009) は乳がんに関する症例対照研究の中で、乳がんと血液中の BPA レベルとの関連を調べているが、症例と対照で統計的に有意な違いはみられていない。この研究には試験設計や統計解析の報告、統計手法や質問票等に重大な欠点があり、この研究の質の評価は困難である。</p> <p>動物実験：Jenkins ら (2009) 及び Betancourt ら (2010b) はそれぞれ、BPA の授乳期暴露及び子宮内暴露が、発がん物質による乳がん形成に対する乳腺の感受性を高めることを報告した。しかし、両研究の実験設計の欠点、とくに BPA への授乳期暴露及び子宮内暴露に関する不確実性、及び報告が不完全であることを考慮して、これらの結果は BPA の TDI を求める際に考慮に入れなかった。ただし、高用量では細胞増殖とアポトーシスの比が乳腺の細胞増殖の方向にシフトしていること、他の子宮内暴露の研究で毒性メカニズムのデータが得られていること、発がんにおける細胞増殖/アポトーシス比の増加の関与を考慮して、これらの研究で報告されている影響はさらに考慮に値すると考える。</p>
免疫系への影響	<p>疫学研究：－（該当する研究に関する言及はない。）</p> <p>動物実験：Yan ら (2008) は妊娠前後に BPA 暴露された母マウスより生まれた児に用量依存的な免疫エンドポイントの変化を報告している。しかし、この研究も含め、同様の研究には、実験設計の欠点や報告が不十分等の問題があり（例えば動物数が少ない、暴露された母動物数や同腹児の扱いに関する報告がない）、結論を導くことができない。</p>

④ ハザードの判定

意見書は評価の結果、現在の TDI の変更を迫るような新たな研究を見出すことができなかったとし、EFSA (2006) の結論を支持した。

(1) キースタディー、エンドポイント、POD

下記の試験における NOAEL (5 mg/kg 体重/日) を採用した。

- ▶ Tyl ら (2002) (ラット 3 世代生殖毒性試験) (親動物及び出生児の体重及び臓器重量への影響)
- ▶ Tyl ら (2008) (マウス 2 世代生殖毒性試験) (親動物の肝への影響) (EFSA 2006 で Tyl ら 2006 としていた研究と同じ)

(2) 不確実係数の適用

不確実係数として 100 (種差の不確実係数 : 10、個体差の不確実係数 : 10) を適用した。

(3) TDI の導出

EFSA (2006) で設定された TDI が再確認され、TDI は 0.05 mg/kg 体重/日とされた。

⑤ 今後の課題等

EFSA は評価の結果、現在の TDI の変更を迫るような新たな研究を見出すことができなかったが、発達中の動物を用いた幾つかの試験で毒性学的意義をもちうる BPA の影響、とくに、脳の生化学的变化、免疫調節影響、乳房腫瘍への感受性増強が示唆されていると記している。EFSA は、これらの研究には欠点があり、現時点ではこれらの所見がヒトの健康に意味をもつものであるかどうかを評価することはできないが、新たなデータが得られた場合には現在の意見書の見直しを行うとした。

なお、EFSA (2010) の意見書には一人のパネルメンバーによる少数意見 (現在の TDI の有効性には大きな不確実性があるため、暫定 TDI とすべきという意見) が添付されている。

(2) EFSA ドラフト (2014)

EFSA は 2014 年 1 月 17 日、食品中の BPA のヒト健康リスクに関する意見書のドラフトを公開し (EFSA 2014)、暫定的 TDI (tTDI) を 5 µg/kg 体重/日とした。パブリックコメントを 2014 年 3 月 13 日まで求めている (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) 2014)。

① 評価の背景

2011年、EFSAは2011年9月にANSESが公表したBPAの意見書に対する見解を求められた。EFSAのCEFパネルは2011年12月に発表した声明の中で、ANSESの評価に含まれる情報を含めても、EFSAの2010年の見解は変わらないと考えられるとし、同時に、最近の新たなデータのレビューにはさらに時間が必要であるとした。また、BPAの潜在的な健康影響に関する不確実性の少なくとも一部に対応することを目的として、国立毒性研究センター（NCTR）/FDA及び米国国家毒性プログラム（NTP）/米国国立衛生研究所（NIE）が低用量での実験を実施中であることに言及した。

その後、EFSAはCEFパネルに対して、2013年5月までに食品中のBPAの存在に関係する公衆衛生上のリスクに関する意見書の提出を求めた。意見書では、とくに下記が求められた。

- ① すべての関係する毒性学的情報を考慮に入れて、BPAのヒト、特に脆弱な人口集団（例えば妊婦、乳児、子供等）に対する毒性を評価すること。
- ② 存在量データに基づき暴露評価を行い、食事のみでなく、非食事暴露源からの暴露も定量すること。
- ③ 暴露評価にあたっては、最も脆弱と考えられるグループ（例えば妊婦、乳児、子供等）の暴露状況を特に考慮すること。また、データがある場合はバイオモニタリングデータを考慮に入れ、その結果を算出された暴露と比較すること。
- ④ 特別の人口グループを考慮に入れてヒト健康リスクの判定をすること。

CEFパネルは暴露評価と有害性評価を並行して進め、暴露評価（上記の②、③）のドラフトを2013年7月に公表した。また、有害性評価とリスク評価（上記の①、④）のドラフトを2014年1月に公表した。本稿で紹介するのは、このうちの有害性評価の部分である。

② 評価の範囲

EFSAドラフト（2014）では下記の研究を有害性評価に用いた。

- ▶ EFSA（EFSA 2006、EFSA CEF Panel 2010）又はその他の評価機関がBPAの毒性評価に重要であると確認している研究
- ▶ 2006年のEFSA意見書以降に公表された遺伝毒性に関する*in vitro*、*in vivo*試験
- ▶ EFSA（2010）で収集したが使用しなかった文献（非経口投与、親動物暴露、単一用量）
- ▶ 文献検索（2010年8月～2012年12月）で得られた研究
- ▶ Réseau Environnement Santé（Environmental Health Network）（RES 2012）からのBPAのリスク関連文献
- ▶ 2012年12月以降に入手可能になった追加文献

また、リスク評価のバックグラウンド情報として下記の評価機関の評価を利用した。

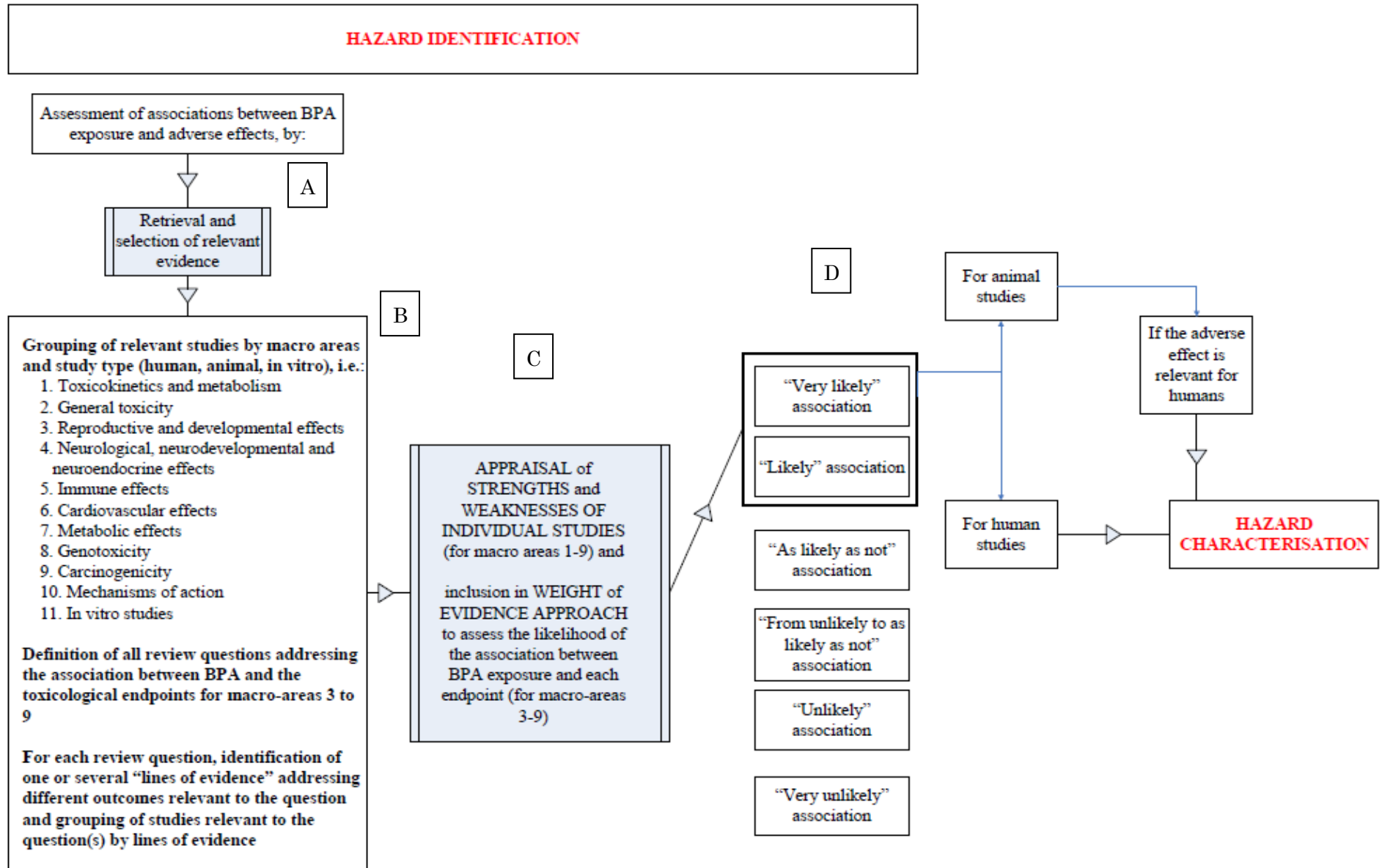
- ▶ SCF 2002、EU RAR 2003、2008、2010、Health Canada 2008、NTP-CERHR 2008、US FDA 2010、WHO/FAO 2011、ANSES 2011、2013

③ ハザードの確認

(1) 方法

EFSA ドラフトはハザード確認のステップを図 2-2-1 のように示している。図中の A~D のステップは下記のように行われる。

図 2-2-1 EFSA ドラフト (2014) における BPA のハザード確認のステップ (EFSA ドラフト 2014、p.29)



A. 文献を収集する。

B-1 下記の領域及び試験タイプごとに文献を分類する。

- ① トキシコキネティクス及び代謝（ヒト研究、動物実験）
- ② 一般毒性（動物実験）
- ③ 生殖及び発生影響（ヒト研究、動物実験）（ヒト経口等価用量（HED）で 3.6 mg/kg 体重/日を超える用量のみを試験しているものは除外）
- ④ 神経、発達神経影響及び神経内分泌影響（ヒト研究、動物実験）
- ⑤ 免疫影響（ヒト研究、動物実験）
- ⑥ 心血管系影響（ヒト研究、動物実験）
- ⑦ 代謝影響（ヒト研究、動物実験）
- ⑧ 遺伝毒性（*in vitro*、*in vivo* 試験）
- ⑨ 発がん性（ヒト研究、動物実験）
- ⑩ BPA の作用機序（エピジェネティクス及び遺伝子発現研究を含む）
- ⑪ *in vitro* 試験

B-2 ③から⑨の各領域と試験タイプに対して BPA と毒性エンドポイントとの関係に関する質問（review question）を作成する。これは、証拠の重み（WOE）評価で使用する。例えば領域③のヒト研究については下記のような質問が作成された。

例：質問 1：BPA 暴露とヒトにおける生殖及び健康影響との間に関係があるか？

質問 2：BPA 暴露と妊娠/出産の結果に関係があるか？

B-3 各質問に対して幾つかの一連の証拠（lines of evidence）を確認し、文献を各一連の証拠に振り分ける。この一連の証拠は WOE 評価で使用する。

例えば領域③のヒト研究の質問 1 については下記のような一連の証拠が作成された。

例：一連の証拠 1：人工授精に際する胚の質及び着床の成功との関係

一連の証拠 2：精液の質との関係

一連の証拠 3：性ホルモンと濃度の関係

一連の証拠 4：初潮年齢との関係

一連の証拠 5：多嚢胞性卵巣症候群の女性ホルモン濃度及び代謝パラメータとの関係

C-1 ①～⑨の領域について、文献ごとに強みと弱みを査定する。強みと弱みの査定の基準はヒト研究、動物実験について、それぞれ、EFSA ドラフトの表 24（p.201）及び表 25（p.203）に示されている。⑧の遺伝毒性試験については、EFSA の遺伝毒性に関する意見書（EFSA 2011）に従ってレビューする。

- C-2 BPA 暴露と③～⑨のエンドポイントとの関連の可能性を WOE により評価する。具体的には、EFSA (2006、2010) における上記質問に対する判定を出発点として、「一連の証拠」ごとにその判定に対する影響の重み (プラス又はマイナス) を 8 段階で評価する。
- D. ③～⑨の各領域における質問ごとに「一連の証拠」の評価を総合して BPA 暴露との関連を very likely、likely、as likely as not、from unlikely to likely as not、unlikely、very unlikely により評価する。

WOE 評価の結果は表に整理される。例として、領域③のヒト研究の質問 1 の一連の証拠 1 の例 (EFSA ドラフトの表 29 の一部 (p.421)) を次ページに示す。既存の EFSA の評価 (EFSA 2010) における評価をベースとし、一番右の欄で、新たな知見がこの評価にどのような影響を与えるかを評価している。

この評価で用いられているシンボルは EFSA ドラフトの Table 28 (p.420) に示されている (下表)。

Table 28: Definition of symbols used for expressing the influence on likelihood of each line of evidence in the WoE tables

Symbols	Interpretation
↑	minor contribution to increasing likelihood
↑↑	moderate contribution to increasing likelihood
↑↑↑	major contribution to increasing likelihood
↓	minor contribution to decreasing likelihood
↓↓	moderate contribution to decreasing likelihood
↓↓↓	major contribution to decreasing likelihood
●	negligible influence on likelihood
?	unable to evaluate influence on likelihood

次の Table 29 の右から 2 番目の欄は一連の証拠の信頼性 (強みと弱み) に関する評価である。

Table 29: Assessment of the likelihood of associations between BPA exposure and developmental and reproductive effects in humans.

Q1: Is there an association between BPA exposure and reproductive and health effects in humans?	Answer to the question as reported by the study authors (Positive, Negative or Uncertain)	Reliability of evidence (Low, Medium or High)	Influence on Likelihood (see Table 28)
<p>Starting point based on previous assessments (EFSA CEF Panel, 2010). Eight studies investigating the association between BPA exposure and reproductive disorders in human adults (Itoh et al., 2007; Braun et al., 2009; Cobellis et al., 2009; Yang et al., 2009; Li et al., 2010a, b; Meeker et al., 2010; Mendiola et al., 2010; Mok-Lin et al., 2010).</p> <p><i>Weakness:</i> The CEF panel noted that the studies were limited by their mostly cross sectional design</p>	Positive	Low	●
<p>Line of Evidence 1: Associations with embryo quality and implantation success during IVF Several studies reported inverse associations between increasing BPA levels in serum or urine and one or more parameters of embryo quality and implantation (Fujimoto et al., 2010; Bloom et al., 2011a; 2011b; Ehrlich et al., 2012a; 2012b).</p> <p><i>Strengths:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Prospective study design (Ehrlich et al., 2012a; 2012b) – Urine, contained specified (Ehrlich et al., 2012a; 2012b) – Repeated measurements (≥ 2) (Ehrlich et al., 2012a; 2012b) – Standardised samples (specific gravity) (Ehrlich et al., 2012a; 2012b) – Analytical method (LC-MS-MS) (Ehrlich et al., 2012a; 2012b) – Quality controls, including blanks (all studies) <p><i>Weaknesses:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Cross-sectional study design (Fujimoto et al., 2010; Bloom et al., 2011a, b) 	Positive	Low	●
<ul style="list-style-type: none"> – Short time frame (only days) (Ehrlich et al., 2012a; 2012b) – Small sample size (Fujimoto et al., 2010; Bloom et al., 2011a; b) – Serum BPA measurement (Fujimoto et al., 2010; Bloom et al., 2011a, b) – Single exposure measurements (Fujimoto et al., 2010; Bloom et al., 2011a; b) – No distinction between unconjugated and conjugated BPA (Ehrlich et al., 2012a; 2012b) – Potential BPA exposure by diet or by concurring exposure factors (contamination through medical treatment during IVF) not reported (all studies) – Poor generalisability for the population other than IVF couples (all studies) 			

上記のような査定を一連の証拠 1-5 についてすべて行う。最終的に質問に対する評価を下記のように行う。

Overall conclusion on Likelihood: An association between BPA and embryo quality and implantation success during IVF, semen quality, sex hormones or age of menarche in humans is considered unlikely.	Unlikely
---	-----------------

ここでは、「Unlikely」と結論されており、「BPA とヒトの体外受精における胚の質及び着床の成功、精液の質、性ホルモン濃度又は初潮年齢の間には関係がありそうにないと考えられる」と結論されている。

EFSA ドラフトはこのような WOE 評価を、③～⑨の各領域の各質問に対して行っている。

各ヒト研究及び動物実験の強みと弱みの査定に用いられる基準（それぞれ、EFSA ドラフトの Table24（p.201）及び Table25（p.203））を以下に示す。

Table 24: Appraisal tool applied to assess the strengths and weaknesses of epidemiological studies

Quality criteria	Interpretation / Assessment		Comments
	<i>Strengths:</i>	<i>Weaknesses:</i>	
Study design			
Type of study	Prospective design Longitudinal follow up	Cross-sectional design Short time frame	Well designed and conducted prospective cohort studies have more weight than case-control and cross-sectional studies. All cross-sectional studies were considered “weak by default” but included in the assessment for comparison of BPA concentrations across different populations and because cross-sectional studies can be considered as hypothesis-generating studies. However, they do not provide any meaningful information on exposure-disease associations.
Selection of the population	-----	Selection bias (give details)	For cohort studies selection bias was considered to arise when the comparison groups (exposed and unexposed) were not truly comparable. For case-control studies selection bias was considered to arise when cases were not representative of all cases within the defined population or controls were not representative of the population which produced the cases
Sample size	Large sample size	Small sample size	For a non-persistent compound like BPA, the large variability in the exposure may to some degree be compensated by a sufficiently large sample size and by including repeated measures of exposure. Although the exposure estimate may be inaccurate at the individual level, ranking of subjects within a study population can give a fairly accurate indication of exposure at the group level. This was considered for evaluating study quality.

Quality criteria	Interpretation / Assessment		Comments
	Strengths:	Weaknesses:	
Recall period	Reporting by two different sources (e.g. teachers and parents)	Long recall period (retrospective collection of data)	
BPA exposure assessment			
Matrix and containers	Urine, container specified	<p>Serum BPA measurement (invalid exposure measurement)</p> <p>Plasma BPA measurement (invalid exposure measurement)</p> <p>Blood BPA measurement (invalid exposure measurement)</p> <p>Urinary BPA measurement not adjusted (for creatinine or specific gravity)</p>	At current levels of oral and dermal exposure the concentrations of unconjugated BPA in blood/plasma/serum are typically below the LOD of specific analytical methods (< 0.1 ng/ml) and cannot be measured unless they result from a contamination
Sampling time(s)	Repeated measurements (>1)	Single measurements	Single measurements are interpreted as a weakness due to the short BPA half-life (< 6 hours)
	Standardized samples e.g. morning spot or 24-h urine collections	Single spot urine BPA measurement	Repeated measurements are interpreted as such when >1
Analytical method, accuracy and precision, handling of values below LOQ)	<p>Analytical method (SPE LC-MS-MS or GC-MS-MS or RIA)</p> <p>Quality control, including blanks or quality assurance procedures</p>	<p>Analytical method (ELISA)</p> <p>No quality control (e.g. blanks) or quality assurance procedures</p> <p>No distinction between conjugated and unconjugated BPA</p> <p>Handling of values below LOQ) not reported</p>	<p>Unspecific and cross-reactivity with other phenols and conjugates</p> <p>(to avoid sample contamination during collection, handling, and analysis)</p>
Confounding factors	-----	Confounding by diet, or by concurring exposure factors (other chemicals, drugs) not considered or not reported	

Quality criteria	Interpretation / Assessment		Comments
	Strengths:	Weaknesses:	
Study results documentation / study reporting			
Study reporting	-----	Insufficient study reporting	
Statistical modeling	-----	Inappropriate statistics (give details),	e.g. incomplete model description, too many categories, etc)
Plausibility of the study design and results			
Clinical relevance	-----	Unclear clinical relevance	e.g. unclear adversity of the effect, small effect size, etc)
Outcome assessment	Multiple outcome assessment	Unclear/invalid/imprecise/unreliable outcome	e.g. outcome based on self-reported information
Generalisability to the total population	-----	Generalisability to the overall population (give details)	e.g. study performed only in couples undergoing in vitro fertilisation, etc.
Consistency of results	Consistent results amongst different studies or tests	Inconsistent results amongst different studies or tests	
Occupational exposure	-----	Occupational exposure	Professional exposure may occur by a route different from and not relevant to the general population. If studies were accompanied by urinary BPA measures, they were rated less weak than those without such measurements

Table 25: Appraisal tool applied to assess the strengths and weaknesses of animal studies

Quality criteria	Interpretation/assessment		Comments
	Strengths:	Weaknesses:	
Test substance identification			
Vehicle	-----	Vehicle not reported	
Test organism characterisation			
Species and strain of the animal	-----	Animal species and/or strain not reported	
Is the age and body weight of the test organisms given?	-----	Animal age and/or body weight not reported	
Is the sex of the test organism given?	-----	Sex of the animals tested not reported	
Study design description			
Use of a priori study protocol/study plan	-----	Lack of a priori study protocol or study plan	
Sample size – power of the study (number of animals)	Large sample size	Small sample size	This is based on expert judgement

Quality criteria	Interpretation/assessment		Comments
	<i>Strengths:</i>	<i>Weaknesses:</i>	
Control procedures (Were negative and/or positive controls included (where required)?	Both naïve controls and vehicle controls available Adequate positive controls included (if appropriate)	No vehicle controls were tested	
Number of BPA doses	≥ 3 dose levels tested	Single dose level study	Not mentioned as a strength or weakness if 2 dose levels were tested
BPA dose levels		Too wide dose spacing Too high dose levels tested	Wide dose spacing makes the study inadequate to study a dose response relationship Testing of BPA at very high dose levels is not informative of effects occurring at current human exposure levels
BPA exposure assessment	-----	Feed consumption (BPA given by the diet) not measured BPA concentration and homogeneity in the feed mixture not guaranteed analytically (BPA given by the diet) Drinking water consumption (containing BPA) not measured	The exact BPA doses received by the animals cannot be established
Route and type of administration / administration scheme	Oral administration via gavage (except for neurobehavioural studies)	Maternal administration via ip injection during pregnancy	Not mentioned if: BPA was given via diet or drinking water and food/water consumption was measured; BPA was given via sc injection; Maternal dosing via ip injection during pregnancy was considered as a weakness due the uncertain fetal dosing Oral administration via gavage was considered as a strength due to exact dosing: only exceptions were neurobehavioural studies addressing

Quality criteria	Interpretation/assessment		Comments
	<i>Strengths:</i>	<i>Weaknesses:</i>	
			anxiety-like behaviours due to animal handling
Frequency and duration of exposure: Are frequency and duration of exposure as well as time-points of observations explained?	-----	Single acute dose administration	Acute exposure is not representative of human exposure which is prolonged in time
BPA exposure assessment	BPA measurement in biological samples		The quality of the analysis is also checked
Test performance	Multiple tests performed to address the same endpoint	Test performed in one sex only Low number of animals tested (in a test)	
Blind treatment	Blind treatment or Blind evaluation of samples....	-----	Blind treatment was considered as a strength if reported, and was not mentioned if not reported
Study results documentation/ Study reporting			
Study reporting	-----	Insufficient study reporting (give details)	Details, e.g. number of animals tested for each test unclear or not reported, time points unclear, dose levels etc
Statistical analysis	-----	Inappropriate statistics (give details)	Details, e.g. litter effect not considered, inappropriate analysis
Plausibility of the study design and results			
Is the study design chosen appropriate for obtaining the substance-specific data aimed at?	-----	Study design not appropriate to the scope	
Correlation between morphological and functional changes OR Biochemical and anatomical/functional changes	Correlation between...and ...assessed	Correlation between...and ...not assessed	
Results plausibility OR Results interpretation	Mechanistic plausibility	Lack of mechanistic plausibility Others on a case by case basis (give details)	
Diet	Phytoestrogen-free diet (e.g. soy free diet)	Animal diet and phytoestrogen content not	Confounding by diet

Quality criteria	Interpretation/assessment		Comments
	Strengths:	Weaknesses:	
		reported (or poorly described)	
Housing conditions/ Environmental contamination	Use of non-polycarbonate (non-PC cages), and of non plastic (e.g. glass) or BPA-free water bottles	Use of polycarbonate cages (PC) and plastic water bottles OR Type of cages and drinking bottles not reported	Confounding by environmental contamination
Quality assurance principles			
GLP/other quality assurance system	Study/analysis performed under GLP or XX quality assurance system	-----	
Protocol according to existing guidelines, e.g. OECD guidelines or EU guidelines (or other e.g. national guidance)	Study/test performed according to XX guidelines	-----	
Others	On a case by case basis	On a case by case basis	This is based on expert judgement

(2) 結果

毒性

EFSA は前述のように、下記の領域について試験タイプごとに文献レビューを行い、③から⑨については、証拠の重みの評価を行った。そして、最終的に②から⑨の領域について、ヒト健康に対するハザードの可能性に関する評価を行った。

- ② 一般毒性（動物実験）
- ③ 生殖及び発生影響（ヒト研究、動物実験）（ヒトの経口等価用量（HED）で 3.6 mg/kg 体重/日を超える用量のみを試験しているものは除外）
- ④ 神経、発達神経影響及び神経内分泌影響（ヒト研究、動物実験）
- ⑤ 免疫影響（ヒト研究、動物実験）
- ⑥ 心血管系影響（ヒト研究、動物実験）
- ⑦ 代謝影響（ヒト研究、動物実験）
- ⑧ 遺伝毒性（*in vitro*、*in vivo* 試験）
- ⑨ 発がん性（ヒト研究、動物実験）

ハザードの確認において BPA 暴露との関連が「極めてありそう（very likely）」と判定されたものはなく、「ありそう（likely）」と判定されたのは、げっ歯類における一般毒性（腎及び肝への影響）及び乳腺影響（細胞増殖/発達増進）であった。後者についてはげっ歯類

とヒトの違いについても検討されたが、ヒトに当てはまる可能性を排除できないと結論された。BPA のハザード確認結果を整理して表 2-2-2 に示す。

表 2-2-2 EFSA ドラフト (2014) における BPA のハザード確認の概要

エンドポイント	内 容
一般毒性	<p>疫学研究：－（言及はない。）</p> <p>動物実験：ラットの 3 世代生殖毒性試験（Tyl et al. 2002）、マウスの 2 世代生殖毒性試験（Tyl et al. 2008）、ラットの亜慢性試験（U.S.FDA/NCTRA 2013）のいずれでも腎重量及び肝重量への影響が報告されている。雄マウスでは腎重量の増加と共に高用量で腎症がみられた。ラットの試験では腎重量の低下がみられ、高用量の雌で尿細管変性が観察された。肝重量はラット（相対肝重量）及びマウス（相対/絶対肝重量）で増加し、マウスでは肝細胞肥大がみられた。これらの結果より肝臓及び腎臓の変化はクリティカルエンドポイントであると考えられる。EFSA の 2006 年、2010 年の評価とも合わせて、この影響はありうる（likely）と考える。</p>
生殖及び発生影響	<p>疫学研究：前向きコホート研究で、妊娠中の BPA 暴露と胎児の成長障害との関連が示唆されており、親及び子の甲状腺機能低下との関連の弱い示唆がある。しかし、食事等からの同時暴露による交絡の可能性も否定できない。因果関係の推定には不十分である。潜在的影響は五分五分（as likely as not）と考えられる。</p> <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・検出力の高い動物実験が数多く実施されているが、子宮内暴露による生殖器系発達への影響は低用量（<3.6 mgBPA/kg 体重/日 HED）では認められていない。低用量暴露で雄親の生殖器系への影響を示唆するいくつかのパラメータの変化の証拠があるが、この影響は小さく、これらの変化が生殖能力に影響するかどうかは明らかではない。幾つかの複数世代生殖毒性試験では、3 µg/kg 体重/日から 50 mg/kg 体重/日の広い用量範囲で影響は観察されていない。 <p>BPA 暴露の生殖・発生影響に関する不確実性は大きいと考えられ、Tyl ら（2008）のラットの試験で得られた HED（3.6 mgBPA/kg 体重/日）よりも低用量での影響はありそう（likely）とは考えられなかったため、リスクの判定には用いない。しかし、記述されている影響はヒト健康に対する潜在的懸念となる可能性があり、不確実性を増加させるものであるため、リスク評価の中で考慮されるべきである。</p> <p>発達期の BPA 暴露が生殖能力を減ずるかどうか为中心的課題であるが、BPA 暴露によりみられた影響が暴露終了後、成長にともない回復することを報告している研究がある。</p> <p>肛門生殖器間距離（AGD）の短縮については、雄の AGD 短縮は雄性化の欠陥を示唆するものとされているが、どれくらい短縮するとその後の生殖能力に影響するかを明らかにするのは困難である。ヒト女子の AGD 増大は濾胞細胞数の増加、出生前のストレスと関連づけられており、両方とも男性化を</p>

	<p>示唆するものである。一方女子における AGD 短縮は、生殖器発達に対する何らかの負の影響を示唆するものであろうが、生殖における意味はまだ十分明らかにされていない。</p>
<p>神経、発達神経影響及び神経内分泌影響</p>	<p>疫学研究：ヒト前向き研究で出生前 BPA 暴露が子供の行動に性依存的に関連している可能性が示されている。しかし、この関連性には一貫性がなく、結果が食事や同時に暴露した要因により交絡している可能性を排除できない。また、妊娠中の BPA 暴露あるいは幼児期の BPA 暴露と発達神経影響の間の因果関係を推察させる十分な証拠は示されていない。関連の可能性に関しては限定的な結論しか導き出せない。</p> <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2010 年の時点でも脳の様々な領域における受容体又はたんぱく質発現の潜在的に有意な変化が認められていた。新たな研究も同様の変化を報告しており、これが BPA の脳発達への影響（神経新生及び遺伝子発現への影響、神経内分泌影響、脳の特定部位の形態形成への影響）を示している可能性がある。このような変化が、報告されている BPA 暴露後の神経行動反応に、メカニズムとして関係しているかどうかについては今後明らかにしなければならない。 ・幾つかの新たな研究が、不安様行動、学習及び記憶、社会行動、感覚運動機能に対する影響を報告している。しかし不安様行動の増加を報告している研究には試験方法の問題や不適切な統計解析等の限界があり、また別の研究との一貫性がない。学習/記憶の障害を報告している研究にはサンプル数が少ない、同腹影響や餌を通じた暴露の変動を考慮していない、統計解析が不適切等の方法論上の欠点があり限定的な結論しか導けない。 <p>2010 年以降、BPA 暴露の神経行動学的、神経内分泌学的、神経学的影響に関する知見が報告されているが、方法論の欠点から、この影響は WOE 評価で「ありそう (likely)」とは考えられなかった。したがって、このエンドポイントは、リスクの判定には用いない。しかし、記述されている影響はヒト健康に対する潜在的懸念となる可能性があり、不確実性を増加させるものであるため、リスク評価の中で考慮されるべきである。</p>
<p>免疫影響</p>	<p>疫学研究：最近の疫学研究により、BPA と免疫系への影響の関連が示唆されているが、これらの研究には限界があり、交絡の可能性が排除できない。妊娠中あるいは幼少時の BPA 暴露と免疫影響の因果関係は確認できない。</p> <p>動物実験：動物実験は免疫系への影響の可能性を支持しているが、これらの研究には試験設計及び報告に問題がある。用量反応関係を自信を持って確立することはできない。</p> <p>免疫学的影響は WOE 評価で「ありそう (likely)」とは考えられなかった。したがって、このエンドポイントは、リスクの判定には用いない。しかし、記述されている影響はヒト健康に対する潜在的懸念となる可能性があり、不確実性を増加させるものであるため、リスク評価の中で考慮されるべきである。</p>

心血管系影響	<p>疫学研究：2010年のEFSAの評価以降、幾つかの疫学研究が行われているが、1例を除き横断研究であり、暴露と疾患の関係に関する研究には適していない。</p> <p>動物実験：BPAが心機能に影響を及ぼす、あるいは心臓への毒性を示すことを示唆する動物実験データは不十分であり、結論は得られない。</p> <p>心血管系への影響はWOE評価で「ありそう (likely)」とは考えられなかった。したがって、このエンドポイントは、リスクの判定には用いない。しかし、ヒトでの研究で記述されている影響はヒト健康に対する潜在的懸念となる可能性があり、不確実性を増加させるものであるため、リスク評価の中で考慮されるべきである。</p>
代謝影響	<p>疫学研究：レビューした代謝影響に関するヒト研究のうち、2件のみが前向き研究であった。22件は横断研究であり、暴露と疾患の因果関係の評価には不適切なものである。横断研究では結果が一致しておらず、前向き研究の一つでは妊娠中の母親のBPAレベルの上昇にともない生まれた児(娘)の肥満が減少していた。ヒト研究では暴露と影響の因果関係は確立できなかった。</p> <p>動物実験：周産期暴露されたラット及びマウスの短期試験では、BPA暴露がグルコース又はインスリンの調節への影響、脂質生成、体重増加といった代謝機能への影響を持ちうることを示している。しかし、幾つかの研究結果に基づくと、BPAが肥満の原因となるという確かな証拠はない。</p> <p>BPAの代謝影響はWOE評価で「ありそう (likely)」とは考えられなかった。したがって、このエンドポイントは、リスクの判定には用いない。しかし、記述されている影響はヒト健康に対する潜在的懸念となる可能性があり、不確実性を増加させるものであるため、リスク評価の中で考慮されるべきである。</p>
遺伝毒性	<p><i>In vitro</i> 研究：BPAによるバクテリアや哺乳類細胞の遺伝子突然変異や染色体異常の誘発は示されていない。BPAは哺乳類細胞で紡錘体の障害による小核誘発により異数性を示すことが明確に示されている。DNAアダクトの形成は、遺伝子突然変異や染色体異常の誘発が示されていないことから懸念をもたらすものではない。</p> <p>動物実験：BPAの染色体損傷誘発性(小核及び染色体異常)は示されていない。雌雄マウスの生殖細胞染色体においてBPAによる異数性の誘導はみられず、骨髄細胞でも小核は確認されなかった。マウス骨髄細胞における用量依存性の分裂中期の増加や、染色分体の早期分裂による中期卵細胞の有意な増加がみられており、紡錘体障害作用を持つ可能性が示されている。DNAアダクトの形成は、遺伝子突然変異や染色体異常の誘発が示されていないことから懸念をもたらすものではない。</p> <p>BPAの遺伝毒性影響はWOE評価に基づくと、ありそうにない (unlikely)。従って健康影響に基づく指針値(注：TDI)の導出を妨げるものではない。</p>
発がん性(乳腺及び乳がんを含む)	<p>疫学研究：BPAと乳がんや髄膜腫の発生との関連性について調べている数少ない疫学研究からは、BPAのヒト発がん性に関する結論を得ることはできない。</p> <p>動物実験：出生前BPA暴露の乳腺細胞の増殖及び分化への影響が最近の研究</p>

	<p>により認められている。これには、サルを用いた試験も含まれている。これらの研究は、その後のライフステージにおけるがん形成に明確なつながりがあると結論するには不十分であるが、BPA が乳がんへの感受性を増大させる可能性は排除できない。</p> <p>乳腺の増殖又は分化への影響は WOE 評価で「ありそう (likely)」と結論され、このエンドポイントをリスクの判定に用いることとした。その他の器官 (前立腺や精巣) に対する BPA の増殖性変化の証拠は現時点では結論に至るには弱すぎる。</p>
--	---

トキシコキネティクス

BPA のトキシコキネティクスに関する新たな研究 (Doerge et al. 2010a、b、Doerge et al. 2011a、b、Doerge et al. 2012) により、実験動物について新生児から親動物まで、また異なる暴露経路についても、内部用量が推定できるようになった。また、PBPK モデルが作成され、実験動物とヒトにおける内部用量を暴露経路特異的に予測することができるようになった。このような情報に基づくと、ヒト等価用量 (経口) 調整係数 (HEDF) を用いてヒトへの外挿を行うことが可能となる。

一方、BPA のリスク評価において ANSES (2013) は内部用量を用いている。また、EPA はヒト等価経口用量 (human equivalent oral dose、標的における用量が動物と同じになるヒトにおける経口用量) を用いることを推奨している (EPA 2011)。

具体的には、EPA (2011) は動物データからヒトへの外挿を行う際、トキシコキネティクスの違い (外部用量と内部用量の関係の動物とヒトでの違い) を考慮するのに望ましい方法を下記の順で示している。

1. PBPK モデル
2. 化学物質に特異的な情報の利用 (内部用量の指標、例えば最高血中濃度:Cmax あるいは AUC)
3. アロメトリックスケーリング (デフォルトとして体重の 3/4 乗が同じとき、内部用量が同じとする)

これらのことから EFSA パネルは、HED を求めるための HEDF の算出を行った。

HEDF の算出

HEDF は AUC_{Animal}/AUC_{Human} で表される。様々な動物種と暴露経路の組み合わせに対する AUC 測定値、及びヒトにおける PBPK モデルからの推定値に基づき、HEDF が推定された (EFSA ドラフト表 2、表 3、p.55)

EFSA ドラフトの表2 ヒト成人における BPA の HEDF の算出

Table 2: Determination of Human-Equivalent Dosimetric Factors (HEDF) for BPA in human adults.

HEDF ($= AUC_{Animal}/AUC_{Human}$) values were calculated from experimentally determined serum AUCs of unconjugated BPA from adult and neonatal animals for a common gavage or injection dose of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw and from AUCs for human adults and infants that were simulated for the same oral dose using a human PBPK model. The HED represent the multiples of BPA dose (D) in an animal species by a specified route and lifestage that a human would require to obtain an equivalent AUC from oral administration ($D \times \text{HEDF} = \text{HED}$). For comparison, the comparable dose adjustment factors (DAF) are shown derived using the U.S. EPA default of animal/human body weight ratios to the $3/4$ power.

Species-Route	AUC-Adult ($\text{nmol} \times \text{h} \times \Gamma^{-1}$)	HEDF-Adult	DAF- Adult $\text{bw}^{3/4}$ Scaling
Mouse-oral	0.1	0.03 (= 0.1/3.6)	0.14 = $(0.025/70)^{1/4}$
Mouse – IV injection	54	15 (= 54 /3.6)	
Rat-oral	2.6	0.72 (= 2.6/3.6)	0.24 = $(0.25/70)^{1/4}$
Rat – IV injection	95	26 (= 95 /3.6)	
Monkey-oral	1.5	0.42 (= 1.5/3.6)	0.55 [#] = $(6.6/70)^{1/4}$
Monkey – IV injection	180	50 (=180/3.6)	
Human-oral PBPK-simulation; Yang et al. (2013)	3.6 (reference value)	–	–

* Note to Table: $\text{HEDF} = AUC_{Animal}/AUC_{Human}$. The HED represent the multiples of BPA dose (D) in an animal species by a specified route and lifestage that a human would require to obtain an equivalent AUC from oral administration ($D \times \text{HEDF} = \text{HED}$). For comparison, the comparable dose adjustment factors (DAF) are shown derived using the U.S. EPA default of animal/human body weight ratios to the $3/4$ power. [#] The DAF value of 0.55 for monkeys derives from the average body weight of 6.6 kg for the monkeys tested in DTW10. Note that the ECHA (2012) uses a default body weight for monkeys of 4 kg which would correspond to a DAF value of 0.49.

EFSA ドラフトの表3 ヒト乳児における BPA の HEDF の算出

Table 3: Determination of Human-Equivalent Dosimetric Factors (HEDF*) for BPA in human infants.

HEDF values were calculated from experimentally determined serum AUCs of unconjugated BPA from neonatal animals for a common gavage or injection dose of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day and from AUCs for human infants that were simulated for the same oral dose using a human PBPK model.

Species-Route	AUC-Neonate ($\text{nmol} \times \text{h} \times \Gamma^{-1}$)	HEDF-Neonate
Mouse-oral	26	8.7 (= 26/3)
Mouse – SC injection	26	8.7 (= 26/3)
Rat-oral	56	19 (= 56/3)
Rat – SC injection	930	310 (= 930/3)
Monkey-oral	5.7	1.9 (= 5.7/3)
Monkey – IV injection	190	63 (=190/3)
Human-oral PBPK-simulation; Yang et al. (2013)	3.0 (reference value)	–

Note to Table: $\text{HEDF} = AUC_{Animal}/AUC_{Human}$. The HED represent the multiples of BPA dose (D) in an animal species by a specified route and lifestage that a human would require to obtain an equivalent AUC from oral administration ($D \times \text{HEDF} = \text{HED}$). For comparison, the comparable dose adjustment factors (DAF) are shown derived using the U.S. EPA default of animal/human body weight ratios to the $3/4$ power.

すなわち、HEDF として下記の数値が示された。

- ▶ マウス（経口）→ヒト成人（経口）：0.03
- ▶ ラット（経口）→ヒト成人（経口）：0.72
- ▶ サル（経口）→ヒト成人（経口）：0.42
- ▶ マウス（経口）→ヒト新生児（経口）：8.7
- ▶ ラット（経口）→ヒト新生児（経口）：19
- ▶ サル（経口）→ヒト新生児（経口）：1.9

④ ハザードの判定

(1) エンドポイント領域、キースタディー及びエンドポイント、POD の選択

エンドポイント領域

EFSA ドラフトでは、関連が「極めてありそう (very likely)」又は「ありそう (likely)」と判定されたヒト研究又はヒトにあてはまる動物研究の領域について、ハザードの判定が行われることとされた。そこで、ハザードの確認において BPA 暴露との関連が「ありそう (likely)」と判定された、げっ歯類における一般毒性（腎及び肝への影響）及び乳腺影響（細胞増殖/発達増進）がエンドポイントとされた。

キースタディー及びエンドポイントの選択

一般毒性については、キースタディーの候補として、Tyl ら（2002）（ラット 3 世代生殖毒性試験）、Tyl ら（2008）（マウス 2 世代生殖毒性試験）、U.S. FDA/NCTR（2013）（ラットの生殖発生毒性試験）があった。しかし NOAEL は Tyl ら（2002、2008）では 5 mg/kg 体重/日、U.S. FDA/NCTR（2013）ではこれよりも高い値であったため、キースタディーの候補としては、Tyl et al.（2002、2008）が残った。

一方、HEDF はマウスのデータを用いる場合には 0.03、ラットのデータを用いる場合には 0.72 となる。HED は動物実験での用量 (D) ×HEDF で表されるため、マウスとラットでの POD が同じ場合には、マウスのデータを用いた場合の方が HED は小さくなることから保守的な値となる。

そこで、EFSA は POD を算出するためのキースタディー（及びエンドポイント）として、下記を選択した。

- ▶ Tyl ら（2008）（2 世代生殖毒性試験）（雄マウス親動物の腎重量への影響、雄マウス親動物の小葉中心性肝細胞肥大、雌マウス親動物の肝重量増加）

乳腺影響（細胞増殖/発達増進）については、表 2-2-3 に示す研究について用量反応関係を検討した。これらの研究のうち、U.S. FDA/NCTR. (2013)（出生前暴露を含むラットの亜慢性毒性試験；慢性試験のためのレンジ・ファインディング試験）は、用量の設定に問題はあるものの、使用している動物数が十分であり、GLP に準拠した試験であるため、用量反応関係の評価対象として選定された。

この試験で観察された乳管増殖について用量反応関係の評価を試みた。その結果、高用量群（100 mg/kg 体重/日、300 mg/kg 体重/日）で影響がみられ、恐らく 2.7 mg/kg 体重/日でも影響がみられている（生後 21 日）（表 2-2-4）。また、高用量群ではエストラジオール及びプロラクチン濃度も有意に高かった。

これ以外の研究は、方法論上の問題あるいは用量反応関係の一貫性の問題から、根拠とするには不十分とした。

表 2-2-3 乳腺影響に関する検討に用いた研究における用量レベルと影響/無影響レベル (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) 2014)

Study	Administration, animal species	LOAEL/NOAEL
Acevedo et al., 2013	0, 0.25, 2.5, 25 and 250 µg BPA/kg bw per day subcutaneously from GD9 to GD23 to Sprague Dawley rats	Atypical ductal hyperplasia (ADH) was reported in a few animals in all treatment groups without a dose-effect relationship.
Ayyanan et al., 2011	2.5 µg/L to 5000 µg/L, 0.6, 3, 6, 12, 120, 600 and 1200 µg BPA/kg bw per day in drinking water of C57Bl/6 mice.	NOAEL for mammary cell number 3 µg BPA/kg bw per day, but this was a non-monotonic LOAEL for increase in terminal end buds.
Betancourt et al., 2010	0, 25 or 250 µg BPA/ kg bw per day (GD 10-21) to Sprague-Dawley CD rats rat, cell proliferation and gene expression measured in high dose and controls only	Cell proliferation as measured by Ki-67 expression significantly increased compared with control at 250 ug/kg b.w. per day, but 25 ug/kg bw dose not examined.
Durando et al., 2007	25 µg BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump from from GD 8 to GD 23 in Wistar rats.	LOAEL 25 µg BPA/kg bw per day.
U.S. FDA/NCTR, 2013	2.5, 8, 25, 80, 260, 840, 2700, 100 000, 300 000 µg BPA/kg bw per day by gavage to F0 female Sprague-Dawley rats from GD 6 up to labour onset and pups from PND 1 until tissue harvesting, up to PND 90	See below (表 2-2-4)
Jenkins et al., 2009	0, 25 or 250 µg BPA/kg bw per day by gavage to nursing Sprague-Dawley rats from lactation day 2 to 20	Cell proliferation as measured by Ki-67 expression significantly increased compared with control at 250 ug/kg b.w. per day, but 25 ug/kg bw dose not examined.

Jenkins et al., 2011	0, 2.5, 25, 250, 2500 µg BPA/L given in drinking water to young adult female MMTV-erbB2 mice (PND 56-252), estimated to be 0, 0.5, 5, 50 and 500 µg BPA/kg bw per day.	Ratio of cell proliferation index to apoptotic index was significantly increased at the 5 µg BPA/kg bw per day dose level only.
Jones et al., 2010	0.25 µg BPA/kg bw per day for 4 weeks using osmotic pumps in adult BRCA* knockout mice compared to wild type mice	Increased epithelial cell proliferation at 0.25 µg BPA/kg b.w./day
Kass et al., 2012	BPA in drinking water of Wistar rats from gestational day 9 through to weaning at concentrations of 2.5 µg/L or 250 µg/L, corresponding to 0.5 µg or 50 µg BPA/kg bw per day.	proliferative changes are not well described, not possible to determine, study not used in WoE analysis
Markey et al., 2001, 2005	0, 25 and 250 ng BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump to CD-1 mice from GD 9 through postnatal day 4.	LOAEL 25 ng BPA/kg bw per day; No dose response, the reported effect being slightly greater at 25 ng BPA/kg bw per day
Moral et al., 2008	25 and 250 ug BPA/kg bw per day administered to Sprague-Dawley rats from day 10 post-conception to delivery.	NOAEL 25 µg BPA/kg bw per day (for morphological changes)
Munoz-de-Toro et al., 2005	25 and 250 ng BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump to ovariectomised and intact CD-1 mice from day 9 of pregnancy through postnatal day 4.	LOAEL 25 ng BPA/kg bw per day
Murray et al., 2007	2.5, 25, 250 and 1000 µg BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump from GD 9 until postnatal day (PND) 1 in Wistar-Furth rats.	LOAEL 2.5 µg BPA/kg bw per day
Nikaïdo et al., 2004	0.5 or 10 mg/kg bw per day for 4 days, subcutaneously in CD-1 mice	LOAEL 500 µg BPA/ kg bw per day
Nikaïdo et al., 2005	10 mg/kg bw per day for 4 days subcutaneously in CD-1 mice, no effects on mammary gland	NOAEL 10 mg/kg bw per day
Tharp et al., 2012	Rhesus monkeys given orally 400 µg of BPA per kg of body weight daily from gestational day 100 to term.	LOAEL 400 µg/kg bw per day.
Vandenberg et al., 2007, 2008	250 ng BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump from GD 9 to day 18 in CD-1 mice	LOAEL 250 ng BPA/kg bw per day.
Vandenberg et al., 2013	0, 0.25, 2.5, 25 and 250 µg BPA/kg bw per day subcutaneously from day 9 of pregnancy for 14 days until day 16 of lactation in male CD-1 mice	Not possible to determine

POD の設定

EFSA の科学委員会は POD の設定において、ベンチマーク用量 (BMD) 法は NOAEL を用いる方法よりも科学的に優れた方法であると結論し、BMD 法の利用を勧めている (EFSA 2009)。(EFSA 2009) そこで、一般毒性のキースタディーについて、BMD 法により POD を求めた (表 2-2-5)。

BMDL₁₀ の値は雄マウスの肝細胞肥大が最も小さかったが、パネルはこの変化は適応性のものであり、腎影響の方がより重要な変化であると判断した。最終的に、雄マウスの右腎及び左腎の重量増加の BMDL₁₀ である 3633、3887 µg/kg 体重/日が POD とされた。

表 2-2-5 BPA のマウスに対する一般毒性の用量-反応関係 (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) 2014)

Dose $\mu\text{g}/\text{kg}$ bw per day	Summary data on incidence of mammary duct hyperplasia in female rats at PND 21 (U.S. FDA/NCTR, 2013)		Summary data on incidence of mammary duct hyperplasia in female rats at PND 90 (U.S. FDA/NCTR, 2013)	
	Incidence	Group size	Incidence	Group size
0.0	0	16	7	20
2.5	2	19	11	23
8	1	13	6	18
25	4	19	11	21
80	1	20	8	20
260	1	13	8	20
840	2	18	9	20
2 700	5 ($p < 0.05$)	17	11	20
100 000	6 ($p < 0.01$)	17	13	20
300 000	3	12	14	19 ($p < 0.01$)

Note: results were not significant compared to vehicle control (poly-k test) except where stated

なお、乳腺影響については、表 2-2-4 のデータを用いて BMDL_{10} を求めたところ、用いるモデルにより値が大きく異なり、信頼区間も広い (BMD と BMDL の差が 10 倍以上になる) ため、このデータからは BMDL_{10} を求めることはできないと結論した。

(2) ヒト等価用量の算出

トキシコキネティクスの研究より、ヒト等価用量調整係数 (HEDF) は 0.03 とされた。そこで、ヒト等価用量が下記のように算出された。

- ▶ POD (BMDL_{10} : 左の腎 3633 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日; 右の腎 3887 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) に HEDF (0.03) を適用してヒト等価用量 (HED) を算出

左腎: 3633 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 \times 0.03 = 109 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

右腎: 3887 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 \times 0.03 = 117 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

- ▶ 最終的な HED: 113 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (左右の腎に対する HED の平均値)

(3) 不確実係数の適用

本評価では、HED の算出において、すでにマウスとヒトにおけるトキシコキネティクスの違いが調整されている。従って、不確実係数は、種差の不確実係数として 2.5 (トキシコキネティクス: 1、トキシコダイナミクス: 2.5)、個体差の不確実係数として 10 を適用して 25 とされた。

(4) TDI の導出

TDI として、HED に不確実係数 25 を適用し、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日が算出された。しかし、EFSA は、NTP において周産期暴露も含むラットの慢性毒性試験を実施中であり、この試験の結果によりラット (及び他の動物) で観察された乳腺の変化が腫瘍の増加を生じるかどうか

が明らかになると考えられることから、この値を TDI ではなく暫定値とするのが適当であると判断し、tTDI を 5 µg/kg 体重/日とした。

⑤ 不確実性及び今後の課題

EFSA ドラフトは、ハザードの確認に影響を与える不確実性、ハザードの判定に影響を与える不確実性、POD の算出に影響を与える不確実性、HEDF の算出に影響を与える不確実性、その他の種間及び種内の差、ハザード確認において「likely」と判断されなかった影響に配慮した追加の不確実係数の必要性について検討した。これらの検討を総合して、EFSA ドラフトは、ハザードの確認及び判定に影響を与える不確実性については、POD として最も低い BMDL を採用したこと、HEDF として保守的な値である 0.03 を採用したこと、トキシコダイナミクスの違いの種差に 2.5 を採用したこと、種内変動に 10 を採用したことで説明できるとした。

EFSA ドラフトは今後の研究領域として、HED の精緻化と PBPK モデルの検証、腎臓への影響の作用機序、経皮吸収、本評価で「likely」とされなかったエンドポイント（生殖、神経行動学、免疫、代謝）に関する信頼できる研究、非単調用量反応曲線の有無を明らかにする研究を挙げている。

(3) ANSES (2011、2013)

ANSES (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety) は 2013 年 3 月、BPA のヒト健康に対するリスク評価結果を報告した。(ANSES 2013) リスク評価に用いた BPA の健康影響評価は、ANSES が 2011 年 9 月に発表した「ビスフェノール A の健康影響」(ANSES 2011) に基づいている。

① 評価の背景

ANSES は 2009 年 6 月 4 日、健康総局 (DGS) より、(BPA を含め、市場に流通している製品や物品中の生殖毒性物質及び内分泌かく乱物質の消費者に対する健康リスクの評価を依頼された。その後、2010 年 2 月 18 日、リスク予防総局 (DGPR) より、生殖毒性や内分泌かく乱に関係する影響に限らず、BPA の毒性影響を考慮した評価を依頼された。

② 評価の範囲

ANSES の作業グループは評価において、国や国際機関による評価書等 (EU-RAR 2002-2008、JRC 2010、NTP-CERHR 2008、Health Canada 2008、OEHHA 2009、AFSSA 2010、INSERM 2010、WHO/FAO 2010 等) を参考にした。また、これらの評価書以降に公表された研究を評価の対象とした。文献レビューの終了日は 2011 年 1 月 25 日であった。

まず、疫学研究に注目し、次いで低用量で実施された動物実験に注目した。とくに、EFSA の TDI (0.05 mg/kg 体重/日) の設定に用いられた NOAEL である 5 mg/kg 体重/日より低い用量での BPA の影響を評価した研究に焦点を当てた。

また、近年、経皮暴露を含め、食事以外からの BPA 暴露が問題になっていることから、経口暴露以外の暴露経路を用いた研究も考慮に入れた。ANSES は、食事からの暴露には経口暴露がより適切であると考えられるが、皮下注射では投与量をより正確に制御することができ、経口投与よりも極めて低い投与量での影響に焦点をあてることができると記している。

③ ハザードの確認

(1) 方法

収集した文献を下記の分野に分類し、分野ごとにレビューを行った。

- ▶ 雄性生殖器系への影響
- ▶ 雌性生殖器系への影響
- ▶ 脳及び行動への影響
- ▶ 代謝及び心血管系への影響
- ▶ 甲状腺への影響
- ▶ 免疫系への影響
- ▶ 小腸への影響
- ▶ 前立腺への影響

- ▶ 乳房への影響

それぞれの分野ごとに、文献を疫学研究、動物実験に分類し、さらに暴露期間（出生前、周産期、新生児期、出生後、思春期、成熟後）ごとに整理した。

ついで、各タイプの影響について、下記のようにハザードを分類した。

- ▶ 広く認められる影響（Recognized effects）
- ▶ 疑われる影響（Suspected effects）
- ▶ 異論のある影響（Controversial effects）
- ▶ 得られている情報からは結論を導けない影響（Effects for which no conclusion can be drawn on the basis of the available data）

上記のハザードの分類にあたっては、下記に示すように体系的な判断基準を用いた（図 2-2-2）。

- ▶ 複数グループの試験がある場合は下記のように影響を評価
 - 質の高い試験で結果が一致する場合：広く認められる影響
 - 特に問題のない試験で結果が一致する場合：疑われる影響
 - 結果が分かれる場合：異論がある影響
- ▶ 単一の質の高い試験がある場合：疑われる影響

ANSES は最終的に、ハザードの判定には動物において「広く認められる影響（recognized effect）」又はヒトにおいて「疑われる影響（suspected effect）」と評価された影響データを用いることとした。

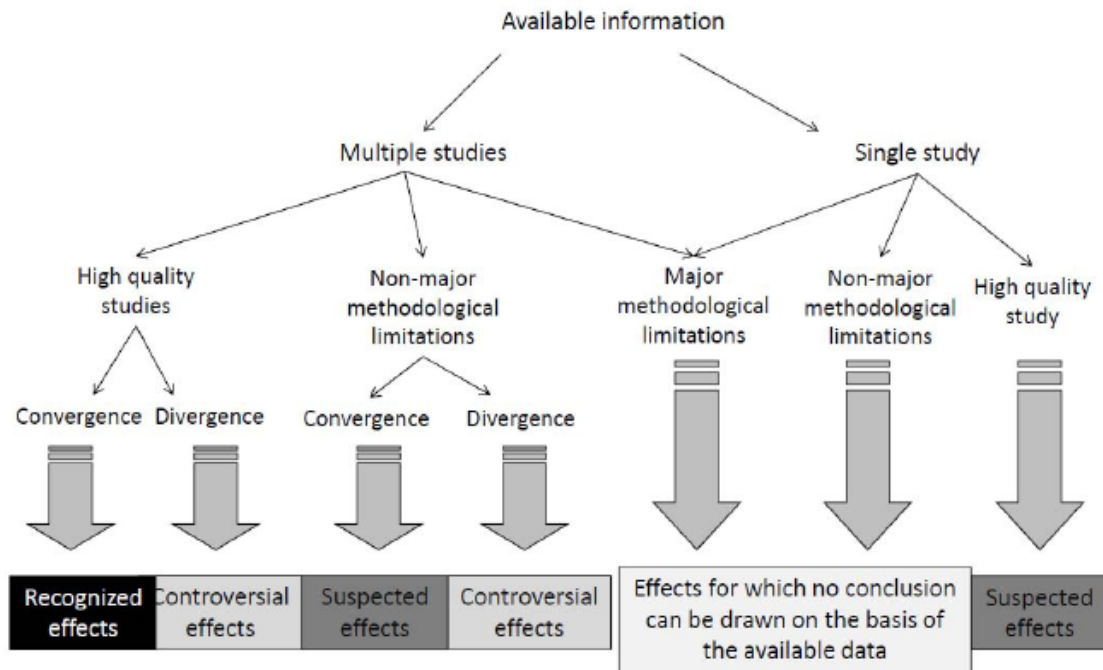


図 2-2-2 ANSES におけるハザード確認の手順と判断基準

(2) 結果

ANSES は BPA の影響の評価において問題となった点を下記のようにまとめている。

- ▶ 疫学研究の殆どは横断研究であり、観察された BPA 暴露と健康影響の因果関係の解釈が困難である（例えば、交絡因子の体系的な説明ができない、対象人数が少ないなど。）。
- ▶ 実験動物を用いた毒性試験に関しては種の違いを考慮せざるを得ず、このことが動物データのヒトへの外挿の限界となりうる。
- ▶ BPA は極めて低用量で影響を示しうるため、実験条件の相違（用いた動物の種と系統、動物の餌、調べたパラメータの性質、陽性対照の欠如や不適切な使用）が異なる結果を導く可能性がある。
- ▶ 非単調用量反応関係が存在する可能性があることも、結果の解釈を複雑にする。
- ▶ 用いたプロトコールが様々であることから（とくに、測定ツール、観察する影響、暴露経路）、結果の解釈/比較が困難である。
- ▶ トキシコキネティックデータについては、BPA の抱合体とフリーのいずれを対象として議論しているかによりデータが異なる。抱合体はホルモン受容体と結合しないが、最近の研究は、とくに胎盤と胎児組織で、抱合体からフリーの BPA が生じる可能性を示している。
- ▶ 内分泌かく乱物質の影響は暴露時期により異なる可能性があるため、暴露時期の影響を考慮すること、及び暴露時期を感受性の高い時期と一致させることが重要である。しかし感受性の高い時期は必ずしも既知ではない。

上記の問題点を考慮した上で、ANSES が得たハザード確認の結論を表 2-2-6 にまとめて示す。

表 2-2-6 ANSES (2011) における BPA のハザード確認のまとめ

エンドポイント	内 容
男性生殖器系への影響	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> • BPA の男性生殖器系への影響については異論がある。結果は一致しておらず、結論を導くことは困難である。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 親動物の 5 週間暴露による精子形成への影響が認められている (Chitra et al. 2003、Herath et al. 2004)。 • 思春期暴露の血中テストステロン濃度及び性行動への影響が疑われる (Della Seta et al. 2006)。 • 出生前、出生直後、授乳期暴露の男性生殖器系への影響については異論がある。
雌性生殖器系への影響	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 生殖補助医療における BPA の卵成熟への影響については疑いがある。(Mok-Lin et al. 2010、Fujimoto et al. 2011)。 • 子宮内膜症、多嚢胞性卵巣、流産及び早産については結論が出せない。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 卵巣嚢胞の増加、子宮内膜の過形成、周産期暴露による春機発動の早期化、子宮内あるいは出生直後暴露による視床下部-下垂体-性腺軸への影響及びその結果として生じる性ホルモン濃度とその受容体発現の変化は認められている影響である。
脳及び行動への影響	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 結論を導きうる研究はない。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 周産期暴露による大脳発達への影響は幾つかの研究により確認されており、神経分化の変化、アミン作動性系及びグルタミン作動性系の変化、エストロゲン受容体 α 及び β の発現変化、オキシトシン及びセロトニン感受性神経細胞数の変化がみられている。これらの脳神経系への影響は認められている影響である。 • 周産期暴露による不安、探索行動、行動の性的二型性への影響 (不安増大、探索行動の減少、投与母動物から生まれた雄児の行動の雌化) については異論がある。 • 周産期暴露による母の母性行動の変化 (哺育時間の短縮) は疑われる影響である (Palanza et al. 2008)。
脂質及び炭水化物代謝及び心血管系への影響	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 横断研究により尿中 BPA の最高濃度と心血管系疾患及び糖尿病との相関がみられており、これらの影響が疑われる (Melzer et al. 2010)。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> • BPA は血中脂質レベルを上げ、体重増加と脂肪生成を引き起こす。出生前

	<p>又は周産期暴露、及び親動物暴露による脂質生成への影響が認められている。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・出生前又は周産期暴露によるグルコース代謝への影響には異論がある。
甲状腺への影響	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・唯一得られている甲状腺機能に対する影響を調べた研究は適切でない (Meeker et al. 2010a)。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・両生類の変態に関するデータから、BPA は甲状腺ホルモン拮抗作用を持つ可能性が示されている。 ・げっ歯類では、BPA は視床下部-下垂体-甲状腺系の発達の臨界期にあたる新生児期の投与により、甲状腺機能に影響を示す傾向がある。 ・すべての試験を含めて考えると、出生直後の BPA 暴露に伴う甲状腺への影響が疑われる (Zoeller et al. 2005、Xu et al. 2007)。
免疫系への影響	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・得られた唯一の研究からは結論を導くことはできない。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・T 細胞 (Th2 細胞) の誘導とサイトカインの過剰生産は認められている影響と考えられる。免疫反応に観察された変化は、アレルギー傾向の誘導を示唆している。これらの影響がヒトに外挿できるかどうかは現時点では不明である。
腸への影響	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・該当する研究は確認できなかった。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・BPA にエストラジオールと同様の抗炎症性及び好侵害性の影響が示されており、卵巣切除ラットの親動物暴露後に用量依存的な腸の透過性の減少が示されている。BPA の炎症及び腸の透過性への影響が疑われる (Braniste et al. 2010)。
前立腺への影響	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・該当する研究は確認できなかった。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マウス及びラットの多世代試験は前立腺重量への影響を示していない。しかし、他の研究では、ラットの親動物暴露により腹側前立腺の重量増加、マウスの出生前暴露により前立腺重量の増加を示した。前立腺重量への影響には異論がある。組織学的検査ではこの重量増加は過形成を伴っていた。 ・げっ歯類では、新生児の BPA 暴露は、誘導条件下で、前立腺の腺がんの出現なしに、前立腺上皮内腫瘍の出現を引き起こす。これらの実験条件下で観察された影響は疑われる影響である。 ・上記の結果を総合すると、動物における前立腺への影響には異論があると考えられる。
乳腺への影響： 発がん性	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・得られた唯一の疫学研究からは、BPA 暴露と乳がんの関係について結論を導くことはできない (Yang et al. 2009)。 <p>動物実験：</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出生前又は周産期暴露による生育後の乳腺の構造的成熟の促進が認められている。 ・ 出生前又は周産期暴露による乳管内の過形成病変の発生は認められている影響である (Moral et al.2008 他)。 ・ 周産期暴露による腫瘍性病変 (乳管内がん) の発生が疑われる (Murray et al.2007)。 ・ 出生前又は周産期暴露後の発がん物質暴露による乳腺の乳がん形成への感受性増加が疑われる (Jenkins et al. 2009、Betancourt et al. 2010a) 。
--	--

④ ハザードの判定

(1) キースタディー、エンドポイント、POD

AFSA は、ハザードの判定には動物において認められる影響 (recognised effect) /ヒトにおいて疑われる影響 (suspected effect) と評価された影響データを用いることとし、2011 年の報告書において、下記をその候補にあげた。

- ▶ 動物で認められる影響
 - 周産期暴露による卵巣嚢胞の増加
 - 周産期暴露による思春期の早期到来
 - 親動物暴露による精子産生の変化
 - 出生前又は周産期暴露による神経新生における組織学的変化
 - 出生前、周産期又は親動物暴露による脂質生成への影響
 - 乳腺への影響：出生前又は周産期暴露による成長後の乳腺の構造的成熟の促進及び乳管内過形成の発生
- ▶ ヒトにおいて疑われる影響
 - 不妊カップルの生殖補助医療後の卵成熟への影響
 - 心血管系疾患 (冠動脈疾患) 及び糖尿病への影響

AFSA の 2013 年の報告書では、最終的に動物実験で観察された以下の 4 つの影響がクリティカルエフェクトとして選択された。

- ▶ 脳及び行動への影響
- ▶ 雌性生殖器系への影響
- ▶ 代謝と肥満への影響
- ▶ 乳腺への影響

また、これらの影響に関するキースタディーとして表 2-2-7 に示す研究が選択された。

表 2-2-7 BPA のリスク評価に選択されたキースタディーと NOAEL/LOAEL

影響	文献	動物	暴露期間 経路	影響	NOAEL/LOAEL	対象集団
脳及び行動	Xu et al. 2010a	ICR マウス	妊娠 7 日- 分娩後 21 日 経口	空間記憶と学習能力の障害	NOAEL 50 µg/kg 体重/日	妊婦とその子
雌性生殖器官	Signorile et al. 2010	Balb C マウス	妊娠 7 日- 分娩後 7 日 皮下	卵巣嚢腫増加	LOAEL 100 µg/kg 体重/日	妊婦とその子
	Signorile et al. 2010	Balb C マウス	妊娠 7 日- 分娩後 7 日 皮下	子宮内膜症	NOAEL 100 µg/kg 体重/日	妊婦とその子
	Rubin et al. 2001	SD ラット	妊娠 6 日- 分娩後 21 日 経口	卵巣周期のかく乱	NOAEL 100 µg/kg 体重/日	妊婦とその子
代謝及び肥満	Miyawaki et al. 2007	ICR マウス	妊娠 6 日- 分娩後 21 日、 さらに児の離乳後（生後 30 日）まで 経口	体重増加、F ₁ 雌のコレステロール増加	LOAEL 260 µg/kg 体重/日	妊婦とその子
乳腺	Moral et al. 2008	SD ラット	妊娠 10 日- 妊娠 21 日 経口	乳腺の末梢芽状突起及び末梢乳管の増加	NOAEL 25 µg/kg 体重/日	妊婦とその子

このうち、最終的には下記の試験がキースタディーとして選択された。

- ▶ Xu et al. 2010a（空間記憶と学習能力の障害）：50 µg/kg 体重/日（NOAEL）
- ▶ Rubin et al. 2001（卵巣周期のかく乱）：100 µg/kg 体重/日（NOAEL）
- ▶ Miyawaki et al. 2007（体重増加、F₁ 雌のコレステロール増加）：260 µg/kg 体重/日（LOAEL）
- ▶ Moral et al. 2008（乳腺の末梢芽状突起及び末梢乳管の増加）：25 µg/kg 体重/日（NOAEL）

ANSES はこれらの NOAEL/LOAEL に生体利用率を適用し、リスク判定の指標となる内部用量を求めた。生体利用率としては、経口暴露後、未抱合の BPA として検出されるのは 3% 程度であることから 3% とし、内部用量を NOAEL/LOAEL の 3% とした。

(2) 不確実係数の適用

ANSES は不確実係数として下記を用いた。

- ▶ NOAEL に対しては 300（種差：10、個体差：10、得られているデータ/影響の重篤度：3）
- ▶ LOAEL に対しては 900（上記にさらに LOAEL→NOAEL：3）

ここで、「得られているデータ/影響の重篤度」に対する不確実係数は、下記に対する考慮を含むものである。

- ▶ 選択した値よりも低濃度で影響がみられる可能性
- ▶ 非単調用量反応曲線の存在の可能性
- ▶ *in vitro* や *ex vivo* で感受性が高いデータが得られていること

(3) TV (toxicological value) の導出

ANSES は選択したキースタディーより、NOAEL 又は調整 NOAEL (LOAEL を不確実係数 3 で除して得た値) を POD とし、その内部用量 (経口暴露量の 3%) を求め、その値に不確実係数 300 を適用して、毒性指標 (TV) を求めた。ここで、TV とは、リスク評価に際して暴露量との比較に用いる毒性指標値である。

ANSES が選択したキースタディーと TV を表 2-2-8 に示す。

表 2-2-8 ANSES が BPA のリスク判定に用いた毒性指標 (TV)

影響	文献	動物種/経路	LOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	NOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	生体利用率 3%を適用した 内部 NOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	内部 NOAEL に 不確実係数 300 を適用した毒 性指標 (TV) ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
脳及び行動	Xu et al. 2010a	ICR マウス/ 経口	—	50	1.5	0.005
雌性生殖器	Rubin et al. 2001	SD ラット/ 経口	—	100	3	0.01
代謝及び肥満	Miyawaki et al. 2007	ICR マウス/ 経口	260	87*	2.6	0.009
乳腺	Moral et al. 2008	SD ラット/ 経口	—	25	0.75	0.0025

* : 調整 NOAEL

これらの TV は、妊婦及びその子に対する値である。ANSES はこれらの値の信頼性を中程度としている。

(4) KEMI (2012)

スウェーデン化学品庁 (Swedish Chemicals Agency、KEMI) は 2012 年 9 月、「ビスフェノール A の低用量影響—代替参照用量の導出のための出発点の確認」という報告書 (KEMI 2012) を発表した。この報告書は KEMI の依頼によりカロリンスカ研究所が取りまとめたものである (KEMI 2012)。

① 評価の背景

2012 年 4 月、スウェーデン政府は KEMI に対し、感熱紙、おもちゃ、子供用品、飲料水からの BPA 暴露及びヒト健康への潜在的リスクの評価を依頼した。このため、KEMI は妊娠中及び／又は授乳中の母動物への投与又は思春期前の児動物への直接投与による発達段階における BPA 暴露に焦点を当て、下記に関する文献のレビューと評価をカロリンスカ研究所に依頼した。

- ▶ 発達神経毒性
- ▶ 乳腺発達への影響
- ▶ 女性生殖器系発達への影響
- ▶ 脂肪生成への影響

これらの影響はヒト健康に潜在的に懸念をもたらすものとされているが、信頼性が十分高くはないとして EFSA の TDI の設定 (EFSA 2010) には取り入れられなかったものである。

EFSA の TDI と比較して検討すべき参照用量を導出するための出発点として、NOAEL、LOAEL を確認し、これを出発点としてどのように参照用量を導くかが検討された。

② 評価の範囲

レビューの対象として、発達期の経口暴露 (妊娠/授乳母への暴露又は新生児への直接暴露) により上記の影響を調べている研究を、PubMed での文献検索及び様々な専門家グループ/機関による最近の評価書より収集した。経口暴露の研究を優先し、皮下投与の研究は補助的なものとした。なお皮下投与では、経口投与で起こる肝臓及び腸内における初回通過代謝は起こらないため、同じ用量の経口暴露よりもフリーの BPA レベルが高くなると推定されている。

③ ハザードの確認

(1) 方法

まず、すべての文献を、研究の頑健性及び質の評価に基づく排除なしに、影響ごとに表 (動物モデル、暴露期間、用量、NOAEL/LOAEL、観察された影響を記す) に整理した。

各影響について、非常に高い/低い NOAEL を報告する研究を排除し、大きな方法論上の欠陥や報告の不備がなく、信頼性が高いと見なされる研究について、NOAEL/LOAEL を確認した。

(2) 結果

報告書は、エンドポイント、ヒト研究と動物実験の別、暴露経路ごとに研究を整理し、大きな方法論の欠陥がなく、複数用量の BPA 暴露を含み、NOAEL/LOAEL が確認できる試験について概要をまとめている。これらを表 2-2-9 に示す。なお、この報告書では低用量影響を、50 mg/kg 体重/日未満で認められる影響と記述している。

表 2-2-9 KEMI における BPA のハザード確認のまとめ

エンドポイント	内 容
発達神経影響	<p>疫学研究：前向き出生コホートにおける出生前 BPA 暴露と子供の行動の関連に関する 4 つの疫学研究がある。これらの結果には一貫性が見られないが、出生前 BPA 暴露が子供の行動に性依存的に影響を与える可能性を示唆している。しかし、参照用量の導出には適当ではない。</p> <p>動物実験：妊娠/授乳期の雌親動物を BPA に経口暴露し、児の発達神経影響を調べた研究 33 件、新生児に直接経口暴露した研究 4 件をレビューした。研究の多くには方法論上の限界や報告の不十分さがある。しかし、全体としてみると低用量で影響が観察されていた。大きな方法論上の欠点のある研究及び極端に高い（低い）NOAEL/LOAEL を報告している研究を除くと、信頼性及び意味のある研究として下記が残った。</p> <p>Ryan and Vandenberg 2006（マウス、不安の増大）（周産期間接暴露） Xu et al. 2010a（マウス、空間記憶の障害）（周産期間接暴露） Carr et al. 2003（ラット、雌での空間記憶の障害）（直接暴露） Viberg et al. 2011（マウス、自発活動の変化及び馴化の低下）（直接暴露） Xu et al. 2011（マウス、受動回避記憶の障害）（直接暴露）</p>
発達中の乳腺への影響	<p>疫学研究：BPA 暴露と乳がんの関係に関する症例対照研究が 1 件あるが、方法論上の限界等により結論を導くことはできない。BPA への発達期暴露の乳腺影響を調べているヒト研究はない。</p> <p>動物実験：妊娠・授乳期の雌親動物を BPA に経口暴露し、雌の児動物の乳腺の形態学的変化を観察した試験が 7 件（ラット 4 件、マウス 2 件、サル 1 件）確認された。この中には乳がん形成に関するシグナル伝達経路の遺伝子発現の変化を報告している研究もあった。げっ歯類の試験 3 例で既知の発がん物質との共同暴露で腫瘍形成への感受性増大が報告された。これらの試験のいずれも単独では POD 確認のキーとなる研究とするには不十分であった。しかし、全体としてみると低用量で影響が観察されていた。大きな方法論上の欠点のある研究を除くと、下記の研究が残った。</p> <p>Betancourt et al. 2010a, Moral et al. 2008（ラット、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大） Jenkins et al. 2009（ラット、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大） Tharp et al. 2012（サル、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大）</p>

<p>発達中の雌性生殖器系への影響</p>	<p>疫学研究：BPA 暴露の成人女性の生殖器系への影響（子宮内膜過形成、反復流産、多嚢胞性卵巣症候群）を報告する疫学研究はあるが、いずれも方法論上の問題がある。発達期の BPA 暴露と女性生殖器系への影響の関連を調べたヒト研究はない。</p> <p>動物実験：妊娠/授乳期の雌を BPA に経口暴露し、児の雌性生殖器系への影響を調べた研究 11 件、母動物又は出生児を皮下注射により BPA 暴露した研究 17 件をレビューした。これらの試験には、試験方法に問題がある、結果が対立している、結果の再現性がない、不確実性が大きい等の欠陥がある。</p>
<p>脂肪生成への影響</p>	<p>疫学研究：発達期の BPA 暴露と体重や脂質代謝の関係を調べているヒト研究はない。</p> <p>動物実験：周産期に BPA に間接暴露されたラットの脂質形成への影響を調べた研究が 3 件あった。このうち、用量当たりの母動物数が 3 匹と少なく、同腹影響が考慮されていない Miyawaki ら（2007）の研究を除くと下記の研究が残った。ただし、Wei ら（2011）の研究では最低用量のみで影響が報告されており用量反応関係がみられないため、信頼性が低い。</p> <p>Somm et al. 2009（ラット、体重及び脂肪組織重量増加、脂肪細胞肥大等） Wei et al. 2011（ラット、肥満、高脂質餌摂取での脂質異常症）</p>

③ ハザードの判定

報告書は、ハザード確認のプロセスで確認した 10 件の試験について、それぞれに評価係数（assessment factor）を適用して参照用量を算出している。報告書は、いずれの研究にも欠陥があることから用量反応関係に大きな不確実性が存在しており、単一で暫定参照用量（alternative reference dose）を決定するキースタディーとするだけの信頼性のあるものはなかったが、全体的に一貫して BPA の現行 TDI を十分下回る用量において影響が認められていることから、データを基にした代替参照用量の信頼性は低い、BPA のリスク評価においては現行 TDI より低い参照用量を考慮することが賢明であろうとしている。

なお、雌性生殖器系発達影響については、研究の不確実性が非常に大きかったため、参照用量を示していない。

(1) キースタディー、エンドポイント、POD

報告書は、参照用量の算出を行った試験、エンドポイント、POD、評価係数、参照用量を表 2-2-10 のようにまとめている。

表 2-2-10 参照用量の算出を行った試験、エンドポイント、POD、評価係数、参照用量

文献	暴露	動物モデル	エンドポイント	NOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	LOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	評価係数	参照用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
妊娠及び授乳雌の経口暴露を介した間接暴露							
Ryan and Vandenberg 2006	妊娠及び授乳雌の経口暴露	マウス (C57BL/6) 雌の出生児	不安の増大	2	200	175 (7 x 2.5 x 10)	0.01
Xu et al. 2010a	妊娠及び授乳雌の経口暴露	マウス (ICR) 雄の出生児	空間記憶の障害	50	500	175 (7 x 2.5 x 10)	0.29
Betancourt et al. 2010a、Moral et al. 2008	妊娠雌の経口暴露	ラット (SD)	乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大	25	250	100 (4 x 2.5 x 10)	0.25
Jenkins et al. 2009	授乳雌の経口暴露	ラット (SD)	乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大	25	250	100 (4 x 2.5 x 10)	0.25
Tharp et al. 2012	妊娠雌の経口暴露	アカゲザル	乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大	--	400	500 (10 x 2 x 2.5 x 10)	0.8
Somm et al. 2009	妊娠及び授乳雌の経口暴露	ラット (SD)	体重及び脂肪組織重量増加、脂肪細胞肥大	--	70	1000 (10 x 4 x 2.5 x 10)	0.07
Wei et al. 2011	妊娠及び授乳雌の経口暴露	ラット (Wistar)	肥満、高脂質餌摂取での脂質異常症	--	50	1000 (10 x 4 x 2.5 x 10)	0.05
出生児の直接経口暴露							
Carr et al. 2003	生後 1-14 日の出生児の経口暴露	ラット (F344)	雌での空間記憶の障害	100	250	100 (4 x 2.5 x 10)	1
Viberg et al. 2011	生後 10 日の出生児への経口暴露	マウス (NMRI)	自発活動の変化及び馴化の低下	320	3200	175 (7 x 2.5 x 10)	1.83
Xu et al. 2011	性成熟前の出生児への経口暴露	マウス (ICR)	受動回避記憶の障害	--	40	1750 (10 x 7 x 2.5 x 10)	0.023

(2) 評価係数の適用

KEMIは評価係数(不確実係数)としてECHA(2008)の手引きに従い下記を用いている。

種差：代謝の違い(アロメトリに基づく係数)：マウス→ヒト：7

ラット→ヒト：4

サル→ヒト：2

その他の違い(トキディシコダイナミクス、代謝速度に関係しない違い)：2.5

個体差：10

LOAEL→NOAEL：10

なお、ECHAの手引きではLOAEL→NOAELの評価係数は3~10とされており、通常は3を用いるとしている。報告書はLOAELからNOAELへの外挿に評価係数10を用いていることについて、NOAELが観察されない試験や、単用量や用量間隔の広い試験が多く、実際の用量反応曲線の傾斜に関して不確実性が大きいためであるとしている。また、非単調用量反応曲線が観察されたが、これは考慮しなかったとしている。

(3) 参照用量の導出

報告書は参照用量として、上記の表2-2-11に示すように各試験に基づいて10の値を提案している。

なお、KEMIが2012年9月に公表した報告書「おもちゃ及び子供用製品中のビスフェノールA」(KEMI 2012)では、乳幼児に対するBPAのリスク評価を行っているが、この中では参照用量として表4-3の値が使用されており、LOAELからNOAELを推定するときの評価係数として3が用いられている。

表 2-2-11 「おもちゃ及び子供用製品中のビスフェノールA」で使用されている参照用量

文献	暴露対象(いずれも経口暴露)	動物(系統)	エンドポイント	NOAEL/LOAEL(µg/kg体重/日)	評価係数	参照用量(µg/kg体重/日)
Carr et al. 2003	生後1-14日の出生児	ラット(Fischer 344)	雌での空間記憶の障害	NOAEL 100	100	1
Viberg et al. 2011	生後10日の出生児	マウス(NMRI)	自発活動の変化及び馴化の低下	NOAEL 320	175	1.83
Jenkins et al. 2009	授乳雌	ラット(Sprague-Dawley)	乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大	LOAEL 250	300	0.8

(5) 各機関における主要なハザード確認の比較

調査した意見書及び報告書では、その目的がそれぞれ異なっていたが、いずれにおいてもいわゆる低用量での影響に関してハザードの確認が行われていた。しかし、ハザードの判定に持ち込まれた有害影響は下記のように必ずしも一致していなかった。

- ▶ EFSA：乳腺への影響
- ▶ ANSES：神経系への影響、雌性生殖器系への影響、代謝への影響、乳腺への影響
- ▶ KEMI：神経系への影響、代謝への影響、乳腺への影響

これらの違いの理由として、下記が挙げられる。

- ▶ 評価の時期が異なり、評価対象となる文献の違い
- ▶ 文献の質に対する評価の厳しさの違い
- ▶ 証拠の重み評価の適用の違い
- ▶ 評価における予防的観点の重みづけの違い

(6) 各機関におけるリスク評価手法の比較

各機関におけるリスク評価手法はそれぞれ異なっていた。各機関におけるリスク評価手法を表 2-2-12 から表 2-2-15 に整理して比較した。

使用した情報

文献レビューを行った時期、評価の目的と範囲により使用した情報は異なっていた。

ハザード確認

ハザード確認の方法は機関により大きく異なっており、2014 年の EFSA ドラフトでは、研究の質の評価、証拠の重みの評価が体系的に行われていた。また、EFSA (2010) においても、試験の方法等に基づいて、質の評価が行われていた。

一方、ANSES においては、一貫して影響が観察されているか、という点に重点を置いて、ハザード確認が一定の基準の下に行われていた。一方、KEMI では研究の質の評価の基準は定められていないようであった。

選択したキースタディー、エンドポイント、POD

EFSA ではエンドポイントとして一般毒性が選択されていた。EFSA ドラフトでは POD を求めるのにベンチマークドース法を用いており、その過程で、選択したエンドポイント（乳腺への影響）の採用を断念した。

ANSES 及び KEMI ではいわゆる低用量影響が選択されていた。また、KEMI では単一の試験では不確実性が大きいことから、同じエンドポイントに対して複数の試験を選択していた。

不確実係数の適用

いずれの機関も、個体差の不確実係数を 10 としていた。種差の不確実性については、EFSA (2010) 及び ANSES は係数 10 を用いていたが、EFSA ドラフト及び KEMI はトキシコキネティクスとトキシコダイナミクスに分け、トキシコダイナミクスについては 2.5 を適用していた。

トキシコキネティクスについては、EFSA ドラフトでは PBPK モデル等を用いた内部用量の推定に基づき、ヒト等価用量を推定して用いており、その結果、トキシコキネティクスに関する係数は 1 となった。KEMI では、種によるトキシコキネティクスの違いに関する係数として、ECHA のガイドラインに従ってアロメトリーに基づく係数を用いていた。

ANSES は種差の不確実係数は 10 を用いていたが、BPA の代謝を考慮して、用量を内部用量（経口用量の 3%と仮定）で表示していた。

ハザードの判定

EFSA では 2014 年の見直しによっても TDI の値は変わらなかった。ANSES、KEMI ではいわゆる低用量影響をキースタディーとしているため、指標値（ANSES では TV、KEMI では参照値）はいずれも EFSA の TDI よりも低い値となった。ただし、ANSES、KEMI とも得られた指標値の不確実性が大きく、単一の数値とすることはできなかった。指標値にどこまでの「正確さ」を求めるかは、その使用目的にも依存するものと考えられた。

表 2-2-12 各評価機関における評価手法の比較 (EFSA 2010)

項 目	方 法
使用した情報	<ul style="list-style-type: none"> ・これまでの EFSA の評価 (EFSA 2006、2008a、2008b) ・2007 年 7 月～2010 年 7 月に文献検索で得られたトキシコキネティクス、ヒト研究、動物実験の論文のうち、下記の情報 <ul style="list-style-type: none"> ・査読のある公開雑誌に発表された詳細研究論文 ・オリジナルデータ (総説、討論等を除く) ・ヒト研究 (バイオモニタリング研究を除く) ・動物実験 (出生前、周産期、及び/又は出生初期に BPA の経口暴露 (5 mg/kg 体重/日未満の用量を含む複数用量) を行った試験) ・デンマークより評価依頼のあった、Ryan ら (2010a)、Braun ら (2009)、Melzer ら (2010) の論文
ハザード確認 (ハザード確認の結果は 1.1 参照)	<ul style="list-style-type: none"> ・トキシコキネティクス、ヒト研究、動物実験に分けて評価 ・トキシコキネティクスについては、①ラット及びサルの新たな薬物動態研究 (Doerge et al. 2010a、2010b)、②BPA の変換に関与する酵素、③子宮内暴露のキネティクス、④出生初期の暴露とキネティクス、⑤ヒトにおける PBPK モデルについて新たな文献レビューに基づき考察 ・ヒト研究については Braun ら (2009)、Melzer ら (2010) の研究、及びその他のヒト研究について新たな文献レビューに基づき考察。一定の評価法は示されていないが、①尿中 BPA の分析における問題点、②横断研究では因果関係が立証できないことに言及。 ・動物実験については、基準 (①十分なサンプル数、②飼育管理手順の適切性、③陽性対照を含める、④形態学的変化と機能的変化の相関性、⑤統計解析単位として同腹児及び母動物を使用 (個々の児動物ではなく)、⑥BPA 分析の適切性) に従ってヒトのリスク評価への有効性と適用性を評価。さらに潜在的実験バイアス (系統の感受性、飼育ケージ、飲料水容器、餌の植物エストロゲン含有、巣材) についても考慮。 ・動物実験については発生毒性試験 (Howdeshell et a. 2008、Ryan et al. 2010a) とその他の毒性試験 (生殖毒性試験、発達神経毒性及び神経行動学的試験、代謝試験、腫瘍形成増進に関する細胞増殖・アポトーシス誘発試験、免疫毒性試験) に分けて考察。

項目	方法
選択したキースタディーとエンドポイント PODの選択	Tyl ら (2002) (ラット 3 世代生殖毒性試験) (親動物及び次世代児の体重及び臓器重量への影響) Tyl ら (2006) (マウス 2 世代生殖毒性試験) (親動物の肝への影響) Tyl ら (2002)、Tyl ら (2006) における NOAEL (5 mg/kg 体重/日) (EFSA (2006) の結論を支持)
トキシコキネティクスの扱い	トキシコキネティクスの情報に基づくと、種差の外挿に用いる不確実係数 10 は保守的な値である
ヒト等価量の算出	算出せず
不確実係数	100 : 種差の不確実係数 10、個体差の不確実係数 10
ハザードの判定	TDI : 0.05 mg/kg 体重/日

表 2-2-13 各評価機関における評価手法の比較 (EFSA ドラフト 2014)

項 目	方 法
使用した情報	<ul style="list-style-type: none"> • EFSA (2006、2010) 又はその他の評価機関が毒性評価に重要であると確認している研究 • EFSA (2010) で収集したが使用しなかった文献 (非経口投与、親動物暴露、単一用量) • 文献検索 (2010 年 8 月～2012 年 12 月) (遺伝毒性は 2006 年以降) • Réseau Environnement Santé (Environmental Health Network) (RES 2012) からの BPA のリスク関連文献 • バックグラウンド情報として、SCF 2002、EU RAR 2003、2008、EFSA 2006、2008、2010、Health Canada 2008、NTP-CERHR 2008、US FDA 2010、WHO/FAO 2011、ANSES 2011、2013 • 2012 年 12 月以降に入手可能になった追加文献
ハザード確認 (ハザード確認の結果は 1.2 参照)	<ul style="list-style-type: none"> • WOE (Weight of evidence) 法を採用 • 文献を①トキシコキネティクス及び代謝、②一般毒性、③生殖及び発生影響、④神経・発達神経・神経内分泌影響、⑤免疫系への影響、⑥心血管系影響、⑦代謝影響、⑧遺伝毒性、⑨発がん性、⑩作用機序、⑪<i>in vitro</i> 試験に分類 • それぞれヒトでの研究 (ある場合)、動物実験、<i>in vitro</i> 研究 (ある場合) に分類 • 各論文について強みと弱みを評価 • ③から⑨については証拠の重み評価を実施。具体的手順は以下。 • ③から⑨について質問 (BPA は・・・の影響を引き起こすか?) を作成。各質問に答える「一連の証拠 (line of evidence)」ごとに文献をグループ化 • EFSA (2006、2010) における上記質問に対する判定を出発点として、「一連の証拠」ごとにその判定に対する影響の重み (プラス又はマイナス) を 8 段階で評価。それを基に③から⑨について関連を評価 (very likely、likely、as likely as not、from unlikely to likely as not、unlikely、very unlikely) • ②から⑨について関連が「極めてありそう (very likely)」、「ありそう (likely)」と判定されたヒト研究又はヒトにあてはまる動物研究を特定の暴露期間に関してハザードの判定に選択
選択したキースタディーとエンドポイント*	<ul style="list-style-type: none"> • Tyl ら (2008) (2 世代生殖毒性試験) (雄マウス親動物の腎重量への影響及び小葉中心性肝細胞肥大、雌マウス親動物の肝重量増加) • U.S. FDA/NCTR (2013) (出生前暴露を含む亜慢性毒性試験) (乳管増殖)

POD の選択*	<ul style="list-style-type: none"> • Tyl ら (2008) の雄マウス親動物の腎重量への影響の BMDL₁₀ (左の腎 3633 µg/kg 体重/日、右の腎 3887 µg/kg 体重/日) * • U.S. FDA/NCTR (2013) の乳腺影響については不確実性大きく POD を決定できず
トキシコキネティクスの扱い	<ul style="list-style-type: none"> • マウス及びサルの血中の未抱合 BPA 濃度を測定 • ヒトの血液中の未抱合 BPA 濃度をサルの値及び PBPK モデルから推定 • 血中の未抱合 BPA の AUC によりマウスとヒトにおけるトキシコキネティクスの違いを調整
ヒト等価量の算出	<ul style="list-style-type: none"> • マウス AUC/ヒト AUC (PBPK モデルによる) よりヒト等価用量調整係数 (HEDF) (0.03) を算出 • POD (BMDL₁₀: 左の腎 3633 µg/kg 体重/日; 右の腎 3887 µg/kg 体重/日) に HEDF (0.03) を適用してヒト等価用量 (HED) (左腎: 109 µg/kg 体重/日、右腎: 117 µg/kg 体重/日) を算出 • 左右の腎に対する HED の平均値 (113 µg/kg 体重/日) を最終的な HED として採用
不確実係数の適用	25: 種差の不確実係数を 2.5 (トキシコキネティクス: 1、トキシコダイナミクス: 2.5)、個体差の不確実係数を 10
ハザードの判定	tTDI (暫定 TDI) : 5 µg/kg 体重/日 (乳腺影響に関する不確実性を勘案して暫定値とした)

*ヒト等価量の算出では、マウスの試験の方が低用量となるため、マウスの試験が選択された。また、ベンチマークドースを求めたところ、肝の方が若干低い値 (3460 µg/kg 体重/日) となったが、肝への影響は適応的变化である可能性を考慮して腎への影響が採用された。

表 2-2-14 各評価機関における評価手法の比較 (ANSES 2013)

項 目	方 法
使用した情報	<ul style="list-style-type: none"> ・評価書等 (EU-RAR 2002-2008、JRC 2010、NTP-CERHR 2008、Health Canada 2008、OEHHA 2009、AFSSA 2010、INSERM 2010、WHO/FAO 2010 等) 及び文献検索 (評価書以降、2011 年 1 月 25 日まで) に基づき情報収集 ・NOAEL が 5 mg/kg 体重/日未満の研究に注目
ハザード確認 (ハザード確認の結果は 1.3 参照)	<ul style="list-style-type: none"> ・文献を①雄性生殖器系、②雌性生殖器系、③脳及び行動、④代謝及び心血管系、⑤甲状腺、⑥免疫系、⑦小腸、⑧前立腺、⑨乳房への影響に分類 ・それぞれ疫学的知見、動物実験知見に分類 ・各タイプの影響ごとに暴露期間 (出生前、周産期、新生児期、出生後、性成熟後、親動物) を整理 ・各タイプの影響を a 広く認められる、b 疑われる、c 異論あり、d 結論不能に分類 ・複数グループの試験がある場合は下記のように評価 <ul style="list-style-type: none"> 質の高い試験で結果が一致する場合：広く認められる 特に問題のない試験で結果が一致する場合：疑われる 結果が分かれる場合：異論あり ・単一の質の高い試験がある場合：疑われる ・ハザードの判定には原則として動物実験では a、ヒト研究では b のエンドポイントを考慮
選択したキースタディと エンドポイント	<p>Rubin et al. 2001 (卵巣周期の乱れ) Xu et al. 2010 (空間記憶と学習能力の障害) Miyawaki et al. 2007 (体重増加、F₁ 雌のコレステロール増加) Moral et al. 2008 (乳腺の末梢芽状突起及び末梢乳管の増加)</p>
POD の選択	<p>Rubin et al. 2001 (卵巣周期の乱れ) : 100 µg/kg 体重/日 (NOAEL) Xu et al. 2010 (空間記憶と学習能力の障害) : 50 µg/kg 体重/日 (NOAEL) Miyawaki et al. 2007 (体重増加、F₁ 雌のコレステロール増加) : 260 µg/kg 体重/日 (LOAEL) Moral et al. 2008 (乳腺の末梢芽状突起及び末梢乳管の増加) : 25 µg/kg 体重/日 (NOAEL)</p>

トキシキネティクス扱い	経口暴露後、未抱合 BPA として検出されるものは 3%であることから、内部用量として経口暴露量の 3%を採用
ヒト等価量の算出	実施せず
不確実係数の適用	NOAEL には 300 (10 : 種差、10 : 個体差、3 : 得られているデータ*/影響の重篤度) LOAEL には 900 (上記にさらに 3 : LOAEL→NOAEL) *①選択した値よりも低濃度で影響が見られる可能性、②非単調用量反応曲線の存在の可能性、 ③ <i>in vitro</i> や <i>ex vivo</i> で極めて感受性が高いデータが得られていること等の考慮を含む。
ハザードの判定	POD を内部用量に転換し、上記不確実係数を適用。下記は妊婦及びその子に対する暫定毒性値 Rubin et al. 2001 (卵巣周期の乱れ) : 0.01 µg/kg 体重/日 (内部用量として) Xu et al. 2010 (空間記憶と学習能力の障害) : 0.005 µg/kg 体重/日 (同上) Miyawaki et al. 2007 (体重増加、F ₁ 雌のコレステロール増加) : 0.009 µg/kg 体重/日 (同上) Moral et al. 2008 (乳腺の末梢芽状突起及び末梢乳管の増加) : 0.0025 µg/kg 体重/日 (同上)

表 2-2-15 各評価機関における評価手法の比較 (KEMI 2012)

項目	方法
使用した情報	<ul style="list-style-type: none"> • PubMed での文献検索及び様々な専門家グループ/機関による最近の評価書 • 発達期の経口暴露（妊娠/授乳雌への暴露又は新生児への直接暴露）により特定の影響（発達神経毒性、乳腺発達影響、女性生殖器系発達影響、脂質生成影響）を調べている研究
ハザード確認 (ハザード確認の結果は 1.4 参照)	<ul style="list-style-type: none"> • 研究の頑健性及び質の評価に基づく排除なしに、文献を影響ごとに整理（動物モデル、暴露期間、用量レベル、NOAEL/LOAEL、観察された影響） • 非常に高い/低い NOAEL を報告する研究を排除 • 各影響について最も信頼性の高い研究（大きな方法論上の欠点や報告の不備がない研究）から NOAEL/LOAEL を確認
選択したキースタディーとエンドポイント PODの選択 (いずれの研究も単一では参照用量導出のキースタディーとするには信頼性が低い)	妊娠及び授乳雌の経口暴露を通じた間接暴露 Ryan and Vandenberg 2006 (マウス、不安の増大) : 2 µg/kg 体重/日 (NOAEL) Xu et al. 2010a (マウス、空間記憶の障害) : 50 µg/kg 体重/日 (NOAEL) Betancourt et al. 2010a, Moral et al. 2008 (ラット、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大) : 25 µg/kg 体重/日 (NOAEL) Jenkins et al. 2009 (ラット、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大) : 25 µg/kg 体重/日 (NOAEL) Tharp et al. 2012 (アカゲザル、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大) : 400 µg/kg 体重/日 (LOAEL) Somm et al. 2009 (ラット、体重及び脂肪組織重量増加、脂肪細胞肥大等) : 70 µg/kg 体重/日 (LOAEL) Wei et al. 2011 (ラット、肥満、高脂質餌摂取での脂質異常症) : 50 µg/kg 体重/日 (LOAEL) 出生児の直接経口暴露 Carr et al. 2003 (ラット、雌での空間記憶の障害) : 100 µg/kg 体重/日 (NOAEL) Viberg et al. 2011 (マウス、自発活動の変化及び馴化の低下) : 320 µg/kg 体重/日 (NOAEL) Xu et al. 2011 (マウス、受動回避記憶の障害) : 40 µg/kg 体重/日 (LOAEL)
トキシコキネティクスの扱い	特に考慮せず
ヒト等価量の算出	実施せず

不確実係数の適用	種差：代謝の違い；マウス→ヒト：7、ラット→ヒト：4、サル→ヒト：2 その他の違い；2.5 個体差：10 LOAEL→NOAEL：10
ハザードの判定 (いずれの研究も単一では参照用量導出のキースタディーとするには信頼性が低い、全体としては、現在のTDIより低用量で一貫して影響がみられている)	妊娠及び授乳女性の経口暴露を通じた出生児の間接暴露における参照用量 Ryan and Vandenberg 2006 (マウス、不安の増大)：0.01 µg/kg 体重/日 (7x2.5x10) (カッコ内はUF) Xu et al. 2010a (マウス、空間記憶の障害)：0.29 µg/kg 体重/日 (7x2.5x10) Betancourt et al. 2010a, Moral et al. 2008 (ラット、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大)：0.25 µg/kg 体重/日 (4x2.5x10) Jenkins et al. 2009 (ラット、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大)：0.25 µg/kg 体重/日 (4x2.5x10) Tharp et al. 2012 (アカゲザル、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大)：0.8 µg/kg 体重/日 (10x2x2.5x10) Somm et al. 2009 (ラット、体重及び脂肪組織重量増加、脂肪細胞肥大等)：0.07 µg/kg 体重/日 (10x4x2.5x10) Wei et al. 2011 (ラット、肥満、高脂質餌摂取での脂質異常症)：0.050 µg/kg 体重/日 (10x4x2.5x10) 出生児の直接経口暴露における参照用量* Carr et al. 2003 (ラット、雌での空間記憶の障害)：1 µg/kg 体重/日 (4x2.5x10) Viberg et al. 2011 (マウス、自発活動の変化及び馴化の低下)：1.83 µg/kg 体重/日 (7x2.5x10) Xu et al. 2011 (マウス、受動回避記憶の障害)：0.023 µg/kg 体重/日 (10x7x2.5x10)

*KEMIが2012年9月に発表した報告書「おもちゃ及び子供用製品中のビスフェノールA」では、参照用量として、下記が示されている。

Carr et al. 2003 (ラット、雌での空間記憶の障害)：1 µg/kg 体重/日 (4x2.5x10)

Viberg et al. 2011 (マウス、自発活動の変化及び馴化の低下)：1.83 µg/kg 体重/日 (7x2.5x10)

Jenkins et al. 2009 (ラット、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大)：0.8 µg/kg 体重/日 (4x2.5x3)

3. 関連文献の収集

(1) 商用データベースを利用した関連文献の収集

①JSTPlus

文献のうち国内誌の収録が多いデータベースとして JSTplus を用い、日本における暴露状況、検出状況に関する情報を検索した。検索式を表 2-3-1 に示す。

表 2-3-1 JSTPlus における検索式

L3	ビスフェノール A+ (ビスフェノール (w)A)/al+(bisphenol(w)a)/al+bisphenolA+j3.53 li/sn+80-05-7/rn
L4	BPA and ビスフェノール
L5	L3 OR L4
L26	15 and (暴露+曝露+摂取+経口+摂食+汚染+健康+投与+食事+被爆)
L21	15 and (食品+容器+飲料+飲食物+溶出+被膜+コーティング+離乳+母乳)
L22	l20 and (2010-2013)/py and japan/cy
L23	l22 and (2010-2013)/py and japan/cy not l17
L24	l21 and (2010-2013)/py and japan/cy not l17
L25	L22 OR L24
L33	(ビスフェノール(10W)(測定 検出 計測 分析 定量 定性))/al
L34	(BPA(10W)(測定 検出 計測 分析 定量 定性))/al
L35	(bisphenol(10W)(測定 検出 計測 分析 定量 定性))/al
L36	((ビスフェノール+BPA+bisphenol) and (測定+検出+計測+分析+定量+定性+スクリーニング+アッセイ))/ti
L37	(ビスフェノール(10W)(スクリーニング アッセイ))/al
L38	(BPA(10W)(スクリーニング アッセイ))/al
L39	(bisphenol(10W)(スクリーニング アッセイ))/al
L40	l33+l34+l35+l36+l37+l38+l39
L41	l40 and (2010-2013)/py
L42	l41 and japan/cy

②Chemical Abstract (CA)

代謝及び毒性に関連する文献について、データベース CA を用いて情報検索を行った。検索式を表 2-3-2 に示す。

表 2-3-2 CA における検索式

L1	1	SEA 80-05-7	
L2	22818	SEA L1	
L4	98	SEA L1(L)(PHARMACOKINET? OR ABSORPT? OR DISTRIBUT? OR METABOL? OR ELIMINAT? OR ?ACCUMULAT? OR ADME) AND (2010-2013)/PY NOT P/DT	代謝関連
L5	716	SEA L1(L)(ADV/RL OR TOXI? OR CARCINO? OR MUTAT? OR MUTAG? OR GENOTOX? OR IRRITA?) AND (2010-2013)/PY NOT P/DT	ヒトへの影響
L6	328	SEA L5 AND (HUMAN? OR MALE? OR CLINICAL? OR WOMEN? OR WOMAN?)/CT,ST,IT	動物に対する毒性

(2) 国際評価機関及び各国政府機関等の報告書等に用いられている引用文献の収集

国際評価機関及び各国政府機関等の評価手法に関連して収集した報告書及び評価書のうち、本調査で引用文献を検討するものを検討会にて決定した。また、厚生労働省医薬食品局から公表されている「ビスフェノール A の低用量影響に関する文献の概要一覧（2012～1997）」（厚生労働省 2012）の文献も調査対象とした。これらの文献を表 2-3-3 に示した。

表 2-3-3 国際評価機関及び各国政府機関等の報告書及び評価書

機関	タイトル	年	引用文献数
FAO/WHO	Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting 2–5 November 2010 and Report of Stakeholder Meeting on Bisphenol A	2010.11	97
FDA	Bisphenol A (BPA) : Use in Food Contact Application	2013.3	58
EFSA	Draft Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids 4 (CEF)	2014.1	465
	Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A EFSA Journal 2010、8(9):1829	2010	234
ANSES	Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine Tome 1 Avis de l’Anses Rapport d’expertise collective	2013.3	317
厚生労働省	ビスフェノール A の低用量影響に関する文献の概要一覧（1997～2012）	2012	120

第3章 BPAに関する情報のとりまとめ

I. 評価対象物質の概要

1. 名称・分子式・分子量・構造式

一般名：ビスフェノール A

IUPAC：＜和名＞2,2-ビス（4-ヒドロキシフェニル）プロパン

＜英名＞2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane

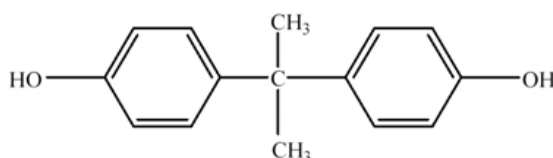
別名：4,4'-（1-メチルエチリジン）ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノール、
BPA

CAS No.：80-05-7

分子式：C₁₅H₁₆O₂

分子量：228.29

構造式：



2. 物理化学的特性

物理的性状：白色の薄片*

融点：150-155 °C*

沸点：220 °C (533 Pa) *

比重：1.195 (25/25 °C) *

蒸気圧：5.3 × 10⁻⁶ Pa (25 °C) *

分配係数：Log P_{ow} = 3.32 (実測値)

分解性：加水分解性の報告なし

生分解性：難分解 (BOD = 0%、14 日間)

水への溶解性：120 mg/L (25 °C) *

有機溶媒：アセトン、エタノール、エーテル、ベンゼン、アルカリ水溶液に可溶、四塩化炭素にわずかに溶解*

3. 製造・輸入量

BPA の日本における生産量を表 3-I-1 に示した。

表 3-I-1

年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年
生産量 (t)	444,954	479,608	480,772	525,424	530,077	564,775

4. 用途

エポキシ樹脂、ポリカーボネート樹脂の原料。フェノール樹脂、酸化防止剤などの原料。

5. 検出状況

国内のペットボトル、アルミ缶、スチール缶容器で冷蔵・加温販売されている飲料水（茶系飲料水、コーヒー、ジュース類、アルコール飲料）中の BPA を、ガスクロマトグラフィー/質量分析法を用いて測定し、飲料からの抽出及び飲料容器からの溶出が検討された。

BPA が飲料水 117 本から検出された割合は 15%（17 本）であった。BPA は、アルミ缶飲料水（16%）及びスチール缶飲料水（29%）ではペットボトル飲料水（7%）よりも高頻度で検出され、検出量は加温されていたスチール缶飲料水中の平均 BPA 濃度は 142 ng/L で、アルミ缶飲料水（39 ng/L）及びペットボトル飲料水（12 ng/L）より多かった。加温販売飲料水の平均 BPA 濃度は 165 ng/L で、冷蔵販売（27 ng/L）の 6 倍以上であった。アルミボトルの飲料水では検出されなかった。また、飲料容器からの溶出試験では BPA はいずれの容器からも検出された。容器中の飲料水に BPA を添加したときの回収率は 84.4%であった。

著者らは、検出された BPA の値は極微量で特に問題のない量であるが、乳幼児や妊婦への影響については不明瞭なため今後の検討が必要としている（井上ら、2012）。

東京都民の 2010 年及び 2011 年の食品中 BPA の一日摂取量が調査された。東京都内の小売店から購入した食品を、2010 年及び 2011 年の「東京都民の健康・栄養状況」の「食品群別にみた食品摂取量」に従って 14 の食品群に分類し、食品群ごとに食品を通常の食形態に合わせて生のままあるいは調理加工を行い、それらを混合しホモジナイズして LC/MS を用いて分析した。

各食品群の食品に添加した BPA の回収率はいずれも 70%以上で、C.V.値 11%以下であった。検出限界は、油脂類、豆・豆加工品、魚介類、肉類・卵類、カレールー・シチュール

一等では 2 ng/g、それ以外の食品群では 1.0 ng/g であった。2010 年及び 2011 年のいずれも全群からビスフェノール A は検出されなかった（新藤ら 2012）。

プラスチック容器に含まれる BPA の溶出が調べられた。テレフタル酸ポリエチレン (PET)、ポリカーボネート、2 種類の高密度ポリエチレン、低密度ポリエチレン及びポリスチレンの 5 種のプラスチックの溶出試験として、i) プラスチックからの全体的な移動を試験する標準法 UNE-EN ISO 177 (EC 1988)、ii) 異なる時間及び水中での超音波による強制抽出法及び iii) 標準法 UNE-EN 13130 (2005 Part 1) が行われた。分析はガスクロマトグラフ質量分析法により実施された。さらに、対象化合物の潜在的な移動を測定するために、これらのプラスチックボトル中の水が分析された。

BPA は 5 種類のポリマーから、0.128 ~ 3.423 $\mu\text{g dm}^{-2}$ の濃度で同定された。BPA はすべてのポリカーボネート製容器の水から検出された (1.870-3.423 $\mu\text{g dm}^{-2}$)。ボトル中の水への溶出データに基づいて算出したプラスチックからの BPA の総暴露量は、4.00 10^{-5} mg BPA/ kg 体重/日 (水 1.5 L/日、60 kg ヒト体重及び 1.60 g BPA/L) であり、暴露の上限は 1.48 10^{-4} mg BPA/ kg 体重/日 (水 2 L/日、60 kg ヒト体重及び 4.44 $\mu\text{g BPA/L}$) であった。(Guart A et al. 2011)。

6. 暴露状況

(1) 国内の暴露状況

1 産院 514 名の小規模コホートにおいて、母児の血液中のビスフェノール A (BPA) の暴露評価が行なわれた。母親 (59 名) の出産時に母体血と臍帯血を採取し、血中 BPA 濃度を同位体希釈-液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計 (検出下限値 0.048 ng/mL) により測定した。自記式質問票により妊娠中の母親及び配偶者の喫煙・飲酒状況、食生活、教育歴、世帯収入を調査し、医療診療録から参加既往歴や分娩時所見などが入手された。

母児の BPA 濃度について、母体血中では 0.047 ng/mL (幾何平均)、臍帯血中では 0.055 ng/mL (幾何平均) であった。また、世帯収入が年間 500 万円未満の試料では、臍帯血中 BPA 濃度が有意に高かった、

著者らは、BPA の血中濃度は母体血と臍帯血とで同程度であったことから、胎児への移行が示唆されたが、母・胎児の相関係数 $r=0.11$ ($p=0.414$) から、有意な関連は認められなかったとした。(佐々木ら、2013)。

山口大学から提供された妊産婦 20 名の母体尿、母体血清及び臍帯血を分析対象として、液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) を用いて BPA の暴露状況が測定された。また、同様に提供された人工受精卵の市販の培養液 15 種、ヒト血清 6 種、精液調

整液 9 種それぞれ 2 ロット（合計 59 試料、ヒト血清 1 種については 1 ロットのみ）について、LC/MS/MS を用いて BPA が測定された。

尿及び血清（42 組 126 検体）の分析では、すべて定量下限値（0.5 ppb）以下であった。また、人工受精卵の市販の培養液から BPA は検出されなかった（定量下限値 0.5 ng/mL）。

著者らは、妊婦及び培養液からの受精卵及び精子の BPA 暴露の可能性は低いものとしている（牧野ら、2011）。

（2）海外の暴露状況

カナダでは、食糧供給における化学物質汚染を監視するために 1969 年から全食事量調査が実施されている。全食事性食品複合体サンプル中の BPA が分析され、カナダの人口集団について年齢別及び性別に食事性 BPA 摂取量が算定された。全食事量調査では、大部分の食品を対象として、2008 年 9 月からケベック市の様々な店から 5 週間にわたり食品が収集された。生及び調理された食品（カリフラワー、人参、ブロッコリー、トマト、ホウレンソウなど）は、生及び調理済の混合物（1:1）として調製し、複数の容器（ガラス瓶及び缶ビールなど）で入手できる食品も混合物（1:1）として調製された。154 の食品複合体サンプルについてガスクロマトグラフ質量分析計を用いて BPA が分析された。

子供及び成人の年齢-性別集団における BPA の食事性摂取量は、カナダの栄養調査（24 時間 diet recall 法）に基づいて計算された。総 BPA 摂取量は、すべての食品複合体の摂取量を合計して、それぞれの年齢-性別集団の平均体重で割って計算された。

BPA は食品サンプルの半数以下で検出され（36%、55 サンプル）、その濃度範囲は 0.20 ~106 ng/g であった。欧州委員会指令によって設定された食品及び食品類似物における BPA の特定移行限度（SML）0.6 µg/g をはるかに下回った。

缶詰食品を含む複合体サンプルでは高濃度の BPA が検出され、最高 BPA レベルは缶詰の魚（106 ng/g）で示された。次に、コーン缶（83.7 ng/g）、スープ缶（22.2~44.4 ng/g）、焼き豆缶（23.5 ng/g）、エンドウ豆缶（16.8 ng/g）、濃縮ミルク缶（15.3 ng/g）及びランチ用肉製品缶（10.5 ng/g）において BPA が検出された。離乳食の食品複合体サンプルにおける BPA レベルは低く、缶詰の液体乳児用調製粉乳では 2.75 ng/g であり、瓶詰め離乳食では 0.84 ~2.46 ng/g であった。同様に、イースト（8.52 ng/g）、ベーキングパウダー（0.64 ng/g）、チーズ（0.68~2.24 ng/g）、パン及びシリアル（0.40~1.73 ng/g）及びインスタント食品（1.1 ~10.9 ng/g）から BPA が検出された。

BPA の食事性摂取量は、すべての年齢別集団及び性別集団で低く、乳幼児 0.16~0.33 µg/kg 体重/日、1 歳から 19 歳の子供 0.082~0.23 µg/kg 体重/日、成人 0.052~0.081 µg/kg 体重/日であり、設定された規制値をはるかに下回った（カナダ保健省による暫定耐用一日摂取量の 25 µg/kg 体重/日の 1/10 以下）。また、55 サンプルのうち 19 サンプルにおける BPA 摂取量は

全食事性摂取量の95%超を占めている。これら19サンプルの大部分は、缶詰もしくは瓶詰のいずれかであった。

筆者らは、食品中の主要なBPA源は、缶詰のコーティングからの移動である可能性が高く、缶詰以外の食品からのBPA摂取量は低いとしている (Cao et al. 2011)。

血清及び尿などのヒトの体液中のBPAは、内部基準を ^{13}C -BPAとして固相抽出し、ペンタフルオロベンゾイルクロライド (PFBCl) を用いて誘導体化 (BPA-PFB) して、ガスクロマトグラフ質量分析法により測定された。ベルギーの市場から集められた45品目の缶飲料と21品目の缶詰食品についてBPAが測定された。

飲料中の平均BPA濃度は1.01 ng/mL (中央値0.36 ng/mL、<LOQ-8.1 ng/mL) であった。ペットボトル及びテトラパックからはBPAは検出されなかった。飲料のpH (2.50-4.42) とBPA濃度との間には有意な相関は観察されなかった ($r=0.051$, $p=0.738$)。

一方、缶詰食品中のBPA濃度は缶飲料より高く、平均濃度は40.3 ng/g (中央値25.4 ng/g、0.2 ng/g ~169.3 ng/g) であった。缶詰食品中のBPA量は、食品の種類よりはむしろ缶の種類と滅菌条件に依存しており、缶入りでない飲料には検出されなかった (<0.02 ng/mL) が、缶入りでない食品では平均濃度は0.46 ng/g であった。

缶詰食品及び缶飲料中のBPA摂取量は、2004年に実施された公衆衛生科学研究所によるベルギーの食品調査に基づいて計算した。1日摂取量の95パーセンタイル値は、6.05 μg BPA又は0.086 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で、EFSA及びUS-EPAによって設定された1日耐容摂取量の50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の500分の一以下の値であった。一方、尿中代謝物濃度に基づいた摂取量評価では、BPA摂取量は0.028~0.059 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、約2~4倍高かった。

著者らはこの結果から、缶詰食品と缶飲料以外の発生源が、ヒトのBPA暴露に寄与していることが示唆されるとしている (Geens et al. 2010)。

米国で2001年に実施されたバイオモニタリングのCTEPP研究で、16の保育所の未就学児 (2~5歳) 81名の尿サンプル (サンプリング時間:48時間)、周辺環境及び所有物中のBPA含有量が測定され、暴露経路との関連性が調べられた。

環境中のBPA含有量は家庭では1.1 ng/m³ (屋内空気)、0.9 ng/m³ (屋外空気)、40.0 ng/g (屋内塵)、3.6 ng/g (固形食)、0.4 ng/ml (飲料)、また保育所では0.9 ng/m³ (屋内空気)、0.6 ng/m³ (屋外空気)、35.9 ng/g (屋内塵)、3.5 ng/g (固形食)、0.5 ng/ml (飲料) であった。最も高頻度でBPAが検出されたのは固形食であり (100%)、次いでウェットティッシュ (≥90%)、飲料 (≥73%) であった。調査された尿サンプルすべてからBPAは検出された。尿中排出BPA量 (非補正、中央値) は5.2 ng/ml であった。

これらの結果から、食事摂取、非食事摂取、吸入による推定一日摂取量 (中央値) はそれぞれ109、0.06、0.27 ng/kg/日、推定尿中排出量 (中央値) は114 ng/kg/日、またあらゆる

暴露経路を考慮した推定 1 日総摂取量 (maximum aggregate intake dose) は 4.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった。

筆者らは、保育園児の BPA 暴露において、固形食及び飲料の摂取が主な経路であり、検出された尿中 BPA 量の 95%に寄与することがわかったとしている (Morgan et al. 2011)。

米国で、成人への BPA の体内暴露、及び血清と尿への BPA の薬物動態を把握するため、臨床暴露試験が実施された。

成人ボランティア (18~55 歳、非喫煙男性 10 例、非妊娠女性 10 例) に食品店の特定の食品のみを 3 食 (朝食、昼食、夜食) 摂取させ、ほぼ 1 時間ごとに 24 時間、血液と全排泄尿を採取して、総 BPA (抱合型 BPA+BPA) 及び BPA が測定された。吸収された BPA のほぼ 100%が尿中に排泄されるため、尿中の BPA 量が体内暴露量とみなされた。血清 BPA が連続して検出された時点の総 BPA 濃度から、血清 AUC 及び T_{max} が求められた。

24 時間の尿への総 BPA 排出量の総和に基づくボランティアの 1 日の BPA 平均暴露量は 21 μg (3.3~73 μg) であった。摂取した食物中 BPA の 100%が吸収され、尿中に排泄された場合、1 日の平均暴露量は各個人の体重から、0.27 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重であった。この暴露量は、米国の一般人口 (6 歳以上) における総暴露量の 95 百分位数より 21%高い値であった。尿中の総 BPA 濃度及び量は食事内容から大きく影響を受けた。尿中総 BPA 濃度の平均値は 25.8 nM であった。総 BPA の尿中濃度の T_{max} は食後 2.75 時間であり、血清中濃度の T_{max} より約 1 時間の遅れがあった。採取した 320 の血清試料の 83%は、総 BPA 濃度は検出されなかった。血清中総 BPA 濃度は、 ≤ 1.3 nM (検出限界) ~5.7 nM の範囲にあり、血清中濃度は尿中濃度より平均して 42 倍低い値であった。単位 BPA 暴露当たりの血清中総 BPA の AUC は、21.5~79.0 nM \cdot h \cdot kg/ μg 総 BPA であった (Teegarden et al. 2011)。

ヨーロッパの母乳以外で育てられている乳幼児の食事による BPA 経口暴露量が調査された。BPA は主に食事による経口摂取により体内に取り込まれる。子供、特に乳幼児は大人に比べて体重が少ないことや代謝経路が未完成であることから、生後 6 ヶ月児までは有害物質の代謝や排泄が大人と同等には行えないことから、市販のベビーミルクやベビーフード等の使用が増加している食品中の BPA への暴露増加が懸念されている。

EU 圏内 22 か国で入手された 6 種類の新生児用特殊調整粉乳 (乳製品 (Mf)、豆乳製品 (Sf)、低アレルギー製品 (Haf ベース)、乳児用 (乳製品 (fMf)、豆乳製品 (fSf)、低アレルギー製品 (fHaf) ベース) 及び 5 種類の生後 5~9 ヶ月児用固形食及び飲料が調査対象とされた。これらの試料中の BPA 及び BPA 塩化誘導体の含有量を測定した。試料は凍結乾燥し、ガスクロマトグラフィー質量分析により含有量の測定を行なった。

調査した試料のうち、BPA 又は BPA 塩化誘導体は Haf と生後 5~9 ヶ月児用固形食の一つ (SFB9) から検出された。Haf 中の BPA 濃度は 3.60 ng/g 試料、SFB9 中の BPA 濃度は 17.35

ng/g サンプルであった。SFB9 中の BPA 塩素化誘導体検出量は 12.45 ngCl₃BPA/g 試料また 5.11ngCl₄BPA/g 試料であった。

これらの結果から、Haf を食事として摂取している乳児における BPA の推定 1 日摂取量は 0.09、0.08、0.08、0.07 µg/kg 体重/日（それぞれ生後 0～1、1～2、2～3、3～4 ヶ月児）であり、SFB9 を摂取している生後 8～9 ヶ月児の推定一日摂取量は 1.7 µg/kg 体重/日であった（Pandelova M et al. 2011）。

フランス人妊婦（279 名）の分娩時に尿が採取され、総 BPA 濃度（抱合型及び遊離型）及び遊離 BPA 濃度が測定された。また、自然分娩の妊婦群と帝王切開又は鉗子による分娩を受けた妊婦群の濃度分布が比較された。

尿サンプルの 90%以上及び 74%に総 BPA 及び遊離 BPA が検出された。総 BPA 濃度は、0.3～598 µg/L の範囲にあり、中央値は 2.5 µg/L、25 百分位数は 1.0 µg/L、75 百分位数は 5.6 µg/L、95 百分位数は 115.4 µg/L であった。遊離 BPA 濃度は、0.3～512.8 µg/L の範囲にあり、中央値は 0.4 µg/L、25 百分位数は 0.1 µg/L、75 百分位数は 1.4 µg/L、95 百分位数は 35.1 µg/L であった。遊離 BPA 及び総 BPA 濃度は、自然分娩群より帝王切開又は鉗子による分娩群においていずれも高値を示した。

著者らは、医療器具からの混入の可能性が示唆されたとしている（Vandentorren S et al. 2011）。

ドイツにおいて、BPA に対して特に感受性が高い可能性がある、乳児の尿サンプル中の遊離 BPA 及び総 BPA が測定された。乳児（生後 1～5 か月、47 例）の尿（91 試料）を採取し、総 BPA 濃度及び遊離 BPA 濃度が測定された。検出限界は 0.15 µg/L であった。また、哺乳瓶の使用が明確な例（15 例）について、BPA 検出濃度との関係を調べた。

8 サンプル（9%）の尿に遊離 BPA が検出されたが、定量下限（0.45 µg/L）以上を示したのは 3 サンプル（3%）のみであった。総 BPA 濃度は 38 サンプル（42%）で検出され、濃度範囲は検出限界以下～17.85 µg/L、中央値は定量下限以下であった。暴露マージンは、0.225 µg/L（定量下限/2）に基づいた場合、耐容 1 日摂取量（TDI）の 50 µg/kg 体重より 1400 倍低い値と計算され、検出された最大値の 17.85 µg/L は、TDI より 18 倍低い値と計算された。哺乳瓶を使用した乳児の尿試料は高い BPA 検出量を示す傾向にあり、その定量下限以上のサンプルの中央値は、哺乳瓶非使用乳児の 2.6 倍であった。

著者らは、尿中の遊離 BPA と比較して総 BPA 濃度が高いことから、乳児においても BPA からグルクロニド及び硫酸塩などの生物学的に非活性な抱合体への変換が行われていることが明らかであるとしている（Völkel W et al. 2011）。

妊娠中及び出生時における尿中 BPA 濃度について、低レベル環境毒性物質暴露の研究のためにデザインされた大都市圏のシンシナティ、オハイオにおける前向き出生コホートに

における 389 名の女性（2003 年 3 月～2006 年 1 月までの間に単胎児を出産）から得られた 3 点のランダム試料（16 週、26 週、39 週（分娩後 24 時間以内）、平均 16 ± 2.0 、 26 ± 2.0 及び 39 ± 1.8 週）を用いて測定された。総尿中 BPA 濃度（遊離+抱合体）は、改良 HPLC-同位体希釈タンデム質量分析（HPLC-MS/MS）により定量された。Log₁₀ 変換尿中 BPA 濃度と人口統計学的（年齢、教育、人種、配偶者の有無、家計所得、職業）、職業的、食事性及び環境因子との間の BPA 変動性及び関連性を評価するために、混合モデルを用いて分類内相関係数（ICC）が計算された。

BPA は、妊娠 16 及び 26 週では、90%を超える妊婦の尿から検出され、分娩時には 87.1% の妊婦の尿から検出された。クレアチニン正規化 BPA 濃度の幾何平均（GM）は、1.7（16 週）、2.0（26 週）、2.0（出生時） $\mu\text{g/g}$ クレアチニンであった。尿中 BPA 濃度（Log₁₀ 変換値）は、16 及び 26 週（ $r = 0.28$ ）、26 週及び出生時（ $r = 0.28$ ）、16 週及び出生時（ $r = 0.21$ ）において弱い相関関係を示した。また、クレアチニン正規化 BPA 濃度は、16 及び 26 週（ $r = 0.12$ ）、26 週及び出生時（ $r = 0.12$ ）、16 週及び出生時（ $r = 0.06$ ）において、さらに弱い相関関係がみられた。尿採取の時間間隔により層別化した場合においても、尿中 BPA 濃度に相関関係はなかった。非標準化濃度及びクレアチニン正規化 BPA 濃度を用いた分析において、連続的な尿中 BPA 濃度に関する ICC はそれぞれ、 $ICC = 0.25$ 及び 0.10 であった。尿中 BPA 濃度は、職業によって変動がみられ、出生前の尿中 BPA 濃度ではレジ係が最も高く（GM = $2.8 \mu\text{g/g}$ 、GSE = 1.1）、教育（GM = $1.8 \mu\text{g/g}$ 、GSE = 1.1）及び工業（GM = $1.2 \mu\text{g/g}$ 、GSE = 1.2）に携わる妊婦では、最低値を示した。また、少なくとも一日一回、缶詰の野菜を消費する場合には、消費しない場合（GM = $1.6 \mu\text{g/g}$ ）と比較して BPA 濃度（GM = $2.3 \mu\text{g/g}$ ）は高かった。一方、新鮮な果物及び野菜、缶詰の果物又は市販の鮮魚及び冷凍魚の消費では、BPA 濃度は変化しなかった（Braun et al. 2011a）。

妊娠前及び妊娠中の尿中 BPA 濃度の変化を解析し、尿中スポットサンプルの平均妊娠中暴露が分類された。ボストン不妊治療院で受診して出産した、主に白人の高学歴女性 137 名（平均 35 ± 4.1 歳）から、妊娠前（636 試料）及び妊娠中（365 試料）の尿試料（合計 1,001 試料）を採取した。尿中の BPA 濃度を測定し、特異的な重みづけを行い、分類内相関係数（ICC）を用いて変動性を分析した。

尿中 BPA 濃度は妊娠前及び妊娠中ではほぼ同等ではあったが、妊娠前より妊娠中の方が変動は大きく、BPA の ICC は 0.12 であった。

著者らは、いくつかの分類を付与することにより、妊娠初期の単スポットの尿試料からリスクを分類できることがわかったとしている（Braun et al. 2012）。

北プエルトリコの妊婦 105 名から 2010 年～2012 年に尿を採取し、尿中の BPA を測定した。妊娠中に 3 回（ 18 ± 2 、 22 ± 2 、 26 ± 2 週）アンケートデータを収集した。

BPA は尿試料の 95%~100%で検出され、米国の 18~40 歳女性の集団ベース全国健康栄養調査 (NHANES) と比較して、尿中 BPA 濃度の幾何平均及び中央値は同等であった。尿中 BPA 濃度は米国の一般的な出産年齢の女性の尿中濃度と同等であった。妊娠期間 (18、22、26 週) の BPA 濃度分布の相関係数 (ICC) は、0.24 であった。また、マウスウォッシュの使用と BPA 濃度は有意に関係していた。

著者らは、BPA が妊婦の尿中に高頻度に検出されたことから、BPA はプエルトリコの女性に広く暴露されているが、妊娠期間での相関は低く、これは BPA 暴露が食事由来であるため断続的であることと代謝が速やかであるためであろうとしている (Meeker et al. 2013)。

7. 各国規制

(1) 国内規制

1982 年の米国の国家毒性プログラム (NTP) による評価から、LOAEL を 50 mg/kg 体重/日、ヒトに対する耐容一日摂取量 (TDI) を 0.05 mg/kg 体重/日と設定し、これに基づき食品衛生法の規格基準において、ポリカーボネート製器具及び容器包装からの BPA の溶出試験規格を 2.5 µg/mL 以下と制限している (厚生労働省 告示第 370 号 昭和 34 年)。

また、化学物質排出把握管理促進法で第一種指定化学物質に指定されている。

(2) 米国

FDA は 2013 年に BPA に関する情報の更新を行い、最新の知見を含む試験をレビューし、BPA は極めて低レベルで一部の食品中に存在する場合には安全であると現在評価している。しかし、国立衛生研究所の国家毒性プログラム及び FDA による最近の研究結果では、胎児、乳幼児、及び幼児の、脳、行動、前立腺への BPA の潜在的な影響にある程度の懸念があるとしており、引き続き BPA の安全性の追加の研究と評価を進めている。暫定的な措置として、食品からの BPA 暴露を低減するため、BPA を含む哺乳瓶等の製造を中止する企業への支援、乳児用ミルク缶の内面塗装の BPA 代替品開発への支援等を行うなど 2010 年の情報を継続している。また消費者に対して、乳幼児への母乳を勧め、アメリカ保健福祉省が推奨する乳幼児に対する BPA 暴露を低減する調理法を支持するとした。家庭においては、BPA 暴露によるリスクの可能性よりも安定した栄養源である乳児用ミルクや食品の重要性が高いため、これら食品の使用を変更することは勧めないとしている。

FDA は 2012 年 7 月 17 日に、米国化学工業協会 (ACC) の請願に基づき哺乳瓶及び乳幼児用カップ等へのポリカーボネート樹脂の使用を禁止した。これは、安全性に基づくもの

ではなく、ポリカーボネート樹脂がすでにこれらの用途に用いられていないためである
(FDA 2012)

(3) EU

ヨーロッパでは、BPA は EU 指令 2002/72/EC (2002 年 8 月 6 日) によって認可され、食品と接触するプラスチック容器・包装からの溶出限度を 0.6 mg/kg (SML(T)=0.6mg/kg) とし、プラスチック素材・製品製造用のモノマーや添加物として使用されている。この指令は、2011 年 1 月 28 日の委任指令 2011/8/EU により改訂され、ポリカーボネート哺乳瓶の製造に使用することが 2011 年 3 月 1 日から一時的に禁止され、これらの哺乳瓶を市場に流通させることが 2011 年 6 月 1 日から一時的に禁止された。適用対象は、指令 2006/141EC における「乳児」、すなわち生後 12 ヶ月未満の子どもである。

2011 年 5 月に、指令 2002/72/EC が EU 規制 No.10/2011 に変更され、ポリカーボネート哺乳瓶の製造における BPA 使用、及び食品と接触する容器・包装のプラスチック製材料や器具への添加物としての認可は撤廃された。モノマーとしての BPA の食品への使用は、特定移行限度 (SML) = 0.6mg/kg の基準で継続された。

なお、EFSA では、CEF パネルによる BPA の暴露評価案がウェブサイトに公開され、2013 年 7 月 25 日から 9 月 15 日までパブリックコメントが提出された。全部で 28 の組織から 247 件のコメントが得られ、現在これらのコメントを反映した暴露評価の補正文書を作成する作業が進められている。CEF パネルの言及するところでは、得られたコメントの中には BPA への暴露値の変更につながるものもあり、リスク解析に利用される暴露値が複数微修正されることになった (EFSA 2014)。

また、上記の暴露評価案は、食品及び非食品のあらゆる暴露源に関する推定を含んでいる (EFSA CEF Panel, 2013)。食事 (経口暴露) が、全ての人口集団において BPA への暴露の主要経路であると推定された。2 番目の暴露経路は、3 才以上の全ての人口集団においては、感熱紙による BPA への皮膚暴露と推定された。より稀ではあるが、経口暴露経路として、埃やおもちゃを口に入れることが挙げられている。他方、非常に稀な皮膚経路の暴露源として化粧品が挙げられている。CEF パネルは現在、リスク解析のために、BPA に対する集中的な経口及び経皮暴露 (2 つの主要な暴露経路) 評価を、PBPK モデリングを利用して実施したところである。なお、使用された PBPK モデルは吸入暴露を考慮に入れていなかったが、CEF パネルは、全ての暴露源からの BPA への暴露量に対してこの経路が占める割合は非常に少ない (<1%) 点を指摘している (EFSA 2014)。

(4) カナダ

カナダでは、食品容器包装への BPA の使用が認められている。カナダ保健省は、2010 年 3 月に乳幼児への低用量 BPA の影響を考慮し、予防的アプローチとして、ポリカーボネート製の哺乳瓶の輸入及び販売等の禁止及び乳児用の調製乳に使用されている缶の内面塗装から、BPA の溶出を可能な限り減らす指針を策定する等のリスク管理案を公表し、食事による食品包装由来の現在の BPA 暴露は、乳幼児を含む一般人への健康リスクになるとは予想されないと結論している。

8. 環境中への排出量

化学物質排出把握管理促進法に基づいて集計された、2007 年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表 3-I-2 に示す。

表 3-I-2 届出排出量・移動量及び届出外排出量

	届出					届出外				
	排出量 (kg/年)				移動量 (kg/年)		排出量 (kg/年)			
	大気	公共用 水域	土 壌	埋 立	廃棄物	下 水 道	対象 業種	非対象業 種	家庭	移動体
排出・ 移動量	355	720	0	0	151,105	53	2,029	0	0	0
各排出量 合計	届出排出量合計： 1,075(kg/年)						届出外排出量合計：2,029 (kg/年)			
総排出量	3,104 (kg/年)									

ヒトの主な BPA の摂取経路として、米国において室内の空気や屋内塵による暴露が調べられている。屋内塵に含まれる BPA 濃度は場所によって大きく異なるため、米国の東海岸の 2 か所における屋内塵中の BPA 濃度の測定を行い、屋内塵の経口摂取による暴露の推定が行なわれた。

Murray (ケンタッキー州) と Albany (ニューヨーク州) にある一般家庭、研究所、及びドライクリーニング店から採取した 56 の屋内塵サンプル中の BPA 含有量が測定された。サンプルは 425 μm のメッシュ篩にかけて均一化し、埃以外の毛髪等を除いた。約 100 mg のサンプルに内部標準として 50 ng d16-BPA を加えた後に BPA を抽出し、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (HPLC-MS/MS) によって分析した。

56 ある屋内塵サンプルの 95% から BPA が検出され、その濃度は 0.5~10,200 ng/g と幅があった。平均値と中央値はそれぞれ 843 ng/g と 422 ng/g であった。最も高い濃度で検出されたサンプルは研究所の空気フィルター由来であったが、筆者らは、約一年にわたって使

用されていたための経年蓄積であるとしている。Albany と Murray で採取されたサンプル間に有意な差は見られなかった。ドライクリーニング店のリント塵に含まれる BPA の平均値は低かった (19 ng/g)。

北米の大人による埃の最大一日摂取量を 50 mg 塵/日、幼児による最大一日摂取量を 200 mg 塵/日とし、大人と幼児の平均体重をそれぞれ 60 kg と 15 kg とした場合、BPA 濃度の平均値、中央値、及び 95%信頼区間値に基づいた推定一日暴露量は幼児においてはそれぞれ 11.2、5.63、及び 29 ng/kg 体重/日、大人においては 0.7、0.35、及び 1.81 ng/kg 体重/日であり、USEPA や EFSA が設定する経口参照用量 (RfD) を 3~4 桁下回る値であった。

筆者らは、米国において、BPA 暴露における屋内塵経由の BPA 摂取が占める割合は 1% 以下と低く、缶詰製品等の摂取による BPA 暴露が主な原因であったとしている。(Loganathan & Kannan 2011)。

II. 安全性に係る知見の概要

FAO/WHO 合同専門会議報告書 (WHO 2010)、FDA の情報更新 (FDA 2013)、EFSA の神経発達毒性に関する意見書 (EFSA 2010) 及び健康影響評価ドラフト (EFSA 2014)、ANSES のリスク評価書 (ANSES 2011、2013)、KEMI の低用量影響報告書 (KEMI 2012) 等及び文献検索の結果を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

1. 体内動態

(1) 吸収

ラット皮膚における BPA 吸収速度を *in vivo* と *ex vivo* で比較し、その関係性をもとにしてヒト皮膚における *ex vivo* での吸収速度から *in situ* での BPA 吸収速度が推定された。

Sprague-Dawley ラット (雄: 3~6 匹/群) に¹⁴C]-BPA (10、50、100、500、1,000 µg/kg) を静脈内注射し、マスバランス試験が実施された。尿は投与後 4、8、24、30、48、72 時間、糞は 24 時間ごとに採取され、排泄物中の放射能が測定された。残存放射能は死骸を KOH アルコール溶液で溶解して測定された。

また、Sprague-Dawley ラット (雄: 3~5 匹/群) に¹⁴C]-BPA (2,000 ppm (約 0.7 MBq/kg (20 µCi/kg)) を剃毛した皮膚 10 cm² に塗布し、*in vivo* における経皮浸透及び吸収が調べられた。暴露 1~30 時間後の放射線量が測定された。

ラット又はヒト皮膚 (1.76 cm²) に¹⁴C]-BPA (200 µg/cm²) を添加し、*ex vivo* における経皮吸収が調べられた。24 時間後、皮膚の完全性は経皮水分蒸散量により評価され、また経皮吸収については皮膚細胞の溶解液の放射線量が測定された。

その結果、¹⁴C]-BPA は投与後 72 時間では主に糞便中に排出され (63~75%)、また尿中へは (12~22%) は投与後 24 時間に排出された。累積皮下吸収及び透過量は暴露時間に対して線形的に増加し、算出された吸収速度と透過速度は一致した (2.5±0.2 µg/cm²/時間)。BPA は速やかに皮膚を透過し、皮膚における蓄積は認められなかった。0.7 MBq/kg 暴露群における皮膚細胞の完全性及び生存率への影響はみられなかった。皮膚では BPA はほとんど代謝されなかった (>97%は未代謝)。ヒトの¹⁴C]-BPA 経皮吸収速度はラットの約 1/10 であった。

著者らは、ヒトの皮膚細胞を用いた *ex vivo* 試験結果に基づいて推定されたヒトの 1 日推定職業暴露量を 4 µg/kg 体重/日と算出した (Marquet et al. 2011)。

(2) 分布

ラット新生児への BPA の強制経口投与と授乳期の移行による相対的な内部暴露が検討された。哺乳期の Sprague-Dawley ラット（母動物 5 匹、対照 3 匹）に、d6-BPA（dimethyl-d6）（100 µg/kg 体重/日）が分娩日から分娩後 10 日まで、毎日強制経口投与された。分娩後 7 日の母動物の乳汁中 BPA 及び分娩後 10 日の母動物とその児動物の血清中 BPA について、抱合体及びアグリコン型を LC/MS/MS により測定した。すべてのサンプルは、最大レベルを生ずるように選択された時間である投与後 1 時間に採取された。d6-BPA の検出限界（LOD）は約 0.2 nM であった。

アグリコン BPA は、すべての母動物の血清中及び乳汁中から検出されたが、児動物の血清からは、全く検出されなかった（<0.2 nM）。授乳期に児動物に与えられた用量は、乳汁中濃度及び体重から推定すると、母動物に投与された用量よりも 300 倍低かった。同様に、児動物における総 BPA の血清中濃度は、母動物の濃度よりも 300 倍低かった。その上、生後 10 日のラット児動物における総 BPA の血漿中濃度は、同一齢の児動物に対する同一用量の直接的な経口投与後^(註)に達するピークレベルよりも 500 倍低かった。児動物においては、母動物と比較すると、BPA の活性アグリコン型に関して、有意な濃度低下がみられた (Doerge et al. 2010a)。

妊娠又は妊娠していない Sprague-Dawley ラット（生後 70–90 日）に、d6-BPA（100 µg/kg 体重）を強制経口又は静脈内注射により単回投与した。成体雌ラットの組織（乳腺、肝臓、卵巣、子宮、脂肪、脳、筋肉）は静脈内注射の 2 時間後に採取された。同様に、新生児の組織及び血清が生後 3、10 及び 21 日に採取された。また、妊娠 12 日に、妊娠ラット（静脈内及び経口投与）の血液サンプル及び胎児が採取された。血清及び組織中の d6-BPA の分析は、LC-ES/MS/MS 法を用いて実施された。

成体雌ラットの組織においては、アグリコン BPA に関する組織/血清濃度比は、組織灌流、組成及び代謝能における差を反映して、肝臓の 0.7 から脂肪組織の 5 までの範囲にあった（抱合体に関して対応する比：0.03 及び 5）。

母動物に静脈内注射した後では、アグリコン BPA の胎児への胎盤移行が観察され、胎児/母動物血清比は、2.7（妊娠 12 日）、1.2（妊娠 16 日）及び 0.4（妊娠 20 日）であった。抱合体 BPA に関する比は、それぞれ、0.43、0.65 及び 3.7、であった。また、妊娠 20 日での胎児脳におけるアグリコン BPA の濃度は、肝臓又は血清中よりも高かった。同一用量の経口投与では、胎児組織においてはアグリコン BPA は検出されなかった。羊水の BPA レベルは、母動物における血清レベル又はそれ未満であった（妊娠 12、16、20 日）。新生児ラットの組織において、アグリコン BPA の濃度は、出生後の日齢とともに減少した。すなわち、筋肉中の総 BPA レベルは、有意に日齢とともに減少した。しかし、脳中では減少しなかった。また、アグリコン BPA に関する血清/組織濃度比は、生後 3 日に最大となり、生後 10 及び 21 日では減少した。BPA の第 II 相代謝に関しては、胎児の胎齢とともに増加し、出生に近い胎児では、最も高いアグリコン BPA が認められたが、妊娠 20 日の胎児、生後 3、10、

21日の新生児及び成体の血清中でははるかに低い濃度であった。また、妊娠20日の胎児の血清中におけるアグリコンBPAの割合は、生後3、10日の新生児と同様であったが、離乳ラットでの割合は、成体と同様であった。

著者らはこれらの結果から、胎児組織におけるアグリコンBPAの濃度は、他の母動物及び新生児組織における濃度と類似しており、特に、経口投与の後では、母動物の第II相代謝及び胎児胎齢が、胎児に対する暴露を低下させるために、特に重要な意味を持つことを示しているとした (Doerge et al. 2011a)。

(3) 代謝

摂取されたBPAの多くは肝臓においてUDP-グルクロニル基転移酵素(UGT)によるグルクロニル化で代謝・解毒化されるが、小腸も多くの外来化学物質の代謝に関与している。現在のヒトにおけるBPA薬物動態モデルはラット肝臓でのデータに基づいたものであるが、動物実験の結果を的確にヒトに外挿するには、生物種や性別間の違いによる代謝の違いを厳密に評価する必要がある。マイクロソームを用いた*in vitro*代謝試験は、アレマチシンを例とする細胞膜不安定化剤を添加して実験することで測定される活性がUGT含有量と直接相關することが知られている。そこでアレマチシン存在下及び非存在下におけるラット及びヒトの肝臓及び小腸マイクロソームによる*in vitro*グルクロニル化を測定し、BPAグルクロニル化に関与するUGTアイソフォームについて評価した。

Sprague-Dawleyラット肝マイクロソーム(雄、雌)、ヒト肝マイクロソーム(男性、女性)、Sprague-Dawleyラット小腸マイクロソーム(雄)、及びヒト小腸マイクロソーム(男女混合)のそれぞれに対し、BPA(0~60 µMの間の6濃度、詳細値不明)を基質として添加し、各マイクロソームによるBPAグルクロニド化の動態が調べられた。薬物動態パラメータ(K_m 、 V_{max} 、CL)を測定し、肝臓マイクロソーム及び小腸マイクロソームにおける生物種差及び性差が分析された。また、それぞれのマイクロソームに対し、BPA阻害剤であるジクロフェナク存在下でのBPAグルクロニル化の阻害動態が調べられた。薬物動態パラメータ(ヒル係数、50%阻害濃度(IC_{50}))が測定され、肝臓マイクロソーム及び小腸マイクロソームにおける生物種差及び性差が分析された。

BPAグルクロニル化動態の生物種差及び性差は、ラット及びヒトの肝臓マイクロソームを用いて行った。ラット及びヒト肝マイクロソームにおけるグルクロニル化の薬物動態パラメータは以下の通りだった。アレマチシン非存在下では、肝臓マイクロソームのグルクロニル化の V_{max} 値はヒト・ラット共に雌における値が雄の値を上回った。アレマチシン存在下ではすべての肝臓マイクロソームの V_{max} 値が増加した。雄ラット、男性、女性肝臓マイクロソームの K_m 値は相似していた(3.6~7.3 µM)が、それに比べて雌ラット肝臓マイクロソームの K_m 値は高かった(16.2~21.9 µM)。

これは雌ラット肝臓マイクロソームが用いる UGT が異なることを示唆しており、そのことはジクロフェナク存在下での反応阻害試験において測定されたヒル係数（雌ラットの値は 3、その他は 1.2~1.4）も支持している。CL_h 値はラットにおいて、雌雄、アレマチシンの存在に関係なく約 2.1 mL/分/g 肝臓であり、ヒトにおいても性差なく約 0.9 mL/分/g 肝臓だった。

アレマチシン添加により、雄ラット、男性、女性肝臓マイクロソームの CL_{unit} 値は 1.5~2.9 倍に増加したが、雌ラットにおいてはほとんど変化がみられなかった。男性肝臓マイクロソームの CL_{unit} 値はアレマチシン非存在下では女性肝臓マイクロソームの値よりも低かったが、アレマチシン存在下では高くなった。CL_h 値はラットにおいて、雌雄、アレマチシンの存在に関係なく約 2.1 mL/分/g 肝臓であり、ヒトにおいても性差なく約 0.9 mL/分/g 肝臓であった。

ラット及びヒト小腸マイクロソームにおけるグルクロニル化の薬物動態パラメータは以下の通り、大きく異なっていた。アレマチシン存在下における雄ラット小腸マイクロソームの V_{max} 値は男女混合ヒト小腸マイクロソームのその約 30 倍であった。アレマチシン添加による K_m 値の変化は雄ラット小腸マイクロソームでは増加し、男女混合ヒト小腸マイクロソームでは減少した。雄ラット小腸マイクロソームの CL_{unit} 値は男女混合ヒト小腸マイクロソームに比べて桁が数桁上であった。

グルクロニル化阻害の薬物動態パラメータは、ジクロフェナク存在下では雄ラット、男性及び女性ヒト肝臓マイクロソームの IC₅₀ 及びヒル係数は相似していた（1.2~1.4）が、それに比べて雌肝臓マイクロソームのヒル係数は 3 という高い値であった。雄ラット小腸マイクロソームのヒル係数は約 2 であり、IC₅₀ 値は UGT2B15 の値と近似していた。ヒト男女混合小腸マイクロソームにおけるヒル係数と IC₅₀ 値は測定不能であった。（Mazur et al. 2010）。

サフォーク種ヒツジに、BPA（0、0.5 mg /体重/日）を妊娠 30 日から 90 日まで（妊娠期間 147 日）皮下注射された。妊娠 90 日において臍帯動脈サンプル中の BPA レベルがモニターされた。

非抱合体 BPA レベルは、対照群では 0.4 ng/mL であったのに対し、BPA に暴露された胎児では 2.6 ng/mL に増加した。BPA に暴露された妊娠母動物の卵巣においては、シトクロム P450 (CYP) 19A1 及び SRD5A1 は、妊娠 65 日に抑制されたが、妊娠 90 日には抑制されていなかった。一方、妊娠 65 日と妊娠 90 日の転写物変化のパターンに BPA 投与の影響はみられなかった。妊娠 65 日においては、BPA 投与により 45 miRNA がダウンレギュレーションされたが、妊娠 90 日においては、11 miRNA のみがダウンレギュレーションされた（Veiga-Lopez 2013）。

（4）排泄

スペイン人妊婦及び INMA (Infancia y Medio Ambiente (環境及び幼年期) 事業に参加した子供の尿サンプルを分析し、BPA を含むフタレート及びフェノール類への暴露が個人の特性 (年齢、社会階級、教育及び肥満度指数 : BMI) ごとに評価された。また、母親の年齢、社会階級、教育及び肥満度指数から、妊婦の尿中濃度を予測する手法が評価された。

妊娠第 3 期にある妊婦 120 例 (2004-2008) 及び 5 例のスペイン出生コホートに属している 4 歳児 30 例 (2005~2006) から、それぞれ 1 サンプルが採尿され、フェノールは 9 種類が分析された。尿中の総フェノール (遊離+抱合体) は、改良高速液体クロマトグラフィー-同位体希釈タンデム質量分析法 (HPLC-MS/MS) を使用して定量された。検出限界は、フェノール性化合物は 0.2-2.3 ng/mL であった。

BPA の尿中濃度は、子供に比較すると妊婦においてより低値であり、子供対妊婦比は 5.5 : 2.2 であった ($p < 0.05$)。また、BPA 濃度は妊婦の間で、社会階級と教育に関して、正の相関関係が示された (Casas et al. 2011)。

Sprague-Dawley ラット (新生児、雄 : 30 匹/群) に BPA (0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) を、生後 3 日に経口あるいは皮下注射により投与し、BPA の体内動態が調べられた。暴露後 0.5、1.0、2.0 時間に HPLC-ESI-MS/MS を用いて血中遊離 BPA 及び血中総 BPA 量が測定された。

10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の投与では、皮下注射による遊離 BPA の最高血中濃度 (C_{max}) は 1.77 ng/mL、経口投与の C_{max} は 0.26 ng/mL であり、その差は約 7 倍であった。また、遊離 BPA の AUC_{0-2} は皮下注射による投与群における値が経口投与群におけるその 4.14 倍となった。ここで得られた遊離 BPA の C_{max} の値 1.77 ng/mL は、過去にヒトの胎児や新生児から検出された BPA の濃度と同等であった (Prins et al. 2011)。

C57BL/6J マウス (10~12 週齢、雌 : 56 匹/群) に放射線標識[ジメチル- d_6]-BPA (BPA- d_6) (20 mg/kg 体重) を単回経口ボラス投与又は BPA- d_6 (100 mg/kg 飼料、13 mg/kg 体重/日相当) を 1 週間連続混餌投与した。投与開始後、1 時間、4 時間、6 時間、11 時間、24 時間、及び 7 日後 (各時点で 8 匹) に採血され、血清中の遊離 BPA 及び総 BPA 濃度が測定された。

経口ボラス投与 (20 mg/kg 体重) 群の遊離 BPA- d_6 の C_{max} は投与後 1 時間以内で 21.0 ng/mL であった。混餌投与群における遊離 BPA- d_6 の経口ボラス投与量に換算した C_{max} 値は、57.9 ng/mL であった。このとき混餌投与群の遊離 BPA- d_6 の $\text{AUC}_{(0-24\text{hr})}$ (227.4 ng-hr/mL) は、有意ではないものの経口ボラス投与群 (201 ng-hr/mL) より大きく、相対的バイオアベイラビリティは 113% であった。経口ボラス投与群の遊離 BPA- d_6 の半減期は 6.4 時間であった。血清中の抱合型 BPA- d_6 濃度は、遊離 BPA- d_6 の 70~100 倍であった。混餌投与群と経口ボラス投与群の同投与用量での $\text{AUC}_{(0-24\text{hr})}$ は、それぞれ、11547.3 ng-hr/mL 及び 21979.3 ng-hr/mL であり、混餌投与群は相対的吸収率 81% であった (Sieli et al. 2011)。

BPA に対する成人の一日暴露量は、1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重より低いと推定されており、霊長類では、肝臓の初回通過によって完全に抱合化されるが、マウスでは異なる。BPA を経口投与した成体の雌アカゲザル及び雌マウスから採取した血清中の遊離 BPA 及び抱合型 BPA 濃度を測定し、これらの結果が既知の女性のデータと比較された。

試験 1：アカゲザル（成体、雌 11 頭）に重水素化 BPA（dBPA）（400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を 7 日間摂餌により経口投与し、投与後 1 日及び 7 日の摂餌後 0、0.5、1、2、4、8、12 及び 24 時間に採血して、血清中の遊離 dBPA 及び抱合型 BPA 濃度が測定された。

試験 2A：CD-1 マウス（約生後 3 ヶ月、雌 5–6 匹/各採血ポイント）に 3H-BPA（400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を経口投与し、0.5、1、2、4、6 及び 24 時間後に採血して、血清中の遊離 3H-BPA 濃度が測定された。

試験 2B：CD-1 マウス（約生後 3 ヶ月、雌 4–5 匹/各採血ポイント）に 3H-BPA（2、20、400、100,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を単回経口投与し、24 時間後に採血して、血清中の遊離 3H-BPA が測定された。

試験 2C：CD-1 マウス（約生後 3 ヶ月、雌 4 匹/各採血ポイント）に BPA（100,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を単回経口投与し、0、0.5、1、2、3、4、6、及び 24 時間後に採血して、血清中の遊離 BPA 及び抱合型 BPA が測定された。

試験 3：試験 1 及び試験 2C の結果が Völkel ら（2002 年）の成人男性及び女性に dBPA（平均投与用量：69.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を単回経口投与した試験データと比較された。

400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与のアカゲザルにおいて、単回投与後と 7 回投与後の血清中遊離 dBPA 濃度及び AUC_{0-24} は同等であり、dBPA の生体蓄積はなかった。遊離 BPA の投与後 1 日の C_{max} は 3.95 ng/mL 、 T_{max} は 1 時間、 AUC_{0-24} は 12.36 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-24} の平均は 0.52 ng/mL であり、投与後 7 日の C_{max} は 4.40 ng/mL 、 T_{max} は 1 時間、 AUC_{0-24} は 11.47 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-24} の平均は 0.48 ng/mL であった。抱合型 BPA は、投与後 1 日の投与後の 1 時間の濃度が投与後 7 日より高かったが、全体としては差は認められなかった。投与後 1 日及び 7 日の遊離 BPA に対する抱合型 BPA の AUC_{0-24} 比は、それぞれ 87 及び 116 であった。

400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群における血清中の遊離 ^3H -BPA の C_{max} は 3.28 ng/mL 、 T_{max} は 1 時間、 AUC_{0-24} は 16.72 $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 AUC_{0-24} の平均は 0.52 ng/mL であった。 AUC_{0-24} は、同投与用量のアカゲザルで得られた値と同等であった。

2~100,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の ^3H -BPA を投与したマウスの投与後 24 時間において、投与用量と血清中の遊離 ^3H -BPA 濃度との間に直線的な比例関係が示された。400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与のデータと比較するため、100,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与のデータを外挿した結果、単回投与後 24 時間の血清中遊離 BPA 濃度の相違は認められなかった。

平均 69.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の dBPA を単回経口投与した Völkel ら（2002 年）による成人女性の試験データと成体雌アカゲザル及び成体雌マウスのデータを比較した結果、血清中の抱合型 BPA の動態は非常に類似していた。Völkel ら（2002 年）の報告には投与後 4 時間前の結果がなかったため、4~24 時間のデータを使用し AUC_{4-24} を計算した結果、成人女性、ア

カゲザル及びマウスの値は、それぞれ 148.51 ng-hr/mL、96.91 ng-hr/mL、134.1 ng-hr/mL であり、それらの値は類似していた。

著者らは、複数のヒトの試験において、血清中の遊離 BPA 濃度は約 2 ng/mL であるとの報告がなされているが、この値と比較した場合、400 µg/kg 体重/日を経口投与したアカゲザル及びマウスの血清中遊離 BPA 濃度の 24 時間平均値が 0.5 ng/mL であることから、ヒトの 1 日総暴露量がこれまでに推定されている値（FDA による食品及び飲料からの暴露量推定値：約 0.16 µg/kg 体重/日）より大きく、複数の経路を介していることが示唆されるとした（Taylor et al. 2011）。

（5）PBPK モデル

ラットにおける経口投与後の BPA に関する PBPK モデルにより、韓国の妊婦における血中 BPA 濃度に関する既知データの評価が行なわれた。

SD ラット（生後 8～10 週、雄：4 匹）に BPA（40 mg/kg 体重）を経口投与し、静脈血のサンプルが、5、10、15、30 分、及び 1、2、4、6、9、12、24 時間後に採取され、血清 BPA 濃度が測定された。得られた濃度－時間データを用い、グルクロン酸化、胆汁排泄及び腸肝再循環を反映させた BPA の経口投与に関する PBPK モデルが開発された。PBPK モデルの妥当性を確認するため、予測試験が行われた。SD ラット（生後 8～10 週、雄：4 匹）に BPA（0.5 mg/kg 体重）を 0.5 時間の間隔で大腿静脈内に頻回ボーラス投与し、頸静脈血が、125、130、135、145、215、220、225、235 分に採取され、血清 BPA 濃度が測定された。投与開始後、220、225、250、255 分に各種臓器が摘出され、重量及びその組織中の BPA 濃度が測定され、それらの値との比較によってモデル予測の妥当性確認が行われた。開発された PBPK モデルにより、韓国の妊婦における血中 BPA 濃度に関する既知データの評価を行った。

40 mg/kg 体重を経口投与したラットの血清濃度－時間プロフィールにおいて、明らかな 2 番目のピークが観察され、開発された PBPK モデルは、実験的に観察された濃度－時間データを的確に表現した。無隔壁分析によって得られた PK パラメータは、 C_{max} ：70 ng/mL、 AUC_{∞} ：1261 ng-h/mL であった。妥当性確認試験において、0.5 mg/kg 体重を頻回静脈内投与したラットの血液中及びさまざまな組織中で観察された BPA 濃度と PBPK モデルによってシミュレートした濃度は一致した。

開発した PBPK モデルのヒトへの外挿では、0.0055 ng/mL（韓国の妊婦における平均的定常状態の BPA 血中濃度中央値）となる BPA の一日経口用量は、0.237 mg/70 kg (0.0034 mg/kg) と予測された。この用量は、参照用量（0.016 mg/kg 体重/日）及び欧州委員会によって設定された耐容 1 日摂取量（10 µg/kg 体重/日）より低かった。筆者らは、腸肝再循環によって

ヒトにおける BPA 暴露及び終末相半減期が増大する可能性があり、この経路が毒性学的に重要であることが示唆されたとした (Shin et al. 2010)。

感熱紙の BPA 含有量や経皮吸収率には大きく差がある (10、13、46、60%) ことから、生理学的薬理毒性 (PBPK) モデルを用いて経口及び経皮暴露による血液、肝臓、及び腎臓中の BPA 濃度が評価された。

評価には、PBPK モデルを最新の薬物動態パラメータ情報や経皮吸収等の情報に基づいて改訂して用いた。経皮暴露評価ではこれまでに報告された経皮吸収率 (10、13、46、60%) を用いた。経皮暴露による血、肝臓、及び腎臓中 BPA 濃度の算出には一日摂取量として 0.97 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を用いた。経口暴露による血、肝臓、及び腎臓中 BPA 濃度の算出には一日摂取量として 0.97 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を用いた。

その結果、これまでに論文で報告された血中 BPA 濃度となる推定一日摂取量は、経皮暴露では 6.0~107.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、また経口暴露では 10.0~187.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と算出された。これらの値は経皮暴露と経口暴露のワーストケースシナリオから得られた推定一日摂取量 (それぞれ 0.97 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、4.20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$) を大きく上回る値であった。

筆者らは、経皮暴露は総 BPA 体内暴露にある程度寄与しており、血液及び腎臓中 BPA 濃度に対する肝臓中 BPA 濃度の差が経口暴露に比べて経皮暴露で大きいのは、肝臓の初回通過効果によることが明らかになったとしている (Mielke et al. 2011)。

2. ヒトにおける有害影響

(1) 生殖への影響

中国において BPA の職業暴露が予想される 4 地域において、男性工場労働者 218 名を対象として、尿中 BPA レベルと男性生殖系の指標である精液パラメータ（精液量、総精子数、濃度、活性、運動性及び形態）との間の相関関係が評価された。交代勤務の前後で 1 回ずつ尿サンプルが採取された。総尿中 BPA 濃度（遊離+抱合体）が HPLC を用いて測定された。検出限界は、0.31 mg/L であった。尿中 BPA レベルは、容積 ($\mu\text{g/L}$) 及びクレアチニン補正濃度 ($\mu\text{g/g}$ クレアチニン) を用いて測定された。また、交代勤務前後の尿中 BPA 濃度は平均化し、尿中 BPA 濃度と精液パラメータとして、精子濃度、総精子数、精子生存率、精子運動率等の精子パラメータが調べられた。精液サンプルは、7~21 日の禁欲期間に 2 回採取された。

BPA 暴露を受けた労働者及び非暴露対照群の尿中 BPA 濃度の中央値は 38.7 及び 1.4 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンであった。線形回帰を用いた潜在的な交絡因子の補正後、尿中 BPA レベルと精子パラメータ（精子濃度の低下 ($p<.001$)、総精子数の低下 ($p=.004$)、精子生存率の低下 ($p<.001$)、精子運動率の低下 ($p<.001$)) の間には、統計学的に有意な関連性が認められた。一方、精液容積及び精子形態には、関連性はみられなかった。さらに、尿中 BPA レベルが検出されなかった男性と比較すると、尿中 BPA レベルが検出された男性では、精子濃度（補正 OR [aOR]=3.4 ; 95% CI, 1.4-7.9) 及び精子生存率 (aOR=3.3 ; 95% CI, 1.4-7.5) の低下に関しては、3 倍を超えるリスク、精子数 (aOR=4.1 ; 95% CI, 1.7-9.9) の低下に関しては、4 倍を超えるリスク及び精子運動率 (aOR=2.3 ; 95% CI, 1.0-5.1) の低下に関しては、2 倍を超えるリスクを有した。しかし、尿中の BPA レベルと精液量又は精子形態異常との関連性はみられなかった。

筆者らは、尿中の BPA 濃度と精子パラメータの間には統計学的に有意な関連性が認められ、BPA に暴露された労働者において、非暴露の労働者に比較すると、男性の性機能不全に高いリスクを示すと結論した (Li et al. 2011)。

不妊症治療男性 167 人の尿中 BPA 濃度、血清中甲状腺ホルモン及び性ホルモン濃度を測定した。BPA は尿試料の 89% で検出され、中央値は 1.3 (<0.4-36.4) ng/mL であった。血液と尿を同日に採取し、潜在的な交絡因子について補正した多変量回帰モデルにより分析した。尿中 BPA 濃度は、血清中のインヒビン B のレベル及びエストラジオール：テストステロン比 ($E_2:T$) と逆相関があり、卵胞刺激ホルモン (FSH) 及び FSH：インヒビン B 比と正の相関がみられた。また、血清試料採取後の数週間又は数ヶ月に繰り返し採取した男性の尿サンプル中の BPA 濃度を検討した。これらの分析では、効果の推定値は、FSH 及び $E_2:T$ に関しては同様であったが、インヒビン B に関してはやや減少した。加えて、尿中

BPA と遊離アンドロゲン指数（性ホルモン結合グロブリンに対するテストステロンの比）、エストラジオール、及び甲状腺刺激ホルモンは逆相関を示した。

著者らは、BPA 暴露は男性におけるホルモン濃度変化と関係しているが、さらなる研究により検証する必要があるとしている（Meeker et al. 2010a）。

不妊の診察を受けた男性 190 名のスポット尿中の総 BPA 濃度、精液の質、及びコメットアッセイによる精子の DNA 損傷が調べられた。

BPA は尿サンプルの 89% で検出され、中央値の濃度は 1.3（四分位範囲は 0.8~2.5）ng/mL であった。尿中の総 BPA 濃度は精子濃度及び精子の運動性と相関がみられたが、統計学的に有意ではなかった。尿中の総 BPA 濃度は精子の形態にも関連性がみられた。尿中総 BPA 濃度の四分位範囲の増加は、精子濃度、運動性、正常形態の低下及び精子の DNA 損傷の増加と関連性があった。

著者らは、尿中の総 BPA は精液の質の低下と精子 DNA 損傷の増加と関連がある可能性があるが有意ではないため、さらに大規模な評価が必要だとしている（Meeker et al. 2010b）。

米国の妊娠女性のパートナーの男性 375 名について、尿中総 BPA（遊離及び抱合体）濃度、血中の卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、テストステロン、インヒビン B、エストラジオール、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、遊離アンドロゲン率（FAI）を測定した。また、WHO 基準に従い、精液中の精子検査を実施した。

多変量補正後、尿中 BPA 濃度は、精液パラメータとの間には関連性は見られなかったが、FAI レベル及び FAI/LH 比との逆相関がみられ、SBHC との間に正の相関がみられた。

著者らは、生殖能力のある男性への低濃度 BPA 環境暴露は遊離テストステロンの僅かな減少と関連しているが、生殖能力への影響は小さいものと思われるとした（Mendiola et al. 2010）。

ニューヨーク市、シンシナチ及び北カリフォルニアに住む女兒 1,151 名を対象として、大規模な前向きコホート研究が行われた。調査の開始時（2004 年~2007 年）に女兒（6~8 歳）の尿中総 BPA 濃度を測定した。また、乳房と恥毛の発達程度から思春期発達の程度を調査して、思春期発達とスポット尿中総 BPA 濃度との関連性を解析した。しかし、関連性は認められなかった（Wolff et al. 2010）。

（2）性ホルモンへの影響

成人における BPA の 1 日排泄量の推定及び血清中のエストロゲンとテストステロン濃度との関連性について検討された。イタリア人の成人に関する前向き研究 InCHIANTI 調査のデータを用いた横断的研究が実施された。成人（20-74 歳、715 名）の 24 時間尿サンプル中

の BPA 濃度が液体クロマトグラフィー-質量分析により測定され、血清中の総テストステロン及び 17β-エストラジオール濃度が評価された。

イタリアのキアンティで 1998 年 9 月～2000 年 3 月に集団ベースの研究が実施されて、ヨーロッパ人の大型コホートにおける BPA の 1 日排泄レベルが調べられた。

尿中 BPA 濃度の幾何平均値は 3.59 ng/mL (95%信頼区間 (CI)、3.42–3.77 ng/mL) で、BPA の平均排泄量は 5.63 μg/日 (5 パーセントイル 2.1 μg/日、95 パーセントイル 16.4 μg/日) であった。また、高い排泄率は、男性の若年対象者及び腹囲 (beta= 0.0062; 95% CI、0.0016–0.0108; p = 0.013) と体重 (beta = 0.0064; 95% CI、0.0023–0.0104; p = 0.003) の大きい集団にみられた。年齢及び調査場所に関して補正されたモデル (p = 0.044) 及び喫煙、肥満度及び尿中クレアチニン濃度に関して補正されたモデル (beta= 0.046 ; 95% CI、0.015–0.076 ; p = 0.004) において、高い BPA 1 日排泄量は、男性における高いテストステロン濃度と関連性が認められた。一方、他の血清測定値との関連性はみられなかった。さらに、女性における主要なアウトカムとの関連性はみられなかったが、60 例の更年期前の女性において、BPA と SHBG (sex hormone-binding globulin) 濃度との間に関連性がみられた (beta = 0.038; 95% CI、0.013–0.063 ; p = 0.004)。

筆者らは、BPA 暴露は男性の内分泌機能の変化に関連する可能性があり、総テストステロン濃度と観察された横断的関連性に関係するメカニズムについて解明する必要があるとしている (Galloway T et al. 2010)。

(3) 児の体重への影響

BPA 暴露が、父母の職場の空気試料のモニタリング、職歴、作業環境変化を組み合わせで評価された。調査対象の 587 名の児のうち、93 名は母親が BPA に職業暴露され、50 名は父親が暴露して母親へ間接的に暴露していた。また、444 名は両親ともに BPA への職業暴露がなかった。児の出生体重、妊娠期間、さらに母親の身長、体重、喫煙習慣についての情報は母親の対面インタビューによって収集した。妊娠指数間の妊娠中 BPA 暴露レベルは個々の空気サンプリング測定及び暴露歴をもとにして決定した。尿中 BPA は蛍光検出による高圧液体クロマトグラフィーにより測定した。

尿中の BPA レベルは、暴露した母親 (直接的な胎児期暴露)、職業暴露した父親 (父方暴露による間接的胎児期暴露) の配偶者、非暴露の母親の順に減少した。すなわち、母親の尿中 BPA の幾何平均 (95% CI) は、暴露している母親は 15.98 (9.11–28.02)、暴露した父親の配偶者では 2.22 (1.49–3.31)、非暴露の母親 (非暴露の母親及び非暴露の父親の配偶者を含む) では 0.56 (0.70–0.88) μg/g クレアチニンであった。分娩時の母親の年齢、妊娠前の母親の体重、母親の学歴、家族の収入及び妊娠について制限すると、両親が職業暴露していない場合と比較して、妊娠中の両親の BPA 職業暴露は児の出生体重の減少と相関がみら

れた。父親が BPA 暴露した児の出生体重は平均より 90.75 g 少なく ($p=0.10$)、母親が BPA 暴露した児では 168.40 g 少なかった ($p=0.02$)。分析を満期産に限定した場合もほとんど同様の相関がみられた。また、暴露を 8 時間加重平均としてモデル化した場合にも、BPA 暴露の増加に伴う出生体重の減少が認められた (Miao et al. 2011a)。

オランダで、出産予定日が 2002 年 4 月～2006 年 1 月の 9,778 名の妊娠女性の集団をベースとした前向きコホート研究が行われた。そのうち 61%が調査に参加し、妊娠早期、中期及び後期にスポット尿をサンプリングし、総 BPA 濃度 (抱合及び非抱合 BPA の合計) が液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC-MS-MS) により 2 つの研究室 (検出限界はそれぞれ 0.26 及び 0.05 ng/mL) で測定された。尿中 BPA は、99 例で 1 回測定、40 例では 2 回測定、80 例では 3 回測定された。BPA 濃度はクレアチニンで正規化し、連続変数として四分位数により解析した。線形回帰モデルを使用して BPA 及び児の成長を反復測定し、クレアチニン尿中 BPA 濃度 (BPA_{CB}) と胎児期成長との関連性を評価した。妊娠期間の週ごとの胎児体重及び胎児頭囲の SD 値を測定した。

BPA 濃度の中央値は 1.1～1.9 ng/mL であった。 BPA_{CB} と胎児の成長との関係は、母親あたりの BPA 測定回数に左右されることが示された。BPA の 3 回測定をした母親 80 名のうち、 $BPA_{CB} > 4.22 \mu\text{g/g}$ クレアチニン (最高四分位) を示した母親は、 $BPA_{CB} < 1.54 \mu\text{g/g}$ クレアチニン (最低四分位) の母親と比較して、胎児体重が出生時平均値で 683 g (平均 20.3%) 低く、頭囲は 3.9 cm (平均 11.5%) 少なかった。母親当たりの測定回数が少ない場合には、暴露-反応関係は減衰して統計的に有意でなかった (Snijder et al. 2013)。

台湾の出生コホートにおける横断研究では、母親及び新生児 97 組で母体及び臍帯血の血漿中総 BPA が、高速液体クロマトグラフィーUV 検出 (検出限界 0.13 ng/mL) により測定された。低出生体重 (LBW) は出生体重 2600 g 未満、低胎齢 (SGA) は出生体重が台湾の同じ妊娠週と性別における出生体重分布の 10 パーセンタイル未満、高レプチン (HLP-9) は臍帯血中レプチンが 90 パーセンタイルより多い場合、低アディポネクチンはアディポネクチンが 10 パーセンタイル未満、と定義された。BPA 濃度の幾何平均は、母体血中では 2.51 ng/ml、臍帯血中では 1.06 ng/ml であった。新生児の男児のみで、妊婦 BPA の高暴露 (上位四分位) は、LBW、SGA、及びレプチンとアディポネクチンの有害影響リスクの増加と関連していた (Chou et al. 2011)

韓国では、母親と児 757 組について妊娠中 BPA 暴露と出生体重、出生時の身長、及びボンデラル指数が性差を考慮して調査された。2006 年に韓国で設立された母子の健康環境 (MOCEH) の多施設出生コホート研究に参加する妊娠女性を対象とした。尿中総 BPA は加水分解後に液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (検出限界 0.12～0.28 ng/mL) により測定した。母親の尿中 BPA レベルは 3 区分の三期に測定し、出産結果、病歴、社会心理

的状況、健康に関わる行動、環境暴露、さらに社会人口学的特性に関する情報が提供された。尿中 BPA 濃度は、研究集団のサブ集団の試料についても 3 区分の第一期に測定した（数は提示されていない）。回帰分析により出生結果に関する BPA の影響が評価された。

尿中 BPA 濃度の幾何平均値は 1.29 $\mu\text{g/L}$ (1.87 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン) であった。妊娠初期では、尿中 BPA と出産結果の間に関連性は認められなかった。尿中 BPA 濃度は、高い所得水準にある女性で高かった。妊娠後期において、妊産婦の尿中 BPA 濃度の高さは出生体重と新生児のボンデラル指数の増加と軽微に関連性があった。この関連性は、性別によって異なっていた。最初の三分位における尿中 BPA は、出産結果と関連性は認められなかった (Lee et al. 2013a)。

フランスの 2 つの母子コホートの男性性器の奇形についての患者-対象研究において、尿中 BPA 暴露と出生結果が調査された。調査対象は母児 191 組 (症例 48 組、対照 143 組) で、先天性異常の過剰出現を補正するために症例と対照は一つの集団として処理された。種々の妊娠週と一日の様々な時間に母親のスポット尿を採取し、BPA 濃度を測定した。尿中総 BPA (遊離及び抱合体) は、固相抽出と液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (検出限界 0.4 ng/mL) により測定した。

尿中 BPA 濃度は頭囲と正の相関があり、頭囲は BPA 濃度の対数 1 ユニットの増加当たり 0.3 cm (95% CI: 0.0, 0.7) 大きくなった。出生時身長と BPA 暴露との関連性はみられなかった。BPA 濃度の上昇は出生体重と有意な単調又は非単調傾向はみられなかったが、U 字型相関がみられ、第一三分位と比較して、第二三分位では 169 g (95% CI: 14, 324)、第三三分位では 85 g (95% CI: -62, 233) の増加がみられた (Philippat et al. 2012)。

(4) 児の行動への影響

ニューヨークの低所得少数集団の母親と子供 198 組における出生前の母体の尿中 BPA 及び子供 (3 歳及び 5 歳) の児童行動 (child behaviour) との関連性が調べられた。

出生前 BPA 暴露と子供の行動との間に、主に女兒において関連性が見出された。男児においては、BPA の出生前暴露の増加にともない情動反応及び攻撃行動が有意に亢進した。女兒において、出生前 BPA 暴露により不安又はうつ症状及び攻撃行動に関するスコアが低下した。これらの結果は、出生後の暴露 (子供の尿中 BPA) に関して補正された。また、全サンプルにおいて子供の尿中 BPA 濃度は、7 種類の症候群スコアのうち情動反応性に関して逆相関が認められたが、男児と女兒を別々にすると、いずれの影響に関しても関連性はみられなかった

著者らは、胎児期は子供の神経発達に対して潜在的に BPA の有害影響に関する胎児の臨界時期であることが示唆されたとしている (Perera et al. 2012)。

母親への BPA の出生前暴露と 2 歳児の行動 (攻撃性の増加と性的二形性行動の差の消失) の関連性について、低レベル環境毒性物質暴露の研究のためにデザインされた大都市圏のシンシナティ、オハイオにおける前向き出生コホート研究が行われた。

妊娠中の母親 249 名について、出生前の BPA 暴露は、妊娠 16 週、26 週及び出産時に尿を採取して、BPA 濃度を HPLC-アイソトープ希釈タンデム質量分析計により測定した。2 歳児の子供の行動は、子供のための行動評価システム第 2 版 (BASC-2) を用い、地域社会及び家庭における子供の適応行動及び問題行動に関する 134 項目についての親の報告に基づいて評価した。出生前の尿中 BPA 濃度と BASC-2 スコアとの関係について直線回帰を用いて解析し、分娩前の BPA 暴露と若齢の子供の行動との間にある潜在的な関連性が調べられた。

尿中 BPA 濃度の中央値は 1.8 (16 週)、1.7 (26 週) 及び 1.3 ng/mL (出産時) であった。BASC-2 による外面化及び内面化スコアの平均値はそれぞれ 47.6 ± 7.8 及び 44.8 ± 7.0 であった。交絡因子補正後、 Log_{10} 変換した出生前の BPA 平均濃度は、女兒においてのみ外面化スコアと関連した ($\beta=6.0$; 95%信頼区間 (CI)、0.1-12.0)。26 週及び出産時と比較すると、16 週に採取した BPA 尿中濃度はこども全体の外面化スコアと最も強く関連した ($\beta=2.9$; 95%CI、0.2~5.7)。この関連性は雄よりも雌で強かった。

著者らは、BPA の出生前暴露が 2 歳児、特に女兒の外在化問題行動と関連することが示唆されたと報告した (Braun et al. 2009)。

低レベル環境毒性物質暴露の研究のためにデザインされた大都市圏のシンシナティ、オハイオにおける前向き出生コホートにおいて、妊娠 16 週及び 26 週の妊婦及びその児 (1、2、2 歳) (244 組) の追跡調査が行われた。平均 BPA 濃度及び子供の評価項目は、児童用行動アセスメントシステム 2 (BASC-2) 及び幼児期の実行機能に関する日常の行動評価尺度 (BRIEF-P) を使用して、両親の報告をもとに評価された。

BPA は 97%以上の妊婦 (中央値: 2.0 $\mu\text{g/L}$) 及び子供 (中央値: 4.1 $\mu\text{g/L}$) の尿サンプルから検出された。交絡因子の補正により、子供の出生前 BPA 濃度の 10 倍の増加では、BASC-2 により不安及びうつ状態の行動の亢進との関連性が認められ、BRIEF-P により感情制御及び感情障害の低下との関連性が認められた。出生前 BPA 暴露の関連性の大きさは、子供の性別によって異なり、女兒においては不安、うつ症状及び多動性行動と有意に関連性があったが、男児では関連性がないことが示された。出生後の尿中 BPA 濃度と神経行動との間の関連性はほとんどみられず、児の性別による差もなかった (Braun et al. 2011b)。

低レベル環境毒性物質暴露の研究のためにデザインされた大都市圏のシンシナティ、オハイオにおける前向き出生コホートにおいて、母親 (妊婦) 及び幼児 350 組について、母親の尿中 BPA 濃度と NICU ネットワーク神経行動尺度 (NNNS) を用いて、5 週齢の幼児の

神経行動が測定された。NNNS は幼児の神経行動において、明白及び微妙な差異の両方に感度を持つツールである。

出生前 BPA 暴露と幼児の神経行動の間には、有意な関連性は認められなかった (Yolton et al. 2011)。

1998 年～2002 年に行われた子供の環境健康研究 (Mount Sinai Children's Environmental Health Study) に登録されたに女性 (404 名) のうち、ニューヨーク市の病院で分娩した妊婦 137 名の妊娠 25～40 週 (平均 31.2 週) におけるスポット尿を採取し、総 BPA 濃度を測定して、出生前の BPA 暴露が測定された。また、母親は、出産した子供が 7 歳～9 歳の時に追跡調査票に回答するよう求められ、一般集団における自閉症 (ASD) に関連した社会的な機能障害の重症度を測定するために、定量的尺度として社会的応答性尺度を完了した。

妊婦の尿中総 BPA 濃度と子供の自閉症スペクトラム型行動との示唆的関連性が示されたが、統計学的に有意ではなかった ($B=1.18$, 95%CI 0.75, 3.11)。また、尿中 BPA レベルと社会的応答性尺度による社会問題との間には、有意な関連性は認められなかった (Miodovnic et al. 2011)。

カリフォルニアにおける長期的出生コホートの低所得メキシコ系アメリカ人の農業集団 (CHAMACOS) に参加した母児 292 組のデータを用いて、出生前及び前期小児期の尿中 BPA 濃度及び 7 歳児における行動が調べられた。母と教師の報告 2 (BASC-2, Behaviour Assessment System For Children 2) 及び CADS (Conners ADHD/DSM-IV Scales) を用いて 7 歳児の行動評価が行われ、Connors' Continuous Performance Test (CPT) を用いて 9 歳児の行動の直接評価が行われた。

妊娠中の母親の尿中 BPA 濃度は、男児においては、不安及び打つ症状を含む内在化問題 (internalizing problems) の亢進との関連性が認められたが、女児において関連性はなかった。これらの所見は、BASC-2 を用いた場合、一貫性が認められた。一方 7 歳児の CADS に関しては、男児又は女児において、あるいは 9 歳児のいずれの行動 (CPT) に関しても、関連性はみられなかった。さらに、5 歳児の子供の尿中 BPA 濃度は、男児及び女児においては内在化問題及び注意欠陥過活動性障害 (ADHD) の増加、及び 7 歳児の女児においては (BASC-2 及び CADS)、行為障害 (conduct problems) を含む外在化問題の増加との関連性が認められた。小児期の BPA 暴露との関連性は、主として、教師の報告に関してみられた。一方、5 歳の BPA 濃度は 9 歳 (CPT) のいずれの行動とも関連性は認められなかった。出生前 BPA 暴露と 7 歳児の男児の行動障害の関連性がみられた。CHAMACOS では、その他の環境汚染物質、小児の BPA 暴露及び社会経済的地位及び家庭環境を反映する重要な共変量が考慮された。

著者らは、男女児において、小児の BPA 濃度（5 歳）と 7 歳における問題行動との間に有意な関連性が見出されたが、9 歳ではいずれの行動についても直接的評価（CPT）では BPA との関連性はみられなかったとしている（Harley et al. 2013a）。

韓国の 8 歳から 11 歳までの 1008 例の子供に対して、尿中 BPA 及び行動と学習について横断的研究が実施された。行動と学習に関しては、韓国版子供の行動チェックリスト（CBCL）及び学習障害評価尺度（LDES）を用いて評価が行われた。

子供の尿中 BPA 濃度の増加により、CBCL 全問題スコアが上昇し、LDES 聞き取りと学習（listening and learning）スコアが低下した。しかし、尿中 BPA 濃度と性別との間には相互作用は認められなかった（Hong et al. 2013）。

（5）心血管系への影響

米国全国健康栄養調査（NHANES）に登録された一般的な男女の対象者（18～74 歳、2003/2004 年：1455 名、2005/2006 年：1493 名）について、尿中総 BPA 濃度と心臓発作、冠動脈性心臓疾患、狭心症、糖尿病及び血清肝酵素活性との関連性が解析された。

尿中 BPA 濃度の平均は、2003/2004 年では 2.49 ng/mL、2005/2006 年では 1.79 ng/mL であった。2005/2006 年の対象者の尿中 BPA 濃度及び 2005/2006 年と 2003/2004 年の対象者の合計値において、総 BPA 濃度と冠動脈心疾患の間に相関関係がみられた。2005/2006 年では糖尿病との関連に有意差はみられなかったが、2003/2004 年を合計すると有意差がみられた。また、総 BPA 濃度は、肝臓酵素のうち γ グルタミン酸転移酵素の活性とは相関性は認められなかったが、アルカリフォスファターゼ及び乳酸脱水素酵素との関連は対象者を合算すると相関性が認められた。

著者らは、高濃度の尿中 BPA は心疾患と関係していると結論付けている（Melzer et al. 2010）。

米国において男女の健常者における冠動脈疾患リスクと尿中 BPA との関係が調査された。欧州前向きがん・栄養調査-英国ノーフォーク前向き研究（APIC-Norfolk）から 10.8 年間追跡された、758 例の冠動脈疾患及び 861 例の対照をもとに、分析が行われた。回答者（40～74 歳、冠動脈疾患患者でない者、喫煙者、あるいは糖尿病患者）のスポット尿試料が提供された。

尿 BPA 濃度は、中央値 1.3 ng/mL と低値を示し、尿中 BPA 濃度における標準偏差（4.56 ng/mL）の増加について、年齢、性別及び尿クレアチニン正規モデル（ $n=1919$ 、 $OR=1.13$ 95% CI 1.02～1.24、 $p=0.017$ ）において冠動脈疾患の例と関連性がみられた。冠動脈疾患のリスク要因（教育、職業的な社会的地位、BMI 分類、最大血圧、脂質濃度、運動）を補正した

推定値は同等であったが、両側優位性 ($n=1744$ OR=1.11 95% CI: 1.00~1.23、 $p=0.058$) がみられなかった。全体的に補正されたモデルによる感受性分析では、初期の冠動脈疾患（3年以内の追跡調査）、BMI>30の疾患、異常腎機能、又はビタミンCの補正の付加、C-反応性タンパク質、又はアルコール摂取、は全て同じ推定値が得られ、いずれも $p \leq 0.05$ の関連性を示した。

これらの結果から、著者らは、BPA 暴露の高値（尿中 BPA 濃度の高値）は冠動脈疾患の発生を上昇させることが示され、過去に報告された NHANES でのさらに高暴露量の調査の結果と類似の傾向がみられたとしている（Melzer et al. 2012）。

3. 動物実験等における影響

(1) 急性毒性試験

Sprague-Dawley ラット（生後 60-70 日、雄、7 匹/群）に、BPA（0、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）を単回皮下注射し、物体配置試験（Object placement tasks）及び物体認識試験（Object recognition tasks）を行った。学習試験終了後直ちに断頭して脳を摘出し、海馬 CA1 及び内側前頭葉前部皮質（mPFC）の錐体細胞における樹状突起棘密度をゴルジ染色により分析し、さらにウェスタンブロッティングにより記憶の固定に関与する蛋白質の活性化を解析して、脳への影響が調べられた。

BPA の投与により、物体認識及び空間認知が有意に損なわれたことから視覚・空間記憶の形成阻害が示唆された。さらに、海馬（CA1 領域）及び前頭前皮質内側部（mPFC）の錐体細胞における樹状突起棘密度の低下に加えて、海馬の神経マーカーである PSD-95 が有意に減少し、mPFC 内細胞質の cAMP 応答配列結合蛋白質転写因子のリン酸化体

（pCREB、cAMP-responsive element-binding protein transcription factor）が増加した。

筆者らは、BPA の単回投与により、成体の神経可塑化プロセスが妨げられて新しい記憶の形成が阻害されたとしている（Eilam-Stock et al. 2012）。

Sprague-Dawley ラット（生後 3 か月、6-8 匹/群、卵巣摘出ラット 83 匹、非摘出ラット 18 匹）に、BPA（0、1、4、40、120、240、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）を単回皮下注射し、海馬に関連した記憶について物体認識課題（OR、Object recognition tasks）、物体配置課題（OP、Object placement tasks）、ゴルジ染色及び脊椎密度分析を実施し、行動及び脳への影響を調べた。学習及び記憶力の促進剤として、17 α -又は 17 β -エストラジオール（E₂、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）が BPA と同時に投与された。記憶形成（sample trial）の 30 分前もしくは直後に BPA を投与し、4 時間後に視覚記憶と空間記憶について記憶保持（retention trials）検査を行った。

記憶形成直後の BPA 投与では、認識記憶への影響は認められなかったが、BPA の 1 及び 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重投与群では、E₂ 依存性の視覚・空間記憶増強が阻害された。E₂ 投与子宮摘出ラットを用いた結果では、BPA 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重投与で空間記憶が阻害されたが、視覚記憶は、BPA 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重投与まで阻害されなかった。正常性周期のラットへの BPA 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重投与群では、発情前期において視覚記憶は阻害されたが空間記憶は阻害されなかった。E₂ 又は BPA + E₂ の投与後の記憶形成時（30 分）及び記憶保持時（4 時間）に脊椎密度を測定した。前頭前野皮質においては、BPA は E₂ による脊椎密度増加を変化させなかった。海馬においては、BPA は、脊椎基底における E₂ による脊椎密度増加を 30 分後には増加させ、4 時間後には阻害した。これらの結果は、成熟雌ラットでの E₂ 依存性の神経機能への影響を示唆している（Inagaki et al. 2012）。

Charles Foster ラット（アルビノ成体、雌、6 匹/群）に、急性投与群では BPA（35 mg/kg 体重、0.1%エタノール溶液、対照群には 0.1%エタノールを投与）を単回経口投与して、フェニルビグアニド（PBG、10 µg/kg 体重、頸静脈内注射）により誘導される心肺反射反応への影響を血圧、ECG、心肺パラメータを測定して調べた。

PBG 投与により、対照群では、徐脈、低血圧および多呼吸を誘発した。BPA 急性投与群では、PBG 誘発反応の有意な減少と PBG により誘発される迷走神経求心性活動の低下が認められた。（Pant J et al. 2012）。

（2）亜急性毒性試験

a. 全身性の影響

① 2 世代生殖毒性試験（マウス）

CD-1 マウス（一群 28 匹）に、BPA（0、0.018、0.18、1.8、30、300、3,500 ppm : 約 0、0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg BPA/kg 体重/日相当）の混餌投与による 2 世代生殖毒性試験が行われた。陽性対照として 17β-エストラジオール（0.5 ppm）が使用された。

600 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 及び F₁ 雄両方の成体における全身影響として、腎臓及び肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大及びネフロパシー並びに統計学的有意な精巣上体中の精子濃度の低下（15%低下）が観察された。また、50 mg BPA/kg 体重/日投与群の F₀ 雄においては、小葉中心性肝細胞肥大が明らかであった。50 mg BPA/kg 体重/日投与群においては、F₀ 及び F₁ の雄の腎臓重量が統計学的に有意に増加した。一方、0.3 及び 5 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 雄において、統計学的に有意な腎臓重量の増加が認められたが、投与量依存性が無く、関連する病理組織学的変化も認められないことから投与による影響でないと著者らは判断している。雌マウスについては、これらの影響に対する感受性は雄に比較して低かった。600 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 雌において、腎臓及び肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が観察されたが、組織学的検査によるネフロパシーは明らかではなかった。F₁ 雌における唯一の投与影響は、600 mg/kg 体重/日投与群における小葉中心性肝細胞肥大であった。さらに、600 mg/kg 体重/日投与群では、BPA 投与による F₁/F₂ 離乳児体重減少、離乳児の脾臓、精巣重量の減少（精細管の形成不全）がみられた。経口投与による全身毒性の NOEL は、肝臓への影響を基に 5 mg/kg 体重/日、生殖発生 NOEL は、50 mg/kg 体重/日と設定された（Tyl et al. 2008）。

② 3 世代生殖毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雌 20 匹/群）に、BPA（0、0.015、0.3、4.5、75、750、7,500 ppm、約 0、0.02、0.3、5、50、500 mg/kg 体重/日相当）による 3 世代混餌投与試験が行

われた。投与は交配前 10 週間に開始され、妊娠期間、授乳期間を通じて離乳まで継続した。離乳時（生後 21 日）に、各雄雌 30 匹/群を F₁ 親動物として無作為に選別し、F₀ 世代と同様に BPA を投与した。F₂ 親動物の選別、動物数及び投与は、F₁ 親動物と同様に行われた。

50 及び 500 mg/kg 体重/日投与群においては、全ての世代で全身毒性がみられ、体重減少及び体重増加抑制、離乳児及び成体の器官の絶対重量の減少及び相対重量の増加（肝臓、腎臓、副腎、脾臓、下垂体、脳）、並びに軽度の腎臓（尿細管変性）及び肝臓障害（雌のみ）が認められた。

成体の全身毒性の NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、生殖発生の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日であった。（Tyl et al. 2002）

③ 15 日間亜急性毒性試験

子宮摘出 Wistar ラット（成体、雌）に、BPA（0、0.5、5、50、500、5,000 µg/kg 体重/日）を 15 日間経口投与し、チャンバー試験により結腸の傍細胞透過性（CPP）を測定し、結腸への影響を調べた。

BPA 投与により、CPP が用量依存的に減少し、50%阻害用量は 5.2 µg/kg 体重/日であった（Braniste et al. 2010）。

b. 肥満への影響

① 8 日間亜急性毒性試験（マウス）

OF1 マウス（生後 3 か月、雄）に BPA（0、100 µg/kg 体重/日）を週 2 回、8 日間皮下注射により投与し、肥満に対する影響が調べられた。血漿解析、グルコース耐性試験、インスリン分泌、インスリンシグナル伝達に関わるタンパク質、全身エネルギー恒常性について解析した。

BPA 投与群ではインスリン抵抗性がみられ、グルコース刺激性インスリン分泌が増加した。また、対照に比べて摂餌量が減少し、体温及び自発運動が低下した。骨格筋においては、インスリン受容体 β サブユニットのインスリン刺激性チロシンリン酸化が阻害された、この阻害は、Thr308 残基におけるインスリン刺激性 Akt リン酸化減少と関連していた。骨格筋及び肝臓において、BPA による IRS-1 蛋白質の増加が認められた。また、骨格筋では、Erk リン酸化の阻害によるマイトジェン活性化プロテインキナーゼ（MAPK）伝達経路の阻害が認められた。肝臓では、インスリン受容体 β サブユニットのインスリン刺激性チロシンリン酸化減少はほとんど認められなかった（Batista et al. 2012）。

② 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

CD-1 マウス（生後 6 週、雄、6 匹/群）に、BPA（0、5、50、500、5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）が 28 日間混餌投与され、血漿インスリン、LDL、HDL、肝トランスクリプトーム、肝臓の病理組織学的検査により、肥満に対する影響が調べられた。

体重増加及び相対肝重量に影響はみられなかったが、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群のみにおいて、性腺周囲白色脂肪組織重量（pWAT weight）が有意に増加した。血漿インスリンレベルは、5、50、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群において有意に増加し、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群で影響が最も高かった。血漿中のグルコース及び総 LDL 又は HDL には有意な影響は見られなかったが、50 及び 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群では対照群と比較して血漿中のトリグリセリドレベルが有意に上昇した。また、肝トランスクリプトーム解析の結果、脂質合成酵素（Acc、Fasn、Scd1）、肝臓 X 受容体（Lxr）、ステロール調整エレメント結合蛋白質 1c（SREBP）及び、脂質合成遺伝子の発現を制御する炭水化物反応配列結合蛋白質（ChREBP）等の転写因子の発現量の変化は、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群より 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群においてより大きく、非単調用量反応曲線を示した。肝病理組織の中性脂肪染色では、対照群と比較して BPA 投与したマウスの組織で中性脂肪の蓄積が多く、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与より 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日における蓄積の方が多かった。

著者らは、これらの結果から、低用量 BPA の投与により脂肪酸合成に関わる遺伝子発現量が増加し、de novo 脂肪酸合成に影響を及ぼすことにより、肝脂肪変性に関与する可能性が示唆されたとしている（Marmugi et al. 2012）。

③ 4 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（5 匹/群）に BPA（0、0.1、1、10、50 mg/kg 体重/日）を 4 週間強制経口投与し、肝細胞における酸化ストレス指標となる酵素の活性及びそれらの遺伝子発現を測定して、肝臓への影響のメカニズム解析が行われた。

最終体重は対照群と比較して、0.1 mg/kg 体重/日投与群において有意に減少し、10 mg/kg 体重/日投与群において有意に増加した。10 mg/kg 体重/日以上投与群の血清中の ALT、ALP 及びビリルビンは有意に上昇し、肝細胞の損傷を示した。50 mg/kg 体重/日投与群の肝臓において、ストレスマーカーである TBARS と NO の有意な増加、グルタチオン、スーパーオキシドジムスターゼ（SOD）の有意な低下が認められた。さらに、抗酸化タンパク質である、グルタチオンペルオキシダーゼ（GSHPx）、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）、グルタチオン還元酵素（GR）、カタラーゼ（CAT）の活性及びその遺伝子発現量の減少が認められた。（Hassan et al. 2012）。

④ 10 週間亜急性毒性試験（ラット）

Fischer 344 ラット（雌、12 匹/群）に BPA（0、0.025、0.25、2.5 mg/L ）を 5%フルクトース（対照群として水のみ投与する群と 5%フルクトース群を設定）とともに生後 5 週から生後 15 週まで飲水投与し、MRI 測定により脂肪組織量とその分布及び肝脂肪含量、コレ

ステロール、トリグリセリド、血漿中アポリポ蛋白 A-1a、体重、及び腎周囲の脂肪体を測定して、肥満や肝障害への影響が調べられた。

BPA 摂取量は、0.025 mg/L 投与群では 4.6 (9 週) ~5.6 (2 週) µg/kg 体重/日 (平均 5.1 µg/kg 体重/日)、0.25 mg/L 投与群では 46.3 (6 週) ~61.6 (3 週) µg/kg 体重/日 (平均 54.3 µg/kg 体重/日)、2.5 mg/L 投与群では 400.3 (9 週) ~595.3 (2 週) µg/kg 体重/日 (平均 487.3 µg/kg 体重/日) であった。

BPA 投与群では体重及び腎周囲脂肪体重量に有意な変化はみられず、投与群の間の総脂肪容積及び内臓脂肪容積にも変化はみられなかった。しかし、0.25 及び 2.5 mg/L 投与群における肝脂肪含量は、フルクトースを投与した対照群と比較して有意に高かった。また、BPA 投与により血漿中アポリポ蛋白 A- I レベルも増加した。フルクトースを投与した対照群においては、脂肪量への影響は認められなかった (Rönn et al. 2013)。

c. 心血管系への影響

① 30 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Charles Foster ラット (アルビノ成体、雌、6 匹/群) に、反復投与群では BPA (0、2 µg/kg 体重) を 30 日間経口投与、急性投与群では BPA (35 mg/kg 体重、0.1%エタノール溶液、対照群には 0.1%エタノールを投与) を単回経口投与して、フェニルビグアニド (PBG、10 µg/kg 体重、頸静脈内注射) により誘導される心肺反射反応への影響を血圧、ECG、心肺パラメータを測定して調べた。

PBG 投与により、対照群では、徐脈、低血圧及び多呼吸を誘発した。BPA 慢性処置群では、PBG により誘発される心拍数及び呼吸頻度の増加は有意に減少した。BPA 急性投与群では、PBG 誘発反応の有意な減少と PBG により誘発される迷走神経求心性活動の低下が認められた。(Pant et al. 2012)。

(3) 内分泌系及び生殖系への影響

a. 生殖毒性

<生殖系への影響>

① 生殖毒性試験 (マウス)

ICR マウス (雌) に、BPA (0、0.1、1、10、100 mg/kg 体重/日) を生後 8 日に単回皮下注射し、生後 25、30 及び 70 日に屠殺し、生殖器官重量を測定した。また、体重 (生後 10～70 日)、性成熟 (膣開口) (生後 20～28 日) 及び性周期 (膣開口から 9 日間) への影響が調べられた。

10 及び 100 mg/kg 体重/日投与群において、性成熟時期 (対照群で生後 28 日) の前後に対照群との間に体重差がみられたが、生後 30 日以降は差がみられなかった。全ての BPA 投与群において、性成熟の時期が有意に早くなった。また、全ての投与群において発情期日数が減少したが、特に 100 mg/kg 体重/日投与群においては対照群との間に有意差が認められた。さらに全ての投与群において、生後 25 日及び 30 日に卵巣重量の減少が観察されたが、生後 70 日では卵巣及び子宮重量のいずれにも対照群との間に差はみられなかった。(Nah et al. 2011)

② 生殖毒性試験 (マウス)

C57BL/6 マウスに、BPA (0、0.025、0.5、10、40、100 mg/kg 体重/日、ごま油に溶解) を妊娠 0.5 日から 3.5 日に連日皮下注射し、着床あるいは胚の発育・生存等が調べられた。妊娠 4.5 日にプロゲステロン受容体の有無及び局在が免疫組織化学的に検査された。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌では妊娠 4.5 日に着床はみられなかったが、妊娠 3.5 日に卵管における胚の残留及び胚発育の遅延がみられた。無処置の健康な胚を、BPA 100 mg/kg 体重を投与した偽妊娠雌に移植した場合、妊娠 4.5 日に着床はみられなかった。40 mg/kg 投与群の雌では着床遅延と周産期胚死亡の増加がみられた。また、40 mg/kg 体重/日以上投与群において、妊娠期間の有意な遷延、同腹児数の減少、出生後生存率の低下及び子宮内腔上皮のプロゲステロン受容体 (PR) の持続的発現がみられ、着床に関して影響が認められた。一方、10 mg/kg 体重/日以下の投与群には影響は認められなかった。

著者らは、BPA の高用量投与は、胚の輸送、着床前の胚発生、子宮の胚受容能など胚着床の重要な過程に対して悪影響を及ぼすと結論付けた (Xiao et al. 2011)。

③ 生殖毒性試験 (ラット)

Holtzman ラット (雄、12 匹/群) に BPA (0、400 µg/kg 体重/日) を生後 1 日から 5 日まで連日皮下注射し、生後 75 日に無処置雌ラットと交配させ、妊娠 20 日に雌ラットの子宮を

調べることにより交尾率及び着床後胚死亡率（POL）が算出された。また、その子宮から回収した胚について、DNA メチル基転移酵素（DMNT）の遺伝子発現解析が行なわれた。

BPA 投与により、雌ラットと同居してから交尾成立までの期間が約 2 倍になり、また吸収胚を有する雌ラットが著しく増加した。POL が DMNT の発現レベルに関与しているかを調べたところ、雄新生児ラットへの BPA 投与は、生存胚と比較して、吸収胚の DMNT 及び関連転写因子の遺伝子発現をダウンレギュレートしていることが分かった。

著者らは、雄新生児ラットへの BPA 暴露は精子のエピゲノムを変化させ、その結果胚発生に影響を及ぼして着床後胚死亡率の増加を引き起こし、最終的に受胎率の低下をもたらされると結論付けている（Doshi et al. 2012）。

<精巣への影響>

① 生殖毒性試験（ラット）

Wistar ラット（雄）に、BPA（0、0.005、0.5、50、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を、生後 90 日から 45 日間強制経口投与して、精巣内のグルコース代謝及び酸化ストレスへの影響が調べられた。陽性対照として、 17β -エストラジオール（ E_2 、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）が投与された。

全ての BPA 投与群において、精巣内蛋白質のウェスタンブロット解析では、インスリンとそのシグナル分子（インスリン受容体、インスリン受容体基質-1、ホスホイノシチド-3-キナーゼ）及びグルコーストランスポーター（GLUT）-2 のレベルが減少した。さらに免疫組織化学解析により、0.5、50 及び 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の精母細胞及び成熟精子において、GLUT-2 蛋白質の発現低下が確認された。

筆者らは、GLUT-2 及び GLUT-8（著者らが BPA 投与による発現レベル低下を既報）の子モデル解析により、これらの蛋白質は BPA と高い結合親和性を有することが示唆されたとし、BPA はラット精巣においてインスリンシグナル伝達及びグルコース輸送を阻害し、その結果として精巣機能障害をもたらすと結論付けている（D'Cruz et al. 2012）。

② 生殖毒性試験（マウス）

Holtzman ラット（雄）に、BPA（0、2.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ （体重換算なしで投与））を生後 1 日から 5 日まで（ただし分娩日を生後 0 日とする）連日皮下注射し、生後 22 日に離乳した後、生後 125 日に屠殺し、精巣に対する影響としてエストロゲン受容体（ $\text{ER}\alpha$ 、 $\text{ER}\beta$ ）プロモーター領域の DNA メチル化プロファイル及び DNA メチル化機構が調べられた。

BPA 投与群では、生後 125 日における $\text{ER}\alpha$ 及び $\text{ER}\beta$ の転写レベルが減少しており、 $\text{ER}\alpha$ のプロモーター領域で 40%~60%、 $\text{ER}\beta$ のプロモーター領域で 20%~65%の有意な高メチル化が認められた。一方、DNA メチル化酵素 DNMT3a 及び DNMT3b については、転写物及び蛋白質レベルでの発現が約 2 倍に増加した（Doshi et al. 2011）。

<前立腺への影響>

① 生殖毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雄、15～25 匹/群）に、BPA（0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を生後 1、3 及び 5 日に経口投与及び皮下注射して、生後 90 日からテストステロン（T）+エストラジオール 17- β エストラジオール（E₂）を充填した皮下シラスティックカプセルを 16 週間埋設して、生後 200 日に T+E 誘発性前立腺上皮内腫瘍（PIN）を調べた。

新生児期に 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を投与した後、成獣期に T+E 暴露を受けた群における前立腺の組織学的観察では、平均前立腺上皮内腫瘍（PIN）スコア、上皮過形成、炎症細胞浸潤の増加がみられ、それらの程度は経口投与と皮下注射ではほぼ等しかった。

著者らは、暴露経路の違いによる代謝の違いがあるものの、BPA の体内暴露量はヒトにおける暴露量と同レベルであることから本実験結果のヒトへの外挿が可能であり、胎児期及び新生児期における BPA 暴露は成人期の前立腺腫瘍化リスクを上げる可能性があると考えしている（Prins et al. 2011）。

② 生殖毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（雄）に、BPA（0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を生後 1、3 及び 5 日に皮下注射し、生後 10、90 及び 200 日に屠殺して、前立腺においてエストロゲンによるリプログラミング可能なエピジェネティックマークが示す遺伝子メチル化の生涯変化パターンについて調べられた。

ヌクレオソーム結合蛋白質-1（Nsbp1）のプロモーター領域における低メチル化は、BPA の新生児期投与により生じ、早期から成熟に関係なく生涯継続するエピジェネティックマークであることが分かった。一方、ヒポカルシン様蛋白質 1（Hpcal1）のプロモーター領域は、対照群においては中程度（60～70%）メチル化されており、加齢の過程で脱メチル化が進行するが、BPA 投与群では高度にメチル化され、加齢に伴ってある程度脱メチル化されたものの遺伝子発現レベルは抑制されたままであった。

また、DNA メチル化/脱メチル化に関わる 8 つの遺伝子のうち、BPA への早期暴露による過剰発現がみられたのは、DNA メチル化酵素（Dnmt3a/b）及び脱メチル化活性を有するメチル CpG 結合ドメイン蛋白質（Mbd2）をコードする遺伝子であった。著者らは、これらの遺伝子の生涯にわたる異常発現は、若年期のリプログラミング及び成熟期の前立腺発がんに関与するとしている。（Tang et al. 2012）

③ 生殖毒性試験（ラット）

Sprague-Dawley ラット（生後 7 週、雄、10 匹/群）を 5 日間順化させた後に去勢し、その 1 週間後、陰性対照を除く 5 群についてテストステロン（1.0 mg/kg 体重/日）により前立腺肥大症を誘導した後、BPA（0（モデル対照）、10、30、90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）あるいは 17 β -エストラジオール（E₂）（50.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を 4 週間連日投与した。テストステロン及び E₂

は皮下注射、BPA は胃内注入投与した。ラットは最終投与の翌日に屠殺され、体重、前立腺の重量及び体積、腹側前立腺 (VP) 及び背側前立腺 (DLP) の重量と水分含量の測定及び病理組織学的検査が行われた。また、血清中のテストステロン、E₂、プロラクチン、前立腺特異抗原 (PSA) 及びジヒドロテストステロン (DHT) 濃度が測定された。

BPA の 10 µg/kg 体重/日投与群において、テストステロン投与のみのモデル対照群と比較して、VP 及び DLP のいずれも絶対重量及び相対重量が有意に増加した。これらの値は BPA の投与量の増加に伴い低下した。E₂ 投与群についても、VP 及び DLP の絶対重量及び相対重量の有意な増加がみられた。BPA 投与群では VP 及び DLP の水分含量には明瞭な変化はみられなかったが、E₂ 投与群では VP の水分含量が有意に減少した。

BPA の 10 µg/kg 体重/日投与群において、VP 及び DLP の上皮が対照群と比較して肥厚したが、この上皮肥厚は BPA 投与量の増加に伴い低下した。E₂ 投与群においても VP 及び DLP の上皮肥厚がみられた。また VP 及び DLP の腺房内腔面積は、E₂ 投与群では対照と比較して増加したが、BPA は全ての投与群において縮小した。

BPA 投与群において対照群と比較して、血清中の E₂ 及びテストステロン濃度が減少し、DHT、プロラクチン及び PSA 濃度が上昇した。E₂ 投与群では、テストステロンを除いていずれも上昇した。

著者らは、低用量の BPA 暴露により、ラットにおいて前立腺の増殖が誘発され、テストステロンによる良性前立腺肥大症 (BPH) を悪化させる可能性があるとの結論付け、前立腺に及ぼす BPA の影響は E₂ とは異なった機序による可能性があるとした (Wu et al. 2011)。

④ 生殖毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雄、260~280 g、8 匹/群) に BPA (0、25、50、300、600 µg/kg/日) を 4 日間皮下注射し、最終投与後 30 分に屠殺して前立腺及び血液を採取し、血漿中のテストステロン (T) 及びエストラジオール (E₂) 濃度、前立腺の 5α 還元酵素 (5α-R1、5α-R2、5α-R3) 及びアロマターゼ (CYP19A1) の mRNA 量、前立腺における各蛋白質の局在及び発現量が調べられた。

いずれの BPA 投与群においても、血漿中の T 濃度の減少、E₂ 濃度の増加がみられ、対照群に比べて高い E₂/T 濃度比を示したが、この E₂/T 値の増加は前立腺疾患との関連が指摘されている。

全ての BPA 投与群で、ジヒドロテストステロン及び E₂ の生合成の重要な酵素である 5α-R1、5α-R2 の mRNA 及び蛋白質レベルが低下したが、5α-R3 の mRNA レベルは増加した。また、アロマターゼの mRNA 及び蛋白質レベルも、25 µg/kg/日投与群の蛋白質レベルを除き、全ての BPA 投与群において増加した。(Castro et al. 2013)

<子宮への影響>

① 生殖毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雌) に、BPA (0, 0.05, 20 mg/kg 体重/日) を生後 1, 3, 5 及び 7 日に皮下注射した。生後 21 日に離乳後、生後 80 日に卵巣摘出 (OVX) を行い、生後 90 日からホルモン投与を開始した。ホルモン投与の初日及び第 2 日はプロゲステロン (P4) (10 mg/kg 体重) を、第 3 日には P4 (10 mg/kg 体重) に加えて 17 β -エストラジオール (E₂) (4 μ g/kg 体重) を皮下注射し、その 16 時間後にチミジンアナログであるブロモデオキシウリジン (BrdU) (60 mg/kg 体重) を皮下注射した。BrdU 投与の 4 時間後 (生後 93 日) に子宮組織を摘出し、BPA 投与が子宮における血管内皮増殖因子 (VEGF) の発現及び内皮細胞のステロイド調節に及ぼす影響が調べられた。

BPA の両投与群において、卵巣ステロイドの投与に応答した子宮内皮増殖誘導の減少及び VEGF の mRNA 発現の減少がみられた。0.05 mg/kg 体重/日投与群では、上皮下細胞において、エストロゲン受容体 α (ER α) の発現が低かった。これに対して対照群では、レチノイン酸及び甲状腺ホルモン受容体サイレンシングメディエーター (NCOR1, SMRT としても知られる) コリプレッサーの発現が高かった。著者らは、BPA 投与による VEGF 発現の攪乱が内分泌経路の変化を引き起こすことが示されたとしている (Bosquiazzo et al. 2010)。

② 生殖毒性試験 (ラット)

ラットの出生後早期の BPA 投与モデルを用い、1) 雌の生殖能力、2) 子宮のホメオボックス A10 (Hoxa10) 及び Hoxa10 の標的遺伝子発現、3) 卵巣ステロイド濃度及び子宮のエストロゲン受容体 α (ER α) とプロゲステロン受容体 (PR) の遺伝子発現に及ぼす BPA の長期的影響について評価した。

Wistar ラット (雌、17 匹あるいは 20 匹/群) に BPA (0, 0.05, 20 mg/kg 体重/日) を、生後 1, 3, 5 及び 7 日に皮下注射し、生後 80 日のラットを用いて①生殖能力評価及び②遺伝子発現とホルモンレベルの測定を行った。生殖能力評価の群では、無処置の雄と 2 週間同居させて妊娠率を求め、妊娠 18 日に屠殺して黄体数、着床数、吸収胚数を計測した。また遺伝子発現評価の群では、着床前期の最後 (妊娠 5 日) に屠殺し、子宮遺伝子発現、血清中卵巣ステロイド濃度、子宮の ER α と PR の発現について調べられた。

BPA の両投与群において、妊娠率の低下が認められた。20 mg/kg 体重/日投与群においては、着床数の有意な減少が認められた。いずれの BPA 投与群においても、複数の吸収胚を有する母動物数が増加し、さらに 1 母動物当たりの吸収胚数も増加する傾向にあった。

BPA の両投与群において、妊娠 5 日の着床前期子宮における ER α 及び PR の遺伝子発現レベルが有意に低下した。さらに子宮上皮下間質細胞においても、両投与群での ER α 発現の低下、及び 20 mg/kg 体重/日投与群での PR 発現の低下が認められた。血清中のエストラジオール及びプロゲステロン濃度は、BPA 投与による変化はみられなかった。

また、BPA の両投与群において、Hoxa10 の遺伝子発現レベルが有意に低下し、20 mg/kg 体重/日投与群ではインテグリン β 3 (ITGB3、Hoxa10 がアップレギュレートする因子) の発現低下、並びに empty spiracles homolog 2 (EMX-2、Hoxa10 がダウンレギュレートする因子) の発現上昇が認められた。

著者らは、生後早期の雌ラットへの BPA 投与は、着床前期における子宮環境の変化に伴い着床数の減少を引き起こすが、この BPA の着床過程への影響は、内分泌制御を受ける Hoxa10 遺伝子経路の変化によってある程度説明し得ると報告している (Varayoud-J et al. 2011)。

<卵巣への影響>

① 生殖毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雌、8 匹以上/群) に BPA (0、0.05、20 mg/kg 体重/日) を生後 1、3、5 及び 7 日に皮下注射し、生後 8 日に卵巣における卵胞動態が調べられ、さらに免疫組織化学検査及び卵胞閉鎖測定が実施された。

20 mg/kg 体重/日投与群において、卵巣中の全卵胞に対する原始卵胞の割合が 44.6%に減少した (対照群では 70%)。また、原始卵胞及び卵胞形成過程にある卵胞の卵母細胞核及び顆粒膜細胞内で、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 (p27) 発現量の増加が認められた。さらに、ステロイド受容体である ER α を発現する一次卵胞の割合が増加した。ER β を発現する卵胞の割合に変化はなかったが、その発現量は増加した。卵胞形成の各過程にある卵胞の増殖速度は対照群と差がみられなかった一方で、顆粒膜細胞の増殖速度は 20 mg/kg 体重/日投与群で上昇した。0.05 mg/kg 体重/日投与群では、いずれも対照群との間に差は認められなかった。

筆者らは、これらの結果から、生後 1 週間内の BPA 投与は原始卵胞の一次卵胞化を促すことで原始卵胞の貯蔵量を減らし、それによる早発閉経を引き起こす可能性があるとした (Rodriguez et al. 2010)。

② 生殖毒性試験 (ヒツジ)

ヒツジの雌新生児に、BPA (0、50 μ g/kg 体重/日) を生後 1 日から 14 日に皮下注射し、生後 30 日に卵胞の病理組織学的検査が行なわれた。

BPA により卵胞発達が刺激され、原始卵胞のストックが減少した。また、卵巣重量が減少し、多卵性卵胞の数が増加した。胞状卵胞の顆粒膜細胞/莢膜細胞の増殖が促進され、閉鎖卵胞数及び p27 発現が増加した。著者らは、新生児期の BPA 投与により、初期の原始卵胞のリクルートとこれに続く胞状卵胞段階への卵胞発達が刺激されることにより、原始卵胞が減少したとしている (Rivera et al. 2011)。

<乳腺に対する影響>

① 生殖毒性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (Brca1 変異マウス、野生型マウス) (雌) に、BPA (0、0.25 µg/kg 体重/日) を持続皮下注入ポンプにより生後 3 か月から 4 週間投与し、生後 4 か月に屠殺し、第 4 乳腺を摘出して病理組織学的検査が実施された。

BPA 投与により乳腺上皮組織の細胞増殖が刺激され、Brca1 変異マウスで野生型マウスと比較して過形成が生じた。

著者らは、Brca1 機能の損失が BPA による細胞増殖効果を増大させたという結果から、遺伝的要因が BPA 暴露の感受性に影響を与えることを示唆した (Jones et al. 2010)。

② 生殖毒性試験 (マウス)

NCR nu/nu マウス (雌、5 匹以上/群) を生後 8 週で卵巣摘出し、BPA (37.5 mg 含有ペレット/60 日間放出)、17β-エストラジオール (E₂) (1.7 mg 含有ペレット/60 日間放出) 及びプラセボ対照 (37.5 mg 含有ペレット/60 日間放出) の各ペレットを移植した。1 週間後、1 x 10⁶ 個の MCF-7 細胞を脇腹に皮下移植し、腫瘍潜伏及び腫瘍増殖が毎週測定された。ペレット移植の 60 日後に、2 度目のペレット移植を行い、BPA 及び E₂ の投与を継続させた。また、MCF-7 細胞移植による腫瘍形成後、選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるタモキシフェン (1 mg/個体/日) を、3 週間 (1 週間あたり連続 5 日間) 強制経口投与し、腫瘍増殖又は退縮の有無が毎週観察された。

BPA 投与群では、腫瘍細胞移植後 7 週で腫瘍が形成されはじめ、移植後 9 週までに 6 匹中 5 匹で腫瘍形成が認められた。移植後 9 週において、BPA 投与群における腫瘍の大きさ (volume) の平均値は、E₂ 投与群の 1/3 であった。BPA 投与群において、タモキシフェン投与による腫瘍退縮が認められ、BPA はエストロゲン伝達経路を介して腫瘍細胞増殖を促進することが示された (Weber Lozada & Keri 2011)。

③ 生殖毒性試験 (マウス)

FVB/N-TgN マウス (MMTV-erbB2 トランスジェニックマウス、8 週齢 (雌)) に、BPA (0、2.5、25、250、2,500 µg BPA/L、換算値: 0、0.5、5、50、500 µg/kg 体重/日) を 28 週間飲水投与し、発がん性試験が実施された。乳腺について、細胞増殖指数は 112 日齢において、アポトーシス指数及び病理組織学的検査は 252 日齢において実施された。

BPA 低用量 (0.5 及び 5 µg/kg 体重/日) 群でのみ、腫瘍潜伏期間の有意な減少、腫瘍多重度、腫瘍量及び転移発生率の増加が認められた。全ての用量群で、細胞増殖指数が増加 (500 µg/kg 体重/日以上で有意) し、最高用量群でのみ乳腺のアポトーシス指数が増加した。分子レベルでは、BPA 5 µg/kg 体重/日で乳腺の ERβB2、ERβB3、インスリン様増殖因子 1 受容体及び Akt のリン酸化が増加したが、500 µg/kg 体重/日では増加しなかった (Jenkins et al. 2011)。

④ 生殖毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットに、BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日) を分娩後 2 日から 20 日の間に 15 回強制経口投与した。また、これら母動物から自然分娩により得られた雌児動物 (それぞれ、32、34、24 匹/群) の生後 50 日に、7,12-ジメチルベンツアントラセン (DMBA、30 mg/kg 体重) が単回経口投与された。これらの児動物について、乳腺腫瘍の触診が週 2 回行われ、生後 12 か月又は腫瘍組織量が体重の 10%を超えた時に屠殺され、母乳を介した BPA の初期暴露が DMBA 誘発性乳腺腫瘍へ与える影響が調べられた。また、DMBA 投与前の生後 21 日及び 50 日に児動物を屠殺して第 4 乳腺を摘出し、母乳経由 BPA 暴露が単独で乳腺組織へ及ぼす影響が調べられた。

母乳経由の BPA 暴露と DMBA 投与を組み合わせた場合、ラット 1 匹あたりの乳腺腫瘍発生数は、25 µg/kg 体重/日投与群で対照群の 134%、250 µg/kg 体重/日投与群で対照群の 176%と、用量依存的な腫瘍の増加がみられた。また、250 µg/kg 体重/日投与群では有意な腫瘍潜伏期間の減少が認められた。

母乳経由の BPA 暴露のみの影響について、250 µg/kg 体重/日投与群では、生後 50 日に末梢芽突起 (TEB) における細胞増殖の増加及びアポトーシスの減少がみられたが、生後 21 日 (BPA 最終投与の翌日) には同様の結果は得られなかった。ウエスタンブロット解析から、250 µg/kg 体重/日投与群の生後 50 日では、ステロイド受容体共役因子 (SRC1-3)、Akt、リン酸化-Akt、プロゲステロン受容体 (PR-A) 及び ErbB3 蛋白質が有意にアップレギュレートされたことが示された (Jenkins et al. 2009)。

<その他の試験>

① 生殖毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (雌) に BPA (0、0.05、20 mg/kg 体重/日) を、生後 1、3、5 及び 7 日に皮下注射し、性周期を制御する神経ネットワークへの影響が調べられた。性周期の変化を観察するため、対照群 (20 匹) 及び 0.05 mg/kg 体重/日投与群 (30 匹) について、生後 85 日から 2 週間膣スメアを毎日採取した。また、エストラジオール誘発性黄体形成ホルモン (LH) サージへの影響を調べるため、全ての BPA 投与群について生後 85 日に卵巣を摘出した後、生後 100 日に 17β-エストラジオール (E₂) 含有カプセルを埋め込み (11 匹/群)、その 2 日後 (55 時間後) に屠殺し、血中 LH 濃度測定、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) の発現解析、前腹側室周囲核 (AvPv) 及び視床下部弓状核 (Arc) におけるホルモン受容体 (ERα、PR) 及びその関連因子 (SRC-1、REA) の遺伝子発現解析が行われた。

0.05 mg/kg 体重/日投与群においては、発情前期から発情期に通常よりも長く留まる性周期異常がみられた。LH サージは、0.05 mg/kg 体重/日投与群では対照群と差がみられなかったが、20 mg/kg 体重/日投与群では対照群の半量しか分泌できなかった。

視床下部における LHRH の成熟 mRNA の発現量については、0.05 mg/kg 体重/日投与群では有意に増加したのに対し、20 mg/kg 体重/日投与群では著しく減少した。その一方、LHRH の mRNA 前駆体量は両群共に半減した。

ER α の発現量は、いずれの投与群においても、AvPv では有意に増加したが、Arc では有意な減少が認められた。PR の発現量は、0.05 mg/kg 体重/日投与群において AvPv での有意な減少が認められたが、Arc では両投与群において変化はみられなかった。ステロイド受容体共役因子 SRC-1 の発現量は、0.05 mg/kg 体重/日投与群において AvPv での有意な減少が認められた。Arc においては、いずれの投与群でも SRC-1 及びエストロゲン受容体活性抑制因子 REA の発現量に変化はみられなかった。

筆者らは、生後早期における BPA 投与は、視床下部における LHRH 前駆体のスプライシングプロセス及びステロイド受容体の発現を攪乱することにより、成熟期の性周期に異常をもたらすとしている (Monje et al. 2010)。

② 生殖毒性試験 (ラット)

性腺刺激ホルモン (ゴナドトロピン) 放出ホルモン (GnRH) のプロモーターによる制御で緑色蛍光蛋白質 (EGFP) を発現する遺伝子組換え Wistar ラット (雌) に、BPA (0、50、50,000 μ g/kg 体重/日) が生後 0 日から 3 日まで連日皮下注射され、生後 17、21、24、28 及び 33 日に屠殺して、性腺刺激に関する影響が調べられた。陽性対照として、視床下部の雄性化を誘導する量の 17 β -エストラジオール (E₂, 10 μ g/個体/日) 投与群が用いられた。また、無処置の雄を生後 21 日及び 33 日に屠殺し、対照として同様の試験に供した。

50 μ g/kg 体重/日投与群では、膣開口の促進が認められた。また 50 μ g/kg 体重/日投与群では生後 28 日に、RF アミド関連ペプチド 3 (RFRP-3) の繊維密度 (fiber density) が減少し、RFRP-3 と接触している GnRH ニューロンの割合も減少した。さらに、50 μ g/kg 体重/日投与群では RFRP-3 周核体も減少した。50,000 μ g/kg 体重/日投与群では、これらの試験で有意な影響はみられなかった。

著者らは、50 μ g/kg 体重/日の BPA が誘発した性成熟の早期化は、GnRH ニューロンが RFRP-3 による阻害から早期に解放された結果であることが示唆されたとしている (Losa-Ward et al. 2012)。

③ 生殖毒性試験 (マウス)

CD-1 マウス (雌) に、BPA (0、20、40 μ g/kg 体重/日) が生後 7 日から 14 日まで連日皮下注射され、卵母細胞の発育及び減数分裂成熟におけるインプリント遺伝子のメチル化について、生後 15 日に調べられた (試験 1)。また、ヒトでの暴露様式 (長期、低用量) を模倣する目的で、BPA (0、20、40 μ g/kg 体重/日) が生後 5、10、15 及び 20 日の 4 回皮下注射され、生後 21 日に卵母細胞が同様に調べられた (試験 2)。エストロゲン受容体 (ER) 発現とインプリント遺伝子の低メチル化との関係は、ER 阻害剤を用いて検討された。

両試験において、インプリント遺伝子であるインスリン様成長因子2受容体 (Igf2r) 及び父親性発現遺伝子3 (Peg3) の BPA 用量依存的低メチル化が認められ、また4つのメチルトランスフェラーゼ (Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b、Dnmt3L) の遺伝子発現についても BPA の用量依存的な減少が認められた。さらに、両試験において、40 µg/kg 体重/日投与群に遺伝子発現レベル及び蛋白質レベルでの ER α の強い発現がみられたが、ER β の遺伝子発現には変化はみられなかった。BPA により誘発された低メチル化が ER 阻害剤によって消失したことから、インプリント遺伝子のメチル化は ER 発現の影響により抑制されたことが分かった。

筆者らは、マウス新生児の BPA の暴露は、ER シグナル伝達経路を介して刷り込み形成期のインプリント遺伝子のメチル化を阻害すると結論付けている。(Chao et al. 2012)。

b. 生殖発生毒性

<全身性の影響>

① 発生毒性 (ラット)

Sprague-Dawley 雌ラットを用い、BPA (0、2.5、8、25、80、260、840、2,700、100,000、300,000 µg/kg 体重/日) を妊娠6日から分娩開始まで強制経口投与した。その後、児動物に同量の BPA を、生後1日から生後90日まで強制経口投与した。対照物質として、エチニルエストラジオール (ethinyl estradiol、EE₂、0.5、5.0 µg/kg 体重/日) を強制経口投与した。評価単位として同腹児 (18~23 匹/群) が用いられた。試験では、体重、飼料消費量/週、同腹児パラメータ、生後1日及び生後90日における肛門生殖器間距離 AGD、性成熟の観察 (膣開口、最初の発情、乳首保持、精巣下降、包皮分離、膣細胞診、臨床化学、器官重量及び組織学) が行われた。

300,000 µg/kg 体重/日投与群の雌雄において、器官重量に用量に依存した統計学的に有意な変化が観察された。それらの変化は、肝重量の増加及び以下の器官重量の低下、心臓、卵巣、脳 (雄のみ)、腎臓 (雄のみ) 及び脾臓 (雌における 100,000 µg/kg 体重/日及び雄における 300,000 µg/kg 体重/日)。また、離乳期前の体重減少 (雌で 12~16%、雄で 9~12%)、生後90日の雌における後腹膜脂肪体の減少、及び生後90日の体重減少等、陽性対照 EE₂ と同様の影響がみられた。雌雄の 100,000 µg/kg 体重/日以上投与群において、臨床化学的变化 (コレステロール、レプチン、トリグリセリドの減少) が認められた (FDA/NCTR 2013、EFSA 2014)。

② 発生毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (雌) に BPA (0、2.5、8、25、80、260、840、2,700、100,000、300,000 µg/kg 体重/日) を妊娠6日から分娩開始まで、さらに児動物 (18-23 匹/群) には

生後 1 日（出生翌日）から生後 90±5 日まで強制経口投与した。エストロゲン対照としてエチニルエストラジオール（EE₂、0.5 及び 5.0 µg/kg 体重/日）を同様に投与した。母動物の体重、飼料消費量/週、同腹児パラメータ、着床数を確認した。

BPA の 100,000 及び 300,000 µg/kg 体重/日投与群では、母動物の妊娠中の体重増加の抑制が認められた。いずれの投与群でも、同腹児パラメータ及び着床への影響はみられなかった。児動物については、BPA の 300,000 µg/kg 体重/日投与群では、雌雄で離乳前生存率が低下した（NCTR 2014）。

<肥満への影響>

① 発生毒性試験（マウス）

ICR マウス（3 匹/群）に、高脂肪餌（脂肪 30%含有）を妊娠期及び授乳期に与え、BPA（0、0.26、2.72 mg/kg 体重/日（平均投与量））を妊娠 10 日から分娩後 21 日（授乳最終日）まで飲水投与した。児動物（雄雌各 16–25 匹/群）の離乳後に高脂肪餌を与え、同じ濃度の BPA を継続して飲水投与した。生後 31 日に、体重、血清中の脂肪レベルとして総コレステロール（TC）、トリグリセリド（TG）、遊離脂肪酸（NEFA）、グルコース及びレプチン、さらに、雌の子宮周囲の脂肪組織、雄の精巣上体周囲の脂肪組織の重量を測定し、肥満及び高脂血症の進行について調べられた。

雌では、対照群と比較して、体重が低用量群（0.26 mg/kg 体重/日）で 13%、高用量群（2.72 mg/kg 体重/日）で 11%増加した。脂肪組織重量は低用量群で 132%増加したが、高用量群では有意差はみられなかった。雄では、体重が低用量群では有意差がなかったが、高用量群で 59%増加した。脂肪組織重量は低用量群では有意差がなかったが、高用量群で 22%増加した。血清レプチンレベルは、雌の低用量群で 123%増加したが、雌の高用量群及び雄のいずれの用量群でも有意差はみられなかった。血清中の脂質及びグルコースについては、雌では、TC がいずれの用量群でも増加したが、その他の項目は対照群と同等であった。雄では低用量群の TG 及び NEFA の有意な増加、グルコースの減少がみられたが、高用量群ではいずれの測定項目にも有意差はみられなかった。

これらの結果は BPA の低用量投与が高用量投与よりも効果的に肥満及び高脂血症パラメータを変化させることを示しており、Rubin et al.（2001）が報告した BPA 周産期投与による児動物の体重に対する影響結果と一致している。このような BPA の非線形で、逆 U 字型の用量相関曲線はげっ歯類の包皮腺重量及び精巣重量でもみられている。（Miyawaki et al. 2007）。

本試験は、EFSA 2010 で検討され、ANSES 2013 でも BPA による雌における体重及びコレステロールの増加を基にした LOAEL の導出に使用されている。

② 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (8 匹/群) に BPA (0、50、250、1,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を、妊娠 0 日から分娩後 21 日まで強制経口投与した。分娩後 21 日に児動物 (雌雄各 16 匹/群) を離乳させ、通常餌又は高脂肪餌を 16 週間与えた。児動物について、体重、摂餌量、グルコース及び脂質代謝に関する血液パラメータ、糖負荷試験、インスリン負荷試験、 β 細胞の形態及び機能、グルコース刺激による膵島からのインスリン分泌、膵島における遺伝子発現を測定し、妊娠期及び授乳期の BPA 投与がその児動物の代謝症候群の一因となるか否か、また、代謝を乱す BPA の作用が高脂肪餌摂取により悪化するか否かが調べられた。

250 及び 1,250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群では BPA による影響はみられなかった。50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の児動物 (雌及び雄、成熟後) において、通常餌を与えた場合は体重の増加、血清インスリンの上昇及び耐糖能の悪化が認められ、高脂肪餌を与えた場合にはそれらの有害作用が促進された。インスリン感受性については、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の通常餌を与えた児動物 (雄、成熟後) 及び同投与群の高脂肪餌を与えた児動物 (雌及び雄、成熟後) で低下が認められた。通常餌を与えた場合、 β 細胞の構造異常 (ミトコンドリア肥大及び粗面小胞体拡張) が、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の児動物 (雄、離乳時及び通常餌を与え成熟後) で観察され、高脂肪餌を与えた児動物では β 細胞の著しい変性が観察された。膵島の拡張又は伸長が、通常餌を与えた 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の児動物で観察され、高脂肪餌を与えた児動物では著しい膵島肥大及び組織化の低下が観察された。通常餌を与えた 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の児動物 (雌及び雄) において、グルコース刺激により膵島からのインスリン分泌が上昇したが、高脂肪餌を与えた児動物 (雄) ではインスリン分泌能が低下した。通常餌及び高脂肪餌を与えた 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の児動物 (雌及び雄) において、膵島関連転写因子、グルコース輸送体 2、及びグルコキナーゼの発現が著しく低下し、脱共役蛋白質 2 の発現が上昇した。高脂肪餌を与えた児動物では、さらに乳酸代謝及び輸送に関連する乳酸脱水素酵素の発現が上昇した。体脂肪率及び脂肪細胞の体積は、通常餌及び高脂肪餌を与えた 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の児動物 (雌及び雄) において増加がみられた。高脂肪餌を与えた 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の児動物 (雌及び雄) において、肥満、脂質異常症、高レプチン血症、高血糖症、高インスリン血症、及び耐糖能異常を含む重度の代謝症候群が観察された。

著者らは、妊娠期及び授乳期の低用量の BPA 暴露により、成熟後に通常餌では耐糖能を悪化させ、高脂肪餌では代謝症候群を誘発することが示唆されたとしている。(Wei et al. 2011)

<生殖能への影響>

① 2 世代生殖毒性試験 (マウス)

CD-1 マウス (28 匹/群) に、BPA (0、0.018、0.18、1.8、30、300、3,500 ppm (約 0、0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日相当) が、2 世代にわたって混餌投与され 2 世代生殖毒性試験が行われた。投与は交配前 10 週間、妊娠期間、授乳期間を通じて離乳まで継続した。離乳時 (生後 21 日) に、雄雌各 30 匹/群を F₁ 親動物として無作為に選別し、F₀ 世代と同様に BPA を投与した。F₂ 親動物の選別、動物数及び投与は、F₁ 親動物と同様に行われた。陽性対照として 17β-エストラジオール (E₂、0.5 ppm) が使用された。

親動物の交尾・受胎または妊娠指数、卵巢の原始卵胞数、発情周期、交尾成立までの日数、児動物の性比、出生後生存率、精子指標、生殖器官重量あるいは病理組織については、BPA 投与に関係すると考えられる影響はみられなかった。

雌マウスについては、これらの影響に関して、その感受性は雄に比較して低かった。600 mg/kg 体重/日投与群では、精細管の形成不全を伴う精巣重量の減少がみられた。0.03、0.3 及び 5 mg/kg 体重/日投与群では投与に関連したと考えられる変化はみられなかった。生殖発生に関する NOEL は 50 mg/kg 体重/日と設定された (Tyl et al. 2008)。

② 3 世代生殖毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (F₀ 世代、雌 20 匹/群) に、BPA (0、0.015、0.3、4.5、75、750、7,500 ppm、約 0、0.02、0.3、5、50、500 mg/kg 体重/日相当) を、3 世代にわたって混餌投与した。投与は交配前 10 週間、妊娠期間及び授乳期間を通じて離乳まで継続された。離乳時 (生後 21 日) に、各群雄雌それぞれ 30 匹が F₁ 親動物として無作為に選別され、F₀ 世代と同様に BPA が投与された。F₂ 親動物の選別、動物数及び投与は、F₁ 親動物と同様に行われた。

生殖器官の組織及び機能に関しては、500 mg/kg 体重/日投与群における F₀ 動物の分娩後 0 日における卵巢重量の減少、着床数及び児動物数/同腹児の減少がみられた。500 mg/kg 体重/日投与群の F₁、F₂、F₃ 児動物においては、膣開口及び包皮分離の遅延がみられたが、低体重に関連した変化と考えられた。生後の生殖に関する NOAEL は、50 mg/kg 体重/日であった (Tyl et al. 2002)。

③ 発生毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットに BPA (0、2.5、8、25、80、260、840、2700、100,000、300,000 µg/kg 体重/日、0.3%カルボキシメチルセルロース) を妊娠 6 日から分娩開始まで、さらに児動物 (18-23 匹/群) には生後 1 日から 90 ± 5 日まで強制経口投与した。エストロゲン対照としてエチニルエストラジオール (EE₂、0.5 及び 5.0 µg/kg 体重/日) が同様に投与された。生後 1 日及び生後 90 日に肛門生殖器間距離 (AGD)、AGD インデックス (AGDI)、性成熟指標 (膣開口、最初の発情、乳首保持、精巣下降、包皮分離、膣細胞診、臨床化学、器官重量及び組織) などが評価された。児動物について生後 21 日及び 90 日に乳腺の病理組織学的検査を実施し、データの統計解析には RTE (Relative Treatment Effects)、JT/SW

(Jonckheere-Terpstra/Shirley-Williams)、Poly-k 検定が用いられた。この試験は、予定されている BPA の慢性毒性／発がん性試験の用量設定試験として行われた。

雄児動物における離乳前の生存率の低下及び雄の AGD 及び AGDI の低下を含む溶媒の影響が、無処置対照群に比較して認められた。2.5 及び 25.0 µg/kg 体重/日投与群においては、溶媒対照群に比較して膣の発情後期 (metestrus) が優勢であり有意な増加がみられた。さらに、25.0 µg/kg 体重/日投与群においては、対照群に比較すると発情パターンに有意な変化が認められた。また、雄では、精細管巨細胞が対照群 0/20 例に対して 2.5 µg/kg 体重/日では 5/23 例みられ、精巣下降遅延の発生率が 260 µg/kg 体重/日投与群において増加した。一方、100,000 及び 300,000 µg/kg 体重/日投与群では、これらの所見について、雌雄において重篤な影響が認められた。また、EE₂ 陽性対照群においては予測された影響がみられた。

生後 21 日の雌において、乳管過形成の発生頻度は、統計処理の一つにおいて 2,700 及び 100,000 µg/kg 体重/日投与群で溶媒対照群との差が統計学的に有意に認められたが、300,000 µg/kg 体重/日投与群では有意ではなく、いずれも重症度は低かった。生後 90 日の雌においては、乳管過形成の発生頻度は Poly-k 検定による統計解析によると、300,000 µg/kg 体重/日投与群で溶媒対照群と比較して有意に増加した。一方、RTE 及び JT/SW 検定による統計解析では、2,700、100,000、及び 300,000 µg/kg 体重/日投与群で溶媒対照群と比較して乳管過形成の有意な増加を示した。著者らは、生後 21 日又は生後 90 日のいずれにおいても、雌の乳管過形成の根拠は弱いと結論し、組織処理における正常な変動及び／又は限界によってこのように複数の解釈がみられている可能性があるとした。

生後 90 日の雄においては、乳管過形成の頻度はいずれの BPA 投与群においても認められなかった。反対に、EE₂ 投与群では、雄の乳腺において過形成を生じ、雌ではみられなかった。生後 90 日の雌においては、2.5 µg BPA/kg 体重/日用量群で、乳管の腺癌が試験の全 260 例中 1 例でみられた。

著者らは 2700 µg/kg 体重/日以下の投与群においては、生殖発生及び成熟動物の生殖指標に対して有意な影響はみられなかったと結論した (FDA/NCTR 2013、EFSA 2014)。

④ 生殖発生毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットに BPA (0、2.5、8、25、80、260、840、2,700、100,000、300,000 µg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から分娩開始まで、さらに児動物 (18-23 匹/群) には生後 1 日 (出生翌日) から生後 90±5 日まで強制経口投与した。エストロゲン対照としてエチニルエストラジオール (EE₂、0.5 及び 5.0 µg/kg 体重/日) を同様に投与した。児動物について、体重、肛門生殖器間距離 (AGD)、性成熟指標 (雌：膣開口、膣スメア、膣細胞診、雄：乳首保持、精巣下降、包皮分離、雌雄：尾静脈血液中のホルモン量) を測定した。また、児動物を屠殺して、甲状腺ホルモン測定、血液検査及び鼠径部乳腺等の組織観察を行った。さらに、児動物は生後 90±5 日に一晩絶食後に屠殺して AGD 測定、血清臨床化学的解析及び病理組織学的検査を実施した。

いずれの投与群でも、同腹児パラメータ及び着床への影響はみられなかった。児動物については、BPA の 300,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群では、雌雄で離乳前生存率が低下した。精巣下降の遅延が BPA の 260 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群では 1 日、300,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群では 2 日遅延した。BPA の 300,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群では、発情周期の異常を示す割合が増加した。また、BPA の 2,700、100,000 及び 300,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群では、遅発性（生後 150 日以降）の発情周期異常の増加がみられた。BPA の 300,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の雌児動物では、発情休止期割合の増加、卵巣サイズの縮小、嚢胞性卵胞増加、胞状卵胞枯渇、黄体嚢胞枯渇、乳腺の乳管過形成などに、BPA 投与による有意な影響がみられた。BPA の 260 及び 300,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の雄児動物では、精巣サイズの縮小がみられたが、組織観察により精細管上皮の変性がみられたのは、それぞれの投与群で 2/5 例及び 0/5 例であった。一方、EE₂ の 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群では、生殖器官重量の低下、精巣上体尾部精子数の減少、精巣精上皮の枯渇、精巣上体における生殖細胞の剥離、副腎、肝、脳下垂体、脾臓の重量増加、精巣上体の脂肪体重量の低下がみられた。EE₂ の 0.5 及び 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の雄では乳腺の過形成が認められたが、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群ではそれ以外の影響はみられなかった。

著者らは、妊娠期の体重増加の低下、卵巣への影響（嚢胞性卵胞増加、黄体嚢胞及び胞状卵胞の枯渇）及び血清ホルモン（血清中のエストラジオール及びプロラクチンの増加とプロゲステロンの低下）を含む BPA の明らかな有害影響は、100,000 及び 300,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群でのみ観察されたとしている。また、BPA により誘発される卵巣の病理所見や雌における異常性周期を含む一部の影響は、EE₂ により誘発される影響と同様であり、その影響は BPA の弱いエストロゲン活性によるものとしている（NCTR 2014）。

⑤ 発生毒性試験（ラット）

Long-Evans ラットに、BPA（0、2、20、200 mg/kg 体重/日）を、妊娠 7 日から分娩後 18 日まで強制経口投与して、雌児動物における性的二型行動の発現、性成熟及び生殖機能への影響が調べられた。

その結果、肛門生殖器間距離（AGD）、体重、膣開口の日齢、サッカリン優先性及びロードシス行動に変化はみられなかった（Ryan et al. 2010a）。

⑥ 発生毒性試験（ラット）

上記と同様の試験において、Long-Evans ラットに、BPA（0、2、20、200 mg/kg 体重/日）を、妊娠 7 日から分娩後 18 日まで強制経口投与して、雄児動物における肛門生殖器間距離（AGD）及び乳頭保持等が調べられた。

その結果、AGD、体重、アンドロゲン依存性組織重量及び精巣上体の精子数に変化はみられなかった（Howdeshell et al. 2008）。

⑦ 発生毒性試験 (ラット)

COBS CD (SD) BR ラット (20-25 匹/群) に BPA (0、5、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から 21 日まで強制経口投与した。児動物 (8 匹/群) には生後 1 日から 21 日まで強制経口投与し、肛門生殖器間距離 (AGD)、正向反射、スラントボード行動、生後 21 日の血清ホルモン (LH、T4、T3、E₂、レプチン、グレリン) 濃度及び脳重量が検査された。

BPA 投与は妊娠及び授乳期間中の母動物体重、児動物の AGD、離乳前の反射・行動、種々のホルモン濃度、離乳時の脳重量に影響しなかった (Ferguson et al. 2012)。

<精巣への影響>

① 発生毒性試験 (ラット)

Long-Evans ラットに、BPA (0、2.5、25 µg/kg 体重/日) を妊娠 12 日から分娩後 21 日に強制経口投与し、妊娠期及び授乳期の BPA 投与による児動物のライディッチ細胞への影響が調べられた。児動物の出生日を生後 1 日とし、生後 1 日から 7 日まで、出生児数を確認し、体重が測定された。雄児動物の生後 21、35 及び 90 日のライディッチ細胞分化及び生後 21 日のライディッチ前駆細胞 (PLC) の初代培養について検査された。

いずれの投与群においても、一腹出生児数、児動物出生時体重、出生時性比には投与の影響はみられなかった。生後 21、35 及び 90 日の児動物体重は BPA 投与群と対照群との間に差はなく、精巣の対重量及び相対重量にも影響はみられなかった。

2.5 及び 25 µg/kg 体重/日の投与により、雄児動物の生後 90 日のライディッチ細胞数が増加し、PLC の増殖活性が誘導された。また、PLC の増殖性細胞核抗原 (PCNA)、サイクリン D3、インスリン様増殖因子 1 受容体 β (IGF1RB)、上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR)、抗ミューラー管ホルモン II 型受容体 (AMHR2)、リン酸化マイトジェン (分裂促進因子) 活性化蛋白質キナーゼ 3/1 (p-MAPK3/1) が増加した。さらに、PLC の黄体形成ホルモン/胎盤性性腺刺激ホルモン受容体 (LHCGR)、卵胞ホルモン受容体 α (ERα) 及びアンドロゲン受容体 (AR) の蛋白質レベルが増加した。著者らは、インビトロ実験では BPA はライディッチ細胞の分裂促進因子に直接作用することを確認したが、生体内で BPA が誘発した PLC の増殖活性はおそらく上述のようないくつかの因子を介しているとしている。

また、BPA 投与により、生後 21、35 及び 90 日のライディッチ細胞のテストステロン産生が減少した。生後 90 日のライディッチ細胞においては、LHCGR 及び 17β-ヒドロキシステロイド脱 수소酵素 3 (HSD17β3) の蛋白質レベルが減少した。筆者らは、これらの蛋白質が BPA の標的であるとしている。著者らは、BPA の妊娠期及び授乳期暴露によりもたらされる雄性ホルモン分泌不足が血清中の雄性ホルモン量に与える影響はライディッチ細胞数の増加によって軽減されているが、BPA が生物学的作用を引き起こすことは再確認されたと報告している。(Nanjappa et al. 2012)。

② 3世代生殖毒性試験（ラット）

Holtzman ラットを用いて、F₁からF₃世代の雄の生殖能が非暴露の雌との交配により評価された。妊娠雌（8匹/群）にBPA（0、1.2、2.4 µg/kg 体重/日）又はジエチルstilベステロール（DES、10 µg/kg 体重/日）を妊娠12日から分娩後21日に強制経口投与した。F₁世代の雄児動物（4-5匹/腹）は生後22日に離乳させ、生後75日に無処置の雌と交配させてF₂世代の雄を得た。同様にしてF₃世代の雄を得た。F₁からF₃世代の雄児動物について、生殖能評価を生後75日に、精巣における精子数、精子運動性、ステロイド受容体（エストロゲン受容体（ER）α、ERβ、及びアンドロゲン受容体（AR））の精子形成ステージ特異的な免疫組織化学的局在を生後125日に測定し、生殖系に対する影響が調べられた。

F₁、F₂、F₃雄児動物で、精子数が用量依存的に有意に減少し、精子の運動性が有意に低下した。2.4 µg/kg 体重/日投与群のF₃雄と交配した無処置雌において着床後死亡胚の有意な増加がみられ、さらにF₁、F₂、F₃の1.2及び2.4 µg/kg 体重/日投与群の雄児動物と交配した無処置雌において一腹出生児数の用量依存的に有意な減少が認められた。また、精巣の免疫組織染色によるタンパク質発現プロファイルでは、全ての世代のBPA投与群においてライディッヒ細胞のERαの発現量が有意に低下した。セルトリ細胞のARの発現量は、2.4 µg/kg 体重/日投与群のF₁及びそれに続くF₂以外で、有意に低下した。これらの受容体の発現低下は精子形成がアンドロゲン依存性であるステージVIIIにおいて最も顕著であった。一方、生殖細胞におけるERβの発現については、F₁世代の全ての投与群においてのみ有意な低下が観察された。ステロイドホルモン受容体の減少が認められ、これらの影響はF₂、F₃世代において顕著であった。

筆者らは、環境中での暴露量と同程度のBPAの妊娠期及び授乳期暴露により、F₁世代及びそれに続くF₂及びF₃世代の雄児動物で生殖能が低下したと結論している。(Salian et al. 2009)

<乳腺への影響>

① 発生毒性試験（マウス）

FVB/N マウス（10匹/群以上）に、BPA（0、25、250 µg/kg 体重/日）を妊娠8日から分娩まで強制経口投与し、その児動物（雌5匹以上/群）の膣開口を生後16日から観察し、また乳腺組織を生後3、5、8週に観察し、乳管長を生後3、5週に測定した。さらに児動物（雌10匹以上/群）の生後5及び6週に、乳がんの発癌剤である7,12-ジメチルベンゾアントラセン（DMBA、1 mg/匹/日）を単回投与し、腫瘍潜時が測定された。

その結果、25 µg/kg 体重/日投与群において、膣開口日齢の早期化が統計学的に有意にみられた。乳腺発達には対照群と投与群の間に形態学的に大きな差はみられなかった。250 µg/kg 体重/日投与群における平均腫瘍潜時は生後50.8週であったが、25 µg/kg 体重/日投与群では生後69.3週であり、BPA投与によるDMBA誘導腫瘍形成に対する感受性に統計学的

に有意な上昇が認められた。溶媒対照群では1例のみ生後111週でDMBA誘導腫瘍が形成された(Weber & Keri 2011)。

② 発生毒性試験 (マウス)

CD-1 マウス (6-10 匹/群) に、BPA (0、0.025、0.25 µg/kg 体重/日) を妊娠9日から分娩後4日に連続皮下注入ポンプにより投与し、妊娠20日に生まれた児動物 (10 匹/腹) の生後30日に乳腺の病理組織学的検査及び形態計測、生後4か月に乳腺の側方分枝数測定が実施され、低用量暴露による発情期前後の乳腺発達への影響が調べられた。また、対照群及び0.25 µg/kg 体重/日投与群の児動物 (1 匹/腹) の生後25日に卵巣を摘出し、エストラジオール (E₂、0.5 µg/kg 体重/日) (10 匹/群) を10日間連続皮下注入して、乳腺の形態計測が実施され、エストロゲン感受性が調べられた。

卵巣摘出マウスのE₂感受性は増大した。また、生後30日の児動物において、BPA両投与群ともにアポトーシス活性は減少したが、乳管の面積あたりの末梢芽状突起の面積及び数は、0.025 µg/kg 体重/日投与群で増加傾向がみられ、0.25 µg/kg 体重/日投与群で有意に増加した。乳管長及び初回発情日齢の間には正の相関が認められ、BPA投与量が高いほど初回発情日齢あたりの乳管長は減少した。両投与群ともに、プロゲステロン受容体を発現する乳管上皮細胞の集合体の有意な増加がみられ、0.025 µg/kg 体重/日投与群の生後4か月の児動物では、側方分枝数の有意な増加がみられた。

著者らは、環境中と同濃度の低用量BPAへの暴露により、乳腺の形態形成に持続的変化が誘発され、ヒト及びげっ歯類でのがん発生場所である末梢芽状突起の密度が増加したとしている (Munoz-de-Toro et al. 2005)。

③ 発生毒性試験 (マウス)

C57BL/J6 マウスの妊娠期及び授乳期にBPA (0、0.6、3、6、12、120、600、1,200 µg/kg 体重/日) を飲水投与し、生後30日の雌児動物の乳腺について形態観察及び遺伝子発現検査により、児動物への影響が調べられた。陽性対照としてジエチルスチルベステロール (DES、0.12 又は 1.2 µg/kg 体重/日、投与方法の記載なし) が使用された。

BPAの3、120、1200 µg/kg 体重/日投与群において、プロゲステロン受容体 (PR) 及び分泌型白血球ペプチダーゼ阻害蛋白質 (SLPI) の遺伝子発現が用量依存的に増加し、これらは統計学的に有意であった。この変化は1200 µg/kg 体重/日投与群の児動物のDES (0.12 µg/kg 体重/日) 投与と同程度であった。アンフィレギュリン遺伝子の発現は非単調性の傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった。BPA 3 µg/kg 体重/日投与群の児動物において終末小体 (TEB) の有意な増加が認められ、全てのBPA投与群における用量反応性は非単調であった。DES投与におけるTEBの増加はBPA投与の場合と同程度であった。

乳腺総細胞数は、BPA低用量 (6、12 µg/kg 体重/日) 及び高用量 (600、1200 µg/kg 体重/日) 投与群の児動物において、対照群と比較して有意に増加 (約50%増) した。DES (1.2

µg/kg 体重/日) 投与群の児動物の乳腺では、細胞数が 70%増加した。また、免疫染色では内腔上皮内の PR 陽性細胞は、BPA の 6 µg/kg 体重/日投与群の児動物において有意に増加した。この時、ホルモン機能における重要な 2 つのメディエーター遺伝子、Wnt-4 は増加したが、核因子 κB リガンドの受容体活性化因子は増加しなかった。

著者らは、BPA の妊娠期及び授乳期の暴露は、低用量でマウス児動物の乳腺に対して生物学的影響を及ぼす可能性があるとして結論付けた (Ayyanan et al. 2011)。

④ 発生毒性試験 (マウス)

CD-1 マウスに、BPA (0、0.25、2.5、25 µg/kg/日) を妊娠 8 日から分娩後 16 日に持続皮下注入ポンプにより投与した。雌児動物を生後 3、9、12 から 15 か月にと殺して、正中線に沿って皮膚を切開し、第 4 番目の鼠蹊部乳腺を皮膚から剥離して試料を作成した。形態計測、病理組織学的検査及び免疫組織化学的検査が実施された。

全ての BPA 投与群において、雌では腺房芽状突起の出現を含む乳房表現型の変化が認められた。さらに全ての BPA 投与群において、腺管内過形成がみられた。これらの病変は腺管腔の内側に存在する上皮細胞でビーズ状腺管の様相を呈しており、正常な腺管と比較して増殖率が上昇していた。同様の構造は他のエストロゲン物質の暴露後にもみられている。

筆者らは、これらの結果は BPA の妊娠期及び授乳期投与がげっ歯類の乳腺の形態を生育後に変化させるという証拠になると報告している。(Vandenberg et al. 2008)

⑤ 発生毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (6-8 匹/群) に、BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日) を妊娠 10 日から 21 日に強制経口投与し、児動物の乳腺発達への影響が調べられた。生後 21 日及び 50 日に採取した乳腺の試料について、2 次元ウェスタンブロッティング分析、タンデム質量分析計 (MALDI-TOF-TOF) 及び、液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いた乳腺プロテオーム解析が行なわれた。

体重、子宮及び卵巣の重量、膣開口時期、循環エストロゲン、プロゲステロン濃度には BPA 投与による変化はみられなかった。MALDI-TOF-TOF 及び LC-MS/MS による分析の結果、生後 21 日及び又は 50 日でビメンチン、システインリッチ酸性分泌タンパク質

(SPARC)、リン酸化セリン/トレオニン結合ドメイン (14-3-3) を含む 21 種のタンパク質に発現変化がみられた。ウェスタンブロッティングの結果、生後 50 日で児動物の乳腺において、リン酸化 AKT (セリン/スレオニンプロテインキナーゼ)、c-Raf (セリン/スレオニンプロテインキナーゼである RAF がん原遺伝子)、リン酸化 ERK1 及び 2 (細胞外シグナル関連キナーゼ) のタンパク質発現の増加がみられ、TGF-β は減少した。ビメンチンは生後 21 日では有意にダウンレギュレートされていたが、生後 50 日では有意にアップレギュレートされていた。

著者らは、BPA 投与により上記の細胞増殖に関わるシグナル伝達系に関与するタンパク質に変化がみられ、この変化は乳がん形成に対する感受性の増加と一致するとしている (Betancourt et al. 2010a)。

⑥ 発生毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (30 匹/群) に、BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日) を、妊娠 10 日から 21 日に強制経口投与して、雌児動物の乳腺について、免疫ブロッティングによる細胞増殖に関連するタンパク質の発現解析、アポトーシス観察及び Ki-67 を用いた免疫染色による細胞増殖観察を行い、BPA の子宮内暴露の影響が調べられた。次いで生後 50 日の 0、25 及び 250 µg/kg 体重/日投与群及び生後 100 日の 0、250 µg/kg 体重/日投与群の雌児動物に、7,12-ジメチルベンゾアントラセン (DMBA、30 mg/kg 体重) が単回強制経口投与された。その後、乳腺腫瘍の触診が週 2 回行われ、生後 12 か月 (又は腫瘍負荷が体重の 10% を超えた時) に剖検して、乳腺の発がんが調べられた。

BPA の 250 µg/kg 体重/日投与及び生後 100 日の雌児動物への DMBA の単回投与の併用により、対照群と比較して有意な腫瘍発生頻度の増加 (BPA 投与群 83.3%、対照群 53.6%)、及び腫瘍潜伏期間の減少が認められた。一方、生後 50 日に DMBA を投与した場合には、同様の有意差はみられなかった。

BPA 250 µg/kg 体重/日投与群の雌児動物では、DMBA 投与がない場合に、生後 50 日と比較して生後 100 日では、乳腺において細胞増殖及びタンパク質レベルが増加した。エストロゲン受容体 α (ER α) 及びその下流のタンパク質である Bcl-2 の発現は、生後 50 日には有意に低下したが、生後 100 日では上昇した。ER α の転写活性に関与するステロイド受容体コアクチベーター (SRC) については、生後 50 日で SRC-3 のみが有意に増加し、生後 100 日では SRC-1、2、及び 3 の全てが有意に増加した。細胞増殖因子の受容体又は下流シグナル物質については、生後 100 日で上皮成長因子受容体 (EGFR)、リン酸化 IGF-1R、リン酸化 c-Raf、リン酸化 ERKs 1 及び 2、リン酸化 ErbB2、リン酸化 Akt の発現が有意に増加した。しかし、生後 50 日で有意に発現が増加したのは、リン酸化 ERKs 1 及び 2、リン酸化 ErbB2、リン酸化 Akt のみであった。また、250 µg/kg 体重/日投与群で生後 100 日に、乳管上皮細胞において Ki-67 の発現が対照群と比較して増加した。乳管におけるアポトーシス活性については、変化はみられなかった。

筆者らは、BPA の 250 µg/kg 体重/日投与により児動物の乳腺における細胞増殖が促進されたと同時に発がん感受性が上昇し、DMBA 誘発乳がん形成時期が生後 50 日から生後 100 日にシフトしたとしている。またこれらの変化は細胞増殖に関連する主要なタンパク質の発現変化にともなって伴っているとしている (Betancourt et al. 2010b)。

⑦ 発生毒性試験 (ラット)

Wistar-Furth ラットに BPA (0、2.5、25、250、1000 µg/kg 体重/日) を妊娠 9 日から分娩日まで持続皮下注入ポンプにより投与した。児動物の生後 50 日及び 95 日に乳管過形成及び腺がん誘発の有無について、乳腺の病理組織学的検査、形態計測及び免疫組織化学的検査により検討された。

全ての BPA 投与群において生後 50 日に乳管過形成の頻度が対照群の 3~4 倍の頻度で有意に増加した。この増加は全ての投与群で同等であった。生後 95 日の乳管過形成の頻度は、いずれの投与群でも、生後 50 日の動物より低く、2.5 µg/kg 体重/日投与群のみ対照群と比較して高かった。生後 50 日及び 95 日ともいずれの投与群においても Ki-67 免疫染色陽性の乳管上皮細胞数が増加し、乳管過形成及び腺がんが増加した。これらの増殖性病変では、エストロゲン受容体 α (ERα) 陽性細胞数の増加がみられた (Murray et al. 2007)。

⑧ 発生毒性試験 (ラット)

植物エストロゲンを含まない飼料 (AIN-93G、発育期用) で飼育した CD ラットに、BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日) を妊娠 10 日から 21 日まで強制経口投与した。これらの母動物から自然分娩により得られた雌の児動物を、出生直後から代理母動物に哺育させて生後 21 日に離乳し、生後 70 日までは AIN-93G 飼料で、以後は AIN-93M (成熟期用) 飼料で飼育した。生後 21、35±1、50±1 日及び 100±2 日に屠殺し、第 4 乳腺あるいは全乳腺を摘出して、BPA の子宮内暴露が乳腺発達に与える影響が調べられた。

250 µg/kg 体重/日投与群では、乳腺組織の未分化上皮組織の数の増加が確認され、特に末梢乳管は生後 21 日及び 100 日に、1 型小葉 (Lob1) は生後 35 日に、それぞれ対照群との間に有意差が認められた。細胞増殖率には、BPA 投与の影響はみられなかった。乳腺の遺伝子発現に対する影響は、25 µg/kg 体重/日投与群では生後 50 日に強く、250 µg/kg 体重/日投与群では 100 日に強く認められた。いずれの投与群でも、それぞれの影響の強い時期において、免疫系と関連した遺伝子が有意にアップレギュレートされた。さらに、250 µg/kg 体重/日投与群では分化に関連する遺伝子に変化が認められ、これは乳腺の正常な発育に変化が生じていることを示唆している。異なる育成時期において未分化組織の増加及び遺伝子発現プロファイルの変化が生じたという結果から、BPA の子宮内暴露が乳腺の変質感受性に影響を与えることが示された。 (Moral et al. 2008)

⑨ 発生毒性試験 (サル)

アカゲザル (*Macaca mulatta*) に、BPA (0、400 µg/kg 体重/日) を妊娠 100 日から 165 日に経口投与し、分娩後 1 日から 3 日に乳腺の病理組織学的検査及び形態測定が行なわれた。

BPA を投与されたサルは乳腺芽の密度が有意に増加し、対照群と比較して乳腺の発達が進んでいた (Tharp et al. 2012)。

<卵巣、子宮への影響>

① 発生毒性試験 (マウス)

CD-1 マウスに、BPA (0、20、40、80 µg/kg 体重/日) を妊娠 12 日から 18 日に強制経口投与し、児動物の卵巣発達への影響が調べられた。卵巣閉鎖、原始卵巣形成、卵巣発育は生後 3 日、5 日、7 日に、減数分裂前期 I 試験は妊娠 15 日、17 日、19 日に行われた。また、80 µg/kg 投与群について、卵母細胞の遺伝子発現が妊娠 17.5 日に、DNA メチル化 (重亜硫酸塩配列決定) 解析が妊娠 13 日、15 日、17 日に実施された。

生後 3 日において、BPA 投与により用量依存的な卵巣内の卵母細胞の停滞及び原始卵巣数の減少が認められた。80 µg/kg 体重/日投与群では、卵母細胞の減数分裂前期 I への進行が遅延した。減数分裂の誘導に特異的に関連する *Stra8*、*Dmc1*、*Rec8* 及び *Scp3* を含む遺伝子の発現の低下が観察された。CpG サイトにおける *Stra8* の DNA メチル化が妊娠 13 日で 44%、対照群で 11%認められた。

著者らは、BPA 投与により、卵母細胞における減数分裂の進行が阻害され、原始卵巣形成に影響が及ぼされたと結論している (Zhang et al. 2012)。

② 発生毒性試験 (マウス)

C57BL/6J マウスに、BPA (0、20 µg/kg 体重) を妊娠 11 日に経口投与し、胎児卵巣に対する影響が調べられた。卵巣の遺伝子発現変化は、胎齢 12 日、12.5 日、13.5 日及び 14.5 日に検査した。

BPA を子宮内暴露した胎児の卵巣における遺伝子発現の最初の変化が投与 24 時間以内に認められ、最も大きな変化は減数分裂の開始と相関した。さらに、遺伝子オントロジー分析により、BPA の投与により減数分裂周期遺伝子がダウンレギュレートされることが示唆された。(Lawson et al. 2011)

③ 発生毒性試験 (マウス)

BALB-C マウスに、BPA (0、100、1000 µg/kg 体重/日) を妊娠 1 日から分娩後 7 日に皮下注射し、BPA の妊娠期及び授乳期投与による雌児動物の生殖系、特に子宮内膜への影響が検討された。生後 3 か月の雌児動物に骨盤内器官の病理組織学的検査を行い、児動物及び母動物の肝臓中 BPA 含量を測定した。

BPA 投与群の児動物の生殖管を囲む脂肪組織に腺及び基質が存在し、エストロゲン受容体及びホメオティック遺伝子 *HOXA-10* を発現する子宮内膜症様構造が認められた。さらに、BPA 投与群では対照群と比較して嚢胞性卵巣、嚢胞状子宮内膜増殖症及び異型過形成を伴う腺腫様過形成の頻度が有意に高かった。BPA を投与した母動物及び児動物のいずれにおいても、肝臓中に BPA が検出された (Signorile et al. 2010)。

④ 発生毒性試験 (マウス)

CD-1 マウスに、BPA (0、0.1、1、10、100、1,000 µg/kg 体重/日) を妊娠 9 日から 16 日に皮下注射し、雌児動物について生殖器系への影響及び発がん性が調べられた。卵巣/卵管、子宮の病理組織学的検査が生後 18 か月で実施された。

1 µg/kg 体重/日投与群で卵巣嚢胞が有意に増加し、他の BPA 投与群にも卵巣嚢胞腺腫がみられたが、対照群にはみられなかった。BPA 投与後に、ジェチルスチルベストロール (DES) 投与後の病変として報告されている、卵管の進行性増殖性病変の増加が観察された。さらに、対照群との間に統計的有意差はなかったが、BPA 投与群では、DES 投与後の病変として報告されている顕著な中腎管遺残及び子宮扁平上皮化並びに腺腺症がみられた。一部の BPA 投与動物では、子宮の異型過形成及び間質ポリープ、子宮頸部の肉腫、並びに乳房腺癌が認められた (Newbold et al. 2009)。

⑤ 生殖毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットに、BPA (飼料中 0、0.33、3.3、33 mg/kg (0、0.02、0.17、1.65 mg/kg 体重/日相当)) を妊娠 6 日から分娩後 21 日まで混餌投与した。児動物の生後 5 週及び 3 か月に剖検して体重及び器官重量が測定された。また、肛門生殖器間距離 (AGD) を計測して、生殖関連ホルモン濃度及び精子数が定量された。

児動物の雄雌いずれにおいても、BPA 投与に関連する体重及び主要生殖器の重量に変化はみられなかった。1.65 mg/kg 体重/日投与群の雄児動物の生後 3 か月においてのみ、精巣上体重量が統計学的に有意に低下した。0.17 及び 1.65 mg/kg 体重/日投与群の生後 5 週の雌児動物において、AGD、AGD 比 (AGD/体重) 及び卵巣の相対重量が減少したが、生後 3 か月の雌においては有意な変化はみられなかった。生後 3 か月の雄児動物における精巣上体尾部の精子運動性については、BPA 投与に関連した影響は認められなかった。また、全ての投与群の雄雌いずれにおいても血漿中の生殖関連ステロイドホルモン濃度は対照レベルであった。著者らはこれらの結果から、BPA の低用量暴露は児動物の生殖・発生に悪影響を及ぼさないことが示されたとした (Kobayashi et al. 2012)。

<性ホルモン分泌への影響>

① 発生毒性試験 (マウス)

mixed FVB C57BL/6 マウスに、妊娠 10 日から 18 日まで BPA (0、0.5、50 µg/kg 体重/日) を経口投与し、児動物における下垂体性腺刺激ホルモン分泌細胞への影響が調べられた。雄雌について、生後 1 日の下垂体の性腺刺激ホルモン分泌細胞の数とホルモン合成のパラメータが測定された。

Ki67 遺伝子発現レベル測定及び免疫染色の結果、子宮内で BPA に暴露された雌児動物の下垂体は、いずれの投与群においても増殖を高めた。性腺刺激ホルモン分泌細胞数も、BPA 投与群の雌において増加した。0.5 µg/kg 体重/日投与群の雌児動物は、黄体形成ホルモン β

(Lhb) 及び卵胞刺激ホルモン (Fshb) 遺伝子発現に有意な増加を示した。50 µg/kg 体重/日投与群の雌児動物は黄体形成ホルモン (Lhb) と卵胞刺激ホルモン β (Fshb) の遺伝子発現レベルに有意な減少を示した。0.5 µg/kg 体重/日群の雌児動物は性腺刺激ホルモン及び性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体 (Gnrhr) の遺伝子発現レベルが増加し、50 µg/kg 体重/日群の雌児動物は Gnrhr 及び Nr5a1 の mRNA レベルが減少した。雄の下垂体はいずれのパラメータにおいても、変化は見られなかった (Brannick et al. 2012)。

<免疫系への影響>

① 発生毒性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (妊娠及び授乳中の母動物) の妊娠 6 日から分娩後 21 日に、BPA (0、0.5、5、50、500 µg/kg 体重/日) を経口投与した試験が行われ、粘膜感作モデル及び腹膜感作モデルを用いてアレルギー性喘息への影響が調べられた。

粘膜感作モデルにおいて、50、500 µg/kg 体重/日の BPA を母動物に投与した 雌の児動物では、対照群の児動物に比べ、気道のリンパ球及び肺の炎症が増強した。0.5、5、50 µg/kg 体重/日の BPA 投与群の雌の児動物では腹膜感作による肺の好酸球増加が鈍化した

(dampened)。雄児動物ではこれらの影響は認められなかった。これらのわずかではあるが持続的な変化は、母動物経由の BPA 暴露に起因しているが、全体的な気道反応性には有意な違いをもたらさなかった。著者らは、BPA への早期暴露は成体でのアレルギー性炎症を悪化させていないことが示唆されたとした (Bauer et al. 2012)。

② 発生毒性試験 (マウス)

妊娠 C57BL/6 雌マウスに、BPA (50 µg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から分娩後 21 日まで経口投与し、得られた雌雄児動物の生後 6~8 週にインフルエンザ A 型ウイルスを感染させて、免疫反応、肺炎、肺組織のサイトカイン/ケモカイン遺伝子発現レベルを測定した。

BPA 暴露群の児動物では、ウイルス感染への適応免疫や肺からのウイルス除去能力に影響は認められず感染 7 日後 (ウイルスクリアランス初期段階) の病理組織学的検査では肺炎の重症度が有意に低かった。BPA 暴露群のインフルエンザ感染児動物では、肺における、サイトカイン TNF-α ならびにケモカイン RANTES (CCL5), IP-10 (CXCL10) 及び MCP-1 (CCL2) 遺伝子発現の全体的な低下が認められた。ただし、この発現低下に統計的有意差が認められたのは、これらの遺伝子の一部であった。さらに、BPA 暴露群では、インターフェロン (IFN) -γ 及び誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の遺伝子発現レベルの低下が認められた (Roy et al. 2012)。

(4) 神経毒性試験への影響

a. 発達神経毒性

<脳への影響>

① 発達神経毒性試験 (マウス)

CD-1 マウスに、BPA (0、10、20、40 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から分娩後 8 日に毎日経口投与し、生後 2 か月の児動物 (雄雌各 6 匹/群) の性行動に関連して脳の神経回路に発現する神経性の一酸化窒素合成酵素 (nNOS) に対する免疫組織化学的検査が実施された。この検査では、脳の生殖腺ホルモンの支配下にあり性的行動の制御に関与することが知られている 6 つの神経回路、すなわち、内側視索前核 (MPOM)、分界条床核 (BST)、腹内側核、副嗅覚器、扁桃体内側核、鋤鼻系構造について免疫組織染色が行われた。

対照群では、免疫染色した神経回路のうち MPOM 及び BST 腹内側部について特異的に、nNOS 陽性細胞が観察された。nNOS 陽性細胞数は、雄の方が雌より用量依存的に多く、統計学的に有意な性的二型が示された。一方、10 及び 20 µg/kg 体重/日投与群の MPOM では、雌における nNOS 陽性細胞数が対照群に比べて増加し、性的二型は認められなかった。40 µg/kg 体重/日投与群の MPOM では、雄における nNOS 陽性細胞数が有意に減少し、性的二型は認められなかった (Martini et al. 2010)。

② 発達神経毒性試験 (マウス)

C57BL/6J マウス (3 匹/群) に、BPA (0、20、200 µg/kg 体重/日) を妊娠 8 日から 13 日に強制経口投与し、妊娠 14 日に胎児 (雌、9 匹/群) を取り出して、脳の発生に関する病理組織学的検査が実施され、神経細胞の増殖及び分化に対する影響が調べられた。

200 µg/kg 体重/日投与群では、終脳背側の皮質板において、対照群と比較して有意な過形成及び神経細胞新生の促進、神経幹細胞/前駆細胞数の減少及び細胞周期離脱が認められた。特に、脳室下帯の中間前駆細胞 (IPC) 数は対照群と比較して有意に減少したが、脳室帯の放射状グリア細胞 (RGC) 数に変化はなかった。IPC の細胞周期は BPA 投与により有意に延長していたことから、筆者らは IPC 細胞数の減少は細胞の自己再生の減少によるものとしている。また、IPC 及び RGC は妊娠 14 日において、対照群と比べて細胞周期離脱の促進が認められた。20 µg/kg 体重/日投与群の児動物においては、対照群と比較して組織学的な違いは認められなかった。

著者らは、BPA をマウス胎児期に投与すると、放射状グリア細胞や IPC の分化を早めることで神経新生を促進すると同時に細胞周期が短くなり、その結果として増殖能が低下することが明らかになったとした (Komada et al. 2012)。

③ 発達神経毒性試験 (マウス)

ICR/Jcl マウスに、BPA (0、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 0 日から分娩後 21 日連毎日皮下注射し、生後 3 週及び 14 週～15 週の子動物 (雄雌各群 7-8 匹) の脳を 6 つの領域 (体性感覚野、尾状核/被殻複合体、視索前 (野) 視床下部側部領域、視床、背側縫線核及び黒質) に分離して、神経伝達物質のモノアミン (セロトニン (5-HT)、ドーパミン (DA)) 及びこれらの代謝物 (5-ヒドロキシインドール酢酸 (5-HIAA)、3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC)) のレベルが測定された。また、脳神経における 5-HT の代謝回転のマーカーとして 5-HIAA/5-HT 比が算出された。

BPA 投与群の生後 14～15 週の子動物において、尾状核/被殻複合体及び背側縫線核における DA、5-HT 及び 5-HIAA レベルは対照群に比べて有意に増加した。BPA 投与群の生後 3 週の子動物では、尾状核/被殻複合体、視床、及び黒質における 5-HT レベルが増加した。性差に関しては、生後 14～15 週において尾状核/被殻複合体における DA 及び DPAC レベル、及び黒質における 5-HT レベルが、雌と比較して雄において有意に増加した。生後 14 週～15 週においては、対照群の 5-HIAA/5-HT 比が雌に比べて雄で有意に増加した。体性感覚野においては、生後 3 週及び生後 14 週～15 週の子動物のモノアミン及びその代謝物レベルに性差及び群間差はみられなかった。

筆者らは、BPA 投与により生後 14 週～15 週の子動物の視床における DA 及び 5-HT レベル、5-HIAA/5-HT 比について、性及び投与群特異的な有意な関連性がみられたことから、マウスの胎児期及び生後の BPA 暴露は成熟動物の神経伝達システムに影響を及ぼすとしている (Nakamura et al. 2010)。

④ 発達神経毒性試験 (マウス)

C57BL/6J マウス (合計雄 39 匹、雌 45 匹) に、BPA (0、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) 又は 17 β -エストラジオール (E_2 、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を生後 23 日から 30 日まで連日皮下注射し、思春期の BPA 暴露の影響が調べられた。オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、*novel cage* 試験、社会的相互作用試験が生後 60 日から 70 日に実施された。

雄では、オープンフィールド試験において、BPA 投与群の中央区間滞在時間は対照群及び E_2 投与群と比較して有意に増加した。高架式十字迷路試験において BPA 投与群の雄では E_2 投与群の雄と同様に、自発的運動が低下したが、有意差ではなかった。また、雄同士の社会的相互作用試験では、BPA 投与群は身づくろい行動が他の群と比較して有意に増加した。*novel cage* 試験において BPA 及び E_2 投与群の雄では探索行動に影響は及ぼさなかった。社会的相互作用試験において、BPA 及び E_2 投与雄では立ち上がりの継続時間及び頻度が対照群と比較して有意に増加したが、探索行動の継続時間及び頻度は低下した。一方、BPA 及び E_2 投与雄の接触行動は対照群と比較して差はみられなかった。

一方雌では、BPA 及び E_2 投与群では対照群と比較して、オープンフィールド試験における中央区間滞在時間及び総移動距離が有意に減少し、高架式十字迷路試験における総移動

距離及び移動回数が減少し、雌同士の社会的相互作用試験における行動距離が減少した。novel cage 試験では E₂ 投与群の雌は対照群の雌と比較して探索行動を示す時間が短く、同様の傾向が BPA 投与群の雌においても認められた。さらに、BPA 投与群の雌には、雌刺激マウス (female stimulus mice) に対する接触行動の増加及び雄刺激マウスに対する接触行動の減少がみられた。

著者らは、思春期の BPA 投与により、雄では対照群と比較して不安行動を減少する雌型行動を示し、雌の行動は雄化したとしている (Yu et al. 2011)。

⑤ 発達神経毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットに、BPA (0、2.5、25.0 µg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から分娩後 21 日に経口投与され、雌雄の児動物の視索前野の性的二型核 (SDN-POA) の体積が生後 21 日に測定された。

BPA 投与群の雄の児動物では、対照群と比較して SDN-POA 体積が有意に増加した (He et al. 2012)。

⑥ 発達神経毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットに、BPA (0、1 mg/L、約 70 µg/kg 体重/日相当) を妊娠 6 日から分娩後 20 日に飲水投与し、児動物 (対照群 4 匹、投与群 7 匹) の脳に対する影響が調べられた。局所プロトン磁気共鳴分光法 (1H MRS) による海馬の脳構造発達、代謝物濃度分析及び病理組織学的検査が生後 20 日に実施された。

1H MRS により、BPA 投与による海馬のグルタミン酸濃度並びに (Glu/Asp) 比の有意な増加がみられた。定量組織分析では、BPA 投与群の児動物における海馬の神経細胞核陽性の密度が対照群と比較して低下し、帯状束のグリア細胞繊維性酸性蛋白質 (GFAP) 陽性の星状膠細胞の密度が増加した。

筆者らは、妊娠期及び授乳期の BPA 暴露によりもたらされた海馬における Glu/Asp 比の有意な変化は、ミトコンドリアのリンゴ酸アスパラギン酸シャトルの機能を損ない、脳のグルコース酸化能を減少させて、神経及びグリアの発達に影響したとしている (Kunz et al. 2011)。

⑦ 発達神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラットの雌動物に、BPA (0、50 µg、20 mg/kg 体重/日) を生後 1 日、3 日、5 日及び 7 日に皮下注射し、リアルタイム PCR 及び免疫組織化学的検査により脳及び生殖系への影響が調べられた。

生後 100 日に、50 µg/kg 体重/日投与群に発情周期の変化がみられ、20 mg/kg 体重/日投与群では、エストラジオールにより誘導される LH サージがなかった。リアルタイム PCR により、視床下部における成熟 LH-放出ホルモン (LHRH) 遺伝子の発現が 50 µg/kg 体重

/日投与群で増加し、20 mg/kg 体重/日投与群で減少した。さらに、プロセシングされていないイントロン A を含む LHRH 遺伝子が、両群の視床下部細胞の細胞質で減少した。免疫組織化学的観察により、BPA 両群でエストロゲン受容体 (ER) α 蛋白質が前腹側脳室周囲で発現が増加し、弓状核で減少した (Monje et al. 2010)。

⑧ 発達神経毒性試験 (ラット)

Long-Evans ラットの雌動物に、BPA (0、50、50,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を生後 0 日から 3 日に皮下注射し、性的二型視床下部領域の発達について生後 181 日から 202 日に調べられた。

いずれの BPA 投与群においても、傍室核内のオキシトシン免疫反応性ニューロンの数が増加したが、観察した領域のいずれにも、セロトニン免疫反応性繊維密度又は ER α 免疫反応性ニューロン数に影響はみられなかった (Adewale et al. 2011)。

⑨ 発達神経毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (雄、生後 60-70 日、7 匹/群) に、BPA (0、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) を訓練と検査の間に単回皮下注射して、記憶と学習に関する影響を調べた。視覚的記憶及び空間的記憶を評価するため、それぞれ物体認識タスク及び物体配置タスクが用いられた。行動試験の直後にラットをと殺し、CA1 及び内側前頭前野皮質における錐体細胞の樹状突起棘密度がゴルジ染色により評価された。また、記憶の固定段階に関与するタンパク質の活性をウェスタンブロットティングにより確認した。

対照群では、新奇な物体を探索するために多くの時間を費やして物体の再配置を認識したが、BPA 投与群は、新奇/古い物体を識別せず物体の再配置も認識しなかった。また、BPA 投与群では CA1 及び内側前頭前皮質のいずれの領域でも樹状突起棘密度が有意に低下した。タンパク質発現については、海馬においては神経マーカーである PSD-95 が減少し、内側前頭前皮質において細胞質性の転写因子 pCREB が増加した。

これらの結果から、著者らは、BPA は脳における神経可塑性のプロセスを阻害することにより新たな記憶の形成を妨げて、物体認識及び新奇空間認識が損なわれたと報告した (Eilam-Stock et al. 2012)。

⑩ 発達神経毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットの雄に、BPA (0、0.1、1.0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を生後 2 日に頭蓋内投与し、生後 9 日及び 30 日に脳機能及び海馬のモノアミン濃度が測定された。

生後 30 日に、海馬でセロトニン (5-HT)、脳幹で 5-ヒドロキシインドール-3-酢酸 (5-HIAA) 及び 5-HIAA/5-HT、線条体でドーパミン (DA) 及び 3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) の有意な増加が観察された。背側海馬及び延髄においても DA が増加し、背側海馬、扁桃体及び延髄における DOPAC/DA 比が低下した。DA を DOPAC に代謝する

酵素であるモノアミン酸化酵素 B の活性は、延髄において減少した。生後 9 日に、海馬の 5-HT 及びノルエピネフリン (NE) の増加並びに DOPAC 及び 5-HIAA の減少が観察された。(Matsuda et al. 2010)。

<行動への影響>

① 発達神経毒性試験 (マウス)

C57BL/6J マウスの雌に、BPA (0、約 5 µg/日 (0、約 120、140 µg/kg 体重/日相当の 2 種の記載あり : EFSA 2014)) を交尾前 1 週から混餌投与して、妊娠中の BPA 低用量暴露の行動及び脳神経への影響が調べられた。児動物 (BPA 投与群 : 雄 21 匹/雌 18 匹、対照群 : 雄 15 匹/雌 13 匹) は生後 12 時間以内から、無処置母動物に養母哺育させた。児動物について、生後 20 日に社会的相互作用試験、生後 22 日に高架十字迷路試験、生後 24 日に社会的選好試験が行われた。

また妊娠母動物を妊娠 18.5 日 (膈栓発見日 = 妊娠 0.5 日) にと殺して、母動物の血中 BPA レベル及び胎児 (雄雌、5-6 匹/群) の脳における遺伝子発現量を定量 PCR により測定した。また、妊娠 18.5 日の母動物の血清中の非抱合 BPA が測定された。

母動物の血中の BPA レベルは対照群 (0.099 ± 0.014 ng/mL) に比べて投与群 (0.43 ± 0.002 ng/mL) では上昇した。

児動物の社会的相互作用試験では、BPA 投与群において、毛づくろいの時間は雄で増加したが雌では減少し、接触時間は雄では短くなったが雌では有意に長くなった。鼻と鼻を付け合う行動、遊びに誘う行動及び接近行動が雌雄とも増加し、雌児動物においてわずかに社会的行動が亢進したことが示された。雄に対する影響も同一の傾向であったが雌に比べると変化は少なかった。しかし、社会的選好試験では BPA 投与の影響はみられなかった。高架式十字迷路試験では、オープンアーム及びクローズドアームで過ごす時間及びアームの間で過ごした時間は両群で同じであり、不安様行動にも BPA 投与による影響はみられなかった。

BPA 投与群の雌の脳でグルタミン酸輸送体 Slc1a1 の遺伝子発現量が他の群に比べて有意に高く、BPA 投与による性的二型性を示した。エストロゲン受容体 (ER α 、ER β 、Gper) 遺伝子の発現量には両群間の差は認められなかったが、オキシトシンレセプター (Oxtr) 遺伝子の発現量は、いずれも投与群の雄で抑制された。著者らは、Oxtr はエストロゲン調節に対して高度に応答性があり、社会行動に関与することに言及している。また、3 種の DNA メチル化酵素遺伝子 (Dnmt1、Dnmt3a、Dnmt3b) のうち Dnmt3a 遺伝子の発現量は投与群の雄において最も高く、Dnmt1 は投与群の雌で最も低かった。

著者らは、メチル化酵素の中で Dnmt1 が最も豊富であることから、神経発生において、BPA 投与による Dnmt1 遺伝子の低下が Slc1a1 の DNA メチル化に影響を与えて Slc1a1

発現レベルを上昇させ、神経行動変化に寄与しているとしている (Wolstenholme et al. 2011a)。

② 発達神経毒性試験 (マウス)

C57BL/6J マウスに、BPA (0、5 mg/kg 飼料、約 1.0 mg/kg 体重/日相当 : EFSA 2012) を、F₀ 世代の交尾前 2 週から妊娠期間及び授乳期間に混餌投与し、継代影響 (F₁、F₂ 及び F₄) が調べられた。児動物は生後 12 時間以内から、無処置の雌に養母哺育された。児動物 (約 10 匹/群、生後 21~24 日) について、生後 20 日に社会的相互作用試験、生後 22 日に高架十字迷路試験、生後 24 日に社会的選好試験が行われ、社会的行動または非社会的行動が評価された。また、母動物は、妊娠 18.5 日 (膈栓発見日 = 妊娠 0.5 日) にと殺して F₁ (3 匹/群) 及び F₄ (4 匹/群) の雌雄の脳における遺伝子 (エストロゲン、エストロゲン受容体、オキシトシン (Oxt)、バソプレシン (Avp) 及びそれらの受容体 (それぞれ、Oxtr 及び Avpr1a) について定量 PCR 分析が実施され、遺伝子発現のマイクロアレイ分析による継世代変化が調べられた。

社会的、非社会的及び探索的行動については、BPA 投与による有意な変化はみられなかった。BPA を子宮内暴露された F₁ の若年動物は、対照群と比較して社会的相互作用が少なかったが、遊びに誘う行動の頻度は高くなった。BPA 投与群の雄では社会的選好が減少したが、雌ではこの影響はみられなかった。後世代 (F₂ 及び F₄) では、BPA の作用によりこれらの社会的相互作用が増加したが、性的二型性はみられず、性と投与間の関連性も認められなかった。

BPA 投与した F₁ 児動物の脳において、エストロゲン受容体に関する遺伝子では、膜結合型エストロゲン受容体及びエストロゲン関連受容体については増加し、雄の方が雌より高かった。ER α 遺伝子は減少し、ER β では変化はみられなかった。これらは、F₄ 児動物の脳では変化はみられなかった。また、F₁ 児動物の遺伝子発現については、対照群と比較して、Avp は 4 倍減少し、Oxt も減少したが、Oxtr は増加した。その他の遺伝子発現量には差はみられなかった。バソプレシンの遺伝子発現量の減少は F₄ 世代まで持続し、オキシトシンは F₄ 世代の雄のみで減少した。

著者らは、低用量 BPA の妊娠期間の暴露が脳の遺伝子発現及び行動に与える影響は、世代にまたがる遺伝性があるとしている (Wolstenholme et al. 2012)。

③ 発達毒性試験 (マウス)

ICR マウスの母動物に、BPA (0、100、500 μ g/kg 体重/日) を妊娠 7 日から分娩後 21 日に経口投与した。その児動物に BPA (0、100、500 μ g/kg 体重/日) を生後 22 日~36 日に投与して、生後 5 週に、オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、Y-迷路試験、新奇物体認識試験が実施された。また、脳組織のドーパミン受容体、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体及びドーパミン輸送体 (DAT) への基質結合実験が行われた。

オープンフィールド試験では、100 µg/kg 体重/日投与群では中央ゾーンでの移動が増加した。高架式十字迷路試験では、500 µg/kg 体重/日投与群でオープンアーム滞在時間が増加した。Y迷路での交替行動については、BPA 投与群はいずれの用量でも減少がみられ、作業記憶障害が示された。新奇物体認識試験では、100 µg/kg 体重/日投与群で中央ゾーンでの移動及び頻度が低下した。また、基質結合実験では BPA のいずれの投与群においても、尾状核被殻のドーパミン D₂ 様受容体結合が増加したが、DAT 結合が減少し、前頭皮質並びに海馬の CA1、CA3、及び歯状回領域の NMDA 受容体結合の減少がみられた。

著者らは、マウスへの長期 BPA 暴露は不安様行動の低下、認知障害、及びドーパミン系と NMDA 系システムの変化を誘発するとしている (Tian et al. 2010)。

④ 発達神経毒性試験 (マウス)

ICR マウスに、BPA (0、0.05、0.5、5、50 mg/kg 体重/日) を妊娠 7 日から分娩後 21 日に強制経口投与し、児動物 (雄) について、モーリス水迷路空間記憶試験が生後 21~25 日及び生後 56~60 日に行われ、続けて生後 26 日及び 61 日にステップダウン型受動的回避試験が行われた。また、児動物 (雄) の海馬の N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) のサブユニット NR1、NR2A、NR2B、エストロゲン受容体 β (ERβ) の蛋白質発現が、イムノブロット法により生後 21 日及び 56 日に検査された。

モーリス水迷路では、生後 21 日及び 56 日のいずれにおいても、0.5、5 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で、水面下のプラットホームにたどり着くまでの経路の長さが最初の訓練時 4 日間に連続して有意に増加した。試験第 5 日に足場を移動したところ、0.5 又は 5 mg/kg 体重/日投与群では、訓練時に足場があった地点での滞在時間の割合が顕著に減少した。受動的回避試験では、5 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の生後 26 日又は 50 mg/kg 体重/日投与群の生後 61 日の児動物において、足への通電刺激を受けた後のプラットホームからのステップダウンのエラー頻度が有意に増加し、足への通電刺激を受けた後 24 時間のグリッドの床へのステップダウン反応潜時が明らかに減少した。

生後 21 日の海馬における NR1 発現は全ての BPA 投与群で対照群と比べて用量依存的にダウンレギュレートされたが、NR2A 及び 2B の発現はより高用量の 5~50 mg/kg 体重/日投与群において有意にダウンレギュレートされた。生後 56 日には、全ての BPA 投与群において、NR1、NR2A 及び 2B の発現が有意にダウンレギュレートされた。0.5、5、及び 50 mg/kg 体重/日の BPA 投与群では生後 21 日及び 56 日に ERβ の発現が顕著にダウンレギュレートされた。

筆者らは、これらの結果から、分娩前後における BPA 暴露が海馬における ERβ 及び NMDAR 発現を阻害することによって、脳の空間認識及び回避認識における行動発達に影響を及ぼしたことが示唆されたとしている (Xu et al. 2010a)。

⑤ 発達神経毒性試験 (マウス)

ICR マウス (雄雌各 12 匹/群) に、BPA (0、40、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を生後 31 日から 87 日に 8 週間経口投与し、行動への影響に性差があるか否かについて調べられた。行動試験は、生後 91 日にオープンフィールド試験、生後 92 日に高架式十字迷路試験、生後 93～97 日にモーリス水迷路空間記憶試験、生後 98 日にステップダウン型受動的回避試験が行われた。また、生後 100 日に子宮又は精巣の重量及び血中ホルモン (エストラジオール又はテストステロン) 濃度が測定された。

40 及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の雄、及び 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の雌において、体重増加の抑制が認められた。対照群との生殖器官の重量及び血中ホルモン濃度の差は、雌雄共に認められなかった。オープンフィールド試験では、対照群において立ち上がり及び毛づくろいの頻度に性差が認められたが、BPA 投与群では、40 及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群において、雄のこれらの行動の頻度が減少し、雌の毛づくろいの頻度が増加したことにより、これらの行動の性差が消失した。高架式十字迷路試験では、対照群においてオープンアームに入った回数と滞在時間に性差が認められたが、いずれも 40 及び 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の雄において減少し、400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の雌において増加したため、性差が消失又は逆転した。モーリス水迷路空間記憶試験では、対照群において平均逃避遊泳距離に性差が認められたが、BPA 投与群では、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群の雄においてこの距離が延長し、雌では対照群との間に有意な差が認められず、性差が消失した。ステップダウン型受動的回避試験では、対照群においてはステップダウン潜時に性差が認められなかったが、BPA 投与群では、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群において、雄では短縮し、雌では対照群との間に有意差が認められず、40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群において性差が生じた。

筆者らは、これらの結果から、低用量 BPA の長期投与は血中ホルモン濃度と生殖器官の重量には影響を及ぼさないが、特定の非生殖行動の性差を変化させるとしている (Xu et al. 2011)。

⑥ 発達神経毒性試験 (マウス)

ICR マウスを用いて、BPA (0、0.4、4 mg/kg 体重/日) を妊娠 7 日から 20 日の妊娠期又は分娩後 1 日から 14 日の授乳期に経口投与し、児動物 (雄雌各 10 匹/群) について生後 56 日にオープンフィールド試験、生後 57 日に明暗選択箱試験、生後 58 日にミラー迷路試験、生後 59 日に高架式十字迷路試験、生後 60 日に強制遊泳試験が実施され、分娩前と分娩後の母動物への暴露時期の違いによる児動物の行動への影響が調べられた。また、生後 56 日の体重、生殖器官重量、及び N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の NR1 サブユニット及び α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソキサゾールプロピオン酸

(AMPA) 受容体のサブユニット GluR1 に対するウェスタンブロット分析が行われた。

妊娠期又は授乳期のいずれの暴露時期においても、児動物の子宮重量又は精巣重量への影響はみられなかったが、体重への影響については対照群と比較して妊娠期暴露された雌

児動物の体重がいずれの投与量においても有意に減少したが、授乳期の 0.4 mg/kg 体重/日群では雌雄において体重増加がみられた。

妊娠 7 日～20 日あるいは生後 1 日～14 日の全ての投与群の児動物の雌雄において、不安及びうつ様行動の増加がみられた。妊娠期の全ての投与群の雌では、不安様行動を評価する 4 種類の試験（オープンフィールド、明暗選択箱、ミラー迷路及び高架式十字迷路）の全てにおいて有意な影響が認められた。授乳期の全ての投与群の雌及び妊娠期の全ての投与群の雄では、明暗選択箱試験及び高架式十字迷路試験において不安惹起様行動を示したが、授乳期の全ての投与群の雄では高架式十字迷路試験においてのみ不安惹起様行動がみられた。強制遊泳試験では、妊娠期の全ての投与群及び授乳期の 4 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で不動時間の顕著な増加がみられた。また、ウェスタンブロット分析から、妊娠期及び授乳期のいずれの投与によっても、雌雄のマウスで海馬及び扁桃体の AMPA 受容体サブユニット GluR1 の発現が阻害されることが分かった。

筆者らは、これらの結果から、妊娠期及び授乳期のいずれの時期の BPA 暴露も、マウスの雌雄に対して不安及びうつ様行動を増加し、特に妊娠期投与では不安様行動に対してより強い影響が示されたとしている (Xu et al. 2012)。

⑦ 神経毒性試験 (マウス)

ICR マウス (22 匹/群) に、BPA (0、0.4、4、40 mg/kg 体重/日) を 12 週間強制経口投与し、記憶及び海馬における神経構造の変化に対する性特異的影響が調べられた。投与後、オープンフィールド試験 (12 匹/群) により自発行動が調べられ、続けて、モーリス型水迷路試験及びステップダウン型受動回避試験による学習試験が行われた。また、10 匹/群について、CA1 錐体細胞及び内側前頭前皮質 (mPFC) における樹状突起棘密度がゴルジ染色により評価され、記憶固定プロセスに関与するタンパク質についてイムノブロット法により解析された。

オープンフィールド試験では、全ての投与群の雄において立ち上がり回数及び中央区画滞在時間が有意に増大したが、0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌では立ち上がり回数が減少した。モーリス型水迷路試験では、0.4 及び 40 mg/kg 体重/日投与群において水面下プラットフォームに到着するまでの距離が延びたが、4 mg/kg 体重/日投与群では影響はみられなかった。また、受動回避試験では、40 mg/kg 体重/日投与群の雄において足への電気刺激を受けた後 24 時間までのステップダウン潜時が短くなったが、雌では変化はみられなかった。

BPA 投与によりシナプス密度の減少、雄マウスの海馬におけるシナプス間隙の増大及びアクティブゾーンと PSD の厚さの減少がみられ、BPA はシナプスインタフェースの構造パラメータにマイナスの影響を及ぼした。さらに、ウェスタンブロット分析から、BPA が雄の海馬において、シナプスタンパク質 (シナプシン I および PSD-95)、シナプス NMDA 受容体サブユニット NR1 及び AMPA 受容体サブユニットの GluR1 の発現をダウンレギュレートすることが示された。

著者らは、低用量 BPA の長期暴露により、マウスの空間認識及び受動回避に性特異的に悪影響が及ぼされ、これらの影響は、脊髄シナプスの再構成及びシナプス蛋白質及び NMDA と AMPA 受容体の発現のような、海馬シナプスの塑性プロセスの感受性と関連すると考えられるとしている (Xu et al. 2013a)。

⑧ 発達神経毒性試験 (マウス)

CD-1 マウスに、BPA (0、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 11 日から分娩まで強制経口投与した児動物、あるいは同量の BPA を出生日から生後 8 日まで強制経口投与した新生児 (いずれも、雌雄各 12-15 匹/群) のそれぞれについて、生後 28-30 日に新奇性試験、生後 70 日にオープンフィールド試験及び高架式十字迷路試験が行われ、不安様行動と新奇性に関する情動反応の BPA に対する感受性が、妊娠期間と授乳期間の暴露を比較して評価された。

児動物の対照群においては、雌は、対照群の雄に比較すると、より不安が少なく、より活動的で新奇な環境を探索する傾向があり、雌雄の行動様式に差がみられた。BPA 投与群では、オープンフィールド試験の雌雄はいずれも巣の近くに留まる傾向にあり、環境内での探索行動は少なかった。他の試験でも投与群の雌は、いずれの観察時期、妊娠期あるいは生後のいずれの暴露においても、対照群の雌に比較するとより不安様行動が増加し、新奇な環境を探索する傾向が低くなり、行動様式は対照群の雌より雄に類似した行動様式を示した。BPA 投与による行動的变化の方向性には、出生後暴露に関しては主として雌で影響が認められたものの、一貫性があり、出生前及び出生後の暴露とも同様に影響を受けた。

著者らは、BPA 暴露による不安様/探索応答性における一貫した性的二型の消失が示されたとしている (Gioiosa et al. 2013)。

⑨ 発達神経毒性試験 (マウス)

雄マウス (生後 5 週、5 匹/群) に、BPA (0、1、5、20 mg/kg 体重/日) を 2 週間強制経口投与し、モーリス型水迷路試験により学習及び記憶について評価が行われた。神経新生等が観察され、神経密度が測定された。

20 mg/kg 体重/日投与群においては、神経細胞新生が低下したが、海馬の神経細胞の脱落及び損傷はみられなかった。一方、1 及び 5 mg/kg 体重/日投与群では海馬の神経細胞新生が増加した。海馬において、BPA 暴露による脳由来の神経栄養因子 (BDNF) レベルあるいは活性酸素種生成の影響はみられなかった。

また、20 mg/kg 体重/日投与群では、モーリス型水迷路試験において空間学習が有意に低下した。1 及び 5 mg/kg 体重/日投与群では、学習に影響はみられなかった。総移動距離については投与による影響はなかった。

筆者らは、BPA 暴露により海馬の神経細胞新生の影響が引き起こされ、それにより BDNF に非依存的な経路を通じた、空間学習及び記憶の損傷が生じるとしている (Kim et al. 2011)。

⑩ 発達神経毒性試験 (マウス)

NMRI マウス (雄、15 匹/群の生後 10 日) に、BPA (0、0.32、3.2、4.8 mg/kg 体重/日) を強制単回経口投与し、生後 2 か月及び 5 か月に社会的行動に関する 1 時間 novel home environment 試験、生後 3 か月に高架式十字迷路試験、生後 4 か月にモーリス型水迷路試験が行われた。

Novel home environment 試験において、生後 2 か月の雄では対照群及び 0.32 mg/kg 体重/日投与群に比べて 3.2 又は 4.8 mg/kg 体重/日投与群において、最初の 20 分間に統計学的に有意に活動の減少がみられ、最後の 20 分間には有意に活動が亢進した。さらに 4.8 mg/kg 体重/日投与群の雄マウスは 3.2 mg/kg 体重/日投与群と比べて同様の傾向を示し、明らかなる用量依存性が認められた。これらの結果は生後 5 か月でも継続して認められた。BPA の投与に係らず、ニコチンの投与により活動は亢進したことから、BPA の作用はコリン作動系の機能性変化によるものではないことが示された。モーリス型水迷路試験における空間学習及び高架式従事迷路試験における不安様行動は BPA 投与による影響はみられなかった (Viberg et al. 2011)。

⑪ 発達神経毒性試験 (マウス)

ICR マウスに、BPA (0、20 µg/kg 体重/日) を妊娠 0 日から分娩後 21 日に連日皮下注射し、胎児期及び生後の BPA 暴露の影響が調べられた。児動物 (雌雄各 15-20 匹/群) には、生後 21~22 日及び生後 10 週にオープンフィールド試験、生後 24~26 日及び生後 11 週に高架式十字迷路試験、及び生後 12 週の雌及び生後 13 週の雄にモーリス型水迷路試験が実施された。

オープンフィールド試験については、BPA 投与群の生後 21~22 日において、雌の中央区間滞在時間が雄と比較して有意に長かった。生後 10 週においては、総移動距離は投与群では対照群と比較して短く、立ち上がり回数は投与群と対照群及び雌雄間で有意差がみられた。高架式十字迷路試験については、生後 24~26 日の投与群では総移動距離が対照群と比較して有意に減少した。総移動距離は雄に比べて雌では有意に長かった。モーリス型水迷路試験では、いずれの対照群及び投与群のいずれも日ごとに逃避潜時が減少したが、両群間に差はみられなかった。

著者らは胎児期及び生後の BPA 暴露は、マウスの生後の発達期及び成熟後における行動に影響を及ぼし、成体の自発運動を抑制することが示されたとしている (Nakamura et al. 2012)。

⑫ 発達神経毒性試験 (マウス)

C57BL/6J マウスに、BPA (0、0.25 µg/kg 体重/日) を妊娠 10 日から分娩後 20 日に連日皮下注射し、児動物の行動及び脳への影響が調べられた。妊娠 11 日~分娩後 21 日まで 3 日ごとに、母動物の体重を測定した。児動物 (雌雄各 12-15 匹/群) について、オープン

フィールド試験は生後 4 週及び 8 週に行われ、背側海馬、扁桃核、延髄におけるドーパミン (DA) 及びジヒドロキシフェニル酢酸 (DOPAC) レベルは高速液体クロマトグラフィーにより生後 9 週に測定された。

生後 4 週及び 8 週の雄において、BPA 投与群は対照群と比較してオープンフィールドの中央区間滞在時間が有意に減少した。同様の結果は雌では認められなかった。自発運動はいずれの投与群においても BPA 投与による影響はみられなかった。

BPA 投与により雄児動物のみで DA 代謝回転に変化が認められた。そこで、雌児動物について、DA を DOPAC に代謝するモノアミンオキシダーゼ B の活性を調べたところ、延髄において活性が低下していた。

著者らは、妊娠期及び哺育期の BPA 投与による児動物の不安様行動の減少は、脳内 DA 代謝の低下に関連していると結論付けた (Matsuda et al. 2012)。

⑬ 発達神経毒性試験 (マウス)

C57BL/6 マウス (F₀) に、BPA (0, 0.1, 1, 10 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から妊娠 17 日に毎日、腹腔内投与した。投与群の F₁ 雌と対照群の F₁ 雄の交尾により生まれた F₂ マウスの生後 6 週における学習と記憶について、7 日間の訓練の後、モーリス型水迷路試験 (5 匹/群) を用いて評価された。受動回避学習及び記憶に関しては、ステップスルー試験を用いて調べられた。

10 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 由来の F₂ 雌の海馬における新生神経細胞数は低下していた。受動回避試験では、1 mg/kg 及び 10 mg/kg 投与群の F₂ で、ステップスルー試験におけるクロスオーバー潜時が有意に減少したが、明確な用量反応関係はなかった。モーリス型水迷路試験では、投与群は対照群と比較して有意差はみられなかった。また、10 mg/kg 体重/日投与群の F₂ においては、海馬におけるリン酸化細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、及びリン酸化 cAMP 応答配列結合タンパク (CREB) のレベルは有意に低下した。海馬の神経細胞新生に関して、10 mg/kg 体重/日投与群の F₂ においては、特に CREB 調節転写活性化補助因子 1 (CRTC1) に対する DNA メチル化の変化と関連していた。

著者らは、妊娠マウスへの BPA 暴露は、ERK 及び BDNF-CREB シグナルカスケードを変化させることにより、後世代に対して、海馬の神経細胞新生には 10 mg/kg 体重/日で、認識機能には 1 及び 10 mg/kg 体重/日で悪影響を及ぼすとしている (Jang et al. 2012)。

⑭ 発達神経毒性試験 (ラット)

Long-Evans ラットに、BPA (0, 5, 50, 500, 5,000 µg/kg 体重/日) を妊娠 7 日から分娩後 14 日に強制経口投与し、雌雄児動物の生後 90 日から 120 日に性行動が調べられた。

50 µg/kg 体重/日投与群の雄児動物に、成熟後の性行動の持続的欠損がみられた。5,000 µg/kg 体重/日投与群の雄では、交尾行動に関しては対照群と差がみられなかったが、交尾

経験のない場合に交尾が成立するまでの潜時が減少し、試験の最初と最後の日に有意な非線形又は U 字型の用量反応相関が観察された。いずれの投与群においても、妊娠期及び授乳期投与による雌児動物の性行動への影響はなかった

著者らは、妊娠期及び授乳期の BPA 暴露により、交尾経験のあるラットの性行動に障害が起こることが示されたとしている (Jones et al. 2011)。

⑮ 発達神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (生後 6 週から 8 週、雄 : 8 匹/群) に、BPA (0、2、20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を 28 日間経口投与した。また、N-アセチルシステイン (NAC、0、100 mg/kg 体重/日) を BPA 投与の 1 時間前に 28 日間経口投与した群を設けた。認知機能は、受動的回避装置上でのステップダウン潜時 (SDL) 及びモーリス水迷路上での空間ナビゲーション作業を用いて評価された。酸化ストレスは、脳のマロンジアルデヒド (MDA) 及び還元型グルタチオン (GSH) レベルにより評価された。

いずれの BPA 投与群においても、SDL の有意な減少及び空間ナビゲーション作業における潜時の有意な延長が観察された。NAC の併用投与群では、BPA 単独の投与群に比べて獲得 SDL が有意に延長した。同様に、NAC 併用投与群では、BPA 単独投与群に比べて、保持潜時の有意な減少がみられ、空間ナビゲーション作業における保持成績が改善した。さらに、NAC 併用投与は、BPA 投与群における MDA レベルの減少を引き起こし、脳における GSH レベルを回復させた。

筆者らは、NAC はラットにおいて、BPA 投与によって誘発された認知機能障害及び酸化ストレスを逆行させる作用を有することが示されたとしている (Jain et al. 2011)。

⑯ 発達神経毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (8~9 匹/群) に、BPA (0、0.05、0.5、5、50、200 mg/kg 体重/日) を妊娠 7 日から分娩後 21 日に連日強制経口投与し、児動物 (雄) の脳への影響が調べられた。生後 4、7、14、21 及び 56 日の海馬における N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) サブユニットの NR1、NR2A 及び NR2B、エストロゲン受容体 β ($\text{ER}\beta$)、及びアロマターゼ・シトクロム P450 (P450arom) 蛋白質の発現がイムノブロット法により測定された。

NMDAR サブユニットは生後いずれの時期においても、0.05~50 mg/kg 体重/日投与群において用量依存的な発現の阻害が認められた。高用量の 200 mg/kg 体重/日投与群では NR1 発現を最も強く阻害したが、NR2A 及び NR2B 発現に対する阻害は弱かった。 $\text{ER}\beta$ は、いずれの投与群でも用量依存的に発現が阻害された。特に 5、50、200 mg/kg 体重/日投与群では、生後 7 日まで顕著な $\text{ER}\beta$ 蛋白質の発現阻害が認められた。P450arom 蛋白質については、いずれの投与群でも生後 21 日まで用量依存的な発現増加が観察されたが、生後 56 日では発現変化は観察されなかった。

著者らは、妊娠期及び授乳期の BPA 暴露により児動物の脳においてエストロゲンの局所的な生合成が促進され、ER β 及び NMDAR の発現が阻害されて脳の発達に影響することが示唆されると報告している (Xu et al. 2010b)。

⑰ 発生神経毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラット (24 匹/群) に、BPA (0、0.15、1.5、75、750、2,250 ppm : 平均 0、0.01、0.1、5、50、150 mg/kg 体重/日) を妊娠 0 日から分娩後 21 日に混餌投与した。児動物は生後 4、11、21、35、45、60 日に詳細な臨床観察、生後 20 日及び 60 日に聴覚性驚愕、生後 21 日及び 72 日に自発運動量、生後 22 日及び 62 日にビール型迷路試験による学習および記憶、生後 21 日及び 72 日に脳神経系の神経病理検査及び脳の形態計測が行われた。

児動物に関して投与に関連した神経行動影響はみられず、神経病理検査及び脳の形態にも変化は認められなかった。母動物および児動物の体重減少をもとに、全身毒性の NOAEL は 75 ppm (妊娠期間及び授乳期間についてそれぞれ 5.85、13.1 mg/体重/日相当) であった。75 ppm 以下投与群においては投与に関連した影響はなく、いずれのパラメーターについても非単調反応が示された。ラットに対して BPA が発達神経毒性物質である証拠はなかったことから、発達神経毒性の NOAEL は本試験における最高用量の 2,250 ppm (妊娠期間及び授乳期間についてそれぞれ、164、410 mg/kg 体重/日) と設定した (Stump 2010)。

⑱ 発達神経毒性試験 (ラット)

Sprague - Dawley ラットに、BPA (0 (無処置対照、溶媒対照)、2.5、25 μ g/kg 体重/日) 又はエチニルエストラジオール (5 又は 10 μ g/kg 体重/日) を妊娠 6 日から 21 日に強制経口投与した。児動物 (雄雌各 5-8 匹/群) の出生日に、視床下部及び扁桃体の大脳辺縁系の核における性特異的なエストロゲン受容体 (ER) α 及び ER β の遺伝子発現の変化が *in situ* ハイブリダイゼーションにより評価された。

いずれの BPA 投与群の雌雄児動物とも、出生時における内側基底視床下部及び扁桃体の ER α 及び ER β の遺伝子発現が、溶媒対照群と比較して有意に増加した。この結果は、BPA の作用により感受性の高い、扁桃体の特定領域で観察された。また、無処置対照群では溶媒対照群と比較すると、視床下部内側基底部及び扁桃体における ER 発現の全体的低下が有意に認められた。BPA 及びエチニルエストラジオールのいずれの投与群においても同様の影響がみられた。

著者らは BPA の投与により脳の発達段階の遺伝子発現に影響が及ぼされるとしている (Cao et al. 2013)

⑲ 発達神経毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットに、BPA (0、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 10 日から分娩後 7 日に皮下注射し、その児動物 (生後 21 日、雄) について、自発運動及び注意能力を検査するオープンフィールド試験及び Lat 迷路試験が行われた。自発運動の亢進及び注意欠陥を示した児動物について、生後 28 日に扁桃体基底外側核 (BLA) の γ アミノ酪酸 (GABA) 系/ドーパミン作動系のシナプス特性が、形態学的試験 (25 匹/群、47 切片/11 匹/群)、電気生理学的試験 (11~18 切片/6~10 匹/群) 及び行動試験 (11 匹又は 12 匹/群) により調べられた。

BPA 投与群の雄児動物において、皮質 BLA 経路の神経興奮が増進され、長期増強電位 (LTP) 誘発が促進された。また、皮質 BLA 経路における GABA 作動性抑制が損なわれることが示された。BLA におけるこれらの神経の過剰興奮及び LTP の誘発は、GABA 作動性機能障害が少なくともその原因の一部となっていることが示された。BPA 投与群の児動物において、多動性の指標となる運動距離、及び注意欠陥の指標となる立ち上がり行動の頻度の増加が認められた。これらの行動は、GABA_A 受容体アゴニスト、ドーパミン D1 受容体アンタゴニスト、又は N-メチル-D-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト処理によって減少した。

著者らはこれらの結果から、妊娠期及び授乳期のラットの BPA 暴露は、その児動物において、BLA シナプス伝達及び可塑性の異常を誘発する GABA 作動性脱抑制及びドーパミン作動性促進を引き起こし、これらが多動性及び注意欠陥の原因となる可能性があることが示唆されるとしている (Zhou R et al. 2011)。

⑩ 発達神経毒性試験 (ラット)

Sprague - Dawley ラットに、BPA (0、2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) を妊娠 10 日から分娩後 7 日まで皮下注射した。生後 30 日 (性成熟期前)、50 日 (性成熟期) 及び 90 日 (成熟期) の児動物について、前腹側脳室周囲核 (AvPv) におけるキスペプチンニューロンの発生と成熟及び視床下部-下垂体-性腺系における解剖学的及び機能的変化に関して、キスペプチン及びゴナドトロピン性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) ニューロンが調べられた。また、生後 23 日、43 日及び 83 日の児動物 (6-8 匹/群) の雌雄については性腺摘出し、エストラジオール (E_2) が投与された (E_2+)。ラット脳中のキスペプチン及び GnRH 陽性細胞は、免疫組織化学的検査により同定された。

生後 30、50、90 日の BPA 投与群の雄 (E_2+) では、対照群に比較して AvPv キスペプチン陽性細胞数は多く、持続的に増加した。雌 (E_2+) では いずれも雄のレベルより高かった。GnRH 陽性細胞数は、BPA 投与群 (E_2+) では生後 30 日で対照群の雄と比較して約 40%減少したが、生後 50 及び 90 日では G 蛋白質共役レセプター-54 (GPR45) 依存的に連続的な増加がみられた。

生後 90 日の投与群 (E_2+) においては、 E_2 誘導 LH サージが認められたが、生後 30 日の対照群の雌及び投与群 (E_2+) では、 E_2 投与で LH サージを誘導できなかった。また、

GPR45 アンタゴニスト (P234) の前投与により、生後 90 日の対照群の雌ラット及び BPA ラットにおける E₂ 誘導 LH サージが完全に消失した。生後 30 日及び生後 50 日の投与群における LH 基準レベルは対照群の雄より高かったが、生後 90 日の対照群の雄及び投与群では有意差はなかった。E₂ は、生後 90 日の投与群及び対照群の雌ラットにおいて、GPR45 阻害剤に感受性がある LH サージを安定に誘導した。また、生後 50 日及び 90 日の BPA-ラットにおいては、対照群の雄ラットに比較すると、血漿 LH レベルは上昇したが、テストステロンレベルは低下した。

筆者らは、妊娠期及び授乳期に環境中レベルの BPA に暴露されると、雄児動物においては、AvPv キスペプチンニューロンの持続的な増加が引き起こされて、E₂ 誘導 LH サージ系の生成が誘導されたとしている (Bai et al. 2011)。

㉑ 発達神経毒性試験 (ラット)

Sprague-Dawley ラットの雄動物に、BPA (0、50、500 µg/kg 体重) を生後 18 日に皮下注射し、行動及び脳への影響が調べられた。生後 18 日にステップダウン受動回避試験が実施され、また海馬の NMDA 受容体サブユニット発現が調べられた。

いずれの BPA 投与群においても、投与 1 時間後に足底刺激後のステップダウン潜時が顕著に延長したが、BPA 投与から 24 時間後に消失した。両 BPA 投与群で、溶媒対照群と比較して、海馬の NR1 及び NR2B のリン酸化レベルが投与 1 時間以内に約 2 倍増加した (Xu et al. 2011b)。

㉒ 発達神経毒性試験 (ラット)

ラット (雌雄各 9 匹/群) に、BPA (0、40 µg/kg 体重) を生後 7 日から 12 日間連続して皮下注射し、投与 6 日に高架式十字迷路試験及び空間記憶試験、投与 9 日にオープンフィールド試験、12 日に糖嗜好試験が行われた。

BPA 投与群の雌雄において、高架式十字迷路試験及びオープンフィールド試験における不安様行動の亢進、空間記憶の障害、及び糖嗜好性の有意な上昇が認められた (Diaz Weinstein et al. 2013)。

㉓ 発達神経毒性試験 (シカネズミ)

シカネズミ (非近交系、雄: 30 匹、雌: 30 匹、生後 8-12 週) に、BPA (0 (溶媒対照)、50 mg/kg 飼料) 又はエチニルエストラジオール (EE、0.1 ppb (陽性対照)) を、交尾前の 2 週間前から授乳期終了まで混餌投与した。得られた F₁ 児動物 (雄 57 匹 (対照群 20 匹、EE 群 18 匹、BPA 群 19 匹) 及び雌 32 匹 (対照群 13 匹、EE 群 9 匹、BPA 群 10 匹)) について、知覚及び神経筋機能が生後 25 日に評価された。生後 60 日に、F₁ 雄及び雌の空間ナビゲーション能力が改良バーンズ迷路を用いて調べられた。その 2 週間後に、探索及び不安様行動が高架式十字迷路を用いて調べられた。雄の選択実験 (mate choice

experiment) が、対照群の雌に対する選り好みについて調べられた。雄の選択試験の終了1週間後(生後90±7日)に、成育した雄(12匹/群)の循環テストステロン及びコルチコステロン濃度が心臓採血された血清を用いてRIA法により測定された。

BPA又はEE投与群の雄児動物については、外部表現型、知覚発生又は、テストステロン及びコルチコステロン濃度に変化がみられなかった。バーンズ迷路では、対照群の雄は、BPA又はEE投与群の雄及びすべての投与群の雌に比べて、潜時の短縮を示した。しかし、BPA又はEE投与群の雄では、両群間に差はみられなかった。また、高架式十字迷路試験では、対照群の雄は、BPAあるいはEE投与群の雄及び対照群の雌よりも、探索行動の指標であるオープンアームにおいて多くの時間を費やした。雄の選り好み試験では、対照群及びBPA投与群の雌は、BPA投与群の雄と比較して、対照群の雄との鼻と鼻の接触(nose-to-nose contact)に多くの時間を費やした。

著者らは、BPA又はEE投与群の雄児動物では、対照群の雄と比較すると、空間学習能力及び探索行動への影響が大きい、EE投与群の雌児動物では、対照群及びBPA投与群の雌よりも空間ナビゲーション能力が増強したことが示されたとした。また、BPA投与群及び対照群の雌児動物では、BPA投与群の雄児動物より対照群の雄を選り好んだことから、BPAに対する発達期の暴露により、雄が首尾よく生殖するために必須である認識能力及び行動が障害を受けるとしている(Jasarevic et al. 2011)。

④ 発達神経毒性試験(シカネズミ)

異形交配のシカシロアシマウス(deer mouse, *Peromyscus maniculatus bairdii*)に、エチニルエストラジオール又はBPA(0, 0.05, 5, 50 mg/kg 飼料, 0, 0.25, 25, 250 µg/kg 体重/日相当)を、交尾前2週間から授乳期間の終わりまで混餌投与した。

エチニルエストラジオール及びBPAの25及び250 µg/kg 体重/日投与群の雄児動物において、高架式十字迷路試験における不安様行動が亢進し、探索行動が抑制された。また、バーンズ迷路試験による学習成績が低下した。雌は、雄に比べて影響が少なかった(Jasarevic et al. 2013)。

(5) 遺伝毒性試験

CD-1マウス(雌)にBPA(200 mg/kg 体重/日)を8日間飲水投与して、肝臓及び乳腺におけるDNA付加体が測定された。BPA投与群において検出されたDNA付加体レベルは非常に低いものの、対照群に比べ、肝臓、乳腺それぞれで3.4倍、4.7倍のDNA付加体が検出された。(Izzotti A et al. 2009)。

S. typhimurium TA 98, TA 100 及び TA 102 を用いて S9 による代謝活性の有無におけるエームス試験では、BPA 200 µg/plate 以下では陰性であった(Tiwari et al. 2012)。

ヒト細胞 HepG2 (ヒト肝細胞がん細胞)、LS174T (結腸直腸上皮腺がん細胞) 及び ACHN (ヒト腎腺がん細胞) を用いた、二本鎖 DNA 損傷誘導のマーカーである、リン酸化ヒストン-H2AX による二本鎖 DNA 損傷誘導試験では、陰性を示した (Audebert et al. 2011)。

(6) 発がん性試験

該当する情報なし

(7) 免疫毒性試験

該当する情報なし

(8) *in vitro* 試験における影響

3T3-L1 細胞株における脂質生成に関する BPA の影響が調べられた。レポーター遺伝子アッセイにより、BPA は、PPAR γ 活性を示さずに、GR 活性を示した。脂肪前駆細胞の BPA 単独処理では、検出可能な脂質生成は起きなかったが、ジヒドロコルチコステロンを含む分化カクテルとの共存により、脂質蓄積を促進させた。

ANSES 2011 によると、本試験は、インビトロで実施されたが、フランスの NGO が、高い関心を示したことから、例外的に検討され、(ii) 懸念があるとはみなされないと位置付けられた (Sargis et al. 2010)。

MCF7 細胞を用いたインビトロ試験では、MCF7 細胞を 100 nM コントロール siRNA 配列及び BRCA1-siRNA 配列 (5'-gac gag cgg cac gug cac a-3' 及び 5'-gaa gcc agc uca agc aau a-3') を 72 時間処理した後、1 μ M BPA を 3 日間又は 0、10、100 又は 1000 nM BPA を 72 時間処理して細胞数の測定を行った。その結果、BRCA1-siRNA 処理細胞では、BPA 暴露により用量及び時間依存的に細胞増殖が増加した。

また、同様に siRNA 処理 MCF7 細胞に BPA (0、0.1、0.5、1 μ M) を 24 時間処理した後、ER α 制御下の遺伝子及びタンパク質の発現量について、リアルタイム PCR 及びウエスタンブロット解析を行った。その結果、BRCA1-siRNA 処理細胞では、対照の siRNA 処理細胞に比べて PR、pS2、PCNA がより大きく増加した。

BPA は ER α シグナル伝達を刺激し、BRCA1 は、ER α シグナル伝達経路のリプレッサーであることが知られている。そこで、BRCA1-siRNA 処理細胞における細胞増殖の増加が、ER α シグナル伝達を抑制する BRCA1 の欠失に由来するかどうかを調べるため、細胞を ER α

アンタゴニスト（タモキシフェン又はICI182780）で処理した結果、BRCA1-siRNA 処理細胞において、BPAにより誘導された細胞増殖が、有意に抑制された。この結果から、著者らは、BRCA1欠失細胞のBPAにより誘導される細胞増殖は、ER α シグナル伝達に依存していると考察した（Jones et al. 2010）。

Ⅲ. 国際評価機関等での評価

1. FAO/WHO

FAO/WHO は BPA の TDI を設定していない (FAO/WHO 2011)。

いくつかの低用量影響 (<1 mg/kg 体重/日) について、その毒性学的意義が明らかになれば懸念となる可能性があるとしながらも、その解釈が困難なことや、観察結果の妥当性や関連性にかなりの不確実性があることを理由に、ヒト健康に対するリスクの推定に用いるのはまだ早いと結論し、信頼性のある適切な POD を決定するにはトキシコキネティクスとエストロゲン作用以外の経路も含めた作用機序に関する継続的な研究が必要との見解。

FAO/WHO は 2010 年 11 月 2-5 日、特に生殖系、神経系、及び行動発達に関して、低用量 BPA が健康に悪影響を及ぼす可能性に対する不確実性に焦点を当て、成人と比較して幼児に対する暴露が高いことを考慮に入れて、BPA の安全性評価専門家会議を開催し、2011 年、その報告書を発表した (FAO/WHO 2011)。

報告書は BPA のハザードの判定に関して、リスク評価に適した動物実験データがないため、安全な暴露レベルの設定は困難であるとし、その理由として下記についての議論が継続していることを挙げている。

- 多くの高感度のエンドポイントは生物学的に意味のあるものか。
- 従来のエンドポイントのみを評価した研究はすべての潜在的に意味のある影響の検出に十分であるか。

そして、まとめとして下記のように述べている。

- 多くのエンドポイントについて、リスク評価の出発点 (POD) はヒトの暴露よりもずっと高いため、これらのエンドポイントに関しては健康への懸念はない。
- 従来のエンドポイントの評価を行った生殖発生毒性試験では、影響がみられている場合、高用量でのみ影響を示している。
- 幾つかの研究で調べられている新たなエンドポイント (性特異的な神経発達、不安、ラットにおける乳腺及び前立腺の前がん性変化、精子パラメータの低下) では低暴露レベルで関連がみられている。
- ◆ これらの低用量影響の POD はヒト推定暴露レベルと近いと、その毒性学的意義が確認されれば懸念をもたらすことになりうる。
- ◆ しかし、得られているすべてのキネティクスデータ及び伝統的エストロゲン活性に関する現在の理解を考慮すると、これらの所見を説明することは困難である。ただし、新たな研究は BPA が他のメカニズムでも作用している可能性を示している。

- ◆ これらの観察の妥当性及び意義に関してはかなりの不確実性がある。これらの評価がヒトの健康リスクの現実的な推定を提供していると結論づけることは時期尚早であろうが、不確実性を考慮すると、これらの所見は、この不確実性を低減する方向にさらなる研究を方向づけることになるろう。

2. WHO（飲料水質ガイドライン）

WHO は BPA の飲料水質ガイドラインを設定していない。

BPA は WHO の飲料水質ガイドライン最新版（Guidelines for drinking-water quality, fourth edition 2011）（WHO 2011）においてもこれまでの版においても評価されていない。

3. WHO（IARC）

IARC は BPA について発がん性の評価を行っていない。

BPA は 2013 年 10 月 30 日に更新された “Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–108”（IARC 2013）には収載されておらず、評価は行われていない。

4. EFSA

EFSA は 2006 年に BPA の TDI を 0.05 mg/kg 体重/日に設定した。その後 2014 年に BPA の t-TDI（暫定的 TDI（tTDI））を 5 µg/kg 体重/日に設定した。

EFSA は、BPA が乳腺と同様に腎臓や肝臓に有害影響を与える可能性があると結論している。生殖、神経、免疫、代謝、心血管系、がんへの影響については、現時点では関連があるとは考えられないが、懸念となる可能性はあり、BPA のリスクについて全体の不確実性を増加させるとしている。また、これまでの一日耐容摂取量（TDI）50 µg/kg 体重/日を、暫定的に 5 µg/kg 体重/日に引き下げることとしている。この t-TDI は、マウスの腎臓の重量の 10% の変化を有害影響としてベンチマーク用量信頼下限（BMDL）を計算し、速度論データを取り入れてマウスからヒトに換算し、安全係数を導入して導き出したものである。米国 NTP の結果待ちのため暫定としている。

EFSA は 2006 年、Tyl ら (2002) の 3 世代生殖毒性試験におけるラット親動物及び児の体重及び臓器重量減少、及び Tyl ら (2006) のマウス親動物の肝臓への影響の NOAEL 5 mg/kg 体重/日に基づいて TDI を 0.05 mg/kg 体重/日に設定した。

EFSA は 2008 年、動物及びヒトにおける日齢に依存した BPA のトキシコキネティクスの違いを考慮しても不確実係数 100 は妥当であり、TDI を変更する必要はないとした。

EFSA は 2010 年 9 月、神経発達影響に関する Stump (2009) の論文及び 2007 年から 2010 年 7 月までの論文をレビューし、2006 年に設定した TDI の変更を促すような新たな研究はなかったと結論した。EFSA パネルは発達中の動物を用いた幾つかの研究で、脳の生化学的変化、免疫修飾作用、乳腺腫瘍への感受性を高める影響等、毒性学的意味を持つ可能性のある影響が示唆されていることに注目したが、研究には幾つかの欠陥があり、現時点ではヒトの健康への意味を評価できないとした (EFSA 2010)。

EFSA は 2011 年 12 月、ANSES が 2011 年 9 月に発表した BPA の健康影響に関する報告書に関する意見書の中で、2010 年のレビューで確認された幾つかの影響についてヒトの健康に対する意味に関する不確実性を明らかにする必要があるとし、これらの研究及び現在実施されている低用量の研究をさらに評価したのちに、EFSA の見解の再検討を行うとした (EFSA 2011)。

EFSA は 2014 年 1 月 17 日、食品中の BPA のヒト健康リスクに関する意見書のドラフトを公開し、暫定的 TDI (tTDI) を 5 µg/kg 体重/日とした (EFSA 2014)。この値は、Tyl ら (2008) の 2 世代生殖毒性試験における雄親マウスの腎重量への影響の BMDL₁₀ (左の腎 3633 µg/kg 体重/日、右の腎 3887 µg/kg 体重/日) に基づくものである。これらの値を POD とし、この時のマウスの体内用量と同じ体内用量を与えるヒト用量 (ヒト等価用量 (HED)) を、これらの値にヒト等価用量調整係数 (HEDF) 0.03 (マウス AUC/ヒト AUC (PBPK モデルによる)) を適用して求めた。その結果、左右の腎に対する BMDL₁₀ の HED はそれぞれ 109、117 µg/kg 体重/日となり、その平均値である 113 µg/kg 体重/日を HED とした。この値に種差の不確実係数の 2.5 (トキシコキネティクス:1、トキシコダイナミクス:2.5)、個体差の不確実係数の 10 を適用して tTDI を 5 µg/kg 体重/日とした。EFSA は不確実性を勘案して、この値を暫定値としている。

この意見書ドラフトには BPA リスク評価のうち、ハザードの確認/判定、及びリスク判定の部分が含まれている (暴露評価ドラフトは、2013 年 7 月に公表されている)。

ハザード確認では、下記のエンドポイントごとにヒトでの影響、動物 (及び *in vitro*) での影響を整理し、証拠の重みの評価を行った。

- ・ 一般毒性
- ・ 生殖毒性
- ・ 神経・神経発達・神経内分泌影響
- ・ 免疫系への影響
- ・ 心血管系影響

- ・代謝影響
- ・遺伝毒性
- ・発がん性（乳腺影響・細胞増殖影響を含む）

その結果、有害影響である可能性が高い（likely）と認められた、動物における一般毒性（腎及び肝への影響）及び乳腺影響（細胞増殖/発達増進）について、ベンチマークドース法により POD を求めた。

一般毒性に関しては、EFSA はマウスからの HEDF（0.03）がラットからの HEDF（0.72）よりも小さいためマウスのデータ（Tyl et al. 2008）から BMDL₁₀ を求めた（表 3-III-1）。

表 3-III-1 BPA のマウスに対する一般毒性の用量反応関係

Study	Species (generation)	Route of administration	Toxic effect	External dose level (ug/kg bw per day)	
				BMDU ₁₀	BMDL ₁₀
Tyl et al., 2008	Mice (F0) females, with sex and F0/F1 as covariate	Oral feed	Increased liver weight	522500	364400
Tyl et al., 2008	Mice (F0) males, with sex and F0/F1 as covariate	Oral feed	Centrilobular hepatocyte hypertrophy	35500	3460
Tyl et al., 2008	Mice (F0) males, with sex and F0/F1 as covariate	Oral feed	Increased right kidney weight	99220	3633
Tyl et al., 2008	Mice (F0) males, with sex and F0/F1 as covariate	Oral feed	Increased left kidney weight	120100	3887

BMDL₁₀ の値は雄マウスの肝細胞肥大が最も小さかったが、パネルはこの変化は適応性のものであり、腎影響の方がより重要な変化であると判断した。最終的に、雄マウスの右腎及び左腎の重量増加の BMDL₁₀ である 3633、3887 µg/kg 体重/日が POD とされた。

乳腺影響については、EFSA は表 2 に示す研究について用量反応関係を検討した。

パネルはこれらの研究はいずれも、方法論上の問題あるいは用量反応関係の一貫性の問題から、TDI 改定の根拠とするには不十分であるとした。しかし、U.S. FDA/NCTR.2013（慢性試験のためのレンジ・ファインディング試験）については、用量の設定に問題はあるものの、使用している動物数が十分であり、GLP に準拠した試験であるため、この試験について用量反応関係の評価を試みた。

表 3-III-2 EFSA が乳腺影響に関する検討に用いた研究における用量レベルと影響/無影響レベル (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) 2014)

Study	Administration, animal species	LOAEL/NOAEL
Acevedo et al., 2013	0, 0.25, 2.5, 25 and 250 µg BPA/kg bw per day subcutaneously from GD9 to GD23 to Sprague Dawley rats	Atypical ductal hyperplasia (ADH) was reported in a few animals in all treatment groups without a dose-effect relationship.
Ayyanan et al., 2011	2.5 µg/L to 5000 µg/L, 0.6, 3, 6, 12, 120, 600 and 1200 µg BPA/kg bw per day in drinking water of C57Bl/6 mice.	NOAEL for mammary cell number 3 µg BPA/kg bw per day, but this was a non-monotonic LOAEL for increase in terminal end buds.
Betancourt et al., 2010	0, 25 or 250 µg BPA/ kg bw per day (GD 10-21) to Sprague-Dawley CD rats rat, cell proliferation and gene expression measured in high dose and controls only	Cell proliferation as measured by Ki-67 expression significantly increased compared with control at 250 ug/kg b.w. per day, but 25 ug/kg bw dose not examined.
Durando et al., 2007	25 µg BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump from from GD 8 to GD 23 in Wistar rats.	LOAEL 25 µg BPA/kg bw per day.
U.S. FDA/NCTR, 2013	2.5, 8, 25, 80, 260, 840, 2700, 100 000, 300 000 µg BPA/kg bw per day by gavage to F0 female Sprague-Dawley rats from GD 6 up to labour onset and pups from PND 1 until tissue harvesting, up to PND 90	See below
Jenkins et al., 2009	0, 25 or 250 µg BPA/kg bw per day by gavage to nursing Sprague-Dawley rats from lactation day 2 to 20	Cell proliferation as measured by Ki-67 expression significantly increased compared with control at 250 ug/kg b.w. per day, but 25 ug/kg bw dose not examined.
Jenkins et al., 2011	0, 2.5, 25, 250, 2500 µg BPA/L given in drinking water to young adult female MMTV-erbB2 mice (PND 56-252), estimated to be 0, 0.5, 5, 50 and 500 µg BPA/kg bw per day.	Ratio of cell proliferation index to apoptotic index was significantly increased at the 5 µg BPA/kg bw per day dose level only.
Jones et al., 2010	0.25 µg BPA/kg bw per day for 4 weeks using osmotic pumps in adult BRCA* knockout mice compared to wild type mice	Increased epithelial cell proliferation at 0.25 µg BPA/kg b.w./day
Kass et al., 2012	BPA in drinking water of Wistar rats from gestational day 9 through to weaning at concentrations of 2.5 µg/L or 250 µg/L, corresponding to 0.5 µg or 50 µg BPA/kg bw per day.	proliferative changes are not well described, not possible to determine, study not used in WoE analysis
Markey et al., 2001, 2005	0, 25 and 250 ng BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump to CD-1 mice from GD 9 through postnatal day 4.	LOAEL 25 ng BPA/kg bw per day; No dose response, the reported effect being slightly greater at 25 ng BPA/kg bw per day
Moral et al., 2008	25 and 250 ug BPA/kg bw per day administered to Sprague-Dawley rats from day 10 post-conception to delivery.	NOAEL 25 µg BPA/kg bw per day (for morphological changes)
Munoz-de-Toro et al., 2005	25 and 250 ng BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump to ovariectomised and intact CD-1 mice from day 9 of pregnancy through postnatal day 4.	LOAEL 25 ng BPA/kg bw per day
Murray et al., 2007	2.5, 25, 250 and 1000 µg BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump from GD 9 until postnatal day (PND) 1 in Wistar-Furth rats.	LOAEL 2.5 µg BPA/kg bw per day
Nikaido et al., 2004	0.5 or 10 mg/kg bw per day for 4 days, subcutaneously in CD-1 mice	LOAEL 500 µg BPA/ kg bw per day
Nikaido et al., 2005	10 mg/kg bw per day for 4 days subcutaneously in CD-1 mice, no effects on mammary gland	NOAEL 10 mg/kg bw per day
Tharp et al., 2012	Rhesus monkeys given orally 400 µg of BPA per kg of body weight daily from gestational day 100 to term.	LOAEL 400 µg/kg bw per day.
Vandenberg et al., 2007, 2008	250 ng BPA/kg bw per day administered sc by mini-pump from GD 9 to day 18 in CD-1 mice	LOAEL 250 ng BPA/kg bw per day.
Vandenberg et al., 2013	0, 0.25, 2.5, 25 and 250 µg BPA/kg bw per day subcutaneously from day 9 of pregnancy for 14 days until day 16 of lactation in male CD-1 mice	Not possible to determine

U.S. FDA/NCTR. (2013) の試験では、高用量群（100 mg/kg 体重/日、300 mg/kg 体重/日）で影響が見られ、2.7 mg/kg 体重/日でも影響が見られている（生後 21 日）（表 3）。また、高用量群ではエストラジオール及びプロラクチンレベルも有意に高かった。

表 3-III-3 BPA 暴露ラットにおける乳腺管肥厚の用量反応関係

Dose µg/kg bw per day	Summary data on incidence of mammary duct hyperplasia in female rats at PND 21 (U.S. FDA/NCTR, 2013)		Summary data on incidence of mammary duct hyperplasia in female rats at PND 90 (U.S. FDA/NCTR, 2013)	
	Incidence	Group size	Incidence	Group size
0.0	0	16	7	20
2.5	2	19	11	23
8	1	13	6	18
25	4	19	11	21
80	1	20	8	20
260	1	13	8	20
840	2	18	9	20
2 700	5 (p < 0.05)	17	11	20
100 000	6 (p < 0.01)	17	13	20
300 000	3	12	14	19 (p < 0.01)

Note: results were not significant compared to vehicle control (poly-k test) except where stated

しかし、このデータを用いて BMDL₁₀ を求めたところ、用いるモデルにより値が大きく異なり、信頼区間も広い (BMD と BMDL の差が 10 倍以上) ため、このデータからは BMDL₁₀ を求めることはできないと結論した。

以上のハザード確認/判定に基づき、EFSA は雄マウスの腎臓への影響より POD を求め、この値にヒト等価用量調整係数を適用してヒト等量を求め、これに不確実係数を適用して tTDI を求めたものである。

EFSA はこの意見書ドラフトに対するコメントを 2014 年 3 月 13 日まで求めており、このコメントへの対応後、最終的な意見書を取りまとめる予定である。

5. BfR

BfR は独自に TDI の設定を行っていない。

BfR は 2010 年 7 月、Stump ら (2010) 及び Ryan ら (2010) の BPA に関する新たな研究であるに関する意見書を公表した (BfR 2010)。この文書の中で、EFSA により 2008 年 7 月に BPA の TDI が 0.05 mg/kg 体重/日に維持されたこと及びデンマーク、スウェーデン、ノルウェーの同意が得られなかったことに言及している。そして不確実性があるとされた発達神経毒性に関し、上記の新たな二つの研究においても、低用量でも有害影響が認められなかったことを記し、これらの結果は BPA が脳神経系や行動発達に有害影響を与えるという懸念を支持するものではないとしている。

6. ANSES

ANSES は、動物で観察された 4 つの低用量影響を臨界影響として特定し、これらの NOAEL 25~100 µg/kg 体重/日に生体利用率 3%と不確実係数 (あるいは安全マージン) 300 を適用して得られた内部暴露量としての参照値 (internal toxicological value) 0.0025~0.01 µg/kg 体重/日をヒトのリスク推定に採用し、妊娠女性の BPA への暴露状況は胎児の乳腺に対してリスクがある (risk situations) と結論。

ANSES は 2013 年 3 月、BPA のヒト健康に対するリスク評価結果を報告した (ANSES 2013)。リスク評価に用いた BPA の健康影響評価は、ANSES が 2011 年 9 月に発表した「ビスフェノール A の健康影響」に基づいている (ANSES 2011)。

ANSES は健康影響データを、ヒトに関するものと動物に関するものに分類し、さらに各影響について、その有害性の不確実性の評価を行った。最終的に、ハザードの判定には動物において有害と認められる影響 (proven effect) /ヒトにおいて有害性を疑わせる影響 (suspected effect) と評価された影響データを用いることとし、最終的に動物実験で観察された以下の 4 つの影響がクリティカルエフェクトとして選択された。

- ・ 神経発達影響
- ・ 乳腺への影響
- ・ 雌性生殖器への影響
- ・ 代謝と肥満への影響

これらの影響に関するキースタディーとして選択された研究及びその NOAEL/LOAEL は表 3-III-4 に示すとおりである。

表 3-III-4 BPA のリスク評価に選択された NOAEL/LOAEL

影響	文献	動物 (系統)	暴露期間 経路	影響	NOAEL/LOAEL	考慮対象 集団
脳及び行動	Xu et al. 2010	マウス (ICR)	妊娠 7 日- 分娩後 21 日 経口	空間記憶と学習 能力の障害	NOAEL 50 µg/kg 体重/日	妊婦とそ の子
雌性生殖器	Signorile et al. 2010	マウス (Balb C)	妊娠 7 日- 分娩後 7 日 皮下	卵巣嚢腫増加	LOAEL 100 µg/kg 体重/ 日	妊婦とそ の子
	Signorile et al. 2010	マウス (Balb C)	妊娠 7 日- 分娩後 7 日 皮下	子宮内膜症	NOAEL 100 µg/kg 体重/ 日	妊婦とそ の子
	Rubin et al. 2001	ラット (SD)	妊娠 6 日- 分娩後 21 日 経口	卵巣周期の乱れ	NOAEL 100 µg/kg 体重/ 日	妊婦とそ の子
代謝及び肥満	Miyawaki et al. 2007	マウス (ICR)	妊娠 6 日- 分娩後 21 日、さら に児の離乳後生後 30 日まで、経口	体重増加、F ₁ 雌 のコレステロール 増加	LOAEL 260 µg/kg 体重/ 日	妊婦とそ の子
乳腺	Moral et al. 2008	ラット (SD)	妊娠 10 日- 妊娠 21 日 経口	乳腺の末梢芽状 突起及び末梢乳 管の増加	NOAEL 25 µg/kg 体重/日	妊婦とそ の子

ANSES はこれらの NOAEL/LOAEL に生体利用率及び不確実係数を適用し、リスク判定のための指標となる内部用量を求めた (表 3-III-5)。

生体利用率は、経口暴露後、未抱合の BPA として検出されるのは 3%程度であることから 3%とし、NOAEL/LOAEL の 3%を内部用量とした。

不確実係数としては、NOAEL に対しては 300 (10 : 種差、10 : 個体差、3 : 得られているデータ/影響の重篤度)、LOAEL に対しては 900 (上記に加えて、さらに 3 : LOAEL→NOAEL) を適用した。ここで、「得られているデータ/影響の重篤度」に関する係数には、選択した値よりもより低濃度で影響が見られる可能性、非単調用量反応曲線の存在の可能性、*in vitro* や *ex vivo* で感受性が高いデータが得られていること等を含んでいる。

表 3-III-5 ANSES が BPA の影響及びリスク判定に用いた毒性指標 (内部用量)

影響	文献	暴露 経路	LOAEL (µg/kg 体重/ 日)	NOAEL (µg/kg 体重/ 日)	生体利用率 3% を適用した内 部 NOAEL (µg/kg 体重/日)	内部 NOAEL に不 確実係数 300 を適 用した毒性指標 (µg/kg 体重/日)
脳及び行動	Xu et al. 2010	経口	—	50	1.5	0.005
雌性生殖器	Rubin et al. 2001	経口	—	100	3	0.01
代謝及び肥満	Miyawaki et al. 2007	経口	260	87	2.6	0.009
乳腺	Moral et al. 2008	経口	—	25	0.75	0.0025

7. KEMI

KEMIは2012年9月に報告書「ビスフェノールAの低用量影響」を発表した(KEMI 2012)。この報告書はKEMIがカロリンスカ研究所に委託したものである。報告書では、EFSAによるTDIの設定には考慮されなかったがヒト健康に対し潜在的な懸念があるとされるエンドポイント（神経発達毒性、乳腺発達影響、雌性生殖器系発達影響、脂質生成影響）について文献レビューを行った(KEMI 2012)。

報告書はエンドポイントごとに発達期における低用量暴露（50 mg/kg/日以下）で影響が認められている研究を整理し、妊娠雌及び/又は哺乳雌、あるいは出生児に直接BPAを経口投与して行った研究より、そのエンドポイントに対するNOAEL又はLOAELを確認した。またそれに評価係数を適用して参照用量を提案した。報告書はいずれの研究にも欠点があり、単一でキースタディーとするだけの信頼性のあるものはなかったが、全体として類似の結果を示す研究が複数存在することから、リスク評価においてこれらの低い参照用量を考慮することが賢明であろうとしている。なお、雌性生殖器系発達影響については、研究の不確実性が非常に大きかったため、参照用量を示していない。

報告書が提案しているNOAEL/LOAEL及び参照用量は表3の通りである。

なお、評価係数としては基本的にECHA(2008)の手引きに従って下記を用いている。

種差：代謝の違い（アロメトリに基づく係数）：マウス→ヒト：7、ラット→ヒト：4

その他の係数（代謝速度に関係しないトキシコキネティクスの違い及びトキダイナミクスの違い）：2.5

（ヒトはラット、マウス、サルに比較して感受性が低いとは推定できない。）

個体差：10

LOAELからNOAELの外挿：10（ECHAの手引書は、LOAEL→NOAELの評価係数を3から10、通常は3を用いるとしているが、NOAELが観察されない試験、単用量の試験、用量間隔の広い試験が多く、実際の用量反応曲線の傾斜の不確実性が大きいいため10を採用。非単調用量反応関係については考慮しない。）

表 3-III-6 参照用量の算出を行った試験、エンドポイント、POD、評価係数、参照用量

文献	暴露経路	動物 (系統)	エンドポイント	NOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	LOAEL ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	評価係数	参照用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)
妊娠及び授乳雌の経口暴露を通じた間接暴露							
Ryan and Vandenberg 2006	妊娠及び授乳雌の経口暴露	マウス (C57BL/6) 雌の出生児	不安の増大	2	200	175 (7 x 2.5 x 10)	0.01
Xu et al. 2010b	妊娠及び授乳雌の経口暴露	マウス (ICR) 雄の出生児	空間記憶の障害	50	500	175 (7 x 2.5 x 10)	0.29
Betancourt et al. 2010a、Moral et al. 2008	妊娠雌の経口暴露	ラット (SD)	乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大	25	250	100 (4 x 2.5 x 10)	0.25
Jenkins et al. 2009	授乳雌の経口暴露	ラット (SD)	乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大	25	250	100 (4 x 2.5 x 10)	0.25
Tharp et al. 2012	妊娠雌の経口暴露	アカゲザル	乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大	--	400	500 (10 x 2 x 2.5 x 10)	0.8
Somm et al. 2009	妊娠及び授乳雌の経口暴露	ラット (SD)	体重及び脂肪組織重量増加、脂肪細胞肥大	--	70	1000 (10 x 4 x 2.5 x 10)	0.07
Wei et al. 2011	妊娠及び授乳雌の経口暴露	ラット (Wistar)	肥満、高脂質餌摂取での脂質異常症	--	50	1000 (10 x 4 x 2.5 x 10)	0.05
出生児の直接経口暴露							
Carr et al. 2003	生後 1-14 日の出生児の経口暴露	ラット (F344)	雌での空間記憶の障害	100	250	100 (4 x 2.5 x 10)	1
Viberg et al. 2011	生後 10 日の出生児への経口暴露	マウス (NMRI)	自発活動の変化及び馴化の低下	320	3200	175 (7 x 2.5 x 10)	1.83
Xu et al. 2011	性成熟前の出生児への経口暴露	マウス (ICR)	受動回避記憶の障害	--	40	1750 (10 x 7 x 2.5 x 10)	0.023

8. FDA

FDA は 2010 年 7 月以降、TDI (ADI) の見直しを行っていない。

また、BPA の食事暴露のヒトの安全性評価に対するデータの有用性及び関連性を重視し、既存の評価結果 (NOAEL 5 mg/kg 体重/日、安全係数 1,000) 及びこれに基づく現行の規制を変更するようなデータは得られていないと結論。ただし、新規データのレビュー及び研究の継続を表明している。

FDA は 2008 年 8 月に食品接触用途への BPA 利用のリスク評価のドラフトを公表した。この文書の中で、全身影響の NOAEL を Ty1 ら (2002、2008) の亜慢性暴露試験における体重減少及び肝臓影響に基づき 5 mg/kg 体重/日とし、暴露量との間の安全幅 (MOS) が十分保たれているとした。また、ADI を用いるとすると、不確実係数を 1000 (種差、個体差、暴露期間：各 10) とし、**ADI は 5 µg/kg 体重/日**であるとした。

FDA は低濃度で影響があるとして懸念されている脳神経及び行動に関する発達影響等については、NOAEL を変更する根拠とするには不十分であるとし、不確実性を減らすために胎児期の暴露を含む BPA の体内動態及び脳神経・行動影響に注目した段階的な試験の実施が必要であるとした (FDA 2008)。

FDA は 2013 年 3 月の時点においても上記の考えから、新たな ADI は提案していない。しかし、胎児、乳児、幼児の脳、行動、前立腺に対する BPA の潜在的影響について若干の懸念を持っているとし、NTP と協力して不確実性を減らすための研究を実施している (FDA 2013)。

なお、FDA は 2012 年 7 月 17 日に、ACC (米国化学工業協会) の請願に基づき哺乳瓶及び乳幼児用カップ等へのポリカーボネート樹脂の使用を禁止した。これは、安全性に基づくものではなく、これらの樹脂がすでにこれらの用途に用いられていないためである (FDA 2012)。

9. EPA

EPA は 2010 年 7 月以降、TDI (RfD) の見直しを行っていない。

EPA は BPA の参照用量 (RfD) を 1993 年 7 月に IRIS に公表している。これによると、EPA は BPA の **RfD を 50 µg/kg 体重/日**としている。この値は、ラットの 2 年間経口投与試験 (NTP,1982) における体重減少の LOAEL 50 mg/kg 体重/日に不確実係数 1000 を適用したものである。

10. カナダ

カナダ政府は2010年7月以降、TDIの提案を行っていない。

カナダ厚生省（Health Canada）は1996年、BPAの暫定TDIを25 µg/kg 体重/日に設定した。

この値は、NTPのラットを用いた90日間反復経口投与試験におけるNOAEL 25 mg/kg 体重/日に基づくものである。その後、カナダ厚生省は2008年8月、「食品包装からのビスフェノールAの健康リスク評価」という文書において、暫定TDI設定後に発表された論文及びNTP/CHRHRにおけるBPAの審査ドラフトの検討を行った。とくに、NTP/CHRHRがBPAの胎児期暴露による脳神経行動影響について、「幾分かの（some）」懸念があるとしていることから、関連の文献8件について詳細な検討を行った。しかし、試験設計デザイン上の問題点、及び投与されたBPAの体内動態から推定される血中濃度がエストロゲンのバックグラウンド濃度よりも低いこと等から、これらの研究はBPAのハザードの判定の根拠とするには疑問があると結論し、**新たなTDIの提案を行っていない**。ただし、上記の研究にはかなりの不確実性があるとしながらも、発達期の乳児に対してはALARA（as low as reasonably achievable）原則の適用を勧告している（Health Canada 2013）。

一方、カナダ環境省、厚生省はカナダ環境保護法の下でBPAのスクリーニング評価を行い、その結果を2008年10月に発表した（Health Canada 2008）。この評価においては、BPAのNOAELをTylら（2008）の結果に基づき5 mg/kg 体重/日とし、この値に基づくと、ヒトの暴露レベルとの間には十分なマージンが存在するとした。しかし、不確実性は大きいものの実験動物において脳神経発達や行動に対する影響がヒトの暴露レベルに近い範囲（～2桁の範囲内）で報告されていること、妊娠女性や胎児・幼児は潜在的に感受性が高い可能性があることから、予防的なアプローチをとることが適当であるとした。

カナダではこれを受けて産業界はBPAを含む哺乳瓶の販売を自粛した。またカナダ政府は2010年3月11日、有害製品法の下でBPAを含む哺乳瓶の広告、販売、輸入を禁止した（Canada Gazette 2010）。

11. FSANZ

FSANZは独自にはTDIの設定を行っていない模様である。

しかし、そのウェブページで、2011年4月に公表されたドイツの研究者らによるレビュー（Hengsler JG et al. 2011）において、現在のTDIレベル（注：EFSAが2006年に設定した

TDI (0.05 mg/kg 体重/日)) が再確認されたとしている。また EFSA が 2011 年 12 月に行ったレビューにおいて、現在の BPA 暴露は安全であるとする 2010 年の結論の変更が不要と判断されたことを記している (FSANZ 2012)。

なお、2010 年 6 月、オーストラリアでは主要な企業による自発的な BPA の段階的使用廃止が開始されているが、これは消費者の嗜好に対応したものであり、製品安全に関係したものではないとしている (FSANZ 2012)。

1 2. 我が国 (食品安全委員会生殖発生毒性等に関するワーキンググループ 2010)

BPA については、1993 年、実験動物を用いた各種の毒性試験における最小毒性量 (LOAEL) を 50 mg/kg 体重/日として、ヒトに対する耐容一日摂取量 (TDI) が 0.05 mg/kg 体重/日に設定されている (食品安全委員会 2010)。

その後、2008 年より厚生労働省からの要請を受けて食品安全委員会器具・容器包装専門調査会の生殖発生毒性等に関するワーキンググループが最新知見に基づく食品健康影響評価のための検討を行い、その結果を 2010 年 7 月に中間とりまとめとして公表した。中間とりまとめにおいては TDI の数値は示されておらず、同ワーキンググループは中間とりまとめの位置付けに関連して、「BPA に関しては、低用量の影響について現時点での知見からは試験デザインや結果の再現性が十分でない等の問題点があることから、本ワーキンググループとして耐容摂取量を具体的な数値として示すのは非常に難しい。」としている。

なお、我が国においては、上記 TDI に基づき、食品衛生法の規格基準において、ポリカーボネート製器具及び容器包装からの BPA の溶出試験規格を 2.5 µg/mL 以下と定めているが、低用量の影響に関する懸念と不確実性を考慮して、厚生労働省は、「公衆衛生の見地から、BPA の摂取をできるだけ減らすことが適当と考えられる」とし、関係事業者に対して自主的取組の推進を要請している (厚生労働省 2010)。

13. 主要な評価機関におけるエンドポイントごとのハザード確認の比較

評価機関の EFSA（2014 年、2010 年）、ANSES、KEMI について、ハザード確認の比較を行った。

表 3-III-7 から表 3-III-10 に、乳腺への影響、脳神経系への影響、生殖・発生への影響、代謝系への影響に対する各機関の評価を示す。

表 3-III-7 各評価機関における低用量暴露によるハザード確認の比較（乳腺影響）

評価機関	内 容
EFSA (2010)	<p>疫学研究：Young ら（2009）は乳がんに関する症例対照研究の中で、乳がんと血液中の BPA レベルとの関連を調べているが、症例と対照で統計的に有意な違いは見られていない。この研究には試験設計デザインや統計解析、統計手法や質問票等に重大な欠点があり、この研究の質の評価は困難である。</p> <p>動物実験：Jenkins ら（2009）及び Betancourt ら（2010b）はそれぞれ、BPA の授乳期暴露及び子宮内暴露が、発がん物質による乳がん形成に対する乳腺の感受性を高めることを報告した。しかし、両研究の研究設計の欠点、とくに BPA への授乳期暴露及び子宮内暴露に関する不確実性、及び報告が不完全であることを考慮して、これらの結果は BPA の TDI を求める際に考慮に入れなかった。ただし、高用量では細胞増殖とアポトーシスの比が乳腺の細胞増殖の方向にシフトしていること、他の子宮内暴露の研究でメカニズムのデータが得られていること、発がんにおける細胞増殖/アポトーシス比の増加の関与を考慮して、これらの研究で報告されている影響はさらに考慮に値すると考える。</p>
EFSA ドラフト (2014)	<p>疫学研究：BPA と乳がんや髄膜腫の発生との関連性について調べている数少ない疫学研究からは、BPA のヒト発がん性に関する結論を得ることはできない。</p> <p>動物実験：出生前 BPA 暴露の乳腺細胞の増殖及び分化への影響が最近の研究により認められている。これには、サルの実験も含まれている。これらの研究は、その後のライフステージにおけるがん形成に明確なつながりがあると結論するには不十分であるが、BPA が乳がんへの感受性を増大させる可能性は排除できない。</p> <p>乳腺の増殖又は分化への影響は WOE 評価でありうる (likely)、と結論され、このエンドポイントをリスクの判定に用いることとした。その他の器官（前立腺や精巣）に対する BPA の増殖性変化の証拠は現時点では結論するには弱すぎる。</p>
ANSES (2011)	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・得られた唯一の疫学研究からは、BPA 暴露と乳がんの関係について結論を導くことはできない (Yang et al. 2009)。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・出生前又は周産期暴露による生育後における乳腺の構造的成熟の促進が認められている。 ・出生前又は周産期暴露による乳管内の過形成病変の発生は認められている影響である (Moral et al. 2008 他)。 ・周産期暴露による腫瘍性病変（乳管内がん）の発生が疑われる (Murray et al. 2007)。 ・出生前又は周産期暴露による後の発がん物質暴露による乳腺の乳がん形成への感受

	性増加が疑われる (Jenkins et al. 2009、Betancourt et al. 2010a) 。
KEMI (2012)	<p>疫学研究：BPA 暴露と乳がんの関係に関する症例対照研究が 1 件あるが、方法論上の限界等により結論を導くことはできない。BPA への発達期暴露の乳腺影響を調べているヒト研究はない。</p> <p>動物実験：妊娠・授乳期の雌を BPA に経口暴露し雌の児動物に乳腺の形態学的変化を観察した試験が 7 件（ラット 4 件、マウス 2 件、サル 1 件）確認された。この中には乳がん形成に関係するシグナル伝達経路の遺伝子発現の変化を報告している研究もあった。げっ歯類の試験 3 例で既知の発がん物質との共同暴露で腫瘍形成への感受性増大が報告されていた。これらの試験のいずれも単独では POD 確認のキーとなる研究とするには不十分であった。しかし、全体としてみると低用量で影響が観察されていた。大きな方法論上の欠点のある研究を除くと、下記が残った。</p> <p>Betancourt et al. 2010a、Moral et al. 2008（ラット、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大）</p> <p>Jenkins et al. 2009（ラット、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大）</p> <p>Tharp et al. 2012（サル、乳腺の形態学的変化、腫瘍形成の感受性増大）</p>

表 3-III-8 各評価機関における低用量暴露によるハザード確認の比較（脳神経系影響）

評価機関	内 容
EFSA (2010)	<p>疫学研究：Braun ら（2009）は出生前 BPA 暴露と 2 歳児の行動との関係を調べ、2 歳の女兒の行動と妊娠 16 週の母親の尿中 BPA の間に統計学的な関連がみられたが、26 週及び出産予定日の母親の尿中 BPA の間には有意な関連はみられなかったと報告している。この研究には限界があるため、BPA のヒトに対する神経行動学的毒性に関する懸念を表明するには十分ではない。この研究では 5 歳までのフォローアップが行われるため、今後得られる知見により再考を行う。</p> <p>動物実験：潜在的に有意な生化学的変化、すなわち、異なる脳の領域における受容体発現の違いが報告されている。しかし、機能的な有害影響との関連性がないため、これらの影響のヒト健康への意味を評価することはできない。Ryan ら（2010a）は行動の性的二型発達への BPA の影響を調べ、エストロゲンにはこの影響があるが、BPA にはないことを報告している。Stump ら（2009）は BPA の学習及び記憶行動への影響を報告しているが、データの変動が大きく、結果は明確ではない。最近の研究には方法論上の欠点がある。現在得られているデータは BPA の神経行動学的毒性の明確な証拠を示していない。</p>
EFSA ドラフト (2014)	<p>疫学研究：ヒト前向き研究で出生前 BPA 暴露が子供の行動に性依存的に関連している可能性が示されている。しかし、この関連性には一貫性がなく、結果が食事や同時に暴露した要因により交絡している可能性を排除できない。また、妊娠中の BPA 暴露あるいは幼児期の BPA 暴露と発達神経影響の間の因果関係を推察させる十分な証拠は示されていない。関連の可能性に関しては限定的な結論しか導き出せない。</p> <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2010 年の時点でも脳の様々な領域における受容体又はたんぱく質発現の潜在的に有意な変化が認められていた。新たな研究も同様の変化を報告しており、これが BPA の脳発達への影響（神経新生及び遺伝子発現への影響、神経内分泌影響、脳の特定部位の形態への影響）を示している可能性がある。このような変化が、報告されている BPA 暴露後の神経行動反応に、メカニズムとして関係しているかどうかについては今後明らかにしなければならない。 ・幾つかの新たな研究が、不安様行動、学習及び記憶、社会行動、感覚運動機能に対する影響を報告している。しかし不安様行動の増加を報告している研究には試験の方法の問題や不適切な統計解析等の限界があり、また別の研究結果との一貫性がない。学習/記憶の障害を報告している研究にはサンプル数が少ない、同腹影響や餌を通じた暴露の変動を考慮していない、統計解析が不適切等の方法論上の欠点がある。これらの研究には方法論上の欠点があり限定的な結論しか導けない。 <p>2010 年以降、BPA 暴露の神経行動学的、神経内分泌学的、神経学的影響に関する知見が発表されているが、方法論の欠点から、この影響は WOE 評価でありうる (likely) とは考えられなかった。したがって、このエンドポイントは、リスクの判定には用いない。しかし、記述されている影響はヒト健康に対する潜在的懸念となる可能性があり、不確実性を増加させるものであるため、リスク評価の中で考慮されるべきである。</p>

ANSES (2011)	<p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結論を導きうる研究はない。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・周産期暴露による大脳発達への影響は幾つかの研究により確認されており、神経分化の変化、アミン作動性系及びグルタミン作動性系の変化、エストロゲン受容体 α 及び β の発現変化、オキシトシン及びセロトニン感受性神経細胞数の変化が見られている。これらの脳神経系への影響は認められている影響である。 ・周産期暴露による不安、探索行動、行動の性的二型性への影響（不安増大、探索行動の減少、投与母動物から生まれた雄児の行動の雌化）には異論がある。 ・周産期暴露による母性行動の変化（哺育時間の短縮）は疑われる影響である (Palanza et al. 2008)。
KEMI (2011)	<p>疫学研究：前向き出生コホートにおける出生前 BPA 暴露と子供の行動の関連に関する 4 つの疫学研究がある。これらの結果には一貫性が見られないが、出生前 BPA 暴露が子供の行動に性依存的に影響を与える可能性を示唆している。しかし、参照用量の導出には適当ではない。</p> <p>動物実験：妊娠/授乳期の雌を BPA に経口暴露し、発達神経影響を調べた研究 33 件、新生児に直接経口暴露した研究 4 件をレビューした。研究の多くには方法論上の限界や報告の不十分さがある。しかし、全体としてみると低用量で影響が観察されていた。大きな方法論上の欠点のある研究及び極端に高い（低い）NOAEL/LOAEL を報告している研究を除くと、信頼性及び意味のある研究として下記が残った。</p> <p>Ryan and Vandenberg 2006（マウス、不安の増大）（周産期間接暴露）</p> <p>Xu et al. 2010b（マウス、空間記憶の障害）（周産期間接暴露）</p> <p>Carr et al. 2003（ラット、雌での空間記憶の障害）（新生児への直接暴露）</p> <p>Viberg et al. 2011（マウス、自発活動の変化及び馴化の低下）（新生児への直接暴露）</p> <p>Xu et al. 2011（マウス、受動回避記憶の障害）（新生児への直接暴露）</p>

表 3-III-9 各評価機関における低用量暴露によるハザード確認の比較（生殖・発生影響）

評価機関	内 容
EFSA（2010）	<p><u>子宮内暴露の出生児の生殖器系への影響</u></p> <p>疫学研究：該当する研究に関する言及はない。</p> <p>動物実験：5 mg/kg 体重/日より低い用量での影響を報告している研究には、重大な欠点があり有効ではないと考える。有効な試験では BPA の生殖及び発生に対する毒性に関して 5 mg/kg 体重/日より低い用量では懸念を生じていない。</p> <p><u>生殖能力への影響</u></p> <p>疫学研究：BPA 暴露と、子宮内膜炎、雄性生殖機能、男性ホルモン濃度、精子の質、人工授精を受けた女性の卵巣反応を調べた研究があるが、いずれも横断的な研究であり、因果関係の立証はできない。さらにこれらの研究には報告されている所見の意味に関して疑問のあるものもあり、これらの研究からリスク評価に関する結論を得ることはできない。</p> <p>動物実験：Salian ら（2009）はラットで 3 世代試験を実施し、低濃度の BPA の雄の生殖能力への影響を調べている。しかし、動物数が少ない、観察された影響（例えば、F₁ 雄の精子数及び運動性の低下）に用量反応関係がみられない、試験方法や結果の記載が不十分等の限界があり、リスク評価に用いることはできない。</p>
EFSA ドラフト（2014）	<p>疫学研究：前向きコホート研究で、妊娠中の BPA 暴露と、胎児の成長障害との関連が示唆されており、親及び子の甲状腺機能低下との間に弱い関連が示唆される。しかし、食事等からの同時暴露による交絡の可能性も否定できない。因果関係の推定には不十分である。潜在的影響は五分五分（as likely as not）と考えられる。</p> <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> よく実施され検出力の高い動物実験では、子宮内暴露による生殖系発達への影響は低用量（<3.6 mg/体重 kg/日 HED）では認められていない。低用量暴露で親動物雄の生殖器系への影響を示唆するいくつかのパラメータの変化の証拠があるが、この影響は小さく、これらの変化が生殖能に影響するかどうかは明らかではない。幾つかの複数世代試験では、3 µg/kg 体重/日から 50 mg/kg 体重/日の広い用量範囲で影響は観察されていない。 <p>BPA 暴露の生殖・発生影響に関する不確実性は大きいと考えられ、Tyl ら（2008）のラットの試験で得られた HED（3.6 mg/kg 体重/日）よりも低用量での影響はありうる（likely）とは考えられなかったため、リスクの判定には用いない。しかし、記述されている影響はヒト健康に対する潜在的懸念となる可能性があり、不確実性を増加させるものであるため、リスク評価の中で考慮されるべきである。</p>
ANSES（2011）	<p><u>雄性生殖器系への影響</u></p> <p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> BPA の雄性生殖器系への影響については異論がある。結果は一致しておらず、結論を導くことは困難である。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> 親動物の 5 週間暴露の精子形成への影響が認められている（Chitra et al. 2003、Herath et al. 2004）。 性成熟後の暴露の血中テストステロン濃度及び性行動への影響が疑われる（Della

	<p>Seta et al. 2006) 。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・出生前、出生直後、授乳期暴露の雄性生殖器系への影響については異論がある。 <p><u>雌性生殖器系への影響</u></p> <p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・生殖補助医療における BPA の卵成熟への影響については疑いがある (Mok-Lin et al. 2010、Fujimoto et al. 2011) 。 ・子宮内膜症、多嚢胞性卵巣、流産及び早産については結論が出せない。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・卵巣嚢胞の増加、子宮内膜の過形成による変化、周産期暴露による春機発動の早期化、胎内あるいは出生直後暴露による視床下部-下垂体-性腺軸への影響及びその結果として生じる性ホルモン濃度とその受容体発現の変化は認められている影響である。 <p><u>前立腺への影響</u></p> <p>疫学研究：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・該当する研究は確認できなかった。 <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・マウス及びラットの多世代試験は前立腺重量への影響を示していない。しかし、他の研究では、ラットの親動物暴露で腹側前立腺の重量増加、マウスの出生前暴露で前立腺重量の増加を示した。前立腺重量への影響には異論がある。組織学的検査ではこの重量増加は過形成を伴っていた。 ・げっ歯類では、新生児の BPA 暴露は、誘導条件下で、前立腺の腺がんの出現なしに、前立腺上皮内腫瘍の出現を引き起こす。これらの実験条件下で観察された影響は疑われる影響である。 ・上記の結果を総合すると、動物における前立腺への影響には異論があると考えられる。
KEMI (2012)	<p><u>発達中の雌性生殖器系への影響</u></p> <p>疫学研究：BPA 暴露の成人女性の生殖器系への影響（子宮内膜過形成、反復流産、多嚢胞性卵巣症候群）を報告する疫学研究はあるが、いずれも方法論上の問題がある。発達期の BPA 暴露と雌性生殖器系への影響の関連を調べたヒト研究はない。</p> <p>動物実験：妊娠/授乳期の雌を BPA に経口暴露し、雌の児の生殖器系への影響を調べた研究 11 件、母動物又は出生児を皮下注射により BPA 暴露した研究 17 件をレビューした。これらの試験には、試験方法に問題がある、結果が対立している、結果の再現性がない、不確実性が大きい等の欠陥がある。</p>

表 3-III-10 各評価機関における低用量暴露によるハザード確認の比較（代謝系への影響）

評価機関	内 容
EFSA (2010)	<p>疫学研究：該当する研究に関する言及はない。</p> <p>動物実験：Miyawaki ら (2007) は周産期に BPA 暴露されたマウスの脂肪組織量への影響を調べ、低用量及び高用量の BPA に暴露された雌の児及び高用量の BPA に暴露された雄の児の体重の増加を報告している。しかし、各用量群の母動物数が少ないため、この研究は有効ではない。</p>
EFSA ドラフト (2014)	<p>疫学研究：レビューした代謝影響に関するヒト研究のうち、2 件のみが前向き研究であった。22 件は横断研究であり、暴露と疾患の因果関係の証明には不適切なものである。横断研究では結果が一致しておらず、前向き研究の一つでは妊娠中の母親の BPA レベルと娘の肥満が負に相関していた。ヒト研究では暴露と影響の因果関係は確立できなかった。</p> <p>動物実験：周産期に暴露されたラット及びマウスの短期試験では、BPA 暴露がグルコース又はインスリンの調節への影響、脂質生成、体重増加等の代謝機能への影響を及ぼしうることを示している。しかし、幾つかの研究結果に基づくと、BPA が肥満の原因となるという確かな証拠はない。</p> <p>BPA の代謝影響は WOE 評価でありうる (likely) とは考えられなかった。したがって、このエンドポイントは、リスクの判定には用いない。しかし、記述されている影響はヒト健康に対する潜在的懸念となる可能性があり、不確実性を増加させるものであるため、リスク評価の中で考慮されるべきである。</p>
ANSES (2011)	<p>疫学研究：該当する研究に関する言及はない。</p> <p>動物実験：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BPA は血中脂質レベルを上げ、体重増加と脂肪生成を引き起こす。出生前又は周産期暴露、及び親動物暴露による脂質生成への影響が認められている。 ・ 出生前又は周産期暴露によるグルコース代謝への影響には異論がある。
KEMI (2012)	<p>疫学研究：発達期の BPA 暴露と体重や脂質代謝の関係を調べているヒト研究はない。</p> <p>動物実験：周産期に BPA に間接暴露されたラットの脂質形成への影響を調べた研究が 3 件あった。このうち、用量群の母動物数が 3 匹と少なく、同腹影響が制御されていない Miyawaki ら (2007) を除くと下記となる。ただし、Wei et al. (2011) では最低用量のみで影響が報告されており用量反応関係がみられないため、不確かさがある。</p> <p style="padding-left: 2em;">Somm et al. 2009 (ラット、体重及び脂肪組織重量増加、脂肪細胞肥大等)</p> <p style="padding-left: 2em;">Wei et al. 2011 (ラット、肥満、高脂質餌摂取での脂質異常症)</p>

略号

1H MRS	1H-Magnetic Resonance Spectroscopy	局所プロトン磁気共鳴分光法
DCP	Dichlorophenol	ジクロロフェノール
5-HIAA	5-hydroxyindoleacetic acid	5-ヒドロキシインドール酢酸
5-HT	5-hydroxytryptamine	セロトニン
5 α -R	5alpha-reductase	5 α 還元酵素
ACC	American Chemistry Council	米国化学工業協会
ACGIH	American Conferences of Governmental Industrial Hygiemits	米国産業衛生専門家会議
ACHN	Human Kidney Adenocarcinoma Cells	ヒト腎腺がん細胞
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder	注意欠陥過活動性障害
AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments	フランス食品衛生安全庁
AGD	Ano Genital Distance	生殖器肛門間距離
AIN-93G	American Institute of Nutrition-93 for growth	植物エストロゲンを含まない飼料
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMHR2	anti-Mullerian hormone receptor II	抗ミュラー管ホルモン受容体
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid	α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸
ANSES	French Agency For Food, Environmental And Occupational Health And Safety	フランス食品環境労働衛生安全庁
APIC	Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology	感染制御実践者協会
AR	androgen receptor	アンドロゲン受容体
Arc	Arcuate Nucleus	視床下部弓状核
ASD	Spectrum Disorders	自閉症
ATG	Antithymocyte globulin	抗胸腺細胞グロブリン
ATSDR	The Agency for Toxic Substances and Disease Registry	米国毒性物質疾病登録機関

AUC	Area Under The Curve	血中濃度一時間曲線下面積
Avp	Arginine vasopressin	アルギニンバソプレシン
Avpr	Arginine vasopressin receptor	アルギニンバソプレシン受容体
AvPv	Anteroventral Periventricular Nucleus	前腹側脳室周囲核
BASC-2	Behaviour Assessment System For Children 2	児童用行動アセスメント第2版
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor	脳由来神経栄養因子
BfR	Federal Institute For Risk Assessment	独連邦リスク評価研究所
BLA	Basolateral amygdala	扁桃体基底外側核
BMD	Benchmark dose	ベンチマークドーズ
BMDL	Benchmark dose lower confidence limit	ベンチマークドーズ下側信頼限界
BMELV	Bundesministerium für Ernährung、Landwirtschaft und Verbraucherschutz	ドイツ連邦食糧農業消費者保護省
BOD	biological oxygen demand	生化学的酸素要求量
BP-3	Benzophenone-3	ベンゾフェノン-3
BPA	Bisphenol A	ビスフェノール A
BPACB	Creatinine-based bisphenol A	クレアチニン尿中 BPA 濃度
B-PB	Butyl paraben	ブチルパラベン
BRCA	Breast Cancer	乳癌感受性遺伝子
BrdU	Bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
BRIEF-P	Behavior Rating Inventory of Executive Function-Preschool Version	実行機能に関する行動評定尺度幼児版
BST	bed nucleus of the stria terminalis	分界条床核
C.V.	coefficient of variation	変動係数
CAC	Codex Alimentarius Commission	コーデックス委員会
CADS	Conners' Adhd/Dsm-Iv Scales	コナーADHD/DSM-IV 尺度
CAT	catalase	カタラーゼ
CBCL	Child Behavioural Checklist	韓国版子供の行動チェックリスト
CEF	Panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids	食品接触物質・酵素・香料及び加工助剤に関する科学パネル

CHAMACOS	Center for the Health Assessment of Mothers and Children of Salinas	カリフォルニアにおける長期的出生コホートの低所得メキシコ系アメリカ人の農業集団
ChREBP	the carbohydrate responsive element binding protein	糖質応答転写因子
CI	Confidence Interval	信頼区間
CL	Corpus luteum	黄体
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CPP	colonic paracellular permeability	膜透過性ペプチド
CPT	Continuous Performance Test	持続処理課題
CREB	cAMP response element binding protein	cAMP 応答配列結合タンパク
CRTC	CREB regulated transcription coactivator	CREB 調節転写活性化補助因子
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
d6-BPA	dimethyl-d6	ビスフェノール A-D6 (ジメチル-D6)
DA	Dopamine	ドーパミン
DBP	Dibutyl phthalate	フタル酸ジブチル
DEFRA	Department for Environment, Food and Rural Affairs	英国環境・食料・農村地域省
DEHP	Di(2-Ethylhexyl)Phthalate	フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)
DEP	Diethyl phthalate	フタル酸ジエチル
DES	Diethylstilboestrol	ジエチルスチルベストロール
DGPR	Directorate General for Risk Prevention	リスク予防総局 (ANSES)
DGS	Directorate General for Health	健康総局 (ANSES)
DHT	Dihydrotestosterone	ジヒドロテストステロン
DLP	Dorsolateral prostate	背側前立腺
DMBA	Dimethylbenzanthracene	7,12-ジメチルベンツアントラセン
Dnmt3L	DNA(cytosine-5)-methyltransferase 3-like	メチルトランスフェラーゼ
DNMT	DNA Methyltransferase	DNA メチルトランスフェラーゼ
DOPAC	3,4-dihydroxyphenylacetic acid	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸
E ₂	17β- Estradiol	17β-エストラジオール
EC	European Commission	欧州委員会
ECHA	European Chemical Agency	欧州化学機関
EE ₂	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
EFSA	European Food Safety Authority	欧州食品安全機関

EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EPA	Environmental Protection Agency	米国環境保護庁
E-PB	Ethylparaben	エチルパラベン
EPM	Elevated Plus Maze	高架式十字迷路試験
ErbB3	Estrogen Receptor Beta	上皮細胞増殖因子受容体ファミリーに属する1回貫通型タンパク質
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
ER	Estrogen Receptor	エストロゲン受容体
ESRR	Estrogen-related receptor	エストロゲン関連受容体
FAI	free androgen index	遊離アンドロゲン率
FAO/WHO	Food and Agriculture Organization /World Health Organization	国際連合食糧農業機関/世界保健機関
FAS	Fatty Acid Synthase	脂肪酸合成酵素
FDA	Food and Drug Administration	アメリカ食品医薬品局
FSANZ	Food Standards Australia New Zealand	オーストラリア・ニュージーランド食品基準機関
FSH	follicle-stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
FST	Forced swimming test	強制遊泳試験
GABA	Gamma Amino Butyric Acid	γ アミノ酪酸
GABAA	GABA agonist	γ アミノ酪酸アゴニスト
GAD	Glutamate decarboxylase, glutamic acid decarboxylase	グルタミン酸デカルボキシラーゼ
GCK	glucokinase	グルコキナーゼ
GD	Gestational Day	妊娠日
GFAP	Glial fibrillary acidic protein	状態のグリア細胞繊維性酸性蛋白質
GluR1	Glutamate receptor	グルタミン酸受容体
GLUT	Glucose transporter	グルコース輸送体
GM	Geometric Mean	幾何平均
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
Gnrhr	Gonadotropin-releasing hormone receptor	ゴナドトロピン放出ホルモン受容体
GPER	G-protein coupled Estrogen Receptor	Gタンパク質共役エストロゲン受容体
GR	Glutathione Reductase	グルタチオン還元酵素
GSHPx	Glutathione peroxidase	グルタチオンペルオキシダーゼ
GST	Glutathione S-transferase	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
HDL	High density lipoprotein	高比重リポタンパク質

HED	Human Equivalent Dose	ヒト経口等価用量
HEDF	Human equivalent (oral) dose factor	ヒト等価用量（経口）調整係数
Hpcal1	Hippocalcin-Like 1	ヒポカルシン様蛋白質 1
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-MS/MS	High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry	改良高速液体クロマトグラフィー-同位体希釈タンデム質量分析法
HSD17β3	17-βhydroxysteroid dehydrogenase 3	17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 3
IARC	International Agency for Research Cancer	国際がん研究機関
IC ₅₀	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICC	Intraclass correlation coefficients	分類内相関係数
ICI182,780	Estrogen Receptor antagonist	エストロゲン受容体アンタゴニスト
IGF	Insulin-like growth factor	インスリン様成長因子
IL	Interleukin	インターロイキン
<i>in vivo</i>	<i>in vivo</i>	生体内の
IPC	Intermediate progenitor cell	中間前駆細胞
IRS-1	Insulin receptor substrate 1	インスリン受容体基質 1
ITGB3	Integrin beta-3	インテグリン β3
iv	intravenous	静脈内
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会合
KEMI	Swedish Chemicals Agency	スウェーデン化学品監督局
Ki67	Ki67	細胞周期関連核タンパク質
Kiss1	Kisspeptin-1	キスペプチン
K _m	Michaelis constant	薬物代謝速度定数
KOH	Potassium hydroxide	水酸化カリウム
LBW	Low birth weight	低出生体重
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LC-ES/MS/MS	Liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィーエレクトロスプレータンデム質量分析法
LC-MS-MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析

LDDES	Learning Disability Evaluation Scale	学習障害評価尺度
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
Ldha	Lactate dehydrogenase A	乳酸脱水素酵素 A
LDL	Low-Density Lipoprotein	低比重リポタンパク質
LH	Luteinizing Hormone	黄体形成ホルモン
LHCGR	luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor	PLC の黄体形成ホルモン／胎盤性性腺刺激ホルモン受容体
LHRH	Luteinizing hormone-releasing hormone	黄体形成ホルモン放出ホルモン
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
Lob1	lobules type 1	1 型小葉
LOD	Limit Of Detection	検出限界
Log Pow	Logarithm partition coefficient octanol/water	オクタノール/水分配係数
LS174T		結腸直腸上皮腺がん細胞
LTP	Long-term potentiation	長期増強電位
Lxr	Liver X receptor	肝臓 X 受容体
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
Mbd2	Methyl-CpG-binding domain protein2	メチル CpG 結合ドメイン蛋白質
MBP	Monobutyl phthalate	フタル酸モノブチル
MBzP	Monobenzyl phthalate	フタル酸モノベンジル
Mc4r	Melanocortin 4 receptor	メラノコルチン受容体 4
MCP-1	CCL2 Monocyte chemotactic and activating factor	単球走化性タンパク質-1
MDA	malondialdehyde	マロンジアルデヒド
MEHHP	Mono-(2-ethyl-5-hydroxy-hexyl)phthalate	フタル酸モノ 2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル
MEHP	Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate	フタル酸モノ 2-エチルヘキシル
MEOHP	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phtalate	フタル酸モノ 2-エチル-5-オキソヘキシル
MEP	Monoethyl Phthalate	フタル酸モノエチル
MiBP	Monoisobutyl Phthalate	フタル酸モノイソブチル
MOCEH	Mothers and Children's Environmental Health	2006 年に韓国で設立された母子の健康環境
MOF	Margin of safety、	安全域

M-PB	Methylparaben	メチルパラベン
mPFC	Medial Prefrontal Cortex	前頭前皮質内側部
MPOM	Medial preoptic nucleus	内側視策前核
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
MWM	Morris Water Maze	モーリス水迷路
NAC	N-acetylcysteine	N-アセチルシステイン
NCOR1	Nuclear receptor corepressor 1	核内受容体コリプレッサー 1
NCTR	National Center for Toxicological Research	国立毒性研究センター
NE	norepinephrine	ノルエピネフリン
NEFA	Nonesterified fatty acid	遊離脂肪酸
NeuN	neuronal nuclei	BPA 投与群の児動物における海馬の神経核
NGO	Non-governmental organization	非政府組織
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey	全国健康栄養調査
NIE	National Institute of Environmental Health Sciences	米国国立衛生研究所
Nkx6.1	NK6 homeobox 1	膝島関連転写因子
NMDA	N-methyl-D-aspartic acid	N メチル D アスパラギン酸
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartate Receptor	N-メチル-D-アスパラギン酸受容体
NNNS	NICU Network Neurobehavioural Scale、NNNS	新生児集中治療室ネットワーク神経行動尺度
nNOS	neuronal nitric oxide synthase	神経型一酸化窒素合成酵素
NO	Nitric Oxide	一酸化窒素
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	無毒性量
Norfolk UK	Norfolk、the European Prospective Investigation of Cancer	欧州前向きがん・栄養調査ー英国ノーフォーク前向き研究
Nr5a1	Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1	核内受容体 5a1
Nsbp1	Nucleosome-binding protein 1	ヌクレオソーム結合蛋白質-1
NTP	National Toxicological Program	米国国家毒性プログラム
OP	Object placement tasks	物体配置課題
OVX	Ovariectomized	卵巣摘出
Oxt	oxytocin	オキシトシン

Oxtr	Oxytocin receptor	オキシトシンレセプター遺伝子
PBPK	Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling	生理学的薬物動態モデル
PC	polyarbonate	ポリカーボネート
PCNA	proliferating cell nuclear antigen	増殖細胞核抗体
pCREB	cAMP-responsive element-binding protein transcription factor	内側前頭前皮質において細胞質性の転写因子
Pdx-1	Pancreas/duodenum homeobox 1	膵島関連転写因子
Peg3	Paternally expressed gene 3	父親性発現遺伝子 3
PET	Polyethylene terephthalate	テレフタル酸ポリエチレン
PFBCL	Pentafluorobenzoyl chloride	ペンタフルオロベンゾイルクロライド
PIN	Prostate Intraepithelial Neoplasia	前立腺上皮内腫瘍
PK	Protein Kinase	プロテインキナーゼ
PLC	progenitor Leydig cell	ライディッヒ前駆細胞
p-MAPK3/1	phosphorylated Mitogen-activated protein kinase 3/1	分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ
PND	Postnatal Days	出生後日数
POD	Point Of Departure	出発点
POL	Postimplantation Loss	着床後胚死亡率
PPAR γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma	ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体ガンマ
P-PB	Propylparaben	プロピルパラベン
PR	progesterone receptor	プロゲステロン受容体
pS2	pNR-2	エストロゲン応答性分泌タンパク質
PSA	Prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PSD	postsynaptic density	シナプス後膜肥厚
PSD-95	Postsynaptic density protein 95	シナプス後肥厚部タンパク質 95
pWAT weight	perigonadic white adipose tissue	性腺周囲白色脂肪組織重量
Raf		リン酸化酵素の一種
RANKL	Receptor activator of NF-kB ligand	破骨細胞分化因子
REA	repressor of estrogen receptor activity	エストロゲン受容体活性抑制因子
RfD	Reference Dose	参照用量

RFRP-3	RFamide-related peptide-3	RF アミド関連ペプチド 3
RGC	Radial Glial Cell	放射状グリア細胞
Scd1	Stearoyl-CoA desaturase	ステアロイル CoA デサチュラーゼ (不飽和脂肪酸生合成酵素の一種)
SCF	Scientific Committee on Food	食品に関する科学委員会
SDL	Step down latency	ステップダウン潜時
SDN-POA	Sexually Dimorphic Nucleus Of The Preoptic Area	視策前野の性的二型核
SGA	Small For Gestational Age	低胎齢
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin	性ホルモン結合グロブリン
siRNA	Small interfering RNA	低分子干渉 RNA
SLPI	secretory leukoprotease inhibitor	分泌型白血球ペプチダーゼ阻害蛋白質
SML	Specific Migration Limit	特定移行限度
SRC	Steroid Receptor Activator	ステロイド受容体活性化因子
SRD5A	Steroid 5-Alpha-Reductase	ステロイド 5 α 還元酵素
SREBP	Sterol regulatory element binding protein	ステロール調整エレメント結合蛋白質
SRS	Social Responsiveness Scale	対人応答性尺度
SVZ	subventricular zone	脳室下帯
t- TDI	Temporary- Tolerable Daily Intake	暫定耐容一日摂取量
Tac2	Tachykinin2	神経ペプチドの一種
TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances	チオバルビツール酸反応物質
TC	Total Cholesterol	総コレステロール
TCS	Triclosan	トリクロサン
TD	terminal duct	末梢乳管
TDI	Tolerable Daily Intake	耐容一日摂取量
TEB	terminal end buds	終末小体
TEWL	Transepidermal water loss	経皮水分蒸散量
TG	triglyceride	トリグリセリド
Thr308	Threonine308	スレオニン 308
Tmax	Maximum drug concentration time	最高血中濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
TV	toxicological values	毒性指標値
Ucp	Uncoupling protein	脱共役蛋白質
UGT	UDP-Glucuronyl-Transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮増殖因子

V _{max}	Maximum velocity	最大反応速度
VMH	ventromedial nucleus	腹内側核
VP	ventral prostate	腹側前立腺
VZ	ventricular zone	脳室帯
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WOE	Weight of Evidence	証拠の重み

<参照>

- Acevedo N, Davis B, Schaeberle CM, Sonnenschein C and Soto AM, 2013: Perinatally Administered Bisphenol A Acts as a Mammary Gland Carcinogen in Rats. *Environmental Health Perspectives*; 121: 1040-1046
- Alonso-Magdalena P, Vieira E, Soriano S, Menes L, Burks D, Quesada I and Nadal A, 2010. Bisphenol A Exposure during Pregnancy Disrupts Glucose Homeostasis in Mothers and Adult Male Offspring. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1243-1250.
- ANSES 2011: Health effects of Bisphenol A. Collective Expert Report. September 2011 (<http://www.anses.fr/Documents/CHIM-Ra-BisphenolA.pdf>)
- ANSES 2013: OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the assessment of the risks associated with bisphenol A for human health, and on toxicological data and data on the use of bisphenols S, F, M, B, AP, AF and BADGE. Maisons-Alfort, 25 mars 2013 (<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/CHIM2009sa0331Ra-0EN.PDF>)
- ANSES 2013: Évaluation des risques du bisphénol A (BPA) pour la santé humaine. Tome 1. Mars 2013 (<http://www.anses.fr/fr/documents/CHIM2009sa0331Ra-0.pdf>)
- Arase S, Ishii K, Igarashi K, Aisaki K, Yoshio Y, Matsushima A, Shimohigashi Y, Arima K, Kanno J, Sugimura Y, 2011. Endocrine Disrupter Bisphenol A Increases In Situ Estrogen Production in the Mouse Urogenital Sinus. *Biology of Reproduction*, 84, 734-742.
- Arnich N, Canivenc-Lavier MC, Kolf-Clauw M, Coffigny H, Cravedi JP, Grob K, Macherey AC, Masset D, Maximilien R, Narbonne JF, Nesslany F, Stadler J, Tulliez J 2011: Conclusions of the French Food Safety Agency on the toxicity of bisphenol A. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 214, 271-275.
- Audebert M, Dolo L, Perdu E, Cravedi JP and Zalko D 2011: Use of the gammaH2AX assay for assessing the genotoxicity of bisphenol A and bisphenol F in human cell lines. *Archives of Toxicology*, 85, 1463-1473.
- Ayyanan A, Laribi O, et al. 2011: Perinatal exposure to bisphenol a increases adult mammary gland progesterone response and cell number. *Mol. Endocrinol.* 25(11), 1915-1923.
- Bai Y, Chang F, Zhou R, Jin PP, Matsumoto H, Sokabe M, Chen L 2011: Increase of anteroventral periventricular kisspeptin neurons and generation of E2-induced LH-surge system in male rats exposed perinatally to environmental dose of bisphenol-A. *Endocrinology* 152(4), 1562- 1571.
- Batista TM, Alonso-Magdalena P, Vieira E, Amaral ME, Cederroth CR, Nef S, Quesada I, Carneiro EM and Nadal A 2012: Short-term treatment with bisphenol-A leads to metabolic abnormalities in adult male mice. *PLoS One*, 7, e33814.

- Bauer, S.M., Roy, A., Emo, J., Chapman, T.J., Georas, S.N., and Lawrence, B.P. 2012: The effects of maternal exposure to bisphenol A on allergic lung inflammation into adulthood. *Toxicol Sci* 130, 82-93.
- Betancourt AM, Eltoum IA, Desmond RA, Russo J, Lamartiniere CA 2010b: In utero exposure to bisphenol A shifts the window of susceptibility for mammary carcinogenesis in the rat. *Environ Health Perspect.* 118, 1614-1619.
- Betancourt AM, Mobley JA, Russo J and Lamartiniere CA 2010a: Proteomic analysis in mammary glands of rat offspring exposed in utero to bisphenol A. *Journal of Proteomics* 73, 1241-1253.
- BfR 2010: Opinion Nr. 035/2010, 29 July 2010.
(http://www.bfr.bund.de/cm/343/bisphenol_a_studien_von_stump_et_al_2010_und_ryan_et_al_2010.pdf)
- Bosquiazzo, V.L., Varayoud, J., Munoz-de-Toro, M., Luque, E.H., and Ramos, J.G. 2010: Effects of neonatal exposure to bisphenol A on steroid regulation of vascular endothelial growth factor expression and endothelial cell proliferation in the adult rat uterus. *Biol Reprod* 82, 86-95.
- Braniste, V., Jouault, A., Gaultier, E., Polizzi, A., Buisson-Brenac, C., Leveque, M., Martin, P.G., Theodorou, V., Fioramonti, J., and Houdeau, E. 2010: Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 448-453.
- Brannick KE, Craig ZR, Himes AD, Peretz JR, Wang W, Flaws JA and Raetzman LT 2012: Prenatal exposure to low doses of bisphenol a increases pituitary proliferation and gonadotroph number in female mice offspring at birth. *Biology of Reproduction*, 87, 82,1-10. .
- Braun JM et al. 2009: Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives*, 117(12):1945-1952.
- Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Bernert JT, Ye X, Silva MJ, Barr DB, Sathyanarayana S, Lanphear B 2011b: Variability and predictors of urinary bisphenol A concentrations during pregnancy. *Environmental Health Perspectives* 119, 131-137.
- Braun JM, Kalkbrenner AE, Calafat AM, Yolton K, Ye X, Dietrich KN and Lanphear BP 2011a: Impact of early-life bisphenol A exposure on behavior and executive function in children. *Pediatrics*, 128, 873-882.
- Braun JM, Smith KW, Williams PL, Calafat AM, Berry K, Ehrlich S, et al. 2012: Variability of urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations before and during pregnancy. *Environ Health Perspect* 120(5):739-745.
- Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, Hornung R, Ye X, Calafat AM and Lanphear BP 2009: Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environmental Health Perspectives* 117, 1945-1952.

- Cabaton NJ, Wadia PR, Rubin BS, Zalko D, Schaeberle CM, Askenase MH, Gadbois JL, Tharp AP, Whitt GS, Sonnenschein C, Soto AM 2011: Perinatal exposure to environmentally relevant levels of bisphenol A decreases fertility and fecundity in CD-1 mice. *Environ Health Perspect.* 119, 547-552.
- Cao J, Mickens JA, McCaffrey KA, Leyrer SM and Patisaul HB, 2012b. Neonatal Bisphenol A exposure alters sexually dimorphic gene expression in the postnatal rat hypothalamus. *Neurotoxicology*, 33, 23-36.
- Cao J, Rebuli ME, Rogers J, Todd KL, Leyrer SM, Ferguson SA and Patisaul HB 2013: Prenatal Bisphenol A Exposure Alters Sex-Specific Estrogen Receptor Expression in the Neonatal Rat Hypothalamus and Amygdala. *Toxicological Sciences*, 133, 157-173.
- Cao XL, Perez-Locas C, Dufresne G, Clement G, Popovic S, Beraldin F, Dabeka RW, Feeley M 2011: Concentrations of bisphenol A in the composite food samples from the 2008 Canadian total diet study in Quebec City and dietary intake estimates. *Food Additives & Contaminants. Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure, and Risk Assessment*, 28, 791-798.
- Casas L, Fernandez MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N, Irurzun MB, Rodriguez LS, Riao I, Tardn A, Vrijheid M, Calafat AM, Sunyer J; On behalf of the INMA Project 2011: Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. *Environment International*, 37, 858-866.
- Castro B, Sanchez P, Torres JM, Preda O, Del Moral RG and Ortega E 2013: Bisphenol A Exposure during Adulthood Alters Expression of Aromatase and 5alpha-Reductase Isozymes in Rat Prostate. *PLoS One*, 8, e55905.
- Chao HH, Zhang XF, Chen B, Pan B, Zhang LJ, Li L, Sun XF, Shi QH and Shen W 2012: Bisphenol A exposure modifies methylation of imprinted genes in mouse oocytes via the estrogen receptor signaling pathway. *Histochemistry and Cell Biology*, 137, 249-259.
- Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP 2003): Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology* 185(1-2), 119-127.
- Chou WC, Chen JL, Lin CF, Chen YC, Shih FC and Chuang CY 2011: Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environmental health*, 10, 94.
- Christiansen S, Axelstad M, Boberg J and Hass U 2013: Low dose effects of BPA on early sexual development of male and female rats. *Reproductive Toxicology*, 41, 11.
- Cobellis L, Colacurci N, Trabucco E, Carpentiero C and Grumetto L 2009: Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from endometriotic women. *Biomedical Chromatography*, 23, 1186-1190.

- Cobellis L, Colacurci N, Trabucco E, Carpentiero C, Grumetto L 2009: Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomedical Chromatography* 30, 516-522.
- Cox KH, Gatewood JD, Howeth C, Rissman EF (2010) Gestational exposure to bisphenol A and cross-fostering affect behaviors in juvenile mice. *Hormones and Behavior* 58(5), 754-761.
- D'Cruz SC, Jubendradass R, Jayakanthan M, Rani SJ and Mathur PP 2012b: Bisphenol A impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: an in vivo and in silico study. *Food and chemical toxicology*, 50, 1124-1133.
- Della Seta, D., Minder, I., Belloni, V., Aloisi, A.M., Dessi-Fulgheri, F., and Farabollini, F 2006: Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats. *Horm. Behav.*; 50:301-307.
- Diaz Weinstein S, Villafane JJ, Juliano N and Bowman RE 2013: Adolescent exposure to Bisphenol-A increases anxiety and sucrose preference but impairs spatial memory in rats independent of sex. *Brain Research*, 1529, 56-65.
- Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M and Fisher JW 2010a: Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 247, 158-165.
- Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M and Fisher JW 2011b: Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult CD-1 mice: inter-species comparisons with Sprague-Dawley rats and rhesus monkeys. *Toxicology Letters*, 207, 298-305.
- Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M and Fisher JW 2012: Pharmacokinetics of bisphenol A in serum and adipose tissue following intravenous administration to adult female CD-1 mice. *Toxicology Letters*, 211, 114-119.
- Doerge DR, Twaddle NC, Vanlandingham M, Brown RP and Fisher JW 2011a: Distribution of bisphenol A into tissues of adult, neonatal, and fetal Sprague-Dawley rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 255, 261-270.
- Doerge DR, Twaddle NC, Woodling KA and Fisher JW 2010b: Pharmacokinetics of bisphenol A in neonatal and adult rhesus monkeys. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 248, 1-11.
- Doerge DR, Vanlandingham M, Twaddle NC and Delclos KB 2010c: Lactational transfer of bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicology Letters*, 199, 372-376.
- Doshi T, D'Souza C, Dighe V and Vanage G 2012: Effect of neonatal exposure on male rats to bisphenol A on the expression of DNA methylation machinery in the postimplantation embryo. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 26, 337-343.
- Doshi T, Mehta SS, Dighe V, Balasinor N and Vanage G 2011: Hypermethylation of estrogen receptor promoter region in adult testis of rats exposed neonatally to bisphenol A. *Toxicology*, 289, 74-82.

- Durando M, Kass L, Perdomo V, Bosquiazzo VL, Luque EH, Munoz-de-Toro M 2011: Prenatal exposure to bisphenol A promotes angiogenesis and alters steroid-mediated responses in the mammary glands of cycling rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127(1-2), 35-43.
- Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque E et al. 2007: Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115:80-86.
- ECHA 2008: Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8:Characterisation of dose [concentration]-response for human health.
- EFSA 2006: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE (Bisphenol A). *The EFSA Journal* (2006) 428, 1 (<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/s428.pdf>)
- EFSA 2010: Scientific Opinion. Scientific Opinion on Bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of Bisphenol A. *EFSA Journal* 2010; 8(9):1829 (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1829.pdf>)
- EFSA 2011: Scientific Opinion. Statement on the ANSES reports on bisphenol A. *EFSA Journal* 2011;9(12):2475
- EFSA 2010:CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials Enzymes Flavourings and Processing Aids), Scientific Opinion on bisphenol A: evaluation of a study investigating its neurodevelopmental toxicity, review of recent scientific literature on its toxicity and advice on the Danish risk assessment of bisphenol A. *EFSA Journal* 2010;8(9):1829, 110 pp. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1829
- EFSA 2014: Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) Draft Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs (<http://www.efsa.europa.eu/en/consultations/call/140117.pdf>)
- EFSA 2009: SCIENTIFIC OPINION Use of the benchmark dose approach in risk assessment1 Guidance of the Scientific Committee (Question No FSA-Q-2005-232) Adopted on 26 May 2009. *The EFSA Journal* (2009) 1150, 1-72
- Eilam-Stock T, Serrano P, Frankfurt M and Luine V 2012: Bisphenol-A impairs memory and reduces dendritic spine density in adult male rats. *Behavioral Neuroscience*, 126, 175-185.
- Environment Canada, Health Canada 2008: Screening Assessment for the Challenge. Bisphenol A. CAS Number 80-05-7. October 2008
- FAO/WHO (Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization) 2011: Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. Report of Joint FAO/WHO Expert Meeting 2–5 November 2010 and Report of Stakeholder Meeting on

- Bisphenol A 1 November 2010 Ottawa, Canada
(http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/97892141564274_eng.pdf)
- FAO-WHO 2011: Joint FAO/WHO Expert Meeting to Review Toxicological and Health Aspects of Bisphenol A. 60 pp.
- FDA 2008: Draft Assessment of Bisphenol A for use in Food Contact Applications. DRAFT version 08/14/2008
(http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BPA%20Draft%20Assessment.pdf)
- FDA 2012: Indirect Food Additives: Polymers. Final rule. Federal Register Volume 77, Number 137, 41899-41902, July 17, 2012
(<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-07-17/html/2012-17366.htm>)
- FDA 2013: Bisphenol A (BPA): Use in Food Contact Application
(<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm064437.htm>)
- Ferguson SA, Law CD and Abshire JS 2012: Developmental treatment with bisphenol A causes few alterations on measures of postweaning activity and learning. *Neurotoxicology and Teratology*, 34, 598-606.
- Ferguson SA, Law CD, Jr. and Abshire JS 2011: Developmental treatment with bisphenol A or ethinyl estradiol causes few alterations on early preweaning measures. *Toxicological Sciences*, 124, 149-160.
- FSANZ 2012: Bisphenol A (BPA)
(<http://www.foodstandards.gov.au/consumer/chemicals/bpa/Pages/default.aspx>)
- FSANZ 2012: Regulation and monitoring of BPA
(<http://www.foodstandards.gov.au/consumer/chemicals/bpa/pages/regulationandmonitor5377.aspx>)
- Fujimoto T, Kubo K, Nishikawa Y and Aou S 2013: Postnatal exposure to low-dose bisphenol A influences various emotional conditions. *Journal of Toxicological Sciences*, 38, 539-546.
- Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS 2011: Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 95(5), 1816-1819.
- Funabashi T, Kawaguchi M, Furuta M, Fukushima A, Kimura F (2004) Exposure to bisphenol A during gestation and lactation causes loss of sex difference in corticotropin-releasing hormone-immunoreactive neurons in the bed nucleus of the stria terminalis of rats. *Psychoneuroendocrinology* 29(4), 475-485.
- Galloway T, Cipelli R, Guralnik J, Ferrucci L, Bandinelli S, Corsi AM, Money C, McCormack P and Melzer D 2010: Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations:

- results from the InCHIANTI adult population study. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1603-1608.
- Geens T, Apelbaum TZ, Goeyens L, Neels H, Covaci A 2010: Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 27(11), 1627-37.
- Gioiosa L, Parmigiani S, Vom Saal FS and Palanza P 2013: The effects of bisphenol A on emotional behavior depend upon the timing of exposure, age and gender in mice. *Hormones and Behavior*, 63, 598-605.
- Goncalves CR, Cunha RW, Barros DM, Martnez PE (2010) Effects of prenatal and postnatal exposure to a low dose of bisphenol A on behavior and memory in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 30(2), 195-201.
- Gualtieri AF, Iwachow MA, Venara M, Rey RA, Schteingart HF (2011) Bisphenol A effect on glutathione synthesis and recycling in testicular Sertoli cells. *J.Endocrinol.Invest.* 34(5), e102-e109.
- Guart A, Bono-Blay F, Borrell A, Lacorte S 2011: Migration of plasticizers, phthalates, bisphenol A and alkylphenols from plastic containers and evaluation of risk. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 28, 676-685.
- Harley KG, Gunier RB, Kogut K, Johnson C, Bradman A, Calafat AM and Eskenazi B 2013a: Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environmental Research*, 126, 43-50.
- Hassan ZK, Elobeid MA, Virk P, Omer SA, ElAmin M, Daghestani MH and AlOlayan EM 2012: Bisphenol A induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 194829.
- He Z, Paule MG and Ferguson SA 2012: Low oral doses of bisphenol A increase volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male, but not female, rats at postnatal day 21. *Neurotoxicology and Teratology*, 34, 331-337.
- Health Canada 2008: Health Risk Assessment of Bisphenol A from Food Packaging Applications. August 2008
(http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/securit/bpa_hra-ers-eng.pdf)
- Hengsler JG et al. 2011: Critical evaluation of key evidence on the human health hazards of exposure to bisphenol A. *Critical Reviews In Toxicology*, 2011;41(4):263-291
- Herath CB, Jin WZ, Watanabe G, Arai K, Suzuki AK and Taya K 2004: Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine*, 25, 163-172.

- Hong SB, Hong YC, Kim JW, Park EJ, Shin MS, Kim BN, Yoo HJ, Cho IH, Bhang SY and Cho SC 2013: Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children. *J Child Psychol Psychiatry*, 54, 890-899.
- Hunt PA, Lawson C, Gieske M, Murdoch B, Smith H, Marre A, Hassold T and Vandervoort CA 2012: Bisphenol A alters early oogenesis and follicle formation in the fetal ovary of the rhesus monkey. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 17525- 17530.
- IARC (2013) Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–108 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>)
- Inagaki T, Frankfurt M and Luine V 2012: Estrogen-induced memory enhancements are blocked by acute bisphenol A in adult female rats: role of dendritic spines. *Endocrinology*, 153, 3357-3367.
- Ishido M, Masuo Y, Terasaki M and Morita M, 2011. Rat hyperactivity by bisphenol A, but not by its derivatives, 3-hydroxybisphenol A or bisphenol A 3,4-quinone. *Toxicology Letters*, 206, 300-305.
- Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S 2007: Urinary bisphenol-A concentration in infertile Japanese women and its association with endometriosis: A cross-sectional study. *Environ. Health Prev. Med.*; 12:258-264.
- Izzotti A et al. 2009: Formation of adducts by bisphenol A, an endocrine disruptor, in DNA in vitro and in liver and mammary tissue of mice. *Mutat. Res.* 679 (1/2), 28–32
- Jain S, Mahendra Kumar CH, Suranagi UD, Mediratta PK, 2011. Protective effect of N-acetylcysteine on Bisphenol A- induced cognitive dysfunction and oxidative stress in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 49, 1404-1409.
- Jang YJ, Park HR, Kim TH, Yang WJ, Lee JJ, Choi SY, Oh SB, Lee E, Park JH, Kim HP, Kim HS and Lee J 2012: High dose bisphenol A impairs hippocampal neurogenesis in female mice across generations. *Toxicology*, 296, 73-82.
- Jasarevic E, Sieli PT, Twellman EE, Welsh TH Jr, Schachtman TR, Roberts RM, Geary DC, Rosenfeld CS 2011: Disruption of adult expression of sexually selected traits by developmental exposure to bisphenol A. *Proceeding of the National Academy of Sciences USA*, 108, 11715-11720.
- Jasarevic E, Williams SA, Vandas GM, Eilersieck MR, Liao C, Kannan K, Roberts RM, Geary DC and Rosenfeld CS 2013: Sex and dose-dependent effects of developmental exposure to bisphenol A on anxiety and spatial learning in deer mice (*Peromyscus maniculatus bairdii*) offspring. *Hormones and Behavior*, 63, 180-189.
- Jenkins S, Raghuraman N, Eltoum I, Carpenter M, Russo J and Lamartiniere CA 2009: Oral exposure to bisphenol A increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats. *Environmental Health Perspectives* 117, 910-915.

- Jenkins S, Wang J, Eltoum I, Desmond R, Lamartiniere CA 2011: Chronic oral exposure to Bisphenol a results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in mmtv-erb2 mice. *Environmental Health Perspectives* 119(11), 1604-1609.
- 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. *Hormones and Behavior*, 61, 605-610.
- Jones BA, Shimell JJ, Watson NV 2011: Pre- and postnatal bisphenol A treatment results in persistent deficits in the sexual behavior of male rats, but not female rats, in adulthood. *Hormones and Behavior* 59(2), 246-251.
- Jones LP, Sampson A, Kang HJ, Kim HJ, Yi YW, Kwon SY, Babus JK, Wang A, Bae I 2010: Loss of BRCA1 leads to an increased sensitivity to Bisphenol A. *Toxicology Letters*, 199, 261-268.
- Kass L, Altamirano GA, Bosquiazzo VL, Luque EH, Munoz-de-Toro M (2012) Perinatal exposure to xenoestrogens impairs mammary gland differentiation and modifies milk composition in Wistar rats. *Reproductive Toxicology* 33(3), 390-400.
- KEMI 2012: Bisfenol A i leksaker och barnartiklar – behov av exponeringsminskning? Rapport från ett regeringsuppdrag. KEMIKALIEINSPEKTIONEN. Rapport Nr 6/12 (<https://www.kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/Rapporter/Rapport-6-12-BPA-i-leksaker-och-barnartiklar.pdf>)
- KEMI 2012: Low-dose effects of Bisphenol A – identification of points of departure for the derivation of an alternative reference dose. September 2012 Anna Beronius and Annika Hanberg, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet. KemI PM Nr 8/12 (https://www.kemi.se/Documents/Publikationer/Trycksaker/PM/PM_8_12_BPA_low%20dose%20effects.pdf)
- Kim ME, Park HR, Gong EJ, Choi SY, Kim HS and Lee J 2011: Exposure to bisphenol A appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory. *Food and chemical toxicology*, 49, 3383-3389.
- Kobayashi K, Kubota H, Ohtani K, Hojo R, Miyagawa M 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.* 37(3), 565-573.
- Kobayashi, K. Ohtani, K. Kubota, H. and Miyagawa, M. (2010) Dietary exposure to low doses of bisphenol A: effects on reproduction and development in two generations of C57BL/6J mic..*Congenital Anomalities, Congenital Anomalies* (2010), 50(3), 159-170
- Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci. Res.* 2003; 45: 345-356.
- Komada M, Asai Y, Morii M, Matsuki M, Sato M and Nagao T 2012: Maternal bisphenol A oral dosing relates to the acceleration of neurogenesis in the developing neocortex of mouse fetuses. *Toxicology*, 295, 31-38.

- Kundakovic M, Gudsnuk K, Franks B, Madrid J, Miller RL, Perera FP and Champagne FA 2013: Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110, 9956-9961.
- Kunz N, Camm EJ, Somm E, Lodygensky G, Darbre S, Aubert ML, Huppi PS, Sizonenko SV, Gruetter R 2011: Developmental and metabolic brain alterations in rats exposed to bisphenol A during gestation and lactation. *Int J Dev Neurosci*. 29, 37-43.
- Lawson, C., Gieske, M., Murdoch, B., Ye, P., Li, Y., Hassold, T., and Hunt, P.A. 2011: Gene expression in the fetal mouse ovary is altered by exposure to low doses of bisphenol A. *Biol Reprod* 84, 79-86.
- Lee BE, Park H, Hong YC, Ha M, Kim Y, Chang N, Kim BN, Kim YJ, Yu SD and Ha EH 2013a: Prenatal bisphenol A and birth outcomes: MOCEH (Mothers and Children's Environmental Health) study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*.
- Lee SG, Kim JY, Chung JY, Kim YJ, Park JE, Oh S, Yoon YD, Yoo KS, Yoo YH and Kim JM 2013b: Bisphenol A Exposure during Adulthood Causes Augmentation of Follicular Atresia and Luteal Regression by Decreasing 17beta-Estradiol Synthesis via Downregulation of Aromatase in Rat Ovary. *Environmental Health Perspectives*, 121, 663-669.
- Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, Herrinton LJ, Gao E and Yuan W 2011: Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertility and Sterility*, 95, 625-630 e621-624.
- Loganathan SN, Kannan K 2011: Occurrence of bisphenol a in indoor dust from two locations in the Eastern United States and implications for human exposures. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 61(1), 68-73.
- Lopez-Casas PP, Mizrak SC, Lopez-Fernandez LA, Paz M, de Rooij DG, del Mazo J (2012) The effects of different endocrine disruptors defining compound-specific alterations of gene expression profiles in the developing testis. *Reproductive Toxicology* 33(1), 106-115.
- Losa-Ward SM, Todd KL, McCaffrey KA, Tsutsui K, Patisaul HB 2012: Disrupted organization of RFamide pathways in the hypothalamus is associated with advanced puberty in female rats neonatally exposed to bisphenol A. *Biology of Reproduction* 87(2), 28.
- Losa-Ward SM, Todd KL, McCaffrey KA, Tsutsui K, Patisaul HB 2012: Disrupted organization of RFamide pathways in the hypothalamus is associated with advanced puberty in female rats neonatally exposed to bisphenol A. *Biol Reprod* 87(2):28, 1-9.
- Mahoney MM, Padmanabhan V (2010) Developmental programming: impact of fetal exposure to endocrine-disrupting chemicals on gonadotropin-releasing hormone and estrogen receptor mRNA in sheep hypothalamus. *Toxicology and Applied Pharmacology* 247, 98-104.

- Markey CM, Luque EH, de Toro MM, Sonnenschein C and Soto AM, 2001. In utero exposure to bisphenol a alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. *Biology of Reproduction*, 65, 1215-1223.
- Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C and Soto AM, 2005. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the Xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biology of Reproduction*, 72, 1344-1351.
- Marmugi A, Ducheix S, et al. (2012) Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver. *Hepatology*. 55(2), 395- 407.
- Marquet F, Payan JP, Beydon D, Wathier L, Grandclaude MC and Ferrari E, 2011. In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [14C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption? *Archives of Toxicology*, 85, 1035-1043.
- Martini M, Miceli D, Gotti S, Viglietti-Panzica C, Fissore E, Palanza P, Panzica G (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. *Journal of Neuroendocrinology* 22(9), 1004- 1012.
- Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, Tomizawa H, Sutoh C, Nakazawa K, Amano K, Sajiki J and Shimizu E, 2012. Effects of perinatal exposure to low dose of bisphenol A on anxiety like behavior and dopamine metabolites in brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 39, 273-279.
- Matsuda, S., Saika, S., Amano, K., Shimizu, E., and Sajiki, J. (2010). Changes in brain monoamine levels in neonatal rats exposed to bisphenol A at low doses. *Chemosphere* 78, 894-906.
- Mazur CS, Kenneke JF, Hess-Wilson JK and Lipscomb JC, 2010. Differences between human and rat intestinal and hepatic bisphenol A glucuronidation and the influence of alamethicin on in vitro kinetic measurements. *Drug Metabolism and Disposition*, 38, 2232-2238.
- Meeker JD, Calafat AM and Hauser R, 2010a. Urinary bisphenol a concentrations in relation to serum thyroid and reproductive hormone levels in men from an infertility clinic. *Environmental Science and Technology* 44, 1458-1463.
- Meeker JD et al. 2010b. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reproductive Toxicology*, 30(4):532-539.
- Melzer D, Osborne NJ, Henley WE, Cipelli R, Young A, Money C, McCormack P, Luben R, Khaw KT, Wareham NJ and Galloway TS, 2012a. Urinary bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circulation*, 125, 1482-1490.
- Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE and Galloway TS, 2010. Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One* 5, e8673.

- Melzer D, Rice NE, Lewis C, Henley WE and Galloway TS, 2010. Association of urinary bisphenol A concentration with heart disease: evidence from NHANES 2003/06. *PLoS One*, 5.
- Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, Drobnis EZ, Wang C, Sparks A, Thurston SW, Liu F and Swan SH, 2010. Are Environmental Levels of Bisphenol A Associated with Reproductive Function in Fertile Men? *Environ Health Perspect* 118,1286-1291.
- Mendoza-Rodriguez CA, Garca-Guzm n M, Baranda-Avila N, Morimoto S, Perrot-Applanat M, Cerbn M (2011) Administration of bisphenol A to dams during perinatal period modifies molecular and morphological reproductive parameters of the offspring. *Reproductive Toxicology* 31(2), 177- 183.
- Miao M, Yuan W, Zhu G, He X and Li DK, 2011a. In utero exposure to bisphenol-A and its effect on birth weight of offspring. *Reproductive Toxicology*, 32, 64-68.
- Midoro-Horiuti T, Tiwari R, Watson CS and Goldblum RM, 2010. Maternal bisphenol A exposure promotes the development of experimental asthma in mouse pups. *Environmental Health Perspectives* 118, 273-277.
- Mielke H, Partosch F and Gundert-Remy U, 2011. The contribution of dermal exposure to the internal exposure of bisphenol A in man. *Toxicology Letters*, 204, 190-198.
- Miodovnik A, Engel SM, Zhu C, Ye X, Soorya LV, Silva MJ, Calafat AM and Wolff MS, 2011. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicology*, 32, 261-267.
- Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H (2007) Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 14(5), 245-252.
- Monje L, Varayoud J, Muoz-de-Toro M, Luque EH, Ramos JG, 2010. Exposure of neonatal female rats to bisphenol A disrupts hypothalamic LHRH pre-mRNA processing and estrogen receptor alpha expression in nuclei controlling estrous cyclicity. *Reproductive Toxicology*, 30, 625-634.
- Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *J. Endocrinol.* 2008; 196:101-112.
- Morgan MK, Jones PA, et al. (2011) Assessing the quantitative relationships between preschool children's exposures to bisphenol A by route and urinary biomonitoring. *Environmental Science and Technology* 45, 5309-5316.
- Munoz del Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2005) Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology* 146(9), 4138-4147.

- Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C and Soto AM, 2005. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology*, 146, 4138-4147.
- Nah WH, Park MJ and Gye MC, 2011. Effects of early prepubertal exposure to bisphenol A on the onset of puberty, ovarian weights, and estrous cycle in female mice. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 38, 75-81.
- Nakagami A, Negishi T, Kawasaki K, Imai N, Nishida Y, Ihara T, Kuroda Y, Yoshikawa Y and Koyama T, 2009. Alterations in male infant behaviors towards its mother by prenatal exposure to bisphenol A in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) during early suckling period. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1189-1197.
- Nakamura K, Itoh K, Dai H, Han L, Wang X, Kato S, Sugimoto T, Fushiki S (2012). Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters adult mice behavior. *Brain Dev.* 34, 57-63.
- Nakamura K, Itoh K, Yoshimoto K, Sugimoto T, Fushiki S (2010) Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters brain monoamine concentration in adult mice. *Neuroscience Letters* 484(1), 66-70.
- Nanjappa MK, Simon L, Akingbemi BT (2012) The industrial chemical bisphenol A (BPA) interferes with proliferative activity and development of steroidogenic capacity in rat Leydig cells. *Biol Reprod* 86(5), 135, 1-12.
- Newbold RR, Jefferson WN and Padilla-Banks E, 2009. Prenatal Exposure to Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Adversely Affects the Murine Female Reproductive Tract Later in Life. *Environmental Health Perspectives*, 117, 879-885.
- Newbold RR, Jefferson WN and Padilla-Banks E, 2007. Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reproductive Toxicology*, 24, 253-258.
- Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E (2009) Prenatal Exposure to Bisphenol A at Environmentally Relevant Doses Adversely Affects the Murine Female Reproductive Tract Later in Life. *Environmental Health Perspectives* 117, 879-885.
- Nikaido Y, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N and Tsubura A, 2005. Effects of prepubertal exposure to xenoestrogen on development of estrogen target organs in female CD-1 mice. *In Vivo*, 19, 487-494.
- Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N and Tsubura A, 2004. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reproductive Toxicology*, 18, 803-811.
- Order Amending Schedule I to the Hazardous Products Act (bisphenol A). SOR/DORS/2010-53. March 11, 2010. *Canada Gazette Part II, Vol. 144, No. 7, 413-426*

- Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L et al. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J. Perinatol.* 2008; 28:258-63.
- Palanza P, Gioiosa L, vom Saal FS and Parmigiani S, 2008. Effects of developmental exposure to bisphenol A on brain and behavior in mice. *Environmental Research*, 108, 150-157.
- Pandelova M, Piccinelli R, Lopez WL, Henkelmann B, Molina-Molina JM, Arrebola JP, Olea N, Leclercq C, Schramm KW (2011) Assessment of PCDD/F, PCB, OCP and BPA dietary exposure of non-breast-fed European infants. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 28(8), 1110-22.
- Pant J, Pant MK and Deshpande SB, 2012. Bisphenol A attenuates phenylbiguanide-induced cardio-respiratory reflexes in anaesthetized rats. *Neuroscience Letters*, 530, 69-74.
- Patisaul HB, Sullivan AW, Radford ME, Walker DM, Adewale HB, Winnik B, Coughlin JL, Buckley B and Gore AC, 2012. Anxiogenic effects of developmental bisphenol A exposure are associated with gene expression changes in the juvenile rat amygdala and mitigated by soy. *PLoS One*, 7, e43890.
- Perera F, Vishnevetsky J, Herbstman JB, Calafat AM, Xiong W, Rauh V and Wang S, 2012. Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an inner-city cohort. *Environmental Health Perspectives*, 120, 1190-1194.
- Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles MA, Cordier S and Slama R, 2012. Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environmental Health Perspectives*, 120, 464-470.
- Prins GS, Ye SH, Birch L, Ho SM, Kannan K, 2011. Serum Bisphenol A Pharmacokinetics and Prostate Neoplastic Responses following Oral and Subcutaneous Exposures in Neonatal Sprague-Dawley Rats. *Reproductive Toxicology*, 31, 1-9.
- Razzoli, M., Valsecchi, P., and Palanza, P. (2005). Chronic exposure to low doses bisphenol A interferes with pair-bonding and exploration in female Mongolian gerbils. *Brain Res Bull* 65, 249-254.
- Rivera, O.E., Varayoud, J., Rodriguez, H.A., Munoz-de-Toro, M., and Luque, E.H. (2011). Neonatal exposure to bisphenol A or diethylstilbestrol alters the ovarian follicular dynamics in the lamb. *Reprod Toxicol* 32, 304-312.
- Rodriguez HA, Santambrosio N, Santamara CG, Muoz-de-Toro M, Luque EH, 2010. Neonatal exposure to bisphenol A reduces the pool of primordial follicles in the rat ovary. *Reproductive Toxicology*, 30, 550-557.
- Poimenova A, Markaki E, Rahiotis C, Kitraki E (2010) Corticosterone-regulated actions in the rat brain are affected by perinatal exposure to low dose of bisphenol A. *Neuroscience* 167(3), 741-749.

- Ronn M, Kullberg J, Karlsson H, Berglund J, Malmberg F, Orberg J, Lind L, Ahlstrom H and Lind PM, 2013. Bisphenol A exposure increases liver fat in juvenile fructose-fed Fischer 344 rats. *Toxicology*, 303, 125-132.
- Roy A, Bauer SM, Lawrence BP (2012). Developmental exposure to bisphenol A modulates innate but not adaptive immune responses to influenza A virus infection. *PLoS One*. 7, e38448.
- Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ. Health Perspect.* 2001; 109:675-680.
- Ryan B and Vandenberg J, 2006. Developmental exposure to environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice. *Hormones and Behavior*, 50, 85-93.
- Ryan BC, Hotchkiss AK, Crofton KM, and Gray LE Jr, 2010a. 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. *Toxicological Sciences* 114, 133-148.
- Salian, S., Doshi, T., and Vanage, G. (2009). Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects the fertility of male offspring. *Life Sci* 85, 742-752.
- Sargis RM et al. (2010). Environmental endocrine disruptors promote adipogenesis in the 3T3-L1 cell line through glucocorticoid receptor activation. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 18:1283-1288.
- Savabieasfahani M, Kannan K, Astapova O, Evans NP, Padmanabhan V (2006) Developmental programming: Differential effects of prenatal exposure to bisphenol-A or methoxychlor on reproductive function. *Endocrinology* 147, 5956-5966.
- Shin BS, Hwang SW, Bulitta JB, Lee JB, Yang SD, Park JS, Kwon MC, Kim do J, Yoon HS, Yoo SD, 2010. Assessment of bisphenol A exposure in Korean pregnant women by physiologically based pharmacokinetic modeling. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*, 73, 1586-1598.
- Sieli PT, Jasarevic E, Warzak DA, Mao J, Ellersieck MR, Liao C, Kannan K, Collet SH, Toutain PL, Vom Saal FS and Rosenfeld CS, 2011. Comparison of serum bisphenol A concentrations in mice exposed to bisphenol A through the diet versus oral bolus exposure. *Environmental Health Perspectives*, 119, 1260-1265.
- Signorile PG, Spugnini EP, Citro G, Viceconte R, Vincenzi B, Baldi F and Baldi A, 2012. Endocrine disruptors in utero cause ovarian damages linked to endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)*, 4, 1724- 1730.
- Signorile PG, Spugnini EP, Mita L, Mellone P, D'Avino A, Bianco M, Diano N, Caputo L, Rea F, Viceconte R, Portaccio M, Viggiano E, Citro G, Pierantoni R, Sica V, Vincenzi B, Mita DG, Baldi F and Baldi A, 2010. Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *General and Comparative Endocrinology*, 168, 318-325.

- Snijder CA, Heederik D, Pierik FH, Hofman A, Jaddoe VW, Koch HM, Longnecker MP and Burdorf A, 2013. Fetal growth and prenatal exposure to bisphenol A: the generation R study. *Environmental Health Perspectives*, 121, 393-398.
- Somm, E., Schwitzgebel, V.M., Toulotte, A., Cederroth, C.R., Combescure, C., Nef, S., Aubert, M.L., and Huppi, P.S. (2009). Perinatal exposure to bisphenol A alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect* 117, 1549-1555.
- Stump (2009) study report. A Dietary Developmental Neurotoxicity Study of Bisphenol A in rats. October 2009. Submitted by Polycarbonate/BPA Global Group American Chemistry Council, Arlington, VA, USA. (EFSA 2010 より)
- Tang WY, Morey LM, Cheung YY, Birch L, Prins GS, Ho SM (2012). Neonatal exposure to estradiol/bisphenol A alters promoter methylation and expression of *Nsbp1* and *Hpcal1* genes and transcriptional programs of *Dnmt3a/b* and *Mbd2/4* in the rat prostate gland throughout life. *Endocrinology*. 153, 42-55.
- Taylor JA, Vom Saal FS, Welshons WV, Drury B, Rottinghaus G, Hunt PA, Toutain PL, Laffont CM and VandeVoort CA, 2011. Similarity of bisphenol A pharmacokinetics in rhesus monkeys and mice: relevance for human exposure. *Environmental Health Perspectives*, 119, 422-430.
- Teeguarden JG, Calafat AM, Ye X, Doerge DR, Churchwell MI, Gunawan R and Graham MK, 2011. Twenty-four hour human urine and serum profiles of bisphenol a during high-dietary exposure. *Toxicological Sciences*, 123, 48-57.
- Teeguarden, J. G., Calafat, A. M., Ye, X., Doerge, D. R., Churchwell, M. I., Gunawan, R. and Graham, M. K. (2011). Twenty-Four Hour Human Urine and Serum Profiles of BisphenolA during High-Dietary Exposure. *Toxicol Sci* 123,48-57
- Tharp AP, Maffini MV, Hunt PA, VandeVoort CA, Sonnenschein C and Soto AM, 2012. Bisphenol A alters the development of the rhesus monkey mammary gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 8190-8195.
- Tian YH, Baek JH, Lee SY, Jang CG (2010). Prenatal and postnatal exposure to bisphenol A induces anxiolytic behaviors and cognitive deficits in mice. *Synapse*. 64, 432-439.
- Tiwari D, Kamble J, Chilgunde S, Patil P, Maru G, Kawle D, Bhartiya U, Joseph L and Vanage G, 2012. Clastogenic and mutagenic effects of bisphenol A: an endocrine disruptor. *Mutation Research*, 743, 83-90.
- Tyl RW MC, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, Seely JC, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Hentges SG, Waechter JM 2008. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol a in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicological Sciences*, 104, 362-384.
- Tyl RW MC, Marr MC, Thomas, BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter

- JM., 2002. Three-Generation Reproductive Toxicity Study of Dietary Bisphenol A in CD Sprague- Dawley Rats. *Toxicological Sciences*, 68, 121-146.
- Tyl RW, Myers CB, Man MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JIM (2002) Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol Sci.* 68(1): 121-146,
- U.S.FDA. (Food and Drug Administration), 2013. Update on Bisphenol A (BPA) for Use in Food Contact Applications. Available from <http://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm064437.htm#current>.
- U.S.FDA/NCTR (National Center for Toxicological Research- National Toxicology Program), 2013. Evaluation of the toxicity of bisphenol A (BPA) in male and female Sprague-Dawley rats exposed orally from gestation day 6 through postnatal day 90. 75pp. Reach Centrum \oslash Summary : <http://www.bisphenol-a-europe.org/uploads/Annex%20C%20-%20BPA%20REACH%20Consortium%20CLH%20summary%20NCTR-2013%2010-10-2013.pdf>
- Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV (2007) Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reproductive Toxicology* 24(2), 139-177.
- Vandenberg LN, Maffini MV, Schaeberle CM, Ucci AA, Sonnenschein C, Rubin BS and Soto AM, 2008. Perinatal exposure to the xenoestrogen bisphenol-A induces mammary intraductal hyperplasias in adult CD-1 mice. *Reproductive Toxicology* 26, 210-219.
- Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. 2013. The male mammary gland: a target for the xenoestrogen bisphenol A. *Reprod Toxicol* 37:15-23
- Vandentorren S, Zeman F, Morin L, Sarter H, Bidondo ML, Oleko A, Leridon H (2011) Bisphenol-A and phthalates contamination of urine samples by catheters in the Elfe pilot study: implications for a large-scale biomonitoring studies. *Environmental Research* 111, 761-764.
- Varayoud J, Ramos JG, Bosquiazzo VL, Lower M, Muoz-de-Toro M, Luque EH, 2011. Neonatal exposure to bisphenol A alters rat uterine implantation-associated gene expression and reduces the number of implantation sites. *Endocrinology*, 152, 1101-1111.
- Veiga-Lopez A, Luense LJ, Christenson LK and Padmanabhan V, 2013. Developmental programming: Gestational bisphenol-A treatment alters trajectory of fetal ovarian gene expression. *Endocrinology*, 154, 1873-1884.
- Viberg H, Fredriksson A, Buratovic S and Eriksson P, 2011. Dose-dependent behavioral disturbances after a single neonatal Bisphenol A dose. *Toxicology*, 290, 187-194.
- Volkel W, Kiranoglu M, Fromme H, Determinatio of free and total bisphenolA in urine of infants, *Environmental Research* 111 (2011) 143-148

- Weber Lozada, K., and Keri, R.A. (2011). Bisphenol A increases mammary cancer risk in two distinct mouse models of breast cancer. *Biol Reprod* 85, 490-497.
- Wei J, Lin Y, Li Y, Ying C, Chen J, Song L, Zhou Z, Lv Z, Xia W, Chen X, Xu S (2011). Perinatal exposure to bisphenol A at reference dose predisposes offspring to metabolic syndrome in adult rats on a high-fat diet. *Endocrinology*. 152, 3049-3061.
- WHO (2011) Guidelines for drinking-water quality, fourth edition 2011 (http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/)
- Wolff MS et al. (2010). Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environmental Health Perspectives*, 118(7):1039-1046.
- Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, Liu Z, Berkowitz G, Larson S and Forman J, 2008. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environmental Research*, 107, 393-400.
- Wolstenholme, J.T., Edwards, M., Shetty, S.R., Gatewood, J.D., Taylor, J.A., Rissman, E.F., and Connelly, J.J. (2012). Gestational exposure to bisphenol a produces transgenerational changes in behaviors and gene expression. *Endocrinology* 153, 3828-3838.
- Wu JH, Jiang XR, Liu GM, Liu XY, He GL, Sun ZY (2011). Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats. *Toxicol Ind Health*. 27, 810-819.
- Xiao S, Diao H, Smith MA, Song X and Ye X, 2011. Preimplantation exposure to bisphenol A (BPA) affects embryo transport, preimplantation embryo development, and uterine receptivity in mice. *Reproductive Toxicology*, 32, 434-441.
- Xu X, Liu X, Zhang Q, Zhang G, Lu Y, Ruan Q, Dong F and Yang Y, 2013a. Sex-specific effects of bisphenol-A on memory and synaptic structural modification in hippocampus of adult mice. *Hormones and Behavior*, 63, 766-775.
- Xu X, Tian D, Hong X, Chen L, Xie L (2011a). Sex-specific influence of exposure to bisphenol-A between adolescence and young adulthood on mouse behaviors. *Neuropharmacology*. 61, 565-573.
- Xu XH, Zhang, J., Wang, Y.M., Ye, Y.P., and Luo, Q.Q. (2010). Perinatal exposure to bisphenol-A impairs learning-memory by concomitant down-regulation of N-methyl-D-aspartate receptors of hippocampus in male offspring mice. *Horm Behav* 58, 326-333.
- Xu, X., Hong, X., Xie, L., Li, T., Yang, Y., Zhang, Q., Zhang, G., and Liu, X. (2012). Gestational and lactational exposure to bisphenol-A affects anxiety- and depression-like behaviors in mice. *Horm Behav* 62, 480-490.

- Yan H, Takamoto M, Sugane K. Exposure to bisphenol A prenatally or in adulthood promotes TH2 cytokine production associated with reduction of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Environ. Health Perspect.* 2008; 116: 514-519.
- Yang YJ, Hong YC, Oh SY, Park MS, Kim H, Leem JH, Ha EH. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. *Environ. Res.* 2009; 6:797-801.
- Yaoi, T., Itoh, K., Nakamura, K., Ogi, H., Fujiwara, Y., and Fushiki, S. (2008). Genome-wide analysis of epigenomic alterations in fetal mouse forebrain after exposure to low doses of bisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun* 376, 563-567.
- Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM and Khoury J, 2011. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicology and Teratology*, 33, 558-566.
- Yoshino, S., Yamaki, K., Li, X., Sai, T., Yanagisawa, R., Takano, H., Taneda, S., Hayashi, H., and Mori, Y. (2004). Prenatal exposure to bisphenol A up-regulates immune responses, including T helper 1 and T helper 2 responses, in mice. *Immunology* 112, 489-495.
- Yu C, Tai F, Song Z, Wu R, Zhang X, He F (2011). Pubertal exposure to bisphenol A disrupts behavior in adult C57BL/6J mice. *Environ Toxicol Pharmacol.* 31, 88-99.
- Zhang HQ, Zhang XF, Zhang LJ, Chao HH, Pan B, Feng YM, Li L, Sun XF and Shen W, 2012a. Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes. *Molecular Biology Reports*, 39, 5651-5657.
- Zhang, X.F., Zhang, L.J., Feng, Y.N., Chen, B., Feng, Y.M., Liang, G.J., Li, L., and Shen, W. (2012b). Bisphenol A exposure modifies DNA methylation of imprint genes in mouse fetal germ cells. *Mol Biol Rep.* 39(9): 8621-8628.
- Zhou R, Bai Y, Yang R, Zhu Y, Chi X, Li L, Chen L, Sokabe M (2011) Abnormal synaptic plasticity in basolateral amygdala may account for hyperactivity and attention-deficit in male rat exposed perinatally to low-dose bisphenol-A. *Neuropharmacology* 60(5), 789-798.
- 厚生労働省(2010) ビスフェノール A についての Q&A
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/topics/080707-1.html>)

まとめの表

疫学調査のまとめ

対象集団	主な影響	文献	引用評価書、重要度
<生殖への影響>			
中国の BPA 職業暴露が予想される 4 地域、男性工場労働者 218 名	<ul style="list-style-type: none"> • BPA 暴露群及び非暴露対照群の尿中 BPA 濃度の中央値は 38.7 及び 1.4 µg/g クレアチニン。 • 尿中 BPA レベルと精子パラメータに有意な関連性あり（精子濃度の低下 (P<.001) • 総精子数の低下 (P=0.04)、精子生存率の低下 (P<.001)、精子運動率の低下 (P<.001) • 精液容積及び精子形態に関連性なし。 • 尿中 BPA が検出された男性は、検出されない男性と比較して精子濃度（補正 OR [aOR]=3.4 ; 95% CI、1.4-7.9）及び精子生存率（aOR=3.3 ; 95% CI、1.4-7.5）の低下、精子数（aOR=4.1 ; 95% CI、1.7-9.9）の低下、及び精子運動率（aOR=2.3 ; 95% CI、1.0-5.1）の低下。 • 尿中の BPA レベルと精液量又は精子形態異常との関連性なし。 	Li et al. 2011	EFSA2010 ◇EFSA2014
不妊症治療男性 167 人	<ul style="list-style-type: none"> • 尿中 BPA 濃度は血中のインヒビン B 及び E₂:T 比と逆比例し、FSH 及び FSH:インヒビン B 比と比例。BPA 暴露は男性のホルモンレベルを変化させた。 	Meeker et al. 2010a	◆EFSA2010 ◇EFSA2014 ◆ANSES
不妊の診察を受けた男性 190 名	<ul style="list-style-type: none"> • BPA は尿サンプルの 89%で検出され、中央値 1.3（四分位範囲は 0.8~2.5） ng/mL。尿中総 BPA 濃度は精子濃度及び精子の運動性と相関あり（統計学的に有意でない）。 • 尿中総 BPA 濃度は精子の形態に関連性あり。 • 尿中総 BPA 濃度の四分位範囲の増加は、精子濃度、運動性、正常形態の低下及び精子の DNA 損傷の増加と関連性あり。 	Meeker et al. 2010b	EFSA 2010
米国の妊娠女性のパートナーの男性 375 名	<ul style="list-style-type: none"> • 尿中 BPA 濃度の中央値は 1.7 µg/L。 • 尿中 BPA 濃度は、精液パラメータとの間には関連性なし。 • 尿中 BPA 濃度は、FAI レベル及び FAI/LH 比との逆相関あり。 • 尿中 BPA 濃度は、SBHC との間に正の相関あり。 	Mendiola et al. 2010	FAO/WHO EFSA2010 ◇EFSA2014
ニューヨーク市、シンシナチ及び北カリフォルニアの女兒（6~8 歳）1,151 名、大規模前向きコホート研究	<ul style="list-style-type: none"> • 調査開始時（2004 年~2007 年）のスポット尿中総 BPA 濃度と乳房と恥毛の発達程度による思春期発達と関連性なし。 	Wolff et al. 2010	FAO/WHO EFSA2014

対象集団	主な影響	文献	引用評価書、重要度
マサチューセッツ総合病院不妊治療センターの人工授精を行った女性 前向きコホート研究	<ul style="list-style-type: none"> 人工授精を行った女性の BPA 暴露と卵母細胞及びエストロジオール産生の関係を調査。 生殖補助医療における BPA の攔成熟の影響については疑いがある。 	Mok-Lin et al. 2010	◆ANSES
＜性ホルモンへの影響＞			
イタリア人の成人 (20-74 歳) 715 名、 前向き研究 InCHIANTI 調査データ (1998 年 9 月～2000 年 3 月) による横断的研究	<ul style="list-style-type: none"> 尿中 BPA 濃度の幾何平均値は 3.59 ng/mL (95%信頼区間 (CI)、3.42-3.77 ng/mL) BPA 平均排泄量は 5.63 μg/日 (5 パーセントイル、2.1 μg/日; 95 パーセントイル 16.4 μg/日) 若年男性、腹囲 (beta= 0.0062; 95% CI, 0.0016-0.0108; p = 0.013) と体重 (beta = 0.0064; 95% CI, 0.0023-0.0104; p = 0.003) の大きい集団で高排泄率。 年齢及び調査場所に関して補正されたモデル (p = 0.044) 及び喫煙、肥満度及び尿中クレアチニン濃度に関して補正されたモデル (beta= 0.046 ; 95% CI, 0.015-0.076 ; p = 0.004) で、BPA の高 1 日排泄量と男性の高テストステロン濃度とに関連性あり。 他の血清測定値との関連性なし。 60 例の更年期前の女性で、BPA と SHBG 濃度との間に関連性あり (beta =0.038; 95% CI, 0.013-0.063 ; p = 0.004) 。 	Galloway T et al. 2010	◇EFSA2014
＜児の体重への影響＞			
児 587 名 (母親が BPA に職業暴露された児 : 93 名、父親が BPA 暴露して母親に間接的に暴露 : 50 名、両親とも BPA 職業暴露なし : 444 名)	<ul style="list-style-type: none"> 尿中の BPA レベル : 暴露した母親 (直接的胎児期暴露) > 職業暴露した父親 (間接的胎児期暴露) の配偶者 > 非暴露の母親の順に減少。 母親の尿中 BPA の幾何平均 (95% CI) : 暴露した母親 15.98 (9.11-28.02) 、暴露した父親の配偶者 : 2.22 (1.49-3.31) 、非暴露の母親 : 0.56 (0.70-0.88) μg/g クレアチニン 分娩時の母親の年齢、妊娠前の母親の体重、母親の学歴、家族の収入及び妊娠について制限すると、妊娠中の両親の BPA 職業暴露は児の出生体重の減少と相関あり。 父親が BPA 暴露した児の出生体重は平均より 90.75 g 少なく (0.10= p) 、母親が BPA 暴露した児では 168.40 g 少い (p=0.02) 。 満期産に限定した分析でもほとんど同様の相関あり。 暴露を 8 時間加重平均としてモデル化 : BPA 暴露の増加に伴い出生体重減少。 	Miao et al. 2011a	◆EFSA2014
オランダの妊娠女性 (出産予定日が 2002 年 4 月～2006 年 1 月) 9,778 名のうち 61%、前向きコホート研究	<ul style="list-style-type: none"> BPA 濃度の中央値は 1.1～1.9 ng/mL。 BPACB と胎児の成長との関係は、母親あたりの BPA 測定回数に左右された。 BPA 測定 3 回の母親 80 名のうち、BPACB >4.22 μg/g クレアチニン (最高四分位) を示した母親は、BPACB <1.54 μg/g クレアチニン (最低四分位) の母親と比較して、胎児体重が出生時平均値で 683 g (平均 20.3%) 低く、頭囲は 3.9 cm (平均 11.5%) 少なかった。 母親当たりの測定回数が少ない場合には、暴露-反応関係は減衰して統計的に有意でなかった 	Snijder et al. 2013	◆EFSA2014
母親及び新生児 97 組、台湾の出生コホート横断研究	<ul style="list-style-type: none"> BPA 濃度の幾何平均 : 母体血中 2.51 ng/ml、臍帯血中 1.06 ng/ml。 新生児の男児のみにおいて、妊婦 BPA の高暴露 (上位四分位) は LBW、SGA、及びレプチンとアディポネクチンの有害影響リスクの増加と関連あり。 	Chou et al. 2011	◆EFSA2014

対象集団	主な影響	文献	引用評価書、重要度
韓国の母親と児 757 組、韓国の母子健康環境 (MOCEH) 多施設出生コホート研究 (2006 年設立) の妊娠女性	<ul style="list-style-type: none"> 尿中 BPA 濃度の幾何平均値は 1.29 $\mu\text{g/L}$ (1.87 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン)。 妊娠初期では、尿中 BPA と出産結果の間に関連性なし。 尿中 BPA 濃度は、高い所得水準にある女性で高かった。 妊娠後期で、妊産婦の尿中 BPA 濃度の高さは出生体重と新生児のポンドラル指数の増加と軽微な関連性あり。性別により関連性が異なった。 最初の三分位における尿中 BPA は、出産結果と関連性なし。 	Lee et al., 2013a	◆EFSA2014
フランスの母児 191 組 (症例 48 組、対照 143 組)、男性性器の奇形についての母子コホートの患者-対象研究	<ul style="list-style-type: none"> 尿中 BPA 濃度は頭囲と正の相関あり。頭囲は BPA 濃度の対数 1 ユニットの増加当たり 0.3 cm (95% CI: 0.0, 0.7) 大きくなった。 出生時身長と BPA 暴露との関連性なし。 BPA 濃度上昇は出生体重と U 字型相関あり。第一三分位と比較して、第二三分位では 169 g (95% CI: 14, 324)、第三三分位では 85 g (95% CI: -62, 233) 増加 	Philippat et al. 2012	◆EFSA2014
<児の行動への影響>			
ニューヨークの低所得少数集団の母親と子供 (3 歳及び 5 歳) 198 組	<ul style="list-style-type: none"> 男児では、出生前 BPA 暴露の増加にともない情動反応及び攻撃行動が有意に亢進。 女児では、BPA 暴露により不安又はうつ症状及び攻撃行動が低下。 子供の尿中 BPA 濃度は情動反応性に関して逆相関したが、男児と女児別々では関連性なし。 	Perera et al. 2012	◆EFSA2014
オハイオの妊娠中の母親 249 名、大都市圏のシンシナティ、オハイオにおける前向き出生コホートにおける低レベル環境毒性物質暴露の研究	<ul style="list-style-type: none"> 尿中 BPA 濃度の中央値は 1.8 (16 週)、1.7 (26 週) 及び 1.3 ng/mL (出産時)。 BASC-2 による外面化及び内面化スコアの平均値はそれぞれ 47.6\pm7.8 及び 44.8\pm7.0。 出生前の BPA 平均濃度は、女児においてのみ外面化スコアと関連 ($\beta=6.0$; 95%信頼区間 (CI)、0.1-12.0)。 16 週に採取した BPA 尿中濃度は 26 週及び出産時と比較すると、子供全体の外面化スコアと最も強く関連 ($\beta=2.9$; 95%CI、0.2~5.7)。この関連性は雄よりも雌で強かった。 	Braun et al. 2009	◇FAO/WHO ◆EFSA2010 ◇EFSA2014 ANSES
妊娠 16 週及び 26 週の妊婦及びその児 (1、2、2 歳) 244 組、大都市圏のシンシナティ、オハイオにおける前向き出生コホートにおける低レベル環境毒性物質暴露の研究	<ul style="list-style-type: none"> BPA は 97%以上の妊婦 (中央値: 2.0 $\mu\text{g/L}$) 及び子供 (中央値: 4.1 $\mu\text{g/L}$) で検出。 子供の出生前 BPA 濃度の 10 倍の増加では、BASC-2 により不安及びうつ状態の行動の亢進との関連性あり。BRIEF-P により感情制御及び感情阻害の低下との関連性あり。 出生前 BPA 暴露の関連性の大きさは、子供の性別によって異なり、女児においては不安、うつ症状及び多動性行動と有意に関連性があったが、男児では関連性なし。 出生後の尿中 BPA 濃度と神経行動との関連性はほとんどなし。児の性別による差もなし。 	Braun et al. 2011b	ANSES2013

対象集団	主な影響	文献	引用評価書、重要度
妊婦中の母親及び幼児（5 週齢）350 組、大都市圏のシンシナティ、オハイオにおける前向き出生コホートにおける低レベル環境毒性物質暴露の研究	<ul style="list-style-type: none"> ・ 出生前 BPA 暴露と幼児の神経行動の間には、有意な関連性なし。 	Yolton et al. 2011	◆EFSA2014
女性（404 名）のうち、ニューヨーク市の病院で分娩した妊婦 137 名（妊娠 25～40 週（平均 31.2 週））、子供の環境健康研究（1998 年～2002 年）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦の尿中総 BPA 濃度と子供の自閉症スペクトラム型行動との示唆的関連性あり（B=1.18、95%CI 0.75、3.11）。 ・ 尿中 BPA レベルと対人応答性尺度による社会問題との間には、有意な関連性は認められなかった 	Miodovnic et al. 2011	◆EFSA2014
カリフォルニアの母親と児 292 組、長期的出生コホートの低所得メキシコ系アメリカ人の農業集団（CHAMACOS）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 男児で尿中 BPA 暴露と不安及びうつ症状を含む内在化問題の亢進との関連性あり。（女児では関連性なし。）これらの所見は、母と教師の報告を用いた場合、一貫性が認められた。 ・ 7 歳児、9 歳児の男女児の尿中 BPA 濃度は行動と関連性なし。 ・ 5 歳男女児の尿中 BPA 濃度は、内在化問題及び注意欠陥過活動性障害（ADHD）の増加と関連性あり。 ・ 7 歳児の女児の尿中 BPA 濃度は、行為障害を含む外在化問題の増加との関連性あり。 ・ 小児期の BPA 暴露との関連性は、主として、教師の報告に関して見られた。 ・ 5 歳の BPA 濃度は 9 歳の行動との関連性なし。 ・ 7 歳男児の出生前 BPA 暴露と行動障害の関連性あり。 	Harley et al. 2013a	◆EFSA2014
韓国の子供（8～11 歳）1008 人	<ul style="list-style-type: none"> ・ 子供の尿中 BPA 濃度の増加により、CBCL 全問題スコアが上昇し、LDES 聞き取りと学習スコアが低下した。 ・ 尿中 BPA 濃度と性別との間に関連性なし。 	Hong et al. 2013	◆EFSA2014
＜心血管への影響＞			
米国 NHANES の対象者（1455 人；2003/04、1493 人；2005/06）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿中 BPA 濃度の平均は、2003/2004 年：2.49 ng/mL、2005/2006 年：1.79 ng/mL。 ・ 2005/2006 年の尿中 BPA 濃度及び 2005/2006 年と 2003/2004 年の合計値は冠動脈心疾患との間に相関関係あり。 ・ 2005/06 では糖尿病との関連で有意差なし。2003-2006 を合計すると有意差あり。 ・ 総 BPA 濃度は、肝臓酵素の γ グルタミン酸転移酵素の活性とは相関性はないが、ALP 及び LDH との関連あり。 	Ner et al. 2010	FAO/WHO ◆EFSA2010 ◇EFSA2014 ◆ANSES

対象集団	主な影響	文献	引用評価書、重要度
冠動脈疾患 758 例及び対照 861 例、欧州前向きがん・栄養調査-英国ノーフォーク前向き研究（10.8 年間追跡）	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 BPA 濃度は、中央値 1.3 ng/mL。 ・尿中 BPA 濃度における標準偏差（4.56 ng/mL）の増加について、年齢、性別及び尿クレアチニン正規モデル（n=1919、OR=1.13 95% CI 1.02~1.24、p=0.017）において冠動脈疾患例と関連性がみられた。 ・冠動脈疾患のリスク要因（教育、職業的な社会的地位、BMI 分類、最大血圧、脂質濃度、運動）を補正した推定値は同等であったが、両側優位性（n=1744 OR=1.11 95% CI: 1.00~1.23、p=0.058）がきりぎりみられなかった。全体的に補正されたモデルによる感受性分析では、初期の冠動脈疾患（3 年以内の追跡調査）、BMI>30 の疾患、異常腎機能、又はビタミン C の補正の付加、C-反応性タンパク質、又はアルコール摂取、は全て同じ推定値が得られ、いずれも $p \leq 0.05$ の関連性を示した。 	Melzer et al. 2012b	<ul style="list-style-type: none"> ◆FAO/WHO ◆EFSA2010 ◆EFSA2014 ANSES

亜急性毒性のまとめの表

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の投与量	影響	文献	重要度
全身 性的影響								
①	CD-1 マウス	28 匹/群		経口	0、0.018、0.18、1.8、30、300、3,500 ppm :約 0、0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg BPA/kg 体重/日相当 (17β-エストラジオール : 0.5 ppm)	<ul style="list-style-type: none"> • 600 mg/kg 体重/日投与群 腎臓及び肝臓重量の増加 (F0 及び F1 雄成体、F0 雌) 小葉中心性肝細胞肥大 (F0 及び F1 雄成体、F0 及び F1 雌) ネフロパシー (F0 及び F1 雄成体) 精巣上体中の精子濃度の低下(統計学的有意、15%低下、F0 及び F1 雄成体) 体重減少、脾臓、精巣重量の減少(精細管形成不全) (F1/F2 離乳児) • 50 mg BPA/kg 体重/日投与群 小葉中心性肝細胞肥大 (F0 雄) 腎臓重量の統計学的に有意な増加 (F0 及び F1 の雄) • 0.3 及び 5 mg/kg 体重/日投与群 腎臓重量の増加 (F1 雄) (統計学的有意だが用量依存性なし、関連する病理組織学的変化なし) <経口投与による全身毒性の NOEL は肝臓への影響を基に 5mg/kg 体重/日>	Tyl et al. 2008	<ul style="list-style-type: none"> ◆FDA/WHO ■EFSA2010 ■EFSA2014 ◆ANSES ◆FDA
②	CD Sprague-Dawley ラット	F0 親動物 : 雌 20 匹/群 F1 親動物 : 雄雌各 30 匹/群	交配前 10 週間、妊娠期間、授乳期間	経口	0、0.015、0.3、4.5、75、750、7,500 ppm、約 0、0.02、0.3、5、50、500 mg/kg 体重/日相当	<ul style="list-style-type: none"> • 50 及び 500 mg/kg 体重/日投与群 (全ての世代) 体重減少、体重増加抑制 離乳児及び成体の器官の絶対重量の減少及び相対重量の増加 (肝臓、腎臓、副腎、脾臓、下垂体、脳) 離乳児及び成体の軽度の腎臓 (尿細管変性) 及び肝臓障害 (雌のみ) <成体の全身毒性の NOAEL は 5 mg/kg 体重/日>	Tyl 2002	<ul style="list-style-type: none"> ◆FDA/WHO ■EFSA2010 ■EFSA2014 ◆ANSES ◆FDA
③	Wistar ラット	成体 (雌)	15 日間	経口	0、0.5、5、50、500、5,000 µg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • 基礎結腸傍細胞透過性の減少 • 最大半量の阻害用量は : 5.2 µg/kg 体重/日 	Braniste et al. 2010	◆ANSES

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの投与量	影響	文献	重要度
肥満への影響								
①	OF1 マウス	生後3か月、雄	8日間、週2回	皮下注射	0、100 µg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・100 µg/kg 体重/日 インスリン抵抗性 グルコース刺激性インスリン分泌の増加 摂餌量の減少 体温及び自発運動の低下 骨格筋のインスリン受容体βサブユニットのインスリン刺激性チロシンリン酸化の低下（インスリン刺激性 Akt リン酸化減少と関連） 骨格筋及び肝臓における BPA による IRS-1 蛋白質のアップレギュレーション 骨格筋における MAPK 伝達経路の損傷 肝臓におけるインスリン受容体βサブユニットのインスリン刺激性チロシンリン酸化の減少 	Batista et al. 2012	◆EFSA2014
②	CD-1 マウス	生後6週、雄、6匹/群	28日間	混餌	0、5、50、500、5,000 µg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・5 µg/kg 体重/日投与群 血漿インスリンレベルの影響最大 ・5、50、500 µg/kg 体重/日投与群 血漿インスリンレベルの有意な増加 ・50 µg/kg 体重/日投与群のみ 性腺周囲白色脂肪組織重量の有意な増加 ・50 及び 500 µg/kg 体重/日投与群 血漿中のトリグリセリドレベルの有意な上昇 ・50 µg/kg 体重/日投与群 肝トランスクリプトーム解析で脂質合成酵素、肝臓 X 受容体、ステロール調整エレメント結合蛋白質、炭水化物反応配列結合蛋白質等の転写因子の発現量の変化は、500 µg/kg 体重/日投与群より大。 ・50 µg/kg 体重/日 肝病理組織の中性脂肪染色では、中性脂肪の蓄積が 500 µg/kg 体重/日投与より多い ・体重増加及び相対肝重量に影響なし ・血漿中のグルコース及び総 LDL 又は HDL に有意な影響なし 	Marmugi et al. 2012	◆EFSA2014

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の投与量	影響	文献	重要度
③	ラット	5 匹/群	4 週間	強制経口	0、0.1、1、10、50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • 0.1 mg/kg 体重/日投与群 最終体重の有意な減少 • 10 mg/kg 体重/日投与群 最終体重の有意な増加 血清中の ALT、ALP 及びビリルビンの有意な上昇（肝細胞の損傷） • 50 mg/kg 体重/日投与群 血清中の ALT、ALP 及びビリルビンの有意な上昇（肝細胞の損傷） 肝臓のストレスマーカー（TBARS と NO）の有意な増加 肝臓のグルタチオン、SOD の有意な低下。 肝臓の抗酸化タンパク質（GSHPx、GST、GR、CAT）の活性及びその遺伝子発現量の減少 	Hassan et al. 2012	EFSA2014
④	Fischer 344 ラット	雌、12 匹/群	生後 5 週～15 週	飲水	0、0.025、0.25、2.5 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • 0.025、0.25、2.5 mg/kg 体重/日 体重及び腎周囲脂肪体重量に有意な変化なし 投与群間の総脂肪容積及び内臓脂肪容積に変化なし 血漿中アポリポ蛋白 A-I レベルの増加 • 0.25 及び 2.5 mg/L 投与群 肝脂肪含量は、フルクトース投与対照群と比較して有意に高（フルクトース投与対照群で脂肪量への影響なし） 	Ronn et al. 2013	◆EFSA2014
心血 管系への 影響								
①	Charles Foster ラット (アルビノ)	雌成体、6 匹/群	30 日間	経口	0、2 µg/kg 体重/日 (PBG : 10 µg/kg bw、頸静脈投与)	<ul style="list-style-type: none"> • PBG 投与 徐脈、低血圧および多呼吸を誘発 • 2 µg/kg 体重/日投与群 PBG 誘発による心拍数及び呼吸頻度の増加の有意な減少 	Pant et al. 2012	EFSA2014
本文 に掲載なし								
—	OF1 マウス	生後 3 か月 (雄)	2 回/週、8 日間	皮下注射	0、100 µg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • 100 µg/kg 体重/日 インスリン抵抗性あり、グルコース刺激性インスリン分泌の増加 摂餌量の減少、体温の低下、自発運動の低下 骨格筋のインスリン受容体 β サブユニットのインスリン刺激性チロシリン酸化の低下 骨格筋及び肝臓の IRS-1 蛋白質のアップレギュレーション 骨格筋の MAPK 伝達経路の阻害 肝臓のインスリン受容体 β サブユニットのインスリン刺激性チロシリン酸化の減少 	Batista et al. 2012	EFSA2014

生殖毒性のまとめの表

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの投与量	エンドポイント	影響	文献	重要度
生殖毒性 (雌)									
<生殖系への影響>									
①	ICR マウス	雌	生後 8 日に単回	皮下注射	0、0.1、1、10、100 mg/kg 体重/日	【生殖系】生殖器官重量、体重 (生後 10~70 日)、性成熟 (膣開口) (生後 20~28 日) 及び性周期 (膣開口から 9 日間)	<ul style="list-style-type: none"> • 10 及び 100 mg/kg 体重/日投与群 性成熟時期 (対照群で生後 28 日) の前後に対照群との間に体重差がみられたが、生後 30 日以降は差がみられなかった。 • 0.1、1、10、100 mg/kg 体重/日投与群 性成熟時期の有意な促進 発情期日数の減少 生後 25 日及び 30 日：卵巣重量の減少、生後 70 日：卵巣及び子宮重量のいずれにも対照群との間に差なし • 100 mg/kg 体重/日投与群 発情期日数の有意な減少 <卵巣重量、性成熟期(膣開口)抑制をもとに生殖毒性の LOAEL : 0.1 > 	Nah et al. 2011	◆EFSA2014
②	C57BL/6 マウス	雌	妊娠 0.5 日 -3.5 日	皮下注射	0、0.025、0.5、10、40、100 mg/kg 体重/日	【生殖系】着床、胚の発育・生存等 免疫組織化学的検査 (プロゲステロン受容体の有無、局在) : 妊娠 4.5 日 子宮(母動物)、児動物 (雌)	<ul style="list-style-type: none"> • 妊娠期間の延長、同腹児数の減少、出生後生存率の低下及び子宮内腔上皮のプロゲステロンレセプターの持続的発現 • 100 mg/kg 投与群 (妊娠 4.5 日) 着床なし (妊娠 3.5 日) 卵管中に胚の残留あり 胚発育の遅延 • 無処置の健康な胚を BPA100 mg/kg 投与した偽妊娠雌に移植した場合 (妊娠 4.5 日) 着床なし。 • 40 mg/kg 投与群 着床遅延、周産期死亡の増加 • 40、100 mg/kg 体重/日投与群 妊娠期間の有意な延長 同腹児数の減少 出生後生存率の低下 子宮内腔上皮の PR の持続的発現 • 0.025、0.5、10 mg/kg 体重/日 影響なし 	Xiao et al. (2011)	◇EFSA2014

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の投与量	エンドポイント	影響	文献	重要度
③	Holtzman ラット	雄、12 匹/群	生後 1 日～5 日	皮下注射	0、400 µg/kg 体重/日	【生殖系】成体雌の受胎能力評価：分娩後 75 日、雄の DNA メチル基転移酵素の遺伝子発現解析：妊娠 20 日	<ul style="list-style-type: none"> 400 µg/kg 体重/日 雌ラットとの同居から交尾成立までの期間が約 2 倍 吸収胚を有する雌ラットが著しく増加 生存胚と比較して吸収胚の DMNT 及び関連転写因子の遺伝子発現をダウンレギュレート 	Doshi et al. 2012	◇EFSA2014
＜子宮への影響＞									
①	Wistar ラット	雌	生後 1 日、3 日、5 日、7 日	皮下注射	0、0.05、20 mg/kg 体重/日、生後 80 日に卵巣摘出・生後 90 日からホルモン投与	【生殖系】プロゲステロン及び E ₂ 投与後の OVX ラットのホルモン刺激に対する子宮の反応：生後 93 日	<ul style="list-style-type: none"> 0.05、20 mg/kg 体重/日 卵巣ステロイドの投与にตอบสนองした子宮内皮増殖誘導の減少 VEGF の mRNA 発現の減少 0.05 mg/kg 体重/日投与群 上皮細胞で ERα の発現低下。 対照群 レチノイン酸及び甲状腺ホルモン受容体サイレンシング メディエーターコリプレッサーの発現増加 	Bosquiaz et al. 2010	△
②	Wistar ラット	雌、17 匹又は 20 匹/群	生後 1 日、3 日、5 日、7 日	皮下注射	0、0.05、20 mg/kg 体重/日	【子宮】子宮における Hoxa10 及び Hoxa11 遺伝子発現：生後 8 日、黄体ホルモンに加え E ₂ 投与後の OVX ラットにおけるホルモン刺激に対する子宮反応：生後 93 日	<ul style="list-style-type: none"> 0.05、20 mg/kg 体重/日 妊娠率の低下 複数の吸収胚を有する母動物数が増加 1 母動物当たりの吸収胚数の増加傾向 着床前期子宮：ERα 及び PR の遺伝子発現の有意な低下 子宮上皮間質細胞：ERα 発現の低下 Hoxa10 の遺伝子発現レベルが有意に低下 20 mg/kg 体重/日投与群 着床数の有意な減少 子宮上皮間質細胞：PR 発現の低下 ITGB3 の遺伝子発現低下、EMX-2 の遺伝子発現上昇 血清中のエストラジオール及びプロゲステロン濃度は、BPA 投与による変化なし 	Varayoud et al. 2008	○

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの投与量	エンドポイント	影響	文献	重要度
＜卵巣への影響＞									
①	Wistar ラット	雌、8匹以上/群	生後1、3、5及び7日	皮下注射	0、0.05、20 mg/kg 体重/日	【卵巣】卵巣動態、免疫組織化学検査、卵巣閉鎖測定：生後8日	<ul style="list-style-type: none"> • 20 mg/kg 体重/日投与群 卵巣中の全卵巣に対する原始卵巣の割合が減少 原始卵巣及び卵巣形成過程にある卵巣の卵母細胞核及び顆粒膜細胞内で、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子(p27) 発現量の増加 ERα を発現する一次卵巣の割合が増加 ERβ を発現する卵巣の割合に変化なし、発現量は増加 顆粒膜細胞の増殖速度の上昇 • 0.05 mg/kg 体重/日投与群 いずれも対照群との間に差はなし • 卵巣の増殖速度は対照群と差はなし 	Rodriguez et al. 2010	○
②	ヒツジ		分娩後1日から14日	皮下注射	0、50 μ g/kg 体重/日	【卵巣】卵巣の病理組織学的検査：分娩後30日	<ul style="list-style-type: none"> • 50 μg/kg 体重/日投与群 原始卵巣のストックの減少 卵巣重量の減少、多卵性卵巣数の増加 胞状卵巣の顆粒膜細胞/莖膜細胞の増殖促進 閉鎖卵巣数及び p27 発現の増加 	Rivera et al. 2011	○
＜乳腺への影響＞									
①	C57BL/6 マウス (Brca1 変異)	雌	生後3か月から4週間	皮下注入ポンプ	0、0.25 μ g/kg 体重/日	【乳がん、乳腺】乳腺の病理組織学的検査：120日齢	<ul style="list-style-type: none"> • 0.25 μg/kg 体重/日投与群 乳腺上皮組織の細胞増殖の増大 Brca1 変異マウスで過形成の発生（野生型マウスと比較） 	Jones et al. 2010	EFSA2014
②	NCR nu/nu マウス	雌、5匹以上/群	60日間放出、2回	ペレット埋め込み	0、37.5 mg (E2：1.7 mg、プラセボ対照 37.5 mg 含有) (タモキシフェン 1 mg/個体/日：3週間 (1週間あたり連続5日間) 強制経口投与)	【乳がん】1週間後：MCF-7細胞を脇腹に皮下移植、腫瘍潜伏及び腫瘍増殖毎週測定、60日後：2度目のペレット移植、タモキシフェン投与後、腫瘍増殖又は退縮の有無を毎週観察	<ul style="list-style-type: none"> • BPA 投与群 腫瘍細胞移植後7週で腫瘍形成開始し、移植後9週までに6匹中5匹で腫瘍形成 腫瘍の大きさの平均値は、E2投与群の1/3 (移植後9週) タモキシフェン投与による腫瘍退縮あり 	Weber & Keri 2011	EFSA2014、 ◇ANSES

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの投与量	エンドポイント	影響	文献	重要度
③	Sprague-Dawley ラット	雌	分娩後2日～20日に15回	強制経口	0、25、250 µg/kg 体重/日 (児動物に DMBA 30 mg/kg 体重・単回経口：生後50日)	【乳がん】DMBA誘導乳腺腫瘍：投与後触診、第4乳腺の組織観察：生後21日及び50日	母乳経由のBPA暴露とDMBA投与を組み合わせた場合 用量依存的な腫瘍の増加 ・25 µg/kg 体重/日投与群 ラット1匹あたりの乳腺腫瘍発生数は対照群の134% ・250 µg/kg 体重/日投与群 ラット1匹あたりの乳腺腫瘍発生数は対照群の176% 腫瘍潜伏期間は有意な減少 母乳経由のBPA暴露のみの影響 ・250 µg/kg 体重/日投与群 生後50日にTEBにおける細胞増殖の増加及びアポトーシスの減少がみられたが、生後21日(BPA最終投与の翌日)には同様の結果は得られず ウエスタンブロット解析から、生後50日でSRC1-3、Akt、リン酸化-Akt、PR-A及びErbB3蛋白質が有意にアップレギュレートされた	Jenkins et al. 2009	◇FAO/WHO ◆EFSA2010 ◇EFSA2014 ◆ANSES ■KEMI
④	FVB/Nマウス：MMTV-ERβB2トランスジェニック	生後8週(雌)	28週間	飲水	0、0.5、5、50、500 µg/kg 体重/日	【乳腺、発がん】乳腺：細胞増殖指数：112日齢、アポトーシス指数、病理組織学的検査：252日齢	低用量のBPAのみが、腫瘍潜伏期間を有意に減少させ、腫瘍多重度、腫瘍量及び転移発生率を増加させた。全ての用量のBPAで、細胞増殖指数が有意に増加したが、高用量でのみ乳腺のアポトーシス指数も増加した。分子レベルでは、BPA 5µg/kg 体重/日で乳腺のERβB2、ERβB3、インスリン様増殖因子1受容体及びAktのリン酸化が増加したが、500µg/kg 体重/日では増加しなかった。	Jenkins et al. 2011	◇EFSA2014 ANSES
生殖毒性 (雄)									
<精巣への影響>									
①	Wistar ラット	雄	生後90日から45日間	強制経口	0、0.005、0.5、50、500 µg/kg 体重/日	【精巣】精巣内のグルコース代謝、酸化ストレス	・0.005、0.5、50、500 µg/kg 体重/日 精巣内蛋白質のウエスタンブロット解析：インスリンとそのシグナル分子(インスリン受容体、インスリン受容体基質-1、ホスホイノシチド-3-キナーゼ)、GLUT-2のレベルが減少 ・0.5、50及び500 µg/kg 体重/日投与群 精母細胞及び成熟精子：GLUT-2蛋白質の発現低下	D'Cruz et al. 2012	◇EFSA2010 ◆EFSA2014

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の投与量	エンドポイント	影響	文献	重要度
②	Holtzman ラット	雄	生後 1 日～5 日	皮下注射	0、2.4 µg/kg 体重/日	【精巣】エストロゲン受容体プロモーター領域の DNA メチル化プロファイル、精巣の DNA メチル化機構：生後 125 日	<ul style="list-style-type: none"> 2.4 µg/kg 体重/日、生後 125 日 ERα 及び ERβ の転写レベル減少 ERα のプロモーター領域で 40%～60%、ERβ のプロモーター領域で 20%～65%の有意な高メチル化 DNA メチル化酵素 DNMT3a 及び DNMT3b の転写物及び蛋白質レベルでの発現が約 2 倍に増加 	Doshi et al. 2011	EFSA2014、 ◇ANSES
<前 立腺への影響 >									
①	Sprague-Dawley ラット	雄、15～25 匹/群	生後 1 日、3 日、5 日 (生後 90 日から 16 週間:テストステロン+17β-エストラジオール埋め込み投与)	経口又は皮下注射	0、10 µg/kg 体重/日	【前立腺】成体の 16 週間のテストステロン+エストラジオール投与に対する前立腺反応：生後 200 日	<ul style="list-style-type: none"> 10 µg/kg 体重/日、生後 28 週 経口投与及び皮下注射の 2 つの BPA 投与経路で、同程度に PIN 発生率が増加 PIN 発生率は、非定型過形成（腹側及び背側前立腺）、上皮過形成（腹側前立腺）、炎症細胞浸潤（側部前立腺）について増加 	Prins et al. 2011	FAO/WHO、 ◇EFSA2014 ANSES
②	Sprague-Dawley ラット	雄	生後 1 日、3 日、5 日	皮下注射	0、10 µg/kg 体重/日	【前立腺】前立腺におけるエストロゲン再プログラム可能エピジェネティックマーク、メチル化の変化：亜硫酸水素塩ゲノム配列決定、メチル化特異的 PCR：生後 10 日、90 日、200 日	<ul style="list-style-type: none"> 10 µg/kg 体重/日投与群、生後 10 日、90 日、200 日 Nsfp1 のプロモーター領域：低メチル化 Hpcal1 のプロモーター領域：高度にメチル化。 加齢に伴いある程度脱メチル化されるが遺伝子発現レベルは抑制されたまま（対照群では中程度メチル化、加齢の過程で脱メチル化が進行） DNA メチル化/脱メチル化関連遺伝子：Dnmt3a/b 及び Mbd2 の過剰発現著 	Tang et al. 2012	EFSA2014

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの投与量	エンドポイント	影響	文献	重要度
③	Sprague-Dawley ラット	去勢雄、生後7週、10匹/群	4週間	胃内注入	0、10、30、90 µg/kg 体重/日 (テストステロン: 1.0 mg/kg 体重/日、皮下注射、E2: 50.0 µg/kg 体重/日、皮下注射)	【前立腺】前立腺の病理組織学的検査: 13週齢 体重、前立腺の重量及び体積の測定、腹側前立腺及び背側前立腺の重量と水分含量の測定及び病理組織学的検査、血清中のテストステロン、E ₂ 、プロラクチン、前立腺特異抗原 (PSA) 及びジヒドロテストステロン (DHT) 濃度の測定	<ul style="list-style-type: none"> • 10 µg/kg 体重/日投与群 テストステロン投与のみのモデル対照群と比較して、VP 及び DLP のいずれも絶対重量及び相対重量が有意に増加 (BPA の投与量の増加に伴い低下) • E2 投与群 VP 及び DLP の絶対重量及び相対重量の有意な増加 VP の水分含量が有意に減少 VP 及び DLP の上皮肥厚 VP 及び DLP の腺房内腔面積は、対照と比較して増加 血清中の E₂、DHT、プロラクチン及び PSA 濃度が上昇 • BPA 投与群では VP 及び DLP の水分含量には明瞭な変化なし • 10 µg/kg 体重/日投与群 VP 及び DLP の上皮が対照群と比較して肥厚 (BPA 投与量の増加に伴い低下) • 10、30、90 µg/kg 体重/日 VP 及び DLP の腺房内腔面積の縮小 血清中の E₂ 及びテストステロン濃度が減少 血清中の DHT、プロラクチン及び PSA 濃度が上昇 	Wu et al. 2011	○
④	Wistar ラット	雄、260~280g、8匹/群	4日間	皮下注射	0、25、50、300、600 µg/kg/日	【前立腺】最終投与30分後に斬首して前立腺及び血液を採取し、血漿テストステロン (T) 及びエストロゲン (E ₂) 濃度、前立腺の5α還元酵素 (5α-R1、5α-R2、5α-R3) 及びアロマトラーゼの mRNA 量測定 (PCR、免疫染色、ウエスタンブロット)。	<ul style="list-style-type: none"> • 0、25、50、300、600 µg/kg/日投与群 血漿中の T 濃度の減少 E₂ 濃度の増加 E₂/T 濃度比の増加 (前立腺疾患と関連) 5α-R1、5α-R2 の mRNA 及び蛋白質レベルが低下 5α-R3 mRNA レベルは増加 アロマトラーゼ mRNA 及び蛋白質レベルの増加 (25 µg/kg/日投与群を除く) 	Castro B et al. 2013	◆EFSA2014

番号	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの投与量	エンドポイント	影響	文献	重要度
＜その他＞									
①	Wistar ラット	雌、20匹以上/群	生後1、3、5、7	皮下注射	0、0.05、20 mg/kg	【性周期】 膣スメア観察、細胞質内 LHRH 及びその前駆体（イントロンAを含む）の遺伝子発現解析、血中 LH 量、免疫組織染色による AvPv と Arc におけるタンパク質発現解析	<ul style="list-style-type: none"> 0.05 mg/kg 体重/日投与群 発情前期から発情期に性周期異常が通常より長く留まる LH サージは対照群と差はなし 視床下部の LHRH 遺伝子発現量が有意に増加 LHRH の mRNA 前駆体量は半減 ERα の発現量は AvPv で有意に増加、Arc で有意に減少 PR の発現量は、AvPv で有意に減少、Arc で変化なし SRC-1 の発現量は、AvPv での有意な減少、Arc で変化なし REA の発現量は Arc において変化なし 20 mg/kg 体重/日投与群 LH サージは対照群の半量分泌 視床下部における LHRH 遺伝子発現量が著しく減少 LHRH の mRNA 前駆体量は半減 ERα の発現量は AvPv で有意に増加、Arc で有意に減少 PR の発現量は、Arc で変化なし SRC-1 及び REA の発現量は Arc において変化なし 	Monje et al. 2010	○
②	Wistar ラット (EGFP 遺伝子組み換え)	雌雄	生後0日から3日	皮下注射	0、50、50,000 µg/kg 体重/日 (E2、10 µg/個体/日)	【性腺刺激】 神経細胞における性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH)、[雌]: 生後17日、21日、24日、28日、33日、[雄]: 生後21日、33日	<ul style="list-style-type: none"> 50 µg/kg 体重/日投与群 膣開口の促進 生後28日に、RFRP-3 の繊維密度の減少、RFRP-3 と接触している GnRH ニューロンの割合の減少、RFRP-3 周核体の減少 50,000 µg/kg 体重/日投与群 有意な影響なし 	Losa-Ward et al. 2012	ANSES
③	CD-1 マウス	雌	実験1: 生後7日~14日、 実験2: 生後5、10、15、20日	皮下注射	0、20、40 µg/kg 体重/日	【生殖器系】 母細部の成長及び減数分裂の成熟の間の、刷り込み遺伝子のメチル化（亜硫酸水素ナトリウムのゲノム DNA の塩基配列決定）: 実験1 (生後15日)、実験2 (生後21日)	<ul style="list-style-type: none"> 両試験において、Igf2r 及び Peg3 の BPA 用量依存的低メチル化あり 両試験において、4つの Dnmt 遺伝子発現は用量依存的に減少 両試験において、40 µg/kg 体重/日投与群に ERα 遺伝子及び蛋白質発現が増強、ERβ の遺伝子発現に変化なし 	Chao et al. 2012	EFSA2014

動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の投与量	エンドポイント	文献	重要度
本文中への掲載なし							
ラット	雌	90 日間	強制経口	0、0.001、0.1 mg/kg 体重/日	【卵巣】	Lee et al. 2013b	◆EFSA2014
Sprague-Dawley ラット	雌雄	生後 1 日、3 日、5 日	皮下注射	10 µg/kg 体重/日	【前立腺、発がん性】	Ho et al. 2006	FAO/WHO ◇EFSA2010 EFSA2014、 ANSES、 中間
Wistar ラット	雌：17 匹又は 20 匹/群	生後 1、3、5 及び 7 日目	皮下注射	0、0.05、20 mg/kg 体重/日	【生殖系】	Varayoud et al. 2011	◎
Holtzman ラット	新生児動物 (雄)	生後 1 日から 5 日	皮下注射	0、100、200、400、800、1,600 µg/kg 体重/日	【生殖系】	Salian et al. 2009b	◇EFSA2010 ◇EFSA2014 (中間)
C57BL/6 マウス、 CD-1 マウス	6 から 7 週齢 (雄雌)	生後 6 から 7 週から試験終了まで	混餌	0、4.0、32.8、4,168 (C57BL/6)、 4.1、41.7、4,182 (CD1) µg/kg 体重/日	【子宮】	Kendziorski et al. 2012	EFSA2014
CD-1 マウス	雌	生後 1-5 日	皮下注射	0、10、100、1000 µg/kg	【卵巣、子宮】	Newbold et al. 2007	EFSA2014、 ◇ANSES
SD ラット	雌	生後 1-10 日	皮下注射	50 µg/50µL (6.2-2.5、62.5-25 µg/kg)	【卵巣】	Fernandez et al. 2010	◇ANSES
Wistar ラット	雌(最低 8 匹/群)	生後 1、3、5、7	皮下注射	0、0.05、20mg/kg 体重/日	【卵巣】	Rodriguez et al. 2010	○
SD ラット雌	生後 8-10 週雌 (9-12 匹/群)	妊娠 9 日から出産まで及び妊娠 9 日から哺育期間。	皮下浸透圧ポンプ埋め込み	0、0.25、2.5、25、250 µg/kg 体重/day	【乳腺、乳がん】	Acevedo et al. 2013	◇EFSA2014
MCF7 細胞	生後 3 か月雌	72 時間(インビトロ)	皮下注入ポンプ	0、10、100 又は 1000 nM(インビトロ)	【乳腺、インビトロ】	Jones et al. 2010	EFSA2014

生殖発生毒性のまとめの表

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
＜全身性の影響＞								
①	Sprague Dawley ラット	妊娠 6 日～分娩開始 生後 1 日～生後 90 日	強制経口	0、2.5、8、25、80、260、840、2 700、100 000、300 000 µg (EE ₂ : 0.5、5.0 µg/kg 体重/日強制経口)	【全身性】一般毒性パラメータ、臨床化学的变化	<ul style="list-style-type: none"> • 300 000 µg/kg 体重/日投与群 (雌雄) 器官重量：肝重量の増加、心臓、卵巣、脳 (雄のみ)、腎臓 (雄のみ)、脾臓 (雌における 100 000 µg/kg 体重/日及び雄における 300 000 µg/kg 体重/日)。 離乳期前の体重減少 生後 90 日の雌：後腹膜脂肪体の減少 生後 90 日の体重減少 • 100 000 µg/kg 体重/日以上投与群 (雌雄) 臨床化学的变化：コレステロール、レプチン、トリグリセリドの減少 	FDA/NC TR 2013	■EFSA2014
②	Sprague-Dawley ラット	妊娠 6 日から分娩開始まで、さらに児動物 (18-23 匹/群) には生後 1 日 (出生日翌日) から生後 90 ± 5 日	強制経口	0、2.5、8、25、80、260、840、2,700、100,000、300,000 µg/kg 体重/日 (EE ₂ 、0.5 及び 5.0 µg/kg 体重/日)	【全身性】母動物の体重、飼料消費量/週、同腹児パラメータ、着床数	<ul style="list-style-type: none"> • 100,000 及び 300,000 µg/kg 体重/日投与群 母動物の妊娠中の体重増加の抑制 • 全ての投与群 同腹児パラメータ及び着床への影響なし 	NCTR 2014	◎
＜肥満への影響＞								
①	ICR マウス	妊娠 10 日から分娩後 21 日	飲水	0、0.26、2.72 mg/kg 体重/日 (平均投与量)	【肥満】体重、脂肪組織重量、血清脂質レベル：分娩後 31 日 [雄、雌]	<ul style="list-style-type: none"> • 0.26 mg/kg 体重/日 体重は、雌：13%増加、雄：有意差なし 脂肪組織重量は、雌：132%増加、雄：有意差なし 血清レプチンレベルは、雌：123%増加、雄：有意差なし 血清中の脂質及びグルコースは、雌：TC 増加、雄：TG 及び NEFA の有意な増加、グルコースの減少 その他の項目：雌：有意差なし、 • 2.72 mg/kg 体重/日 体重は、雌：11%増加、雄：59%増加 脂肪組織重量は、雌：有意差なし、22%増加 血清レプチンレベルは、雌雄：有意差なし 血清中の脂質及びグルコースは、雌：TC 増加、雄：有意差なし その他の項目：雌雄：有意差なし、 	Miyawaki et al. 2007	FDA/WHO ◆EFSA2010 ◇EFSA2014 ■ANSES

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
②	Wistar ラット	妊娠 0 日から分娩後 21 日	強制経口	0、50、250、1,250 µg/kg/日	【肥満】血液パラメータ、経口ブドウ糖負荷試験、インスリン耐性試験：分娩後 15 週、分娩後 26 週、(雌雄)	<ul style="list-style-type: none"> • 250 及び 1,250 µg/kg 体重/日投与群 BPA による影響なし • 50 µg/kg 体重/日投与群の児動物 体重の増加、血清インスリンの上昇、耐糖能 通常餌 (雌雄、成熟動物)：悪化 高脂肪餌 (同)：悪化の促進 インスリン感受性 通常餌 (雄、成熟動物) 高脂肪餌 (雌雄、成熟動物)：低下 β細胞 通常餌 (雄、離乳時及び成熟動物)：構造異常 高脂肪餌：β細胞の著しい変性 膵島 通常餌：拡張又は伸長 高脂肪餌：著しい肥大及び組織化の低下 グルコース刺激による膵島からのインスリン分泌 通常餌 (雌雄)：上昇、高脂肪餌 (雄)：低下 膵島関連転写因子、グルコース輸送体 2、グルコキナーゼの発現 通常餌及び高脂肪餌 (雌雄)：著しく低下 脱共役蛋白質 2 の発現 通常餌及び高脂肪餌 (雌雄)：上昇 乳酸代謝及び輸送に関連する乳酸脱水素酵素の発現 高脂肪餌：上昇 体脂肪率及び脂肪細胞の体積 通常餌及び高脂肪餌 (雌雄)：増加 重度の代謝症候群 高脂肪餌 (雌雄)：肥満、脂質異常症、高レプチン血症、高血糖症、高インスリン血症、及び耐糖能異常を発症 	Wei et al. 2011	◆EFSA2014 ■KEMI

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
＜生殖能への影響＞								
①	CD-1 マウス	(2世代) 交配前10週間、 妊娠期間、授乳 期間	混餌	0、0.003、0.03、0.3、 5、50、600 mg/kg 体 重/日 (E2、0.5 ppm)	【生殖能】	<ul style="list-style-type: none"> • 全ての投与群 親動物の交尾・受胎または妊娠指数、卵巣の原始卵胞数、発情周期、交尾成立までの日数、児動物の性比、出生後生存率、精子指標、生殖器官重量あるいは病理組織への影響なし • 600 mg/kg 体重/日投与群 精細管の形成不全を伴う精巣重量の減少 • 0.03、0.3 及び 5 mg/kg 体重/日投与群 変化なし ＜生殖発生に関する NOEL は 50 mg/kg 体重/日＞	Tyl et al. 2008	<ul style="list-style-type: none"> ◆FAO/WHO ■EFSA2010 ■EFSA2014 ◆ANSES ◆FDA (中間)
②	Sprague-Dawley ラット	(3世代) 交配前10週間、 妊娠期間、授乳 期間	混餌	0、0.015、0.3、4.5、 75、750、7,500 ppm、 約0、0.02、0.3、5、 50、500 mg/kg 体重/ 日	全身毒性、生殖・発生 毒性	<ul style="list-style-type: none"> • 500 mg/kg 体重/日投与群 卵巣重量の減少、着床痕数及び児動物数/同腹児の減少 (F0、分娩後0日) 陰開口及び包皮分離の遅延 (F1、F2、F3 児動物) (低体重に関連した変化と考えられた) ＜生後の生殖に関する NOAEL は 50 mg/kg 体重/日＞	Tyl et al. 2002	<ul style="list-style-type: none"> ◆FAO/WHO ■EFSA2010 ■EFSA2014 ◆ANSES ◆FDA (中間)
③	Sprague Dawley ラット	妊娠6日-分娩開始 生後1日-生後90 日	強制 経口	0、2.5、8、25、80、 260、840、2 700、100 000、300 000 µg (EE ₂ : 0.5、5.0 µg/kg 体重/日強制経口)	【一般毒性、乳腺、生 殖器系】一般毒性パラ メータ、性成熟パラメ ータ、生理学的検査、 内分泌検査、生殖・発 生毒性 乳腺の病理組織検査： 生後21、90日(雌)	<ul style="list-style-type: none"> • 溶媒の影響(無処置対照群に比較) 離乳前の生存率の低下(雄) AGD 及び AGDI の低下(雄) • 2.5 及び 25.0 µg/kg 体重/日投与群 陰の発情後期：有意な増加 乳管の腺癌：260 例中 1 例でみられた(生後90日雌) • 25.0 µg/kg 体重/日投与群 発情パターンに有意な変化 精細管巨細胞が観察される頻度の増加 • 260 µg/kg 体重/日投与群 精巣下降遅延の発生率：増加 • 2700 µg/kg 体重/日以下の投与群 生殖発生及び成熟動物の生殖指標：有意な影響なし • 2,700 及び 100,000 µg/kg 体重/日投与群 乳管過形成の発生頻度：有意な増加(生後21日雌) • 2,700、100,000、及び 300,000 µg/kg 体重/日投与群 乳管過形成の発生頻度：有意な増加(RTE 及び JT/SW 検定)(生後90日雌) 	FDA/NC TR 2013	<ul style="list-style-type: none"> ■EFSA2014

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
						<ul style="list-style-type: none"> • 100 000 及び 300 000 µg/kg 体重/日投与群 (雌雄) 発情パターン、精細管巨細胞、精巣下降遅延：重篤な影響 • 300 000 µg/kg 体重/日投与群 乳管過形成の発生頻度：有意でない増加 (重症度は低い) (生後 21 日雌) 乳管過形成の発生頻度：有意に増加 (Poly-k 検定) (生後 90 日雌) • 全ての投与群 乳管過形成の発生頻度：変化なし (生後 90 日雄) • EE2 投与群 乳腺過形成：増加 (雄)、変化なし (雌) 		
④	Sprague-Dawley ラット	妊娠 6 日から陣痛開始、児動物の生後 1 日 (出生翌日) から生後 90 日		0、2.5、8、25、80、260、840、2,700、100,000、300,000 µg/kg 体重/日 (EE ₂ 、0.5、5.0 µg/kg 体重/日)	【卵巣、生殖】母動物：体重、飼料消費量/週、同腹児パラメータ、着床部位数 児動物：体重、AGD、性成熟パラメータ、甲状腺ホルモン、血液検査、鼠径部乳腺等の組織観察。血清臨床化学的解析、組織病理学的試験：生後 90 日	<ul style="list-style-type: none"> • 100,000、300,000 µg/kg 体重/日投与群 母動物の妊娠中の体重増加の抑制 同腹児パラメータ及び着床数への影響なし • 300,000 µg/kg 体重/日投与群 (雌雄) 離乳期前生存率の低下 睾丸下降の 2 日遅延 発情周期の異常を示す割合が増加 (雌) 発情休止期率の増加、卵巣サイズの縮小、嚢胞性卵胞増加、胞状卵胞枯渇、黄体嚢胞枯渇、乳腺の乳管過形成、非同期性の頻発 • 260 µg/kg 体重/日投与群 睾丸下降の 1 日遅延 • 100,000 及び 300,000 µg/kg 体重/日投与群 血清中のエストラジオール及びプロラクチンの増加とプロゲステロンの低下 • 2,700、100,000、300,000 µg/kg 体重/日投与群 遅延性 (生後 150 日以降) の発情周期異常の増加 • 260、300,000 µg/kg 体重/日投与群 (雄) 睾丸サイズの縮小 (精細管上皮変性は 2/5、0/5 例) • EE2 の 5.0 µg/kg 体重/日投与群 生殖器官の重量の低下、精巣上部尾部精子数の低下、精巣精上皮の枯渇、精巣上部における生殖細胞の剥 	NCTR 2014	◎

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
						離、副腎、肝、脳下垂体、脾臓の重量増加、精巣上体の脂肪体重量の低下 (雄) 乳腺の過形成 ・EE2 の 0.5、5 µg/kg 体重/日投与群 (雄) 乳腺の過形成、それ以外の影響なし		
⑤	Long-Evans ラット	妊娠 7 日-分娩後 18 日	強制経口	0、2、20、200 µg/kg 体重/日	【生殖】AGD、児動物体重、膣開口、尿道下裂、外部生殖器-尿道膈長、生殖能、甘味料選択	・2、20、200 µg/kg 投与群 AGD、体重、膣開口日齢、サッカリン優先性及びロードシス行動を含むいずれの試験項目にも変化なし	Ryan et al. 2010a	FDA/WHO ◆EFSA2010 ◆EFSA2014 ANSES FDA
⑥	Long-Evans ラット	妊娠 7 日から分娩後 18 日まで	強制経口	0、2、20、200 mg/kg 体重/日	【生殖】AGD、児動物体重、アンドロゲン依存性組織重量及び精巣上体の精子数	・2、20、200 mg/kg 体重/日投与群 AGD、体重、膣開口日齢、サッカリン優先性及びロードシス行動を含むいずれの試験項目にも変化なし	Howdeshell et al. 2008	◇EFSA2010 (中間)
⑦	COBS CD (SD) BR ラット	母動物：妊娠 6 日から 21 日、児動物：生後 1 日から 21 日	強制経口	0、5、10 µg/kg 体重/日	【生殖】AGD、正向反射、スラントボード行動、血清ホルモン、脳重量：生後 21 日	・5、10 µg/kg 体重/日投与群 母動物体重に影響なし 児動物の AGD、離乳前の反射・行動、種々のホルモンレベル、離乳時の脳重量に影響なし	Ferguson et al. 2012	◆EFSA2014

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPAの用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
＜精巣への影響＞								
①	Long-Evans ラット	妊娠12日から分娩後21日	経口	0、2.5、25 µg/kg 体重/日	【精巣】ライディッチ細胞分化: 分娩後 21、35、90 日、ライディッチ細胞初代培養: 分娩後 21 日のライディッチ前駆細胞 (PLC) 児動物数、児動物体重	<ul style="list-style-type: none"> 2.5 及び 25 µg/kg 体重/日投与群 雄 (生後 90 日) のライディッチ細胞数が増加し、PLC の増殖活性が誘導された。PCNA、サイクリン D3、IGF1RB、EGFR、AMHR2、p-MAPK3/1 : 増加 PLC の LHCGR、ERα 及び AR の蛋白質レベル : 増加 ライディッチ細胞のテストステロン産生 (生後 21、35 及び 90 日) : 減少 ライディッチ細胞 (生後 90 日) : LHCGR 及び 17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 3 の蛋白質レベルが減少 一腹出生児数、出生時性比、児動物の体重、精巣の対重量及び相対重量に影響なし 	Nanjappa et al. 2012	◆EFSA2014 ◇ANSES
②	Holtzman ラット	妊娠12日から分娩後21日	強制経口	0、1.2、2.4 µg/kg 体重/日	【生殖系】正常周期の成熟雌による生殖力評価 : F ₁ 、F ₂ 、F ₃ 世代、分娩後 75 日、精巣のステロイド受容体の免疫組織化学的評価 : F ₁ 、F ₂ 、F ₃ 世代、分娩後 125 日、(雄)	<ul style="list-style-type: none"> F₁、F₂、F₃ 雄児動物で、精子数が用量依存的に有意に減少し、精子の運動性が有意に低下した。 1.2 及び 2.4 µg/kg 体重/日投与群 一腹出生児数 (F₁、F₂、F₃ の雄児動物と交配した無処置雌) : 用量依存的に有意な減少 精巣のライディッチ細胞の ERα 発現量 (全世代) : 有意に低下 生殖細胞における ERβ の発現 (F₁ 世代) : 有意な低下 ステロイドホルモン受容体 (F₂、F₃ で顕著) : 減少 2.4 µg/kg 体重/日投与群 着床後死亡胚 (F₃ 雄と交配した無処置雌) : 有意な増加 2.4 µg/kg 体重/日投与群 セルトリ細胞の AR 発現量 (F₁ 及びそれに続く F₂ 以外) : 有意に低下 	Salian et al. 2009a	◇EFSA2010 EFSA2014

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPAの用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
＜乳腺への影響＞								
①	FVB/Nマウス	受胎後8日から分娩後21日	強制経口	0、25、250 µg/kg 体重/日 (DMBA: 1 mg/匹/日、タモキシフェン: (1 mg/匹/日))	【乳腺、乳がん】臆口、乳房発達試験: 生後3週、生後5週、生後8週、腫瘍感受性試験: 生後5週、生後6週、(雌) DMBA 単回投与時の腫瘍潜時の測定	<ul style="list-style-type: none"> 25 µg/kg 体重/日投与群 臆開口日齢: 統計学的に有意な早期化 乳腺発達: 影響なし DMBA 誘導時の平均腫瘍潜時: 69.3 週 250 µg/kg 体重/日投与群 DMBA 誘導時の平均腫瘍潜時: 50.8 週 溶媒対照群 1例のみ 111 週で DMBA 誘導腫瘍形成 	Weber & Keri 2011	EFSA2014 ◇ANSES
②	CD-1 マウス	妊娠9日から分娩後4日	皮下ポンプ	0.025、0.25 µg/kg 体重/日	【乳腺】乳腺の、病理組織学的検査、形態計測的分析: 分娩後20日、30日、120日 (雌)	<ul style="list-style-type: none"> (30日齢の未処置児動物) 腺管領域に比例した末端芽領域及び数の増加 アポトーシス活性の減少 初回発情期前の管長と年齢間の相関関係が投与量の増加に伴い減少 プロゲステロン受容体陽性の乳管上皮細胞の有意な増加 25 ng/kg 体重/日 側方分枝の有意な亢進 (生後4か月) 	Munoz-de-Toro et al. 2005	◆EFSA2014
③	C57BL/6Jマウス	妊娠期及び授乳期	飲水	0、0.6、3、6、12、120、600、1,200 µg/kg 体重/日 (DES: 0.12、1.2 µg/kg 体重/日)	【乳腺】形態観察、遺伝子発現検査: 生後30日 (雌)	<ul style="list-style-type: none"> 3、120、1200 µg/kg 体重/日投与群 PR、SLPI の遺伝子発現: 用量依存的に増加 (1200 µg/kg 体重/日投与群の DES (0.12 µg/kg 体重/日) と同程度) アンフィレギュリン遺伝子の発現: 非単調性の傾向 (統計学的に有意でない) 3 µg/kg 体重/日投与群 TEB: 有意な増加 (用量反応性は非単調、DES 投与と同程度) 6、12、600、1200 µg/kg 体重/日投与群 乳腺総細胞数: 有意に増加 (50%)、DES (1.2 µg/kg 体重/日) 投与群は 70%増加 6 µg/kg 体重/日投与群 内腔上皮内 PR 陽性細胞: 有意に増加 Wnt-4 遺伝子発現は増加、RANKL は増加なし 	Ayyanan 2011	◆EFSA2014 ANSES

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPAの用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
④	CD-1 マウス	妊娠8日から分娩後16日	皮下ポンプ	0、0.25、2.5、25 µg/kg 体重/日	【乳腺】乳腺の形態計測、病理組織学的検査：生後3、9、12から15か月（雌）	<ul style="list-style-type: none"> 0.25、2.5、25 µg/kg 体重/日投与群（雌） 腺房芽状突起の出現を含む乳房表現型の変化 腺管内過形成、腺管腔の内側上皮細胞で増殖率上昇 	Vandenberget al. 2008	<ul style="list-style-type: none"> ◆EFSA2010 ◆EFSA2014 ◆ANSES
⑤	Sprague-Dawley CDラット	妊娠10日から21日	強制経口	0、25、250 µg/kg 体重/日	【乳腺】2-D ウェスタンブロット、MALDI-TOF-TOF、LC-MS/MSを用いた乳腺プロテオーム解析：生後21日、50日（雌）	<ul style="list-style-type: none"> 体重、子宮及び卵巣の重量、陰開口時期、循環エストロゲン、プロゲステロン濃度：変化なし MALDI-TOF-TOF及びLC-MS/MS分析 ビメンチン、SPARC、14-3-3を含む21種のタンパク質に発現変化あり（生後21日及び/又は50日） ウェスタンブロット解析 リン酸化AKT、c-Raf、リン酸化ERK1、2：増加、TGF-β：減少、ビメンチン：生後21日で有意に減少、生後50日で有意に上昇 	Betancourt et al. 2010a	<ul style="list-style-type: none"> ◇EFSA2010 ◆ANSES ■KEMI
⑥	Sprague-Dawley ラット	妊娠10日から21日	強制経口	0、25、250 µg/kg 体重/日（DMBA、30 mg/kg 体重、単回強制経口）	【発がん、乳腺】DMBA-誘導乳腺発がん：タンパク質発現解析、細胞増殖：分娩後50日、100日（雌）	<ul style="list-style-type: none"> 250 µg/kg 体重/日投与及びDMBA投与の併用 腫瘍発生頻度：対照群と比較して有意な増加 腫瘍潜伏期間：減少 DMBA（生後50日）投与 腫瘍発生頻度、腫瘍潜伏期間：有意差なし BPA 250 µg/kg 体重/日投与群（DMBA投与なし） 乳腺の細胞増殖及びタンパク質レベル：生後50日と比較して生後100日で増加した。 ER-α、Bcl-2の発現：生後50日で有意に低下、生後100日で上昇 SRCの発現：生後50日でSRC-3のみが有意に増加、生後100日でSRC-1~3が有意に増加 細胞増殖因子の受容体又は下流シグナル物質： 生後100日でEGFR、リン酸化IGF-1R、リン酸化c-Raf、リン酸化ERKs 1、2、リン酸化ErbB2、リン酸化Akt：有意に増加 生後50日でリン酸化ERKs 1、2、リン酸化ErbB2、リン酸化Aktのみ有意に増加 細胞増殖 生後100日に対照群と比較して増加 アポトーシス活性に変化なし 	Betancourt et al. 2010b	<ul style="list-style-type: none"> ◆EFSA2010 ◆EFSA2014 ◆ANSES

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
⑧	Wistar-Furth ラット	妊娠 9 日から分娩日	持続皮下注入ポンプ	0、2.5、25、250、1000 µg/kg 体重/日	【乳腺、乳がん】乳腺の病理組織学的検査、形態計測解析、免疫組織化学検査：生後 50、95 日（雌）	<ul style="list-style-type: none"> • 2.5、25、250、1000 µg/kg 体重/日投与群 乳管過形成の頻度：有意に増加（生後 50 日） 乳管過形成の頻度：生後 50 日の動物より低（生後 95 日）、2.5 µg/kg 体重/日投与群のみ対照群と比較して高かった。 Ki-67 免疫染色陽性の乳管上皮細胞数が増加（生後 50 日、95 日） 乳管過形成及び乳がんが増加（生後 50 日、95 日） 乳管の増殖性病変：ER-α 陽性細胞数の増加 	Murray et al. 2007	◇EFSA2010 ◆EFSA2014 ◆ANSES 中間
⑨	CD ラット	妊娠 10 日から 21 日	強制経口	0、25、250 µg/kg 体重/日	【乳腺】乳腺発達：生後 21、35、50、100 日（雌）	<ul style="list-style-type: none"> • 250 µg/kg 体重/日投与群 乳腺組織の未分化上皮組織の数：増加（末梢乳管：生後 21、100 日、1 型小葉：生後 35 日） 乳腺の細胞増殖率：影響なし • 25 µg/kg 体重/日投与群 乳腺の遺伝子発現の影響：生後 50 日に増強し、免疫系遺伝子が有意にアップレギュレート • 250 µg/kg 体重/日投与群 乳腺の遺伝子発現の影響：生後 100 日に増強し、免疫系遺伝子が有意にアップレギュレート 分化に関連する遺伝子に変化あり 	Moral et al. 2008	FAO/WHO ◆EFSA2010 ◆EFSA2014 ■ANSES ■KEMI 中間
⑩	アカゲザル	妊娠 100 日から 165 日	経口	0、400 µg/kg 体重/日	【乳腺】乳腺の病理組織学的検査、形態測定分析：分娩後 1 日から 3 日（雌）	<ul style="list-style-type: none"> • 400 µg/kg 体重/日 乳腺芽の密度：有意に増加 乳腺の全体的発達：亢進 	Tharp et al. 2012	◇EFSA2014 ◇ANSES ■KEMI

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
＜卵巣、子宮への影響＞								
①	CD-1 マウス	受胎後 12.5 日から 18.5 日	強制経口	0、20、40、80 µg	【胚細胞】卵胞閉鎖、原始卵胞形成、卵胞発育：分娩後 3 日、5 日、7 日。減数分裂前期 I 試験：15.5 日、17.5 日、19.5 日後、卵母細胞の DNA メチル化（重亜硫酸塩配列決定）分析：受胎後 13.5 日、15.5 日、17.5 日（雌）	<ul style="list-style-type: none"> • 20、40、80 µg（生後 3 日） 卵胞内の卵母細胞の停留：用量依存的な増加 原始卵胞数：用量依存的な減少 • 80 µg/kg 体重/日投与群 卵母細胞の減数分裂前期 I への進行：遅延 Stra8、Dmcl1、Rec8、Scp3 遺伝子の発現：低下 CpG サイトにおける Stra8 の DNA メチル化：増加（妊娠 13 日） 	Zhang et al. (2012a)	◆EFSA2014
②	C57BL/6 J マウス	妊娠 11 日	経口	0、20 µg/kg 体重	【卵巣】卵巣の遺伝子発現変化、遺伝子オンロジー分析：妊娠 12、12.5、13.5、14.5 日（雌）	<ul style="list-style-type: none"> • 20 µg/kg 体重 卵巣の遺伝子発現変化：暴露 24 時間以内に見られ、最大の変化は減数分裂の開始と相関。 減数分裂周期遺伝子がダウンレギュレートされた 	Lawson et al. 2011	○
③	BALB-C マウス	妊娠 1 日から分娩後 7 日	皮下注射	0、100、1000 µg/kg 体重/日	【生殖系】骨盤内器官の病理組織学的検査：3 か月齢（雌）	<ul style="list-style-type: none"> • 100、1000 µg/kg 体重/日 生殖管を囲む脂肪組織：腺及び基質の存在、エストロゲン受容体及び HOXA-10 を発現する子宮内膜症様構造の存在 嚢胞性卵巣、嚢胞状子宮内膜増殖症及び異型過形成を伴う腺腫様過形成の頻度：有意に上昇 • 母動物及び児動物の肝臓中に検出された 	Signorile et al. 2010	◇EFSA2010 ◇EFSA2014 ■ANSES
④	CD-1 マウス	妊娠 9 日から 16 日	皮下注射	0、0.1、1、10、100、1,000 µg/kg 体重/日（DES、	【生殖系、発がん】卵巣/卵管、子宮の病理組織学的検査：18 か月齢（雌）	<ul style="list-style-type: none"> • 1 µg/kg 体重/日投与群 卵巣嚢胞の有意な増加 • 0.1、10、100、1,000 µg/kg 体重/日投与群 卵巣嚢胞腺腫の発生 • 0、0.1、1、10、100、1,000 µg/kg 体重/日投与群 卵管の進行性増殖性病変の増加 顕著な中腎管遺残、子宮扁平上皮化、膵腺症 • 子宮の異型過形成、間質ポリープ、子宮頸部の肉腫、乳房腺癌 	Newbold et al. 2009	EFSA2014

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
⑤	Sprague-Dawley ラット	妊娠 6 日から分娩後 21 日	混餌	0、0.02、0.17、1.65 mg/kg 体重/日	【生殖】体重、器官重量、AGD、生殖関連ホルモン、精子数：生後 5 週、3 か月（雌）	<ul style="list-style-type: none"> 0.02、0.17、1.65 mg/kg 体重/日（雄雌）体重、主要生殖器の重量に変化なし、血漿中の生殖関連ステロイドホルモン濃度に変化なし（生後 3 か月雄）精巣上体尾部の精子運動性に影響なし 1.65 mg/kg 体重/日投与群（生後 3 か月雄）精巣上体重量の有意な低下 0.17、1.65 mg/kg 体重/日投与群（生後 5 週雌）AGD、体重の立方根に対する AGD 比（AGD/$\sqrt[3]{\text{体重}}$）、卵巣の相対重量の減少（生後 3 か月雌）有意な変化なし 	Kobayashi et al. 2012	◆EFSA2014 ◇ANSES
＜性ホルモンへの影響＞								
①	mixed FVB C57BL/6 マウス	妊娠 10 日から 18 日	経口	0、0.5、50 µg/kg 体重/日	【下垂体性腺刺激ホルモン分泌細胞】下垂体の性腺刺激ホルモン分泌細胞の細胞数とホルモン合成パラメータ：生後 1 日、【雄雌】	<ul style="list-style-type: none"> 0.5、50 µg/kg 体重/日投与群 Ki67 遺伝子発現レベル及び免疫染色：下垂体の増殖（雌） 性腺刺激ホルモン分泌細胞数の増加（雌） いずれのパラメータも変化なし（雄） 0.5 µg/kg 体重/日投与群 Lhb 及び Fshb 遺伝子発現の有意な増加（雌） （雌）性腺刺激ホルモン及び Gnhr の遺伝子発現の増加 50 µg/kg 体重/日投与群 Lhb 及び Fshb 遺伝子発現の有意な減少（雌） （雌）Gnhr 及び Nr5a1 の遺伝子発現の減少 	Brannick et al. 2012	EFSA2014

	動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
＜免疫系への影響＞								
	C57BL/6 マウス	妊娠 6 日から分娩後 21 日	経口	0、0.5、5、50、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日	【免疫】粘膜感作：分娩後 16 から 18 日、腹膜感作：分娩後 13 日、 [雌雄]	C57BL/6 マウス（妊娠及び授乳中の母動物）の妊娠 6 日から分娩後 21 日に、BPA（0.5、5、50、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）を経口投与した試験が行われ、粘膜感作モデル及び腹膜感作モデルを用いてアレルギー性喘息への影響が調べられた。 粘膜感作モデルにおいて、50、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA を母動物に投与した 雌の児動物では、対照群の児動物に比べ、気道のリンパ球及び肺の炎症が増強した。0.5、5、50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の BPA 投与群の雌の児動物では腹膜感作による肺の好酸球増加が鈍化した（dampened）。雄児動物ではこれらの影響は認められなかった。これらのわずかだが持続的な変化は、母体経由の BPA 暴露に起因しているが、全体的な気道反応性には有意な違いをもたらさなかった。著者らは、BPA への早期暴露は成体でのアレルギー性炎症を悪化させていないことが示唆されたとした	Bauer et al. 2012	○
	C57BL/6 マウス	妊娠 6 日から分娩後 21 日	経口	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日	【免疫】インフルエンザ A 型ウイルス感染に対する免疫反応、肺炎症、肺組織のサイトカイン/ケモカイン遺伝子発現レベル：生後 6 週から生後 8 週 [雌雄]	BPA に暴露したマウスでは、感染 7 日後(ウイルスクリアランス初期段階)の肺炎症の重症度が有意に低かった。BPA に暴露した感染マウスの肺で、サイトカイン TNF-a ならびにケモカイン RANTES (CCL5), IP-10 (CXCL10)及び MCP-1 (CCL2)の遺伝子発現低下の全体的パターンがみられたが、この発現低下に統計的有意性があったのは、これらの遺伝子の一部に限られた。BPA に暴露したマウスでは、インターフェロン(IFN)-g および誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)の遺伝子発現レベルが低下。	Roy et al. 2012	○

動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	文献	重要度
本文中に記載	なし					
CD-1 マウス	妊娠 0 日から分娩後 21 日	食餌	0.25 µg/kg 体重/日	【肥満】	Ryan KK et al. 2010b	FAO/WHO ◇EFSA2010 ◇ANSES
サフォーク種ヒツジ アカゲザル	妊娠 30 日から 90 日 GD50-100	皮下注射 混餌	0、0.5 mg/体重/日 400 µg	【卵巣】 【卵巣】	Veiga-Lopez et al. 2013 Hunt et al. 2012	◆EFSA2014 ◆EFSA2014
CD-1 マウス	受胎後 0.5 日から 12.5 日	経口	40、80、160 µg/kg 体重/日	【胚細胞】	Zhang et al. 2012b	EFSA2014
CD-1 マウス	胎児期 8 日から 18 日	皮下ポンプ	0.25 µg/kg 体重/日	【乳腺】	Vandenberg et al. 2007	◇EFSA2010 ANSES
CD-1 マウス	妊娠 9 日から 21 日	皮下ポンプ	25、250 µg/kg 体重/日	【乳腺】	Markey et al. 2001	◇EFSA2014
Wistar ラット	妊娠 8 日から 23 日	皮下ポンプ	25、250 µg/kg 体重/日	【乳腺】	Durando et al. 2011	◇ANSES
Wistar ラット	妊娠 9 日から分娩後 21 日	飲料水	0.7、64 µg/kg 体重/日	【乳腺】	Kass et al. 2012	◇EFSA2014 ANSES
C57BL/6J マウス	妊娠 6 日-と殺時まで	混餌	0.05、0.5、5mg/kg	【生殖】	Kobayashi et al. 2010	EFSA2010
Wistar ラット	妊娠 1 日-哺育 21 日	飲水投与	0.1, 1mg/kg	【行動、生殖】	Kubo et al. 2003	◇EFSA2014 ◇ANSES (中間)
Sprague-Dawley ラット	妊娠 0 日から分娩後 21 日	経口	40 µg/kg 体重/日	【行動】	Adriani et al. 2003	◇EFSA2010 EFSA2014 (中間)
カニクイザル (Macaca fascicularis)	妊娠 20 日から 160 日	皮下 (浸透圧ポンプ)	10 µg/kg 体重/日	【行動】	Nakagami et al. 2009	EFSA2010 EFSA2014 ANSES
C57BL/6 マウス	妊娠 11 日から分娩後 12 日	皮下ポンプ	10 µg/kg 体重/日	【骨】	Pelch KE et al. 2012	◇EFSA2014
Wistar ラット雌、22 匹/群	妊娠 7 日-哺育 22 日	強制経口	0、0.25、0.25、5、50 mg/kg/day	【生殖】	Christiansen et al. 2013	◆EFSA2014
CD-1 マウス	妊娠 9 日から 23 日	皮下ポンプ	0.025、0.25 µg/kg 体重/日	【子宮】	Markey et al. 2005	◇EFSA2014
CD-1 マウス	妊娠 8 日から分娩後 16 日	皮下注射	0、0.025、0.25、25 µg/kg	【生殖系】	Cabaton et al. 2011.	○

動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	文献	重要度
	日	ポンプ	体重/日			
OF1 マウス	妊娠 9 日から 16 日	皮下注射	10、100 µg/kg 体重/日	【肥満】	Alonso-Magdalena et al. 2010	FDA/WHO ◆EFSA2014 ◇ANSES
Sprague-Dawley ラット	妊娠 6 日から分娩後 21 日	飲料水	70 µg/kg 体重/日	【肥満】	Somm et al. 2009	FAO/WHO ◇EFSA2010 ◇EFSA2014 ◇ANSES ■KEMI
Wistar ラット	妊娠 0 日-哺育 21 日		40 µg/kg	【行動、脳】	Poimenova et al. 2010	EFSA2010 ◇ANSES
綿羊 (Suffolk)	妊娠 30-90 日	皮下注射	5 mg/kg	【生殖系】	Savabieasfahani et al. 2006	EFSA2014 ◇ANSES
Wistar ラット	妊娠 6-生後 21 日	飲水投与	1.2 mg/kg	【子宮】	Mendoza-Rodriguez et al. 2011	EFSA2014 ◇ANSES
綿羊	妊娠 30-90 日	皮下	5 mg/kg	【脳】	Mahoney et al. 2010	◇ANSES
Wistar ラット	妊娠 7-22 日	皮下注射	25 µg/kg	【乳腺】	Durando et al. 2007	◇EFSA2010 ◇EFSA2014 ◇ANSES (中間)
BALB/c マウス	交配 1 週間前-妊娠期間-新生児-試験終了	飲水投与	10 µg/mL	【免疫】	Midoro-Horiuti et al. 2010	EFSA2010
CD-1 マウス	妊娠 15 日-18 日	皮下注射	0.5、10 mg/kg	【生殖系】	Nikaïdo et al. 2004.	EFSA2014 ◇ANSES (中間)
CD-1 マウス	交配前 2 週間-生後 4 週	飲水	0.16、16、64 mg/kg	【精巣】	Lopez-Casas et al. 2012	◆EFSA2014 ◇ANSES
Long-Evans ラット	妊娠 12 日-哺育 21 日		2.5-25 µg/kg	【精巣】	Gualtieri et al. 2011	◇ANSES
BALB-C マウス : OVA-TCR-Tg[雄] Wild [雌]	妊娠 0 日から分娩後 21 日	混餌	10、100 µg/kg 体重/日	【免疫】	Ohshima et al. 2007	EFSA2010

神経毒性のまとめの表

動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
-------	------	------	------	---------	---------	----	----	-----

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
＜脳への影響＞									
①	CD-1 マウス	雄雌各6匹/群	妊娠11日から分娩後8日	経口	0、10、20、40 µg/kg 体重/日	【脳】脳の nNOS の免疫組織化学的分析：生後2か月（雄雌）	<ul style="list-style-type: none"> 対照群 MPOM 及び BST 腹内側部の nNOS 陽性細胞：雄>雌（有意な性的二型） 10、20 µg/kg 体重/日投与群 MPOM の nNOS 陽性細胞数：雌で増加（性的二型なし） 40 µg/kg 体重/日投与群 MPOM の nNOS 陽性細胞数：雄で有意に減少（性的二型なし） 	Martini et al. 2010	◇ANSES
②	C57BL/6J マウス	雌、9匹/群	妊娠8.5日から13.5日	強制経口	0、20、200 µg/kg 体重/日	【脳】脳の病理組織的分析：胎児期14.5日 [雌]	<ul style="list-style-type: none"> 200 µg/kg 体重/日投与群 終脳背側の皮質板：有意な過形成、神経細胞新生の促進、神経幹細胞/前駆細胞数の減少、細胞周期離脱 脳室下帯の IPC 数の有意な減少 脳室帯の RGC 数に変化なし IPC の細胞周期の有意な延長 IPC 及び RGC の細胞周期離脱の促進 20 µg/kg 体重/日投与群 組織学的な変化なし 	Komada et al. 2012	EFSA2014
③	ICR/Jcl マウス	妊娠及び授乳中母動物	妊娠0日から分娩後21日	皮下注射	0、20 µg/kg 体重/日	【脳】脳の神経伝達物質（5-HT、DA、5-HIAA、DOPAC）レベル：生後3週、12週、生後14週から生後15週、（雄雌）	<ul style="list-style-type: none"> 20 µg/kg 体重/日投与群 （生後14～15週）尾状核/被殻複合体及び背側縫線核：DA、5-HT 及び 5-HIAA レベルの有意な増加 （生後3週）尾状核/被殻複合体、視床、黒質：5-HT レベルの増加 （生後14～15週）尾状核/被殻複合体：DA 及び DPAC レベル、黒質：5-HT レベルが、雌より雄で有意に増加 対照群 5-HIAA/5-HT 比が雌に比べて雄で有意に増加 （生後3週及び生後14週～15週）体性感覚野：モノアミン及びその代謝物レベルに性差及び群間差なし 	Nakamura et al. 2010	◇ANSES2013
④	Sprague-Dawley	雄	妊娠7日から分娩後21日	強制経口	0、0.05、0.5、5、50、200	【脳】海馬の蛋白質発現：生後4、7、14、21	<ul style="list-style-type: none"> 0.05～50 mg/kg 体重/日投与群 NMDAR サブユニットの用量依存的な発現阻害 	Yu et al. 2011	○

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの用量 mg/kg 体重/日	エンドポイント 及び 56 日	影響	文献	重要度
	ラット		日		mg/kg 体重/日	及び 56 日	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg/kg 体重/日投与群 NR1 発現を最も強く阻害 NR2A 及び NR2B 発現に対する阻害は弱かった。 • 全ての投与群 ERβ の用量依存的な発現阻害 P450arom 蛋白質の用量依存的な発現増加 (生後 21 日まで、生後 56 日では発現変化なし) • 5、50、200 mg/kg 体重/日投与群 顕著な ERβ 蛋白質の発現阻害 (生後 7 日まで) 		
⑤	Sprague-Dawley ラット	雌雄	妊娠 6 日から分娩後 21 日	経口	0、2.5、25.0 µg/kg 体重/日	【脳】視索前野の性的二型核 (SDN-POA) の体積:生後 21 日[雄、雌]	<ul style="list-style-type: none"> • 2.5、25.0 µg/kg 体重/日投与群 (雄) SDN-POA 体積が有意に増加 	He et al. 2012	◇EFSA2014
⑥	Sprague-Dawley ラット	対照群 4 匹、投与群 7 匹	妊娠 6 日から分娩後 20 日	飲水	0、1 mg/L、約 70 µg/kg 体重/日相当	【脳】NMR による海馬の脳構造発達、代謝産物濃度分析、病理組織学的観察:生後 20 日	<ul style="list-style-type: none"> • 70 µg/kg 体重/日 海馬のグルタミン酸濃度、Glu/Asp 比の有意な増加 海馬の神経細胞核陽性の密度の低下 帯状束の GFAP 陽性の星状膠細胞の密度増加 	Kunz et al. 2011	○
⑦	Wistar ラット		生後 1 日、3 日、5 日及び 7 日	皮下注射	0、50 µg、20 mg/kg 体重/日	【脳】性的二型視床下部領域の発達、リアルタイム PCR、免疫組織化学的観察:分娩後 181 日から 202 日 (雌)	<ul style="list-style-type: none"> • 50 µg/kg 体重/日投与群 発情周期の変化 (生後 100 日) LHRH 遺伝子発現:視床下部で増加 LHRH 遺伝子発現:視床下部細胞の細胞質で減少 ERα 蛋白質発現:前腹側脳室周囲で増加、弓状核で減少 • 20 mg/kg 体重/日投与群 エストラジオール誘導 LH サージなし LHRH 遺伝子の発現:視床下部で減少 LHRH 遺伝子発現:視床下部細胞の細胞質で減少 ERα 蛋白質発現:前腹側脳室周囲で増加、弓状核で減少 	Monje et al. 2010	○
⑧	Long-Evans ラット		生後 0 日から 3 日	皮下注射	0、50、50,000 µg/kg 体重/日	【脳】性的二型視床下部領域の発達:生後 181 日から 202 日	<ul style="list-style-type: none"> • 50、50,000 µg/kg 体重/日投与群 傍室核内のオキシトシン免疫反応性ニューロン数:増加 セロトニン免疫反応性繊維密度、ERα 免疫反応性ニューロン数:影響なし 	Adewale et al. 2011	EFSA2014
⑨	Sprague-Dawley	雄、7 匹/群	生後 60-70 日	単回皮下	0、40 µg/kg 体重	【脳】対象物分類試験、対象物認識試験、ゴル	<ul style="list-style-type: none"> • 対照群 新奇物体の探索するために多くの時間を費やして物体 	Eilam-Stoek et al.	◇EFSA2014

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
	ラット			注射		ジ受精、樹状突起棘密度分析、記憶固定段階に関するタンパク質活性分析	<p>の再配置を認識</p> <ul style="list-style-type: none"> • BPA 投与群 <ul style="list-style-type: none"> 新奇/古い物体を識別せず、物体の再配置認識なし CA1、内側前頭前皮質の樹状突起棘密度の有意な低下 タンパク質発現：海馬の PSD-95 の減少 内側前頭前皮質の pCREB の増加 	2012	
⑩	Sprague-Dawley ラット	雄	生後 2 日	頭蓋内	0、0.1、1.0、10 µg/kg 体重/日	【脳】脳機能、海馬のモノアミン濃度：生後 9 日、30 日	<ul style="list-style-type: none"> • (生後 30 日) <ul style="list-style-type: none"> 海馬の 5-HT、脳幹の 5-HIAA 及び 5-HIAA/5-HT、線条体の DA 及び DOPAC の有意な増加 背側海馬及び延髄の DA の増加 背側海馬、扁桃核、延髄の DOPAC/DA 比の低下 延髄のモノアミン酸化酵素 B 活性の減少 (生後 9 日) <ul style="list-style-type: none"> 海馬の 5-HT 及び NE の増加、DOPAC 及び 5-HIAA 減少 	Matsuda et al. 2010	○
<行動への影響>									
①	C57BL/6 J マウス		交尾前 1 週から 10 日間、妊娠最後の 10 日間	混餌	0、約 120 (又は 140) µg/kg 体重/日 (5 µg/日)	【行動、脳】胚脳：胎児期 18.5 日、社会的相互作用：生後 20 日、高架式十字迷路試験：分娩後 22 日、社会的嗜好性試験：分娩後 24 日、胎児の脳における遺伝子発現解析：妊娠 18.5 日、(雌雄)	<ul style="list-style-type: none"> • 約 120 (又は 140) µg/kg 体重/日 <ul style="list-style-type: none"> 社会的相互作用試験 <ul style="list-style-type: none"> 毛づくろい時間：雄で増加、雌で減少 接触時間：雄で短縮、雌で有意に延長 鼻と鼻を付け合う行動、遊びに誘う行動及び接近行動：雌雄とも増加 社会的選好試験 <ul style="list-style-type: none"> 投与の影響なし 高架式十字迷路試験 <ul style="list-style-type: none"> 投与による影響なし 脳の遺伝子発現 <ul style="list-style-type: none"> Slc1a1：雌で有意に高い ERα、ERβ、Gper：影響なし Oxtr：雄で抑制 Dnmt3a：雄で最高レベル Dnmt1：雌で最低レベル 	Wolstenholme et al. 2011a	◆EFSA2014
②	C57BL/6 J マウス	約 10 匹/群、	交尾前 2 週から妊娠期	混餌	0、約 1.0 mg/kg 体重/日	【行動、脳】行動及び遺伝子発現の継代変化	<ul style="list-style-type: none"> • 約 1.0 mg/kg 体重/日 <ul style="list-style-type: none"> 社会的、非社会的及び探索的行動 	Wolstenholme et	◆EFSA2014

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
		生後 21~24 日	間及び授乳期間			(F1、F2 及び F4)、若年社会的相互作用：生後 20 日、高架式十字迷路試験：生後 22 日、社会的選好試験：生後 24 日、脳のマイクロアレイ分析：胎児期 18.5 日、(雌雄)	<p>集成値の有意な変化なし</p> <p>F1 の若年動物の社会的相互作用の低下、遊びに誘う行動の頻度の増加</p> <p>社会的選好 雄で減少、雌で影響なし</p> <p>F2 及び F4 で上記社会的相互作用の増加 (性的二型性なし、性と投与間の関連性なし)</p> <p>遺伝子発現 F1 児動物の脳：膜結合型エストロゲン受容体及びエストロゲン関連受容体の増加 (雄>雌)、エストロゲン受容体 α 遺伝子の減少、エストロゲン受容体 β は変化なし (これらは F4 児動物の脳では変化なし)</p> <p>F1 児動物の遺伝子発現については、対照群と比較して、Avp は 4 倍減少し、Oxt も減少したが、Oxtr は増加した。その他の遺伝子発現量は減少</p>	al. 2012	
③	ICR マウス		母動物：妊娠 7 日から分娩後 21 日、児動物：生後 22 日~36 日	経口	母動物：0、100、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 児動物：0、100、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日	【行動、脳】オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、Y-迷路試験、新奇物体認識試験：生後 5 週、基質結合試験	<ul style="list-style-type: none"> オープンフィールド試験 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群 中央ゾーンでの移動の増加 高架式十字迷路試験では、 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群 オープンアーム滞在時間の増加 Y-迷路試験 100、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群 交替行動の減少 新奇物体認識試験 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群 中央ゾーンでの移動及び頻度の低下 基質結合実験 100、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日投与群 尾状核被殻のドーパミン D2 様受容体結合の増加 DAT 結合の減少 前頭皮質並びに海馬の CA1、CA3、及び歯状回領域の NMDA 受容体結合の減少 	Tian et al. 2010	EFSA2010 ◇EFSA2014 ◇ANSES2013
④	ICR マウス	妊娠、雌：8-9	妊娠 7 日から分娩後 21	強制経口	0、0.05、0.5、5、50、200	【行動、脳】モリス水迷路空間記憶試験、ス	<ul style="list-style-type: none"> モリス水迷路 (生後 21 日、56 日) 0.5、5、50 mg/kg 体重/日投与群 	Xu et al. 2010a	EFSA2010 ◇EFSA2014

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの用量 mg/kg 体重/日	エンドポイント	影響	文献	重要度
		匹/群	日		mg/kg 体重/日	テップダウン受動的回避試験、海馬の NMDA 受容体 (NMDAR) サブユニット NR1、NR2A、NR2B、ERb: 分娩後 21 日、56 日、(雄) 蛋、海馬の白質発現: 生後 21 日、56 日	<p>水面下プラットホームにたどり着くまでの経路の長さの有意な増加</p> <p>0.5 又は 5 mg/kg 体重/日投与群</p> <p>足場移動における訓練時の足場地点での滞在時間の割合の顕著な減少</p> <p>・受動的回避試験</p> <p>5、50 mg/kg 体重/日投与群 (生後 26 日) 又は 50 mg/kg 体重/日投与群 (生後 61 日)</p> <p>ステップダウンエラー頻度の有意な増加</p> <p>ステップダウン反応潜時の減少</p> <p>・蛋白質発現</p> <p>0.05、0.5、5、50、200 mg/kg 体重/日 (生後 21 日)</p> <p>蛋白質発現の用量依存的なダウンレギュレート</p> <p>5~50 mg/kg 体重/日投与群</p> <p>NR2A、2B 発現の有意なダウンレギュレート</p> <p>0.05、0.5、5、50、200 mg/kg 体重/日 (生後 56 日)</p> <p>NR1、NR2A、2B の有意なダウンレギュレート</p> <p>0.5、5、50 mg/kg 体重/日投与群 (生後 21 日、56 日) ERβ の顕著なダウンレギュレート</p>		<p>■ ANSES</p> <p>■ KEMI</p>
⑤	ICR マウス	雄雌各 12 匹/群	生後 31 日から 87 日、8 週間	経口	0、40、400 µg/kg 体重/日	<p>【行動】オープン・フィールド試験: 生後 91 日、高架式十字迷路試験: 生後 92 日、モーリス水迷路空間記憶試験: 生後 93~97 日、ステップダウン型受動的回避試験: 生後 98 日、子宮又は精巣の重量及び血中ホルモン濃度: 生後 100 日 (雌雄)</p>	<p>・40 及び 400 µg/kg 体重/日投与群 (雄)、及び 40 µg/kg 体重/日投与群 (雌)</p> <p>体重増加の抑制</p> <p>生殖器官の重量及び血中ホルモン濃度の差なし</p> <p>・オープンフィールド試験</p> <p>対照群</p> <p>立ち上がり行動、毛づくろいの頻度に性差あり</p> <p>40 及び 400 µg/kg 体重/日投与群</p> <p>立ち上がり行動、毛づくろいの頻度の頻度減少 (雄)</p> <p>毛づくろいの頻度が増加 (雌) →性差消失</p> <p>・高架式十字迷路試験: オープンアームに入った回数と滞在時間</p> <p>対照群: 性差あり</p> <p>40 及び 400 µg/kg 体重/日投与群: 減少 (雄)</p> <p>400 µg/kg 体重/日投与群: 増加 (雌)</p> <p>→性差が消失又は逆転</p>	Xu et al. 2011	EFSA2010 ◇EFSA2014

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
							<ul style="list-style-type: none"> ・モーリス水迷路空間記憶試験 対照群 平均逃避遊泳距離に性差あり 40 µg/kg 体重/日投与群：距離が延長（雄） 40 及び 400 µg/kg 体重/日投与群：有意差なし（雌） →精査消失 ・ステップダウン型受動的回避試験 対照群 ステップダウン潜時に性差なし 40 µg/kg 体重/日投与群：雄で短縮、雌で有意差なし →性差が生じた 		
⑥	ICR マウス	雌雄各 10 匹／群	妊娠 7 日から 20 日又は分娩後 1 日から 14 日	経口	0、0.4、4 mg/kg 体重/日	【行動、脳】オープンフィールド試験：生後 56 日、明暗選択箱試験：生後 57 日、高架式十字迷路試験：生後 59 日、強制遊泳試験：生後 60、体重、生殖器官重量、蛋白質発現：生後 56 日	<ul style="list-style-type: none"> ・子宮重量又は精巣重量 全投与群で影響なし ・体重への影響 妊娠期暴露（雌）：全投与量で有意に減少 授乳期（雌雄）：0.4 mg/kg 体重/日群で体重増加 ・妊娠期の全投与群の雌 オープンフィールド、明暗選択箱、ミラー迷路及び高架式十字迷路の全てにおいて有意な影響あり ・授乳期の全投与群の雌及び妊娠期の全投与群の雄 明暗選択箱試験及び高架式十字迷路試験において不安惹起様行動 ・授乳期の全投与群の雄 高架式十字迷路試験においてのみ不安惹起様行動 ・強制遊泳試験 妊娠期の全投与群及び授乳期の 4 mg/kg 体重/日投与群の雄雌で不動時間の顕著な増加 ・ウエスタンプロット分析 妊娠期及び授乳期の雌雄：海馬及び扁桃体の AMPA 受容体サブユニット GluR1 の発現阻害 	Xu et al. 2012	◆EFSA2014
⑦	ICR マウス	22 匹／群	12 週間	強制経口	0、0.4、4、40 mg/kg 体重/日	【行動、脳】オープンフィールド試験、明暗	<ul style="list-style-type: none"> ・オープンフィールド試験 全投与群の雄 	Xu et al. 2013a	◆EFSA2014

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
						往来試験、高架式十字迷路試験、強制水泳試験：分娩後 56 日、CA1 錐体細胞、mPFC の樹状突起棘密度、脳のタンパク質発現（雌雄）	<ul style="list-style-type: none"> 立ち上がり回数及び中央区画滞在時間が有意に増大 0.4 mg/kg 体重/日投与群の雌 立ち上がり回数が減少 ・モーリス型水迷路試験 0.4 及び 40 mg/kg 体重/日投与群 プラットホームに到着までの平均距離の延長 4 mg/kg 体重/日投与群 影響なし ・受動回避試験 40 mg/kg 体重/日投与群の 雄：ステップダウン潜時の短縮 雌：変化なし ・0.4、4、40 mg/kg 体重/日投与群 シナプス密度の減少 雄：海馬におけるシナプス間隙の増大 雌：アクティブゾーンと PSD の厚さの減少 ・蛋白質発現 雄：海馬のシナプシン I、PSD-95、シナプス NMDA 受容体サブユニット NR1 及び AMPA 受容体サブユニットの GluR1 の発現のダウンレギュレート 		
⑧	CD-1 マウス	雌雄各 12-15 匹/群	妊娠 11 日から分娩又は出生日から生後 8 日	強制経口	0、10 µg/kg 体重/日	【行動】生後 28-30 日に新奇性試験、生後 70 日にオープンフィールド試験及び高架式十字迷路試験（雄雌）	<ul style="list-style-type: none"> ・対照群 雌は対照群の雄より不安が少なく活動的で新奇な環境を探索する傾向あり ・10 µg/kg 体重/日投与群 オープンフィールド試験 （雄雌）探索行動は低下 他の試験 （雌）不安様行動の増加、新奇環境の探索の低下（対照群の雄に類似した行動様式） 	Gioiosa et al. 2013	ESA2014
⑨	C57BL/6J マウス	生後 5 週、雄 5	2 週間	強制経口	0、1、5、20 mg/kg 体重/日	【行動、脳】モーリス型水迷路試験、神経新	<ul style="list-style-type: none"> ・20 mg/kg 体重/日投与群 神経細胞新生の低下 	Kim et al. 2011	◇EFSA2014

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
		匹/群				生等、神経密度：雄	<ul style="list-style-type: none"> 海馬の神経細胞の脱落及び損傷なし 1、5 mg/kg 体重/日投与群 海馬の神経細胞新生の増加 海馬のBDNFレベルあるいは活性酸素種生成の影響なし 20 mg/kg 体重/日投与群 モーリス型水迷路試験：空間学習の有意な低下 1、5 mg/kg 体重/日投与群 学習への影響なし、総移動距離への影響なし 		
⑩	NMRI マウス	雄、15匹/群	生後10日	強制単回経口	0、0.32、3.2、4.8 mg/kg 体重/日	【行動】 novel home environment 試験：生後2か月及び5か月、高架式十字迷路試験：生後3か月、モーリス型水迷路試験：生後4か月(雄)	<ul style="list-style-type: none"> Novel home environment 試験 (生後2か月~5か月の雄) 3.2、4.8 mg/kg 体重/日投与群 (対照群及び0.32 mg/kg 体重/日投与群と比較) 最初の20分間に統計学的に有意に活動の減少 最後の20分間に活動が有意に亢進 4.8 mg/kg 体重/日投与群 (3.2 mg/kg 体重/日投与群と比較) 最初の20分間に統計学的に有意に活動の減少 最後の20分間に活動が有意に亢進 モーリス型水迷路試験における空間学習及び高架式従事迷路試験における不安様行動 0.32、3.2、4.8 mg/kg 体重/日投与群 影響なし 	Viberg et al. 2011	◇EFSA2014 ■KEMI
⑪	ICR マウス	雌雄各15-20匹/群	妊娠0日から分娩後21日	皮下注射	0、20 µg/kg 体重/日	【行動】 オープンフィールド試験：生後21~22日及び生後10週、高架式十字迷路試験：生後24~26日及び生後11週 [雌雄]、モーリス水迷路試験：生後12週の雌及び生後13週 [雄]	<ul style="list-style-type: none"> オープンフィールド試験 中央区間滞在時間：投与群の雌で雄より有意に延長 (生後21~22日) 総移動距離：短縮 (生後10週) 立ち上がり回数：投与群と対照群及び雄雌間で有意差あり 高架式十字迷路試験 投与群では総移動距離が対照群と比較して有意に減少 (生後24~26日) 総移動距離は雄に比べて雌では有意に延長 モーリス型水迷路試験：影響なし 	Nakamura et al. 2012	○
⑫	C57BL/6J マウス	雌雄各12-15匹/群	妊娠10日から分娩後20日	皮下注射	0、0.25 µg/kg 体重/日	【行動、脳】 母動物体重、オープンフィールド	<ul style="list-style-type: none"> オープンフィールド試験 (生後4週及び8週) 中央区間滞在時間：0.25 µg/kg 体重/日投与群 (雄) で 	Matsuda et al.	◆EFSA2014

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
		匹/群	日			ド試験:生後4週及び8週[雄、雌]、背側海馬、扁桃体、延髄のドーパミン及びジヒドロキシンフェニル酢酸:生後9週[雄、雌]	有意な減少、(雌)影響なし 自発運動:影響なし ・DA代謝回転(雄)影響あり ・モノアミンオキシダーゼBの活性(雄)延髄において活性低下	2012	
⑬	C57BL/6マウス		妊娠6日から妊娠17日	腹腔内	0、0.1、1、10 mg/kg 体重/日	【行動】モリス型水迷路試験(学習と記憶)、ステップスルー試験(受動回避学習及び記憶):生後6週	・10 mg/kg 体重/日投与群 F2雌の海馬における新生神経細胞数の低下 ・1 mg/kg 及び10 mg/kg 投与群 ステップスルー試験(受動回避試験)でF2のクロスオーバー潜時が有意に減少(用量反応関係なし) ・0.1、1、10 mg/kg 体重/日投与群 モリス型水迷路試験で有意差なし ・10 mg/kg 体重/日投与群 F2の海馬のERK、BDNF、CREBレベルの有意な低下 F2の海馬の神経細胞新生に関して、CRTC1のDNAメチル化の変化と関連	Jang et al. 2012	◇EFSA2014
⑭	Long-Evans ラット	雌雄	妊娠7日から分娩後14日	強制経口	0、5、50、500、5,000 µg/kg 体重/日	【行動】モリス水迷路試験、高架式十字迷路、強制水泳試験:分娩後90日から120日[雄、雌]	・50 µg/kg 体重/日投与群の雄 成熟後の性行動の持続的欠損 ・5,000 µg/kg 体重/日投与群の雄 交尾行動への影響なし 交尾経験のない場合に交尾行動までの潜時の減少 ・5、50、500、5,000 µg/kg 体重/日投与群 雌児動物の性行動への影響なし	Jones et al. 2011	◇EFSA2014
⑮	Wistar ラット	生後6週から8週、雄:8匹/群	28日間(NAC:BPA投与1時間前、28日間)	経口	0、2、20 µg/kg 体重/日(NAC、0、100 mg/kg/日)	【行動、脳】受動的回避試験、モリス水迷路試験、脳のMDA及びGSHレベル	・2、20 µg/kg 体重/日投与群 SDLの有意な減少 空間ナビゲーション作業潜時の有意な延長 ・NACの併用投与群(BPA単独投与群と比較) 獲得SDLの有意な延長 保持潜時の有意な減少 MDAレベルの減少、脳のGSHレベルを回復	Jain et al. 2011	×
⑯	Sprague-Dawley		GD7から分娩後21日	経口	50、500、5,000、50,000	【脳】海馬のNMDA受容体サブユニット	・ウエスタンブロット分析 NMDARサブユニットの発現に有意に影響	Xu et al. 2010b	EFSA2010 EFSA2014

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
	ラット				200,000 µg/kg 体重/日	NR1、NR2A、2B、ERb、及びアロマターゼシトクロム P450 蛋白質発現：分娩後 4 日、7 日、14 日、21 日、56 日、(雄)	<ul style="list-style-type: none"> 0.05 mg から 50 mg/kg 体重/日 NMDAR サブユニットの発現が濃度依存的に阻 200 mg/kg 体重/日 NR1 発現の強い阻害 NR2A、2B 発現の弱い阻害 (出生後早期 (出生後最初の 1 週から 3 週)) ERb 蛋白質の発現阻害 P450arom 蛋白質発現が濃度依存的に増加 (分娩後 56 日) P450arom に対する有意な影響なし 		◆ANSES2013
⑰	Sprague-Dawley ラット		妊娠 0 日から分娩後 21 日	混餌	0、0.15、1.5、75、750、2,250 ppm：平均 0、0.01、0.1、5、50、150 mg/kg 体重/日	【行動、脳】臨床観察：生後 4、11、21、35、45、60 日、聴覚性驚愕：生後 20 日及び 60 日、自発運動：生後 21 日及び 72 日、Beil 型水迷路での学習記憶：生後 22 日及び 62 日、脳神経系の神経病理検査、脳形態計測：生後 21 日及び 72 日	<ul style="list-style-type: none"> 全投与群 神経行動影響、神経病理検査、脳の形態：変化なし 75 ppm (平均 5 mg/kg 体重/日) 以下投与群 影響なし <p><母動物および児動物の体重減少をもとに、全身毒性の NOAEL は 75 ppm (妊娠期間及び授乳期間についてそれぞれ 5.85、13.1 mg/kg 体重/日相当) ></p> <p><発達神経毒性の証拠はなかったことから、発達神経毒性の NOAEL は 2,250 ppm (妊娠期間及び授乳期間についてそれぞれ、164、410 mg/kg 体重/日) ></p>	Stump 2010	FAO/WHO EFSA2010 ◇EFSA2014 ◇ANSES
⑱	Sprague-Dawley ラット	雌雄各 5-8 匹 / 群	妊娠 6 日から 21 日	強制経口	0 (無処置対照、溶媒対照)、2.5、25 µg/kg 体重/日 (EE ₂ : 5 又は 10 µg/kg 体重/日)	【脳】出生直後の児動物の内側基底視床下部及び扁桃体のエストロゲン受容体 (ERα 及び ERβ) の遺伝子発現	<ul style="list-style-type: none"> 2.5、25 µg/kg 体重/日投与群の雄雌 内側基底視床下部及び扁桃体の ERα 及び ERβ の遺伝子発現：溶媒対照群と比較して有意に増加 (出生時) 無処置、BPA、エチニルエストラジオール投与群対照群 視床下部内側基底部及び扁桃体の ER 発現：溶媒対照群と比較して全体的な有意な低下 	Cao et al. 2013	◇EFSA2014
⑲	Sprague-Dawley ラット		妊娠 10 日から分娩後 7 日	皮下注射	0、2 µg/kg 体重/日	【行動】オープンフィールド試験及び Lat 迷路試験：生後 21 日、雄自発運動の亢進及び注意欠陥を示した児動物	<ul style="list-style-type: none"> BPA 投与群の雄 皮質 BLA 経路の神経興奮の増進 長期増強電位 (LTP) 誘発の促進 皮質 BLA 経路における GABA 作動性抑制の消失 	Zhou R et al. 2011	◆EFSA2010 ◇ANSES

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPAの用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
						の BLA の形態学的試験、電気生理学的試験及び行動試験：生後 28 日	運動距離、立ち上がり行動の頻度の増加 (GABAA 受容体アゴニスト、ドーパミン D1 受容体アンタゴニスト、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体アンタゴニスト処理により減少)		
⑳	Sprague - Dawley ラット		妊娠 10 日から分娩後 7 日	皮下注射	0、2 µg /kg 体重/日	【脳、免疫】AVPV キスペプチンニューロンの発生と成熟、視床下部-下垂体-性腺系の解剖学的・機能的変化：生後 30 日、50 日、90 日(雄)、E2 投与後 AVPV キスペプチン-免疫反応性細胞及び GnRH-免疫反応性細胞への影響：生後 23 日、43 日、83 日(雌雄)	<ul style="list-style-type: none"> • BPA 投与群の雄 (E2+) <ul style="list-style-type: none"> AvPv キスペプチン陽性細胞数 (生後 30、50、90 日) <ul style="list-style-type: none"> 雄：持続的に増加、雌：雄より増加 GnRH 陽性細胞数 <ul style="list-style-type: none"> 対照群の雄と比較して減少 (生後 30 日) GPR45 依存的に連続的な増加 (生後 50、90 日) E2 誘導 LH サージ <ul style="list-style-type: none"> (生後 90 日) の投与群 (E2+) においては、生後 30 日の対照群の雌及び投与群 (E2+) では、E2 投与で LH サージを誘導できなかった。 GPR45 アンタゴニスト (P234) の前投与により、E2 誘導 LH サージの消失 (対照群の生後 90 日雌、BPA 投与群) <ul style="list-style-type: none"> (生後 30 日及び生後 50 日の投与群) LH 基準レベルは対照群の雄より高かった (生後 90 日の対照群の雄及び投与群) LH 基準レベルに有意差なし • E2 投与群 <ul style="list-style-type: none"> 全群の雌の GPR45 阻害剤感受性 LH サージを安定に誘導 (生後 90 日) 血漿 LH レベルの上昇、テストステロンレベルの低下 (生後 50 日及び 90 日の投与群、対照群の雄ラットと比較) 	Bai et al. 2011	◇EFSA2010 ◇ANSES
㉑	Sprague-Dawley ラット		雄、生後 18 日	皮下注射	0、50、500 µg/kg 体重	【行動、脳】海馬の NMDA 受容体サブユニット及びアロマターゼシトクロム P450 蛋白質発現：分娩後 4 日、7 日、14 日、21 日、56 日、ステップダウン受動回避試験：生後 18 日 (雄)	<ul style="list-style-type: none"> • 50、500 µg/kg 体重投与群 <ul style="list-style-type: none"> ステップダウン潜時：投与 1 時間後延長、24 時間後消失海馬の NR1 及び NR2B のリン酸化レベル：投与 1 時間以内に増加 	Xu et al. 2011b	◆EFSA2014 ■KEMI

	動物・系統	性、匹数	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	影響	文献	重要度
22	Sprague-Dawley ラット	雌雄各 9 匹／群	生後 7 日から 12 日間	皮下注射	0、40 µg/kg 体重	【行動】高架式十字迷路試験、空間記憶試験：投与 6 日、オープンフィールド試験：投与 9 日、糖嗜好試験：12 日	<ul style="list-style-type: none"> 40 µg/kg 体重投与群の雄雌 高架式十字迷路試験及びオープンフィールド試験 不安様行動の亢進 空間記憶の障害 糖嗜好性の上昇 	Diaz Weinstein et al. 2013	◇EFSA2014
23	シカネズミ（非近交系）		交尾前の 2 週間前から授乳期終了まで	混餌	0（溶媒対照）、50 mg/kg 飼料（EE、0.1 ppb：交尾前の 2 週間前から授乳期終了）	【行動】知覚及び神経筋機能試験：生後 25 日、改良バーンズ迷路試験：生後 60 日 F1 雄及び雌、探索機能、雄の選択試験：生後 90 日、循環テストステロン・コルチコステロン濃度：成育雄	<ul style="list-style-type: none"> BPA 又は EE 投与群の雄 外部表現型、知覚発生、テストステロン、コルチコステロン濃度に変化なし バーンズ迷路：潜時に影響なし 対照群の雄 バーンズ迷路：潜時の短縮（BPA 又は EE 投与群の雄及びすべての投与群の雌と比較して） 高架式十字迷路試験：オープンアームでの時間増加（BPA、EE 投与群の雄及び対照群の雌と比較して） 対照群及び BPA 投与群の雌 選り好み試験：BPA 投与群の雄より対照群の雄との鼻と鼻の接触時間が多かった 	Jasarevic et al. 2011	△
24	シカシロアシマウス		交尾前 2 週間から授乳期間の終わりまで	混餌	0、0.05、5、50 mg/kg 飼料、0、0.25、25、250 µg/kg 体重/日相当（EE：0、0.05、5、50 mg/kg 飼料）	【行動】高架式十字迷路試験、探索行動、バーンズ迷路試験	<ul style="list-style-type: none"> 25 及び 250 µg/kg 体重/日投与群の雄（EE 及び BPA） 高架式十字迷路試験：不安様行動の亢進 探索行動の抑制 バーンズ迷路試験：学習成績の低下 雌は、雄に比べて影響が少なかった 	Jasarevic et al. 2013	◇EFSA2014

動物・系統	暴露期間	暴露経路	BPA の用量	エンドポイント	文献	重要度
-------	------	------	---------	---------	----	-----

本文中に記載	なし					
ICR/Jcl マウス	妊娠 0 日から 14.5 日	皮下注射	20 µg/kg 体重/日	【脳】	Yaoi et al. 2008	◇EFSA2010 EFSA2014
Wistar ラット	妊娠 0 日-生後 21 日	飲水投与	10mg/L	【脳】	Funabashi et al. 2004	◇ANSES
C57BL/6J マウス	妊娠期間中	混餌	8 mg/kg	【行動】	Cox et al. 2010	EFSA2014 ◇ANSES
COBS CD(SD)BR ラット雌、20-25 匹/群	妊娠 6 日-21 日 (母動物)、 生後 1 日-21 日 (児動物)	強制経口	0 (無処置対照、媒体対照)、2.5、25 µg/kg/day(BPA)、5.0、10.0 µg/kg/day(エチニルエストラジオール ; EE2)	【行動、生殖】	Ferguson et al. 2011	◆EFSA2014
Wistar ラット	妊娠 0 日から 20 日、 分娩後 0 日から 21 日、 妊娠 0 日から分娩後 21 日	経口	40 µg/kg 体重/日	【行動】	Goncalves et al. 2010	ANSES
Wistar ラット	妊娠 6 日から分娩後 20 日及び 分娩後 21 日から 40 日	飲水	18.2(雄)、22.4(雌) µg/日 (1 mg/L)	【行動】	Patterson et al. 2013	EFSA2014 ANSES2013
Sprague-Dawley Crl:CD (SD)ラット	妊娠 0 日から分娩後 21 日	混餌投与	0.15、1.5、75、750 及び 2250 ppm : 0、0.01、0.1、5、50 及び 150 mg/kg 体重/日	【行動、脳】	Stump et al. 2009	◆EFSA2010 ◆EFSA2014 FDA
ラット	妊娠期間-授乳期間	経口	5、50、500、5,000 µg/kg 体重/日	【行動】	Jones and Watson 2012	◇EFSA2014
C57BL/6J マウス	妊娠 10 日-20 日	皮下	0、0.25 µg/kg 体重/日	【行動】	Matsuda et al. 2012	EFSA2014
Balb/c マウス	妊娠 0 日-19 日	経口	0、2、20、200 µg/kg 体重/日	【行動】	Kundakovic et al. 2013	◆EFSA2014
Wistar ラット	分娩後から 7 日間	飲水	0.1 ppm(24 µg/kg 体重/日)	【行動】	Fujimoto et al. 2013	◇EFSA2014
Sprague-Dawley ラット	試験(T1)の 30 分前及び T1 直後	皮下	0、1、4、40、120、240、400 µg/kg 体重	【行動】	Inagaki et al. 2012	◇EFSA2014
Wistar ラット	生後 5 日、単回	大槽内注射	0、20 µg	【行動】	Ishido et al. 2011	◇EFSA2014
Long Evans ラット	生後 0 日-2 日	皮下	50、50µg/kg	【脳】	Cao et al. 2012b	EFSA2014

遺伝毒性試験のまとめの表

試験の種類	動物、細胞・系統	投与期間	投与経路等	用量	影響	文献	引用・重要度
DNA 付加体試験	Swiss CD-1 マウス雌	8 日間	経路： 飲水投与	200 mg/kg 体重	肝臓、乳腺それぞれで対照群の 3.4 倍、 4.7 倍の DNA 付加体を検出	Izzotti A et al. 2009	◇EFSA2014
エームス試験	S. typhimurium TA 98、 TA 100 及び TA 102	—	代謝活性化：S9 有無	200 µg/plate 以下	陰性	Tiwari et al. 2012	◇EFSA2014
二本鎖 DNA 損傷誘導試験	ヒト細胞 HepG2、 LS174T、ACHN	—	マーカー：リン酸化ヒ ストン-H2AX	-	陰性	Audebert et al. 2011	◇EFSA2014

