



別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_0838	Involvement of NMDAR/PSD-95/nNOS-NO-cGMP pathway in embryonic exposure to BPA induced learning and memory dysfunction of rats	H. Yu, L. Ma, D. Liu, Y. Wang, X. Pei, Z. Duan, M. Ma and Y. Zhang	2020	Environ Pollut. 2020 Nov;266(Pt 1):115055.	神経	雄SDラット（10週齢） ※評価対象はF1児動物（GD20, PND21、56）	強制経口	妊娠5～19日目	単体（溶媒：コーン油）	不明（供給元含め）	0, 0.05, 0.5, 5, 50 mg/kg/day	<p>----GD20-----</p> <p>【0.05 mg/kg/day以上】</p> <p>NR1 mRNA及びタンパク質発現量の減少、NR2A、PSD-95のタンパク質発現量の減少、NR2BのmRNA発現量の増加、海馬nNOSのmRNA発現量の増加、海馬NOレベルの低下</p> <p>【5 mg/kg/day以上】</p> <p>体重及び胎重量の減少、NR2Bのタンパク質発現量の増加、海馬nNOSのタンパク質発現量の増加、海馬cGMPレベルの低下</p> <p>【10 mg/kg/day以上】</p> <p>海馬nNOSの活性上昇</p> <p>----PND21-----</p> <p>【0.05 mg/kg/day以上】</p> <p>NR2A、NR2BのmRNA及びタンパク質発現量の減少、NR1のmRNA発現量の減少、PSD-95のタンパク質発現量の減少、海馬nNOSのmRNA発現量の増加</p> <p>【5 mg/kg/day以上】</p> <p>NR1のタンパク質発現量の減少、海馬nNOSのタンパク質発現量の増加、海馬NO及びcGMPレベルの上昇</p> <p>【5 mg/kg/day以上】</p> <p>NR2Bのタンパク質発現量の増加、シナプス後受容体（PSD）の厚さの減少</p> <p>【10 mg/kg/day以上】</p> <p>PSD-95のmRNA発現量の減少、海馬nNOSの活性上昇</p> <p>----PND56-----</p> <p>【0.05 mg/kg/day以上】</p> <p>nr1、NR2A、NR2B及びPSD-95のタンパク質発現量及びmRNA発現量の減少、海馬nNOSのmRNA発現量の増加及び活性上昇、海馬NOレベルの上昇</p> <p>【5 mg/kg/day以上】</p> <p>ヒラリス水迷宮試験における逃避習得の延長、海馬cGMPレベルの上昇</p> <p>【5 mg/kg/day以上】</p> <p>ヒラリス水迷宮試験における日標参照学習時間の短縮、シナプス後受容体（PSD）の厚さの減少、海馬nNOSのmRNA発現量の増加</p>		有	無
統合_0847	Gestational bisphenol A exposure impairs hepatic lipid metabolism by altering mTOR/CRTC2/SREBP1 in male rat offspring	Q. Yang, Y. Mao, J. Wang, H. Yu, X. Zhang, X. Pei, Z. Duan, C. Xiao and M. Ma	2022	Hum Exp Toxicol. 2022 Jan-Dec;41:9603271221129852.	代謝	雄SDラット（9週齢） ※評価対象はF1雄児動物（PND21、56）	強制経口	妊娠5～19日目	単体（溶媒：コーン油）	>99%	0, 0.05, 0.5, 5 mg/kg/day	<p>雄児動物</p> <p>----PND21-----</p> <p>【0.05 mg/kg/day以上】</p> <p>血清/肝臓中TG、TCの増加（但しL 0.05 mg/kg群の肝臓中TCは対照群より低下（有意差あり））、PPARα mRNA発現量低下、SREBP-1、SCD-1 mRNA発現量及びタンパク質増加、FAS mRNA発現量上昇、mTOR mRNA発現量増加（0.05 mg/kg群のみ）、mTORタンパク質増加、CRTC2 mRNA発現量増加</p> <p>【0.5 mg/kg/day以上】</p> <p>p-CRTC2/CRTC2タンパク質増加</p> <p>【5 mg/kg/day】</p> <p>CPT1α mRNA発現量低下、PPARα、CPT1αタンパク質増加、ACCI mRNA発現量上昇</p> <p>----PND56-----</p> <p>【0.05 mg/kg/day以上】</p> <p>Liver coefficientの上昇（0.05、0.5 mg/kg/day群のみ）、血清/肝臓中TG及び血清TCの増加、SREBP-1、SCD-1 mRNA発現量及びタンパク質増加、ACCI、FAS mRNA発現量上昇、CRTC2 mRNA発現量増加（0.05、0.5 mg/kg/day群のみ）、p-mTOR/mTORタンパク質増加（0.05 mg/kg/day群のみ）</p> <p>【0.5 mg/kg/day以上】</p> <p>体重減少（0.5 mg/kg群のみ）、PPARα mRNA発現量及びタンパク質増加、mTORタンパク質増加、p-CRTC2/CRTC2タンパク質増加</p> <p>【5 mg/kg/day】</p> <p>CPT1αタンパク質増加、mTOR mRNA発現量増加</p> <p>脂質代謝関連遺伝子（PPARα、CPT1α、SREBP-1、ACCI、FAS及びSCD-1）の各mRNA発現量には用量反応関係はなく、遺伝子間での発現レベルの一貫性もない。</p>		有	有
統合_0851	Sub-acute bisphenol A exposure induces proteomic alterations and impairs male reproductive health in mice	S. K. Yadav, A. Kumar, B. G. Yadav, V. Bijalwan, S. Yadav, G. P. Patil, K. Sarkar, R. Palkhade, S. Das and D. P. Singh	2024	J Biochem Mol Toxicol. 2024 Oct;38(10):e23862.	精子	雄Swiss albinoマウス（65～70日齢）	強制経口	28日間	単体（溶媒：コーン油）	不明（Sigma-Aldrich）	0, 10, 50, 100 mg/kg/day （プロテオーム解析は10 mg/kg/day群のみ）	<p>【10 mg/kg/day以上】</p> <p>血中FSH、テストステロン濃度の低下（テストステロン：50 mg/kg/day群では有意差なし）、精子運動率の低下（50 mg/kg/day群では有意差なし）、HOST（hypo-osmotic sperm test）陽性精子率低下、精巣管内の精原細胞の減少及び配列の無秩序化、血中・精巣ROSの上昇、精巣中マロンジアルデヒド濃度上昇、精巣中カタラーゼ活性低下</p> <p>【50 mg/kg/day以上】</p> <p>精巣管内の精原細胞の消失、生精細胞層の質性、バキテテ期精母細胞の質性、生精細胞層近傍に質性・停止した精細胞の出現、精細胞数の減少、間質細胞の喪失及び空胞質性、精巣中グルタチオン還元酵素濃度減少、血清リポ多糖結合タンパク質（LBP）濃度の上昇、血清TNF-α及びIL-1βの上昇、コメット試験におけるDNA断片化を示す各種パラメータの上昇</p> <p>【100 mg/kg/day】</p> <p>精子数の減少、バキテテ期精母細胞の消失、生精細胞層近傍に多数の質性・停止した伸長精細胞の出現、精巣中GSH低下</p> <p>プロテオーム解析（10 mg/kg/day群のみ）： ・主に精子形成、精巣構造維持、抗酸化系に関するタンパク質の変動が認められた（同定された12,392個のタンパク質のうち、1352個が変動（368↑/984↓）） ・GO解析の結果、Molecular Function（MF）では抗酸化関連タンパク質の多くが低下、Biological Process（BP）では生精関連に属するものが8種検出され、DAVID解析では精巣（特に精子形成と精子活動）に富むタンパク質が多数変動した ・PPI（タンパク質間相互作用ネットワーク）解析ではアップレギュレートされたタンパク質が191 nodes/184 edges、ダウンレギュレートされたタンパク質が507 nodes/1625 edgesであり、生精機能関連のタンパク質はダウンレギュレート側に多く含まれた他、抗酸化・酸化還元系の低下がみられた ・ピアソン相関分析では、BPA曝露により引き起こされたホルモン異常（特にFSHおよびテストステロン）が、精子数、運動性、膜の完全性などの男性生精機能と相関関係にあることが示唆され、BPA曝露の影響は、生精機能（ホルモンおよび精子パラメータ）、酸化ストレスパラメータ（ROS、LPO）、及び炎症性マーカー（LBP、TNF-α、IL-1β）との有意な負の相関、ならびにGSHおよび抗酸化酵素活性（GR、GPx、カタラーゼ）との正の相関によっても示された</p>		有	無（中間用量で有意差が出なかったものあり）

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果 (動物)

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書籍情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_0873	Prenatal exposure to low-dose bisphenol A disrupts hippocampal DNA methylation and demethylation in male rat offspring	Y. Wang, Y. Guo, J. Ren, Q. Liu and C. Wang	2024	Toxicol Ind Health. 2024 Jul;40(7):376-386.	神経	雄SDラット (交配開始時9週齢) ※評価対象は兄弟動物 (PND21)	強制経口	妊娠1日目 (GD1) ~ 出生後21日目 (PND21)	単体 (溶媒: 10%エタノール含有トコフェロール除去コーン油)	99%	0, 4, 40, 400 µg/kg/day	兄弟動物 【4 µg/kg/day以上】 Apobec1のmRNA及びタンパク質発現量の上昇 (40 µg/kg/day群を除く)、DNMT1、DNMT3AのmRNA発現量の上昇 (DNMT1: 40 µg/kg/day群を除く) 【40 µg/kg/day以上】 DNMT3BのmRNA及びタンパク質発現量の上昇、TET1のmRNA発現量の上昇 (40 µg/kg/day群のみ)、Gadd45bのタンパク質発現量の上昇 (40 µg/kg/day群のみ) 【400 µg/kg/day】 Gadd45aのmRNA及びタンパク質発現量の上昇、Gadd45bのmRNA発現量の上昇、DNMT3Aのタンパク質発現量の上昇	-	有	有
統合_0887	Bisphenol A Exposure Induces Small Intestine Damage Through Oxidative Stress, Inflammation, and Microbiota Alteration in Rats	K. Wang, J. Tang, D. Shen, Y. Li, K. Nagaoka and C. Li	2025	Toxics. 2025 Apr 23;13(5):331.	消化器	雄SDラット (9週齢)	強制経口	30日間	単体 (溶媒: コーン油)	≥99% (Sigma-Aldrich)	0, 0.5, 5, 50 mg/kg/day	【0.5 mg/kg/day以上】 小腸における様々な程度の損傷 (絨毛損傷、中心性壊死、上皮剥離、粘膜固有層崩壊、出血、潰瘍形成など)、小腸間質組織のうっ血、浮腫及び好中球浸潤、小腸絨毛先端部における上皮細胞変性及び壊死、十二指腸における陰窩の深さの減少及び絨毛高/陰窩深比の増加 (いずれも0.5 mg/kg/day群のみ)、空腸における絨毛高の減少、腸管上皮における杯細胞数の増加、小腸における腸絨毛の短縮・減少、絨毛間隙の拡大、分泌物や剥離した上皮組織の付着、小腸における細胞質内空泡及びosmophilic granuleの出現、十二指腸組織のSOD活性低下、十二指腸組織におけるHO-1 mRNA発現量増加 (5 mg/kg/day群を除く) 及びPPAR-α、SREBP-1c、SCD-1 mRNA発現量増加 (いずれも0.5 mg/kg/day群のみ)、空腸組織におけるGPX2、NF-κB、TNF-α、HO-1、SCD-1 mRNA発現量増加 (いずれも0.5 mg/kg/day群のみ)、回腸組織におけるKeap1 mRNA発現量増加 (0.5 mg/kg/day群のみ) 【5 mg/kg/day以上】 十二指腸における絨毛の高さの低下及び絨毛高/陰窩深比の増加、小腸におけるミトコンドリアの数の減少及び縮小、空腸におけるFAS mRNA発現量減少、回腸におけるPPARα mRNA発現量増加 (5 mg/kg/day群のみ)、回腸におけるSOD活性低下及びマロンジアルデヒド (MDA) 含有量増加 (5 mg/kg/day群のみ)、糞便微生物叢におけるFirmicutesの増加 (5 mg/kg/day群のみ) 及びBacteroidetesの減少 【50 mg/kg/day】 空腸における絨毛高/陰窩深比の低下、小腸における細胞核の核濃縮 (ピクノシス)、縮小、クロマチン凝縮、辺縁化及びperinuclear cisternaの拡張、十二指腸組織におけるIL-1、GPX2、NF-κB、Nrf2、FAS mRNA発現量増加、空腸組織におけるMAPK3 mRNA発現量減少、回腸組織におけるIL-1、GPX2、NF-κB、MAPK3、HO-1 mRNA発現量増加、糞便微生物叢のα多様性低下及びβ多様性の変化 糞便微生物叢におけるTenericutes、Proteobacteria、Streptococcus、Escherichia-Shigella、No-rank Mollicutesの増加及びLachnospiraceae NK4A136 group、Bacteroidales S24-7 group_norank、Romboutsia、Aerococcus、Turicibacter、その他未分類菌の減少、Lachnospiraceae NK4A136 group及びBacteroidales S24-7 group_norankとV/Cの正の相関、RomboutsiaとIL-1及びGPX2の負の相関	-	有	有
統合_0889	Bisphenol A exposure triggers the malignant transformation of prostatic hyperplasia in beagle dogs via cfa-miR-204/KRAS axis	K. Wang, D. Huang, P. Zhou, X. Su, R. Yang, C. Shao and J. Wu	2022	Ecotoxicol Environ Saf. 2022 Apr 15;235:113430.	前立腺	雄ビーグル犬 (5歳以上)	経口	8週間	単体 (媒体: 標準飼料)	不明 (供給元含め)	2, 6, 18 µg/kg/day	【2 µg/kg/day以上】 前立腺体積増加、前立腺上皮高の増大及び上皮過形成、血清プロラクチン (PRL) レベル上昇 (18 µg/kg bw/dayでは有意差なし)、血清テストステロン (T) レベル低下、PRL/T比上昇、血清インスリンレベル上昇 (2 µg/kg/day群のみ) ※以下は2 µg/kg/day群のみで解析: 前立腺のmiRNA発現解析でcfa-miR-204が最も減少 (特に前立腺肥大組織 (BPH) よりも前立腺がん組織 (PCA) で低発現)、KEGGパスウェイマッピングではPCAなど様々ながんのリスクを増加させる可能性示唆 【6 µg/kg/day以上】 血清エストロゲン (E2)/T比の上昇、前立腺組織におけるKRAS mRNA発現量増加、CDKN1A/p21及びMAPK1/ERK2 mRNA発現量増加 (いずれも6 µg/kg/day群のみ)、KRAS及びCDKN1Aのタンパク質発現量増加 【18 µg/kg/day】 前立腺の腫瘍指数 (前立腺重量と最終体重の比率を1000倍した値) 上昇、前立腺組織における前立腺特異抗原 (PSA) 含有量増加、VEGFA、BCL2、PTGS2/COX-2 mRNA発現量増加、MAPKのタンパク質発現量増加	-	有	有
統合_0892	Pubertal exposure to bisphenol-A affects social recognition and arginine vasopressin in the brain of male mice	J. Wang, S. Jin, W. Fu, Y. Liang, Y. Yang and X. Xu	2021	Ecotoxicol Environ Saf. 2021 Dec 15;226:112843.	性ホルモン	雄ICRマウス (4週齢)	強制経口	18日間	単体 (溶媒: ピーナッツ油)	≥99% (論文記載の品番よりメーカーサイトに確認)	0.004, 0.04, 0.4, 4 mg/kg/day	【0.04 mg/kg/day以上】 馴化-脱馴化法による認知試験で新規性に対する脱馴化の消失及び認識別能力の低下、社会的嗜好性試験で異性尿臭への嗜好の消失、脳中テストステロン (T) レベルの低下、内側扁桃体 (LS) におけるアンドロゲン受容体 (AR) の発現量減少 【0.4 mg/kg/day以上】 脳の外側中間におけるV1αRタンパク質量の低下、LS及び分界条床核 (BNST) におけるアルギニンバソプレシン (AVP) 免疫反応陽性細胞数の減少、扁桃体及びBNSTにおけるエストロゲン受容体α及びβ (ERα、ERβ)、ARの発現量減少	-	有	無
統合_0893	Chronic exposure of bisphenol-A impairs cognitive function and disrupts hippocampal insulin signaling pathway in male mice	H. Wang, X. Lei, Z. Zhang, M. M. Ommati, Z. Tang and J. Yuan	2022	Toxicology. 2022 Apr 30;472:153192.	発達神経毒性	雄昆明マウス (8週齢)、雄兄弟動物 ※評価対象は雄F1兄弟動物 (PND91)	飲水	兄弟動物: 妊娠1日目 (gestation day 1) ~ 授乳終了 (PND21) 兄弟動物: PND21~84 (9週間)	単体 (溶媒: 0.1% エタノール)	>99%	0.01, 0.1, 1 µg/mL (2, 20, 200 µg/kg/day相当)	雄F1 【0.01 µg/mL (2 µg/kg/day相当) 以上】 長期記憶 (LTM) における認識指数低下、海馬CA1及びCA3領域のニューロン数減少、海馬におけるインスリン及びインスリン受容体基質1 (IRS1)、AKT、GSK3β及びGLUT4のmRNA発現レベル低下 【0.1 µg/mL (20 µg/kg/day相当) 以上】 放射状水迷路における作業記憶エラー数 (WME) 増加、血糖値上昇、海馬におけるインスリン受容体 (IR) mRNA発現レベル低下、海馬におけるインスリン、IR、リン酸化IRS1 (P-IRS1) /IRS1、リン酸化AKT (P-AKT) /AKT、P-GSK3β / GSK3β 及びGLUT4のタンパク質発現レベル低下 【1 µg/mL (200 µg/kg/day) 以上】 短期記憶 (STM) における認識指数低下、放射状水迷路における参照記憶エラー数 (RME) 増加、海馬歯状回 (DG) のニューロン数減少、海馬CA1、CA3及びDG領域におけるニューロン細胞の配列の乱れや不規則化。 ※遺伝子差異解析では0.01 µg/mL群で138遺伝子 (59遺伝子↑、79遺伝子↓)、0.1 µg/mL群で18遺伝子 (10遺伝子↑、8遺伝子↓)、1 µg/mL群で19遺伝子 (9遺伝子↑、10遺伝子↓) の変動がみられ、GO解析では「ウイルスに対する防御応答」、KEGGエンリッチメント解析では「単純ヘルペスウイルス感染」のほか、パーキンソン病、アルツハイマー病、I型糖尿病も見出された	-	有	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果 (動物)

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_0896	Maternal exposure to low doses of bisphenol A affects learning and memory in male rat offspring with abnormal N-methyl-D-aspartate receptors in the hippocampus	C. Wang, Y. Shu, L. Xu, Q. Liu, B. Zhang and H. Zhang	2021	Toxicol Ind Health. 2021 Jun;37(6):303-313.	神経	雄SDラット ※評価対象は雄F1児動物 (PND22)	強制経口	妊娠1～21日目 (GD1～D21)	単体 (溶媒: エタノール+トコフェロール除去コエン油)	Sigma-Aldrich	4, 40, 400 µg/kg/day	雄F1 【4 µg/kg/day以上】 モリス水迷路試験における逃避潜時の延長、海馬におけるGluN1、GluN2A及びGluN2B mRNA発現レベル低下 【40 µg/kg/day以上】 モリス水迷路試験におけるプラットフォーム横断回数の減少及び目標象限滞在時間の短縮、海馬におけるGluN1及びGluN2Aタンパク質発現レベル低下	-	有	無
統合_0911	Maternal Dietary Exposure to Low-Dose Bisphenol A Affects Metabolic and Signaling Pathways in the Brain of Rat Fetuses	C. Tonini, M. Segatto, S. Gagliardi, S. Bertoli, A. Leone, L. Barberio, M. Mandala and V. Pallottini	2020	Nutrients. 2020 May 17;12(5):1448.	神経	雄SDラット (8週齢) ※評価対象は母動物及び胎児 (GD20)	飲水	妊娠前1か月間+妊娠1～20日目 (GD1～20) : 約50日間	単体 (溶媒: エタノール水溶液)	Sigma-Aldrich	2.5, 25, 250 µg/kg/day	胎児 【2.5 µg/kg/day以上】 雄雄: 脳メバロン酸 (MVA) 経路におけるHMGCR活性化の増加 (雄は2.5 µg/kg/day群のみ、雄は2.5及び250 µg/kg/day群のみ) ※2.5 µg/kg/day群のみで解析: 雄雄: リン酸化HMGCR及びリン酸化AMPKの減少、LDL受容体 (LDLR) の増加 (対照群においても雄<雌)、活性化膜結合型RhoA及びRasの増加、pro-BDNF量の減少 雄: リン酸化エストロゲン受容体α (ERα) /ERα比の上昇	-	有	有
統合_0926	Juvenile Toxicity Rodent Model to Study Toxicological Effects of Bisphenol A (BPA) at Dose Levels Derived From Italian Children Biomonitoring Study	R. Tassinari, L. Narciso, S. Tai, L. Busani, A. Martinelli, A. Di Virgilio, F. Carli, A. Deodati, C. La Rocca and F. Maranghi	2020	Toxicol Sci. 2020 Feb 1;173(2):387-401.	内分泌	雄雄SDラット ※評価対象は雄F1児動物 (PND22)	強制経口	PND23 (離乳直後) ~ PND60 (性成熟 およそ 週5日投与、28日間)	単体 (溶媒: オリーブ油)	≥99%	2, 6, 18 mg/kg/day	【2 mg/kg/day以上】 雄雄: 副腎における皮質及び髄質の面積増大及び皮質/髄質面積比の減少、肝臓におけるSPP1遺伝子発現上昇 (雄は2 mg/kg/day群のみ) 雄: 体重増加 (2 mg/kg/day群のみ)、脾臓の絶対重量増加 (18 mg/kg/day群では有意差なし)、肝臓絶対重量増加、脾臓の絶対重量減少 (2 mg/kg/day群のみ)、腎臓の絶対重量増加、視床下部-下垂体領域におけるFSH遺伝子発現低下 (2 mg/kg/day群のみ)、肝臓におけるFOXA1、IL6及びVEGF遺伝子発現上昇 (IL6及びVEGFの6 mg/kg/day群を除く) 雄: 血清クレアチニン値の上昇 (2 mg/kg/day群のみ)、甲状腺濾胞密度の増加 (2 mg/kg/day群のみ)、肝臓炎症細胞数の増加、視床下部-下垂体領域におけるTSH遺伝子発現上昇 (2 mg/kg/day群のみ) 【6 mg/kg/day以上】 雄雄: 脳の相対重量減少 (6 mg/kg/day群のみ)、血清ALTレベルの上昇 雄: 摂食量増加 (6 mg/kg/day群のみ)、血清ASTレベルの低下、BUNの低下、副腎皮質空胞化 (全ての投与群でみられた有意差があったのは6 mg/kg/day群のみ)、視床下部-下垂体領域におけるLH及びTSH遺伝子発現上昇 雄: 血清エストラジオール (E2) レベルの低下 (6 mg/kg/day群のみ)、甲状腺濾胞上皮細胞数の増加、 【18 mg/kg/day】 雄雄: 血清レプチンレベルの低下 雄: 脾臓の赤色髄質及び赤色髄質/白色髄質面積比の増大、精巣の縦径/横径比の増大 雄: 副腎の絶対及び相対重量増加、血清テトラオードチロニン (T4) レベルの上昇、脾臓の白色髄質面積増大、甲状腺濾胞上皮細胞の高さ及び面積の増大、胆管過形成、子宮内眼瞼細胞の増加、肝臓におけるFOXA1及びVEGF遺伝子発現上昇	-	有	有
統合_0992	Maternal Bisphenol A Exposure Induces Hippocampal-Dependent Learning and Memory Deficits Through the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Male Offspring Rats	J. Ren, W. Bai, Y. Guo, Q. Liu, Y. Wang and C. Wang	2025	J Biochem Mol Toxicol. 2025 Jan;39(1):e70100.	神経	雄SDラット (購入時8週齢) ※評価対象は雄F1児動物 (PND22)	強制経口	妊娠期間 (ED0～出産) +授乳期間 (PND1～PND21)	単体 (溶媒: オリーブ油)	Sigma-Aldrich	0.04, 0.4, 4 mg/kg/day	雄F1 【0.04 mg/kg/day以上】 モリス水迷路試験におけるspatially precise strategyの減少及びspatially imprecise strategyの増加、海馬におけるPI3K及びAktタンパク質発現レベルの低下、p-mTOR/mTOR比の低下 (4 mg/kg/day群では有意差なし)、p-P70S6Kタンパク質発現レベル、p-GSK3β (Ser-9)/総GSK3β比 (いずれも0.4 mg/kg/day群では有意差なし)、pT231-Tau/総Tau比の上昇 (0.04, 4 mg/kg/day群で有意差あり) 【0.4 mg/kg/day以上】 モリス水迷路試験における逃避潜時及び隠されたプラットフォームの探索潜時 (latency of searching) の延長、海馬におけるp-Akt/総Akt比の低下、MDAレベルの上昇 【4 mg/kg/day】 モリス水迷路試験におけるプラットフォーム横断回数の減少、海馬におけるmTORタンパク質発現レベルの低下、GSK3βのタンパク質発現レベルの上昇、切断型カスパーゼ-3/プロカスパーゼ-3比の上昇	-	有	無
統合_0999	Prenatal bisphenol-A exposure altered exploratory and anxiety-like behaviour and induced non-monotonic, sex-specific changes in the cortical expression of CYP19A1, BDNF and intracellular signaling proteins in F1 rats	G. L. Raja, C. Lite, K. D. Subhashree, W. Santosh and S. Barathi	2020	Food Chem Toxicol. 2020 Aug;142:111442.	神経	雄成熟Wistarラット ※評価対象は雄雄F1児動物 (PND21～30) で行動解析、PND30で脳採取	飲水	妊娠9～21日目 (GD9～21)	単体 (溶媒: (< 0.0001% v/vエタノール水溶液)	≥99%	25 µg/L/day, 250 µg/L/day, 2.5 mg/L/day (1日飲水量から算出した推定母体摂取量: 0.23, 2.50, 23.58 µg/kg/day)	雄雄F1 【25 µg/L/day (0.23 µg/kg/day相当) 以上】 雄雄: オープンフィールド試験における不動時間の増加、高架式十字迷路試験における開放アームへの進入回数及び滞在時間の減少及び開放アーム到達潜時の延長、閉鎖アームへの進入回数減少及び閉鎖アーム滞在時間の増加 雄: オープンフィールド試験における中心領域滞在時間の減少、明暗選好テスト (light-dark preference test) における明域滞在時間の減少及び暗域滞在時間の増加、脳におけるBDNF及びCYP19A1遺伝子発現低下、p-AKT、p-MEK、p-ERK及びDNMT1タンパク質発現上昇 雄: 脳におけるBDNF及びCYP19A1遺伝子の発現上昇 (CYP19A1は2.5 mg/L群を除く)、p-MEKタンパク質発現低下 【250 µg/L/day (2.50 µg/kg/day相当) 以上】 雄: 脳におけるp-AKT及びp-ERKタンパク質発現低下、DNMT1タンパク質発現上昇	-	有	有
統合_1014	In utero exposure to estrogenic bisphenol analogues increases mammary tissue stiffness	J. M. Poska, C. Wormsbaecher, B. M. Cumbia, M. R. Price, M. Cortes-Medina, J. Holter, S. Agarwal, X. M. Mo, J. W. Song and C. J. Burd	2025	Reprod Toxicol. 2025 Sep;136:108974.	仔動物の乳腺発達の変化	妊娠CD1マウス	強制経口	妊娠9.5日～18.5日	単体 (溶媒: ゴマ油)	≥99%	0.25, 25, 250 µg/kg/day	【12週齢マウスの乳腺硬度】 0.25, 25 µg/kg/dayで乳腺硬度が増加したが、250 µg/kg/dayでは有意な増加はみられず、非単調な用量反応性を示した。 【PDN1における乳腺上皮発達】 末端芽 (TEBs) 数/導管面積は0.25 µg/kg/dayと250 µg/kg/dayの投与量間で有意に増加した。 (作業者注: 対照群との差は無く、低用量群と高用量群の差。Fig.3のD,Cでは、対照群との差はないと考えられる)	-	無	有 乳腺硬度

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_1052	Bisphenol A impairs cognitive function and 5-HT metabolism in adult male mice by modulating the microbiota-gut-brain axis	Y. Ni, L. Hu, S. Yang, L. Ni, L. Ma, Y. Zhao, A. Zheng, Y. Jin and Z. Fu	2021	Chemosphere. 2021 Nov;282:130952.	神経	雄雄C57BL/6マウス (7週齢、環霧開始は約9週)	灌胃	22週間	単体（げっ歯類用標準飼料（SC）に所定の濃度に混合）	99%	雄：0.05, 0.5, 5, 50 mg/kg/day, 雌：50 mg/kg/day	<p>【0.05 mg/kg/day】</p> <p>Claudin-1のmRNA発現量の低下、海馬と結腸における5-HT含量の低下、結腸におけるER<math>\alpha</math>、ER<math>\beta</math> mRNA発現量低下（Suppl. Fig. 4）</p> <p>【0.5 mg/kg/day以上】</p> <p>海馬におけるZO-1のmRNA発現量の低下、血清テストステロン低下傾向（有意差は50 mg/kg/day, Suupl. Fig. 1）、短期記憶能力及び学習能力の低下（Y字迷路における新規アーム進入行動、NORT試験での短期記憶、能動的シャトル回避行動）、海馬におけるER<math>\alpha</math>、ER<math>\beta</math> mRNA発現量低下（Suppl. Fig. 4）</p> <p>【5 mg/kg/day】</p> <p>海馬におけるPSD 95、スピノフィリン、GluR1、NMDAR1、BDNFのmRNA発現量の低下（GluR1及びBDNFは50 mg/kg bw/dayで低下）、海馬と結腸における5-HIAA含量の低下</p> <p>【50 mg/kg/day】</p> <p>雄：OccludinのmRNA低下、炎症性サイトカイン（TNF-<math>\alpha</math>、IL-6、IL-1<math>\beta</math>）のmRNA発現レベルの上昇 雌は認知機能検査でも、いずれの認知機能関連のマーカーや指標についても対照群と差がなく、BPA投与の影響を受けない。</p>	-	有	無
統合_1079	Analysis of Blood Biochemistry and Pituitary-Gonadal Histology after Chronic Exposure to Bisphenol-A of Mice	A. M. Molina-López, F. Bujalance-Reyes, M. T. Urbano, A. Lora-Benitez, N. Ayala-Soldado and R. Moyano-Salvago	2022	Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 26;19(21):13894.	一般毒性	雄雄C57BL/6Jマウス (8週齢)	飲水	52週間	単体（溶媒：水）	試薬（Sigma Aldrich）	0.5, 2, 4, 50, 100 $\mu$ g/kg/day	<p>【0.5 <math>\mu</math>g/kg/day】</p> <p>トリグリセリド（TG）低下、総タンパク（TP）低下（最小）、アルブミン（ALB）低下（最小）、総コレステロール低下、精巣相対重量増加、卵巣相対重量増加（最大）</p> <p>【2 <math>\mu</math>g/kg/day】</p> <p>グルコース低下、TG低下、総コレステロール低下、精巣相対重量増加、卵巣相対重量増加</p> <p>【4 <math>\mu</math>g/kg/day】</p> <p>グルコース低下、TP低下、総コレステロール上昇、精巣相対重量増加、卵巣相対重量増加</p> <p>【50 <math>\mu</math>g/kg/day】</p> <p>グルコース低下（最小）、TG上昇（高TG血症）、TP低下、クレアチニン上昇（最高）、尿素上昇（最高）、ALP上昇（最高）、総コレステロール上昇、精巣相対重量増加（最大）、卵巣相対重量増加</p> <p>【100 <math>\mu</math>g/kg/day】</p> <p>グルコース低下（50 <math>\mu</math>g/kg/dayより13.7%上昇）、TG低下（最小）、TP低下、ALB低下（最小）、総コレステロール低下、精巣相対重量増加、卵巣相対重量増加</p>	-	無	有
統合_1098	Prenatal BPA exposure disrupts male reproductive functions by interfering with DNA methylation and GDNF expression in the testes of male offspring rats	Y. Mao, D. Li, Q. Yang, X. Pei, Z. Duan and M. Ma	2023	Environ Sci Pollut Res Int. 2023 Apr;30(18):53741-53753.	精巣	雄雄SDラット (10週齢)	強制経口	妊婦5～19日	単体（溶媒：コーン油）	> 99%（Sigma Aldrich）	0, 0.05, 0.5, 5, 50 mg/kg/day	<p>【0.05 mg/kg/day】</p> <p>(PND56) 精子数減少、雄児の血清LH及びテストステロンの減少、精原細胞の変性、壊死精子細胞の出現、精巣のDnmt1 mRNA発現増加、精巣Dnmt3b mRNA及びタンパク発現増加、精巣Gdnfプロモータのメチル化の減少</p> <p>【0.05 mg/kg/day以上】</p> <p>(PND56) 精巣Gdnfプロモータのメチル化の減少</p> <p>【0.5 mg/kg/day】</p> <p>(PND21) 雄児の体重増加、精細管管腔の拡張、精子細胞の減少、精巣Gdnf mRNA及びタンパク発現減少、精巣Gdnfプロモータのメチル化の増加、(PND56)、精子数減少（最小）、精原細胞の変性、壊死精子細胞の出現、精巣Dnmt1 mRNA発現減少、精巣Dnmt3b mRNA及びタンパク発現増加、精巣Gdnfプロモータのメチル化の減少</p> <p>【0.5 mg/kg/day以上】</p> <p>(PND56) 精巣Dnmt3a mRNA発現減少</p> <p>【5 mg/kg/day】</p> <p>(PND21) 精巣Dnmt1 mRNA発現増加、(PND56) 精子数減少、雄児の腎臓重量増加、精巣Dnmt1 mRNA及びタンパク発現減少（最小）</p> <p>【5 mg/kg/day以上】</p> <p>(PND21) 精巣Gdnfプロモータのメチル化の減少、(PND56) 雄児の体重増加、精巣重量の増加、精子形成細胞の層の減少及び配列の乱れ、精細管管腔の拡張、精母細胞、精子細胞、精巣Dnmt3aタンパク発現の減少、精巣Dnmt3b mRNA発現減少</p> <p>【50 mg/kg/day】</p> <p>(PND21) 精巣Dnmt1のmRNA及びタンパク発現低下、精巣Gdnf mRNA及びタンパク発現減少、(PND56) 雄児の血清FSH減少、管腔を欠損した精細管の出現、精巣のDnmt1タンパク発現減少</p>	-	無	有：雄児の体重（21日齢：逆U字反応）、精子数（56日齢：U字反応）など

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果 (動物)

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_1126	Bisphenol A Disrupts Ribosome Function during Ovarian Development of Mice	X. Ma, Y. Wang, W. Li, K. Wang and S. Zhang	2024	Toxics. 2024 Aug 26;12(9):627.	卵巣	雄雄Kunmingマウス (8週齢)	飲水	妊娠0日～F1生後45日	単体 (溶媒: 蒸留水 (0.5 mol/L NaOH及び25%エタノール含有))	> 99% (Sigma)	0, 0.05, 0.5, 5, 10, 20, 50 mg/kg/day	<p><b>[0.05 mg/kg/day]</b> (生後21日、45日齢) 体重、卵巣重量、卵巣相対重量に影響なし</p> <p><b>[0.05 mg/kg/day以上]</b> (生後21日齢) Rps2発現の減少</p> <p><b>[0.5 mg/kg/day]</b> (生後45日齢) Rpl21及びRpsaの発現減少傾向 (ns)</p> <p><b>[0.5 mg/kg/day以上]</b> (生後21日) 卵巣重量増加</p> <p><b>[5 mg/kg/day]</b> (生後45日齢) Rpl21及びRosaの発現減少</p> <p><b>[10 mg/kg/day以上]</b> (生後21日) 体重低下、卵巣相対重量増加</p> <p><b>[20 mg/kg/day以上]</b> (生後21日) 卵巣顆粒層細胞のアポトーシス増加、Rpl21発現減少、(生後45日齢) 卵巣ERβ発現の増加</p> <p><b>[50 mg/kg/day]</b> (生後45日齢) 卵巣顆粒層細胞のアポトーシス増加、Rps2発現の増加、Rpl21及びRpsaの発現減少</p>	-	有: 卵巣相対重量 (生後21日齢)、卵巣顆粒層細胞アポトーシスの増加 (生後21日齢、45日齢)、卵巣ERβ発現の増加 (45日齢)、Rpl21及びRpsa発現の低下 (45日齢) 無: 卵巣相対重量 (生後45日齢)、卵巣内Rpsa発現量 (生後21日齢)	無
統合_1129	Long-term potentiation and depression regulatory microRNAs were highlighted in Bisphenol A induced learning and memory impairment by microRNA sequencing and bioinformatics analysis	M. Luo, L. Li, M. Ding, Y. Niu, X. Xu, X. Shi, N. Shan, Z. Qiu, F. Piao and C. Zhang	2023	PLoS One. 2023 Jan 19;18(1):e0279029.	神経	雄雄Kunming (KM) マウス (4週齢)	飲水	8週間	単体 (溶媒: 水)	記載なし	0, 0.05, 0.5, 5 mg/kg/day	<p><b>[0.05 mg/kg/day]</b> 影響なし</p> <p><b>[0.5 mg/kg/day以上]</b> 探索試験におけるプラットフォーム通過回数の減少</p> <p><b>[0.5 mg/kg/day]</b> 海馬miR-182-5p、miR-10b-5p、miR-183-5pの発現量増加、海馬におけるLTP及びLTD関連miRNA遺伝子のタンパクレベルの減少 (CaMK II、MEK1/2、PLCβ4、AMPA R1)</p> <p><b>[5 mg/kg/day]</b> 空欄獲得期におけるプラットフォーム発見時間の遅れ (2日目以降)、目標象限における滞在時間の減少、海馬における上方調節miR6種、下方調節miR2種を同定 (海馬miR-182-5p、miR-96-5p、miR-125a-3p、miR-10b-3p、miR-10b-5p、miR-183-5pの発現量増加、同miR-193a-3p、miR-24-3pの発現量減少)、海馬におけるLTP及びLTD関連miRNA遺伝子のタンパクレベルの減少 (CaMK II、MEK1/2、IP3R、PLCβ4、AMPA R1)</p>	-	有: プラットフォーム通過回数減少 (探索)、海馬における一部のmiRNA発現遺伝子、海馬におけるLTP及びLTD関連miRNA遺伝子 (タンパクレベル低下)	無
統合_1137	Gestational bisphenol A exposure induces fatty liver development in male offspring mice through the inhibition of HNF1b and upregulation of PPARγ	Z. Long, J. Fan, G. Wu, X. Liu, H. Wu, J. Liu, Y. Chen, S. Su, X. Cheng, Z. Xu, H. Su, M. Cao, C. Zhang, C. Hai and X. Wang	2021	Cell Biol Toxicol. 2021 Feb;37(1):65-84.	代謝	雄雄C57BL/6Jマウス ※評価対象はF1雄児動物	強制経口	E (GD) 7.5～E (GD) 16.5	単体 (媒体: コーン油)	記載なし (SIGMA)	1, 10, 100, 1,000 μg/kg/day	<p><b>[1 μg/kg/day]</b> 雄児の肝臓重量及び肝TG (トリグリセリド) 含量増加、脂質代謝遺伝子の発現増加 (Srebp1、FASN、SCD-1)、又は発現低下 (ACC-1、PPARα)</p> <p><b>[10、100 μg/kg/day]</b> 影響なし</p> <p><b>[1,000 μg/kg/day]</b> 雄児の肝臓重量及びTG含量増加</p>	-	無: 用量を振った実験は用量相関なし (非単調用量反応)	有: 肝臓重量及び肝TG含量 (雄児)
統合_1140	Chronic exposure of BPA impairs male germ cell proliferation and induces lower sperm quality in male mice	X. Liu, Z. Wang and F. Liu	2021	Chemosphere. 2021 Jan;262:127880.	精子	雄ICRマウス (6～7週齢)	飲水	2ヵ月間	単体 (溶媒: 水)	記載なし	0, 0.05, 5, 50 mg/kg/day	<p><b>[0.05 mg (50 μg)/kg/day以上]</b> ステージVIII細胞比率の減少、血清テストステロン低下、精子数減少、精子産生能減少、精子前進運動率低下</p> <p><b>[0.05 mg (50 μg)/kg/day]</b> 授精率減少 (8/15 vs 対照群 15/15)</p> <p><b>[5 mg/kg/day]</b> 授精率減少 (9/15)</p> <p><b>[50 mg/kg/day]</b> 授精率 (8/15)</p>	-	有: ステージVIII細胞比率の減少、精巣相対重量、血清テストステロン、1日精子産生量	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果 (動物)

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_1162	Bisphenol A exposure induces cholesterol synthesis and hepatic steatosis in C57BL/6 mice by down-regulating the DNA methylation levels of SREBP-2	Q. Li, H. Zhang, J. Zou, H. Mai, D. Su, X. Feng and D. Feng	2019	Food Chem Toxicol. 2019 Nov;133:110786.	代謝	雄C57BL/6マウス (5週齢)	経口	16週間	単体 (媒体: 基礎飼料)	97% (Sigma-Aldrich)	0.50, 500, 5,000 μg/kg/day	<p><b>【50 μg/kg/day】</b> 血清総コレステロール (TC) 増加、LDL-C増加 (最大)、HDL-C低下、ALT・AST増加 (最大)、肝TC (程度)・TG増加、肝SREBP-2 mRNA及びタンパク発現増加、肝HMGR mRNA及びタンパク発現の増加、肝SREBP-2の平均DNAメチル化レベル低下、肝SREBP-1 mRNA及びタンパク発現増加、肝SCD-1 mRNA及びタンパク発現の増加、組織学的な肝脂肪変性 (steatosis) (肝TG含量増加、及び肝脂肪面積の顕著な増加を伴う)</p> <p><b>【500 μg/kg/day】</b> TC増加、トリグリセリド (TG) 増加、LDL-C増加、HDL-C低下、ALT・AST増加、肝TC (程度)・TG増加、SREBP-2 mRNA及びタンパク発現の増加、HMGR mRNA及びタンパク発現の増加、肝SREBP-1 mRNA及びタンパク発現増加、肝SCD-1 mRNA及びタンパク発現の増加、組織学的な肝脂肪変性 (steatosis)、肝TG含量増加、及び肝脂肪面積の顕著な増加</p> <p><b>【5,000 μg/kg/day】</b> HDL-C低値 (ns)</p>	-	無	有 (HDL-Cを除き、逆UG型反応) : 血清TC・TG増加、LDL-C増加、HDL-C減少、AST・ALT活性増加、肝TC・TG増加、肝SREBP-2 mRNA及びタンパク発現増加、肝HMGR mRNA及びタンパク発現の増加、肝SREBP-1 mRNA及びタンパク発現の増加、肝SCD-1 mRNA及びタンパク発現の増加
統合_1176	Identification of core genes, critical signaling pathways, and potential drugs for countering BPA-induced hippocampal neurotoxicity in male mice	X. Lei, Z. Hao, H. Wang, Z. Tang, Z. Zhang and J. Yuan	2023	Food Chem Toxicol. 2023 Dec;183:114195.	神経	雄Kunmingマウス (4週齢)	飲水	90日間 (行動試験は12週間ばく露後)	単体 (溶媒: 0.1%エタノール水溶液)	不明 (Sigma-Aldrich)	0, 0.01, 0.1, 1 μg/mL (飲水中濃度) (0, 2, 20, 200 μg/kg/day)	<p><b>【2 μg/kg/day以上】</b> 海馬におけるNdufab1 mRNA及びタンパク発現の減少 (※Ndufab1: NADH: ubiquinone oxidoreductase subunit A1)</p> <p><b>【200 μg/kg/day】</b> 強制水泳試験 (FST) における不動時間の増加、尾吊り下げ試験 (TST) における不動時間の増加</p>	-	有: 海馬におけるNdufab1 mRNA及びタンパク発現の減少	無
統合_1238	Metabonomics reveals bisphenol A affects fatty acid and glucose metabolism through activation of LXR in the liver of male mice	H. Ji, N. Song, J. Ren, W. Li, B. Xu, H. Li and G. Shen	2020	Sci Total Environ. 2020 Feb 10;703:134681.	代謝	雄C57BL/6マウス (6週齢)	強制経口	35日間	単体 (溶媒: 10% PEG)	不明 (Sigma-Aldrich)	0, 1, 10, 50, 250 μg/kg/day	<p><b>【1 μg/kg/day以上】</b> 肝臓重量、TG増加、肝IL-1β増加傾向、肝LDH低下、肝ACS増加 (50 μg/kg/dayは有意差なし)、肝acc mRNA発現増加、肝cpt1及びlcr mRNA発現の増加傾向、肝fcp4a10及びcd36 mRNA発現低下、肝pck1 mRNA増加</p> <p><b>【10 μg/kg/day】</b> 肝相対重量増加</p> <p><b>【50 μg/kg/day以上】</b> ChE増加、肝CPT1減少、肝acs mRNA発現低下、肝pck1及びg6pc mRNAの減少 (糖新生関連遺伝子発現の減少傾向)</p> <p><b>【250 μg/kg/day】</b> 体重低下、肝相対重量増加、グルコース減少</p>	-	有: 肝酵素活性の変化 (PLA2増加、CPT1減少)、肝の脂肪酸代謝遺伝子 (acc, cpt1, lcr) のmRNA発現増加、肝のグルコース代謝関連遺伝子 (eno1) のmRNA発現増加など	無?
統合_1243	Influence on the adult male Leydig cell biomarker insulin-like peptide 3 of maternal exposure to estrogenic and anti-androgenic endocrine disrupting compound mixtures: A retrospective study	R. Ivel, A. M. Vinggaard, H. Soyama and R. Anand-Ivell	2022	Andrologia. 2022 Dec;54(11):e14566.	精巣	妊娠Wistarラット	強制経口	妊娠7日～分娩後22日	単体 (BPA: 溶媒 (コーン油))	> 99.5% (Sigma-Aldrich)	0, 0.025, 0.25, 5.0, 50 mg/kg/day	<p><b>【0.025 mg/kg/day】</b> ・血清ISNL3 (Insulin-like peptide 3) 濃度の僅かな増加 (PND80: ns = 非有意)</p> <p><b>【0.25 mg/kg/day以上】</b> ・血清ISNL3濃度の変化なし (PND80: 無影響)</p>	-	無	無
統合_1255	Impact of Maternal BPA Exposure during Pregnancy on Obesity in Male Offspring: A Mechanistic Mouse Study of Adipose-Derived Exosomal miRNA	Z. Huang, R. Niu, Q. Xu, R. Zhang, W. Hu, Y. Qin, X. Wang, Q. Xu, Y. Xia, Y. Fan and C. Lu	2025	Environ Health Perspect. 2025 Jan;133(1):17011.	代謝	妊娠ICRマウス (7週齢)	強制経口	妊娠1週間前から妊娠18.5日 (GD 18.5) まで	単体 (溶媒: コーン油)	記載なし	0, 0.05, 0.5, 5 mg/kg/day	<p><b>【0.05 mg/kg/day】</b> 雄児の体重増加の促進 (生後3~12週)、摂餌量の増加 (3, 4及び8週で有意増加)、血清TGの増加 (生後12週)、糖耐性の低下 (OGTT-AUC、ITT-AUCの増加)、腹部脂肪率の増加、血清エクソソーム中miRNA-466i-5p及びmiRNA-124-3pレベルの増加 (9週以降)、脂肪組織由来エクソソーム中miRNA-466i-5p (3~12週) 及びmiRNA-124-3pレベルの増加 (3~9週)、肝由来エクソソームの中miRNA-466i-5p (9, 12週) 及びmiRNA-124-3pレベルの増加 (6~12週)</p> <p><b>【0.5 mg/kg/day以上】</b> in vivo影響なし</p>	-	無	有
統合_1266	Bisphenol analogues induce thyroid dysfunction via the disruption of the thyroid hormone synthesis pathway	C. Hu, Y. Xu, M. Wang, S. Cui, H. Zhang and L. Lu	2023	Sci Total Environ. 2023 Nov 20;900:165711.	甲状腺機能障害	雄C57BL/6マウス (6~8週齢)	強制経口	5週間	単体 (溶媒: コーン油)	記載なし	0, 0.002, 0.02, 2, 20 mg/kg/day	<p><b>【0.02 mg/kg/day】</b> 甲状腺におけるNIS (sodium iodide symporter) 及びTPO (thyroperoxidase) のタンパク発現の減少</p> <p><b>【20 mg/kg/day】</b> 雄: 甲状腺上皮下皮の高さの増加、甲状腺におけるTSHR (thyrotropin receptor)、NIS、TG (thyroglobulin)、及びTPOのタンパク発現の減少</p>	-	無	不明 甲状腺ホルモン、濾胞上皮細胞の高さなどの指標に明確な用量相関みられず

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_1287	Chronic exposure of bisphenol A impairs carbohydrate and lipid metabolism by altering corresponding enzymatic and metabolic pathways	M. E. U. Haq, M. S. H. Akash, K. Rehman and M. H. Mahmood	2020	Environ Toxicol Pharmacol. 2020 Aug;78:103387.	代謝	Wistarラット（4～6週齢）	飲水	3ヵ月間	単体（溶媒：1.5%ジメチルスルホキシド水溶液）	98% (Oxford lab chemical Catalog number B-01711)	0, 50,500, 2,500, 5,000 µg/kg/day	<p>【50 µg/kg/day以上】</p> <p>血中グルコース濃度の用量依存的増加（6～12週）、血清インスリンレベルの増加（50 µg/kg/dayでは2ヵ月以降、500 µg/kg/day以上では1ヵ月から有意）、血清TG増加（50, 500 µg/kg/dayでは2ヵ月以降、2500 µg/kg/day以上では1ヵ月から有意）、血清TNF-αの増加（50 µg/kg/dayでは2ヵ月以降、500 µg/kg/day以上では1ヵ月以降から有意）、血清IL-6の増加（1ヵ月以降）、血清CATL-βレベルの減少（1ヵ月以降）、血清GSHの減少（50 µg/kg/dayでは2ヵ月以降、500 µg/kg/day以上では1ヵ月以降から有意）、血清SOD低下（50 µg/kg/dayでは3ヵ月、500 µg/kg/day以上では2ヵ月以降、2500 µg/kg/day以上では1ヵ月以降から有意）、MDAの増加（50 µg/kg/dayでは2ヵ月以降、500 µg/kg/day以上では1ヵ月以降から有意）、血清α-アマラーゼ活性の増加（50 µg/kg/dayでは3ヵ月、500 µg/kg/day以上では1ヵ月以降から有意）、血清ヘキソキナーゼ活性増加（50 µg/kg/dayでは3ヵ月、500 µg/kg/day以上では2ヵ月以降、2500 µg/kg/day以上では1ヵ月以降から有意）、血清G6PCの増加（50 µg/kg/dayでは2ヵ月以降、500 µg/kg/day以上では1ヵ月以降から有意）</p> <p>【500 µg/kg/day以上】</p> <p>血清遊離脂肪酸の増加（500 µg/kg/dayでは3ヵ月、2500 µg/kg/day以上では1ヵ月から有意）、HDLの低下（500 µg/kg/dayでは2ヵ月以降、2500 µg/kg/day以上では1ヵ月から有意）、HMG CoAレクターゼの活性増加（500 µg/kg/dayでは3ヵ月、2500 µg/kg/day以上では2ヵ月以降から有意）、血清レプチンの増加（500 µg/kg/dayでは3ヵ月、2500 µg/kg/day以上では1ヵ月以降から有意）、血清アディポネクチンの減少（500 µg/kg/dayでは3ヵ月、2500 µg/kg/day以上では1ヵ月以降から有意）</p> <p>【2,500 µg/kg/day】</p> <p>血清インスリンレベルの増加（顕大）、血清TG増加（1ヵ月以降）</p> <p>【2,500 µg/kg/day以上】</p> <p>血清HbA1cの増加、GLUT2及びGLUT4の組織レベルの減少</p>		有：血清インスリンの増加以外	有：血清インスリンレベルの増加
統合_1288	Identification of core genes and molecular prediction of drug targets for countering BPA-induced olfactory bulb neurotoxicity in male mice	Z. Hao, X. Guo, L. Li, X. Lei, Z. Tang, M. Zhai and J. Yuan	2024	Food Chem Toxicol. 2024 Dec;194:115098.	神経	雄Kunmingマウス（8週齢）	飲水	90日間	単体（溶媒：水）	> 99% (Sigma Aldrich)	0, 0.01, 0.1, 1 µg/mL (摂水量の情報なし)	<p>【0.01 µg/mL以上】</p> <p>嗅球のCsf1r mRNA及びタンパク発現の減少、Tlr2 mRNA発現の減少（Csf1r：コロナー刺激因子1受容体、Tlr2：Toll様受容体2）</p> <p>【0.1 µg/mL以上】</p> <p>嗅球系球体層の系球体周囲細胞数の減少、嗅球のTlr2タンパク発現の減少傾向</p> <p>【1 µg/mL】</p> <p>嗅球のTlr2タンパク発現の減少</p>		有：嗅球のCsf1r mRNA、及びTlr2 mRNAの発現減少、嗅球系球体層の系球体周囲細胞数の減少	無
統合_1295	Perinatal exposure to bisphenol A impairs cognitive function via the gamma-aminobutyric acid signaling pathway in male rat offspring	Y. Guo, Y. Kang, W. Bai, Q. Liu, R. Zhang, Y. Wang and C. Wang	2024	Environ Toxicol. 2024 Mar;39(3):1235-1244.	神経	雄SDラット	強制経口	妊娠1日（GD1）～F1生後21日（PND21）	単体（溶媒：10%エタノール添加90%オリーブ油）	> 99% (Sigma Aldrich)	0, 0.04, 0.4, 4 mg/kg/day	<p>【0.04 mg/kg/day以上】</p> <p>雄児の立ち上がり行動の増加（中用量群は非有意）、身づくろい行動の減少、雄児の海馬におけるGabat mRNAの発現減少、Gat1の減少（中用量群を除く）</p> <p>【0.4 mg/kg/day以上】</p> <p>雄児のグリッド横断回数の増加、短期記憶の低下、雄児の海馬におけるGAD67、VGAT及びGABAARα1のタンパク発現増加、同GABA-T、GAT-1のタンパク発現減少</p> <p>【4 mg/kg/day】</p> <p>雄児の長期記憶の低下、雄児の海馬におけるGad67、Vgat及びGabaara1 mRNAの発現増加</p>		有：雄児の身づくろい増加、海馬におけるGAD67、GABAARα1タンパク発現の増加、GABA-Tタンパク発現の減少など	無
統合_1419	Prenatal Nutrition Containing Bisphenol A Affects Placenta Glucose Transfer: Evidence in Rats and Human Trophoblast	L. Benincasa, M. Mandala, L. Paulesu, L. Barberio and F. Ietta	2020	Nutrients. 2020 May 11;12(5):1375.	生殖発生毒性	妊娠SDラット（8週齢）	飲水	妊娠1日～20日（GD1～GD20）	単体（溶媒：0.1%エタノール水溶液）	不明 (Sigma Chemical Co.)	0, 2.5, 25, 250 µg/kg/day	<p>【2.5 µg/kg/day】</p> <p>胎児体重の高値、胎盤重量の低値、胎児/胎盤重量比の高値、妊娠母体の胎盤におけるGLUT1 タンパク発現増加</p> <p>【250 µg/kg/day】</p> <p>胎盤重量の低値、妊娠母体の胎盤におけるGLUT1 タンパク発現増加</p>		無	有：胎児体重、胎盤重量、胎盤におけるGLUT1 タンパク発現量の増加
統合_1443	Metabolic effects of nuclear receptor activation in vivo after 28-day oral exposure to three endocrine-disrupting chemicals	B. Attema, O. Kumm, S. Pitkänen, J. Weisell, T. Vuorio, E. Pennanen, M. Vorimo, J. Rysä, S. Kersten, A. L. Levonen and J. Hakkola	2024	Arch Toxicol. 2024 Mar;98(3):911-928.	代謝	雄雄C57BL/6Jマウス（7週齢）	強制経口	28日間	単体（媒体：ゼラチンでベレット状にして50%カンシジュース中に溶解）	> 99% (Sigma Aldrich)	0, 5, 50, 500 µg/kg/day	<p>【5 µg/kg/day】</p> <p>雄：Srebf1 (Lipid metabolism) 遺伝子発現増加、雄：Hmgcr (Cholesterol metabolism) 遺伝子発現増加、Cyp1a1 (Xenobiotic metabolism) 遺伝子発現減少</p> <p>【5 µg/kg/day以上】</p> <p>雄：性腺脂肪組織相対重量減少</p> <p>【50 µg/kg/day】</p> <p>雄：Acc及びFasn (Lipid metabolism) 遺伝子発現減少、Cyp2b10 (CAR and PXR target genes) 遺伝子発現減少、Ugt1a1 (Xenobiotic metabolism) 遺伝子発現減少</p> <p>【50 µg/kg/day以上】</p> <p>雄：肝臓相対重量増加、雌：性腺脂肪組織相対重量減少</p> <p>【500 µg/kg/day】</p> <p>雄：肝Tff3 (estrogen sensitive) 遺伝子発現増加、雌：Cyp3a11 (CAR and PXR target genes) 遺伝子発現減少</p>		有：肝臓相対重量（雌のみ） 無（肝相対重量、性腺脂肪組織相対重量減少がみられているが確かな変化）	無？

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2417	Sex-specific epigenetic disruption and behavioral changes following low-dose in utero bisphenol A exposure	Kundakovic M et al.	2013	Proc. Natl Acad Sci U S A. 2013 Jun 11;110(24):9956-61.	発達神経毒性	BALB/c妊娠マウス	強制経口	妊娠0～19日	単体（媒体：コーン油）	記載なし	0, 2, 20, 200 µg/kg/day	<p>1. BPAのエストロゲン関連遺伝子発現及びDNAメチル化転写フェラーゼ活性遺伝子発現に及ぼす用量反応曲線パターン（前調剤群）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Est1 (Era) mRNAの用量反応関係 [X軸（用量）はlog scaleで等間隔とする]：性差なし、プロードな二次関数的変化</li> <li>Est2 (Erβ) mRNAの用量反応関係 [X軸（用量）はlog scaleで等間隔]：性特異的線形変化（負の直線性）</li> <li>Esrg (ERRγ) mRNAの用量反応関係 [X軸（用量）はlog scaleで等間隔、以下同様]：性特異的二次関数的変化（雄：逆U字、雌：U字）</li> <li>Dnm1 mRNAの用量反応関係 [同上]：性特異的線形変化（負の直線性）</li> <li>Dnm3a mRNAの用量反応関係 [同上]：性特異的二次関数的変化（雄：逆U字、雌：U字）</li> </ul> <p>後調剤群</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Est1 (Era) mRNAの用量反応関係 [同上]：性特異的二次関数的変化（雄：逆U字、雌：U字）</li> <li>Est2 (Erβ) mRNAの用量反応関係 [同上]：性特異的二次関数的変化（雄：逆U字、雌：U字）</li> <li>Esrg (ERRγ) mRNAの用量反応関係 [同上]：性特異的二次関数的変化（雄：逆U字、雌：U字）</li> <li>Dnm1 mRNAの用量反応関係 [同上]：性特異的二次関数的変化（雄：逆U字、雌：U字）</li> <li>Dnm3a mRNAの用量反応関係 [以下同様、省略]：プロードな性特異的二次関数的変化（雄：逆U字、雌：U字）</li> </ul> <p>備考</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Est1 (Era) mRNAの用量反応関係：変化なし（一定値）</li> <li>Est2 (Erβ) mRNAの用量反応関係：性特異的線形変化（雄：正の直線性、雌：負の直線性）</li> <li>Esrg (ERRγ) mRNAの用量反応関係：性差なし、線形変化（雄：正の直線性）</li> <li>Dnm1 mRNAの用量反応関係：プロードな性特異的二次関数的変化（雄：逆U字、雌：U字）</li> <li>Dnm3a mRNAの用量反応関係：変化なし（一定値）</li> </ul>	EFSA2023, EFSA2015, NIFDS	有：結果中の線形（直線性）変化を示す反応	有：結果中のU字/逆U字曲線を示す反応
統合_2419	The effects of maternal exposure to bisphenol A on allergic lung inflammation into adulthood	Bauer SM et al.	2012	Toxicol Sci. 2012 Nov;130(1):82-93.	免疫	雌雄C57BL/6マウス（6～8週齢）	強制経口	妊娠6日（GD6）～生後21日（PND21）	単体（媒体：落花生油）	試薬（Sigma-Aldrich）	<p>初期試験：0, 50, 500 µg/kg/day 追加試験：0, 0.5, 5, 50, 500 µg/kg/day</p>	<p>1. 初期試験： ・妊娠6日目から出生後21日目（PND21）まで毎日、BPAを50または500 µg/kg/dayあるいは落花生油の溶媒対照を強制経口投与し、仔はPND21に離乳した。成熟した（アダルト）仔マウス（F1成体）にOVA単独、あるいはLPSを加えたOVAを粘膜感作（気管腔投与）、2週間後にOVAエアロゾルによるチャレンジを行った。BPAばく露（50, 500 µg/kg/day）された母体から生まれたF1雄成体では、媒体対照群からの子孫と比べて、リンパ球がわずかに増加する傾向あり。一方、BPA投与群から生まれたF1雄成体ではこのような変化はなし。 ・肺の病理組織検査の結果、OVA単独、又はLPSとの併用感作した各群において、母体のBPAばく露が50及び500 µg/kg/dayから生まれた動物物では、雄児の成長後における成体雄マウスのみで、媒体対照群の雄成体マウスと比較して肺全体の炎症を増強する影響が用量依存性に認められた。一方、BPAばく露群から生まれた雄の子孫では感作の如何にかかわらず、肺における炎症細胞の増強作用はなし。 ・OVA単独、又はLPSとの併用感作後の各群において、BPAばく露（50, 500 µg/kg/day）群の母親から生まれた子孫（雄雄児の成長後の成体雄、又は成体雌）における肺のTリンパ球のサブpopulationを調べた結果、母体ばく露群（BPA 50, 500 µg/kg/day）と媒体対照群との間で、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> Tリンパ球サブpopulationの数（又は比率）に差異は認められなかった。</p> <p>2. 追加試験： ・初期試験より、低用量（0.5, 5 µg/kg/day）を検討した粘膜感作モデル試験では、気道粘膜細胞population（好酸球、好中球、リンパ球）、肺のTリンパ球サブpopulationにBPAばく露群と媒体対照群の間で差異は認められなかった。 ・腹腔内感作モデル（マウスをOVA+アルミニウム塩で腹腔内感作後、OVAエアロゾル食荷）において、BPAにばく露された母親から生まれた雄の子孫では、対照群及びBPAの500 µg/kg/day群と比べて、BPAの0.5～50 µg/kg/dayで気道好酸球細胞数の抑制作用がみられた。また肺においてもBPAの500 µg/kg/day群と比べて、BPAの0.5～50 µg/kg/dayでCD11b+ CD11c- Siglec-F+細胞（好酸球）の減少がみられた。肺内のCD4+細胞数もBPAの0.5～50 µg/kg/day群で対照群及びBPAの500 µg/kg/day群と比べ、減少傾向が示された。また、BPAの0.5, 5, 500 µg/kg/dayにばく露された母親から生まれた雄の子孫では、媒体対照群の子孫と比較して、循環血中のOVA特異的IgEレベルの有意な低下が認められた。</p>	EFSA2016, EFSA2015, BfR	有：BPAにばく露された母マウスから生まれた雄児の肺の全体的な炎症の程度の増強作用	有：腹腔内感作モデルにおけるBPAばく露を受けた母マウスから生まれた雄児の成長後（成体）の気道における好酸球数、及び肺におけるCD11b+CD11c-Siglec-F+細胞（好酸球）など
統合_2423	Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the male long evans hooded rat	Howdeshell KL et al.	2008	Toxicol Sci. 2008 Apr;102(2):371-82.	雄性生殖器	Long-Evans 妊娠ラット（約90日齢）	強制経口	妊娠7日（GD7）～F1生後18日（PND18）	単体（媒体：コーン油）	> 99%（Sigma-Aldrich）	<p>Block 1 (1a, 1b)：0, 2, 20, 200 µg/kg/day Block 2 (2a, 2b)：0, 20 (2bのみ), 200 µg/kg/day</p>	<p>1. 母体の妊娠及び出生児の離乳までの影響 [2～200 µg/kg/day] 以下のエンドポイントにBPAばく露の影響なし：母体の妊娠期間中（GD7～GD20）の体重増加、着床数、腹当たりの生存児数（生後2日）、雄児の体重（生後2日）、雄児のAGD（生後2日）、胎児/新生児死亡率（着床数-生後3日での児数/着床数）、及び離乳時の腹当たりの生存児数 [陽性対照のEE：ほぼ全項目で減少、一部増加（胎児/新生児死亡率）]</p> <p>2. Block 1a：雄出生児の生後150日（雄成体）以降の雄性（♂）生殖器官重量及び病理組織学的検査 [2～200 µg/kg/day] 以下の生殖器官重量に影響なし：雄成体重量、精囊重量、両側精巣重量、腹前立腺重量、LABC重量、陰茎亀頭重量、各（♂）生殖器官に病理組織変化なし [陽性対照EE：全ての雄性生殖器官重量の減少、精巣上体の肉芽腫、複数器官における炎症、精囊の両側性低形成、腹前立腺の過形成など（奇形を除く）]</p> <p>3. 精巣上体精子数（Block 1a, Block 2a, 2b [2b以外：PND150、2b：PND229以降]、Block 1, 2合計） [Block 1a (2, 20, 200 µg), Block 2a (200 µg)、Block 2b (20, 200 µg)] BPA：影響なし (Block 1a, 2a, 2b)、[EE：影響なし (Block 1a, 1b, 2a, 2b)、合計%で減少 (50 µg)]</p> <p>4. 血中ホルモン濃度 BPA、EE：以下の血清ホルモン濃度に影響なし：LH、テストステロン、エストロジオール、PRL、コルチコステロン、総サイロキシン</p>	EFSA2015, ANSES	無：BPAは適用した用量範囲で無影響	無：同左

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2425	Pre- and postnatal bisphenol A treatment results in persistent deficits in the sexual behavior of male rats, but not female rats, in adulthood	Jones BA et al.	2011	Horm Behav. 2011 Feb;59(2):246-51.	発達神経毒性	Long-Evans 雄ラット (60日齢)	強制経口	妊娠7日 (GD7) ~F1生後14日 (PND14)	単体 (媒体: コーン油)	> 99% (Sigma)	0, 5, 50, 500 µg, 5 mg/kg/day	<p>1. BPAの妊娠期及び授乳期投与が成長後の成体雄の性行動に及ぼす影響 (生後90~120日齢)</p> <p><b>[5 µg/kg/day]</b> 挿入4日目の挿入回数減少 (5 mg群に対し有意)</p> <p><b>[50 µg/kg/day]</b> 挿入4日目の挿入回数減少 (対照群及び5 mg群に対し有意) (最小値、U字)、挿入4日目の挿入潜時の増加 (対照群、500 µg、5 mg群に対し有意) (最大値、逆U字)、挿入4日目のPEI [射精後次のマウントまでの間隔]の増加 (5 mg群に対し有意) (最大値、逆U字)、第4日目の射精潜時の増加 (対照群、500 µg、5 mg群に対し有意) (最大値、逆U字)、第4日目の交尾効率 [CE: 挿入回数/マウント回数]の減少 (対照群と5 mg群に対し有意)</p> <p><b>[500 µg/kg/day]</b> 第4日目の交尾効率 [CE: 挿入回数/マウント回数]の減少 (5 mg群に対し有意)</p> <p><b>[5 mg/kg/day]</b> 交尾 (挿入) 第1日の挿入回数増加 (第1日、他のBPA群に対して有意)、交尾効率 [挿入回数/マウント回数: CE] (第1日、他のBPA群に対して有意)の増加、射精後次のマウントまでの間隔 (PEI) の減少 (第1日、対照群及び50 µg群に対し有意)</p> <p>2. BPAの妊娠期及び授乳期投与が成長後の成体雄の性行動に及ぼす影響 (4日ないし5日間の性周期が確認された後)</p> <p><b>[5~500 µg及び5 mg/kg/day]</b> 第1日目及び第2日目の求愛受容性、性的受容性 (ロルドーシス) ともBPA全ばく露群と対照群との間で差なし</p>	EFSA2015, KEMI	無	有: 50 µgを頂点又はボトムとする逆U字又はU字型用量反応関係
統合_2426	Perinatal BPA exposure demasculinizes males in measures of affect but has no effect on water maze learning in adulthood	Jones BA and Watson NV	2012	Horm Behav. 2012 Apr;61(4):605-10.	発達神経	Long-Evans 雄ラット (60日齢)	強制経口	妊娠7日 (GD7) ~F1生後14日 (PND14)	単体 (媒体: コーン油)	記載なし	0, 5, 50, 500, 5,000 µg/kg/day	<p><b>[5~5,000 µg/kg/day]</b> Moris水迷路では、プラットフォーム発見までの潜時、プール内移動距離、移動速度のいずれも、雄雄で用量効果を認めず。また、潜時、距離に性差は認められなかったが、移動速度では雄が雌より有意に速く泳いだ。 高架式十字迷路における総活動時間は雌雄とも対照群と差なし (但し、全体的に雄が雌より有意に高値)、雌は開放アーム侵入率、ハブ侵入回数が増加し、比べ全投与群で増加、雄は雌に比べ全群で裏塊排出回数増加、閉鎖アーム侵入率が増加 (雄の不安様行動) 強制水泳試験では、雌雄ともBPA投与に関連した用量効果は認められず。対照群の雌雄間では雄が雌と比べ、不動状態の時間が短く (p&lt;0.001)、回転回数が多く (p=0.009)、最初の不動状態までの時間が長かった (p=0.023)。5 µg群では不動時間を短縮 (p=0.001)、活動期 (p=0.003) 及び不動期 (p=0.002) の回数を減少させ、回転回数を増加 (p=0.001) し、最初の不動期までの時間を延長 (p=0.027) した。</p> <p><b>[5 µg/kg/day]</b> 高架式十字迷路試験において、対照群で有意な性差がみられた6つの行動指標のうち、裏塊排出を除く5つの行動指標で性差を解消した (BPAの低用量効果)。 強制水泳試験において、雌雄の対照群間では、雌は雄に比べ、不動状態の時間が短く (p&lt;0.001)、回転回数が多く (p=0.009)、最初の不動状態までの時間が延長した (p=0.023)。5 µg群では不動時間 (雌&gt;雄; p&lt;0.001) 及び可動/不動エピソード数 (いずれも雌&gt;雄; p=0.014, 0.01) が有意であったが、不動までの潜時は有意ではなかった (p=0.055)</p> <p><b>[50 µg/kg/day]</b> 強制水泳試験において、雌は雄よりも不動時間が短く (p=0.002)、回転回数が多かった (p=0.001)。</p> <p><b>[500 µg/kg/day]</b> 高架式十字迷路試験において、雌の他群と比較して排出裏塊数の増加 (p=0.004) 強制水泳試験において、雌は雄よりも不動時間が短く (p=0.002)、回転回数が多かった (p=0.001)</p>	EFSA2015, KEMI	無	有: 高架式十字迷路試験、及び強制水泳試験において、対照群にみられた性差を示した行動指標に関して、BPAの5~5,000 µgで示された用量反応関係
統合_2427	Exposure to bisphenol A appears to impair hippocampal neurogenesis and spatial learning and memory	Kim ME et al.	2011	Food Chem Toxicol. 2011 Dec;49(12):3383-9.	神経	C57BL/6Jマウス (6週齢)	強制経口	2週間 (生後42~56日)	単体 (溶媒: 10%エタノール/90%コーン油)	> 99% (Sigma Chemical Co.)	0, 1, 5, 20 mg/kg/day	<p><b>[1~20 mg/kg/day]</b> 海馬のBDNF (脳由来神経栄養因子) レベルに影響なし</p> <p><b>[1 mg/kg/day]</b> 海馬歯状回における単位面積当たりのBrdU陽性細胞数の増加 (生存期、投与終了前BrdU処置) [若齢成体マウスの海馬における新生細胞の生存率を増加]、同NeuN陽性細胞数の増加 [NeuN: 成熟ニューロンのマーカー]</p> <p><b>[5 mg/kg/day]</b> 海馬歯状回における単位面積当たりのBrdU陽性細胞数 (生存期、増殖期) は対照群のそれと差異なし (BPAばく露の影響なし)</p> <p><b>[20 mg/kg/day]</b> 海馬歯状回における単位面積当たりのBrdU陽性細胞数の減少 (増殖期、投与終了直前BrdU処置)、海馬依存性空間学習及び記憶障害 (モリス水迷路に於ける隠されたプラットフォームへ到達潜時の増加: 7日目)</p>	EFSA2015, NIFDS	無	有: 1 mg/kg/day群における海馬歯状回のBrdU陽性細胞数 (/mm <sup>2</sup> ) の増加 (生存期、投与終了前BrdU処置)

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2428	Dietary exposure to low doses of bisphenol A: effects on reproduction and development in two generations of C57BL/6J mice	Kobayashi et al.	2010	Congenit Anom (Kyoto). 2010 Sep;50(3):159-70.	生殖発生毒性	妊娠C57BL/6J マウス (9週齢)	経口	F0 (雌) : 妊娠6日 (GD6) ~F1産乳 (PND22) まで、 F1 (雌雄) : 交配10週間前~F2産乳 (PND22) まで	単体 (媒体 : 標準飼料)	> 99.6% (Wako Pure Chemical Industries)	0.33, 3.3, 33 ppm (約 0.05, 0.5, 5 mg/kg/day)	【0.33~33 ppm】 ・F0雌雄: 体重、体重増加量、摂餌量、妊娠期間、出生後1日目の生存児数に投与に関連した影響なし ・F1児動物: 性比、生存率に影響なし ・F1、F2雄雌成体: 体重、摂餌量、発達指標、肛門生殖器間距離 (AGD)、各臓器 (肝臓、腎臓、心臓、脾臓、胸腺、胸腺、精巣、卵巣、子宮) 重量に投与に関連した影響なし 【0.33 ppm】 F1雄成体 (13週齢) : 精巣重量の増加 (軽度かつ用量相関性なく、F2にはみられず)、精巣上体の運動精子比率の減少 【3.3 ppm】 F1雄成体 (13週齢) : 精巣重量の増加 (軽度かつ用量相関性なく、F2にはみられず) 【33 ppm】 F1、F2雄成体 (13週齢) : 精巣上体の運動精子比率の減少	ANSES	無	有: F1雄肝臓重量など
統合_2429	Lack of effects for dietary exposure of bisphenol A during in utero and lactational periods on reproductive development in rat offspring	Kobayashi K et al.	2012	J Toxicol Sci. 2012;37(3):565-73.	生殖発生毒性	妊娠SDラット (9週齢)	経口	F0 (雌) : 妊娠6日 (GD6) ~F1産乳 (PND21) まで、F1 (雌雄) : 生後5週齢と3ヵ月齢で剖検	単体 (媒体 : 標準飼料)	> 99.6% (Wako Pure Chemical Industries)	0.33, 3.3, 33 ppm (約 0.05, 0.5, 5 mg/kg/day)	【0.33~33 ppm】 F1雄雄は体重や主要な生殖器官の重量に投与に関連した変化なし、血液中性ホルモン濃度 (雄: テストステロン、ジヒドロテストステロン、雌: エストラジオール、プロゲステロン) も変化なし 【3.3 ppm以上】 (5週齢) F1雄: AGDの軽度減少、AGD (W1/3で補正) の軽度減少、卵巣相対重量高値 [いずれも用量相関なし] 【33 ppm】 (3ヵ月齢) 精巣上体重量減少 [相対重量は有意差なし]	EFSA2015	無	無
統合_2430	Low doses of bisphenol A induce gene expression related to lipid synthesis and trigger triglyceride accumulation in adult mouse liver	Marmugi A et al.	2012	Hepatology. 2012 Feb;55(2):395-407.	代謝	雄CD-1マウス (6週齢)	経口	28日間	単体 (媒体 : 標準飼料)	不明 (Sigma-Aldrich)	0, 0.05, 0.5, 5, 50 ppm (0, 5, 50, 500, 5,000 µg/kg/day : 測定はしておらず、体重の10%の餌を摂取すると仮定)	【5, 50 µg/kg/day】 脂質生成関連遺伝子 (Scd1)、コレステロール合成 (Mvd, Sqli) mRNAの発現増加、核内受容体 (Era*, CAR) mRNAの発現増加 *: タンパク発現 【5~500 µg/kg/day】 血糖中インスリンの増加 (用量相関的に減少、逆U字)、脂質生成関連遺伝子 (Acry*, Acaca, Acacb, Fasn, Gpat, Thrsp-Spot14, Pnpla3) の発現上昇、コレステロール合成関連 (Lss)、グルコース代謝関連遺伝子 (Gk*) mRNAの発現増加 [*: タンパク発現確認]、Ppar mRNA発現減少 (50 µgを除く)、Pparβ/δ mRNA (有意差は500のみ)、mRNAレベルの発どは逆U字型変化 【5~5,000 µg/kg/day】 脂肪酸化関連遺伝子 (Peci, Cyp4a14) のmRNA発現減少 【50 µg/kg/day】 pWAT (性別周開白色脂肪重量) の相対重量増加、脂質生成関連遺伝子 (Lpin1)、コレステロール合成 (Hmgcr)、グルコース代謝 (G6pc, Glut2) のmRNA発現増加、核内受容体 (Ppar γ, Lxr γ*) mRNA増加、Chrebp*のmRNA発現増加、肝コレステロールエステルの蓄積 【50, 500 µg/kg/day】 脂質生成関連遺伝子 (Elov5, Pnpla5) mRNA発現増加、肝臓の脂質・糖代謝関連 (Srebp-1c*, Srebp-2*, Inslig1) のmRNA発現増加、肝トリグリセリド蓄積 【500 µg/kg/day】 血糖TG増加 (最大値、逆U字)	EFSA2015	無	有: 血糖インスリン濃度、脂質生成関連遺伝子 (多数) mRNA発現増加など
統合_2431	Effects of perinatal administration of Bisphenol A on the neuronal nitric oxide synthase expressing system in the hypothalamus and limbic system of CD1 mice	Martini M et al.	2010	J Neuroendocrinol. 2010 Sep;22(9):1004-12.	神経	雄雄CD-1マウス (試験開始時齢: 3~4ヵ月齢)	強制経口	妊娠11日~分娩後8日	単体 (媒体 : コーン油)	> 99% (Sigma Chemical)	0.10, 20, 40 µg/kg/day	[nNOS (神経細胞における一酸化窒素合成酵素) 免疫反応性の脳内局在性] ・nNOS免疫反応性の質的差異が脳内のどの部位で観察されるかについて検討された。全ての核に対して、平均nNOS免疫反応性細胞数を考慮しつつ、投与処置と性別を独立変数とした二元配置分散分析を繰り返し行われた。 ・MPOMでは二元因分散分析の結果、性別 (p < 0.05) と処置 (p < 0.05) に有意な影響が認められた。BSTmv (分界糸床核の腹内側領域) では性差のみ有意差が認められた (p < 0.02)、一方、BSTmpm (分界糸床核の後内側領域) では性差が有意水準に近い (p = 0.06)。室傍核 (PVN) 全体では、二元因分散分析により性差の全体的な有意な影響が示された (p < 0.05)。 ・nNOS免疫反応性の質的差異はMPOM (内側視床前野核) 及びBST (分界糸床核) の腹側部に限定された領域で観測された。その他の領域では質的差異は観察されなかった。これらの所見は以下に示す定量解析によって裏付けられた。 [定量解析] 【20 µg】 雄: BSTmv (分界糸床核の腹内側領域) におけるnNOS (神経一酸化窒素合成酵素) 陽性細胞数の低下	ANSES, NIFDS	無	有: MPOMのnNOS陽性細胞数の用量反応関係
統合_2432	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	Ryan BC et al.	2010	Toxicol Sci. 2010 Mar;114(1):133-48.	生殖発生毒性	雌 Long Evans ラット (90日齢)	強制経口	妊娠7日 (GD7) ~F1の生後18日 (PND18)	単体 (媒体 : コーン油)	> 99% (Sigma-Aldrich)	0.2, 20, 200 µg/kg/day	【2~200 µg/kg/day】 母動物の妊娠状態及び体重、F1雌の生時体重、AGD、膈間口日数、生殖器の形態、受胎能、多産能、性的二型行動 (ロードシス、8字型迷路、サクカリン選好性) に影響なし。[母体及びF1雄児に対してEE及びBPAが無影響であることが先行研究 (Howdeshell et al. (2008))] で報告されており、本研究では雌児への影響に焦点を当てた記述となっている]	EFSA2015, KEMI, ANSES	無	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2437	Oral exposure to low-dose bisphenol A aggravates testosterone-induced benign hyperplasia prostate in rats	Wu JH et al.	2011	Toxicol Ind Health. 2011 Oct;27(9):810-9.	前立腺	雄SDラット (7週齢)	強制経口	4週間	単体 (溶媒: 0.5%CMC-Na水溶液)	95% (Sigma-Aldrich)	50 mg/kg/day 前処置: 去勢を行い、1週間後にテストステロン皮下投与 (1.0 mg/kg/day) 後、BPA (下記、経口) 又はE2 (50 mg/kg/day、皮下) を投与 (4週間) BPA: 0, 10, 30, 90 µg/kg/day	以下に前立腺肥大モデル対照群 (テストステロン+媒体) との比較のみ示す 【10 µg/kg/day】 前立腺相対重量の増加、腹側前立腺相対重量の増加、背外側前立腺の絶対及び相対重量の増加、腹側前立腺組織の上皮の高さの増加、背外側前立腺組織の上皮の高さの増加、血清PSAレベルの増加 【30 µg/kg/day】 腹側前立腺組織の上皮の高さの増加、背外側前立腺組織の上皮の高さの増加、血清PSAレベルの増加 【90 µg/kg/day】 腹側前立腺の腺腔内面積の減少、テストステロンレベルの低下	ANSES	無	有: 腹側及び背外側前立腺組織の上皮の高さの増加、血清PSAレベルの増加
統合_2439	Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes	Zhang HQ et al.	2012	Mol Biol Rep. 2012 May;39(5):5651-7.	卵巣	妊娠CD-1 マウス	強制経口	妊娠 (交尾確認) 12.5~18.5日 (GD (DPC) 12.5~18.5)	単体 (溶媒: 0.1%DMSO水溶液)	不明 (Kefeng, Shanghai, China)	0, 0.02, 0.04, 0.08 mg/kg/day	【0.02及び0.04 mg/kg/day】 対照群と差のある所見なし 【0.08 mg/kg/day】 腹腔内卵母細胞が卵母細胞全体に占める割合の増加 (69.17% vs 対照群22.14%)、原始卵胞が卵母細胞全体に占める割合の減少 (28.85% vs 対照群67.4%、生後3日齢)、総卵母細胞数/切片の増加 (生後3日)、卵母細胞のステージ割合の変動 [交尾確認後15.5日] (レプトテン期比率の増加 (24.48 (対照群)→45.22%)、サイゴテン期比率の減少 (66.52 (対照群)→45.13%)、同 [同17.5日] (レプトテン期・サイゴテン期比率の増加、バキテン期・ディプロテン期比率の減少)、同 [同19.5日] (バキテン期・dictyate (網糸期)比率の増加、ディプロテン期比率の減少) [これらからBPAが卵母細胞の減数分裂第1前期への進行を遅らせたと考えられる]、Stra 8 (減数分裂特異的遺伝子) mRNAの発現低下 (有意)、Rec 8, Dmc1, Scp3 (同) mRNA発現低下傾向	Efsa2015	無	無
統合_2441	Genotoxicity and reproductive toxicity of bisphenol A and X-ray/bisphenol A combination in male mice	Dobrzynska MM and Radzikowska J	2013	Drug Chem Toxicol. 2013 Jan;36(1):19-26.	精子/雄性生殖器	雄マウス (Pzh:SFIS)	飲水	2週間	単体	記載なし	0, 5, 10, 20, 40 mg/kg/day	【精子数、運動性、形態】 5 mg/kg/day以上: 異常精子率の増加 (暴露24時間後) 10 mg/kg/day以上: 精子数の減少 (暴露24時間後及び5週間後) 20 mg/kg/day: 異常精子率の増加 (暴露5週間後) 10, 40 mg/kg/day: 精子運動能の低下 (暴露24時間後) 【コメットアッセイ】 生殖細胞: 5 mg/kg/day以上: DNA損傷 (暴露24時間後) 20 mg/kg/day以上: DNA損傷 (暴露5週間後) 体細胞: 5 mg/kg/day以上: 骨髄リンパ球、脾臓・腎臓・肺細胞のDNA損傷	Efsa2023, Efsa2015, BfR	不明	有: 投与24時間後の% of mobile spermatozoa、投与5週間後の% of abnormal spermatozoa、腎細胞を用いたコメットアッセイ
統合_2444	Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats	Stump DG et al.	2010	Toxicol Sci. 2010 May;115(1):167-82.	発達神経	妊娠SDラット	混餌	妊娠0日 (GD0) ~哺育21日 (LD21)	単体 (媒体: 標準飼料 (アセトン溶解後))	> 99.5% (Acros Organics NV (Fairlawn, NJ))	0, 0.15, 1.5, 75, 750, 2,250 ppm (約0, 0.01, 0.1, 5, 50, 150 mg/kg/day)	【750 ppm以上】 母動物: 体重増加抑制/体重低値、摂餌量低値、児動物: 体重低値 (750: PND14/17, 2,250: PND11-PND21) 【~2,250 ppm】 神経毒性の証拠なし NOAEL (全身毒性) = 75 ppm (5.85 mg/kg/day (妊娠期)、13.1 mg/kg/day (授乳期)) NOAEL (神経毒性) = 2,250 ppm (164 mg/kg/day (妊娠期)、410 mg/kg/day (授乳期))	Efsa2015, KEMI, ANSES, NIFDS	有: 母動物の体重、摂餌量への影響 (75~2,250 ppm)	無
統合_2446	Low-dose effects of bisphenol A on early sexual development in male and female rats	Christiansen S et al.	2014	Reproduction. 2014 Mar 2;147(4):477-87.	発生殖性	妊娠Wistarラット (入荷: 妊娠3日)	強制経口	妊娠7日 (GD7) ~分娩後22日 (PD22)	単体 (溶媒: コーン油)	> 99.5% (Sigma-Aldrich)	0, 0.025, 0.25, 5, 50 mg/kg/day	【0.025 mg/kg/day以上】 F1雄児動物: AGDの短縮 (PND1)、雄児動物の乳頭遺残 (NR) 数の用量相関的な増加傾向 (有意差は最高用量のみ) 【0.25 mg/kg/day以上】 F1雄児動物: AGDの短縮 (PND1) 【50 mg/kg/day】 F1雄児動物: 乳頭遺残 (NR) の増加 (PND14)、後腹膜脂肪の絶対・相対重量増加 (PND16) 【~50 mg/kg/day】 母動物の全身毒性なし	BfR, NIFDS	有: 雄児の乳頭遺残 (NR) 数増加傾向	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2451	Impact of Low Dose Oral Exposure to Bisphenol A (BPA) on the Neonatal Rat Hypothalamic and Hippocampal Transcriptome: A CLARITY-BPA Consortium Study	Arambula SE et al.	2016	Endocrinology. 2016 Oct;157(10):3856-3872.	発達神経	妊娠SDラットから生まれた生後1日のF1新生児 (CLARITY-BPAプログラム)	強制経口	母体：妊娠6日 (GD6) ~分娩日 (PND0) まで	単体 (媒体: 0.3%CMC水溶液)	記載なし (CLARITYプログラムの一環)	0, 2.5, 25, 250, 2,500, 25,000 µg/kg/day	<p>【2.5、250、25,000 µg/kg/day】</p> <p>F1雄 (PND1) : 視床下部におけるEsr1及びEsr2 mRNA発現の増加、視床下部におけるOxt mRNA発現の増加 (2.5、250では有意)、視床下部におけるSlc32a1 mRNA発現増加</p> <p>【25 µg/kg/day】</p> <p>F1雄 (PND1) : 海馬におけるOxt mRNA発現増加、F1雄 (PND1) : 視床下部におけるOxt mRNA発現増加</p> <p>【250 µg/kg/day】</p> <p>F1雄 (PMD1) : 海馬におけるEsr1 mRNA発現増加傾向 (ns)、F1雄 (PND1) : 海馬におけるEsr2 mRNA発現増加傾向 (ns)</p> <p>【2,500 µg/kg/day以上】</p> <p>F1雄 (PND1) : 海馬におけるOxt mRNA発現減少</p> <p>【25,000 µg/kg/day】</p> <p>F1雄 (PND1) : 海馬におけるEsr2 mRNA発現増加</p> <p>・視床下部における選別された特定遺伝子の性差: Esr2 (雄&gt;雌)、Slc32a1 (雄&gt;雌)</p>	CLARITY-BPA, EFSA2023	無	有: 海馬メスOxt発現、視床下部雌Esr1・Esr2発現、雄雄Oxt発現、雌Slc32a1発現
統合_2452	Effects of perinatal bisphenol A exposure on the volume of sexually-dimorphic nuclei of juvenile rats: A CLARITY-BPA consortium study	Arambula SE et al.	2017	Neurotoxicology. 2017 Dec;33:33-42.	発達神経	妊娠SDラット (CLARITY-BPAプログラム)	強制経口	母動物：妊娠6日 (GD6) ~分娩、出生児 (直接投与) : 生後1日 (PND1) ~生後21日 (PND21)	単体 (媒体: 0.3%CMC水溶液)	> 99% (TCI America)	0, 2.5, 25, 2,500 µg/kg/day	<p>【2.5 µg/kg/day以上】</p> <p>雌: AVPV (内側視床前野) 体積の増加</p> <p>【25 µg/kg/day以上】</p> <p>雌: AVPV (内側視床前野) 体積の増加</p> <p>【2,500 µg/kg/day】</p> <p>雌: right MePD (右内側視床核後背側亜核) 体積の増加</p> <p>・性差がみられる核: SDN (性的二形核) 体積 (雄&gt;雌)、AVPV (内側視床前野) 体積 (雄&gt;雌)、MePD (内側視床核) 体積 (雄&gt;雌)、LC (青斑核) 体積 (雄=雌)</p>	CLARITY-BPA, EFSA2023, BfR	有: 雌のAVPV体積	無
統合_2454	Bisphenol A Alters Autonomic Tone and Extracellular Matrix Structure and Induces Sex-Specific Effects on Cardiovascular Function in Male and Female CD-1 Mice	Belcher SM et al.	2015	Endocrinology. 2015 Mar;156(3):882-95.	心血管	ICR (CD1) マウス (6週齢)	経口	妊娠期及び授乳期 (詳細は先行研究*に記載)	単体 (媒体: 標準飼料)	先行研究*に記載	0, 0.03, 0.3, 3, 30, 300 ppm (0, 4-5, ~5,000 µg/kg/day) 入力者注: 50,000 µg/kg/dayの誤りと考えられる	<p>【0.03 ppm】</p> <p>[PND80] 雌: 左心室壁の厚さの増加 [イソプロテレノール (Iso) 誘発性血圧に対する心肥大反応+BPAばく露]</p> <p>【0.03 ppm以上】</p> <p>[PND56-70] 雄: 心拍数の減少 (0.3 ppmを除く)、[PND80] 雄: 心周脂肪筋の増加 (3.0, 30 ppmを除く)、雌: 左心室壁の厚さの減少 (3.0, 30 ppmを除く) [Iso誘発性血圧に対する心肥大+BPAばく露]、※ 【BPA+Iso vs BPA+偽薬: 左心室コラーゲン (%) の増加: 300 ppmは試験せず】 雌: 0.03~30 ppmで顕著に増加、雄: 0.03 ppmのみ (0.3及び30 ppmはBPA+偽薬群と差異なし (コラーゲン増加効果の消失))</p> <p>【0.3、3.0 ppm】</p> <p>[PND 56-70] 雄: 平均血圧の低下</p> <p>【0.03、3.0 ppm】</p> <p>[PND80] 雌: 左心室コラーゲン (%) の減少 [雄と相反する反応]</p> <p>【0.3 ppm以上】</p> <p>[PND56-70] 雄: 収縮期血圧の低下、[PND80] 雌: フェニレフリン誘発性昇圧に対する反射性徐脈の程度の増加 (雄にはこの反応なし)、圧受容器反射応答 (心拍数減少率) の増加</p> <p>【3.0 ppm】</p> <p>[PND80] 雄: 左心室壁の厚さの増加 (偽薬+BPA)、[PND80] 【選択された左心室関連遺伝子】 (コラーゲン遺伝子: 雄: Col1a1, Col1a2, Col5a1 のmRNA発現低下)、(細胞外マトリクス及び細胞外基質関連: 雄: CD36の発現増加、Cyr61・Eln・Thbs1の発現減少、雌: Lamb1・Timp3の発現増加、Thbs1の減少)、(特定のGO機能/過程、RNAシーケンシング解析) 雄: Bcl2・Fabp3・Ptgdsの発現増加、Atf3・NR4a1・Sgk1の減少、雌: Atp5f1・Atf3・Dgat2・Fabp3・Glo1・Gpm・Myom2・Rpl9 Ssr3の発現増加</p>	EFSA2023	無	無
統合_2460	Effects of continuous bisphenol A exposure from early gestation on 90 day old rat testes function and sperm molecular profiles: A CLARITY-BPA consortium study	Dere E et al.	2018	Toxicol Appl Pharmacol. 2018 May 15;347:1-9.	精巣	妊娠SDラットから生まれたF1子孫 (CLARITY-BPAプログラム)	強制経口	妊娠6日 (GD6) ~分娩、生後1日~90日 (PND1~90)	単体 (媒体: 0.3%CMC水溶液)	> 99% (TCI America)	0, 2.5, 25, 250, 2,500, 25,000 µg/kg/day (追加試験群) 0, 250,000 µg/kg/day	<p>【2.5、25,000、250,000 µg/kg/day】</p> <p>精子mRNA解析で有意な変動は認められず</p> <p>【2.5~250,000 µg/kg/day】</p> <p>精子DNAのDNAメチル化変異の対照群との明確な (10%超) 差異なし</p> <p>【~25,000 µg/kg/day】</p> <p>体重・精巣重量・精巣上体重量に変化なし、精子の放出、産生及び生殖細胞アポトーシスへの影響なし</p> <p>【250,000 µg/kg/day】</p> <p>[96-97日齢] 体重低下、精巣重量減少、精巣上体重量減少、精子の放出、産生及び生殖細胞アポトーシスへの影響なし</p>	CLARITY-BPA, EFSA2023, BfR, NIFDS	無	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2464	Effects of Exposure to the Endocrine-Disrupting Chemical Bisphenol A During Critical Windows of Murine Pituitary Development	Eckstrum KS et al.	2018	Endocrinology. 2018 Jan 1;159(1):119-131.	内分泌	雌雄CD-1 マウス (生後0日齢)	強制経口	PND0～PND7	単体 (溶媒: 0.1%エタノール水溶液)	>= 99% (Sigma-Aldrich)	1. 第1実験 (in vivo) 【0.05→50 mg/kg/day】 [PND7] 雌雄: 体重、精巣/卵巣/子宮相対重量、肝臓相対重量、AGDに変化なし (0.05 mgの卵巣相対重量を除く)、(下垂体増殖関連転写因子)下垂体Mki67 mRNA、(性腺刺激ホルモン産生細胞系の転写因子) 雌雄: Nr5a1及びLhb mRNAの発現変動なし、[5週齢] 雌雄: 体重、精巣/卵巣/子宮相対重量、肝臓相対重量、AGDに変化なし、下垂体Mki67 mRNAの発現変動なし、Nr5a1及びLhb mRNAの発現変動なし (雌の0.05 mgでのNr5a1を除く)  【0.05 mg/kg/day】 [PND7] 卵巣相対重量の減少、下垂体 Pit1 mRNA発現の減少 (タンパク発現なし)、[5週齢] 雌: 下垂体Nr5a1 mRNAの発現低下、雌雄: Pit1 mRNA発現の変化なし  【0.5 mg/kg/day】 [PND7] 雌: 下垂体 Pit1 mRNA発現の減少 (タンパク発現変化なし)、Pomc mRNA発現の減少 (タンパク発現変化なし)、[5週齢] 雌雄: Pit1 mRNA発現の変化なし、雄: Pomc mRNA発現の減少  【0.5、50 mg/kg/day】 [PND7] 雌: 下垂体Pomc mRNA発現の減少 (タンパク発現変化なし)  2. 第2実験 (in vitro) ・ E2は10 <sup>-8</sup> Mで、BPAは10 <sup>-5</sup> Mで下垂体培養組織で、Pomc mRNA発現を減少 [BPAは10 <sup>-5</sup> M] ・ PPT (ESR1選択的アゴニスト) + DPT (ESR2選択的アゴニスト) 添加で、雌の下垂体におけるPomc mRNAの発現低下 (雌は変化なし) ・ PPT + DPT + ED (エストロゲンシンドリマー結合体: 膜エストロゲンシグナルアゴニスト) 添加で、雌の下垂体におけるPomc mRNAの発現低下 (雌は変化なし) ・ G1 (GPERアゴニスト) の添加で、雌の下垂体Pomc mRNAの発現低下 (雌は変化なし)	EFSA2023, BfR	無	無	
統合_2465	Effects of Wnt/beta-catenin signaling on bisphenol A exposure in male mouse reproductive cells	Fang ZQ et al.	2015	Mol Med Rep. 2015 Oct;12(4):5561-7.	精巣	雌雄ICRマウス (9週齢)	強制経口	妊娠1日 (GD1) ~F1の生後42日 (PND42)	単体 (溶媒: DMSO (<0.01%) 水溶液)	>99% (Sigma-Aldrich)	0.05, 10, 50 µg/kg/day	【0.5 µg/kg/day以上】 精巣相対重量減少 (用量相関)、精巣精細管の細胞壁層の減少及び細胞の形態学的乱れ (用量相関)、精子形成細胞及びライディッヒ細胞におけるWNT/β-カテニン発現の増加 (免疫組織染色、形態、用量相関)、精巣組織のβ-カテニン陽性細胞数の増加 (用量相関)、精巣組織のDKK-1 (WNTシグナル経路阻害) 陽性細胞数の増加 (用量相関)、精巣組織のβ-カテニンタンパク発現の増加 (用量相関)、精巣組織のDKK-1 タンパク発現の増加 (用量相関)  【10 µg/kg/day以上】 同腹児数減少	BfR	有: 精巣相対重量減少、精細管の形態変化、精巣組織のβ-カテニン陽性細胞数の増加など	無
統合_2468	Impacts of Bisphenol A and Ethinyl Estradiol on Male and Female CD-1 Mouse Spleen	Gear RB et al.	2017	Sci Rep. 2017 Apr 12;7(1):856.	免疫	雌雄ICR (CD-1) マウス (交配時6~7週齢)	混飼	受胎期~F1の12~14週齢	単体 (媒体: 標準飼料)	US EPA/NIEHS/NTP標準品	0.003, 0.3, 3, 30, 300 ppm (0.4~40,000 µg/kg/day)	【0.03 ppm以上】 雌: [脾臓白脾髄PALS (動脈周囲リンパ鞘)] PALSの数の減少、PALSのリンパ球数の減少、[一次リンパ濾胞] 濾胞数の増加 (300 ppm除く)、リンパ球数の減少 (300 ppm除く)、[赤脾髄] サイズの増加 (300 ppm除く)、髄外造血細胞の増加、ヘモジリン沈着増加 (0.3, 3 ppm除く) 雄: [脾臓白脾髄PALS] PALSの大きさ (0.3, 3 ppmを除く)、数 (0.3, 300 ppmを除く) 及びリンパ球数の減少、[一次リンパ濾胞] リンパ球数の減少 (3 ppmを除く)、[赤脾髄] サイズの増加 (300 ppm除く)、髄外造血細胞の増加  【0.3, 30 ppm】 雌: [白脾髄辺縁帯] サイズの変化、[濾胞] 濾胞数の減少 (0.3 ppmのみ)  【0.3 ppm以上】 雌: [脾臓白脾髄PALS] PALSのサイズの増加、雄: [赤脾髄]ヘモジリン沈着増加 (30 ppm除く)  【3 ppm以上】 雌: [白脾髄辺縁帯] サイズの変化 (300 ppmを除く)  【30 ppm】 F1雌雄: 脾臓重量の増加 (最大値: 逆U字)、[白脾髄一次リンパ濾胞] 雌: 腔中心数の増加	EFSA2023	有: 脾臓重量の増加 (0.03~30 ppm)	無
統合_2470	Low-dose effect of developmental bisphenol A exposure on sperm count and behaviour in rats	Hass U et al.	2016	Andrology. 2016 Jul;4(4):594-607.	生殖毒性、発達神経毒性	妊娠Wistarラット (入荷時、妊娠3日)	強制経口	妊娠7日~21日 (GD7~21)、及び分娩後1日~22日 (PD1~22)	単体 (媒体: コーン油)	> 99.5% (Sigma-Aldrich)	0, 25, 250 µg/kg/day, 5, 50 mg/kg/day	・ F1雄: 生後22日~3ヵ月齢まで体重・(副) 生殖器重量に影響なし ・ F1雄: 生後22日~14ヵ月齢まで体重・卵巣・下垂体・肝臓・後腹膜脂肪重量に影響なし ・ F1雌雄: 4~6ヵ月: モリス水迷路で泳いだ長さ、スピード及びプラットフォームに到達するまでの時間においては、25 µg/kg/day と 5 mg/kg/day で性差が消失  【25 µg/kg/day】 雌: 体重の高値推移 (<10ヵ月齢以降)、[4~6ヵ月齢] 水迷路における泳いだ長さ・スピードの減少 (雄と差が消失、雄性化)、雄: [3ヵ月齢] 精巣上体尾部精子数の減少 (対照群、50 mg群と有意)  【25 µg/kg/day以上】 雌: [約1年] 規則性周期のある雌の割合減少 (32~44%、対照群が60%と低いため有意差なし)  【5 mg/kg/day】 雌 [8ヵ月齢]: 前立腺/精囊重量の増加  【50 mg/kg/day】 雌: [6~7ヵ月] 甘未 (サッカリン) 水の摂取量減少/100 g体重の減少 (甘未嗜好性の低下、雄は無影響)	EFSA2023, BfR	有: 甘未嗜好性の低下 (F1雌、6~7ヵ月齢)	有: 精子数の減少 (F1雄、3ヵ月齢)、空間学習能力への影響 (F1雄、4~6ヵ月齢)、晩期の体重増加 (F1雄、<10ヵ月齢以降)

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2472	Bisphenol A, an environmental estrogen-like toxic chemical, induces cardiac fibrosis by activating the ERK1/2 pathway	Hu YY et al.	2016	Toxicol Lett. 2016 May 27;250-251:1-9.	心血管	雄SDラット	強制経口	30日間	単体（媒体：コーン油）	試薬（Sigma）	0, 5, 20, 100 mg/kg/day	<p>【20 mg/kg/day】 【30日後】左心室壁径の増加（最大値）</p> <p>【20 mg/kg/day以上】 【30日後】心臓相対重量増加（用量相関）、線維化（コラーゲン蓄積）割合の増加</p> <p>【100 mg/kg/day】 【30日後】心臓出血率の低下、分数短縮率の低下、心室中隔径（拡張期）の増加</p>	EFSA2023	有： 心相対重量増加、心線維化比率の増加	無
統合_2473	Oral exposure of low-dose bisphenol A promotes proliferation of dorsolateral prostate and induces epithelial-mesenchymal transition in aged rats	Huang DY et al.	2018	Sci Rep. 2018 Jan 11;8(1):490.	前立腺	雄SDラット（加齢動物）	強制経口	3ヵ月間	単体（媒体：0.5%CMC-Na水溶液）	>= 99.5%（Sigma-Aldrich）	0, 10, 30, 90 µg/kg/day	<p>・マイクロアレイ解析の結果、背外側前立腺（DLP）では上皮マーカーであるE-カドヘリンの発現低下と間葉系マーカーであるビメンチンの発現上昇が認められ、DLP組織においてBPAがEMT（上皮間葉転換）を誘導していることが示された。また、Snails、Twist、TGF-β1、及びERαの発現上昇が認められた。</p> <p>【10 µg/kg/day以上】 背外側前立腺（DLP）の上皮の高さの増加（用量相関）、同PCNA陽性上皮細胞割合の増加（細胞増殖を示す、用量相関）、DLPにおけるビメンチン及びARの発現増加</p> <p>【30 µg/kg/day以上】 DLPにおけるE-カドヘリンの発現減少、及びERαの発現増加</p> <p>【90 µg/kg/day】 DLP相対重量の増加、血清エストロジオールの増加、E2/T比の増加</p>	EFSA2023, BfR	有： DLP上皮の高さ、DLPのPCNA陽性上皮細胞割合	無
統合_2477	The Effects of Bisphenol A Exposure at Different Developmental Time Points in an Androgen-Sensitive Neuromuscular System in Male Rats	Jones BA et al.	2016	Endocrinology. 2016 Aug;157(8):2972-7.	神経	第1実験：雄Long-Evansラット（60日齢）、 第2実験：雄Long-Evansラット	第1実験：強制経口 第2実験：飲水	第1実験：妊娠7日（GD7）～F1生後14日（P14） 第2実験：28日間	第1実験：単体（媒体：コーン油） 第2実験：単体（溶媒：水）	> 99%	第1実験：0, 5, 50, 500, 5,000 µg/kg/day 第2実験：0, 0.04, 0.4, 4, 40 mg/L (0, 5, 50, 500, 5,000 µg/kg/day)	<p>第1実験： 【～5,000 µg/kg/day】 ・背外側核後部（RDLN）、背外側核（DLN）、脊髄球海綿核体（SNB）の3つの運動ニューロンの長期生存率、神経細胞の大きさにBPA投与の影響なし</p> <p>第2実験： 【5～5,000 µg/kg/day】 SNB、DLN、RDLNの死細胞のサイズの減少が認められた（p &lt; 0.05）</p>		無	無
統合_2478	Maternal Transfer of Bisphenol A During Nursing Causes Sperm Impairment in Male Offspring	Kalb AC et al.	2016	Arch Environ Contam Toxicol. 2016 May;70(4):793-801.	精子	雄雄Swissマウス（交配開始時8週齢）	強制経口	哺育期間：F1出生日～哺育（授乳）終了（哺育21日）	単体（オリーブ油）	記載なし	0, 300, 900, 3,000 µg/kg/day	<p>【300～3,000 µg/kg/day】 【8ヵ月齢】精子の運動性精子比率の減少、正常形態の精子比率の減少、膜完全性比率の減少、DNA完全性の減少、精子ミトコンドリア機能の低下</p> <p>【900 µg/kg/day以上】 【8ヵ月齢】先体完全性の低下、精子の総抗酸化能の低下</p> <p>【3,000 µg/kg/day】 雄：精子AGDの減少、180日間にわたる1日体重増加量の減少、【8ヵ月齢】精巣の変性、精細管形成不全（4/6）</p>	EFSA2023, BfR	有： 精子パラメータ、精子の形態・機能の障害性関連パラメータ	無
統合_2480	Histopathology and histomorphometric investigation of bisphenol a and nonylphenol on the male rat reproductive system	Kazemi S et al.	2016	N Am J Med Sci. 2016 May;8(5):215-21.	精巣	雄Wistarラット（授乳開始時週齢不明）	強制経口	35日間	単体（媒体：オリーブ油）	> 99%（Daejeun & Korea）	0, 5, 25, 125 µg/kg/day	<p>【5, 25 µg/kg/day】 表面単位面積（6.5×6.5（= 42.25）cm<sup>2</sup>）当たりの精細管の数の増加（逆U字）（ただし、5, 25µg/kg/day投与群はバラつきが大きく有意差もなく、特徴的な逆U字影響とは言い難い。）</p> <p>【5～125 µg/kg/day】 血清テストステロン濃度の低下、精細管上皮及び精細管の断面積の減少、表面単位面積（42.25 cm<sup>2</sup>）当たりの精母細胞数及び精原細胞数の減少</p> <p>【125 µg/kg/day】 間質組織の拡張</p>	BfR	無	有： 単位面積当たりの精細管数
統合_2488	Proteomic Biomarkers for Bisphenol A-Early Exposure and Women's Thyroid Cancer	Lee HS et al.	2018	Cancer Res Treat. 2018 Jan;50(1):111-117.	メカニズム	妊娠ICRマウス	飲水	妊娠7日（GD7）～授乳期（分娩後21日）	単体（溶媒：0.1%エタノール水溶液）	試薬（Sigma-Aldrich）	0, 15, 75, 300 mg/L (0, 8.9 ± 1.8, 47.1 ± 5.8, 171.1 ± 16.8 mg/kg/day)	<p>・BPAに妊娠及び授乳期ばく露したF1雄マウス（7週齢）の甲状腺組織を2D-PAGEによるプロテオミクス解析の結果、17種のタンパク質の発現が用量依存的に有意に変化していた。このうち、11種のタンパク質は発現増加、6種は発現減少していた。</p> <p>・Q-TOF質量分析の結果、17種のタンパク質のうち9種を同定した。</p> <p>・甲状腺がん患者女性（28名）の腫瘍組織と隣接する非腫瘍組織を用いて、BPA応答性プロテオミクスバイオマーカーの発現をマウスで同定されたタンパク質バイオマーカーと比較した。分子機能に基づき、ANXA6、ATP5B、HSPA5、VCPの4遺伝子がヒトにおける潜在的なBPA応答性マーカーとして選択された。BPAはマウスの甲状腺組織において、ANXA6、HSPA5、VCPの3つの遺伝子をアップレギュレーションした。</p> <p>・4つの遺伝子の発現を対応する腫瘍組織と隣接非腫瘍組織を用いて評価した（n=28）。腫瘍組織と隣接非腫瘍組織間で遺伝子発現に有意差は認められなかった（p &gt; 0.05）。</p> <p>・がん患者の血液の90%からBPAが検出された。血液中の総BPA濃度の範囲は0～10.32 ng/mLであった。</p> <p>・甲状腺がん患者において、4つの遺伝子発現と血中総BPA濃度との相関を検討した結果、血中BSA濃度と甲状腺腫瘍組織におけるVCP又はANXA6の遺伝子発現との間に強い関連性が認められた。正常な甲状腺組織ではこの傾向はみられなかった。</p>		有： BPAばく露を受けた雄マウスの甲状腺組織において用量依存的な発現変動を示したタンパク	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書籍情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2489	Low-dose developmental exposure to bisphenol A alters the femoral bone geometry in wistar rats	Lejonkjuh MH et al.	2016	Chemosphere. 2016 Dec;164:339-346.	骨	妊娠Wistarラット (入荷時：妊娠3日)	強制経口	妊娠7日 (GD7) ~F1離乳 (PD22)	単体 (媒体：コーン油)	> 99.5% (Sigma-Aldrich)	0.25, 250, 5,000, 50,000 µg/kg/day	<p>【25 µg/kg/day】 [3ヵ月齢] 雄：大腿骨の長さの増加、大腿骨骨幹皮質の厚さの増加 (vs 対照群)、雄：[以下は全て vs BPA 250 µg/kg/dayと有意差あり] 体重の高値及び大腿骨の長さの増加、大腿骨骨幹部の総BMC (骨ミネラル含量)、大腿骨骨幹部皮質の総BMC・皮質CSA (横断面積)、骨幹部皮質の厚さ</p> <p>【250 µg/kg/day】 [3ヵ月齢] 雄：大腿骨骨幹部のBMCの低値 (vs BPA 50,000、高値)、雄：大腿骨骨幹部皮質の厚さの減少 (vs BPA 25)</p> <p>【5,000 µg/kg/day】 [3ヵ月齢] 雄：大腿骨の長さの増加</p> <p>【~50,000 µg/kg/day】 生体力学的三点曲げ試験において、雌雄いずれも骨強度に有意な変化はなし</p>	EFSA2023	無	有： 雄の大腿骨の長さの増加、大腿骨骨幹部の総BMC (骨ミネラル含量)、大腿骨骨幹部皮質の総BMC・皮質CSA (横断面積)、骨幹部皮質の厚さ
統合_2491	CLARITY-BPA: Effects of chronic Bisphenol A exposure on the immune system: Part 1 - Quantification of the relative number and proportion of leukocyte populations in the spleen and thymus	Li J et al.	2018	Toxicology. 2018 Mar 1;396-397:46-53.	免疫	雄雄SDラット	強制経口	母動物：妊娠6日～妊娠21日 (GD6～GD21) (CLARITY-BPAプロジェクトの一環で本論文には記載無し) F1児動物 (直接投与)：生後1日～生後21日 (PND1～PND21) または生後1日～生後90日、6ヵ月、1年 (PND1～90, 6month, 1year)	単体 (媒体：0.3%CMC水溶液)	記載なし (CLARITY-BPAプロジェクトの一環)	0.2, 2.5, 25, 250, 2,500, 25,000 µg/kg/day	<p>【2.5、25 µg/kg/day】 [6ヵ月] 雄：脾細胞中の成熟cDC (CD11b+ CD11c+ MHCII+) 比率の減少 (2.5 µg/kg/dayのみ)、[1年齢] 雄：脾細胞中のAPC (CD11b+ CD11c+ MHCII+) 比率の減少、脾細胞中のcDC (CD11b+ CD11c+) 比率の増加 (2.5 µg/kg/dayのみ、25 µg/kg/dayは対照と差なし)</p> <p>【25 µg/kg/day】 [6ヵ月] 雄：脾臓細胞密度の増加、脾細胞中のB細胞 (IgM+/lgG+) 比率の減少</p> <p>【2,500 µg/kg/day】 [6ヵ月] 雄：脾細胞中の成熟cDC (CD11b+ CD11c+ MHCII+) 比率の減少、[1年齢] 雄：脾細胞中のマクロファージ (CD11b+CD11c-) 比率の減少</p> <p>【25,000 µg/kg/day】 [1年齢] 雄：脾細胞中CD8+ T細胞比率の増加、脾細胞中のNKT細胞 (DC161a+ CD4/8+) 比率の増加</p>	CLARITY-BPA, EFSA2023, BfR, NIFDS	無	有： 脾細胞中のマクロファージ及びAPC比率の減少 (雄、1年後)
統合_2492	CLARITY-BPA: Effects of chronic bisphenol A exposure on the immune system: Part 2 - Characterization of lymphoproliferative and immune effector responses by splenic leukocytes	Li J et al.	2018	Toxicology. 2018 Mar 1;396-397:54-67.	免疫	雄雄SDラット	強制経口	母動物：妊娠6日～妊娠21日 (GD6～GD21) (CLARITY-BPAプロジェクトの一環で本論文には記載無し) F1児動物 (直接投与)：生後1日～生後21日 (PND1～PND21) または生後1日～生後90日、6ヵ月、1年 (PND1～90, 6month, 1year)	単体 (媒体：0.3%CMC水溶液)	記載なし (CLARITY-BPAプロジェクトの一環)	0.2, 2.5, 25, 250, 2,500, 25,000 µg/kg/day	<p>【2.5 µg/kg/day】 [90日齢] 雄：LPS誘発脾細胞増殖における細胞内IgM高B細胞比率の減少、[6ヵ月] 雄：抗CD3/28活性化後のT細胞内CD25の発現 (蛍光強度) の増加</p> <p>【2.5 µg/kg/day以上】 [6ヵ月齢] 雄：抗CD3/28誘発性脾臓T細胞中のCD25+細胞比率の増加 (25、250 µgを除く)、[1年齢] 雄：LPS誘発脾細胞増殖を促進 (25、250 µgを除く)、[1年齢] 雄：PWN誘発脾細胞増殖を促進 (250 µgを除く)</p> <p>【25 µg/kg/day】 [1年後] 雄：抗CD3/28活性化後のT細胞内CD25の発現 (蛍光強度) の減少</p> <p>【2,500 µg/kg/day】 [90日齢] 雄：LPS誘発性脾細胞増殖における細胞内IgM高B細胞比率の増加、[6ヵ月] 雄：抗CD3/28活性化後のT細胞内CD25の発現 (蛍光強度) の増加 (2,500&amp; 25,000)、[1年齢] 雄：LPS誘発脾細胞増殖を促進</p> <p>【25,000 µg/kg/day】 [90日齢] 雄：PWN誘発脾細胞増殖の抑制、PWN誘発脾細胞増殖における細胞内IgM高B細胞比率の増加、[6ヵ月] 雄：抗CD3/28活性化後のT細胞内CD25の発現 (蛍光強度) の増加、[1年後] 雄：抗CD3/28活性化後のT細胞内CD25の発現 (蛍光強度) の増加</p>	CLARITY-BPA, EFSA2023, BfR, NIFDS	無	無
統合_2493	Bisphenol A and phthalates modulate peritoneal macrophage function in female mice involving SYMD2-H3K36 dimethylation	Li Q et al.	2018	Endocrinology. 2018 May 1;159(5):2216-2228.	免疫	・雌CD-1 マウス (8週齢) を雄と交配により妊娠雌を用意 ・CD-1 F1雄成体 (42日齢: 6週齢)	強制経口	1. 発毒性影響 母動物：妊娠9日～17日 (GD9～17) 新生児：生後1日～10日 (PND1～10) 2. 胎生期からの慢性ばく露影響 雌 (42日齢) に3週間経口投与	単体 (媒体：コーン油 (DMSO溶解後))	試薬 (Sigma-Aldrich)	1. 発毒性影響 母動物：0.02, 2, 20, 200 µg/kg/回×3回/day [0.06, 6, 60, 600 µg/kg/day] (GD9-17) + 新生児：0.02, 2, 20, 200 µg/kg/回×3回/day [0.06, 6, 60, 600 µg/kg/day] (PND1-10) 2. 胎生期からの慢性ばく露影響 F1成体雌：0.60 µg/kg/day, PND4から3週間	EFSA2023, NIFDS	無	無	

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2494	Effects of exposure to bisphenol A during pregnancy and lactation on the testicular morphology and caspase-3 protein expression of ICR pups	Liu XL et al.	2013	Biomed Rep. 2013 May;1(3):420-424.	精巣	雄ICRマウス ※評価対象は雄出生児	飲水	妊娠0日～授乳終了まで	単体	記載なし (Sigma-Aldrich)	飲水中濃度: 10, 100, 1,000 nmol/l (飲水量の記載なし)	10 nmol/l 以上: testicular viscera coefficientの減少 カスパーゼ-3の発現 100 nmol/l: ミトコンドリアの空胞化、小胞体の軽度拡張、大型リソソーム、核凝縮	BfR	有	無
統合_2499	Adverse effects of long-term exposure to bisphenol A during adulthood leading to hyperglycaemia and hypercholesterolemia in mice	Marmugi A et al.	2014	Toxicology. 2014 Nov 5;325:133-43.	代謝	雄CD1マウス（6週齢）	飲水	8ヵ月間	単体（溶媒：0.36%エタノール水溶液）	不明 (Sigma-Aldrich)	0, 5, 50, 500, 5,000 μg/kg/day（摂取量の測定はしておらず、飲水量からの推定）	【5 μg/kg/day以上】 [8ヵ月後] 血漿総コレステロールの増加、肝臓のPnpla3・Scd1 (de novo脂質合成) mRNA発現の増加 (50 μgを除く)、ApoA1 (コレステロール輸送) mRNA発現の減少 (50 μg/kg/day群を除く)  【5, 500 μg/kg/day】 [8ヵ月後] 血漿HDL-及びLDL-コレステロールの増加、肝臓のL-Pk (グルコース代謝)・Scd1 (de novo脂質合成) mRNA発現の増加  【5, 5,000 μg/kg/day】 [8ヵ月後] 血漿ラステロール/コレステロール比の増加  【50 μg/kg/day】 [8ヵ月後] 精巣周囲白色脂肪組織重量の増加、肝臓のCyp7a1 (胆汁酸合成) 遺伝子発現の増加  【50 μg以上/kg/day】 [8ヵ月後] 肝臓のHmgcr (コレステロール合成) 遺伝子発現の増加  【500 μg/kg/day】 [8ヵ月後] 精巣周囲白色脂肪組織重量の増加、血漿グルコース濃度増加、肝臓の Fas (de novo脂質合成)・Thrsp-Spot14 (同左)・Strept-1c (脂質合成の主要抑制因子) mRNA発現の増加、肝臓のMvd・Srebp-2 (コレステロール合成) 遺伝子発現の増加、Srebp-2 (コレステロール代謝の主要抑制因子) 遺伝子発現の増加、肝臓のCyp7a1 (胆汁酸合成) 遺伝子発現の増加  【5,000 μg/kg/day】 [2ヵ月後、4.5ヵ月後] 糖負荷試験における耐糖能の低下、[8ヵ月後] 血漿グルコース濃度増加、肝臓のMvd (コレステロール合成) 遺伝子発現の増加、肝臓コレステロール含量の増加	Efsa2023	無	有： 肝臓におけるグルコース代謝、de novo脂質合成、コレステロール合成、代謝に関連するいくつかの遺伝子（mRNA）発現など
統合_2500	Prenatal exposure to bisphenol A interferes with the development of cerebellar granule neurons in mice and chicken	Mathisen GH et al.	2013	Int J Dev Neurosci. 2013 Dec;31(8):762-9.	発達神経	・BALB/cAマウス ・非糖尿病性NOD/SchiLjマウス ・ニワトリ卵	経口（飲水）	・BALB/cA：交配1週間前から妊娠期、授乳期を経て、F1の生後7又は11日まで ・NOD：交配1週間前から妊娠期、授乳期を経て、F1の生後8、11又は22日まで ・ニワトリ卵：胚発生16日（ED16）にBPA注入後24時間ばく露、ED17に顆粒層ニューロンを増殖開始	単体（媒体：水）	試薬（Wako Pure Chemical）	・NODマウス：0, 0.1, 1, 10 mg/L ・BALB/cAマウス：0, 10, 100 mg/L	（マウス試験結果のみ情報抽出）  【1 mg/L以上】 NOD [8日齢]：小脳のPax6の発現増加（PCNA発現は変化なし）  【10 mg/L以上】 BALB [11日齢]：小脳のPax6の発現増加  【100 mg/L】 BALB [11日齢]：外顆粒層の厚みの増加	-	有：小脳のPax6 mRNAの発現増加	無
統合_2501	Food intolerance at adulthood after perinatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A	Menard S et al.	2014	FASEB J. 2014 Nov;28(11):4893-900.	免疫	妊娠Wistarラット	強制経口	妊娠15日～F1離乳（生後21日）	単体（コーン油（含0.4%エタノール））	記載なし	0, 0.5, 5, 50 μg/kg/day	1. BPAの周産期ばく露による潜在的免疫障害 【0.5～50 μg/kg/day, OVA（卵アルブミン）耐性動物】 抗OVA抗体価の有意増加（5 μg群が最大）  【0.5～50 μg/kg/day, OVA（卵アルブミン）免疫動物】 抗OVA抗体価はOVA耐性各群に対して有意増加、抗体価は5 μg/kg/day群が最大（OVA免疫対照群に対し有意増加）  2. BPAの周産期ばく露による及び脾臓における細胞性免疫障害とOVAの経口誘発後の結腸の炎症 [OVA耐性ラット] 【5 μg/kg/day】 OVA (+) + BPAで脾臓の増殖活性増加、IFN γ 増加、[OVA (-) + BPAでは細胞増殖なし、IFN γ 増加なし]、*OVAによる反復経口負荷 + BPAで、結腸組織におけるMPO（ミエロペルオキシダーゼ）活性増加（好中球浸潤）、IFN γ 増加、IL10増加、TGF β 減少  [OVA免疫ラット] 【0 μg/kg/day】 OVA (+) + 溶媒で脾臓の増殖活性増加、IFN γ 増加 【5 μg/kg/day】 OVA (+) + BPAで脾臓細胞数の増殖活性増加、IFN γ 増加、*OVAによる反復経口負荷 + BPAでは、結腸組織において、OVAによる反復経口負荷 + 媒体対照群との間に差なし	Efsa2016	無	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果 (動物)

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2507	The effects of bisphenol A on some plasma cytokine levels and distribution of CD8(+) and CD4(+) T lymphocytes in spleen, ileal Peyer's patch and bronchus associated lymphoid tissue in rats	Özaydin T, Özurlu Y, Sur E, Çelik I, Uluşık D.	2018	Acta Histochem. 2018 Nov;120(8):728-733.	免疫	雄Wistarラット (8週齢)	強制経口	8週間	単体 (0.5%エタノール添加コーン油)	試薬 (Sigma-Aldrich)	0, 5, 50, 500 µg/kg/day	【5 µg/kg/day以上】 血漿TNF-αの増加、脾臓の動脈周囲リンパ組織 (PALS) におけるCD4+の減少 (U字)、回腸パイエル板の濾胞間領域におけるCD8+の増加 (逆U字) 及びCD4+の減少 (U字)  【5, 50 µg/kg/day】 脾臓PALSにおけるCD8+の増加 (逆U字)  【50 µg/kg/day以上】 血漿IL-4、IL-6の増加	EFSA2023	有： 血漿IL-4、IL-6濃度の増加	有： 脾臓PALS及び回腸パイエル板の濾胞間領域におけるCD8+増加 (逆U字)、各々のCD4+の減少 (U字)
統合_2508	Effects of bisphenol A on antioxidant system and lipid profile in rats	Özaydin T et al.	2018	Biotech Histochem. 2018;93(4):231-238.	代謝	雄Wistarラット (8週齢)	強制経口	8週間	単体 (0.5%エタノール添加コーン油)	不明 (Sigma-Aldrich)	0, 5, 50, 500 µg/kg/day	【5 µg/kg/day以上】 血漿GSHの減少、TBARS (チオバルビツール酸反応性物質) の増加、SODの減少、GPx (グルタチオンペルオキシダーゼ) の減少、CAT (カタラーゼ) の減少、NOの増加、肝臓におけるH-スコアの減少 (U字)  【500 µg/kg/day】 肝臓におけるインスリン免疫反応性細胞比率の増加  【~500 µg/kg/day】 肝臓相対重量、血漿インスリン及びグルコースレベル、血漿コレステロール・TG・HDL・LDL濃度には変化なし  *: H-score = percentage of weakly stained cells + 2 × percentage of moderately stained cells + 3 × percentage of strongly stained cells (Galganol et al. 2006)	EFSA2023	有： 血漿GSH、SOD、GPx、CATの減少、TBARS、NOの増加	有： 肝臓におけるH-スコア (インスリン免疫反応性) の減少 (U字)
統合_2514	Investigation of the Effects of Subchronic Low Dose Oral Exposure to Bisphenol A (BPA) and Ethinyl Estradiol (EE) on Estrogen Receptor Expression in the Juvenile and Adult Female Rat Hypothalamus	Rebuli ME et al.	2014	Toxicol Sci. 2014 Jul;140(1):190-203.	発達神経	妊娠SDラット	強制経口	妊娠6日～分娩開始 出生児: PND1~PND21 または90日まで	単体 (媒体: 0.3%CMC水溶液)	試薬 (TO America)	0, 2.5, 25, 260, 2,700 µg/kg/day	【媒体対照】 [PND21] AVPV (前腹側脳室核) のEsr1発現 (雄>雌)、[PND90] AVPVのEsr1発現 (性差無し)、[PND90] MPOA (内側視床前野) のEsr2発現 (雄>雌)  【2.5 µg/kg/day】 [PND90] MPOAのEsr2発現の減少  【2.5~260 µg/kg/day】 [PND90] AVPVのEsr2発現の減少  【25 µg/kg/day】 [PND21] 雌: AVPVのEsr1発現の減少	-	有： 3ヵ月後の雌成体のAVPVにおけるEsr2発現、同MPOAにおけるEsr2発現	無
統合_2516	Effects of perinatal bisphenol A exposure during early development on radial arm maze behavior in adult male and female rats	Sadowski RN et al.	2014	Neurotoxicol Teratol. 2014 Mar-Apr;42:17-24.	内分泌、発達神経	雌雄Long-Evansラット (>80日齢)	強制経口	母動物: 妊娠0日 (GD0) ~分娩日 (PND0) まで 新生児: 生後1日 (PND1) ~9日 (PND9)	単体 (媒体: トコフェロール除去コーン油)	記載なし	0, 4, 40, 400 µg/kg/day	【4, 400 µg/kg/day】 血清FSHレベルの低下 【4~400 µg/kg/day】 母動物: 体重増加量、脳重量、肝臓相対重量、着床部位数、同腹児数にBPA投与群と対照群に差なし F1雌雄: BPA投与各群の出生時性比 (雄児/雌児)、生後1~9日の体重推移、離乳時 (PND23) 及び成長後 (PND85) の体重、性成熟開始日齢、[PND85] 肝臓相対重量、脳重量、[離乳時] 血清T4・TSH・LHには雌雄各対照群と差なし、[PND85以降] 放射状アーム迷路学習試験における参照記憶エラー及び作業記憶エラーの回数 (6日間のブロック×4回) に対照群と差なし	EFSA2023	無	無
統合_2517	Early exposure to bisphenol A alters neuron and glia number in the rat prefrontal cortex of adult males, but not females	Sadowski RN et al.	2014	Neuroscience. 2014 Oct 24;279:122-31.	発達神経	雌雄Long-Evansラット (>80日齢)	経口 (母体: クッキー摂取、仔: 口腔内滴下)	・母動物: 妊娠0日 (GD0) ~分娩日 (PND0) まで ・新生児: 生後1日 (PND1) ~9日 (PND9)	単体 (媒体: トコフェロール除去コーン油)	記載なし	0, 4, 40, 400 µg/kg/day	※ No. 2516の研究報告で実施された学習行動実験 (給餌制限) で用いた動物を自由摂取に戻した後、本研究に使用した。  【400 µg/kg/day】 [PND140] 雄: 内側前頭前野の第5-6層 (皮質の下層) におけるニューロン数及びグリア数の増加  【~400 µg/kg/day】 [PND140] 雌雄: 内側前頭前野の第2-3層におけるニューロン数及びグリア数、白質の体積には雌雄の各対照群と差なし、雌: 内側前頭前野の第5-6層におけるニューロン数及びグリア数には雌雄の各対照群と差なし	EFSA2023	無	無
統合_2518	Oral administration of bisphenol A alters the expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and angiotensin II type 1 receptor (AT1R) in the rat aorta	Saura M et al.	2014	FASEB J. 2014 Nov;28(11):4719-28.	心血管	CD1マウス (8週齢)	飲水	15又は30日間	単体 (媒体: 水)	試薬 (Sigma-Aldrich)	0, 4, 40 nM, 0.4, 4, 40, 400 µM (飲水量の情報なし)	【0.4 µM以上】 収縮期及び拡張期血圧の増加  【0.4 µM】 ACh依存性内皮性弛緩の喪失 (頸動脈内径のACh誘発性拡張 (時間依存性)、及び血流速度の低下 (時間依存性) の抑制無効化 (ニトロプルシド (SNP) による弛緩作用はBPAの影響を受けず、4 µM以上は試験されず)、eNOS (内皮型一酸化窒素合成酵素) mRNA発現の増加 (15日間及び30日間投与で時間依存性増加)、[30日間投与後] 頸動脈の内皮でeNOS発現増加 (免疫組織化学)、頸動脈におけるSODの増加 (DHE染色)、3-ニトロロチニンの増加 (免疫組織化学)、頸動脈におけるAngII (アンジオテンシンII) の発現増加 (免疫組織化学)、AngIIのブロッカーのロサルタン投与でBPAによるスーパーオキシド産生を抑制、頸動脈におけるCaMKII-α mRNA発現の増加 ・BPA誘発性高血圧の主因はAngIIを介した内皮機能障害であることが示唆された。 ・アンジオテンシンIIシグナル伝達の阻害は、BPA投与マウスにおいて血管のスーパーオキシド産生を抑制し、血管機能を改善し血圧を低下させる。 ・CaMKII-αの活性化はBPA投与マウスではAngIIが誘導される。CaMKII-αはBPAを投与したマウスではAngIIの標的である。	EFSA2023	有： BPA依存性血圧 (収縮期・拡張期)	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2519	Prenatal exposure to bisphenol A analogues on male reproductive functions in mice	Shi M et al.	2018	Toxicol Sci. 2018 Jun 1;163(2):620-631.	精巣	雌CD-1マウス（7～8週齢）	強制経口	妊娠11日（GD11）～出生日（PND0）まで	単体（媒体：コーン油（エタノール溶解後））	試薬（Sigma-Aldrich）	0, 0.5, 20, 50 μg/kg/day	<p><b>[0.5 μg/kg/day]</b> [PND12] 精巣の絶対・相対重量の減少、精巣におけるBax mRNAの発現減少、Cycs mRNA発現の増加</p> <p><b>[0.5 μg/kg/day以上]</b> [PND60] 精子周期VIIの精細管内精子（%）の減少、[PND12] オートファジー関連遺伝子: Atg5及びAtg7 mRNAの減少、酸化ストレス関連遺伝子: CAT mRNAの発現減少、エビジェネティック関連遺伝子: 精巣におけるSetd1b mRNA発現の減少</p> <p><b>[0.5, 20 μg/kg/day]</b> [PND60] 精子数の減少、第VIIIステージ精子（%）の増加、[PND12] 精巣におけるSod2 mRNA発現の減少、Kmt2d mRNA発現の増加、Kmt2e及びSuz12 mRNA発現の減少</p> <p><b>[20 μg/kg/day]</b> [PND12] 精巣におけるAtg1611 mRNA発現の減少</p> <p><b>[20 μg/kg/day以上]</b> [PND12] TUNEL陽性精細管（%）の増加</p> <p><b>[50 μg/kg/day]</b> [PND60] 精巣におけるHsd3b1 mRNAの増加、[PND12] 精巣におけるSod1 mRNA発現の増加、Kmt2b mRNA発現の増加</p>	EFSA2023, BfR	無	有：精子数の減少、第VIIIステージ精子（%）の増加、精巣の絶対・相対重量増加（PND12）
統合_2522	A Novel Model for Neuroend	Sullivan AW et al.	2014	Endocrinology. 2014 Oct;155(10):3867-81.	発達神経	雌雄ブレイリーハタネズミ（prairie vole: Microtus ochrogaster）（新生児）	強制経口	生後8日～14日（PND8～14）	単体（媒体：27%HP-βシクロデキストリン・生理食塩液）	記載なし	0, 5, 50 μg/kg/day, 50 mg/kg/day	<p><b>[5 μg/kg/day]</b> [PND28] 雌：オープンフィールド（OF）でアリーナに作られた場所への総侵入回数と総移動距離の増加、アリーナ中心部への平均侵入数及びアリーナの周辺への平均侵入数増加、[PND60-90] 雄：分界条床板におけるチロシン水酸化酵素（TH）免疫反応性細胞数の増加</p> <p><b>[5 μg/kg/day以上]</b> [PND60-90] 雄：室傍核におけるチロシン水酸化酵素（TH）免疫反応性細胞数の増加（ドーパミンニューロン活性化）、雄：室傍核におけるTH免疫反応性細胞数の減少</p> <p><b>[50 μg/kg/day以上]</b> [PND30] 雄：新規社会性テスト（臭い嗅ぎ）行動時間の減少</p> <p><b>[50 mg/kg/day]</b> [PND28] 雄：OFでアリーナの角への平均侵入回数の減少、アリーナ内で立ち止まった時間（秒）の増加、[PND30] 雄：新規社会性テスト（臭い嗅ぎ）行動時間の減少、[PND60-90] 雄：室傍核後部におけるオキシトシン免疫反応性細胞数の減少（vs 対照群, 5 μg/kg/day群）、室傍核前部におけるバゾプレッシン免疫反応性細胞数の増加（vs 対照群, 5及び50 μg/kg/day群）</p> <p>・[PND30] 新規社会性テストの行動時間には性差がみられ、対照群の雌&lt;雄に対し、高用量（50 mg）群では雌&gt;雄と逆転した。低（5 μg/kg/day）及び中用量（50 μg/kg/day）群では性差はみられなかった。</p> <p>・[PND60-75] パートナー選択性実験では、雄動物では対照群のみパートナー選択が有意で、BPA処置群はいずれの用量でもパートナー選択を形成できなかった。一方、雌動物ではパートナー雄と初対面の雄とほぼ過す時間は差がなかった（雌はパートナー選択性が低い）。</p> <p>・[PND60-90] 室傍核におけるTH免疫反応性細胞数の性差について、対照群では雌&lt;雄であるが、BPA投与群は雌&gt;雄と逆転し、50 μg/kg/day以上の群では有意差が認められた。</p> <p>・[PND60-90] 分界条床板におけるチロシン水酸化酵素（TH）免疫反応性細胞数には性差があり、対照群及びBPAの50 μg/kg/day以上の各群で雌&lt;雄で有意差が認められた。</p>	EFSA2023	有：室傍核後部でみられたオキシトシン免疫反応性細胞数の減少	有：オープンフィールド実験でみられた雄の5 μg群の行動変化
統合_2524	Monotonic Dose Effect of B	Thilagavathi S et al.	2018	Indian J Clin Biochem. 2018 Oct;33(4):387-396.	性ホルモン	雌SDラット（6～7週齢）	強制経口	12週間	単体（媒体：コーン油）	99.9%（Sigma-Aldrich）	0, 10, 50, 100 μg/kg/day	<p><b>[10 μg/kg/day]</b> 最終体重高値、血清エストロゲン・プロジェステロンの低下、LHの上昇、血清TG・LDL・VLDLの増加、卵巣におけるeNOSタンパクの増加</p> <p><b>[10, 50 μg/kg/day]</b> 卵巣におけるTBARSの増加</p> <p><b>[10 μg/kg/day以上]</b> 肝臓におけるSOD・CAT・Gpx・GSH活性の減少、乳房におけるSOD・CAT・Gpx・GSH活性の減少、血清FSHの上昇、血清TCの増加、肝臓及び乳房におけるチクトロムP450及びチクトロムb5の低下、卵巣におけるStar・CYP11A1・アロマターゼタンパク発現の減少</p> <p><b>[50 μg/kg/day以上]</b> 最終体重低値、血清HDLの減少、血清及び乳房組織TBARS（チオバルビツール酸基質）の増加</p> <p><b>[100 μg/kg/day]</b> 卵巣におけるeNOSタンパク発現の減少</p>	EFSA2023, BfR	有：最終体重、肝臓と乳房における抗酸化活性、卵巣におけるStar及びステロイド生成関連タンパク発現	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2525	Inhibitory Effects of Bisphen	Tiwari KS et al.	2015	Mol Neurobiol. 2015 Dec;52(3):1735-1757.	発達神経	妊娠Wistarラット	強制経口	妊娠6日 (GD6) ~F1生後21日 (PND21) まで	単体 (媒体: コーン油)	試薬 (Sigma Aldrich)	0, 4, 40, 400 µg/kg/day	<p>【4 µg/kg/day】 海馬のBrdU+細胞数の増加 (vs 対照群)、海馬のDCX/BrdU+ (未分化神経細胞マーカー) の増加 (vs 対照群)、海馬における神経発生関連遺伝子 (Nestin) mRNA発現の増加</p> <p>【4 µg/kg/day以上】 海馬における神経発生関連遺伝子 (GFAP) mRNA発現の増加 (用量相関)</p> <p>【40 µg/kg/day以上】 海馬、脳室下部のBrdU+細胞数の減少 (用量相関)、海馬のDCX/BrdU+ (未分化神経細胞マーカー) の減少 (用量相関)、海馬における神経発生関連遺伝子 (Nestin、β-tubulin III、DCX、NeuroD1) のmRNA発現の減少</p>	EFSA2023	有: 海馬と脳室下部におけるBrdU+細胞数の減少、海馬における神経発生関連遺伝子mRNA発現の変化など	無
統合_2526	Evaluation of Prenatal Expo	Tucker DK et al.	2018	Environ Health Perspect. 2018 Aug 10;126(8):087003.	乳腺	妊娠CD-1 マウス (入荷時: 妊娠8.5日)	強制経口	妊娠10.5日 (GD10.5) ~妊娠17.5日 (GD17.5)	単体 (媒体: ゴマ油)	>99% (Sigma Aldrich)	0, 0.5, 5, 50 mg/kg/day (2回/dayの合計1日用量)	<p>【0.5 mg/kg/day】 [PND20] 乳腺の分枝密度の増加</p> <p>【5 mg/kg/day】 [PND20] 乳腺TEB (末端芽) の長さの増加、TEB数の増加、[PND20] 思春期乳腺発達スコアの増加、[PND35] 血清テストステロンの減少</p> <p>【50 mg/kg/day】 [PND20] 血清DHEAの増加、[PND35] 思春期乳腺発達スコアの増加、[PND56] 血清テストステロンの増加、血清DHEAの増加</p> <p>(生後3ヵ月後) ・BPA、BPAF、及びBPSの各投与群の乳腺組織では、約41~75% (BPAF 5 mg/kg群を除く、同群は14%) の乳腺において、第4乳腺の先端部に未分化な終末導管末端 (TEB) が認められた (対照群は25%)。 ・BPAの高用量 (50 mg) 群で乳腺の異常所見 (混合細胞炎症など) の有意な増加傾向 (44%)、BPSの0.5 mg群で乳腺の異常所見発生率の有意な増加 (66.7%) がみられた。</p> <p>[8ヵ月後] ・Esr1 mRNAの発現減少 (BPA 0.5, 50; BPAF 0.05)、Pgr mRNAの発現減少 (BPAF 0.05; BPS 5)、Ar mRNAの発現減少 (BPA 5)</p> <p>[14ヵ月後] ・ビスフェノール投与群で最も多い病理所見は炎症 (全症例の約53%) であった。BPSの0.5 mg群で血管周囲リンパ・形質細胞性炎症の発生率の有意増加、BPAFばく露群では混合細胞炎症の発生率の増加傾向、BPAF 5 mg群: 全てのタイプの炎症を併せた炎症発生率は有意な増加、Esr1・Pgr・Ar・Gper1 mRNAの発現量に変化なし</p>	EFSA2023, BfR, NIFDS	無	無
統合_2528	Impact of low-dose chronic exposure to bisphenol A and its analogue bisphenol B, bisphenol F and bisphenol S on hypothalamic-gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretory cell activities in adult rats: A focus on the possible hormonal mode of action	Ullah A et al.	2018	Food Chem Toxicol. 2018 Nov;121:24-36.	精巣	離乳後雄ラット (生後22日齢)	飲水	48週間	単体 (溶媒: 0.1%エタノール含有水)	記載なし	0, 5, 25, 50 µg/L (飲水量の記載なし)	<p>【25 µg/L以上】 精巣絶対重量の減少、CAT活性の低下、POD活性の低下、精巣上皮細胞精子数の減少</p> <p>【50 µg/L】 最終体重の高値、GSI (精巣相対重量相当) の減少、精巣上皮相対重量の減少、精巣相対重量の減少、SOD活性の低下、LPO活性の増加、ROSの増加、血清テストステロンの低下、血清エストロジオールの増加、血清LHの低下、血清FSHの低下、運動性精子比率の減少、DSP (一日精子産生量) の減少、精巣上皮細胞精子数の減少、精巣上皮の高さの減少、精原細胞数・精母細胞数・精子細胞数の減少</p>	EFSA2023, BfR, NIFDS	有: 精巣上皮/精巣相対重量減少、精巣における抗酸化酵素活性低下、血清テストステロンの減少、エストロジオールの増加、一日精子産生量、精巣上皮精子数の減少など	無
統合_2529	Programming of metabolic ef	ivan Esterik J/CJ et al.	2014	Toxicology. 2014 Jul 3;321:40-52.	代謝	C57BL/6J × FVB交雑F1雄雄マウス (離乳後: 3週齢)	灌飼	交配2週間前から交配 (1週間)、妊娠 (3週間) 及び哺育期間 (3週間)、計約9週間	単体 (媒体: 標準飼料 (大豆油溶解後))	> 99% (Sigma-Aldrich)	0, 3, 10, 30, 100, 300, 1,000, 3,000 µg/kg/day (飼料中: 0, 0.017, 0.056, 0.17, 0.56, 1.7, 5.6, and 16.7 mg/kg BPA、4.5 g/dayの餌を摂取すると仮定して計算)	<p>【用量反応関係あり】 ・F1雄成体 [23週齢]: 肝臓重量増加、グルカゴン減少 ・F1雄成体 [23週齢]: 肝臓重量減少、脂肪パッド (肩甲骨間、性腺周囲、腎周囲、乳腺皮下脂肪 (尾側)、脂肪パッド全体) 重量減少、脂肪細胞 (白色脂肪組織 (WAT) 脂肪細胞の大きさの減少、褐色脂肪組織におけるucp1 mRNA発現の上昇、血清脂質 (遊離脂肪酸及びTG) の減少、血清レプティン及びアディポネクチンの低下</p>	EFSA2023	有	無
統合_2530	Bisphenol A-induced ultrastructural changes in the testes of common marmoset	Vijaykumar T et al.	2017	Indian J Med Res. Jul;146(1):126-137.	精巣	雄成体マーモセット	強制経口	70日間 (精子形成サイクル2周期含む)	単体 (媒体: ハチミツ (少量のエタノールで溶解後懸濁液として調製))	試薬 (Sigma Chemical)	0, 2.5, 12.5, 25 µg/kg/day	<p>【12.5 µg/kg/day】 [光顕] 生精細胞の管腔内への剥離脱落及び間質間隙の増加、生精細胞数 (円形精子/伸長精子) の減少、[電顕] 粘膜炎層に指状突起を持つ不規則な基底膜の出現、セトリ細胞の萎縮及び変性した生精細胞を含む細胞質の空胞化、精原細胞・精母細胞・円形精子細胞・伸長精子細胞の超微細構造の変化・異常</p> <p>【12.5 µg/kg/day以上】 血清テストステロンの減少 (用量相関)、[電顕] 精細管粘膜炎層の肥厚、セトリ細胞の核と細胞質の変性様変化、ライデッヒ細胞の細胞質全体に多量の脂質滴の分布、ミトコンドリアの膨潤及び細胞質の高度顆粒状化を伴うライデッヒ細胞、</p> <p>【25 µg/kg/day】 LDLの増加、[光顕] 一次精母細胞数/円形精子細胞数/伸長精子細胞数の顕著な減少、一部の精細管でセトリ細胞の細胞質に細胞間隙や空胞の存在、[電顕] 精細管粘膜炎層の空胞化及び変性、コラーゲン線維の増加、セトリ細胞の核濃縮 (クロマチン断片を含む破壊した核膜)、セトリ細胞間及びセトリ細胞-生精細胞間の密着結合部での変性した生精細胞など重度の損傷 (壊死及び重度の空胞化)</p>	EFSA2023, BfR	有: 血清テストステロンの減少、一次精母細胞数/円形精子細胞数/伸長精子細胞数の減少、精巣の光顕及び電顕観察所見	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2531	Sperm impairments in adult vesper mice (Calomys laucha) caused by in utero exposure to bisphenol A	Vilela J et al.	2014	Andrologia. 2014;46(9):971-8.	精子	雌 Vesper (ベスパール) マウス (50~70日齢)	強制経口	妊娠期間 (雄を引き離した時から分娩まで)	単体 (媒体: オリーブ油)	記載なし	0, 40, 80, 200 $\mu$ g/kg/day	F1雄児を生後70日齢で剖検観察: 【40 $\mu$ g/kg/day】 奇形1例 (死産、3肢欠損)、精子ミトコンドリア完全性の向上 (vs 媒体対照群; BPA中用量以上の群では媒体対照群と差なし) 【40 $\mu$ g/kg/day以上】 精子数の減少 (vs 媒体対照群; 陰性対照 (水投与群) とは差なし)、精子先体DNAの完全性の低下 (vs 水対照群; 媒体対照群と差なし (完全性の低下は油摂取の影響))、精子膜の完全性の低下 (vs 媒体対照群; 80 $\mu$ g群を除く)、in vitroでの精子の卵母細胞侵入 (%) の減少 (vs 媒体対照群) 【80 $\mu$ g/kg/day】 奇形2匹 (雄の生殖器和雌の生殖器を併せ持つ) 【80 $\mu$ g/kg/day以上】 運動性精子 (%) の減少 (vs 媒体対照群) 【200 $\mu$ g/kg/day】 正常形態の精子 (%) の減少、in vitroでの卵母細胞当たりの侵入精子数の減少	BfR, NIFDS	有: 運動性精子比率の減少 (精子運動能の低下)	無
統合_2532	Impairment of object recognition	Wang C et al.	2016	Toxicology. 2016 Feb 3;341-343:56-64.	発達神経	雄雄SDラット	強制経口	胚発生9日 (E9) ~同20日 (E20)	単体 (10%エタノール含有コーン油)	> 99% (Sigma-Aldrich)	0, 0.05, 0.5, 5, 50 mg/kg/day	F1雄児をPND21日に行動 (記憶学習) 試験、行動試験終了後と殺し海馬を摘出 【0.05 ~ 5 mg/kg/day】 海馬におけるp44/42 MAPKタンパク発現の低下 (0.05 mgを除く)、リン酸化p44/42 MAPKタンパク発現の低下 【0.05 mg/kg/day以上】 海馬におけるAktタンパク発現の低下 (用量相関) 【0.5 mg/kg/day以上】 【訓練セッション後1.5時間後】対象物認識指数 (慣れた対象物認識までの時間 / (慣れた対象物認識までの時間 + 新規対象物の探索発見までの時間)) の低下 (短期記憶の低下; 用量相関)、海馬におけるリン酸化Aktタンパク発現の低下 (用量相関)、同リン酸化CREBタンパク発現の減少、同BDNFタンパク発現の低下 【5 mg/kg/day以上】 【訓練セッション後24時間後】対象物認識指数の低下 (長期記憶の低下) 【50 mg/kg/day】 慣れ親しんだ物体を探索発見するまでに要した時間の延長 (1.5時間後; 24時間後の試験では対照群と差なし) 【~50 mg/kg/day】 訓練セッション及び試験セッション (1.5及び24時間後) における総探索時間にBPA各群と対照群に差なし	Efsa2023	有: 対象物認識指数の低下 (1.5時間後、短期記憶)、海馬におけるAktタンパク発現の増加	無
統合_2533	Changes in memory and syn	Wang C et al.	2014	Toxicology. 2014 Aug 1;322:51-60.	発達神経	雄雄SDラット	強制経口	胚発生9日 (E9) ~同20日 (E20)	単体 (10%エタノール含有コーン油)	>= 99% (Sigma-Aldrich)	0, 0.05, 0.5, 5, 50 mg/kg/day	F1雄児をPND21日に行動検査後、と殺し各検査項目を実施 【0.05 mg/kg/day以上】 血清エストロジールの減少、オープンフィールド (OF) 試験での立ち上がり行動の減少、同身づくろいの減少 (5 mgを除く)、海馬C1ニューロンのシナプス接合部での超微細構造変化 (用量相関性: シナプス間隙の拡大、シナプス後肥厚 (PSD) の薄化、シナプス境界部の歪み・不明瞭さ、シナプス小胞の減少・消失)、放射状アーム迷路試験における作業記憶の誤答回数の増加、同参照記憶の誤答回数の増加/傾向 (0.5 mgを除く)、海馬におけるGluR1 mRNA発現の減少 (用量相関)、同NMDAR1タンパク発現の減少 【0.5, 5 mg/kg/day】 OF上での格子点の通過回数の減少 【0.5 mg/kg/day以上】 海馬におけるシナプトフィジン及びPSD-95 mRNAの発現減少 (5 mgを除く)、海馬におけるスピノフィリン及びNMDAR1 mRNAの発現減少、海馬におけるGluR1タンパク発現の減少 (用量相関) 【5 mg/kg/day以上】 海馬におけるPSD-95タンパク発現の減少 【50 mg/kg/day】 血清テストステロンの増加、海馬におけるシナプトフィジン及びスピノフィリンタンパク発現の減少	Efsa2023	有: 血清エストロジールの減少、立ち上がり行動の行動の減少、海馬C1ニューロンのシナプス接合部での超微細構造の変化、海馬におけるGluR1 mRNA発現の減少など	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書籍情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2537	Stat3 is a candidate epigenetic	Weinhouse C et al.	2015	Epigenetics. 2015;10(12):1099-110.	メカニズム	A <sup>vy</sup> 系雌マウス、野生型(a/a)雄マウス(6週齢)	混餌	・投与期間：6週齢～(8週齢で雄 [A <sup>vy</sup> /a]と交配)～(F1出産：A <sup>vy</sup> /a：a/a=50:50)～F1離乳 (PND22)・観察時期：F1のPND22、生後10ヵ月齢 (PND22以降は標準飼料 (植物性エストロジェンフリー) を給餌)	単体 (媒体：標準飼料 (植物性エストロジェンフリー))	記載なし (NTPプログラムより提供)	・in vivo実験：0, 50 ng, 50 μg, 50 mg/kg飼 (0, 10 ng-, 10 μg-, 10 mg/kg/day) ・in vitro実験：ヒト胎児肝臓	<p>1. in vivo実験： [10ヵ月齢] ・肝臓腫瘍又は肝臓の前癌性疾患を有する動物数：対照群 (雄/雌：2/0)、50 ng/kg/day群 (1/2)、50 μg/kg/day群 (3/2)、50 mg/kg/day群 (4/4)</p> <p>【肝臓腫瘍】：50 ng/kg/day, 50 μg/kg/day 肝臓腫瘍におけるStat DNAメチル化発生の増加 (vs 肝臓腫瘍のある対照群)</p> <p>【非肝臓腫瘍動物の対照群及びBPA投与全群】 Stat DNAメチル化発生の増加 (vs 肝臓腫瘍のあるBPA 50 mg/kg/day群)</p> <p>【50 ng/kg/day】 [10ヵ月齢] CpG site1でのDNAメチル化の発生頻度増加</p> <p>【50 μg/kg/day】 [22日齢] CpG site1でのDNAメチル化頻度減少、CpG site3でのDNAメチル化頻度減少 (50 ng/kgを除く)</p> <p>【50 mg/kg/day以上】 [10ヵ月齢] CpG site2でのDNAメチル化の発生頻度増加、[22日齢] CpG site2でのDNAメチル化頻度減少</p> <p>【50 μg/kg/day以上】 [10ヵ月齢] Stat3のDNAメチル化発生頻度増加、[22日齢] Stat3のDNAメチル化発生頻度減少</p> <p>【50 mg/kg/day】 [22日齢] CpG site2でのDNAメチル化頻度減少 (vs BPA 50 ng群)、CpG site3でのDNAメチル化頻度減少 (vs BPA 5及150 ng群)</p> <p>2. in vitro実験 (ヒト胎児肝臓細胞) ・ヒト胎児肝臓細胞におけるSTAT3のヒトミクロRNA3つのCpG部位の平均DNAメチル化及び部位特異的DNAメチル化は、肝臓腫瘍のあるBPA (遊離型と結合型を合わせたもの) 又は遊離型BPA単体の3分位群間で差を示さなかった。しかし、遊離BPA (P=0.01) 及び遊離BPA (P=0.02) を遊離型としてメチル化した場合には、平均DNAメチル化率との間に統計的に有意な関連が認められた。平均中心化二乗乗数 (平均中心化BPA) 及び平均中心化遊離BPA) をメチル化量とした時、統計的に有意な結果が得られた (それぞれP=0.01, P=0.04)。 ・これはCpG site1において明らかに非単調な用量反応関係を示した結果である。遊離BPA (P=0.02) 又は遊離BPA (P=0.23) で調整したモデルにおいて、平均DNAメチル化率に有意な差は認められなかった。</p>		有： 生後22日齢におけるCpG site2でのDNAメチル化頻度減少	無
統合_0818	Environmentally-relevant doses of bisphenol A and S exposure in utero disrupt germ cell programming across generations resolved by single nucleus multi-omics	L. Zhao, M. Shi, S. Winuthayanon, J. A. MacLean II, N. C. Law and K. Hayashi	2025	Environ Health Perspect. 2025 Jun 3.	生殖毒性 (精原細胞への影響)	雄CD-1マウス	強制経口	F0：GD7～出産	単体 (溶媒：エタノール、トコフェロール除去コーン油)*	≥99% (論文記載の品質よりメーカーサイトにて確認)	0.5, 50, 1000 μg/kg/day	<p>【0.5 μg/kg/day以上】 F1～F3雄 (PND60)：全世代にわたり精子数減少 (精子運動率は有意差なし)、精原細胞で転写因子DMRT1のモチーフ活性及び遺伝子発現レベルの上昇</p> <p>マルチオーム解析 (50 μg/kg/day PND6のみで評価)： F1： ・発現変動遺伝子 (DEG) 解析では精原細胞で6842遺伝子 (分化促進・酸化リン酸化・細胞周期関連) のアップレギュレーション/433遺伝子 (内的・外的刺激に対する細胞応答関連、特に早期精子幹細胞 (SSC) 維持に関わる遺伝子) のダウンレギュレーション ・GO解析ではヒストン修飾、メチル化、ATP代謝、OXPHOS (酸化リン酸化)、アポトーシス、有糸分裂/減数分裂、分化促進がエンリッチ ・qPCR解析ではOXPHOS関連 (ミトコンドリア代謝)、アポトーシス関連、細胞周期、分化促進遺伝子の変動を確認 ・細胞周期ではS期とG2/M期の細胞の割合が増加、精子幹細胞が減少、前駆細胞・途上細胞が増加 ・scATAC-seqでは4,729遺伝子のクロマチンアクセシビリティ変化 (うち47.45%はプロモーター領域) ・TFモチーフSP1、SP4、DMRT1の強い活性化 F2： ・DEG解析、scATAC-seq解析の結果はF1と同傾向 ・GO解析ではDNA修復、ヒストン修飾、メチル化、有糸分裂/減数分裂、翻訳・リボソーム形成がエンリッチ ・TFモチーフDMRT1の活性化はF1から継続 F3： ・DEG解析ではアップレギュレートされた遺伝子数は減少、ダウンレギュレートされた遺伝子数は増加 ・GO解析ではF1/F2で上昇していたカテゴリの多くが消失 ・scATAC-seq解析ではDAPが減少 ・TFモチーフDMRT1の活性化はF1から継続</p>		有	無
統合_2539	Long-term effects of adolescent exposure to bisphenol A on neuron and glia number in the rat prefrontal cortex: Differences between the sexes and cell type	Wise LM et al.	2016	Neurotoxicology. 2016 Mar;53:186-192.	発達神経	繁殖用動物：雄雄 Long Evansラット 試験用動物：上記の親から生まれた PND27の仔ラット	混餌	PND 27～46	単体 (溶媒：トコフェロール除去コーン油)	99%	0, 4, 40, 400 μg/kg/day	<p>【4 μg/kg/day以上】 ・ニューロンの数に変化は見られなかった。 ・対照群と各投与群とのペアワイズ比較の結果、グリア細胞数は雄では0～40 μg/bw/dayの間で有意に増加し、雌では0～4 μg/kg/dayの間で有意に減少した。 ・内側前頭皮質 (mPFC) において40 μg/kg/dayのBPAに暴露した雄では対照群よりミクログリア数が有意に多く、4 μg/kg/dayで暴露した雄では対照群よりミクログリア数が有意に少なかった。 ・BPAの思春期暴露が雄または雌のアストロサイト数に及ぼす有意な影響は認められなかった。</p>	EFSA2023	有	有
統合_2541	Oral administration of low-dose bisphenol A promotes proliferation of ventral prostate and upregulates prostaglandin D-2 synthase expression in adult rats	Wu JH et al.	2016	Toxicol Ind Health. 2016 Nov;32(11):1848-1858.	前立腺	雄成獣SDラット (3ヵ月齢)	強制経口	4週間	単体 (溶媒：0.5%カルボキシメチルセルロース溶液)	95%	10, 30, 90 μg/kg/day	<p>【10 μg/kg/day以上】 ・投与動物の餌・水の摂取量および体重に有意な影響を与えなかった。 ・BPAは腹側前立腺 (VP) 上皮の高さを有意に増加させたが、この増加はBPA投与量の増加に伴わずに減少した。 ・BPAは血清エストロゲン (E2) 濃度を上昇させ、テストステロン濃度を低下させ、エストロゲン/アンドロゲン比を有意に増加させた。この比率はBPA投与量の増加に伴い減少した。 また、ジヒドロテストステロン (DHT) 濃度をわずかに増加させた。 ・マイクロRNAおよびRT-PCR解析により、BPAはVPにおいてプロスタグランジンD<sub>2</sub>合成酵素 (Ptgds)、Fas、Pbeif1、補体因子B (C1b) の発現を誘導し、Ptg1およびFabp4の発現を抑制することが示された。</p>	EFSA2023, BfR	有	有

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2542	Sex- and Strain-dependent Effects of Bisphenol: A Consumption in Juvenile Mice	Wyatt BS et al.	2016	Journal of Diabetes & Metabolism.2016;7(8):10	代謝	繁殖用動物：雄雌 C57BL/6Jおよび DBA/2J系統マウス 試験用動物：上記の各々の系統の親から生まれた仔マウス（雄雄、64匹）	飲水	生後4週齢から11週齢まで	単体（溶媒：蒸留エタノール、飲水に添加）	不明（Sigma-Aldrich）	飲水濃度：50 nM, 500 nM, 5000 nM （摂取量：2.8, 28, 280 µg/kg/day；測定はしておらず、ジャクソンラポの情報に基づき0.2 ml/g 体重/dayの飲水量を仮定）	<ul style="list-style-type: none"> <li>C57BL/6J雄マウスでは、50 nMでのみ体重増加</li> <li>DBA/2J雄の500 nM群では50 nM群、5000 nM群と比較して有意に体重が高かった。</li> <li>雄では変化は認められなかった。</li> <li>副性脂肪パッドの絶対及び相対重量は、DBA/2J雄の500 nM群では50 nM群、5000 nM群と比較して有意に増加し、C57BL/6J雄の500 nM群では対照群と比較して有意に増加した。BPAの肥満促進作用は遺伝的背景に対して顕著であった。（図2）</li> <li>雄性C57BL/6JマウスおよびDBA/2Jマウス双方の500 nM群で脂肪細胞サイズが増大した。（図2）</li> <li>BPAはC57BL/6J雄マウスにおいてインスリンを増加させた（50 nMおよび5000 nM群で有意差）。DBA/2J雄マウスでは、各濃度のBPA処理により対照群と比較して血糖インスリン濃度が有意に低下した。BPAはマウスの耐糖機能に影響を与えなかった。</li> <li>BPAは2系統全体で脂肪組織中のAMP、イソクエン酸、N-アセチルグルタミン酸、ホスホエノールピルビン酸、チミンの含量を有意に変化させた。</li> <li>BPA摂取はC57BL/6J系統の雄において、インスリン感受性やアテローム形成を調節する循環因子であるアディポカインの合成を変化させたが、DBA/2J系統では認められなかった。</li> </ul>	EFSA2023	有	有
統合_2544	Bisphenol A Promotes Adiposity and Inflammation in a Nonmonotonic Dose-response Way in 5-week-old Male and Female C57BL/6J Mice Fed a Low-calorie Diet	Yang ML et al.	2016	Endocrinology. 2016 Jun;157(6):2333-45.	代謝	雄雌C57BL/6Jマウス(5週齢)	経口投与	30日間	単体（CD (10% kcal 脂肪）及び HFD (45% kcal 脂肪）に混合）	不明（Sigma-Aldrich）	5, 50, 500, 5000 µg/kg/day（測定はしておらず、体重の10%の餌を摂取すると仮定）	<p>【5 µg/kg/day以上】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>標準飼料摂取下ではBPA投与により体重および脂肪量は非単調な用量反応様式で有意な増加を示した。</li> <li>BPA投与により標準飼料摂取の雄雄では炎症性因子および白色脂肪組織局所炎症が増加した。</li> <li>BPA投与は鼠径部白色脂肪組織（IWAT）においてアディポジェネシスのマスター遺伝子（<i>C/ebp-α</i>、<i>Ppar-γ</i>、<i>Ap2</i>）および脂質合成関連遺伝子（<i>Fas</i>、<i>Srebp-1c</i>、<i>Scd-1c</i>など）の発現を増加させた。</li> <li>BPA投与後にIWATの脂肪細胞サイズが増大し、脂肪組織の脂質貯蔵が増加した。</li> <li>BPA投与量に比し、小細胞の割合は減少する一方で、大細胞の割合が増加した（非単調な用量反応曲線）。</li> <li>BPAを投与された雄雄マウス双方において血糖レブチンおよびレブチン濃度が著しく上昇した。同時に、マクロファージ関連遺伝子（<i>F4/80</i>、<i>Cd11c</i>、<i>MCP-1</i>）や、炎症性遺伝子（<i>IL-6</i>、<i>TNFA</i>、<i>IL-1β</i>、<i>IFNγ</i>、<i>INOS2</i>）の発現が上昇した。</li> </ul>	EFSA2023	有？	有
統合_2547	The regulation of cellular apoptosis by the ROS-triggered PERK/EIF2 alpha chop pathway plays a vital role in bisphenol A-induced male reproductive toxicity	Yin L et al.	2017	Toxicol Appl Pharmacol. 2017 Jan 1;314:98-108.	精巣	雄Kunmingマウス	強制経口	マウス：5週間	単体（溶媒：コーン油）	>99%	3, 30, 300 mg/kg/day	<p>【3 mg/kg/day以上】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BPA処理マウスの精巣では、精細管内の精原細胞および精子が減少していた。さらにBPAは活性酸素種（ROS）の蓄積を引き起こした。</li> <li>ミトコンドリアに加え小胞体（ER）への損傷もBPAが誘導することを発見し、細胞モデル及び動物モデルにおいてERストレス関連タンパク質のほとんどが活性化された。</li> </ul>	EFSA2023, BfR	有	無
統合_2548	Environmentally relevant levels of bisphenol A affect uterine decidualization and embryo implantation through the estrogen receptor/serum and glucocorticoid-regulated kinase 1/epithelial sodium ion channel alpha-subunit pathway in a mouse model	Yuan M et al.	2018	Fertil Steril. 2018 Apr;109(4):735-744.e1.	子宮	試験用：雌ICRマウス（7～9週齢・妊娠動物） 交配用：雄ICRマウス（8～10週齢） Ishikawa細胞	強制経口	マウス：胚発生日（ED）0.5～3.5日（或いは偽妊娠0.5～3.5日）	単体（DMSOで調製後、マウス：コーン油、細胞：RPMI-1640培地培地）	不明（Sigma-Aldrich）	妊娠マウス：0, 1, 10, 100 µg/kg/day 偽妊娠マウス：0, 100, 1,000, 10,000 µg/kg/day	<p>【1, 10, 100 µg/kg/day】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠マウスへのBPA投与は、用量依存的に胚着床部位数を減少させた（100 µg/kg/日は対照群に比し有意）。</li> <li>胚発生0.5～3.5日目に経口投与した100 mg/kg/日のBPAは、胚発生4日および6日目の子宮血管グルココルチコイド調節性キナーゼ1（SGK1）タンパク質発現レベルを有意に減少させた。</li> <li>【100, 1,000, 10,000 µg/kg/day】</li> <li>偽妊娠マウスへのBPA投与により子宮重量は、対照群と比較して有意に減少した。</li> <li>BPA投与は、油誘導性脱落膜化した子宮角の内腔上皮細胞における上皮性Na<sup>+</sup>チャネルαサブユニット（ENaC）の発現および脱落膜細胞におけるデスミンの発現を有意に低下させた（免疫組織化学的解析より）。</li> </ul>	EFSA2023, BfR	有	無
統合_2549	Exposure to bisphenol-A affects fear memory and histone acetylation in the hippocampus in adult mice	Zhang Q et al.	2014	Horm Behav. 2014 Feb;65(2):106-13.	神経（情動記憶）	雄ICRマウス（9週齢）	強制経口	90日間	単体（溶媒：ゴマ油）	99.80%	0.4, 4, 40 mg/kg/day	<p>【情動行動】</p> <p>恐怖条件付け訓練後1時間および24時間におけるfreezing時間がBPA曝露群で増加した</p> <p>【海馬組織のウェスタンブロッティング解析】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BPA曝露は恐怖条件付け訓練前の海馬においてN-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体サブユニットNR1のレベルを低下させ、ヒストン脱アセチル化酵素2（HDAC2）の発現を増加させた</li> <li>偽妊娠マウスへのBPA投与により子宮重量は、対照群と比較して有意に減少した。</li> <li>BPA投与は、油誘導性脱落膜化した子宮角の内腔上皮細胞における上皮性Na<sup>+</sup>チャネルαサブユニット（ENaC）の発現および脱落膜細胞におけるデスミンの発現を有意に低下させた（免疫組織化学的解析より）。</li> </ul>		有: freezing増加	無

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_2551	The effects of in utero Bisphenol A exposure on reproductive capacity in several generations of mice	Ziv-Gal A et al.	2015	Toxicol Appl Pharmacol. 2015 May 1;284(3):354-62.	生殖発生毒性	雄雄FVBマウス (F0～F3)	強制経口	F0: GD11～出産まで	単体 (溶媒: トコフェロール除去コーン油)	99%	0.5, 20, 50 µg/kg/day	<p>【閉開口時期および初回発情時期】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>F3の0.5、50 µg/kg/day群で有意な閉開口遅延が見られた。</li> <li>F3の50 µg/kg/day群で初回発情時期の有意な遅延が見られた。</li> </ul> <p>【3、6ヶ月齢の雌の体重】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>F1では6ヶ月齢時の体重が増加したが、F2、F3世代では影響はみられなかった。</li> </ul> <p>【妊娠率への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>F1: 0.5 µg/kg/day投与群で妊娠率が低く、9ヶ月時点で最低 (50%) となった。</li> <li>F2: 全体の妊娠率が低下。最も顕著な妊娠率低下は、50 µg/kg/day投与群では9ヶ月ではなく6ヶ月から始まり (56%)、対照群および他のBPA投与群ではより高い妊娠率を示した (71%以上)。</li> <li>F3: 3ヶ月齢時では妊娠率に影響はみられなかった。</li> </ul> <p>【交尾率への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>F1: 9ヶ月齢時において0.5 µg/kg/day投与群で交尾率はわずかに低下した (80%)。</li> <li>F2: 9ヶ月齢時において50 µg/kg/day投与群でわずかに低下した (75%)。</li> </ul> <p>【受胎率への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>F1: 0.5 µg/kg/day投与群 (9ヶ月齢時点) で妊娠した雌は63%のみであった。</li> <li>F2: 50 µg/kg/day投与群 (6ヶ月齢時点) で受胎率が50%に留まった。</li> <li>F3: 0.5 µg/kg/day投与群 (6ヶ月齢時点) で受胎率は75%、9ヶ月齢時点では受胎率は33%と大幅に低下した。</li> </ul> <p>【出産率への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>F1: 9ヶ月齢時点で、全投与群で出産率が低下した。</li> <li>F2: 9ヶ月齢時点で、0.5、20 µg/kg/dayで出産率が低下した (それぞれ25%、40%)。</li> <li>F3: 6ヶ月齢時点で、20、50 µg/kg/dayで出産率が低下した (それぞれ71%、75%)。</li> </ul> <p>【平均産児数、死亡児の割合への影響】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>産児数への影響なし</li> </ul>	EFSa2023, BfR	無	有 F1妊娠率への影響
統合_2553	Dose-Dependent incidence of hepatic tumors in adult mice following perinatal exposure to Bisphenol A	Weinhouse C et al.	2014	Environ Health Perspect. 2014 May;122(5):485-91.	発がん：肝がん	a/a雄マウスとをAry (viable yellow Agouti)/a マウスを交配させた約50%の野生型 (a/a) マウスと約50%のヘテロ接合体 (Ayy/a) マウス (病理組織学的検査はa/aマウスで実施)	混飼	妊娠前2週間及び授乳期間中	単体 (植物性エストロゲンを含まないAIN-93G飼料に混飼)	不明 (NTPより提供)	0, 50 ng, 50 µg, 50 mg/kg飼料 (0, 10 ng, 10 µg, 10 mg/kg/day)	<p>【50 mg/kg/day】</p> <p>肝腫瘍 (雄雄合計、対照群と比較したオッズ比 (OR) (95%CI): 3.01 (1.45, 6.27))、雌: (雄雄合計、肝細胞がん対照群と比較したオッズ比 (OR) (95%CI): 7.23 (3.23, 16.17))</p>	-	有	無
統合_2557	Evaluation of Bisphenol A (BPA) Exposures on Prostate Stem Cell Homeostasis and Prostate Cancer Risk in the NCTR-Sprague-Dawley Rat: An NIEHS/FDA CLARITY-BPA Consortium Study	Prins GS et al.	2018	Environ Health Perspect. 2018 Nov;126(11):11700-1.	発がん：前立腺	雄SDラット	強制経口	投与中止コホート: 妊娠6日から生後21日まで 【DLPの幹細胞および前駆細胞の検査】 6ヶ月間	単体 (溶媒: 0.3%CMC)	TCI America、Lot No.111.90 9/AOHOK (air-milled)	2.5, 25, 250, 2,500, 25,000 µg/kg/day	<p>【病理組織学的検査】</p> <p>BPA単独曝露群ではいずれの用量でも前立腺病変の促進はみられなかった。</p> <p>【骨髄前立腺 (DLP) 幹細胞および前駆細胞】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラットDLPにおいて、組織幹細胞数を示す指標である幹PS数 (40 µm以上の球体) は、2.5 µg/kg/day投与群で有意に増加した。</li> <li>前立腺における遺伝子発現は、25、250 µg/kg/day投与群では有意な差がみられた。</li> <li>最低用量 (2.5 µg/kg/day) は幹細胞数に影響を与え、より高用量 (25、250 µg/kg/day) では主に前駆細胞集団を標的とした。</li> </ul>	CLARITY-BPA, EFSa2023, NIFDS	有	無
統合_2559	Neurobehavioral evaluation of mouse newborns exposed prenatally to low-dose bisphenol A (出生前に低用量ビスフェノールAに曝露した新生仔マウスの神経行動学的評価)(英語)	Nagao T et al.	2014	J Toxicol Sci. 2014 Apr;39(2):231-5.	発達神経	妊娠ICRマウス ※評価対象は新生児	強制経口	妊娠6～18日	単体 (溶媒: 0.5% CMC-Na)	Sigma-Aldrich	2, 20, 200 µg/kg/day	<p>生後1日目の新生児の総活動量は、雌雄ともに対照群と同程度であった。</p> <p>2、20、200 µg/kg/day投与群の雄における6分間の振戦は、対照群と比較して有意に増加した。</p>	EFSa2023	無	無
統合_2616	The correlation between exposure to BPA and the decrease of the ovarian reserve	Cao YM et al.	2018	Int J Clin Exp Pathol. 2018 Jul 1;11(7):3375-3382. eCollection 2018.	生殖毒性 (卵巣への影響)	雌C57BL/6マウス (6週齢)	強制経口	28日間	単体 (エタノール溶液にした後、コーン油に溶解、投与)	-	5, 50, 500 µg/kg bw/day	<ul style="list-style-type: none"> <li>BPA投与群では血清中のE2ホルモンと抗ミューラー管ホルモン (AMH)レベルならびにAMH遺伝子のmRNA およびタンパク質発現レベルが減少 (5、500 µg/kg bw/day群は有意)</li> <li>BPA投与群では発情後期の持続時間が延長した一方、発情期および発情前期の持続時間は短縮 (5、500 µg/kg bw/day群では発情の周期性が有意に低下)</li> <li>BPA投与群では卵巣組織に様々な病理学的変化 (卵巣顆粒膜細胞の弛緩、変性、顆粒膜細胞と膜細胞間のギャップの拡大、浮腫、核濃縮、核断片化など)</li> </ul>	EFSa2023, BfR	有	有: E2ホルモンと抗ミューラー管ホルモン (AMH) レベルならびにAMH遺伝子・タンパク質の発現レベル、発情周期
統合_2982	CLARITY-BPA: Bisphenol A or propylthiouracil on thyroid function and effects in the developing male and female rat brain	Bansal R and Zoeller RT	2019	Endocrinology. 2019 Aug 1;160(8):1771-1785.	甲状腺 (卵巣への影響)	妊娠NCTR SDラット ※評価対象は新生児	強制経口	妊娠6日～生後15日	単体 (溶媒: 0.3%CMC)	catalog no. B0494, lot no. 111909/A OHOK (air-milled), 0.99% pure; TCI America	2.5, 25, 250, 2,500 µg/kg/day	<p>PND15における発育期の血清甲状腺ホルモンや甲状腺ホルモン感受性エンドポイントに影響を与えなかった。</p>	CLARITY-BPA, EFSa2023	無	無



別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果 (動物)

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_3027	The impact of preconceptional exposure of F0 male mice to bisphenol A alone or in combination with X-rays on the intrauterine development of F2 progeny	Dobrzyńska M.M., Gajownik A., and Radzikowska J	2022	Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen. 2022 Jun;878:503480.	生殖毒性	雄Pzh/Sfis outbred マウスF0:雄、4.5週齢(思春期)または8週齢(成熟)	飲水	8週間	単体(溶媒:エタノール水溶液)	記載なし	5, 10, 20 mg/kg/day	F0思春期投与群 【5 mg/kg/day以上】 F1雄の体重増加(5 mg/kg群のみ) 【10 mg/kg/day以上】 F1雄の体重増加、繁殖可能なF2雄の頻度低下(10 mg/kg群のみ)、妊娠F2雄の頻度低下 【20 mg/kg/day】 F0成熟期投与群 【5 mg/kg/day以上】 F1雄の体重減少(5 mg/kg群のみ)、妊娠F1雄の頻度低下(5, 20 mg/kg群のみ) 【10 mg/kg/day以上】 【20 mg/kg/day】 F1雄の体重増加	BfR	有	有
統合_3031	The effects of pubertal exposure to bisphenol-A on social behavior in male mice	Gao T., Yin Z., Wang M., Fang Z., Zhong X., Li J., Hu Y., Wu D., Jiang K., and Xu X	2020	Chemosphere. 2020 Apr;244:125494.	発達神経	雄雄ICRマウス(4週齢)	強制経口	18日間	単体(溶媒:オイル系溶媒)	記載なし	0.04, 0.4, 4 mg/kg/day	【0.04 μg/kg/day以上】 ・思春期におけるBPA暴露は、青年期の雄マウス間の社会的遊び行動や社会性を低下させ、成獣雄の社会性および社会的新規物嗜好を抑制した。 ・BPAは異性間の社会的相互作用を阻害したが、成獣雄において同性間の社会的探索行動および低強度交代行動(マウント)を促進した。 ・居住者-侵入者テストでは、BPA暴露の成獣雄は攻撃性の低下と侵入者に対する向社会的行動の増強を示した。 ・ウエスタンブロット解析により、BPAは成獣雄の脳核体と線条体におけるアンドロゲンレセプター(AR)のレベルを低下させたが、線条体におけるDR1およびドーパミントランスポーター(DAT)タンパク質レベルを上昇させた。血清および脳内のTレベルを低下させた。 ・脳核体および視床下部のAR発現量のBPAによる低下調節、ならびに線条体におけるDATおよびDA発現量のBPAによる上昇調節が関与している可能性がある。	BfR	有	有
統合_3034	Gestational exposure to bisphenol a affects testicular morphology, germ cell associations, and functions of spermatogonial stem cells in male offspring	Karmakar P.C., Ahn J.S., Kim Y.H., Jung S.E., Kim B.J., Lee H.S., and Ryu B.Y	2020	Int J Mol Sci. 2020 Nov 17;21(22):8644.	生殖発生毒性	雄CD-1 (ICR) マウス(交配時50~56日齢)	強制経口	妊娠7~14日目(E7~14)(8日間)	単体(溶媒:コーン油)	≥99%(論文記載の品番よりメーカーサイトにて確認)	50 μg, 5, 50 mg/kg/day	F1~3雄 【50 μg/kg/day以上】 F1: 肛門生殖器距離(AGD)の短縮(PND1)、異常精細管率の上昇(PND30, 60) F2, F3: 影響なし 【5 mg/kg/day以上】 F1: 乳原遺残(PND10)、精巣重量の減少(F1 PND60, PND120では回復/F2, 3 PND120では影響なし)、異常精細管率の上昇(PND120)、総精子細胞数の減少(PND120)、4C細胞の減少 F2: 異常精細管率の上昇(PND120) F3: 影響なし 【50 mg/kg/day】 F1: 発動物生存率の低下、思春期開始時期の遅延、精巣重量の減少(F1 PND30, PND120では回復/F2, 3 PND120では影響なし)、精細管ステージVII及びVIIIにおける精細管腔面積の増加(PND60, 120)、ステージVIIIの精細管の割合の増加及びステージIV, VI, VIIIの精細管の割合の減少(PND120)、総精子細胞数の増加(PND120)、2C細胞の減少、精細管アポトーシス率の増加(PND120)、精細管あたりのTUNEL陽性生精細胞数の増加(PND120) F2, F3: 影響なし	BfR, NIFDS	有	無
統合_3036	Bisphenol A induces testicular oxidative stress in mice leading to ferroptosis	Li L., Wang M.Y., Jiang H.B., Guo C.R., Zhu X.D., Yao X.Q., Zeng W.W., Zhao Y., and Chi L.K	2022	Asian J Androl. 2023 May-Jun;25(3):375-381.	精巣	雄ICRマウス(8週齢)	強制経口	45日間	単体(溶媒:オリーブ油)	Sigma-Aldrich	5, 10, 50, 100, 200 mg/kg/day	【5 mg/kg/day以上】 精子奇形率の上昇、血清SOD濃度の低下、血清MDA濃度の上昇、精巣細胞内のミトコンドリア数増加、精原細胞の損傷(ミトコンドリア膜の凝縮、ミトコンドリアの膨潤、クリスタの崩壊または消失、外膜の破裂)、精巣フェリチンレベルの上昇、精巣組織におけるGPX4のmRNA発現レベル低下、ACSL4のmRNA発現レベル上昇(200 mg/kg/day群を除く)、精原細胞におけるGPX4の発現低下及びACSL4の発現上昇 【10 mg/kg/day以上】 精子運動率の低下、精巣SODレベルの低下、精巣組織におけるFTH1のmRNA発現レベル低下(200 mg/kg/day群を除く)、FTH1のタンパク質発現レベル低下(200 mg/kg/day群を除く)、COX2のタンパク質発現レベル上昇、精原細胞におけるFTH1の発現低下及びCOX2の発現上昇 【50 mg/kg/day以上】 精巣MDAレベルの上昇、精巣組織におけるCOX2のmRNA発現レベル上昇、GPX4のタンパク質発現レベル低下(200 mg/kg/day群を除く) 【100 mg/kg/day以上】 精巣重量の減少、精巣臓器係数の低下、精子濃度の減少、精巣組織におけるACSL4のタンパク質発現レベル上昇	BfR	有	有

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_3047	Prenatal exposure to bisphenol S and bisphenol A differentially affects male reproductive system in the adult offspring	Molangiri A, Varna S., M S., Kambham S., Duttaroy A.K., and Basak S	2022	Food Chem Toxicol. Sep;167:113292.	発癌 生殖発生毒性	雌雄Wistarラット (3ヵ月齢) ※評価対象はF1雄 (90日齢)	強制経口	GD4~21 (18日間)	単体 (溶媒: エクストラバージンオリーブ油)	Sigma-Aldrich	0, 0.4, 4.0, 40.0 μg/kg/day	F0雄 【0.4 μg/kg/day以上】 同腹雄児数の減少 (0.4 μg/kg/day群のみ)  F1雄 (90日齢) 【0.4 μg/kg/day以上】 体重増加、精巣重量増加、肛門性器間距離 (AGD) 短縮*、精巣におけるアンドロゲン受容体 (AR) 及びエストロゲン関連受容体 γ (ERR γ) の発現減少**、エストロゲン受容体1 (ESR1) のmRNA発現減少**、精細管配列の無秩序化**、ライディヒ細胞の形状不規則化**、精細管径の減少**、生殖上皮高の減少**、IL6、COX2及びTIMP1の発現上昇**、精巣マロンジアルデヒド (MDA) レベルの上昇**、ヒドロキシグルコシルコルチコイド (HSD11β2及びHSD17β7) のmRNA発現低下**、cleaved caspase 3 (17 kDa、15 kDa)、DNMT3A及びDNMT3Bの発現上昇**、AKT及びpAKTのタンパク質発現減少**、TEX101及びSPO11のmRNA発現低下 (いずれも4.0 μg/kg/day群では有意差なし) **、TEX11タンパク質発現上昇** 【4.0 μg/kg/day以上】 血漿中テストステロン濃度上昇**、精巣中アンドロゲン受容体 (AR) mRNAの減少**、生殖上皮肥厚**、精細管腔内の精子の消失**、精巣におけるVCAM1の発現低下**、caspase 8及びcaspase 3の発現上昇**、精子DNAのメチル化**、補正TEX11発現量の増加**  *0.4 μg/kg/day群以外のデータ提示なし **40.0 μg/kg/dayのデータ提示なし	BfR	有	有
統合_3048	Bisphenol A hormonal disruption and preventive effect of rose water and clove oil	Osman M.A., Mahmoud G.I., Elgammal M.H., and Hasan R.S	2021	Biointerface Research in Applied Chemistry 11 (2), 8780-8803	ホルモンレベル	雌雄成熟SDラット	強制経口	3回/週、6週間	単体 (溶媒: コーン油)  ※他にローズウォーター、クローブオイルとそれぞれ同時投与した群あり	99%	20 μg/kg/回, 20 mg/kg/回, 200 mg/kg/回	【20 μg/kg/回以上】 雄: 攻撃行動、高血圧、総テストステロン濃度の低下、遊離テストステロン濃度の低下 (20 mg/kg/回群では有意差なし)、成熟精子細胞の減少、ライディヒ細胞の壊死または破壊 雌: 衰弱、不快感、FSH濃度の低下、TSH、エストロゲン、プロゲステロン及びプロラクチン濃度の上昇、卵巣のうっ血及び出血、卵胞数の減少 【20 mg/kg/回以上】 雄雄: 体重減少 雌: 精巣の間質浮腫 雌: 卵巣における炎症性細胞浸潤 【200 mg/kg/回】 雌: 体重増加抑制、精巣絶対重量の減少 雌: 卵巣機能不全、卵巣間質における炎症細胞の出現	BfR	有	有
統合_3050	Environmentally relevant perinatal exposures to bisphenol a disrupt postnatal Kiss1/NKB neuronal maturation and puberty onset in female mice	Ruiz-Pino F., Miceli D., Franssen D., Vazquez M.J., Farinetti A., Castellano J.M., Panzica G., and Tena-Sempere M	2019	Environ Health Perspect. 2019 Oct;127(10):107011	発達神経毒性	雌CD-1マウス (12週齢) ※評価対象はF1雄 (PND12, 15, 18, 21, 30に解剖、思春期指標 (腰間口) はPND19-30の間で評価)	強制経口	GD11~PND8	単体 (溶媒: トコフェロール除去コーン油)	99%	5, 10, 40 μg/kg/day	F1雄 【5 μg/kg bw/day以上】 腰間口時期の早期化、視床下部ARC領域におけるTac2 mRNA発現量**の経時的増加 ----PND12---- 【5 μg/kg bw/day以上】 血清SHレベルの低下、視床下部RP3V領域におけるKp陽性細胞数の増加、視床下部ARC領域におけるKp陽性細胞数及びKiss1 mRNA発現量の減少 (5 μg/kg群のみ)、 ----PND15---- 【5 μg/kg bw/day以上】 血清SHレベルの低下、血清SHレベルの上昇 (40 μg/kg群を除く)、視床下部ARC領域におけるKp陽性細胞数の減少、視床下部ARC領域におけるTac2 mRNA発現量**の減少 (10 μg/kg群を除く) ----PND18---- 【5 μg/kg bw/day以上】 血清SHレベルの低下 (40 μg/kg群を除く)、視床下部RP3V領域におけるKiss1 mRNA発現量の増加、視床下部ARC領域におけるKiss1 mRNA発現量の減少* 【40 μg/kg bw/day】 視床下部ARC領域におけるKp陽性細胞数の減少 ----PND21---- 【5 μg/kg bw/day以上】 血清SHレベルの低下、視床下部RP3V領域におけるKp陽性細胞数、ニューロン数及びKiss1 mRNA発現量*の増加、視床下部ARC領域におけるKp陽性細胞数及びKiss1 mRNA発現量**の減少 (40 μg/kg群を除く)、視床下部ARC領域におけるTac2 mRNA発現量**の減少 ----PND30---- 【5 μg/kg bw/day以上】 血清SHレベルの低下、視床下部RP3V領域におけるKp陽性細胞数、ニューロン数及びKiss1 mRNA発現量*の増加、視床下部ARC領域におけるKp陽性細胞数、Kiss1 mRNA発現量*及びTac2 mRNA発現量**の減少 (5 μg/kg群のみ)、  *5 μg/kg bw/day群のみで解析実施 **PND15及び30の全重量及びPND12, 18, 21の5 μg/kg群のみで解析実施	BfR	有	有

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_3053	Prenatal BPA and its analogs BPB, BPF, and BPS exposure and reproductive axis function in the male offspring of Sprague Dawley rats	Ullah A., Pirzada M., Jahan S., Ullah H., Razak S., Rauf N., Khan M.J., and Mahboob S.Z	2019	Hum Exp Toxicol. 2019 Dec;38(12):1344-1365.	精巣	雄SDラット（約80-90日齢）  ※評価対象はF1雄（体重測定、雄雄の個体数カウント及び異常の有無の確認：PND1、体重測定：PND6、14、16、乳頭保持（NR）の有無：PND14、臓器重量測定（n=2）：PND16、体重測定、ホルモン測定、臓器重量測定、組織病理学的検査（n=8）：PND80）	飲水	PD1（GD1）～出生日（PD21/PND1）（総曝露期間：21日間）	単体（溶媒：<0.5%エタノール水溶液）	Sigma-Aldrich	5, 25, 50 µg/L ※飲水量に基づく推定摂取量の記載なし	F1雄 -----PND16まで----- 影響なし  -----PND80----- 【25 µg/L以上】 精巣上部頭部/体部の精子数の減少、組織像における精細管面積の減少 【50 µg/L】 体重増加、精囊の絶対重量減少、抗酸化酵素（CAT、SOD、POD）の活性低下、ROS及びLPO濃度の上昇、日次精子生産量（DSP: daily sperm production）の減少、精巣組織像における間質腔及び管腔の面積減少、精細管径の減少、精細管上皮細胞高さの増加、血漿中のテストステロン濃度及びFSH濃度の低下、エストラジオール濃度及びLH濃度の上昇、精巣精細管内の精原細胞数の減少、精巣内の精母細胞数及び精子細胞数の減少、運動精子率の低下	BfR, NIFDS	有	無
統合_3056	Impact of bisphenol-A on the spliceosome and meiosis of sperm in the testis of adolescent mice	Wang Y., Wu Y., and Zhang S	2022	BMC Vet Res. 2022 Jul 15;18(1):278.	精巣	雄昆明マウス（8週齢） ※評価対象はF1雄（PND45）	強制経口	F0雄：妊娠0日（GD0）～離乳（PND21） F1雄：PND21～PND45（総曝露期間：63日間）	単体（溶媒：0.5 mol/L NaOHと25%エタノールを含む蒸留水）	≥99%	0.05, 0.5, 5, 10, 20, 50 mg/kg/day ※1日あたりの飲水量を精密に測定し、BPA溶液の濃度を適宜調整	F1雄 【0.05 mg/kg/day以上】 精子形成上皮の弛緩、精細管内腔の拡張、基底膜-精原細胞間隙の出現、パキテン期精母細胞におけるScp3タンパク質の発現低下、コメットアッセイにおけるtail length及び% tail DNAの増加、精子異常率の上昇 【0.5 mg/kg/day以上】 精子形成上皮高の減少、精子数の減少、精巣組織における <i>Snrpc</i> の相対発現量の減少 【10 mg/kg/day以上】 血清BPAレベルの上昇 【20 mg/kg/day以上】 精巣BPA含有量の増加、不完全な精巣基底膜、精巣組織における <i>Hmnpu</i> の相対発現量の減少 【50 mg/kg/day】 精巣臓器指数の上昇  ※以下は50 mg/kg群のみ実施 トランスクリプトームシーケンシング結果から得られた差異発現遺伝子のGOターム解析により、発現差のある遺伝子は機能的にウイルス核カプシド関連遺伝子、精子細胞分化関連遺伝子、細胞質関連遺伝子、核関連遺伝子に分類された。発現差異遺伝子のKEGGエンリッチメント解析では、エネルギー代謝経路がエンリッチであった。スライシングU1サブユニットタンパク質C合成遺伝子 <i>Snrpc</i> 及び切断普遍ベクターコンポーネントコード遺伝子 <i>Hmnpu</i> の発現低下がみられた。	BfR	有	無
統合_3057	Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes testis development of F1 male mice	Wei Y., Han C., Geng Y., Cui Y., Bao Y., Shi W., and Zhong X	2019	Environ Sci Pollut Res Int. 2019 Aug;26(23):23491-23504.	精巣	雄雄成獣Kunmingマウス	強制経口	妊娠 0.5 - 17.5 日	単体（溶媒：コーン油）	>99%	0, 2.5, 5, 10, 20, 40 mg/kg/day	【2.5 mg/kg/day以上】 ・妊娠中に20 mg/kg/dayのBPAに暴露された母親のF1雄は、生後 21日 で精巣指数が有意に増加し、40 mg/kg暴露の場合のF1雄は、生後 56日 で有意に減少した。 ・妊娠中のBPA暴露は、生後 21および56日の両方で、F1雄の血清テストステロン（T）およびエストラジオール（E）レベルを低下させ、精巣のERαおよびERβレベルを上昇させた。 ・妊娠中のBPA暴露は、生後21日のF1マウスで、DNAメチルトランスフェラーゼ（Dnmt）1の転写を上昇させ、精巣Dnmt3AおよびDnmt3Bの転写を抑制した。また、生後 56日のF1マウスで、精巣のDnmtの転写レベルを低下させ、精巣のカスパーゼ-7、カスパーゼ-9、および bax の発現を増加させ、bcl-2 の発現を減少させた。これに対応し、精巣のアポトーシス率が上昇した。 ・本研究の結果はBPAが子孫の雄において精巣Dnmtの転写を妨害することで、テストステロン、エストラジオール、およびエストロゲン受容体の分泌を阻害し、精巣組織を損傷し、生殖機能に影響を与えることを示している。	BfR	有	有

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_3058	Maternal exposure to bisphenol A during pregnancy interferes ovaries development of F1 female mice	Wei Y., Han C., Li S., Cui Y., Bao Y., and Shi W	2020	Environ Sci Pollut Res Int. 2019 Aug;26(23):23491-23504.	卵巣発達	雌昆明マウス（10週齢） ※評価対象はF1雌（PND21、56）	強制経口	妊娠0.5～17.5日目（ED0.5～17.5）	単体（溶媒：コーン油）	>99%	0, 2.5, 5, 10, 20, 40 mg/kg/day	<p>F0 【2.5 mg/kg/day以上】 胎動物の生存率低下 【5 mg/kg/day以上】 出生率の上昇</p> <p>F1雌 -----PND21----- 【2.5 mg/kg/day以上】 子宮及び卵巣の臓器指数増加（子宮は2.5及び10 mg/kg/day群のみ、卵巣は2.5 mg/kg/day群のみ）、卵巣内の卵胞数の増加、血清LH濃度の上昇、血清FSH、E2及びP4濃度の低下、卵巣中ERα及びPgRの相対mRNA転写レベルの増加、卵巣におけるDnmt1及びDnmt3AのmRNA発現レベル上昇、卵巣におけるcaspase-7の相対発現量増加（20 mg/kg/day群を除く）及びbcl-2の相対発現量減少 【5 mg/kg/day以上】 卵巣中ERα及びERβ含有量の増加（5及び10 mg/kg/day群のみ）、卵巣におけるDnmt3BのmRNA発現レベル上昇（40 mg/kg/day群を除く）、卵巣におけるcaspase-9及びbaxの相対発現量増加 -----PND56----- 【2.5 mg/kg/day以上】 卵巣の臓器指数増加（2.5, 10, 40 mg/kg/day群のみ）、卵巣の萎縮（用量の記載なし）、血清LH、FSH、E2及びP4濃度の低下、卵巣中ERα及びERβ含有量の減少、卵巣中PgR及びERαの相対mRNA転写レベルの減少、卵巣におけるDnmt1、Dnmt3A及びDnmt3BのmRNA発現レベル低下、卵巣におけるcaspase-7、baxの相対発現量の増加及びbcl-2の相対発現量減少、caspase-7、caspase-9及びbaxの相対転写レベルの上昇及びbcl-2の相対転写レベルの低下、caspase-7、baxの遺伝子発現量増加及びbcl-2の遺伝子発現量減少、卵巣細胞のアポトーシス率上昇 【10 mg/kg/day以上】 子宮の臓器指数増加（10 mg/kg/day群のみ）、卵巣におけるcaspase-9の相対発現量及び遺伝子発現量増加 【40 mg/kg/day】 全段階の卵胞の不鮮明化、成熟卵胞や典型的な黄体の消失</p>	BfR, NIFDS	有	有
統合_3059	The prostaglandin synthases, COX-2 and L-PGDS, mediate prostate hyperplasia induced by low-dose bisphenol A	Wu S., Huang D., Su X., Yan H., Ma A., Li L., Wu J., and Sun Z	2020	Sci Rep. 2020 Aug 4;10(1):13108.	前立腺	雄SDラット（3ヵ月齢）	強制経口	4週間	本文中に混合物の記載なし Vehicleの詳細も不明	不明（供給元含め）	10, 30, 90, 270 μg/kg/day	<p>【10 μg/kg/day以上】 腹側及び背側前立腺の腺腔の拡張、腺分泌の増加、前立腺上皮細胞数の増加、腹側/背側前立腺におけるPCNA陽性率の上昇（背側前立腺の30, 270 μg/kg/day群では有意差なし）、アポトーシス率の減少（腹側前立腺の90 μg/kg/day群以上、背側前立腺の10, 270 μg/kg/day群では有意差なし）ならびにPCNA/TUNEL比の上昇（背側前立腺の270 μg/kg/day群では有意差なし）、腹側前立腺におけるCOX-2レベルの低下（10 μg/kg/day群のみ）、腹側前立腺におけるL-PGDSレベルの上昇、腹側前立腺におけるERα発現の増加（90 μg/kg/day群では有意差なし）、腹側前立腺におけるL-PGDSの発現レベルの上昇、背側前立腺におけるNF-κB p65発現の増加</p> <p>【30 μg/kg/day以上】 前立腺全体及び腹側前立腺の臓器係数（相対重量）の増加（30 μg/kg/day群のみ）、血清エストラジオール（E2）レベルの上昇（30 μg/kg/day群のみ）、血清中テストステロンレベルの低下傾向（有意差なし）、E2/T比の上昇（90 μg/kg/day群では有意差なし）、背側前立腺のCOX-2レベルの上昇（270 μg/kg/day群では有意差なし）、背側前立腺におけるERα発現の増加、腹側前立腺におけるAR発現の増加（270 μg/kg/day群では有意差なし）</p> <p>【90 μg/kg/day以上】 背側前立腺におけるCOX-2の発現レベルの上昇（270 μg/kg/day群では有意差なし）、背側前立腺におけるNF-κB p65タンパク質レベルの増加（270 μg/kg/day群の結果なし）</p>	BfR	有	有？
統合_3060	Oral exposure to low-dose bisphenol A induces hyperplasia of dorsolateral prostate and upregulates EGFR expression in adult Sprague-Dawley rats	Wu S., Huang D., Su X., Yan H., Wu J., and Sun Z	2019	Toxicol Ind Health. 2019 Oct;35(10):647-659.	前立腺	雄SDラット（3ヵ月齢）	強制経口	4週間	単体（溶媒：0.5% sodium carboxymethyl cellulose）	95%	10, 30, 90 μg/kg/day	<p>【10 μg/kg/day以上】 背側前立腺（DLP）の重量増加及び臓器係数の上昇、腺肥大、上皮高さの増加（90 μg/kg/day群では有意差なし）、アンドロゲン受容体（AR）陽性細胞の増加（免疫組織化学染色像に基づく）、PCNA発現増加（10 μg/kg/day群のみ）、EGFR発現増加（30 μg/kg/day群では有意差なし） ※以下は10 μg/kg/day群のみで解析を実施した結果 ・発現変動遺伝子（DEG）解析：3145遺伝子で変動あり（2344 ↑/801 ↓）、主に4つのシグナル伝達経路（ステロイド生成、細胞周期*及び有糸分裂、DNA複製、EGFRシグナル伝達*）のアップレギュレーション（*：特に多くの変動遺伝子が存在） ・蛍光RT-PCR分析：Pcna及びPtgfrのmRNA発現増加、Sh3bp1及びEgfを含むEGF/EGFR経路の遺伝子転写レベルのアップレギュレーション</p> <p>【90 μg/kg/day】 AR発現増加（免疫組織化学的半定量分析の結果に基づく）</p>	BfR	有	有

別添-4 調査事業報告項目の情報抽出結果（動物）

統合No.	タイトル	著者名	発行年	書誌情報	エンドポイント	動物種	投与経路	投与期間	被験物質 (単体・混合物)	純度	投与量	結果	引用評価機関	用量反応 関係有無	非単調用量 反応有無
統合_3067	Effects of bisphenol A on incidence and severity of cardiac lesions in the NCTR-Sprague-Dawley rat: A CLARITY-BPA study.	Gear R, Kendzioriski JA, Belcher SM.	2017	Toxicol Lett. 2017 Jun 5;275:123-135.	心血管	雌SDラット* (10-14週齢) *NCTR-Sprague-Dawley系ラット  ※評価対象はF1児動物 (PND21、PND90、6か月齢)	強制経口	F0: GD6 ~ 出産日 (PND0)  F1: PND1~21、その後2群に分岐 ① Continuous dose: PND21以降も屠殺日 (PND90±3 or 6ヵ月) まで毎日投与② Stop dose: PND21で投与終了し、以後無曝露	単体 (溶媒: 0.3% carboxymethylcellulose (CMC) )	>99%	2.5, 25, 250, 2500, 25000 µg/kg/day	F1児動物 -----PND21----- 【2.5 µg/kg/day以上】 雄: 心筋血管系上昇 (有意差がついたのは2.5, 250, 25000 µg/kg/day群のみ)、心筋のびまん性変性 (2.5, 25 µg/kg/day群で各1例) 【250 µg/kg/day以上】 雄: 心筋のびまん性変性 (250 µg/kg/day群で1例のみ)  -----PND90----- 【2.5 µg/kg/day以上】 雄: 投与中止群における体重増加 雄: 左心室壁厚の減少 (投与中止2.5 µg/kg/day群のみ)、心筋のびまん性変性 (投与中止250 µg/kg/day群及び継続投与2.5, 25 µg/kg/day群で各1例) 【25 µg/kg/day以上】 雄: 心筋のびまん性変性 (投与中止2500 µg/kg/day群及び継続投与2500 µg/kg/day群を除く各群で1~2例)  -----6ヵ月----- 【2.5 µg/kg/day以上】 雄: 投与中止群における平均体重増加、継続投与群の平均左心室コラーゲン量の増加 (vs投与中止群) 雄: 心臓の絶対重量の減少 (投与中止2.5 µg/kg/day群のみ)、相対重量の減少 (投与中止2.5 µg/kg/day群) 及び相対重量の増加 (継続投与25 µg/kg/day群のみ) 【250 µg/kg/day以上】 雄: 左心室壁厚の減少 (継続投与250 µg/kg/day群のみ) 【25000 µg/kg/day】 雄: 左心室コラーゲン量の減少 (継続投与群のみ)	CLARITY-BPA, EFSA2023	不明	不明