

ビスフェノール A (BPA) 評価書 (案)

1	<審議の経緯>	3
2	<食品安全委員会委員名簿>	3
3	<食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿>	3
4	<生殖発生毒性等に関するワーキンググループ専門委員及び専門参考人名簿> ...	4
5	I. リスク評価を行う目的	5
6	II. 評価対象物質の概要	6
7	1. 名称・分子式・分子量・構造式	6
8	2. 物理化学的特性	6
9	3. 生産量	6
10	4. 用途	6
11	5. 各国規制	7
12	(1) 国内規制	7
13	(2) 米国	7
14	(3) EU	7
15	(4) カナダ	7
16	6. 環境中への排出量	88
17	III. 安全性に係る知見の概要	8
18	1. 体内動態	8
19	(1) 吸収	8
20	(2) 分布	8
21	(3) 代謝	9
22	(4) 排泄	10
23	2. 低用量影響と高用量影響	11
24	3. 実験動物等における影響	12
25	(1) レセプター結合に関する <i>in vitro</i> 試験における影響 (表 7)	12
26	(2) 高用量における影響	12
27	①急性毒性試験 (表 6)	12
28	②亜急性毒性試験	13
29	③内分泌系及び生殖系への影響	13
30	④遺伝毒性試験	1515
31	⑤発がん性試験	15
32	⑥免疫毒性試験	16
33	(3) 低用量における影響	1717
34	①急性毒性試験	1717
35	②亜急性毒性試験	1717
36	③内分泌系及び生殖系への影響	17
37	a. 生殖発生毒性	17
38	b. 発達毒性	20
39	④発がん性試験	21
40	⑤免疫毒性試験	2222

1	⑥発達神経毒性試験	22
2	4. ヒトにおける影響	24
3	5. ヒトに対する曝露量の推定	2626
4	IV. 国際機関等の評価	29
5	1. 国際がん研究機関 (IARC)	29
6	2. 米国環境保護庁 (U.S.EPA)	29
7	(1) 経口 RfD (IRIS 1993)	29
8	(2) 発がん性	29
9	4. 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) 国家毒性プログラム (NTP 2008) ..	29
10	5. FDA	30
11	6. 欧州委員会	30
12	7. カナダ保健省・環境省 (Health Canada/Environment Canada 2008) .	30
13	V. 食品健康影響評価	31
14	別紙を参照	31
15	<略号>	42
16	<参照>	43
17	補遺	57
18		
19		
20		

＜審議の経緯＞

2008 年 7 月 8 日 厚生労働大臣より食品健康影響評価について要請(厚生労働省
発食安第 0708007 号)、関係書類の接受
2008 年 7 月 10 日 第 246 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2008 年 8 月 27 日 第 10 回器具・容器包装専門調査会
2008 年 9 月 25 日 第 1 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
2008 年 10 月 23 日 第 2 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
2008 年 11 月 21 日 第 3 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
2009 年 2 月 20 日 第 4 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
2009 年 6 月 8 日 第 5 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
2009 年 7 月 28 日 第 6 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
2009 年 11 月 12 日 第 7 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ
2010 年 2 月 15 日 第 8 回生殖発生毒性等に関するワーキンググループ

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009 年 6 月 30 日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

(2009 年 7 月 1 日から)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

＜食品安全委員会器具・容器包装専門調査会専門委員名簿＞

(2009 年 9 月 30 日まで)

井口 泰泉	28 寺本 敬子	33 広瀬 明彦
24 河村 葉子	29 長尾 哲二	34 堀江 正一
25 川本 伸一	30 中澤 裕之	35 山添 康
26 渋谷 淳	31 那須 民江	36 渡辺 知保
27 清水 英佑	32 能美 健彦	37

1			
2			
3	(2009 年 10 月 1 日から)		
4	井口 泰泉	9 遠山 千春	14 広瀬 明彦
5	河村 葉子	10 中江 大	15 山添 康
6	川本 伸一	11 長尾 哲二	16 横井 毅
7	渋谷 淳	12 那須 民江	17 吉田 武美
8	清水 英佑	13 能美 健彦	18 渡辺 知保
19			
20			
21	<生殖発生毒性等に関するワーキンググループ専門委員及び専門参考人名簿>		
22			
23	(専門委員)	32 (専門参考人)	41
24	井口 泰泉*	33 青山 博昭	42
25	渋谷 淳*	34 岸 玲子	43
26	遠山 千春†	35 堤 治	44 * 器具・容器包装専門調査会
27	長尾 哲二*‡	36	45 † 2009 年 10 月 1 日から器具・容
28	那須 民江*	37	46 器包装専門調査会
29	納屋 聖人‡	38	47 ‡ 農薬専門調査会
30	広瀬 明彦*	39	
31	山添 康*	40	
48			

I. リスク評価を行う目的

ビスフェノール A (BPA) は、電気機器等に用いられるポリカーボネートや金属の防蝕塗装等に使用されるエポキシ樹脂の原料である。~~ヒトへの主要な曝露源は、ポリカーボネート製の食器、容器、玩具及び等、食品缶詰のエポキシ樹脂によるの内面塗装からの溶出が、ヒトの BPA 曝露の主要な曝露源とみなされている。やおもちゃを構成するポリカーボネート製部品からの経口摂取である。~~

1993 年、我が国において、BPA の無毒性量 (NOAEL) を 50 mg/kg 体重/日として、ヒトに対する耐容一日摂取量 (TDI) が 0.05 mg/kg 体重/日に設定された。また、この TDI に基づき、食品衛生法の規格基準においては、ポリカーボネート製器具及び容器・包装からの BPA の溶出試験規格は、~~を 2.5 µg/mL 以下に定められた。~~としている。

BPA への曝露によりは~~1997 年頃から~~内分泌系及び生殖系への影響があることが、1997 年頃から指摘され、その後懸念され、これらの影響に関する試験結果が数多く報告されている。BPA 曝露により、ヒトのが BPA に曝露されて生殖発生や発達に悪影響が及んだという直接的な証拠はないが、げっ歯類を使った動物実験では、妊娠又は授乳中に高用量の BPA の曝露を受けると児動物において、思春期遅延、成長低下、生存率低下などの発達への影響が報告されている。

また、近年では、従来の毒性試験によって影響がないとされていた量に比べて極めて低い用量の BPA 曝露によって、思春期の早発及び遅発、神経や行動への影響、乳腺や前立腺への影響などが報告されている。しかし、これら低用量の影響についての証拠は限られており、不明な点も多く、ヒトの健康影響を評価するにあ当たっては国際的にも議論がある。

現在、欧米諸国及び我が国における NOAEL としては、動物を用いた急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性、発達毒性、遺伝毒性、発がん性などの試験結果から、5-50 mg/kg 体重/日 が採用さに定められている。

上述のように、ヒトにおいて我が国では、BPA の曝露による健康影響が顕在化しているわけではない。しかしが、動物実験において低用量による胎児や乳児に対する影響を示唆する新たな知見が集積されてきたことを受けて、食品安全委員会は、厚生労働省よりため、食品安全基本法第 24 条第 3 項の規定に基づき、厚生労働省から食品安全委員会にBPA の食品健康影響評価をが諮問された。

II. 評価対象物質の概要

1. 名称・分子式・分子量・構造式

一般名：ビスフェノール A

IUPAC：＜和名＞2,2-ビス（4-ヒドロキシフェニル）プロパン

＜英名＞2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane

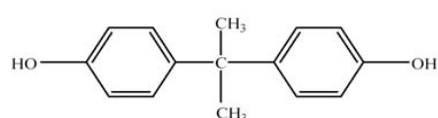
別名：4,4'-（1-メチルエチリジン）ジフェノール、4,4'-イソプロピリデンジフェノール、BPA

CAS No.：80-05-7

分子式：C₁₅H₁₆O₂

分子量：228.29

構造式：



2. 物理化学的特性

物理的性状： 白色の薄片*

融点： 150-155 °C*

沸点： 220 °C（533 Pa）*

比重： 1.195（25/25 °C）*

蒸気圧： 5.3 × 10⁻⁶ Pa（25 °C）*

分配係数： Log Pow = 3.32（実測値）*

分解性： 加水分解性：報告なし

生分解性：難分解（BOD = 0%, 14 日間）†

水への溶解性： 120 mg/L（25 °C）*

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

3. 生産量

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

（参照 1、2）

4. 用途

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

* 参照 3

† 参照 4、5

5. 各国規制

(1) 国内規制

1982 年の米国の国家毒性プログラム (NTP) による評価から、NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、ヒトに対する耐容一日摂取量 (TDI) を 0.05 mg/kg 体重/日と設定し、これに基づき食品衛生法の規格基準において、ポリカーボネート製器具及び容器・包装からの BPA の溶出試験規格を 2.5 µg/mL 以下と制限している (参照 6)。

また、化学物質排出把握管理促進法で第一種指定化学物質に指定されている。

(2) 米国

米国食品医薬品局 (FDA) は、~~現在行っている評価の中で~~ BPA の曝露量が健康へ影響を及ぼすレベルを下回っていることを裏付ける多くの証拠があるが、新しい研究結果や知見が入手できれば引き続き検討を行うとしている。また消費者に対して、心配な人はポリカーボネート製のほ乳びんの代わりにガラス製のものがあることを知って欲しいとのアドバイスをしている。

2010 年 1 月、FDA は BPA に関する情報の更新を行い、最新の研究結果に基づく、BPA が胎児及び乳幼児の脳、行動、前立腺に影響を与える可能性について、いくらかの懸念があるとした。暫定的な措置として、食品からの BPA 曝露を低減するため、BPA を含むほ乳瓶等の製造を中止する企業への支援、乳児用ミルク缶の内側塗装の BPA 代替品開発への支援等を行うとした。また、アメリカ保健福祉省が推奨する乳幼児に対する BPA 曝露を低減する調理法を支持するとした。家庭においては、BPA 曝露によるリスクの可能性よりも安定した栄養源である乳児用ミルクや食品の重要性が高いため、これら食品の使用を変更することは勧めないとしている。

(3) EU

欧州食品安全機関 (EFSA) は、~~が~~ BPA の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と評価し、TDI を 0.05 mg/kg 体重/日 に設定とした (参照 7)。EC 指令では食品と接するプラスチック容器・包装からの溶出を 0.6 mg/kg 以下と定めている。

[参考] EN 規格ではポリカーボネート製ほ乳びん等からの溶出を 0.03 µg/mL 以下、一部の合成樹脂製おもちゃからの溶出を 0.1 mg/L 以下としている。

(4) カナダ

~~カナダ政府は、乳幼児等の現在の BPA の推定最大曝露量と毒性試験で影響が認められた用量との差が成人の場合に比べて十分に大きくないことから、乳幼児への低用量 BPA の影響を考慮し、予防的アプローチとして、ポリカーボネート製のほ乳びんの輸入及び販売等の禁止及び乳児用の調製乳に使用されている缶の内面塗装から BPA の溶出を可能な限り減らす指針の策定等のリスク管理案を公表した。され、2009 年 6 月にパブリックコメントの募集が行~~

~~われた。~~

6. 環境中への排出量

化学物質排出把握管理促進法に基づき集計された 2007 年度の届出排出量・移動量及び届出外排出量を表 1 に示す（参照 8）。

表 1. 2007 年度 PRTR データによる排出量及び移動量

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

Ⅲ. 安全性に係る知見の概要

1. 体内動態

(1) 吸収

~~動物では、~~Fischer344 (F344) 系ラットに 10、100 mg/kg **体重**の ^{14}C -BPA を経口、腹腔内投与あるいは皮下に単回投与した試験（参照 9、10）において、血中 BPA 濃度は強制経口投与後 15 分でピークに達し、BPA が消化管から速やかに吸収されることが示された（参照 11）。

また、10 週齢の雄の Wistar 系ラットに 10 mg/kg **体重**の BPA を単回経口投与した試験では、投与後 1 時間で BPA の約 90%が BPA-グルクロニド (BPAG) として血液に検出された。投与後 3 時間で BPAG の血中濃度はいったん下がるが、投与後 8 時間では投与後 1 時間とほぼ同レベルに戻ることが示された（参照 12）。さらに、雌の DA/Han 系ラットに 10、100 mg/kg **体重**の BPA を単回強制経口投与した試験においても、投与後それぞれ 90 分 (31 ng/mL) と 30 分 (150 ng/mL) で血漿中最高濃度に達し、その後は漸次減少したが、間歇的に増加が観察された（参照 13）。このような血中濃度の推移から BPA が腸肝循環することが示唆されている（参照 11）。

ヒトでは、BPA は胃腸管から吸収され、血中から速やかに消失する（半減期 3.7 時間）ことが報告されている（参照 11、14）。

(2) 分布

雌雄の F344 系ラット (8-9 週齢) に ^{14}C で標識した BPA (4,4'-isopropylidene-2- ^{14}C -diphenol 又は 2,2-bis-(p-hydroxyphenyl)-2- ^{14}C -propane) の 10、100 mg/kg 体重を強制経口、腹腔内又は皮下投与した試験において、その体内動態は投与経

路及び雌雄で異なるとされている。BPA 100 mg/kg 体重を投与した時、雄については、経口、腹腔内投与では投与後 5 分 1 時間以内、皮下投与で投与後 15 分、腹腔内投与後 30 分、雌については、経口投与及び皮下投与後 15 分、腹腔内投与後 45 分では 4 時間後に血中濃度は最高となる（参照 9）。

なお、妊娠あるいは授乳中の雌ラットへの投与により、量的にはわずかであるが、胎盤や母乳を介して、胎児や出生児にも移行することが示されている（参照 15、16、17、18）。

(3) 代謝

ラットにおける、生体利用率と血漿中の放射能活性は、皮下投与が最高で次に腹腔内投与であり、経口投与では顕著に低いことが示されている。これは BPA の消化管吸収性が低く、さらに肝臓での初回通過効果で抱合反応を受けるためと考えられる。

血漿中の放射能活性を示す代謝物は、強制経口投与では主としてグルクロン酸抱合体であるが、腹腔内投与及び皮下投与では主として未変化の BPA がみられる。腹腔内投与と皮下投与ではこの他 4 種の代謝物が検出されているみられる。過去の試験で報告された水酸化物は少量しか検出されておらず、設定用量の違いから水酸化は他の代謝経路が飽和した後に起こることがと推測されている（参照 5、9）。

~~in vitro の試験では、組換えヒト硫酸転移酵素によって BPA が硫酸抱合を受けることが示されている。また、ヒト肝癌由来 HepG2 細胞に BPA と硫酸を添加した試験でも BPA の硫酸抱合体の形成が認められ、BPA が生体内で硫酸抱合されることが示唆されている（経済産業省 2002 ; Suiko ら 2000）。~~

~~in vitro で BPA を酸化剤と反応させるとビスフェノール-*o*-キノンが生じ、さらにそれを DNA とインキュベートすると DNA と結合することが示されている（経済産業省 2002 ; Atkinson & Roy, 1995a）。また、ラットに BPA を 200 mg/kg 体重単回腹腔内投与した試験及び 200 mg/kg 体重/日で 4、8、12、16 日間強制経口投与した試験では、肝臓において DNA と共有結合することが示されている（参照 5、19）。これらの結果から BPA は肝臓で 5-ヒドロキシビスフェノールに代謝された後に反応性代謝物であるビスフェノールセミキノン及び 4,5-ビスフェノール-*o*-キノンを生じ、DNA と結合することが推察されているが、DNA との共有結合指数の計算からこの反応は強くないため発がんには至らないと推論されている（参照 5、20）。カニクイザルに、¹⁴C で標識した少量の BPA (100 µg/kg 体重) を経口投与した結果、血中放射活性の半減期は雄で 13.5 時間、雌で 14.7 時間であり、腸で速やかに吸収されてグルクロン酸抱合体（主にモノグルクロニド）に代謝され、24 時間以内にその大部分が、尿中に排泄された（参照 15、21）。一方、同用量を雄ラットに強制経口投与したところ、血中放射活性の半減期は、44.5 時間でサルと比べて大幅に長かった。これは、ラットではグルクロン酸抱合体の胆汁中排泄があり、腸肝循環によって半減期が長くなったものと考えられており（参照 15、22）、減少傾向にあった血漿中の BPA やグルクロン酸抱合体が~~

3--8 時間後に再び上昇してピークを示したという結果がラットで報告されている (参照 12、13、15)。ラット、マウス、ヒトの肝細胞の培養試験では、BPA 代謝の初速度は、マウス>ラット>ヒトであった (参照 15、23)。また、ヒトでは、ボランティアに重水素で標識した少量の BPA (5490 µg/kg) を経口投与した結果、血・尿中にはグルクロニドがみられただけで、BPA は未検出であった。グルクロニドの血中濃度は約 80 分でピークに達し、投与後 24-36 時間後には未検出となり、投与した全量が尿中に排泄され、半減期は血中で 5.3 時間、尿中で 5.4 時間であり、ラットでみられた腸肝循環はヒトではみられなかった (参照 15、24)。

(4) 排泄

ラットにプロピル基の ^{14}C で C-2 位を標識した BPA を 800 mg/kg 体重で単回経口投与した試験では、投与量の 28% が尿中 (主としてグルクロン酸抱合体) に、56% が糞中 (未変化体 20%、水酸化物 20%、不明 16%) に排泄され、二酸化炭素としては検出されていない。投与後 2 日には尿中及び糞中への排泄量が投与量の 80% に達し、投与後 8 日にはラット個体に放射能活性は認められず、半減期は約 1 日と推定されている (参照 5、20、25)。

雌雄の F344 系ラット (8-9 週齢) に ^{14}C で標識した BPA の 10、100 mg/kg 体重を強制経口、腹腔内又は皮下投与した試験では、標識された BPA の排泄は速やかで腹腔内、皮下投与では投与後 72 時間以内、経口投与では 18 時間以内に検出限界未満となった。いずれの投与経路においても放射能活性の大部分が糞中に排泄されその主体は未変化体であり、尿中排泄の主体はモノグルクロニドであった。また、尿中への排泄はいずれの投与経路においても雌で約 2 倍高くみられた。BPA とその代謝物の生体内への残留性は低く、投与後 7 日後には皮下、腹腔内及び経口の各投与経路で各々投与放射能量の 1.3 %、0.8 %、0.4 %となっていた (参照 5、9)。

F344 系ラット及び SD 系ラットの雌に、 ^{14}C で標識した BPA (100 mg/kg 体重) を強制経口投与した試験では、両系統とも放射能活性の 90% 以上が排泄されたものの、F344 系ラットでは尿中 42%、糞中 50%、体内残留 1.1%であったのに対し、SD 系ラットではそれぞれ 21、70、1.4%で、尿への排泄割合に系統の違いによる差がみられた (参照 15、16)。

ヒトでは、男性 259 人、閉経前女性 80 人、閉経後女性 75 人の尿中 BPA を計測したところ、男性の尿中 BPA 濃度 (26.50 µg/g cr) は閉経前女性 (7.72 µg/g cr) の 3 倍以上の値であり、尿中 BPA 濃度は喫煙、アルコールの消費、教育レベル、運動量によって変化はなかった。また、尿中 BPA 濃度と酸化ストレス又は炎症のマーカー濃度の関係を調べたところ、閉経後女性の尿中 BPA 濃度は、尿中 Malondialdehyde、8-Hydroxydeoxyguanosine 濃度と全てのモデルで相関があり、血清 C-reactive protein 濃度も一つのモデルで有意な相関が観察された。男性及び閉経前女性では尿中 BPA 濃度と酸化ストレス又は炎症のマーカーとの相関は観察されなかった (参照 26)。

2. 低用量影響と高用量影響

冒頭（I. リスク評価を行う目的）で述べたように、内分泌かく乱作用が疑われる化合物（特にエストロゲン様作用を持つ化合物）には、これまでの毒性試験で NOAEL と判断された用量より低い用量でも生体に対して何らかの影響を及ぼすのではないかとの懸念が持たれている。~~そこで、WHO や NTP などの機関が中心となつて、~~このような影響の科学的妥当性や毒性学的意義に関して国内外でする専門家により検討がなされてきたの議論がなされた。これらの議論に際しては、~~当たっては、まず対象とする現象を「低用量影響」と位置づけ、その定義を「従来の毒性試験で得られた NOAEL 以下の用量又はヒトが実際に環境から曝露を受ける程度の低用量で引き起こされる影響」が主たる対象とされた。とした。~~ここで注意すべきは、低用量の化合物を投与した動物実験で検出された影響は、対照群と投与群との間の差は、それらが悪影響かどうかを問わず、障害性の変化であろうとなかろうと、当面はすべて低用量影響と記載されている点である。したがって、仮に何らかの化合物に低用量影響が検出されたとしても、それが悪影響（障害性の変化）でなければ NOAEL を見直す必要は生じない。

化合物の低用量影響について議論する上でもう一つ重要な概念は、NOAEL 以下の用量で観察された影響の程度（異常の出現率や重量の変動幅など）と投与量との関係が、直線的であるか否かという点である。一般的な毒性試験やリスク評価では、評価すべき化合物の毒性について、動物に投与した用量やヒトが曝露を受けた濃度と生体の反応との間に直線的な用量反応関係が存在することを前提としてデータが評価され、その結果に基づいてその化合物のリスクが管理される。したがって、仮にある種の化合物について極めて厳密で正確な動物実験が実施され、従来は NOAEL と考えられていた用量よりも低い用量で悪影響が検出されたとしても、そのような影響に直線的な用量反応関係があれば、これまでの手法を用いてリスクを再評価することにより、新たな~~（より低い）~~NOAEL を設定することができ、この基準に基づいて適切にリスクを管理することが可能である。しかし、仮にある種の化合物の低用量域において直線的な用量反応関係が成立せず、NOAEL と考えられてきた用量よりはるかに低いある一定の用量で生体に悪影響を及ぼし、それよりさらに低い用量では何も影響を及ぼさないという性質（このような現象は「U 字、もしくは「逆 U 字現象」と呼ばれる）があるとすると、直線的な用量反応関係を前提としたこれまでのリスク評価は成立しなくなる。なぜなら、そのような性質を持つ化合物については NOAEL より低い用量でこの U 字もしくは以下のどのような用量で逆 U 字現象が引き起こされるかどうかを確認しない限りリスクを評価できないことになるものの、現状ではそれがどの程度の用量かを正確に推測する手立てがないためである。すなわち、実験的に調べた用量では影響が観察されなかったという事実をもってしても、あらゆる用量で影響がないとの結論を導くことははができないくなるからである。

この評価書で BPA の影響を評価するに当たっては、代表的なリスク評価書で NOAEL として採用されている 5 mg/kg 体重/日の用量を基準として（参照 27）、動物にそれ以下の用量を投与することによって引き起こされたと考えられる影響を

「低用量影響」として記載する。一方、5 mg/kg 体重/日を超える用量で引き起こされる影響については、便宜的に「高用量影響」と記載する。

また、内分泌系及び生殖系に関する多くの情報の中には、BPA の毒性評価を意図して実施された研究結果に加え、エストロゲン様作用を持つ BPA 以外の物質の研究結果に関するものなど、広範囲の研究結果が含まれる。これら膨大な試験データを用いて統一的にリスク評価を行うためには、一貫性のある基準で知見を整理することが重要である。そこで、本食品健康影響評価では、内分泌系及び生殖系に関する生殖発生毒性、発達毒性及び神経毒性に焦点を絞り、表 402 に示す「BPA に関する選択した文献を評価する際の留意点」を定め、EFSA、Environment Canada 及び Health Canada、NTP-CERHR、FDA 等の海外の評価機関における評価並びに国内外の最新の論文について、整理し、評価することとした。

3. 実験動物等における影響

(1) レセプター結合に関する *in vitro* 試験における影響 (表 37)

BPA は、受容体結合試験において、ヒトやラットのエストロゲン受容体に対して結合性を示している (17β-エストラジオール (E₂) の 1/500-1/15,000) (参照 5、28、29、30、31)。ヒトエストロゲン受容体を導入した酵母 (ツーハイブリッドアッセイを含む) やヒト又はラットのエストロゲン受容体を導入した動物細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイでも、エストロゲン応答配列 (ERE) 依存的に転写活性を示している (E₂ の 1/600-1/130,000) (参照 5、28、31、32、33、34、35、36、37)。また、酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒトエストロゲン受容体の 2 量体形成試験で BPA の EC₅₀ 値は 3.1×10^{-6} M であり、E₂ (EC₅₀ 値: 1.2×10^{-10} M) の 1/26,000 の 2 量体形成能を示している (参照 5、28)。また、BPA は内因性エストロゲン応答性遺伝子に対する影響をみた試験では pS2 などのエストロゲン依存性遺伝子発現の誘導能を示している。プロラクチン遺伝子のプロモーター領域を用いたレポーター遺伝子アッセイで BPA (1 nM) は転写活性を示している (参照 5、38、39、40、41)。

(2) 高用量における影響

①急性毒性試験 (表 46)

げっ歯類の経口、経皮、腹腔内、皮下投与による LD₅₀ は種 (マウス、ラット、ウサギ、モルモット) によって異なり、腹腔内投与で 150-800 mg/kg 体重、経口投与で 1,600-5,200 mg/kg 体重と、比較的大きな値が報告されている (参照 5、20)。

表 46 急性毒性試験

	マウス	ラット	ウサギ	モルモット
経口 LD ₅₀	1,600-5,200 mg/kg*	3,200-5,000 mg/kg	2,230-4,000 mg/kg	4,000 mg/kg
経皮 LD ₅₀	—	—	3,000-6,400 mg/kg	—
腹腔内 LD ₅₀	200 mg/kg	400-800 mg/kg	150 mg/kg	—
皮下 LD ₅₀	—	2,400 mg/kg	—	—

*：文献により幅がある。

②亜急性毒性試験

雌雄 F344 系ラットに BPA (0、1,000、2,000 ppm) を 103 週間混餌投与した試験は、実験期間からは慢性毒性試験のカテゴリーに入るところであるが、影響自体は比較的早く出現している。いずれの投与群でも、5 週目からは対照群と比較して有意な体重減少が認められた。摂餌量の減少は 12 週目から観察されたことから、体重減少は BPA の直接影響であると考えられた。同様に、B6C3F1 系マウスに BPA (雄：0、1,000、5,000 ppm、雌：0、5,000、10,000 ppm) を混餌投与した試験では、雌雄とも 5,000 ppm 及びそれ以上の投与群で体重減少が認められた。雄では 1,000 ppm 群で多核巨大肝細胞の出現を認めたが、これは有害作用とはみなされず、1,000 ppm をマウスにおける NOAEL としている。両種ではラットの方が敏感であり、体重減少を認めた実験結果に基づき LOAEL (最小毒性量) を 50 mg/kg 体重/日 (1,000 ppm) と換算した (参照 42)。

上記の 2 年間投与試験よりも低い投与量で影響が観察された試験として、F344 系ラットにおける 91 日混餌投与実験がある。この実験では、200 ppm 以上の全ての投与群 (13 あるいは 25 mg/kg 体重/日に相当；経産省と EC で換算が異なる) で、雄では盲腸の拡張及び膀胱内の硝子状塊が観察された。雌では 500 ppm 以上の投与群で盲腸の拡張が観察された (参照 42)。

③内分泌系及び生殖系への影響

マウスを用いた混餌投与試験については、CD-1 系マウスに BPA (0.003、0.03、0.3、5、50、600 mg/kg 体重/日) の 2 世代混餌投与を行った試験では、600 mg/kg 体重/日投与群において、腎及び肝重量の増加、包皮分離のわずかな遅延、F₀ の精巣上体精子濃度の減少が認められた。50 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝臓に小葉中心性肥大が認められた。交尾率、~~受精率~~、妊娠率、卵巣の原始卵胞数、発情周期、交配までの日数~~交配前期間~~、出生児の性比、出生児の生存率、精巣及び前立腺を含む主要臓器の病理組織学的所見等に変化は認められなかった。全身毒性に関する NOAEL を肝臓への影響に基づき 5 mg/kg 体重/日、発達毒性及び生殖毒性に関する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている (参照 43)。

ラットを用いた強制経口投与試験については、Crj:Donryu 系ラットに BPA (0、0.006、6 mg/kg 体重/日) を妊娠 2 日から分娩後 21 日まで母動物に強制経口投

与した試験では、母動物及び出生児の体重、一腹あたりの出生児の数、生殖器官の形態、膣開口日齢、子宮重量、卵子数、血清 FSH 及び LH 等に影響は認められなかった (参照 44)。

SD 系ラットに BPA (0、3.2、32、320 mg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から分娩後 21 日まで母動物に強制経口投与した試験では、母動物の体重、分娩後 21 日の母動物の臓器重量、出生児数に影響は認められなかった。出生児においても、1 日齢及び 7 日齢の体重、10 日齢の雌の性的二型核の体積、膣開口日齢及び開口日齢の体重、性周期開始日齢、4 ヶ月齢の性周期、6 ヶ月齢の性行動、6 ヶ月齢の雄の生殖臓器重量等に影響は認められなかった (参照 45)。

SD 系及び Alderley Park (AP) 系ラットに BPA (0、20、100 µg/kg 体重/日、50 mg/kg 体重/日) を妊娠 6 日から 21 日まで強制経口投与した試験では、AP 系ラットにおける 50 mg 投与群でのみ、1 日精子産生量の減少、膣開口日齢の遅延が認められた。その他の群では、前立腺及び子宮などの生殖臓器重量、肛門生殖突起間距離等に影響は認められなかった (参照 46)。

SD 系ラットに BPA (0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日) を妊娠 1 日から 20 日まで強制経口投与した試験では、300 mg/kg 体重/日以上投与群において、母動物の体重減少及び体重増加抑制、雄の出生児に肛門生殖突起間距離の短縮が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、妊娠不成立、着床後の胚吸収率の増加、出生児の体重増加抑制、生存児数の減少、胸部位において骨化中心数の減少が認められたが、黄体数、着床位置、出生児の形態に影響は認められなかった (参照 47)。

SD 系ラットに BPA (0、0.02、2、200 mg/kg 体重/日) を 91 日齢から 97 日齢まで強制経口投与し、3 種の餌を用いた試験では、1 日精子産生量、精子数に一貫した変化はなく、体重、肝、腎、精巣、精囊、前立腺及び精巣上体の重量に影響は認められなかった (参照 48)。

また、ラットを用いた混餌投与試験について、SD 系ラットに BPA (0、0.001、0.02、0.3、5、50、500 mg/kg 体重/日) の 3 世代混餌投与を行った試験では、500 mg/kg 体重/日投与群で出生児の体重減少及び体重増加の抑制、一腹あたりの生存児数の減少、腎絶対重量の減少、腎尿細管の変性、肝における慢性炎症、膣開口日齢の遅延が認められた。これらの変化のうち、膣開口日齢の遅延については、体重増加抑制減少によるものと考察されている。また、500 mg/kg 体重/日において、F₁ 雄ラットの精巣上体の精子濃度の低下、F₃ では精巣の 1 日精子産生量の低下が認められたが、F₀ 及び F₂ にはいずれも影響はみられなかった。50 mg/kg 体重/日以上投与群では、すべての世代の雄で肝絶対重量の低下、包皮腺分離時期の遅延が認められた。精巣重量の減少は、用量反応関係が認められなかった (0.001 mg 投与群 : F₃、0.02、50 mg 投与群 : F₂、F₃、500 mg 投与群 : F₁-F₃) (参照 49)。

その他の生殖・発生毒性試験の概要について、表 58 に示した。

④遺伝毒性試験

BPA は、サルモネラ菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞 (BPA: 5-60 $\mu\text{g/mL}$) 及びチャイニーズハムスターV79 細胞 (BPA: 0.1-0.2 mM) を用いた遺伝子突然変異試験で S9 の存在下、非存在下において陰性であった。チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた染色体異常試験で、S9 の存在下では、細胞毒性を示す濃度 (20-40 $\mu\text{g/mL}$) において染色体異常誘発の報告があったが再現性はなかった。また、BPA (10-30 $\mu\text{g/mL}$) はラット培養肝臓上皮細胞 (RL1 細胞) を用いる染色体異常試験で陰性であった (参照 10)。ただし、BPA (0.1-10 $\mu\text{g/mL}$) はヒト RSa 細胞に対しては変異原性が陽性とされている (参照 50)。ICR マウスに BPA (0、500、1000、2000 mg/kg 体重) を単回投与し小核出現の頻度を測定したが、小核頻度の増加は見られず、ショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験で陰性であった。シリアンハムスター胚 (SHE) 細胞に BPA (25-200 μM) を曝露した際に、異数性細胞の出現が見られており、BPA については異数性細胞を誘発する作用があると判断されている (参照 10)。BPA (0.4 mM) は CHO-K1 細胞に異数性細胞を誘発し、高用量で姉妹染色分体交換 (SCE) 及びコメットアッセイ陽性の結果を与えた (参照 51)。BPA (50-200 μM) は *in vitro* において微小管蛋白質の重合を阻害することが示されている (参照 10)。BPA (30 μM) を雌マウスに慢性曝露した実験から、BPA は体細胞及び卵巣に対して異数性細胞を誘発する可能性が示唆された (参照 52)。しかし、BPA (0、50ng/mL、10 $\mu\text{g/mL}$) はマウスの卵巣に減数分裂の停止を起こすが、異数性細胞は誘発しないとする報告がある (参照 53)。BPA をペルオキシダーゼ存在下あるいは P450 存在下でラット DNA と反応させると、DNA 付加体が形成されたことから、BPA の代謝物は DNA と反応するが、その作用は弱いと考えられている (参照 20)。SD 系ラットに BPA を投与し肝臓の DNA 付加体形成を調べると、完全に同定はできなかったが、複数の付加体が検出された (参照 10)。

BPA は *in vitro* において、ペルオキシダーゼ存在下で DNA に付加体を形成するほか、微小管の形成阻害、異数性細胞の出現を誘発することが認められているが、細菌や哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験や染色体異常試験で陰性となっており、DNA の損傷は突然変異 (発がん) に結びつくとは考えにくい。ラットに BPA を経口投与すると肝臓に DNA 付加体が形成されるが、骨髄細胞の DNA 損傷を観察した *in vivo* 小核試験は陰性であり、動物試験における有意な腫瘍発生率の増加は観察されていない。肝臓における DNA 付加については生成物が明らかとなっておらず、異数性細胞誘発については *in vitro* 試験の結果に限られており、哺乳類細胞に対する変異原性や異数性誘発について陽性の結果が得られていないため、ヒトの健康に影響は与えないと考察されている (参照 10)。

⑤発がん性試験

マウス及びラットについて 2 年間の発がん性試験が行われている (参照 42)。

B6C3F1 系マウス（雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢）に BPA（雄：0、1,000、5,000 ppm [=0、150、750 mg/kg 体重/日]、雌：0、5,000、10,000 ppm [=0、750、1500 mg/kg 体重/日]）の 2 年間混餌投与を行った試験では、雄の 1,000 ppm 投与群で白血病及びリンパ腫の発生頻度に有意な増加を認めたが、用量に依存した発生数の増加はみられなかった。雄の両投与群で、肝臓の多核巨大肝細胞の用量に依存した発生頻度の増加を認めたが、肝腫瘍の発生頻度に増加はみられなかった。雌では投与に関連した腫瘍の増加はみられなかった。また、雄の 5,000 ppm 投与群及び雌の両投与群で体重減少がみられている（参照 42）。

F344 系ラットに BPA（0、0.05、7.5、30、120 mg/kg 体重/日）を妊娠 1 日から分娩後 21 日まで母動物に強制経口投与した試験では、120 mg/kg 体重/日投与群の母動物の体重増加が抑制された。~~妊娠数、~~妊娠期間、平均着床数、新生児数及び性比に影響は認められなかった。5 週齢の雄の出生児に発がん物質 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB) を皮下投与し、DMAB により誘発される副生殖腺（前立腺と精嚢）の増殖性病変に対する、妊娠期と授乳期の BPA 曝露による修飾作用を検討した結果、発がんの増強を認めなかった。また、BPA 単独投与された雄の出生児の体重、前立腺重量、精巣重量、精巣上体重量に影響は認められなかった（参照 54）。

F344 系ラット（雌雄、各投与群 50 匹、5 週齢）に BPA（雄：0、1,000、2,000 ppm [=0、74、148 mg/kg 体重/日]、雌：0、1,000、2,000 ppm [=0、74、135 mg/kg 体重/日]）の 2 年間混餌投与を行った試験では、雄の 2,000 ppm 投与群及び雌の両投与群で白血病の発生頻度に増加がみられたが、有意差を認めなかった。雄では両投与群で精巣間細胞腫の発生頻度に有意な増加を認めたが、背景データでは、この腫瘍は老齢の F344 系ラットの雄に高い頻度でみられるため、投与に関連した影響ではないと考えられた。また、雌雄の両投与群で、体重減少及び摂餌量の減少がみられている（参照 42）。なお、この 1,000 ppm の投与量は、米国 EPA がリスク評価を行なう際に、50 mg/kg 体重/日と換算し直している。

⑥免疫毒性試験

BALB/C マウス（6 週齢、雌）に、~~実験 28 日目に~~沈降性ミョウバン OVA（100 µg）で免疫化後、~~14 実験 41 日目から 2047 日まで~~1 日おきに BPA(0、100 mg/kg 体重)を腹腔内投与、~~実験 2148 日目に~~沈降性ミョウバン OVA（100 µg）で免疫化した。BPA 投与群は concanavalin A 存在下のリンパ球増殖に障害が観察された（参照 55）。

Leishmania 感受性 BALB/c 雄マウス及び *Leishmania* 耐性 C57BL/6 マウスに BPA（5.7、11.4、22.8、45.6 mg/kg bw）を皮下投与した後、*Leishmania* に感染させた試験では、用量依存的に足蹠腫脹が増加した。また、CD4+リンパ細胞に対する CD4+CD25+細胞の割合の増加が認められた（参照 56）。

(3) 低用量における影響

①急性毒性試験

10 µg/kg 体重の BPA をマウスに単回腹腔内投与した場合に、血漿インスリン上昇が報告されている。数回反復投与をした後には膵臓 β 細胞にも影響が認められている (参照 57)。

②亜急性毒性試験

酸化ストレスの亢進を示唆したものとして、Wistar 系ラットに BPA (0、0.2、2、20 µg/kg 体重/日) を 30 日間経口投与したところ、全ての投与群の肝ミトコンドリア及びミクロソーム分画において、抗酸化にかかわる酵素 (super oxidase、glutathione reductase) の活性が低下し、過酸化水素及び脂質過酸化のレベルが上昇した ~~という報告がある~~ (参照 58)。

③内分泌系及び生殖系への影響

a. 生殖発生毒性

BPA は、環境中あるいはヒト血液中に存在する濃度で、着床前のマウス初期胚の発育に影響を与える。その作用は、エストロゲン受容体を介したものであるとの *in vitro* 試験の報告がある (参照 59)。

マウスを用いた経口投与試験について、CF-1 系マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 7 匹) を妊娠 11 日から 17 日に経口投与した試験では、6 ヶ月齢の雄の出生児に前立腺重量の増加が認められた。マウスはポリプロピレンのケージで飼育され、マウス用の飼料を与えられている (参照 30)。

CF-1 系マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 7 匹) を妊娠 11 日から 17 日に経口投与した試験では、2 µg/kg 体重/日の投与群の出生児で、用量反応関係のない体重増加の抑制、前立腺重量の増加、精巣上体重量の減少が認められた。20 µg/kg 体重/日投与群で、1 日精子産生量の減少が認められた。マウスはポリプロピレンのケージで飼育され、マウス用の飼料を与えられている (参照 60)。

Nagel ら (参照 30)、vom Saal ら (参照 60) の成績を確認するために追試が行われた。実験 ~~方法~~ は Nagel ら (参照 30) の方法に従って実施された。CF-1 系マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 7-8 匹) を妊娠 11 日から 17 日に経口投与したところ、2 µg/kg 体重/日以上 の投与群の出生児の雄に精巣の絶対重量の増加、一日精子産生量の増加が認められたが、前立腺重量は変化しなかった。出生児の雌の生殖臓器重量及び膣開口日齢に影響は認められなかった (参照 61)。

Nagel ら (参照 30)、vom Saal ら (参照 60) の成績を確認するために追試が行われた。実験 ~~方法~~ は Nagel ら (参照 30) の方法に従って実施された。CF-1 系マウスに BPA (0、0.2、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA 純度は 99%以上、各群の動物数は 28 匹) を妊娠 11 日から 17 日に経口投与した試験では、妊娠率、

妊娠期間、一腹あたりの出生児の数、生存率に差はなく、出生児の精子産生数に変化はなく、脳、腎臓、肝臓、精巣上体、包皮、前立腺、精囊、精巣の重量と組織に影響は認められなかった。F₁ で 20、200 µg/kg 体重/日投与群の 90 日齢における体重増加が認められた (参照 62)。

Nagel ら (参照 30)、vom Saal ら (参照 60) の成績を確認するため、エストロゲンに対する感受性が CF-1 系マウスよりも高いことが報告されている C57BL/6N 系マウスを用いた実験が行われた。C57BL/6N 系マウスに BPA (0、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 10 匹) の妊娠 11 日から 17 日に強制経口投与した試験では、雄の出生児の精囊重量に用量反応関係はなく、精巣と精巣上体の絶対重量及び比重量においても変化は認められなかった。精子密度、精巣、精囊、前立腺、精巣上体の病理組織学的所見においても影響は認められなかった。飼料、飲用水、床敷の植物エストロゲンが分析され、ゲニステイン、ダイゼインの濃度は 0.5 mg/100g 未満であったと記載されている (参照 63)。

CD-1 系マウスに BPA (0、2、20 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 7 匹) を妊娠 11 日から 17 日まで経口投与 (投与方法は Nagel ら (参照 30) と同じ) した試験では、出生児の 8 週齢及び 12 週齢で精巣比重量が低下したが、用量反応関係は認められなかった。また、8 週齢で雄の攻撃性の増加が認められたが、12 週齢で変化はなかった。血清テストステロン濃度についても変化はなかった (参照 64)。

CF-1 系マウスに BPA (0、2.4 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 21 匹) の妊娠 11 日から 17 日まで経口投与した試験では、雌の出生児に、22 日齢における体重の増加、性周期開始時期の早期化が認められた (参照 65)。

Swiss 系マウスに BPA (0、5、25、100 µg/kg 体重/日[†]、BPA の純度は 97%、各群の動物数は 10 匹) を雄に 30 日間強制経口投与し、未投与の雌と交配させた試験では、25 µg/kg 体重/日以上投与群で雌の妊娠率の低下、全投与群で胚吸収数及び胚吸収率の増加が認められたが、着床数、生存児数に影響はなかった。雄では、25 µg/kg 体重/日以上投与群で 1 日精子産生量の減少、精巣及び精巣上体の精子数の減少が認められた。用量反応関係のない精巣の絶対重量の減少、比重量の増加が認められたが、精巣上体及び包皮腺の重量に影響はなかった (参照 66)。

また、マウスを用いた非経口投与試験について、CD-1 系マウスに BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 6-10 匹) を妊娠 9 日から分娩出産 (妊娠 20 日) まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて投与した試験では、雌の出生児で膈開口日齢について有意な影響は認められなかったが、3 ヶ月齢で発情期の延長が認められた。飼料の種類は記載されていないが、飼料メーカーの分析成績及びケージと床敷の E-SCREEN 分析において、エストロゲン活性は陰性であ

[†] 原著では、ng/kg 体重/日となっているが、µg/kg 体重/日と思われる。(参照 27、67、68)

った (参照 69)。

CD-1 系マウスに BPA (0、25、250 ng/kg 体重/日、各群の動物数は 6-10 匹) を妊娠 9 日から分娩後 4 日まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて投与した試験では、卵巣摘出したマウスにおいて、E₂ への乳腺感受性の増大等の乳腺の細胞及び組織レベルの影響が認められた。飼料やケージの種類の記載はないが、飼料、ケージ、床敷のエストロゲン活性分析 (E-SCREEN 分析) は無視できるレベルであった (参照 70)。

ラットを用いた強制経口投与試験について、SD 系雄ラットに BPA (0、0.02、0.2、2、20、200 mg/kg 体重/日、BPA の純度は 99.6%、各群の動物数は 5 匹) を 13 週齢から 6 日間強制経口投与した試験では、18 週齢時点の全投与群で 1 日精子産生量の減少が認められた (参照 71)。

ラット母動物に対する強制経口投与試験について、SD 系ラットに BPA (0、0.2、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99.9%、各群の動物数は 25 匹) の強制経口投与を行った 2 世代繁殖試験では、体重、生殖臓器重量、発情周期、膈開口日齢、繁殖、妊娠期間、着床数、F₁ 及び F₂ の生後発達及び性成熟、オープンフィールドテスト、水迷路試験、病理組織学的所見等に BPA 投与に関連した影響は認められなかった。肛門生殖突起間距離等一部の影響は、対照群といずれかの投与群との間に有意な差がみられたが、その差は僅かであり、世代間に一貫性が認められないことから、BPA 投与との関連や毒性学的意義を示すものではなかった。飼料、飲用水、床敷に含まれる BPA の濃度が分析され、いずれも検出限界 (飼料、床敷は<0.003 µg/g、飲用水は<0.03 µg/g) 未満であった (参照 72)。

Long-Evans (LE) 系ラットに BPA (0、2、20、200 µg/kg 体重/日、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 13-29 匹) を妊娠 7 日から分娩後 18 日まで母動物に強制経口投与した試験では、着床数、生存児数、精子数、肛門生殖突起間距離等に影響は認められなかった (参照 73)。

妊娠した Holtzman 系ラットに妊娠 12 日から分娩後 21 日まで BPA (0、1.2、2.4 µg/kg 体重/日) を強制経口投与した試験では、F₁、F₂ 及び F₃ において、ステロイド受容体コアクチベーター等の発現の変化が観察された (参照 74)。

ラット母動物に対する飲水投与試験について、Wistar 系ラットに BPA (0、0.01、0.1、1.0、10 ppm、BPA の純度は 99%以上、各群の動物数は 28 匹 [=最高用量群 0.775-4.022 mg/kg 体重/日]) の交配前 14 日から分娩後 22 日まで飲水投与した試験では、体重、出生^児数、生存率、出生児の精巣・前立腺等の絶対及び比重量、1 日精子産生量、精巣の組織に影響は認められなかった (参照 75)。

ラットを用いた皮下投与試験について、LE 系ラットの新生児に BPA (50 µg/kg、50 mg/kg 体重/日)、4,4',4''- (4-Propyl-[1H]-Pyrazole-1,3,5-triyl) Trisphenol

(PPT ; ER α のアゴニスト : 1 mg/kg 体重/日)、Estradiol Benzoate (EB ; 陽性対照 : 25 μ g/kg 体重/日) を 0 日齢から 3 日齢まで皮下投与した試験では、50 μ g/kg 体重/日投与群において、膣開口日の早期化が認められた。また、膣開口日後 15 週目までに正常な性周期が観察されたラットの割合は低投与量で 33%、高投与量で 86%であった。卵巢においては、用量依存的に巨大胞状卵母細胞が増加し、黄体数は減少した (参照 76)。

Wistar 系雌雄ラット (1 日齢から 5 日齢) に BPA (0、100、500 μ g/ラット) を皮下投与した試験では、すべての投与群において、KISS 蛋白の mRNA 量の低下が観察された (参照 77)。

Sprague-Dawley (SD) 系雌ラットに 1 日齢から 10 日齢まで BPA (2.5-6.2、15-62 mg/kg) を皮下投与した試験では、両投与群において、新生児ラットの下垂体の機能への影響が観察された。また、用量依存的に児ラットの成熟が促進された (参照 78)。

b. 発達毒性

マウスを用いた経口投与試験について、若齢マウス (20 日齢から 22 日齢) に BPA (0、0.02、0.04、0.1 mg/kg 体重/日) を 6 日から 8 日間経口投与後、28 日齢のマウスから卵母細胞を摘出した試験では、卵母細胞の減数分裂の異常の用量依存的増加が認められた。著者らは、ポリカーボネートの飼育ケージや給水ボトルは繰り返し使用する場合にダメージを受けて、ポリカーボネートから BPA が 100-350 ng/mL 程度溶出し、その濃度範囲で卵母細胞に影響を及ぼすと考察している (参照 79)。

マウス母動物に対する経口投与試験について、CD-1 系マウスに BPA (0、10 μ g/kg 体重/日、各群の動物数は 6 匹) を妊娠 14 日から 18 日に経口投与した試験では、背側・外側・腹側の前立腺の導管の上皮細胞の数と容積の増加、背外側の上皮細胞の増殖、尿道奇形等が報告された (参照 80)。

CD-1 系マウスに BPA (0、50 μ g/kg 体重/日) を妊娠 16 日から 18 日まで経口投与した試験では、出生体重及び雌の肛門生殖突起間距離に変化は認められなかったが、雄では肛門生殖突起間距離が増加し、前立腺重量の増加も認められた (参照 81)。

ラット母動物に対する強制経口投与試験について、LE 系ラットに BPA (0、2.4 μ g/kg 体重/日) を妊娠 12 日から分娩後 21 日まで投与した試験では、90 日齢の精巣重量が減少した。血清 LH 及びテストステロン濃度においては、影響は認められなかった。また、同じ試験内で、BPA (0、2.4、10 μ g/kg 体重/日、100、200 mg/kg 体重/日) を 21 日齢から 35 日齢まで強制経口投与した試験では、血清 LH 及びテストステロン濃度の減少が、2.4 μ g/kg 体重/日投与群で認められたが、10 μ g/kg 体重/日以上群の投与群では認められなかった (参照 82)。

論文として公表されていないが、菅野らは、厚生労働科学研究事業において、

CrI:CD(SD)BR ラットに BPA (0、0.5、5、50 µg/kg 体重/日) を妊娠期から授乳期にかけて強制経口投与し、雌の出生児において、0.5 µg/kg 体重/日投与群以上で、晩発性の性周期異常を認めたと報告した (参照 83)。

~~ラット母動物に対する飲水投与試験について、~~SD 系ラットに BPA (0、1、10 mg/L [= 0、0.1、1.2 mg/kg 体重/日]、各群の動物数は 6 匹) を妊娠 6 日から授乳まで母動物に飲水投与した試験では、4 日齢から 11 日齢に出生児の体重増加が認められたが、用量依存性はなかった。また、1.2 mg/kg 体重/日投与群において、4 ヶ月齢から 6 ヶ月齢の発情周期の減少、血漿中の LH 濃度の低下が見られた。一腹あたりの出生児の数、性比、膣開口日齢及び肛門生殖突起間距離に影響は認められなかった。プラスチックの飼育ケージを使用しているが、ケージからのエタノール抽出物を測定 (E-SCREEN 分析) してエストロゲン様物質の溶出はなかった (参照 84)。

~~ラット母動物に対して皮下埋め込み式浸透圧ポンプによる投与を行った試験について、~~Wistar 系ラットに BPA (0、25 µg/kg 体重/日) を妊娠 8 日から 23 日まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて皮下投与した試験では、膣開口日の早期化、乳管の過形成が認められた。ステンレス製の飼育ケージとガラス製の給水ボトルを使用した (参照 85)。また、同じくミニポンプを用いて妊娠 9 日から分娩後 1 日まで皮下投与した試験では、膣開口日齢に影響は認められなかった。乳管の過形成の増加、50 日齢及び 95 日齢に篩様構造が認められた。飼料中のエストロゲン含量を測定したところ無視できるレベルであり、ケージと床敷のエストロゲン活性 (E-SCREEN 分析) は無視できるレベルと記載されている (参照 86)。

Wistar 系ラットに BPA (0、25、250 µg/kg 体重/日、各群の動物数は 7-9 匹) を妊娠 8 日から出産 (妊娠 23 日) まで皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いて投与した試験では、前立腺の細胞の変化 (30 日齢における前立腺の管周囲の間質性 AR (アンドロゲンレセプター) 及び酸ホスファターゼ発現の変化 ; 120 日齢では変化なし、30 日齢及び 120 日齢の視交叉の Estrogen Receptor β (ERβ) の増加) が認められた。前立腺重量に変化はなかった (参照 87)。

その他の生殖・発生毒性試験について、表 69に示した。

④発がん性試験

BALB/c 系マウスに BPA (20 µg/kg 体重/日) を妊娠 13 日から 18 日まで混餌投与した試験では、成熟後での前立腺上皮基底細胞に、diethylstilbestrol-ジエチルスチルベストロール曝露の際に見られるのと同様の CK10 (サイトケラチン : 扁平上皮細胞のマーカー) の発現の増加が認められたが、前立腺上皮に形態学的変化は伴わなかった (参照 88)。

SD 系ラット (1 日齢、3 日齢、5 日齢) に BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を皮下

投与した試験では、その後無処置で経過させた場合、前立腺の大きさは変えず、前立腺上皮内腫瘍 (PIN) も発生させなかった。また、前立腺の間質の増生及び上皮過形成の変化は認められなかった。しかし、90 日齢時からのテストステロン及び E₂ の 24 週間に及ぶ追加投与により、前立腺上皮の核異型の増加、前立腺のホスホジエステラーゼ 4 型発現の増加が認められ、前立腺上皮内腫瘍を高率 (100%) に誘発した (参照 89)。

⑤免疫毒性試験

ループスを発症しやすくした NZB×NZW マウス (5 週齢) に BPA (2.5 µg/kg 体重/日) 7 日間混餌投与した試験では、BPA 投与群はループス発症の指標である蛋白尿が平均で 7 週間遅く現れた (参照 90)。

Leishmania 耐性 BALB/6 雌マウスに BPA (1、10、100 nM (=0.03、0.3、3 µg/kg 体重/日)) を妊娠前 2 週間から分娩後 1 週間まで飲水投与して得られた雄出生児に出生後 10 週目で *Leishmania* に感染させた試験では、用量依存的に足蹠腫脹が増加した。また、CD4+リンパ細胞に対する CD4+CD25+細胞の割合の増加が認められた (参照 56)。

DBA1/J マウスに BPA (3、30、300、3000 µg/kg) を妊娠 0 日から 18 日まで経口投与し、8 週齢の出生児に hen egg lysozyme (HEL) を免疫免役した試験では、anti-HEL IgG 及び抗原に対する脾細胞の増殖反応の増加が認められた。また、コントロールと比較して、CD3+CD4+細胞が 29%、CD3+CD8+細胞が 100%増加した (参照 91)。

⑥発達神経毒性試験

マウスを用いた経口投与試験について、C57BL/6N 系マウスに BPA (0、2、200 µg/kg 体重/日) を妊娠 3 日から分娩後 21 日まで母動物に強制経口投与した試験では、21 日齢の出生児の体長、体重、肛門生殖突起間距離及び空間記憶に変化は認められなかった。200 µg/kg 体重/日投与群で思春期早発、不安増加が認められた。エチニルエストラジオール (EE) をポジティブコントロールとして用いている (参照 92)。

CD-1 系マウスに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 14 日から 18 日まで経口投与した後、分娩させて得た F₁ 出生児に妊娠 14 日から 18 日までのF₁ 出生児に BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を経口投与した試験では、F₁ 出生児及び F₂ 出生児の体重増加、一腹あたりの F₂ 出生児の数、性比、F₂ 出生児の反射発達への影響は認められなかった。F₀ の BPA 投与により、母性行動の減少、巣作り時間の増加が認められた (参照 93)。

CD-1 系マウスに BPA (0、10 µg/kg 体重/日) を妊娠 11 日から分娩後 8 日まで母動物に経口投与をした試験では、出生児に探索行動や新奇性追及に関して通常見られる雌雄間の性差が減少していた (参照 94)。

皮下埋め込み式浸透圧ポンプを用いてマウスに皮下投与した試験について、BPA に対する感受性が高いとの報告がある CD-1 系マウスを他の系統のマウスと比較するため、C57BL/6J 系マウスを用いて E₂ に対する反応の系統差を検討した。両系統の ~~生後分娩後~~25 日の雌マウス卵巣を摘出後、皮下埋め込み式浸透圧ポンプにより、E₂ (0、0.5、1 µg/kg 体重/日) を皮下投与したところ、両系統で思春期の E₂ による反応変化として、乳腺に対する作用は逆 U 字反応が認められたが、子宮に及ぼす作用は単調反応であった。CD-1 系マウスに対する影響の方がわずかに強い傾向があった (参照 95)。

ラット母動物に対する経口投与試験について、F 344 系妊娠ラットに BPA (0、100 µg/kg 体重/日) を妊娠 3 日から分娩後 20 日まで強制経口投与した試験では、母動物 ~~ラット~~ の体重と臓器重量、雌雄の産児数に影響は認められなかった。雄の出生児への影響をみたところ、新生児の死亡率、体重及び臓器重量に変化は認められなかった。また、オープンフィールド試験、自発運動量、高架式回路の成績に影響は認められなかったが、105 日齢の回避行動は低下した。さらに、BPA 投与は、モノアミン酸化酵素阻害剤であるトラニルシプロミン (Tcy) の腹腔内注射による Tcy 誘発性の自発運動の増加を阻害したが、Tcy 誘発性の立ち上がりの低下には抑制作用を示さなかった (参照 96)。

SD 系ラットに BPA (0、40 µg/kg 体重/日) を妊娠 0 日から分娩後 25 日まで経口投与した試験では、思春期 (35-45 日齢) の雌ラットにおいて、新奇な探索活動の低下が認められた。また、アンフェタミン投与による活動性の上昇が BPA 曝露ラットでは抑制された (参照 97)。

SD 系ラットに BPA (0、40 µg/kg 体重/日) を妊娠 0 日から分娩後 21 日まで経口投与し、生まれた雌ラットの行動を調べた試験では、主成分分析によって行動特性に関わる要因を調べ、各要因と BPA 曝露との関係を検討していた。その結果、35 日齢及び 45 日齢の探索行動の増加、45 日齢の社会的毛づくろい (Social grooming) の減少が認められた (参照 98)。

F344 系ラットに BPA (0、100、250 µg/kg 体重/日) を 1 日齢から 14 日齢まで強制経口投与した試験では、体重、33 日齢の遊泳行動及び刺激行動、34 日齢から 37 日齢の迷路試験に影響は認められなかった。また、性差による行動に用量依存的な影響は認められなかった (参照 99)。

SD 系ラットに交配前 10 日から分娩後 21 日まで BPA (0、40 µg/kg 体重/日) 又は妊娠 14 日から分娩後 6 日まで BPA (0、400 µg/kg 体重/日) を経口投与し、生まれた雌雄ラットの出生児が 35、45、55 日齢において社会的及び非社会的行動に関して検討した。行動において主成分分析を行ったところ、遊戯行動の変化 (特に雌の行動の ~~雄性~~男性化) が認められた (参照 100)。

ラット母動物に対する飲水投与試験について、Wistar 系ラットに BPA (0、0.1、1 mg/L [= 0、30、300 µg/kg 体重/日]) を妊娠 1 日から分娩後 21 日まで母動物に飲水投与した試験では、出生児の生殖臓器、肛門生殖突起間距離、生殖行動及

び発情周期に変化はなかった。オープンフィールド試験における雌雄の活動性の差異の減少及び雌雄で容積が異なる青斑核容積の性差の減少が認められた (参照 101)。

Wistar 系ラットに妊娠 13 日から分娩出産まで BPA (0、0.1 ppm [=0、15 µg/kg 体重/日]) を飲水投与した試験では、雌雄の出生児の 6 週齢から 9 週齢において、オープンフィールド試験における、立ち上がり行動及び強制水泳のものがき反応で通常認められる性差に関して、雄における雌様行動への変化に伴い、性差の減少が認められた。回避及び迷路試験には投与と関連した影響はなかった (参照 102)。

Wistar 系ラットの妊娠 1 日から分娩後 21 日まで BPA (0、5 mg/L [=0、1.5 mg/kg 体重/日]) を飲水投与した試験では、6 週齢の出生児のオープンフィールド試験において、生来雄よりも雌において高い活動性が、BPA を曝露された親から生まれた児ラットの場合、雌雄差が認められなくなった。青斑核の容積は、通常、雌において大きい、BPA によって雄で大きくなり雌で減少し、性差の減少が認められた。血清 FSH、E₂、LH、テストステロン濃度には影響は認められず、精巣、精巣上体、腹側前立腺、子宮、卵巣重量においても変化はなかった (参照 103)。

新生児ラットに対する皮下投与試験について、LE 系雄ラットに BPA (50 µg/kg 体重/日) を 0 日齢から 3 日齢まで計 4 回皮下投与し成育後の不安様行動と攻撃性行動を検討した試験では、オープンアームへのエントリー回数が減少した (参照 104)。この試験では、E₂ による変化は認められなかった。

Wistar 系ラットに BPA (0、0.05、20 mg/kg 体重) を 1 日齢から 7 日齢まで 48 時間おきに皮下投与したところ、内側視索前野における ER α の減少、SRC-1 の増加及び腹内側核における ER α 、SRC-1 の減少及び REA の増加が観察された。また、行動試験においては、両投与群で走り回ったり、跳ねたりする行動の減少が観察された (参照 105)。

卵巣摘出した雌のアフリカミドリザルに BPA (0.05 mg/kg 体重/日) を皮下埋め込み式浸透圧ポンプにより 28 日間投与した試験では、E₂ により観察される脑中スパイン数及びシナプス形成の増加が、BPA の複合投与で抑制された (参照 106)。

4. ヒトにおける影響

ヒトの疫学データにおける BPA の尿中濃度と成人の健康との関連についての報告では、年齢、性別等の調整後、尿中の BPA 濃度と心血管及び糖尿病の診断との関連が認められている。また、尿中の BPA 濃度と肝の γ -グルタミル転移酵素及びアルカリフォスファターゼの異常値との関連が認められている (参照 107)。

生殖年齢にある女性について BPA を測定したところ、エストロゲン依存性疾患である子宮内膜増殖症患者では、BPA の血清中濃度が低いことが明らかになった。

子宮内膜増殖症患者においては、BPA の代謝が亢進していることが示唆された（参照 108）。

BPA はヒト血液中のみならず、臍帯血、卵胞液、羊水中にも存在することが認められている。羊水中濃度は、妊娠 37-40 週に比べて妊娠 16-20 週で高い（参照 109）。

女性の血液中 BPA 濃度は、アンドロゲン濃度と関連があり、排卵障害と高アンドロゲンを特徴とする多嚢胞性卵巣患者では高値であった（参照 110）。

BPA の尿中濃度の上昇と、職業曝露を受けた男性の卵胞刺激ホルモン（FSH）の減少との関係が報告された（参照 111）。

3 回以上の流産経験のある 45 人の女性と出産、及び不妊及び流産の経験のない ~~325~~ 人の女性を調べた日本の報告では、血清 BPA 濃度の高値と再発性流産の増加の関係が報告された（参照 112）。一方、血清中の BPA を測定した結果、不妊 患者女性 と妊娠女性との BPA 濃度に差はなかった（参照 113）。

404 人の女性の尿中 BPA 濃度と、出生体重及び身長、頭囲、妊娠期間との関係を調べたアメリカの報告では、有意な関係は認められなかった（参照 114）。また、BPA の尿中濃度と、DNA 損傷のマーカーとの関連（参照 115）、BPA の血中濃度と胎児の染色体欠損との関連（参照 116）が認められている。

日本人の不妊女性における BPA の尿中濃度と子宮内膜症について横断的研究を行った結果、関連性は認められなかった（参照 117）。

アメリカにおいて、遊離 BPA 濃度と妊娠期間及び出生児の体重との関係を調べた結果、関連性は認められなかった（参照 118）。

~~BPA の粉塵との接触により、軽度の皮膚刺激性が報告されている（経済産業省 2002；産業中毒便覧）。~~

BPA のエポキシ化物を主成分とし、BPA を微量に含む歯科用複合樹脂を 4 年間使用後、手に皮膚炎が発生した女性歯科技工師にアレルギー反応検査を実施したところ、主成分に反応せず、0.014 又は 0.015% の BPA を含む樹脂及び BPA 単品で行ったパッチテストで陽性反応を示したという報告がある。なお、被験者は樹脂に不純物として含まれるホルムアルデヒドにも陽性を示している。BPA とホルムアルデヒドの相互作用も疑われ、また、実際に使用されていた樹脂の成分は不明であり、BPA とホルムアルデヒドの相互作用を含め、どの物質が原因であったのかは明らかとなっていない（参照 5、119）。

皮膚病の病歴も家族歴もない 53 才の男性が種々の液体ワックスを使用した作業に 5 年間従事し、右手、鼻部に皮膚炎を発症した。液体ワックスを用いたパッチテストの結果、2 種類で陽性反応を示したが、これらは BPA を含有する唯一のものであった。このため、さらにパッチテストを実施した結果、1% の BPA で陽性反応を示したことから、皮膚炎の原因物質として BPA が考えられた（参照 15、120）。

義歯を使用していた 65 才の女性が口や舌の灼熱感を訴え、パッチテストにおいて BPA 及びこれを含むエポキシ樹脂に陽性反応を示したことから、義歯の修復処置でよく使用されるエポキシ樹脂から溶け出した BPA による感作が原因と考えられた（参照 15、121）。

なお、ヒトに対する発がん性の報告はない（参照 5、15）。

5. ヒトに対する曝露量の推定

①環境省（参照 15）

一般環境大気、水（飲料水及び地下水）及び食物の実測値を用いて、日本人に対する曝露の推定を行った（表 72）。一日曝露量の算出に際しては、ヒトの一日の呼吸量、飲水量、食事量及び土壌摂取量をそれぞれ 15 m³、2 L、2,000 g 及び 0.15 g と仮定し、体重を 50 kg と仮定している。

表 72 各媒体中の濃度と推定一日曝露量

	媒 体	濃 度	推定一日 曝露量
平均	大気 一般環境大気 室内空気	0.0005 µg/m ³ 未満(2003 年) データは得られなかった	0.00015 µg/kg/日 未満 データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	0.0085 µg/L の報告がある(1998 年) 0.01 µg/L 未満程度(2001-2002 年) 0.044 µg/L 程度(2002-2003 年)	0.00034 µg/kg/日の報告がある 0.0004 µg/kg/日 未満程度 0.0018 µg/kg/日 程度
	食物 土壌	0.0005 µg/g 未満(2002-2003 年) 0.005 µg/g 未満 (1998 年)	0.02 µg/kg/日 未満 0.000015 µg/kg/日 未満
	最大値等		
最大値等	大気 一般環境大気 室内空気	0.001 µg/m ³ 程度(2003 年) データは得られなかった	0.0003 µg/kg/日 程度 データは得られなかった
	水質 飲料水 地下水 公共用水域・淡水	0.024 µg/L の報告がある(1998 年) 0.15 µg/L 程度(2001-2002 年) 19 µg/L 程度 (2002-2003 年)	0.000 96µg/kg/日の報告がある 0.006 µg/kg/日 程度 0.76 µg/kg/日 程度
	食物 土壌	0.0019 µg/g 程度(2002-2003 年) 2.7 µg/g 程度(1998 年)	0.076 µg/kg/日 程度 0.0081 µg/kg/日 程度

ヒトの一日曝露量の集計結果を表 83 に示す。吸入曝露の一日曝露量の推定最大量は、一般環境大気の濃度に終日曝露されるという前提では 0.0003 µg/kg 体重/日（濃度としては 0.001 µg/m³）であった。

経口曝露による一日曝露量の推定最大量は、地下水、食物及び土壌のデータから推定すると 0.090 µg/kg 体重/日であり、食物、土壌及び限られた飲料水のデータから推定した参考値は 0.085 µg/kg 体重/日であった。なお、公共用水域・淡水で極めて高い曝露量最大値が推定されているが、これは経口曝露量に算入していない。総曝露量を一般環境大気、地下水、食物及び土壌のデータから、一日曝露量の推定最大量は 0.090 µg/kg 体重/日であり、その 84%が食物由来であった。

1

表 83 ヒトの推定一日曝露量

		平均曝露量 ($\mu\text{g/kg}$ 体重/日)	推定最大曝露量 ($\mu\text{g/kg}$ 体重/日)
大気	一般環境大気	<u>0.00015</u>	0.0003
	室内空気		
水質	飲料水	(0.00034)	(0.00096)
	地下水	<u>0.0004</u>	0.006
	公共用水域・淡水	(0.0018)	(0.76)
食物		<u>0.02</u>	0.076
土壌		<u>0.000015</u>	0.0081
経口曝露量合計		<u>0.020415</u>	0.0901
総曝露量		<u>0.020565</u>	0.0904

①アンダーラインを付した値は、曝露量が「検出限界未満」とされたもの。

②（ ）内の数字は、経口曝露量合計の算出に用いていない。

2

②日本製缶協会（参照 122）

2008 年に「食品缶詰用金属缶に関するビスフェノールA低減缶ガイドライン」を策定した。国内製食品缶詰用金属缶については、代替材料の選択等により、飲料用金属缶についてはほぼ 100%、一般食品用金属缶については 90%以上が BPA 低減仕様に切り替わっているが、一般食品用途向けを溶出量 0.01 $\mu\text{g/mL}$ 以下、飲料用途向けを 0.005 $\mu\text{g/mL}$ 以下と定め、目標としている。

9

③Yamano らによる報告（参照 123）

東京近郊の小学生 94 人の尿中 BPA 濃度を小学校一年生から小学校六年生まで追跡調査（1998-2003 年）した結果、中央値は、小学校一年生時で 2.66 ng/mgCre、小学校三年生時で 1.52 ng/mgCre、小学校六年生時で 0.66 ng/mgCre であり、学年が進むにつれて、尿中 BPA 濃度が有意に減少した。この尿中 BPA 濃度の減少について、6-12 歳の BPA 排出レベルに差はないため、給食で使用する食器が変わったこと及びポリカーボネートを使用した食品、飲料の容器等の規制が変わったことが原因かもしれないと考察されている。

18

④産業技術総合研究所（参照 11）

二つの方法を用いて、一日曝露量を推算した（表 94）。一番目の方法では、考える主要な曝露源（大気、水、食事、缶詰、食器、おもちゃ等）の BPA 含有量又は溶出量等を測定し、これらの値を用いて推算した。なお、年齢によって主要な曝露源が変化するため、6 つの年齢階級に分けて推算した。二番目の方法では、尿中濃度から曝露量を推算した。

一番目の方法における 1995 年-2000 年の曝露量は表 10-5 に基づいて算出された。

ここに示す経路別曝露量で特に大きな寄与を示したのは缶詰食品、非缶詰食品、食器である。

これらはいずれも 2000 年以降 BPA が大幅に低減しており、現在の曝露量とは大きく乖離していることが予想される。

一方、二番目の方法による推定曝露量は、一番目と比較すると大幅に低く、成人の 1995-2000 年の推定曝露量の 1/10-1/20、2001-2002 年の推定曝露量でも 1/4-1/12 の相違がある。後者は主に 2004 年の尿を用いて曝露量を推定していることから、現在の曝露量により近いと考えられる。また、これらの値は環境省（参照 15）の地下水、食物、土壌からの推定曝露量ともほぼ一致している。

なお、1-19 歳については尿中濃度による推定曝露量は求められないが、経路別で得られた曝露量の算出根拠となったデータが成人のものと同じであることから、現在の曝露量は、2000 年以前の推定曝露量の 1/10-1/20、2001-2002 年の推定曝露量の 1/4-1/12 程度と推測される。また、6-11 ヶ月児についても主曝露源である缶入離乳食やおもちゃの BPA が大幅に低減していることから、現在の曝露量は大幅に低いと推測される。

表 94 BPA の推定 1 日曝露量

推算方法	対象	時期 (年)	推定 1 日曝露量 (μg/kg 体重/日)			
			男		女	
			平均値	95 パーセン タイル	平均値	95 パーセン タイル
経路別曝 露量から の推算	0-5 ヶ月児	1998	0.055	0.11	0.062	0.16
	6-11 ヶ月児	1998	0.18	0.34	0.20	0.39
	1-6 歳児	1998	1.2	3.9	1.2	4.1
	7-14 歳児	95-00	0.50-0.58	1.2-1.4	0.43-0.53	1.0-1.3
	7-14 歳児	01-02	0.34-0.36	0.77-0.79	0.33-0.34	0.75-0.77
	15-19 歳児	95-00	0.30-0.40	0.77-1.1	0.29-0.34	0.68-0.85
	15-19 歳児	01-02	0.20	0.44-0.46	0.20-0.21	0.49
	20 歳以上	95-00	0.38-0.45	1.0-1.2	0.32-0.36	0.81-0.93
	20 歳以上	01-02	0.19	0.44	0.23	0.55-0.56
尿中濃度 からの推 算	成人	近年	0.028-0.049	0.037-0.064	0.034-0.059	0.043-0.075

主要な曝露源の経路別曝露量（男性）を推算した結果を表 105 に示す。

表 105 1998 年の各年齢階級の経路別曝露量〔μg/kg 体重/日〕の平均値（男性）

曝露経路	0-5 ヶ月	6-11 ヶ月	1-6 歳	7-14 歳	5-19 歳	20 歳以上
母乳	0	0	—	—	—	—
調製乳	0.012	0.0096	—	—	—	—
ほ乳びん	0.015	0.014	—	—	—	—
離乳食	—	0.085	—	—	—	—
おもちゃ	0.026	0.069	—	—	—	—
大気	0.0026	0.0024	0.0021	0.0017	0.0015	0.0015
飲料水	—	—	0.012	0.0053	0.0029	0.0027
缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.20	0.29
非缶詰食品	—	—	0.38	0.21	0.13	0.12
食器			0.40	0.12	0.024	0.022
推定一日 曝露量	0.028 (母乳) 0.055 (調製乳)	0.16 (母乳) 0.18 (調製乳)	1.2	0.55	0.36	0.43

IV. 国際機関等の評価

1. 国際がん研究機関 (IARC)

発がん性について評価されていない。

2. 米国環境保護庁 (U.S.EPA)

(1) 経口 RfD (参照 124)

影響	用量	不確実係数 (UF)	修正係数 (MF)	参照用量 (RfD)
ラットの混餌投与試験における体重減少 NTP 1982	NOEL : なし LOAEL : 1,000 ppm (= 50 mg/kg 体重/日)	1,000 (種差・個体差・ 亜急性毒性から 慢性毒性への不 確実性 : 各 10)	1	0.05 mg/kg 体重/日

(2) 発がん性

IRIS プログラムにおけるヒトに対する発がん性の評価はされていない。

3. 米国環境健康科学研究所 (NIEHS) 国家毒性プログラム (参照 27)

BPA の現在の胎児及び乳幼児への曝露量において、脳、行動、及び前立腺への影響について多少の懸念がある。また、乳腺及び女児の思春期早発について、懸念はあるがごく僅かである。妊娠女性の BPA 曝露が胎児や新生児の死亡、先天異常、出生児の低体重及び成長抑制の原因になることについての懸念はないと考えてよい。BPA の成人への非職業曝露による生殖影響についての懸念は無視でき、

職業上高濃度曝露された労働者についての懸念はあるが、ごく僅かである。

4. FDA

全身毒性における NOAEL を、2 つの多世代試験 (参照 43、49) により、5 mg/kg 体重/日 (5000 µg/kg 体重/日) とした。食品と接触する製品からの幼児及び成人の BPA 摂取量は、それぞれ 2.42 µg/kg 体重/日及び 0.185 µg/kg 体重/日と推定され、NOAEL に対して幼児で 1/2,000、成人で 1/27,000 となる。現在の食品接触物質による BPA 曝露レベルは、十分安全であり、前立腺と発達神経及び行動毒性のような注目されたエンドポイントについて検討したデータは、NOAEL を変更する根拠とするには不十分である。

現在の食品接触物質による曝露のレベルでは、適正な安全性が確保されていると結論づけた (参照 125)。

また、2010 年 1 月、BPA に関する情報の更新を行い、これまでの多くの標準化された試験から、BPA のヒトへの低用量曝露は安全であると考えられているが、わずかな影響を検出できる最近の研究結果に基づくと、胎児及び乳幼児の脳、行動、前立腺に影響がある可能性について、いくらかの懸念があるとした (参照 126)。

5. 欧州委員会

欧州委員会の食品科学委員会 (SCF) は、1986 年に食品用プラスチック材料として BPA の最初の評価を行い、ラットとマウスの 90 日及び長期試験の体重減少を指標とし、ラット 90 日試験の NOAEL 25 mg/kg 体重/日をもとに不確実係数を 500 とし、TDI 0.05 mg/kg 体重/日を設定した (参照 127)。

2002 年に SCF は再評価を行い、ラット 3 世代試験における母動物の体重減少と胎児の体重と臓器重量の減少から NOAEL を 5 mg/kg 体重/日とした。また、内分泌かく乱作用などが明らかになっていないことから不確実係数を 500 のままとし、TDI を暫定的なものとして 0.01 mg/kg 体重/日に引き下げた (参照 128)。

その後、SCF に代わって設立された欧州食品安全機関 (EFSA) の AFC パネル (食品添加物、調味料、加工用助剤及び食品に接触する材料についてのパネル) は改めて 2006 年に評価を行い、低用量影響に関する研究結果は確実性、再現性に問題があると判断し、これまでの NOAEL 5 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を用いて、TDI を 0.05 mg/kg 体重/日に確定した (参照 7)。

また、2008 年に再度検討を行い、ヒトでは母親が体内で BPA を急速に代謝し排出するため胎児の BPA 曝露量は無視でき、新生児も 1 mg/kg 体重/日以下の BPA は同様に代謝できることから、TDI 0.05 mg/kg 体重/日を継続するとした。また、この TDI は胎児や新生児を含む消費者の安全性に十分な余裕があると結論した (参照 129)。

6. カナダ保健省・環境省 (Health Canada/Environment Canada 2008 : 参照 130)

SD 系ラット (参照 49) 及び CD-1 系マウス (参照 43、131) における多世代試験の NOAEL の 5 mg/kg 体重/日 (全身影響) 及び 50 mg/kg 体重/日 (生殖発

生毒性)に基づけば、乳児の BPA 曝露安全域は、種差や個体差を考慮しても十分大きいと考えられる。

しかし、げっ歯類における BPA の神経発達や行動への影響に関するデータは、極めて不確実ではあるが、現在のヒトの BPA 曝露レベルと同じか、1-2 桁程度の違いの投与量で潜在的な影響があることを示唆している。トキシコキネティクスと代謝に係るデータからは、妊娠女性とその胎児及び乳幼児は潜在的に BPA の影響を受けやすいことが示唆され、また動物試験からは、げっ歯類では発達期の感受性が高まる傾向が示唆されることから、BPA のヒトの健康リスクを特徴づけるには予防的アプローチを適用することが適当であると考えられる。

V. 食品健康影響評価

資料 2 参照

1

表 2 BPA に関する選択した文献を評価する際の留意点

○動物実験における一般的留意点

分類	項目	備考
研究体制	実験規模	試験結果の生物学的妥当性、再現性、統計学的な比較検討及び用量反応関係に関する評価を保証するため、試験群の構成や 1 群当りの動物数が適切に設定されているか。
	個体別データの入手可能性	研究結果を評価者が再現できるのであれば、より信頼性の高い評価が可能となる（FDA では、この項目に高い優先順位を与えている）。
研究内容	被験物質（BPA）に関する記載	被験物質に関する基礎的情報（入手先、ロット、純度等）が適切に記載されているか。
	被験物質（BPA）の曝露	リスク評価に妥当な曝露経路及び曝露時期が設定されているか。 非経口的曝露経路が選択された場合、血中又は標的器官中の被験物質（BPA）濃度が経口曝露を選択した場合の値と十分に比較検討されているか。 適切な投与用量が設定されているか。
	実験方法	報告された結果を完全に解析するために必要な実験方法が明確に記載されているか。 特段の理由がないまま特定の動物（例えば片性の哺育児のみ）を意図的に選抜して評価していないか。
	観察指標	実験で調べた指標は生物学的及び科学的に妥当であり、必要な観察指標の欠落はないか。 正常個体における標準的データが十分に蓄積されており、背景データとの比較等により、実験で得られたデータの解釈が科学的に妥当であることが示されているか。
	データの解析	実験結果は、適切な統計学的解析に基づいて科学的に評価されているか。標本単位は適切か（生殖・発生毒性実験では、個々の胎児や哺育児ではなく、腹を標本単位とすることが一般的である）。 様々な指標（重量、形態学的指標、生理学的指標、分子生物学的指標等）に観察された変化について、生物学的意義、毒性学的意義、それらの相互関係等が、科学的に矛盾なく考察されているか。
	陽性対照群の有無	陽性対照群（被験物質と同様の機序で影響を現すことが確認されている物質に影響が確実に現れる量投与する群、影響が既知の高用量群等）の設定に関し、科学的に妥当な判断がなされているか（必ずしも陽性対照群の設定を要求するものではない）。
実験動物の制御	遺伝学的統御	近交系、アウトブリード・ストック（クローズドコロニー系）、交雑系の中から、実験目的に合った系統又はストックを選択しているか。
	感受性	調べる指標に対して感受性を有する系統又はストックの動物を選

		扱っているか。
	反応の均一性	個体差が一定の範囲内に収まる系統又はストックの動物を選択しているか。
実験環境の制御	飼料の栄養価	実験に用いた動物の種・系統又はストック、性、週齢（又は月齢）に応じて適切な栄養成分の飼料を給与しているか。
	動物の飼育条件	動物に過剰なストレスを与えることなく実験が実施されたか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断（①生殖・発生毒性、②発達毒性、③神経毒性、④発がん性について、各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ）、利益相反

1

○主に低用量の試験を評価する上での留意点

分類	項目	備考
実験動物の制御	遺伝学的統御	近交系、アウトブレッド・ストック（クローズドコロニー系）、交雑系の中から、実験目的に合った系統又はストックを選択しているか。
実験環境の制御	飼料の栄養価	基礎飼料に含まれる栄養成分に、BPA と同様の生体作用を引き起こす成分（植物エストロゲン等）が含まれていないか（あるいは、どの程度の含有量であったか）の検証が十分か。また、そのような成分が含まれている場合、結果の解釈に際して科学的に妥当な考察がなされているか。
	基礎飼料の汚染	対照群の動物に BPA 曝露がないこと（又は無視し得るほど低い汚染であったこと）を、科学的に妥当な方法により保証しているか。 対照群の動物に BPA と同様の生体作用を引き起こす汚染物質（ノニルフェノール、o,p-DDT 等）の曝露がないこと（又は無視し得るほど低い汚染であったこと）を、科学的に妥当な方法により保証しているか。
	飲料水及び溶媒の汚染	基礎飼料と同様に、対照群の動物に BPA 及び同様の生体作用を引き起こす汚染物質が含まれていない（又は無視し得るほど低い汚染であったこと）ことを、科学的に妥当な方法により保証しているか。
	飼育器具の汚染	動物を飼育するケージ類や巣材等に由来する BPA 及び同様の生体作用を引き起こす汚染物質の汚染がないことを、科学的に妥当な方法により保証しているか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断（①生殖・発生毒性、②発達毒性、③神経毒性、④発がん性について、各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ）、利益相反

2

1

○リスク評価を行う上での留意点

分類	項目	備考
研究体制	ガイドライン準拠の有無	信頼できるガイドラインに準拠していれば、調べた指標の科学的妥当性等に関する信頼性は高いと思われる。ただし、ガイドラインへの準拠を要求するものではない。
	GLP 準拠の有無	信頼できる GLP に準拠していれば、データの採取や取り扱いについて一定の信頼を与えることができる。ただし、データの質や研究の科学的価値を保証するものではない。
研究内容	研究目的	リスク評価に用いることを前提にした危害分析（Hazard identification）を目的にしたものか、メカニズム解析等を目的としたものかの区分。
	実験の種類（ <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> の区分）	卵巣摘出等の外科的前処置により実験動物のホメオスタシスを意図的に遮断した <i>in vivo</i> 実験や <i>in vitro</i> 実験では、結果がそのまま生体に当てはまるか否かの検討が必要と思われる。
	実験条件の設定	ヒトでは起こり得ない実験条件（被験物質以外の化合物による前処置又は後処置、ヒトに想定することができないストレスの負荷等）が設定されていないか。
	被験物質（BPA）の曝露	リスク評価に妥当な曝露経路及び曝露時期が設定されているか。非経口的曝露経路が選択された場合、血中又は標的器官中の被験物質（BPA）濃度が経口曝露を選択した場合の値と十分に比較検討されているか。
	実験方法	特段の理由がないまま特定の動物（例えば片性の哺育児のみ）を意図的に選抜して評価していないか。
	ヒトへの外挿に関する議論	ヒトには当てはまらないメカニズムに基づく異常（新生児期における脳内アロマターゼ活性低下に起因する雄の行動的雌化等）の発現を根拠にヒトへの障害性を論じていないか。
実験動物の制御	遺伝学的統御	特殊な遺伝子操作を施した実験動物（ERKO 等）を用いていないか。
その他		評価の焦点、再現性、最終的な判断（①生殖・発生毒性，②発達毒性，③神経毒性，④発がん性について、各々のヒトへの食品健康影響を考えた場合のまとめ）、利益相反

2

3

表 47 レセプター結合に関する *in vitro* 試験結果

項 目	試験方法及び条件	結果	結論	文献	参照 番号
ER に対する結合試験	方法: 結合試験における血清の影響を検討した試験 (Relative binding affinity-serum modified access assay, RBA-SMA)	IC ₅₀ : 無血清 BPA : 8.57×10^{-6} M (E ₂ : 5.64×10^{-10} M) 血清含 BPA : 3.94×10^{-5} M (E ₂ : 3.96×10^{-9} M)	ER 結合性を示す (無血清: 結合性は E ₂ の 1/15,000 血清含: 結合性は E ₂ の 1/9,900)	Nagel ら 1997	30
	受容体: ヒト ER	IC ₅₀ BPA : 7.1×10^{-5} M (E ₂ : 5.0×10^{-9} M)	ER 結合性を示す (結合性は E ₂ の 1/14,000)	Sheeler ら 2000	28
	方法: [³ H]-E ₂ をリガンドとした競争結合試験、受容体: ラット子宮細胞質由来 ER	IC ₅₀ BPA : 1.17×10^{-5} M (E ₂ : 8.99×10^{-10} M)	ER 結合性を示す (結合性は E ₂ の 1/13,000)	Blair ら 2000	29
	ヒト ER に対する結合試験 (組換え ER α リガンドドメイン)	IC ₅₀ : 8.3×10^{-7} M (E ₂ : 1.6×10^{-9} M) RBA : 0.20%	ER 結合性を示す (結合性は E ₂ の 1/500)	CERI, 2001	31
酵母ツーハイブリッドアッセイ	方法: 酵母ツーハイブリッドアッセイを用いたヒト ER の二量体形成試験	EC ₅₀ BPA : 3.1×10^{-6} M (E ₂ : 1.2×10^{-10} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/26,000)	Sheeler ら 2000	28
	細胞: Gal4 DNA 結合ドメイン / ヒト ER リガンド結合ドメイン遺伝子、Gal4 活性化ドメイン / コアクチベータ TIF2 遺伝子及び β -ガラクトシターゼレポーター遺伝子を導入した酵母	REC10 BPA : 3×10^{-6} M (E ₂ : 3×10^{-10} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/10,000)	Nishiha ra ら 2000	32
組換え酵母を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC ₅₀ BPA : 3.40×10^{-6} M (E ₂ : 2.25×10^{-10} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/15,000)	Gaido ら 1997	34
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	E ₂ を 100 とした場合の BPA のエストロゲン相対活性は 0.005 である。	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/20,000)	Coldha m ら 1997	33
	細胞: エストロゲン応答性組換え酵母	EC ₅₀ BPA : 2.2×10^{-6} M (E ₂ : 1.0×10^{-9} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/2,200)	Sheeler ら 2000	28
組換え培養細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイ	細胞: プロラクチン遺伝子の 5' 非転写領域 (2.5kb) をルシフェラーゼ遺伝子の下流に配した reporter construct を導入した GH3 細胞	BPA (1 nM) は E ₂ (1 pM) と同様にルシフェラーゼ活性の上昇がみられた。	E ₂ を介する転写活性化を示す	Steinme tz ら 1997	38
	細胞: ER α 又は ER β 発現 construct 及び ERE/CAT reporter construct を導入した HeLa 細胞	BPA は 10^{-9} M 以上で ER α 及び ER β のいずれに対してもアゴニスト活性を示す。ER α のみの系では 10^{-6} M でアンタゴニスト活性を示す。	ER を介する転写活性化を示す (ER α のみの系ではアンタゴニストとしての活性を示す)	Hiroi ら 1999	35
	方法: ER を介するレポーター遺伝子アッセイ 細胞: エストロゲン応答配列及びルシフェラーゼ遺伝子を導入した T47D 細胞	EC ₅₀ BPA : 7.70×10^{-7} M (E ₂ : 6×10^{-12} M)	ER を介する転写活性化を示す (活性化能は E ₂ の 1/130,000)	Legler ら 1999	36
	細胞: ヒト ER 発現遺伝子及び	PC50 : BPA: $2.9 \times$	ER を介する転写	CERI,	31

	ER 応答配列を導入した HeLa 細胞曝露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	10^{-7} M (E_2 : $<10^{-11}$ M)	活性化を示す(活性化能は E_2 の 1/29,000 以下)	2001	
	細胞：ラット ER 発現遺伝子及び ER 応答配列を導入した HeLa 細胞曝露濃度： 10^{-11} - 10^{-5} M	PC50 : BPA: 6.0×10^{-7} M (E_2 : $<10^{-9}$ M)	ER を介する転写活性化を示す(活性化能は E_2 の 1/600 以下)	Yamasa ki ら 2001	37
遺伝子、タンパク発現の変化	方法：GH3 cell を BPA 又は E_2 存在下で培養しプロラクチンの分泌を測定した試験	BPA は 10^{-8} - 10^{-6} M の範囲、 E_2 は 10^{-12} - 10^{-9} M の範囲で用量依存的にプロラクチンの分泌亢進が認められた。	タンパク発現を亢進する	Steinme tz ら 1997	38
	方法：F344 系及び SD 系ラットに BPA を 0, 18.75, 37.5, 75, 150, 200 mg/kg の用量で単回腹腔内投与した試験	F 344 では子宮及び膈での BPA 投与 (50mg/kg)後、2 時間に <i>c-fos</i> の発現は 14 倍に増加。	遺伝子発現を亢進する	Steinme tz ら 1998	39
	方法：内因性エストロゲン応答性遺伝子発現レベルに対する影響を検討した試験(pS2, TGF β 3, モノアミンオキシダーゼ A (MAO-A), α 1-アンチキモトリプシン (α 1-ACT)の発現レベルを PCR 法で定量化)	BPA は pS2 遺伝子を誘導するのに E_2 の 10^5 - 10^6 倍の濃度を必要とする。	遺伝子発現を亢進する	Jorgens en ら 2000	39
	方法：卵巣摘出 DA/Han 系ラットに BPA を 5, 50, 200 mg/kg の用量で 3 日間投与した後、子宮を摘出し組織の遺伝子発現を Northern blot 法、半定量 PCR 法によって定量した試験	200 mg/kg 投与群で AR, ER, PR 遺伝子の発現抑制、C3 遺伝子の発現増加が認められた。	遺伝子発現を亢進する	Diel ら 2000	41

ER：エストロゲン受容体、 E_2 ：17 β -エストラジオール、 EC_{50} ：最大転写活性値の 50%に相当する濃度、 $REC10$ ： 10^{-7} M E_2 による活性値の 10%に相当する濃度、PC50： E_2 による最大活性値の 50%に相当する濃度、 IC_{50} ： E_2 による 50%阻害に相当する濃度、RBA：相対結合強度 (%)

1

2

表 58 その他、生殖・発生毒性試験結果

動物種	試験種	投与量	結果	文献	文献 番号
マウス Ddy 系	混餌 妊娠 0 日・離乳 雄の出生児を試験	0、2、5、2,000 p p m (FDA 換算量) 0、 0.4、100、400 mg/kg 体重/日	母体重に変化なし。モルヒネによる場所優先 (place preference) と過剰歩行 (5、2,000 ppm 投与群) 中脳の μ -オピオイド受容体 mRNA に変化なし。	Mizuo ら 2004a.	136
ラット SD 系	混餌 妊娠 15 日・分娩後 10 日	0、60、600、3,000 ppm(原著 3,000 ppm = 232-384 mg/kg 体重/日) (EFSA 換算 5、50、 250 mg/kg 体重/日)	母及び出生児 (F ₁ の雌雄) の体重増加の抑制 (3,000 ppm 投与群)。肛門生殖突起間距離、思春期前の臓器重量、思春期の年齢、発情周期、成獣の病理組織、視索前野の性的二型核の容積に影響なし。	Takagi ら 2004	142
マウス Ddy 系	混餌 交配・離乳まで	0、2,000 mg/kg (EFSA 換算 250 mg/kg 体重/日)	辺縁前脳において 7-OH-DPAT によるドーパミン D3 受容体介在性 G タンパク活性化の減衰。この処置はこの領域におけるドーパミン D3 受容体リガンドである PD128907 の B(最大)値の低下も引き起こした。周縁前脳及び中脳下部におけるドーパミン D3 受容体の mRNA 発現に、変化なし。	Mizuo ら 2004b	149
ラット SD 系 雄 12	強制経口 23 日齢-53 日齢まで	100 mg/kg 体重/日	性成熟の遅延。精巣障害による精子形成障害。腎臓肥大、水腎症。	Tan ら 2003	151
ラット F344 系	経口 妊娠 10 日・分娩後 20 日	0、4、40、400 mg/kg 体重/日	母体重、肝、腎、脾臓重量に変化なし。母胸腺重量の低下 (400 mg 投与群)。84 日齢 F ₁ の体重増加の抑制 (400 mg 投与群)。F ₁ 雌の暗期の活動の低下 (40、400 mg 投与群)。オープンフィールド試験において用量依存性なし。回避試験において、一貫した反応なし。	Negishi ら 2003	153
マウス Ddy 系	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊娠 14-20 日又は分娩 後 0-20 日	0、2,000 ppm (FDA 換算量) 400 mg/kg 体重/日	母及び出生児の体重に変化なし。 母の行動及び一腹あたりの出生児の数に変化なし。 モルヒネによる過剰歩行の誘発 (器官形成期間 [妊娠 7-14 日] 及び授乳期間 [0-20 日齢] の曝露群)。	Narita ら 2007	155
ラット SD 系	皮下 1,2 日齢	100 mg/kg 体重/日	視索前野の性的二型核 (SDN-POA) 又は視床下部の前腹側室周囲核の容積には影響なし。チロシン・ヒドロキシラーゼ (TH) の免疫反応細胞の脱雄性化、ER α /TH 二重標識細胞の脱雌性化により、ニューロン表現型を攪乱。ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) の検査ではいかなる機能変化も観察されない。	Patisaul ら 2006	161

1

表 69 その他、生殖・発生毒性試験結果（低用量）

動物種	試験種	投与量	結果	文献	参照 番号
マウス Ddy 系	混餌 妊娠 0 日・離 乳 雄の出生 児を試験	0、2、5、2,000 ppm (FDA 換算量) 0、 0.4、100、400 mg/kg 体重/日	母体重に変化なし。モルヒネによる場所優先 (place preference) と過剰歩行 (5、2,000ppm 投与群)。中脳の μ -オピオイド受容体 mRNA に 変化なし。	Mizuo ら 2004a.	135
マウス ICR 系	経口 妊娠 6.5-17.5 日	0、2 μ g/kg 体重/日	精巣及び卵巣の RAR α と RXR α の mRNA の減 少	Nishiz awa ら 2003	136
マウス ICR/jcl 系	皮下 妊 娠 11-17 日	0、2、20 μ g/kg 体重 /日	60 日齢の F ₁ の雌の肛門生殖突起間距離に影響な し。60 日齢の F ₁ の雄の肛門生殖突起間距離の増 加。発情年齢早発 (2 μ g/kg 体重/日)。F ₁ の受胎 能、F ₂ の性比に変化なし。	Honma ら 2002	137
ラット SD 系	経口 23-30 日齢	0、40 μ g/kg 体重/日	雄の 37 日齢又は雌の 90 日齢で弓状核及び視床下 部の視交叉の ER α の増加。雄の 37 日齢で、血清 テストステロンの減少。90 日齢では、血清テスト ステロン及び E ₂ に変化なし。	Ceccar elli ら 2007	138
マウス CD-1 系	経口 妊 娠 11-18 日	0、10 μ g/kg 体重/日	60 日齢の雌マウスでアンフェタミン誘導性位置 調節の低下。アンフェタミン誘導性の活動に対す る変化なし。雄マウスでアンフェタミン誘導性位 置選好性に影響なし。	Laviola ら 2005	139
ラット SD 系 雌 17	経口 (マイク ロピペット、 溶解: ピーナ ッツ油) 妊娠から授 乳期間 (42 日間)。出生 児は、2 日齢 に雌雄 4 匹 ずつ、同じ投 与群の母動 物で交差育 成。	0.04 mg/kg 体重/日	母動物が出生児にとる母子行動 (舐める、身づく ろいする行動) の有意な減少。 影響なし (雌雄の出生児の体重、7 日齢及び 21 日齢の出生児の性比)。	Della Seta ら 2005	140

ラット SD 系	混餌 妊娠 15 日・分 娩後 10 日	0、60、600、3,000 ppm (原著 3,000 ppm = 232-384 mg/kg 体重/日) (EFSA 換算 5、 50、250 mg/kg 体重 /日)	母及び出生児 (F ₁ の雌雄) の体重増加の抑制 (3,000ppm 投与群) 肛門生殖突起間距離、思春期前の臓器重量、思春 期の年齢、発情周期、成獣の病理組織、視索前野 の性的二型核の容積に影響なし。	Takagi ら 2004	141
ラット SD 系 雄 7-10	経口 (マイク ロピペット) 23-30 日齢	0、40 µg/kg 体重/日	社交性、非社交性及び性行動の変化 (45 日齢と 90 日齢以上)。 テストステロン濃度の減少 (37 日齢及び 105 日 齢)。	Della Seta ら 2006	142
マウス Ddy 系	混餌 妊娠 0 日・離 乳 雄の出生児 を試験	0、0.03、0.3、3、 500、2,000 ppm (CERHR 換算量) 0、0.006、0.06、0.6、 100、400 mg/kg 体 重/日	モルヒネによる過剰歩行の誘発 (0.03、2,000 ppm)。 中枢のドーパミン受容体依存の神経伝達の増強 (0.006-)。	Narita ら 2006	143
マウス ICR 系	経口 妊 娠 6.5-13.5 日 又 は 6.5-17.5 日	0、0.00002、0.002、 0.2、20 mg/kg 体重 /日	U 型用量依存性の脳の mRNA の上昇 (性交後 14.5 日と 18.5 日)。 レチノイド X 受容体の mRNA の上昇 (18.5 日の み)。	Nishiz awa ら 2005a	144
マウス ICR 系	経口 妊 娠 6.5-13.5 日 又 は 6.5-17.5 日	0、0.00002、0.002、 0.2、20 mg/kg 体 重/日	U 型用量依存性の脳の mRNA の上昇 (性交後 14.5 日と 18.5 日)。	Nishiz awa ら 2005b	145
マウス Ddy 系	混餌 妊 娠 0 日 分娩後 21 日	3µg/g、8µg/g (FDA 換算量) 0.6、 1600	8-11 週齢: 雌の黒質においてチオシン水酸化酵素 陽性ニューロン数の減少	Tando ら 2007	146
ラット SD 系	経口 妊娠 1 日 分 娩後 21 日又 は、分娩後 21-45 日	0、40 µg/kg 体重/日	100 日齢の雄の防御: 拮抗 (antagonistic) 行動 の増加 雌の拮抗行動又は性行動に変化なし。 出生前又は新生児に影響なし	Farabo llini ら 2002	147

マウス Ddy 系	混餌 交配・離乳ま で	0、2,000 mg/kg (EFSA 換 算 250mg/kg 体重/日)	辺縁前脳において 7-OH-DPAT によるドーパミ ン D3 受容体介在性 G タンパク活性化の減衰。こ の処置はこの領域におけるドーパミン D3 受容体 リガンドである PD128907 の B(最大)値の低下も 引き起こした。 周縁前脳及び中脳下部におけるドーパミン D3 受 容体の mRNA 発現に、変化なし。	Mizuo ら 2004b	148
マウス Ddy 系	混餌 妊娠 0 日・離 乳	0、2、500、2,000 μg/kg 体重/日	母の行動及び体重増加抑制に変化なし。 メタンフェタミンの増加。 過剰な歩行運動の誘発 (2,000 μg/kg 体重/日投与 群)。 全脳のドーパミン D1 受容体 mRNA 発現の増加 (2,000 μg/kg 体重/日投与群)。	Suzuki ら 2003	149
ラット SD 系 雄 12	強制経口 23 日 齢・53 日 齢まで	100 mg/kg 体重/日	性成熟の遅延。 精巣障害による精子形成障害。 腎臓肥大、水腎症。	Tan ら 2003	150
マウス Swiss 系 雌 15	強制経口 雌に 28 日間 投与し、未投 与の雄と交 配。	0.005、0.025、0.1	体重減少 (全投与群、用量依存性なし。卵巣の比 重量の増加 (0.1mg 投与群)。子宮の比重量の増 加 (0.025mg 以上の投与群)。胚吸収数及び胚吸 収率の増加 (0.025mg 以上の投与群)。生存胎児 数に影響なし。受精能に影響なし。	Al-Hiy asat ら 2004	151
ラット F344 系	経口 妊娠 10 日・分 娩後 20 日	0、4、40、400 mg/kg 体重/日	母体重、肝、腎、脾臓重量に変化なし。 母胸腺重量の低下 (400 mg 投与群)。 84 日 齢の F ₁ 体重増加の抑制 (400mg 投与群)。 F ₁ 雌の暗期の活動の低下 (40、400 mg 投与群)。 オープンフィールド試験において用量依存性な し。回避試験において、一貫した反応なし。	Negish i ら 2003	152
ラット SD 系	強制経口 妊娠 10 日か ら出産 (妊娠 21 日) まで	0、25、250 μg/kg 体重/日	雌の出生児の乳腺の末梢乳管数の増加 (250)。	Moral ら 2008	153
マウス Ddy 系	混餌 妊娠 0-7 日/ 妊娠 7-14 日/ 妊 娠 14-20 日又は分娩 後 0-20 日	0、2,000 ppm (FDA 換算量) 400 mg/kg 体重/日	母及び出生児の体重に変化なし。母の行動及び一 腹あたりの出生児の数に変化なし。モルヒネによ る過剰歩行の誘発 (器官形成期間 [妊娠 7-14 日] 及び授乳期間 [0-20 日 齢] の曝露群)。	Narita ら 2007	154

ラット SD 系	経口 妊娠前 10 日・ 分娩後 23 日	0、40、400 µg/kg 体重/日	10 日齢と 23 日齢の終脳の sst2 結合の減少。 10 日齢と 23 日齢の室周囲核 sst2 の増加。	Facciolo ら 2002	155
ラット SD 系	妊娠又は授 乳期間	40 µg/kg 体重/日	妊娠期間の曝露：ホルマリン注射 0-30 分内にお ける雌の舐める時間、雌雄の屈曲時間の増加。 授乳期間の曝露：ホルマリン注射 30-60 分内にお ける足の筋反射の頻度の減少。	Aloisi ら 2002	156
マウス SHN 系	皮下 0-5 日齢	0.5、50µg/動物/日 (EFSA 換算 0.3、 30µg/kg 体重/日) (NTP 換算：高用 量 25 mg/kg 体重/ 日)	移動精子の割合の低下(対照群 50%に対し、BPA 高用量群 25%)。10 週齢の精巣上体において、 奇形精子の発生率増加。精巣組織所見に顕著な変 化なし。50µg 群の影響は、100IU の酢酸レチノ ールの同時投与により改善。0.5µg 群の奇形精子 の発生率が増加したが、出産直後にビタミン A 欠 餌を与えた母親に育てられたマウスに、より重篤 な影響が見られた。	Aikawa ら 2004	157
ラット SD 系	飲水 繁殖前 10 日・ 分娩後 21 日 妊娠 14 日・分 娩後 6 日	0、40、400 µg/kg 体重/日	自己の毛づくろい (self-grooming) の増加、頭の 浸漬 (head dipping) の減少、探索行動の減少。 85 日齢の雌の運動能の減少。 雄の stretch-attend 姿勢の減少。	Farabolini ら 1999	158
マウス ICR/Jc 1 系	皮下 妊娠 0 日・ プロモデオ キシウリジ ンを妊娠 10.5、12.5、 14.5、16.5 日 に単回腹腔 内投与	0、20 µg/kg 体重/日	プロモデオキシウリジン (BrdU) の腹腔内注 射後 1 時間の BrdU 標識された細胞に影響なし 〔前駆体細胞の増殖に影響がないことを示唆し ている〕。 妊娠 14.5 及び 16.5 日の脳室帯の BrdU 標識され た細胞の減少、14.5 日の皮質板では増加。 妊娠 14.5 日における Math3、Ngn2、Hes1、 LICAM、THRα 発現の上方制御。	Nakamura ら 2006	159
マウス CD-1 系	皮下 妊娠 15-19 日	0、0.5、10 mg/kg 体重/日	思春期開始(膣開口)の早発。発情周期の延長。 一過性の黄体の減少。膣の角化の増加。乳分化の 増加。	Nikaido ら 2004	160
ラット SD 系	皮下 1,2 日齢	100 mg/kg 体重/日	視索前野の性的二型核 (SDN-POA) 又は視床下 部の前腹側室周囲核の容積には影響なし。 チロシン・ヒドロキシラーゼ (TH) の免疫反応 細胞の脱雄性化、ERα/TH 二重標識細胞の脱雌 性化により、ニューロン表現型を攪乱。 ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) の検査で はいかなる機能変化も観察されない。	Patisaul ら 2006	161

1

<略号>

BOD	生物学的酸素消費量
BPA	ビスフェノール A
BPAG	BPA-グルクロニド
CERHR	ヒト生殖リスク評価センター
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
DMAB	3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl
DMSO	ジメチルスルホキシド
DNA	デオキシリボ核酸
E ₂	17β-エストラジオール
EC ₅₀	半数効果濃度
ER	エストロゲンレセプター
F344	Fischer 344
FSH	卵胞刺激ホルモン
GLP	Good Laboratory Practice
GnRH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HeLa	Human epithelial carcinoma cell line
IARC	国際がん研究機関
IC ₅₀	半数阻害濃度
IRIS	統合リスク情報システム
IU	国際単位
LD ₅₀	半数致死量
LE	Long-Evans
LH	黄体ホルモン
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
PC ₅₀	E ₂ による最大活性値の 50%に相当する濃度
PCR	Polymerase Chain Reaction
RARα	Retinoic Acid Receptor α
RXRα	Retinoid X Receptor α
RfD	Reference Dose
SCE	姉妹染色分体交換
SD	Sprague-Dawley
TDI	耐容一日摂取量

2

1 <参照>

1. 経済産業省 化学工業統計年報 平成 18 年版
2. 経済産業省 化学工業統計年報 平成 19 年版
3. Hazardous Substances Data Bank (U. S. National Library of Medicine)
4. 通商産業公報 (1977)
5. 経済産業省 ビスフェノール A の有害性評価 2002
6. 昭和 34 年厚生省 告示第 370 号
7. EFSA (2006) . Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to 2,2-BIS(4-HYDROXYPHENYL)PROPANE (Bisphenol A)
<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/428.pdf>
8. 経済産業省、環境省 平成 20 年度 PRTR データの概要
-化学物質の排出量・移動量の集計結果-
9. Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter Jr. JM. The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. Toxicol. Sci. 2000; 54:3-18. (K-18)
10. EC: European Commission. EUR 20843 EN. European Union Risk Assessment Report 4,4'-isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Volume 37. 2003.
http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf.
11. 中西準子、宮本健一、川崎 一 NEDO 技術開発機構 産業技術総合研究所化学物質リスク管理センター共編 詳細リスク評価書シリーズ 6 ビスフェノール A 丸善株式会社 2005
12. Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol-A to bisphenol-A glucuronide, in fetal and mature male rat. J. Health Sci. 2000; 46:269-274 (K-16)
13. Upmeier A, Degen GH, Diel P, Michna H, Bolt H M. Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. Arch. Toxicol. 2000; 74:431-436.
14. Dekant W, Colnot T. Comparative toxicokinetics of bisphenol A in humans and rats. Abstract in Proceedings of Bisphenol A: Low Dose Effects-High Dose Effects, Berlin, Germany, 18-20 November 2000 (Reproductive Toxicology. 2001; 15:589-590)
15. 環境省 化学物質の環境リスク評価 第 3 巻 ビスフェノール 2004
16. Snyder RW, Maness SC, Gaido KW, Welsch F, Sumner SC, Fennell TR. Metabolism and disposition of bisphenol A in female rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 2000; 168:225-234. (K-26)
17. Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K. Passage of bisphenol-A into the

- fetus of the pregnant rat. J. Health Sci. 1999;46:318-323.
18. Takahashi O, and Oishi S, Disposition of orally administered 2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)propane (Bisphenol A) in pregnant rats and the placental transfer to fetuses. Environ. Health Perspect. 2000; 108:931-935 (K-30)
 19. Atkinson A, Roy D. In vivo DNA adduct formation by bisphenol A. Environ. Mol. Mutagen. 1995; 26:60-66.
 20. German Chemical Society. Bisphenol A, BUA Report, No.203. 1995
 21. Kurebayashi H, Harada R, Stewart RK, Numata H, Ohno Y. Disposition of a low dose of bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. Toxicol. Sci. 2002; 68:32-42. (K-9)
 22. Kurebayashi H, Betsui H, Ohno Y. Disposition of a low dose of ¹⁴C-bisphenol A in male rats and its main biliary excretion as BPA glucuronide. Toxicol. Sci. 2003; 73:17-25. (K-10)
 23. Pritchett JJ, Kuester RK, Sipes IG. Metabolism of bisphenol A in primary cultured hepatocytes from mice, rats, and humans. Drug Metab. Dispos. 2002; 30:1180-1185 (K-19)
 24. Völkel W, Colnot T, Csanády GA, Filser JG, Dekant W. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. Chem. Res. Toxicol. 2002; 15:1281-1287. (K-36)
 25. Knaak JB, Sullivan LJ. Metabolism of bisphenol A in the rat. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1966; 8:175-184.
 26. Yang YJ, Hong YC, Oh SY, Park MS, Kim H, Leem JH, Ha EH. Bisphenol A exposure is associated with oxidative stress and inflammation in postmenopausal women. Environ Res. 2009; 6:797-801.
 27. National Toxicology Program 2008
NTP BRIEF ON BISPHENOL A
 28. Sheeler C.Q., Dudley M.W., Khan S.A. Environmental estrogens induce transcriptionally active estrogen receptor dimers in yeast: Activity potentiated by the coactivator RIP140. Environ. Health Perspect. 2000; 108: 97-103.
 29. Blair RM, Fang H, Branham WS, Hass BS, Dial SL, Moland CL et al. The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: structural diversity of ligands. Toxicol. Sci. 2000; 54:138- 153.
 30. Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. Environ. Health Perspect. 1997; 105:70-76. (T-13)
 31. CERi (化学物質評価研究機構) 平成 12 年度経済産業省環境対応技術開発等委託調査研究、環境ホルモン効果に関する評価・試験法開発報告書 2001

32. Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M et al. Estrogenic activities of 517 chemicals by yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.* 2000; 46:282-298.
33. Coldham NG, Dave M, Sivapathasundaram S, McDonnell D, Connor C, Sauer MJ. Evaluation of a recombinant yeast cell estrogen screening assay. *Environ. Health Perspect.* 1997;105:734-742.
34. Gaido KW, Leonard LS, Lovell S, Gould JC, Babai D, Portie CJ et al. Evaluation of chemicals with endocrine modulating activity in a yeast-based steroid hormone receptor gene transcription assay. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1997; 143:205-212.
35. Hiroi H, Tsutsumi O, Momoeda M, Takai Y, Osuga Y, Taketani Y. Differential interactions of bisphenol A and 17 β -estradiol with estrogen receptor α (ER α) and ER β . *Endocrine J.* 1999; 46:773-778.
36. Legler J, van den Brink CE, Brouwer A, Murk AJ, van der Saag PT, Vethaak AD et al. Development of a stably transfected estrogen receptor-mediated luciferase reporter gene assay in the human T47D breast cancer cell line. *Toxicol. Sci.* 1999; 48:55-66.
37. Yamasaki K, Takeyoshi M, Yakabe Y, Sawaki M, Imatanaka M, Takatsuki M. Comparison of Reporter Gene Assay and Immature Rat Uterotrophic Assay of Twenty-three Chemicals. *Toxicology.* 2001; 170:21-30.
38. Steinmetz R, Brown NG, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The Environmental estrogen bisphenol A stimulates prolactin release in vitro and in vivo. *Endocrinology.* 1997;138:1780-1786.
39. Steinmetz R, Mitchner NA, Grant A, Allen DL, Bigsby RM, Ben-Jonathan N. The xenoestrogen bisphenol A induces growth, differentiation, and c-fos gene expression in the female reproductive tract. *Endocrinology.* 1998; 139:2741-2747.
40. Jorgensen M, Vendelbo B, Skakkebaek NE, Leffers H. Assaying estrogenicity by quantitating the expression levels of endogenous estrogen-regulated genes. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108:403-412.
41. Diel P, Schulz T, Smolnikar K, Strunck E, Vollmer G, Michna H. Ability of xeno- and phytoestrogens to modulate expression of estrogen-sensitive genes in rat uterus: estrogenicity profiles and uterotrophic activity. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2000; 73:1-10.
42. NTP: NTP technical report on the carcinogenesis bioassay of bisphenol A in F344 rats and B6C3F1 mice. 1982.
43. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM et al. Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A(BPA) in CD-1(Swiss) mice. *Toxicol. Sci.* 2008; 104(2):362-384. (T-21)

44. Yoshida M, Shimomoto T, Katashima S, Watanabe G, Taya K, Maekawa A. Maternal exposure to low doses of bisphenol a has no effects on development of female reproductive tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. *J Reprod Dev.* 2004 Jun;50(3):349-60. (T-77)
45. Kwon S, Stedman DB, Elswick BA, Cattley RC, Welsch F. Pubertal development and reproductive functions of Crl:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal development. *Toxicol. Sci.* 2000; 55:399-406. (T-49)
46. Tinwell H, Haseman J, Lefevre PA, Wallis N, Ashby J. Normal sexual development of two strains of rat exposed in utero to low doses of bisphenol A. *Toxicol Sci.* 2002. 68(2): 339-348. (T-69)
47. Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS. Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. *Life Sci.* 2001; 69: 2611 – 2625. (T-233)
48. Ashby J, Tinwell H, Lefevre PA, Joiner R, Haseman J. The effect on sperm production in adult Sprague-Dawley rats exposed by gavage to bisphenol A between postnatal days 91-97. *Toxicol Sci.* 2003 Jul;74(1):129-38. (T-27)
49. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR et al. Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in the diet to CD Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Sci.* 2002; 68(1):121-146. (T-70)
50. Takahashi S, Chi X-J, Yamaguchi Y, Suzuki H, Sugaya S, Kita K et al. Mutagenicity of bisphenol A and its suppression by interferon- α in human RSa cells. *Mut. Res.* 2001; 490:199-207.
51. Tayama S, Nakagawa Y, Tayama K. Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. *Mutat Res.* 2008; 649(1-2):114-125.
52. Lenie S, Cortvrindt R, Eichenlaub-Ritter U, Smitz J. Continuous exposure to bisphenol A during in vitro follicular development induces meiotic abnormalities. 2008; 651(1-2):71-81.
53. Eichenlaub-Ritter U., Vogt E., Cukurcam S., Sun F., Pacchierotti F., Parry J. Exposure of mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy. 2008; 651(1-2):82-92.
54. Ichihara T, Yoshino H, Imai N, Tsutsumi T, Kawabe M, Tamano S, Inaguma S, Suzuki S, Shirai T. Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational exposure to bisphenol A in rats. *J Toxicol Sci.* 2003. 28(3): 165-171. (T-41)
55. Alizadeh M, Ota F, Hosoi K, Kato M, Sakai T, Satter MA. Altered allergic cytokine and antibody response in mice treated with Bisphenol A. *J Med Invest.* 2006. 53 (1-2) :70-80.

56. Yan H, Takamoto M, Sugane K. Exposure to Bisphenol A Prenatally or in Adulthood Promotes TH2 Cytokine Production Associated with Reduction of CD4+CD25+ Regulatory T Cells. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(4): 514–519.
57. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A. The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ Health Perspect.* 2006; 114:106-112.
58. Bindhumol V, Chitra KC, Mathur PP. Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Toxicology.* 2003; 188, 117-124.
59. Takai Y, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Hiroi H, Osuga Y, Momoeda M et al. Estrogen receptor-mediated effects of a xenoestrogen, bisphenol A, on preimplantation mouse embryos. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 270:918 - 921. (H-1)
60. vom Saal F, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC et al. A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production, and behavior. *Toxicol. Ind. Health.* 1998; 14:239-260. (T-22)
61. Ashby J, Tinwell H, Haseman J. Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed in utero. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1999; 30:156-166. (T-3)
62. Cagen SZ, Waechter JM, Diamond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jetat FW et al. Normal reproductive organ development in CF-1 mice following prenatal exposure to bisphenol A. *Toxicol. Sci.* 1999a; 50:36-44. (T-4)
63. Nagao T, Saito Y, Usumi K, Yoshimura S, Ono H. Low-dose bisphenol A does not affect reproductive organs in estrogen-sensitive C57BL/6N mice exposed at the sexually mature, juvenile, or embryonic stage. *Reprod Toxicol.* 2002 Mar-Apr;16(2):123-30. (T-12)
64. Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C. Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2003 Feb;111(2):175-8. (T-9)
65. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenbergm JG, vom Saal FS. Exposure to bisphenol A advances puberty. *Nature.* 1999; 401:763-764. (T-39)
66. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. *Eur J Oral Sci.* 2002, 110(2):163-167. [Erratum: *Eur J Oral Sci* 2003;2111:2547] (T-1)
67. Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ. Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008 Feb;11(2):69-146.

68. Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ et al. An update weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. *Crit Rev Toxicol.* 2006 36 :387-457
69. Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM. Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. *Evol Dev.* 2003; 5:67 – 75. (T-241)
70. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C et al. Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. *Endocrinology.* 2005; 146:4138 – 4147. (T-255)
71. Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y. et al. Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. *J. Occup. Health.* 2001; 43:185-190. (T-58)
72. Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A. Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. *Reprod. Toxicol.* 2001; 15:505-523. (T-35)
73. Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Ryan BC, Gray LE Jr. Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the male long evans hooded rat. *Toxicol Sci.* 2008 Apr;102(2):371-82. (T-40)
74. Salian S, Doshi T, Vanage G. Impairment in protein expression profile of testicular steroid receptor coregulators in male rat offspring perinatally exposed to Bisphenol A. *Life Sci.* 2009 Jul 3;85(1-2):11-8.
75. Cagen SZ, Waechter JM, Dimond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jekat FW et al. Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1999b; 30:130- 139. (T-30)
76. Adewale, H. B. et al., Neonatal Bisphenol-A Exposure Alters Rat Reproductive Development and Ovarian Morphology Without Impairing Activation of Gonadotropin Releasing Hormone Neurons. 2009, *Biol Reprod.*
77. Navarro, V. M. et al., Persistent impairment of hypothalamic KiSS-1 system after exposures to estrogenic compounds at critical periods of brain sex differentiation. 2009. *Endocrinology* 150(5): 2359-67.
78. Fernandez, M. et al., Neonatal exposure to bisphenol a alters reproductive parameters and gonadotropin releasing hormone signaling in female rats. *Environ Health Perspect.* 2009. 117(5): 757-62.
79. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC et al. Bisphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol.* 2003 Apr 1;13(7):546-53. (T-6)

80. Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS. Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(19):7014-7019. (T-19)
81. Gupta C. Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000, 224(2):61-68. (T-5)
82. Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP. Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol a is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leyding cells. *Endocrinology* 2004. 145 (2):592-603. (T-26)
83. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業
内分泌かく乱性確定試験法及び内分泌かく乱性試験評価包括ガイドラインの開発に関する総合研究 (H16-化学-一般-001)
平成 18 年度 総括・分担研究報告書
84. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect*. 2001.109(7): 675-680. (T-57)
85. Durando M, Kass L, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque E et al. Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. *Environ Health Perspect*. 2007; 115:80 – 86. (T-208)
86. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. *Reprod Toxicol*. 2007; 23:383 – 390. (T-256)
87. Ramos JG, Varayoud J, Kass L, Rodriguez H, Costabel L, Munoz-De-Toro M et al. Bisphenol a induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. *Endocrinology*. 2003; 144, 3206-15.
88. Ogura Y, Ishii K, Kanda H, Kanai M, Arima K, Wang Y, Sugimura Y. Differentiation. Bisphenol A induces permanent squamous change in mouse prostatic epithelium. 2007.75(8): 745-756. (T-88)
89. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res*. 2006; 66: 5624 – 5632. (T-222)
90. Sawai C, Anderson K, Walser-Kuntz D. Effect of bisphenol A on murine immune function: modulation of interferon-gamma, IgG2a, and disease symptoms in NZB X NZW F1 mice. *Environ Health Perspect*. 2003; December; 111(16): 1883–1887.

91. Yoshino S, Yamaki K, Yanagisawa R, Takano H, Hayashi H, Mori Y. Effects of bisphenol A on antigen-specific antibody production, proliferative responses of lymphoid cells, and TH1 and TH2 immune responses in mice. *Br J Pharmacol.* 2003 April; 138(7): 1271–1276.
92. Ryan BC, Vandenberg JG. *Horm Behav.* Developmental exposure to environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice. 2006. 50(1): 85-93. (T-89)
93. Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS. Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. *Environ Health Perspect.* 2002 Jun;110 Suppl 3:415-22. (T-14)
94. Gioiosa, L., Fissore, E., Ghirardelle, G., Parmigiani, S., and Palanza, P. Developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration and emotional responses in mice. *Horm. Behav.* 2007. 52:307-316. (T-90)
95. Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environ Health Perspect.* 2007; 115:592 – 598. (T-306)
96. Negishi, T., Kawasake, K., Suzaki, S., Maeda, H., Ishii, Y., Kyuwa, S., Kuroda, Y., and Yoshikawa, Y. Behavioral alteration in response to fear-provoking stimuli and tranylcypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats. *Environ. Health Perspect.* 2004. 112:1159-1164. (T-54)
97. Adriani W, Seta DD, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F, Laviola G. Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2003 Apr;111(4):395-401. (T-25)
98. Porrini, S., Belloni, V., Della Seta, D., Farabollini, F., Giannelli, G., and Dessì-Fulgheri, F. Early exposure to a low dose of bisphenol A affects socio-sexual behavior of juvenile female rats. *Brain Res. Bull.* 2005. 65:261-266. (T-56)
99. Carr R, Bertasi F, Betancourt A, Bowers S, Gandy BS, Ryan P et al. Effect of neonatal rat bisphenol A exposure on performance in the Morris water maze. *J Toxicol Environ Health A.* 2003; 66: 2077 – 2088. (T-204)
100. Dessì-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on play behavior of female and male juvenile rats. *Environ Health Perspect.* 2002; 110:403 – 407. (T-207)
101. Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci Res.* 2003.45(3): 345-356. (T-48)

102. Fujimoto T, Kubo K, Aou S. Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. *Brain Res.* 2006;1068(1):49-55. (T-36)
103. Kubo K, Arai O, Ogata R, Omura M, Hori T, Aou S. Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat. *Neurosci. Lett.* 2001; 304:73-76. (T-47)
104. Patisaul HB, Bateman HL. Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ERbeta agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats. *Horm Behav.* 2008; 53:580 – 588. (T-274)
105. Monje L, Varayoud J, Muñoz-de-Toro M, Luque EH, Ramos JG. Neonatal exposure to bisphenol A alters estrogen-dependent mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. *Reprod Toxicol.* 2009 Dec;28(4):435-42. Epub 2009 Jul 3.
106. Leranth C, Hajszan T, Szigeti-Buck K, Bober J, MacLusky NJ. Bisphenol A prevents the synaptogenic response to estradiol in hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Sep 16;105(37):14187-91. Epub 2008 Sep 3. (T-106)
107. Lang IA, Galloway TS, Scarlett A, Henley WE, Depledge M, Wallace RB et al. Association of urinary bisphenol A concentration with medical disorders and laboratory abnormalities in adults. *JAMA.* 2008;300(11):1303-10. (T-401)
108. Hiroi H, Tsutsumi O, Takeuchi T, Momoeda M, Ikezuki Y, Okamura A et al. Difference in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr J.* 2004 Dec;51(6):595-600. (H-6)
109. Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y. Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod.* 2002 Nov;17(11):2839-41. (H-7)
110. Takeuchi T., Tsutsumi O., Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002;291:76-78.
111. Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S. *Occup Environ Med.* Urinary bisphenolA and plasm hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. 2002 Sep;59(9):625-8. (H-12)
112. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2005 Aug;20(8):2325-9. Epub 2005 Jun 9. (H-16)
113. Kuroda N, Kinoshita Y, Sun Y, Wada M, Kishikawa N, Nakashima K et al. Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent. *J Pharm Biomed Anal.* 2003 Jan 15;30(6):1743-9. (H-18)

114. Wolff MS, Engel SM, Berkowitz GS, Ye X, Silva MJ, Zhu C et al. Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes. *Environ Health Perspect.* 2008 Aug;116(8):1092-7. (H-17)
115. Yang M, Kim SY, Chang SS, Lee IS, Kawamoto T. Urinary concentrations of bisphenol A in relation to biomarkers of sensitivity and effect and endocrine-related health effects. *Environ Mol Mutagen.* 2006 Oct;47(8):571-8. (H-19)
116. Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R, Fujimoto S. Maternal serum and amniotic fluid bisphenol A concentrations in the early second trimester. *Reprod Toxicol.* 2002 Nov-Dec;16(6):735-9. (H-18)
117. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S. Urinary Bisphenol-A Concentration in Infertile Japanese Women and Its Association with Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 2007 Nov;12:258-264. (H-13)
118. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L et al. Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol.* 2008 Apr;28(4):258-63. Epub 2008 Feb 14 (H-17)
119. Jolanki R, Kanerva L, Estlander T. Occupational allergic contact dermatitis caused by epoxy diacrylate in ultraviolet-light-cured paint, and bisphenol A in dental composite resin. *Contact Dermatitis.* 1995; 33:94-99. (H-20)
120. Freeman K, Warin AP. Contact dermatitis due to bisphenol A in semi-synthetic waxes. *Contact Dermatitis.* 1984; 11:259-260. (H-21)
121. van Joost T, van Ulsen J, van Loon LA. Contact allergy to denture materials in the burning mouth syndrome. *Contact Dermatitis.* 1988 Feb;18(2):97-9. (H-22)
122. 日本製缶協会 2008
食品缶詰用金属缶に関するビスフェノール A 低減缶ガイドライン第 1 版
123. Yamano Y, Miyakawa S, Iizumi K, Itoh H, Iwasaki M, Tsugane S, Kagawa J, Nakadate T. Long-term study of urinary bisphenol A in elementary school children. *Environ Health Prev Med.* 2008 Nov;13(6):332-7. Epub 2008 Sep 19.
124. IRIS: Integrated Risk Information System, National Library of Medicine. 1993.
<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?IRIS>
125. FDA: Draft assessment of bisphenol A For use in food contact applications. 2008.
http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-0038b1_01_02_FDA%20BP A%20Draft%20Assessment.pdf
126. FDA: Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications: January 2010
<http://www.fda.gov/NewsEvents/PublicHealthFocus/ucm197739.htm>

127. SCF (1986). Certain monomers and other starting substances to be used in the manufacture of plastic materials and articles intended to come into contact with foodstuffs. Reports of the Scientific Committee for Food (Seventeenth Series) , EUR 10778 EN, Commission of the European Communities, Luxembourg.
128. SCF (2002). European Commission (2002) Final opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A (Expressed on 17 April 2002) SCF/CS/PM/3936.
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf
129. EFSA (2008) . Scientific Opinion of the Panel on Food additives, Flavourings, Processing aids and Materials in Contact with Food (AFC).
<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/759.pdf>
130. Health Canada (2008) . Screening Assessment for the Challenge Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene)bis- (Bisphenol A) Chemical Abstracts Service Registry Number 80-05-7
http://www.ec.gc.ca/substances/ese/eng/challenge/batch2/batch2_80-05-7_en.pdf
131. Tyl RW, Myers CB, Marr MC. 2007. Two-generation reproductive toxicity evaluation of bisphenol A (BPA; CAS No. 80-05-7) administered in the feed to CD-1® Swiss mice (modified OECD 416). Research Triangle Park (NC): RTI International Center for Life Sciences and Toxicology.
132. Yokota H, Iwano H, Endo M, Kobayashi T, Inoue H, Ikushiro S et al. Glucuronidation of the environmental oestrogen bisphenol A by an isoform of UDP-glucuronosyltransferase, UGT2B1, in the rat liver. *Biochem J.* 1999 Jun 1;340 (Pt 2):405-9. (K-41)
133. Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I et al. Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. *Toxicology.* 2006 Sep 21;226(2-3):208-17. Epub 2006 Jul 7.(K-34)
134. Witorsch R. J., Low-dose in utero effects of xenoestrogens in mice and their relevance to humans: an analytical review of the literature. *Food and Chemical Toxicology.* 2002;40(7):905-912
135. Mizuo, K., Narita, M., Miyagawa, K., Narita, M., Okuno, E., and Suzuki, T. Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A affects the morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion in mice. *Neurosci. Lett.* 2004a. 356:95-98. (T-84)
136. Nishizawa, H., Manabe, N., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Miyamoto, H. Effects of In utero exposure to bisphenol A on expression of RAR alpha and RXR alpha mRNAs in murine embryos. *Journal of Reproduction and Development* 2003. 49, 539-545. (T-102)

137. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T. Low dose effect of in utero exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. *Reprod Toxicol.* 2002; 16: 117 – 122. (T-223)
138. Ceccarelli, I., Della Seta, D., Fiorenzani, P., Farabollini, F., and Aloisi, A.M. Estrogenic chemicals at puberty change ER α in the hypothalamus of male and female rats. *Neurotoxicol. Teratol.* 2007. 29:108-115. (T-93)
139. Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P. D-Amphetamine-related reinforcing effects are reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors. *Brain Res Bull.* 2005, 65(3):235-240. (T-10)
140. Della Seta D, Minder I, Dessì-Fulgheri F, Farabollini F. *Brain Res Bull.* Bisphenol-A exposure during pregnancy and lactation affects maternal behavior in rats. 2005; 65(3):255-60. (T-33)
141. Takagi H, Shibutani M, Masutomi N, Uneyama C, Takahashi N, Mitumori K, Hirose M. Lack of maternal dietary exposure effects of bisphenol A and nonylphenol during the critical period for brain sexual differentiation on the reproductive/endocrine systems in later life. *Arch Toxicol.* 2004 Feb;78(2):97-105. Epub 2003 Oct 1. (T-64)
142. Della Seta, D., Minder, I., Belloni, V., Aloisi, A.M., Dessì-Fulgheri, F., and Farabollini, F. Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats. *Horm. Behav.* 2006. 50:301-307. (T-92)
143. Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Prenatal and neonatal exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced hyperlocomotion and rewarding effect. *Neurosci. Lett.* 2006. 402:249-252. (T-85)
144. Nishizawa, H., Morita, M., Sugimoto, M., Imanishi, S., and Manabe, N. Effects of in utero exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005a. 51:315-324. (T-100)
145. Nishizawa, H., Imanishi, S., Manabe, N. Effects of exposure in utero to bisphenol A on the expression of aryl hydrocarbon receptor, related factors, and xenobiotic metabolizing enzymes in murine embryos. *J. Reprod. Dev.* 2005b, 51:593-605. (T-101)
146. Tando, S., Itoh, K., Yaoi, T., Ikeda, J., Fujiwara, Y., and Fushiki, S. (2007) Effects of pre-and neonatal exposure to bisphenol A on murine brain development. *Brain Develop.* 2007. 29 :352-356. (T-103)
147. Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health Perspect.* 2002; 110:409 – 414. (T-213)

148. Mizuo K, Narita M, Yoshida T, Suzuki T. Functional changes in dopamine D3 receptors by prenatal and neonatal exposure to an endocrine disruptor bisphenol-A in mice. *Addict Biol.* 2004b; 9:19 – 25. (T-252)
149. Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S et al. Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state. *Reprod Toxicol.* 2003; 117(3):639-644. (T-290)
150. Tan BL, Kassim NM, Mohd MA. Assessment of pubertal development in juvenile male rats after sub-acute exposure to bisphenol A and nonylphenol. *Toxicol Lett.* 2003 Aug 28;143(3):261-70. (T-67)
151. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *Eur J Oral Sci.* 2004, 112(3):267-272. (T-2)
152. Negishi T, Kawasaki K, Takatori A, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y et al. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on the behavior of offspring in F344 rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2003. 14:99-108. (T-53)
153. Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J. Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. *J Endocrinol.* 2008 Jan;196(1):101-12. (T-105)
154. Narita, M., Miyagawa, K., Mizuo, K., Yoshida, T., and Suzuki, T. Changes in central dopaminergic systems and morphine reward by prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A in mice: evidence for the importance of exposure period. *Addict Biol.* 2007 Jun;12(2):167-72. (T-86)
155. Facciolo, R.M., Alo, R., Madeo, M., Canonaco, M., and Dessi-Fulgheri, F. Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst2. *Environmental Health Perspectives* 2002. 110, 397-402. (T-97)
156. Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Farabollini F. Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats. *Brain Res.* 2002; 937: 1 – 7. (T-201)
157. Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, Mori T. Relief effect of vitamin A on the decreased motility of sperm and the increased incidence of malformed sperm in mice exposed neonatally to bisphenol A. *Cell Tissue Res.* 2004; 315:119 – 124. (T-203)
158. Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgheri F. Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. *Pharmacol*

Biochem Behav. 1999; 64:687 – 694. (T-214)

159. Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S. Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. J Neurosci Res. 2006; 84:1197 – 1205. (T-262)
160. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N et al. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. Reprod Toxicol. 2004; 18:803 - 811. (T-265)
161. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK. Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. Neurotoxicol Teratol. 2006; 28: 111 – 118. (T-275)

1 補遺

2. ビスフェノールA評価書へ一覧表で追加する最近の文献
生殖発生毒性(高用量)

文献	要約
Dang, V. H., K. C. Choi, et al. (2009). "Estrogen receptors are involved in xenoestrogen induction of growth hormone in the rat pituitary gland." J Reprod Dev 55(2): 206-13.	雌の SD 系ラットに BPA(0、100、600 mg/kg 体重/日)を 14 日齢から 16 日齢まで皮下投与し、投与後 48 h の下垂体において、BPA 600 mg/kg 体重/日投与群で mRNA の発現は変わらなかったが、GH 及びプロラクチンの発現の増加を認めた。また、抗エストロゲン作用のある ICI182780 によって GH 及びプロラクチンの発現の増加が抑制された。
Li, Y. J., T. B. Song, et al. (2009). "Bisphenol A exposure induces apoptosis and upregulation of Fas/FasL and caspase-3 expression in the testes of mice." Toxicol Sci 108(2): 427-36.	雄の Kunming 系 マウスに BPA(0、160、480、960 mg/kg 体重/日)を 31 日齢から 44 日齢に経口投与し、960 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加の減少及び精巣重量増加の減少、480、960 mg/kg 体重/日において、精細管直径の減少、ライディッヒ細胞及び精母細胞のアポトーシスが認められた。

発がん性

文献	要約
Jenkins, S., N. Raghuraman, et al. (2009). "Oral exposure to bisphenol a increases dimethylbenzanthracene-induced mammary cancer in rats." Environ Health Perspect 117(6): 910-5.	SD 系 CD ラットに BPA(0、25、250 μ g/kg 体重/日)の経口投与に続き、DMBA を投与した結果、BPA 濃度依存的に腫瘍数の増加が認められた。BPA 単独の投与においては、細胞増殖の増加とアポトーシスの減少が観察された。
Newbold, R. R., W. N. Jefferson, et al. (2009). "Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life." Environ Health Perspect 117(6): 879-85.	雌の CD-1 系マウスに BPA(0、0.1、1、10、100、1000 μ g/kg 体重/日)を妊娠 9-16 日に経口投与した結果、全ての投与群で生殖器系への影響がみられたが、0.1 μ g/kg 体重/日投与群が最も影響が大きく、子宮腺がん及び子宮内膜ポリープが観察された。
Muhlhauser, A., M. Susiarjo, et al. (2009). "Bisphenol A effects on the growing mouse oocyte are influenced by diet." Biol Reprod 80(5): 1066-71.	21 日齢の雌の E57BL/6J 系マウスをカゼイン又は大豆を飼料とする 2 群にわけ、BPA(0、20、40、100、200、500 μ g/kg 体重/日)を 7 日間経口投与した。カゼインを飼料とした群においては、染色体、紡錘体の配列の異常が用量依存的に観察されたが、大豆を飼料とした群では、U 字型の反応曲線となった。

神経毒性

文献	要約
Patisaul, H. B., K. L. Todd, et al. (2009). "Impact of neonatal exposure to the ERalpha agonist PPT, bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats." Neurotoxicology 30(3): 350-7.	雌の LE 系ラットに BPA(0、50、50000 μ g/kg 体重/日)を出生初日に皮下投与し、50000 μ g/kg 体重/日投与群において、kisspeptine 神経繊維の有意な低下が観察された。
Tanida, T., K. Warita, et al. (2009). "Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei." Toxicol Lett 189(1): 40-7.	母動物の妊娠 8-17 日に BPA(5 mg/kg 体重/日)を投与した 3-7 日齢の ICR 系マウスに BPA(5 mg/kg 体重/日)を投与したところ、2 週齢における体重と脳の比重量の減少、6 週齢における脳絶対重量の減少が認められた。また、2 週齢の中脳の A10 部位、4 週齢及び 6 週齢の中脳の A9 部位において、tyrosine hydroxylase 活性のあるニューロン数の減少が認められた。
Zhou, R., Z. Zhang, et al. (2009). "Deficits in development of synaptic plasticity in rat dorsal striatum following prenatal and neonatal exposure to low-dose bisphenol A." Neuroscience 159(1): 161-71.	雌の SD ラットに妊娠 8-21 日まで BPA(0、20 μ g/kg 体重/日)を投与した結果、コントロールでは高頻度の刺激による Long-term potentiation が 12-14 日齢、Long-term depression が 24-32 日齢で観察されたが、BPA 投与群においては、10-32 日齢で観察された。

in vitro 試験

文献	要約
Alyea, R. A. and C. S. Watson (2009). "Differential regulation of dopamine transporter function and location by low concentrations of environmental estrogens and 17beta-estradiol." Environ Health Perspect 117(5): 778-83.	PC12 細胞に BPA(10^{-9} , 10^{-11} , 10^{-14} M)を加えたときの dopamine の放出を観察し、濃度依存性のない dopamine 放出の阻害と促進が認められた。
Boehme, K., S. Simon, et al. (2009). "Gene expression profiling in Ishikawa cells: a fingerprint for estrogen active compounds."	Ishikawa plus 細胞及び Ishikawa minus 細胞に抗エストロゲン作用を持つ ICI 182,780(ICI)及び BPA を添加した結果、遺伝子の発現パターンに相関が認められた。

Toxicol Appl Pharmacol 236(1): 85–96.	
Bontempo, P., L. Mita, et al. (2009). “Molecular analysis of the apoptotic effects of BPA in acute myeloid leucemia cells.” J Transl Med 7(1): 48.	NB4 細胞、HL60 細胞、K562 細胞に BPA (0、10、60、100 μM) を加え、48 時間インキュベートした結果、アポトーシスの増加及び細胞周期の変化が認められた。また、NB4 細胞については、caspase 8、9、37 の活性化、p21、p27、p16 発現の増加、リン酸化した ERK、Rb、AKT の減少が認められた。
Bredhult, C., L. Sahlin, et al. (2009). “Gene expression analysis of human endometrial endothelial cells exposed to Bisphenol A.” Reprod Toxicol 28(1): 18–25.	5 人の女性から月経周期の増殖期及び分泌期の HEEC 細胞を採取し、50 μM の BPA と 24 時間培養した結果、増殖期における HEEC 細胞の生存率の低下及び増殖期及び分泌期の HEEC 細胞において、Spindle pole body component 25 homolog、Shugoshin-like 2、Cell division cycle associated 8 の発現の減少が認められた。
Dang, V. H., T. H. Nguyen, et al. (2009). “In vitro exposure to xenoestrogens induces growth hormone transcription and release via estrogen receptor-dependent pathways in rat pituitary GH3 cells.” Steroids 74(8): 707–14.	GH3 細胞を BPA (10^{-7}、10^{-6}、10^{-5} M) で 24 時間処理したところ、10^{-6}、10^{-5} M 処理群において、GH 及びプロラクチンの mRNA の増加が観察された。また、10^{-5} M 処理により、GH 及びプロラクチンの分泌の増加が認められ、ERK1/2、Akt1/2/3、$G_{\alpha i-2}$ の発現は変化がなかったが、p-ERK の増加が観察された。
Adil Bouskine et al., (2009) “Low doses of Bisphenol A promote human seminoma cell proliferation by activating PKA and PKG via a membrane G-protein-coupled Estrogen Receptor”	JKT-1 細胞に BPA (0、10^{-9} M) を曝露させた結果、cAMP response-element-binding protein(CREB)及び細胞周期を制御する retinoblastoma protein(Rb)を 15 分でリン酸化した。

曝露

文献	要約
Cao, X. L., J. Corriveau, et al. (2009). “Levels of bisphenol A in canned soft drink products in Canadian markets.” J Agric Food Chem 57(4): 1307–11.	ソフトドリンクの缶から溶出する BPA の濃度を調査したところ、最も BPA 濃度の高いソフトドリンクの缶から求めた BPA の摂取量は、体重 60 kg のヒトで一日あたり 0.027 μg/kg 体重/日であり、Health Canada が設定した 25 μg/kg 体重/日より低かった。

Cao, X. L., J. Corriveau, et al. (2009). "Bisphenol a in baby food products in glass jars with metal lids from Canadian markets." J Agric Food Chem 57(12): 5345-51.	金属のふたの付いたガラス瓶に入っている乳児用食品の BPA 濃度を測定した。122 製品中 99 製品から BPA が検出され、そのうち、15%が検出限界以下、約 70%が 1 ng/g 以下であり、99 製品の BPA 濃度の平均値は 1.1 ng/g であった。最も濃度の高かった製品においては、2 検体から 7.2 ng/g の BPA が検出された。
Hans, M. and G. R. Ursula (2009). "Bisphenol A levels in blood depend on age and exposure." Toxicol Lett.	体内動態から計算した定常状態の血漿中 BPA 濃度及び年齢による代謝の差を考慮した生理学的なモデルから経時的な血中 BPA 濃度を算出したところ、一般的な人たちは食品や飲料からの曝露により、血中に BPA が存在すると認められたが、多くの文献にある血中濃度より小さい値となった。大人のバイオモニタリングの最大曝露量に基づく定常状態血中濃度を 2.6 pg/mL、最大血中濃度を 8.2 pg/mL と推測した。
Stahlhut, R. W., W. V. Welshons, et al. (2009). "Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both." Environ Health Perspect 117(5): 784-9.	National Health and Nutrition Examination Survey(2003-2004)の絶食時間と尿中 BPA 濃度の関係から、集団ベースの半減期を算出したところ、絶食 4.5-8.5 時間で半減期は 4.1 時間、絶食 8.5-24 時間で 37.7 時間となった。。食事以外からの BPA の摂取が重要である可能性も考えられる。これは、EFSA(2006)や NTP(2008)における、BPA の曝露は食事からが主で、摂食後は速やかに排出されるという知見と矛盾がある。この矛盾を解決するため、さらに、BPA に急性曝露されたときの薬物動態学的な実験や食事以外からの BPA 曝露源の研究が必要であると述べている。

動態

文献	要約
Edginton, A. N. and L. Ritter (2009). "Predicting plasma concentrations of bisphenol A in children younger than 2 years of age after typical feeding schedules, using a physiologically based toxicokinetic model." Environ Health Perspect 117(4): 645-52.	PBTK モデルを用いて、年齢依存的な BPA のトキシコキネティクス及びグルクロニド化を評価した。門脈への吸収率を 100%としたところ、肝臓の初回通過効果は月齢と共に効率が上がり、バイオアベイラビリティは、新生児、3 ヶ月齢、6 ヶ月齢、18 ヶ月齢、成獣において、88%、48%、32%、23%、18%となった。どの月齢においても、BPA と BPAG は 48 時間以内に定常状態となった。