

各国におけるビスフェノールAの評価書骨子

資料 3

EFSA	Health/Environment Canada	NTP	FDA	日本(案)
●背景 ●物質の概要 ●暴露 ●毒性学的評価 ◎吸収/分布/排泄	●はじめに ●物質の概要 ●環境への影響 ●ヒト健康に対する有害性評価 ◎暴露 ◎トキシコキネティクスと代謝物質	●序文 ●物質の概要 ●暴露 ●ヒトの発達または生殖に影響を与える可能性 ○結論に達した経緯 ○ヒトに関する研究 ○実験動物を用いた研究	●序文 ●曝露 ●毒性評価 ◎代謝	●物質の概要 ●安全性に係る知見の概要 ◎吸収/代謝/排泄 ●試験結果の重みづけ
◎変異原性/発がん性 ・細菌/哺乳類細胞への遺伝毒性 ・前立腺がん発生(前立腺/精囊の前腫瘍性/腫瘍性病変発生、増殖性病変発生) ・子宮がん発生(子宮重量、エストロゲン受容体 α 発現、腔開口、子宮発達、形態変化) ・甲状腺がん発生(濾胞性細胞過形成、腺腫/増殖性病変発生、甲状腺刺激ホルモン値) ・卵母細胞減数分裂異常 ・減数分裂停止 ・異常紡錘体 ・染色体不分離	◎発がん性 ・白血病発生 ・腫瘍発生(精巣間細胞腫、リンパ腫、悪性腫瘍、前立腺、乳腺) ・睾丸への作用(・体重)	◎生殖毒性 (成熟期/発達期に曝露された動物における研究) ・受精率 ・精子数 ・精子の質 ・発情周期 ・生殖組織の成長/細胞損傷 ・同腹児数 ・妊娠率 ・母性行動への影響(児を舐める、毛づくろい)	◎発がん性 ・白血病発生 ・間質細胞がん発生 ・肝臓がん発生 ・リンパ腫発生	◎生殖発生毒性 ・生殖器重量 ・生殖器組織所見 ・性周期 ・肛門生殖突起間距離 ・同腹児数/性比 ・包皮分離 ・妊娠率 ・腔開口 ・腔上皮角化 ・子宮角両側管腔拡張 ・子宮角両側管腔拡張 ・精子密度/数
◎生殖毒性/発達毒性 ・生殖器重量(前立腺、精巣、精巣上体、精囊、子宮、卵巣) ・精巣精細管発育 ・性周期 ・肛門生殖突起間距離 ・同腹児数/性比 ・包皮分離 ・妊娠指標 ・死産指標 ・生産指標 ・腔開口 ・腔上皮角化 ・子宮角両側管腔拡張 ・精子密度/数 ・生殖器組織所見(子宮、陰、卵巣) ・前立腺管数 ・生殖ホルモン濃度(血漿黄体形成ホルモン(LH)、テストステロン、卵胞刺激ホルモン) ・エストロゲン受容体発現($Er\alpha$ 、 $Er\beta$) ・精子形成 ・陰茎亀頭 ・子宮上皮の厚み ・クラスタリン(CLU)の子宮遺伝子発現 ・腔上皮の厚み ・エストロゲン制御脂肪蓄積 ・血清TSH、T3、T4、LH、脂質濃度 ・脛骨周辺脂肪蓄積(・体重 ・臓器重量(肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺))	◎遺伝毒性 ・突然変異作用 ・染色体異常誘発 ・DNA付加体形成 ・卵母細胞有糸細胞分裂異常 ・卵減数分裂異常/停止 ・異数性誘発 ・小核誘発 ・スピンドル形成異常	◎発達毒性 (妊娠期/授乳期に曝露された動物における研究) ・児の生存率/成長率 ・胎児/着床後死亡率 ・児の体重 ・腔開口 ・尿道形態変化 ・先天性骨格異常 ・形体不全 ・組織欠損 ・骨形成 ・肝臓内細胞変化 ◎神経および行動上の変化 ・性的二型性(青班核、分界条床核内、視索前野性的二型核(SDN-POA)) ・遊戯 ・攻撃 ・認知機能 ・運動活動 ・探索 ・探求/新奇性追及 ・衝撃性 ・報酬反応性 ・不安/恐怖 ・社会的相互作用 ・モルヒネ誘発移動運動 ・アンフェタミン誘発活動 ・報奨行動 ・遺伝子発現(ドーパミンD1/D3/D4、ドーパミントランスポーター、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)) ・受容体発現(エストロゲン $ER\alpha$ / $ER\beta$ 、 γ アミノ酪酸A型、プロゲステロン、アリル炭化水素受容体(AhR)、レチノイン酸受容体(RAR) α 、レチノイドX受容体(RXR) α 、甲状腺受容体) ・ニューロン移動 ・シナプス形成 ・GABA誘発電流 ・神経細胞死 ・シナプス可塑性 ・甲状腺受容体による乏突起膠細胞系の分化 ・神経前駆細胞の増殖低下 ○乳腺 ・乳腺組織変化(病変発生) ・乳腺細胞の変化 ・乳腺がん/上皮内がん発生 ・乳管過形成 ○前立腺/尿道 ・前立腺重量/管数 ・前立腺体積 ・基底細胞増殖/CK10発現 ・前立腺発達異常 ・尿道奇形 ・水腎症 ・水尿管症 ・前立腺上皮内腫瘍性病変発生 ・前立腺扁平上皮化 ○発情期 ・発情時期 ・腔開口 ○検討されるべきその他の影響	◎全身毒性 ◎生殖毒性 ・生殖器重量(前立腺、精巣、精巣上体、精囊、子宮、卵巣) ・精巣精細管発育 ・性周期 ・肛門生殖突起間距離 ・同腹児数/性比 ・包皮分離 ・妊娠指標 ・死産指標 ・生産指標 ・腔開口 ・腔上皮角化 ・子宮角両側管腔拡張 ・精子密度/数 ・生殖器組織所見(子宮、陰、卵巣) (・体重 ・臓器重量(肝臓、腎臓))	◎発達毒性 ・児の生存率/成長率 ・児の生殖器官重量/発達(腫瘍発生含む) ・胎児/着床後死亡率 ・児の体重 ・腔開口 ・形体不全 ・組織欠損 ・骨形成 ・性ホルモン濃度
◎遺伝子発現 ・ERK1/2シグナル伝達 ・エストロゲン反応性子宮遺伝子	◎生殖毒性/発達毒性 ・児の体重 ・児の生殖器官重量(前立腺、副睾丸) ・細精管発育 ・包皮分離 ・生存児数 ・奇形胎児数 ・催奇形性 ・前立腺肥大 ・乳腺組織 ・子宮内膜タンパク質発現 ・視床下部の性的二型神経回路網 ・発情期の循環 ・性的早熟 ・尿道奇形 ・腔開口 ・性ホルモン濃度(血漿中黄体形成ホルモン、テストステロン、アンドロゲン) ・精子数(・体重 ・生殖器官重量 ・肝臓肥大)	◎発達神経毒性 ・エストロゲンmRNA発現 ・ $ER\alpha$ / $ER\beta$ 発現 ・ニューロン数 ・脳の性的二型領域容量変化(視索前野性的二型核(SDN-POA)、視床下部の前腹側室周囲核) ・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 ・ $ER\alpha$ /TH二重標識細胞の脱雌性化 ・中脳TH免疫反応性 ・黒質内TUNEL陽性細胞数 ・中脳ドーパミントランスポーター発現 ・青班核/脳幹核量性差 ・副腎皮質刺激ホルモン(CRH)濃度 受容体遺伝子発現 ・オープンフィールド行動(歩行、探索、不安、悲しみ) ・学習/記憶に与える影響 ・母性行動 ・性関連行動 ・疼痛反応 ・衝動行動 ・迷路試験 ・強制水泳試験 ・回避行動 ・条件性場所嗜好性 ・脳内報酬回路異常 ・D-アンフェタミン誘発活性増加	◎発達神経毒性 ・前立腺/尿道異常 ・腔開口 ○発情期 ・発情時期 ・腔開口 ○前立腺/尿道 ・前立腺重量 ・包皮分離 ・精巣下降 ○発達神経毒性 ・オープンフィールド行動テスト ・学習/記憶に与える影響 ・性的二型性	◎神経毒性 ・タンパク量 ・反射発達 ・行動変化(攻撃性、母性行動) ・学習/記憶に与える影響 ・オープンフィールド行動テスト ・自発運動活性 ・高架式十次迷路試験 ・性的二型性 ・侵入者試験 ・性行為試験 ・遺伝子発現
◎行動影響 ・タンパク量(ドーパミンD1/D3受容体、メタンフェタミン標的タンパク、ドーパミン輸送体、タイプ2型小胞モノアミン輸送体) ・辺縁前脳Gタンパク質活性化 ・反射発達 ・行動変化(攻撃性、回避応答、新奇恐怖、斬新性、衝動的行動、防御行動、交配、社会的興味、未成熟な行動) ・オープンフィールド行動テスト ・自発運動活性 ・高架式十次迷路試験 ・脳内青班核体積 ・侵入者試験 ・性行為試験(・体重 ・ホルモン濃度(テストステロン))	◎発達神経毒性に関する研究結果の証拠の重み	◎現在の曝露量は懸念を生じさせるほど高いか ●結論	●結論	◎発がん性/遺伝毒性 ・発がん性(白血病、リンパ腫) ・遺伝毒性
◎ホルモン活性およびインビトロでのビスフェノールAのその他の影響 ●考察 ●結論	◎疫学調査 ◎ヒト健康リスクの特徴づけ ●ヒト健康リスク評価における不確実性および調査ニーズの特定 ●結論			◎その他 ●食品健康影響評価 ●結論