

子宮の及ぼす影響

分担研究者 前川昭彦（財）佐々木研究所 病理部 部長

研究要旨

低用量の bisphenol A(BPA)を、妊娠・哺乳期間にわたり母ラットに強制経口投与し、仔の雌性生殖器官系に対する影響を検討した。その結果、母動物には BPA 投与による影響は観察されず、仔についても、これまでのところ BPA 投与による影響は認められていない。

A. 研究目的

エストロゲン作用を有する内分泌攪乱物質の胎児期および新生児期曝露は生殖器官系に非可逆的で重篤な影響を及ぼすことが懸念されている。しかし、diethylstilbestrol (DES) など一部の化学物質については胎児期・新生児期曝露と生殖器官系障害との関連が指摘されているものの、多くの内分泌攪乱化学物質についてはまだ殆ど報告されていない。

今回の研究の目的は、内分泌攪乱化学物質のうち、エストロゲン作用を有するために生殖器官系への影響が懸念されている化学物質について、環境中に存在してヒトが曝露される可能性のある低用量を胎児期および新生児期ラットに曝露し、雌性生殖器官への影響、ならびに子宮発癌への修飾作用について検討することである。

B. 研究方法

被験物質として、bisphenol A(BPA)を用いた。

予備試験として、BPA の Donryu ラットでのエストロゲン作用を確認するため、成熟卵巣摘出動物に BPA を 11 日間にわたり皮下(20~500mg/kg)あるいは経口(20~1,000mg/kg)投与した。また、1~15 日齢の新生児動物に対して 20~1000mg/kg の BPA を隔日の皮下投与を行った。

本試験では、規則正しい 4 日性周期を示し、子宮癌好発系でありその発生に相対的エストロゲン高値が関与している Donryu ラットを用いた。BPA の投与量として、食品缶からの最大溶出量(100ppb)を基とした 1 日当たりの摂取量 0.006mg/kg と、その 1000 倍量の 6mg/kg(ほぼ製品中の最大含有量に相当)を選び、母動物の妊娠および哺乳の全期間(約 6 週間)にわたり強制経口投与した。得られた雌の仔については発育・分化を観察し、11 週齢にて発癌剤を子宮腔内に単回投与して 15 ヶ月齢まで経時的に検査し、子宮癌を含む種々雌性生殖器官病変の発生状況および内分泌環境の

変化を検討する。また、比較のため陽性対照としてエストロゲンおよび大量の BPA の新生児期曝露(皮下投与)群を設けた。

### C. 結果

予備試験の結果、BPA の大量曝露した成熟卵巣摘出ラットにおいて子宮重量の増加あるいは膣スメアの estrus conversion が観察された (経口投与 : 1000mg/kg/day 以上、皮下投与 : 20mg/kg/day 以上)。新生児期大量曝露では膣スメアの持続発情、生殖器の異常などが観察された(生後 1 ~ 15 日 500mg/kg/day 以上)。

本試験では、いずれの投与群も母動物には投与に関連した臨床症状、体重変化および病理学的異常は認められず、産仔数、生存仔数、仔の性比および妊娠期間も対照群と同様であった。

仔については、外生殖器の発育、膣開口時期および成熟までの成長曲線などに異常は認められず、5 ヶ月齢の現在まで、体重変化および性周期に異常は認められていない。陽性対照のエストロゲンおよび大量の BPA 新生児期曝露動物では、膣開口時期の早期化、持続発情の出現などが観察された。

### D. 考察

予備試験の結果、BPA の大量曝露は成熟卵巣摘出ラットに対し明らかなエストロゲン作用を示し、新生児期大量曝露では estrogenization の所見が観察された。

本試験では、いずれの投与群も母動物には投与に関連した異常を認めらなかったことから BPA の投与は繁殖能を含め、母動

物に何らの影響も与えないと考えられた。

仔については、外表検査において外生殖器に何ら発育・分化の異常が認められず、その後の成長においても 5 ヶ月齢の現在まで、体重変化および性周期に全く異常が認められないことから、今までのところ、低用量 BPA の経口投与は仔動物においても重篤な影響を及ぼしていないと考えられた。陽性対照のエストロゲンおよび大量の BPA 新生児期曝露動物では、estrogenization の所見が観察された。

現在 BPA の仔動物への移行の有無について検査中であり、かつ本試験は平成 13 年 1 月まで飼育・観察を継続する予定である。

### E. 結論

エストロゲン様作用を有する代表的な内分泌攪乱化学物質である bisphenol A(BPA)の大量皮下投与は、卵巣摘出あるいは新生児期雌 Donryu の生殖器にエストロゲン作用を示した。ヒトが曝露される可能性のある低用量(6 および 0.006mg/kg)を、妊娠・哺乳期間にわたり母ラットに強制経口投与し、仔の雌性生殖器系に対する影響について検討した結果、母動物には繁殖成績を含め BPA 投与による影響は観察されなかった。仔については、これまでのところ外生殖器の発育・分化および成長曲線に投与の影響は認められず、成熟後の性周期および体重の変化についても、何ら影響は認められていない。一方、陽性対照として設けたエストロゲンおよび大量の BPA を新生児期に投与した動物では、膣開口の早期化、持続発情などの estrogenization の所見が観察された。本

実験は平成 12 年 3 月現在進行中であり、引き続き BPA の子宮癌を含む各種雌性生殖器官病変の発生に及ぼす影響について検討する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Maekawa, A. et al. Uterine carcinogenesis by chemicals/hormones in rodents (review). *J. Toxicol. Pathol.*, 12:1-12, (1999).

Katsuda, S., Maekawa, A. et al. Estrogen receptor mRNA in uteri of normal estrous cycling and ovariectomized rats by in situ hybridization. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 221:207-214 (1999).

Kitamura, T., Maekawa, A. et al. Transplacental administration of diethylstilbestrol (DES) causes lesions in female reproductive organs of Donryu rats, including endometrial neoplasia. *Cancer Lett.*, 141:219-228(1999).

Tanoguchi, Maekawa, A. et al. K-Ras point mutations in spontaneously occurring endometrial adenocarcinomas in the Donryu rat. *Tohoku J. Exp. Med.*, 189:87-93 (1999).

Katsuda, S., Maekawa, A. et al. Dose and treatment duration-related effects of p-tert-octylphenol on female rats. *Reprod. Toxicol.*, 14:(2000), in press.

Nagaoka, T., Maekawa, A. et al., Effects of reproduction on spontaneous development of

endometrial adenocarcinomas and mammary tumors in Donryu rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, 91:(2000), in press.

### 2. 学会発表

麻生 直、前川昭彦ら、28 日反復投与によるノニルフェノールおよびアトラジンのラット雌性生殖器官系に対する影響。第 26 回日本トキシコロジー学会、ワークショップ、1999 年 7 月、札幌。

勝田真一、前川昭彦ら、p-tert-Octylphenol の新生仔期曝露による雌ラット生殖器官系への影響。第 26 回日本トキシコロジー学会(ワークショップ)、1999 年 7 月、札幌。

吉田 緑、前川昭彦ら、p-tert-Octylphenol の新生仔期曝露が雄ラットの生殖器官系に与える影響。第 26 回日本トキシコロジー学会、ワークショップ、1999 年 7 月、札幌。

安藤 進、前川昭彦ら、ENNG によるラット子宮内膜癌の誘発に及ぼす高動物性脂肪食の影響。第 58 回日本癌学会総会、1999 年 9 月、広島。

高橋正一、前川昭彦ら、ENNG 誘発マウス子宮癌におよぼすエストロゲン及びその代謝ステロイドのプロモーション作用の検討。第 58 回日本癌学会総会、1999 年 9 月、広島。

勝田真一、前川昭彦ら、正常性周期を示すラット及び新生仔期 p-tert-octylphenol 曝露により持続発情を来した雌ラット子宮内膜におけるエストロゲンレセプター $\alpha$  mRNA

の局在変化。第 16 回日本毒性病理学会、  
2000 年 1 月、岐阜。

吉田 緑、前川昭彦、内分泌攪乱化学物質、  
特にエストロゲン様作用を有する化学物質  
の雌性生殖器への影響。第 16 回日本毒性  
病理学会(シンポジウム)、2000 年 1 月、岐  
阜。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし