部分翻訳

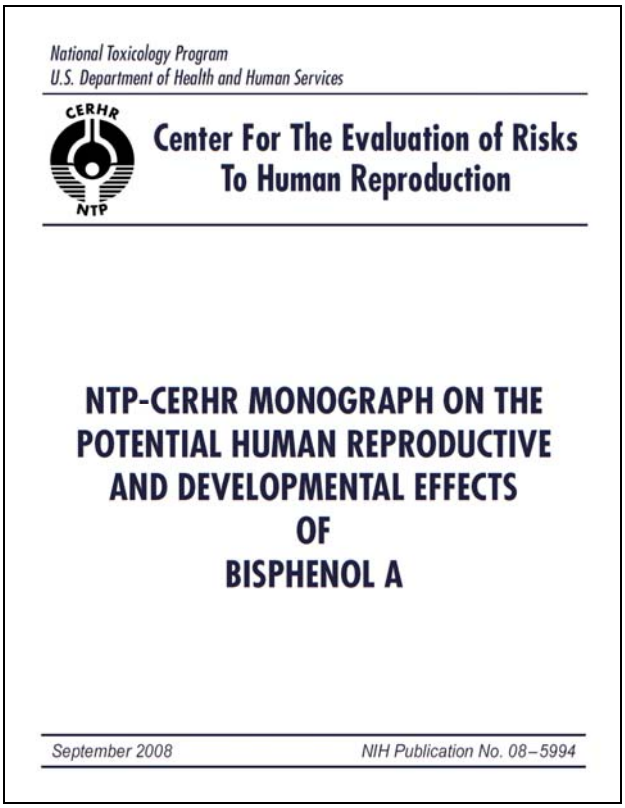
Center For The Evaluation Of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Bisphenol A

September 2008　NIH Publication No. 08-5994

NTPヒト生殖リスク評価センター(NTP-CERHR)
ビスフェノールAのヒト生殖発生影響に関するNTP-CERHRモノグラフ
September 2008　NIH Publication No. 08-5994

ビスフェノールA


National Toxicology Program
U.S. Department of Health and Human Services

Center For The Evaluation of Risks To Human Reproduction

NTP-CERHR MONOGRAPH ON THE POTENTIAL HUMAN REPRODUCTIVE AND DEVELOPMENTAL EFFECTS OF BISPHENOL A

September 2008　NIH Publication No. 08–5994

国立医薬品食品衛生研究所　安全情報部
2012年7月

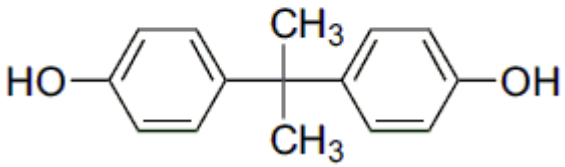
本部分翻訳文書は、ビスフェノール A に関する NTP-CERHR Monograph (NIH Publication No. 08-5994, October 2008)の NTP 概要 (NTP Brief on Bisphenol A)および付属書 II の Bisphenol A に関する専門委員会報告 (Appendix II. Expert Panel Report on Bisphenol A)の第 5 章「要約、結論および必要とされる重要データ」を翻訳したものである。原文（モノグラフ全文）は、http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/bisphenol/bisphenol.pdf を参照のこと。

ビスフェノール A に関する NTP の要約

ビスフェノール A とは？

ビスフェノール A（BPA）は、主としてポリカーボネートプラスチックやエポキシ樹脂の原材料として大量に生産されている化学物質である（Figure 1）。

Figure 1.
Chemical structure of Bisphenol A
($C_{15}H_{16}O_2$; molecular weight 228.29)



室温では白色の固体であり、軽い「フェノール臭」もしくは病院臭がある。ポリカーボネートプラスチックの用途は広く、様々な食品・飲料の包装容器類（例：飲料水容器、哺乳瓶）、コンパクトディスク、耐衝撃性安全装置、医療機器などに使用されている。ポリカーボネートプラスチックは一般的に透明・硬質で、「7」〔訳注：米国プラスチック産業協会（Society of Plastics Industry: SPI）が制定しているプラスチックの分別コード。「7」は'OTHER'：『その他』のカテゴリーを指し、ポリエチレンテレフタレート（PET, SPI コード:1）や塩化ビニル樹脂（PVC, SPI コード:3）などと区別されている。日本も SPI コードに準じた分別を行っている。〕のリサイクルマークが付けられているか、場合によっては、リサイクルマークのそばに「PC」の文字が付けられている。ポリカーボネートプラスチックは、他の原料と混合して、携帯電話の筐体、家庭用品、自動車向け成形品の材料として使用されることもある。エポキシ樹脂は、食品缶詰、瓶の栓、給水管などの金属製品をコーティングするラッカーとして使用されている。歯科用シーラントや複合材料に使用されているポリマーの中には、ビスフェノール A 由来の材料が含まれているものがある。2004 年の場合、米国におけるビスフェノール A の推定生産量は約 23 億ポンド（約 104 万トン）で、大半はポリカーボネートプラスチックや樹脂の原材料として使用された。

CERHR がビスフェノール A を評価対象として選択した理由は、ヒトが広範に曝露をうけてい

ることや実験動物で報告された生殖・発生影響に対する懸念から、近年、ビスフェノール A が大きな注目を浴びているためである。ビスフェノール A は、エストロゲン作用が「わずかに」あると記述されていることが非常に多いが、近年の一連の分子学的・細胞学的な研究によって、さらに多くの生物活性を有する可能性が示されている。これらは、未知の生物学的機能を有する細胞受容体との相互作用から、発生への関与が知られている受容体シグナル伝達系に対する影響が証明されているものまで、多岐にわたっている。

『ビスフェノール A に関する NTP の要約』は、公的機関、規制当局、ならびに保健当局向けの環境衛生資料となることを目的としている。この要約は、定量的なリスク評価でもなければ、規制当局が実施するリスク評価に取って代わることを意図したものでもない。『ビスフェノール A に関する NTP の要約』は、この化学物質に関連する健康関連の文献や論議の包括的なレビューではない。ビスフェノール A がヒトの生殖発生に影響を及ぼす可能性について、NTP が結論を導く上で、最も関連性が高いとみなした重要な問題と試験結果についてのみ考察している。参考文献には、ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会の報告書でレビューされている最重要研究と、CERHR 専門家委員会の審議後に学術文献に発表された関連調査論文を含めている。

ビスフェノール A のヒトへの曝露はあるか？[4]*はい。*

利用可能なデータに基づくと、ヒトではほとんどの場合、ビスフェノール A の主要な曝露源は飲食物である。他の曝露源には大気、塵、水（入浴中や水泳中の皮膚接触を含む）があるが、ヒトへの日常的な曝露の大部分を占めているのは、食品や飲料中のビスフェノール A である〔*(1)*；*(2,3 でレビュー)*〕。ビスフェノール A が飲食物に入り込むルートには、内側をエポキシ樹脂でコーティングされた食品や飲料の容器からのルートと、ポリカーボネートプラスチック製の消費者製品（例：哺乳瓶、食器、食品容器、飲料水ボトル）からのルートが考えられる。ビスフェノール A がポリカーボネートプラスチック製の容器から液体に、どの程度入り込むかは、容器の使用期間よりも液体の温度の影響が大きく、液温が高いほどビスフェノール A が多く入り込む *(4)*。ビスフェノール A は、母乳からも検出されている *(5)*。短期間の曝露が、ビスフェノール A ジメタクリレート（bis-DMA）など、ビスフェノール A 由来材料で作られている一部の歯科用シーラントや複合材の使用によって起こることがある。加えて、ビスフェノール A は、ポリ塩化ビニルプラスチックの加工や、感熱紙（レシート用紙、粘着ラベル、ファックス用紙として使用されていることがある）のリサイクルで使用されている *(6,7)*。ビスフェノール A は、紙製や厚紙製の食品包装材料から、残留物として検出されることもある *(7)*。労働者のビスフェノール A への曝露が、ビスフェノール A やビスフェノール A 含有製品（ポリカーボネートまたはポリビニルのプラスチック、感熱紙、エポキシまたはエポキシを基材とするペンキやラッカー、四臭素化難燃剤など）の製造中に、吸引や皮膚接触によって起こる場合がある *(6)*。

---

[4] 本質問および以後の質問の答えの種類：*はい*、*おそらく*、*多分*、*おそらくいいえ*、*いいえ*、*不明*。

ビスフェノール A のヒトへの曝露量は、一般的に 2 つある方法のうちのどちらかで推定する。ビスフェノール A の濃度は、ヒトの血液、尿、母乳、その他の体液や組織では直接測定することができる（「バイオモニタリング」）。研究者は、尿中ビスフェノール A 濃度などのバイオモニタリング情報を使用して、既知と未知両方のすべての曝露源を反映した総摂取量を推定する（「逆算する」）ことができる。また、様々な曝露源（食品、飲料、大気、水、塵）から検出されたビスフェノール A の量を加算して総計を求めることもできる。1 日当たりの摂取量を推定するために曝露量を総計するには、曝露源を明らかにして測定することが必要である。総摂取量を計算する場合は、一般的に、バイオモニタリングに基づいた推定を行うことが好まれるが、これは、すべての曝露源を体液や組織における測定に組み込むことができ、あらかじめ曝露源を確認しておかなくて済むためである。曝露源に基づいた推定は、様々な曝露経路の総摂取量への相対的寄与度を明らかにする上で役立つ。

一般集団の場合、ビスフェノール A の 1 日当たりの推定摂取量は、乳児および小児が一番高くなっている（Table 1）。

Table 1.
Summary of Ranges of Estimated Daily Intakes in People Based on Sources of Exposure

Population		Bisphenol A µg/kg bw/day	Assumptions	References
Infant	0–6 months Formula-fed	1–11*	1 assumes body weight of 4.5 kg and formula intake of 700 ml/day with 6.6 µg/L [maximum concentration detected in U.S. canned formula *(23, 24)*] *(2)* 11 assumes body weight of 6.1 kg and formula intake of 1060 ml/day with (1) 50 µg/L bisphenol A/day migrating into formula from polycarbonate bottles (8.7 µg/kg bw/day); and (2) 14.3 µg bisphenol A/day ingested from powdered infant formula packed in food cans with epoxy linings (2.3 µg/kg bw/day) [0.143 kg powder/day (the amount of powder required to reconstitute a volume of formula of 1060 ml/day) containing 14.3 µg bisphenol A (100 µg bisphenol A/kg powder)]. 8.7+2.3=11 µg/kg bw/day *(25)*	*(2, 25–27)*
Infant	Breast-fed	0.2–1*	0.2 assumes body weight of 6.1 kg and breast milk intake of 1060 ml/day with 0.97 µg/L bisphenol A [maximum concentration of bisphenol A detected in Japanese breast milk samples *(28)*]*(25)* 1 assumes body weight of 4.5 kg and breast milk intake of 700 ml/day with 6.3 µg/L free bisphenol A [maximum concentration of free bisphenol A detected in U.S. breast milk samples *(5)*]*(2)*	*(2, 25)*
	6–12 months	1.65–13*	1.65 assumes body weight of 8.8 kg with (1) 7 µg/L bisphenol A/day from formula intake of 700 ml/day with 10 µg/L (0.8 µg/kg bw/day); and (2) 7.6 µg/kg bisphenol A/day from ingestion of 0.38 kg canned food/day with 20 µg/kg (~0.85 µg/kg bw/day). 0.8+0.85=1.65 *(26)* 13 assumes body weight of 7.8 kg, formula intake of 920 ml/day, and food consumption of 0.407 kg/day with (1) 50 µg/L bisphenol A migrating into formula from polycarbonate bottles (5.9 µg/kg bw/day); (2) 12.4 µg bisphenol A/day ingested from powdered infant formula packed in food cans with epoxy linings (1.6 µg/kg bw/day) [0.124 kg powder/day (the amount of powder required to reconstitute a volume of formula of 920 ml/day) containing 12.4 µg bisphenol (100 µg bisphenol A/kg powder)]; (3) 40.7 µg bisphenol A/day ingested from canned food (5.2 µg/kg bw/day) [0.407 kg food/day containing 40.7 µg bisphenol A (100 µg bisphenol A/kg food)]; and (4) 2.04 µg bisphenol A/day migration from polycarbonate tableware (0.26, or ~0.3 µg/kg bw/day)[0.407 kg food/day containing 2.04 µg bisphenol A (5 µg bisphenol A/kg food)] 5.9+1.6+5.2+0.3=13.0 µg/kg bw/day *(25)*	*(24–27)*
Child	1.5–6 years	0.043–14.7	0.043 is the mean (range: 0.018–0.071 µg/kg bw/day) based on individual body weight and measured concentrations of bisphenol in indoor and outdoor air, dust, soil, and liquid and solid food from day care and home and the assumption of 100% absorption *(29)* 14.7 assumes body weight of 14.5 kg and consumption of 2 kg canned food/day with (1) 200 µg bisphenol A/day ingested from canned food (~14 µg/kg bw/day) [2 kg food/day containing 200 µg bisphenol A (100 µg bisphenol A/kg food)]; and (2) 10 µg bisphenol A/day migration from polycarbonate tableware (~ 0.7 µg/kg bw/day) [2 kg food/day containing 10 µg bisphenol A (5 µg bisphenol A/kg food)] 14+0.7=14.7*(27)*	*(1, 25–27, 29, 30)*

(continued on next page)

Population		Bisphenol A µg/kg bw/day	Assumptions	References
Adult	General Population	0.008 – 1.5**	0.008 assumes body weight of 74.8 kg and is based on measured concentrations of bisphenol A in 80 canned and bottled food items and a 24 – hour dietary recall in ~4400 New Zealanders *(31)* 1.5 assumes body weight of 60 kg and (1) 70 µg bisphenol A/day from canned food (1.2 µg/kg bw/day) [3 kg/day total consumption (1 kg solid food with 50 µg bisphenol A/kg and 2 L beverage with 10 µg bisphenol A /L)]; and 15 µg bisphenol A/day migration from polycarbonate tableware (0.25, or ~ 0.3 µg/kg bw/day) [3 kg food/day containing 15 µg bisphenol A (5 µg bisphenol A/kg food)] 1.2 + 0.3 = 1.5 µg/kg bw/day *(25)*	*(24 – 27, 30, 31)*
	Occupational	0.043 – 100	0.043 is based on back calculating from a median urinary bisphenol A concentration of 1.06 µmol/mol creatinine (2.14 µg/g creatinine) from Hanaoka *et al. (32)*. A daily intake of 0.043 µg/kg bw/day is based on the assumption of 1200 mg/day creatinine excretion (2.57 µg/day bisphenol excreted) and a body weight of 60 kg *(2)*. 100 is the maximal estimated exposures in U.S. powder paint workers based on time weighted averages of 0.001 – 1.063 mg/m^3, an inhalation factor of 0.29 m^3/kg day *(33)*, 100% absorption from the respiratory system, and 8 hours worked per day *(2)*.	*(2, 27, 33)*

*A study by Miyamoto *et al. (30)* reported much lower estimated intakes for infants (0.028 to 0.18 µg/kg bw/day); however, these estimates were excluded from the summary table because (1) insufficient detail was presented in the study to understand the assumptions used to derive these values, and (2) the authors assumed no bisphenol A in breast milk, an assumption not supported by data from the CDC *(5)* and Sun *et al. (28)*.

**In 2003, the European Union *(27)* calculated an extreme worst – case scenario of ~ 9 µg/kg bw/day based on 1.4 µg/kg bw/day from food plus ~ 7 µg/kg bw/day from wine. The high estimated intake from wine (0.75 L wine/day with 650 µg bisphenol A /L = 325 µg bisphenol A/day, or ~7 µg/kg bw/day, from wine) was based on an extraction study conducted with an epoxy resin that is sometimes used to line wine vats. A study published subsequent to the evaluation by the European Union identified a maximum concentration of 2.1 µg bisphenol A/L in wine *(34)*.

乳児および小児は、体重当たりでは成人よりも多く食べ、飲み、呼吸しているため、広範囲に検出される様々な環境化学物質の摂取量が多い。加えて、乳児と小児は床の上で過ごす時間が成人よりも長く、しかも曝露の可能性を高める特定の行動（不潔物を摂取する、プラスチック製品を口に入れるなど）をとることがある。

バイオモニタリング研究によって、ヒトのビスフェノール A への曝露が、広範囲にわたっていることが示されている（Tabel 2）。米国疾病管理予防センター（CDC）が実施した 2003～2004 年の米国全国健康・栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES）では、検出レベルのビスフェノール A が、6 歳以上の 2517 名から採取した尿の 93%から検出された *(8)*。この調査は、6 歳未満を対象に含めていない。CDC は、尿中のビスフェノール A の「総」量、すなわち、ビスフェノール A とその代謝物の両方を含む値を測定した。CDC の NHANES データは、調査対象の人数が多く、また、対象者の選択に用いた方法の観点からも、米国における曝露を良く反映しているものとみなされる。さらに、CDC がビスフェノール A を測定す

るために使用した分析法は、非常に正確であると科学界がみなしている。ビスフェノール A への曝露が増えつつあるという指摘が、いくつかある。NHANES III（1988～1994 年）と NHANES 2003 – 2004 では、ヒトの尿中ビスフェノール A 値の中央値は、1.3 µg/L から 2.7 µg/L へと 2 倍の開きが、95 パーセンタイル値は 5.2 µg/L から 15.9 µg/L へと 3 倍の開きがある。また、米国、ヨーロッパ、アジアで、多数の小規模調査によって、ヒトの尿や血液などの体液・組織からビスフェノール A が検出されたことが報告されている〔*(9～12)*; *2007 年中期以前に発表された研究は、(2, 3, 13) でレビュー*〕。ビスフェノール A は体内には長期間存在しないにもかかわらず、ビスフェノール A がヒトから広範囲にわたって検出されるということは、曝露が頻繁に起こっていることを示すものである。

Table 2. Urinary Concentrations and Corresponding "Back Calculated" Daily Intakes of bisphenol A in People (United States)

Population	*Urinary Concentration of Total bisphenol A [µg/L]* (8)*	*Estimated Intake of bisphenol A [µg/kg bw/day]**(35)*
All	2.7 (1.3 – 15.9/149)	0.0505 (0.0235 – 0.2742/3.47)
6 – 11 years	3.7 (1.7 – 16.0/46.1)	0.0674 (0.0310 – 0.3105/0.55)
12 – 19 years	4.2 (1.9 – 16.5/149)	0.0773 (0.0378 – 0.3476/3.47)
20 – 39 years	3.1 (1.5 – 15.4/61.4)	0.0563 (0.0272 – 0.289./0.84)
40 – 59 years	2.4 (1.1 – 15.5/75.2)	0.0415 (0.0179 – 0.2335/0.88)
60+ years	1.9 (0.8 – 13.3/52.4)	0.0334 (0.0163 – 0.2331/0.88)
Female	2.4 (1.2 – 15.7/80.1)	0.0443 (0.0190 – 0.2705/1.40)
Male	3.2 (1.4 – 16.0/149)	0.0572 (0.0269 – 0.2778/3.47)

Data is shown as median (25th – 95th percentile range/maximum)

*The CDC data for ages 20 – 39 and 40 – 59 years were not presented in the study by Calafat *et al. (8)*. Lakind *et al. (35)* obtained these values from data files available on the CDC website (*http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes2003 – 2004/lab03_04.htm*). Lakind *et al. (35)* conducted a separate analysis of the CDC data and calculated mean and percentile values within 0.2 µg/L of those presented by Calafat *et al. (8)*. The NTP obtained maximum urine concentrations for each category from the CDC data files. The highest urinary concentrations and estimated intakes in Table 2 represent data from the same individual.

** Lakind *et al. (35)* assumed that daily intake of bisphenol A was equivalent to daily excretion. Daily excretion was calculated by multiplying the urine concentration of bisphenol A (µg/L) by 24 – hour urinary output volume. Daily urinary volume was assumed to be 600 ml for children aged 6 – 11 years, 1200 for males and females aged 12 – 19, 1200 for adult females, and 1600 for adult males. Body weight data from the 2003 – 2004 NHANES database was used to calculate daily intake adjusted for body weight. The NTP calculated the maximum estimated daily intakes by multiplying the maximum detected urine concentration for each category by the corresponding default urine output volume used by Lakind *et al.* and then dividing this number by the individual's body weight provided in the CDC data files.

ビスフェノール A は、妊婦の血液、羊水、胎盤組織、臍帯血から検出され、胎児曝露が一定程度起こっていることが示されている *(12, 14～17)*。米国における妊婦の母乳中および血中のビスフェノール A 濃度測定結果を、Table 3 に示す。

Table 3. Blood and Breast Milk Biomonitoring of bisphenol A in People (United States)

Biological Medium	*Population (sample size)*	*Free bisphenol A (µg/L) Mean or Median [range]*	*Total bisphenol A (µg/L) Mean or Median [range]*	*Reference*
Blood	Pregnant women (40)	*Mean:* 5.9 [0.5–22.4]		*(12)*
Breast milk	Lactating women (20)	*Mean:* 1.3; *Median:* 0.4 [<0.3 (LOD)–6.3]	*Mean:* 1.3; *Median:* 1.1 [<0.3 (LOD)–7.3]	*(5)*

LOD=limit of detection

身体がビスフェノール A に曝露されたときに、ビスフェノール A をどのように処理・排泄するかを解明することは、ビスフェノール A のバイオモニタリングデータを解釈する際に役立つ。ビスフェノール A は体内に取り込まれると、大半はすぐにグルクロン酸に結合して、ビスフェノール A グルクロニドになる。この代謝のプロセスはグルクロン酸抱合と呼ばれ、主に肝臓にある酵素が担う〔*(2) でレビュー*〕。ビスフェノール A は、グルクロン酸抱合を受けると水に溶けやすくなるため、尿中に排泄されやすくなり、体内における生物学的処理との相互作用も働きにくくなる。程度は小さいが、非抱合型の親の（一般的には、「遊離型」と呼ばれる）[5]ビスフェノール A は、別の代謝物（主に、硫酸ビスフェノール A）に変換される。ビスフェノール A がどの程度、代謝されるかを解明することは、ビスフェノール A がヒトの生殖発生に潜在的な危険を生じさせるかどうかを判断する上で非常に重要である。遊離ビスフェノール A とその主要代謝物（グルクロン酸ビスフェノール A と硫酸ビスフェノール A）は、いずれもヒトにおいて測定できるが、生物学的活性があるのは遊離ビスフェノール A だけと考えられる。ビスフェノール A は、「初回通過効果」のため、吸入などの非経口曝露後よりも、経口曝露後の方が、速やかに代謝される（下記を参照）。

非常に若齢の実験用げっ歯類は、成体に比べてビスフェノール A の代謝の効率が悪いという証拠がある *(18～20)*。新生仔ラットは、同量を曝露した高齢ラットよりも、血中における遊離ビスフェノール A の循環濃度が高く、これは、生後早期ではグルクロン酸抱合する能力が未発達であることによるものと思われる *(18)*。ただし、新生仔ラットには、ビスフェノール A を代謝排泄する能力が十分にある。ヒトではビスフェノール A をグルクロン酸抱合する具体的な酵素は確認されていないが、ヒトにおいて多数のグルクロン酸抱合酵素が出生後発達する証拠がある。このため、ヒトでは、グルクロン酸抱合する能力や効率が、一般的に胎児や乳児で低いことが予想される〔*(2) でレビュー*〕。ただし、ヒトではビスフェノール A を硫酸ビスフェノール A に代謝する酵素が多数知られており、これらの酵素は、胎児期と新生児期に活性があることが示されている *(21、22)*。そのため、成体期と比較すると生後早期には、この代謝経路がグルクロン酸抱合よりも重要である可能性が示唆される。

[5] 未代謝のビスフェノール A は「遊離型」と呼ばれることが多いが、ヒト血中を循環している「遊離」ビスフェノール A は、大部分が血漿蛋白質と結合している。

ビスフェノール A は、ヒトの生殖発生に影響を及ぼす可能性があるか？

多分。

ヒトのビスフェノール A への曝露が生殖発生に悪影響を及ぼすという直接的証拠はないが、実験用げっ歯類を用いた研究では、妊娠中や授乳中に高用量のビスフェノール A に曝露すると、出生仔の生存率の低下、出生時体重の低下、生後早期の成長低下がみられ、雌雄ともに春機発動の遅延が示されている。これらの影響は、妊娠動物（「雌親」）に多少の体重減少がみられたのと同じ用量レベルでも認められた。これら、「高」用量ビスフェノール A の影響は科学的に議論の余地はないと考えられ、実験動物における発生への有害影響の明らかな証拠となるものである。ただし、有害影響に関連する投与量レベル（春機発動の遅延は 50 mg/kg 体重/日以上、成長低下は 300 mg/kg 体重/日以上、生存率低下は 500 mg/kg 体重/日以上）は、ビスフェノール A の 1 日当たりの摂取量として推定される最高量（小児は 0.0147 mg/kg 体重/日未満、成人は 0.0015 mg/kg 体重/日未満、労働者は 0.100 mg/kg 体重/日）よりはるかに高い（Table 1）。

高用量レベルのビスフェノール A でみられた生存と成長への影響に加えて、神経と行動の変化、前立腺と乳腺の潜在的な前癌病変、前立腺と尿路の発生変化、および雌の早期春機発動に関連した様々な影響が、実験用げっ歯類において、ヒトにおける曝露量に相当する、はるかに低用量（0.0024 mg/kg 体重/日以上）のビスフェノール A へ発生期曝露にさせた場合で報告されている。「高」用量のビスフェノール A の発生影響とは対照的に、「低」用量のビスフェノール A での所見の解釈をめぐって、科学的な論争が起こっている。これらを併せて考察すると、「低」用量ビスフェノール A での試験結果は、実験動物の発生に有害な影響を与えるという証拠としては限定的である（Figure 2a および 2b を参照）。

ヒトにおけるビスフェノール A の影響に関するデータは不足しており、また、詳細については後述するが、実験動物における「低」用量影響の証拠は限定的であるにもかかわらず、ビスフェノール A がヒトの発生に変化を引き起こす可能性を棄却することはできない（Figure 3 を参照）。

Figure 2a. *The weight of evidence that bisphenol A causes adverse developmental or reproductive effects in humans*

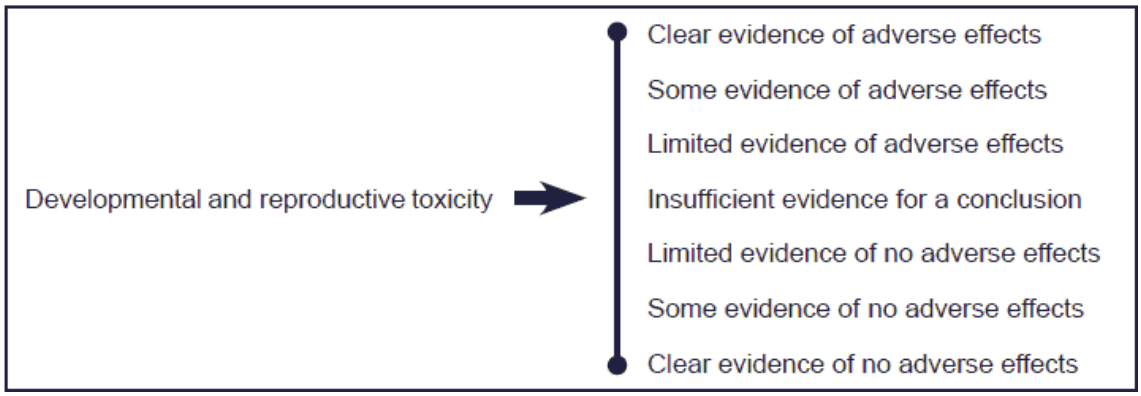
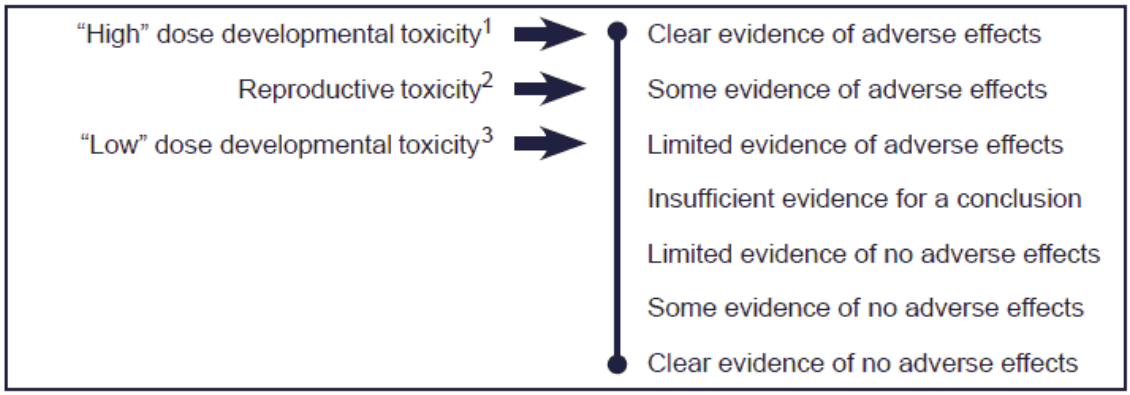


Figure 2b. *The weight of evidence that bisphenol A causes adverse developmental or reproductive effects in laboratory animals*

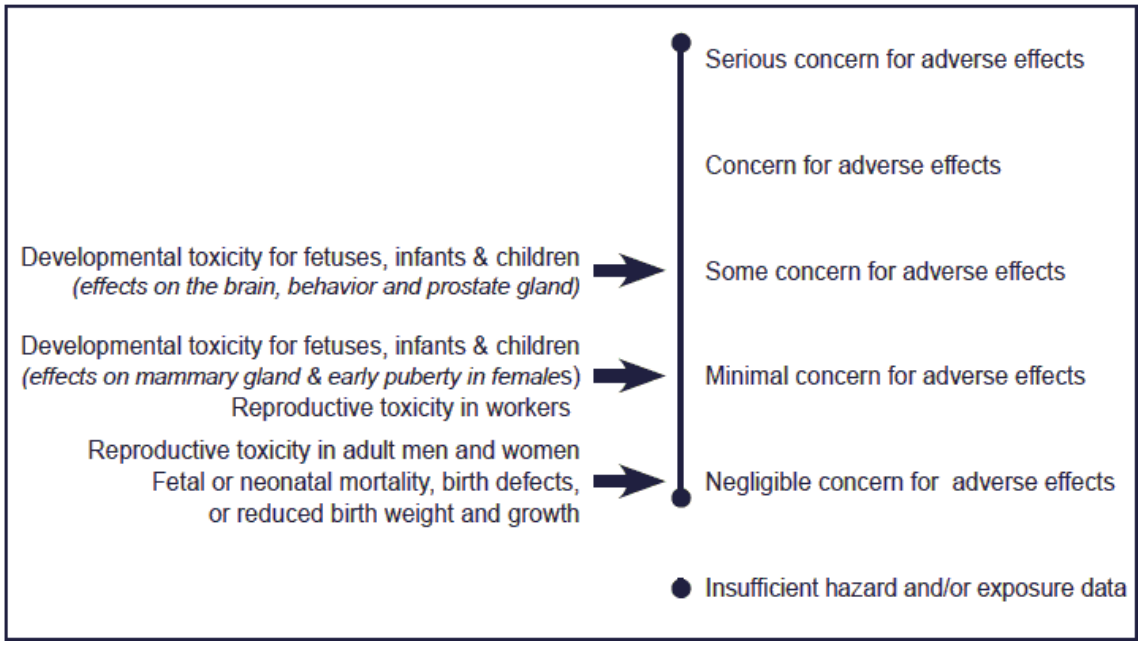


[1]Based on reduced survival in fetuses or newborns (≥500 mg/kg bw/day) *(36–40)*, reduced fetal or birth weight or growth of offspring early in life (≥300 mg/kg bw/day) *(36, 37, 41)*, and delayed puberty in female rats (≥50 mg/kg bw/day) and male rats and mice (≥50 mg/kg bw/day) *(37, 41–43)*.

[2]Based on possible decreased fertility in mice (≥875 mg/kg bw/day) *(40)*; altered estrous cycling in female rats (≥600 mg/kg bw/day) *(110)*, and cellular effects on the testis of male rats (235 mg/kg bw/day) *(111)*.

[3]Based a variety of effects related to neural and behavior alterations (≥10 µg/kg bw/day) *(44–50)*, lesions in the prostate (10 µg/kg bw/day) *(51)* and mammary glands (0.0025–1 mg/kg bw/day) *(52, 53)*; altered prostate gland and urinary tract development (10 µg/kg bw/day) *(54)*, and early onset of puberty (2.4 and 200 µg/kg bw/day) *(48, 55)*.

Figure 3. *NTP conclusions regarding the possibilities that human development or reproduction might be effected by exposure to bisphenol A*



支持所見

NTP は、「高」用量ビスフェノール A に発生への有害影響があることを示す明らかな証拠を確認しており、胎仔死亡、同腹仔数の減少、一腹当たりの生存仔数の減少が、ラット（500 mg/kg 体重/日以上）*(36、37)*およびマウス（875 mg/kg 体重/日以上）*(38～40)*で、成長の低下が、ラット（300 mg/kg 体重/日以上）*(36, 37)*およびマウス（600 mg/kg 体重/日以上）*(38, 39, 41)*で、春機発動の遅延が、雄マウス（600 mg/kg 体重/日）*(41)*、雄ラット（50 mg/kg 体重/日以上）*(37, 42)*、および雌ラット（50 mg/kg 体重/日以上）*(37, 43)*で報告されている。

これら、生存や成長への「高」用量ビスフェノール A の影響に加え、NTP は、はるかに低い用量のビスフェノール A でも様々な影響が起こることを示す試験データを確認しており、神経や行動の変化がラットおよびマウス（0.010 mg/kg 体重/日以上）*(44～50)*で、前立腺と乳腺の前癌病変がラット（それぞれ 0.010 mg/kg 体重/日と 0.0025 mg/kg 体重/日）*(51～53)*で、前立腺と尿路の発生変化がマウス（0.010 mg/kg 体重/日）*(54)*で、早期春機発動が雌マウス（0.0024 および 0.200 mg/kg 体重/日）*(48, 55)*で報告されている。

実験動物におけるこれらの「低」用量での所見には、様々な理由で議論の余地があることが分かっている。理由には、独立した試験者による再現が不十分であること、試験手法が適当であったかどうか、また、ヒトのへ潜在的リスク評価に実際に使用された動物モデルが妥当であったかどうかに疑問があること、そして、報告された影響の潜在的な有害性が十分に解明されておらず意見の一致が得られていないことなどがある。これらの問題は他で包括的に扱われており *(2, 56～60)*、NTP はビスフェノール A の文献を評価するにあたって考慮した。

この結論はどのように導かれたか？

健康リスクに関する科学的な決定は一般的に、いわゆる「証拠の重み」に基づいて行われる。ビスフェノール A の場合には、ビスフェノール A に曝露されたヒトにおける試験が少なく、その限られた数の試験から得られた証拠は、生殖発生への潜在的な危険性について結論を導くには十分ではない。ヒトとは対照的に、実験動物における試験の文献は多数ある。例えば、ビスフェノール A の毒性を評価するために実施された従来のデザインによる試験だけでなく、ビスフェノール A のエストロゲン様性質などの生物学的性質に起因して、発生の重要期に「低」用量ビスフェノールAに曝露した場合に後に健康上の有害な結果が引き起こされる可能性について検討した様々な試験がある。なお、「低」用量ビスフェノール A は、『ビスフェノール A に関する NTP の要約』で 5 mg/kg 体重/日以下と定義している *(61)*。後者の試験の多くは毒性試験としてデザインされたものではなく、実験における非常に具体的な疑問を探ることを意図しており、ヒトの健康リスクの証拠の重みにどれくらい寄与しているかについて、その結果を解釈することは必ずしも容易ではない。

実験動物におけるビスフェノール A の試験は、技術的またはデザイン的に不備があるものが多

く、また、報告書に実験の詳細が十分に示されていないために技術的妥当性の評価ができないものも多い *(2)*。詳細については後述するが、NTP は、ビスフェノール A を評価する際に考慮すべき文献について厳密な判断基準を設定せず、ビスフェノール A について報告された多数の影響を解明するのに役立つ可能性のある情報を収集するために、個々の試験報告を数多く吟味した。標本数の問題や同腹効果の調整など、実験デザインの様々な側面に注意を払ったが、試験で得られた知見については、まず、その生物学的妥当性と複数の研究者が行った試験間の整合性に関連した評価を行った。その後、実験デザインの妥当性と、矛盾した結果が実験デザインの違いや不備に起因する可能性について、それらの試験を評価した。NTP は、ビスフェノール A の文献を評価する際に、以下の、何よりも重要ないくつかの問題を考慮した。

In vivo での影響は、生物学的に妥当であるか？

これまで、ビスフェノール A は、わずかにエストロゲン様作用があるとされてきた。そのため、ビスフェノール A の研究で陽性対照として最もよく使われる化合物は、強力なエストロゲンである。ビスフェノール A の *in vitro* におけるエストロゲン様作用の強さの推定値には大きなばらつきがあるが、平均すると陽性対照化合物の約 10,000 分の 1 から 1,000 分の 1 である *(2)*。ただし、いくつかの「低」用量の研究では、ビスフェノール A の *in vivo* におけるエストロゲン様作用の強さは、エストロゲン受容体 α との結合に基づいて予測した場合よりも高いことが示唆されている。エストロゲン受容体結合と *in vivo* 生物学的活性に基づいて得られた作用の強さの推定値に一致がみられないことは、報告された多くの低用量影響の生物学的妥当性を考える際に、議論の的になっている。NTP は、報告されたビスフェノール A の生物学的影響を、エストロゲン受容体 α または β 結合との関係に限って検討することが必ずしも適切であるとは考えていない。分子学的または細胞ベースの（「*in vitro*」）研究が増えていることは、ビスフェノール A の影響は、古典的なエストロゲンの作用機序だけで説明したり、単に選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）[6]として片付けられたりするほど簡単ではないことを示唆する。核エストロゲン受容体の ERα および ERβ との結合に加えて、ビスフェノール A は他の様々な細胞標的と相互作用し〔*(2, 62)* でレビュー〕、非古典的膜結合型エストロゲン受容体（ncmER）*(63～65)*、近年同定されたエストロゲン関連受容体 γ（ERR-γ）と呼ばれるオーファン核内受容体 *(66～70)*、GPR30 と呼ばれる 7 回膜貫通型エストロゲン受容体 *(71)*、アリール炭化水素受容体（AhR）*(72, 73)* との結合が報告されている。

いくつかの *in vitro* 研究で、ビスフェノール A がアンドロゲン受容体アンタゴニストとして作用することが示されており *(72, 74～80)*、また、ヒト前立腺癌株化細胞では、アンドロゲン受容体の腫瘍由来突然変異型との相互作用によって、分裂を促進することも報告されている *(81)*。ビスフェノール A は、甲状腺ホルモン受容体（TR）と相互作用もしており、TR 介在性転写の

[6] 選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）は、核エストロゲン受容体と結合し、組織によってエストロゲンアゴニストとして作用したり、エストロゲンアンタゴニストとして作用したりする化合物である。

阻害 *(82)*、トリヨードチロニン（T3）の作用阻害、T3 と TR との結合阻害 *(83, 84)*、または甲状腺ホルモン感受性細胞系の細胞増殖刺激 *(85)* が、*in vitro* 研究によって報告されている。ビスフェノール A が選択的 TRβ アンタゴニストとして作用していることを示唆する *in vivo* 研究もある *(86)*。ビスフェノール A は、テストステロンをエストラジオールに変換するアロマターゼの活性も阻害すると考えられる *(72, 87)*。

これまでに同定された非核エストロゲン受容体との相互作用の毒性学的な帰結ははっきりしていない。受容体の生理学的役割が不明である場合や特徴がはっきりしない場合があり、ERR-γ や GPR30 は、細胞学的・分子学的研究に基づく関与機序と、観察された *in vivo* 毒性学的結果に関して、データの整合性を解釈することが不可能になっている。また、ビスフェノール A の受容体との結合親和性が十分に低く、*in vivo* での生物学的プロセスへの影響がまったくないか軽微であると考えられる場合もある。ただし、AR の結合やアロマターゼの機能のように、生理学的影響が概ね理解されていても、複数の受容体または他の細胞間相互作用を併せて考察する場合は、科学者は起こり得る *in vivo* での影響について推測することしかできない。それにもかかわらず、ビスフェノール A の細胞標的として確認されるものが増えていることは、エストロゲン様ではないとみなされたり、単にビスフェノール A の作用がエストラジオールよりも低いことに基づいて推測されている毒性学的影響を説明するのに役立つ可能性がある。ncmER は膵ホルモン放出を制御しており、また、この受容体をビスフェノール A が *in vitro* で、強力なエストロゲンであるジエチルスチルベストロールの活性濃度に近い 1 nM の濃度で活性化させることが示されており、ncmER を介した影響は興味深い。*(63, 65)*。

In vivo での影響は再現性があるか？

影響の再現性のトピックをビスフェノール A の文献で考える上で、2 つの問題が明らかになっている。例えば、別の研究者が同様の実験デザインによって影響の再現を試みたが、必ずしも一致した結果が得られなかったため、影響の再現性が疑問視されているケースがある。これは、その影響を危険性を特定するために利用する上で、信頼性を低下させることにつながる。げっ歯類モデルの感受性の違いなど矛盾する知見を説明するために、非常に多くの理由が示唆されており、種、系統、動物供給元、著者の資金源、実験の専門知識の程度、食餌のばらつき[7]、飼育管理、投与経路などの要因が挙がっている。ただし、これらの要因によって不一致を説明できるかどうかは不明である。また、特に、非常に特異的な実験上の疑問がある試験から得られた知見は、実験デザインのばらつきが大きいため、基本的に知見の再現性が不明であると結論できる場合もある。これらの影響の多くは、ビスフェノール A の毒性を評価するために実施さ

[7] 実験動物における食餌中の植物エストロゲン含量のばらつきによる影響を解明するために、ビスフェノール A などのエストロゲン様物質の試験が積極的に進められている *(88)*。近年の調査では、ビスフェノール A への発生期曝露は、DNA メチル化（表現型を変化させる後成的な機構）を変化させる可能性があることと、この影響は、食餌によるゲニステイン（メチル基供与体であり、植物性エストロゲンでもある）への曝露によって相殺されることが示唆されている *(89)*。

れる通常の毒性研究では扱われていない。一般的に、安全性試験は、特別な実験的疑問に関するそれらの試験と同程度まで専門的または詳細には、潜在的な器官への影響を探索しない。NTPでは、機序、細胞、または組織のレベルでデータを裏付けることを考慮に入れて、再現性が不明な知見の生物学的妥当性を評価した。

もう1つの問題は、「低」用量の試験では一般的に、高い用量レベル（1 mg/kg より大）のビスフェノールAを試験していないことである。十分に用量反応関係の特徴を明らかにするためには、広い範囲の用量レベルで試験することが必要である。用量反応曲線が単調で、用量レベルの上昇とともに、反応の発生頻度、重篤度、または規模が上昇する場合は、影響の解釈が容易になるのが一般的である。二相性または非単調の用量反応曲線を示す影響は、毒性学や内分泌学などの科学分野で立証されているが *(90, 91)*、より解釈が難しい可能性があり、リスク評価や他の健康評価ではその重要度が制限されることが多い。より高い用量レベルを試験すれば、別の影響を確認して、「低」用量における潜在的な健康リスクに関する知見の解釈にも役立つ。

In vivo での影響は、実験動物やヒトの健康への有害性という知見につながるものであるか？

「低」用量ビスフェノールAへの曝露に関する文献全般にみられる限界は、試験の多くが非常に特殊な実験上の疑問に取り組んでいるため、「低」用量での知見と、その後の有害な健康影響との間の明確な関連性が必ずしも証明されていないことである。例えば、影響が胎仔、新生仔、成体の動物で観察された際に、その影響が以降に明白な健康影響として持続または遅発性に出現するかどうかを判断するための研究が、実施されていない場合がある。「低」用量の知見の多くが軽微で、リスク評価のために利用することが難しい可能性があるため、有害な健康影響との関連性を証明することが重要である。また、知見の問題点を考える際には、実験モデルが、ヒトにおける潜在的な健康への影響を予測するのに適切であるかどうかを判断することも重要である。

非経口で投与が行われている研究は、どのように解釈すべきか？

ビスフェノールAへの曝露は、飲食物を通して起こることがほとんどであるため *(1)*、実験動物において経口投与で行う試験が、ヒトへの潜在的な影響を評価するには最も有用であると考えられる。しかしながら、実験動物におけるビスフェノールAの試験の多くは、注射または皮下に埋め込んだミニポンプのいずれかで化学物質を皮下投与している。これら、ビスフェノールAの健康評価の試験は、検討の結果、議論の余地があることが示されている *(2, 92)*。ビスフェノールAの代謝速度は経口投与と非経口投与では異なるため、成体の実験動物に経口投与または皮下投与されたビスフェノールAの用量は、直接に比較することはできないということで、科学的な意見の一致をみている。また、胎仔および新生仔ラットは、ビスフェノールAの代謝に関与する酵素系が完全には成熟していないため、所定の用量のビスフェノールAを成体ラットほど効率よく代謝できないということで意見の一致をみている。ただし、新生仔ラット

の不完全な代謝機能だけで低用量のビスフェノールAを十分に代謝できるかどうかに関しては科学的な議論がある。

成体のラットおよびサルでは、ビスフェノールAは生物学的に不活性な形に代謝、すなわちグルクロン酸抱合されるが、そのスピードは、非経口（皮下、腹腔内、静脈内）投与よりも経口投与の方が速い（93～95）。これは、経口投与されたビスフェノールAは、最初に小腸から肝臓に入り、そこで多くの量が主としてグルクロン酸で抱合された後、全身循環に入るためである（「初回通過代謝」）。非経口投与は肝臓迂回するために初回通過代謝がなく、成体のラットおよびサルに非経口投与すると、生物学的に活性のある遊離ビスフェノールAの循環濃度は、経口投与した場合よりも高くなる。成体の実験用マウスで直接試験されていないが、初回通過代謝の影響は同様であると予想される。したがって、皮下投与による生物学的影響は、妊娠期にビスフェノールAを投与した雌親の出生仔も含めて、成体の実験動物に同じ用量を経口投与した場合よりも高くなると予想される。

ビスフェノールAを非経口投与した試験は、半減期といった代謝の過程に関する情報や、血液または他の組織中の遊離ビスフェノールAの濃度などの情報も得られる場合は、ヒトの健康評価に非常に有用である。例えば、非経口投与後に、血中ビスフェノールAのピーク濃度と1日当たりの平均濃度を測定すれば、これらの測定値を、ビスフェノールAが経口投与されたげっ歯類の研究で測定された遊離ビスフェノールAの量や、ヒトで測定された量と比較することができる。ただし、非経口投与により動物を曝露した生殖発生毒性試験で、遊離ビスフェノールAやその代謝物の循環血中濃度を求めたものはまったくない。そのため、非経口投与で実験動物を曝露した試験は、ヒトに対する潜在的リスクの推定との相関がまったくないかあってもわずかであるとみなされている（*2, 27, 56*）。

上述のとおり（「ビスフェノールAのヒトへの曝露はあるか？」を参照）、胎仔ラットおよび新生仔ラットは、成体ラットほど効率よくビスフェノールAを代謝できないため、遊離ビスフェノールAの循環血中濃度が一定時期、同じ用量を投与された成体よりも高い（*18～20*）。10 mg/kgの用量を経口投与した雄と雌の4日齢ラットで測定した遊離ビスフェノールAの血中ピーク濃度は、同じ用量を投与した雄と雌の成体ラットで測定した血中ピーク濃度より、それぞれ2013倍と162倍高い（*18*）。この用量における「半減期」（体内からビスフェノールAを排泄するのにどれくらいの時間がかかるかを示す尺度）も、新生仔ラットは成体ラットより長く、雄および雌の出生仔が6.7時間を超えるのに対し、成体ラットは1時間をはるかに下回る（*18*）。したがって、所定の用量におけるビスフェノールAの血中濃度は、新生仔ラットが成体ラットより高く、その後の曝露時間もそれだけ長くなる。ただし、血中からビスフェノールAグルクロニドが検出されることからも分かるように、新生仔ラットはビスフェノールAを代謝することができ、雌では投与後12時間、雄では投与後24時間には、分析測定感度の範囲内で遊離型を検出することができない（*18*）。

新生仔ラットは、ビスフェノールAを低用量レベルで投与された場合は、高用量レベルで投与

された場合よりも効率よく代謝できるように思われる。Domoradzki ら *(18)* も新生仔と成体の動物に低用量レベル（1 mg/kg）のビスフェノール A を投与して曝露したが、この用量では成体の遊離ビスフェノール A の血中量が少なすぎて測定できず、曝露時の日齢に基づいた直接比較ができなかった。ただし、4 日齢の雄と雌のラットに、ビスフェノール A を 1 mg/kg の用量で投与した場合は、投与したビスフェノール A の 98～100%がビスフェノール A グルクロニド[8]として検出され、対して 10 mg/kg の場合は 71～82%であった。すなわち、投与されたビスフェノール A がグルクロン酸抱合された割合は、1 mg/kg を投与した場合よりも 10 mg/kg を投与した場合の方が少なくなっている。これは、投与された化合物の用量レベルが、若齢の動物がビスフェノール A を代謝できる量を圧倒的に上回っていた場合に予測されるものである。これらのデータによって、新生仔ラットはビスフェノール A の代謝の効率が 10 mg/kg よりも 1 mg/kg の方が高いことが示唆され、また、上述の曝露時の日齢の差は、「低」用量レベル（5 mg/kg 体重/日以下）では、それほどはっきりとは現れないことも示唆される。

これらのデータを併せると、所定の用量では新生仔ラット（おそらく新生仔マウスも）は成体ラットに比べてビスフェノール A の代謝速度が遅いことが示唆され、また、経口投与と皮下投与の違いにより、「初回通過代謝」の結果として生じる、遊離ビスフェノール A の循環血中濃度の差は、胎仔および乳仔期の動物では成体に比べて小さいことも示唆される。このことは、ビスフェノール A を 0.035 または 0.395 mg/kg のいずれかの用量で投与した 3 日齢の雌マウスで、投与方法の違い（経口投与か皮下注射か）が、遊離ビスフェノール A の血中濃度の違いとして検出されなかった近年の試験によって裏付けられている *(92)*。

実験動物とヒトの両方についてビスフェノール A の代謝を解明するには、さらに調査が必要である。例えば、ビスフェノール A のグルクロン酸抱合と硫酸化に関与する UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）と硫酸転移酵素（SULT）のアイソフォームについて、げっ歯類とヒトの両方で詳細に評価することが必要である。UGT2B1 は、ラットで UGT の主要なアイソフォームとして同定されており、ビスフェノール A をビスフェノール A グルクロニドに代謝する *(20)*。このアイソフォームは、発生期に低い発現と活性を示す。ただし、この Matsumoto らの研究は発生期の UGT2B1 活性のみの特徴を調べたもので、UGT2B ファミリーの他のアイソフォームは含まれていないことに留意する必要がある。このように、ラットの発生期におけるビスフェノール A の代謝の解明は、まだ不十分である。加えて、ヒトではビスフェノール A を代謝する UGT アイソフォームが同定されていないため、ラットの知見をヒトに適用することは難しい。機能活性を有する UGT2 ファミリーのアイソフォームは、ヒトには 7 種類あり、うち 1 種類が UGT2A、6 種類が UGT2B のアイソフォームである。

一方、ヒトではビスフェノール A を代謝する SULT アイソフォームに関する情報がある。ヒトでは SULT1A1 がビスフェノール A に対して最も高い触媒活性を持つ SULT と同定されているが、SULT1E1、SULT2A1、SULT1C の各アイソフォームも硫酸ビスフェノール A 生成を触媒す

[8] ビスフェノール A グルクロニドの放射活性に関する血漿中濃度曲線下面積（AUC）の割合に基づく。

ることができる *(21)*。ヒトでは SULT1A1 の活性は胎生期と出生後の肝臓で同等であるが、存在部位には違いが認められる（胎生期は造血幹細胞、生後は肝細胞）。特異的なアイソフォームが、発生期に独特の発現パターンを示し、望ましい基質や関連する触媒活性についても変化があるため、UGT 酵素と SULT 酵素それぞれの個体発生の特徴を調べることは容易ではない。そのため、胎児期と乳児期に曝露したヒトにおいて、低用量のビスフェノール A が、このような様々な代謝経路によって「十分に」代謝されているのかどうかは不明である。乳児はビスフェノール A を代謝できるが、代謝の速度や程度などの発生プロファイルにおける大きなばらつきが集団レベルで観察されると思われる。ビスフェノール A の標的として同定されたいくつかの生殖組織の成長や機能の調節に関与している内因性化合物の調節に、硫酸化経路が果たしている役割から考えると、硫酸化の問題も重要である。例えば、これは、硫酸ビスフェノール A の抱合体が胎児発生期のエストリオール生合成を妨げている可能性を浮かび上がらせる *(96)*。

この分野の研究を増やすべきことは当然だが、ビスフェノール A を皮下注射により投与した試験のデータは、ビスフェノール A の代謝能が低い乳仔期に行われた場合には経口投与による試験のデータと同等に、NTP による評価には有用であると考えられる。ビスフェノール A を皮下注射または皮下に埋め込んだミニポンプで投与した成体動物（妊娠中の雌親も含む）における試験からは、ビスフェノール A の生物学的影響を同定する上で有用な情報が得られるが、実験動物とヒトで曝露の影響を量的に比較する上では有用な情報は得られないと考えられる。

試験デザインに制約があるとどのような影響があるのか、またこれらの制約を受ける試験はどのように解釈すべきか？

試験結果の解釈に試験デザイン上の制約が及ぼす影響、その中でも特に、(1)標本数が少ない、(2)同腹効果を実験的または統計的に調整していない、(3)陽性対照を置いていないことの問題は、ビスフェノール A に関する議論の重要なポイントになっている *(2, 97)*。

一般に、標本数の多い試験は、ビスフェノール A への曝露による影響を検出する力が、標本数の少ない試験よりも大きい。そのため、標本数が少ない試験から得られた「否定的な」結果に対する検討は慎重に行われている。一方、標本数の多い試験から得られた「否定的な」結果は、一般的により信用性が高いと考えられている *(98)*。ただし、すべての評価項目の妥当性を、それだけで確認できるような標本数はない。影響を検出できるかどうかは、対照動物の腫瘍や奇形などの自然発生率、個々の評価項目の変動性、影響の大きさによる。標本数が 6 以上あれば、変動が小さいか中等度である多くの評価項目（体重など）については妥当であるが、変動が大きい評価項目（ホルモン濃度や精子数など）や、まれにしか起こらない評価項目（奇形や腫瘍の形成など）で統計的に有意な差を検出するには、不十分な可能性がある。このため、元々変動性が高い評価項目については、比較的小さな変化を一貫して検出することは特に困難な可能性がある。

同腹効果を統計的または実験的に調整していないことは、おそらく、ビスフェノール A に関す

る CERHR 専門家委員会により評価された発生毒性試験の中で最も共通して認められた、唯一の欠点である *(2)*。実験に同腹仔を使用する場合に同腹効果を適切に調整することは、発生毒性研究では必要不可欠であると考えられる。2000 年に、NTP は、「Low Dose Endocrine Disruptors Peer Review（低用量内分泌撹乱化学物質に関するピアレビュー）」と呼ばれるワークショップを米国環境保護庁と共同で主催した。このピアレビューの一環として、統計学者グループが多くのの「低」用量試験を解析した *(98)*。同腹仔を使用した試験に基づき、グループは、同腹仔どうしには別腹仔よりも類似性の高い反応が認められる同腹効果（雌親の影響）が、普遍的にみられることを確認した。この問題に関する全体の結論は、「同腹効果を調整しない（例えば、同腹仔を独立の観察因子とみなし、個々の仔を実験単位として扱う）と、実験から得た知見の統計学的有意性が過大評価される可能性がある」ということであった。同腹効果を適切に調整していない試験は、NTP における評価に対する重み付けが小さくなっており、一般的に補助的資料としてしか使用されていない。

NTP は、所定の実験モデルの感度と性能を評価する上で、陽性対照群を置くことが非常に有用であり得るという、いくつかの科学委員会の意見に同意する *(2, 60, 98)*。ただし、NTP は、特に「影響」の自然発生率とその変動性の特徴が十分に調べられている動物モデル系については、陽性対照群の使用を試験デザインで必須の構成要素であるとは考えていない。ビスフェノール A の試験では、ビスフェノール A を従来の分類に従って弱いエストロゲンとした場合、強力なエストロゲン（ジエチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール、17β-エストラジオール、安息香酸エストラジオールなど）が、陽性対照物質として最もよく使われる。これらの化学物質を使用して予測された反応が得られないということは、一般的に実験の「失敗」と解釈され、比較的感受性の低い動物や実験モデルを選択したか、化学物質への曝露が不十分であった可能性がある。陽性対照群で反応が観察されない研究は、一般的にビスフェノール A の評価に対する重み付けが小さくなっている *(2, 60)*。ビスフェノール A の陽性対照が「失敗した」ことの影響は評価項目によって異なり、影響が発生するはずであった十分に高い用量で生殖の組織や機能に予想された影響がみられなかった研究は、NTP による評価の中では、より否定的に扱われる。加えて、強力なエストロゲンは、ビスフェノール A の陽性対照として使用されるが、前述したように、分子学的または細胞ベースの試験が増えていることは、ビスフェノール A の毒性学的影響が、古典的なエストロゲン様作用機序だけで矛盾なく説明できるほど簡単ではないことを示唆する。

ヒトにおける研究

ヒトにおいてビスフェノール A への曝露と生殖障害や発生影響との関係を検討した試験は非常に少ない〔*(12, 99, 100)*, *2007 年の半ばより前の研究は*、*(2, 3)* *でレビュー*〕。ヒトにおける研究では、尿中または血中の遊離ビスフェノール A または総ビスフェノール A の濃度と様々な健康の指標、例えば、生殖の調整を補助する特定のホルモンの濃度 *(32, 101)*、DNA 損傷のマーカー *(102)*、流産 *(103)*、胎児の染色体欠損 *(104)*、女性の受胎能と肥満 *(16, 99, 105)*、子宮の内側を覆っている組織（「子宮内膜」）への影響 *(99, 106)*、多嚢胞性卵巣症候群 *(101, 105)*、

出産結果と妊娠期間の長さ（*12, 100*）などとの関係が調べられている。

これらの試験では、ビスフェノール A の高い尿中または血中濃度と、職業曝露した男性における低濃度の卵胞刺激ホルモン（*32*）、男性および女性における高濃度のテストステロン（*101, 105*）、多嚢胞性卵巣症候群（*101, 105*）、反復性流産（*103*）、胎児の染色体欠損（*104*）との関連が報告されている。さらに、1 件の調査で、子宮内膜癌または複雑型子宮内膜増殖症の患者は、健常女性や単純型子宮内膜増殖症患者よりもビスフェノール A の血中濃度が低いことが報告されている（*106*）。また、近年の 2 件の調査で、ビスフェノール A は、出生体重の低下など、出産結果のいくつかの指標と関連していなかったことが報告されている（*12, 100*）。これらの調査は、標本数が少ない、横断的デザインである、曝露の方法に幅がない、または潜在的な交絡要因を調整していないため、これらの調査から、ヒトにおけるビスフェノール A の潜在的な生殖発生影響について確固たる結論を導くことは難しい。ただし、ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会（*2*）は、いくつかの調査（*32, 101, 105*）を集約すると、ビスフェノール A 曝露によるホルモン様影響が示唆されると結論した。なお、そのうち 1 件（*32*）は、職業曝露した男性に関するもので、吸入などの複数のルートで曝露した可能性がある。

NTP は、近年の評価（*2, 3*）の知見に同意するものであり、すなわち、こられの研究は今後の調査の方向を示唆している可能性があるが、ビスフェノール A に曝露された成人に生殖毒性が引き起こされるか否かを判断するには現時点では証拠が不十分である。また、出生前、乳児期または小児期におけるビスフェノール A への曝露によって発生毒性が引き起こされるか否かを判断するための十分な証拠が、ヒトを対象とした研究で得られていない。

実験動物における研究

ヒトで行われたビスフェノール A の潜在的影響評価の文献が乏しいのとは対照的に、実験動物で行われたビスフェノール A の毒性影響に関する科学的文献は豊富にあり、現在もその種類と数が増えつつある。例えば、2007 年 2 月（ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会の報告書に記載されている文献の締め切り日）～2008 年 4 月 11 日に、ビスフェノール A に関連した新しい論文を PubMed 検索で 400 件以上を確認することができた。ビスフェノール A の潜在的な生殖発生影響に関連した新たな研究についてはすべて、『ビスフェノール A に関する NTP の要約』の作成に際し、考察の対象とした。ただし、これらの研究のうち、NTP が結論を導く上で最も有益な情報であるとみなしたものについてのみ、同要約に引用した。新しい文献の引用に加え、同要約には、専門家委員会の報告書でレビューされている重要な研究も多数引用されている。

生殖毒性研究

ビスフェノール A の生殖毒性研究には、受胎能、精子数、発情周期、生殖組織の発達障害また

は細胞損傷の評価も含まれる。生殖毒性は、成熟期または発生期のいずれか一方または両方で曝露された動物で試験することができる。『ビスフェノール A に関する NTP の要約』の生殖毒性のセクションに記載されている結論は、実験動物の受胎能（曝露した時期を問わない）の評価、および成体期のみに曝露した動物における生殖への影響に関わるその他の指標の評価に限られている。発生期に曝露した実験動物の受胎能以外の生殖器に関する評価は、下記の「高」用量と「低」用量の発生毒性試験の項目で述べる。

研究では、ビスフェノール A は、最大 500 mg/kg 体重/日を投与して成体期曝露や発生期曝露したラットに、受胎能の低下を引き起こさないことが示されている *(37, 107)*。マウスでは高用量の混餌投与（875 mg/kg 体重/日以上）による成体期曝露は、つがい当たりの同腹仔の数を減少が示され、受胎能に悪影響を及ぼす可能性があるが *(40)*、2 件の多世代生殖毒性研究では、最大 1669～1988 mg/kg 体重/日を投与したマウスにおける受胎能への影響は報告されていない *(39, 41)*。標本数の少ない予備的な試験では、はるかに低い用量のビスフェノール A でげっ歯類を成体期曝露した場合に受胎能の低下がいくつかみとめられており、例えば 0.025 および 0.100 mg/kg 体重/日を経口投与した雄マウスでの受胎能の低下が報告されている *(108)*。Al-Hiyasat らの試験では、曝露しなかった雌マウスにおける妊娠率の低下と再吸収の発生率の上昇は、曝露した成体の雄マウスにみられた影響、すなわち睾丸と精巣上体の精子数の減少に起因し、精子の質が低下したことが原因であるという仮説が立てられた。しかし、体重補正を施した上での睾丸や精巣上体の精子数への影響（約 16～37%減少）は一般に、観察された妊娠率の変化（約 33～40%低下）[9]を説明できるほど重大ではないと考えられる。

高用量の経口投与では、ビスフェノール A に曝露した成体で生殖毒性が認められ、雌ラットでは発情周期の変化が（600 mg/kg 体重/日以上）[10] *(110)*、雄ラットでは睾丸への細胞学的影響（235 mg/kg 体重/日） *(111)* が報告されている。また、低用量（0.04 mg/kg 体重/日）を経口投与した成体の雌ラットでは、母性行動に軽微な影響が認められ、仔を舐めたり毛づくろいしたりする期間が短縮したことが報告されている *(112)*。

「高」用量（＞5 mg/kg 体重/日）の発生毒性試験

マウスおよびラットにおける発生毒性試験の結果は、NTP が「高」レベルと定義した用量（＞5 mg/kg 体重/日）でビスフェノール A に母体内曝露すると、仔の生存や成長に有害な影響が起こることを示している。ラットでは、500 mg/kg 体重/日以上を投与して母体内曝露すると、同腹当たりの出生仔数が約 20～36%減少することが報告されている *(36, 37)*。妊娠中に 1000 mg/kg 体重/日を投与したラットでは、胎仔死亡と着床後損失の増加がみられている *(36)*。300 mg/kg 体重/日以上を経口投与したラットでは、胎仔の体重低下や出生後の成長遅延がみられている

[9] 実験用げっ歯類やウサギの精子数は、不妊症を引き起こすには、相当な影響を受けているはずである。ラットは、精子数が 90%減少しても繁殖力がある場合がある *(109)*。

[10] 動物に 1000 mg/kg 体重/日を 1 週間投与した後、22～25 日間かけて投与量を 600 mg/kg まで漸減した。

(36, 37)。マウスでは、発生毒性は一般に高用量経口投与で報告されており、875 mg/kg 体重/日以上で、胎仔死亡、生存仔数の減少、胎仔または生存仔の体重減少が *(38～40)*、600 mg/kg 体重/日で、F1 世代で出生後の体重減少がみられている（F2 世代ではみられていない）*(41)*。マウスにおける胎仔死亡は、近年の試験でも観察されており、ビスフェノール A を 10 mg/kg 体重/日を皮下投与した妊娠マウスの胎仔死亡率が報告されている *(113)*。また、出生仔の生存率の低下が、はるかに低い用量の経口投与（マウスにおける 0.0024 mg/kg 体重/日投与など）で報告されている *(114)*。ただし、この影響は、この用量レベルで経口投与した場合には通常みとめられず、同じ研究室で同様の投与法と同一のマウス系統を使用して行った試験においても報告されていない *(115)*。

春機発動（膣開口日で推定）の遅延が、ビスフェノール A を妊娠期に 50 mg/kg 体重/日 *(43)* または妊娠期から授乳期に 500 mg/kg 体重/日 *(37)* の用量で経口投与したラットの雌出生仔で報告されている。Tyl ら *(37)* の研究では、この影響はやはり 500 mg/kg 体重/日の用量でみられた体重減少に起因しており、必ずしも発生への直接的な影響であるとはみなしていない *(27)*。ただし、Tinwell ら *(43)* が膣開口の遅延を報告した用量では、雌における体重減少はみられていない。この高用量での膣開口遅延という影響は、エストロゲン様化合物への曝露の影響として予測されたものではない。Tinwell ら *(43)* が、膣スメアによって推定される初回発情日齢を春機発動の指標として使用しているのに、雌ラットにおける春機発動の差を全く検出していないことは注目に値する。別の「高」用量研究では、雌親に 3.2～1000 mg/kg 体重/日を妊娠期から授乳期に経口投与して母体内曝露した雌ラットにおいて、春機発動への影響は報告されていない *(116～119)*。1 件の「高」用量研究により、出生後早期にビスフェノール A を 105 および 427 mg/kg 体重/日の用量で皮下注射した雌ラットで、春機発動の早発が報告されている *(120)*。雄ラットにおける春機発動のの遅延も、発生期に 50 mg/kg 体重/日以上を経口投与した試験で報告されている *(37, 42)*。この影響は、Tyl ら *(37)* の試験では体重減少と関連していたが、Tan ら *(42)* の試験では関連はみられていない。2 世代生殖毒性試験では、1.8 日の春機発動の遅延が、600 mg/kg 体重/日を投与した雄マウスで報告されている *(41)*。

尿道の形態変化は別として（これについては後述）*(54)*、それぞれ 1000 mg/kg 体重/日、1250 mg/kg 体重/日以下を経口投与したラットおよびマウスでは、ビスフェノール A が奇形（骨格の出生時欠損、器官の形態異常や欠損など）を引き起こすことは示されていない *(36, 38)*。発達遅滞の可能性を示す骨形成（骨化）の明らかな遅延が、1000 mg/kg 体重/日の経口投与で報告されている *(36)*。より軽微な影響である肝臓の細胞変化が、50 mg/kg 体重/日以上を投与して発生期曝露した動物で報告されている *(41)*。

「低」用量（≤5 mg/kg 体重/日）が発生に及ぼす影響

神経と行動の変化

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、ラットおよびマウスでは、「低」用量ビ

スフェノール A への周産期曝露と春機発動期曝露により、特に雌雄間の本来の性差（「性的二型性」）に関連して、神経や行動の変化が起こることを示唆する一連の十分に整合性のある文献があると述べており、NTP もこの意見に同意する。

ビスフェノール A の脳と行動への影響に関する研究は、生殖組織への影響評価ほど歴史は長くないが、現在は盛んに行われており、ここ数年で急速に成長した分野である。現在、この分野の文献は、行動への影響評価、実験動物の脳についての形態学的および細胞ベースでの解析、および分子学的・細胞学的標的と作用機序を特定するための *in vitro* 試験に基づいた所見を収集して構成されている。これらの試験から、ビスフェノール A が、ドパミン作動系に影響を及ぼすだけでなく、非生殖行動と脳の特定領域の性的二型性を喪失または減少させる可能性があることを示唆するテーマが浮上してきている。機構に関する試験から、ビスフェノール A が甲状腺ホルモンのシグナル伝達をかく乱する可能性があることが示され、神経への影響も示唆されている。

性的二型性には、脳の特定の領域や構造の大きさ、細胞構成、分子発現パターンなどにおける相違がある。ビスフェノール A が脳の性的二型性構造に引き起こす変化を検出しようとする試験からは、一般的に、性的二型性の減少や喪失が報告されており、例えば、青斑核（LC；ストレスに対する反応の媒介に関与する脳領域）*(121, 122)*、分界条床核（情動行動の調節に関与する脳領域）*(123)*で観察されている。同様の影響が、前腹側室周囲核（AVPV）に関する一部の研究 *(124～126)*で報告されている（AVPV は脳領域の 1 つで、排卵の調整に関与しているゴナドトロピン放出ホルモン神経に情報伝達する）。妊娠中の雌親または新生仔のいずれかに投与され、これらの影響に関連した最低用量は、約 0.03 mg/kg 体重/日（経口）*(122)*、約 0.000025 mg/kg 体重/日（皮下ミニポンプ）*(125)*から、約 100 mg/kg 体重/日（皮下注射）*(124)*までの範囲にわたっている。すべての性的二型構造について、変化が報告されているわけではない。視索前野の性的二型核（SDN-POA）は、よく知られている性的二型構造の 1 つで、ヒトにも相同器官があり、周産期に性腺ホルモンで修飾されることが知られている脳領域であるが、ラットに最大 320 mg/kg 体重/日を投与しても影響を受けないことが報告されている *(116, 118, 121, 122, 126, 127)*。脳の性的二型領域への影響がヒトの健康や行動にどのような意義を有するかを解釈することは、難しいかも知れない。例えば、分界条床核は、生殖ホルモンに反応し、一般に情動行動の調節に関与していると考えられているが *(128)*、ラットの分界条床核の具体的な機能は不明であり、したがって性的二型の消失の影響も明らかではない。

さまざまな実験によって、行動への影響の評価が行われている。ラットやマウスで報告されている行動の変化は、遊び *(129)*、母性行動 *(44, 112)*、攻撃性 *(130, 131)*、認知機能 *(132)*、運動活動 *(133, 134)*、探索行動 *(46)*、新奇性追求 *(45, 46, 135)*、衝動性 *(135)*、報酬反応 *(45, 135～137)*、疼痛反応 *(138)*、不安・恐怖 *(46, 48, 50, 139)*、社会的相互作用 *(140)*に関連したものである。これらの、活動、不安、探索、新奇性追求といった行動の多くは、ある程度、性的二型性がある。行動変化に関連する最小経口投与量は、0.01 mg/kg 体重/日（妊娠中の雌親に投与）*(44～46)*であり、0.01～1 mg/kg 体重/日の経口投与により発生期曝露した後の行動変化が

多数報告されている（*48, 50, 112, 129～132, 135, 138, 140～142*）。

雌の受容行動のわずかな増加と、雄の性行動の障害を示した試験（*130*）を除き、行動の性的二型性の消失は生殖行動に関連していない（*116, 122, 143*）。例えば、新奇性に対する反応や探索行動は性的二型行動であり、雄マウスより雌マウスに多く現れる傾向がある（*46, 135*）。ビスフェノール A は、妊娠期の雌親に 0.01 mg/kg 体重/日を経口投与するか、妊娠期から離乳期の雌親に 0.04 mg/kg 体重/日を経口投与して発生期曝露した雌マウスでは、性的二型行動の発現を抑制（「脱雌性化」または「雄性化」）することによって、この性差を消失させているようである。（*46, 135*）。

性的二型性の消失は、行動に関する文献に認められる一般的な傾向の 1 つと思われるが、他の影響の知見の方が、解釈が難しいかも知れない。多くの研究によって、ビスフェノール A の発生期曝露と活動亢進との関係が調べられている。ビスフェノール A を脳に直接投与し、活動亢進の影響を最も直接的に裏付ける試験が行われている（*133, 134, 144, 145*）。この投与経路に関しては、これらの試験をヒトへの曝露レベルとの関係で解釈したり、その知見を標準的な投与経路を使用した他の研究の結果と比較したりすることが難しい。同様の行動影響評価による別の試験では、0.1～400 mg/kg 体重/日を経口投与した雌親の出生仔の自発運動に差はみられていない（*50, 146*）。別の行動試験法に基づく活動亢進の徴候も複雑である。ビスフェノール A の投与による活動への影響はなかったとする報告（*107, 142, 147*）、発生期にビスフェノール A を投与した動物でモルヒネ誘発自発運動が増加したとする報告（*136, 148*）、注意欠陥多動性障害（ADHD）の治療に使用する薬剤のメチルフェニデートに対して対照群とビスフェノール A 投与群で反応に差がなかったとする報告（*147*）、そして、ビスフェノール A を投与した雄ラットのアンフェタミン誘発性活動が減少したとする報告（*46*）がなされている。文献では、自発運動の性的二型性の消失について、より整合性のある裏付けが得られている。ビスフェノール A の発生期曝露により、雌が雄より活動性が高いという対照群に統計的に有意な性差がみられなくなったか（*122, 125*）、活動性に有意な差が生じ、雌ではなく雄のラットの活動性が上昇して性的二型が消失した（*149*）。

自発運動、報酬行動、新奇性への反応、動機づけ、認知、および注意の変化など、特定の行動への影響は、ある程度の性的二型性を示す可能性があるが、モノアミン作動性の神経伝達物質であるドパミン作動系の関与も示唆している。ドパミン作動系との相互作用は、ビスフェノール A が D1、D3、D4 の各ドパミン受容体の遺伝子発現（*137, 145, 150*）やドパミン輸送体の遺伝子発現（*145, 151, 152*）を変化させ得るという知見によって裏付けられている。加えて、ビスフェノール A への周産期曝露によって、ドパミン合成の律速酵素で、チロシンをドパミンの前駆体であるジヒドロキシフェニルアラニン（DOPA）に変換するのを触媒するチロシン水酸化酵素（TH）の発現を変化（通常は抑制）させる可能性があることが、いくつかの試験で報告されている。発現の変化は、黒質（*145, 153*）、視床下部の前腹側室周囲核（AVPV）（*124*）、中脳（*151*）、大脳辺縁系領域（*152*）、吻側脳室周囲の視索前野（*125*）など、いくつかの脳領域でみられている。

脳がビスフェノール A の標的であることの補足的な裏付けも、多数の試験から得られており、エストロゲン受容体 ERα と ERβ *(47、154～156)*、γ-アミノ酪酸 A（$GABA_A$）*(157, 158)*、プロゲステロン *(159, 160)*、アリール炭化水素受容体（AhR）、レチノイン酸受容体（RAR）α、レチノイド X 受容体（RXR）α *(161～163)*、甲状腺受容体 *(82～86)* など、脳機能に関与する多数の受容体との相互作用や受容体の発現量の変化も含めて、神経の細胞レベルの変化が報告されている。別の試験では、神経細胞遊走や神経構成 *(164, 165)*、シナプス形成 *(166, 167)*、GABA 誘発電流 *(158)*、神経細胞死 *(168)*、シナプス可塑性 *(169)*、オリゴデンドロサイトの甲状腺受容体介在性分化 *(170)* などへの影響や神経前駆細胞の増殖低下 *(171)* が報告されている。

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、ビスフェノール A に発生期曝露した実験動物における試験の結果は、ヒトの発生に対するリスクの可能性に関する問題を提起しているとしており、NTP もこの意見に同意する。脳と行動に関する科学的な文献の技術的な価値は文献によって異なるが、様々な評価グループによって、多くの「低」用量試験は、適切に行われているとみなされている[11]。例えば、ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、その評価の中で、Kwon ら *(116)*、Negishi ら *(50)*、Della Seta ら *(49)*、Palanza ら *(44)*、Ryan および Vandenberg *(48)* の試験を「高有用性」に分類している。

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、ビスフェノール A への曝露が脳の発育や行動に及ぼす機能的･長期的影響を詳細に評価するには、さらに調査が必要であるとしており、NTP もこの意見に同意する。全体として、現在の文献ではまだ、生物学的・実験的整合性やヒトの健康との関連性を完全に解明することはできない[12]。整合性の評価が難しい理由の 1 つには、それぞれが異なる実験デザインと異なる特異的な行動試験を使用して、同じ行動次元を測定している様々な試験から得られる知見を、矛盾なく説明しなければならないことがある。

---

[11] Negishi ら *(50)*、Carr ら *(132)*、Ryan および Vandenberg *(48)*、Adriani ら *(135)* による試験は、最新の欧州連合リスク評価書 *(6)* でデンマーク、スウェーデン、ノルウェーが表明した少数意見の中に、規制目的への使用に対して十分に信頼できると記されている。NTP 科学諮問委員会のピアレビューの臨時レビュアーである Michael Baum 博士は、Ryan および Vandenberg *(48)*、Gioiosa ら *(46)*、Rubin ら *(125)* による試験は、非常に適切に実施されているとみなしている。

[12] 『Health Canada Draft Screening Assessment for Bisphenol A』*(172)* の「Characterization of Risk to Human Health」のセクションでは、Palanza ら（2002 年）*(44)*、Laviola ら（2005 年）*(45)*、Gioiosa ら（2007 年）*(46)*、Farabollini ら（2002 年）*(130)*、Della Seta ら（2005 年）*(112)*、Adriani ら（2003 年）*(135)*、Negishi ら（2004 年）*(50)*、Carr ら（2003 年）*(132)* の「低」用量試験が引用されている。これらの研究から、カナダ保健省は、「これらの研究の蓄積により、げっ歯類では妊娠期や出生後早期におけるビスフェノール A への曝露が、神経の発達や一部の行動面に影響を及ぼしている可能性があるという証拠が得られているが、厳密さの観点の限界（例えば、単一の時点における行動評価など、試験デザイン上の限界）、検出力の限界（例えば、試験群当たりの個体数の限界）、確証や整合性の限界（試験間の整合性の限界）、生物学的妥当性の限界（例えば、試験によっては使用した用量が 1 種類のみで、用量反応関係がない場合がある）から、総合的な科学的根拠の重要性が乏しいとみなされる。これらの限界があるため、ヒトの健康リスク評価に対し、知見の実際の意義を明確にすることは困難である」と結論している。

報告された影響のうちいくつかは、げっ歯類での試験において、ある程度の整合性がある *(96)*。例えば、Rubin らは *(125)*、低用量ビスフェノール A への周産期曝露によって、雌マウスの AVPV におけるチロシン水酸化酵素（ドパミン作動性）ニューロンの数が、対照雄群とビスフェノールを投与した雄群で観察された数に有意に減少したことを報告している。AVPV はげっ歯類の排卵調節に関与しているため、この知見は、ビスフェノール A に周産期曝露した成体の雌マウスにおける発情周期の混乱を報告した同じ研究グループの、過去の試験結果に合致する *(173)*。ただし、ヒトの視床下部には AVPV に相当する構造がないため、このような影響が霊長類やヒトに現れるかどうかは不明である。

霊長類やヒトにげっ歯類の知見を適用することを難しくしているもう 1 つの問題は、脳の性分化の調節においてエストラジオールが果たしている役割が動物の種で異なることである *(96)*。簡単に述べると、げっ歯類においては、エストラジオールが雄特有の脳と行動の性分化の調節に果たしている役割は、霊長類やヒトに比べて、はっきりしている。ビスフェノール A 曝露の影響を受ける多くの神経や行動の評価項目（AVPV と LC の量や細胞数、自発運動、十字迷路における探索行動など）の性的二型性は、胎仔や新生仔の精巣から分泌されるテストステロンの芳香族化によって雄のげっ歯類の脳に周産期に形成されるエストラジオールに左右されることが示されている。げっ歯類におけるビスフェノール A の影響がビスフェノール A とエストロゲン受容体との相互作用に起因しているという考えの範囲内で、これらの知見を、ヒトに適用できるかどうかは不明である。理由は、エストロゲン受容体シグナル伝達が、ヒトを含む霊長類の雄特有の脳や行動の性分化に重要な役割を果たしているという証拠がないためである *(96)*。

ただし、前述したように、エストロゲン受容体結合が関与しない機構によってビスフェノール A が生物学的影響を発現する場合があることも、多数の試験により示唆されている。このため、ビスフェノール A に関する今後の神経や行動の研究では、エストロゲン受容体介在性の評価項目のみに焦点を合わせるべきではない。例えば、げっ歯類の雄特有の脳や行動の性的二型性の多く、すなわち、球海綿体脊髄核、後背側扁桃体内側核、視床下部腹内側核、視交叉上核、フェロモンに対する前脳の反応、闘争様の遊び行動（play fighting）、雌と同性（雄）の尿臭を区別して捜し出す雄の嗜好性は、アンドロゲン受容体シグナル伝達によって決まる。これらのアンドロゲン受容体介在性の行動は、より直接的にヒトに関連していると考えられており、ビスフェノール A がアンドロゲン受容体の活性や発現量を変化させる可能性が示唆される場合は、ビスフェノール A への曝露後の評価をより徹底的に行うべきである。

加えて、いくつかの試験によって、ビスフェノール A がドパミン作動系を妨げる可能性が示唆されている。ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、これらの試験のほとんどが、実験デザインに限界があることや非経口で投与しているため、評価には有用でないとみなしている。ドパミン作動性に関連する評価項目の検討も含めて、追加調査を実施して、現在の文献における限界に対応することが必要である。

今後の研究では、ホルモンの「形成」作用と「活性化」作用とを区別するための措置も講じて

おくべきである。形成作用は恒久的なものであり、周産期にホルモンによって引き起こされるが、一方、活性化作用は急性かつ一般的に可逆的なものであり、一生を通じて起こる *(174)*。性的またはその他の行動は、ホルモンの形成作用と活性化作用の両方を反映している場合が多い *(175)*。周産期にビスフェノール A へ曝露したことにより観察された行動への影響は、脳の性分化がおこる通常の周産期に生じた脳形成の変化を反映しているのかも知れないし、もしくは、試験した時点の成体における循環性ホルモンの血漿中濃度の群間差を反映しているにすぎないかも知れない。ビスフェノール A に関する試験で、例えば、卵巣切除後に試験するか、同じ発情周期の段階にある雌を用いるか、性成熟前の動物で評価するか、などによって、試験時点における循環性ホルモンの血漿中濃度の差の影響を排除した試験はわずかしかない *(46, 48, 125)*。

乳腺

げっ歯類の試験で、皮下ミニポンプを使用し、0.0025～1 mg/kg 体重/日のビスフェノール A に周産期曝露したところ、乳腺の組織変化（「病変」）が引き起こされ、それが将来的に乳腺腫瘍を発生する感受性が高まった徴候であるかも知れないことを示唆する所見が得られている *(52, 53)*。この病変は前癌状態であると記載されているが、当該病変が浸潤癌に移行するかどうかを評価できるだけのデータは、現時点では得られていない。したがって、ビスフェノール A がげっ歯類の乳腺腫瘍を引き起こす物質であると結論するには、また、ビスフェノール A がヒトに対して乳癌を引き起こす危険性があると結論するには、証拠が不十分である。

ビスフェノール A は、成体期曝露した雌のラットやマウスの乳腺に細胞変化や癌を引き起こさないことが示されているが *(176)*、近年の 2 件の研究では、ビスフェノール A に妊娠期曝露したラットに、成体期において、腫瘍に進行する可能性のある「前」病変（乳管過形成や乳管上皮内がん）を引き起こす可能性があることが示唆されている *(52, 53)*。

［技術的なコメント :『ビスフェノール A に関する NTP の要約』の草案の作成とピアレビュー中に、多数の病理学者が、Murray らの試験や Durando らの試験で上皮内がんと記載されている篩様構造を有する病変の分類を問題にした。加えて、この 2 つの試験で報告されている過形成については、その程度は比較的軽度であり、必ずしも、女性の浸潤性乳癌（すなわち、異型過形成の病巣領域）への進展が最も懸念されるタイプではないと、ピアレビュー中に記載された（詳細な考察については、『Peer Review Report for Bisphenol A（ビスフェノール A に関するピアレビュー報告書）』*(96)*を参照のこと）。］

Murray ら *(53)* の試験では、皮下ミニポンプを使用してビスフェノール A を 0.0025～1 mg/kg 体重/日の用量で妊娠中のラットに投与している。乳管過形成の発生率の有意な上昇が、出生後 50 日の雌出生仔ではすべての用量群で、また、出生後 95 日の雌出生仔では最低用量群（0.0025 mg/kg 体重/日）でのみ報告されている（各群の標本数は 4～6 匹）。上皮内がんと記載された病変が、0.25 および 1 mg/kg 体重/日の各用量群の雌出生仔で、出生後 50 日（発生率は両群とも

25%）と出生後 95 日（発生率は両群とも 33%）に報告されている。この知見は、やはり皮下ミニポンプを使用して 0.025 mg/kg 体重/日を妊娠ラットに投与した Durando ら（52）[13]の試験により裏付けられる。この試験では、出生後 110 日と 180 日の両方の雌出生仔で、乳管過形成の割合が有意に増加した（約 2～5 倍）。がんの研究で発がん物質に対する感受性の評価に使用される化学物質である N-ニトロソ-N-メチル尿素を発がん用量より低い用量で投与した成体で、有意ではないが乳管上皮内がんの発生率の上昇がみられている（対照群が 0/10 であるのに対し、投与群は 2/15）。

これらの知見は、ビスフェノール A に周産期曝露した後の乳腺の発生や成長の変化についての他の報告と概ね合致している。それらの報告では、曝露が、成熟速度の変化（脂肪体の成熟の促進など）、管腔形成の遅延、乳管成長の促進、妊娠様状態の受容、エストロゲン活性物質の二次的曝露に対する応答性の増強、および、発がんに対する潜在的な感受性の増加（末端の乳頭と乳管の数や密度の増加など）に関係するとしている（*52, 53, 177～183*）。また、これらの知見については、ビスフェノール A への発生期曝露が乳房組織の成熟への影響を引き起こし、後に発病する素因となる可能性があることを示していると、複数の著者が解釈している（*52, 53, 181～183, 191*）。

Moral らは、経口投与により 0.250 mg/kg/日の用量でビスフェノール A に妊娠期曝露したラットの雌出生仔で末梢乳管の数が増加したことを報告した（*183*）。これ以外の細胞および組織レベルで影響が発生したことが報告されている試験は、皮下に埋め込んだミニポンプによるもので、0.000025～10 mg/kg/日のビスフェノール A が投与された（*52, 53, 177, 179～182*）。

ラットとヒトの乳腺がんは、いくつかの点で異なっている。例えば、転移はげっ歯類ではまれであるが、乳管過形成と乳管上皮内がんは一般的に、ラットでは化学物質誘発性乳腺がんの中間段階として、ヒトでは前がん病変として認識されている（*184～187*）。乳管過形成と乳管上皮内がんの外観はラットとヒトでよく似ており、ラットにおける知見はヒトにも関係があると考えられる（*185*）。ヒトでは、悪性度が軽度より高い乳管過形成と乳管上皮内がんは、浸潤性乳がんが発生する相対リスクの上昇と関連している。これらの病変の発生は、必ずしもラットやヒトにおける腫瘍やがんの形成に結びついているわけではなく、最も適切な危険因子として解釈されていることに注意する必要がある。同様の変化が女性に起こった場合、浸潤性乳がんを

[13] この Durando らの試験（*52*）については、99.9% DMSO をミニポンプで使用したことが示されている（「ポンプは、25 ビスフェノール A（Sigma-Aldrich de Argentina S.A.、アルゼンチン共和国ブエノスアイレス）を送達、または DMSO（99.9%分子生物学グレード、Sigma-Aldrich de Argentina S.A.）のみを送達するように設計されている」）。ミニポンプの製造業者は、50%を超える濃度の DMSO の使用を推奨していない。これは、ポンプのタンク材の劣化と、場合によっては組織の炎症や浮腫を引き起こす可能性があるためである。したがって、ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、この試験には重大な欠陥があるとしている（*2*）。NTP は、高濃度の DMSO の使用には技術的な欠陥があるという意見に同意するが、観察された結果がこの要因によって説明できるということには納得していない。また、NTP は、ポンプが劣化すれば投与量にばらつきが生じるという可能性も考慮したが、別の知見に照らして考慮する上で、この試験は依然として有用なものであると結論した。

発症する相対リスクは、中等度の異型乳管過形成の場合は 1.5～5 倍、乳管上皮内がんの場合は 8.0～10.0 倍になる *(188)*。相対リスクは、一般集団の同じ年齢の女性との比較に基づいている。例えば、50 歳の女性が今後 10 年以内に浸潤性乳がんを発症する確率は、39 分の 1 である。50 歳の女性が、乳管過形成の中でも相対リスクの中等度の上昇（4～5 倍）に関連している組織型である異型乳管過形成の場合、今後 10 年以内に浸潤性乳癌を発症する確率は、約 10 分の 1 ないし 8 分の 1 に上昇する。

現時点の文献は、複数の独立機関の研究者によって得られた乳管病変の知見について、その再現性を確認するには不十分である。ビスフェノール A は、若齢成体個体（5 週齢）で開始された 2 年間の食餌性発がんの生物検定によって、雌のラット（約 74 および 135 mg/kg 体重/日）およびマウス（650 および 1300 mg/kg 体重/日）の乳腺に、腫瘍性または非腫瘍性病変を誘発しないことが示された *(176)*。ただし、これらの試験では周産期曝露を行っておらず、NTP は、成体のみの曝露では、乳腺などのホルモン反応性組織で化学発がん物質を検出するには不十分であると認識している *(187)*。ビスフェノール A の毒性試験のうち、発生期曝露した雌の評価が含まれている試験の多くは、(1)乳腺の検査が報告されていないか *(37, 43, 120, 189, 190)*、(2)乳腺組織は採取されたが、その変化が示されやすい方法で組織の調製、すなわち全組織標本の作製が行われていなかったかのいずれかである *(41, 107)*。これらの試験で乳腺の評価に不足があることは、乳管内上皮増殖がある場合に、通常の組織病理学的検査で検出されていたかどうかが不明なため、致命的である。これらの試験では、より重度の乳房病変は報告されていない。重度の病変や腫瘍は通常の剖検で検出できるかもしれないが、Ema ら *(107)* および Tyl ら *(41)* の試験は主として、腫瘍発生率ではなく生殖発生影響を検出できるようにデザインされたものである。対照群の腫瘍や投与群間の腫瘍発生率の差を観察するのに必要十分な期間、動物の追跡調査が行われていない。どちらの試験も、親（F0）世代と F1 世代の雌の乳腺組織が、その出生仔の離乳後にしか検査されておらず、また、組織の採取時の月齢は 1 年をかなり下回っていた可能性もある。

近年のレビューでは *(2, 191)*、ビスフェノール A への曝露によって乳腺の発達がかく乱され得るという長期調査の結果や、その結果が有するヒトの健康への意義を完全に解明するには、さらなるデータが必要であると主張しているが、この意見に NTP は同意する。すなわち、十分な統計的検出力がある長期追跡調査を、できれば成体期に化学物質の二次的曝露を受けないようにして実施し、乳管過形成と乳管上皮内がんが乳腺腫瘍に進行するかどうかを評価すべきである。加えて、皮下ミニポンプによる標的組織へのビスフェノール A の送達をよく理解するために、適切な薬物動態学的試験を行うことは、結果を解釈する上で役立つものと思われる。研究者は、皮下ミニポンプによる研究の総ビスフェノール A または遊離ビスフェノール A の循環血中濃度を、投与量（1 mg/kg 体重/日以下）に基づいて非常に低いと予想しているが、裏付ける薬物動態学的データがなく、ヒトにおける曝露量と比較することができない。

前立腺と泌尿器

げっ歯類では、周産期におけるビスフェノールAへの曝露が、前立腺と尿路の発生を変化させ、後にホルモン誘発性の前がん病変を発生させやすくする可能性があることを示す証拠がいくつかある。ただし、ビスフェノールAがげっ歯類の前立腺がんを引き起こすと結論するには、また、ビスフェノールAがヒトに対して前立腺がんの危険性を有すると結論するには、証拠が不十分である。

マウスでは、1件の試験で、妊娠中の雌親に0.010 mg/kg体重/日のビスフェノールAを経口投与して曝露すると、雄の出生仔の前立腺の発生が変化し、前立腺管の数および容積の増加と、前立腺の1つ以上の部分で前立腺がんの発生に関連する細胞集団（基底上皮細胞）の増殖が起こることが示されている *(54, 192)*。この試験では尿路の変形についても報告されており、これは尿道が膀胱頸部近傍で狭くなるもので、この状態がいつまでも残ると尿流障害を及ぼす可能性がある。これらの影響は胎仔マウスで観察されたものであり、成体マウスでも観察されるのか、また明らかに健康への有害性と関連があるのかは不明である。尿路狭窄は、発生期に曝露を受けた成体動物に起こった重大な影響であり、Timmsらによる膀胱結石、水腎、水尿管、その他の腎毒性の徴候をといった知見に基づいて予測できると思われるのに、他の試験では報告されていない点に注意する必要がある。

Sprague-Dawleyラットにおいて、新生仔に0.010 mg/kgのビスフェノールAを皮下注射した後に成体ホルモンを投与したところ、すべての個体で[14]、前立腺上皮内新生物（PIN）（10匹中3匹が「低」悪性度、10匹中7匹が「高」悪性度）が発生したことが報告されている *(51)*[15, 16]。成体ホルモンを投与しなかった個体のPIN病変発生率は、対照群と有意な差が認められなかった（対照群の1/9に対し、2/6）。ビスフェノールAが前立腺に及ぼす影響を説明するために提示された生物学的機構に後成的作用機序があり、その例として、前立腺の発生と成長の調節を助ける遺伝子のDNAメチル化パターンの変化が挙げられている *(51, 194)*。雄のげっ歯類のPIN病変にはヒトのPIN病変と類似した組織病理学的特徴が認められ、ヒトにおける高悪性度の

---

[14] 血清中濃度がそれぞれ約75 pg/mLと3 ng/mLになるようにエストラジオールとテストステロンが充填されたサイラスティックカプセルが、動物に埋め込まれた。このホルモン投与の目的は、高齢の雄のエストラジオールとテストステロンの比に近づけることにある。

[15] Hoら（2006年）が用いた、PIN病変の「低」と「高」の悪性度分類法は、Hoら独自の分類法と思われる *(96)*。

[16] 別の1件の試験では、前立腺に前立腺上皮内新生物性の病変や腫瘍を発生させやすくする作用がビスフェノールAにあるかどうかの評価が行われている *(193)*。この試験では、F344雌ラットを使用し、妊娠および授乳中に0.05、7.5、30、または120 mg/kg体重/日のビスフェノールAを経口投与した。前立腺の病変や腫瘍を誘発するために、化学発が物質である3,2'-ジメチル-4-アミノビフェニル（DMAB）を雄の出生仔に投与した。前立腺上皮内新生物性の病変や腫瘍に、統計的に有意な変化は認められなかった。この試験とHoらの報告との相違は、曝露時期（「胎仔」対「新生仔と胎仔」、ラットの系統（「F344」対「Sprague-Dawley」）、発がん侵襲物（「DMAB」対「エストラジオール＋テストステロン」、投与経路（「皮下」対「雌親への経口投与」）、その他の要因（動物の飼育や飼育設備など）に関連している可能性がある。

PIN 病変は、前立腺がん発生の危険因子と考えられている *(96)*。この試験では、成体ホルモンを投与して PIN 病変の発生を促しているため、ヒトのビスフェノール A への曝露との関連を考える上で、結果の解釈が難しい。ただし、以下でより詳細に考察するように、げっ歯類は前立腺がんが発生しにくく、ホルモンや化学物質の投与、あるいは別のげっ歯類モデルの使用により前立腺がんの発生しやすいげっ歯類モデルを得ることは、前立腺がん研究において容認かつ推奨されている方法である *(187)*。

Ho ら（*51*）の知見は、0.020 mg/kg 体重/日のビスフェノール A を経口投与して妊娠期曝露した雌親から生まれた成体の雄マウスで、サイトケラチン 10（CK10、扁平上皮分化に関連する細胞マーカー）の発現が増加しているという近年の報告と整合している *(195)*。高用量の強力なエストロゲン（ジエチルスチルベストロールなど）への慢性曝露は、前立腺の扁平上皮化生（前立腺基底上皮細胞の多層化を特徴とする組織変化）の原因となる。扁平上皮化生は、良性または悪性の前立腺疾患の患者の長期エストロゲン補充療法や、良性前立腺肥大症と関連がある。基底上皮細胞における CK10 の発現誘発は、エストロゲン誘発性扁平上皮化生に至る変化を早期に検出する指標である。このような変化の長期的な健康への影響は不明であるが、前立腺基底上皮細胞の正常な成長・発達は重要であり、その、前立腺管を正常に保ち管腔上皮細胞の分化を調節する機能を有していることから、前立腺がんの初発変化と早期進行に関係づけられている *(192)*。Ogural らの試験においては、前立腺は、病理学で通常用いられる染色法〔ヘマトキシリン・エオシン（H&E）染色〕では、対照群のものと形態学的に同じであるようにみえることに注意する必要がある。変化を検出するためには、扁平上皮のケラチンに対して特異的な染色が必要であった。したがって、基底上皮細胞の表現型における同様の変化が、H&E 染色のみを用いて前立腺を評価した他の試験でみられていたかどうかは不明である。

ビスフェノール A が前立腺と尿路の発生に及ぼす影響を解明するためには、追加研究が必要であるという、ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会 *(2)* および近年のもう 1 件の評価 *(191)* の意見に、NTP も同意する。胎仔で観察された構造的および細胞的影響の意義を理解し、ビスフェノール A の曝露に起因する前立腺上皮内腫瘍性病変と、これらの動物における前立腺がんの発生との関連を明確にするために、これらの知見を確認する試験や、追跡調査期間の長い試験を行うべきである。ビスフェノール A が前立腺がんの発生で果たす役割を明確にするための今後の研究は、科学的課題である。前立腺がんが多いヒトとは異なり（前立腺がんは皮膚がん以外で米国の男性で最も多いがんである）*(187)*、げっ歯類では前立腺がんが起こることはまれである。この 10 年間に行われた NTP の 2 年間の吸入または給餌試験では、対照として使用した約 4,550 匹のラットとマウスからは、がん性腫瘍が 1 個と前立腺の良性腫瘍（「腺腫」）が 17 個しか検出されなかった *(187)*。NTP の試験では、前立腺腫瘍を引き起こす物質は、ビスフェノール A も含めて *(176)* 同定されなかった *(187)*。NTP は、化学物質誘発性の前立腺腫瘍を検出するために従来用いられてきたげっ歯類によるがんの生物検定の限界を長い間認識してきたが、この問題に対処するために 2006 年 5 月にワークショップを組織した *(187)*。前立腺がんの検出に用いるげっ歯類モデルの感受性を改善するための方法として、別のモデル（遺伝的に修飾した動物など）の使用や、出生期に曝露を開始することなどが提案された。加えて、

ヒトに対する発がん性の評価は、腫瘍発生率ではなく化学物質誘発性の前がん変化に基づいて評価する方が効果的に行えるため、NTP ワークショップの参加者は、前立腺のより詳細な病理組織学的評価を提案した。

NTP は、ビスフェノール A の曝露と前立腺の発生を評価する中で、ラットやマウスにおける多数の試験のレビューも行い、その中には、低用量で前立腺重量の増加を検出した試験も *(115, 196)*、この影響を検出できなかった試験 *(37, 41, 43, 107, 116, 122, 193, 197～201)* も含まれている。前立腺重量の増加は実験動物で最初に報告され *(115)*、その後の多数の追跡試験のきっかけとなった「低」用量での知見であるため、前立腺重量への影響はビスフェノール A をめぐる論争では特別な意味を持っている。知見が一致しない根本的な理由を解明しようとして、これまでにかなりの数の科学的な考察や議論が行われており、その中には、前述した NTP 低用量ピアレビュー（NTP Low-Dose Peer Review）のワークショップでのレビュー *(97)* も含まれる。簡単に述べると、NTP では、前立腺重量への「低」用量影響に関し、 NTP 低用量ピアレビューのビスフェノール A 下部委員会（Bisphenol A Subpanel of the NTP Low-Dose Peer Review）が出した、前立腺重量の増加は一般的な知見または再現性のある知見とは考えられないという全体的結論は、依然として妥当であると考えている。

さらに重要なことには、前立腺重量がそれほど洗練された基準ではないことを考えると、前立腺重量を引き続きビスフェノールAのリスク評価における重要な項目と考えるべきであるかどうかが不明確である。器官重量の変化は、標的候補の組織を同定する上で有用であると思われるが、構造や細胞や機能の健全性に関する追加データが入手できれば、重要性は低くなる。前立腺腫大は、げっ歯類では前立腺組織の病的変化や前立腺がんの発生との相関関係が無く、対応する病理組織学的変化の評価もなく前立腺重量を評価することは、発がん性を判断する上で有用ではないと考えられる *(202)*。

加えて、ビスフェノール A に関する同一の試験において、前立腺の細胞や組織レベルの変化を報告があっても、前立腺重量の変化が必ずみとめられているとは限らない。例えば、前立腺葉重量への影響は、以下の所見を報告した試験ではみられていない : (1)前立腺上皮内新生物病変の発生率と発生に対する感受性の上昇 *(51)*、(2)前立腺管周囲間質の変化、アンドロゲン受容体陽性間質細胞の減少、前立腺性酸性ホスファターゼ（PAS、前立腺で産生され、前立腺がん患者では高値を示す可能性がある酵素）陽性上皮細胞の減少 *(203)*、(3)ビスフェノール A を 0.020 mg/kg 体重/日の用量で雌親に投与して胎仔期曝露した成体マウス、または 2～200 mg の錠剤を皮下に 3 週間埋め込んで成体期に高用量を投与したマウスにおける、CK10 の発現の増加 *(195)*。

春機発動と性的成熟

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、雌マウスの春機発動が促進されることを示唆する低用量影響のデータはわずかであるとしており、NTP もこの意見に同意する。ヒトで

は、少女の思春期早発は、乳癌の発症リスクの上昇、骨年齢の早熟、心理社会的影響（初回性交年齢への影響、青年期における特定の危険行動のリスク上昇など）に関連している *(204～206)*。影響の大きさにもよるが、実験動物の春機発動の早期化は、生殖毒性学では「有害な」影響と考えることができる *(204)*。

ビスフェノール A の「低」用量影響に関する文献では、雌のげっ歯類の春機発動に関し、ラットとマウスで整合性に違いがある。NTP はラットにおける試験を 8 件評価したが、そのうち 7 件を「影響なし」と解釈し *(37, 43, 53, 107, 122, 173, 207)*、残り 1 件を「影響あり」*(52)* とみなした。総合的に、ラットのデータは、「低」用量のビスフェノール A が雌ラットの春機発動に影響しないことを示していると、NTP は判断した。NTP は、のマウスにおける「低」用量の試験を、全部で 6 件、確認・評価した。このうち春機発動の早期化に合致する影響を報告した 2 件と、雌の性的成熟に関連する事象の変化を報告した 1 件は「影響あり」、残りの 3 件は「影響なし」と解釈した。

NTP は、雌のげっ歯類の春機発動における「低」用量影響に関する文献全体を評価する場合、最初にマウスにおける試験を詳細に評価して、試験デザインが何らかの点でこの動物種における明らかに矛盾する結果を招いていないかを判断するという方法をとっている。マウスの場合、「影響あり」としている試験と「影響なし」としている試験の間で最もよくみられる違いは、春機発動に関連する事象の測定に用いた方法の違いである。初回発情の日齢は、げっ歯類では最も正確な春機発動の指標である。ラットでは、初回発情は膣開口と同時に起こる。しかし、マウスでは膣開口と春機発動との関連性が低く、春機発動の指標には、初回発情の指標である膣スミアの角化細胞を最初に検出した日を用いることが望ましい *(208)*。膣開口の早期化は、マウスではエストロゲンに対する反応として予想される事象であるが、膣開口と初回発情が同時に起こらないということは、ともにエストロゲン反応性であるとしても、この 2 つの事象が区別されて調節されている可能性がある。したがって、NTP は、膣開口は性的成熟の指標ではあるが、春機発動（すなわち初回発情）の代替的測定値にはならないと考える。3 件のマウスにおける試験で、春機発動の早期化と関連する事象に合致する影響が報告されているが、春機発動の指標として初回発情が使用されている *(48, 55, 189)*。これに対し、「影響なし」とした試験では、膣開口が使用されている *(41, 178, 197)*。いずれの試験も試験自体に制限があり（少ない標本数、陽性対照反応、妊娠中の雌親への皮下注射など）、結果の単純明快な解釈を難しくしている。以下に要約する分析に基づき、NTP は、マウスにおいて「影響あり」とした試験は、春機発動の早期化に関して限定的な証拠しか提示していないと結論した。

対照的に、NTP は、ラットにおける試験では、春機発動への「低」用量影響は示されていないと結論した。「影響なし」の結果が得られた試験では、様々なラットのモデル（Sprague-Dawley、Wistar、Wistar-Furth、Wistar-derived Alderley Park、CD、Donryu）が使用されているため、結果の原因を、非感受性の系統・血統を使用したためだとすることはできない。さらに、ラットにおける春機発動への「影響なし」とした 3 件の試験では、他の「低」用量影響が報告されている *(53, 122, 173)*。「高」用量のビスフェノール A がラットの春機発動に及ぼす影響は、「低」

用量試験の場合よりも整合性が低い。1 件の試験においてのみ、出生後 0 日～9 日の皮下投与により、春機発動への影響が、予測された方向（すなわち早発）で現れたことが報告されている *(120)*。別の試験では、春機発動への影響はみられなかったか *(116～119)*、50 mg/kg 体重/日以上で春機発動遅延が報告されている *(37, 43)*。これらの試験のうち 4 件は、陽性対照群を置いている *(43, 116, 118, 120)*。これらの試験では、強力なエストロゲンに対する反応を膣開口の日齢で判定しているが、影響がみられなかったものから *(116)*、統計的に有意に軽度または中等度の早発がみられたものまで〔それぞれ、1.7 日 *(43)*、2.4 日 *(120)*、3.6 日 *(118, 119)*の促進〕の幅があった。

マウスにおける試験

マウスにおける「影響あり」の試験

- 報告された雌マウスにおける春機発動への影響のうち、最も重大なものは Ryan らによって報告された影響である *(48)*。この試験では、妊娠期から授乳期（妊娠 3 日目～出生後 21 日）の雌親に 0.2 mg/kg/体重/日のビスフェノール A を経口投与した C57BL/6 マウスで、初回発情が 4.5 日早くなったことが報告されている *(48)*。春機発動が約 6 日早まったことが、エチニルエストラジオールの陽性対照群で報告されている。この試験の大きな制約は、この評価項目に用いた標本数が比較的少ないことである（各投与群の雌親の数は 4～5 匹）。

- Howdeshell ら *(55)* は、CF-1 マウスを用いて妊娠期（妊娠 11 日目～17 日目）の雌親に 0.0024 mg/kg/日のビスフェノール A を経口投与し、その雌の出生仔において、膣開口から初回発情までの期間が 2.5 日短くなったことを報告した。この試験では、ビスフェノール A に出生前曝露した胎仔の反応を、子宮内位置（IUP）で異なるかどうかによっても評価した。げっ歯類の種によっては、子宮の中で 2 匹の雌に囲まれた雌（囲む雄が 0 匹、0M とする）は、2 匹の雄で囲まれた雌（2M）に比べて、エストラジオール血清中濃度が高く、テストステロン血清中濃度が低いことがある。いくつかの行動または生理学的特徴に対して子宮内位置が影響することが、主にマウスで、さらには、他のげっ歯類やブタで報告されている *(209)*。対照群とビスフェノール A 投与群で、膣開口から初回発情までの期間が約 2.5 日短縮した原因は、主としてこの期間が 0M の雌で 5 日短縮したことにあり、そのため、著者はエストラジオールへの高い曝露歴のある動物はビスフェノールA曝露に対する感受性が高くなるという仮説を示している。この試験の最も大きな制約は、膣開口から初回発情までの期間の解釈である。ビスフェノール A を投与したマウス[17]の初回発情の日齢や膣開口の日齢については、影響は認められていない。この 2 つの事象の間の期間が短縮されたことは、春機発動の早発と解釈するべきではなく、性的成熟に関連した事象のタイミングが変化したとみなすほうが適切である。

[17] 事後分析では、0M の雌の初回発情は、対照群に比べて有意に促進された（2008 年 8 月 13 日付け、Frederick vom Saal の私信）。

- Ryan ら *(48)* と Howdeshell ら *(55)* の知見は、皮下注射による試験によって裏付けられており、この試験では、ICR/Jcl マウスの雌親に 0.02 mg/kg 体重/日のビスフェノール A を妊娠期（妊娠 11 日目～17 日目）に投与したところ、仔雌マウスにおいて、初回発情と膣開口に統計学的に有意な 1 日の早期化がみられた *(189)*。ビスフェノール A を投与した動物で報告された影響の程度は、約 1 日と小さいものであったが、著者は、0.002 と 0.02 mg/kg 体重/日の両方の投与群の雌の発情周期（「古典的な」エストロゲン様反応）が、対照群に比較して有意に延長したことも報告している。膣開口および春機発動の早期化と発情周期の延長は、ジエチルスチルベストロールを投与した陽性対照群でもみられた。この試験結果は、初回発情への影響の程度が小さく、また、妊娠中の雌親に皮下注射で投与しているため、解釈に制約がある。

マウスにおける「影響なし」の試験

- Ashby ら *(197)* の試験では、0.002 または 0.02 mg/kg 体重/日で経口投与した CF-1 マウスの雌出生仔で、膣開口に関するビスフェノール A の影響は検出されなかった。この試験では、ジエチルスチルベストロール（0.0002 mg/kg 体重/日）を投与した陽性対照群の膣開口の日齢が、溶媒対照群に比較して 3.6 日遅延したことが報告されており、この反応のために、結果の解釈が難しくなっている。春機発動の遅発は、ジエチルスチルベストロール投与群に予想されたエストロゲン様作用（春機発動の早発）と一致しない。

- Markey ら *(178)* の試験では、CD-1 マウスを用い、皮下ミニポンプで雌親に 0.000025 または 0.00025 mg/kg 体重/日を投与したが、仔雌マウスに、膣開口日齢に関するビスフェノール A の影響はみられていない。また、一部のマウスでは、膣の部分的開口が対照群より約 4 日早く起こったことが報告されている。さらに、ビスフェノール A 投与群は両方とも、発情周期が対照群より長かったことも報告されている。

- Tyl ら *(41)* らが行った多世代試験では、ビスフェノール A を 0.003～600 mg/kg 体重/日の用量で混餌投与した CD-1 マウスで、膣開口日齢への影響はみられていない。このビスフェノール A の試験で、17β エストラジオールを使用した陽性対照物質群（0.08 mg/kg 体重/日）においては、予想された影響である膣開口早期化が起こった。ただし、この試験で使用した実験モデルは、低用量のエストロゲン様作用を検出できるだけの感受性がないように思われる。17β エストラジオール（0.0002～0.1 mg/kg 体重/日）に対する CD-1 マウスの反応を調べた別の多世代試験では、約 0.03 mg/kg 体重/日以下の用量で、膣開口への影響はみられていない *(210)*。加えて、すべての用量で、発情周期への影響はみられていない。したがって、ビスフェノール A など、弱いエストロゲン様作用をもつ物質について、その低用量（約 0.03 mg/kg 体重/日以下）でのエストロゲン様作用が、この動物モデルで検出されることは期待できない。

種差

ビスフェノールAに関する知見が一致しない原因となっているラットとマウスの種差について、他にも指摘されている事項がある。春機発動の調節におけるフェロモンの影響に関する研究では、マウスはラットに比べて、春機発動がかく乱されやすいことが示唆されている。雌マウスは、雄の尿に曝露されると、春機発動が早期化される可能性がある。この影響は、ラットよりもマウスにおいて、頻繁に報告されており知見の整合性も高い *(211, 212)*。加えて、マウスでは、Howdeshell らの試験における重要な要素である子宮内位置（IUP）の影響がラットより多く報告されており、IUP の影響は、マウスではより強いものであることを示唆している *(209)*。IUP については、ビスフェノール A に関する文献の他の試験では検討されていないが、Markey ら *(178)* と Ryan らの試験 *(48)* でも、ビスフェノール A に対し、より感受性があるマウスの亜集団の存在が示唆されている。前述したように、Markey らは、一部のマウスで膣の部分的開口が対照群より約 4 日早く起こったことを報告している。Ryan らの試験では、0.200 mg/kg 体重/日の投与群の 5 匹のうち、統計的に有意な春機発動の早期化（約 4.5 日）がみられた 2 匹は、初回発情の開始の早まりの程度が同群の他の個体よりはるかに大きく、対照群の平均に比べて約 10 日早かった（Earl Gray 博士からの NTP の要約のドラフトにある公のコメント、2008 年 5 月 23 日受理）。

考慮した他の影響

実験動物における他の様々な影響、例えば、精子の量と質の低下、肥満、減数分裂のかく乱、生殖ホルモン濃度の変化、生殖組織における細胞学的影響などが、「低」用量ビスフェノール A への発生期曝露と結びつけられている。これらの影響は、NTP がヒトに対するビスフェノール A の危険性に関する結論を導く上で、前述の生存や成長などの発生への「高」用量影響や、脳と行動、乳腺、前立腺、雌の春機発動への「低」用量影響に比較すると、重要性は小さい。

この中には、細胞学的・組織学的な知見と、その生物体の健康への潜在的な影響との間の関係が不明なものもある。これは、受容体タンパク質の濃度変化や酵素活性の変化など、細胞学的・機構的な変化が及ぼす機能的影響には不確実なことが多いことによる。例えば、エストロゲン受容体 ERα と ERβ の発現の変化を特徴とする子宮の変化や、子宮上皮細胞の数の増加と形態変化に起因する、健康への潜在的な影響は不明である *(213)*。

また、文献の作成が十分でない場合もある。近年、Newbold ら *(214)* が、生後 1～5 日のマウスにビスフェノール A を 10、100、または 1000 μg/kg の用量で皮下注射したところ、18 月齢において、卵巣および子宮の多数の形態学的変化がみられたことを報告している。嚢胞性卵巣や嚢胞性子宮内膜増殖症の増加がみられ、それは 100 μg/kg 投与群では統計的に有意であったが、1000 μg/kg 投与群では有意ではなかった。統計的に有意ではないが、他の様々な卵巣および子宮の増殖性病変や嚢胞の増加も報告されている。発生期の個体におけるビスフェノール A 曝露の長期的な影響を十分に解明するには、これらの知見の再現性と、早期および後期に起こる事

象との関連性を調べるさらなる試験が重要である。

前述したように、NTP の要約は、科学的文献の包括的なレビューとして使用されることを意図していない。ヒトの生殖発生に影響を及ぼす可能性への懸念について NTP が下す結論に関わる重要な研究所見と論点のみを取り上げて示している。ただし、報告された「低」用量健康影響のうち、NTP が結論を導く上で結果的にそれほど影響を受けなかった 3 つの作用（肥満、精子数の減少と質の低下、減数分裂の異常）について、以下に簡単に説明して、この文献と関連してどのような解釈を行ったかを示す。このうち、肥満と精子への影響の 2 つは、十分な一貫性がない報告であるため、再現性があるとみなすことができない知見である。3 番目の、減数分裂の異常は、*in vitro* 試験から予想される影響が、*in vivo* 試験で必ずしも観察されないことを示すために取り上げている。

肥満

ビスフェノール A に発生期曝露した実験動物が、後に肥満や代謝疾患（糖尿病など）になりやすいと結論するには、現在、十分な証拠がない。「低」用量の発生期曝露による出生後の成長亢進が、いくつか報告されており、また、炭水化物・脂質代謝の変化に関連する影響が、いくつかの *in vitro* 試験と *in vivo* 試験で報告され、肥満と代謝のかく乱については、ビスフェノール A に関する研究の関心を集めている。

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、「低」用量のビスフェノール A が体重に及ぼす影響には一貫性がみられないとしており、NTP もこの意見に同意する *(2)*。多くの試験で、マウスやラットを発生期にビスフェノール A へ曝露したところ、出生後に成長の亢進が報告されており、0.0024～1.2 mg/kg 体重/日の用量での経口投与 *(55, 155, 173, 215)* や、0.5 mg/kg 体重/日の用量での皮下投与 *(179)* でみとめられている。ラットやマウスを用いた他の「低」用量（5 mg/kg 体重/日以下）試験では、体重への有意な影響は検出されておらず *(43, 48, 50, 52, 107, 116, 122, 200, 214, 216)*、また、成長の低下も観察されていない *(37, 115, 146, 189, 217)*。いくつかの「低」用量研究では、体重に有意な差はみられなかったが、別の影響がみられているため *(48, 50, 52, 122, 217)*、試験結果の違いを、単に非感受性のげっ歯類モデルの使用や実験プロトコルだけで説明することはできない。知見が一致しない理由は不明であるが、食餌、実験デザインや分析法の違いなどの要因に関係している可能性がある。

ビスフェノール A への発生期曝露により、後に糖尿病などの代謝性疾患が引き起こされると結論するには、現在、データが少なすぎる。実験動物を用いた 2 件の試験で、炭水化物や脂質の調節に関連した評価項目が検討されている。成体の雄マウスでは、0.010 または 0.100 mg/kg 体重/日のビスフェノール A の単回皮下投与により、血中グルコース濃度が低下し、血漿中インスリン濃度が上昇したことが報告されている *(218)*。加えて、0.100 mg/kg 体重/日の用量（経口または皮下注射）で、やや長い期間の投与（4 日間）により、膵臓インスリン含量とインスリン抵抗性の上昇がみられたことも報告されている *(218)*。Miyawaki ら *(215)* の近年の試験で

は、雌親マウスに 0.001 または 0.010 mg/mL〔訳注：原文では μg/mL となっているが誤植と思われる〕（妊娠中に約 0.26 および 2.42 mg/kg 体重/日）のビスフェノール A を妊娠期から授乳期に飲水投与して処置することにより曝露した 1 月齢のマウスで、炭水化物と脂質の調節に関連した様々な評価項目が検討されている。評価項目は、体重、脂肪組織重量、レプチン、総コレステロール、トリグリセリド、非エステル型脂肪酸、グルコースの血中濃度などであった。体重と総コレステロールの有意な増加が、両群の雌出生仔でみられているが、脂肪組織の重量とレプチン濃度の有意な増加は、1 μg/mL 投与群でのみみられている。10 μg/mL の高用量投与群の雄出生仔に、有意な体重の増加と脂肪組織の重量の増加がみられた。レプチンの濃度は、雄ではこれらの影響のどちらとも関連がみられなかった。トリグリセリドと非エステル型脂肪酸の有意な上昇とグルコースの有意な減少が、1 μg/mL の低用量群の雄の出生仔で報告されている。この試験は、ビスフェノール A への発生期曝露が、後に炭水化物・脂質代謝に影響する可能性があるという仮説を検証したものであるが、血清中の脂質、レプチン、グルコースの濃度への影響のパターンに整合性が無く、同腹効果も調整していないため[18]、何らかの結論を導くには不十分である。

この分野の調査を増やす必要がある。いくつかの *in vitro* 試験で、ビスフェノール A が炭水化物・脂質の調節に及ぼす影響、例えば、膵 β 細胞（インスリン分泌）や膵 α 細胞（グルカゴン分泌）への影響、線維芽細胞の脂肪細胞への分化の変化、脂肪細胞へのグルコース輸送の変化などが報告されている *(219～223)*。膵細胞への影響の中には、α 細胞や β 細胞におけるグルコース誘発性カルシウム変動の頻度変化、cAMP 応答配列結合タンパクの活性の変化など、非常に急速なものがあり、また、ncmER が介在していると考えられている *(63, 65, 224)*。ncmER は、ジエチルスチルベストロールの活性濃度とほぼ同じ 1 nM の濃度のビスフェノール A で、*in vitro* で活性化されることが示されており、この受容体が介在している影響には関心が持たれる *(63, 65)*。

精子数の減少と精子の質

発生期や成体期におけるビスフェノール A への曝露が、精子の数の減少や質の低下を引き起こすと結論するには、現時点では証拠が不十分である。この問題に取り組んだ試験は数多くあるが、知見の不一致があり、まとめることは容易ではない。

発生期における曝露

実験用ラットでは、発生期または若齢成体期に「高」用量のビスフェノール A を経口投与すると、精子の質に悪影響があることがいくつかの試験で示されている *(37, 42, 43)*。Tan ら *(42)* は、100 mg/kg 体重/日のビスフェノール A を若齢成体期に投与したラットのうち 33%で、精子

[18] 投与群ごとに 16～25 匹の雄または雌について報告されているが、いずれも 1 つの投与群当たり同腹仔 3 匹のみから生まれた個体である *(215)*。

形成周期がみられなくなったことを報告している。別の試験では、より軽度の影響がみられており、50 および 500 mg/kg 体重/日の投与で、精巣や精巣上体の精子数や精子形成量が 10～19%減少したことが報告されている（*37, 43*）。加えて、Tyl ら（*37*）が行ったラットの 3 世代試験では、500 mg/kg 体重/日の高用量を投与して同様に曝露した群の雄の特定の世代にのみ、精子パラメータの有意な減少がみられており、F1 世代では精巣上体の精子濃度が約 18%低下し、F3 世代では精巣の 1 日当たりの精子形成量が約 19%減少したが、F0 および F2 世代では有意な影響がみられなかった。また、いずれの投与群でも、精巣または精巣上体の組織に病的な変化はみられていない（*37*）。また、Aikawa ら（*225*）が行った試験では、「高」用量（約 25 mg/kg 体重/日[19]）を皮下注射した新生仔マウスで、精子の運動性が有意に減少し、異常な精子の割合が有意に増加したことが報告されている。これらの影響についても、精巣の組織に病的変化はみられなかった。

経口または皮下注射で低用量を投与すると、精子パラメータに影響がみられることが報告されている[20]。vom Saal ら（*226*）は、0.02 mg/kg 体重/日のビスフェノール A を母体内投与して胎仔期に曝露した成体雄マウスで、精巣における 1 日当たりの精子形成量が約 19%減少したことを報告している（0.02 mg/kg 体重/日より高い用量レベルは試験していない）。Toyama ら（*227*）は、出生後 2 日～12 日の間、1 日おきにビスフェノール A を皮下注射[21]で、0.17 mg/kg より高い用量を投与したマウスと、0.33 mg/kg より高い用量を投与したラットで、精子の形態異常を示すいくつかの事象の発生頻度の上昇（対照群が 0.3%未満であるのに対し 40～80%）をみとめた。

ただし、「低」または「高」用量レベル（0.0002～600 mg/kg 体重/日）での発生期曝露によって精子パラメータへの影響がみられなかった大規模試験が多数ある（*41, 107, 199～201, 228*）。

成体期のみの曝露

いくつかの試験では、成体期にのみ「低」用量ビスフェノール A に曝露したマウスやラットで、精子パラメータへの影響が報告されている。ラットでは、経口投与による精子パラメータへの影響が報告されており、6 日間の 0.02～200 mg/kg 体重/日で、組織 1 グラム当たりの 1 日の精子形成量が約 24～32%減少し（*229*）、45 日間の 0.0002～0.02 mg/kg 体重/日で、精巣上体の精子の運動性が約 23～41%低下し、0.002～0.02 mg/kg 体重/日で精巣上体の精子数が約 18～27%低下

[19] 投与量は、0.050 mg/匹であった。これは、新生仔マウスの体重を 0.002 kg と仮定すると、25 mg/kg/日にほぼ等しくなる。

[20] Talsness ら（*217*）が、0.1 mg/kg 体重/日と 50 mg/kg 体重/日で妊娠期曝露したラットで精子量への影響を報告しているが、この試験は、(1)報告された影響の中に、陽性対照群で観察された影響とは逆の、精子数の増加が含まれている、(2)1 日当たりの精子形成量への影響が、時間経過や用量と整合していないと思われたため、考察に含めていない。

[21] 投与量は、出生仔マウスが 0.001 mg/匹以上、出生仔ラットが 0.01 mg/匹以上である。これらの投与量は、生後 2～12 日間の体重をマウスは 0.002～0.006 kg、ラットは 0.0075～0.03 kg と仮定した場合に、マウスは 0.17～0.5 mg/kg、ラットは 0.33～1.33 mg/kg にほぼ等しくなる。

し（*230*）、60 日間の 0.0002～0.02 mg/kg 体重/日で、精巣上体の精子の運動性が約 30～45%低下し、0.002～0.02 mg/kg 体重/日で精巣上体の精子数が約 12～40%減少した（*231*）ことが観察されている。成体マウスでは、精子への「低」用量影響が報告されており、0.025～0.1 mg/kg 体重/日で 30 日間の経口投与により、精巣または精巣上体の体重補正した精子数が約 16～37%減少し（*108*）、6 日間の 0.02 および 0.2 mg/kg 体重/日の皮下投与により、精子の形態異常が観察されている（*232*）。

一方、他の大規模な試験では、この用量での成体動物への影響は報告されていない。Tyl ら（*41*）が行ったマウスの 2 世代試験では、試験した中で最も高い用量の 600 mg/kg 体重/日で、F0 世代の精巣上体の精子濃度が 15%低下したが、0.003～50 mg/kg 体重/日の低用量では影響がみられなかったことが報告されている。Ema ら（*107*）は、0.0002～0.2 mg/kg 体重/日の経口投与によるラットの多世代試験で F0 世代の精子パラメータを測定し、やはり影響を検出していない。Sakaue ら（*229*）は、成体の Sprague-Dawley ラット（CLEA Japan, Inc.）を使用し、精子形成量が約24～32%減少したことを報告したが、この知見は Sprague-Dawley ラット（Charles River UK）を使用し、標本数を増やした別の試験では再現されていない（*233*）。

知見が一致しない理由は不明である。エストロゲンに対する反応性が、げっ歯類の種、系統、動物供給元で異なっているためではないかという指摘がある（*59*）。エストロゲンに対する反応の種差や系統差は報告されているが、動物モデルの感受性は、評価される特定の形質によって異なる〔（*2, 59, 200*）*で考察されている*〕。ビスフェノール A に関連して精子の評価を行っている試験は、投与期間や陽性対照物質（未使用、エチニルエストラジオール、17β-エストラジオールなど）をはじめとして試験の遂行に関する各要因の幅が広すぎるため、動物モデルの感受性の違いが、精子の量と質に関する知見に一致しないことの理由であるかどうかを判断することができない。

染色体と減数分裂の異常

減数分裂や有糸分裂中に染色体を分配する過程がかく乱されると、異数性細胞が形成されて、それぞれ、正常な半数体細胞より染色体数が多いか少ない胚細胞や、正常な二倍体細胞より染色体数が多いか少ない体細胞ができる可能性がある。これがヒトの卵や精子で起こると、結果として、胎児の 21 番染色体が 2 本ではなく 3 本になってしまうダウン症候群や、性染色体数（女性は XX、男性は XY が正常）の異常が原因の様々な症候群、例えばクラインフェルター症候群（XXY の男性）やターナー症候群（XO の女性）などの病態が引き起こされる。卵や精子に異数性を誘発する可能性のある化学物質に曝露した場合は、妊娠や妊娠の継続に問題が生じたり、あるいは異数体の子供ができたりするおそれがある。*In vitro* 試験と *in vivo* 試験の両方で得られた一連の証拠は、減数分裂においても有糸分裂においても、ビスフェノール A がある局面で細胞分裂をかく乱する可能性があることを示すものであるが、ビスフェノール A を曝露した実験動物の繁殖研究では、このような影響に一致した結果は得られていない。したがって、哺

乳類の生殖に関連して報告された減数分裂と有糸分裂への影響の意義は、依然として不明である。

2 件の *in vivo* 研究（*234, 235*）では、春機発動前後または妊娠期のマウスに低用量（0.020 mg/kg 体重/日以上）のビスフェノール A を短期間経口投与して曝露すると、雌における胚細胞（「卵」または「卵母細胞」）発生過程で減数分裂を妨げる可能性のあることが報告されている。第二減数分裂中期における高倍数体（異数体）卵母細胞の増加が、0.020 mg/kg 体重/日の投与後にみられている。異数体胚の有意な増加はみられていない。その後の 2 件の *in vivo* 試験（*236, 237*）では、これらの知見の再現を試みている。結果は従前の知見に一致し、春機発動前または成体時に同じ用量範囲で投与した雌マウスで形成された「接合体」（受精卵母細胞）の異数性発生頻度に、ビスフェノール A 曝露による有意な影響はみられなかった。加えて、Eichenlaub-Ritter ら（*236*）の試験では、異数性卵母細胞へのビスフェノール A の影響はみられず、Pacchierotti らの試験（*237*）でも、ビスフェノール A に曝露した雄マウスで異数体や二倍体の精子の増加はみられていない。

ビスフェノール A が異数性を引き起こす可能性は、哺乳動物由来の培養体細胞を使用した多数の *in vitro* 試験でも検討されている。古い試験（*238～240*）では、SHE、V79、MCL-5 などの様々な細胞系で、50 および 200 μM（14.4 および 57.6 μg/mL）のビスフェノール A 濃度による異数性の誘発が一貫して報告されている。近年の *in vitro* 試験では、異数性の誘発ではなく成熟化に対するビスフェノール A の影響が、マウス卵母細胞（236, 241）や哺乳動物由来の培養体細胞（*242, 243*）で報告されたり、異常な紡錘体を伴う有糸分裂の発生頻度増加（*243*）やウニ受精卵の細胞分裂と核分裂への様々な影響（*244*）が報告されたりしている。これらの新しい試験では、様々な *in vitro* 系と投与濃度を用いて、ビスフェノール A の減数分裂や有糸分裂への影響を示すさらなる証拠が報告されているが、動物育種試験ではこのような細胞分裂に対する影響が生殖にみられたことは報告されておらず、ヒトの健康への危険性に関するこれらの知見の意義は不明である。異数体の卵や精子がビスフェノール A によって誘発された場合、片親または両親がビスフェノール A に曝露した後、同腹仔数の減少が起こるものと予想される。同様の影響は、ラットまたはマウスにおけるビスフェノール A の生殖毒性試験では非常に高い曝露レベル（500 mg/kg 体重/日以上）以外ではみられておらず、このレベルでは別のタイプの毒性も、顕著にみられており（*37, 40, 41*）、F2 世代でも報告されている（*37, 41*）。有意な同腹仔数の減少または妊娠損失が、「低」用量ビスフェノール A で報告されている場合もあるが（*114, 245*）、ほとんどの「低」用量試験では、このような妊娠転帰については、これ以外のビスフェノール A 曝露による影響について報告している多数の「低」用量試験も含めて、報告されていない（*44, 48, 52, 53, 115, 125, 189*）。

ビスフェノール A への現在の曝露量は懸念するほど高いか？

おそらく。

実験動物における「高」用量ビスフェノール A の影響であり、発生に対する有害影響の明らかな証拠である、生存率低下、出生体重低下、出生仔の早期の成長低下、雌ラットと雄ラットと雄マウスの春機発動遅延は、ヒトでみられる曝露レベルをはるかに超える曝露レベルでみられている。ただし、妊婦と胎児、乳児、および小児の推定曝露量は、実験動物を用いたいくつかの「低」用量試験で、脳と行動、前立腺と乳腺の発生、雌の春機発動早発への影響との関連がみられたビスフェノール A の用量と同等である。これらを併せて考察すると、実験動物におけるこれらの知見は、ビスフェノール A が発生に有害影響を及ぼすことを示す限定的な証拠となっている（Figure 2b）。

ヒトや実験動物への曝露量は、（各曝露源からの曝露量を合計するか、バイオモニタリングデータから逆算することによって求めた）1 日当たりの推定摂取量か、遊離ビスフェノール A の血中濃度の測定値のいずれかに基づいた方法で、比較することができる。どちらの方法にも、それぞれ固有の前提と限界がある。ヒトの特定の曝露集団と、「低」用量のビスフェノール A を投与した実験動物との間に類似性があるとの結論は、複数の手法によって裏付けられている。そのため、現在の曝露レベルでビスフェノール A がヒトの発生に影響を及ぼす可能性は否定できない。

支持所見

かなりの数の調査が、ビスフェノール A へのヒトの曝露量を把握するために行われており、1 日当たりの摂取量を推定するか、またはヒトの血液、尿、母乳、その他の組織中のビスフェノール A 濃度を測定している。ヒトにおける場合でも実験動物における場合でも、ビスフェノール A のバイオモニタリング試験に関連する何よりも重要な問題は、化合物の測定に使用した検査法の精度である（Appendix A を参照）。試料の調製や保存に関する問題や、用いた分析技術が原因で、ビスフェノール A の測定値、特に遊離ビスフェノール A の測定値が非常に高くなる懸念がある〔*(2, 13) でレビュー*〕。NTP は、公表されている遊離ビスフェノール A の値は、ヒトや実験動物の血中や体液中の、遊離ビスフェノール A の「真の」濃度を正確に示していない場合があることを認識している。ただし、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）を用いた試験を除き、異なる分析法を用いた試験で報告されている値でも類似しているため、NTP は、公表されている値は、この評価で使用する上で十分な信頼性があることを認める。

1 日当たりの推定摂取曝露量

ビスフェノール A の曝露のほとんどは、飲食物を介したものであり、その割合は約 99%と推定されている *(1)*。したがって、ヒトにおける 1 日当たりの推定摂取量を、ヒトの健康との関係が疑われる影響が認められた実験動物試験で経口投与された量と比較することができる。1 日当たりの推定摂取量は、2 つの一般的な方法で導き出される。1 つは、様々な曝露源（飲食物、食品の包装容器、大気、水、埃など）から検出されたビスフェノール A の量に関するデータを

利用し、測定値を合計して、1 日当たりの総摂取量を推定する方法である（「曝露源を合計する」方法）。もう 1 つは、バイオモニタリングデータ（尿中ビスフェノール A 濃度など）から「逆算」して、すべての曝露源（既知の曝露源も未知の曝露源も含む）からの総摂取量を推定する方法である。1 日当たりの摂取量を推計するためのこの 2 つの方法は、様々な前提とデフォルト値（平均体重、飲食物の摂取量、1 日当たりの尿量、曝露を特徴付ける単一の測定項目の有用性など）に基づいている。

乳児と 6 歳未満の小児

乳児および 6 歳未満の小児の 1 日当たりの推定摂取量は、各曝露源からの曝露量を合計して求めた（Table 1）。この年齢群のバイオモニタリングデータ（ビスフェノール A の血中または尿中濃度）はない〔*(2)* でレビュー〕。母乳哺育児および人工乳哺育児の 1 日当たりの推定摂取量は、ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会が、いずれも約 1 μg/kg 体重/日であると算出している *(2)*。「最悪の場合」の 1 日当たりの推定摂取量として、生後 1 年以内の乳児について、11～13 μg/kg 体重/日という高値が算出されている *(25)*。1 歳半～6 歳の小児の場合、各曝露源からの曝露量を合計して算出した 1 日当たりの推定摂取量は 0.043～14.7 μg/kg 体重/日で、最悪の場合を想定すると 14.7 μg/kg 体重/日となる *(27, 29)*。

乳児および 6 歳未満の小児のバイオモニタリングデータはないが、この年齢群の遊離ビスフェノール A の血中および尿中濃度は、妊婦などの成人集団に比較して高いことが予想される。この予想は、ビスフェノール A の 1 日当たりの摂取量や化学物質の代謝能力の年齢に特異的な差に関する情報に基づいたものである。より具体的に述べると、これは、(1) 総ビスフェノール A の尿中濃度の測定において、小児（6～11 歳）で青年・成人より高い値が得られている *(8)*、(2) ビスフェノール A の 1 日当たりの推定摂取量は、乳児および小児 *(2, 25, 27)* の方が成人 *(2, 25, 35)* より多い、(3) ラットの胎仔や新生仔ではビスフェノール A の代謝の効率が低く *(18～20)*、また、グルクロン酸抱合を調節しているアイソザイムの活性がヒトでは胎児や未熟児、満期産児では極めて低いかまったくないため *(246～248)*、1 日当たりの摂取量が一定レベルまでは、乳児の遊離ビスフェノール A の血中濃度は、成人より高いと予想される、という知見に基づいて予想している。

成人と 6 歳以上の小児

成人および 6 歳以上の小児の 1 日当たりの推定摂取量は、(1) 総ビスフェノール A の尿中濃度に関する最新の CDC NHANES データから逆算するか、(2) 各曝露源からの曝露量を合計して求めている（Table 1 および Table 3）。NTP は、この 2 つの推定量のうち、ビスフェノール A の尿中濃度から逆算して求めた推定量の方をより信頼している。理由は、すべての曝露源が体液測定に統合され、曝露源をあらかじめ同定する必要がないためである。ただし、非職業曝露した成人の場合、各曝露源からの曝露量を合計して求めた推定量が 0.008～1.5 μg/kg 体重/日（Table

1)、尿のデータから逆算して求めた推定量が、20 歳以上の成人の様々なカテゴリーについて、95 パーセンタイルで、0.233～0.289 μg/kg 体重/日 *(35)*と、前者の範囲内に後者が収まっていることは注目に値する。6 歳以上の小児および青年の 1 日当たりの摂取量を推定した調査は少ない。日本人の小児および青年（7～19 歳）の場合、各曝露源からの曝露量を合計して求めた 1 日当たりの推定摂取量は 0.36～0.55 μg/kg 体重/日（30）であり、対して、アメリカ人の小児および青年（6～11 歳と 12～19 歳）の場合は、総ビスフェノール A の尿中濃度から逆算して求めた 1 日当たりの推定摂取量が、95 パーセンタイルで 0.311～0.348 μg/kg 体重/日 *(35)*と、わずかに高いだけである。

血液のバイオモニタリングに基づいた 1 日当たりの推定摂取量

NTP は、ヒト血中の遊離ビスフェノール A の測定値から逆算して 1 日当たりの摂取量を推定することの妥当性を考慮した結果、現時点では科学的不確実性が高すぎるため、この方法を支持できないと結論した（Appendix A を参照）。簡単に述べると、この方法で求めた成人の 1 日当たりの推定摂取量は、各曝露源からの曝露量を合計して求めた 1 日当たりの推定摂取量（0.008～1.5 μg/kg 体重/日）*(25, 31)*や、尿のデータから逆算して求めた 1 日当たりの推定摂取量（20～60 歳以上の成人の場合は、中央値 0.0563～0.0334 μg/kg 体重/日、95 パーセンタイルで 0.289～0.233 μg/kg 体重/日）*(35)*より、はるかに多い（体重が 65 kg の場合、約 500 μg/kg～1.54 mg/kg 体重/日）*(3, 249)*。加えて、Tsukioka ら *(250)*[22]が行った意図的な投与によるデータは、ヒトにおける 1 日当たりの摂取量が 1 μg/kg 未満であることを、さらに裏付けるものである。血液で推定した摂取量と尿で推定した摂取量の間の矛盾を明らかにするため、いくつかの仮説が示されているが、いずれも矛盾を十分に説明できていない。

1 日当たりの摂取量に基づいた曝露量の比較

発生への有害影響の明らかな証拠である「高」用量ビスフェノール A の影響、すなわち、生存率低下（500 mg/kg 体重/日以上）*(36～40)*、出生体重低下と出生仔の生後早期の発達遅延（300 mg/kg 体重/日以上）*(36～39, 41)*、雌ラットと雄のラットとマウスの春機発動遅延（50 mg/kg 体重/日以上）*(37, 41～43)*は、乳児と 6 歳未満の小児における「最悪の場合」を想定したビスフェノール A の 1 日当たりの摂取量より 3,500 倍以上高い用量レベルでみられている（50 mg/kg 体重/日以上に対し 0.008～0.0147 mg/kg 体重/日）。曝露量の差は非常に大きく、高用量レベルの経口投与を、6～11 歳の小児と（妊婦における曝露量の指標としての）成人女性の 1 日当たりの推定摂取量（95 パーセンタイルで、それぞれ 0.311 と 0.271 μg/kg 体重/日）と比較すると、

[22] Tsukioka ら *(250)*は、トリメチルシリル化（TMS）で誘導体化して GC/MS を使用している（定量限界は 0.1 mg/L）。Brock ら *(251)*は、TMS を使用すると、クロマトグラムに妨害ピークが現れる場合があることを報告している。試料の調製には、グルクロニダーゼ処理、溶媒抽出、固相精製が含まれていた。Tsukioka ら *(250)*の試験には、試料の調製過程の詳細（保存温度など）が記載されていない。

160,000 倍以上の開きがある。*(35)*。

ただし、発生への「低」用量影響が、ビスフェノール A を経口投与したマウスで多数報告されており、行動への影響（10 μg/kg 体重/日以上）*(44～50)*、前立腺と尿路の発生への影響（10 μg/kg 体重/日）*(54)*、春機発動早発（2.4 および 200 μg/kg 体重/日）*(48, 55)* がみられている。加えて、皮下注射で 10 μg/kg 体重/日のビスフェノール A を新生仔期に投与したラットでは、前立腺にホルモン誘発性前癌病変が遅発性に発生することが報告されている *(51)*[23]。前述したように、成体ラットでは投与方法の違い（経口か非経口か）によるビスフェノール A の代謝速度の違いがみられているが、この違いは新生仔のラットおよびマウスでは大幅に縮小されると思われるため、この非経口による試験は、曝露量の比較に重要であると考えられる *(18、92)*。前述したように、これらの知見は、併せて考察すると、実験動物の発生・発達におけるビスフェノール A 曝露による有害な影響に関する限定的な証拠を提示している（Figure 2b）。

乳児の場合、2.4 および 10 μg/kg 体重/日という量は、ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会 *(2)* が算出した 1 日当たりの推定摂取量（約 1 μg/kg 体重/日）より 2.4～10 倍多い量である。「最悪の場合」の 1 日当たりの摂取量については、を、欧州食品安全機関が乳児に関して生後 1 年間に 11～13 μg/kg という高値を算出している *(25)*。これらの推定値が正確であるとすれば、2.4 および 10 μg/kg 体重/日という用量レベルは、最悪の場合の推定値をわずかに超えている（1.1～5.4 倍）。2.4 および 10 μg/kg 体重/日という量は、小児（6～11 歳）における 1 日当たりの摂取量（95 パーセンタイルで 0.311 μg/kg 体重/日）と、成人女性における 1 日当たりの摂取量（95 パーセンタイルで 0.271 μg/kg 体重/日）より約 7.7～32 および 8.9～37 倍高い *(35)*。

遊離ビスフェノール A の血中濃度に基づく曝露量比較

実験動物の遊離ビスフェノール A の循環血中濃度を測定した試験には、ヒトにおける曝露を模した投与スケジュール（長期間にわたり、1 日の間に何度も食餌による低用量曝露を行う）が設定されたものがない。ただし、一般的にヒトの推定摂取量（14.7 μg/kg 体重/日未満）より高いと考えられる用量（500～1,000,000 μg/kg）のビスフェノール A を成体げっ歯類に単回経口投与し、血中から遊離ビスフェノール A を定量的に検出した試験は多数ある *(3, 27, 35, 249)*。Vandenberg ら *(3)* は、投与した量と遊離ビスフェノール A の循環血中濃度との間に直線的比例関係があると仮定し、これらの試験データを利用して、より低用量の 50 μg/kg 体重/日を経口投与したげっ歯類で、遊離ビスフェノール A の循環血中濃度を推定している。それによると 50 μg/kg 体重/日を投与後 30 分間の、遊離ビスフェノール A の推定血中ピーク濃度は、0.01～1.14 μg/L（中央値 0.11 μg/L）であった *(3)*。この推定値に基づくと、2.4 または 10 μg/kg 体重/日の

[23] 雌親に皮下ミニポンプを埋め込み、2.5 μg/kg 体重/日を投与して胎仔期曝露したラットで、乳腺の前癌病変（乳管過形成と乳管上皮内癌）が報告されている *(52, 53)*。ただし、前述したように、ビスフェノール A の投与に皮下ミニポンプを使用した試験は、ビスフェノール A の潜在的な生物学的影響を確認する上で有用な情報が得られるが、実験動物とヒトで影響を量的に比較する上で有用な情報は得られないと考えられる。

ビスフェノールAを投与したマウスやラットの遊離ビスフェノールAのピーク濃度は、ヒト（妊婦など）で測定した遊離の血中濃度より低いと推定される *(12, 15)*。この計算についての詳細は、Appendix A を参照のこと。

NTP の結論

NTP は、ビスフェノール A の曝露がヒトの生殖発生に影響を及ぼす可能性について、以下の結論に達した。なお、懸念のレベルについては、低いものから順に、「無視できる懸念」、「ごくわずかな懸念」、「多少の懸念」、「中程度の懸念」、「重大な懸念」とした。

NTP は、現行レベルのビスフェノール A 曝露を胎児・乳幼児・小児が受けた場合、脳、行動、前立腺への影響について、*多少の懸念があると*結論した。

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、胎児・乳幼児・小児における曝露について、発生期における「低」レベルのビスフェノール A への曝露により脳と行動の変化が引き起こされる可能性があることを報告した多数の実験動物試験から得られた科学的証拠に基づいて、多少の懸念があるとしており、NTP もこの結論に同意する。加えて、NTP は、胎児・乳幼児・小児におけるビスフェノール A への曝露についても、前立腺への影響が実験動物で報告されていることに基づいて、多少の懸念があると結論した。前立腺への影響に対するこの懸念のレベル（「多少の懸念」）は、同専門家委員会が示した懸念のレベルより高く、主に、(1) 新生仔げっ歯類の曝露を非経口投与により行った試験の解釈と、(2) 前立腺の軽微な細胞学的変化を報告する追加的な発表に関連した、新しい裏付けデータに基づいて判断した。この裏付けデータは、同専門家委員会が審議を完了した時点では、発表されていなかった。実験動物を用いたこれらの試験では、発生への有害影響に関してごくわずかな証拠しか得られておらず、ヒトの健康への影響を十分に解明するためには、今後さらに調査を行う必要がある。ただし、実験動物の場合でも、これらの影響はヒトが受けているのと同様のビスフェノール A 曝露レベルで起こっているため、ビスフェノール A がヒトの発生を変化させる可能性は否定できない。

NTP は、現行のレベルのビスフェノール A 曝露を女性の胎児・乳幼児・小児が受けた場合、乳腺と思春期年齢早期化への影響について、*ごくわずかな懸念があると*結論した。

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、胎児・乳幼児・小児における曝露について、発生期における「低」レベルのビスフェノール A の曝露により女性の性的成熟に関連した事象のタイミングが変化する可能性があることを報告した多数の実験動物試験から得られた科学的証拠に基づいて、ごくわずかな懸念があるとしており、NTP もこの結論に同意する。加えて、NTP は、同時期の曝露において、乳腺についても影響が実験動物で報告されていることから、ごくわずかな懸念があると結論した。乳腺への影響に対するこの懸念のレベル（ごくわずかな懸念）は、同専門家委員会が示した懸念のレベルより高く、主に、(1) 公のコメントを介して得られた情報、(2) 乳腺の未分化な構造の軽微な変化を報告した新たな裏付け試験に基づいて判断した。実験動物を用いたこれらの試験では、発生への有害影響に関してごくわずかな証拠しか得られておらず、ヒトの健康への影響との関連を十分に解明するためには、今後さらに調査が必要である。ただし、実験動物の場合でも、これらの影響は、ヒトが受けているのと

同様のビスフェノール A 曝露レベルで起こっているため、ビスフェノール A がヒトの発生を変化させる可能性は否定できない。

NTP は、妊婦がビスフェノール A に曝露されると、胎児・新生児死亡、先天異常、出生体重低下、出生児の成長遅延が引き起こされるという懸念については、*無視できる懸念である*と結論した。

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、ビスフェノール A に曝露された妊婦に胎児・新生児死亡、先天異常、出生体重低下、出生児の成長遅延が引き起こされるという懸念は無視できるとしており、NTP もこの結論に同意する。実験動物では、妊娠期に極めて高いレベルのビスフェノール A に曝露すると、胎仔死亡、出生体重低下、乳仔期の成長遅延が起こる可能性が示されている。これらの試験では、発生への有害な影響を示す明らかな証拠が得られているが、影響が見られた曝露レベルは、ヒトが受けている曝露レベルをはるかに超えている。ヒトを対象とした近年の 2 件の研究では、ビスフェノール A は、出生体重の低下など、出産結果のいくつかの指標との関連性を示さなかった。動物を用いたいくつかの試験からは、ビスフェノール A が、口蓋裂、骨格奇形、肉眼的異常器官などの先天異常を引き起こさないという証拠が得られている。

NTP は、ビスフェノール A に非職業的曝露を受けた成人に生殖への影響が起こるという懸念については、*無視できる懸念である*、また、より高濃度のビスフェノール A に職業的曝露を受ける労働者については、*ごくわずかな懸念がある*、と結論した。

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、ビスフェノール A に非職業的曝露を受けた成人に生殖への影響が起こるという懸念については、*無視できる懸念である*、また、より高濃度のビスフェノール A に職業的曝露を受ける労働者については、*ごくわずかな懸念がある*としており、NTP もこの結論に同意する。ヒトを対象とした試験データが少なく、ビスフェノール A への成人期における曝露が生殖への有害な影響を及ぼすかどうかを判断することはできない。多数の試験について併せて考察すると、特に、高レベルでビスフェノール A に職業的曝露を受けた男性の、生殖ホルモンへの影響の可能性が示唆される。成体動物を用いた試験では、ヒトが曝露を受けているレベルよりもはるかに高いレベルで曝露した場合に、受胎能、発情周期、精巣への有害な影響が示されている。低用量で成体期にのみ曝露した動物では、精子数の減少をはじめとして、生殖器系への別の影響が多数報告されているが、これらの影響については再現性が得られていない。実験動物を用いた低用量試験では一貫して、ビスフェノール A が受胎能に影響を及ぼさないことが報告されている。

上記の結論は、本要約作成時に入手した情報に基づいている。毒性および曝露に関する新たな情報が蓄積されれば、本結論で述べた懸念のレベルが上下する根拠となり得る。

APPENDIX A：
血液のバイオモニタリング試験の解釈

遊離ビスフェノール A が、妊婦の血中から最高 22.4 μg/L の濃度で検出されている *(12)*。遊離ビスフェノール A がヒトの血中から検出された理由をどのように説明するかは、科学的な議論の領域である。ヒトにおける管理された計画的な投与試験で、少数の成人被験者（n = 9）に 1 人当たり 5 mg（約 54～90 μg/kg）のビスフェノール A を経口投与したところ、血中や尿中から遊離ビスフェノール A は検出されなかった *(252)*。この用量範囲は、成人における尿のバイオモニタリングデータに基づいた 1 日当たりの推定摂取量（95 パーセンタイルで、0.233～0.289 μg/kg 体重/日）の約 200～400 倍高い値である *(35)*。Völkel ら *(252)* の知見から、ヒトでは抱合反応による処理能力が大きく、非職業的曝露を受けた成人の血中には、検出できる濃度の遊離ビスフェノール A が存在しないという予測が導かれる。ただし、一般集団のバイオモニタリング研究では、遊離ビスフェノール A が妊婦の血液（*12, 15*）、尿 *(253)*、母乳 *(5)* から検出されている。Völkel ら *(252)* の 2002 年の調査では、遊離ビスフェノール A の血液からの検出限界が 2.28 μg/L（10 nM）という比較的高い分析法を用いたにもかかわらず、遊離ビスフェノール A が検出されなかった。一般集団の妊婦から平均血中濃度が最高で 4.4 μg/L *(15)* および 5.9 μg/L *(12)* の遊離ビスフェノール A が検出されていることに照らしてみると、この知見は科学的不確実性を生じさせる。

この矛盾は、一部の科学者が指摘しているように、報告されている遊離ビスフェノール A の検出は、試料の調製や保存に関する問題やあるいは用いた分析手法に関する問題によるアーチファクトではないかという懸念を招く原因になっている *(2, 13)*。理想的には、ビスフェノール A のみを測定し、他の化合物は測定しない方法を用いることが望ましい（「特異性」）。酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）に基づいたビスフェノール A の測定は、構造的に類似した化合物と交差反応する可能性があるため、最も信頼性が低く、非特異的であるという科学的合意がある *(2, 3, 13)*[24]。また、分析には、低濃度のビスフェノール A を検出できる方法を用いるべきである（「感度」）。加えて、遊離ビスフェノール A の測定は、遊離ビスフェノール A の濃度とその抱合型代謝物の濃度を正確に区別できる分析法に基づいて行われるべきである。

ビスフェノール A の現在の測定値は、高すぎるのではないかという懸念がある *(2, 13)*。例えば、用いた方法が別の化学物質をビスフェノール A として誤認したり、実験器具からのバックグラウンドコンタミネーションが存在したりすると、測定値が高くなる可能性がある。あるいは、用いた分析法が優れていても、試料の処理に用いた方法によって測定の偏りが生じる可能性もある。抱合代謝物をビスフェノール A の遊離型に戻ることが起こりうる方法で試料を処理すると、遊離ビスフェノール A の測定値が高くなる可能性がある。例えば、尿中の抱合型ビス

[24] ビスフェノール A の測定に用いられる分析法には、ガスクロマトグラフィー質量分析（GC/MS）、液体クロマトグラフィー質量分析（LC/MS）、蛍光検出または電気化学検出を用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、酵素結合性免疫吸着検定法（ELISA）などがある。

フェノール A が室温で安定であると思われるのは、約 24 時間までである。抱合型ビスフェノール A は、室温に 2～4 日間置くと分解が始まり、試料から検出される割合は約 8～30%減少するため、検出される遊離ビスフェノール A の濃度は、時間経過とともに上昇する *(254)*。

ただし、多数の科学者によって極めて正確であるとみなされている分析法を CDC の研究者が用いて測定したところでは、遊離ビスフェノール A は、ヒトの尿試料の 10%〔範囲 = < 検出限界（0.3）～ 0.6 μg/L ; n = 30〕*(253)*、母乳試料の 60%〔平均 = 1.3 μg/L ; 中央値 = 0.4 μg/L ; 範囲 =< 検出限界（0.3）～ 6.3 μg/L、n = 20〕*(5)* で検出された。近年の分析法に関する CDC の報告により、母乳における遊離ビスフェノール A の総ビスフェノール A に対する比が他の生体試料に比べて高いことが、さらに裏付けられている。4 人の母乳試料のみを使用したこの小規模な調査では、遊離ビスフェノール A がすべての試料から検出され、総ビスフェノール A の 49～99%を占めていた *(255)*。母乳から遊離ビスフェノール A が検出された理由の説明として、遊離ビスフェノール A は抱合型よりも脂溶性が高く、そのため母乳中に捕捉されやすいことが挙げられている *(5, 255)*。

加えて、Tsukioka ら *(250)* は、約 0.83 μg/kg を被験者に投与し、全員の尿中から遊離ビスフェノール A を検出できたが、Völkel ら *(252)* は、65～108 倍高い約 54～90 μg/kg を被験者に投与したが、遊離ビスフェノール A をまったく検出できなかった。Tsukioka ら *(250)* の試験で遊離ビスフェノール A が尿中から検出された原因は、用いた分析法によるものとも、試料の保存、調整、または分析中に起きたグルクロニドの部分開裂によるものとも断定することはできない。ただし、Tsukioka ら *(250)* は、意図的な投与を行わなかった被験者の尿中からも、0.82 μg/L の総ビスフェノール A（範囲 0.14～5.47μg/L ; n = 91）と、0.08 μg/L の遊離ビスフェノール A（範囲 0.01～0.27 ng/L ; n = 11）を検出している。これらの数値は、CDC が測定した総ビスフェノール A の値〔NHANES の調査 *(8)* において、全被験者について 2.6 μg/L〕と、遊離ビスフェノール A の値〔被験者 30 名中 10 名で、範囲は検出限界値（0.3）未満～0.6 μg/L *(253)*〕より低い。

CDC の研究者は近年、分析法の試験結果を発表し、試験した市販の試料 15 個のうち 1 つについてのみビスフェノール A を検出したことを報告した（同じ 1 つの試料中の総ビスフェノール A 濃度と遊離ビスフェノール A の濃度は、ともに 1.5 ng/mL であった）*(256)*。ただし、これら市販の試料の採取、取り扱い、および保存の各手順書が入手できないため、この曝露分析の情報を解釈するには注意する必要がある。NTP は、ELISA 以外の分析法を使用してヒトにおける最高血中濃度のビスフェノール A を報告した調査がいずれも、分娩中の妊婦から採取した試料で測定していることは注目すべきであると考えている *(12, 15)*。ビスフェノール A がポリ塩化ビニルプラスチックに使用されていることが報告されているが *(6)*、まだ使用されているとすれば、例えば、静注を受けることが多い分娩中の女性など、医療現場で曝露が起こっている可能性がある。医療現場で曝露が起こっているとすれば、妊婦で報告されているビスフェノール A の濃度は、正確ではあるが、妊娠期間中の曝露や一般集団での曝露を必ずしも反映していない可能性がある。

要約すると、NTP は、論文に発表されている遊離ビスフェノール A の値は、ヒトや実験動物の血中や体液中の、遊離ビスフェノール A の「真の」濃度を正確に示していない場合があることを認識している。ただし、ELISA を用いた試験を除き、異なる分析法を用いた試験の間で報告値が同等であるため、NTP は、発表されている値は、本評価において使用する上で、十分な信頼性があることを認める。

ヒトにおける遊離ビスフェノール A の血中濃度の測定値と、低用量を投与した実験用げっ歯類における推定濃度との比較

ヒトにおける 1 日当たりの推定摂取量（14.7 μg/kg 体重/日未満）よりも高いと思われる用量（500～1,000,000 μg/kg）を経口投与した成体げっ歯類（ほとんどはラット）の血中から、ビスフェノール A を定量的に検出した毒物動態学的試験や代謝試験は 10 件を超える *(3, 27, 35)*（Table 1 および Table 2）。Vandenberg ら *(3)* は、これらの試験データを用いて、投与した量と遊離ビスフェノール A の循環血中濃度との間に直線的比例関係があると仮定し、より低用量である 50 μg/kg 体重/日を経口投与した実験用げっ歯類における、遊離ビスフェノール A の循環血中濃度を推定している。投与後 30 分間の、遊離ビスフェノール A の推定ピーク血中濃度は、0.01～1.14 μg/L であった *(3)*。

Vandenberg ら *(3)* が報告した、50 μg/kg の用量における遊離ビスフェノール A のピーク血中濃度の推定値を使用し、直線的比例関係があると仮定して、NTP は、「低」用量影響が多数報告されている 10 μg/kg の用量における遊離ビスフェノール A のピーク濃度範囲を、5 分の 1 の 0.002～0.228 μg/L と推定した。この値は、米国ミシガン州の妊婦における遊離ビスフェノール A の平均血中濃度（5.9 ± 0.94 μg/L、範囲 0.5～22.4 μg/L）の 25.9 分の 1～2950 分の 1 である *(12)*。

より高用量の試験データを外挿して、低用量における遊離ビスフェノール A の血中濃度を予測することが適切であるかどうかは、比例関係があるという仮定が妥当であるかどうかに基づいている。この仮定は、例えば、10 mg/kg を投与した後の遊離ビスフェノール A の血中濃度が、100 mg/kg を投与した後の血中濃度の約 10 分の 1 である場合に是認される。3 件の試験において、成体ラットに 10 および 100 mg/kg のビスフェノール A を経口投与し、ELISA 以外の分析法で遊離ビスフェノール A の濃度を測定している *(93, 257, 258)*。この 3 件の試験では、10 mg/kg を投与したラットの遊離ビスフェノール A のピーク（Cmax）血中濃度が、100 mg/kg を投与したラットの 4.8 分の 1 *(257)*、22.7 分の 1 *(258)*、57 分の 1 *(93)* の濃度であった。

成体動物で低用量（10 mg/kg 未満）を経口投与した場合の比例関係を直接評価することは、遊離ビスフェノール A の血中濃度が、用いた分析法の検出限界より低いことから不可能であった。若齢げっ歯類における遊離ビスフェノール A のピーク血中濃度は、同じ用量を投与した成体より高いため *(18)*、若齢げっ歯類を用いた試験のデータを使用することで、この低用量における比例関係の問題に対処することができる。2 件の試験では、若齢げっ歯類に 2 種類以上の用量を投与し、遊離ビスフェノール A の濃度を測定している *(18, 92)*。Taylor ら *(92)* は、3 日齢

の雌マウスに 0.035 および 0.395 mg/kg のビスフェノール A を経口投与し、0.035 mg/kg を投与した場合の遊離ビスフェノール A のピーク血中濃度が、0.395 mg/kg（用量の差は 11.3 倍）を投与した場合の 8.3 分の 1 であったことを報告している。Domoradzki ら *(18)* は、Taylor ら *(92)* よりも高い用量のビスフェノール A を新生仔ラットに経口投与している。ビスフェノール A を 1 mg/kg の用量で投与した、4 日齢の雌と雄のラットの遊離ビスフェノール A のピーク濃度は、10 mg/kg を投与したラットの 1610 分の 1～170 分の 1 の濃度であった。この知見に Domoradzki ら *(18)* の 21 日齢のラットにおけるデータを組み合わせ、前述の Tominaga ら *(258)* と Pottenger ら *(93)* の知見と比較すると、げっ歯類、そしておそらくヒトにおいても、低用量のビスフェノール A の代謝効率は、高用量の場合よりも高いことが示唆される。また、これらのデータからは、より高い用量から mg/kg の範囲で外挿すると、低い µg/kg の範囲の経口投与による遊離ビスフェノール A の循環血中濃度が高く推算される可能性があることも示唆されている。

外挿が行われたり仮定が使用される場合には、いつでもある程度の不確実性が伴われる。ただし、前述した、「低」用量では一般集団と実験動物の血中濃度が同様であるとする結論は、実験用げっ歯類における遊離ビスフェノール A の推定血中濃度が、100 倍または 1000 倍過大評価されている場合、すなわち、実験動物における「真」のピーク血中濃度が、推定された 0.002～0.228 µg/L ではなく、0.2～22.8 または 2～228 µg/L の範囲である場合でも、変わらない。

このような可能性、すなわち、ヒトにおける遊離ビスフェノール A の血中濃度が、生物学的変化がみられた実験動物で推定されたピーク濃度よりも約 3000 倍も高いという可能性については、科学的な激しい論争が行われている。簡単に述べると、「低」用量における受容体介在性作用の理論的妥当性が論じられているが *(259, 260)*、多くの科学者は、低用量でもかなりの程度まで生物学的な「活性」がある化合物は、低用量における全体的な毒性に関する影響が、ビスフェノール A においてみられる影響よりも強く現れるのではないかと考えている。ビスフェノール A の場合、発生への「低」用量影響は、0.0024～0.010 mg/kg 体重/日でみられているが、ラットとマウスにおける重大な発生毒性の指標である胎仔・新生仔死亡は、これより 50,000～200,000 倍高い 500 mg/kg 体重/日以上の用量を投与した場合を除き、みられていない *(36～40)*。

血液および尿から逆算して求めた 1 日当たりの推定摂取量

実験動物を用いた試験から導かれたパラメータに基づいて、ヒトにおける遊離ビスフェノール A の血中濃度測定値から逆算して求めた 1 日当たりの推定摂取量は、別の方法で求めた推定値よりもはるかに多い（体重が 65 kg の場合、約 500 µg/kg～1.54 mg/kg 体重/日） *(3, 249)*。一方、別の方法で求めた 1 日当たりの推定摂取量には、ある程度の一致がみられる。これらのことから、NTP は、血液のバイオモニタリングデータに基づいた 1 日当たりの推定摂取量に対する信頼性は、他の方法による推定値、特に尿のバイオモニタリングデータに基づいた推定値に比べて低いと判断する。

各曝露源からの曝露量を合計して求めた、成人におけるビスフェノール A の 1 日当たりの推定

摂取量は、0.008～1.5 μg/kg 体重/日 *(25, 31)*（Table 1）で、ほとんどは、0.183～1.5 μg/kg 体重/日と、1 桁の変動範囲に収まる *(24～27, 30)*。CDC NHANES のバイオモニタリングデータから求めた 1 日当たりの推定摂取量も同様の値であり、20～60 歳以上の成人の場合は、95 パーセンタイルで 0.289～0.233 μg/kg 体重/日である *(35)*。NTP は、これらの摂取量を導くために用いた仮定により、ヒトにおける曝露量を過小評価していた可能性について考察した。曝露源からの曝露量の合計に基づいた推定については、飲食物を主要な曝露経路として重要視しすぎているのではないかという懸念がある。ビスフェノール A の尿中総濃度に基づいた推定については、ビスフェノール A の 1 日当たりの排泄量が、1 日当たりの摂取量に相当するものとして適切なものであることが前提となる。現在の推定値を導くために用いられている仮定から逸脱すると、1 日当たりの推定摂取量は多くなるが、それでもなお、非常に低い μg/kg 体重/日の範囲の値になり、成人における血液のバイオモニタリングデータから推定された 1 mg/kg 体重/日に近い値にはならない。

Tsukioka ら *(250)* が行った意図的な投与によるデータは、1 日当たりの摂取量が 1 μg/kg 未満であることを、さらに裏付けるものである。Tsukioka らは、25 名の志願者〔訳注：原文には 15 名とあるが誤植と思われる〕（男性 12 名、女性 13 名）に 50 μg のビスフェノール A を経口投与し（体重が 65 kg の場合、約 0.83 μg/kg）、尿を 5 時間採取した。総ビスフェノール A の平均濃度は、57.2 μg/L（範囲 26.5～80 μg/L）、遊離ビスフェノール A の平均濃度は、1.13 μg/L（範囲 0.13～5.8 μg/L）であった。この場合、投与した量（約 0.83 μg/kg）および総ビスフェノール A の尿中濃度（57.2 μg/L）は、Lakind ら *(35)* が算出した尿中濃度の中央値（3.1 μg/L）と、これに基づいて計算した 20～39 歳の成人における推定摂取量の中央値（0.056 μg/kg 体重/日）に比べると、それぞれ約 14.8 倍と 18.5 倍高い値である。投与した量と総ビスフェノール A の尿中濃度を、Tsukioka ら *(250)* のデータから下方に外挿すると、CDC による尿の測定値 *(8)* に基づいて Lakind ら *(35)* が計算した 1 日当たりの摂取量と一致する値が得られる。

曝露評価研究の必要性

ビスフェノール A に関する CERHR 専門家委員会は、母体、胎児、および新生児の組織や体液（胎盤、羊水、母乳、尿、血清）からの、遊離ビスフェノール A や総ビスフェノール A、ビスフェノール A のグルクロン酸抱合体、その他の代謝産物の濃度の測定を増やす必要があるとしており、NTP もこの結論に同意する。これらの測定データによって、代謝の役割と内部曝露の経路への洞察を得ることができ、また、入手可能な多数の動物試験データから、ヒトへのリスクを外挿するためのより確かな根拠を得ることができるものと思われる。得られているデータでは、大多数の小児と成人の尿からビスフェノール A や、その代謝物が検出されていることが示されている。ビスフェノール A の曝露源と曝露経路を詳細に同定するための陰膳法試験（duplicate diet studies）が有用である。例えば、調査によって、米国では乳児および低年齢の小児におけるビスフェノール A の主要な曝露源は飲食物であることが示唆されているが、ビスフェノール A の濃度に関する詳細な分析は、主としてポリカーボネート製の哺乳瓶の浸出液や缶

詰食品で行われている。ビスフェノール A に職業曝露していない若年者や成人における、缶詰以外の食品や飲料水からの曝露がどの程度のものであるかは、不明なままであり、さらなる調査が必要である。居住地の飲料水用の井戸や公共の水源中のビスフェノール A の濃度に関しては、体系的な調査が行われていない。米国の飲料用井戸水に含まれているビスフェノール A の濃度に、ゴミの埋め立て地の浸出水がどの程度影響しているか、また、ビスフェノール A の塩素化同族体が自治体の上水道から検出されるかどうかも不明である。

ヒトが受けている低用量の慢性的な曝露を模した曝露シナリオで、発達中の動物におけるビスフェノール A の毒物動態の特徴を調べる研究を増やす必要がある。現在、長期曝露や連日曝露でのビスフェノール A の代謝や転帰を予想したり、実験用げっ歯類とヒトにおけるビスフェノール A の代謝や転帰における明白な差を比較したりするには、実験動物における単回または「急性」投与による動態試験を利用するしかない。多くの化合物において、反復投与により、動物がその化合物を代謝したり排泄したりする能力が変化することが示されている。ビスフェノール A の反復曝露によって引き起こされる、実験動物やヒトにおける代謝および排泄の速度や程度の変化を詳細に調べることが、研究上不可欠である。

加えて、ビスフェノール A の薬物動態には種差があり、特にラットとヒトの間では差が大きく、ラットのデータを使用してヒトのバイオモニタリングデータを解釈することは難しいことが明らかになっている。例えば、ビスフェノール A の排泄プロファイルは、げっ歯類とヒトでは異なっている。ヒトにおける主要な排泄経路は尿中であり、ビスフェノール A グルクロニドの形で排泄される *(261)*。対して、げっ歯類における主要な排泄経路は、ビスフェノール A の形では糞中、ビスフェノール A グルクロニドの形では胆汁中であり、量は少ないが尿中にも排泄される〔*(2) でレビュー*〕。さらに、ラットでは、ビスフェノール A グルクロニドが胆汁中にとどまり、肝臓に戻って再循環（「腸肝循環」）することがある。これらの不確実な事柄に対処するため、NTP は、実験動物（げっ歯類と非ヒト霊長類）に、周産期から成体期全体にわたり、ビスフェノール A を様々な用量と複数の投与経路で投与して曝露した場合の、吸収、分布、代謝、排泄についての試験や、これらの過程と関連する動態学的研究も進めている。

REFERENCES

1. Wilson NK, Chuang JC, Morgan MK, Lordo RA, Sheldon LS (2007) *Environ Res.* An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare. 103:9–20.

2. Chapin RE, Adams J, Boekelheide K, Gray LE, Jr., Hayward SW, Lees PS, McIntyre BS, Portier KM, Schnorr TM, Selevan SG, Vandenbergh JG, Woskie SR (2008) *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* NTP-CERHR Expert Panel Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Bisphenol A. 83:157–395.

3. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV (2007) *Reprod Toxicol.* Human exposure to bisphenol A (Bisphenol A). 24:139–177.

4. Le HH, Carlson EM, Chua JP, Belcher SM (2008) *Toxicol Lett.* Bisphenol A is released from polycarbonate drinking bottles and mimics the neurotoxic actions of estrogen in developing cerebellar neurons. 176:149–156.

5. Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM (2006) *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-highperformanceliquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. 831: 110–115.

6. European-Union (2008) Updated European Risk Assessment Report 4,4'-Isopropylidenediphenol (bisphenol-A). Environment Addendum of February 2008 (to be read in conjunction with published EU RAR of Bisphenol A, 2003) *http://ecb.jrc.it/documents/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/ADDENDUM/bisphenola_add_325.pdf.*

7. Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Araque P, Molina-Molina JM, Puertollano MC, Rivas A, Fernandez M, Cerrillo I, Olea-Serrano MF, Lopez C, Olea N (2007) *Food Addit Contam.* Oestrogenicity of paper and cardboard extracts used as food containers. 24:95–102.

8. Calafat AM, Ye X, Wong LY, Reidy JA, Needham LL (2008) *Environ Health Perspect.* Exposure of the U.S. Population to bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003–2004. 116:39–44.

9. Moors S, Blaszkewicz M, Bolt HM, Degen GH (2007) *Mol Nutr Food Res.* Simultaneous determination of daidzein, equol, genistein and bisphenol A in human urine by a fast and simple method using SPE and GC-MS. 51:787–798.

10. Murakami K, Ohashi A, Hori H, Hibiya M, Shoji Y, Kunisaki M, Akita M, Yagi A, Sugiyama K, Shimozato S, Ito K, Takahashi H, Takahashi K, Yamamoto K, Kasugai M, Kawamura N, Nakai S, Hasegawa M, Tomita M, Nabeshima K, Hiki Y, Sugiyama S (2007) *Blood Purif.* Accumulation of bisphenol A in hemodialysis patients. 25:290–294.

11. Fernandez MF, Arrebola JP, Taoufiki J, Navalon A, Ballesteros O, Pulgar R, Vilchez JL, Olea N (2007) *Reprod Toxicol.* Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. 24:259–264.

12. Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, Tao L, Kannan K (2008) *J Perinatol.* Maternal bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? 28:258–263.

13. Dekant W, Volkel W (2008) *Toxicol Appl Pharmacol.* Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: Methods, results and assessment of environmental exposures. 228:114–134.

14. Engel SM, Levy B, Liu Z, Kaplan D, Wolff MS (2006) *Reprod Toxicol.* Xenobiotic phenols in early pregnancy amniotic fluid. 21:110–112.

15. Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I (2002) *Environ Health Perspect.* Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. 110:A703–707.

16. Kuroda N, Kinoshita Y, Sun Y, Wada M, Kishikawa N, Nakashima K, Makino T, Nakazawa H (2003) *J Pharm Biomed Anal.* Measurement of bisphenol A levels in human blood serum and ascitic fluid by HPLC using a fluorescent labeling reagent. 30:1743–1749.

17. Tan BLL, Mohd MA (2003) *Talanta.* Analysis of selected pesticides and alkylphenols in human cord blood by gas chromatograph-mass spectrometer. 61:385–391.

18. Domoradzki JY, Thornton CM, Pottenger LH, Hansen SC, Card TL, Markham DA, Dryzga MD, Shiotsuka RN, Waechter JM, Jr. (2004) *Toxicol Sci.* Age and dose dependency of the pharmacokinetics and metabolism of bisphenol A in neonatal Sprague-Dawley rats following oral administration. 77:230–242.

19. Miyakoda H, Tabata M, Onodera S, Takeda K (2000) *J Health Sci.* Comparison of conjugative activity, conversion of bisphenol A to bisphenol A glucuronide, in fetal and mature male rat. 46:269–274.

20. Matsumoto J, Yokota H, Yuasa A (2002) *Environ Health Perspect.* Developmental increases in rat hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activities toward xenoestrogens and decreases during pregnancy. 110:193–196.

21. Suiko M, Sakakibara Y, Liu MC (2000) *Biochem Biophys Res Commun.* Sulfation of environmental estrogen-like chemicals by human cytosolic sulfotransferases. 267: 80–84.

22. Hines RN (2008) *Pharmacol Ther.* The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. 118:250–267.

23. Biles JE, McNeal TP, Begley TH (1997) *J Agric Food Chem.* Determination of bisphenol A migrating from epoxy can coatings to infant formula liquid concentrates. 45:4697–4700.

24. FDA (1996) Cumulative Exposure Estimated for bisphenol A (Bisphenol A), Individually for Adults and Infants from Its Use in Epoxy-Based Can Coatings and Polycarbonate (PC) Articles, verbal request of 10-23-95, memorandum to G. Diachenki, Ph.D, Division of Product Manufacture and Use, HGS-245, from Allan B. Bailey, Ph.D., Chemistry Review Branch, HFS-245. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration.

25. EFSA (2006) European Food Safety Authority: Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Pro-

cessing 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/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1178620772817.htm*

26. European-Commission (2002) Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A. *http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out128_en.pdf.*

27. European-Union (2003) Risk Assessment Report – 4,4'-isopropylidenediphenol (Bisphenol A). *http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/bisphenolareport325.pdf.*

28. Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K (2004) *Biomed Chromatogr.* Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. 18:501 – 507.

29. Wilson NK, Chuang JC, Lyu C, Menton R, Morgan MK (2003) *J Expo Anal Environ Epidemiol.* Aggregate exposures of nine preschool children to persistent organic pollutants at day care and at home. 13: 187 – 202.

30. Miyamoto K, Kotake M (2006) *Environ Sci.* Estimation of daily bisphenol A intake of Japanese individuals with emphasis on uncertainty and variability. 13:15 – 29.

31. Thomson BM, Grounds PR (2005) *Food Addit Contam.* Bisphenol A in canned foods in New Zealand: an exposure assessment. 22:65 – 72.

32. Hanaoka T, Kawamura N, Hara K, Tsugane S (2002) *Occup Environ Med.* Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. 59:625 – 628.

33. US EPA (1988) Recommendations and documentation of biological values for use in risk assessment. *http://www.epa.gov/iris/backgr-d.htm.*

34. Brenn-Struckhofova Z, Cichna-Markl M (2006) *Food Addit Contam.* Determination of bisphenol A in wine by sol-gel immunoaffinity chromatography, HPLC and fluorescence detection. 23:1227 – 1235.

35. LaKind JS, Naiman DQ (2008) bisphenol A (Bisphenol A) daily intakes in the United States: Estimates from the 2003 – 2004 NHANES urinary bisphenol A data. *J Expos Sci Environ Epidemiol.* In Press.

36. Kim JC, Shin HC, Cha SW, Koh WS, Chung MK, Han SS (2001) *Life Sci.* Evaluation of developmental toxicity in rats exposed to the environmental estrogen bisphenol A during pregnancy. 69: 2611 – 2625.

37. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Thomas BF, Keimowitz AR, Brine DR, Veselica MM, Fail PA, Chang TY, Seely JC, Joiner RL, Butala JH, Dimond SS, Cagen SZ, Shiotsuka RN, Stropp GD, Waechter JM (2002) *Toxicol Sci.* Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats. 68:121 – 146.

38. Morrissey RE, George JD, Price CJ, Tyl RW, Marr MC, Kimmel CA (1987) *Fundam Appl Toxico.* The Developmental Toxicity of bisphenol A in Rats and Mice. 8: 571 – 582.

39. Tyl R, Myers CB, Marr MC. Abbreviated one-generation study of dietary bisphenol A (Bisphenol A) in CD-1® (Swiss) mice.

In. Research Triangle Park, NC: RTI (sponsored by the Society of the Plastics Industry, Inc.); 2002.

40. NTP (1985) Bisphenol A: reproduction and fertility assessment in CD-1 mice when administered in the feed. NTP-85-192. Research Triangle Park, NC.

41. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, Seely JC, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RN, Beyer D, Hentges SG, Waechter JM, Jr. (2008) *Toxicol Sci.* Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A (Bisphenol A) in CD-1(R) (Swiss) mice. 104:362–384.

42. Tan BL, Kassim NM, Mohd MA (2003) *Toxicol Lett.* Assessment of pubertal development in juvenile male rats after subacute exposure to bisphenol A and nonylphenol. 143:261–270.

43. Tinwell H, Haseman J, Lefevre PA, Wallis N, Ashby J (2002) *Toxicol Sci.* Normal sexual development of two strains of rat exposed *in utero* to low doses of bisphenol A. 68:339–348.

44. Palanza PL, Howdeshell KL, Parmigiani S, vom Saal FS (2002) *Environ Health Perspect.* Exposure to a low dose of bisphenol A during fetal life or in adulthood alters maternal behavior in mice. 110:415–422.

45. Laviola G, Gioiosa L, Adriani W, Palanza P (2005) *Brain Res Bull.* D-Amphetamine-related reinforcing effects are reduced in mice exposed prenatally to estrogenic endocrine disruptors. 65:235–240.

46. Gioiosa L, Fissore E, Ghirardelli G, Parmigiani S, Palanza P (2007) *Horm Behav.* Developmental exposure to low-dose estrogenic endocrine disruptors alters sex differences in exploration and emotional responses in mice. 52:307–316.

47. Ceccarelli I, Della Seta D, Fiorenzani P, Farabollini F, Aloisi AM (2007) *Neurotoxicol Teratol.* Estrogenic chemicals at puberty change ERalpha in the hypothalamus of male and female rats. 29:108–115.

48. Ryan BC, Vandenbergh JG (2006) *Horm Behav.* Developmental exposure to environmental estrogens alters anxiety and spatial memory in female mice. 50:85–93.

49. Della Seta D, Minder I, Belloni V, Aloisi AM, Dessi-Fulgheri F, Farabollini F (2006) *Horm Behav.* Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats. 50:301–307.

50. Negishi T, Kawasaki K, Suzaki S, Maeda H, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y, Yoshikawa Y (2004) *Environ Health Perspect.* Behavioral alterations in response to fear-provoking stimuli and tranylcypromine induced by perinatal exposure to bisphenol A and nonylphenol in male rats. 112: 1159–1164.

51. Ho SM, Tang WY, Belmonte de Frausto J, Prins GS (2006) *Cancer Res.* Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. 66: 5624–5632.

52. Durando M, L. K, Piva J, Sonnenschein C, Soto AM, Luque E, Muñoz-de-Toro M (2007) *Environ Health Perspect.* Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. 115:80–86.

53. Murray TJ, Maffini MV, Ucci AA, Sonnenschein C, Soto AM (2007) *Reprod Toxicol.* Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma *in situ* following fetal bisphenol A exposure. 23:383–390.

54. Timms BG, Howdeshell KL, Barton L, Bradley S, Richter CA, vom Saal FS (2005) *Proc Natl Acad Sci U S A.* Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. 102: 7014–7019.

55. Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenbergh JG, vom Saal FS (1999) *Nature.* Exposure to bisphenol A advances puberty. 401:763–764.

56. Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ (2008) *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. 11:69–146.

57. Goodman JE, McConnell EE, Sipes IG, Witorsch RJ, Slayton TM, Yu CJ, Lewis AS, Rhomberg LR (2006) *Crit Rev Toxicol.* An updated weight of the evidence evaluation of reproductive and developmental effects of low doses of bisphenol A. 36:387–457.

58. vom Saal FS, Akingbemi BT, Belcher SM, Birnbaum LS, Crain DA, Eriksen M, Farabollini F, Guillette LJ, Jr., Hauser R, Heindel JJ, Ho SM, Hunt PA, Iguchi T, Jobling S, Kanno J, Keri RA, Knudsen KE, Laufer H, LeBlanc GA, Marcus M, McLachlan JA, Myers JP, Nadal A, Newbold RR, Olea N, Prins GS, Richter CA, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM, Talsness CE, Vandenbergh JG, Vandenberg LN, Walser-Kuntz DR, Watson CS, Welshons WV, Wetherill Y, Zoeller RT (2007) *Reprod Toxicol.* Chapel Hill bisphenol A expert panel consensus statement: integration of mechanisms, effects in animals and potential to impact human health at current levels of exposure. 24:131–138.

59. vom Saal FS, Hughes C (2005) *Environ Health Perspect.* An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. 113:926–933.

60. Richter CA, Birnbaum LS, Farabollini F, Newbold RR, Rubin BS, Talsness CE, Vandenbergh JG, Walser-Kuntz DR, vom Saal FS (2007) *Reprod Toxicol. In vivo* effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. 24:199–224.

61. Melnick R, Lucier G, Wolfe M, Hall R, Stancel G, Prins G, Gallo M, Reuhl K, Ho SM, Brown T, Moore J, Leakey J, Haseman J, Kohn M (2002) *Environ Health Perspect.* Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review. 110:427–431.

62. Wetherill YB, Akingbemi BT, Kanno J, McLachlan JA, Nadal A, Sonnenschein C, Watson CS, Zoeller RT, Belcher SM (2007) *Reprod Toxicol. In vitro* molecular mechanisms of bisphenol A action. 24: 178–198.

63. Nadal A, Ropero AB, Laribi O, Maillet M, Fuentes E, Soria B (2000) *Proc Natl Acad Sci U S A.* Nongenomic actions of estrogens and xenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta. 97:11603–11608.

64. Nadal A, Ropero AB, Fuentes E, Soria B, Ripoll C (2004) *Steroids.* Estrogen and xenoestrogen actions on endocrine pancreas: from ion channel modulation to activation of nuclear function. 69:531–536.

65. Alonso-Magdalena P, Laribi O, Ropero AB, Fuentes E, Ripoll C, Soria B, Nadal A (2005) *Environ Health Perspect.* Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca^{2+} signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. 113:969–977.

66. Takayanagi S, Tokunaga T, Liu X, Okada H, Matsushima A, Shimohigashi Y (2006) *Toxicol Lett.* Endocrine disruptor bisphenol A strongly binds to human estrogen-related receptor gamma (ERRgamma) with high constitutive activity. 167:95–105.

67. Matsushima A, Kakuta Y, Teramoto T, Koshiba T, Liu X, Okada H, Tokunaga T, Kawabata S, Kimura M, Shimohigashi Y (2007) *J Biochem.* Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma. 142: 517–524.

68. Abad MC, Askari H, O'Neill J, Klinger AL, Milligan C, Lewandowski F, Springer B, Spurlino J, Rentzeperis D (2008) *J Steroid Biochem Mol Biol.* Structural determination of estrogen-related receptor gamma in the presence of phenol derivative compounds. 108:44–54.

69. Liu X, Matsushima A, Okada H, Tokunaga T, Isozaki K, Shimohigashi Y (2007) *FEBS J.* Receptor binding characteristics of the endocrine disruptor bisphenol A for the human nuclear estrogen-related receptor gamma. Chief and corroborative hydrogen bonds of the bisphenol A phenol-hydroxyl group with Arg316 and Glu275 residues. 274:6340–6351.

70. Okada H, Tokunaga T, Liu X, Takayanagi S, Matsushima A, Shimohigashi Y (2008) *Environ Health Perspect.* Direct evidence revealing structural elements essential for the high binding ability of bisphenol A to human estrogen-related receptor-gamma. 116: 32–38.

71. Thomas P, Dong J (2006) *J Steroid Biochem Mol Biol.* Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. 102:175–179.

72. Bonefeld-Jorgensen EC, Long M, Hofmeister MV, Vinggaard AM (2007) *Environ Health Perspect.* Endocrine-disrupting potential of bisphenol A, bisphenol A dimethacrylate, 4-n-nonylphenol, and 4-n-octylphenol in vitro: new data and a brief review. 115 Suppl 1:69–76.

73. Kruger T, Long M, Bonefeld-Jorgensen EC (2008) *Toxicology.* Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. 246:112–123.

74. Sohoni P, Sumpter JP (1998) *J Endocrinol.* Several environmental oestrogens are also anti-androgens. 158:327–339.

75. Lee HJ, Chattopadhyay S, Gong EY, Ahn RS, Lee K (2003) *Toxicol Sci.* Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. 75:40–46.

76. Xu LC, Sun H, Chen JF, Bian Q, Qian J, Song L, Wang XR (2005) *Toxicology.* Evaluation of androgen receptor transcriptional activities of bisphenol A, octylphenol and nonylphenol in vitro. 216: 197–203.

77. Sun H, Xu LC, Chen JF, Song L, Wang XR (2006) *Food Chem Toxicol.* Effect of bisphenol A, tetrachlorobisphenol A and pentachlorophenol on the transcriptional

activities of androgen receptor-mediated reporter gene. 44:1916–1921.

78. Kitamura S, Suzuki T, Sanoh S, Kohta R, Jinno N, Sugihara K, Yoshihara S, Fujimoto N, Watanabe H, Ohta S (2005) *Toxicol Sci.* Comparative study of the endocrine-disrupting activity of bisphenol A and 19 related compounds. 84:249–259.

79. Paris F, Balaguer P, Terouanne B, Servant N, Lacoste C, Cravedi JP, Nicolas JC, Sultan C (2002) *Mol Cell Endocrinol.* Phenylphenols, biphenols, bisphenol-A and 4-tert-octylphenol exhibit alpha and beta estrogen activities and antiandrogen activity in reporter cell lines. 193:43–49.

80. Roy P, Salminen H, Koskimies P, Simola J, Smeds A, Saukko P, Huhtaniemi IT (2005) *J Steroid Biochem Mol Biol.* Screening of some anti-androgenic endocrine disruptors using a recombinant cell-based *in vitro* bioassay. 88:157–166.

81. Wetherill YB, Petra, C. E., Monk, K. R., Puga, A. and Knudsen, K. E. (2002) *Mol Cancer Ther.* The xenoestrogen bisphenol A induces inappropriate androgen receptor activation and mitogenesis in prostate adenocarcinoma cells. 1:515–524.

82. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N, Hataya Y, Shimatsu A, Kuzuya H, Nakao K (2002) J *Clin Endocrinol Metab.* Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. 87:5185–5190.

83. Jung KK, Kim SY, Kim TG, Kang JH, Kang SY, Cho JY, Kim SH (2007) *Arch Pharm Res.* Differential regulation of thyroid hormone receptor-mediated function by endocrine disruptors. 30:616–623.

84. Fini JB, Le Mevel S, Turque N, Palmier K, Zalko D, Cravedi JP, Demeneix BA (2007) *Environ Sci Technol.* An *in vivo* multiwell-based fluorescent screen for monitoring vertebrate thyroid hormone disruption. 41: 5908–5914.

85. Ghisari M, Bonefeld-Jorgensen EC (2005) *Mol Cell Endocrinol.* Impact of environmental chemicals on the thyroid hormone function in pituitary rat GH3 cells. 244: 31–41.

86. Zoeller RT, Bansal R, Parris C (2005) *Endocrinology.* Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist *in vitro*, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. 146:607–612.

87. Benachour N, Moslemi S, Sipahutar H, Seralini GE (2007) *Toxicol Appl Pharmacol.* Cytotoxic effects and aromatase inhibition by xenobiotic endocrine disrupters alone and in combination. 222:129–140.

88. Heindel JJ, vom Saal FS (2008) *Environ Health Perspect.* Meeting report: batch-to-batch variability in estrogenic activity in commercial animal diets–importance and approaches for laboratory animal research. 116:389–393.

89. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL (2007) *Proc Natl Acad Sci U S A.* Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. 104:13056–13061.

90. Calabrese EJ, Blain R (2005) *Toxicol Appl Pharmacol.* The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. 202:289–301.

91. Calabrese EJ, Baldwin LA (2003) *Toxicol Sci.* The hormetic dose-response model is more common than the threshold model in toxicology. 71:246–250.

92. Taylor JA, Welshons WV, Vom Saal FS (2008) *Reprod Toxicol.* No effect of route of exposure (oral; subcutaneous injection) on plasma bisphenol A throughout 24h after administration in neonatal female mice. 25:169–176.

93. Pottenger LH, Domoradzki JY, Markham DA, Hansen SC, Cagen SZ, Waechter JM, Jr. (2000) *Toxicol Sci.* The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration. 54:3–18.

94. Yamasaki K, Sawaki M, Takatsuki M (2000) *Environ Health Perspect.* Immature rat uterotrophic assay of bisphenol A. 108:1147–1150.

95. Kurebayashi H, Harada R, Stewart RK, Numata H, Ohno Y (2002) *Toxicol Sci.* Disposition of a low dose of bisphenol A in male and female cynomolgus monkeys. 68:32–42.

96. NTP (2008) Peer Review Report for the NTP Brief on Bisphenol A (*http://cerhr.niehs.nih.gov/chemicals/bisphenol/bisphenol.html).*

97. NTP (2001) National Toxicology Program's Report of the Endocrine Disruptors Peer Review. *(http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/liason/LowDosePeerFinalRpt.pdf).*

98. Haseman JK, Bailer AJ, Kodell RL, Morris R, Portier K (2001) *Toxicol Sci.* Statistical issues in the analysis of low-dose endocrine disruptor data. 61:201–210.

99. Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Sasaki H, Tanaka T, Tsugane S (2007) *Environ Health Prev Med.* Urinary bisphenol-A concentration in infertile japanese women and its association with endometriosis: A cross-sectional study. 12:258–264.

100. Wolff M, Engel S, Berkowitz G, Ye X SM, Zhu C, Wetmur J, Calafat A (2008) *Environ Health Perspect.* Prenatal phenol and phthalate exposures and birth outcomes 116:1092–1097.

101. Takeuchi T, Tsutsumi O (2002) *Biochem Biophys Res Commun.* Serum bisphenol A concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. 291:76–78.

102. Yang M, Kim SY, Chang SS, Lee IS, Kawamoto T (2006) *Environ Mol Mutagen.* Urinary concentrations of bisphenol A in relation to biomarkers of sensitivity and effect and endocrine-related health effects. 47:571–578.

103. Sugiura–Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K (2005) *Hum Reprod.* Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. 20: 2325–2329.

104. Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R, Fujimoto S (2002) *Reprod Toxicol.* Maternal serum and amniotic fluid bishenol A concentrations in the early second trimester. 16:735–739.

105. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y (2004) *Endocr J.* Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. 51:165–169.

106. Hiroi H, Tsutsumi, O., Takeuchi, T., Momoeda, M., Ikezuki, Y., Okamura, A., Yokota, H. and Taketani, Y. (2004) *Endocr J.* Differences in serum bisphenol A concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. 51:595–600.

107. Ema M, Fujii S, Furukawa M, Kiguchi M, Ikka T, Harazono A (2001) *Reprod Toxicol.* Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A. 15:505–523.

108. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM (2002) *Eur J Oral Sci.* Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility. 110:163–167. [Erratum: *Eur J Oral Sci.* (2003) 2111:2547].

109. Mangelsdorf I, Buschmann J, Orthen B (2003) *Regul Toxicol Pharmacol.* Some aspects relating to the evaluation of the effects of chemicals on male fertility. 37: 356–369.

110. Yamasaki K, Sawaki M, Noda S, Imatanaka N, Takatsuki M (2002) *Arch Toxicol.* Subacute oral toxicity study of ethynylestradiol and bisphenol A, based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407". 76:65–74.

111. Takahashi O, Oishi S (2001) *Arch Toxicol.* Testicular toxicity of dietary 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) in F344 rats. 75:42–51.

112. Della Seta D, Minder I, Dessi-Fulgheri F, Farabollini F (2005) *Brain Res Bull.* Bisphenol-A exposure during pregnancy and lactation affects maternal behavior in rats. 65:255–260.

113. Tachibana T, Wakimoto Y, Nakamuta N, Phichitraslip T, Wakitani S, Kusakabe K, Hondo E, Kiso Y (2007) *J Reprod Dev.* Effects of bisphenol A (Bisphenol A) on placentation and survival of the neonates in mice. 53:509–514.

114. Howdeshell KL, vom Saal FS (2000) *Amer Zool.* Developmental exposure to bisphenol A: Interaction with endogenous estradiol during pregnancy in mice. 40: 429–437.

115. Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV (1997) *Environ Health Perspect.* Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative *in vivo* bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. 105:70–76.

116. Kwon S, Stedman DB, Elswick BA, Cattley RC, Welsch F (2000) *Toxicol Sci.* Pubertal development and reproductive functions of Crl:CD BR Sprague-Dawley rats exposed to bisphenol A during prenatal and postnatal development. 55:399–406.

117. Takashima Y, Tsutsumi M, Sasaki Y, Tsujiuchi T, Kusuoka O, Konishi Y (2001) *J Toxicol Pathol.* Lack of effects of bisphenol A in maternal rats or treatment on response of their offspring to N-nitroso-bis(2-hydroxypropyl)amine. 14:87–98.

118. Takagi H, Shibutani M, Masutomi N, Uneyama C, Takahashi N, Mitsumori K, Hirose M (2004) *Arch Toxicol.* 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. 78: 97–105.

119. US EPA (2007) Integrated Summary Report for Validation of a Test Method for Assessment of Pubertal Development and

Thyroid Function in Juvenile Female Rats as a Potential Screen in the Endocrine Disruptor Screening Program Tier-1 Battery (U.S. EPA Office of Science Coordination and Policy and Office of Research and Development, Washinton D.C. October 2007; *http://www.epa.gov/endo/pubs/assay-validation/pubertal_female_pr.htm).*

120. Kato H, Ota T, Furuhashi T, Ohta Y, Iguchi T (2003) *Reprod Toxicol.* Changes in reproductive organs of female rats treated with bisphenol A during the neonatal period. 17:283–288.

121. Kubo K, Arai O, Ogata R, Omura M, Hori T, Aou S (2001) *Neurosci Lett.* Exposure to bisphenol A during the fetal and suckling periods disrupts sexual differentiation of the locus coeruleus and of behavior in the rat. 304:73–76.

122. Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S (2003) *Neurosci Res*. Low dose effects of bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. 45:345–356.

123. Funabashi T, Kawaguchi M, Furuta M, Fukushima A, Kimura F (2004) *Psychoneuroendocrinology.* Exposure to bisphenol A during gestation and lactation causes loss of sex difference in corticotropin-releasing hormone-immunoreactive neurons in the bed nucleus of the stria terminalis of rats. 29:475–485.

124. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK (2006) *Neurotoxicol Teratol.* Neonatal genistein or bisphenol-A exposure alters sexual differentiation of the AVPV. 28: 111–118.

125. Rubin BS, Lenkowski JR, Schaeberle CM, Vandenberg LN, Ronsheim PM, Soto AM (2006) *Endocrinology.* Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low, environmentally relevant levels of bisphenol A. 147: 3681–3691.

126. Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK (2007) *Neurotoxicology.* Differential disruption of nuclear volume and neuronal phenotype in the preoptic area by neonatal exposure to genistein and bisphenol-A. 28:1–12.

127. Nagao T, Saito Y, Usumi K, Kuwagata M, Imai K (1999) *Reprod Toxicol.* Reproductive function in rats exposed neonatally to bisphenol A and estradiol benzoate. 13: 303–311.

128. Toufexis D (2007) *J Neuroendocrinol.* Region- and sex-specific modulation of anxiety behaviours in the rat. 19: 461–473.

129. Dessi-Fulgheri F, Porrini S, Farabollini F (2002) *Environ Health Perspect.* Effects of perinatal exposure to bisphenol A on play behavior of female and male juvenile rats. 110:403–407.

130. Farabollini F, Porrini S, Della Seta D, Bianchi F, Dessi-Fulgheri F (2002) *Environ Health Perspect.* Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. 110:409–414.

131. Kawai K, Nozaki T, Nishikata H, Aou S, Takii M, Kubo C (2003) *Environ Health Perspect.* Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A. 111: 175–178.

132. Carr R, Bertasi F, Betancourt A, Bowers S, Gandy BS, Ryan P, Willard S (2003) *J Toxicol Environ Health A.* Effect of neo-

natal rat bisphenol A exposure on performance in the Morris water maze. 66: 2077–2088.

133. Masuo Y, Ishido M, Morita M, Oka S (2004) *Neural Plast.* Effects of neonatal treatment with 6-hydroxydopamine and endocrine disruptors on motor activity and gene expression in rats. 11:59–76.

134. Masuo Y, Morita M, Oka S, Ishido M (2004) *Regul Pept.* Motor hyperactivity caused by a deficit in dopaminergic neurons and the effects of endocrine disruptors: a study inspired by the physiological roles of PACAP in the brain. 123: 225–234.

135. Adriani W, Seta DD, Dessi-Fulgheri F, Farabollini F, Laviola G (2003) *Environ Health Perspect.* Altered profiles of spontaneous novelty seeking, impulsive behavior, and response to D-amphetamine in rats perinatally exposed to bisphenol A. 111:395–401.

136. Mizuo K, Narita M, Miyagawa K, Okuno E, Suzuki T (2004) *Neurosci Lett.* Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A affects the morphine-induced rewarding effect and hyperlocomotion in mice. 356: 95–98.

137. Suzuki T, Mizuo K, Nakazawa H, Funae Y, Fushiki S, Fukushima S, Shirai T, Narita M (2003) *Neuroscience.* Prenatal and neonatal exposure to bisphenol-A enhances the central dopamine D1 receptor-mediated action in mice: enhancement of the methamphetamine-induced abuse state. 117:639–644.

138. Aloisi AM, Della Seta D, Rendo C, Ceccarelli I, Scaramuzzino A, Farabollini F (2002) *Brain Res.* Exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects pain behavior induced by subcutaneous formalin injection in male and female rats. 937: 1–7.

139. Patisaul HB, Bateman HL (2008) *Horm Behav.* Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ERbeta agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats. 53:580–588.

140. Porrini S, Belloni V, Della Seta D, Farabollini F, Giannelli G, Dessi-Fulgheri F (2005) *Brain Res Bull.* Early exposure to a low dose of bisphenol A affects sociosexual behavior of juvenile female rats. 65:261–266.

141. Farabollini F, Porrini S, Dessi-Fulgherit F (1999) *Pharmacol Biochem Behav.* Perinatal exposure to the estrogenic pollutant bisphenol A affects behavior in male and female rats. 64:687–694.

142. Fujimoto T, Kubo K, Aou S (2006) *Brain Res.* Prenatal exposure to bisphenol A impairs sexual differentiation of exploratory behavior and increases depression-like behavior in rats. 1068:49–55.

143. Panzica GC, Viglietti–Panzica C, Mura E, Quinn MJ, Jr., Lavoie E, Palanza P, Ottinger MA (2007) *Front Neuroendocrinol.* Effects of xenoestrogens on the differentiation of behaviorally-relevant neural circuits. 28: 179–200.

144. Ishido M, Morita M, Oka S, Masuo Y (2005) *Regul Pept.* Alteration of gene expression of G protein-coupled receptors in endocrine disruptors-caused hyperactive rats. 126:145–153.

145. Ishido M, Masuo Y, Kunimoto M, Oka S, Morita M (2004) J *Neurosci Res.* Bisphenol A causes hyperactivity in the rat concomitantly with impairment of tyrosine hy-

droxylase immunoreactivity. 76:423–433.

146. Negishi T, Kawasaki K, Takatori A, Ishii Y, Kyuwa S, Kuroda Y, Yoshikawa Y (2003) *Environ Toxicol Pharmacol.* Effects of perinatal exposure to bisphenol A on the behavior of offspring in F344 rats. 14: 99–108.

147. Kiguchi M, Fujita S, Lee J, Shimizu N, Koshikawa N (2007) *J Oral Sci.* Behavioral responses to methylphenidate and apomorphine in rats exposed neonatally to bisphenol-A. 49:311–318.

148. Narita M, Miyagawa K, Mizuo K, Yoshida T, Suzuki T (2006) *Neurosci Lett.* Prenatal and neonatal exposure to low-dose of bisphenol-A enhance the morphine-induced hyperlocomotion and rewarding effect. 402:249–252.

149. Xu X, Liu Y, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, Ushijima H, Kato N (2007) *Neurosci Res.* Perinatal bisphenol A affects the behavior and SRC-1 expression of male pups but does not influence on the thyroid hormone receptors and its responsive gene. 58:149–155.

150. Mizuo K, Narita M, Yoshida T, Suzuki T (2004) *Addict Biol.* Functional changes in dopamine D3 receptors by prenatal and neonatal exposure to an endocrine disruptor bisphenol-A in mice. 9:19–25.

151. Ishido M, Yonemoto J, Morita M (2007) *Toxicol Lett.* Mesencephalic neurodegeneration in the orally administered bisphenol A-caused hyperactive rats. 173:66–72.

152. Miyagawa K, Narita M, Narita M, Akama H, Suzuki T (2007) *Neurosci Lett.* Memory impairment associated with a dysfunction of the hippocampal cholinergic system induced by prenatal and neonatal exposures to bisphenol-A. 418:236–241.

153. Tando S, Itoh K, Yaoi T, Ikeda J, Fujiwara Y, Fushiki S (2007) *Brain Dev.* Effects of pre- and neonatal exposure to bisphenol A on murine brain development. 29: 352–356.

154. Kawai K, Murakami S, Senba E, Yamanaka T, Fujiwara Y, Arimura C, Nozaki T, Takii M, Kubo C (2007) *Regul Toxicol Pharmacol.* Changes in estrogen receptors alpha and beta expression in the brain of mice exposed prenatally to bisphenol A. 47:166–170.

155. Akingbemi BT, Sottas CM, Koulova AI, Klinefelter GR, Hardy MP (2004) *Endocrinology.* 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 Leydig cells. 145:592–603.

156. Monje L, Varayoud J, Luque EH, Ramos JG (2007) *J Endocrinol.* Neonatal exposure to bisphenol A modifies the abundance of estrogen receptor alpha transcripts with alternative 5'-untranslated regions in the female rat preoptic area. 194: 201–212.

157. Facciolo RM, Alo R, Madeo M, Canonaco M, Dessi-Fulgheri F (2002) *Environ Health Perspect.* Early cerebral activities of the environmental estrogen bisphenol A appear to act via the somatostatin receptor subtype sst*(2)*. 110:397–402.

158. Choi IS, Cho JH, Park EJ, Park JW, Kim SH, Lee MG, Choi BJ, Jang IS (2007) *Neurosci Res.* Multiple effects of bisphenol A, an endocrine disrupter, on GABA(A) receptors in acutely dissociated rat CA3 pyramidal neurons. 59:8–17.

159. Funabashi T, Kawaguchi M, Kimura F (2001) *Neuroendocrinology.* The endocrine disrupters butyl benzyl phthalate and bisphenol A increase the expression of progesterone receptor messenger ribonucleic acid in the preoptic area of adult ovariectomized rats. 74:77–81.

160. Funabashi T, Nakamura TJ, Kimura F (2004) *J Neuroendocrinol.* p-Nonylphenol, 4-tert-octylphenol and bisphenol A increase the expression of progesterone receptor mRNA in the frontal cortex of adult ovariectomized rats. 16:99–104.

161. Nishizawa H, Imanishi S, Manabe N (2005) *J Reprod Dev.* Effects of exposure *in utero* to bisphenol A on the expression of aryl hydrocarbon receptor, related factors, and xenobiotic metabolizing enzymes in murine embryos. 51:593–605.

162. Nishizawa H, Manabe N, Morita M, Sugimoto M, Imanishi S, Miyamoto H (2003) *J Reprod Dev.* Effects of *in utero* exposure to bisphenol A on expression of RARalpha and RXRalpha mRNAs in murine embryos. 49:539–545.

163. Nishizawa H, Morita M, Sugimoto M, Imanishi S, Manabe N (2005) *J Reprod Dev.* Effects of *in utero* exposure to bisphenol A on mRNA expression of arylhydrocarbon and retinoid receptors in murine embryos. 51:315–324.

164. Nakamura K, Itoh K, Yaoi T, Fujiwara Y, Sugimoto T, Fushiki S (2006) J *Neurosci Res.* Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. 84:1197–1205.

165. Nakamura K, Itoh K, Sugimoto T, Fushiki S (2007) *Neurosci Lett.* Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. 420:100–105.

166. MacLusky NJ, Hajszan T, Leranth C (2005) *Environ Health Perspect.* The environmental estrogen bisphenol A inhibits estradiol-induced hippocampal synaptogenesis. 113:675–679.

167. Leranth C, Szigeti–Buck K, Maclusky NJ, Hajszan T (2008) *Endocrinology.* Bisphenol A prevents the synaptogenic response to testosterone in the brain of adult male rats. 149:988–994.

168. Lee YM, Seong MJ, Lee JW, Lee YK, Kim TM, Nam SY, Kim DJ, Yun YW, Kim TS, Han SY, Hong JT (2007) *J Vet Sci.* Estrogen receptor independent neurotoxic mechanism of bisphenol A, an environmental estrogen. 8:27–38.

169. Ogiue–Ikeda M, Tanabe N, Mukai H, Hojo Y, Murakami G, Tsurugizawa T, Takata N, Kimoto T, Kawato S (2007) *Brain Res Rev.* Rapid modulation of synaptic plasticity by estrogens as well as endocrine disrupters in hippocampal neurons. 57:363–375.

170. Seiwa C, J. Nakahara, T. Komiyama, Y. Katsu, T. Iguchi and H. Asou (2004) *Neuroendocrinology.* Bisphenol A exerts thyroid-hormone-like effects on mouse oligodendrocyte precursor cells. 80:21–30.

171. Kim K, Son TG, Kim SJ, Kim HS, Kim TS, Han SY, Lee J (2007) *J Toxicol Environ Health A.* Suppressive effects of bisphenol A on the proliferation of neural progenitor cells. 70:1288–1295.

172. Health Canada (2008) Draft Screening Assessment for Phenol, 4,4'-(1-methylethylidene) bis [Bisphenol A]. Chemical Abstracts Service Registry Number 80-05-7. Available at *http://www.chemicalsub-*

stanceschimiques.gc.ca/challenge-defi/batch-lot_2_e.html#release.

173. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM (2001) *Environ Health Perspect.* Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. 109:675–680.

174. Arnold AP, Breedlove SM (1985) *Horm Behav.* Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior: a reanalysis. 19:469–498.

175. Li AA, Baum MJ, McIntosh LJ, Day M, Liu F, Gray LE, Jr. (2008) *Neurotoxicology.* Building a scientific framework for studying hormonal effects on behavior and on the development of the sexually dimorphic nervous system. 29:503–518.

176. NTP (1982) Carcinogenesis Bioassay of bisphenol A (CAS No. 80–05–7) in F344 Rats and B6C3F1 Mice (Feed Study). TR-215. *http://ntp.niehs.nih.gov/go/14366.*

177. Markey CM, Luque EH, Munoz De Toro M, Sonnenschein C, Soto AM (2001) *Biol Reprod. In utero* exposure to bisphenol A alters the development and tissue organization of the mouse mammary gland. 65: 1215–1223 [Erratum: *Biol Reprod.* (2004) 1271:1753].

178. Markey CM, Coombs MA, Sonnenschein C, Soto AM (2003) *Evol Dev.* Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroid-hormone target organs. 5:67–75.

179. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A (2004) *Reprod Toxicol.* Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. 18:803–811.

180. Muñoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2005) *Endocrinology.* Perinatal exposure to bisphenol-A alters peripubertal mammary gland development in mice. 146:4138–4147.

181. Vandenberg LN, Maffini MV, Wadia PR, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM (2007) *Endocrinology.* Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. 148: 116–127.

182. Wadia PR, Vandenberg LN, Schaeberle CM, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM (2007) *Environ Health Perspect.* Perinatal bisphenol A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. 115:592–598.

183. Moral R, Wang R, Russo IH, Lamartiniere CA, Pereira J, Russo J (2008) *J Endocrinol.* Effect of prenatal exposure to the endocrine disruptor bisphenol A on mammary gland morphology and gene expression signature. 196:101–112.

184. Thompson HJ, Singh M (2000) *J Mammary Gland Biol. Neoplasia.* Rat models of premalignant breast disease. 5:409–420.

185. Singh M, McGinley JN, Thompson HJ (2000) *Lab Invest.* A comparison of the histopathology of premalignant and malignant mammary gland lesions induced in sexually immature rats with those occurring in the human. 80:221–231.

186. Russo J, Gusterson BA, Rogers AE, Russo IH, Wellings SR, van Zwieten MJ (1990) *Lab Invest.* Comparative study of human and rat mammary tumorigenesis. 62: 244–278.

187. Thayer KA, Foster PM (2007) *Environ Health Perspect.* Workgroup Report: National Toxicology Program workshop on hormonally induced reproductive tumors-relevance of rodent bioassays. 115: 1351–1356 [see also *http://ntp.niehs.nih.gov/go/18592].*

188. Fitzgibbons PL, Henson DE, Hutter RV (1998) *Arch Pathol Lab Med.* Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. Cancer Committee of the College of American Pathologists. 122: 1053–1055.

189. Honma S, Suzuki A, Buchanan DL, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T (2002) *Reprod Toxicol.* Low dose effect of *in utero* exposure to bisphenol A and diethylstilbestrol on female mouse reproduction. 16: 117–122.

190. Suzuki A, Sugihara A, Uchida K, Sato T, Ohta Y, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T (2002) *Reprod Toxicol.* Developmental effects of perinatal exposure to bisphenol-A and diethylstilbestrol on reproductive organs in female mice. 16:107–116.

191. Keri RA, Ho SM, Hunt PA, Knudsen KE, Soto AM, Prins GS (2007) *Reprod Toxicol.* An evaluation of evidence for the carcinogenic activity of bisphenol A. 24: 240–252.

192. Wang S, Garcia AJ, Wu M, Lawson DA, Witte ON, Wu H (2006) *Proc Natl Acad Sci USA.* Pten deletion leads to the expansion of a prostatic stem/progenitor cell subpopulation and tumor initiation. 103: 1480–1485.

193. Ichihara T, Yoshino H, Imai N, Tsutsumi T, Kawabe M, Tamano S, Inaguma S, Suzuki S, Shirai T (2003) *J Toxicol Sci.* Lack of carcinogenic risk in the prostate with transplacental and lactational exposure to bisphenol A in rats. 28:165–171.

194. Richter CA, Taylor JA, Ruhlen RL, Welshons WV, Vom Saal FS (2007) *Environ Health Perspect.* Estradiol and bisphenol A stimulate androgen receptor and estrogen receptor gene expression in fetal mouse prostate mesenchyme cells. 115: 902–908.

195. Ogura Y, Ishii K, Kanda H, Kanai M, Arima K, Wang Y, Sugimura Y (2007) *Differentiation.* Bisphenol A induces permanent squamous change in mouse prostatic epithelium. 75:745–756.

196. Gupta C (2000) *Proc Soc Exp Biol Med.* Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. 224:61–68.

197. Ashby J, Tinwell H, Haseman J (1999) *Regul Toxicol Pharmacol.* Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on the prostate gland of CF1 mice exposed *in utero.* 30:156–166.

198. Cagen SZ, Waechter JM, Jr., Dimond SS, Breslin WJ, Butala JH, Jekat FW, Joiner RL, Shiotsuka RN, Veenstra GE, Harris LR (1999) *Regul Toxicol Pharmacol.* Normal reproductive organ development in Wistar rats exposed to bisphenol A in the drinking water. 30:130–139.

199. Kato H, Furuhashi T, Tanaka M, Katsu Y,

Watanabe H, Ohta Y, Iguchi T (2006) *Reprod Toxicol.* Effects of bisphenol A given neonatally on reproductive functions of male rats. 22:20–19.

200. Howdeshell KL, Furr J, Lambright CR, Wilson VS, Ryan BC, Gray LE, Jr. (2008) *Toxicol Sci.* 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. 102:371–382.

201. Nagao T, Saito Y, Usumi K, Yoshimura S, Ono H (2002) *Reprod Toxicol.* Low-dose bisphenol A does not affect reproductive organs in estrogen-sensitive C57BL/6N mice exposed at the sexually mature, juvenile, or embryonic stage. 16:123–130.

202. Milman HA, Bosland MC, Walden PD, Heinze JE (2002) *Regul Toxicol Pharmacol.* Evaluation of the adequacy of published studies of low-dose effects of bisphenol A on the rodent prostate for use in human risk assessment. 35:338–346.

203. Ramos JG, Varayoud J, Kass L, Rodriguez H, Costabel L, Munoz-De-Toro M, Luque EH (2003) *Endocrinology.* Bisphenol A induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. 144:3206–3215.

204. Golub MS, Collman GW, Foster PM, Kimmel CA, Rajpert-De Meyts E, Reiter EO, Sharpe RM, Skakkebaek NE, Toppari J (2008) *Pediatrics.* Public health implications of altered puberty timing. 121 Suppl 3:S218–230.

205. Trichopoulos D, Adami HO, Ekbom A, Hsieh CC, Lagiou P (2008) *Int J Cancer.* Early life events and conditions and breast cancer risk: from epidemiology to etiology. 122:481–485.

206. Partsch CJ, Sippell WG (2001) *Hum Reprod Update.* Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. 7:292–302.

207. Yoshida M, Shimomoto T, Katashima S, Watanabe G, Taya K, Maekawa A (2004) *J Reprod Dev.* Maternal exposure to low doses of bisphenol A has no effects on development of female reproductive tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. 50:349–360.

208. Cooper RL, Goldman, J.M., Vandenbergh, J.G. (1993) Monitoring of the estrous cycle in the laboratory rodent by vaginal lavage. In: Heindel, J.J., Chapin, R.E. (Eds.), Female Reproductive Toxicology. *Methods Toxicol.*, Vol. 3B. Academic Press, pp. 45–56.

209. Ryan BC, Vandenbergh JG (2002) *Neurosci Biobehav Rev.* Intrauterine position effects. 26:665–678.

210. Tyl RW, Myers CB, Marr MC, Sloan CS, Castillo NP, Veselica MM, Seely JC, Dimond SS, Van Miller JP, Shiotsuka RS, Stropp GD, Waechter JM, Jr., Hentges SG (2008) *Toxicol Sci.* Two-generation reproductive toxicity evaluation of dietary 17beta-estradiol (E2; CAS No. 50–28–2) in CD-1 (Swiss) mice. 102:392–412.

211. Vandenbergh JG (1989) *J Anim Sci.* Coordination of social signals and ovarian function during sexual development. 67: 1841–1847.

212. Schank JC, Alberts JR (2000) *Horm Behav.* Effects of male rat urine on reproductive

and developmental parameters in the dam and her female offspring. 38:130–136.

213. Schönfelder G, Friedrich K, Paul M, Chahoud I (2004) *Neoplasia.* Developmental effects of prenatal exposure to bisphenol A on the uterus of rat offspring. 6:584–594.

214. Newbold RR, Jefferson WN, Padilla-Banks E (2007) *Reprod Toxicol.* Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. 24:253–258.

215. Miyawaki J, Sakayama K, Kato H, Yamamoto H, Masuno H (2007) *J Atheroscler Thromb.* Perinatal and postnatal exposure to bisphenol A increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. 14:245–252.

216. Kobayashi K, Miyagawa M, Wang RS, Sekiguchi S, Suda M, Honma T (2002) *Ind Health.* Effects of *in utero* and lactational exposure to bisphenol A on somatic growth and anogenital distance in F1 rat offspring. 40:375–381.

217. Talsness CE, Fialkowski O, Gericke C, Merker HJ, Chahoud I (2000) *Congen Anom.* The effects of low and high doses of bisphenol A on the reproductive system of female and male rat offspring. 40:94–107.

218. Alonso-Magdalena P, Morimoto S, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A (2006) *Environ Health Perspect.* The estrogenic effect of bisphenol A disrupts pancreatic beta-cell function *in vivo* and induces insulin resistance. 114:106–112.

219. Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K (2005) *Toxicol Sci.* Bisphenol A accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. 84: 319–327.

220. Masuno H, Kidani T, Sekiya K, Sakayama K, Shiosaka T, Yamamoto H, Honda K (2002) *J Lipid Res.* Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes. 43:676–684.

221. Phrakonkham P, Viengchareun S, Belloir C, Lombes M, Artur Y, Canivenc-Lavier MC (2008) *J Steroid Biochem Mol Biol.* Dietary xenoestrogens differentially impair 3T3-L1 preadipocyte differentiation and persistently affect leptin synthesis. 110:95–103.

222. Sakurai K, M. Kawazuma, T. Adachi, T. Harigaya, Y. Saito, N. Hashimoto and C. Mori (2004) *Br. J. Pharmacol.* Bisphenol A affects glucose transport in mouse 3T3-F442A adipocytes. 141:209–214.

223. Adachi T, Yasuda, K., Mori, C., Yoshinaga, M., Aoki, N., Tsujimoto, G. and Tsuda, K. (2005) *Food Chem Toxicol.* Promoting insulin secretion in pancreatic islets by means of bisphenol A and nonylphenol via intracellular estrogen receptors. 43:713–719.

224. Ropero AB, Alonso-Magdalena P, Garcia-Garcia E, Ripoll C, Fuentes E, Nadal A (2008) *Int J Androl.* Bisphenol-A disruption of the endocrine pancreas and blood glucose homeostasis. 31:194–200.

225. Aikawa H, Koyama S, Matsuda M, Nakahashi K, Akazome Y, Mori T (2004) *Cell Tissue Res.* 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. 315:119–124.

226. vom Saal FS, Cooke PS, Buchanan DL, Palanza P, Thayer KA, Nagel SC, Parmigiani S, Welshons WV (1998) *Toxicol Ind Health*. 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. 14:239–260.

227. Toyama Y, Yuasa S (2004) *Reprod Toxicol*. Effects of neonatal administration of 17-beta-estradiol, beta-estradiol 3-benzoate, or bisphenol A on mouse and rat spermatogenesis. 19:181–188.

228. Kim MJ, Choi BS, Park JD, Hong YP (2002) *Chung Ang Ui Dai Chi*. Male reproductive toxicity of subchronic bisphenol A exposure in F344 rats. 24:111–120.

229. Sakaue M, Ohsako S, Ishimura R, Kurosawa S, Kurohmaru M, Hayashi Y, Aoki Y, Yonemoto J, Tohyama C (2001) *J Occup Health*. Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at a low dose. 43: 85–190.

230. Chitra KC, Latchoumycandane C, Mathur PP (2003) *Toxicology*. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. 185:119–127.

231. Chitra KC, Rao KR, Mathur PP (2003) *Asian J Androl*. Effect of bisphenol A and co-Administration of bisphenol A and vitamin C on epididymis of adult rats: A histological and biochemical study. 5: 203–208.

232. Toyama Y, Suzuki–Toyota F, Maekawa M (2004) *Arch Histol Cytol*. Adverse effects of bisphenol A to spermiogenesis in mice and rats. 67:373–381.

233. Ashby J, H. Tinwell, P. A. Lefevre, R. Joiner and J. Haseman (2003) *Toxicol Sci*. The effect on sperm production in adult Sprague-Dawley rats exposed by gavage to bisphenol A between postnatal days 91–97. 74:129–138.

234. Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, Thomas S, Thomas BF, Hassold TJ (2003) *Curr Biol*. Bisphenol A exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. 13: 546–553.

235. Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA (2007) *PLoS Genetics*. Bisphenol A exposure *in utero* disrupts early oogenesis in the mouse. 3:e5.

236. Eichenlaub-Ritter U, Vogt E, Cukurcam S, Sun F, Pacchierotti F, Parry J (2008) *Mutat Res*. Exposure of mouse oocytes to bisphenol A causes meiotic arrest but not aneuploidy. 651:82–92.

237. Pacchierotti F, Ranaldi R, Eichenlaub-Ritter U, Attia S, Adler ID (2008) *Mutat Res*. Evaluation of aneugenic effects of bisphenol A in somatic and germ cells of the mouse. 651:64–70.

238. Tsutsui T, Tamura Y, Suzuki A, Hirose Y, Kobayashi M, Nishimura H, Metzler M, Barrett JC (2000) *Int J Cancer*. Mammalian cell transformation and aneuploidy induced by five bisphenols. 86:151–154.

239. Tsutsui T, Tamura Y, Yagi E, Hasegawa K, Takahashi M, Maizumi N, Yamaguchi F, Barrett JC (1998) *Int J Cancer*. Bisphenol-A induces cellular transformation, aneuploidy and DNA adduct formation in cultured Syrian hamster embryo cells. 75:290–294.

240. Parry EM, Parry JM, Corso C, Doherty A, Haddad F, Hermine TF, Johnson G, Kayani M, Quick E, Warr T, Williamson J (2002) *Mutagenesis*. Detection and characterization of mechanisms of action of aneugenic chemicals. 17:509–521.

241. Lenie S, Cortvrindt R, Eichenlaub-Ritter U, Smitz J (2008) *Mutat Res*. Continuous exposure to bisphenol A during *in vitro* follicular development induces meiotic abnormalities. 651:71–81.

242. Quick EL, Parry EM, Parry JM (2008) *Mutat Res*. Do oestrogens induce chromosome specific aneuploidy in vitro, similar to the pattern of aneuploidy seen in breast cancer? 651:46–55.

243. Johnson GE, Parry EM (2008) *Mutat Res*. Mechanistic investigations of low dose exposures to the genotoxic compounds bisphenol-A and rotenone. 651:56–63.

244. George O, Bryant BK, Chinnasamy R, Corona C, Arterburn JB, Shuster CB (2008) *ACS Chem Biol*. Bisphenol A directly targets tubulin to disrupt spindle organization in embryonic and somatic cells. 3: 167–179.

245. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM (2004) *Eur J Oral Sci*. Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. 112: 267–272.

246. Coughtrie MW, Burchell B, Leakey JE, Hume R (1988) *Mol Pharmacol*. The inadequacy of perinatal glucuronidation: immunoblot analysis of the developmental expression of individual UDP-glucuronosyltransferase isoenzymes in rat and human liver microsomes. 34:729–735.

247. Strassburg CP, Strassburg A, Kneip S, Barut A, Tukey RH, Rodeck B, Manns MP (2002) *Gut*. Developmental aspects of human hepatic drug glucuronidation in young children and adults. 50:259–265.

248. Cappiello M, Giuliani L, Rane A, Pacifici GM (2000) *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. Uridine 5'-diphosphoglucuronic acid (UDPGLcUA) in the human fetal liver, kidney and placenta. 25:161–163.

249. Shin BS, Kim CH, Jun YS, Kim DH, Lee BM, Yoon CH, Park EH, Lee KC, Han SY, Park KL, Kim HS, Yoo SD (2004) *J Toxicol Environ Health A*. Physiologically based pharmacokinetics of bisphenol A. 67:1971–1985.

250. Tsukioka T, Terasawa, J., Sato, S., Hatayama, Y., Makino, T., and Nakazawa, H. 2004 (2004) *J Environ Chem*. Development of analytical method of determining trace amount of bisphenol A in urine samples and estimation of exposure to bisphenol A. 14:57–63.

251. Brock JW, Yoshimura Y, Barr JR, Maggio VL, Graiser SR, Nakazawa H, Needham LL (2001) *J Expo Anal Environ Epidemiol*. Measurement of bisphenol A levels in human urine. 11:323–328.

252. Völkel W, Colnot T, Csanady GA, Filser JG, Dekant W (2002) *Chem Res Toxicol*. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. 15:1281–1287.

253. Ye X, Kuklenyik Z, Needham LL, Calafat AM (2005) *Anal Bioanal Chem*. Quantification of urinary conjugates of bisphenol A, 2,5-dichlorophenol, and 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone in humans by online

solid phase extraction-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. 383:638–644.

254. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM (2007) *J Expo Sci Environ Epidemiol.* Temporal stability of the conjugated species of bisphenol A, parabens, and other environmental phenols in human urine. 17:567–572.

255. Ye X, Bishop AM, Needham LL, Calafat AM (2008) *Anal Chim Acta.* Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method with peak focusing for measuring parabens, triclosan, and other environmental phenols in human milk. 622: 150–156.

256. Ye X, Tao LJ, Needham LL, Calafat AM (2008) *Talanta.* Automated on-line column-switching HPLC-MS/MS method for measuring environmental phenols and parabens in serum. 76:865–871.

257. Upmeier A, Degen GH, Diel P, Michna H, Bolt HM (2000) *Arch Toxicol.* Toxicokinetics of bisphenol A in female DA/Han rats after a single i.v. and oral administration. 74:431–436.

258. Tominaga T, Negishi T, Hirooka H, Miyachi A, Inoue A, Hayasaka I, Yoshikawa Y (2006) *Toxicology.* Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method. 226: 208–217.

259. Lucier GW, Portier CJ, Gallo MA (1993) *Environ Health Perspect.* Receptor mechanisms and dose-response models for the effects of dioxins. 101:36–44.

260. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS (2003) *Environ Health Perspect.* Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. 111:994–1006.

261. Völkel W, Bittner N, Dekant W (2005) *Drug Metab Dispos.* Quantitation of bisphenol A and bisphenol A glucuronide in biological samples by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. 33:1748–1757.

5.0 要約、結論、および必要とされる重要データ

5.1 発生毒性

ビスフェノール A の発生期曝露によるヒトへの影響に関するデータは得られていない。げっ歯類を用いた試験に関する文献は大量にあり、また、げっ歯類以外の動物を用いた試験に関する文献も多少ある。実験動物を用いた試験を数多くレビューし、その有用性を評価し、この委員会が策定した評価基準に基づいて重み付けを行った。

げっ歯類を用いた試験から、ビスフェノール A について以下のように結論することができる。

- 評価した最高用量（ラットの場合は 640 mg/kg/日、マウスの場合は 1250 mg/kg/日）以下では、ラットおよびマウスに奇形や先天異常を引き起こさない。
- 評価した最高用量（ラットの場合は 450 mg 体重/日、マウスの場合は 600 mg/体重/日）以下では、妊娠期曝露された雄および雌の受胎能を変化させない。
- 成体ラットの場合は 475 mg/kg/日以下、マウスの場合は 600 mg/kg/日以下の用量では、前立腺重量に恒久的な影響を及ぼさない。
- ラットの場合は 148 mg/kg/日以下、マウスの場合は 600 mg/kg/日以下の用量では、曝露された成体に前立腺がんを引き起こさない。
- 高用量（約 475 mg/kg/日）では、雄および雌のラットの春機発動の開始時期を変化させる。

げっ歯類を用いた試験から、ビスフェノール A について以下が示唆される。

- ラットおよびマウスの正常な性差のかく乱に関係する、神経や行動の変化を引き起こす（0.01～0.2 mg/kg/日）。

以下について確固たる結論を導くには、ビスフェノール A に関するデータが十分ではない。

- ラットの場合は 475 mg/kg/日以下、マウスの場合は 600 mg/kg/日以下の用量における、雄の春機発動時期の変化。
- 低用量（0.0024 mg/kg/日、試験が行われた唯一の用量）における、雌マウスの春機発動の早期化。
- ビスフェノール A が、ラットでは前立腺がんを、マウスでは尿路変形を起こしやすくするかどうか。

5.2 生殖毒性

ヒトにおいて、ビスフェノール A が男性または女性の生殖毒性を引き起こすがどうかを評価するには、データが不足している。実験動物を用いた試験を数多くレビューし、その有用性を評価し、この専門家委員会が策定した評価基準に基づいて重み付けを行った（実験デザインおよ

び統計的手法を含む)。これらの動物データは、ヒトへの危険性の評価に重要性を持つものとみなされる。

*雌への影響:*ラットおよびマウスでは、47.5 mg/kg 体重/日の無毒性量(NOAEL)および 475 mg/kg 体重/日以上の最小毒性量(LOAEL)での亜慢性的または慢性的な経口曝露により、ビスフェノール A が雌への生殖毒性を引き起こすことを示す十分な証拠がある。

雄への影響: ラットおよびマウスでは、4.75 mg/kg 体重/日の無毒性量(NOAEL)および 47.5 mg/kg 体重/日以上の最小毒性量(LOAEL)での亜慢性的または慢性的な経口曝露により、ビスフェノール A が雄への生殖毒性を引き起こすことを示す十分な証拠がある。

5.3 ヒトにおける曝露

ビスフェノール A は、ポリカーボネートやエポキシ樹脂への使用について FDA 承認を受けている。これらは、食品容器(牛乳パック、飲料水ボトル、哺乳瓶)や食品缶詰のライニング(Staples et al., 1998; SRI, 2004)などの消費者製品や、歯科材料(FDA, 2006)に用いられている。ビスフェノール A を原料とした樹脂やポリカーボネートプラスチックには、微量の残留モノマーが含まれていることがあり、また、ポリマーの分解によって、さらなるモノマーが生成される場合がある(欧州連合, 2003)。

環境曝露 : 製造作業から発生するビスフェノール A が、大気中に高濃度で存在する可能性はないと思われる。ただし、屋外大気試料の 31～44%から、検出下限未満(0.9)～51.5 ng/m^3 の濃度で検出されている(Wilson et al., 2006)。また、屋内大気試料からは、29 ng/m^3 以下の濃度で検出されている(Rudel et al., 2001, 2003; Wilson et al., 2003)。米国の一部の地表水の採水調査では、試料の 0～41%から 0.1 未満～12 ug/L の濃度のビスフェノール A が検出されている(Kolpin et al., 2002; Boyd et al., 2003)。屋内ダスト試料の 25～100%から、検出下限未満～17.6 μg/g の濃度のビスフェノール A が検出されている(Rudel et al., 2001, 2003; Wilson et al., 2003, 2006)。

食物からの曝露 : ヒトがビスフェノール A に曝露する可能性が最も高い経路は、食べ物に直接触れる製品で内側をエポキシ樹脂でコーティングされた食品や飲料の容器や、ポリカーボネート製の食器や瓶(乳児への授乳に使用するものなど)を介するものである(欧州連合, 2003)。米国で行われたポリカーボネート製の哺乳瓶からのビスフェノール A 抽出試験では、検出された濃度は 5 μg/L 未満であった。米国の缶入り調製粉乳は、濃縮物での濃度は最高で 13 μg/L 以下であり、水に溶かすと最高で 6.6 μg/L の濃度であった(FDA, 1996; Biles et al., 1997a)。米国における母乳の調査では、試料から検出された遊離ビスフェノール A の濃度は、6.3 μg/L 以下であった(Ye et al., 2006)。米国で測定された缶詰食品中のビスフェノール A 濃度は、39 μg/kg 未満であった(FDA, 1996; Wilson et al., 2006)。米国の一部の飲料水の採水調査では、ビスフェノール A の濃度は、すべて検出限界(0.1 ng/L)未満であった(Boyd et al., 2003)。

ヒトにおけるビスフェノール A の生物学的測定：委員会は、高感度で特異的な分析法（LC/MS または GC/MS）を用い、試料の取り扱いと分析に関する精度管理手法について記載のある生物学的試料の試験に対して最大の有用性を認める。委員会は、米国の集団について行われた生物学的モニタリングに、さらに焦点を当てている。米国では、成人における遊離ビスフェノール A の尿中濃度は、0.6 µg/L 未満であり、総ビスフェノール A の濃度は 19.8 µg/L 未満である（Calafat et al., 2005; Liu et al., 2005, Ye et al., 2005）。NHANES III サーベイにおける 394 名の成人志願者（20～59 歳の男女）の総ビスフェノール A 濃度は、95 パーセンタイルで 5.18 µg/L であった（Calafat et al., 2005）。米国の 6～9 歳の女児の総ビスフェノール A 濃度は、54.3 µg/L 未満で、中央値の範囲は 1.8～2.4 µg/L であった（Liu et al., 2005; Wolff et al., 2006）。米国で、血中または精液中のビスフェノール A の濃度を調べた調査はなかった。米国における羊水中のビスフェノール A 濃度は、1.96 µg/L 未満である。歯科用シーラントからのビスフェノール A 曝露は、主として歯科シーラントにビスフェノール A ジメチルアシレートを使用することで起こる。この曝露は、急性でまれな事象で、一般集団の曝露量の推定にはほとんど関係がないと考えられる。

ビスフェノール A の摂取量の推定：母乳哺育児と人工乳哺育児における経口摂取量について、以前行った推定では、米国の集団について報告された濃度が使用されていないことがわかった。そのため、委員会は、一般的に使用されているパラメータに基づいて、摂取量を推定した。欧州委員会（2002）が行った食物からの摂取量の推定では、米国における食品中の濃度に匹敵するビスフェノール A の濃度を使用しているため、委員会はこれらの推定値も含めている。（Table 104）。米国の小児における陰膳法による推定値（Wilson et al., 2003, 2006）では、食品中のビスフェノール A の濃度が、欧州委員会が推定した濃度より低く、そのため、Wilson ら が行った総摂取量の推定値は、欧州委員会が推定した値よりやや低かった。ただし、Wilson ら（2003, 2006）の総摂取量の推定値は、前述した小児における尿中の代謝物濃度に整合している。

Table 104
Estimates of U.S. General Population Intake of Bisphenol A

Exposure source	Population	BPA mg/kg bw/day	Notes	Source
Formula	Infant	0.001	Assumes 4.5 kg bw, 700 ml formula at 6 µg/L BPA (U.S. canned formula max)	Expert Panel
Breast milk	Infant	0.001	Assumes 4.5 kg bw, 700 ml at 6.3 µg/L (U.S. breast milk max)	Expert Panel
Food	Infant (0–4 months old)	0.0016	European Commission	Table 11 Table 14
	Infant (6–12 months old)	0.0008–0.00165		
	Child (4–6 years old)	0.0012	European Commission	Table 11 Table 14
	Adult	0.00037 (canned food) 0.00048 (canned food + wine)	European Commission	Table 11 Table 14
Aggregate	Child (1.5–5 years old)	0.00004-0.00007	Max = 0.00007–0.00157 Assumes 50% absorption	Wilson et al. (2003, 2006)
Estimates based on urinary metabolites				
Aggregate	Child	0.00007	U.S. 6–8-year-old girls (max = 0.00217)	Table 15
	Adult	0.000026	U.S. population 95th percentile 0.0.00159	Table 15

米国の粉体塗装作業者の場合、ビスフェノール A の職場大気中濃度に基づいた推定摂取量から、その曝露量は最大 100 ug/kg 体重/日となる（USEPA, 1988）。日本のエポキシ樹脂コーティング材吹き付け作業者の場合、その尿中代謝物濃度に基づいた推定摂取量から、推定曝露量の平均

値は 0.043 μg//kg 体重/日（0.002 pg 未満～0.45 μg/kg 体重/日）となる（Hanaoka et al., 2002）。

5.4 全体の結論

委員会は、文献で報告されている「低用量」ビスフェノール A に関する知見の不一致を解釈、解明するために、かなりの時間を費やした。低用量での試験は、影響が軽微でその強さも小さく、したがって統計的にバックグラウンドの変動と区別することが難しくなるため、その実施には困難が予想される。このタイプの試験の実施にはもともと困難を伴うが、ビスフェノール A を用いることでますます実施が難しくなる可能性がある。なぜなら、懸念の対象となる評価項目が内分泌介在性であり、動物の食餌中の植物エストロゲン含量、ケージや吸水ボトルからのビスフェノール A 曝露の程度、実験動物モデルのエストロゲンに対する感受性についての疑念などの要因によって影響される可能性があるためである。委員会は、高用量試験は毒性学的反応がより強く変動が少ないため、低用量でみられる種類の影響に対する感受性が低いと考えている。委員会は必ずしも、特定の影響が単調な用量反応（一貫して器官の大きさが増加するなど）を示すことは期待していなかったが、委員会のメンバーの多くは、ビスフェノール A を用いた高用量試験で、報告されている低用量での影響が、たとえ再現できなかったとしても、低用量で影響があることが報告された組織から何らかの毒性の徴候（体重変化、組織の病的変化など）が検出されることを期待した。数系統のラットとマウスを使用し、複数の用量群を設定した、大規模で頑健性があり優れたデザインの試験が数件あるが、これらの試験では、低用量から中等度の用量のビスフェノール A をヒトにおける曝露と関連のある経路で投与したところ、生殖への有害な影響をみとめなかった。さらに、これらの試験ではいずれも、前立腺重量の変化、春機発動日齢の変化（ラット）、組織の病変や腫瘍、生殖器官の形成異常をみとめなかった。そのため、委員会のメンバーは、標的組織が比較評価されている場合は、ビスフェノール A の低用量のみの試験よりも、低用量と高用量の両方を評価している試験に対する重み付けを大きくした。

低用量で内分泌機能の細胞学的・分子学的変化を引き起こす化学物質はいずれも、高用量でもいくつもの影響を引き起こし、重篤度が増して、顕著な有害変化に至るが、それらの影響は、低用量でみられるものとは異なっている可能性もある。ビスフェノール A の場合ではないが、このような内分泌のかく乱が伴うと、低用量の影響の多くは、たいていはその化学物質の高用量における有害な影響と結びついている。これは、アンドロゲン（テストステロン、トレンボロンなど）、エストロゲン（DES、17β-エストラジオール、エチニルエストラジオールなど）、キセノエストロゲン（メトキシクロル、ゲニステインなど）、抗アンドロゲン（ビンクロゾリンなど）などに当てはまる。したがって、ビスフェノール A で適切な曝露経路によって再現性のある有害な影響を引き起こすことができていないということは、低用量試験の多くのものが頑健性に欠けている（標本数、用量範囲、統計解析、実験デザイン、GLP）ことや、有害な影響であるこれらの影響の多くが再現できていないことと合わせると、これらの試験結果への信頼性が損なわれることとなる。低用量での影響が、ヒトの健康に対するビスフェノール A の影響

への懸念を高めているのであれば、適切な曝露経路、実験デザイン、および統計解析を用いてその影響を再現し、高用量の有害な影響に結びつけることが必要である。低用量の影響に再現性がないこと、低用量で影響がみられた組織での毒性が高用量ではみられないこと、および報告された影響による危害が不確かであることから、委員会は、生殖への影響への懸念は「ごくわずか」であると結論している。

対して、神経や行動の反応へのビスフェノール A の影響に関する文献は、「影響あり」とする試験の件数のからみて、より整合性が高い。ただし、生殖への影響を評価するのに極めて有用であることが示されている高用量試験では、神経的・行動的反応について、十分に評価がなされていない。加えて、研究者によって異なる神経や行動の評価項目を検討しているのにもかかわらず、委員会は、知見全体では、ビスフェノール A がげっ歯類において性的二型性に関連した脳の神経変化や行動変化に関与している可能性を示唆していると結論した。そのため、委員会は、これらの影響について、報告された影響に有害な毒物学的反応が含まれているか不明であっても、「多少の」懸念があるとした。

米国の一般集団における現在の推定曝露量に関連して、以下の懸念があると結論する。

1. *妊婦および胎児については*、専門家委員会は、ビスフェノール A にかく乱されやすいと思われる発達に関する評価項目の種類によって、以下のように懸念のレベルを変えている。
   - 神経や行動への影響については、専門家委員会は多少の懸念があると結論する。
   - 前立腺への影響については、専門家委員会はごくわずかな懸念があると結論する。
   - 思春期早発の潜在的影響については、専門家委員会はごくわずかな懸念があると結論する。
   - 先天異常と奇形については、専門家委員会は無視できる懸念であると結論する。

2. *乳児および小児の場合*、生物学的過程への影響について、専門家委員会は以下のレベルの懸念があると結論する。
   - 神経や行動への影響については、多少の懸念
   - 思春期早発については、ごくわずかな懸念

3. *成人の場合*、ビスフェノール A への一般集団の曝露における生殖への有害な影響については、専門家委員会は無視できる懸念であると結論する。職業曝露集団など、高度に曝露されるサブグループの場合、懸念のレベルを上げてごくわずかな懸念であると結論する。

5.5 必要とされる重要データ

1. *神経と行動に関する評価項目。*
   ビスフェノール A への妊娠・授乳期曝露が母性行動と出生仔の脳構造や行動に及ぼす影響を十分に理解するためには、一致した取り組みが必要である。この取り組みには、発達中の脳の、ビスフェノール A に誘発される構造的変化や生化学的変化に対する感受性を確認す

るための、分子学的・細胞学的試験を含めるべきである。ビスフェノール A と、神経や行動の評価項目との間の関連性も、ヒトにおける妊娠と小児の発達に関する縦断的試験で調べるべきである。

2. *ヒトへの曝露評価。*
一般集団、新生児、職業曝露者におけるビスフェノール A 曝露や体内曝露量を明らかにするために、追加データが必要である。利用可能なデータによれば、大多数の小児と成人で、尿からビスフェノール A の代謝物が検出されている。ビスフェノール A への曝露源と曝露経路を詳細に確定するための陰膳法試験が必要である。例えば、調査によって、米国の乳児および低年齢の小児におけるビスフェノール A の主要な曝露源は飲食物であることが示唆されているが、ビスフェノール A の濃度に関する詳細な分析は、主としてポリカーボネート製の哺乳瓶の浸出液や缶詰食品に焦点を当てて行われている。ビスフェノール A に職業曝露していない米国の若年者や成人における、缶詰以外の食品や飲料水からの曝露がどの程度のものであるかは不明なままであり、さらなる調査が必要である。居住地の飲料水用の井戸や公共の水源中のビスフェノール A の濃度に関しては、体系的な調査が行われていない。米国の飲料用井戸水に含まれているビスフェノール A の濃度に、ゴミの埋め立て地の浸出水がどの程度影響しているか、また、ビスフェノール A の塩素化同族体が米国の自治体の上水道から検出されるかどうかも不明である。最終的に、母親、胎児、および新生児の組織や体液（胎盤、羊水、母乳、尿、血清）中の、遊離および総ビスフェノール A、ビスフェノール A のグルクロン酸抱合体、その他の代謝産物の濃度の測定を増やす必要がある。これらのデータによって、代謝の役割と体内曝露の経路への洞察を得ることができるものと思われる。

3. ヒトを対象とした、成人での曝露を生殖発生（ホルモン量への影響を含む）と関係づける試験。

4. *生理学的薬物動態（PBPK）モデル。*
ヒトのリスク評価に関して、動物（げっ歯類、非ヒト霊長類動物など）を用いた試験の解釈を容易にし、その適用範囲を広げるためには、PBPK モデルが必要である。

5. *前立腺と乳腺の発達への影響。*
ヒトおよび動物の前立腺や乳腺の発達が、ビスフェノール A 曝露によるかく乱の影響を受けやすいか否かを解明するためには、追加データが必要である。実験動物を用いた試験は、まず経口曝露に焦点を当てるべきであり、そして、新たな知見によって、ヒトでの曝露やヒトの体内曝露量に関する情報が得られるであろう。特に求められているデータは、動物モデルの前立腺上皮内新生物（PIN）の生物学と、PIN と前立腺癌との関係の理解の向上に関するものである。同様に、乳腺の発達におけるビスフェノール A 誘発性の変化と、その乳癌との関連性を、広範囲の体内濃度と外部曝露量にわたって研究する必要がある。

6. *春機発動の変化。*

ビスフェノールA曝露による春機発動の変化に関する頑健性と生物学的根拠を得るために、マウス、ラット、スナネズミで評価すべきである。実験動物の場合、この評価は、妊娠期と授乳期を通じて曝露した場合と、春機発動期にのみ曝露した場合とで行うべきであり、この評価には、齢を経てからのホルモン応答性の変化の評価や、ビスフェノール A の体内および組織濃度に関連するあらゆることが含まれるべきである。加えて、ビスフェノール A がヒトにおける思春期の開始、進行、調節を変化させる可能性を調べる、縦断的コホート試験を行うべきである。

7. *低用量のみでみられる影響の生物学的な機構。*
低用量では現れるが用量が高くなると現れない影響に対して生物学的に妥当な説明を提供するデータは、非常に有用であると思われる。このようなデータは、膜結合型エストロゲン受容体について、またこの受容体がビスフェノール A によって活性化される可能性について、関わりがあるものと思われる。

8. 発達期曝露による尿路の形態学的・組織学的変化に目を向けた試験が増えれば、1 つの試験でみとめられた影響の報告について、その頑健性と妥当性を判断するのに役立つものと思われる。

9. *別の研究室での試験の繰り返し。*
重大な知見について、別の研究室で試験を繰り返すことは、結果の信頼性向上に不可欠である。このような試験は、財政支援機関が支援するべきであり、試験の詳細と方法をオープンに共有することによって促進されるべきである。また、将来の再現性についても、研究者は試験を計画するときに、考察するべきである。

10. ビスフェノール A に関する今後のすべての調査に不可欠なデザイン上の構成要素

   a. 適切な試験デザインと統計解析、特に、同腹効果を考慮すること。
   b. 適切な曝露経路（経口）。非経口投与による試験には、遊離ビスフェノール A の体内曝露量の測定が含まれているべきである。
   c. 低用量から高用量の、複数の投与群
   d. 影響と有害影響との連鎖
   e. 生殖や行動への、特にエストロゲン介在性の影響関する生物学的に根拠のある結果判定基準を用いた評価項目