

## 胎生期および新生仔期におけるビスフェノール A 暴露が行動に及ぼす影響

根岸隆之<sup>1,4</sup>、川崎勝義<sup>2,4</sup>、石井寿幸<sup>1</sup>、久和茂<sup>1</sup>、吉川泰弘<sup>1,4</sup>、黒田洋一郎<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻実験動物学教室

<sup>2</sup> 星薬科大学心理学研究室

<sup>3</sup> 東京都神経科学総合研究所分子神経生物学研究部門

<sup>4</sup>CREST,JST

現在、環境中の様々な化学物質が生体内でホルモン様あるいは抗ホルモン作用を発現することによって生殖系ばかりでなく神経系の発達にも影響をおよぼすことが明らかにされつつある。特に性的二型を示す行動は化学物質に対する感受性が高いことが知られている。我々は工業的に広く汎用されているビスフェノール A(BPA)の胎生期および新生仔期暴露が中枢神経系発達に与える影響を明らかにする目的で、ラットを用い自発運動量および能動的忌避学習能力について検索を行った。

妊娠 F344 ラットに対し、妊娠 10 日目から離乳時まで BPA を 4、40、400mg/kg/day で投与した。本実験における BPA 投与は母体に体重減少をもたらしたが、出生仔数、性比、離乳時における母体の体重、臓器重量等には影響を与えなかった。次世代の個体は暴露濃度に依存して体重増加が減少し、この傾向は生後 84 日までみられた。生後 62 日における臓器重量には暴露効果はみられなかった。

4 週齢時において通常飼育下における自発運動量を暗期 12 時間測定したが、暴露効果はみられなかった。続いて暗期 12 時間における不動時間を計算した結果、メスの暴露群で有意に暗期不動時間の延長がみられた。この測定項目に明らかな性差はみられなかった。また、シャトルボックスを用いた能動的忌避学習能力の試験を 4 もしくは 8 週齢時に行った。その結果、オスにおいて有意な暴露効果がみられた。4 週齢オスでは濃度依存的に忌避率の有意な上昇がみられたが、8 週齢オスでは 4mg/kg/day 群のみが他群に比較し有意に低忌避率を示した。メスではこのような傾向はみられなかった。また、この試験に明らかな性差はみられなかった。以上の結果より、ビスフェノール A の胎生期および新生仔期暴露は、1)性差が無いと考えられる行動にも影響を与えること、2)測定項目によっては BPA に対する感受性に性差がみられることが明らかとなった。現在、8 週齢時におけるオープンフィールドテストの結果を解析しており、併せて報告する予定である。

### Effect of perinatal exposure to bisphenol A on behavior of offspring in F344 rat

Takayuki Negishi<sup>1,4</sup>, Katsuyoshi Kawasaki<sup>2,4</sup>, Yoshiyuki Ishii<sup>1</sup>, Shigeru Kyuwa<sup>1</sup>, Yasuhiro Yoshikawa<sup>1,4</sup>, Yoichiro Kuroda<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Department of Biomedical Science, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Japan

<sup>2</sup> Department of Psychology, Hoshi University, Japan

<sup>3</sup> Department of Molecular and Cellular Neurobiology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Japan

<sup>4</sup>CREST, JST

The overall objective of this investigation was to determine whether perinatal maternal exposure to bisphenol A (BPA) affects behavior of offspring. Pregnant F344 rats were orally exposed to BPA at 4, 40, 400 mg/kg/day during gestational day 10 and postnatal day 21. High dose BPA affected maternal body weight gain during pregnancy and early lactation period. However, maternal reproductive performance was not affected. Perinatal BPA exposure inhibited pubertal development of male and female offspring, which continued after weaning. Spontaneous activity during dark phase (12 hr) at 4 weeks of age was not affected by BPA exposure. Detailed analyses revealed that BPA extended immobile time during dark phase in female offspring. At 4 weeks of age, male offspring exposed to BPA at 40 and 400 mg/kg/day performed avoidance responses significantly more often than control in shuttlebox avoidance test. At 8 weeks of age, however, male offspring at 4 mg/kg/day showed significantly lower responses than control. In conclusion, perinatal exposure to BPA affected pubertal development and behavior of offspring.