

懐胎期マウスにおけるビスフェノール A の体内動態評価モデルの構築

森川正浩^{*)}、松山和琴^{*)}、川本裕子^{*)}、森田真紀^{**)}、杉本実紀^{**)}、中山亜紀^{*)}、米田稔^{*)}、眞鍋昇^{**)}、森澤眞輔^{*)}

^{*)} 京都大学大学院工学研究科環境地球工学専攻環境リスク工学講座

^{**)} 京都大学大学院農学研究科応用生物科学専攻生体機構学講座

ビスフェノール A(BPA)を一例とする内分泌攪乱物質の悪影響は、主に受精後の特定期間での暴露によって誘発されると考えられる。現在、妊娠中の胎児に対するリスクが最も大きいとされており、それを評価するためには、胎児への内分泌攪乱物質の移行を定量的に評価する必要がある。本研究では、懐胎期マウスへの BPA 投与実験を行い、母体内・胎児体内での BPA 動態を調査した。また、実験から得られた動態データを基に、懐胎期マウスにおける PBPK(生理学的薬物速度論)モデルを構築した。

妊娠 15.5dpc の懐胎期 ICR マウスに対し、¹⁴C-BPA を 10mg/kg-BW 単回投与した後、所定時間経過毎に血液・臓器を採取した。母体血液は投与後 10 時点で、母体臓器 27 種と胎児臓器 7 種は 5 時点で採取した。サンプル中に含まれる BPA は、測定した ¹⁴C の放射能を用いて「BPA 換算値」で表示した。

図 1 は母体血液中および母体血清中に含まれる BPA 換算値濃度の経時変化を表している。BPA は投与 5 分後において血液・血清中に存在し、15 分後には最初のピークを示した。その後濃度は急速に低下し最小値(最大値の 4%)に達した。しかし、再び濃度は上昇し二度目のピークに達した。母体臓器および胎児臓器中放射能濃度の経時変化も、これに酷似している。図 2 は 3 回の連続投与実験における母体血液濃度の PBPK モデルによる再現が、実測値に良好に一致していることを表している。

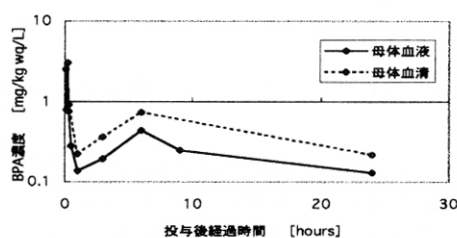


図1 母体血液・血清中放射能濃度の経時変化

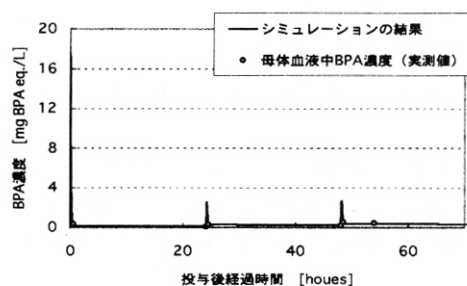


図2 シミュレーションの結果

Development of Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Bisphenol-A in Pregnant Mouse

Masahiro Masahiro^{*)}, Wakoto Matsuyama^{*)}, Yuko Kawamoto^{*)}, Maki Morita^{**)}, Aki Nakayama^{*)}, Miki Sugimoto^{**)}, Minoru Yoneda^{*)} & Shinsuke Morisawa^{*)}

^{*)}Department of Global Environment engineering Graduated School of Engineering, KYOTO University

^{**)}Department of Animal Science Graduated School of Agriculture, KYOTO University

The disposition of Bisphenol-A (BPA) in pregnant female ICR mouse and its placental transfer to fetuses after a single and repeated oral administration of ¹⁴C-BPA by 10mg/kg-BW were studied. The absorption and distribution of BPA in maternal organ and fetuses are extremely rapid and the placenta dose not act as a barrier to BPA transfer. The fetuses accumulated BPA in the bodies by the repeated administration more than the single administration. Based on the single oral administration experimental data, the physiologically based pharmacokinetic model (PBPK model) for description of pharmacokinetics of BPA in the dam and fetuses was developed. The PBPK model for pregnant mouse developed here can depict well the experimental data obtained by the repeated administration experiments.