

ビスフェノール A (CAS no. 80-05-7)

第 2 段階生物試験

メダカ拡張 1 世代繁殖試験 (MEOGRT: OECD TG240)

(1) 試験結果

●F0 世代(ばく露期間：4 週間)

雌の全長、雌雄の体重、雌の生殖腺体指数、雄の二次性徴、間性又は性転換に有意な変化は認められなかった。

雄の肝臓中ビテロゲニン濃度は、ばく露濃度の上昇と共に増加し、28 μ g/L 以上のばく露群において、統計学的に有意な高値が認められた。

1,000 μ g/L 以上のばく露群において、総産卵数、受精卵数の統計学的に有意な低値が認められ、雌の肝臓体指数の統計学的に有意な高値が認められた。

3,700 μ g/L のばく露群において、生存率(13~16 週齢)、受精率、雄の全長、雄の生殖腺体指数の統計学的に有意な低値が認められ、雄の肝臓体指数、雌の肝臓中ビテロゲニン濃度の統計学的に有意な高値が認められた。

●F1 世代(ばく露期間：16 週間)

ふ化率、生存率(2 週齢)、雄の全長(9 週齢、12~15 週齢)、雄の体重(9 週齢)、雌の体重(12~15 週齢)、雌の肝臓体指数(9 週齢、12~15 週齢)に統計学的に有意な変化は認められなかった。

28、93、1,000 μ g/L のばく露群において、雄の全長の統計学的に有意な高値が認められた。

雄の肝臓中ビテロゲニン濃度(12~15 週齢)は、ばく露濃度の上昇と共に増加し、28 μ g/L 以上のばく露群において、統計学的に有意な高値が認められた。

雌の肝臓中ビテロゲニン濃度(9 週齢)は、ばく露濃度の上昇と共に増加し、93 μ g/L 以上のばく露群において、統計学的に有意な高値が認められた。

330 μ g/L 以上のばく露群において、ふ化日数の統計学的に有意な高値が認められた。

雄の肝臓中ビテロゲニン濃度(9 週齢)は、ばく露濃度の上昇と共に増加し、330 μ g/L 以上のばく露群において、統計学的に有意な高値が認められた。

1,000 μ g/L 以上のばく露群において、総産卵数、受精卵数の統計学的に有意な低値が認められ、雄の生殖腺体指数(9 週齢)、雄の体重(12~15 週齢)、雌の生殖腺体指数(12~15 週齢)の統計学的に有意な高値が認められた。

3,700 μ g/L のばく露群において、生存率(4 週齢、9 週齢、12~15 週齢)、受精率、雌の全長(9 週齢、12~15 週齢)、雌の体重(9 週齢)、雌の生殖腺体指数(9 週齢)、雄の二次性徴(9 週齢、12~15 週齢)の統計学的に有意な低値が認められ、雄の肝臓体指数(9 週齢、12~15 週齢)、雄の生殖腺体指数(12~15 週齢)、雌の肝臓中ビテロゲニン濃度(12~15 週齢)、間性又は性転換(9 週齢、12~15 週齢)の統計学的に有意な高値が認められた。

●F2 世代(ばく露期間：2 週間)

ふ化率、ふ化日数、ふ化後生存率、生存率(2週齢)に統計学的に有意な変化は認められなかった。

(2) まとめ

28、93、330、1,000、3,700 $\mu\text{g/L}$ (実測値の平均値)の各濃度に19週間ばく露したところ、用量相関的には死亡が認められなかった濃度範囲(1,000 $\mu\text{g/L}$ 以下)において、エストロゲン作用を示す雄の肝臓中ビテロゲニン濃度の有意な高値が認められ、ビスフェノールAがエストロゲン作用を持つことが確認された。

1,000 $\mu\text{g/L}$ 以上のばく露区で総産卵数及び受精卵数の有意な低値が認められたことから、メダカの繁殖に対する有害性を示すことが認められた。この最低影響濃度(LOEC)は、平成26年度に実施された化学物質環境実態調査において検出された最高濃度0.28 $\mu\text{g/L}$ の約3,570倍であった。

また、メダカの繁殖に対する有害性が示唆されなかったばく露濃度330 $\mu\text{g/L}$ は、平成26年度に実施された化学物質環境実態調査において測定された最高濃度0.28 $\mu\text{g/L}$ の約1,180倍であった。

●F0世代

表 1-A 試験結果

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	試験個体数		生存個体数		全長 (mm)		体重 (mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	12	12	10	11	36.0 \pm 1.8	35.0 \pm 1.2	413 \pm 70	444 \pm 39
28	6	6	6	6	35.7 \pm 1.4	34.9 \pm 1.3	413 \pm 68	460 \pm 37
93	6	6	6	6	34.6 \pm 1.0	35.1 \pm 0.9	373 \pm 32	445 \pm 39
330	6	6	6	6	35.4 \pm 1.3	35.5 \pm 2.0	390 \pm 46	461 \pm 87
1,000	6	6	6	6	36.2 \pm 1.7	34.4 \pm 2.0	430 \pm 53	449 \pm 74
3,700	6	6	6	6	33.9 \pm 1.5 *	35.3 \pm 0.9	373 \pm 70	470 \pm 47

表 1-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	総産卵数 (eggs/day/pair)	受精卵数 (eggs/day/pair)	受精率 (%)	生殖腺体指数 (%)	
				雄	雌
対照区	28.8 \pm 7.7	27.8 \pm 8.2	95.8 \pm 6.2	1.1 \pm 0.3	8.7 \pm 1.8
28	33.8 \pm 3.0	33.3 \pm 2.8	98.4 \pm 2.0	0.9 \pm 0.5	9.2 \pm 1.0
93	29.5 \pm 7.6	28.5 \pm 8.4	95.8 \pm 6.3	1.2 \pm 0.2	9.9 \pm 1.0
330	26.2 \pm 9.2	25.4 \pm 9.5	95.9 \pm 3.0	0.9 \pm 0.3	10.1 \pm 1.0
1,000	20.9 \pm 9.9 *	20.0 \pm 9.9 *	96.2 \pm 6.1	1.2 \pm 0.6	10.0 \pm 1.8
3,700	20.1 \pm 9.2 *	18.4 \pm 8.9 *	89.5 \pm 6.6 *	0.6 \pm 0.2 *	7.3 \pm 1.3

表 1-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	肝臓体指数 (%)		ビテログニン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	1.8 \pm 0.8	4.6 \pm 1.0	8.17 \pm 8.74	527 \pm 239	106 \pm 16	NA
28	2.2 \pm 1.8	4.6 \pm 0.9	99.2 \pm 94.9 *	550 \pm 286	117 \pm 14	NA
93	1.8 \pm 0.7	5.1 \pm 0.6	2,660 \pm 3,760 *	548 \pm 122	102 \pm 17	NA
330	1.8 \pm 0.5	4.9 \pm 0.7	9,990 \pm 5,850 *	612 \pm 501	102 \pm 8	NA
1,000	2.1 \pm 0.5	5.7 \pm 0.9 *	12,800 \pm 5,420 *	703 \pm 319	121 \pm 12	NA
3,700	3.9 \pm 1.3 *	5.7 \pm 1.2 *	4,950 \pm 3,240 *	1,910 \pm 1,050 *	106 \pm 12	NA

●F1世代(胚、仔魚期)

表 2-A 試験結果

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	ふ化率 (%)	ふ化日数 (day)	ふ化後生存率 (%)
			(12日目)
対照区	99 \pm 2	6.4 \pm 0.2	100 \pm 0
28	95 \pm NA	7.1 \pm NA	100 \pm NA
93	98 \pm 4	6.7 \pm 0.4	100 \pm 0
330	100 \pm 0	7.2 \pm 0.3 *	100 \pm 0
1,000	89 \pm 4	7.2 \pm 0.1 *	100 \pm 0
3,700	98 \pm 3	7.6 \pm 0.3 *	100 \pm 0

表 2-B 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	生存率 (%) (4週目)	生存率 (%) (9週目)	全長 (mm)(9週齢)		体重 (mg)(9週齢)	
			雄	雌	雄	雌
対照区	100 \pm 0	97 \pm 8	27.7 \pm 0.6	28.3 \pm 1.1	218 \pm 17	267 \pm 43
28	100 \pm 0	100 \pm 0	27.5 \pm 0.5	28.1 \pm 0.7	204 \pm 16	254 \pm 20
93	100 \pm 0	99 \pm 3	27.5 \pm 0.2	28.3 \pm 0.8	207 \pm 13	262 \pm 23
330	100 \pm 0	100 \pm 0	27.3 \pm 0.8	27.9 \pm 0.5	188 \pm 19	241 \pm 22
1,000	100 \pm 0	100 \pm 0	27.9 \pm 1.0	28.0 \pm 1.7	207 \pm 21	233 \pm 45
3,700	97 \pm 4 *	97 \pm 4	27.0 \pm 1.1	26.6 \pm 1.0 *	213 \pm 29	208 \pm 20 *

表 2-C 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	肝臓体指数 (%)		ビテロゲン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	2.1 \pm 0.4	4.4 \pm 0.7	4.37 \pm 9.71	309 \pm 363	70 \pm 22	NA
28	2.1 \pm 0.2	4.7 \pm 0.4	0.83 \pm 0.19	284 \pm 307	98 \pm 6	NA
93	2.4 \pm 0.3	4.7 \pm 0.5	7.84 \pm 12.5	755 \pm 191 *	91 \pm 8	NA
330	2.1 \pm 0.7	4.9 \pm 0.4	17.9 \pm 18.8 *	841 \pm 161 *	85 \pm 5	NA
1,000	2.3 \pm 0.4	4.2 \pm 0.4	332 \pm 284 *	1,090 \pm 490 *	85 \pm 7	NA
3,700	4.1 \pm 0.5 *	4.3 \pm 0.5	3,020 \pm 640 *	3,400 \pm 250 *	0 \pm 0 *	NA

表 2-D 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	生殖腺体指数 (%)	
	雄	雌
対照区	0.8 \pm 0.2	9.7 \pm 1.3
28	0.9 \pm 0.1	9.2 \pm 0.4
93	1.0 \pm 0.2	10 \pm 3
330	0.9 \pm 0.1	10 \pm 1
1,000	1.0 \pm 0.2 *	6.5 \pm 2.2
3,700	2.9 \pm 2.0 *	4.3 \pm 0.9 *

●F1世代(成熟個体)

表 2-E 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	生存率 (%)		全長 (mm)		体重 (mg)	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	100	100	31.6 \pm 1.3	32.3 \pm 1.2	331 \pm 42	425 \pm 46
28	100	100	33.1 \pm 1.5 *	32.5 \pm 1.6	348 \pm 42	406 \pm 44
93	100	100	32.7 \pm 1.5 *	31.9 \pm 1.0	364 \pm 47	421 \pm 35
330	100	100	32.4 \pm 1.2	32.2 \pm 1.0	345 \pm 34	417 \pm 40
1,000	100	100	33.8 \pm 1.3 *	31.6 \pm 1.1	401 \pm 45 *	440 \pm 58
3,700	90 (9/10)	90 (9/10)	31.9 \pm 1.3	31.4 \pm 1.4 *	436 \pm 41 *	421 \pm 46

表 2-F 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	総産卵数 (eggs/day/pair)	受精卵数 (eggs/day/pair)	受精率 (%)	生殖腺体指数 (%)	
				雄	雌
対照区	32.4 \pm 3.6	31.6 \pm 3.7	97.5 \pm 2.7	0.9 \pm 0.2	9.4 \pm 1.3
28	34.3 \pm 2.7	33.0 \pm 3.4	95.9 \pm 5.5	0.9 \pm 0.2	9.6 \pm 1.5
93	32.8 \pm 3.1	32.3 \pm 2.8	98.4 \pm 1.1	1.0 \pm 0.4	10 \pm 1
330	33.2 \pm 3.8	32.7 \pm 3.8	98.3 \pm 0.7	1.0 \pm 0.3	9.2 \pm 1.5
1,000	27.2 \pm 5.8 *	23.5 \pm 11.1 *	81.2 \pm 36.7	0.9 \pm 0.3	14 \pm 8 *
3,700	0.5 \pm 0.8 *	0 \pm 0 *	0.0 \pm 0.0 *	9.0 \pm 5.8 *	9.7 \pm 5.8 *

表 2-G 試験結果(続き)

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	肝臓体指数 (%)		ビテロゲン濃度 (ng/mg liver)		二次性徴	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照区	1.8 \pm 0.3	4.7 \pm 0.7	5.88 \pm 5.98	732 \pm 399	101 \pm 14	NA
28	2.0 \pm 1.3	5.1 \pm 1.3	187 \pm 250 *	558 \pm 232	107 \pm 18	NA
93	1.9 \pm 0.4	5.4 \pm 0.8	155 \pm 200 *	526 \pm 90	96 \pm 13	NA
330	2.0 \pm 0.5	5.3 \pm 0.3	1,000 \pm 474 *	568 \pm 97	101 \pm 14	NA
1,000	1.8 \pm 0.6	4.3 \pm 1.3	1,100 \pm 260 *	624 \pm 127	97 \pm 15	NA
3,700	3.6 \pm 1.3 *	4.1 \pm 0.6	5,140 \pm 3,470 *	4,680 \pm 1,410 *	0 \pm 0 *	NA

●F2世代(胚、仔魚期)

表 3-A 試験結果

平均濃度実測値 ($\mu\text{g/L}$)	ふ化率 (%)	ふ化日数 (day)	ふ化後生存率 (%)	生存率 (%) (16日目)
対照区	94 \pm 5	8.1 \pm 0.2	100 \pm 0	94 \pm 5
28	93 \pm 5	8.5 \pm 0.4	100 \pm 0	95 \pm 3
93	96 \pm 5	8.0 \pm 0.0	100 \pm 0	97 \pm 4
330	93 \pm 7	8.6 \pm 0.5 *	100 \pm 0	98 \pm 3
1,000	92 \pm 4	8.2 \pm 0.2	100 \pm 0	95 \pm 5
3,700	NA	NA	NA	NA

結果は平均値 \pm 標準偏差.

有意差水準 (* p <0.05).

NDは未検出 (< 1 ng/mg liver).

NA: not available

二次性徴：尻鰭の乳頭状小突起を有する節板数

(令和元年度第2回 EXTEND2016 化学物質の内分泌かく乱作用に関する検討会 資料2-2より抜粋)
(2020年2月27日開催)