

mg/kg 群では雄の 5 匹および雌の 5 匹に認められ、変化の程度は雄で強い傾向にあった。回復期間終了時屠殺動物においても、乳糜管の拡張は雌雄の全例に認められたが、変化の程度は軽減する傾向にあった。乳糜管を構成する細胞や腸間膜リンパ節には変化は認められなかった。

肝臓および小腸以外の器官においては、肺の泡沫細胞集簇、動脈壁鈣質沈着および骨化生、心臓の心筋変性・線維化、腺胃の胃底腺拡張、腎臓の近位尿細管上皮硝子滴、好塩基性尿細管、下垂体前葉の嚢胞、膀胱の粘膜下組織リンパ球浸潤、脾臓の髄外造血および褐色色素沈着、前立腺の間質リンパ球浸潤並びに精巣上体の精子肉芽腫が対照群と 500 mg/kg 群または対照群あるいは 500 mg/kg 群にのみ認められたが、これらはいずれもラットにおける自然発生病変として発現する変化^りであり、また、500 mg/kg 群における発現率や変化の程度に対照群との差は認められなかった。さらに、剖検で認められた、120 mg/kg 群の雌で認められた赤色域を有する胸腺には出血、500 mg/kg 群の雌で認められた大型化した脾臓には対照例と比べて髄外造血巣の増加が認められたが、これらも単発性の変化であり、被験物質の投与との関連性は認められなかった。

500 mg/kg 群で認められた雌の死亡例では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および小腸の乳糜管拡張が認められ、肝臓の変化は生存例と比べて強い傾向にあった。

500 mg/kg 群で認められた妊娠不成立の 1 ペアについて、雄では、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺および精囊等に変化はなく、また、雌にも下垂体、卵巣および子宮等に変化は認められず、妊娠不成立の原因となるような所見は認められなかった。

精子形成サイクル検査において、500 mg/kg 群でステージ X II の精祖細胞数に有意な高値が認められた。病理組織学検査では精巣に変化は認められなかった。

2. 生殖発生毒性

1) 親動物に及ぼす影響

(1) 性周期検査 (Table 27、Appendices 37, 38)

被験物質投与各群とも、対照群と比べて平均性周期に有意な変化は認められなかった。ただし、一時的に発情前期 (I) 像や発情後期 I (III) 像が認められない、あるいは、発情休止期 (V) 像が 3 日以上持続するなどの性周期の乱れが生じた個体が、500 mg/kg

群でのみ 17 匹中 5 匹（動物番号 542、546、547、549、557）に認められ、その発現は有意に高かった。これらの個体は、その後の交配で交尾が確認され、1 例（動物番号 549）は不妊であったが、その他は正常な妊娠、分娩および哺育が認められた。なお、1 例（動物番号 542）は性周期検査期間中に 1 性周期のみのデータとなったため、群平均性周期の算出からは除外した。

(2) 交尾率および受胎率 (Table 27、Appendix 38)

交尾成立までに要する日数、交尾率および受胎率に有意な変化は認められなかった。いずれの投与群とも交尾不成立は認められず、500 mg/kg 群で 1 例の妊娠不成立例が認められた。また、30 mg/kg 群で交尾成立までに 12 日を要した例（動物番号 020 と 525 のペア）の雌は、交配前は順調な性周期を示していたが、交配開始後 2 日から発情休止期(V)像が続き、交配開始後 11 日に発情前期(I)像が認められ、翌日、発情後期 I (III) 像と共に精子および膣栓が認められ、交尾が確認されたことから、偽妊娠を起こしたものと判断した。

(3) 黄体数、着床数および着床率 (Table 27、Appendix 38)

黄体数、着床数および着床率に有意な変化は認められなかった。

(4) 出産率および妊娠期間 (Table 27、Appendix 38)

出産率および妊娠期間に有意な変化は認められなかった。

(5) 分娩および哺育状態 (Table 27、Appendix 38)

500 mg/kg 群で分娩予定日の妊娠 22 日の朝に分娩出来ずに死亡した 1 匹（動物番号 552）について、その性周期、交尾、受胎、黄体数、着床数および着床率に異常は認められなかった。子宮内には、12 匹の死亡胎児が確認された。その他の投与群の雌に分娩および哺育状態の異常は認められなかった。

2) 新生児に及ぼす影響

(1) 生存性および体重 (Table 28、Appendix 39)

500 mg/kg 群で新生児体重に低値傾向が認められ、哺育 0 日の雌および哺育 4 日の雄で有意な低値が認められた。

一腹当たりの総出産児数、分娩率、哺育 0 日および 4 日の新生児数、出生率、性比並びに哺育 4 日の生存率に有意な変化は認められず、新生児の一般状態にも異常は認め

られなかった。

(2) 形態 (Table 29、30、Appendices 40、41)

外表検査では、いずれの投与群においても外表異常を有する児動物は認められなかった。内臓検査では、内臓異常として脾臓の大型化を呈する児動物が 30 mg/kg 群で 1 匹(発現率 0.6%)認められ、また、内臓変異については、左臍動脈遺残を呈する児動物が対照群で 1 匹(0.6%)および 120 mg/kg 群で 1 匹(0.6%)、胸腺の頸部残留を呈する児動物が 120 mg/kg 群で 1 匹(0.6%)認められた。

考 察

1. 反復投与毒性について

被験物質の投与による主な毒性影響として、肝臓および小腸に変化が認められた。

肝臓に対する影響について、500 mg/kg 群で雄は絶対および相対重量、雌は相対重量の高値が認められ、剖検においても同群の雌雄に肝臓の大型化が確認された。病理組織学検査では、肝臓に小葉中心性の肝細胞肥大が観察された。

血液生化学検査において、500 mg/kg 群で雌雄に認められた総コレステロール濃度の高値は、被験物質の肝臓に対する影響と関連した変化と考えられる。しかしながら、血清 AST、ALT 等の肝細胞逸脱酵素の活性増加は認められず、肝機能に対する影響は小さいものと考えられた。

小腸に対する影響について、120 および 500 mg/kg 群で雌雄に腸絨毛の乳糜管の拡張が認められ、雄の変化は雌に比べて強い傾向にあった。

小腸におけるリンパ管拡張症は一般的に腸間膜リンパの閉塞により発現し、低蛋白血症を伴うこと、また、リンパ管末端の乳糜管の拡張は、ある種の免疫修飾作用物質や降圧剤等の化学物質のサルやラットへの投与により発現することが知られている²⁾。

血液生化学検査で、120 および 500 mg/kg 群の雄に認められた総タンパク濃度の低値並びに 500 mg/kg 群の雄に認められたアルブミン濃度の低値は、この乳糜管の拡張と関連した変化と考えられる。

前述の化学物質による乳糜管の拡張の事例では乳糜管そのもののほか、腸間膜リンパ節にも変化は認められていない²⁾が、本試験で認められた乳糜管の拡張においても、乳糜管を構成する細胞や腸間膜リンパ節に、リンパ流の閉塞の原因となる変化は認められず、その発現機序は不明である。

500 mg/kg 群で認められた雄の眼瞼下垂や自発運動の低下例および投与期間中体重増加量の低値、雌雄の消瘦例は、被験物質の投与による毒性影響を示す変化と考えられる。

また、500 mg/kg 群で分娩予定日に、分娩出来ずに被験物質の投与による毒性影響が認められた雌の 1 匹についても、生存例に認められた肝臓および小腸の変化が認められ、被験物質の投与による毒性影響に分娩によるストレスが加わって衰弱死したものと推察される。

なお、120 および 500 mg/kg 群の雌雄に認められた流涎は、投与直後にのみ認められた変化であり、詳細な臨床観察や感覚反射機能検査等で神経毒性を示唆する変化が認

められていないことから、被験物質の毒性と関連した変化ではなく、投与液に対する忌避反応と考えられる。

雌のサテライト群で認められた回復 14 日の体重および回復期間中の体重増加量の低値は、投与期間中からの体重推移から判断して、対照群の回復期間中の体重増加量が大きかったための偶発的な変化と考えられた。

また、120 mg/kg 群の雌および 500 mg/kg 群の雄で認められた投与 14 日目の摂餌量の高値については、変化に用量相関性は認められず、体重にも変化は認められなかったことから、被験物質の投与とは無関係な偶発的な変化と判断した。

回復期間中の尿検査で認められた 500 mg/kg 群のカリウム排泄量の低値について、その個体値は、当研究所の背景データにおける基準値の範囲[1.06~5.79(mEq/18hr)]内の値であり、また、投与期間終了時の検査ではこのような変化傾向は認められていないことなどから、投与とは無関係な偶発的な変化と判断した。

血液学検査において、500 mg/kg 群で雄に認められた MCH の低値について、その個体値は、基準値の範囲[17.0~19.2(pg)]内の値であり、赤血球数や血色素量に変化はなく、また、用量相関性も認められないことから、投与とは無関係な偶発的な変化と判断した。また、同群の雄に認められたプロトロンビン時間の低値については、延長性の変化ではなく、また、雌には認められていないことから、毒性学的意義のない変化と判断した。

また、雄回復群の 500 mg/kg 群に認められた白血球百分率における好中球比率の低値および雌サテライト群の 500 mg/kg 群に認められた活性化部分トロンボプラスチン時間の低値については、これらの各個体値は、いずれも基準値の範囲[好中球比率：8.2~28.8(%)、活性化部分トロンボプラスチン時間：13.8~18.9(秒)]内の値であり、また、投与期間終了時の検査ではこのような変化傾向は認められていないこと、雌の活性化部分トロンボプラスチン時間においては対照群でやや高値傾向にあったことなどから、いずれも被験物質とは無関係な偶発的な変化と判断した。

血液生化学検査において、30 および 120 mg/kg 群の雄に認められた無機リンの変化には用量相関性は認められず、また、軽微な変化であり、雌雄共通の変化でもないことから、毒性学的意義はないものと考えられる。

30 mg/kg 群の雄に認められたカルシウムの高値、また、30 および 120 mg/kg 群の雄に認められた尿素窒素の高値については、それらの各個体値は、尿素窒素において

120 mg/kg 群の 1 例 (16.8 mg/dL) が基準値の範囲を僅かに上回った以外は、いずれも基準値の範囲[カルシウム : 8.9~10.8(mg/dL)、尿素窒素 : 10.5~16.7(mg/dL)]内の値であり、また、用量相関性のない変化であることから、投与とは無関係な偶発的変化と判断した。また、120 mg/kg 群で雌に認められた塩素の高値についても、その各個体値は、いずれも基準値の範囲[96~108(mEq/L)]内の値であり、むしろ、対照群の値がやや低値傾向であったこと、また、用量相関性のない変化であることなどから、投与とは無関係な偶発的変化と判断した。また、雄回復群の 500 mg/kg 群に認められた血糖値の低値および無機リン濃度の高値、雌サテライト群の 500 mg/kg 群に認められたカリウム濃度の低値についても、それらの各個体値は、血糖において 1 例 (130 mg/dL)、カリウムにおいて 2 例 (3.74、3.68 mg/dL) が基準値の範囲を僅かに外れた以外は、いずれも基準値の範囲[血糖 : 131~182(mg/dL)、カリウム : 3.79~5.44(mg/dL)]内の値であり、また、血糖値およびカリウム濃度の変化は投与期間終了時の検査では認められていないことなどから、いずれの変化も被験物質とは無関係な偶発的なものと判断した。

精子形成サイクル検査では、500 mg/kg 群でステージ X II の精祖細胞数に有意な高値が認められたが、その変化の程度は極僅かで、他のステージに有意な変化はなく、また、病理組織学検査においても精巣に変化は認められないことから、被験物質投与による影響とは考え難い。

詳細な臨床観察、感覚反射機能検査、握力および自発運動量の測定並びに神経系器官・組織の病理学検査において、被験物質の神経行動毒性を示唆する変化は認められなかった。

以上のような、投与期間中あるいは投与期間終了時の検査で認められた変化は、回復期間中あるいは回復期間終了時の検査においては回復あるいは回復傾向にあり、可逆的な変化であると判断した。また、遅発的な毒性影響と考えられる変化も認められなかった。

本試験で認められたものと類似した肝臓に対する影響は、当研究所で実施したビスフェノール A-EO 付加物 (平均付加モル数 5 モル) のラットにおける反復投与毒性・生殖発生毒性併合試験においても認められている³⁾ (未発表)。

2. 生殖発生毒性について

雌の性周期検査において、被験物質投与各群の平均性周期に有意な変化は認められなかったが、500 mg/kg 群で性周期の乱れを生じた個体が 17 匹中 5 匹に認められ、その発現は有意に高かった。内分泌攪乱物質として知られるビスフェノール A の 28 日間反復投与において、発情休止期の延長傾向が報告⁴⁾されており、本試験においても軽度ながら被験物質投与の影響が認められたものと考えられる。なお、当研究所で実施したビスフェノール A-EO 付加物（平均付加モル数 5 モル）についての本試験と同様の試験では、性周期の乱れを生じた個体が認められたものの、その発現に有意な変化はなく、また、用量依存性もなかった⁵⁾（未発表）。

性周期以外に、雌雄親動物の生殖能に対する影響は認められなかった。

児動物については、500 mg/kg 群で新生児体重に低値傾向が認められ、哺育 0 日の雌および哺育 4 日の雄で有意な低値が認められた。雌親動物の体重および摂餌量に影響がないことから、新生児体重の変化は被験物質投与の影響と考えられる。

児動物の剖検において、30 mg/kg 群で脾臓の大型化、120 mg/kg 群で左臍動脈遺残または胸腺頸部残留を呈する例が 1 例ずつ認められたが、用量相関性のない低い発現率の変化であることから、自然発生的範疇のものと判断した。

児動物に対し、その他の発生に関する各指標において被験物質投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、ビスフェノール A-PO 付加物（平均付加モル数 5 モル）の親動物への反復投与における無影響量（NOEL）および無毒性量（NOAEL）は、雌雄とも 120 mg/kg 以上の群で総タンパク濃度の低下および小腸に対する影響が認められたことから、いずれも 30 mg/kg/day と推定した。また、生殖発生毒性に関する NOEL および NOAEL は、500 mg/kg 群で性周期および新生児体重に影響が認められたことから、いずれも 120 mg/kg/day と推定した。

文 献

- 1) 日本毒性病理学会編，毒性病理組織学，2000。
- 2) Gopinath, C., Prentice, D. E. and Lewis D. J. Atlas of experimental toxicological