

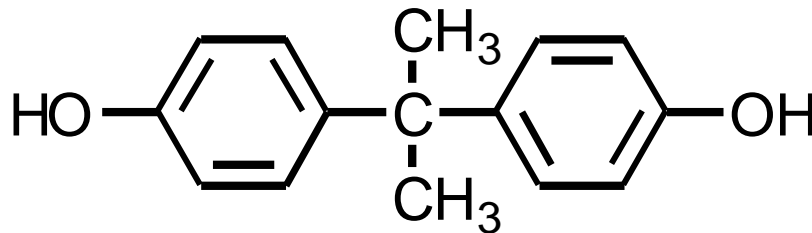
H310127

環境ホルモン研究最近の話題 —Bishenol-Aを中心として—

熊本県立大学
有菌幸司

ビスフェノール A

2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane



分子量 : 228

用途 : 主にポリカーボネート樹脂、エポキシ樹脂の原料
フェノール樹脂、可塑性ポリエステル、ポリサルホン、
ポリアリレート等の原料、ポリ塩化ビニルの安定剤
酸化防止剤としても使用

生産量 : 45.6万トン(2012 日本)

ビスフェノールA（BPA、2,2-ビス（4-ヒドロキシフェニル）プロパン）は、年間約40-50万t製造・輸入され、そのうちの約9割がポリカーボネート樹脂とエポキシ樹脂の合成原料として用いられている。我が国では内分泌かく乱作用が社会問題となって以降、ポリカーボネート製ほ乳瓶や食器の製造及び販売はほとんど行われておらず、また、国内で製造される金属缶については、日本製缶協会のガイドラインにより溶出量が飲料缶で0.005 $\mu\text{g/mL}$ 以下、一般食品缶で0.01 $\mu\text{g/mL}$ 以下となっている。そのため、我が国のビスフェノールA曝露量は10年前に比べて大幅に低減され、欧米と比較しても低いレベルとなっている。一方で、BPAと構造の類似した化合物（BPA関連化合物）が年々増加してきている。ここではBPAの規制の現状および暴露状況に加え、BPA関連化合物の生態影響等について概説した。

我が国の食品衛生法の規格基準においては、ポリカーボネート製器具及び容器・包装からのビスフェノールAの溶出試験規格を2.5 $\mu\text{g/mL}$ （2.5 ppm）以下と制限しています。

※ 缶詰容器には、金属の腐食を防止するため、内面にポリエチレンテレフタレート製のフィルムが張られているものがある他、ビスフェノールAを原料とするエポキシ樹脂による内面塗装がされているものが多いです。

国内で製造される缶詰容器については、ビスフェノールAの溶出濃度が飲料缶で0.005 ppm以下、食品缶で0.01 ppm以下となるように、関係事業者によって自主的な取り組みがなされてきており、2008年7月には業界としてのガイドラインが制定されています。

なお、2006年の食品缶の国内流通量は、114.2万トン（国産31.9万トン、輸入82.3万トン）で、輸入品が全体の72%を占めています。一方、飲料缶の国内流通品は331.6万トン（国産325.5万トン、輸入6.1万トン）で、ほとんどが国産品です。

ビスフェノールA (BPA : CAS No.80-05-7)

BPAの用途：中間物、有機化学製品用（接着剤、合成樹脂、その他）、添加剤（樹脂用、紙用）、電子材料等製品。また、BPAはポリカーボネート樹脂、エポキシ樹脂などの原料、フェノール樹脂、可塑性ポリエステル、酸化防止剤、塩化ビニル安定剤、エンブラ（ポリサルホン、ビスマレイミドトリアジン、ポリアリレート）の原料として用いられる#。

製品評価技術基盤機構「化学物質リスク評価管理研究会ビスフェノールAリスク評価中間報告書」##では、BPAの2003年の内需量426,674トン、ポリカーボネート樹脂用302,955トン（71%）、エポキシ樹脂用65,315トン（15%）。

: https://www.env.go.jp/chemi/report/h16-01/pdf/chap01/02_2_15.pdf

##: <http://www.nite.go.jp/data/000010066.pdf>

ポリカーボネート中のビスフェノール A

- **特性**：透明、耐熱性、耐衝撃性、高温・電子レンジ使用可
- **用途**：幼児用食器、給食用食器、ほ乳びん等
- **乳児用食器・ほ乳びん**
材質 幼児用食器：5～80 ppm、ほ乳びん：18～37 ppm
溶出 幼児用食器（水95°C 30min）：ND～4.6 ppb
ほ乳びん（水95°C 30min）：ND～0.5 ppb
- **給食用食器の溶出試験**
横浜市：熱湯、オリーブ油、スープ等で検出せず
埼玉県：1～67 ppb (32%)
東京都：0.3～120.4 ppb 箸で高かった
- **ほ乳びんの溶出試験**（東京都）95°C水30分間
病院等で使い古したもの：0.3～2.5 ppb
繰り返し煮沸消毒(360回)：0.4～0.5 ppb
- **ポリカーボネート由来のビスフェノール A 暴露量は低い**

ポリカーボネート樹脂 エポキシ樹脂とBPA

- ポリカーボネート樹脂は透明性をもつために光学用途にも使用、航空機・自動車、電気・電子光学の材料などに広く利用。エポキシ樹脂は機械的強度があり、プラスチックねじの材料の用途。
- エポキシ樹脂は主に塗料、電気絶縁材料や接着剤などに利用。
- ポリカーボネート樹脂、エポキシ樹脂製造過程で反応せず樹脂中に残存してBPA量や溶出量がについて各国規制強化の動き。

<http://j-net21.smrj.go.jp/well/reach/column/171201.html>

規制の動向 EU

- 欧州委員会（EC）は2017年5月25日、玩具指令（2009／48／EC）の附属書IIに記載されている付録Cの3歳未満の子供向け玩具または子供が口に入れることを意図した玩具中のBPAに関する特定制限値を改正する委員会指令（（EU）2017／898）を官報に公示#しました。この改正により玩具指令の附属書IIの付録Cに記載されているビスフェノールAの移行限度は従来の0.1mg／Lから、0.04mg／Lに変更され、2018年11月26日から適用。

#: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L0898&from=EN>

USA – EPA

- EPA（環境保護庁）が“Bisphenol A Action Plan”で、規制強化を検討中。“Bisphenol A Action Plan”では、BPAを使用製造された製品の食品包装用途がUSAで使用されるBPAの5%未満を占め、環境への排出量は年間100万ポンドを超える。EPAは、水生生物種の潜在的な影響について検討開始。一方、EPAは食品医薬品局（FDA）、疾病管理センター（CDC）、国立環境科学研究所（NIEHS）等によるBPAばく露によるヒトの健康影響を評価し、ヒトの健康リスクについても対応の必要性を検討。
- Bisphenol A Action Plan :

https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/bpa_action_plan.pdf

USA – FDA

- FDAはBPAの食品接触利用制限に関する情報を開示#。
- 食品添加物規制を修正し、哺乳瓶、シッピカップ（幼児のためにつくられた、液体がこぼれにくいデザインのコップ）、乳児用調製粉乳容器に特定のBPAベースの材料を使用しないように義務化。
- FAQで「FDAは広範な研究を行い、BPAの安全性に関する数百の研究をレビューした。食品容器および包装におけるBPAの現在承認されている使用は安全である」と記載。
- BPAの「低用量問題」##について、FDAとして「化学物質ごとに実験に基づいた「許容摂取量」を決めており、その許容量以下では影響が出なくなる」と規定。「低用量のBPAは人健康に影響しないが、子供の健康には懸念の可能性がある」との結果とし子供用製品の規制を強化している。
- # : <https://www.fda.gov/newsevents/publichealthfocus/ucm064437.htm#regulations>
- ## : <https://www.fda.gov/downloads/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAdditivesIngredients/UCM424074.pdf>

日本

厚生労働省食品安全部基準審査課による「ビスフェノールAについてのQ&A」（平成22年1月15日更新）#で「食品用の容器等は、化学物質の発生源となりその化学物質が体内に取り込まれる可能性があることから、これらの健康被害を防止するため、食品衛生法によって規制されており、必要なものには規格基準が定められています。」と記載。

食品衛生法の規格基準において、ポリカーボネート樹脂製器具及び容器包装からのBPAの溶出試験規格を $2.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ （2.5ppm）以下と制限している。（*日本の規制基準は溶出量）。

: <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/topics/080707-1.html>

中国

- 中国語では、「BPAの哺乳瓶への使用を禁止する通知」#で、「2011年6月1日以降は、ポリカーボネート樹脂製乳児ボトルやBPAを含む他の乳児の哺乳瓶の生産を禁止」「2011年9月1日以降は、BPAを含むポリカーボネート乳児の哺乳瓶やその他の乳児用哺乳瓶の輸入及び販売を禁止し、製造者又は輸入者はリコールの責任を課す」と通知。
- 「哺乳瓶の消毒温度は100°Cを超えてはならない、プラスチックボトルは消毒磨耗と裂傷が繰り返された後に摩耗し、材質中BPAが増加するため、最大8ヶ月から1年で交換する必要がある。プラスチックの老化を防ぐために、容器を太陽の下で直接放置しない」と解説##している。US-FDAと同じくGB/T16288による樹脂コード“7”または“53”に、BPAの含有の可能性を確認。

: <http://www.miit.gov.cn/n1146295/n1652858/n1652930/n4509650/c4509758/content.html>

: <http://baby.sina.com.cn/11/0106/2011-06-01/1012185250.shtml>

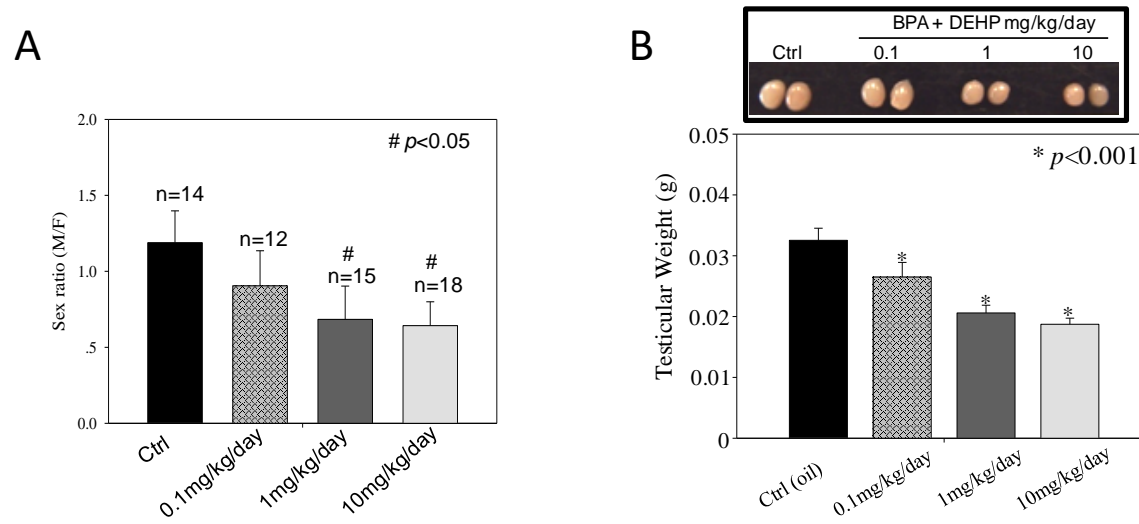
REACHとBPA

- BPAはREACH規則のCLSに特定され、将来的に附属書XIV（認可物質）となり、認可企業以外はSunset Date（上市禁止日）を迎える。
- Sunset Date以降は、REACH規則第56条6項によりCLP規則第11条3項（附属書I Section1.1.2.2）に定めるカットオフ値以上含有させることが禁止され、CLP規則 附属書I Section1.1.2.2では、BPAは生殖毒性1Bで表3に特定濃度限界が定められておらず、Section 3.7.3により0.3%。
- 内分泌かく乱性物質（第57条f）はREACH規則第56条6項により0.1%が濃度限界。

<http://j-net21.smrj.go.jp/well/reach/column/171201.html>

In utero exposure of BPA & DEHP led to a low male-to-female sex ratio in offsprings (mice)

Wei X, Wan HT, Zhan YG, Wong MH, Giesy JP, Wong CKC (2012) *ESPR* 19



Effects of perinatal exposure to 0.1, 1 or 10 mg BPA+DEHP/kg/day on

(A) sex ratio of offspring - A significant decrease of male to female sex ratio in the offspring

(B) Significant reductions in testicular weights

Adverse effects of EDCs- more striking when the exposure occurs during embryonic development.

New findings about plastics.

Consumer Reports 64(May): 28.

- Parents become rightly upset when they read news accounts of federal inspectors finding insect bits, pesticides, and other contaminants lacing foods that their children will eat. A new Japanese study now suggests that the plastic tableware and containers from which we often serve foods may contribute adulterants of their own—hormone-mimicking building blocks of a plastic.
- Roughly 95 percent of all baby bottles currently on the market are made of polycarbonate. As the *poly* in polycarbonate implies, this plastic is a polymer—a chainlike molecule constructed by linking up individual units of a common chemical. In this case, each link is a molecule of bisphenol A.
- Toxicologist Koji Arizono of the Prefectural University of Kumamoto, Japan, and his colleagues tested 10 different brands of polycarbonate baby bottles—purchased in the United States, Germany, Japan, Korea, Malaysia, and the Philippines—along with other types of clear-plastic tableware. When heated, all leached bisphenol A, a chemical that mimics the hormone estrogen, into the liquids they held.
- Takao Y., Lee H.C., Ishibashi Y., Kohra S., Tominaga N., Arizono K. (1998). Fast screening method for bisphenol A in environmental water and in food by solid-phase microextraction. *Journal of Health Science*. 45:P-39.

缶からのビスフェノール A の移行

- 食用缶の多くはエポキシ樹脂・塩化ビニル樹脂等で内面コーティング、ビスフェノール A を含有
- 加圧加熱滅菌(121°C)により食品に移行
- 野菜水煮缶 (えんどう豆、アーティチョーク等) :
ND~22.9 μg (1缶あたり) (Brotonsら)
- 乳児用調製濃縮液 : 0.1~13.2 ppb (Bilesら)
- 缶入り飲料 : コーヒー 3.3~213 ppb (11/13)
紅茶 8.5~90 ppb (4/9), 茶 3.7~22 ppb (5/8)
酒類 13ppb(1/10), 清涼飲料 ND(0/7)
- 魚肉・畜肉缶詰(瀧野ら) : ND~319 ng/g

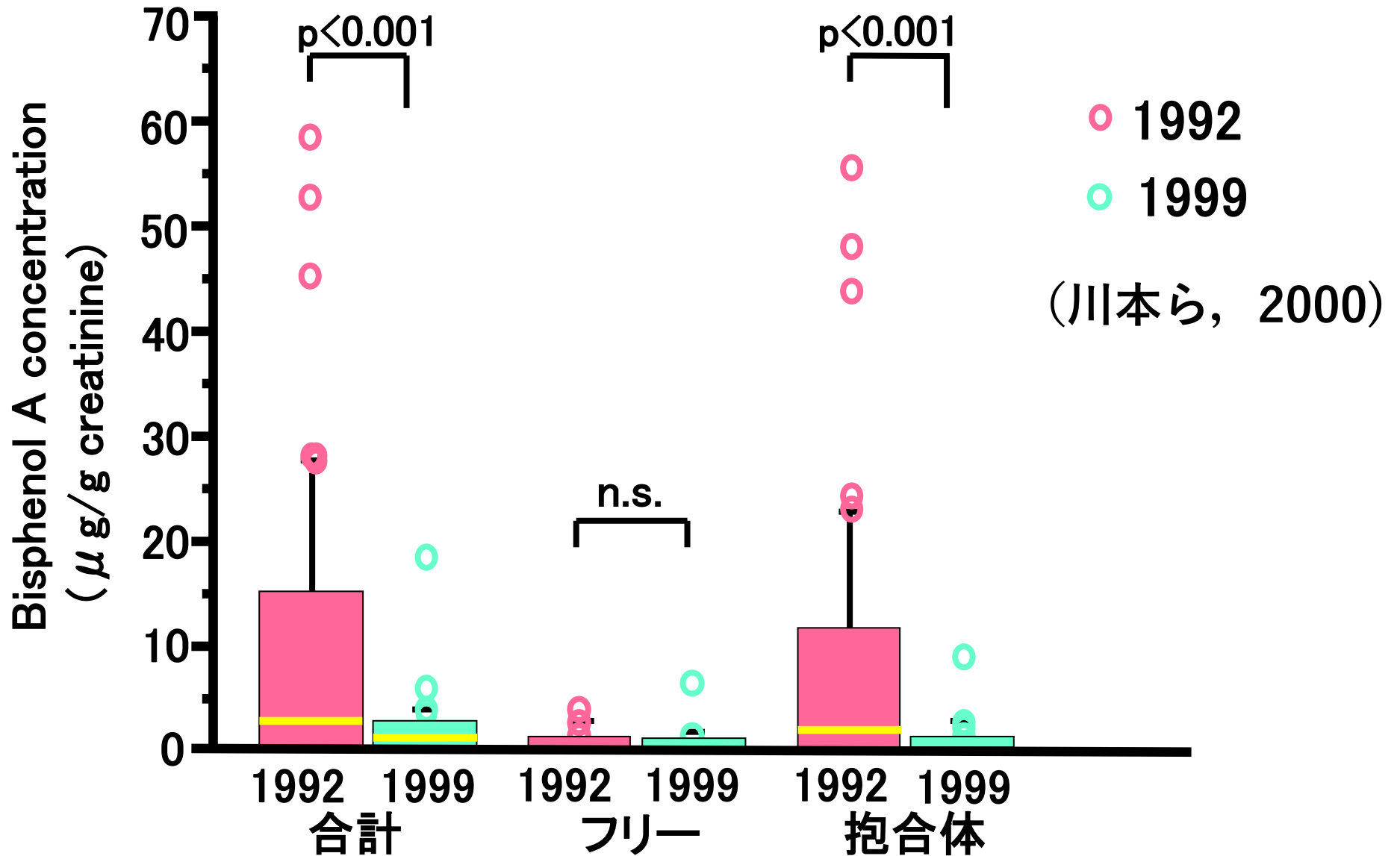
食品中のビスフェノール A

- 缶詰：肉類 (8/8) 17-602 ng/g (コーンビーフ)
魚介類 (2/2) 10-11 ng/g
野菜類 (14/14) 2.3-75 ng/g (スイートコーン)
果実類 (4/4) tr -7.3 ng/g
- レトルト食品 (2/3) 11-86 ng/g (トマトペースト)
- 生鮮食品：肉類 (4/5) tr -2.2 ng/g
魚介類 (2/37) tr -6.3 ng/g
野菜・果実類 (0/13) nd
- 精白米 (0/3) nd, 乳製品 (0/6) nd
- 病院食 (36/42) 0.14-5.3 ng/g (今中ら, 2001)

ビスフェノール A による暴露量

- ◆ 米国 E P A の Reference Dose (RfD)
50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day 内分泌攪乱作用は考慮なし
- ◆ 数年前の缶飲料からの摂取量
コーヒー缶 1 本で 40 μg
体重 50 kg の場合 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day (R f D の 1/60)
- ◆ 現在の食事からの一日摂取量
0.11~0.61 μg 、平均 0.22 μg (病院食から推定)
体重 50 kg 4.4 ng/kg体重/day (R f D の 1/10000)
- ◆ 食品汚染の原因として今でも缶コーティングやレトルトラミネートのエポキシ樹脂があるが、暴露量は大幅に減少した。

人の尿中ビスフェノール A 濃度



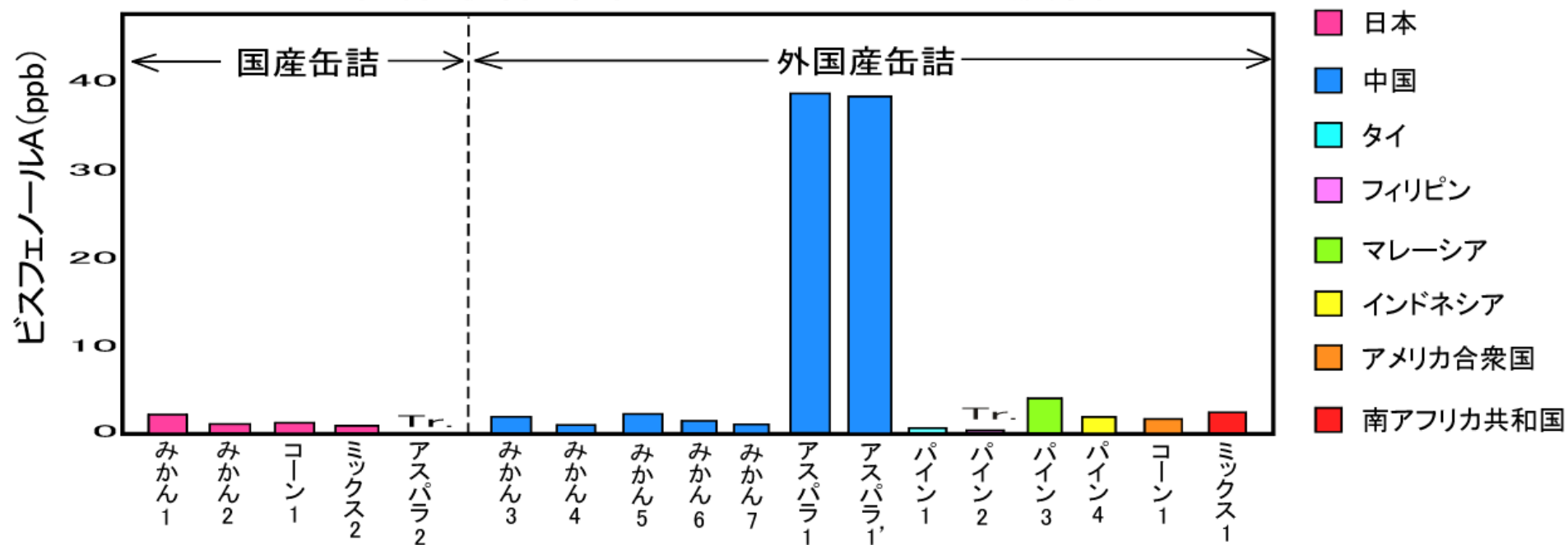
● 定量試験結果 食用缶詰の内面コート材から溶出するビスフェノールAの国別比較

サンプル名	原産国	缶詰液体部中の BPA濃度(ppb)	一缶あたりの BPA総量(μg)	抽出方法
みかん1	日本	2.0	0.14	液液
みかん2	日本	1.0	0.16	液液
コーン1	日本	1.2	0.06	固相
ミックス1	日本	0.8	0.06	液液
アスパラ1	日本	Tr.	Tr.	液液
みかん3	中国	1.8	0.30	液液
みかん4	中国	0.8	0.14	液液
みかん5	中国	2.1	0.21	液液
みかん6	中国	1.2	0.20	固相
みかん7	中国	1.1	0.18	液液
アスパラ1	中国	37.8	1.89	液液
アスパラ1'	中国	37.7	1.88	液液
パイ1	タイ	0.6	0.11	固相
パイ2	フィリピン	Tr.	Tr.	固相
パイ3	マレーシア	3.9	0.75	液液
パイ4	インドネシア	1.9	0.37	液液
コーン2	アメリカ合衆国	1.5	0.19	液液
ミックス1	南アフリカ共和国	2.2	0.32	液液

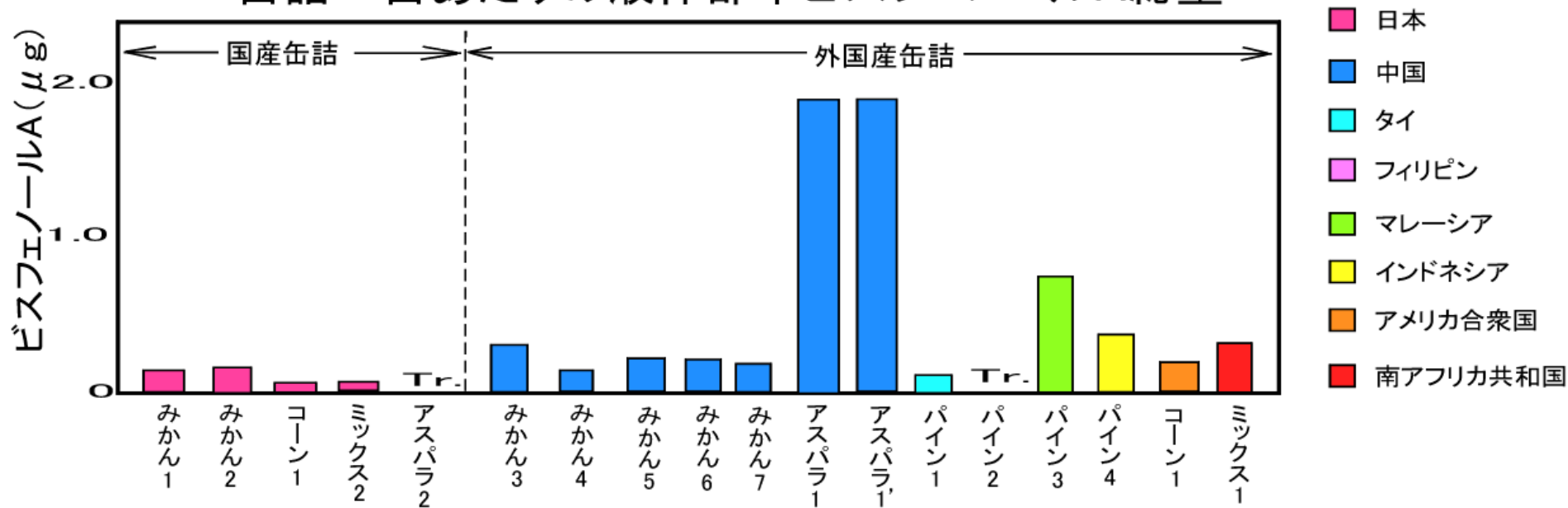
備考1: 表中のTr.は検出限界以上定量限界以下をさす

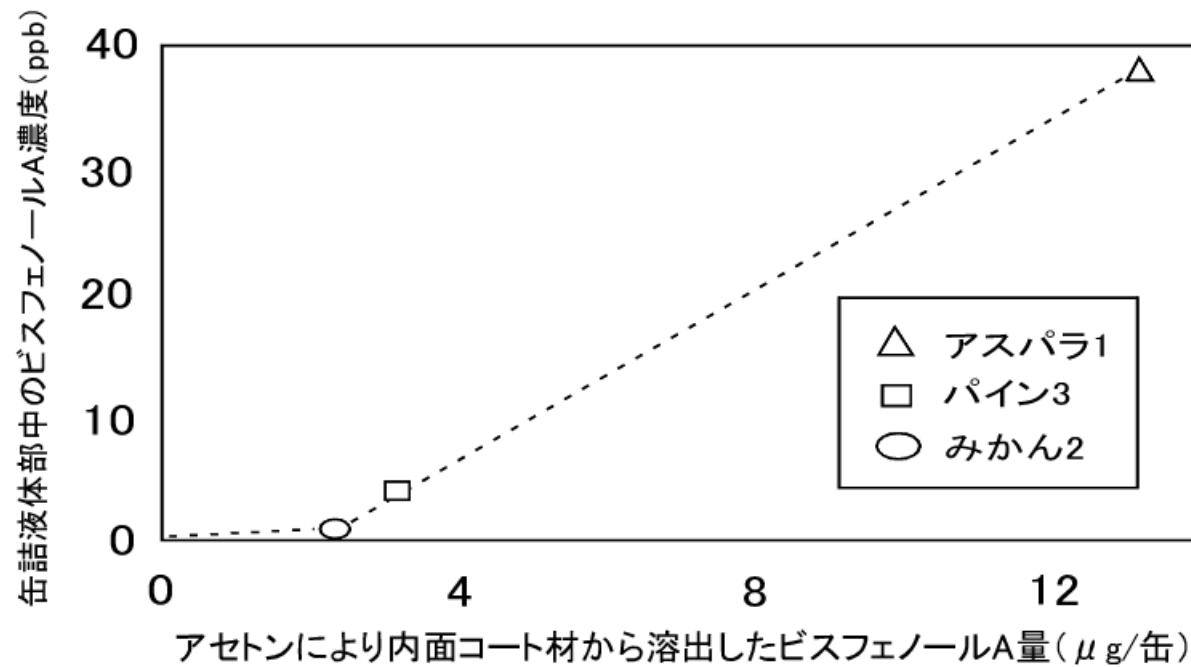
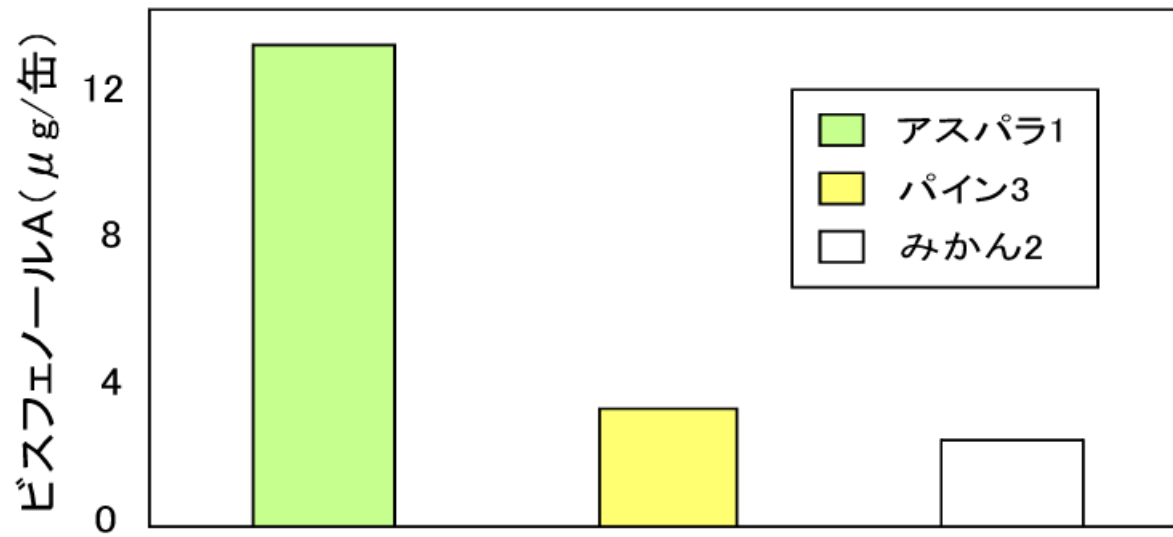
備考2: アスパラ1およびアスパラ1'は同じメーカー、同じ商品の別の缶を測定した結果である

缶詰液体部中のビスフェノールA濃度



缶詰一缶あたりの液体部中ビスフェノールA総量





Substances used in thermal paper placed on the EU market by EU manufacturers in 2016 and 2017 (tonnes)

Developer	2016	2017	Change
Bisphenol A	2,606	2,776	+7%
Bisphenol S	200	397	+98%
Other developer	1,065	1,022	-4%
Total	3,871	4,195	+8%

<https://chemicalwatch.com/67156/bps-rapidly-replacing-bpa-in-thermal-paper-echa-survey>

Holding Thermal Receipt Paper and Eating Food after Using Hand Sanitizer Results in High Serum Bioactive and Urine Total Levels of Bisphenol A (BPA)

Annette M. Hormann¹, Frederick S. vom Saal¹, Susan C. Nagel², Richard W. Stahlhut¹, Carol L. Moyer¹, Mark R. Ellersieck³, Wade V. Welshons⁴, Pierre-Louis Toutain^{5,6}, Julia A. Taylor^{1*}

[PLoS ONE](#) 9(10):e110509

Table 1. BPA and BPS concentrations in 50 thermal paper receipt samples.

Chemical in paper	mg/g receipt	mg/8×12 cm receipt
BPA-positive (44%)	19.6±1.0 (11.5–26.3)	9.0±0.4 (6.1–11.3)
BPS-positive (52%)	23.5±0.7 (15.2–30.1)	10.8±0.3 (7.1–13.2)

Two (4%) of 50 papers tested did not contain either BPA or BPS and did not show any estrogenic activity in a MCF-7 breast cancer cell proliferation assay (data not shown). Values are mean±SEM, with the range of measured values given in parentheses. See Section S2 in File S1 for individual receipt data.

doi:10.1371/journal.pone.0110509.t001

Table 1 Receipt characteristics.

Receipt category	<i>n</i>	BPA content (mg/g paper) ^a	BPS content (mg/g paper) ^a	BPSIP content (mg/g paper) ^a
BPA	33	19.6 ± 4.7 (mean ± SD) 19.3 (median) 7.0–36.0 (range)	2/34 (6%) > LOD maximum = 1.09	0/33 (0%) > LOD
BPS	32	1/32 (3%) > LOD maximum = 0.81	15.0 ± 2.6 (mean ± SD) 14.6 (median) 11.9–26.2 (range)	0/32 (0%) > LOD
BPSIP	12	1/12 (8%) > LOD maximum = 0.70	6/12 (50%) > LOD maximum = 0.05	13.5 ± 0.9 (mean ± SD) 13.9 (median) 12.4–14.8 (range)
Non-cashiers	25	NA	NA	NA

Abbreviations: BPA, bisphenol A; BPS, bisphenol S; BPSIP, 4-hydroxyphenyl 4-isopropoxyphenylsulfone; LOD, limit of detection; NA, not applicable. LODs were 0.2 mg BPA/g paper, 0.02 mg BPS/g paper, and 0.07 mg BPSIP/g paper.

^aDivide by 10 to convert mg/g paper to percent of paper weight.

Environmental Health Perspectives volume124 number4 437–444 April 2016

Bisphenol A, Bisphenol S, and 4-Hydroxyphenyl 4-Isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in Urine and Blood of Cashiers

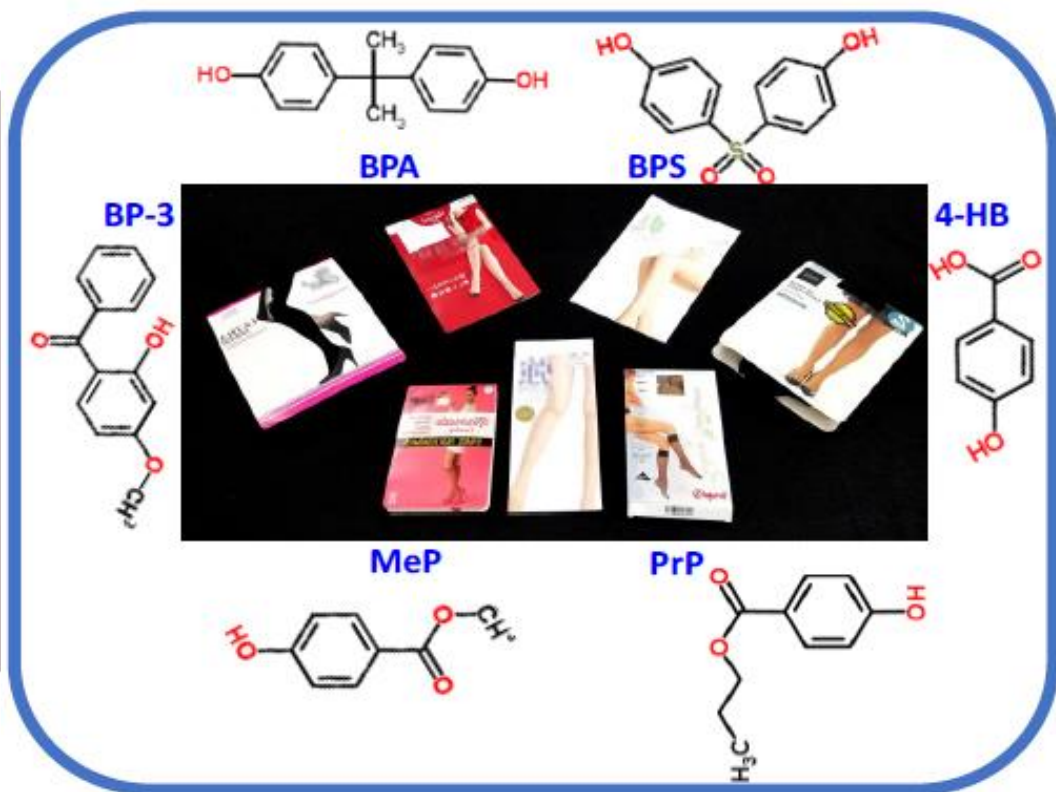
Kristina A. Thayer,¹ Kyla W. Taylor,¹ Stavros Garantziotis,² Shepherd H. Schurman,² Grace E. Kissling,³ Dawn Hunt,² Brenda Herbert,² Rebecca Church,² Rachael Jankowich,² Mona I. Churchwell,⁴ Richard C. Scheri,⁴ Linda S. Birnbaum,⁵ and John R. Bucher¹

Elevated Concentrations of Bisphenols, Benzophenones, and Antimicrobials in Pantyhose Collected from Six Countries

[Environ Sci Technol.](#) 2018 Sep 18;52(18):10812-10819. doi: 10.1021/acs.est.8b03129. Epub 2018 Aug 23.

[Li AJ](#)¹, [Kannan K](#)

Several brands of pantyhose contained BPS, bisphenol F (BPF), benzophenone-1 (BP-1), ethyl-paraben (EtP), and TCC at concentrations of mg/g. Benzophenone-3 (BP-3), 4-hydroxy benzoic acid (4-HB), and methyl- (MeP) and propyl-parabens (PrP) were found in $\geq 85\%$ of the samples at median concentrations on the order of several tens to hundreds of ng/g fabric (Several 1000ppm BPS and BP-1..

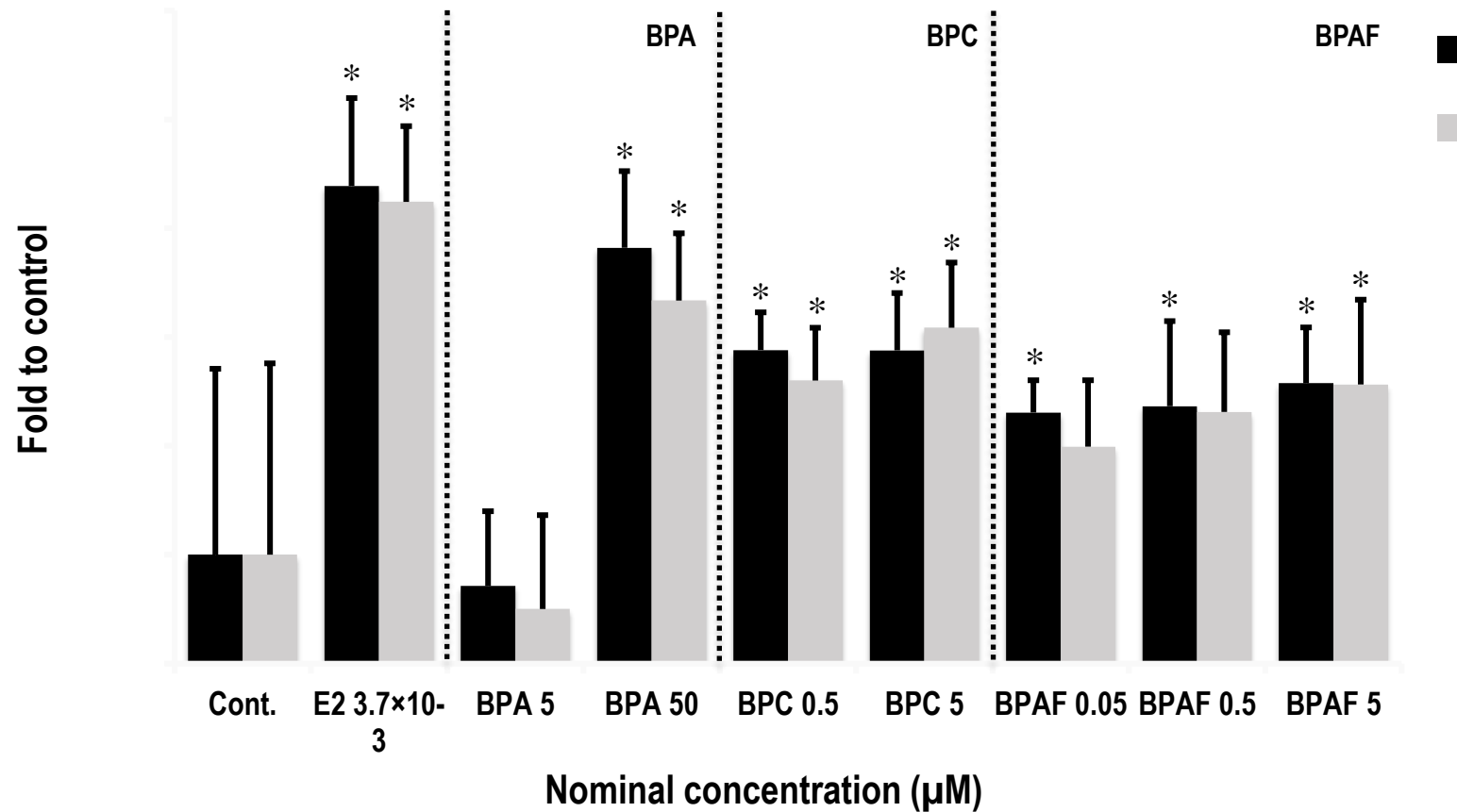


**Spandex
Japan and China -
highest**

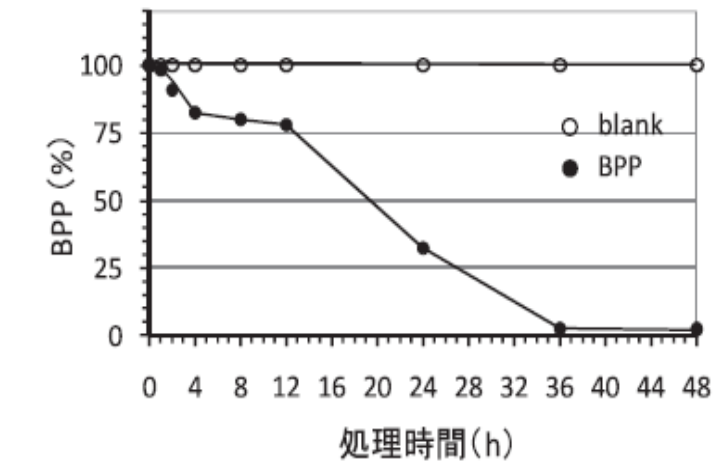
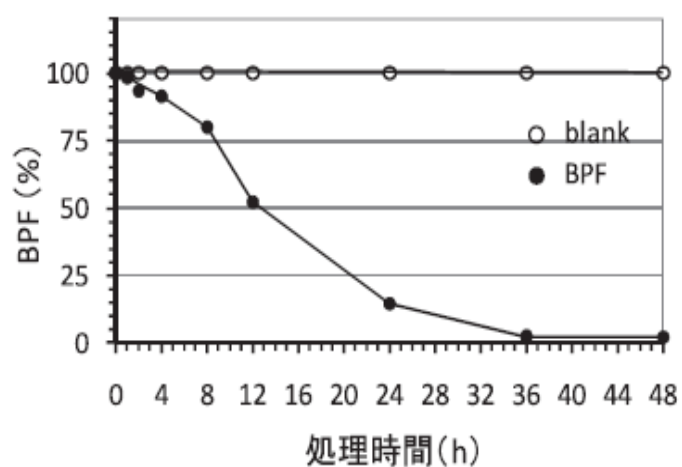
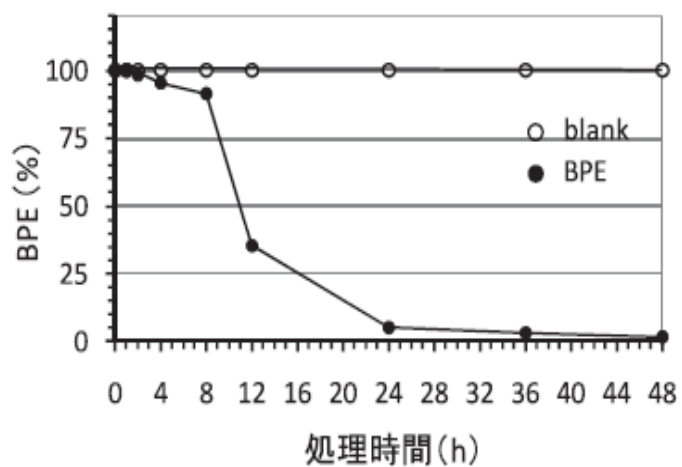
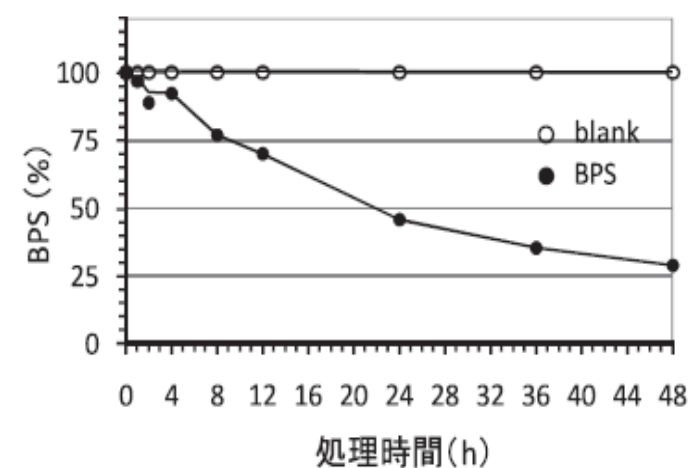
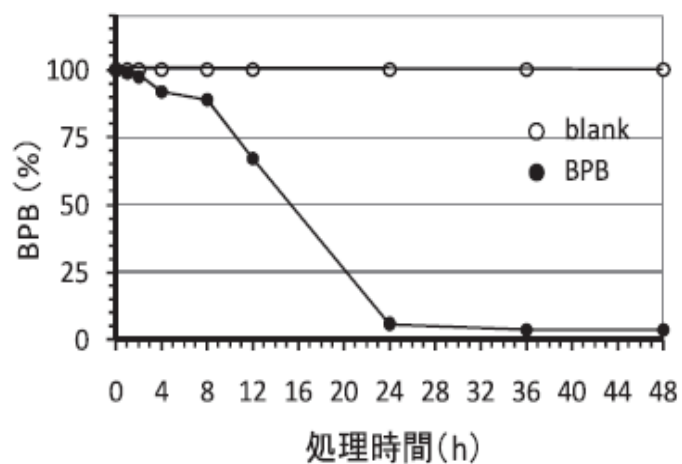
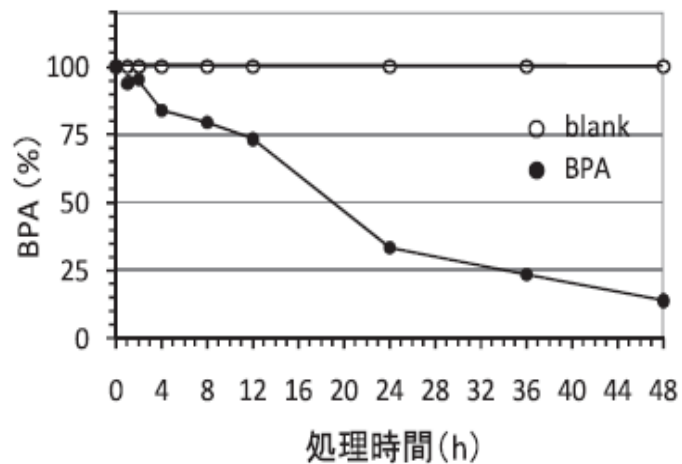
21-50% Spandex contained the highest concentrations of BPS (2.2 mg/g), BP-1 (2.4 mg/g), and EtP (88 μ g/g).

Calculated dermal exposure doses to BPS, BP-1, and EtP by women via pantyhose were as high as 45 900, 50 600, and 1800 picograms per kilogram of body weight per day, respectively.

In vivoメダカ試験系によるビスフェノール類のエストロゲン様作用



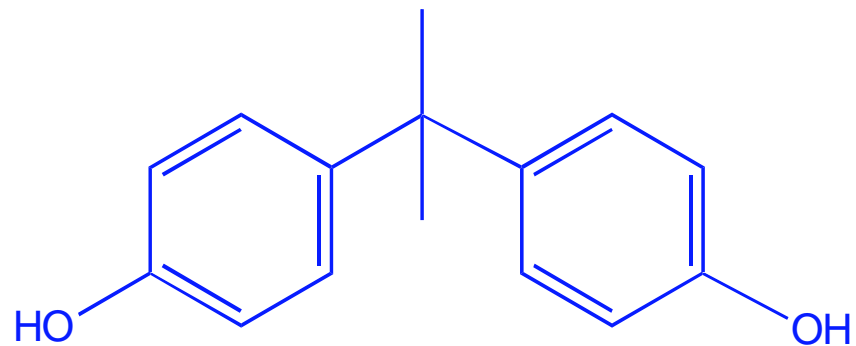
- ◆ ビスフェノール類(BPs)を8時間暴露した雄メダカ肝臓中VTGs遺伝子の発現量を調査
- ◆ 最小作用濃度(VTG1遺伝子発現増加): BPA=50 μM、BPC=<0.5 μM、BPAF=0.05 μM
- ◆ 最小作用濃度(VTG2遺伝子発現増加): BPA=50 μM、BPC=<0.5 μM、BPAF=5 μM



ポーチュラカ処理によるBPs分解・除去の時系変化

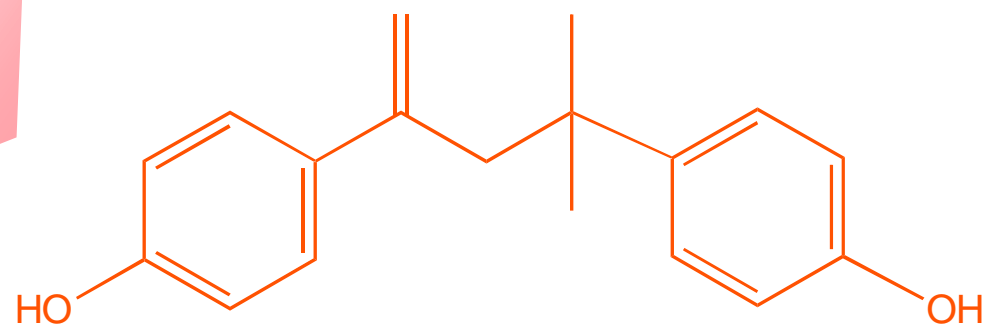
ビスフェノールA代謝物MBPの エストロゲン活性評価

- ビスフェノールA (BPA) の代謝物中に、BPAと比較して数百倍から数千倍以上強いエストロゲン様作用を示す4-メチル-2,4-ビス(*p*-ヒドロキシフェニル)ペンタ-1-エン (MBP) の存在が確認された。
- しかしながら、これらの知見は *in vitro* 試験によるものであり、他の生物種に対する *in vivo* 試験におけるエストロゲン様作用は未だ明らかではない。
- そこで本研究では、ヒメダカ *Oryzias latipes* の肝臓中ビテロゲニン (VTG) 産生を指標として、MBPのエストロゲン活性評価を行ないBPAとの比較を行なった。



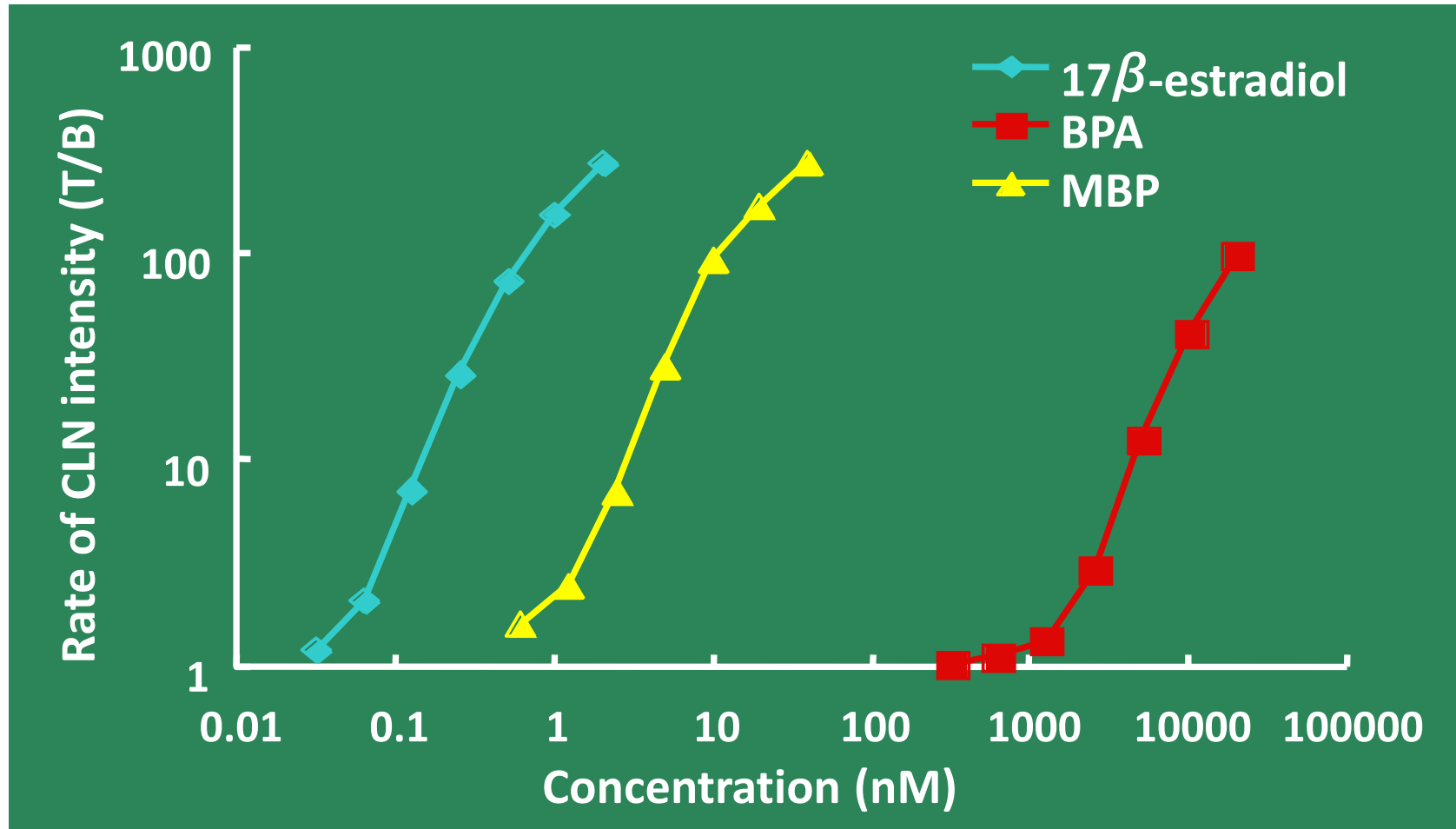
ビスフェノールA
(BPA)

ラット肝酵素
(S9画分)



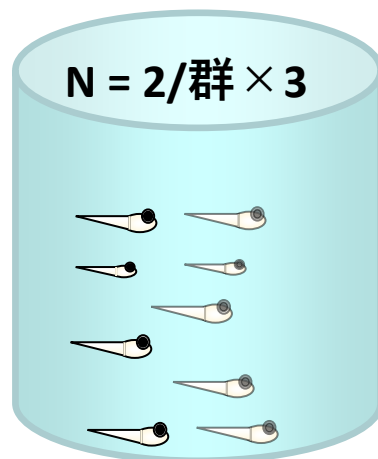
4-メチル-2,4-ビス(*p*-ヒドロキシフェニル)
)ペント-1-エン
(MBP)

In vitro 酵母 two-hybrid 試験によるエストロゲン活性比較



メダカ仔魚を用いた 96時間急性毒性試験

- 仔魚（ふ化後24時間以内を供試）



200mL容ビーカー
15個体/100mL

試験溶液：止水式曝露

培養温度：25 ± 1°C

光周期：16h：8h（明期：暗期）

曝露期間：96h

エンドポイント：死亡率

試験濃度： **BPA**：対照区, 4.0～30 mg/L
(公比 1.2)

MBP：対照区, 1.3～3.1 mg/L
(公比 1.2)

メダカ受精卵を用いた孵化阻害・遅延試験

- 胚（受精後12時間以内を供試）



シャーレ
30個/30mL

試験溶液：半止水式曝露（24h毎に交換）

培養温度：25 ± 1°C

光周期：16h：8h（明期：暗期）

曝露期間：14日

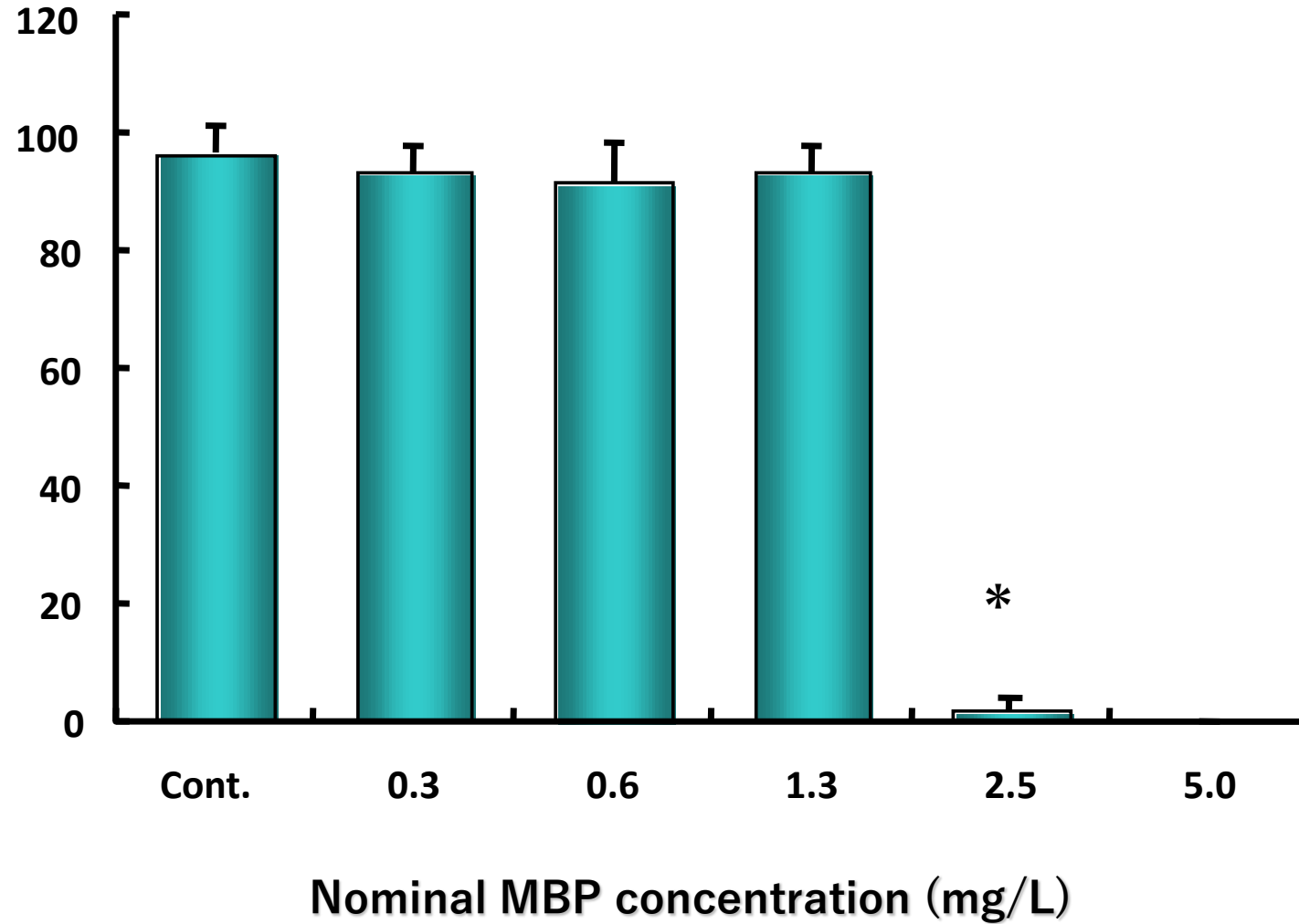
エンドポイント：死亡率、ふ化率

試験濃度：

BPA：対照区, 1.56～50 mg/L
(公比2)

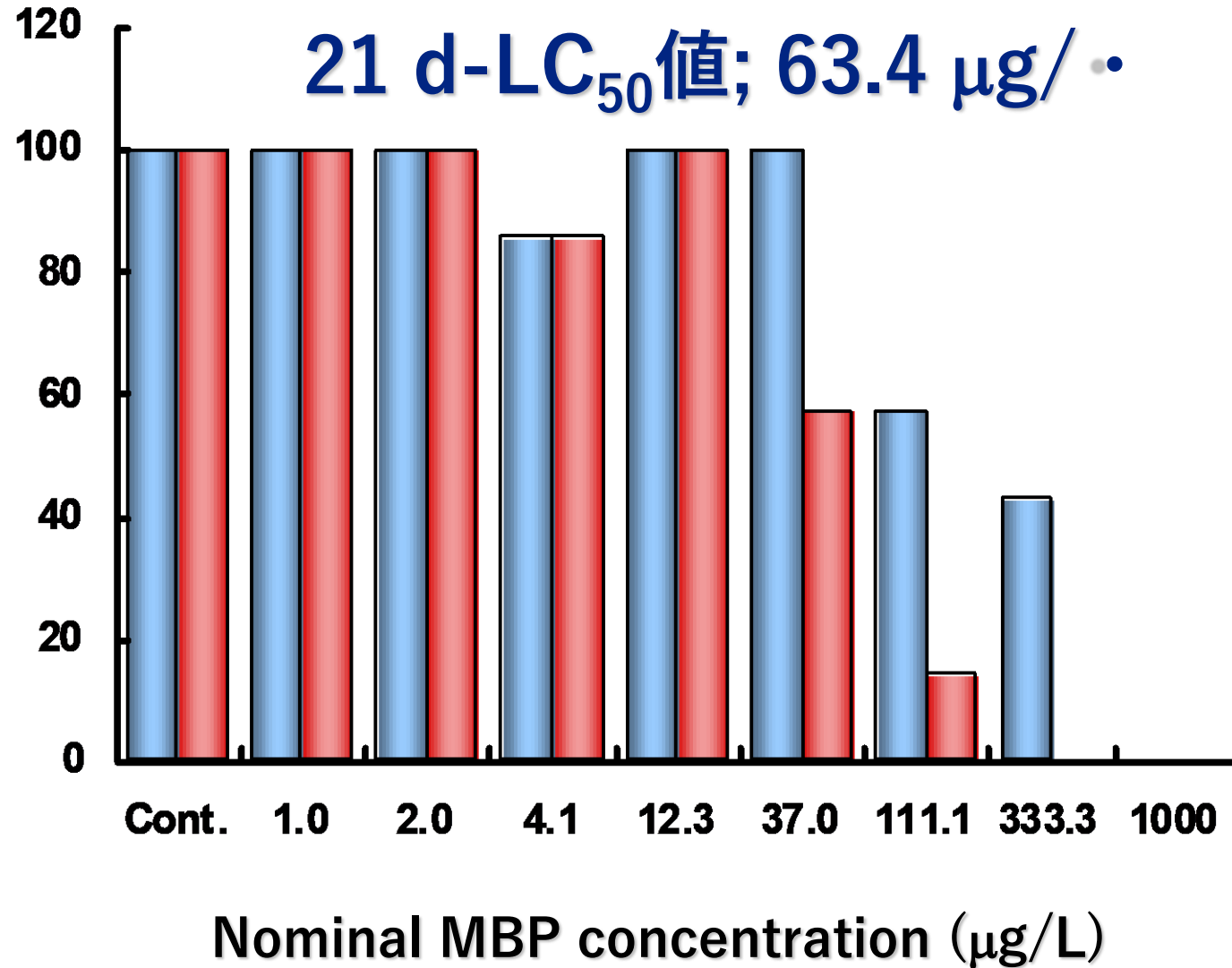
MBP：対照区, 0.3～5.0 mg/L
(公比2)

MBPのメダカ卵に対する孵化阻害影響



データは全て平均±標準偏差で示した * , $P < 0.05$

MBPを21日間曝露したメダカの亜急性毒性影響



各成長段階のメダカに対する毒性影響

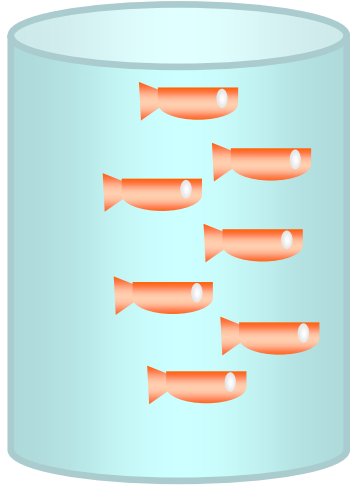
化学物質	仔魚急性毒性 (96h-LC ₅₀ 値)	孵化阻害 (LOEC)
E2	2970	1250
BPA	15000	12500
MBP	1600	2500

単位は全てμg/Lで示した。

仔魚を用いた96時間急性毒性試験において、MBPの96h-LC50値は1.6 mg/L、受精卵を用いた孵化阻害・遅延試験において、MBPのLOECは 2.5 mg/Lと算出され、BPAと比較してそれぞれ約10倍及び5倍程度高い毒性を示した。

In vivo オスメダカ肝臓中ビテロゲニン産生試験

- ・ オスメダカ（孵化後約3ヶ月齢を供試）



7個体/濃度区

試験溶液：半止水式曝露（24h毎に交換）

飼育水温：25 ± 1°C

光周期：16h : 8 h（明期:暗期）

飼料：おとひめβ2 2回/日（飽食量）

曝露期間：21日

エンドポイント：死亡率

肝臓中VTG産生量

肝体指数 (HSI)

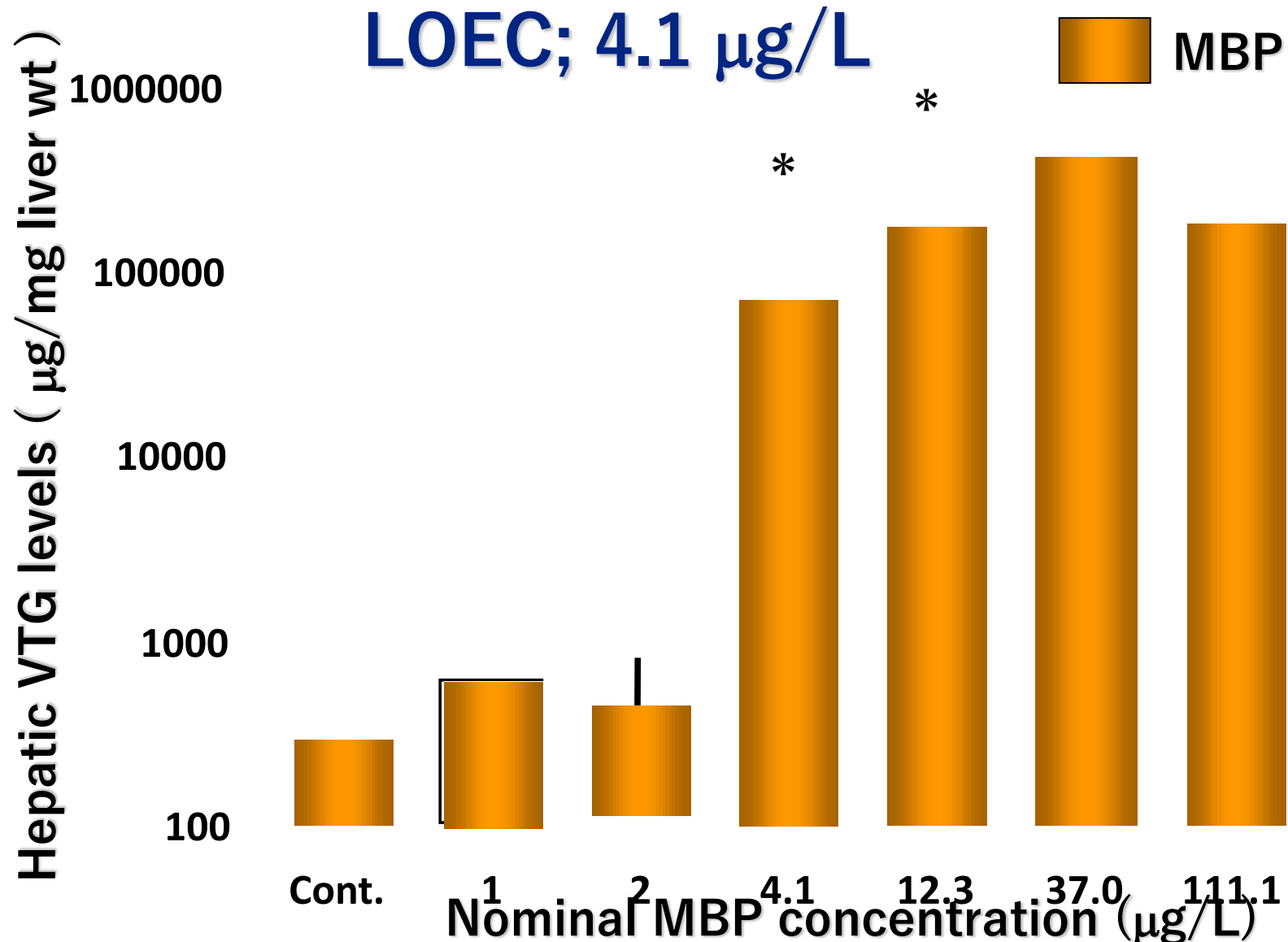
生殖腺体指数 (GSI)

試験濃度：

BPA：対照区, 250, 500, 1000, 2000 μg/L

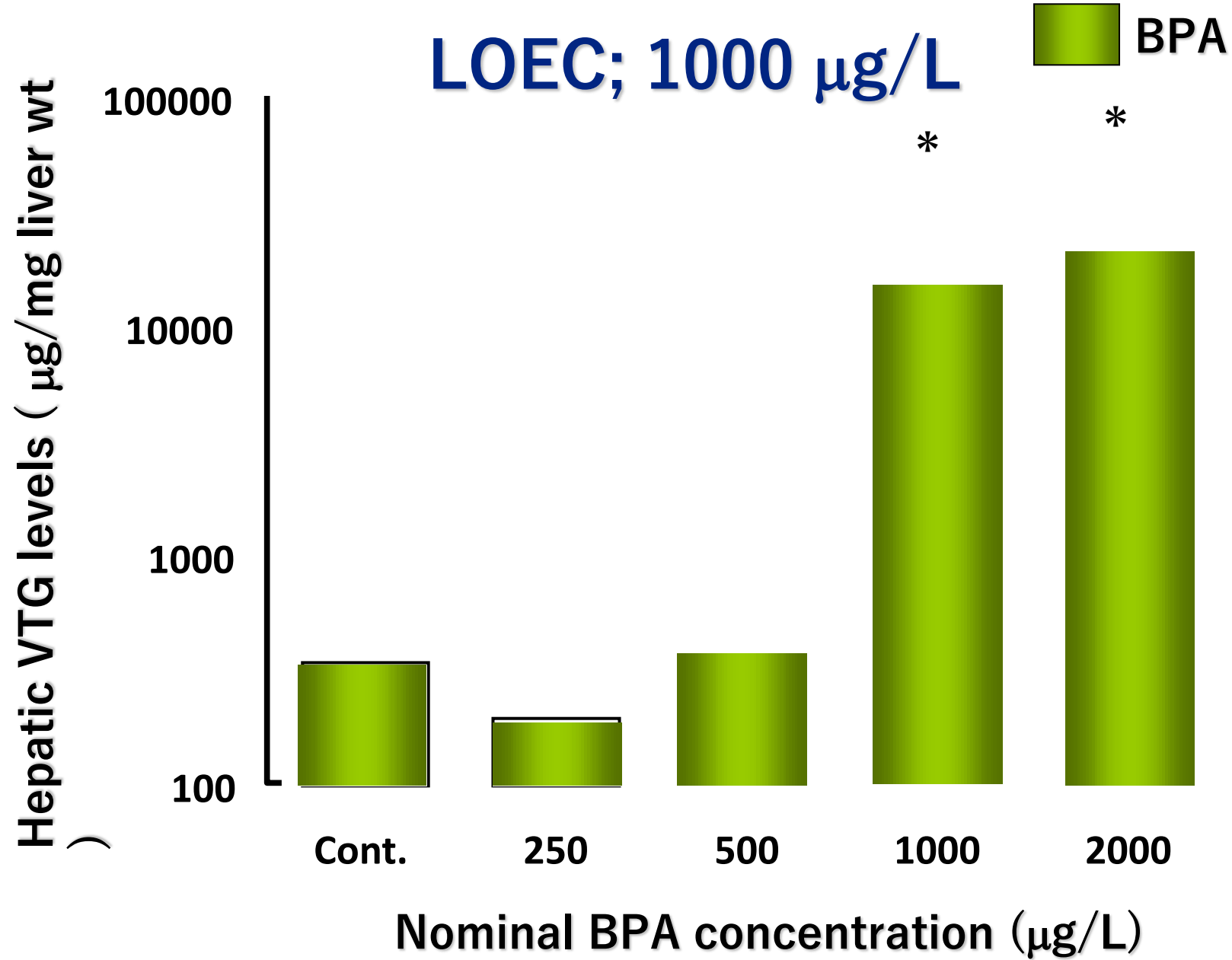
MBP：対照区, 1.0, 2.0, 4.1, 12.3, 37.0,
111, 333, 1000 μg/L

MBPを21日間曝露したオスメダカの肝臓中VTG量



データは全て平均 \pm 標準偏差で示した * , $P < 0.05$

BPAを21日間曝露したオスメダカの肝臓中VTG量



成魚におけるエストロゲン活性強度

化学物質	GSI (LOEC)	HSI (LOEC)	VTG産生 (LOEC)	エストロゲン 活性換算値 ^a
E2	> 0.08	> 0.08	0.04	100 (100)
BPA	> 2000	> 2000	1000	0.004 (0.0035)
MBP	> 111.1	37.0	4.1	1.0 (6.6)

a Estradiol-17 β の活性を100としたときの相対活性値で示し、
()内は酵母 two-hybrid 試験による相対活性値を示す。単位は全て $\mu\text{g/L}$ 。

肝臓中VTG量はMBP-4.1 $\mu\text{g/L}$ (LOEC) 及び12.3 $\mu\text{g/L}$ 濃度区において、対照区と比較して有意な増加が確認された ($p < 0.05$)。

オスメダカ肝臓中VTG産生試験において、MBP-333及び1000 µg/L濃度区は曝露期間中に全ての個体が死亡し、111.1 µg/L濃度区は7個体中6個体が、37.0 µg/L濃度区は7個体中3個体が死亡した。肝臓中VTG量はMBP-4.1 µg/L (LOEC) 及び12.3 µg/L濃度区において、対照区と比較して有意な増加が確認された ($p < 0.05$)。また、MBP-37.0及び111.1 µg/L濃度区においても、対照区と比較して肝臓中VTG量の増加が認められたが、個体数が少なく統計学的な有意差は確認されなかった。

表 1 Effect on the early life stage of BPA-related compounds in medaka

Chemicals	<i>Oryzias latipes</i>	
	larvae	embryos
	96h-LC ₅₀ (mg/l)	14d-LC ₅₀ (mg/l)
BPA	13.9	14.8
MBP	1.6	1.7
BPB	6.1	7.4
BPE	13.9	26.0
BPF	13.3	28.6
BPP	2.3	2.8
MBBO	48.0	10<x<100

10<x<100 represent within this range the LC₅₀ value

3D Models of MBP, a Biologically Active Metabolite of Bisphenol A, in Human Estrogen Receptor α and Estrogen Receptor β

[Michael E. Baker](#)^{1,*} and [Charlie Chandsawangbhuwana](#)²

Bisphenol A [BPA] is a widely dispersed environmental chemical that is of much concern because the BPA monomer is a weak transcriptional activator of human estrogen receptor α [ER α] and ER β in cell culture. A BPA metabolite, 4-methyl-2,4-bis(4-hydroxyphenyl)pent-1-ene [MBP], has transcriptional activity at nM concentrations, which is 1000-fold lower than the concentration for estrogenic activity of BPA, suggesting that MBP may be an environmental estrogen. To investigate the structural basis for the activity of MBP at nM concentrations and the lower activity of BPA for human ER α and ER β , we constructed 3D models of human ER α and ER β with MBP and BPA for comparison with estradiol in these ERs.

These 3D models suggest that MBP, but not BPA, has key contacts with amino acids in human ER α and ER β that are important in binding of estradiol by these receptors. Metabolism of BPA to MBP increases the spacing between two phenolic rings, resulting in contacts between MBP and ER α and ER β that mimic those of estradiol with these ERs. Mutagenesis of residues on these ERs that contact the phenolic hydroxyls will provide a test for our 3D models. Other environmental chemicals containing two appropriately spaced phenolic rings and an aliphatic spacer instead of an estrogenic B and C ring also may bind to ER α or ER β and interfere with normal estrogen physiology. This analysis also may be useful in designing novel chemicals for regulating the actions of human ER α and ER β .

3D models of bisphenol A and its metabolite 4-methyl-2,4-bis (4-hydroxyphenyl)-pent-1-ene (MBP) antagonist binding to human progesterone receptor

Bisphenol-A (BPA) is a widely used primary monomer in polycarbonate plastics and epoxy resins that is known to have endocrine disrupting properties. BPA disrupts normal cell function by mimicking endogenous hormones. Recent studies have shown that a metabolite of BPA, 4-methyl-2,4-bis(4-hydroxyphenyl)-pent-1-ene (MBP) is more toxic than the original compound. Here, we investigated the binding modes of BPA and MBP with the human progesterone receptor using *in silico* methods. The compounds were docked into the target protein's binding site and free binding energies calculated. The results show that MBP has a relatively higher binding affinity than BPA and is similar to that of progesterone. This study suggests that MBP is a progesterone receptor antagonist and may have adverse effects on the normal physiological activities involving progesterone.

マイクロプラスチック

- プラスチックの多くは環境中で腐食せず、市街地のみならず山や海、川などで散乱ごみとなる。
- 市街地の水路から河川さらに海へ流入しているプラスチックは、誤飲・摂食を通して海の生物にも影響を与えている。
- 海鳥やウミガメ、魚、貝など200以上の海洋生物がプラスチックを摂食していると推定→プラスチックから溶出する化学物質の生体影響が危惧される。
- プラスチックを摂食した海洋生物の体内から破片状、シート状、繊維状のプラスチック（マイクロプラスチック）が検出されている。
- マイクロプラスチック→5 mm以下のプラスチック。
- マイクロプラスチックに多くの有害環境化学物質が環境中の10万～100万倍の濃度で吸着することやPCBsの吸着によるプラスチックの有害化の報告。
- プラスチック自体からの化学物質の溶出に加え、吸着した化学物質による複合影響も憂慮。

食品衛生法等の一部を改正する法律（平成30年6月13日公布）

4. 国際統合的な食品用器具・容器包装の衛生規制の整備

食品用器具・容器包装について、安全性を評価した物質のみ使用可能とするポジティブリスト制度の導入等を行う。

国際統合的な食品用器具容器包装の衛生規制の整備

第4条〔定義〕

- ④ 器具とは、飲食器、割ぼう具その他食品又は添加物の採取、製造、加工、調理、貯蔵、運搬、陳列、授受又は摂取の用に供され、かつ、食品又は添加物に直接接触する機械、器具その他の物をいう。



- ⑤ 容器包装とは、食品又は添加物を入れ、又は包んでいる物で、食品又は添加物を授受する場合そのまま引き渡すものをいう。



諸外国の食品用器具・容器包装のポジティブリスト制度導入状況

ポジティブリスト制度 (使用を原則禁止した上で、使用を認める物質をリスト化)	ネガティブリスト制度 (使用を原則認めた上で、使用を制限する物質をリスト化)
米国、欧州(EU)、イスラエル、インド、中国、インドネシア、ベトナム、オーストラリア、ニュージーランド、サウジアラビア、ブラジルなど	カナダ、ロシア、日本、韓国*、タイ*など *韓国・タイにおいてポジティブリスト制度導入を検討中

(資料出所)株式会社情報機構「各国の食品用器具・容器包装材料規制～動向と実務対応～改訂増補版」

- 食品用器具・容器包装の安全性や規制の国際整合性の確保のため、規格が定まっていない原材料を使用した器具・容器包装の販売等の禁止等を行い、安全が担保されたもののみ使用できることとする。

現行

- 原則使用を認めた上で、使用を制限する物質を定める。海外で使用が禁止されている物質であっても、規格基準を定めない限り、直ちに規制はできない。

改正後(ポジティブリスト制度)

- 原則使用を禁止した上で、使用を認める物質を定め、安全が担保されたもののみ使用できる。
※合成樹脂が対象