

内分泌攪乱化学物質の現在

——Bisphenol A, S, Fおよびdi (2-ethylhexyl) phthalateについて——

岡田 瑞恵¹, 岡田 悦政²

The current status of endocrine disrupting chemicals

——Bisphenol A, S, F and di (2-ethylhexyl) phthalate——

Mizue Okada¹, Yoshinori Okada²

プラスチックの合成や可塑剤として使用されるBisphenol (BP) Aは、環境省により外因性の内分泌攪乱化学物質 (endocrine disrupting chemicals: EDCs) としてリストされており、その代替として使用されるBPSおよびBPFもまた、EDCsとしての報告が増加している。これらBPは、主として食品容器・包装を介し食品から生体への移行が懸念される。一方、ポリ塩化ビニルの可塑剤として使用されるdi (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) もまた、EDCsであり、ポリ塩化ビニル手袋、医療用具から生体への移行が懸念される。本稿では3種のBPおよびDEHPを中心に、主たる曝露経路のうち食品および食品包装容器、医療用具からの検出量、また、生体 (尿、血液、母乳) から検出される濃度を示し、さらに、近年の内分泌に対する知見の一つであるBPAと2型糖尿病との関連を概説する。

キーワード: ビスフェノールA (Bisphenol A: BPA), ビスフェノールS (Bisphenol S: BPS), ビスフェノールF (Bisphenol F: BPF), フタル酸ジエチルヘキシル (di(2-ethylhexyl) phthalate: DEHP), 2型糖尿病

I. はじめに

現代社会はプラスチックに依存している。2019年におけるプラスチック原材料の生産量は10,505,236tに達し (日本プラスチック工業連盟, 2019), この生産量から推察できるように、その製品は身の周りの多岐にわたる物品、例えば、包装容器、医療用具、シャンプー、洗浄剤、OA機器等に幅広く使用されている。プラスチックは、大別すると、熱硬化性樹脂と熱可塑性樹脂の二つに分類され、身近な例として、前者はエポキシ樹脂、後者はポリカーボネート樹脂、ポリ塩化ビニル (polyvinyl chloride: PVC) 等がある。近年、これらの合成や可塑剤として使用されているbisphenol (BP), di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 等は、ヒトの健康を脅かす報告が蓄積されている。プラスチック製品の中でも特に、樹脂の合成に使用されるBPAはその製造過程において、不完全な反応の単量体が残留するため使用

環境によっては、かなり溶出し易い。すでに、BPAは環境省により外因性の内分泌攪乱化学物質 (EDCs) としてリストされており、日本におけるBPAの使用は減少している。このようなBPAに対するEDCsとしての懸念から、代替材料として使用されるBPSやBPFもまた、近年、内分泌攪乱作用が報告されている。海外では、BPSおよびBPFによる代替製品は、BPA-freeとして、すでに広く普及しつつある。一方、医療現場で使用される用具類は、BPAばかりでなく、WHOにより非持続性EDCsに分類されているDEHP、パラベン類の溶出が報告 (Iribarne-Durán et al., 2019) されている。また、特筆すべきことは、生体に取り込まれる機会の多さである。例えば、食品容器から食品への移行を介し、また、海洋プラスチックごみから生物濃縮により海産物を介し、そして、医療現場における経口、静注、経皮、経気道等から、生体に移行する頻度はかなり多い。本稿では、生体への移行頻度が多い経路として、食および医療行為からの経路を鑑み、BPA, BPS, BPF, そしてDEHPを中心に、

¹Yms Laboratory/愛知県立大学客員共同研究員, ²愛知県立大学看護学部 (健康管理学)

これらの主たる直接的な曝露経路さらに、文献から明らかにされた検出濃度などの現状を踏まえ、生体への影響の一例として、BPAと2型糖尿病との関連について概説する。

II. BPAとそのアナログ体S, FおよびDEHP

BPは「ビス」すなわち、二つのという意の通り、二つのヒドロキシフェニル基を構造に持つ。一般にBPと言えはBPAを指すことが多いが、実際は、BPには多くの種類が存在する。BPSはBPAよりも物理化学的にやや安定しており、これはBPSの二重結合であるS=Oの構造がBPAのC-C結合より安定していること（滑川, 2016）に由来する（Fig. 1）。

BPAの使用については、すでに2008年の厚労省の見解において、「極めて低容量での曝露により動物の胎児への影響が認められたため、公衆衛生の見地からできるだけ減らす」という方向性が示された。また、食品衛生法により、ポリカーボネート製容器等は、2.5ppm (2.5 μ g/g) 以下の溶出基準が設けられている（厚労省2008）。

一方、DEHPは、フタル酸にアルコールがエステル結合した構造を持つ。DEHPの生体における主な代謝物としては、加水分解生成物であるmono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP)、酸化代謝物であるmono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP)、mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate等があり（Wang et al., 2019）、生体曝露マーカーとして使われる。遡って2002年には、医学的処置の際の生体移行に対し、多量のDEHPに曝露されるこ

とが指摘されているため、厚労省から情報提供および注意喚起が行われた（厚労省, 2002）。取りわけ、新生児および乳児において、体重あたりの曝露量が大きくなること、生体感受性が高い時期であることを鑑み、フィーディングチューブを介するミルクの供給や、人工腎臓用血液回路における体外循環による大量曝露に対し、他の素材への代替を促している。

III. 主たる曝露経路

1. 食品容器・包装から食品への移行

BPA, BPSおよびBPFは、食品の包装、缶詰および飲料の内面防蝕塗装等の材料として使用され、食品が直接接するため、食は最も多い曝露経路となる。これまでに、穀物、乳、チーズ、菓子、飲料（Husoy et al., 2019）、缶詰（Goodson, Robin, Summerfield, Cooper, 2004）等から検出例がある。

概して、BPAは食品の保蔵中の温度（熱）、酸や油脂（脂質成分）との接触、界面活性剤による洗浄等によって溶出し易い性質があり、材質として、紙、ガラス、プラスチック、缶包装のうち、缶包装が最も溶出し易く（Liao, Kannan, 2013）、缶内面のコーティングに存在するBPAは、80~100%が食品を充填、シーリング後、滅菌処理（加熱）した直後に食品に移行したことが明らかにされている（Goodson et al., 2004）。缶包装の食品中のBPA濃度は、アメリカ合衆国市場に流通している71サンプル中、2.6~730ng/gの範囲にあり、同商品におけるロット間での大きな濃度差が見られた（Noonan, Ackerman,

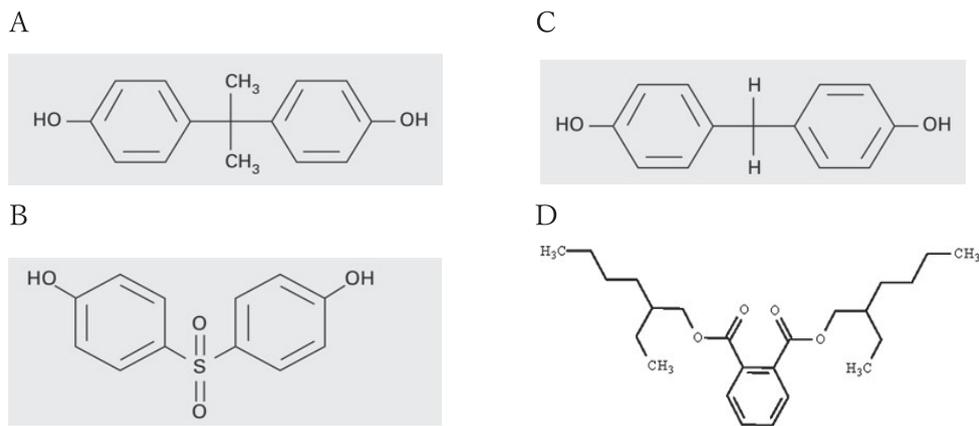


Fig. 1 Structure of BPA (A), BPS (B), BPF (C) and DEHP (D).

J. R. Rochester and A. L. Bolden (2015) (A~C), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chemical and physical data (D).

Begley, 2011). さらに、ギリシャ市場における缶包装食品のBPA濃度は、7.3~42.3ng/gの範囲を示している (Maragou, Thomaidis, Theodoridis, Lampi, Koupparis, 2019). これらの数値範囲から、BPA溶出量は加熱条件、缶内部の環境において大きな差があることが窺える。また、BPAとBPFの溶出比較については、カナダ市場における魚肉缶詰52サンプルについての報告によると、BPA (0.96~265ng/g平均28ng/g) よりもBPF (1.8~5.7ng/g)の方が、溶出が低い傾向が示されている (Cao, Popovic, 2015).

さらに、ここ数十年の間に、調理済み食品を容器に詰め冷凍した、いわゆるレディメイドと言われる食品が利便性から増加している。RegueiroとWenzl (2015) は、ベルギーで市販されているトレー包装、缶包装の調理済み食品、例えば、豚フィレのミックスベジタブル添え、仔牛カツレットミラネーゼ風パスタ添え等を電子レンジで温め (650-850W, 3-6分)、食品中のBPAおよびそのアナログ体の測定を行った。結果、全食品でBPAが検出され、最高値 (17.7±2.9µg/kg) は缶包装 (ビーフラビオリ) であったことを報告している。BPFは異性体が検出され、4,4'-BPFで0.37±0.05µg/kg, 2,2'-BPFで0.39±0.05µg/kgを示した。なお、BPFについては一部の食品、例えば、マスタード (Lehmler, Liu, Gadogbe, Bao, 2018)、しょうが (Liao et al., 2013) 等に天然に存在している。よって、これらを含む食品を天然由来か、容器からの溶出か、単純に判断することは難しい。

一方、DEHPも食品包装材料、調理用手袋等に使用されている。食品からのDEHP (代謝物含む) の検出例は、パン、果物 (ベリー)、乳、チーズ、バターから報告されている (Husøy et al., 2019)。しかし、調理的作業を介した例もある。調理用PVC手袋を使用し箱詰めした弁当は、箱詰め前の食品 (166ng/g) よりも著しく高値のDEHPが検出 (8,990ng/g) されている (厚生省, 2000)。PVC手袋は、その利便性・汎用性から、多くの現場で使用されているが、2000年に厚生省よりPVC手袋の調理過程における使用を避けるよう通達が出されている。

2. 医療用具から生体への移行

医療現場で使用する、チューブ、バッグ、シリンジ類をはじめ、人工腎臓用血液回路、歯科用補綴物等によるEDCsの溶出が明らかになっている。

2015年に、欧州委員会へ化学的な提言・助言を行

う機関であるScientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR, 2015) は、「医療機器におけるBPA使用の安全性」において、一日あたり、体重1kgあたりの推定曝露量について「1) 新生児集中治療室の未熟児3000ng, 2) 幼児の長期にわたる医療処置 (体重約5kg) 685ng, 3) 透析患者57ng, 4) 医療器具への長期曝露0.4-12ng, 5) 歯科材料との接触, 子どもおよび成人140~200ng, 6) 歯科材料と長期に及ぶ接触2~12ng」としている。これらの推定値は、使用材料、BPA溶出に関する情報、1回の処理期間、処理頻度等を考慮し、急性、短期、長期の毒性学的観点から設定された。

実際、どれ位の濃度が溶出するのか。Neonatal Intensive Care Unitにおいて、使用頻度の高い医療用具52種のEDCs溶出実験によると、52種中3/5にBPAが、4/5にパラベンが検出されている。BPAの最大値は三方活栓で7,052.7ng/gが、次いで、パターン化フィルムドレッシング688.1ng/g、胃十二指腸栄養チューブ301.1ng/g、滅菌手袋140.5ng/g、シングルルーメン臍帯静脈または動脈カテーテル130.4ng/gが続いた (Iribarne-Durán et al., 2019)。これらのサンプルは、アセトンに浸漬し24時間放置後、超音波処理されている。アセトンは有機溶媒中、比較的強い溶出力があるため、上記に示した同量のBPAが生体に移行するとは考えにくい。概して、BPAは脂質含有量に依存して溶出量が高くなるため留意すべきである。

一方、DEHPもまた、血液保存バッグ、経腸栄養チューブ、気管内チューブ、カテーテル等に使用され、BPAと同様、血液、血漿、その他の親油性溶液と接触すると溶出しやすい。実際、血中DEHPは、血液濾過、体外式膜型人工肺または両方の適用における術後患者の場合、対照群よりも100または1000倍高い値を示した (Kaestner et al., 2020) 報告もある。また、Kambiaら (2003) によると、バッグからの模擬注入によるDEHP量は0.2±0.008mg~0.7±0.02mgを示し、配管の出口では、0.8±0.09mg~2.0±0.07mgと高くなった。すなわち、接触時間が長いほど溶出量が多くなることが理解される。

IV. 生体からの検出

多くの化学物質の曝露は、経口、吸入、皮膚接触等を通して (Husøy et al., 2019) もたらされる幾つかの経路がある。それらの曝露の結果として、BPAおよび

Table 1 Reported concentrations of three bisphenols, DEHP and its metabolites.

Sample	Country	Studied Population	Materials	Notation	Unit	Concentration	Reference	Year
Urine	Japan	Total(7countries) N=296	BPA	Median	ng/mL ($\mu\text{g/g Cr}$)	0.95 (0.584)	Zhang et al.	2011
Urine	Japan	Total(8countries) N=315	BPS	Geometric mean, Median	ng/mL ($\mu\text{g/g Cr}$)	1.18 (0.933)	Liao et al.	2012
Urine (Cashers, Before work \rightarrow After)	USA	N(BPA) = 33 N(BPS) = 32 N(Control) = 25	BPA BPS	Geometric mean	$\mu\text{g/g Cr}$	1.89 \rightarrow 2.76 0.23 \rightarrow 0.54	Thayer et al.	2016
Urine	USA	N(Adult) = 1808 N(Child) = 868	BPA BPS BPF	Median	$\mu\text{g/L}$	Adult 1.24, Child 1.25 Adult 0.37, Child 0.29 Adult 0.35, Child 0.32	Lehmler et al.	2018
Urine	Germany	N=85	MEHHP MEHP	Median	$\mu\text{g/L}$	35.9 4.5	Wang et al.	2019
Breast milk	Germany	N=78	DEHP MEHP	Median	ng/g $\mu\text{g/L}$	3.9 2.3	Fromme et al.	2011
Formula		N=4	DEHP		ng/g	19.7		
Breast milk	Korea	N=62	MEHP	Median	$\mu\text{g/L}$	2.08	Kim et al.	2015
Breast milk	Spain	N=120	BPA	Geometric mean	ng/mL	0.15	Dualde et al.	2019
Breast milk	Spain	N=10	BPA	Measured value	ng/mL	0.13-1.62	Dualde et al.	2019
Breast milk	China	N=190	BPA BPS	Mean	ng/mL	2.5 0.19	Jin et al.	2020
Blood serum	Sweden	N=42	BPS MEHHP MEHP	Mean Median	ng/mL $\mu\text{g/L}$	0.113 0.31 0.49	Wang et al.	2019
Maternal serum	China	N=106	BPA BPS	Geometric mean	ng/mL	0.5 1.2	Zhang et al.	2020
Cord serum			BPA BPS			0.01 0.03		

DEHPは、羊水、臍帯血、母乳、精液、唾液中（Miyamoto et al., 2018）に検出されている。BPAの場合、国際機関で採用されているNOAEL（無毒性量）は、5mg/kg body weight/dayに設定されているが、それよりも低用量のBPAによって生殖器官はもとより、中枢神経系、免疫等にも影響が観察され、また、同条件の実験においても影響が確認されたことから、低用量懸念には結論が出ていない。なお、生体から検出されたEDCs濃度（尿、母乳、血液）として、Table 1にまとめ記した。

V. BPAと2型糖尿病

EDCsは内在性のホルモンが結合する部位（受容体）に結合することで、内在性ホルモンの働きを攪乱する。その結果、アゴニストあるいはアンタゴニストとして作用し、それがホルモン様作用といわれる所以である。このようなEDCsの報告は、生殖機能とその周辺に関する内容が研究の中心であったが、ここ数十年の間に、EDCsの新しい影響の一つとして、2型糖尿病との関連

が見えてきた。

2016年報告のメタ分析は、BPAと2型糖尿病の有意な相関を示し、また、老齢期マウスを用いた実験的手法によるBPAの長期曝露は、耐糖能障害を誘発した（Lind, Lind, 2018）。また、Hwangらのメタ分析による報告は、尿および血清中のBPA量が2型糖尿病と明らかに関連していることを示している（OR 1.28; 95% CI, 1.14-1.44）（Hwang, Lim, Choi, Jee, 2018）。さらに、タイの調査によると、健常者と糖尿病患者の血清BPA量の比較は、健常者（0.33ng/mL）よりも糖尿病患者（0.52ng/mL, $P < 0.001$ ）の方が有意に高い（Aekplakom, Chailurkit, Ongphiphadhanakul, 2015）ことを示した。このような、BPAと2型糖尿病の関係性からBPAの作用機序を考える。

従来、BPAはエストロゲン受容体（estrogen receptor: ER）に結合し、低用量でもエストロゲン様作用を示し、そのホルモン様活性は、生体内エストロゲンよりもはるかに弱いと解釈されてきた。しかし、BPAは、生殖機能ばかりでなく、 β 細胞に局在するER α への結合に

よって、膵臓の働きを攪乱することでグルコース代謝に影響を及ぼす (Hwang et al., 2018) ことが推察されている。さらに、Hwangら (2018) は、膵島細胞へのBPAの結合により、インスリンまたはグルカゴン分泌の障害を引き起こし、インスリン抵抗性の状態を引き起こすことに言及し、動物実験における低用量BPAが、膵β細胞機能を障害した結果、高インスリン血症とインスリン抵抗性の両方を示したことを根拠の一つとしている (Fig. 2)。

一方、BPA受容体に関して、2007年にはMatsushimaらによって、Estrogen-related receptor gamma (ERRγ) にBPAが強く結合することが証明されている (Matsushima et al., 2007)。これまで、BPAはERに対し結合能が弱く、生体のエストロゲンよりも弱い影響であると理解されてきただけに、BPAがERRγに強く、かつ、ERに対するよりも強く結びつくことは様々な影響が懸念される。ERRγはリガンドが不明な受容体 (オーファン受容体) であるが、BPAとの結合と同様に、抗エストロゲン薬タモキシフェンもまたERRγに強く結びつく (Liu, Matsushima, Shimohigashi, Shimohigashi, 2014)。また、

両者のERRγへの結合部位が一部共有されている (H7aヘリックス上のLeu342, Leu345, Asn346, Ile349残基) ことも示されている (Liu et al., 2014)。すなわち、ERRγに対しては、BPAとタモキシフェンは競合関係にあり、タモキシフェンの抗エストロゲン作用を弱める可能性がある。他方、マウスの膵β細胞におけるERRγを欠損させると、ミトコンドリアの形態異常、耐糖能の低下、グルコースの刺激に対する応答において、インスリンの分泌ができないことが報告されている (Yoshihara et al., 2016)。以上のことから、BPAのERα結合およびERRγへの強い結合は、本来機能すべき膵β細胞のインスリン分泌機能を妨げる所以となりうる。

VI. 今後の課題

上述のように、ERRγにBPAが強く結びつくことが報告された一方で、ERへのBPAの結合力は弱いものの、現在でも健康への懸念は否定されていない。以前の研究において、我々はERへの結合に対して、BPAと食用植物から抽出したポリフェノール成分 (EPP) との競合を

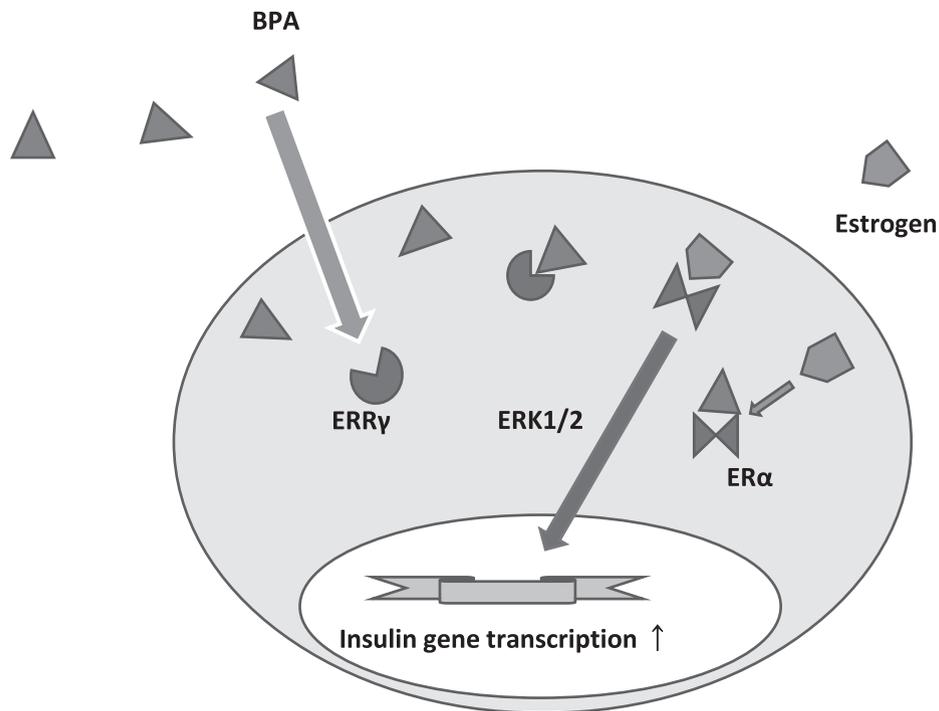


Fig. 2 Relationship between BPA and receptors.

BPA binds strongly to ERRγ. BPA competes with estrogen for ER.
 Estrogen act via extranuclear ERα to activate ERK1/2 and regulate insulin content.
 BPA: bisphenol A, ERα: estrogen receptor α, ERRγ: estrogen-related receptor gamma,
 ERK1/2: extracellular signal-regulated kinase 1/2

検討した。BPAもポリフェノールも同様にフェノール環を持つため、構造が一部類似しているならば、ERに対し二者は競合するという仮説からスタートした。スクリーニングの結果、BPAのERへの抑制率が最も高いEPPは、ポリフェノール量も最も高かった(岡田, 岡田, 2002. 岡田, 岡田, 2004)。このような競合関係は、生体内において同時に存在する複数の物質によって一様ではない。

上記の例は、食成分との関係による影響であるが、今後、BPおよびDEHPについては、他の因子との関係による影響の強弱、年齢による感受性、曝露時間、その他生活の環境因子による曝露加算等、詳細な検討が必要である。また、本稿を執筆するにあたり、データ表記に統一性が無いため、数値を比較することが難しく、今後の国際比較のためにも一定の国際的な基準が望まれる。さらに、欧米諸国に比べ、日本における報告は格段に少ない。環境を考えることは、人の健康を考えることに繋がる。健康長寿のための環境を考えるとともに、日本における知見の蓄積を願っている。

文 献

- Aekplakorn W, Chailurkit LO, Ongphiphadhanakul B. (2015). Relationship of serum bisphenol A with diabetes in the Thai population, National Health Examination Survey IV, 2009. *Journal of Diabetes*. 7(2): 240-249. doi: 10.1111/1753-0407.12159.
- Cao XL, Popovic S. Bisphenol A and Three Other Bisphenol Analogues in Canned Fish Products from the Canadian Market 2014. (2015). *Journal of Food Protection*. 78(7), 1402-1407. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-15-055.
- Dualde P, Pardo O, Corpas-Burgos F, Kuligowski J, Gormaz M, Vento M...Yusá V. (2019). Biomonitoring of bisphenol A, F, S in human milk and probabilistic risk assessment for breastfed infants. *Science of the Total Environment*. 668, 797-805. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.03.024.
- Dualde P, Pardo O, Fernández SF, Pastor A, Yusá V. (2019). Determination of four parabens and bisphenols A, F and S in human breast milk using QuEChERS and liquid chromatography coupled to mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 1114-1115, 154-166. doi: 10.1016/j.jchromb.2019.03.004.
- Fromme H, Gruber L, Seckin E, Raab U, Zimmermann S, Kiranoglu M...Mnet HB. (2011). Phthalates and their metabolites in breast milk-results from the Bavarian Monitoring of Breast Milk (BAMBI). *Environment International*. 37(4), 715-722. doi: 10.1016/j.envint.2011.02.008.
- Goodson A, Robin H, Summerfield W, Cooper I. (2004). Migration of bisphenol A from can coatings effects of damage, storage conditions and heating. *Food Additives Contaminants*. 21(10), 1015-1026. doi: 10.1080/02652030400011387.
- Huang T, Danaher LA, Brüscheweiler BJ, Kass GEN, Merten C. (2019). Naturally occurring bisphenol F in plants used in traditional medicine. *Archives of Toxicology*; 93(6): 1485-1490. doi: 10.1007/s00204-019-02442-5.
- Hwang S, Lim JE, Choi Y, Jee SH. (2018). Bisphenol A exposure and type 2 diabetes mellitus risk: a meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2018 Nov 6; 18(1): 81. doi: 10.1186/s12902-018-0310-y.
- Husøy T, Andreassen M, Hjertholm H, Carlsen MH, Norberg N, Sprong C...Dirven HAAM. (2019). The Norwegian biomonitoring study from the EU project EuroMix: Levels of phenols and phthalates in 24-hour urine samples and exposure sources from food and personal care products. *Environment International*. 132: 105103. doi: 10.1016/j.envint.2019.105103.
- Iribarne-Durán LM, Artacho-Cordón F, Peña-Caballero M, Molina-Molina JM, Jiménez-Díaz I, Vela-Soria F...Olea N. (2019). Presence of Bisphenol A and Parabens in a Neonatal Intensive Care Unit: An Exploratory Study of Potential Sources of Exposure. *Environmental Health Perspectives*. 127(11), 117004. doi: 10.1289/EHP5564.
- Kaestner F, Seiler F, Rapp D, Eckert E, Müller J, Meltz C...Göen T. (2020). Exposure of patients to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and its metabolite MEHP during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy. *PLoS One*. 15(1),

- e0224931. doi: 10.1371/journal.pone.0224931.
- Kambia K, Dine T, Gressier B, Bah S, Germe AF, Luyckx M...Gottrand F. (2003). Evaluation of childhood exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate from perfusion kits during long-term parenteral nutrition. *International Journal of Pharmaceutics*. 262(1-2), 83-91. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00335-1.
- Kim S, Lee J, Park J, Kim HJ, Cho G, Kim GH...Choi K. (2015). Concentrations of phthalate metabolites in breast milk in Korea: estimating exposure to phthalates and potential risks among breast-fed infants. *Science of the Total Environment*. 508, 13-19. doi: 10.1016/j.scitotenv.2014.11.019.
- 厚生労働省医薬局安全対策課 (2002). ポリ塩化ビニル製の医療用具から溶出する可塑剤 (DEHP) について. 医薬安発第1017001号
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/devices/0116.html>
- 厚生労働省食品安全部基準審査課(2008). ビスフェノールAについてのQ&A. <https://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kigu/topics/080707-1.html>
- 厚生省生活衛生局食品化学課 (2000). 食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会の審議結果衛化第31号. https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1206/h0614-1_13.html
- Lehmler HJ, Liu B, Gadogbe M and Bao W. (2018). Exposure to Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S in U.S. Adults and Children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2013-2014. *ACS Omega*. 3(6): 6523-6532. doi: 10.1021/acsomega.8b00824.
- Liao C, Liu F, Moon HB, Yamashita N, Yun S, Kannan K. (2012a). Bisphenol analogues in sediments from industrialized areas in the United States, Japan, and Korea: spatial and temporal distributions. *Environmental Science & Technology*. 46(21): 11558-11565. doi: 10.1021/es303191g.
- Liao C, Kannan K. (2013). Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 61(19), 4655-4662. doi: 10.1021/jf400445n.
- Liao C, Liu F, Alomirah H, Loi VD, Mohd MA, Moon HB...Kannan K. (2012b). Bisphenol S in urine from the United States and seven Asian countries: occurrence and human exposures. *Environmental Science & Technology*. 46(12): 6860-6866. doi: 10.1021/es301334j.
- Lind PM, Lars L (2018). Endocrine-disrupting chemicals and risk of diabetes: an evidence-based review. *Diabetologia*. 61(7): 1495-1502. doi: 10.1007/s00125-018-4621-3.
- Liu X, Matsushima A, Shimohigashi M, Shimohigashi Y. (2014). A Characteristic Back Support Structure in the BisphenolA-Binding Pocket in the Human Nuclear Receptor ERR γ . *PLoS One*. 9(6), e101252. doi: 10.1371/journal.pone.0101252.
- Maragou NC, Thomaidis NS, Theodoridis GA, Lampi EN, Koupparis MA. (2020). Determination of bisphenol A in canned food by microwave assisted extraction, molecularly imprinted polymer-solid phase extraction and liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 1137, 121938. doi: 10.1016/j.jchromb.2019.121938.
- Minatoya M, Araki A, Miyashita C, Bamai YA, Itoh S, Yamamoto J...Kishi R. (2018). Association between prenatal bisphenol A and phthalate exposures and fetal metabolic related biomarkers: The Hokkaido study on Environment and Children's Health. *Environmental Research*. 161, 505-511. doi: 10.1016/j.envres.2017.11.052.
- Matsushima A, Kakuta Y, Teramoto T, Koshiba T, Liu X, Okada H...Shimohigashi Y. (2007). Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma. *The Journal of Biochemistry*. 142(4), 517-524. doi: 10.1093/jb/mvm158.
- 滑川亘希. (2016). 医用材料からのビスフェノール類の溶出. *純真学園大学雑誌* 第Vol. 5. 39-45.
- 日本プラスチック工業連盟年次資料 (2019). プラスチック原材料生産実績.
<http://www.jpif.gr.jp/3toukei/toukei.htm>

- Noonan GO, Ackerman LK, Begley TH. (2011). Concentration of bisphenol A in highly consumed canned foods on the U.S. market. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 59(13), 7178-7185. doi: 10.1021/jf201076f.
- 岡田瑞恵, 岡田悦政. (2002). 食用植物由来成分によるビスフェノールAのエストロジェンレセプターへの結合抑制. *日本家政学会誌*. doi.org/10.11428/kasei.54.0.127.0
- 岡田悦政, 岡田瑞恵. (2004). ラット培養肝細胞におけるビスフェノールAの影響抑制. *日本衛生学会誌*. 59(2), 148.
- Regueiro J, Wenzl T. (2015). Development and validation of a stable-isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of bisphenols in ready-made meals. *Journal of Chromatography A*. 1414, 110-121. doi: 10.1016/j.chroma.2015.08.037.
- Rochester JR, Bolden AL. (2015). Bisphenol S and F: A Systematic Review and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol A Substitutes. *Environmental Health Perspectives*. 123(7), 643-650. doi.org/10.1289/ehp.1408989.
- Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). (2015). Opinion on “The safety of the use of bisphenol A in medical devices”.
- Sajiki J, Takahashi K, Yonekubo J (1999). Sensitive method for the determination of bisphenol-A in serum using two systems of high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 1999 Dec 24; 736(1-2): 255-261. doi: 10.1016/s0378-4347(99)00471-5
- Thayer KA, Taylor KW, Garantziotis S, Schurman, SH, Kissling GE, Hunt D...Bucher JR. (2016). Bisphenol A, Bisphenol S, and 4-Hydroxyphenyl 4-Isopropoxyphenylsulfone (BPSIP) in Urine and Blood of Cashiers. *Environmental Health Perspectives*. 124(4), 437-444. doi: 10.1289/ehp.1409427.
- Wang Y, Zhu H, Kannan K. (2019). A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. *Toxics*. 7(2), 21. doi: 10.3390/toxics7020021.
- Yoshihara E, Wei Z, Lin CS, Fang S, Ahmadian M, Kida Y, Tseng T, Dai Y, Yu RT, Liddle C, Atkins AR, Downes M, Evans RM. (2016). ERR γ Is Required for the Metabolic Maturation of Therapeutically Functional Glucose-Responsive β Cells. *Cell Metabolism*. 23(4), 622-634. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.005.
- Zhang B, He Y, Zhu H, Huang X, Bai X, Kannan K, Zhang T. (2020). Concentrations of bisphenol A and its alternatives in paired maternal-fetal urine, serum and amniotic fluid from an e-waste dismantling area in China. *Environment International*. 136,105407. doi: 10.1016/j.envint.2019.105407.
- Zhang Z, Alomirah H, Cho HS, Li YF, Liao C, Minh TB...Kannan K. (2011). Urinary bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in several Asian countries. *Environmental Science & Technology*. 45(16), 7044-7050. doi: 10.1021/es200976k.