

表 3

世代		親:F0			児:F1					
投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		0	10	50	250	1250	100000			
母動物数		14	15	14	15	14	14			
児 動 物 ( 哺 育 期 間 中)	一般状態		異常なし					—		
	性比(雄/雄+雌)		0.486	0.481	0.511	0.523	0.48	0.477		
	生存率 (%)	哺育0日(出生率)		98.5 $\pm 3.0$	99.6 $\pm 1.6$	100	100	100	98.6 $\pm 2.8$	
		哺育4日(生存率)		96.1 $\pm 7.2$	96.9 $\pm 4.4$	91.8 $\pm 25.8$	96.3 $\pm 4.3$	98.7 $\pm 2.6$	93.2 $\pm 6.8$	
		哺育21日(離乳率)		100	100	99.1 $\pm 3.3$	100	100	100	
	体重 (g)	雄	哺育0日		5.9 $\pm 0.4$	5.9 $\pm 0.4$	5.9 $\pm 0.4$	5.7 $\pm 0.8$	5.9 $\pm 0.3$	5.8 $\pm 0.4$
			哺育7日		14.1 $\pm 1.0$	14.1 $\pm 1.1$	13.5 $\pm 1.4$	14.2 $\pm 1.3$	14.5 $\pm 1.4$	14.2 $\pm 1.4$
			哺育14日		29.6 $\pm 1.7$	29.2 $\pm 2.1$	28.8 $\pm 2.1$	29.7 $\pm 2.0$	30.1 $\pm 1.5$	29.5 $\pm 2.0$
			哺育21日		46.7 $\pm 2.6$	46.4 $\pm 3.0$	44.1 $\pm 3.9$	46.9 $\pm 3.1$	46.4 $\pm 2.9$	46.2 $\pm 4.2$
		雌	哺育0日		5.5 $\pm 0.4$	5.6 $\pm 0.4$	5.4 $\pm 0.3$	5.5 $\pm 0.4$	5.5 $\pm 0.3$	5.4 $\pm 0.4$
			哺育7日		13.6 $\pm 1.0$	13.3 $\pm 1.1$	13.0 $\pm 1.4$	13.4 $\pm 1.2$	13.8 $\pm 1.2$	13.4 $\pm 1.2$
			哺育14日		28.6 $\pm 1.7$	27.7 $\pm 2.1$	27.8 $\pm 2.0$	28.2 $\pm 2.0$	29.0 $\pm 1.6$	28.3 $\pm 1.8$
			哺育21日		44.7 $\pm 2.3$	43.5 $\pm 3.2$	43.2 $\pm 3.6$	44.2 $\pm 2.9$	44.6 $\pm 3.4$	43.6 $\pm 2.9$
	AGD (mm)	雄	哺育0日		3.24 $\pm 0.33$	3.24 $\pm 0.31$	3.26 $\pm 0.48$	3.46 $\pm 0.23$	3.33 $\pm 0.17$	3.35 $\pm 0.32$
		雌	哺育0日		1.48 $\pm 0.19$	1.48 $\pm 0.19$	1.43 $\pm 0.19$	1.52 $\pm 0.23$	1.51 $\pm 0.13$	1.54 $\pm 0.16$
	AGD/ $\sqrt[3]{\text{BW}}$	雄	哺育0日		1.80 $\pm 0.17$	1.79 $\pm 0.17$	1.82 $\pm 0.24$	1.92 $\pm 0.12$	1.85 $\pm 0.10$	1.87 $\pm 0.16$
		雌	哺育0日		0.84 $\pm 0.10$	0.84 $\pm 0.11$	0.82 $\pm 0.11$	0.86 $\pm 0.13$	0.86 $\pm 0.08$	0.88 $\pm 0.09$
	乳輪/乳頭	雄	哺育0日		無	無	無	無	無	無
			哺育12日		無	無	無	無	無	無
		雌	哺育0日		有	有	有	有	有	有
哺育12日			有	有	有	有	有	有		
生存児形態	哺育0日		異常なし					—		
	哺育4日 (余剰児)	水腎		0	1	0	0	0	0	
		腎盂拡張		0	0	0	1	0	0	
死亡児形態	短吻		1	0	0	0	0	0		
	索状尾・鎖肛		1	0	0	0	0	0		

表 4

世代		親:F0			児:F1					
投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		0	10	50	250	1250	100000			
母動物数		14	15	14	15	14	14			
児 動 物 ( 哺 育 期 間 中 )	器 官 重 量 ( 2 1 日 齢 )	雄	絶 对 重 量	肝臓 (g)	1.72 $\pm 0.15$	1.71 $\pm 0.19$	1.61 $\pm 0.15$	1.74 $\pm 0.20$	1.71 $\pm 0.15$	1.72 $\pm 0.22$
				精巢 (左右)(mg)	180.3 $\pm 21.0$	184 $\pm 17.5$	169.5 $\pm 17.2$	187.7 $\pm 14.0$	178.3 $\pm 17.0$	180.2 $\pm 19.5$
				精巢上体(左右)(mg)	31.5 $\pm 3.1$	31.3 $\pm 3.8$	29.9 $\pm 3.6$	32.5 $\pm 2.9$	30.4 $\pm 2.4$	30.8 $\pm 3.6$
				副生殖腺(mg)	42.9 $\pm 4.1$	44.5 $\pm 3.5$	42.4 $\pm 6.7$	45.4 $\pm 6.0$	40.0 $\pm 6.3$	45.1 $\pm 4.4$
				前立腺腹葉(mg)	14.0 $\pm 2.7$	15.1 $\pm 3.1$	12.8 $\pm 2.5$	14.7 $\pm 3.2$	12.6 $\pm 2.6$	14.4 $\pm 3.6$
				精囊 (mg)	9.6 $\pm 1.5$	10.3 $\pm 1.4$	9.2 $\pm 1.0$	9.0 $\pm 1.4$	8.9 $\pm 1.0$	9.4 $\pm 1.2$
		雄	相 对 重 量 ( %)	肝臓	3.70 $\pm 0.19$	3.67 $\pm 0.19$	3.62 $\pm 0.16$	3.69 $\pm 0.25$	3.72 $\pm 0.18$	3.76 $\pm 0.20$
				精巢 (左右)	388.4 $\pm 28.3$	396.5 $\pm 21.0$	381.6 $\pm 24.3$	400.2 $\pm 19.4$	388.0 $\pm 18.4$	395.1 $\pm 30.6$
				精巢上体(左右)	68.1 $\pm 6.7$	68.0 $\pm 10.3$	67.7 $\pm 9.8$	69.3 $\pm 5.2$	66.3 $\pm 6.2$	67.9 $\pm 10.1$
				副生殖腺	93.2 $\pm 12.5$	96.6 $\pm 12.8$	95.9 $\pm 16.5$	96.8 $\pm 12.4$	87.4 $\pm 13.1$	99.3 $\pm 9.3$
				前立腺腹葉	30.2 $\pm 5.3$	32.9 $\pm 7.9$	28.9 $\pm 5.7$	31.5 $\pm 7.1$	27.3 $\pm 5.0$	31.2 $\pm 6.7$
				精囊	20.9 $\pm 3.6$	22.3 $\pm 3.3$	20.8 $\pm 2.8$	19.0 $\pm 2.2$	19.3 $\pm 2.1$	20.7 $\pm 3.0$
		雌	絶 对 重 量	肝臓 (g)	1.65 $\pm 0.10$	1.62 $\pm 0.18$	1.59 $\pm 0.18$	1.63 $\pm 0.16$	1.67 $\pm 0.21$	1.59 $\pm 0.15$
				卵巢 (左右)(mg)	6.9 $\pm 1.0$	6.6 $\pm 1.4$	6.0 $\pm 1.0$	6.5 $\pm 1.1$	6.5 $\pm 1.6$	6.8 $\pm 1.6$
				子宮 (mg)	26.3 $\pm 2.1$	26.5 $\pm 3.2$	25.1 $\pm 3.1$	25.5 $\pm 2.5$	26.2 $\pm 2.6$	25.4 $\pm 2.5$
			相 对 重 量 ( %)	肝臓	3.72 $\pm 0.20$	3.75 $\pm 0.18$	3.68 $\pm 0.14$	3.72 $\pm 0.22$	3.74 $\pm 0.21$	3.66 $\pm 0.40$
				卵巢 (左右)	15.6 $\pm 2.6$	15.7 $\pm 2.8$	13.9 $\pm 1.7$	14.9 $\pm 2.4$	14.6 $\pm 3.0$	15.6 $\pm 3.5$
				子宮	59.6 $\pm 5.5$	61.8 $\pm 7.2$	58.2 $\pm 7.3$	58.3 $\pm 5.4$	59.2 $\pm 4.5$	58.8 $\pm 5.7$

表 5

世代		親:F0			児:F1					
投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		0	10	50	250	1250	100000			
母動物数		14	15	14	15	14	14			
児	剖検	雄	異常なし		—	—	—	—		
		雌	異常なし		—	—	—	—		
動物 (哺育 期間 中)	組織所見	雄	肝臓	髓外造血(±)	15/26	NE	NE	NE	NE	15/29
			精巣	異常なし	—	NE	NE	NE	NE	—
		雌	肝臓	髓外造血(±)	12/30	NE	NE	NE	NE	8/28
			卵巣	閉鎖卵胞増加(±)	0/30	1/33	0/26	0/29	0/28	0/27
ホル モン 濃度 (21日 齢)	雄	テストステロン( $\text{ng}/\text{mL}$ )		0.08 $\pm 0.02$	0.08 $\pm 0.02$	0.07 $\pm 0.01$	0.07 $\pm 0.02$	0.07 $\pm 0.02$	0.08 $\pm 0.02$	
		FSH( $\text{ng}/\text{mL}$ )		6.88 $\pm 1.32$	8.55 $\pm 1.85$	8.31 $\pm 1.77$	7.69 $\pm 1.66$	8.66 $\pm 1.47$	7.32 $\pm 1.97$	
		LH( $\text{ng}/\text{mL}$ )		1.34 $\pm 0.47$	1.51 $\pm 0.70$	1.88 $\pm 1.07$	1.89 $\pm 1.25$	1.74 $\pm 0.91$	1.35 $\pm 0.32$	
	雌	FSH( $\text{ng}/\text{mL}$ )		24.39 $\pm 6.86$	28.13 $\pm 10.38$	35.46▲ $\pm 8.67$	30.33 $\pm 9.15$	32.36 $\pm 11.95$	32.22 $\pm 6.85$	
		LH( $\text{ng}/\text{mL}$ )		6.09 $\pm 2.62$	6.36 $\pm 4.03$	6.46 $\pm 3.25$	8.75 $\pm 4.84$	7.95 $\pm 7.37$	7.16 $\pm 5.70$	

表 6

世代		親:F0			児:F1				
投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		0	10	50	250	1250	100000		
動物数(離乳後)	雄	28	30	28	30	28	28		
	雌	28	30	28	30	28	28		
児動物 (離乳後)	一般状態	異常なし		—	—	—	—		
	体重 (g)	雄	生後28日	82.5 $\pm 4.6$	82.3 $\pm 4.7$	79.9 $\pm 5.9$	83.5 $\pm 5.0$	82.9 $\pm 4.9$	80.2 $\pm 7.0$
			生後35日	137.1 $\pm 7.5$	136.3 $\pm 7.6$	132.5 $\pm 8.6$	137.9 $\pm 7.2$	138.7 $\pm 6.9$	133.7 $\pm 9.6$
			生後42日	198.5 $\pm 11.6$	197.3 $\pm 9.9$	194.8 $\pm 11.7$	201.3 $\pm 8.3$	201.9 $\pm 7.9$	194.9 $\pm 14.1$
			生後49日	260.7 $\pm 14.7$	258.6 $\pm 13.2$	257.8 $\pm 14.1$	264.2 $\pm 12.4$	264.3 $\pm 8.8$	256.9 $\pm 18.1$
			生後56日	328.6 $\pm 16.7$	323.9 $\pm 13.3$	323.6 $\pm 13.7$	332.3 $\pm 14.9$	334.2 $\pm 10.6$	323.2 $\pm 18.2$
			生後63日	381.2 $\pm 20.2$	372.2 $\pm 12.8$	371.9 $\pm 12.0$	380.7 $\pm 19.6$	383.2 $\pm 13.3$	371.8 $\pm 18.4$
			生後70日	419.7 $\pm 21.7$	407.6 $\pm 12.7$	407.6 $\pm 12.5$	415.5 $\pm 22.8$	419.2 $\pm 15.2$	408.3 $\pm 18.9$
			生後77日	443.9 $\pm 22.1$	435.0 $\pm 14.3$	430.4 $\pm 14.9$	440.0 $\pm 27.0$	443.5 $\pm 16.5$	432.7 $\pm 18.8$
			生後84日	472.5 $\pm 21.6$	462.5 $\pm 14.0$	455.8 $\pm 16.1$	465.9 $\pm 30.3$	472.1 $\pm 17.2$	459.6 $\pm 19.7$
			生後91日	494.1 $\pm 23.3$	483.6 $\pm 14.9$	480.5 $\pm 15.4$	484.9 $\pm 29.8$	495.8 $\pm 18.7$	482.2 $\pm 21.3$
			解剖日(13週齢)	513.1 $\pm 26.3$	502.8 $\pm 16.2$	497.9 $\pm 15.6$	504.0 $\pm 35.1$	511.5 $\pm 18.7$	500.4 $\pm 22.9$
	雌	生後28日	75.0 $\pm 4.0$	74.8 $\pm 5.6$	72.9 $\pm 5.7$	76.8 $\pm 5.3$	75.6 $\pm 5.2$	75.4 $\pm 4.8$	
		生後35日	121.3 $\pm 5.9$	118.4 $\pm 7.6$	117.4 $\pm 7.4$	122.2 $\pm 6.9$	121.2 $\pm 7.2$	120.9 $\pm 6.9$	
		生後42日	162.3 $\pm 6.2$	157.6 $\pm 7.9$	158.6 $\pm 9.3$	162.0 $\pm 7.5$	162.0 $\pm 8.0$	160.4 $\pm 8.2$	
		生後49日	191.7 $\pm 6.1$	187.0 $\pm 9.6$	190.0 $\pm 9.5$	192.4 $\pm 10.3$	191.4 $\pm 10.1$	190.5 $\pm 11.0$	
		生後56日	220.6 $\pm 9.7$	214.3 $\pm 9.7$	220.1 $\pm 10.6$	220.8 $\pm 13.9$	218.5 $\pm 12.5$	218.0 $\pm 13.9$	
		生後63日	241.8 $\pm 11.8$	234.2 $\pm 11.5$	242.6 $\pm 9.8$	242.9 $\pm 14.0$	241.3 $\pm 13.7$	240.2 $\pm 15.1$	
		生後70日	259.1 $\pm 13.6$	251.5 $\pm 11.4$	259.2 $\pm 10.5$	262.5 $\pm 15.7$	259.5 $\pm 14.7$	259.8 $\pm 17.9$	
	体重増加量 (g)	雄	生後21-42日	151.6 $\pm 10.3$	150.6 $\pm 8.1$	149.4 $\pm 9.7$	154.1 $\pm 6.3$	154.9 $\pm 5.8$	148.2 $\pm 11.5$
生後21-63日			334.3 $\pm 18.3$	325.6 $\pm 11.6$	326.5 $\pm 10.6$	333.5 $\pm 17.3$	336.1 $\pm 12.2$	325.1 $\pm 16.0$	
生後21-91日			447.3 $\pm 21.7$	436.9 $\pm 14.6$	435.2 $\pm 14.0$	437.7 $\pm 27.5$	448.8 $\pm 17.5$	435.5 $\pm 20.5$	
雌		生後21-42日	117.1 $\pm 4.7$	113.5 $\pm 6.3$	115.4 $\pm 7.4$	117.3 $\pm 4.8$	117.2 $\pm 6.3$	116.7 $\pm 7.6$	
		生後21-70日	213.8 $\pm 12.3$	207.3 $\pm 10.8$	216.0 $\pm 10.3$	217.8 $\pm 13.5$	214.6 $\pm 13.3$	211.0 $\pm 17.8$	

表 7

世代				親:F0		児:F1			
投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		0	10	50	250	1250	100000		
動物数 (離乳後)	雄	28	30	28	30	28	28		
	雌	28	30	28	30	28	28		
性成熟	雄	包皮分離(日)	46.4	45.6	45.7	45.4	45.3	46.1	
			$\pm 1.5$	$\pm 1.2$	$\pm 1.6$	$\pm 0.8$	$\pm 1.0$	$\pm 1.4$	
	雌	完成時体重(g)	235.4	228.2	226.9	232.5	231.9	229.9	
			$\pm 12.6$	$\pm 11.0$	$\pm 13.7$	$\pm 9.1$	$\pm 8.4$	$\pm 15.4$	
性周期	正常性周期(%)		100	100	100	100	100		
	発情周期(日)		4.06	4.09	4.05	4.04	4.06	4.07	
			$\pm 0.05$	$\pm 0.07$	$\pm 0.05$	$\pm 0.03$	$\pm 0.05$	$\pm 0.07$	
観察総日数		44.1	44.5	44.4	44.2	44.7	44.4		
		$\pm 1.5$	$\pm 1.7$	$\pm 1.7$	$\pm 1.6$	$\pm 1.3$	$\pm 1.8$		
	・発情休止期の日数	22.6	22.9	22.7	22.7	23.3	22.3		
・発情前期の日数		10.3	10.3	10.2	10.3	10.2	10.5		
		$\pm 0.6$	$\pm 0.8$	$\pm 0.4$	$\pm 0.8$	$\pm 0.8$	$\pm 0.9$		
・発情期の日数		11.1	11.3	11.5	11.3	11.2	11.6		
		$\pm 0.9$	$\pm 0.9$	$\pm 0.7$	$\pm 0.6$	$\pm 1.0$	$\pm 0.7$		
交配	交尾率(%)	100	100	96.4	90.0	96.4	96.4		
	受胎率(%)	92.9	93.3	100	100	96.3	100		
体重 (g)	実測値	妊娠0日	275.5	265.4	277.9	273.3	273.8	273.3	
			$\pm 19.5$	$\pm 13.4$	$\pm 14.4$	$\pm 15.7$	$\pm 15.8$	$\pm 19.0$	
	増加	妊娠13日(解剖日)	342.7	329.2	344.2	340.0	340.8	336.7	
		$\pm 18.0$	$\pm 15.1$	$\pm 15.2$	$\pm 20.4$	$\pm 17.5$	$\pm 18.3$		
	妊娠0-13日	67.1	63.9	66.3	66.8	67.0	63.4		
		$\pm 6.7$	$\pm 9.3$	$\pm 8.0$	$\pm 9.3$	$\pm 6.4$	$\pm 5.3$		
帝王切開所見	妊娠黄体数	17.9	17.3	18.3	18.3	16.5	17.5		
		$\pm 0.8$	$\pm 1.7$	$\pm 1.5$	$\pm 1.8$	$\pm 2.4$	$\pm 1.0$		
	着床数	16.9	16.0	16.8	16.6	15.1	16.1		
		$\pm 1.0$	$\pm 1.6$	$\pm 1.8$	$\pm 1.5$	$\pm 2.3$	$\pm 1.5$		
胚死亡率(%)	3.9	7.5	6.5	9.3	7.4	5.4			
		$\pm 4.2$	$\pm 5.0$	$\pm 3.9$	$\pm 8.1$	$\pm 8.8$	$\pm 3.9$		
雌 (妊娠13日)	器官重量	絶対重量	下垂体 (mg)	9.9	9.6	10.7	10.1	10.2	10.2
				$\pm 1.1$	$\pm 1.0$	$\pm 1.3$	$\pm 0.9$	$\pm 1.0$	$\pm 1.6$
			甲状腺(左右) (mg)	14.9	15.0	15.5	15.3	15.6	15.0
			$\pm 2.3$	$\pm 2.4$	$\pm 2.0$	$\pm 2.2$	$\pm 2.3$	$\pm 1.8$	
		副腎(左右) (mg)	74.3	69.8	71.6	72.1	70.5	72.5	
			$\pm 6.0$	$\pm 5.8$	$\pm 6.6$	$\pm 4.9$	$\pm 6.3$	$\pm 9.8$	
相対重量 (%)	下垂体	2.9	2.9	3.1	3.0	3.0	3.1		
		$\pm 0.3$	$\pm 0.3$	$\pm 0.3$	$\pm 0.2$	$\pm 0.3$	$\pm 0.4$		
	甲状腺(左右)	4.4	4.6	4.5	4.5	4.6	4.5		
	$\pm 0.5$	$\pm 0.6$	$\pm 0.6$	$\pm 0.6$	$\pm 0.7$	$\pm 0.5$			
副腎(左右)	21.7	21.2	20.8	21.2	20.7	21.6			
	$\pm 1.7$	$\pm 1.7$	$\pm 1.6$	$\pm 1.1$	$\pm 1.9$	$\pm 2.7$			

表 8

世代				親:F0		児:F1					
投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		0	10	50	250	1250	100000				
動物数(離乳後)		雄	28	30	28	30	28	28			
		雌	28	30	28	30	28	28			
雌 (妊娠 13日)	剖検所見	異常なし		—	—	—	—	—	—		
		組織所見	下垂体	ラケ囊由来の 囊胞遺残(±)	0/28	0/30	2/28	2/30	1/28	2/28	
	卵巢		異常なし	0/28	0/30	0/26	0/28	0/26	0/28		
	mRNA	ER- $\alpha$		0.0885 $\pm 0.0281$	0.0908 $\pm 0.0243$	0.0791 $\pm 0.0324$	0.1131 $\pm 0.0191$	0.1022 $\pm 0.0369$	0.0723 $\pm 0.0165$		
		ER- $\beta$		0.0008 $\pm 0.0012$	0.0008 $\pm 0.0009$	0.0010 $\pm 0.0007$	0.0015▲ $\pm 0.0009$	0.0006 $\pm 0.0005$	0.0008 $\pm 0.0006$		
		AR		0.0081 $\pm 0.0014$	0.0104 $\pm 0.0029$	0.0098 $\pm 0.0031$	0.0098 $\pm 0.0017$	0.0093 $\pm 0.0021$	0.0082 $\pm 0.0025$		
		IGF-1		0.0324 $\pm 0.0074$	0.0371 $\pm 0.0086$	0.0291 $\pm 0.0070$	0.0299 $\pm 0.0054$	0.0335 $\pm 0.0069$	0.0318 $\pm 0.0075$		
	児動物 (離乳後)	器官重量	絶対重量		下垂体 (mg)	10.2 $\pm 0.9$	10.5 $\pm 1.2$	10.4 $\pm 0.6$	10.2 $\pm 0.7$	10.4 $\pm 0.6$	10.3 $\pm 1.0$
			甲状腺 (左右) (mg)		18.4 $\pm 2.1$	19.2 $\pm 2.0$	19.1 $\pm 2.4$	18.7 $\pm 1.5$	19.3 $\pm 3.2$	18.3 $\pm 2.5$	
			副腎 (左右) (mg)		57.2 $\pm 5.3$	57.4 $\pm 4.2$	56.0 $\pm 3.0$	58.1 $\pm 4.7$	59.5 $\pm 3.6$	26.9 $\pm 5.1$	
			肝臓 (g)		22.16 $\pm 2.26$	21.34 $\pm 1.40$	20.92 $\pm 1.25$	21.02 $\pm 2.19$	21.67 $\pm 1.27$	21.26 $\pm 2.04$	
			精巣 (左右) (g)		2.98 $\pm 0.21$	3.05 $\pm 0.17$	3.06 $\pm 0.21$	3.05 $\pm 0.14$	3.00 $\pm 0.15$	3.08 $\pm 0.09$	
			精巣上体 (左右) (g)		1.15 $\pm 0.05$	1.17 $\pm 0.07$	1.19 $\pm 0.05$	1.17 $\pm 0.04$	1.15 $\pm 0.06$	1.17 $\pm 0.06$	
			凝固腺 (左右) (mg)		203.9 $\pm 39.9$	210.4 $\pm 49.0$	212.4 $\pm 38.3$	231.4 $\pm 37.3$	206.5 $\pm 42.8$	217.3 $\pm 43.6$	
			精囊 (左右) (g)		1.60 $\pm 0.11$	1.70 $\pm 0.19$	1.70 $\pm 0.18$	1.74 $\pm 0.17$	1.69 $\pm 0.11$	1.62 $\pm 0.13$	
			前立腺腹葉 (mg)		591.7 $\pm 94.9$	588.0 $\pm 55.4$	590.7 $\pm 72.2$	598.8 $\pm 79.3$	626.6 $\pm 90.8$	572.6 $\pm 76.4$	
相対重量 (%)			下垂体	2.0 $\pm 0.2$	2.1 $\pm 0.2$	2.1 $\pm 0.1$	2.1 $\pm 0.1$	2.0 $\pm 0.1$	2.1 $\pm 0.2$		
甲状腺 (左右)			3.6 $\pm 0.4$	3.8 $\pm 0.4$	3.8 $\pm 0.4$	3.8 $\pm 0.3$	3.8 $\pm 0.6$	3.7 $\pm 0.5$			
副腎 (左右)			11.2 $\pm 1.1$	11.5 $\pm 0.8$	11.3 $\pm 0.5$	11.6 $\pm 0.9$	11.6 $\pm 0.6$	11.4 $\pm 0.9$			
肝臓			4.31 $\pm 0.29$	4.24 $\pm 0.18$	4.21 $\pm 0.21$	4.16 $\pm 0.22$	4.24 $\pm 0.16$	4.24 $\pm 0.29$			
精巣 (左右)			0.59 $\pm 0.05$	0.61 $\pm 0.03$	0.62 $\pm 0.05$	0.61 $\pm 0.04$	0.59 $\pm 0.03$	0.62 $\pm 0.04$			
精巣上体 (左右)			0.23 $\pm 0.01$	0.23 $\pm 0.01$	0.24 $\pm 0.02$	0.23 $\pm 0.01$	0.23 $\pm 0.01$	0.24 $\pm 0.02$			
凝固腺 (左右)		39.8 $\pm 7.2$	42.1 $\pm 9.8$	42.8 $\pm 8.0$	46.4 $\pm 8.5$	40.5 $\pm 8.7$	43.7 $\pm 9.2$				
精囊 (左右)		0.32 $\pm 0.03$	0.34 $\pm 0.04$	0.35 $\pm 0.04$	0.35 $\pm 0.04$	0.33 $\pm 0.03$	0.33 $\pm 0.03$				
前立腺腹葉		115.7 $\pm 18.4$	117.3 $\pm 13.7$	118.9 $\pm 15.0$	119.1 $\pm 14.8$	122.8 $\pm 18.2$	114.8 $\pm 16.5$				

表 9

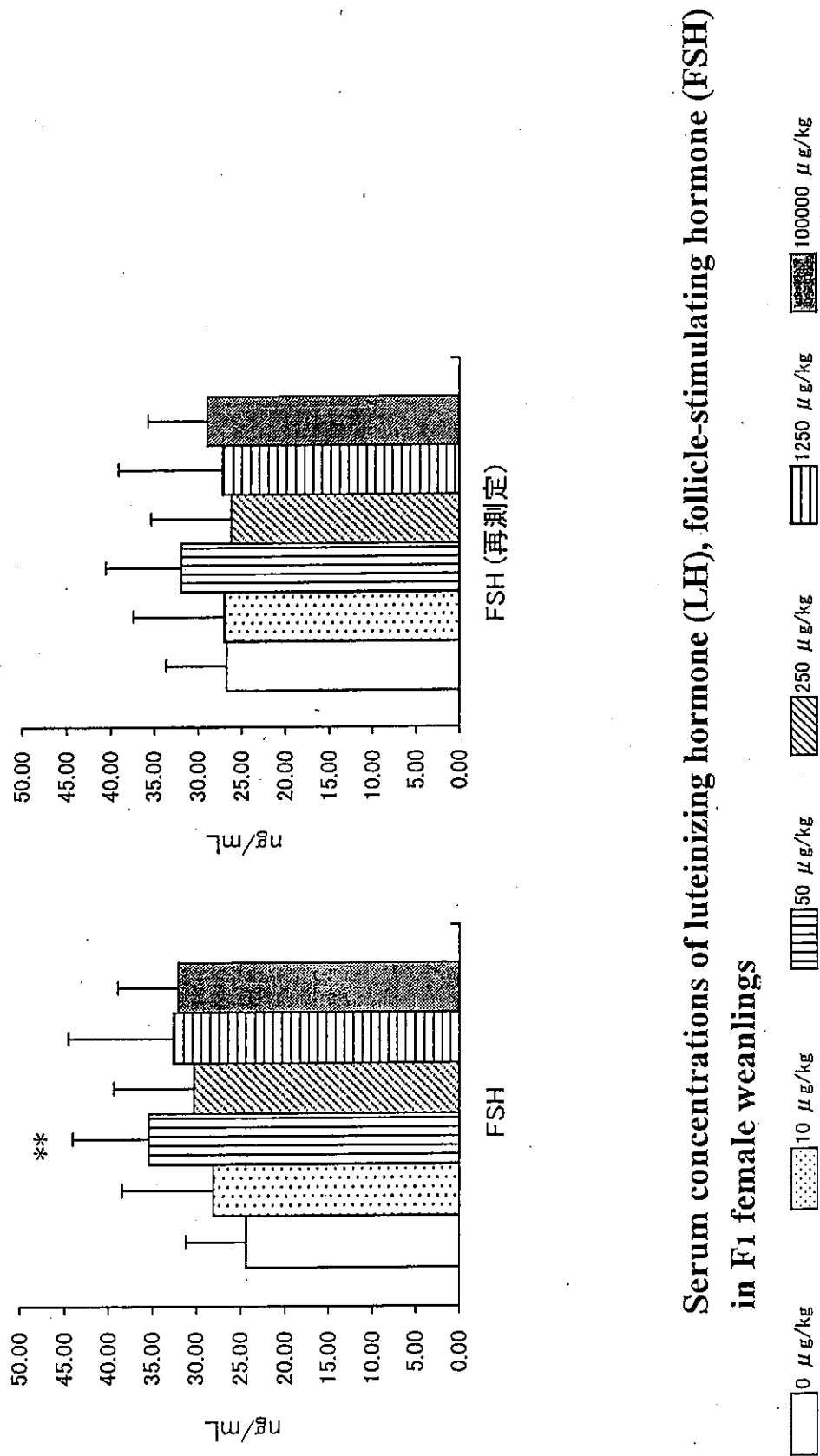
世 代			親:F0		児:F1					
投与量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )			0	10	50	250	1250	10000		
動物数(離乳後)			雄	28	30	28	30	28	28	
			雌	28	30	28	30	28	28	
児 動 物 ( 離 乳 後 )	雄	剖検	腎盂拡張	1/28	0/30	1/28	0/30	1/28	0/28	
		組織 所見	下垂体	ソケ嚢由来の 嚢胞遺残(±)	1/28	4/30	3/28	2/30	2/28	4/28
			精巢	限局性精細管 萎縮(±)	1/28	0/30	0/28	0/30	0/28	0/28
				生殖細胞由来 多核巨細胞	1/28	0/30	0/28	0/30	0/28	0/28
			精巢上体	異常なし	—	—	—	—	—	—
		精子 検査	精巢上体精子数( $\times 10^6/\text{g}$ )	1045.1 $\pm 155.1$	1103.0 $\pm 168.3$	1126.0 $\pm 162.1$	1136.4 $\pm 202.1$	1076.6 $\pm 128.5$	1066.3 $\pm 147.8$	
			精子運動率(%)	91.4 $\pm 5.9$	91.7 $\pm 5.2$	88.8 $\pm 9.4$	92.4 $\pm 3.8$	90.1 $\pm 5.1$	92.0 $\pm 5.1$	
		mRNA	ER- $\alpha$	0.0019 $\pm 0.0005$	0.0018 $\pm 0.0006$	0.0016 $\pm 0.0006$	0.0019 $\pm 0.0006$	0.0018 $\pm 0.0007$	0.0014 $\pm 0.0004$	
				0.2095 $\pm 0.0282$	0.2320 $\pm 0.0312$	0.2114 $\pm 0.0418$	0.2450 $\pm 0.0529$	0.2279 $\pm 0.0265$	0.1914 $\pm 0.0509$	
			AR	0.2030 $\pm 0.0348$	0.2136 $\pm 0.354$	0.1984 $\pm 0.0303$	0.2104 $\pm 0.0334$	0.1982 $\pm 0.0396$	0.1725 $\pm 0.0573$	
				IGF-1	0.0258 $\pm 0.0057$	0.0270 $\pm 0.0070$	0.0267 $\pm 0.0084$	0.0280 $\pm 0.0053$	0.0227 $\pm 0.0063$	0.0231 $\pm 0.0074$

数値は平均±標準偏差を示す。

△および▲:統計学的に有意な高値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$ )。

▽および▼:統計学的に有意な低値(それぞれ $p \leq 0.05$ および $p \leq 0.01$ )。

—:変化なし, ↑:高値傾向, ↓:低値傾向。



Serum concentrations of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH) in F1 female weanlings

\*\* :  $p < 0.01$



参考 1-2

フタル酸ジシクロヘキシル



プロトコール概要 (フタル酸ジシクロヘキシル)

被験物質	被験動物	使用動物数	投与方法	用量設定	投与量	試験方法の形式	母動物の観察項目	児動物の観察項目	備考
フタル酸ジシクロヘキシル	ラット Wistar Imamichi	雄 50 匹 雌 86 匹 各群 (雌) 12 匹×6 群	強制経口 コーン油 に溶解	0	1 mL/kg/day	妊娠 0 日目から 哺育 21 日目まで の期間投与を継 続。  哺育 4 日目に各 腹雌雄各 4 匹と なるよう哺育児 を無作為選抜。	一般状態 体重測定 摂餌量測定 分娩と哺育状態の観察 剖検、器官重量測定、保 存、病理組織学的検査 ☆重量測定は、下垂体、 甲状腺、胸腺、肝臓、 腎臓、副腎、脾臓、卵 巣、子宮。剖検と保存 は、これらに脳、陰、 病変部位を追加。 ☆病理組織学的検査は、 下垂体、甲状腺、胸腺、 肝臓、腎臓、副腎、脾 臓、卵巣、子宮子宮頸 部、陰、病変部位の H-E 染色標本作成。	○分娩および出生原の検査 (出生児数、着床痕数、 死産児数、死産児の剖検と保存、性比、体重、外 表検査)、AGD (生後 0.4 日)、体重 (生後 0, 4, 7, 14 日)、乳頭発現 (生後 12 日)、一般状態 ○生後 22 日 (各腹の雌雄各 2 匹) の血中ホルモン濃 度 (LH, FSH, E2, testosterone)、剖検、器官重量、 組織病理学的検査 ☆重量測定は、精巣、精巣上体、卵巣、子宮 (類 部含)、剖検および組織病理学的検査は、下垂体、 甲状腺、副腎、肝臓、腎臓、精巣、精巣上体、 精嚢、凝固腺、前立腺、卵巣、卵管、子宮、子 宮頸部、陰、病変部位。 ○生後 70 日 (各腹の雌雄各 1 匹) の膈開口、包皮分 離、性周期検査、血中ホルモン濃度測定、mRNA 量測定 (子宮 ER $\alpha$ と $\beta$ 、前立腺 AR)、剖検、器官 重量測定、組織病理学的検査 ☆重量測定は下垂体、甲状腺、副腎、肝臓、腎臓、 精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、 肛門拳筋。他は生後 22 日に同じ。 ○10-12 日齢 (各腹の雌雄各 1 匹) の膈開口、包皮 分離、生殖能力検査 (交配所要日数、交尾率、受 胎率、妊娠動物体重と一般状態観察、親動物剖検、 精子検査、帝王切開時検査)	
				170 $\mu$ g/kg. 500 mg/kg/day 陽性対照					

試験結果のまとめ表 (案)  
フタル酸ジシクロヘキシル

(1) 生体内 (*in vivo*) 試験

実施機関	試験区分	μg/kg/day				mg/kg/day					備考			
		1.6	8	40	200	2	10	20	100	200		500	1,000	
環境省	1世代試験	C F1雄:下垂体(絶対・相対)重量の低値 F1雌:胚死亡率の高値	P F1雌:子宮ERα mRNA発現量及びARmRNA発現量の高値	P F1雌:子宮ERα mRNA発現量及びARmRNA発現量の高値	C F0母動物:着床数の低値 F1雄:子宮ERα mRNA発現量及びARmRNA発現量の高値								強制経口42日間	
											A*			
経済産業省	子宮増殖アッセイ													強制経口7日間、卵巣摘出
	エストロゲン作用													強制経口7日間、卵巣摘出
	子宮増殖アッセイ													皮下3日間
	子宮増殖アッセイ													強制経口10日間、去勢
	抗アンドロゲン作用													強制経口10日間、去勢
	2世代繁殖毒性試験													実施中(設定用量は未公開)

注) A: 影響が既に認められている用量(LOEL, LOAEL)付近で有意な所見が認められた。

B: 影響が既に認められている用量(LOEL, LOAEL)未満で有意な反応が認められた。

C: 影響が既に認められている用量(LOEL, LOAEL)未満で有意な反応が認められたが、生理的変動の範囲内であると考えられた。

D: 有意な反応は認められなかった。

S: 影響が既に認められている用量(LOEL, LOAEL)未満で有意な反応が認められ、追加試験を実施中。

P: 影響が既に認められている用量(LOEL, LOAEL)未満で有意な反応が認められたが、その意義については今後の検討課題とする。

経済産業省が行った試験結果 (一: 陰性、+: 陽性)

< \*Aで認められた所見 >

\*F0母動物: 体重・摂餌量・出産児数の低値、肝臓(絶対・相対)重量・副腎(絶対・相対)重量の高値、小葉中心性肝細胞の腫大、妊娠期間の延長

\*F1雄: 体重・精巣(絶対・相対)重量・精囊(絶対・相対)重量・精巣上体(絶対・相対)重量・腎臓(絶対・相対)重量・前立腺(絶対・相対)重量・肛門挙筋+球海綿体筋(絶対・相対)重量の低値、腎臓・精巣上体・尿管・精囊欠損、精巣及び精巣上体の小型化、精巣上体の低形成あるいは無形成、精巣の萎縮、精巣の生殖細胞の喪失・ライディッツ細胞の過形成・巨細胞形成、精巣上体管腔内の精子の消失・生殖細胞の残さ、前立腺ARmRNA発現量の高値

\*F1雌: 体重の低値、子宮の小型化、子宮角の低形成あるいは無形成、腎臓・尿管・卵巣・子宮角欠損、腎臓皮髄境界部の鈣質沈着

(下線部は、報告例の得られた所見)