

体重 1 kg あたり 1 日 1.0 μ g を妊娠 14 日目-16 日目の 3 日間にわたって妊娠ラットに強制経口投与した（投与はラットの胃袋の内容物がほぼなくなっていると考えられる午後 4 時-午後 5 時の間に行った）。購入した 1,2,3,4,6,7-HxCN は n-ノナンに溶解されていたので、対照群には等量の n-ノナン（体重 1 kg あたり 1 日 0.01 ml、純度 >99%、東京化成）をコーンオイルに溶解して同様に投与した。1,2,3,4,6,7-HxCN の投与量を体重 1 kg あたり 1 日 1.0 μ g としたのは、2,3,7,8-TCDD の妊娠ラットへの投与実験の多くでこの投与量が用いられていたためである [6, 10, 11]。また、投与時期を妊娠 14 日目-16 日目としたのは、ラットではこの時期に胎仔の性分化が始まるからである。出生後、直ちに仔ラットの数・生死の区別・性別・外表奇形の有無を調べ、可能な限り 1 母胎あたりの仔ラットの数をオス 5 匹・メス 5 匹の計 10 匹に調整した。

4. オス・メスラットに対する影響評価

(1) オスラット

オスの仔ラットでの雄性生殖器系への影響の評価スケジュールを図 3 に示す。体重および肛門性器間距離は生後 1 日目、4 日目、21 日目に測定し、開眼の有無は生後 14 日目に降に調べた。仔ラットの離乳は生後 21 日目に行った。生後 31 日目、48 日目、62 日目、89 日目に、同じ母ラットから生まれた仔ラットからランダムに 1 匹を選んで炭酸ガスによって安楽死させた。安楽死の際に後大静脈から採取した血液から血清を分離し、-80°C で保存した。また、安楽死の際に精巣、精巣上体、前立腺前葉、精嚢を摘除し、計量した。なお、本実験では肛門性器間距離を、その絶対値と、体格の影響を考慮した補正值の二つで比較した。肛門性器間距離は体長に比例すると考えられるため、絶対値のみでの比較には問題があり、体格の影響を考慮した補正が必要とされる。補正值としては絶対値を頭頂部-臀部間の距離で割った値が一般的には用いられるが、仔ラットの体動が激しく頭頂部-臀部間の距離

の測定が困難だったため、本実験では体重の三乗根で割ることで補正を行った。このような補正を行ったのは体重が体長の三乗に比例すると考えたためである。図 4 は、生後 1 日目の無処置ラット（本実験の対照群ではない）の肛門性器間距離の絶対値、絶対値/体重、絶対値/[体重]^{1/3} を体重別に比較したものである。絶対値および絶対値/体重が体重の影響を強く受けているのに対して、絶対値/[体重]^{1/3} は体重の影響をほとんど受けておらず、肛門性器間距離に与える体格の影響を補正できているものと考えられた。

雄性生殖器系への影響の評価は、生殖器および副生殖器の重量に加えて、homogenization-resistant な精巣の精細胞数および精巣上体尾部の精子数、精子の運動能、精巣の病理組織学的評価、および血清の内分泌学的評価によって行った。

Waring blender で破砕すると通常の細胞は跡形もなく破砕されてしまうが、精子は濃縮して硬くなった細胞核を持つためにその頭部（細胞核に相当）が破砕されずに残る。また、精巣の精細管内に存在する生殖細胞のうち精祖細胞や精母細胞は通常の細胞と同じように Waring blender で破砕されてしまうが、精細胞のうち精子形成が進んだもの（具体的にはステップ 17-19 精細胞）では核の濃縮・硬化が進み、破砕されなくなる。破砕処理をしても破砕されないこのような精細胞を homogenization-resistant な精細胞（以下、破砕抵抗性精細胞と省略する）といい、本実験ではその数を数えることで精子形成が進んだ精細胞の割合を評価した。

精子の運動能は以下のような手順で評価した。精巣上体尾部に切を入れ、これを 0.5% の牛血清アルブミンを加えた 37°C の M199 培養液（Hank's salts および L-グルタミン添加。GIBCO）に 15 分間浸して精子を遊出させた。これを同じ培養液で希釈した後、光学顕微鏡下で 100-150 コの精子を観察した。精子は (a) 前進運動をしている精子、(b) 動いてはいるが前進はしていない精子、(c) 動いていない精子の三つに分類し、(a) および

(b) の割合で精子の運動能を評価した。

精巣の病理組織学的評価には、ブアン液固定・パラフィン包埋・PAS-ヘマトキシリン染色を行った精巣の薄切切片を用いた。そして、(1) 一般的な病理組織学的変化の有無、

(2) すでに二次精母細胞の最初の減数分裂を終えて精細胞が出現している精細管(以下、post-meiotic 精細管と省略する)の割合、(3) Leydig 細胞の密度(一定面積当たりのLeydig細胞の数)を評価した。

血清中のLH, FSH, テストステロンの濃度はラジオイムノアッセイ法によって測定した。それぞれのホルモン濃度の測定に用いた測定キットは以下のものである:LH; Biotrak rat luteinizing hormone (rLH) [^{125}I] assay system (Amersham Life Science Ltd)、FSH; Biotrak rat follicle stimulating hormone (rFSH) [^{125}I] assay system (Amersham Life Science Ltd)、テストステロン; DPC total testosterone kit (Diagnostic Products Corporation)。

(2) メスラット

メスの仔ラットは出生直後、離乳直後、生後 89 日目に安楽死させ、1,2,3,4,6,7-HxCN, DDE, PCBs 分析用の脂肪試料を採取し、 -80°C で保存した(出生直後の仔ラットでは全身丸ごと、それ以外の仔ラットでは腹部脂肪を試料とした)。また、仔ラットが離乳した直後に母ラットも安楽死させ、その腹部脂肪を分析用試料として採取・保存した。

試料からの 1,2,3,4,6,7-HxCN, DDE, PCBs の抽出およびクリーンアップのフローシートを図 5 に示す。腹部脂肪(メスの仔ラット(離乳直後、生後 89 日目)および母ラット)、出生直後のメス仔ラット、動物用飼料はアセトン・ヘキサン混合溶媒で抽出し、さらにこの抽出液に水を加えてヘキサン層を分離した。ヘキサン抽出液は無水硫酸ナトリウムによって脱水し、さらに 1-2 日間 50°C に加温してヘキサンを蒸発させた後、試料中の脂肪分を秤量した。精秤した脂肪に内部標準物質として 2,2',3,4,5,5',6-heptaCB 5.0 ng を添加し、KOH/エタノールによってけん化分解した。

これに水を加えて n-ヘキサンで 2-3 回抽出した後、n-ヘキサン抽出液をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、さらに 1 ml 以下にまで濃縮した。1,2,3,4,6,7-HxCN, DDE, PCBs の分析は電子捕獲検出器付きガスクロマトグラフィー(島津 GC-14A, AOC-14)で行った。測定条件を以下に示す。

カラム: J&W Scientific DB5MS (0.25 mm $\times$ 60 m)、カラム温度: 70°C (2 分) — 20°C / 分 — 240°C — 4°C / 分 — 290°C (30 分)、キャリアーガス: 窒素 (99.999%) 0.7 ml / 分

なお、1,2,3,4,6,7-HxCN, DDE および PCBs の標準物質は Cambridge Isotope Laboratories、関東化学、Analabs Inc. よりそれぞれ購入した。また、n-ヘキサン、アセトン、エタノール、無水硫酸ナトリウム(いずれも PCB 分析用特級)は関東化学から購入した。

5. 統計学的解析

実験結果の統計学的な有意差の検定には t 検定を用いた。そして、5%の危険率で有意差を判定した。

(倫理面への配慮)

この実験は、九州大学医学部動物実験倫理委員会の審査を受け、「九州大学医学部における動物実験に関する指針」、「動物の保護および保管に関する法律」(法律第 105 号)および「動物実験の飼養および保管に関する基準」(総理府告示第 6 号)の規制に基づいて行われた。

C. 研究結果

1. 母ラットの出産成績(表 4)および授乳期仔ラットの体重、開眼時期、肛門性器間距離(表 5)

対照群、1,2,3,4,6,7-HxCN 群とも全ての母ラットが出産し、妊娠期間についても二群間に差は認められなかった。対照群の母ラット 1 匹で死産が見られたが(出産仔 15 匹中 2 匹が死産)それ以外の母ラットでは死産は見られず、出産仔数も対照群 12.6 ± 1.9 匹、1,2,3,4,6,7-HxCN 群 13.9 ± 2.3 匹と二群間に差

は認められなかった。また、出産仔の性比(%オス)も対照群 $48.4 \pm 14.9\%$ 、1,2,3,4,6,7-HxCN 群 $49.1 \pm 12.9\%$ であり、二群間に差は認められなかった。なお、明らかな外表奇形はいずれの群の出産仔にも見られなかった。

仔ラットの体重増加および開眼時期については二群間に差は認められなかった。肛門性器間距離についても、絶対値および補正值(絶対値/[体重]^{1/3})のどちらで比較した場合でも、二群間に差は認められなかった。

2. オス仔ラットに対する影響

1) 生殖器・副生殖器重量、精巣上体尾部精子数および精子運動能(表6)

生後 31 日目、48 日目、62 日目、89 日目のいずれの日齢でも、体重に二群間で差は認められなかった。精巣重量および精巣上体重量については、有意な差ではなかったが、精巣重量は生後 31 日目および 48 日目で、精巣上体重量は生後 62 日目で 1,2,3,4,6,7-HxCN 群の方が重かった。副生殖器の重量については、精囊重量は生後 31 日目、48 日目、62 日目で、前立腺前葉重量は生後 62 日目で 1,2,3,4,6,7-HxCN 群の方が重く、有意差または傾向差が認められた。精巣上体尾部精子数については生後 89 日目では二群間に差は認められなかった。しかし、生後 62 日目では対照群では $24.7 \pm 8.2 \times 10^6$ だったのに対して 1,2,3,4,6,7-HxCN 群では $45.6 \pm 10.6 \times 10^6$ であり、1,2,3,4,6,7-HxCN 群では精巣上体尾部精子数が 80% 以上も増加していた。なお、精子の運動能については二群間で差は認められなかった。

2) 破碎抵抗性精細胞数および post-meiotic 精細管の割合(図6)

破碎抵抗性精細胞数については生後 62 日目、89 日目では二群間で差は認められなかった(対照群の破碎抵抗性精細胞数および post-meiotic 精細管の割合は表7に示す)。しかし、生後 48 日目では対照群では $36.3 \pm 19.3 \times 10^6$ だったのに対して 1,2,3,4,6,7-HxCN 群では $56.7 \pm 3.9 \times 10^6$ であり、1,2,3,4,6,7-HxCN 群では破碎抵抗

性精細胞数が約 60% 増加していた。つまり生後 48 日目では、1,2,3,4,6,7-HxCN 群でより多くの精細胞が破碎処理によって破碎されないまで精子形成が進んでいたものと考えられた。

post-meiotic 精細管の割合については、生後 48 日目では二群ともほぼ全ての精細管で二次精母細胞の最初の減数分裂が終了しており、二群間で差は認められなかった。ただ、ステップ 19 精細胞(最も精子形成の進んだ精細胞)を含む精細管の割合について見てみると、対照群では $18.3 \pm 11.7\%$ だったのに対して 1,2,3,4,6,7-HxCN 群では $29.0 \pm 2.7\%$ であり、1,2,3,4,6,7-HxCN 群では約 60% 増加していた。これは破碎抵抗性精細胞数についての結果と符合するものである。一方、生後 31 日目では対照群の post-meiotic 精細管の割合が $24.9 \pm 18.6\%$ だったのに対して 1,2,3,4,6,7-HxCN 群では $46.7 \pm 14.4\%$ であり、1,2,3,4,6,7-HxCN 群では対照群よりも約 90% 増加していた。特にステップ 7 以上に精子形成が進んだ精細胞を有する精細管の割合では 1,2,3,4,6,7-HxCN 群は 7 倍にも増加していた(対照群 $0.4 \pm 0.8\%$ vs. 1,2,3,4,6,7-HxCN 群 $2.8 \pm 3.5\%$)。

3) 出産仔数および性比(%オス)と精巣上体尾部精子数(生後 62 日目)、破碎抵抗性精細胞数(生後 48 日目)、post-meiotic 精細管の割合(生後 31 日目)との関係(図7、8)

本実験では 1,2,3,4,6,7-HxCN 群において、(1) post-meiotic 精細管の割合は生後 31 日目でのみ、(2) 破碎抵抗性精細胞数は生後 48 日目でのみ、(3) 精巣上体尾部精子数は生後 62 日目でのみ、増加していた。(1) - (3) がいずれも永続的な変化ではなく一過性の変化であることから考えると、1,2,3,4,6,7-HxCN 群では対照群よりも精子発生が常に先行していた=精子発生の開始時期が早まっていた、と推定された(詳細については考察の部分で述べる)。ただ、精子発生の開始時期にはかなりの個体差があり、胎児期の性ホルモンのレベル(子宮内でのオス・メスの位置関係が

影響。両隣がメスの場合には通常よりも高いレベルの女性ホルモンに曝される)や発育の程度(胎仔数に反比例する)によって大きく影響される[34-36]。1,2,3,4,6,7-HxCN 群における精子発生開始時期の早期化にもこれらが関与している可能性が考えられたので、その関与の有無について検討を行った。胎仔数については出産仔数で代表させた。本実験では出産時に帝王切開を行っておらず、子宮内でのオス・メスの位置関係は分からなかった。ただ、オスの比率が高ければより多くのオスがオスに隣接している確率が高まると考えられたので、子宮内でのオス・メスの位置関係については出産時の性比(%オス)で代表させた。図7に出産仔数との関係、図8に出産時の性比との関係を個体別に示す。精巣上体精子数(生後62日目)、破碎抵抗性精細胞数(生後48日目)、post-meiotic 精細管の割合(生後31日目)のいずれにおいても、出産仔数や性比にかかわらず1,2,3,4,6,7-HxCN 群は対照群より増加しており、同群における精子発生開始時期の早期化は胎仔数や子宮内でのオス・メスの位置関係の影響によるものではないと考えられた。

4) 血清中の LH, FSH, テストステロン濃度および精巣の Leydig 細胞密度(表8)

血清中の LH や FSH の濃度は、対照群においては生後31日目ではまだ上昇中であり、生後48日目に最高値に達した後、LH の濃度は横ばい、FSH の濃度は漸減傾向を示した。これは、これまでに報告されているラットの血清 LH 濃度・FSH 濃度の推移と同じであった[37, 38]。これに対して、1,2,3,4,6,7-HxCN 群では LH 濃度・FSH 濃度ともすでに生後31日目で最高値に達していた。血清中のテストステロンは、対照群においては生後31日目では全個体で検出限界以下だったのに対して、1,2,3,4,6,7-HxCN 群では7匹中4匹で検出された。1,2,3,4,6,7-HxCN 群の血清テストステロン濃度は生後48日目、62日目、89日目のいずれの日齢でも高値を示し、生後89日目では対照群の約3倍の値

を示した。生後48日目に降では二群間の血清 LH 濃度に差がないにもかかわらず1,2,3,4,6,7-HxCN 群の血清テストステロン濃度が高値を示したことから、同群では Leydig 細胞の過形成が発生している可能性が考えられた。1,2,3,4,6,7-HxCN 群の精巣の Leydig 細胞密度は生後31日目では対照群よりも高い値を示し、これは血清中の LH 濃度やテストステロン濃度の高値と符合するものであった。しかし、生後48日目に降では二群間に Leydig 細胞密度の差は認められず、Leydig 細胞の過形成はなかったものと考えられた。

3. メスラットにおける 1,2,3,4,6,7-HxCN の体内への蓄積(表9、表10)

母ラットおよびメス仔ラットの脂肪中の1,2,3,4,6,7-HxCN, DDE, PCBs 濃度を表9に示す。DDE および PCBs は対照群および1,2,3,4,6,7-HxCN 群の仔ラット・母ラットのいずれからも検出されたが、二群間で濃度の差は認められなかった。一方、1,2,3,4,6,7-HxCN は対照群からは全く検出されず、1,2,3,4,6,7-HxCN 群からのみ検出された。仔ラットの脂肪中の1,2,3,4,6,7-HxCN 濃度は、出生直後で 22.18 ± 6.59 ppb、離乳直後で 9.78 ± 2.86 ppb、生後89日目で 0.45 ± 0.08 ppb であった。また母ラット(仔ラット離乳直後)の脂肪中の濃度は 5.75 ± 2.81 ppb であった。脂肪に含まれる1,2,3,4,6,7-HxCN の個体あたりの総量を表10に示す。出生直後の仔ラットでは一頭丸ごとを抽出に用いたため、表10に示した値は実測値である。ただ、離乳直後・生後89日目の仔ラットおよび母ラットでは腹部脂肪だけを抽出に用いたので、体重および体重に占める脂肪重量の割合[39-42]から総量の推定値を計算した。その結果、仔ラットの脂肪に含まれる1,2,3,4,6,7-HxCN の総量は、出生直後では 1.48 ± 1.64 ng だったのに対して、離乳直後では13.1-26.2 ng と推定され、離乳直後の値は出生直後と比べると10倍から20倍高い値であった。これは、1,2,3,4,6,7-HxCN の母ラットから仔ラットへの移行では、母乳経由の移行の方が胎盤経由

の移行よりも多いことを示している。一方、仔ラットの離乳直後の母ラットの脂肪に含まれる 1,2,3,4,6,7-HxCN の総量が 178-214 ng と推定されたのに対して、1,2,3,4,6,7-HxCN の仔ラットの脂肪への総移行量（母ラット 1 匹あたり）は出生時までで 19.0 ± 21.3 ng、離乳時までで 133-264 ng と推定された。1,2,3,4,6,7-HxCN の母ラットへの総投与量は 3 日間で 927 ± 42 ng なので、(1) 母ラットに経口投与された 1,2,3,4,6,7-HxCN の 30-50% が消化管から吸収されて脂肪組織に移行し、(2) そのうちの 4-6% が胎盤経由で 35-55% が母乳経由で、仔ラットの脂肪組織に移行したものと推定された。

D. 考 察

PCNs はダイオキシン類と同じく塩素性座瘡や肝障害などの障害を引き起こし、また Ah 受容体を介して誘導される様々な酵素活性を誘導することが知られている [14, 27-33]。そして、代表的なダイオキシンである 2,3,7,8-TCDD では妊娠ラットへの投与によって、仔ラットで精子の減少などの生殖器系の障害が引き起こされることが明らかになっている [6-12]。本実験では PCNs の異性体の一つである 1,2,3,4,6,7-HxCN を妊娠ラットに投与して、オスの仔ラットについて生殖器系への影響を評価したが、これは上述のような根拠から 1,2,3,4,6,7-HxCN でも 2,3,7,8-TCDD と同様に精子の減少などの雄性生殖器系への悪影響が発生することを想定したからであった。しかし予想とは異なり、性的に成熟したと考えられる生後 89 日目では、1,2,3,4,6,7-HxCN 群のラットで精子数（精巣上体尾部）を含めて雄性生殖器系への明らかな影響を認めなかった。ただ、1,2,3,4,6,7-HxCN 群の精巣上体尾部の精子数は、生後 89 日目では対照群との間に差を認めなかったが、生後 62 日目では対照群よりも 80% 以上も増加していた。これは何を意味するのだろうか？

1. なぜ、1,2,3,4,6,7-HxCN 群では生後 62 日目で精巣上体尾部の精子数が一過性に増加したのか？

発生機序としては二つのものが考えられた。一つは、1,2,3,4,6,7-HxCN への胎児期-授乳期曝露によって精子産生能が増加し（Sertoli 細胞が増加するなど）、そのために精巣上体尾部の精子も増加した、というものである。しかし、この考え方が正しいのであれば、精巣上体尾部精子数の増加は永続的なはずであるが、実際には 1,2,3,4,6,7-HxCN 群の精巣上体尾部精子数の増加は生後 62 日目だけの一過性のものであった。よって、この機序では本現象は説明できない。もう一つは、1,2,3,4,6,7-HxCN への胎児期-授乳期曝露によって精子発生の開始時期が早まったというものである。精子発生の開始時期が早まれば精巣上体尾部に精子が出現する時期も早まるため、この部位に精子が現れ始めるあたりの時期ではこの部位の精子数が一過性に増加することになる（ラットで生後 62 日目というのは、精巣上体尾部に精子が現れ始めてから数日後に相当する [37, 43]）。もし、この考え方が正しいのであれば、生後 62 日目より前の時期でも精子発生開始時期の早期化を示す所見が観察されているはずである。本実験で生後 62 日目よりも前では、生後 31 日目と 48 日目に安楽死させた動物がいる。ラットでは、生後 31 日目は post-meiotic 精細管が精巣に出現してから約 1 週間後に相当し、生後 48 日目は破碎抵抗性精細胞が精細管に出現してから約 1 週間後に相当する [37, 44, 45]。つまり、1,2,3,4,6,7-HxCN への胎児期-授乳期曝露によって精子発生の開始時期が本当に早まっていたのであれば、生後 31 日目では post-meiotic 精細管の割合が、生後 48 日目では破碎抵抗性精細胞の数が増加しているはずである。そして、図 6 に示したように、1,2,3,4,6,7-HxCN 群ではこれらが実際に認められたのであった。1,2,3,4,6,7-HxCN 群では、生後 31 日目では post-meiotic 精細管の割合が対照群よりも約 90% 増加しており、また、生後 48 日目では破碎抵抗性精細胞の数が約 60% 増加してい

た。本実験では精子発生の開始時期を実際には確認していない。しかし、図 9 に示した 5 コママンガを見れば分かるように、本実験の結果は 1,2,3,4,6,7-HxCN への胎児期-授乳期曝露によって精子発生の開始時期が早まったことを強く示唆するものである。注意しなければならないのは精子発生の開始時期にはかなりの個体差があり、胎児期の性ホルモンのレベル（子宮内でのオス・メスの位置関係が影響。両隣がメスの場合には通常よりも高いレベルの女性ホルモンに曝される）や発育の程度（胎仔数に反比例する）の影響を強く受けるということである [34-36]。しかし、図 7・図 8 で示したように、1,2,3,4,6,7-HxCN 群の精子発生開始時期の早期化は胎仔数や子宮内でのオス・メスの位置関係の影響によるものではないと考えられた。

1,2,3,4,6,7-HxCN のラットへの胎児期-授乳期曝露では、2,3,7,8-TCDD のような精子の減少などの雄性生殖器系への“悪影響”は認めなかったが、精子発生開始時期の早期化が認められた。悪影響といえるかどうかは分からないが、1,2,3,4,6,7-HxCN の胎児期-授乳期曝露はラットの雄性生殖器系に影響を与えていたのである。

2. なぜ、1,2,3,4,6,7-HxCN への胎児期-授乳期曝露によって精子発生の開始時期が早まったのか？

精子発生の制御機構についてはまだよく分かっていないというのが正確なところだが、精子発生は Leydig 細胞から分泌されるテストステロンが（Sertoli 細胞への作用を介して）主に制御しており、さらにテストステロンの分泌は脳下垂体から分泌される LH によって調節されている、と考えられている（図 10a [46]）。脳下垂体からは FSH も分泌され、やはり精子発生の制御に関わっているとされるが、その関与の割合は低いと考えられている。ただ、これは性的に成熟した動物の場合である。性的に未成熟な動物（ラットでは生後 2-3 週間くらいまで）では、FSH が Sertoli 細胞や Leydig 細胞の増殖や機能の制御を主

に行っていると考えられており（図 10b [46]）、また、精子発生の開始も脳下垂体からの FSH の分泌増加が引き金になると考えられている [46]。本実験の対照群の血清 LH 濃度や FSH 濃度は、生後 31 日目ではまだ上昇中であり、生後 48 日目に最高値に達した後、LH 濃度は横ばい、FSH 濃度は漸減傾向を示した。これは、これまでに報告されているラットの血清 LH 濃度・FSH 濃度の推移と同じである [37, 38]。これに対して、1,2,3,4,6,7-HxCN 群の血清 LH 濃度や FSH 濃度は生後 31 日目ですでに最高値に達していた（生後 48 日目以降の推移については対照群と同じであった）。これらの結果は、1,2,3,4,6,7-HxCN 群では脳下垂体からの LH や FSH の分泌開始時期も早まっていたことを示唆するものである。そして、脳下垂体からの FSH の分泌増加が精子発生開始の引き金になる事から考えると、FSH の分泌開始時期が早まったことが 1,2,3,4,6,7-HxCN 群で精子発生の開始時期が早まった原因であると推定された。同様の現象は他の研究者からも報告されている。Almiron らによると [47]、男性ホルモンを単独で生後 5 日目から 35 日にかけてラットの皮下に注射した場合には精子発生の遅れが見られた。しかし、ヒト胎盤ゴナドトロピン（FSH と LH の混合物）を同時に投与した場合には精子発生は逆に促進されていた。Almiron らの実験結果は性的に未成熟な動物での血清 FSH の高値が精子発生を促進することを示しており、これは我々の推論を支持するものである。ただし、今回の我々の研究でも示されたように 1,2,3,4,6,7-HxCN は極めて脂肪組織への残留性が高い物質である。つまり、仔ラットは胎児期・乳仔期には胎盤・母乳経由で 1,2,3,4,6,7-HxCN の曝露を受けていたが、離乳した後も自らの体内に残留している 1,2,3,4,6,7-HxCN の曝露を受け続けていたのである。これは、1) 1,2,3,4,6,7-HxCN 投与群で精子発生が一過性に先行していたのは離乳期以降の曝露が原因であり、2) この現象は精子発生開始時期の早期化によって引き起こされたのではなく、