

responsible for hypogonadism (hgn) is located on rat Chromosome 10. Mammalian Genome 10(11): 1106-1107.

2. Akimoto, T., H. Suzuki, Y. Arai, K. Nakama and K. Suzuki (2000) Locus of dominant hairless gene (Hl) causing abnormal hair and keratinization maps to rat chromosome 10. Experimental Animal 49(2): 137-140.

3. Suzuki H., S. Fukaya, K. Saito and K. Suzuki (2000) A locus responsible for osteochondrodysplasia (ocd) is located on rat Chromosome 11. Mamm. Genome. 11(6): 464-465.

4. Uchibori, M., K. Saito, S. Yokoyama, T. Tsuji, H. Suzuki and K. Suzuki (2000) Monitoring and analysis of the EEG spikes frequency in El mice during sleep: A new application of wavelet transform. Physiol. Behav. (in submission).

5. 鈴木勝士、他 13 名 (著) (2000) X III. 遺伝性疾患、内藤喜久、浜名克己、元井義子編、牛産獣医療における牛の生産病の実際、p207-216、文永堂、東京

6. 鈴木勝士、他 83 名 (訳) (2000) 第 114 章、脾臓内分泌部の外科的疾患、高橋貢、佐々木信雄監訳、スラッター小動物の外科手術 : (Slatter, D: Textbook of Small Animal Surgery (2nd Ed.), WB Saunders Co., Philadelphia 1993)、文永堂、東京、p1667-1678.

7. 鈴木勝士、他 44 名 (2000) 2.2.3. 子宮内暴露試験、2.2.4.一世代繁殖試験、井上達監、今井清、長村義之、加藤正信、菅野純編、内分泌化学物質の生物試験研究法、シュプリンガー・フェアラーク東京、東京、p85-106.

8. 鈴木勝士 (2000) ナイトセッション Dose-response. 森田昌敏、緊急企画内分泌攪乱化学物質問題に関する国際シンポジウム'99—各座長による包括報告一、資源環境対策 36(2):156-157.

9. 高須正規、高橋純子、齊藤賢一、鈴木浩悦、鈴木勝士 (2000) マウス脳硬膜上からの聴覚脳幹誘発電位 (第 2 報)、電子情報

通信学会技術研究報告 MBE99-152:43-47

2. 学会発表

1. 齊藤賢一、鈴木浩悦、鈴木勝士 (2000) 電磁場照射がマウスの繁殖と成長におよぼす影響について 第 19 回宇宙エネルギーシンポジウム (p. 75-79)

2. 高須正規、高橋純子、齊藤賢一、鈴木浩悦、鈴木勝士 (2000) マウス脳硬膜上からの聴覚脳幹誘発電位 (第 2 報)、電子情報通信学会、ME とバイオサイバネティックス研究会、 p. 43

3. 小川実幸、岩間良子、日比佐知子、尼崎肇、鈴木浩悦、鈴木勝士、孫偉勇、塩田邦郎 (2000) マウス口蓋ヒダ形成位置とプラコード形成・細胞増殖・アボトーシス・細胞周期関連因子の発現分布の関係、第 52 回日本動物学会、関東地方部会

4. 德力剛、太田千春、高須正規、鈴木浩悦、齊藤賢一、鈴木勝士 (2000) 腎低形成症ラットにおける慢性腎不全進行過程の基礎的評価、第 129 回日本獣医学会

5. 八木美央、鈴木浩悦、岡田美香、千葉純子、醍醐久美、中宮英次郎、尼崎肇、斎藤賢一、鈴木勝士 (2000) 精巢形成不全症ラットの生後初期精巢の病理発生に関する調査：細胞の増殖と細胞死の観点から、第 129 回日本獣医学会

6. 田村啓、三森國敏、小野寺博志、高木久宜、森安眞津子、鈴木勝士、広瀬雅雄 (2000) ラット甲状腺二段階発癌における下垂体除去の影響と外来性 TSH の修飾作用、第 129 回日本獣医学会

7. 日比佐知子、岩間良子、小川実幸、尼崎肇、鷹巣雅峰、鈴木浩悦、鈴木勝士、孫偉勇、塩田邦郎 (2000) マウス口蓋ヒダ形成位置とプラコード形成・細胞増殖・アボトーシス・細胞周期関連因子の発現分布の関係、第 129 回日本獣医学会

8. 秋元敏雄、鈴木浩悦、仲間一雅、鈴木勝士 (2000) WBN/Ila-Ht rat のヘアレス遺伝子 (Ht) のラット第 10 染色体上へのマッピングおよびヌードラットとの相補性試験、第 47 回日本実験動物学会

9. 鈴木勝士 (2000) 動物の疾患の遺伝子、

第 26 回日本比較臨床血液学会

10. 鈴木勝士、齊藤賢一、鈴木浩悦、竹中基郎、八木未央(2000)エストロン投与による鶏胚での発生攪乱、第 40 回日本先天異常学会
11. 齊藤賢一、内堀雅隆、横山修一、辻 隆之、鈴木浩悦、鈴木勝士(2000)先天性癲癇モデル動物(E1 Mouse)における睡眠時脳波の解析、第 40 回日本先天異常学会
12. 鈴木勝士、齊藤賢一、鈴木浩悦、竹中基郎、八木未央、岡田美香(2000)エストロン投与による鶏胚での発生攪乱について、第 130 回日本獣医学会
13. 秋元敏雄¹⁾、鈴木浩悦²⁾、仲間一雅¹⁾、鈴木勝士(2000) Hairless rat(WBN/Ila-13 Ht) の原因遺伝子 Ht とヌードラットとの相補性試験。(F1 および F2 の表現型について)、第 130 回日本獣医学会
14. 丸ひろみ、鈴木浩悦、高橋純子、井出雅子、大村 彰、齊藤賢一、鈴木勝士(2000) 骨軟骨形成不全症ラット病因遺伝子の探索：外交配系での表型調査と病因遺伝子座周辺の連鎖地図の作成、第 130 回日本獣医学会
15. 竹中基郎、鈴木浩悦、石坂みゆき、齊藤賢一、鈴木勝士(2000) Wistar-Imamichi ラットクローズドコロニーで発見された神経症状を伴う矮小ラット、第 130 回日本獣医学会
16. 高橋純子、齊藤賢一、高須正規、鈴木浩悦、鈴木勝士(2000) E1 および ddY マウス脳硬膜上からの聴覚脳幹誘発反応(ABR) の解析、第 130 回日本獣医学会
17. 鈴木浩悦、高橋純子、丸ひろみ、齊藤賢一、鈴木勝士(2000) 骨軟骨形成不全症ラット病因遺伝子の探索：RH パネルでの連鎖マーカーの配列と系統内多型を用いたファインマップの作成、第 130 回日本獣医学会
18. 千葉純子、中宮英二郎、鈴木浩悦、齊藤賢一、鈴木勝士(2000) ウイスターイマミチラット由来近交系統間での ocd 遺伝子座周辺の多型性、第 130 回日本獣医学会
19. 尾崎 肇、小川美幸、日比佐知子、岩間良子、鈴木浩悦、鈴木勝士、孫 健勇、塙田邦郎(2000) マウス口蓋ヒダ形成配列に関する PAL31 の mRNA の発現分布、第 130 回日本獣医学会
20. 岡田美香、鈴木浩悦、千葉純子、醍醐久美、中宮英二郎、八木未央、齊藤賢一、鈴木勝士(2000) ラット精巣形成不全症(hgn / hgn) の胎生期病態発生に関する検討、第 130 回日本獣医学会
21. 鈴木勝士(2000) 期鶏胚に及ぼすエストロジエンの発生障害作用を中心にして、第 130 回日本獣医学会
22. 田村 啓、三森国敏、小野寺博志、那須昌弘、高木久宜、安原加壽雄、上田誠、鈴木勝士、広瀬雅雄(2000) ラット甲状腺二段階発癌モデルにおける麴酸イニシエーション期投与の影響、毒性病理学会
23. 齊藤賢一、醍醐久美、横山修一、鈴木浩悦、鈴木勝士(2000) 直流磁場のマウス胎子におよぼす影響、第 32 回成長談話会 (p. 21)
24. 秋元敏雄、鈴木浩悦、仲間一雅、鈴木勝士(2001) ヘアレスラット (WBN/Ila-Ht rat) の病態解析と原因遺伝子のマッピング、ラット研究者会議
25. 鈴木勝士(2001) 牛の遺伝性疾患「畜産現場における遺伝病の重要性」日本産業動物獣医学会平成 12 年度年次大会 (奈良)、シンポジウム IV
26. 齊藤賢一、横山修一、鈴木浩悦、鈴木勝士(2001) 直流磁場照射がマウス胎子におよぼす奇形作用、第 20 回宇宙エネルギーシンポジウム

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. 実用新案登録
なし。

1.1. 塩素化芳香族による生殖機能への影響評価

研究者 大村 実（九州大学大学院医学研究院 助手）

研究要旨

廃棄物焼却由來の塩素化芳香族化合物であり、ポリ塩化ナフタレン類の異性体の一つである1,2,3,4,6,7-六塩化ナフタレン（以下、1,2,3,4,6,7-HxCNと省略）のラットへの離乳後曝露実験を行い、胎仔期-授乳期曝露実験の結果と比較した。体重1kgあたり0.05-5.0μgの1,2,3,4,6,7-HxCNを生後21-23日目のラットに投与し、オスでは生後62日目、メスでは生後91日目以降の発情期に評価した。その結果、胎仔期-授乳期曝露では認められた精巣上体尾部精子数の増加は認められなかった。これは、1,2,3,4,6,7-HxCNがラットでは胎仔期-授乳期に起こる精子発生開始の時期を早めることを追証するものであった。一方、血清テストステロン濃度の上昇ならびに前立腺腹葉重量の増加は、胎仔期-授乳期曝露だけでなく、離乳後の曝露でも認められた。これは、1,2,3,4,6,7-HxCNのテストステロンへの影響には同物質の胎仔期-授乳期の作用だけでなく、離乳後の作用も関与していることを示唆するものであった。なお、1,2,3,4,6,7-HxCNはメスの生殖器系に対しては明らかな影響を認めず、その生殖器系への影響には雌雄差がある可能性が示された。

研究協力者

松浦俊明（九州大学大学院医学研究院大学院生）
尾方里香（九州大学大学院医学研究院大学院生）
田中昭代（九州大学大学院医学研究院講師）
平田美山紀（九州大学大学院医学研究院助手）

A. 研究目的

ミレニアム・プロジェクトとして採用された環境省による内分泌攪乱化学物質の疑いがある化学物質についての有害性評価がついにスタートし、“ホルモン様作用による悪影響があるか否か”を問う段階に入った。我々もここ数年来、性内分泌系のかく乱による化学物質の性的発育・生殖機能への影響についての動物実験による検討を続けており[1-4]、昨年度の本研究ではポリ塩化ナフタレン類の異性体の一つである1,2,3,4,6,7-六塩化ナフタレン（以下、1,2,3,4,6,7-HxCNと省略）の胎仔期-授乳期曝露によるオスラットの性的発育・生殖機能への影響について検討を行った[4]。ポリ塩化ナフタレン類はダイオキシン類と同じく廃棄物焼却由來の塩素化芳香族化合物である。その発生量はダイオキシン類よりも一桁あまり多いとされており[5]、ヒトの脂肪中からも1-10 ppb

程度の濃度で検出されている[6-8]。ポリ塩化ナフタレン類はその作用機序[9-12]も生体影響[13-16]もダイオキシンと類似しているされていたことから、胎仔期から授乳期にかけて曝露を行った場合は1,2,3,4,6,7-HxCNでも2,3,7,8-TCDDと同様に[17-23]オス動物で精子数の減少が予想された。しかし、実際には精子数の減少は見られず、性成熟前のラットでは逆に精子数の増加が認められ、さらに若いラットでは精巣の精細管内に正常よりも発生段階の進んだ精子が認められた[4]。これは、1,2,3,4,6,7-HxCNへの胎仔期-授乳期曝露によってオスラットで精子発生開始時期が早期化したものと解釈できた。また、1,2,3,4,6,7-HxCNを投与された母ラットの脂肪中の投与物質の濃度は上述したヒトのデータと比較して5-10倍程度の値であり[4]、この実験での曝露条件は現実のヒトの曝露状況に近いものと考えられた。

本年度の研究では、昨年度の研究では曖昧なままで残された、又は、調べられなかった以下の3つの項目について検討を行った。

1. 1,2,3,4,6,7-HxCN への胎仔期-授乳期曝露による影響は、本当に胎仔期-授乳期に引き起されたものなのか？

昨年度の実験で、1,2,3,4,6,7-HxCN への胎仔期-授乳期曝露を受けたラットでは、生後 89 日目でもかなりの量の投与物質が脂肪中に見出されていた [4]。これは、この動物が胎仔期および授乳期だけでなく、離乳後も持続的に 1,2,3,4,6,7-HxCN に曝露されていたことを示すものである。昨年度の研究では 1,2,3,4,6,7-HxCN による影響を胎仔期から授乳期にかけての性内分泌系のかく乱が原因であると推定したが、上記の理由から、その原因が離乳後に求められる可能性も否定できなかった。

そこで、本年度の研究では離乳直後の動物に対して 1,2,3,4,6,7-HxCN の投与を行い、昨年度の実験結果と比較することで上記の点を明確にすることとした。

2. 1,2,3,4,6,7-HxCN は、より少ない投与量でも影響を引き起こすか？

昨年度の実験では、妊娠ラットに対して体重 1 kgあたり 1 μg の 1,2,3,4,6,7-HxCN を投与した [4]。投与を受けたラットの脂肪中の 1,2,3,4,6,7-HxCN の濃度はヒトのデータに近いものではあったが、それでもヒトの脂肪中の濃度と比較すると 1 衍あまり高い値であった。また、2,3,7,8-TCDD では体重 1 kgあたり 50 ng の妊娠ラットへの投与という極低負荷で精子数の減少を認めた Gray らの報告もあり [22]、1,2,3,4,6,7-HxCNにおいてもさらに低い負荷量で影響の有無を調べる必要があった。

そこで、本年度の研究では投与量によって三群の 1,2,3,4,6,7-HxCN 投与群を設定し、より低負荷量での 1,2,3,4,6,7-HxCN の影響についても検討した。

3. 1,2,3,4,6,7-HxCN はメス動物の性的発育・生殖機能にも影響を与えるだろうか？

昨年度の実験では、母ラットおよびメスの仔ラットは 1,2,3,4,6,7-HxCN の母動物から仔動物への移行および脂肪への蓄積を検討するのに用いたため、1,2,3,4,6,7-HxCN のメスラットへの影響については調べなかった。

そこで、本年度の研究では 1,2,3,4,6,7-HxCN がメスラットの性的発育・生殖機能に与える影

響についても詳細に検討した。

B. 研究方法

1. 被験物質、実験動物および飼育条件

被験物質としては 1,2,3,4,6,7-HxCN (Cambridge Isotope Laboratories, Woburn, MA) を使用した。実験動物としては Wistar 系ラット (Kud:Wistar) を使用した。1 週間の馴化期間を確保するため、ラットは生後 14 日目の時点で授乳中の母ラット付で購入した（1 母仔あたりの仔ラット数は、出生直後にオス 5 匹・メス 4 匹ずつに調整済）。生後 21 日目で離乳させた仔ラットはオス・メスとも 1 腹あたり 1 or 2 匹ずつランダムに 4 群に分けた。動物は 2 匹ずつポリプロピレン製ケージに入れ、室温 20-24°C、湿度 30-60%に保持した部屋で飼育した。飲料水（水道水）および飼料（CE-2、日本クレア）は自由摂取とした。

2. 1,2,3,4,6,7-HxCN の投与

1,2,3,4,6,7-HxCN はコーンオイルに溶解し、生後 21-23 日目の 3 日間、16:00-17:00 の間に強制経口投与した。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。

実験群は、対照群 1 群と、体重 1 kg あたりの投与量で 0.05 μg、0.5 μg、5 μg の 1,2,3,4,6,7-HxCN 投与群 3 群を設定した。1,2,3,4,6,7-HxCN の投与量は体重 1 kg あたり 0.5 μg を基準投与量として、その両側に公比 10 で残りの 2 群を設定したものである。

基準投与量を体重 1 kg あたり 0.5 μg としたのは以下のようない由である。

(1) 昨年度の研究では、妊娠ラットに体重 1 kg あたり 1 μg の 1,2,3,4,6,7-HxCN を 3 日間連続で投与した場合、離乳直後の仔ラットでの脂肪中の 1,2,3,4,6,7-HxCN の平均濃度は 9.78 ppb (= 9.78 μg/kg) であった [4]。

(2) ラットにおいて体重に占める脂肪の割合は離乳時では 3-6%とされていることから [24-27]、離乳直後のメスラットでの全脂肪組織中の 1,2,3,4,6,7-HxCN 量は体重 1 kg あたり 0.29-0.59 μg となる。

(3) 昨年度の研究から、経口的に投与した

1,2,3,4,6,7-HxCN の 30-50%が脂肪組織に移行するということが分かっている。つまり、体重 1 kgあたり $0.58\text{-}1.96\mu\text{g}$ の 1,2,3,4,6,7-HxCN を投与すれば、脂肪中の投与物質の濃度は(2)の推定値になると考えられる。

(4) 本実験では 1,2,3,4,6,7-HxCN は 3 日間にわけて投与するので、1 回あたりの投与量は体重 1 kgあたり $0.19\text{-}0.65\mu\text{g}$ となり、その平均値はほぼ $0.5\mu\text{g}$ (正確には $0.42\mu\text{g}$) である。

(5) よって、離乳直後のラットに体重 1 kg あたり $0.5\mu\text{g}$ の 1,2,3,4,6,7-HxCN を 3 日間連続で経口投与すれば、その体内負荷量は妊娠ラットに体重 1 kg あたり $1\mu\text{g}$ の 1,2,3,4,6,7-HxCN を 3 日間連続で投与した場合の離乳直後の仔ラットの体内負荷量にほぼ等しいと考えられる。

3. 影響評価

(1) オスラット

1)観察期間中

体重と摂餌量は毎週 1 回測定した。オスラットの性的発育は prepuital separation で評価した。 prepuital separation は生後 35 日目以降に評価を行い、その完了時期および完了時点での体重を記録した。

2)生殺時

ラットは生後 62 日目に炭酸ガスによって安楽死させた。生後 62 日目を生殺時期としたのは、昨年度の研究で 1,2,3,4,6,7-HxCN への胎仔期・授乳期曝露による精子発生開始時期の早期化の推定根拠となった、精巣上体尾部の精子数の明らかな増加が見られた時期であるとともに、もう一つの影響である血清テストステロン濃度の明らかな上昇（前立腺腹葉重量の増加を伴う）も認めた時期であったからである。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、前立腺腹葉、精嚢を摘除し、計量した。生殺時の評価項目を以下に示す。

- ・精巣、精巣上体、前立腺腹葉、精嚢の重量
- ・精子の量的・質的指標（破碎抵抗性精巣精細胞数・精巣上体尾部精子数、精子運動率、異常精子出現頻度）
- ・精巣の病理組織学的变化
- ・血清テストステロン・ゴナドトロピン濃度

(2) メスラット

1)観察期間中

体重と摂餌量は毎週 1 回測定した。メスラットの性的発育は膣開口で評価した。膣開口は生後 30 日目以降に評価を行い、その完了時期および完了時点での体重を記録した。また、生殖機能の指標として性周期を評価した。生後 70 日目以降の 3 週間にわたり午前中の同じ時間帯に膣スメアの細胞診を行い、発情初期、発情前期、発情期、発情後期のいずれに該当するかを記録した。

2)生殺時

ラットは生後 91 日目以降の発情期に炭酸ガスによって安楽死させた。安楽死の際にはオスラットと同様に採血を行い、卵巣と子宮を摘除し、計量した。生殺時の評価項目を以下に示す。

- ・卵巣、子宮重量
- ・卵巣と子宮の病理組織学的变化
- ・血清 17β -エストラジオール・ゴナドトロビン濃度。

4. 統計学的解析

血清テストステロン濃度は正規分布ではなく対数正規分布を示したので、対数変換値を解析に用いた。他の評価項目では測定値を解析に用いた。統計学的な有意性は ANOVA + Fisher's PLSD で検定し、危険率 5%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. オスラット

(1) 体重增加、摂餌量、 prepuital separation

表 1 に観察期間中のオスラットの体重増加、摂餌量および prepuital separation の完了時期・完了時体重を示す。1,2,3,4,6,7-HxCN への離乳後曝露による体重増加や摂餌量に対する影響は見られず、また、性的発育の指標である prepuital separation も影響を受けなかった。

(2) 生殺時（生後 62 日目）の生殖器・副生殖器重量

表 2 に生後 62 日目に生殺した時点での精巣、精巣上体、前立腺腹葉、精囊重量を示す。胎仔期-授乳期の曝露では精巣上体、前立腺腹葉、精囊重量が 1,2,3,4,6,7-HxCN 群で有意差 or 傾向差を伴って重くなっていたが（昨年度の研究）、離乳後曝露では前立腺腹葉だけが全ての 1,2,3,4,6,7-HxCN 投与群で重くなっていた（傾向差あり）。

(3) 生殺時（生後 62 日目）の破碎抵抗性精巣精細胞数、精巣上体尾部精子数、異常精子出現率、精子運動率

表 3 に生後 62 日目に生殺した時点での破碎抵抗性精巣精細胞数、精巣上体尾部精子数、異常精子出現率、精子運動率を示す。胎仔期-授乳期の曝露では 1,2,3,4,6,7-HxCN 群で精巣上体尾部の精子数が対照群の 2 倍近い値にまで増加したが（昨年度の研究）、離乳後の曝露ではいずれの 1,2,3,4,6,7-HxCN 投与群でも精巣上体尾部の精子数の増加は認められなかった。また、その他の精子関連指標についても投与物質による影響を認めなかった。なお、精子発生開始後間もない時期の精子であるためか、無尾精子が対照群でも高い頻度で出現した。

(4) 生殺時（生後 62 日目）の血清テストステロン・ゴナドトロピン濃度

図 1 に生後 62 日目に生殺した時点での血清テストステロン、LH、FSH 濃度を示す。なお、テストステロンについては対数変換値によって評価を行った。胎仔期-授乳期の曝露では、1,2,3,4,6,7-HxCN 投与群の血清テストステロン濃度が対照値の約 2 倍にまで上昇していた（ただし、対数変換値による検定で有意な差ではなかった）が（昨年度の研究）、離乳後の曝露でも全ての 1,2,3,4,6,7-HxCN 投与群で血清テストステロン濃度が対照値の 2-3 倍にまで上昇しており、対数変換値による比較では対照値との間に有意な差が認められた。一方、血清ゴナドトロピン濃度については投与物質による影響を認めなかった。

(5) 生殺時（生後 62 日目）の精巣の病理組織学的变化

胎仔期-授乳期の曝露の場合（昨年度の研究）と同じく、離乳後の曝露によっても 1,2,3,4,6,7-HxCN 群で精巣の病理組織学的変化の明らかな増加は認められなかった。

2. メスラット

(1) 体重增加、摂餌量、膣開口

表 4 に観察期間中のメスラットの体重增加、摂餌量および膣開口の完了時期・完了時体重を示す。1,2,3,4,6,7-HxCN への離乳後曝露による体重增加や摂餌量に対する影響は見られず、また、性的発育の指標である膣開口も影響を受けなかった。

(2) 性周期の長さおよび規則性

表 5 に 3 週間の性周期の評価期間中での、一周期の長さの平均値および規則的な性周期の割合を示す。性周期の長さは 1,2,3,4,6,7-HxCN 5 μg 投与群で延長傾向が見られ、また、規則的な性周期の割合は 1,2,3,4,6,7-HxCN の投与量に比例して低下する傾向が見られたが、有意な変化ではなかった。

(3) 生殺時（生後 91 日目以降の発情期）の卵巣・子宮重量

表 6 に生後 91 日目以降の発情期に生殺した時点での卵巣重量および子宮重量を示す。いずれの臓器重量についても、1,2,3,4,6,7-HxCN 投与による影響を認めなかった。

(4) 生殺時（生後 91 日目以降の発情期）の卵巣・子宮の病理組織学的变化

これについては現在評価中である。

(5) 生殺時（生後 91 日目以降の発情期）の血清 17β-エストラジオール・ゴナドトロピン濃度

表 7 に生後 91 日目以降の発情期に生殺した時点での血清 17β-エストラジオール、LH、FSH 濃度を示す。1,2,3,4,6,7-HxCN はオスラットの血清テストステロン濃度には影響を与えたが、メスラットの血清 17β-エストラジオールには影響を与えたかった。また、いずれのゴナドトロピンの血清濃度も投与物質の影響を受けなかった。