

厚生労働科学研究費補助金
(食品・化学物質安全総合研究事業)

平成 15 年度総括研究報告書

ダイオキシン類の体内動態及び生体障害性の
解明に関する研究

主任研究者 久保田 俊一郎 東京大学教授

平成 16 年 4 月

目 次

I 研究報告書

総括研究報告書

ダイオキシン類の体内動態及び生体障害性の解明に関する研究

主任研究者 久保田俊一郎

分担研究報告書

ダイオキシン類の生体障害性の病理組織学的解析

分担研究者 福里 利夫

分担研究報告書

ダイオキシン類の生体障害性のタンパク質解析による解明

分担研究者 野水 基義

分担研究報告書

ダイオキシン類による発癌性の解明に関する研究

分担研究者 村田 宣夫

分担研究報告書

ダイオキシン曝露によりアカゲザルの臓器に発現障害性が
みられた遺伝子群の DNA マイクロアレイ製作およびヒトの
発癌における共通性の検討

分担研究者 浅岡 一雄

II 研究成果の刊行に関する一覧表

III 研究成果の刊行物・別刷

平成15年度厚生労働科学研究費 総括研究報告書

ダイオキシン類の体内動態及び生体障害性の解明に関する研究
主任研究者 久保田俊一郎 東京大学大学院 教授

研究要旨

ダイオキシン類による健康への影響が、親世代から次世代へ及ぶことが懸念されている。ダイオキシン類のTDIは、4pg/kg/dayと設定されているが、齧歯類の実験結果を参考にして設定されたため、より妥当なTDIの設定およびより有効なダイオキシン対策をたてるべく、ヒトに最も近縁の霊長類であるアカゲザルを用いて本研究を遂行してきている。アカゲザル母体に2,3,7,8-TCDD(30, 300 ng/kg)を投与し母体および胎児での体内動態、F1世代の成長、生殖、神経発達、発癌を長期にわたって解析しつつある。TCDD投与群（特に300 ng/kg）は、胎児死亡及び流産、死産および生後死亡が多いという結果を得た(F1a)。F1bでも流死産、生後死は起こったが、F1aほど顕著な影響は見られなかった。F1死亡例の病理解析では、2例で間質性腎炎の所見があり死因と考えられたが、その他は死因に直結する所見が見られなかった。肝臓に腫瘍が見出された例について、TCDDによる発癌性との関係で解析中である。TCDDの長期投与（3年以上）の影響を解析するため、F0サルを剖検し、病理組織的解析およびタンパク質の解析を行った。肝臓、脳などで多くの異常が見出された。30ng/kg投与でも異常が見られたため、3ng/kgTCDD投与の実験を開始した。F1で黄疸例が見出されたため解析した。肝臓にtoxicな変化と考えられる所見が見られ、TCDDによる影響が強く示唆された。昨年度報告したTCDD曝露により変動がみられた遺伝子群についてDNAマイクロアレイを作成し、ヒト正常乳腺と癌部のmRNAを蛍光標識cDNAとして解析したところ一部に共通した陽性ハイブリダイズが認められた。これは、ヒトの疾病要因として懸念されているTCDDの曝露影響および発癌の間において遺伝子発現の攪乱に共通の基盤がある可能性を示している。マクロレベルでは、30ng/kgと比較して、300ng/kgの影響が強く、現行のTDIは概ね妥当と考えられるが、遺伝子解析、蛋白解析、病理組織学的解析の結果からは、30ng/kgの影響も大きいと考えられた。TDIの妥当性は、今後の解析結果も含めて総合的な判断が必要と考えられる。

分担研究者

福里利夫 帝京大学教授

野水基義 北海道大学助教授

浅岡一雄 京都大学助手

村田宣夫 帝京大学教授

A. 研究目的

ダイオキシン類の体内動態（吸収、代謝、排泄）の解析およびその生体への影響の解析を目的とする。ダイオキシンのヒトでの体内動態を類推するために、ヒトに最も近縁の動物であるサル（アカゲザル）を用いて、ダイオキシン類のうちで最も毒性の強い TCDD を皮下投与し、経時的に各臓器、体液中の TCDD とその代謝産物を定量測定し、その代謝動態を解析し、さらに、妊娠アカゲザルおよび哺育中のアカゲザルに TCDD を皮下投与した時の母動物、胎児および出生児への組織移行性やその組織障害性、発癌性を調べる。さらに、妊娠アカゲザルおよび哺育中のアカゲザルに TCDD を皮下投与した時の雌雄出生児（F1）の生後発育、生殖器の形態、精子形成および生殖能に及ぼす影響も調べる。TCDD の影響を、タンパク質、遺伝子解析、病理組織学的解析を行い明らかにする。この研究によりダイオキシンの最も妥当な TDI の設定に有用な情報を提供し、厚生労働行政に貢献すること

が研究目的である。

B. 研究方法

1. ダイオキシンの調整および投与

TCDD は、Wellington Lab.あるいは関東化学で 30 及び 300 ng/mL に調製済みの 2, 3, 7, 8-TCDD を使用した。投与は、0, 30 ng/kg, 300ng/ml/kg 体重となるように、サルの背部皮下に投与した。対照群は、トルエン/DMSO (1:2 v/v)を TCDD 投与群と同様の方法で背部皮下に投与した。妊娠 20 日から分娩後 90 日まで、初回投与後 30 日毎に初回投与量の 5%量を追加した。

2. 試験動物

アカゲザルは、China National Scientific Instruments & Materials Import/Export Corporation から購入し、株式会社新日本科学で検疫、予備飼育を行った。一般状態の観察、摂餌量測定、体重測定、血液生化学検査を行い、異常のないアカゲザル（年齢：5～7 歳，体重：4～6 kg）を用いた。妊娠動物の実験は、約 20 匹/群，計 約 60 匹を用いた。妊娠動物は、自然分娩させて、児（F1）を哺育させた。F1a および F1b を得た（詳細は、アカゲザルの交配、分娩、生存状況表(F1a および F1b)、血統一覧表を参照）。

3. 病理組織学的解析

ペントバルビタールナトリウムを

静脈注射し、放血安楽死させ、器官および組織の肉眼的観察および病理組織学的解析のための標本を採取した。HE染色標本を作製し、光学顕微鏡的解析を行った。詳細な解析は、電子顕微鏡を用いて行った。

4. タンパク質、遺伝子解析

組織を破碎し、ブラッドフォード法でタンパク質定量を行った。50 μ g-100 μ g のタンパク質を用いてウエスタンブロット法でタンパク質発現を解析した。遺伝子解析は、RNA抽出後、1 μ g の RNA を用いて RT-PCR を行い、mRNA 発現量を半定量した。マイクロアレイの作製を行った。

(倫理面への配慮)

サルは愛護的に扱い、麻酔下で、放血安楽死させた。実験関係者に TCDD の影響が及ばないように細心の注意をはらった。

C. 研究結果

1. F1a では、流産、死産、生後死亡が、対照群、30ng/kg 投与群に比較して、300ng/kg 群で多発した(詳細は、アカゲサルの交配、分娩、生存状況表(F1a および F1b)、血統一覧表を参照)。しかし、F1b では、F1a で見られた顕著な差は見られなかった。

2. F1 死亡例の解析

動物番号 3, 9, 49' (コントロール) および 32, 38, 45, 51, 6

8 (TCDD 投与群)について、病理組織学的解析を行った(詳細は分担報告書参照)。特筆すべきは、サル 38 の肝臓に altered cell foci (腫瘍)が見られたことであった。TCDD による発癌性との関連で解析中である。F0 および F1 38b の剖検標本を用いて、AhR 発現レベルを免疫染色で解析したところ、TCDD 投与サル肝臓で、非投与群と比較してより強い発現が見られた。TDI 設定への有用な情報とすべく、さらに詳細な解析を進めている。これに関連した実験として、ヒト肝臓癌の固定組織標本の AhR(TCDD の受容体)の発現を免疫組織学的に解析した。AhR を発現していると考えられている正常肝臓組織は陽性であるが、肝臓癌 32 例中 27 例で陽性で、かつ、非癌部と比較して癌部でより強く染色される傾向を示した(分担報告書参照)。

300ng/kg TCDD 投与で死亡した 2 例には、間質組織の増生など腎炎の所見がみられ、これを裏付けるように、血液生化学検査にて、尿素窒素が 45.3, 98.2 (mg/dl) (正常値: 26.9 \pm 6.5) と腎臓機能不全を示した。また、髄膜炎、肺炎を併発しており、これらが死亡原因と考えられる。その他の死亡例では、死因に直結する所見は見出されなかった。

3. F0 の剖検に関して

2004年1月10日と2月25日にF0サル（計10頭）を行い、TCDDの長期間（3年～）投与による影響を解析する実験を行っている。現在も、継続して実験中であるが、これまでに得られたデータを記載する（詳細は分担研究報告書参照）。30ng/kg, 300ng/kg 群の両方において、肝臓、胆管に増殖性病変および肝臓に循環障害が見られた。さらに、ウエスタンブロット法による蛋白解析においても、肝臓のみならず、脳で、複数のタンパク質の異常な発現が見られた。さらに、詳細な解析を続けている。

コントロール群 3頭
サル番号 6, 12, 15
30ng/kg TCDD 投与群 4頭
サル番号 19, 28, 29, 30
300ng/kg TCDD 投与群 3頭
サル番号 34, 40, 57

4. F1 38b の剖検および解析

平成16年2月25日の剖検時に、血液生化学データで、ビリルビン値が上昇していたF1 38bを観察したところ、視診（久保田が確認した）でも明瞭な黄疸を認めたため、肝炎ウイルスの検査を行い、陰性と判明した。そこで、TCDDによる肝障害の可能性を考えて、F138bの剖検を行

い、解析したところ、肝炎よりも、toxicな変化と考えられ、TCDDによる影響が第1に考えられた（詳細は分担研究報告書参照）。

5. 遺伝子解析

昨年度報告したTCDD曝露により変動がみられた遺伝子群について解析用DNAマイクロアレイを作成し、ヒト正常乳腺と癌部のmRNAを蛍光標識cDNAとして解析したところ一部に共通した陽性ハイブリダイズが認められた。これは、ヒトの疾病要因として懸念されているダイオキシンの曝露影響および発癌の間において遺伝子発現の攪乱に共通の基盤がある可能性を示している（詳細は分担研究報告書参照）。

6. 平成15年12月より、妊娠サル、コントロール（3頭）3ng/kg（3頭）および300ng/kg（3頭）にTCDD投与実験を開始した。

D. 考察

F1aでは、コントロールと比較して、TCDD300ng/kg投与で、流死産、生後死が多発した。F1bを誕生させて、追試験を行った。その結果、流死産、生後死は出現したが、30ng/kg, 300ng/kg投与での用量依存性は見られず、コントロールでも流死産および死亡が見られており、F1aのような顕著な差が見られなかった。F1a

と F1b での実験結果の差の原因は明瞭ではないが、F0 を対象としたタンパク質および遺伝子解析で、TCDD 投与により、多くのタンパク質および遺伝子が、コントロールと比較して有意に変化している実験結果を考えあわせて総合的に考察すると、F1a の実験結果を重視して研究を進める必要がある。

肝臓に altered cell foci が見られたこと、および、タンパク質解析、遺伝子解析の結果も含めて総合的に考察すると、TCDD による発癌性を F1 および F0 の両方で *in vivo* で観察・解析する必要がある。これは、TDI の設定に有力な情報を提供すると考えられる。

サルとサルの未同定の遺伝子をクローニングする実験で、ヒトとサルの遺伝子の比較解析を行った。これまでの結果から、ヒトとサルの遺伝子のホモロジーは、96%で（ヒトとマウスの遺伝子のホモロジーは80%）TCDD の影響をマウスではなく、サルで行っている本研究の大きな意義が裏付けられた。

TDI への情報に関する考察

本実験は、Faqi らの実験（low dose の TCDD の影響をマウスで解析した実験）をよりヒトに近いサルで行うことを考えて、TCDD30ng/kg と 300ng/kg を投与する実験を設定し

た。マクロレベルでは、TCDD 30ng/kg と比較して、300ng/kg の影響が強く、現行の TDI は概ね妥当と考えられるが、遺伝子解析、蛋白解析、病理組織学的解析などの結果を総合的に解析すると、30ng/kg の影響が大きいと考えられた。そこで、TCDD3ng/kg の影響を解析する実験を行っている。また、TDI 設定に、AhR を介する TCDD の分子レベル、タンパクレベルでの影響も考慮すべきとの考え方が強くなってきており、我々が行っている AhR の発現解析、AhR を介する情報伝達系の解明が必須の実験となると考えられる。

TCDD3ng/kg の影響を解析する遺伝子、タンパク質、病理組織学的解析実験や TCDD30ng/kg, 300ng/kg の投与による発癌性などの個体レベルでの解析結果が、より妥当な TDI 設定への有力な情報を提供すると考えられる。

今回、F0 および F1 38b の剖検標本を用いて、AhR を免疫染色で発現レベルを解析したところ、TCDD 投与サル肝臓で、非投与群と比較してより強い発現が見られた。TDI 設定への有用な情報とするべく、さらに詳細な解析を進めている。

E. 結論

ダイオキシン類の体内動態および臓器障害性の解析を行い、より

妥当性の高い TDI の設定に役立てるため、平成 11 年より一連の継続的実験を行ってきた。ヒトに最も近縁の霊長類であるアカゲザルを用いて、妊娠 20 日から分娩後 90 日までの期間、TCDD 初回投与後、30 日毎に初回投与の 5% 量を追加投与する実験（体内負荷量を維持する実験）では、コントロールと比較して、TCDD 300ng/kg 投与で、流死産、生後死が多発した(F1a)。そこで、F1b を誕生させて、追試験を行った。その結果、流死産、生後死は出現したが、30ng/kg, 300ng/kg 投与での用量依存性は見られず、コントロールでも流死産および死亡が見られており、F1a のような顕著な差が見られなかった。F1a と F1b での実験結果の差の原因は明瞭ではないが、タンパク質および遺伝子解析で、TCDD 投与により、多くのタンパク質および遺伝子が、コントロールと比較して有意に変化している実験結果を考えあわせて総合的に考察すると、F1a の実験結果を重視して研究を進める必要がある。F1 死亡例の解析では、2 例で間質性腎炎による腎不全が原因であった。その他では、死因に直結する所見は認められなかったが、今後の遺伝子解析、タンパク質解

析、病理組織学的解析で明らかにしていく必要がある。

特記すべき所見として、F1 サルの 1 例の肝臓に altered foci が見出されたため、TCDD による発癌性との関連で解析中である。

TCDD(30ng/kg および 300ng/kg)の長期投与（3年以上）の影響を解析するため、F0 サルを剖検し、病理組織的解析およびタンパク質レベルでの解析を行った。

30ng/kg, 300ng/kg 群の両方において、肝臓、胆管に増殖性病変および肝臓に循環障害が見られた。肝臓および脳のタンパク質レベルでの解析をウエスタンブロット法で行った。30ng/kg および 300ng/kg 投与群の両方で多くのタンパク質が変動していた。

F1 で顕著な黄疸および血清肝機能異常を認めた 1 頭の剖検を行い、解析の結果 toxic な変化と考えられ、TCDD による影響(toxic injury)が考えられた。

TCDD 曝露により変動がみられた遺伝子群について解析用 DNA マイクロアレイを作成し、ヒト正常乳腺と癌部の mRNA を蛍光標識 cDNA として解析したところ一部に共通した陽性ハイブリダイズが認められた。これは、ヒトの疾病要因として懸念されているダイオ

キシンの曝露影響および発癌の間に、遺伝子発現の攪乱に共通の基盤がある可能性を示唆している。本研究は、TCDDのヒトへの影響を、よりヒトに近いサルで行うことを考えて、TCDD30ng/kgと300ng/kgを投与する実験を設定した。マクロレベルでは、TCDD30ng/kgと比較して、300ng/kgの影響が強く、現行のTDIは概ね妥当と考えられるが、遺伝子解析、蛋白解析、病理組織学的解析などの結果を総合的に解析すると、30ng/kgの影響も大きいと考えられた。そこで、TCDD3ng/kgの影響を解析する実験を平成15年12月より行っている。また、TDI設定に、TCDDのAhRを介する分子レベル、タンパクレベルでの影響も考慮すべきとの考え方が強くなってきており、我々が行っているAhR自体の発現解析、AhRを介する情報伝達系の解明が必須の実験となると考えられる。TCDD3ng/kgの影響を解析する遺伝子、蛋白、病理組織学的解析実験やTCDD30ng/kg, 300ng/kgの投与による発癌性の個体レベルでの解析結果が、より妥当なTDI設定への有力な情報を提供すると考えられる。サル遺伝子のクローニングの結果から、ヒトとサ

ルの遺伝子のホモロジーは96%で(ヒトとマウスの遺伝子のホモロジーは80%)TCDDの影響をマウスではなく、サルで行っている本研究の大きな意義が裏付けられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kubota, S. Effects of paranonylphenol on matrix metalloproteinase secretion by human leukemia cells. *Organohalogen Compounds* (2003) 65: 210-213.

Asaoka, K., Iida, H., Suzuki, J., Watanabe, K., Inoue, M., Fukusato, T., Murata, N., Nomizu, M., Nagata, R., Kubota, S. (2003)

Gene expression disorder in various tissues in rhesus monkeys treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin via subcutaneous single injection. *Organohalogen Compounds* 64, 423-426

2 学会発表

国際学会

23rd International Symposium on Halogenated Organic & Persistent Organic Pollutants

Boston, Massachusetts, U.S.A.,
August 24-29, 2003

(1) Kubota, S. Effects of
paranonylphenol on matrix
metalloproteinase secretion by
human leukemia cells.

(2) Asaoka, K., Iida, H., Suzuki, J.,
Watanabe, K., Inoue, M.,
Fukusato, T., Murata, N.,
Nomizu, M., Nagata, R.,
Kubota, S. (2003) Gene
expression disorder in various
tissues in rhesus monkeys
treated with 2,3,7,8-
tetrachlorodibenzo- p- dioxin
via subcutaneous single
injection.

国内学会

S. Kubota, T. Ihara, Y. Nishida, T.
Fukusato, N. Murata, M. Nomizu,
H. Iida, K. Asaoka (2003) Effect of
2,3,7,8,-TCDD on gene expression
in tissues in rhesus monkeys. 日本
内分泌攪乱化学物質学会第 6 回研究
発表会 (平成 15 年 12 月 2-3 日、仙
台市) 講演要旨集 p.334

浅岡一雄、飯田景子、釜中慶朗、鈴
木樹理、西村剛、脇田真清、渡辺邦

夫、石川雄一郎、森千里、安田峯生、
久保田俊一郎 (2003) マカクサル
の発現遺伝子マイクロアレイを用いた
ダイオキシン影響解析. 日本分子生物
学会第 26 回年会 (平成 15 年 12 月
10-13 日, 神戸市) 講演要旨集 p.680

浅岡一雄、飯田景子、釜中慶朗、渡
辺邦夫、鈴木樹理、西村剛、脇田真
清、大場光芳、岡村浩、久保田俊一
郎 (2004) 環境化学物質の乳部に与
える影響と乳部疾患の検査用マイク
ロアレイの開発. 日本薬学会第 124
年会 (平成 16 年 3 月 29-31 日, 大
阪市) 講演要旨集 p29 [P2] II-376

「焼却場などの周辺大気環境とサル
モデルにおけるモニタリング方法の
構築」

浅岡一雄、飯田景子、渡辺邦夫、鈴
木樹理、脇田真清、西村剛、合田浩
志、安田峯生、久保田俊一郎
第 6 回環境ホルモン学会 2003
年 12 月 2-3 日 仙台国際センタ
ー

G 知的所有権の取得状況

なし

SBL89-05 アカゲザルの交配、分娩、生存状況 (F1a)

2004年3月31日

群	動物	交配日 (GDO)	分娩 (流産) 日	GD	性別	備考	F1死亡日	LD	2004.3.31日齢	備考
対照	1	1999.11.30	2000.5.9	161	♀				1422	
	2	1999.12.3	2000.5.18	167	♀				1413	
	3	1999.12.11	2000.5.30	171	♀		2001.8.26	453		F1死亡
	4	1999.12.11	2000.5.23	164	♂				1408	
	5	1999.12.14	2000.2.12	60		胎児死亡				
	6	1999.12.15	2000.6.3	171	♀				1397	
	7	1999.12.15	2000.5.7	144	♀				1424	
	8	1999.12.16	2000.1.25	40		胎児死亡				
	9	1999.12.17	2000.6.3	169	♀		2001.8.12	435		F1死亡
	10	1999.12.18	2000.5.12	146	♂	死産				
対照	11	1999.12.19	2000.5.21	154	♀				1410	
	12	1999.12.19	2000.5.31	164	♀				1400	
	13	1999.12.23	2000.5.27	156	♀	死産				
	15	1999.12.28	2000.6.10	165	♀		2002.6.3	723		F1死亡
	46	1999.12.31	2000.6.10	162	♀				1390	
	49	2000.1.1	2000.5.27	147	♂	死産				
	58	2000.1.11	2000.6.26	167	♀		2000.9.28	94		F1死亡
	61	2000.1.16	2000.6.17	153	♂		2004.1.5	1297		F1死亡
	62	2000.1.17	2000.7.6	171	♂				1364	
	63	2000.1.24	2000.7.6	164	♀				1364	
30 ng/kg	64	2000.1.29	2000.7.2	155	♂				1368	
	13	1999.12.23	2000.5.21	150	♂				1410	
	49	2000.1.29	2000.7.8	161	♀		2001.8.7	395		F1死亡
	16	1999.11.28	2000.5.15	169	♂		2003.3.25	1044		F1死亡
	17	1999.12.6	2000.5.4	150	♂	死産				
	18	1999.12.8	2000.5.26	170	♀				1405	
	19	1999.12.9	2000.5.13	156	♂				1418	
	20	1999.12.11	2000.5.22	163	♀	死産				
	21	1999.12.15	2000.5.22	159	♀				1409	
	22	1999.12.18	2000.5.30	164	♂				1401	
対照	23	1999.12.19	2000.6.3	167	♀				1397	
	24	1999.12.20	2000.5.26	158	♂		2000.11.1	159		F1死亡
	25	1999.12.22	2000.5.25	155	♂				1406	
	26	1999.12.22	2000.6.10	171	♀		2002.8.25	806		F1死亡
	27	1999.12.25	2000.6.17	175	♂				1383	
	28	1999.12.26	2000.6.1	158	♀	死産				
	29	1999.12.26	2000.5.31	157	♀	胎児/死産				
	30	1999.12.28	2000.6.7	162	♀				1393	
	47	1999.12.31	2000.6.10	162	♂				1390	
	50	2000.1.2	2000.6.22	172	♀	死産				

	53	2000.1.4	2000.6.18	166	♂					1382	
	59	2000.1.11	2000.6.18	159	♀					1382	
	65	2000.3.3	2000.8.14	164	♀					1325	
	31	1999.11.28	2000.5.17	171	♀					1414	
300 ng/kg	32	1999.11.30	2000.5.16	168	♂			2001.8.26	467		F1死亡
	33	1999.12.1	2000.4.29	150	♂					1432	
	34	1999.12.6	2000.4.12	128	♂	流產					
	35	1999.12.12	2000.5.22	162	♀					1409	
	37	1999.12.14	2000.5.26	164	♂	死產					
	38	1999.12.15	2000.5.27	164	♀			2001.7.26	425		F1死亡
	39	1999.12.18	2000.6.6	171	♂					1394	
	40	1999.12.19	2000.5.24	157	♀			2000.6.19	26		F1死亡
	41	1999.12.19	2000.5.10	143	♀			2001.7.6	422		F1死亡
	42	1999.12.20	2000.6.1	164	♀					1399	
	43	1999.12.23	2000.6.16	176	♂	死產					
	44	1999.12.25	2000.6.1	159	♂					1399	
	45	1999.12.27	2000.6.11	167	♀			2001.8.7	422		F1死亡
	51	2000.1.2	2000.6.22	172	♂			2001.8.2	406		F1死亡
	57	2000.1.9	2000.7.12	185	♂			2000.7.13	1		F1死亡
	60	2000.1.14	2000.6.26	164	♂					1374	
	66	2000.2.25	2000.8.15	172	♂					1324	
	67	2000.2.28	2000.4.8	40		流產					
	68	2000.3.1	2000.8.17	169	♂			2001.8.13	361		F1死亡
	101	2001.11.21	2001.12.18	27		流產					
	102	2001.11.27	2002.5.8	162	♂						
	103	2001.12.9	2002.5.31	173	♀	死產		2003.5.5	362		F1死亡 母体切迫
	104	2001.12.11	2002.1.18	38		流產					
	105	2001.12.13	2002.1.12	30		流產					
	106	2001.12.15	2002.5.29	165	♀					672	
	107	2001.12.18	2002.1.14	27		流產					
	108	2001.12.20	2002.1.29	40		胎兒死亡					
	109	2001.12.21	2002.6.7	168	♂					663	

SBL89-05 アカゲザルの交配、分娩、生存状況 (F1b)

2004年3月31日

群	動物	交配日 (GDO)	分娩 (流産) 日	GD	性別	備考	F1死亡日	LD	2004/3/31日齢	備考	
対照	1b	2002.3.4	2002.8.17	166	♂		2003.8.17	365		F1死亡 母体死亡	
	2b	2002.2.5	2002.7.22	167	♀				618		
	3b	2001.11.29	2002.5.10	162	♀		2004.1.15	615		F1死亡	
	4b	2002.3.3	2002.8.18	168	♂				591		
	5b	2002.1.13	2002.2.13	31		流産				母体剖検	
	6b	不妊									
	7b	2001.12.8	2002.5.6	149	♂	死産					
	8b	不妊									
	9b	2002.1.31	2002.7.17	167	♀				623		
	10b	不妊									
	11b	2001.12.27	2002.6.13	168	♂				657	母体死亡 母体剖検 母体剖検	
	12b	不妊									
	15b	不妊									
	46b	2001.12.11	2002.5.24	164	♀				677		
	58b	不妊									
	61b	2002.1.25	2002.7.5	161	♀				635		
	62b	不妊									
	63b	2002.2.2	2002.7.16	164	♀				624		
	64b	2002.2.4	2002.7.15	161	♀				625		
対照	13b	2001.12.5	2002.1.1	27		流産				母体死亡	
	49b	2001.12.14	2002.6.2	170	♀		2003.9.16	471		F1死亡	
30 ng/kg	16b	2001.12.23	2002.5.20	148	♀	死産					
	17b	不妊									
	18b	2001.12.11	2002.1.5	25						母体死亡 母体剖検	
	19b	不妊									
	20b	2001.12.12	2002.5.29	168	♀				672		
	21b	2002.1.21	2002.7.7	167	♂		2004.2.22	595		F1死亡	
	22b	2001.12.10	2002.1.4	25		流産					
	23b	2001.12.7	2002.5.18	162	♀		2004.1.24	616		F1切迫 F1死亡	
	24b	2001.12.31	2002.6.3	154	♂		2004.1.7	583			
	25b	2002.1.23	2002.7.7	165	♂				633		
	26b	2001.12.6	2002.5.23	168	♀				678		
	27b	2002.1.22	2002.7.12	171	♂		2004.3.17	614		F1死亡 母体剖検 母体剖検 母体剖検	
	28b	不妊									
	29b	不妊									
	30b	不妊									
		47b	2002.2.9	2002.7.13	154	♂				627	
		50b	2002.1.6	2002.6.23	168	♀				647	
	53b	2001.12.18	2002.5.27	160	♂	死産					
	59b	2002.1.4	2002.6.12	159	♀	死産				母体死亡	

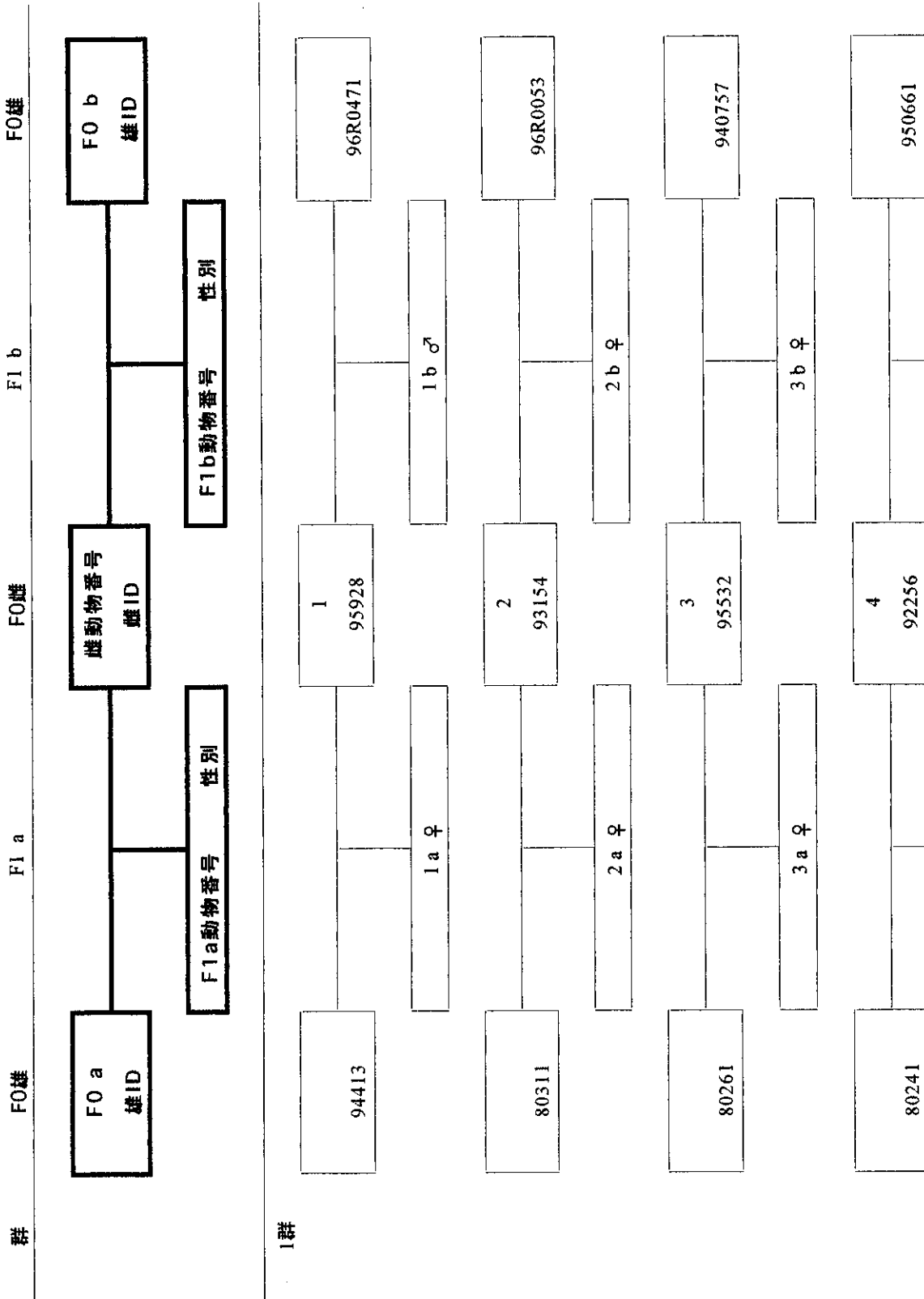
	65b	2001.12.17	2002.6.3	168	♂		2004.1.17	593		F1死亡
300 ng/kg	31b	2002.2.4	2002.7.15	161	♂		2004.1.2	536		F1死亡
	32b	2001.12.13	2002.5.24	162	♂	死產				母体切迫
	33b	2002.1.3	2002.6.6	154	♀			664		母体剖檢
	34b	不妊							649	
	35b	2002.1.25	2002.6.21	147	♀					
	37b	2001.12.3	2002.1.18	46		流產				
	38b	2002.1.19	2002.6.11	143	♂		2004.3.3	631		黃疸Bil ↑, F1切迫
	39b	2001.12.22	2002.6.9	169	♀				661	
	40b	不妊								母体剖檢
	41b	2002.2.21	2002.4.22	60		胎児死亡				
	42b	2001.12.10	2002.5.22	163	♂				679	
	43b	不妊								
	44b	2002.1.11	2002.6.24	164	♂				646	
	45b	2001.12.15	2002.6.2	169	♂				668	
	51b	2001.12.25	2002.6.16	173	♂				654	
	57b	不妊								母体剖檢
	60b	2002.1.16	2002.7.4	169	♂		2002.7.29	25		F1死亡
	66b	2002.1.22	2002.6.14	143	♀	死產				
	67b	不妊								
	68b	2002.1.27	2002.7.15	169	♂				625	

SBL89-05 血統一覽表

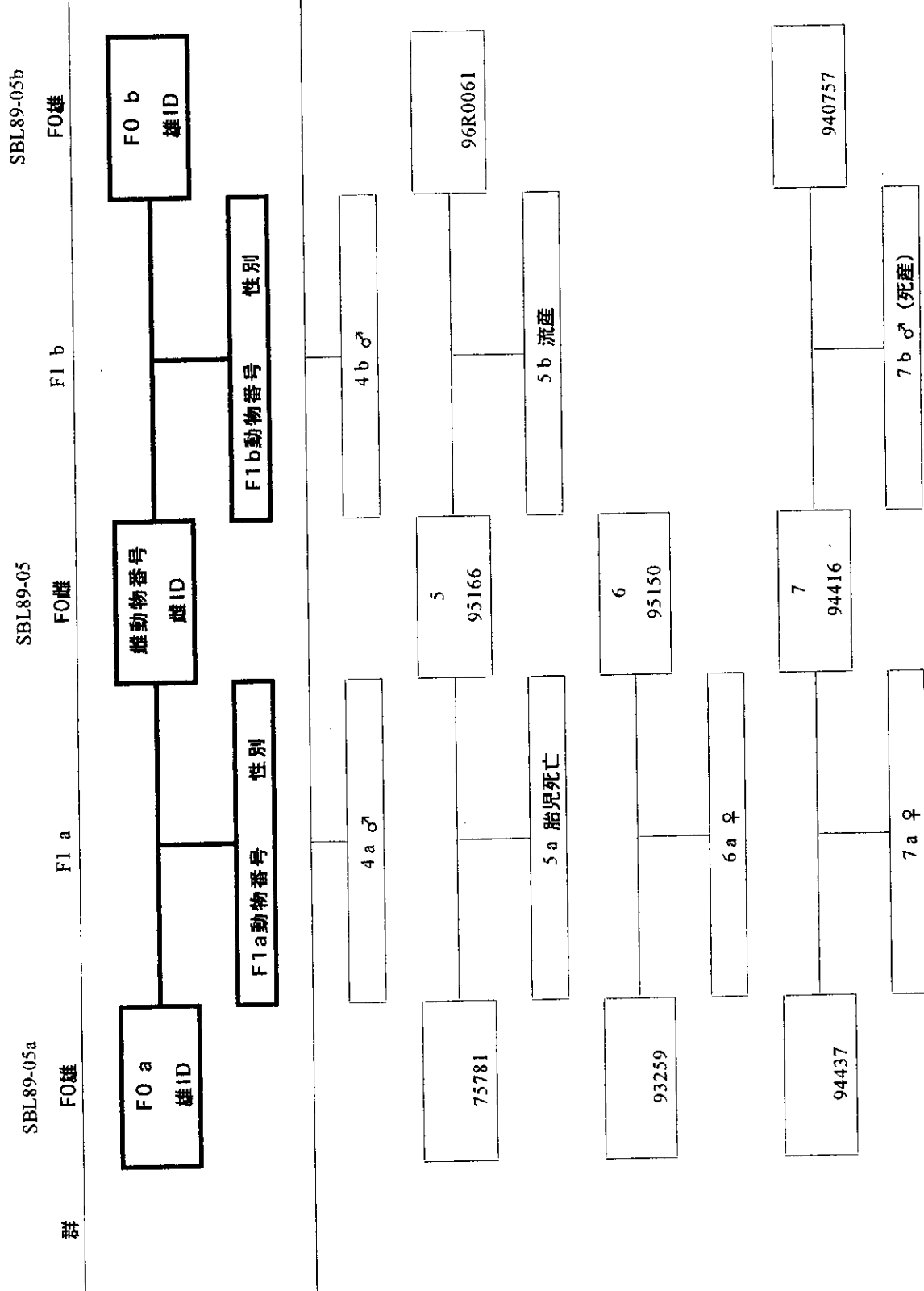
SBL89-05b

SBL89-05

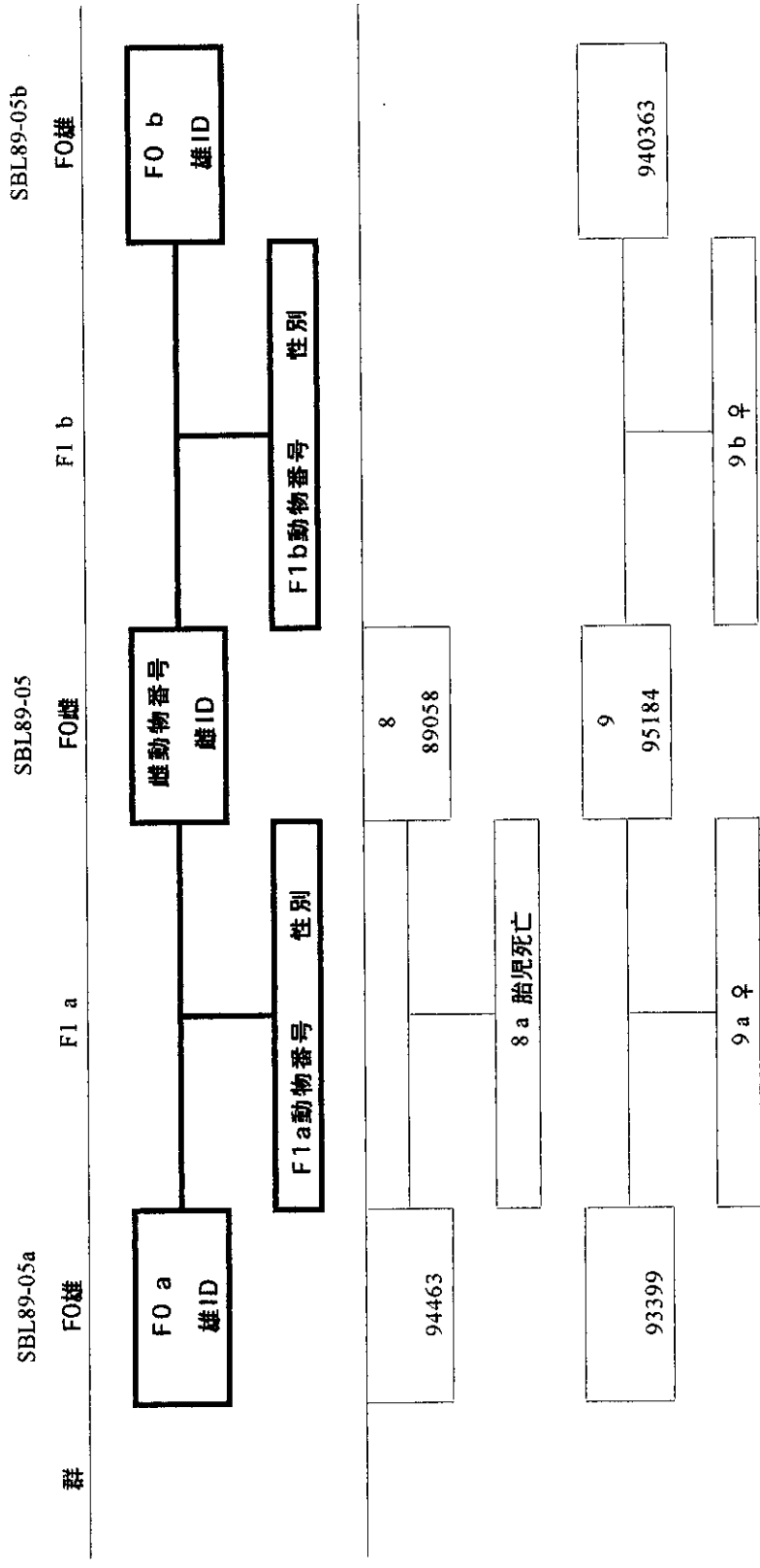
SBL89-05a



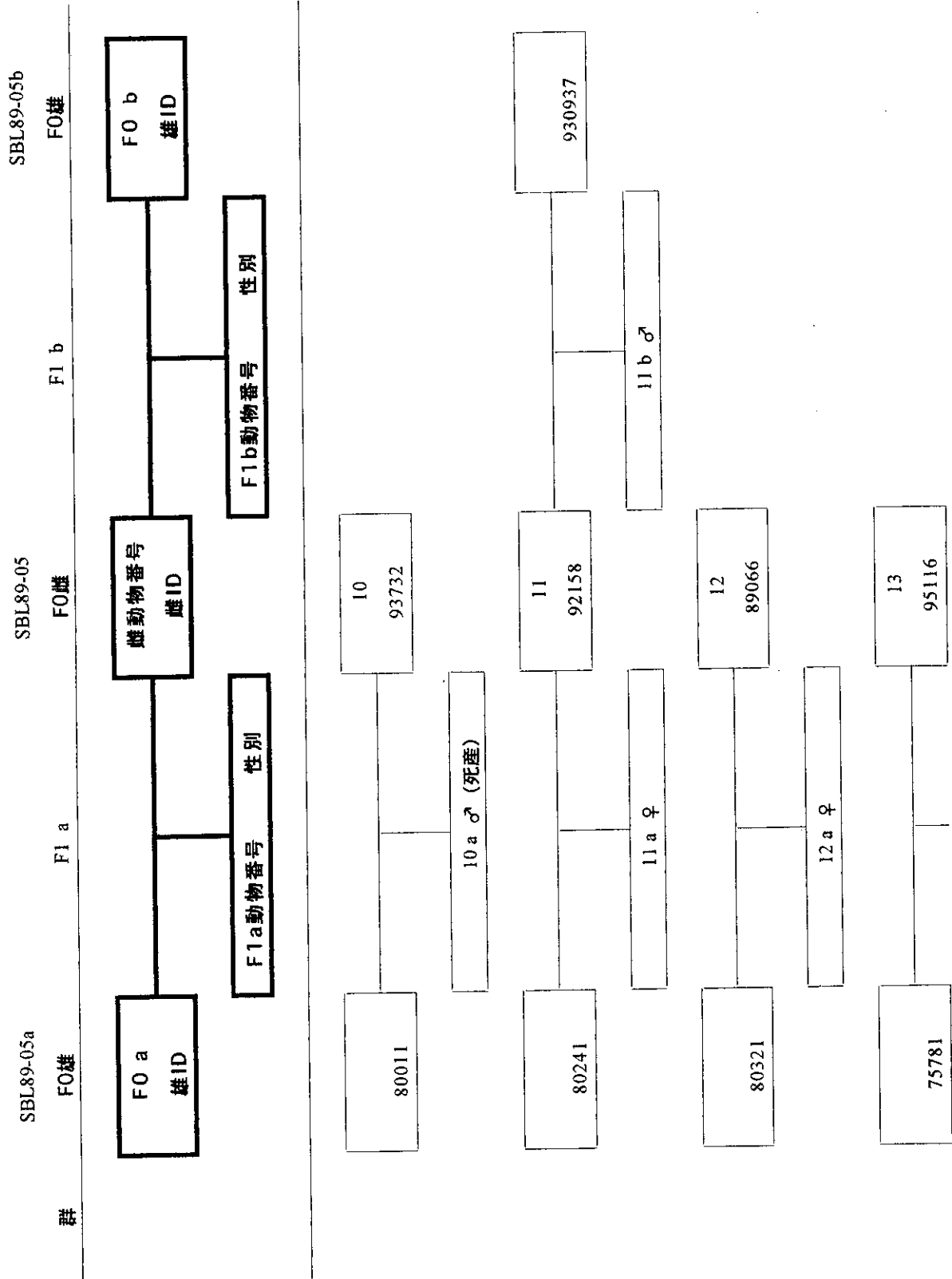
SBL89-05 血統一覽表



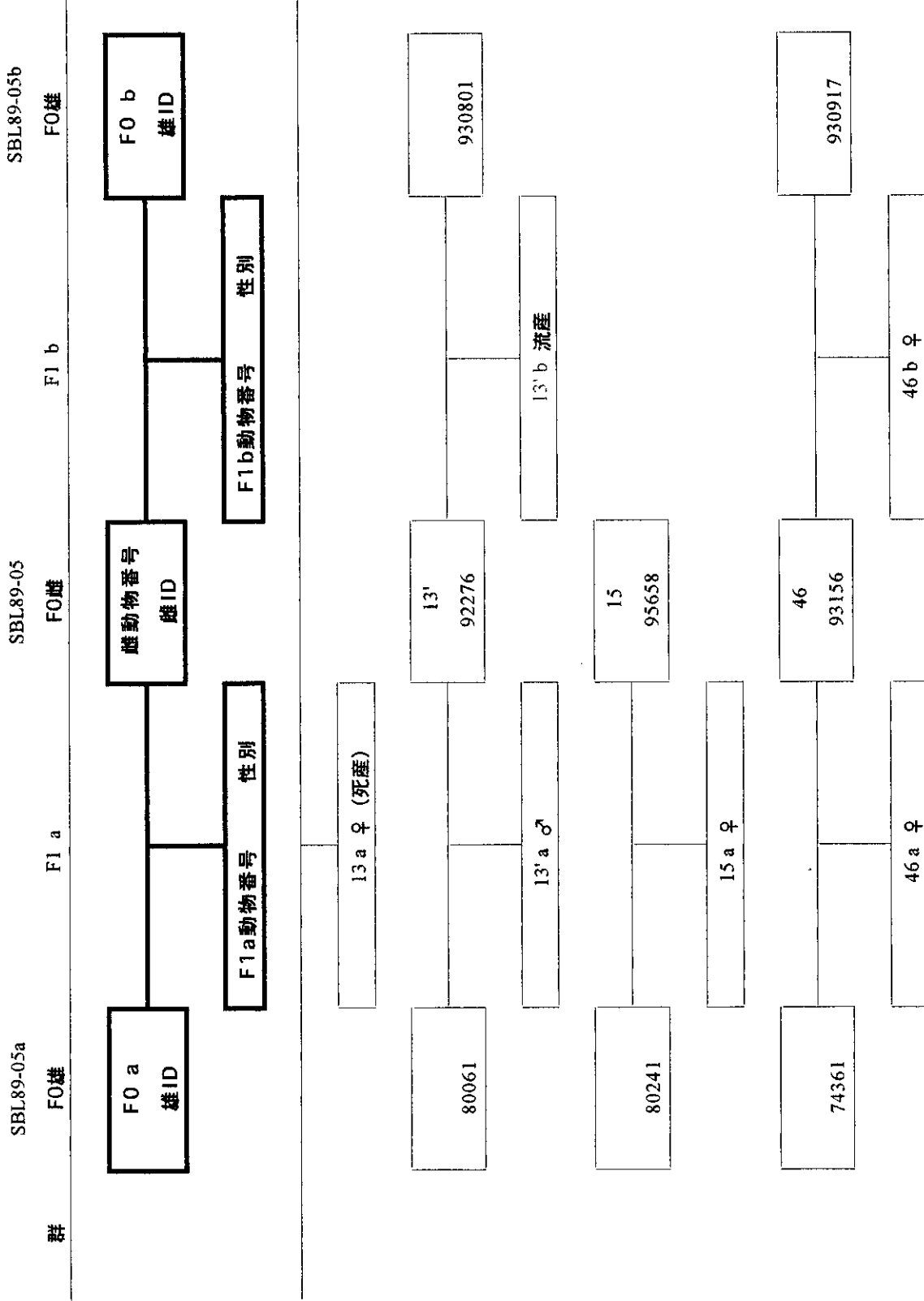
SBL89-05 血統一覽表



SBL89-05 血統一覽表



SBL89-05 血統一覽表



SBL89-05 血統一覽表

