

## マウスを用いた混餌法及び混水法による食用赤色 2 号の 2 世代毒性試験

田中豊人\*, 高橋 省\*, 大石真之\*\*

### Reproductive and Neurobehavioural Toxicity Studies of Amaranth Administered to Mice in the Diet or in Drinking Water.

TOYOHITO TANAKA\*, OSAMU TAKAHASHI\*, SHINSHI OISHI\*

The colour additive amaranth was given in the diet at levels of 0 (control), 0.03, 0.09, and 0.27 %, or in drinking water at levels of 0 (control), 0.025, 0.075, and 0.225 % from 5 weeks of age in the F<sub>0</sub> generation until weaning of the F<sub>1</sub> generation to mice, and selected reproductive and neurobehavioural parameters were measured. Amaranth produced few adverse effects on either litter size or litter weight and sex ratio at birth. There were no significant adverse effects of amaranth on the average offspring weight during the lactation period. In neurobehavioural parameters, swimming direction on postnatal day (PND) 4 and olfactory orientation on PND 14 were significantly affected in male and female offspring in a dose-related manner in the diet study. In drinking water study, swimming head angle on PND 4 and olfactory orientation on PND 14 were significantly affected in both male and female offspring in a dose-related manner. The dose levels of amaranth in these studies produced some adverse effects on neurobehavioural parameters in mice.

**Keywords** : 食用赤色 2 号 Food Red No.2, アマランス amaranth, 生殖毒性 reproductive toxicity, 行動発達 behavioural development, マウス mice

### 緒 言

合成色素trisodium salt of 3-hydroxy-4 [4(sulfo-1-naphthalenyl)azo]-2,7-naphthalenedisulfonic acid は一般名をアマランスamaranthといい, 日本では食用赤色 2 号の名で食品添加物の食用色素として広く用いられている。また, 食用赤色 2 号は赤褐色の水溶性の粒または粉末で, 食品以外にも医薬品や化粧品の着色料としても使用が認められている。食用赤色 2 号の日本における標準的な使用レベルは, 食品に対して 5 ~ 100ppm であり, WHO が定める 1 日当たりの許容摂取量 (ADI) は体重 1 kg 当たり 0 ~ 0.5mg になっている<sup>1)</sup>。

食用赤色 2 号の毒性に関しては, ラットの子宮内での投与が産後の長期飼育において癌原性を喚起しないことが報告されている<sup>2)</sup>。また, 食用赤色 2 号はマウスにおいて優性致死の変異を引き起こさず<sup>3)</sup>, ラットにおいて胚仔毒性及び胎仔毒性を示さないこと<sup>4)</sup>が報告されて

いる。さらに, 食用赤色 2 号は 3 世代試験においてラットの繁殖<sup>5)</sup>及び発生<sup>6)</sup>に影響がないことが報告されている。また, 食用赤色 2 号の発生毒性に関しては, マウス<sup>7)</sup>及びラットとウサギ<sup>8)</sup>について催奇形性が認められないことが報告されている。

しかしながら, マウスを用いた混餌法<sup>9)</sup>及び混水法<sup>10)</sup>による 2 世代試験で, 食用赤色 2 号が行動の発達に影響を及ぼすことが認められている。そこで, 今回はこれらの 2 つの試験の詳細について報告する。

### 材料と方法

**試料** : 食用赤色 2 号は食品添加物用の製品を東京化成工業(株)より購入し, その純度は 85% 以上であった。また, ロット番号は混餌法で使用したものは AY01, 混水法で使用したものは AX01 であった。

**動物と飼育条件** : マウスは, 日本チャールス・リバー(株)の Crj : CD-1 (ICR) の雌雄を 4 週齢で購入し, 一般

\* 東京都立衛生研究所毒性部薬理研究科 169-0073 東京都新宿区百人町 3 - 24 - 1

\* The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health  
3 - 24 - 1, Hyakunincho, Shinjuku-ku, Tokyo, 169-0073 Japan

状態の良好なマウスを実験に供した。マウスは温度 $24 \pm 1$ ・相対湿度 $55 \pm 5\%$ に調節された飼育室でプラスチックケージで1匹ずつ飼育した。混餌法においては、給水瓶によってフィルターを通した水道水と標準飼料(日本クレアCE-2)に食用赤色2号を混入した実験飼料を、混水法においては、フィルターを通した水道水に食用赤色2号を溶解させた実験飲料水と標準飼料を自由摂取させた。

**実験計画:** 混餌法試験においては、食用赤色2号を1群雌雄各10匹ずつ0.03, 0.09, 0.27%の濃度で5週齢より投与を開始した。混水法においては、食用赤色2号を1群雌雄各10匹ずつ0.025, 0.075, 0.225%の濃度で5週齢より投与を開始した。各実験とも対照群として、雌雄各10匹ずつ実験期間中に標準飼料とフィルターを通した水道水を供した。各マウスについて混餌法では摂餌量を、混水法では摂水量を、交配前期(30日間, 5週齢から交配まで), 交配期(5日間), 妊娠期(14日間), 授乳期(28日間, 出産から離乳まで)の4期に分けて測定した。

**繁殖試験:** マウスは交配前に実験開始日(5週齢)を0日として, 0, 2, 4, 7, 14, 21, 28, 30日目に体重を測定した。9週齢時に同じ処置群の雌雄を各1匹ずつ5日間同居交配させ, 5日後に雌雄を分離した。交配後, 妊娠した雌は自然分娩させ, その仔を授乳させた。新生仔については, その出生時に産仔数・1腹仔の重さ・性比を測定した。仔マウスは出生時を0日齢として, 0, 4, 7, 14, 21日齢時に仔体重を1匹ずつ測定した。4週齢時に仔マウスを母マウスから離乳させた。

**行動試験:** 仔マウスの機能と行動発達に関するテストを授乳期間中に行った。測定項目は, 正向反射(4, 7日齢時)<sup>11-12)</sup>, 背地走性(4, 7日齢時)<sup>11-13)</sup>, 断崖回避(7日齢時)<sup>11-13)</sup>, 遊泳テスト[方向・頭角度・四肢の動き](4, 14日齢時)<sup>11-12)</sup>, 嗅覚性指向反応(14日齢時)<sup>13-15)</sup>であり, 各パラメーターは下記に示すカテゴリー分類による得点法[( )内がスコア]により, その発現頻度を分析した<sup>16)</sup>。

**1. 正向反射** 仔マウスの背部をなめらかな平面につけ, 起きあがるまでの時間を測定した。1秒未満<sup>(2)</sup>, 1秒以上2秒未満<sup>(1)</sup>, 2秒以上<sup>(0)</sup>。

**2. 背地走性** 仔マウスを30°の傾斜面に頭部を下にして置き, 頭部を上に向けるまでの時間を測定した。30秒未満<sup>(2)</sup>, 30秒以上60秒未満<sup>(1)</sup>, 60秒以上<sup>(0)</sup>。

**3. 断崖回避** 仔マウスをプラットホームの縁に前肢と鼻を外に出すように置き, 断崖を回避するまでの時間を測定した。20秒以上<sup>(0)</sup>, 20秒未満で後退により回避<sup>(1)</sup>, 20秒未満で回転により回避<sup>(2)</sup>。

**4. 遊泳試験** 仔マウスを水を張った水槽に置き, 水泳能力を観察した。方向: 直進<sup>(3)</sup>, 回転<sup>(2)</sup>, 浮遊<sup>(1)</sup>。頭角度: 耳が全部水面上<sup>(4)</sup>, 耳が半分水面上<sup>(3)</sup>, 鼻と頭頂部が水面上<sup>(2)</sup>, 頭部を水面上に維持不能<sup>(1)</sup>。四肢の動き: 四肢全てを使う<sup>(1)</sup>, 後肢のみ<sup>(2)</sup>。

**5. 嗅覚性指向反応** 仔マウスを2つの部屋を通路でつないだ装置の通路部分に置き, 行動を観察した。一方の部屋には仔マウスのいたケージの床敷を入れ, もう一方には新しい床敷を入れた。仔マウスのいた床敷のある部屋に入るまでの時間を測定した。90秒以上<sup>(0)</sup>, 90秒未満で新しい床敷の部屋経由<sup>(1)</sup>, 90秒未満で直行<sup>(2)</sup>。

**統計解析:** 出生時の性比・授乳期間中の生存率及び行動発達のデータは<sup>2)</sup>検定により解析し, その他のデータは一元配置分散分析またはKruskal-Wallisの順位分散分析を行った後に, Bonferroniの多重比較検定により解析した。用量反応効果の検定には, Jonckheereの順位の傾向検定または頻度の傾向検定である累積<sup>3)</sup>検定を用いた。

## 結 果

### 1. 混餌法試験

**飼料及び薬物摂取量:** Table 1に実験期間中の飼料摂取量を示した。雌の交配前期を除いて食用赤色2号によると思われる影響は見られなかった。交配前期に雌の平均摂餌量が低濃度投与群で有意に増加した。したがって, 食用赤色2号の摂取量は各時期において用量依存的に増加し, 摂取量の逆転は見られなかった。

**親マウスへの影響:** 交配前期における雌雄マウスの平均体重の推移には, 食用赤色2号の投与による影響は見られなかった。また, 妊娠期及び授乳期における母マウスの平均体重の推移にも, 投与によると思われる影響は認められなかった。出産時に対照群の母マウス1匹が, 新生仔マウスをすべて食殺した。また, 対照群1匹, 中濃度投与群2匹, 低・高濃度投与群各3匹の計9匹の母マウスが, 授乳期の第1週に乳腺の発達不良を示した。

**仔マウスへの影響:** Table 2に出生時の産仔数・一腹仔の重さ及び性比を示した。いずれも食用赤色2号の投与によると思われる影響は見られなかった。また, Fig. 1に示すように授乳期間中の平均仔体重の推移にも投与によると思われる影響は認められなかった。授乳期の第1週に, 対照群及び中濃度投与群各1腹仔・低濃度投与群2腹仔・高濃度投与群3腹仔の計7腹仔が母マウスの乳腺の発達不良が原因で全滅した。Table 3に示したように死亡した腹仔を除いて計算した生存率は, 低濃度投与群の雌で有意に低下した。

Table 1. Average Daily Food and Chemical Intake of Mice Administered Amaranth in the Diet in Two-generation Toxicity Study.

	Dose Level (%)			
	0	0.03	0.09	0.27
Food intake (g/kg/day)				
pre-conception				
male	167.0 ± 6.71	167.9 ± 10.45	168.6 ± 9.56	168.5 ± 8.81
female	196.7 ± 13.52	232.4 ± 33.00*	217.6 ± 24.56	220.8 ± 30.70
mating	141.9 ± 17.72	154.0 ± 7.16	150.6 ± 22.82	152.9 ± 17.41
gestation	149.7 ± 11.27	164.9 ± 18.02	157.7 ± 18.29	163.6 ± 31.24
lactation	619.3 ± 59.16	614.4 ± 82.39	654.2 ± 86.19	581.6 ± 145.06
Chemical intake (mg/kg/day)				
pre-conception				
male	-	50.4 ± 3.13	151.7 ± 8.61	455.0 ± 23.79
female	-	69.7 ± 9.90	195.9 ± 22.11	596.1 ± 82.90
mating	-	46.2 ± 2.15	135.6 ± 20.53	412.8 ± 46.99
gestation	-	49.5 ± 5.41	142.0 ± 16.46	441.8 ± 84.35
lactation	-	184.3 ± 24.72	588.8 ± 77.57	1570.3 ± 391.56

Each value represents daily intake during each period (mean ± SD). Significantly different from controls: \*P<0.05.

Table 2. Summary of Data of Litters at Birth in Two-generation Toxicity Study of Amaranth Administered to Mice in the Diet.

	Dose Level (%)			
	0	0.03	0.09	0.27
No. of females examined	10	10	10	10
No. of pregnant females	10	10	9	10
No. of litters	9	10	9	10
No. of offspring	109	124	109	97
Average litter size	12.1 ± 0.93	12.4 ± 2.80	12.1 ± 2.67	9.7 ± 2.12
Average litter weight (g)	18.96 ± 1.23	19.12 ± 3.79	18.68 ± 3.50	14.95 ± 6.33
Sex ratio (male/female)	0.91 (52/57)	0.88 (58/66)	0.98 (54/55)	0.76 (42/55)

Each value represents the mean ± SD.

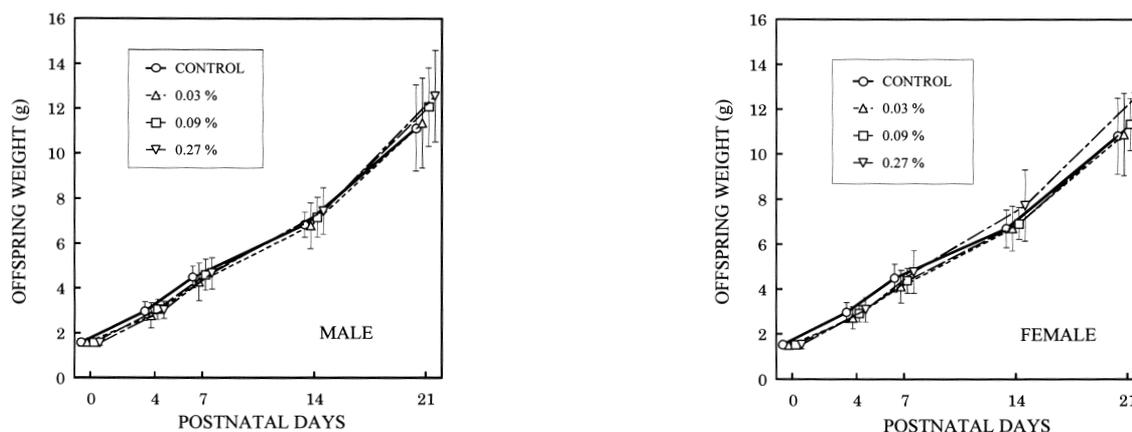


Fig.1 Average body weight of offspring during the lactation period in two-generation toxicity study of amaranth administered to mice in the diet. Each value represents the mean ± SD.

仔マウスの行動発達のテストの結果をFig. 2に示した。7日齢の正向反射が雌雄ともに投与群で有意に抑制され、その影響は用量依存的であった(雌雄ともP<0.01)。4日齢の遊泳試験では、方向が雌雄ともに投与群で有意に抑制され、その影響は用量依存的であった(雄P<0.001, 雌P<0.01)。14日齢の嗅覚性指向反応は、雌雄ともに各投与群で有意に抑制され、これらの影響は用量依存的であった(雄P<0.001, 雌P<0.05)。その他の測定項目には、食用赤色2号の投与によると思われる影響は見られ

なかった。

## 2. 混水法試験

**飲料水及び薬物摂取量:** Table 4に実験期間中の飲料水摂取量を示した。全期間を通じて食用赤色2号の投与によると思われる影響は見られなかった。したがって、食用赤色2号の摂取量は各時期において用量依存的に増加した。

**親マウスへの影響:** 交配前期における雌雄マウスの平均体重の推移には、食用赤色2号の投与による影響は見

Table 3. Summary of Number of Offspring and Survival Index (%) during the Lactation Period in Two-generation Toxicity Study of Amaranth Administered to Mice in the Diet.

	Dose Level (%)			
	0	0.03	0.09	0.27
<b>Male offspring</b>				
PND 0	52 ( 100.0 )	58 ( 100.0 )	54 ( 100.0 )	42 ( 100.0 )
PND 4	45 ( 100.0 )	49 ( 92.5 )	44 ( 97.8 )	32 ( 100.0 )
PND 7	45 ( 100.0 )	48 ( 90.6* )	44 ( 97.8 )	32 ( 100.0 )
PND 14	45 ( 100.0 )	47 ( 95.9 )	44 ( 97.8 )	32 ( 100.0 )
PND 21	45 ( 100.0 )	47 ( 95.9 )	44 ( 97.8 )	32 ( 100.0 )
<b>Female offspring</b>				
PND 0	57 ( 100.0 )	66 ( 100.0 )	55 ( 100.0 )	55 ( 100.0 )
PND 4	53 ( 100.0 )	48 ( 92.3* )	49 ( 100.0 )	39 ( 97.5 )
PND 7	53 ( 100.0 )	48 ( 92.3* )	49 ( 100.0 )	39 ( 97.5 )
PND 14	53 ( 100.0 )	48 ( 92.3* )	49 ( 100.0 )	39 ( 97.5 )
PND 21	53 ( 100.0 )	48 ( 92.3* )	49 ( 100.0 )	39 ( 97.5 )

Each value represents number of offspring; survival index in parentheses. Significantly different from controls: \*P<0.05. Survival index is calculated with exception of litters that died.

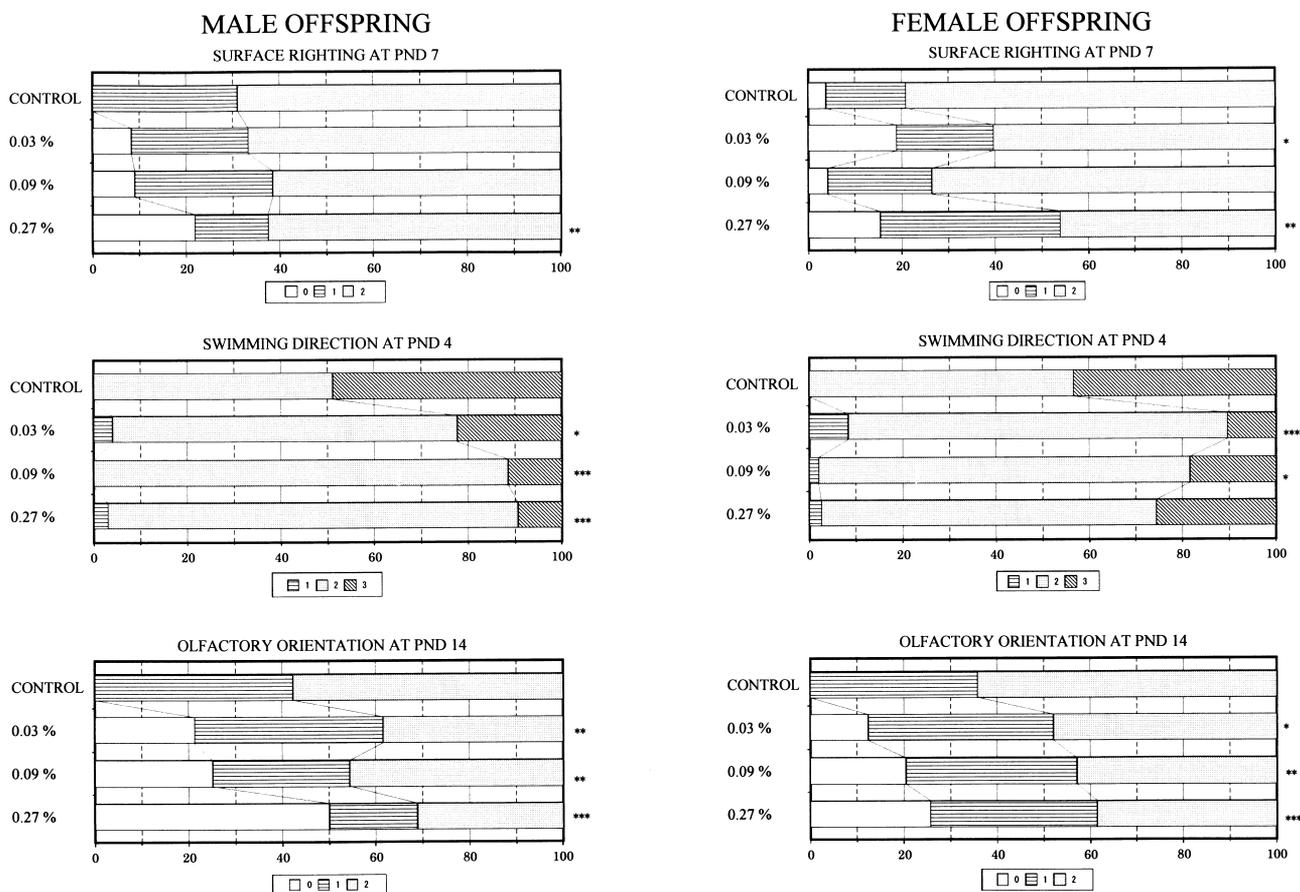


Fig.2 Score frequencies of behavioural development in the lactation period in two-generation toxicity study of amaranth administered to mice in the diet. Significantly different from controls: \*P< 0.05, \*\*P< 0.01, \*\*\*P< 0.001.

られなかった。また、妊娠期及び授乳期における母マウスの平均体重の推移にも、投与によると思われる影響は認められなかった。対照群 1 匹，低濃度投与群 2 匹の計 3 匹の母マウスが授乳期の第 1 週に死亡した。また，授乳期の第 2 週に対照群の母マウス 1 匹が死亡した。授乳

期間中に，対照群 1 匹，低・高濃度投与群各 2 匹の計 5 匹の母マウスが乳腺の発達不良を示した。

**仔マウスへの影響：** Table 5 に出生時の産仔数・一腹仔の重さ及び性比を示した。いずれも食用赤色 2 号の投与によると思われる影響は見られなかった。また，Fig.

Table 4. Average Daily Fluid and Chemical Intake of Mice Administered Amaranth in Drinking Water in Two-generation Toxicity Study.

	Dose Level (%)			
	0	0.025	0.075	0.225
Fluid intake (g/kg/day)				
pre-conception				
male	245.6 ± 17.86	236.3 ± 41.19	234.6 ± 17.09	241.7 ± 27.35
female	297.0 ± 21.48	311.2 ± 40.01	293.2 ± 30.65	299.6 ± 32.06
mating	225.4 ± 21.18	230.7 ± 30.92	215.7 ± 23.87	216.7 ± 33.62
gestation	207.0 ± 19.83	217.5 ± 19.55	198.0 ± 21.61	220.2 ± 27.42
lactation	878.0 ± 123.52	721.5 ± 232.35	961.2 ± 137.37	759.6 ± 162.52
Chemical intake (mg/kg/day)				
pre-conception				
male	-	59.1 ± 10.30	175.0 ± 12.82	543.7 ± 61.54
female	-	77.8 ± 10.00	219.9 ± 22.99	674.0 ± 72.14
mating	-	57.7 ± 7.73	161.7 ± 17.90	487.7 ± 75.65
gestation	-	54.4 ± 4.89	148.5 ± 16.20	495.4 ± 61.70
lactation	-	180.4 ± 58.09	720.9 ± 103.03	1709.1 ± 365.67

Each value represents daily intake during each period (mean ± SD).

3に示したように授乳期間中の平均仔体重の推移は、低濃度投与群で雌雄ともに有意に増加したが、他の投与群では対照群との差は見られなかった。授乳期間中に母マウスが死亡した4腹仔は、餓死を避けるために安楽死させた。また、授乳期の第2週に、高濃度投与群の1腹仔が、母マウスの乳腺の発達不良が原因で全滅した。Table 6に示したように死亡した腹仔を除いて計算した生存率は低濃度投与群の雌で有意に低下した。

仔マウスの行動発達のテストの結果をFig. 4に示した。4日齢の正向反射が雌の中濃度投与群で有意に抑制され、その影響は用量依存的であった ( $P < 0.05$ )。4日齢の遊泳試験では、頭角度が中・高濃度投与群で雌雄ともに有意に抑制され、その影響は用量依存的であった (雌雄とも  $P < 0.01$ )。また、14日齢の遊泳試験の四肢の動きが、中・高濃度投与群の雄で有意に抑制され、その影響は用量依存的であった ( $P < 0.05$ )。14日齢の嗅覚性指向反応は、雌雄ともに各投与群で有意に抑制され、これらの影響は用量依存的であった (雄  $P < 0.05$ , 雌  $P < 0.001$ )。その他の測定項目には、食用赤色2号の投与によると思われる影響は見られなかった。また、4日齢時に高濃度投与群で不自然な動きをし、姿勢を維持できない雄の仔マウスが1匹見つかった。

#### 考 察

これらの試験において、食用赤色2号の投与によりマウスの行動発達のいくつかの項目が有意に抑制的な影響を示した。混餌法試験において仔マウスの体重は全群でほぼ同様であり、母マウスの摂餌量が各群ほぼ同量なことから、仔マウスの栄養状態は各群で差が見られなかつ

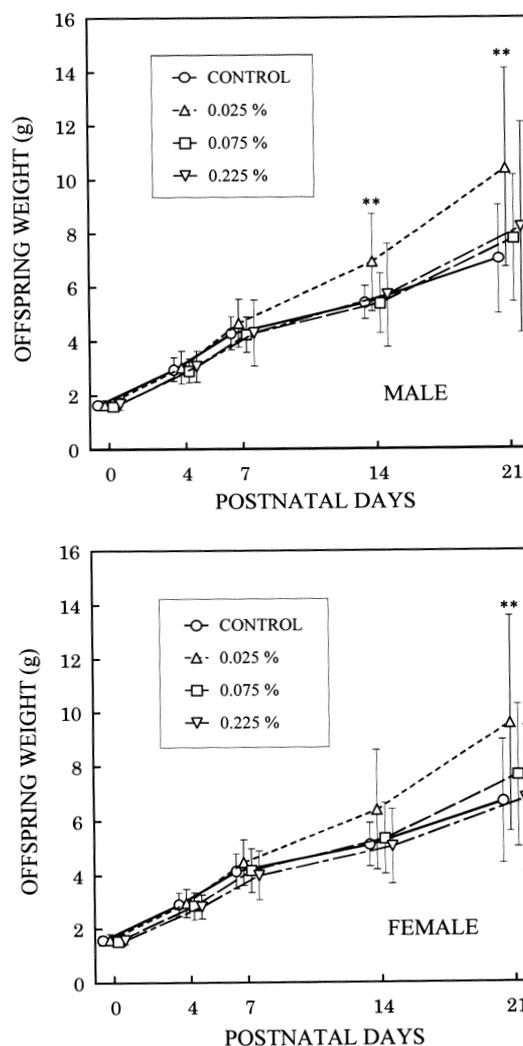


Fig.3 Average body weight of offspring during the lactation period in two-generation toxicity study of amaranth administered to mice in drinking water. Each value represents the mean ± SD. Significantly different from controls: \*\* $P < 0.01$ .

Table 5. Summary of Data of Litters at Birth in Two-generation Toxicity Study of Amaranth Administered to Mice in Drinking Water.

	Dose Level (%)			
	0	0.025	0.075	0.225
No. of females examined	10	10	10	10
No. of pregnant females	10	9	10	10
No. of litters	10	9	10	10
No. of offspring	126	91	134	105
Average litter size	12.6 ± 1.78	10.1 ± 3.82	13.4 ± 2.32	10.05 ± 3.63
Average litter weight (g)	20.09 ± 3.33	16.20 ± 5.44	20.83 ± 3.03	17.22 ± 4.97
Sex ratio (male/female)	1.17 ( 68/58 )	1.12 ( 48/43 )	1.16 ( 72/62 )	1.56 ( 64/41 )

Each value represents the mean ± SD.

Table 6. Summary of Number of Offspring and Survival Index (%) during the Lactation Period in Two-generation Toxicity Study of Amaranth Administered to Mice in Drinking Water.

	Dose Level (%)			
	0	0.025	0.075	0.225
<b>Male offspring</b>				
PND 0	68 ( 100.0 )	48 ( 100.0 )	72 ( 100.0 )	42 ( 100.0 )
PND 4	66 ( 97.1 )	45 ( 93.8 )	70 ( 97.2 )	32 ( 100.0 )
PND 7	66 ( 97.1 )	42 ( 93.3 )	70 ( 97.2 )	32 ( 100.0 )
PND 14	60 ( 96.8 )	31 ( 91.2 )	70 ( 97.2 )	32 ( 100.0 )
PND 21	53 ( 96.4 )	30 ( 88.2 )	61 ( 93.8 )	32 ( 100.0 )
<b>Female offspring</b>				
PND 0	58 ( 100.0 )	43 ( 100.0 )	62 ( 100.0 )	41 ( 100.0 )
PND 4	57 ( 98.3 )	37 ( 86.0 )*	60 ( 96.8 )	41 ( 100.0 )
PND 7	57 ( 98.3 )	37 ( 86.0 )*	60 ( 96.8 )	36 ( 100.0 )
PND 14	49 ( 98.0 )	22 ( 75.9 )**	59 ( 95.2 )	36 ( 100.0 )
PND 21	41 ( 91.1 )	21 ( 72.4 )*	53 ( 94.6 )	31 ( 86.1 )

Each value represents number of offspring ; survival index in parentheses. Significantly different from controls : \*P<0.05, \*\*P<0.01.

Survival index is calculated with exception of litters that died.

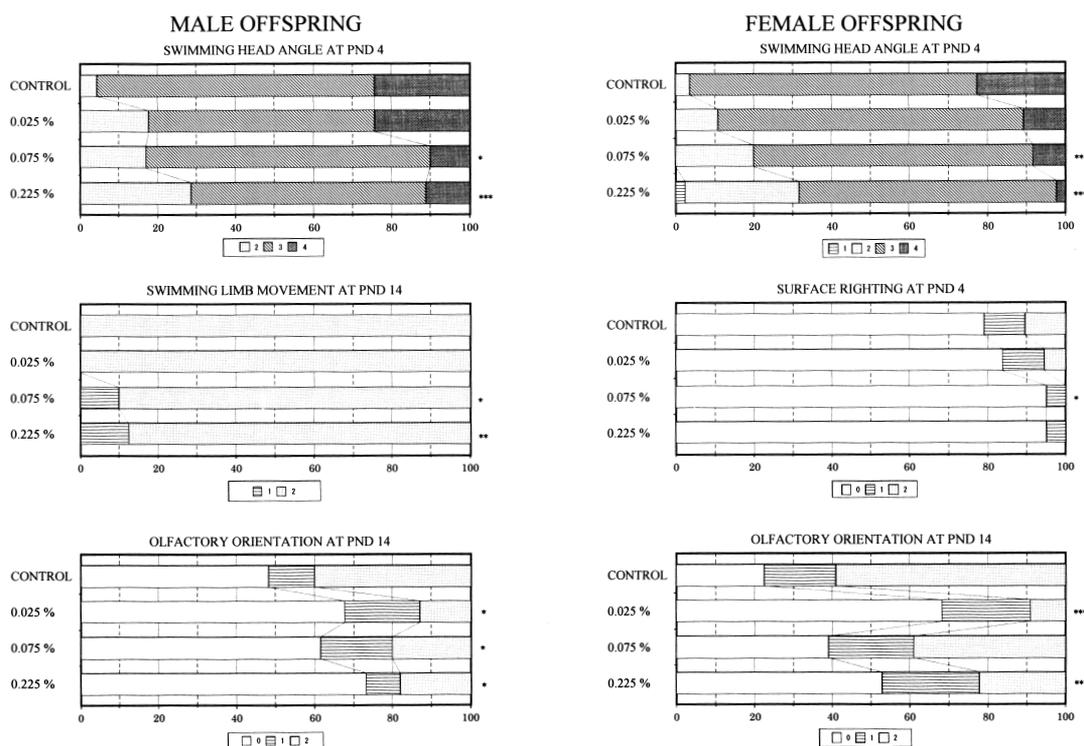


Fig.4 Score frequencies of behavioural development in the lactation period in two-generation toxicity study of amaranth administered to mice in drinking water. Significantly different from controls: \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001

たものと思われる。混水法試験ではむしろ投与群で体重が増加する傾向が見られたが、授乳期間中の仔マウスの生存率が低濃度投与群で低下していることから、仔体重が増加しているのは一腹仔数の減少による栄養状態の差によるものと思われる。

しかしながら両試験において、食用赤色2号の投与群の行動発達のいくつかの項目が抑制される傾向を示した。運動協調性の発達を表す正向反射と遊泳試験の方向、さらに平衡感覚の発達を表す遊泳試験の頭角度が投与群で有意に抑制された。また、嗅覚性指向反応が投与群で用量依存的に抑制されたことから、食用赤色2号は嗅覚の発達に影響を与えることが示唆された。投与群の仔マウスの栄養状態に大きな差がないことから、これらの行動発達に対する抑制的な影響は食用赤色2号の投与によるものと思われる。

以上の結果から、上記の試験に用いられた用量の食用赤色2号は、仔マウスの行動発達に対しては抑制的に影響することが確認された。しかし、日本における食用赤色2号の推定摂取量は、大人1人当たり23 µgと報告されており<sup>17)</sup>、食用赤色2号のADI値に較べてもはるかに少ない。したがって、食用赤色2号の実際の摂取量ではほとんど人体に影響を及ぼさないことが推察された。

#### 文 献

- 1) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): *WHO Technical Report Series*, 710, 16, 1984.
- 2) Clode, S. A., Hooson, J., Grant, D., *et al.*: *Food Chem. Toxicol.*, **25**, 937-946, 1987.
- 3) Arnold, D. W., Kennedy, G. L. Jr., Keplinger, M. L., *et al.*: *Food Cosmet. Toxicol.*, **14**, 163-165, 1976.
- 4) Khera, K. S., Przybylski, W., McKinley, W. P.: *Food Cosmet. Toxicol.*, **12**, 507-510, 1974.
- 5) Collins, T. F. X., Keeler, H. V., Black, T. N., *et al.*: *Toxicology*, **3**, 115-128, 1975.
- 6) Collins, T. F. X., Black, T. N., Ruggles, D. I.: *Toxicology*, **3**, 129-140, 1975.
- 7) Larsson, K. S.: *Toxicology*, **4**, 75-82, 1975.
- 8) Keplinger, M. L., Wright, P. L., Plank, J. B., *et al.*: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **28**, 209-215, 1974.
- 9) Tanaka, T.: *Toxicol. Lett.*, **60**, 315-324, 1992.
- 10) Tanaka, T.: *Toxicol. Ind. Health*, **9**, 1027-1035, 1993.
- 11) Fox, W. M.: *Anim. Behav.*, **13**, 234-241, 1965.
- 12) Pantaleoni, G., Fanini, D., Sponta, A. M., *et al.*: *Fundam. Appl. Toxicol.*, **11**, 440-449, 1988.
- 13) Altman, J., Sudarshan, K.: *Anim. Behav.*, **23**, 896-920, 1975.
- 14) Barlow, S. M., Knight, A. F., Sullivan, F. M.: *Teratology*, **18**, 211-218, 1978.
- 15) Meyer, O., Hansen, E.: *Toxicology*, **16**, 247-258, 1980.
- 16) Tanaka, T.: *Reprod. Toxicol.*, **9**, 281-288, 1995.
- 17) 中村幹雄: 食品衛生研究, **45**, 35-57, 1995.