The Effect of Four Recipient Strains on Intra-uterine Growth in Mice ——Birth Weight——

Yasunori SASAKI, Kazuaki NONAKA, and Minoru NAKATA

*Department of Pediatric Dentistry, Faculty of Dentistry, Kyushu University, 3-1-1
Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan*

(Received 22 May 1992/Accepted 25 December 1992)

The embryo transfer technique is a very powerful tool for detecting intra-uterine effects of dams on prenatal growth of embryos. Embryos of DDD strain were transferred to a recipient of the same strain. Litter size, gestation period and birth weight of newborn offspring were measured. To examine the effect of embryo transfer on the prenatal growth of embryos, these results were compared with those of newborn DDD strain of mice that had developed from non-transferred embryos. Embryos of DDD strain were transferred to four strains of recipients (DDD/Qdj, C3H/Qdj, C57BL/Qdj and DBA/1J Sea). Litter size, gestation period and birth weight of newborn offspring were measured. The four strains of recipients were compared to examine the effect of recipient strain on the prenatal growth of the embryos. The results were as follows. 1. There was no gender difference in birth weight of offspring. 2. A negative correlation (partial regression coefficients: -0.024 , $P<0.001$ in the transfer and non-transfer groups, and -0.058 , $P<0.001$, in the four strains of recipients) was observed between litter size and birth weight of newborn offspring, while a positive correlation (partial regression coefficients: 0.068 , $P<0.001$ in the transfer and non-transfer groups, and 0.071 , $P<0.001$ in the four strains of recipients) was observed between gestation period and birth weight of newborn offspring. 3. Embryo transfer might affect the intra-uterine growth of transferred embryos. 4. The four different strains of recipients might contribute unequally to the prenatal growth of transferred embryos because of their different intra-uterine conditions. After statistically eliminating the effects of both litter size and gestation period, birth weight of newborn offspring that developed from the same DDD/Qdj strain of embryo increased significantly when developed in DDD/Qdj and C3H/Qdj, which had larger body weights than C57BL/Qdj and DBA/1J Sea. —KEY WORDS: birth weight, litter size, gestation period, mice embryo transfer, strain effect

胎児マウスの子宮内成長に与える 4 系統の 母親マウスの影響に関する研究 ——出生時体重について——

佐々木康成・野中和明・中田 稔

九州大学歯学部小児歯科学教室

個体の胎生期および出生後の成長は、両親から受継
いだ遺伝的要因と、その成長環境要因とにより支配さ

れている。Nonaka ら [11] および Otani ら [13]
は、ラットを用いた交配実験により産生した、 F_1 子

ラットの成長に及ぼす遺伝要因・母体要因およびその他の環境要因の相対的影響を調べ、出生後初期の成長発育における母体要因の重要性を指摘した。この母体要因としては、大別して出生前母体要因と出生後母体要因がある。前者としては、胎児の成長に対する母親の子宮内環境が、後者としては新生児に対する育児・哺育能力などが考えられる。

この両者を区別する実験方法として、受精卵移植手技は極めて有効な手段である。このマウス受精卵移植法により、今までにも受精卵の子宮内での生存率や子宮内成長に及ぼす母親マウスの出産回数・年齢および体重の影響 [12] や子宮内環境の影響など [1,4,5,15,16] が調べられてきた。そして、受精卵移植により生まれた新生児マウスの、出生時での体重や尾長に、母親マウスの子宮内環境が影響していることが明らかにされた。しかしながら、これらの研究は、用いたレシピエントマウスの系統数、匹数が比較的少なく、未だ、移植された受精卵の子宮内成長に及ぼすレシピエント雌マウスの子宮内環境の影響が十分に解明されたとは言い難い。そこで、本研究では実験規模を拡大し、1系統の近交系マウスの受精卵を、4系統の近交系マウスに移植し、胎児マウスの子宮内での成長が、母親マウスの系統の違いによって影響を受けるかどうか調べた。また、受精卵移植手技そのものが、胎児マウスの子宮内での成長に影響を与えるかどうかについても検討した。

材料および方法

本実験では、Table 1に示したようにDDD/Qdj系統の4週齢の未經産雌マウスを受精卵のドナーとして、一方DDD/Qdj, C3H/Qdj, C57BL/Qdj及びDBA/1J Seaの4系統の10週齢の未經産雌マウスを、受精卵のレシピエントとした。各マウスはプラスチック製の飼育ケージに入れ、床敷に木屑を用いた。飼料(MRストック, ノーサン:東京)および水は自由摂取とした。室温を $25^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ に、湿度を $55 \pm 10\%$ に維持し、人工照明を8:00から20:00の間に行った。実験手順:多くの受精卵を効率的に得る為に、4週齢のDDD未經産雌マウスを用いて、過排卵処理を行った。即ち、15:00に5i.u.のPMSG(妊馬血清性腺刺激ホルモン)とそれに続けて46時間後に5i.u.のhCG(妊婦尿性腺刺激ホルモン)を腹腔内投与した。ついで、1匹ずつ、繁殖能力が確認されている20

Table 1. Experimental design for embryo transfer (Mean and standard error)

Strain of embryo	Strain of recipient	No. of recipient	Body weight of recipient (g)
DDD/Qdj	DDD/Qdj	25	26.97 ± 0.46^a
	C3H/Qdj	25	20.65 ± 0.46^b
	C57BL/Qdj	21	19.93 ± 0.50^b
	DBA/1J Sea	27	17.43 ± 0.44^c

a, b, c: Within the same column, means for recipient strains (DDD, C3H, C57BL, DBA) that have different superscripts in common are significantly different ($P < 0.05$)

週齢前後のDDD雄マウス1匹と同居させた。翌朝、陰栓の存在によって交配を確かめた。この日を受精卵の日齢0と設定し、hCG投与3.5日後(日齢3)に、ドナー雌マウスをCO₂吸入により屠殺し、5%CO₂ガスを通した37°CのWhittingham's medium (Whittingham [22]; 1mg BAS/ml添加)で卵管および子宮内を灌流することにより胚を採取し、このうち初期胚盤胞のみを集め、Biggers' medium (Biggers [3]; 4mg BSA/ml添加)に移した。この初期胚盤胞を、必要最小限のBiggers' mediumと一緒にマイクロピペット(Wiretrol, フナコシ:東京)内に4~6個ずつ吸い上げ、移植まで、37°C, 5%CO₂, 95%空気相の条件下で培養した。一方、レシピエントとして用いた4系統の未經産雌マウスは、ドナーとは1日遅れのスケジュールで、精管を切除し不妊を確認した雄マウスと交配させ、翌朝、陰栓の存在により交配を確認した。更にこれらのマウスのうち、偽妊娠2日目に陰垢を顕微鏡下で観察し、性周期がDiesterous stageと判定された雌マウスのみをレシピエントとして用いた。各レシピエント雌マウスは、エトレン(大日本製薬:大阪)の吸入麻酔で静止状態にし、背部を切開して子宮角を露出させた。そして左右の子宮角の中に、あらかじめ用意しておいた受精卵をマイクロピペットで、各レシピエント毎に8~12個ずつ移植した。移植後12日目(日齢15)から、レシピエントの出産の有無を毎日3回確認し、生まれてきた新生児マウスを移植群とした。出産日における受精卵の日齢を妊娠期間と定義し、出産直後にこれら新生児マウスの産子数、妊娠期間および出生時体重を記録した。また、同時期に10週齢のDDD雌マウスを、20週齢前後のDDD雄マウスと交配させ、通常分娩より生まれてきた新生児マウスを非移植群とし、DDDマウスの移植群と同様な項目について測定した。

Table 2. Birth weight, litter size and gestation period of newborn offspring for four strains of recipients (Mean and standard error)

Strain of recipient	No. of recipient	No. of offspring	Birth weight (g)	Litter size (Min-Max)	Gestation period (Min-Max)
DDD/Qdj	25	74	1.62±0.03 ^a	3.0±0.4 ^a (1- 7)	20.3±0.1 ^a (19-23)
C3H/Qdj	25	85	1.56±0.02 ^{ab}	3.4±0.4 ^a (1-11)	19.9±0.1 ^a (19-21)
C57BL/Qdj	21	73	1.51±0.03 ^b	3.6±0.4 ^a (1- 7)	20.3±0.2 ^a (19-22)
DBA/1J Sea	27	77	1.38±0.03 ^c	2.9±0.4 ^a (1- 8)	20.0±0.1 ^a (19-21)

^{a, b, c} : Within the same column, means for recipient strains (DDD, C3H, C57BL, DBA) that have different superscripts are significantly different ($P<0.05$)

統計分析法：新生児マウスの出生時体重に影響を与える因子として、レシピエントの系統、産子数および妊娠期間を含んだ数学的モデル式を次のように設定した。

$$Y_{ij} = \mu + S_i + a(L_{ij} - \bar{L}_i) + b(P_{ij} - \bar{P}_i) + e_{ij}$$

μ は集団全体における新生児マウスの出生時体重の平均値、 S_i は i 番目の系統の効果、 L_{ij} は i 番目の系統の j 番目の個体における同腹子マウスの匹数である産子数、 P_{ij} は i 番目の系統の j 番目の個体における妊娠期間、 $\bar{L}_i$ 、 $\bar{P}_i$ は、それぞれ i 番目の系統の産子数および妊娠期間の平均値、 a 、 b は、産子数と妊娠期間それぞれに対する偏回帰係数で、これらは産子数の違いによる効果と妊娠期間の違いによる効果を除外するために加えたものである。 e_{ij} はランダム効果である。この数学的モデル式に基づいて新生児マウスの出生時体重に関して、系統の影響の有意性の有無を分散分析法を用いて検定した。

一方、受精卵移植手技が胎児マウスの子宮内での成長に及ぼす影響をみるために、同一系統の DDD マウスを用いて行った実験では、産子数に関して、移植群の方が非移植群より少なく、産子数の分布が非連続的であったので、上記モデル式による分散分析は適用し難い。そこで、本研究では、従来から用いられてきたように [6, 10]、出生時体重を独立変数に、産子数と妊娠期間を従属変数とした次のような重回帰方程式を適用して、産子数と妊娠期間をそれぞれ 3 匹と 19 日に統一補正したときの 2 群の出生時体重の推定を行った。

$$\hat{Y}_{ij} = Y_{ij} + a(L_{ij} - 3) + b(P_{ij} - 19)$$

ここで、 $\hat{Y}_{ij}$ は i 番目の群の j 番目の新生児マウスの

出生時体重の予測値、 Y_{ij} は i 番目の群の j 番目の新生児マウス実際に測定した出生時体重、 L_{ij} と P_{ij} は、 i 番目の群の j 番目の個体の産子数および妊娠期間、 a 、 b は、各群における出生時体重に対する産子数と妊娠期間のそれぞれの偏回帰係数である。推定された新しい出生時体重について、移植群と非移植群間で、それぞれ Student's t -test を用いて比較した。なお、出生時体重については、移植群（雌：1.49 g，雄：1.54 g， $P=0.11$ ）と非移植群（雌：1.49 g，雄：1.53 g， $P=0.13$ ）とも有意な雌雄差を認めなかったので、雌雄一緒にデータをプールして分析した。全ての統計学的分析は、九州大学大型計算機センターの SAS を用いて行った。

成 績

1. 4 系統の母親マウス間での比較；出産に至った 4 系統の母親マウスの匹数および出生した新生児マウスの総匹数、平均出生時体重、平均産子数および平均妊娠期間を Table 2 にそれぞれ示した。DDD, C3H, C57BL および DBA の 4 系統レシピエントから産生した新生児マウスの出生時平均体重は、DDD>C3H>C57BL>DBA の順となった。DDD レシピエントから産生した新生児マウスの出生時体重は、C57BL および DBA レシピエントからのそれより有意に重かった。また、C3H レシピエントから産生した新生児マウスの出生時体重は、DDD および C57BL からのそれと比べて有意差はなかったが、DBA レシピエントのそれよりも有意に重かった。胎児マウスの子宮内

Table 3. Least-squares analysis of variance for birth weight of newborn offspring among four strains of recipients

Source of Variation	d.f.	s.s.	m.s.	F-value
Strain	3	2.84	0.95	32.64***
Litter size ^a	1	5.45	5.45	187.82***
Gestation period ^b	1	0.45	0.45	15.34***
Error	303	8.79	0.03	

*** : ($P < 0.001$) ^a : Linear regression on the covariate litter size ^b : Linear regression on the covariate gestation period

Tabal 4. Differences in estimated birth weight of newborn offspring among four strains of recipients (Least-squares mean and standard error)

Strain of recipient	No. of offspring	Estimated birth weight (g) *
DDD/Qdj	74	1.61 ± 0.02^a
C3H/Qdj	85	1.58 ± 0.02^a
C57BL/Qdj	73	1.51 ± 0.02^b
DBA/1J Sea	77	1.35 ± 0.02^c

^{a, b, c} : Within the same column, means for recipient strains (DDD, C3H, C57BL, DBA) that have different superscripts are significantly different ($P < 0.05$)
* : Value after eliminating the effects of litter size and gestation period on birth weight

Table 5. Birth weight, litter size and gestation period of newborn offspring for transfer and non-transfer group (Mean and standard error)

Group of dam	No. of dam	No. of offspring	Birth weight (g)	Litter size (Min-Max)	Gestation period (Min-Max)
Transfer	25	74	1.62 ± 0.02^a	3.0 ± 0.5^a (1- 7)	20.3 ± 0.1^a (19-23)
Non-transfer	26	149	1.50 ± 0.01^b	6.5 ± 0.5^b (2-12)	19.2 ± 0.1^b (18-20)

^{a, b} : Within the same column, means for dam groups (Transfer and Non-transfer) that have different superscripts are significantly different ($P < 0.001$)

成長に4系統の母親マウスの系統の違いが影響を与えているかどうか、前述のモデル式に基づいた分散分析法により検定 (Table 3)。その結果、系統の効果、および産子数と妊娠期間の一次回帰が有意であった。すなわち、産子数が増えると出生時体重は減少し、一方妊娠期間が長くなると出生時体重は増加する傾向にあることが認められた。Table 4は産子数と妊娠期間の影響を除いた出生時体重を各系統別に示したものである。DDD, C3H, C57BL および DBA の4系統のレシピエントから産生した新生児マウスの出生時体重は、DDD>C3H>C57BL>DBA の順に重かった。DDD および C3HL シピエントから産生した新生児マウスの出生時体重は、C57BL および DBA レシピエントからのそれより有意に重かった。また、C57BL レシピエントから産生した新生児マウスの出生時体重は、DBA レシピエントのそれより有意に重かった。

2. 移植群と非移植群の比較：次に、DDD マウスにおける移植群 (受精卵移植群) と非移植群 (非受精卵移植群) において出産に至った両群の母親マウスの匹数および出生した新生児マウスの総匹数、平均出生時体重、平均産子数および妊娠期間を Table 5に示し

Table 6. Differences in expected birth weight of newborn offspring between transfer and non-transfer group (Mean and standard error)

Group of dam	No. of offspring	Expected birth weight (g) *
Transfer	74	1.55 ± 0.02^a
Non-transfer	149	1.62 ± 0.01^b

^{a, b} : Within the same column, means for dam groups (Transfer and Non-transfer) that have different superscripts are significantly different ($P < 0.01$)

* : Value adjusted for litter size and gestation period

た。移植群における新生児マウスの出生時体重は、非移植群におけるそれよりも有意に重かった ($P < 0.001$)。また、産子数 (3.0匹 : 6.5匹 ; $P < 0.001$)、妊娠期間 (20.3日 : 19.2日 ; $P < 0.001$) については、ともに有意な群差が認められた。前項で述べたように、出生時体重は、産子数と妊娠期間によって有意に影響を受ける。そこで、先に述べた重回帰方程式を用いて、両群の平均値のうち、両群に共通した水準として、産子数を3匹に、妊娠期間を19日に統一補正したときの新生児マウスの出生時体重の予測値を求め

た。その結果、移植群の新生児マウスの出生時体重 (1.55 g) は非移植群の新生児マウスの出生時体重 (1.62 g) より有意に軽かった ($P < 0.01$, Table 6)。

考 察

レシピエントマウスとして、10週齢のマウスを用いたのは、この週齢前後のレシピエント雌マウスの移植受精卵の生存率・出産率が最も高いという研究報告に基づいている [21]。本実験で用いた各4系統のレシピエントに移植された受精卵から成長した新生児マウス、および、正常の交配によりDDD雌マウスから産生した新生児マウスの出生時体重については有意な雌雄差を認めなかった。このように新生児マウスの出生時体重に性差を認めなかった所見は、Pettersら「14」の報告と一致するものであった。

移植群での新生児マウスの出生時体重が非移植群に比べて重かった原因として、移植群の産子数 (3.0匹) が非移植群のそれ (6.5匹) の約半分であることや、妊娠期間に関して、移植群 (20.3日) が非移植群 (19.2日) よりも1日長く母親の子宮内に滞在し、その間も成長していたことによるものと推察される。

本実験で各レシピエントに移植した受精卵の個数 (8~12) は、マウスの自然排卵数に近似したものであった [4,15]。それにも関わらず、結果的に移植群の産子数は、非移植群のそれよりも有意に少なかった。また、マウス受精卵移植を行ったCowlyら [4] は、自然交配、分娩により出産した新生児マウスの産子数の平均値は8.4であり、受精卵移植により産生した新生児マウスの産子数の平均値は4.4であったと報告している。この結果は本実験結果と類似しており、いずれも、受精卵移植によって産子数が約半数に減少している。マウス受精卵からは、着床を成立させるための、子宮壁を活性化させる物質が分泌されている [19]。受精卵を移植する際には、受精卵とともに、少量の培養液も子宮内腔に注入される。したがって、先に述べた子宮活性化物質が培養液で希釈され、その結果、着床に何等かの支障をきたした可能性も考えられる。また、我々の受精卵移植手技においては、受精卵を採取し移植する過程で、短時間であるにせよ受精卵を子宮外にさらすため、受精卵が子宮内と異なる種々の影響を受けた可能性がある。さらに、外科的移植の為に用いたマイクロピペットが、子宮内膜に損傷

を与えた可能性がある [21]。外科的受精卵移植に関わるこれらの要因の為に、受精卵の着床やその後の生存に影響が現れたのであろうと推察している。

本研究においては、このように移植群と非移植群との間で産子数、妊娠期間に有意差が認められたので、両群に共通した水準として、産子数を3匹、また妊娠期間を19日に統一補正して新生児マウスの出生時体重を推定した。その結果、移植群での出生時体重は非移植群でのそれより軽くなった。このことは、受精卵移植手技が、受精卵の着床やその後の生存に影響を及ぼしているだけでなく、胎児マウスの子宮内での成長にも影響を与えた可能性を示唆している。

産子数および妊娠期間の相違による影響を除いたときの出生時体重におけるレシピエントの系統間の比較では、有意な系統間差が認められた。過去の研究によれば、出生前の胎児の成長に及ぼす母体要因として、まず、Smith [18] が報告しているように母親の子宮の大きさが考えられる。本実験における各系統の母親マウスはそれぞれ系統固有の子宮の大きさを持っている。この系統差が子宮内の胎児の成長に影響を及ぼした可能性が十分に考えられる。また、Vorherr [20] は、胎児-胎盤間の血液灌流およびグルコース供給が重要な影響を及ぼしていることを報告した。Schlagerら [17] は、マウスの血圧には明らかに系統間で遺伝的な差があると報告しており、胎児-胎盤間の血液灌流量に系統間差があると考えられる。そのため、胎児マウスへの酸素や栄養素などの供給がレシピエントの系統により異なり、新生児マウスの出生時体重がレシピエントの系統によって異なった一因として考えられよう [8]。また、母親から分泌される黄体形成ホルモン、エストラジオールやプロゲステロンの分泌量や相対的濃度比が、受精卵の着床や成長に関与している [2,9]。一方で、これらのホルモンの分泌様式は系統間で有意に異なっている [7]。このことは、レシピエントの系統間でのホルモンの分泌様式の違いが、受精卵の子宮内での成長状態と関連している可能性があることを示唆している。

今回のマウス受精卵移植実験は、これらの因子について組織学的あるいは生化学的に解析したものではない。しかしながら、これらの因子が複雑に関連して、胎児マウスの体重の増加に大きく影響したと考えられる。そこで、遺伝的に均一なDDDの受精卵から生まれた新生児マウスの出生時体重について、産子数と妊娠期間の影響を統計学的に除いて検討したところ、体

重の重い DDD および C3H レシピエントの子宮内で成長した胎児は、体重の軽い C57BL および DBA レシピエントの子宮内で成長した胎児よりも、出生時での体重が重かった。この結果は、新生児の成長が母体子宮の要因によって強く影響されていることを示唆するものである。

要 約

母親マウスの系統が胎児マウスの子宮内成長に及ぼす影響を調べるために、1 系統のマウス受精卵を 4 系統の母親マウスに移植し、生まれてきた新生児マウスの出生時体重、産子数および妊娠期間について比較検討した。また、コントロール群として通常の交配、分娩により出産した新生児マウスについても、同様の項目を測定し、実験群と比較し、受精卵移植手技の影響についても検討した。得られた結果を以下に示した。

1. 新生児マウスの出生時体重に、性差は認められなかった。2. 新生児マウスの出生時体重は、産子数が多くなるほど小（偏回帰係数；移植群と非移植群の分析では、 $-0.024, P < 0.001$ 、4 系統のレシピエントの分析では、 $-0.058, P < 0.001$ ）、妊娠期間が長いほど大（偏回帰係数；移植群と非移植群の分析では、 $0.068, P < 0.001$ 、4 系統のレシピエントの分析では、 $0.071, P < 0.001$ ）となる傾向が認められた。3. 受精卵移植手技が、移植した受精卵の着床やその後の子宮内成長に影響していることが認められた。4. 4 系統のレシピエント雌マウスは、それぞれの子宮内環境を通して、胎児マウスの子宮内での体重増加に、異なる影響を与えていることが示唆された。すなわち、遺伝的に均一な DDD/Qdj の受精卵から生まれた新生児マウスの出生時体重について、産子数と妊娠期間の影響を統計学的に除去して検討したところ、体重の重い DDD/Qdj および C3H/Qdj レシピエントの子宮内で成長した胎児は、体重の軽い C57BL/Qdj および DBA/1J Sea レシピエントの子宮内で成長した胎児よりも、出生時での体重が重かった。

統計学的分析に際し、終始懇切な御助言を賜った、九州大学理学部数学科の柳川亮教授に深く御礼申し上げます。なお、本研究の一部は、平成 3 年度文部省科学研究費（一般研究 C、課題 02807188）の補助により行われたものである。

文 献

- [1] Barkley, M. S. and FitzGerald, R. (1990). Influence of embryonic and maternal genotype on gestational events in the mouse. *J. Reprod. Fert.*, **89**, 285-291.
- [2] Barkley, M. S., Geschwind, I. I., and Bradford, G. E. (1979). The gestational pattern of estradiol, testosterone and progesterone secretion in selected strains of mice. *Biol. Reprod.*, **20**, 733-738.
- [3] Biggers, J. D., Whitten, W. K., and Whittingham, D. G. (1971). The culture of mouse embryos *in vitro*. In *Methods in Mammalian Embryology*, pp88-116, Daniel, J. C. (ed), Freeman, San Francisco.
- [4] Cowley, D. E., Pomp, D., Atchley, W. R., Eisen, E. J., and Howkins-Brown, D. (1989). The impact of maternal uterine genotype on postnatal growth and adult body size in mice. *Genetics*, **122**, 193-203.
- [5] Jenkins, A. S. and Anderson, G. B. (1990). Effect on embryo survival of short-term exposure to the uterine environment of two selected lines of mice. *Lab. Anim. Sci.*, **40**, 371-374.
- [6] Kurisu, K. (1977). The genetic aspects of calcification of molars in mice. *Japan. J. Genetics*, **52**, 41-51.
- [7] Maurer, R. R. and Echterkamp, S. E. (1982). Hormonal asynchrony and embryonic development. *Theriogenology*, **17**, 11-22.
- [8] McLaren A. and Michie, D. (1960). Control of prenatal growth in mammals. *Nature*, **30**, 363-365.
- [9] Michael, S. D., Geschwind, I. I., Bradford, G. E., and Stabenfeldt, G. H. (1975). Pregnancy in mice selected for small litter size: Reproductive hormone levels and effect of exogenous hormones. *Biol. Reprod.*, **12**, 400-407.
- [10] Nakata, M., Yu, P. L., and Nance, W. E. (1974). Multivariate analysis of craniofacial measurements in twin and family data. *Am. J. Phys. Anthropol.*, **41**, 423-430.
- [11] Nonaka, K., Matsumoto, T., and Nakata, M. (1988). Genetic and environmental factors in the longitudinal growth of rats: I. Body weight and overall craniofacial size. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, **8**, 319-327.
- [12] Nonaka, K., Sasada, H., and Nagai, J. (1990). Effects of age and body mass of recipients on survival of transferred embryos in mice. *Z. Versuchstierkd.*, **33**, 193-195.
- [13] Otani, H., Nonaka, K., and Nakata, M. (1990). Genetic study on the mandibular molar size of rats. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.*, **10**, 311-327.
- [14] Petters, R. M., Eisen, E. J., Pomp, D., and Lucy, M. C. (1988). Cytoplasmic effects on selection response for increased growth rate in mice. *J. Anim. Sci.*, **66**, 287-292.
- [15] Pomp, D., Cowley, D. E., Eisen, E. J., Atchley, W. R., and Howkins-Brown, D. (1989). Donor and recipient genotype and heterosis effects on survival and prenatal growth of transferred mouse embryos. *J. Reprod. Fert.*, **86**, 493-500.
- [16] Roth, V. L. and Klein, M. S. (1986). Maternal effects on body size of large insular *Peromyscus maniculatus* evidence from embryo transfer experiments. *J. Mamm.*, **67**, 37-45.
- [17] Schlager, G. and Weibust, R. S. (1967). Genetic control of blood pressure in mice. *Genetics*, **55**, 497-

- 506.
- [18] Smith, D. W. (1977). Basics and nature of growth. In Growth and its disorders, ppl-17, Schaffer, A. J. and Markowitz, M. (eds), W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto.
- [19] Spinks, N. R. and O'Neill, C. (1988). Antagonists of embryo-derived platelet-activating factor prevent implantation of mouse embryos. *J. Reprod. Fert.*, **84**, 89-98.
- [20] Vorherr, H. (1982). Factors influencing fetal growth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **142**, 577-587.
- [21] Wiebold, J. L. and Anderson, G. B. (1986). The effect of recipient age on the success of embryo transfer in mice. *Lab. Anim. Sci.*, **36**, 161-163.
- [22] Whittingham, D. G. (1971). Culture of Mouse Ova. *J. Reprod. Fert., Supple.* **14**, 7-21.