

Title	ナイトロミンの白鼠胎仔に及ぼす影響
Author(s)	江角, 吉造
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28213">https://hdl.handle.net/11094/28213</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 15 】

氏名・(本籍)	江 角 吉 造 え ずみ きち ぞう
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 4 7 号
学位授与の日付	昭 和 34 年 6 月 3 日
学位授与の要件	医 学 研 究 科 病 理 系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	ナイトロミンの白鼠胎仔に及ぼす影響
	(主 査) (副 査)
論文審査委員	教 授 宮 地 徹 教 授 清 水 信 夫 教 授 吉 川 秀 男

論 文 内 容 の 要 旨

I 目 的

実験的畸形学の分野に於ては、多数の先駆者達により多くの研究が進められて来ている。また、その方法についても種々あるが、その大部分が外形畸形の記載に止っていて、組織学的検索を行ったものはほとんどない。我が国で創始されたナイトロミンについては、未だ畸形発生の実験に使用された報告をみない。実験的に畸形の発生が期待される、妊娠7～17日目の白鼠にナイトロミン5～55mg/kgを注射し、その畸形発生、流産、胎仔全身発育障碍等に対する関係をしらべ、併せて胎仔の組織発生分化に如何なる影響を及ぼしたかを、組織学的に検索した。

II 方 法

Wister 系処女白鼠 (150～200g) を用いた。同一系統の白鼠で、これまで何等畸形の発見を認めていない。一定の飼料を与えて飼育し、陰脂膏検査により交尾を確認した日を、妊娠第一日とした。ナイトロミン (ナイトロゼンマスタード-N-オキサイド) は生理的食塩水に溶解して、一定時刻に項部皮下に注射した。注射は総べて一回注射とした。

注射日：7～17日、注射量：5～55mg/kg、屠殺日：妊娠21日目、一部15, 17, 19日目の一定時刻に行った。

屠殺後、計量、肉眼的検査の後、臓器別または、そのまま、Helly 氏固定液、フォルマリン液に固定、パラフィン切片の後、Hematoxylin-Eosin 染色を行ない、組織学的検索を加えた。

実験に用いた白鼠数：105匹、同母鼠より得たる胎仔数：389匹、対照母鼠数 (無処置)：15匹、同母鼠より得たる胎仔数：103匹。

III 結果及び総括

1. 催流産作用は、7日目、8日目の胎盤形成期及び11日を中心とする器管発生期に最も強かった。
2. 胎仔は強い全身發育障害を受け、体重減少が強く、強度のものは6～7分の一に及んでいた。体重減少度は投与量に比例し、同一量では略々流産傾向と一致して、流産を起し易い日に強い減少がみられた。
3. ナイトロミン投与で発生した畸形は、減指症(13～14日)、多趾症(12日)、短尾(13, 14, 15日) 頭蓋欠損、脳水腫(13, 14, 15日)、眼突出(13, 14, 15日)、全身浮腫(12, 13, 14, 15, 16日) 下顎短小(13, 14日)、肝ヘルニヤ(15日)、肢方向異常(13日)、皮下出血斑(12, 13, 14日)であった。之等の畸形は、投与量の多いもの程発生率も高く、畸形も高度であった。又減指症、頭蓋欠損 脳水腫、眼突出の発現には、水腫と出血傾向が大きい要因をなしていると思われた。
4. 組織学的所見では、造血組織及び変性傾向の細胞が変化を受け易く、一般に内分泌臓器では、10～12日目前後のものに比較的強い腺体の發育障害がみられた。又成熟組織では見られぬ、発生分化の障碍の見られたものもあった。

#### 臓器別所見

- a) 腎：12日を中心として腎組織の發育障害が見られ、髄質の細尿管の形成障碍が皮質組織より比較的強度であった。
- b) 副腎：16日を中心として、腺体の發育障害、強度な皮質の層分化の抑制がみられた。
- c) 睪丸：16日を中心として、細精管の發育障害と原始性細胞の変性 Germinative cell の比較的肥大が認められた。
- d) 肝、脾、胸腺では投与量に比例して造血細胞の減少がみられ、大量投与では、肝細胞の破壊、胸腺細胞の変性が見られた。造血細胞では特に巨核細胞がナイトロミンに対し感受性が高かった。
- e) 胎盤：一般的に絨毛及び絨毛迷路の発達障害、栄養細胞層特に巨大細胞(Trophoblastic giant cell)の変性が見られた。少量では、早期のものに比較的障碍が強かった。しかし7～8日目少量投与のものは、むしろ栄養細胞層の發育が良好で、対照よりこの層が厚いままに残されているが、個々の細胞はやはり変性を受けていた。
- f) 卵巣：大量投与のものにあつては、性索が破壊され性索内の原始性細胞も崩壊されているのが認められた。少量投与のものでも、腺体が小さく性索の發育障害が見られた。腺体の發育障碍は比較的早期のものに強くみられた。
- g) 甲状腺：障碍は比較的軽度であるが、濾胞形成の障碍が見られた。この障碍は投与量に比例し、又10～12日目投与のものに比較的強度であった。

#### 論文の審査結果の要旨

従来制癌剤であるナイトロゼンマスタード—N—オキサイド(ナイトロミン)の胎仔に対する影響をみたものは少なく、特に畸形の実験に用いた報告はない。実験的畸形の実験にあつても、多くはその外形畸形の記載に止まり、組織の検索はなされていない現状である。

そこで著者は妊娠ラッテ120匹を用い、妊娠第7日目より第17日目に至る各妊娠日に、それぞれ5～55

mg/kg のナイトロミン皮下1回注射をなしその母鼠より得た胎仔492匹について、その流産、胎仔体重、胎仔外形畸形、胎仔組織像を検索した。

研究結果を要約すれば

1. 催流産作用は、妊娠7日目の胎盤形成期及び11日目を中心とする器管形成期に最も強かった。
2. 胎仔は強い全身発育障害を受け、体重減少が強く、強度のものは対照の6～7分の一に及んでいた。体重減少度は投与量に比例し同一量ではほぼ流産傾向と一致して、流産を起し易い日に強い減少がみられた。
3. 発生した畸形は、減指症(13, 14日)多趾症(12日)短尾(13, 14, 15日)頭蓋欠損・脳水腫(13, 14, 15日)全身浮腫(12, 14, 15, 16日)下顎短小(13, 14日)、肝ヘルニヤ(15日)、肢方向異常(13日)、皮下出血斑(12, 13, 14日)であった。これ等の畸形は投与量の多いもの程発生率も高く、畸形も高度であった。又減指症、頭蓋欠損、眼突出の発現には、水腫と出血傾向が大きい要因をなしていると思われた。
4. 組織学的所見では、造血組織及び変性傾向の細胞が変化を受け易く、一般に内分泌臓器では、10～12日目前後のものに比較的強い腺体の発育障害がみられた。又成熟組織では見られぬ発生分化の障害の見られたものもあった。

臓器別所見

- a) 腎：胎生12日を中心として腎組織の発育障害が見られ、髄質の細尿管の形成障害が皮質組織より比較的強度であった。
- b) 副腎：胎生16日を中心として、腺体の発育障害、強度な皮質の層分化の抑制がみられた。
- c) 睪丸：16日を中心として細精管の発育障害と原始性細胞の変性 Germinative cell の比較的肥大が認められた。
- d) 肝、脾、胸腺では、投与量に比例して造血細胞の減少がみられた。造血細胞では特に巨核細胞がナイトロミンに対し感受性が高かった。
- e) 胎盤：一般的に絨毛及び絨毛迷路の発達障害、栄養細胞層特に巨大細胞の変性が見られた。少量では、早期のものに比較的障害が強かった。しかし7～8日目少量投与のものは、むしろ栄養細胞層の発育が良好で対照よりこの層が厚いままに残されているが、個々の細胞はやはり変性を受けていた。
- f) 卵巣：大量投与のものにあつては、性索が破壊され性索内の原始性細胞も崩壊されているのが認められた。少量投与のものでも、腺体が小さく性索の発育障害が見られた。腺体の発育障害は比較的早期のものに強くみられた。
- g) 甲状腺：障害は比較的軽度であるが濾胞形成の障害が見られた。この障害は投与量に比例し、又10～12日目投与のものに比較的強度であった。

以上の如く、著者はナイトロミンの催畸形効果について、外形上の畸形に止まらず、その組織学的所見より器管発生に及び、その形成におよぼす作用機序を形態学的立場から可成り明確にし、実験畸形学の分野に一步新しき知見を進めたものと考えられ学位論文として適当なものと思われる。