

Title	奇形の発生と胎盤の変化に関する実験的研究
Author(s)	湖崎, 武敬
Citation	大阪大学, 1968, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/29840">https://hdl.handle.net/11094/29840</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 奇形の発生と胎盤の変化に関する実験的研究

## I. 視床下部の電気刺激による胎盤の変化について

湖 崎 武 敬

### Relationship between Induction of Malformation and Changes of Placenta

#### I. On the Changes of Placenta by Electrical Stimulation of the Hypothalamus

Takeyoshi KOZAKI

(昭和42年9月19日受付)

#### 序 言

実験奇形学の進歩により、多くの奇形が遺伝因子と環境因子の相関によって発生することが明らかにされつつある<sup>1,2)</sup>。そしてこれら両因子のうち、積極的に改変し得るものは環境因子で、この環境因子を改変することによる実験奇形学の研究も数多く報告<sup>3,4)</sup>されている。元来、生体は環境に対して積極的な適応性があり、この環境に対する適応機構のうち、重要なものの一つとして自律神経系の機能をあげることが出来る。最近、伴ら<sup>5)</sup>は、母体の自律神経系の最高中枢である視床下部を破壊し、あるいは刺激して奇形を惹起することに成功した。そしてこれまで母体の自律神経の失調と奇形との関連は推論にとどまっていたが<sup>6)</sup>、同氏らによって一つの実験的根拠が与えられたのである。

しかし、この視床下部の破壊、あるいは刺激による奇形発生の機序については、言うまでもなく視床下部は、自律神経系の最高中枢として全器官系に高次の総合的影響をおよぼすので、複雑な道程が予想される。この場合、胎児の子宮内環境での道程は、必ず胎盤という関門を経由せねばならない。そこで、著者は、本論文において、まず、視床下部を電氣的に刺激した場合、胎盤にどのような変化が起るかを追求した。

#### 材料ならびに方法

大阪大学歯学部口腔外科学第一教室 (主任 永井巖教授)、

大阪大学医学部解剖学第三講座 (主任 伴忠康教授)

本論文の要旨は昭和38年7月の第3回日本先天異常学会総会において発表した。

本研究は一部文部省科学研究費 (昭和39年度総合研究「化学物質の催奇形作用による実験的並びに臨床的研究」) による。

実験には、妊娠14日目の家兎11羽を用いた。すなわち、体重 2.5 kg 前後の非妊娠雌性家兎を2週間以上互いに隔離飼育した後、健康な雄性家兎と交尾させ、交尾の翌日を妊娠第1日とした。なお、家兎はすべて21~24°Cに温度調節した動物舎の金属ケージの中で飼育し、飼料にはオリエンタル固形飼料 RC-5 を用い、水を自由に摂取させた。

まず、黒津一清水氏法<sup>7)</sup>により、双極電導子を視床下部の b-交感帯に属する腹内側視床下核、あるいは c-副交感帯に属する外側視床下核に刺入した。ついで動物を背位に固定し、約15分間の緊張の緩解を待ったのち、2ボルトの蓄電池に連結したポーター型感応コイル (コイル間距離 7~9 cm) を用いて刺激を開始した。これに続いて、30秒間の刺激、30秒間の休止を繰返した後、10回目の刺激の際に、刺激を続けたまま開腹し、すみやかに子宮を腹腔外に引き出した。ついで直ちに子宮動静脈を子宮広間膜と共にコッヘル氏大鉗子で一挙にはさみ、結紮して子宮への血行を停止させた。そして、その後子宮を膈との境界部で切断し、電気刺激を終了した。とり出した子宮は、直ちに10%ホルマリン液で固定し、主として組織学的見地から検索した。すなわち、剔出した子宮から得た胎盤を通法に従い、パラフィン包埋した後、連続切片標本を作製し、H-E染色を施して鏡見した。

対照としては、実験動物と同様に、妊娠14日目の家兎を背位に固定し、無処置のままに開腹し、上記のような操作によって血行を停止させてから子宮を剔出した。子宮を10%ホルマリン液で固定し胎児を剔出した後、胎盤の連続切片標本を作製し、H-E染色によって、実験動物におけると同様な組織学的検索を行った。

なお、刺激実験後の脳は、Bouin 氏液で固定した後、連続切片標本を作製し、カルボールチオン染色によって、

電導子の刺激部位を確認した。

## 成 績

対照群：胎盤迷路部では、良く発達した絨毛が児側表面に対して垂直に比較的規則正しく配列し、児側毛細血管は尿膜の間葉組織を伴って迷路の深部まで良く発達している。一般に妊娠14日目では、児側毛細血管は有核の赤血球を入れているので、それを認定することは比較的容易である。そして児側毛細血管の大部分はジンチチュムに直接被われた絨毛間腔を満し、児側血液と母側血液との間に、いわゆる hemochorial barrier を形成している。ちなみに、ジンチチュムは、全体が連続した網状腔を持った海綿状構造を示すことが特徴的で、母側血液がこのジンチチュムの網状腔内を満し、絨毛間腔とよばれているものである。なお、絨毛内の間葉組織は極めて疎で、少数の線維芽細胞と線維が認められるが、ほとんどは無構造の基質で、上記のごとく絨毛内の児側毛細血管内には有核赤血球をみる (図1,2)。

胎盤迷路部より脱落膜に移行するいわゆる脱落膜中間層には、多数の血液洞があり、その中には母側血液が認められる。そしてその内壁の一部は退化崩壊し、この部から脱落膜組織中へ出血しているのが認められるが、その出血は軽度で、血液洞周辺にとどまり、その部に見られる赤血球の破壊とエオジン染色性、さらに、脱落膜細胞核の濃縮および白血球浸潤などから、その出血は陳旧なものと思われる (図3)。

脱落膜基底部では、血液洞は少なく、出血も認められず、また子宮筋層内の血管にも、異常は見当らない。

腹内側視床下核 (b-交感帯) 刺激群：ジンチチュム内の網状腔、すなわち絨毛間腔は著しく拡張し、その中に母側赤血球が充満している。この絨毛間腔の著しい拡張によって、絨毛内の間葉組織は圧平され、内部の児側毛細血管も狭窄され、その内腔の有核赤血球数は対照群に比して極めて少い (図4,5)。また、拡張した絨毛間腔中には、孤立したジンチチュム細胞塊が認められるが、これらもまた、母側血液が絨毛間腔に充満し、間腔が拡張されることによって、ジンチチュムの網状構造が断裂、破壊されたためと思われる。

脱落膜中間層の血液洞は、対照群に比して著しく拡張し、内部には母側赤血球が充満している。そして、この充満した血液洞から組織内への出血が著しく比較的広範囲にわたり、しかも出血量の赤血球は比較的正常で、好酸性であることから、それらの出血量は新鮮なものと思われる (図6)。

脱落膜基底部と子宮筋層の血管は、対照群のそれよりも太くなっているが、出血は認められない。

外側視床下核 (c-副交感帯) 刺激群：絨毛間腔が著しく狭窄され、ジンチチュムがたがいに接着しているように見える。そして絨毛間腔内の母側赤血球数も著しく減少し、迷路部全体は貧血状を呈している。他方、絨毛の間質部は広く、児側毛細血管は拡張し、血管内に核赤血球が比較

的多数認められる (図7,8)。

脱落膜中間層の血液洞は、対照群に比してやや狭窄され、中等度の母側赤血球が認められ、出血量も対照群とほぼ同様軽度であり、新鮮な大きな出血量は認められない (図9)。

脱落膜基底部と子宮筋層の血管は、対照群のそれに比較して大差はない。

なお、図10は腹内側視床下核 (b-交感帯)、および外側視床下核 (c-副交感帯) 刺激の結果を、対照群のそれらと比較して、模式的に示したものである。

## 考 察

既述のように、先天性の発育異常である奇形は、遺伝因子と環境因子の相関によって発生するものであり<sup>1,2</sup>、遺伝因子については勿論、積極的に改変し得る環境因子に関しても、近年数多くの実験的研究<sup>3,4</sup>がなされている。しかし、このような環境因子の改変による奇形発生の機序に関しては、今日、なお、充分解明されていない。そこで、著者は、たまたま、伴らが“母体の自律神経の失調が奇形をもたらす”という実験的事実<sup>5</sup>に根拠を得て、自律神経系の中核である視床下部を電気的に刺激し、その際にみられる胎盤の変化を、主として組織学的立場から観察したのである。その結果、視床下部の電気刺激は、胎盤の血液循環に大きな影響を与えることが明らかになった。

言うまでもなく、胎盤は、子宮内で発育成長する胎児の生活環境に極めて重要な意義をもつ臓器組織である。それにもかかわらず、この胎盤と奇形の発生、さらに胎盤と自律神経系との関連性について研究を進めた論文は極めて数少ない。

さきに筒井<sup>6</sup>は、著者と同時期、すなわち妊娠14日目に家兎を用いて、視床下部の破壊実験を行っている。それによると、両側の腹内側視床下核を中心とする b-交感帯の破壊実験では、破壊後3~7日の胎盤所見は対照群のそれとほぼ同様で、絨毛間腔の母側血液量および絨毛内の児側血液量も対照群と同程度であり、中間層や脱落膜組織の出血や壊死像も対照群のそれと大差がなかった。しかし、外側視床下核に局限する両側 c-副交感帯を破壊した例では、破壊後3日目の胎盤において、すでに迷路部の構造は不明瞭となり、絨毛間腔に極めて多量の母側血液が充満し、中間層には壊死像が認められ、さらに時期が進むと胎盤は壊死になって吸収されると報告している。いま、この結果を著者の実験成績と比較検討すると、著者の b-交感帯刺激中の胎盤の変化は、筒井の c-副交感帯破壊による成績とほぼ一致している。しかし、同氏の b-交感帯破壊実験において、その所見は対照群との間にほとんど差異が認められなかったと記述している。これに対し、著者の c-副交感帯刺激群においては絨毛間腔の母側血液は著しく減少し、迷路部全体が貧血状を呈していた。これは、筒井の実験と著者のそれとの間に、多少実験方法に差異があるためと考えられる。すなわち筒井の実験は破壊実験であり、また破

壊後3日以上経過した胎盤の観察であり、これに対して著者の成績は刺激実験によるものであり、しかも、刺激中の胎盤の変化を追求したものである。したがって、筒井の破壊実験と著者の視床下部刺激時の変化とを同列に論ずることは出来ない。しかし、b-交感帯あるいはc-副交感帯の破壊によって、それぞれc-副交感帯あるいはb-交感帯の優位がもたらされる<sup>9)</sup>ことを考えれば、両者の成績は傾向として矛盾しないように思われる。

一方、Takakusu<sup>10)</sup>は、実験的に視床下部のb-交感帯とc-副交感帯を電氣的に刺激し、子宮静脈の直径を測定しているが、この際、b-交感帯刺激群においては子宮静脈の直径が対照群のそれに比較して約1.5~2.0倍に拡張したと報告している。この点に関して、同氏らの研究結果と著者の実験成績をあわせ考えると、著者のb-交感帯を刺激した際の胎盤において絨毛間腔に母側血液が多量に注入、充満し、絨毛間腔の内圧が著しく亢進するとともに、きわめて疎な間葉組織が扁平され、同時にその中を走る児側毛細血管も狭窄されている所見は、交感性興奮のための血圧亢進の結果と考えられ、Takakusuらのb-交感帯刺激による子宮静脈の拡張は、その内圧をはるかに越えた子宮動脈からの血液流入量の増加によるものと思われる。

以上のことから、著者の行った実験成績を総括すると、b-交感帯刺激時の絨毛間腔の内圧亢進、それに伴う絨毛内児側毛細血管の狭窄と有核赤血球の消退像から考えると、胎児の血液のかなりの量が絨毛の毛細血管網内を十分に循環することなく、いわゆる fetal shunt<sup>11,12)</sup>によって帰るのではないかと思われ、また、c-副交感帯刺激時に見られる絨毛間腔の狭窄と母側血液の消退は、母側血液のかなりの量が網状絨毛間腔内を十分に循環することなく、いわゆる maternal shunt<sup>11,12)</sup>により帰るものと思われる。したがって、この何れの場合においても見られる循環障害が胎児の酸素欠乏、炭酸ガス過剰、あるいは栄養物質の欠乏、胎児自身の老廃物の蓄積などを招来する結果となる。そしてこれらがすべて、直接の催奇形因子になるとは断言出来ないが、本実験の結果から自律神経の失調が、胎盤の循環障害を起こし、それらが奇形発生に重要な役割りを演じていることは十分推察することが出来る。

#### 総括ならびに結論

妊娠14日目の家兔の自律神経系の中核である視床下部を刺激し、その胎盤の組織学的変化を検索し、次の結果を得た。

1) 腹内側視床下核(b-交感帯)刺激により、絨毛間腔の拡張と母側血液の充満、絨毛間質部と児側毛細血管の狭窄、それに伴う児側血液量の減少、ゾンチチュムの一部断裂、脱落膜中間層の出血などの所見が認められた。

2) 外側視床下核(c-副交感帯)刺激により、絨毛間腔の狭窄と母側血液量の減少、絨毛間質部と児側毛細血管の拡張、それに伴う児側血液量の増加などの所見が認められ

た。

以上のことから、自律神経系の失調は、胎盤の循環障害を招来し、これが直接的な催奇形因子とならないとはいえないが、このような胎盤の変化が奇形の発生に重要な役割りを演じているのではないかとと思われる。

稿を終るに臨み、本研究を命ぜられ、ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜った大阪大学歯学部口腔外科学第一教室永井巖教授ならびに大阪大学医学部解剖学第三講座伴忠康教授に深厚なる謝意を表するとともに、ご助言、ご校閲を賜った大阪大学歯学部口腔病理学教室寺崎太郎教授、同学部口腔解剖学教室西嶋庄次郎教授、また研究に際して手を取り種々ご教示にあずかった奈良医大第一解剖学教室高橋彰教授、ご協力をいただいた大阪大学医学部第三講座、大阪大学歯学部口腔外科学第一教室員諸先生に深く感謝の意を表します。

#### 文 献

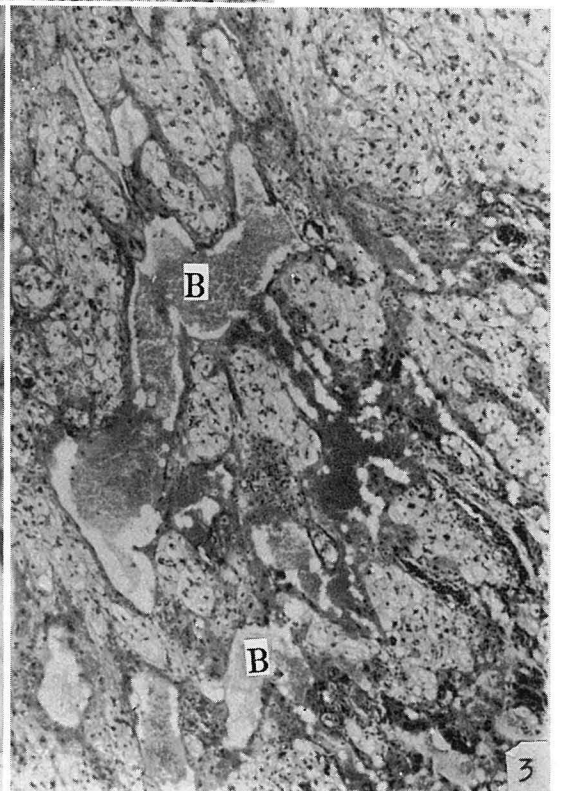
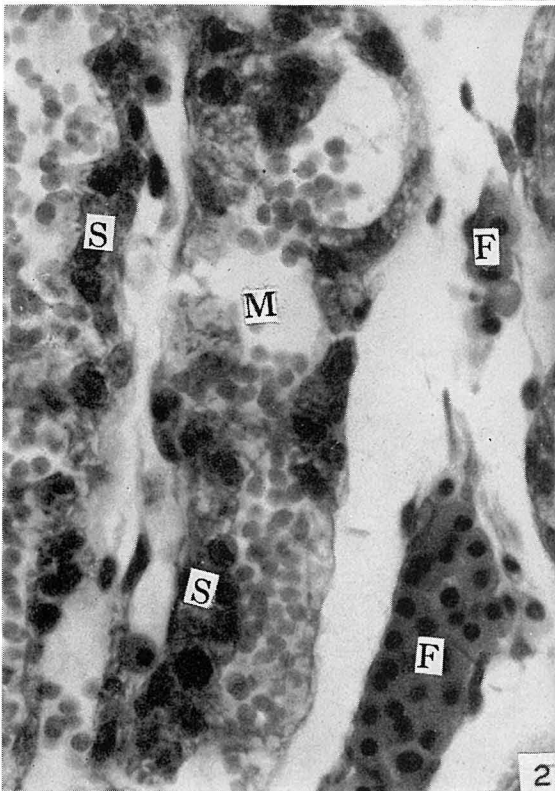
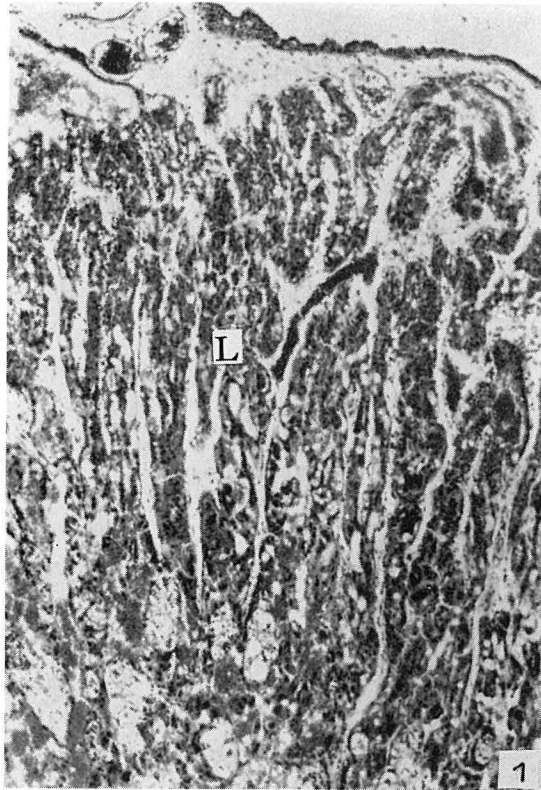
- 1) Fraser, F. C., Walker, B. E., and Trasler, D. G. (1957): Experimental production of congenital cleft palate; Genetic and environmental factors. *Pediatrics*, **19**, 782-787.
- 2) Fraser, F. C.: Causes of congenital malformations in human beings (1959). *J. chronic diseases*, **10**, 97-110.
- 3) 馬場為義(1955): 奇形発生の実験的研究, 日病会誌, **49**, 556—588. 昭和30.
- 4) Kalter, H. and Warkany, J. (1959): Experimental production of congenital malformation in mammals by metabolic procedure. *Physiol. Rev.*, **39**, 69-115.
- 5) Takakusu, A., Hidaka, T., Shinoda, H., and Ban, T. (1962): Experimental studies on the malformation induced by stimulation or destruction of the hypothalamus. *Med. J. Osaka Univ.*, **12**, 321-353.
- 6) Stott, D.H. (1957): Physical and mental handicaps following a disturbed pregnancy. *Lancet*, **6977**, 1006-1011.
- 7) Kurotsu, T. (1935): Our experimental method for studies on hypothalamus. *Med. J. Osaka Univ.*, **4**, 171-174.
- 8) 筒井陽逸(1954): 自律中枢の妊娠, 分娩に及ぼす影響, Ⅲ妊娠中期における自律中枢破壊の妊娠に及ぼす影響について, 阪大医誌, **11**, 199—210, 昭和29.
- 9) 伴忠康, 正井秀夫, 塚章, 黒津敏行(1949): 睡眠中枢に関する見解の整理, 脳研究, **3**, 57—85, 昭和24.
- 10) Takakusu, A., Kozaki, T. and Ban, T. (1964): Experimental studies on the changes of placenta and uterine vessels induced by electrical stimulation of the hypothalamus in pregnant rabbits. *Med. J. Osaka Univ.*, **14**, 371-379.
- 11) Bartels, H., Moll, W. and Metcalfe, J. (1962): Physiology of gas exchange in the human placenta.

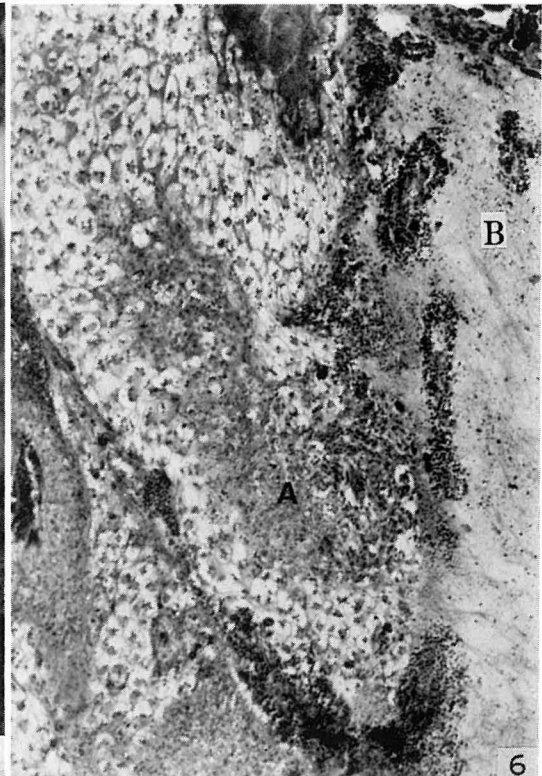
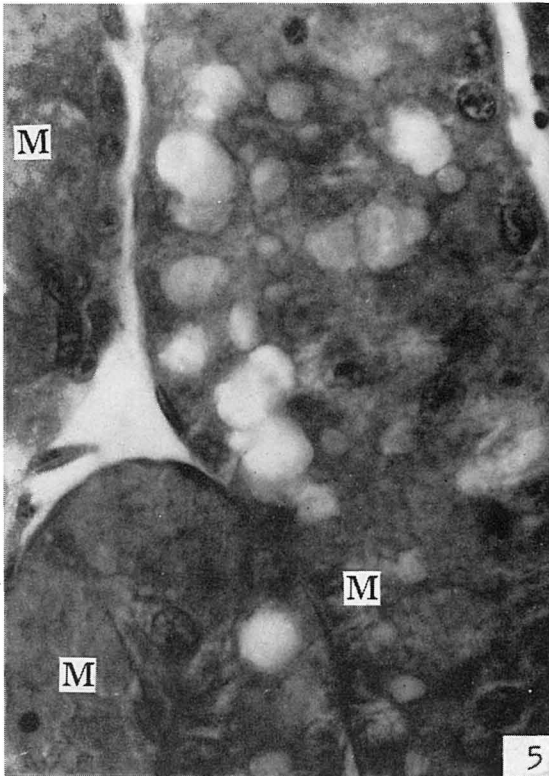
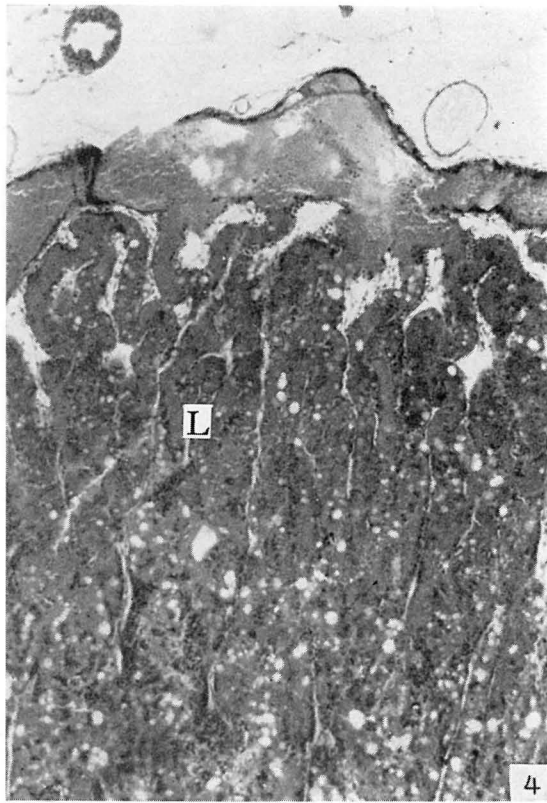
*Am. J. Obst & Gynec.*, 84, 1714-1730.  
12) Crawford, J.M. (1962): Vascular anatomy of the

human placenta. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 84, 1543-1567.

### 付 図 説 明

- 図 1. 妊娠14日目対照群の胎盤迷路部 (L) (×68)  
写真の上部は児側。良く発達した絨毛が児側表面に対して垂直に、比較的規則正しく配列している。
- 図 2. 同上強拡大 (×680)  
M は絨毛間腔, F は児側毛細毛管, S はジンチチュム
- 図 3. 妊娠14日目対照群の脱落膜中間層 (×68)  
多数の血液洞 (B) を認め、その中に母側血液が認められる。
- 図 4. 腹内側視床下核 (b-交感帯) 刺激群。妊娠14日目の胎盤迷路部 (L) (×68)  
絨毛間腔の著しい拡張と、母側赤血球の充満が認められる。
- 図 5. 同上強拡大 (×680)  
絨毛間腔(M)は著しく拡張され、児側毛細血管は圧平され、児側有核赤血球はほとんど認められない。
- 図 6. 同上。妊娠14日目の脱落膜中間層 (×68)  
血液洞 (B) は対照群に比し拡張され、赤血球が充満し、一部新鮮な出血像を認める。
- 図 7. 外側視床下核 (c-副交感帯) 刺激群。妊娠14日目の胎盤迷路部 (L) (×68)  
絨毛間腔は著しく狭窄され、絨毛間質部は広く、児側有核赤血球が比較的多く見られる。I は脱落膜中間層。
- 図 8. 同上強拡大 (×680)  
ジンチチュム (S) は互いに接近し、絨毛間腔 (M) は狭窄され、母側赤血球はほとんど認められない。児側毛細血管 (F) 内には有核赤血球を比較的多く認める。
- 図 9. 同上。妊娠14日目の脱落膜中間層 (×68)  
血液洞 (B) は対照群に比しやや小さく、新鮮な出血像はみられない。
- 図10. 視床下部電気刺激時の家兎胎盤迷路部の変化 (模式図)。  
腹内側視床下核 (b-交感帯) 刺激群では、対照群に比して、絨毛間腔 (M) は著しく拡張し、その中に母側赤血球が充満している。この絨毛間腔の拡張によって、絨毛間質部は圧平され、内部の児側毛細血管 (f) は狭窄され、内腔の有核赤血球数はきわめて少い。  
外側視床下核 (c-副交感帯) 刺激群では、対照群に比して、絨毛間腔 (M) は著しく狭窄され、その中の母側赤血球も少なくなっている。他方、絨毛間質部は広く、児側毛細血管 (f) は拡張し、内腔の有核赤血球も比較的多数認められる。





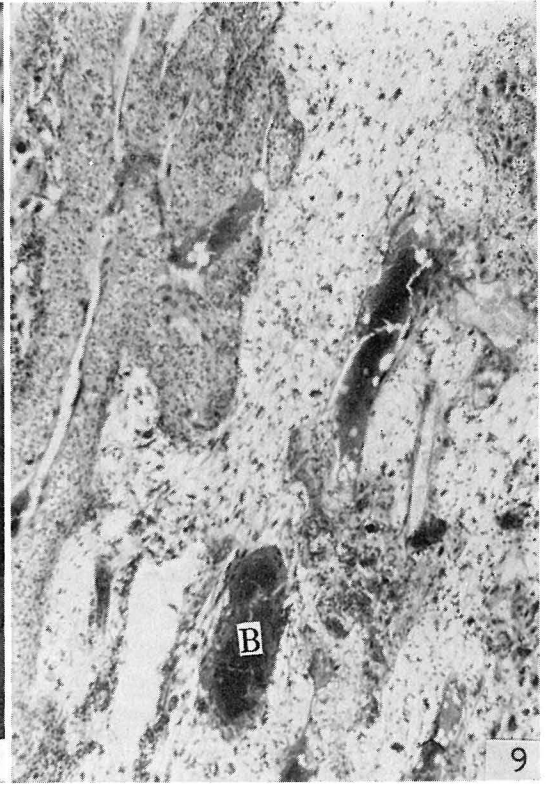
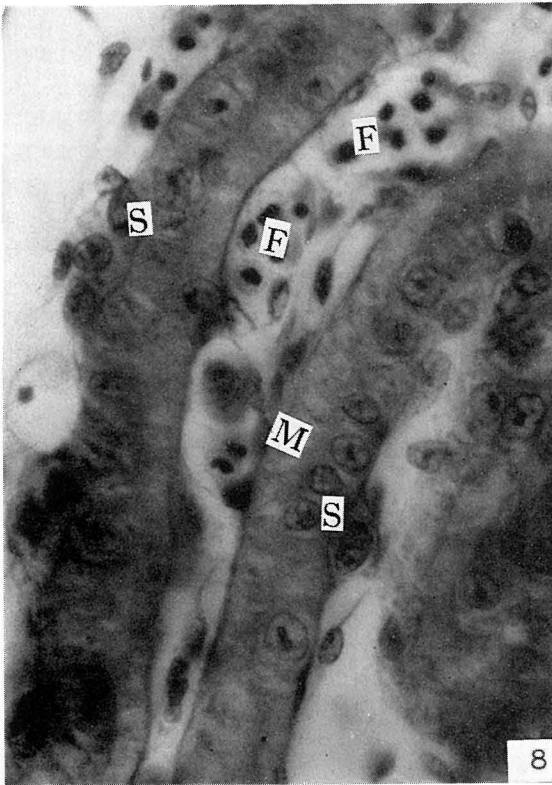
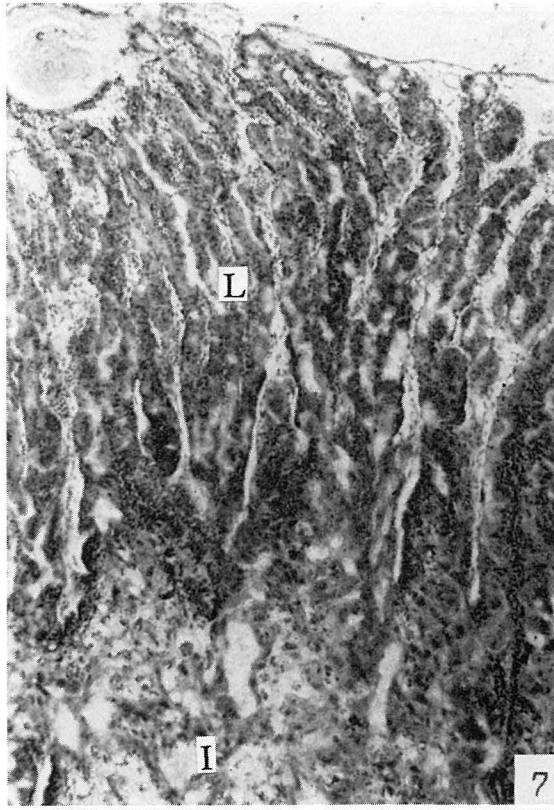
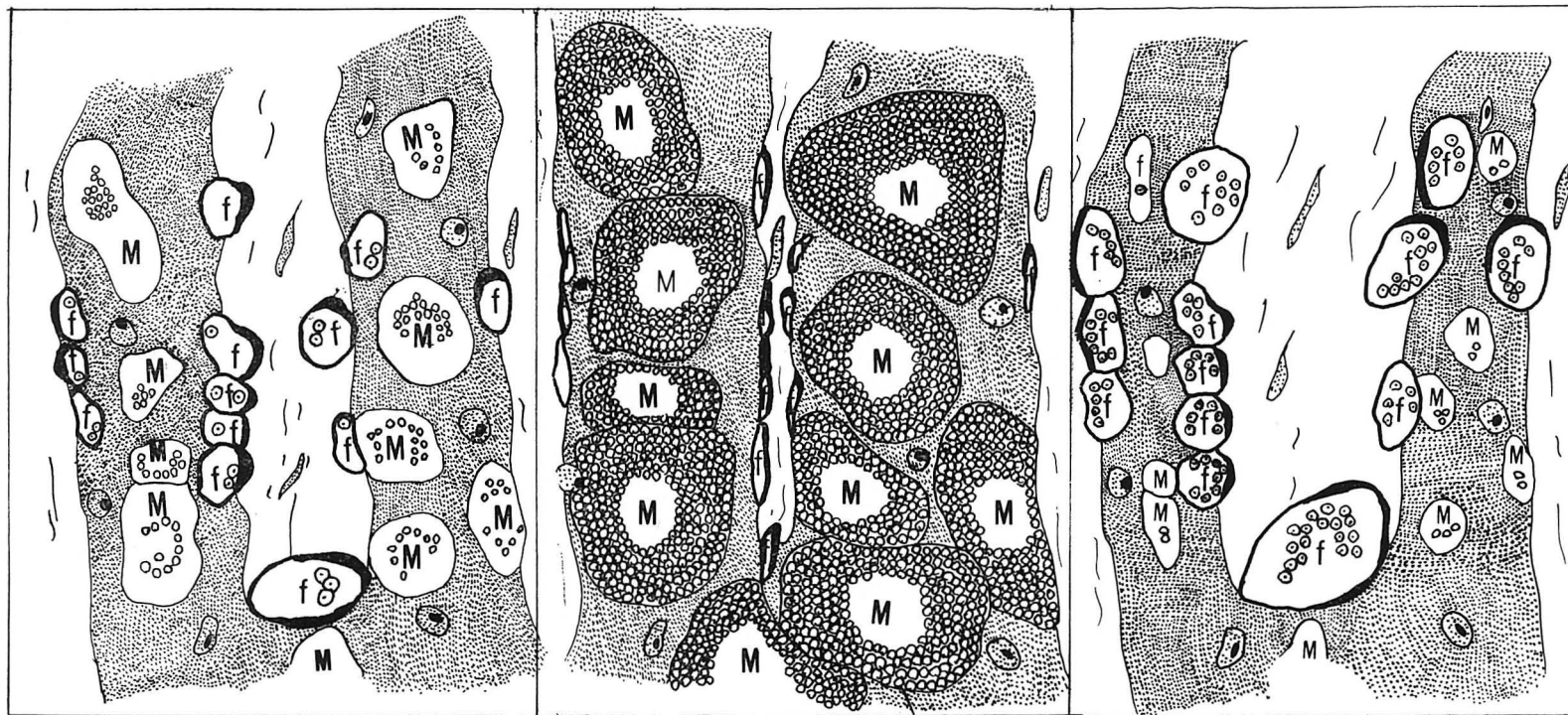




図10 視床下部電気刺激時の家兎胎盤迷路部の変化



対照群

腹内側視床下核刺激群

外側視床下核刺激群

⊙ : Syncytium

⊙ : Syncytium 細胞核

M : 絨毛間腔

f : 児側毛細血管

⊗ : 母側赤血球

⊙ : 児側有核赤血球

## 奇形の発生と胎盤の変化に関する実験的研究

## II. Cortisone 投与による胎盤の変化について

湖 崎 武 敬

## Relationship between Induction of Malformation and Changes of Placenta

## II. On the Changes of Placenta by Cortisone Administration

Takeyoshi KOZAKI

(昭和42年9月19日受付)

## 序 言

Baxter および Fraser<sup>1)</sup> が, cortisone を妊娠マウスに投与してその胎児に多数の口蓋裂の発生を認めて以来, cortisone の催奇形作用に関して数多くの研究報告が<sup>2,3)</sup> なされている。

一般に, 奇形の発生には, 遺伝因子と環境因子の両者が関与し, また環境因子は, その種類, 時期, 量などによって奇形の種類が規定されるといわれる。そして cortisone は, 適当な量を適当な時期に投与すると比較的一定して高率の口蓋裂を発生する。そこで遺伝因子と環境因子との関係を求めるために, cortisone を用いて数多くの実験が行なわれている<sup>4,5)</sup>。

他方, 教室の嶋津は<sup>6)</sup>, 自律神経系の中枢である視床下部の刺激により, 血流中の corticosteroid が増量することを報告している。これらに対し著者は, I 篇において, 自律神経の失調が奇形を発生させるという実験的事実に基づいて, 視床下部を急性に刺激した際, 胎盤にどんな変化が起こるかについて, 主として組織学的見地から研索をすすめたが, 今回はその実験に引続いて, cortisone 投与による胎盤の変化を検索し, 併せてそれが胎児にどのような影響を与えるかについて研究をすすめたのでその結果の概要を報告する。

大阪大学歯学部口腔外科学第一教室 (主任 永井巖教授),  
大阪大学医学部解剖学第三講座 (主任 伴忠康教授)  
本論文の要旨は昭和38年7月の第3回日本先天異常学会総会,  
昭和38年10月の第8回口腔外科学会総会, 昭和41年7月の第6回  
日本先天異常学会総会において発表した。

本研究は一部文部省科学研究費 (昭和40年度総合研究「化学物質の催奇形作用による実験的並びに臨床的研究」, 昭和40年度総合研究「胎盤代謝の生理及病理に関する研究」) による。

ちなみに, 胎児の子宮内環境と母体との重要な関門である胎盤が, cortisone 投与による変化に関しては今日まで未だその報告がない。

## 材料ならびに方法

実験には, 妊娠家兎25羽を用いた。すなわち, 体重 2.5 kg 前後の非妊娠雌性家兎を2週間以上互いに隔離飼育した後, 健康な雄性家兎と交尾させ, 交尾の翌日を妊娠第1日とした。また, 家兎はすべて 21~24°C に温度調節した動物舎の金属ケージの中で飼育し, 飼料には, オリエンタルの固形飼料 RC-5 を用い, 水を自由に摂取させた。

上記のように飼育した妊娠家兎25羽を次の3群に分け, 妊娠14日目から1日量30mgの cortisone acetate (Corton, Merck 社製) を家兎の大腿部筋肉内に注射した。

第I群: 妊娠14日目から2日間 cortisone を投与し, 16日目に開腹した群。

第II群: 妊娠14日目から4日間 cortisone を投与し, 20日目に開腹した群。

第III群: 妊娠14日目から4日間 cortisone を投与し, 23日目に開腹した群。

対照動物としては, 妊娠家兎11羽を用い, 無処置のままに16日目, 20日目, 23日目にそれぞれ開腹した。

これら動物は, すべてエーテル麻酔のもとに開腹し子宮を剔出した後, 胎児, 胎盤などを肉眼的に観察し, 10%ホルマリン液で固定した。固定後, 胎盤を子宮壁につけたまま通法に従いパラフィン包埋を行ない, 胎児面に垂直方向の連続組織切片標本を作製し, H-E染色を施して組織学的に検索を行なった。なお胎児死亡または着床痕跡率, さらに胎児の体長および体重などを測定すると共に, 口蓋裂の発生頻度を調査し, 実験群と対照群とを比較検討した。

## 実験成績

妊娠家兎の胎盤所見は、概要つぎのごとくである。

## 対 照 群

肉眼的所見：胎盤の胎児面は黄白色，あるいは黄赤色を呈し，内部の分葉に一致して比較的規則正しい小凹凸を認めるが，胎盤は全体として，中央部がわずかに隆起した丘状を呈している。胎盤の大きさを「子宮の長軸に平行した長さ」×「子宮の長軸に直角な長さ」の積値で表わすと（以下同様），16日目では平均 $2.64\text{cm}^2$ ，20日目では $3.71\text{cm}^2$ ，23日目 $4.99\text{cm}^2$ である（表I参照）。

組織学的所見：家兎の胎盤は，妊娠11日にその構造を完成する<sup>7)</sup>。そして，それ以後は肉眼的にその大きさを増すが，組織学的基本構造には大差が認められないので，以下16日，20日，23日目の所見を一括して記述する。

胎盤の周縁部には chorion laeve を認めるが（図1），中央部の胎盤迷路部においては，絨毛は胎児面にはほぼ垂直に規則正しく配列している（図2,3）。そして，胎盤葉間溝の侵入も規則正しく，ことに胎盤正中部の溝は，垂直に深く脱落膜部に達して迷路部を左右に大別している（図4）。規則正しく配列した絨毛は，ジンチチュム細胞によって覆われ，絨毛間腔には母側血液が認められる。ジンチチュム細胞の細胞質は好塩基性で空胞に富み，核は円形あるいは楕円形で，核小体も明瞭である。絨毛そのものは尿膜に由来する間葉組織より成り，少数の線維芽細胞と，よく発達した児側毛細血管が認められる。線維芽細胞の核は楕円形，泡状で，核小体も明瞭である。また児側毛細血管は，ジンチチュム細胞層の直下を走るものが多く，中に核赤血球を認める。この尿膜性間葉組織の発達によって，この時期の胎盤迷路部は典型的な絨毛尿膜胎盤の様相を呈している（図5,6,7）。上述のように，絨毛の大部分はジンチチュム細胞層によって覆われるが，絨毛の先端部，すなわち脱落膜に近い部分に至ると，ジンチチュム細胞の数は減少し，その細胞質も好塩基性を増し，核は円形のものも多く，漸次近接した cytotrophoblast 層に移行する（図8）。なお，絨毛先端部の多核グリコーゲン細胞層の一部は，脱落膜中間層まで侵入し，他方，迷路部の一部にも多核グリコーゲン細胞層の続きと思われる組織を認める。

脱落膜中間層では，その一部に退化崩壊した部分が認められ，その部では細胞体は崩壊して濃縮した核をわずかに残している。また血洞壁の崩壊に伴って内皮を欠いている部分も認められる。そして胎母両組織の接するこれらの所見は，ここで組織増殖による侵蝕と，退化崩壊した組織の吸収が，一定のバランスを保ちつつ進行していることを示している（図3）。脱落膜中間層につづく脱落膜底部（図9）は，小さな濃染した核を持った大きな明るい細胞から成り立っている。退化崩壊像はなく，その部の血管の中には，赤血球を中等度に満たしている。この層は，妊娠日数が進むにつれて，しだいに胎盤全体に対する割合が小

さくなり，相対的に厚さを減じる。なお子宮筋層は，内輪層と外縦走層からなり，妊娠子宮の増大に伴って伸長し，相対的には薄くなっている（図9）。

## 実 験 群

肉眼的所見：胎盤の胎児面には対照群に比して黄白色あるいは黄赤色を呈する部が著明で，胎盤表面の小凹凸は不規則であり，正中部の溝も明瞭でないものが多い。胎盤の

表I 対照群ならびに実験群の胎盤の状態

	家 兎 番 号	着 床 数 (生存胎児を もつ胎盤数)	生存胎児を有 する胎盤の大 きさ (平均) $\text{cm}^2$
16 日 目 開 腹 対 照 群	16' (1)	10 (10)	3.01
	16' (2)	8 (7)	2.75
	16' (3)	14 (12)	2.06
	平 均 〔標準偏差〕	10.7	2.64 〔0.07〕
第 I 実 験 群	16 (1)	9 (9)	2.03
	16 (2)	9 (6)	1.74
	16 (3)	10 (8)	2.06
	平 均 〔標準偏差〕	9.3	1.90* 〔0.56〕
20 日 目 開 腹 対 照 群	家 兎 番 号	着 床 数 (生存胎児を もつ胎盤数)	生存胎児を有 する胎盤の大 きさ (平均) $\text{cm}^2$
	20' (1)	9 (7)	4.53
	20' (2)	10 (9)	3.27
	20' (3)	11 (6)	3.59
	20' (4)	8 (5)	3.64
平 均 〔標準偏差〕	9.5	3.71 〔0.71〕	
第 II 実 験 群	20 (1)	15 (14)	2.34
	20 (2)	12 (9)	2.03
	20 (8)	10 (9)	2.48
	20 (12)	6 (6)	1.84
	20 (3)	11 (0)	—
	20 (4)	6 (0)	—
	20 (5)	8 (0)	—
	20 (6)	7 (0)	—
	20 (9)	11 (0)	—
	20 (10)	10 (0)	—
	20 (11)	9 (0)	—
平 均 〔標準偏差〕	9.5	2.22* 〔0.49〕	

	家 兎 番 号	着 床 数 (生存胎児を もつ胎盤数)	生存胎児を有 する胎盤の大 きさ (平均) cm <sup>2</sup>
23 日 目 開 腹 対 照 群	23' ( 1 )	7 ( 5 )	5.22
	23' ( 2 )	6 ( 6 )	4.78
	23' ( 3 )	7 ( 6 )	4.95
	23' ( 4 )	11 ( 9 )	4.97
	平 均 〔標準偏差〕	7.8	4.99 〔0.85〕
第 Ⅲ 実 験 群	23 ( 1 )	9 ( 9 )	3.06
	23 ( 2 )	11 ( 11 )	3.91
	23 ( 6 )	8 ( 8 )	2.23
	23 ( 7 )	5 ( 5 )	4.54
	23 ( 8 )	6 ( 6 )	4.44
	23 ( 10 )	11 ( 2 )	4.33
	23 ( 3 )	7 ( 0 )	—
	23 ( 4 )	9 ( 0 )	—
	23 ( 5 )	6 ( 0 )	—
	23 ( 9 )	8 ( 0 )	—
	23 ( 11 )	9 ( 0 )	—
平 均 〔標準偏差〕	8.1	3.44* 〔1.07〕	

\* P < 0.05 で有意差を認めたもの

大きさは第 I, II, III 実験群のいずれの群においても、対照群のそれに比し小さい (図10)。すなわち、生存胎児を持つ胎盤の大きさの平均値は、第 I 群 1.96cm<sup>2</sup>, 第 II 群 2.22 cm<sup>2</sup>, 第 III 群 3.44cm<sup>2</sup> であり、いずれの実験群においても対照群のそれよりも小さく、その差は統計学上 (t-検定) 5% の危険率において有意である (表 I 参照)。

実験群では、このような胎盤の発育不全のほかに、子宮の肥大も不全で、子宮表面には多くの縦走皺襞が認められ (図12)、壁の厚さも伸展不十分なため一見肥厚したように見え (図10)、また子宮内腔も対照群に比し狭小である。これに対して、胎児の発育は、後述するように、一般に抑制されるが、少数例において胎児の発育に対して子宮筋の伸展ならびに子宮内腔の拡大が伴わない結果として、胎児の頭部が隣接する卵の胎膜を破ってそれに突入した形で死亡している例もみられた (図11)。

組織学的所見：胎盤迷路部の絨毛の配列は乱れ (図14)。胎盤葉間溝の侵入も不規則である (図13)。またジンチチュム細胞層の細胞は、対照群のそれに比して小さく、核も濃染し、核小体その他の内部構造も不明瞭である。このようなジンチチュム細胞層の変化に伴って、絨毛間腔は広くな

り、母側赤血球を充満している (図15, 16, 17)。ジンチチュム細胞層の変化と絨毛間腔の拡張は、第 I 群においてすでに認められるが、第 II 群, 第 III 群ではその程度が著しくなり、とくに第 III 群の試験ではジンチチュム細胞層の一部が断裂崩壊して、母側血液が絨毛組織内に浸潤している (図18)。そしてこのような変化が比較的広範囲にわたる例においては、赤血球、剝離したジンチチュム細胞、白血球、類線維素物質などが混在し、一見血腫様に見える (図19)。以上のような変化のほかに、第 II, III 群においては、迷路部の深部、すなわち脱落膜に近い部分の絨毛が、かなり広範囲にわたって変性壊死に陥入っている (図20)。この部の細胞には、核の濃縮や細胞質の好酸性 (図21) のほかに、全体として絨毛構造が消失している。そして核の濃縮と細胞質の好酸性を示した細胞は対照群の胎盤周縁部の chorion laeve の細胞に外見上似ている。しかし、これが未分化な細胞であるか、あるいは分化したジンチチュム細胞が cortisone 投与によって変化をうけたものであるかは断定できない。けれども、対照群の胎盤周縁部の chorion laeve に見られる細胞を未分化なものと考え、これらの細胞は cortisone によって変化をうけたジンチチュム細胞の回復像と考えるよりは、むしろ未分化細胞の再生像と考えた方が妥当のように思われる。また、このような部位を覆うかのように、新しい絨毛が増殖している像も認められる (図 20, 22)。

以上のようなジンチチュム細胞の変化のほかに、絨毛内の間葉組織の変化も全群に認められる。一般に対照群にみられる楕円形の泡状核を有する線維芽細胞は少なく、核も小さく紡錘形を示している。他方、迷路部の葉間結合組織の発育も不全で、対照群に見られる絨毛の規則正しい分割も認め難い。また、対照群の絨毛先端部には多核グリコーゲン細胞の一部が脱落膜中間層に侵入したり、迷路部の一部に多核グリコーゲン細胞層の続きと思われる組織が認められるが、この胎母両組織の交錯像は、実験群では著しく不規則で乱れているのが特徴的である。すなわち、実験群においては、多核グリコーゲン細胞層が対照群におけるよりも頻度高く、不規則に、しかも深く脱落膜中間層に侵入し、迷路部内にも対照群よりも高い頻度で多核グリコーゲン細胞層の続きと思われる組織が深く、不規則に入り込んでいる (図14)。また実験群の脱落膜中間層は著しく厚く、退化崩壊した組織は対照群より多い。しかも、血洞内の退化崩壊した組織も対照群より多く存在する。

脱落膜基底部の細胞は細胞質の好酸性がやや強い程度で、その他には対照群に比し著変は認められないが、層全体の厚さは対照群に比し著しく肥厚している (図12)。以上の脱落膜中間層と脱落膜基底部における所見は、これらの部の変性壊死と吸収が cortisone 投与によって障害された結果であると考えられる。なお、子宮筋層は内輪、外縦走層ともに著しく肥厚している (図12)。そして肉眼的に外面に認められた子宮表面の縦走皺襞は、外縦走層の肥厚によ

るものである。

つぎに、本実験において併せ観察した胎児の所見を付記しておく、大要つぎのごとくである。

(1) 胎児死亡または着床痕跡数：表Ⅱa, Ⅱb, Ⅱc に示すごとく、実験群の胎児死亡または着床痕跡数は、対照群のそれらに比して、一般に増多の傾向を示し、その差は第Ⅱ, Ⅲ群において統計学上 ( $\chi^2$ -検定) 5%の危険率において有意である。

(2) 生存胎児の体長ならびに体重：生存胎児の体長なら

びに体重に関しては、表Ⅱa, Ⅱb, Ⅱc に示すごとく、それぞれの平均値は対照群のそれらに比して一般に小さい傾向を示し、その差は、第Ⅰ実験群の体重を除いて、統計学上 (t-検定) 5%の危険率において有意である。

(3) 口蓋裂の発生頻度：口蓋裂の発生頻度に関しては表Ⅱa, Ⅱb, Ⅱc に示すごとくである。すなわち、第Ⅰ群の開腹は、妊娠16日目であるから対照群、実験群ともに口蓋の癒合は未だ認められない。

しかし第Ⅱ群では24例の口蓋裂児を認める (口蓋裂児数

表Ⅱa 16日目開腹の対照群ならびに実験群 (Ⅰ) の胎児の状態

	家 兎 番 号	着 床 数	生存胎児数	胎児死亡又は 着床痕跡数	生存胎児平均 体長 (cm)	生存胎児平均 体重 (g)	生 存 胎 児 口 蓋 裂 数
対 照 群	16' (1)	10	10	0	1.76	0.44	
	16' (2)	8	7	1	1.79	0.50	
	16' (3)	14	12	2	1.80	0.41	
	平 均 〔標準偏差〕	10.7	9.7	1.0	1.79 〔0.14〕	0.45 〔0.15〕	
実 験 群 (Ⅰ)	16 (1)	9	9	0	1.68	0.50	
	16 (2)	9	6	3	1.64	0.54	
	16 (3)	10	8	2	1.67	0.51	
	平 均 〔標準偏差〕	9.3	7.7	1.7	1.68* 〔0.08〕	0.52* 〔0.07〕	

\* P<0.05で有意差を認めたもの

表Ⅱb 20日目開腹の対照群ならびに実験群 (Ⅱ) の胎児の状態

	家 兎 番 号	着 床 数	生存胎児数	胎児死亡又は 着床痕跡数	生存胎児平均 体長 (cm)	生存胎児平均 体重 (g)	生 存 胎 児 口 蓋 裂 数
対 照 群	20' (1)	9	7	2	3.78	4.53	0
	20' (2)	10	9	1	3.55	3.13	0
	20' (3)	11	6	5	3.62	3.08	0
	20' (4)	8	5	3	3.38	2.80	0
	平 均 〔標準偏差〕	9.5	6.8	2.8	3.60 〔0.31〕	3.61 〔0.81〕	0
実 験 群 (Ⅱ)	20 (1)	15	14	1	2.52	1.65	12
	20 (2)	12	9	3	2.69	1.99	8
	20 (8)	10	9	1	3.42	3.20	4
	20 (12)	6	6	0	3.64	3.07	0
	20 (3)	11	0	11	—	—	—
	20 (4)	6	0	6	—	—	—
	20 (5)	8	0	8	—	—	—
	20 (6)	7	0	7	—	—	—
	20 (9)	11	0	11	—	—	—
	20 (10)	10	0	10	—	—	—
	20 (11)	9	0	9	—	—	—
	平 均 〔標準偏差〕	9.5	3.5	6.1*	2.92* 〔0.54〕	2.37* 〔0.77〕	6.0

\* P<0.05で有意差を認めたもの

表Ⅱc 23日目開腹の対照群ならびに実験群(Ⅲ)の胎児の状態

	家 兎 番 号	着 床 数	生存胎児数	胎児死亡又は 着床痕跡数	生存胎児平均 体長 (cm)	生存胎児平均 体重 (kg)	生 存 胎 児 口 蓋 裂 数
対 照 群	23'(1)	7	5	2	5.54	10.53	0
	23'(2)	6	6	0	5.28	11.00	0
	23'(3)	7	6	1	5.12	9.89	0
	23'(4)	11	9	2	5.19	9.90	0
	平 均 〔標準偏差〕	7.8	6.5	1.3	5.38 〔0.58〕	10.92 〔1.13〕	0
実 験 群  (Ⅲ)	23(1)	9	9	0	4.66	7.53	9
	23(2)	11	11	0	5.33	9.31	1
	23(6)	8	8	0	4.86	7.13	1
	23(7)	5	5	0	5.72	13.80	5
	23(8)	6	6	0	5.51	10.20	0
	23(10)	11	2	9	5.53	10.60	2
	23(3)	7	0	7	—	—	—
	23(4)	9	0	9	—	—	—
	23(5)	6	0	6	—	—	—
	23(9)	8	0	8	—	—	—
	23(11)	9	0	9	—	—	—
	平 均 〔標準偏差〕	8.1	3.7	4.5*	5.16 〔0.45〕	9.61* 〔2.13〕	3.0

\* P<0.05で有意差を認めたもの

／生存胎児数×100=63.2%)。ただし、この群では、河野が報告<sup>9)</sup>したように、口蓋癒合の単なる遅延例も含まれる可能性がある(図23,24)。

第Ⅲ群では18例の口蓋裂児を認める(43.9%)。この時期での口蓋裂児数は出産時の口蓋裂児数に等しい(図25,26)。

なお対照群では20日目、23日開腹のいずれの群においても口蓋裂児を認めない。

### 考 察

cortisone の生体に対する生化学的作用としては、基礎代謝の維持、糖ならびにグリコーゲンの新生の促進、体組織蛋白の異化と貯蔵蛋白の同化、脂肪合成の抑制と貯蔵脂肪の動員などを挙げることが出来る<sup>9)</sup>。また膠原病に対しては劇的な効果を表わし<sup>10)</sup>、組織学的には間葉系である血管結合組織の成長を著明に障害し、肉芽組織形成を抑制する作用がある<sup>11,12)</sup>。著者の実験における子宮筋の肥大不全や絨毛内部の間葉組織ならびに葉間結合組織の障害は、cortisone の間葉系組織に及ぼす影響が妊娠子宮ならびに胎盤にも現われたものと考えられる。そして、このような間葉系組織の障害が上皮組織に属するジンチチュム細胞層にも著明な変化をもたらしたものと推定される。しかも、この cortisone によって一度変化をうけたジンチチュムの病変は、最終回の cortisone 投与から3日後に開腹した第Ⅱ群にみられた変化よりも、投与を終えてから6日後に開

腹した第Ⅲ群にみられた変化が著明であり、持続的である。しかし、変性壊死に陥入った部位の周縁には比較的正常な絨毛が見られ、この所見は、新生組織の増殖による修復像と考えられる。また、脱着膜中間層において、胎母両組織が不規則に交錯した未吸収組織の残存が著明に認められるのは、組織の変性壊死ならびに吸収がアンバランスであるためと思われる。ちなみに、このような組織の変性壊死と吸収に対する cortisone の阻害効果は、成長骨端部に対する cortisone の影響<sup>13)</sup>に類似している。

他方、cortisone の胎児におよぼす影響として、妊娠中期の家兎またはマウスに cortisone を大量に投与すると、流産または胎児の吸収率が高くなり、正常妊娠が阻害されることは多くの人により報告されている<sup>2,14,15)</sup>。著者の成績においても、第Ⅰ群にはあまり影響が認められなかったが、第Ⅱ,Ⅲ群の胎児死亡または着床痕跡はそれぞれ63.8%(胎児死亡または着床痕跡数/総着床数×100)、53.9%という高率を示し、胎児の体長ならびに体重も対照群に比して減少する傾向がみられた。また哺乳動物に cortisone を投与して、その胎児に口蓋裂を起す実験は Baxter & Fraser<sup>1)</sup> 以来多くの人々により報告され<sup>2-4,16-19)</sup>、Fainstat<sup>20)</sup> は家兎に 25mg~30mg の cortisone を妊娠14日目より4日間投与し、胎児35例中17例(48.6%)に口蓋裂を認めており、また河野<sup>9)</sup> は家兎に hydrocortisone 1日5.5mgを妊娠14日目より4日間与え、20日目に開腹して52%、23日目

に開腹して44%の口蓋裂を得たと報告している。また cortisone は妊娠中の悪阻に対して治療的に使用されることがある。De Costa<sup>15)</sup>によると、cortisone は少なくともその治療量では妊娠の維持を障害しないと報告しているが、他方、cortisone を妊娠中の婦人に使用して、口蓋裂を有する胎児が生まれたという報告<sup>21-23)</sup>もある。この点に関しては今回の実験で、著者は cortisone 1日30mg を妊娠14日目より4日間家兎に投与したが、これは胎児に口蓋裂を発生さすに最も適当な量と投与期間であって<sup>20)</sup>、事実、第Ⅱ群63.2% (ただし、この中には後に口蓋癒合が起こる場合も含まれている)、第Ⅲ群43.9%と半数に近い口蓋裂を得ている。

著者は、cortisone 投与による胎盤の変化と胎児の口蓋裂発生との関係を求めるために、cortisone 投与による上記の実験を行なったが、cortisone 投与による胎盤の変化を記述した報告には未だ接していない。そこで他の催奇形物質投与による胎盤の変化についての報告を拾ってみると、Johnson ら<sup>24)</sup>は pteroylglutamic acid 欠乏のラット胎盤に変性、出血、巨細胞の核濃縮などを認めているが、これらの変化は、胎児が死亡していた胎盤に関するものであり、Urner ら<sup>25)</sup>はビタミンE欠乏ラットに妊娠10日目より絨毛間葉組織の發育不全を、13日目より壊死の発生を認めているが、この実験においては胎児の所見は明らかにされていない。また Schultz ら<sup>26)</sup>は、ラットに ethionine (methionine antimetabolite) を投与すると、まず尿膜中胚葉が破壊され、続いて絨毛部の変性と壊死が起こり、これがさらに他の部位にも波及して、その後胎児の壊死が起こると報告している。

また cortisone 投与による胎児の發育成長におよぼす影響、ことに口蓋裂の出現に関しては、その直接作用であるか、間接作用によるものかは今日なお十分解明されておらない。すなわち、一方において corticoid が胎盤を通過するといわれ<sup>27,28)</sup>、また胎児肝チロジントランスアミナーゼの活性が上昇するという報告<sup>29)</sup>は cortisone が直接に胎児に作用するのではないかと考えられるが、他方においては、cortisone は胎盤を通らないという報告<sup>30)</sup>もある。しかも、今回の著者の実験からも、cortisone が胎盤を通過するかどうかは明らかでないが、しかし、本実験によって明らかにした胎盤の著明な変化が当然胎児に障害を起こすことは推測できる。

最近嶋津<sup>6)</sup>は、視床下部の b-交感帯刺激時の血流中に corticosteroid が対照に比べ、約43%増量することを報告し、著者もⅠ篇において、視床下部のb-交感帯刺激により絨毛間腔の拡大と母側血液の充満などの変化を報告しているが、本実験においても、cortisone 投与時の迷路部における出血、絨毛間腔の拡大による充血など胎盤における血行障害をみとめている。この点両者の成績をあわせ考えると極めて類似した興味ある結果と考えられる。

著者はⅠ篇の報告でも、視床下部の刺激によって子宮血

行の障害が起こり、それが奇形の発生に対して直接の原因でないまでも、重要な役割りを演ずると推論した。これに今回の実験をまた加味して考えると、胎盤間葉系の障害と循環障害が胎児に対して栄養障害などをひきおこし、それが奇形発生の一つの大きな因子ともなるものと考えられる。

### 総括ならびに結論

催奇形因子である cortisone を妊娠家兎に投与して、その胎盤におよぼす影響を胎盤の發育、その組織像、胎児の發育ならびに口蓋裂の発生について調べたような結果を得た。

1. 妊娠家兎胎盤の大きさは、cortisone 1日量30mgを妊娠14日目より2日間投与し、16日目に開腹した第Ⅰ群、妊娠14日より4日間投与し、20日目に開腹した第Ⅱ群、同じく23日目に開腹した第Ⅲ群のいずれの場合においても対照群に比し小さかった。
2. 組織学的に、実験群において子宮壁の縦走皺襞、ジョンチウム細胞層の変性壊死、迷路部の出血、絨毛間腔の不規則な拡張、尿膜中胚葉の發育不全、脱落膜中間層における変性壊死と吸収の阻害を認めた。
3. 胎児死亡または着床痕跡は、対照群に比して高率を示し、また生存胎児の体長、体重は、第Ⅰ群の胎児体重を除いて、対照群より小さく、また第Ⅱ、Ⅲ実験群に高率に口蓋裂が認められた。

以上のことから、cortisone 投与による胎児の發育成長ならびに口蓋裂の発生に対して、上記の胎盤の変化が一つの大きな役割を演ずることが推測される。

稿を終るに臨み、本研究を命ぜられ、ご懇篤なるご指導、ご校閲を賜った大阪大学歯学部口腔外科学第一教室永井巖教授ならびに大阪大学医学部解剖学第三講座伴忠康教授に深厚なる謝意を表するとともに、ご助言、ご校閲を賜った大阪大学歯学部口腔病理学教室寺崎太郎教授、同学部口腔解剖学教室西嶋庄次郎教授、また研究に際し手とり種々ご教示にあずかった奈良医大第一解剖学教室高橋彰教授、ご協力をいただいた大阪大学医学部第三講座、大阪大学歯学部口腔外科学第一教室員諸先生に深く感謝の意を表します。

### 文 献

- 1) Baxter, H. and Fraser, F.C. (1950): Production of congenital defects in offspring of female mice treated with cortisone. *McGill M. D.*, **19**, 245-249: from 2)
- 2) Kalter, H. and Warkany, J. (1959): Experimental production of congenital malformation in mammals by metabolic procedure. *Physiol. Rev.*, **39**, 69-115.
- 3) 馬場為義(1960): 奇形発生の実験的研究, 日病会誌, **49**, 556—588, 昭和35.

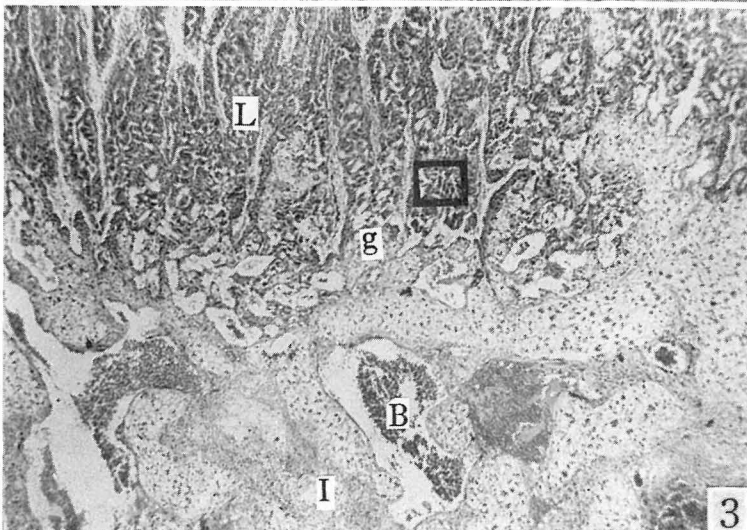
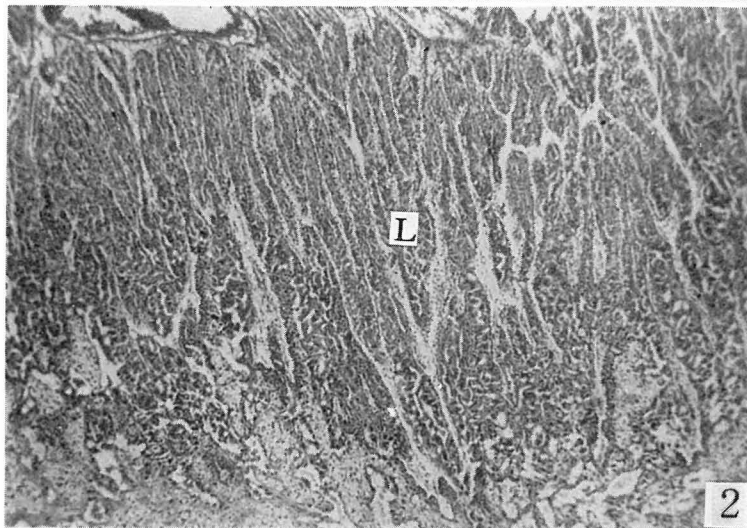
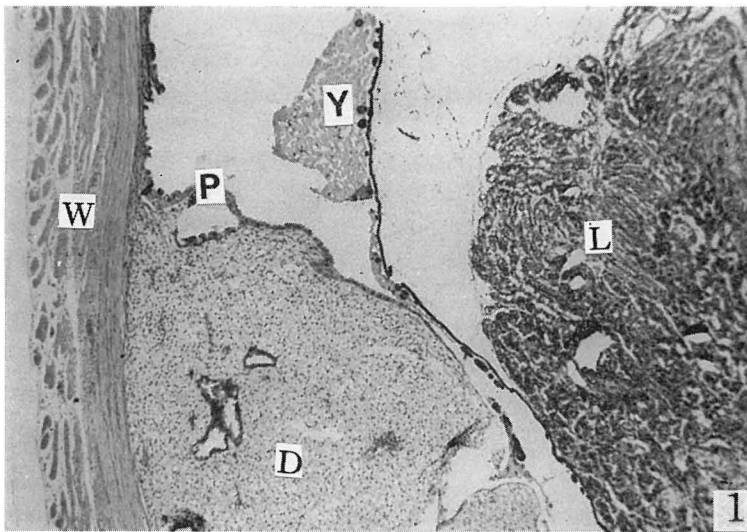
- 4) Kalter, H. (1954) : Inheritance of susceptibility to the teratogenic action of cortisone in mice. *Genetics*, **39**, 185-196.
- 5) Fraser, F.C. (1959): Causes of congenital malformations in human beings. *J. chronic diseases.*, **10**, 97-110.
- 6) 嶋津孝(1964) : 肝臓酵素の活性調節と視床下部, 神経研究の進歩, **8**, 592—595, 昭和39.
- 7) 岩根恒吉 (1935) : 家兔胎盤の研究, 北越医学, **50**, 1128—1149, 昭和10.
- 8) 河野純次(1960) : ハイドロコチゾンによる実験的口蓋破裂の胎生学的研究, 大阪市大医学雑誌, **9**, 253—263, 昭和35.
- 9) 坂本幸哉(1965) : ホルモンによる調節機構, 化学増刊, **16**, 215—237, 昭和40.
- 10) 木村義民, 野口義罔, 大島良雄(1953) : アレルギー, 1版, 金原出版株式会社, 東京, 131—318, 昭和33.
- 11) Ragan, C., Howes, E.L., Plotz, C. M., Meyer, K. and Blunt, J.W. (1949) : Effect of cortisone on production of granulation tissue in the rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **72**, 718-721.
- 12) Spain, D.M., Molomut, N. and Haber, A. (1950): The effect of cortisone on the formation of granulation tissue in mice. *Am. J. Path.*, **26**, 710-711.
- 13) Fallis, R.H. Jr. (1951): Effect of cortisone on growing bones of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **76**, 722-724.
- 14) Hoet, J.P. and Lukens, F.D.W. (1954) : Carbohydrate metabolism during pregnancy. *Diabetes*, **3**, 1-12.
- 15) De Costa, E.J. and Abelman, M.A. (1952): Cortisone and pregnancy. An experimental and clinical study of the effects of cortisone on gestation. *Am. J. Obst. & Gynec.*, **64**, 746-767.
- 16) 亀井民雄(1962) : マウスに於ける実験的口蓋裂の胎生学的研究, 解剖学雑誌, **37**, 140—158, 昭和37.
- 17) Fraser, F. C., Walker, B. E. and Trasler, D. G. (1957): Experimental production of congenital cleft palate. Genetic and environmental factors. *Pediatrics*, **19**, 782-787.
- 18) Larsson, K.S. (1962): Studies on the closure of the secondary palate. V. Attempts to study the teratogenic action of cortisone in mice. *Acta. Odont. Scandinavia*, **20**, 1-13.
- 19) Loevy, H. (1962) : Developmental changes in the palate of normal and cortisone treated strong mice. *Anat. Rec.* **42**, 375-381.
- 20) Fainstat, T.D. (1954): Cortisone induced congenital cleft palate in rabbits. *Endocr.*, **55**, 502-508.
- 21) Harris, J.W.S. and Ross, I.P. (1956): Cortisone therapy in early pregnancy. Relation to cleft palate. *Lancet*, **1**, 1045-1047.
- 22) Wist, A. and Wirtanen, R. (1963) : Monster by a mother treated with cortisone during pregnancy. *Ann. Chir. Gyneae Fem.*, **52**, 271-276.
- 23) Doing, R.K. and Coltman, O.M. (1956) : Cleft palate following cortisone therapy in early pregnancy. *Lancet*, **2**, 730.
- 24) Johnson, E.M., Nelson, M.M. and Monie, I.W. (1963): Effect of transitory pteroylglutamic acid deficiency on embryonic and placental development in the rat. *Anat. Rec.*, **146**, 215-224.
- 25) Urner, J.A. (1931) : The intra-uterine changes in the pregnant albino rat (*mus norvegicus*) deprived of vitamin E. *Anat. Rec.*, **50**, 178-187.
- 26) Schultz, R.L., Schultz, P.W. and Conn, A.A. (1960): Ethionine induced resorption of the rat conceptus. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **105**, 88-91.
- 27) Migeon, C.J., Prystowsky, H., Grumbach, M. and Byon, C.M. (1956): Placental passage of 17-hydroxycorticosteroids. Comparison of the levels in maternal and fetal plasma and effects of ACTH and hydrocortisone administration. *J. Clin. Invest.*, **35**, 488-493.
- 28) Jackson, B.T. and Egdahl, R.H. (1961) : Placental transfer of pituitary and adrenal hormones. *Surg. Forum*, **12**, 415-417.
- 29) 嶋津孝, 藤本孝知, 福田葵(1965) : 肝臓酵素の活性調節と視床下部 (II), 特にその神経性機構の解析について, 神経研究の進歩, **9**, 559-562. 昭和40.
- 30) Hagerman, D. and Vilee, C.A. (1960) : Transport function of the placenta. *Physiol. Rev.* **40**, 313-330.

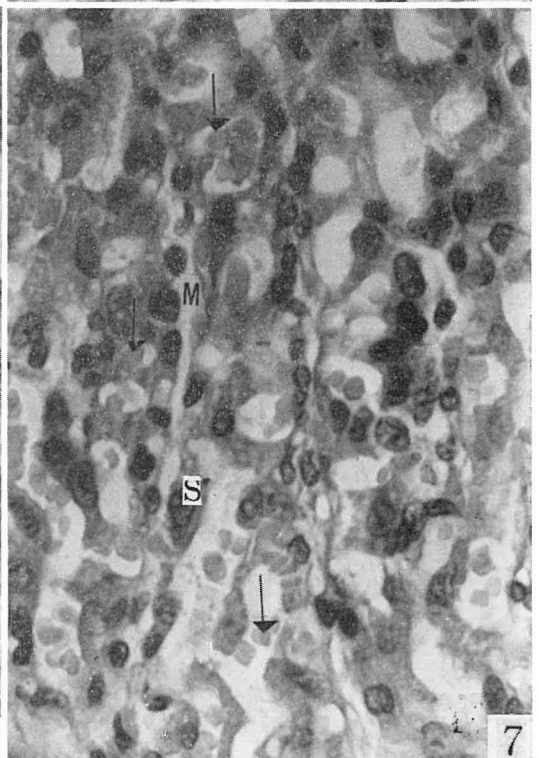
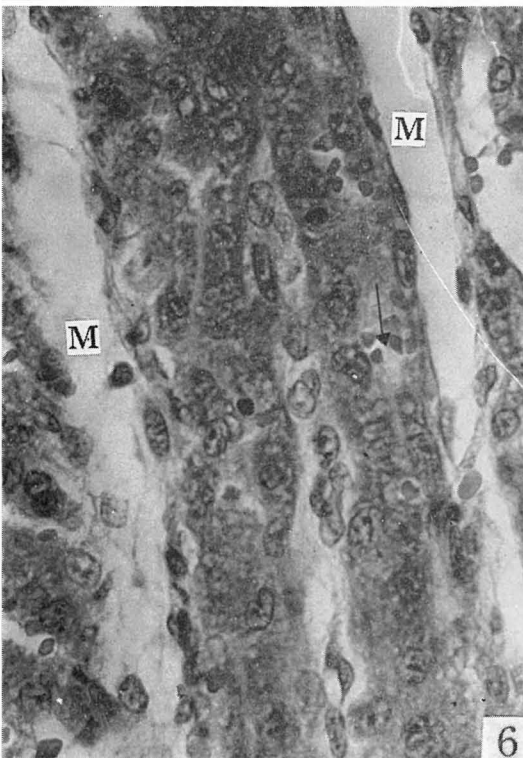
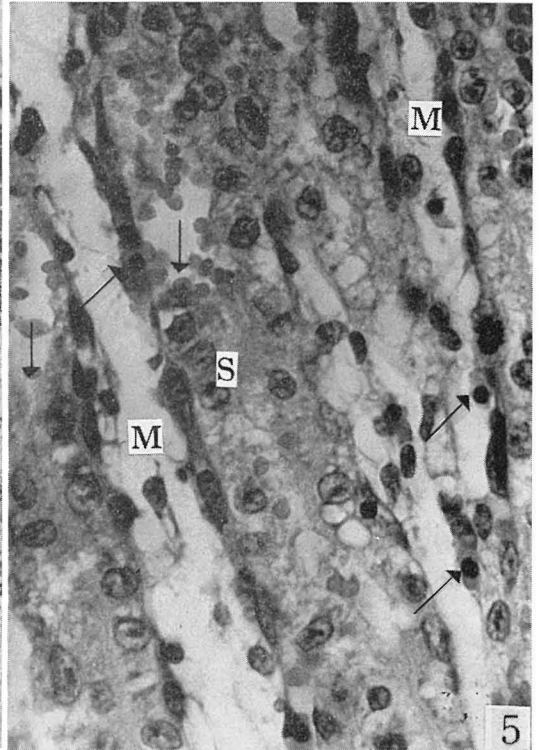
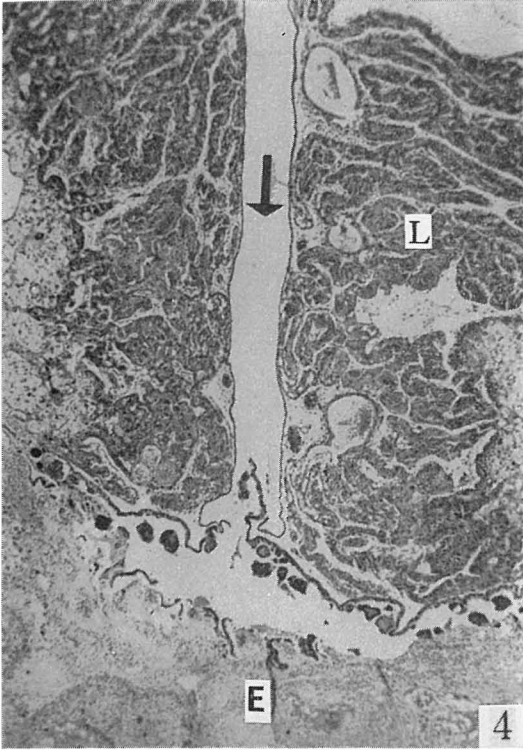


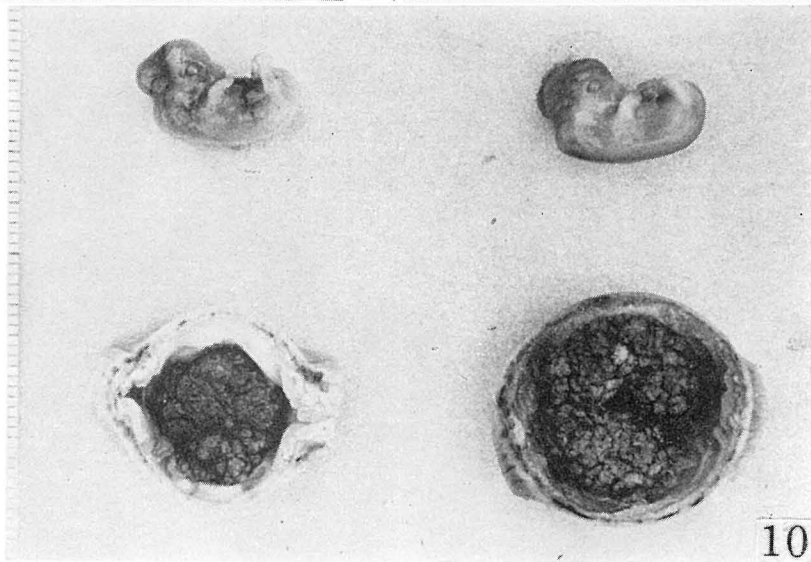
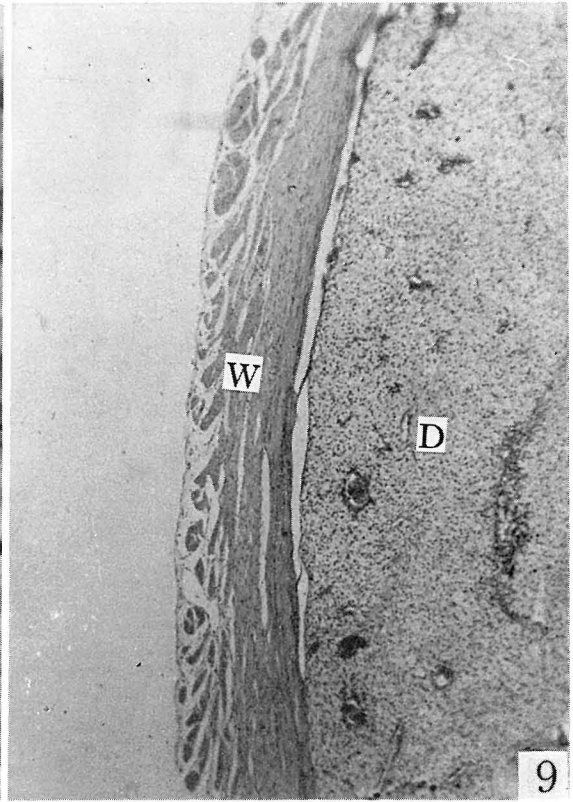
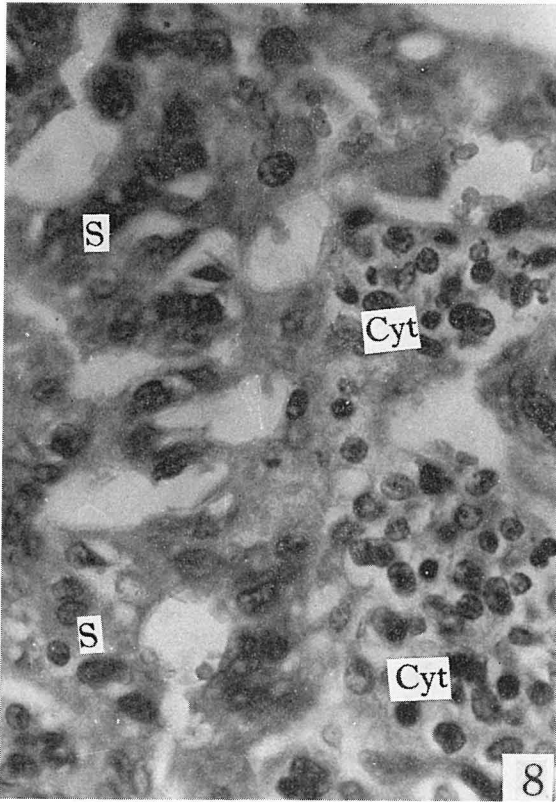
## 付 図 説 明

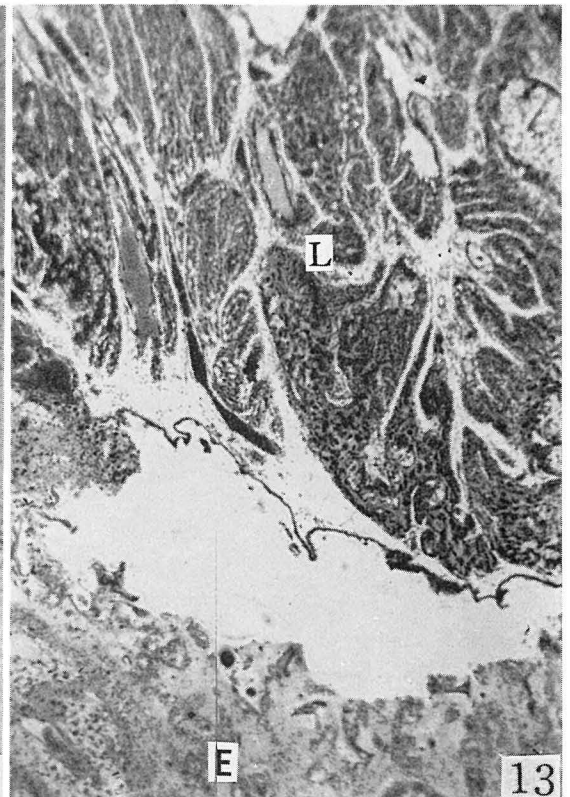
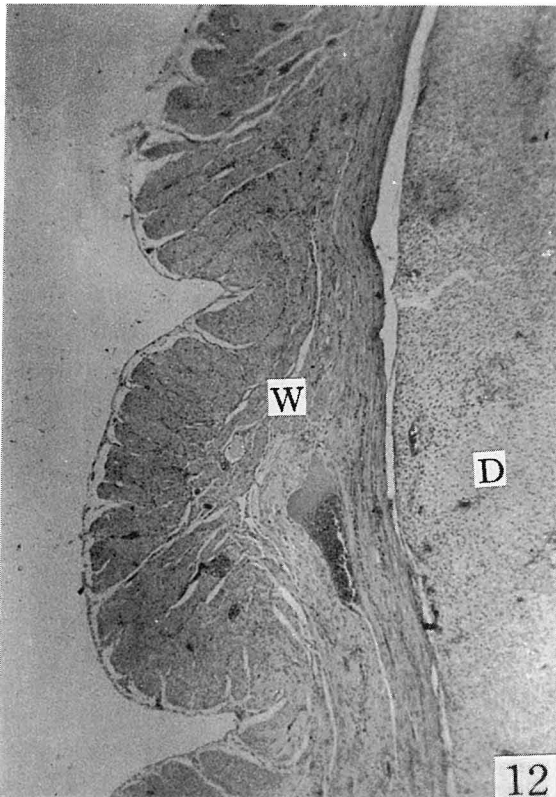
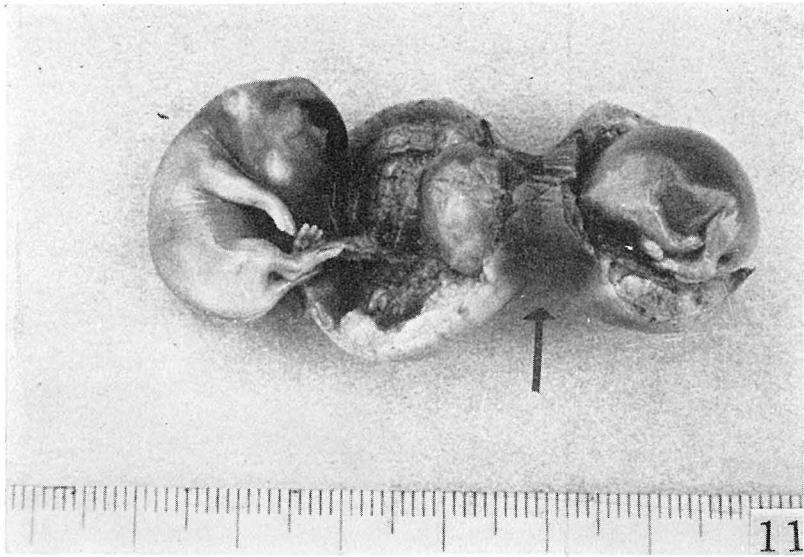
- 図1 対照群：妊娠16日目胎盤周縁部（×68）  
残存した Primary chorion (P) や卵黄包 (Y) が見られる。L は胎盤迷路部，D は脱落膜基底部，W は子宮筋層。
- 図2 同 上：妊娠16日目胎盤迷路部 (L)（×68）  
胎児面にほぼ垂直に，規則正しく絨色が配列している。
- 図3 同 上：妊娠16日目胎盤迷路部 (L) より脱落膜中間層に移行する部（×68）  
絨毛 (L) 先端部はグリコーゲン細胞層 (g) を介して，胎母両組織の接する脱落膜中間層 (I) に続いている。脱落膜中間層には多くの血洞 (B) があり，中に母側赤血球が認められる。□内を強拡大したものを図8. に示す。
- 図4 同 上：妊娠16日目胎盤迷路部 (L) の正中部の溝（矢印）示したもので，溝は真直ぐに深く脱落膜部に達し，迷路部を左右に大別している（×68）。E は子宮内膜。
- 図5 同 上：妊娠16日目胎盤迷路部強拡大（×680）  
ジンチチュム (S) は規則正しく配列し，絨色間腔 (M) には母側赤血球 (↓) を認め，間質にある児側毛細血管中には児側有核赤血球 (↗) を認める。
- 図6 同 上：妊娠20日目目の胎盤迷路部の強拡大（×680）  
説明は図5. 参照。
- 図7 同 上：同上妊娠23日目目の胎盤迷路部強拡大（×680）  
説明は図5. 参照。
- 図8 同 上：妊娠16日目目の絨毛先端部附近強拡大（×680）  
図3. の□内を強拡大した像である。絨毛先端部においてはジンチチュム (S) が Cytotrophoblast 細胞集団 (Cyt.) に続いている。
- 図9 同 上：妊娠16日目目の子宮壁 (W) ならびに脱落膜基底部 (D)（×68）
- 図10 妊娠16日目胎児ならびに胎盤。  
左は実験群，右は対照群の胎児，胎盤。実験群は対照群に比較して，胎児の大きさにあまり変化は無いが，胎盤は小さく，子宮壁の著しい肥厚を認める。
- 図11 妊娠20日目開腹の実験群に見られたもので，子宮筋層の伸展と卵の拡大が胎児の発育に伴わないため，胎児が隣接の胎膜を破り，それに頭部を入れて死亡している（矢印）。
- 図12 実験群：妊娠16日目目の子宮壁 (W) ならびに脱落膜基底部 (D)（×68）  
対照群 (図9.) に比べ，子宮筋層は内輪，外縦走層共に肥厚が著しいが，脱落膜基底部には著変を認めない。
- 図13 同 上：妊娠16日目目の胎盤迷路部 (L)（×68）  
対照群 (図4.) に比べ，正中部の溝は不規則で不明瞭となっている。E は子宮内膜。
- 図14 同 上：妊娠16日目目の胎盤迷路部 (L)（×68）  
対照群 (図2.) に比べ，絨毛の配列が著しく乱れている。またグリコーゲン細胞層 (g) の続きと思われる組織が迷路内に入り込んでいる。
- 図15 同 上：妊娠16日目目の胎盤迷路部強拡大（×680）  
対照群 (図5.) に比べ，ジンチチュム (S) の核は小さく，濃染し，細胞質もその量を減じている。このためジンチチュムに囲まれた絨毛間腔 (M) は拡大し，母側赤血球 (↓) を充満している。↗ は児側有核赤血球を示す。
- 図16 同 上：妊娠20日目目の胎盤迷路部強拡大（×680）  
対照群 (図6.) ならびに図15. の説明参照。
- 図17 同 上：妊娠23日目目の胎盤迷路部強拡大（×680）  
対照群 (図7.) ならびに図15. の説明参照。
- 図18 同 上：妊娠23日目目の胎盤迷路部強拡大（×680）  
ジンチチュムの一部が断裂崩壊し，絨毛内に赤血球が浸潤 (A) している。
- 図19 同 上：妊娠23日目目の胎盤迷路部 (L)（×68）
- 図20 同 上：妊娠20日目目の胎盤迷路部（×68）  
迷路部 (L) の深部において，絨毛がかなり広範囲に変性壊死 (N) におちいつている。また，このような部位を覆うかのように新しい絨毛が増殖している (H)。この新しい絨毛増殖部 (□) を強拡大したのが図22. である。
- 図21 同 上：図20. の壊死部 (N) の強拡大（×680）  
ジンチチュムの核は濃縮し，細胞質は強い好酸性を示している（矢印）。

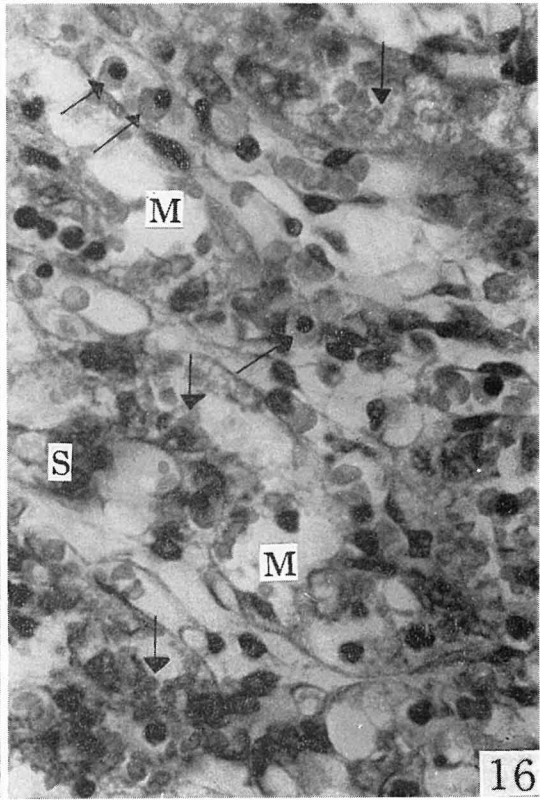
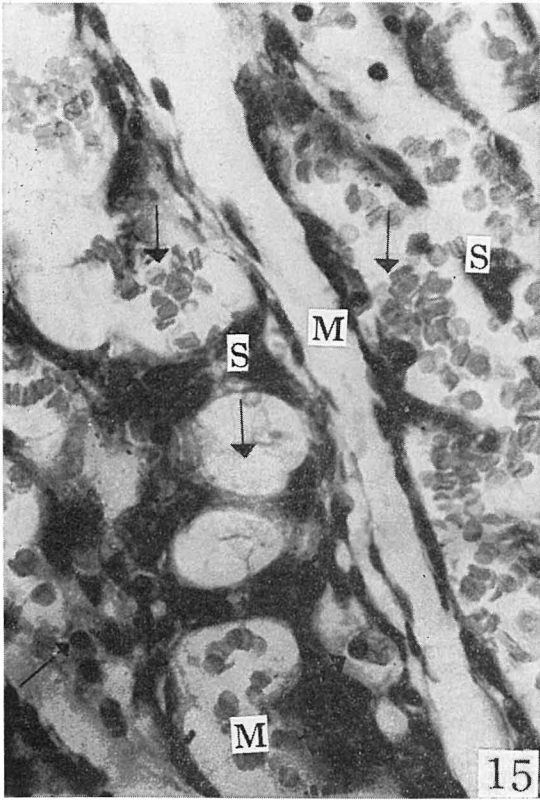
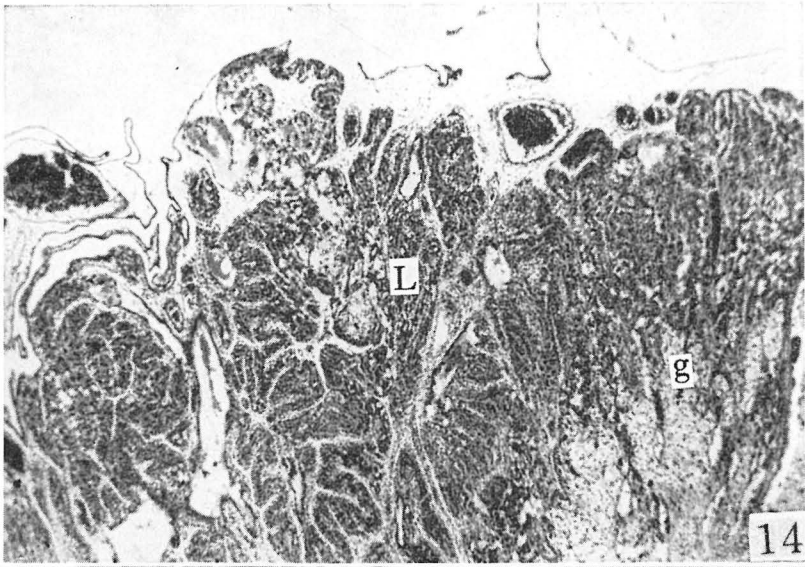
- 図22 同 上：図20.の新しい絨毛増殖部 (□) の強拡大 (×680)  
ジンチチュム (S) の走行は胎児面に対してやや平行に配列している。ジンチチュム細胞の細胞質は好塩基性で、核は明るく、楕円形である。絨毛間腔 (M) は狭くなっている。
- 図23 同 上：妊娠20日目に開腹した胎児に見られた口蓋裂。
- 図24 対照群：妊娠20日目に開腹した胎児の口蓋。
- 図25 実験群：妊娠23日目に開腹した胎児に見られた口蓋裂。
- 図26 対照群：妊娠23日目に開腹した胎児の口蓋。

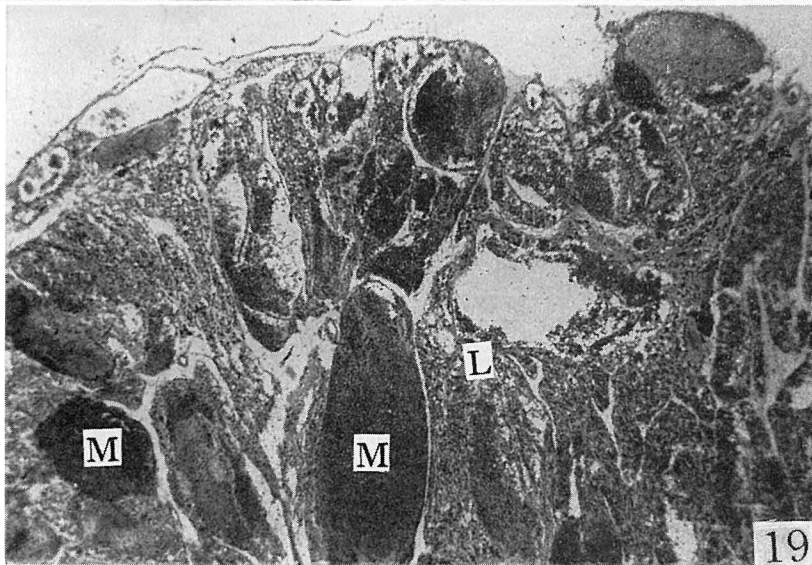
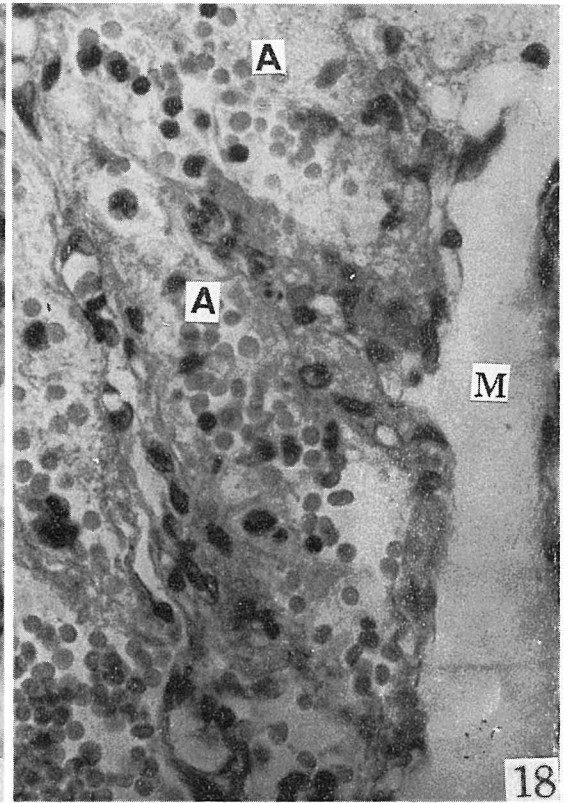
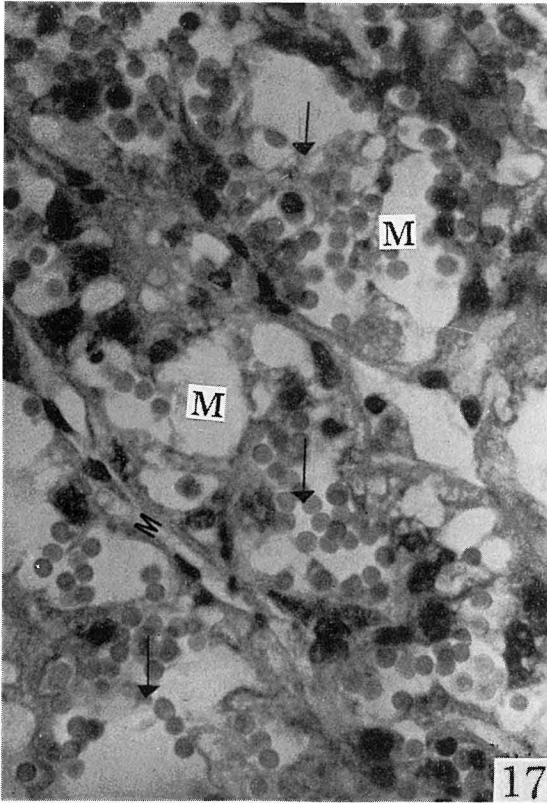




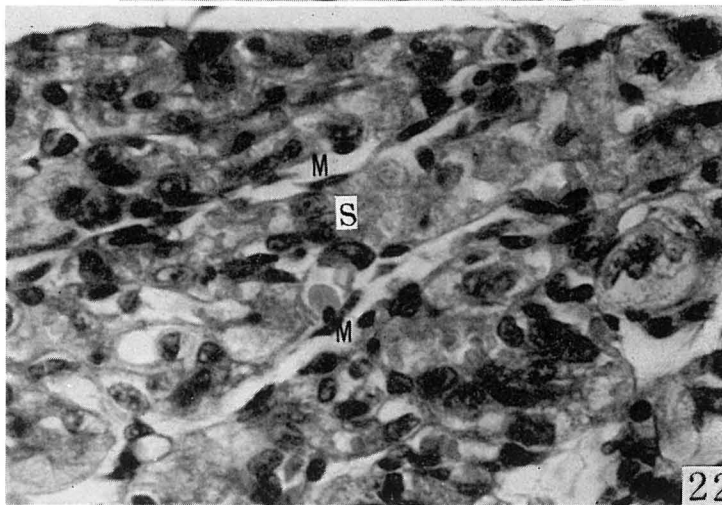
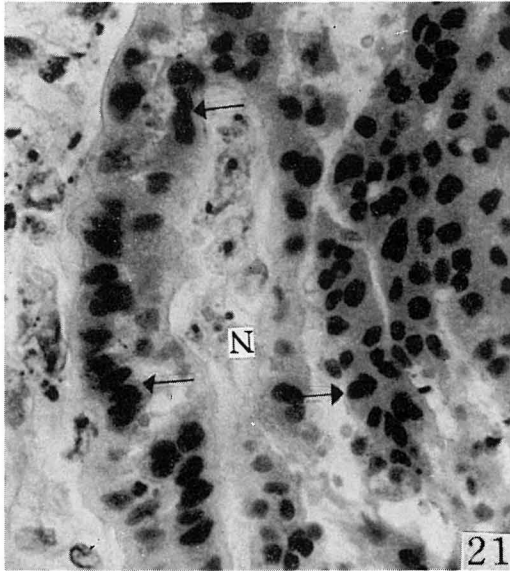
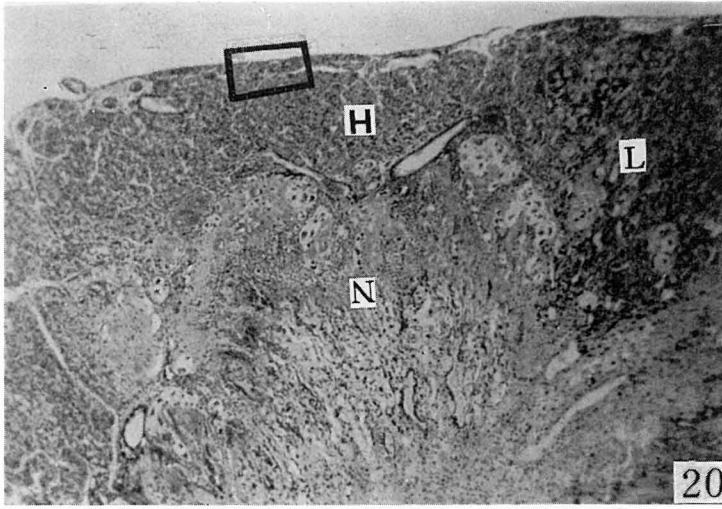


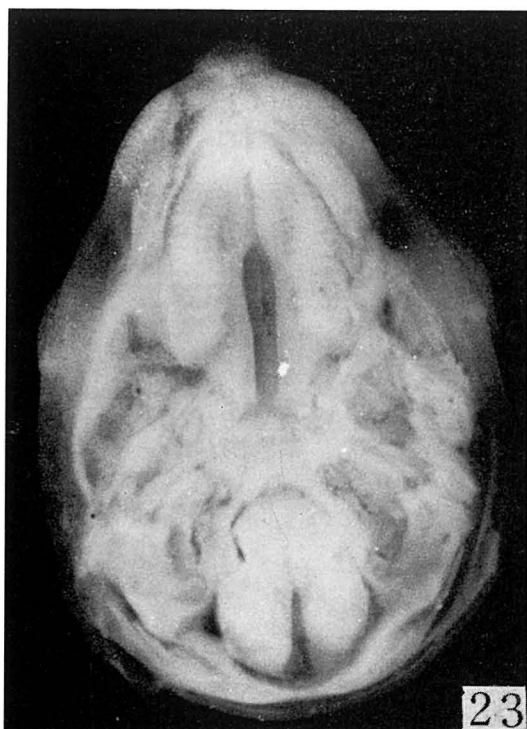




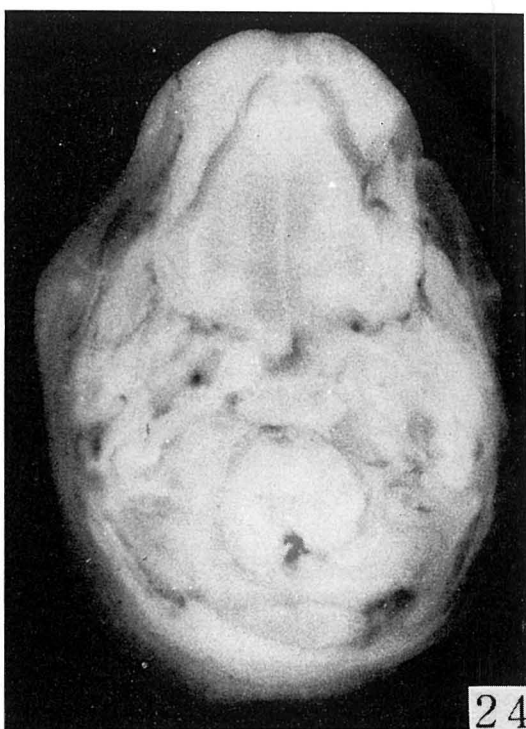




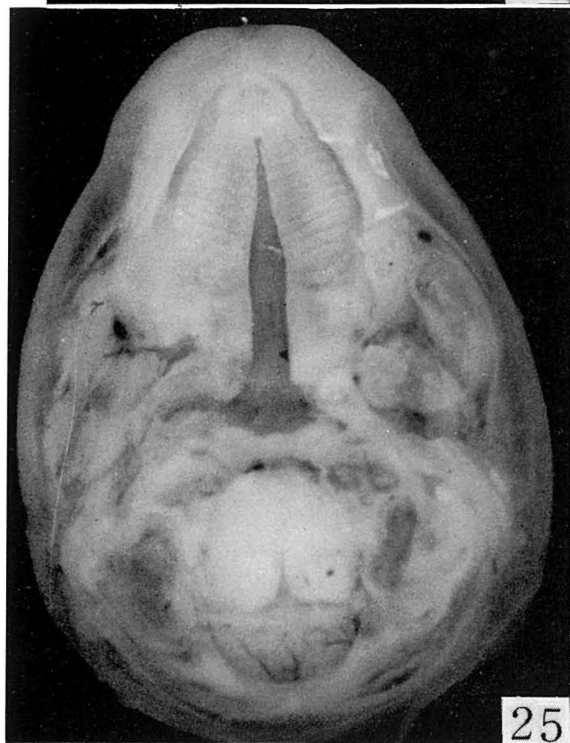




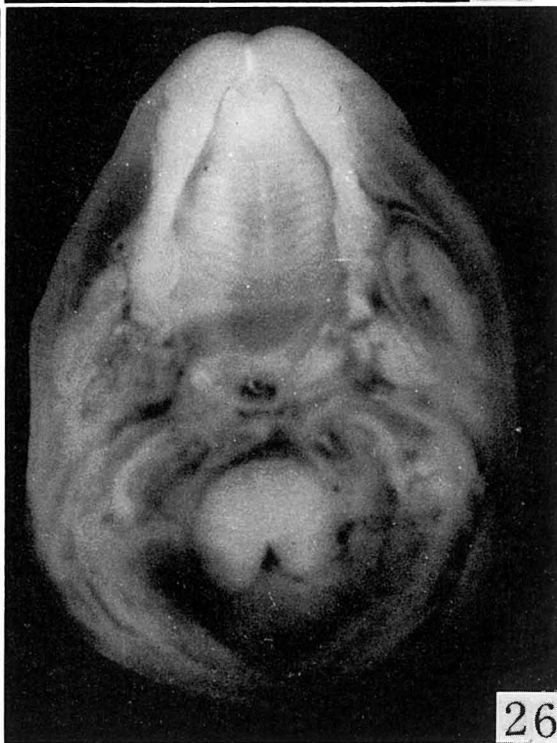
23



24



25



26