

シンポジウム 胎児発育の生理と病理

胎盤の機能面からみた胎児発育とその障害

奈良県立医科大学産婦人科教室

山口 龍 二

協同研究者

西川 義雄, 森山 郁子, 板橋 武彦, 下里 直行, 中野 義一, 竹井 啓裕
 上田 浩, 潮田 悦男, 石橋 尚武, 平岡 克忠, 丸谷 千明, 辻 弘達
 松田 哲式, 植田 充治, 大西 泰彦, 野田 恒夫, 新谷 雅史, 久間 正幸
 中西 彰, 相沢 知子

胎児の正常な発育の為には正常な胎盤の機能状態が必要な事は云うまでもない。母体の低栄養は、もちろん胎児の発育にとつて無関係ではないが、胎盤の機能が正常なかぎり胎児発育は正常下限を逸脱する事はむしろ稀であると考えられる。これは本総会特別講演において城戸が指摘している所でもある。このような事から、妊娠のある時期以後（多分器官形成期以後）の胎児の発育については、母体—胎盤—胎児という連合体の中で、胎盤がその中心的な役割を占めるとする事には異論がない所であろう。そこで演者は以下に胎児発育の生理・病理という問題を、胎盤の機能という面から追及、検討した。

A. 胎盤機能と胎児発育との相関を示す臨床的事実

1. 子宮胎盤血流 (UPBF)

これは胎児発育によつて最も基本的なものだが、現実の問題としてヒトの UPBF の測定は不可能と云つてよい。そこでわれわれは次善の方法として有臭物質による子宮筋クリアランス法 (TPD test) を考案した¹⁾²¹⁾²²⁾。本法はその性質上正確なものとは云いがたいが、高血圧を主徴とする妊娠中毒症では TPD time は延長し、このような例では TPD time と胎児体重、胎盤/胎児比、Apgar score などとはかなりの相関性が認められた。これからしてヒト胎児発育に UPBF が重要な因子となつている事が推測される。

2. 胎盤の物質通過性

胎児の体蛋白構成に不可欠なアミノ酸の胎盤通過性を、アミノ酸の母児間血中濃度勾配 (F/M 比、能動輸送の1指標) の点から見ると、正常妊娠、妊娠中毒症、予定日超過妊娠、母体疾患のない SFD では血中遊離アミノ酸 F/M はアミノ酸の種類によつて差があつても総

計としては正常妊娠1.57、予超1.66、中毒症1.14で、これらのグループではいずれもアミノ酸は胎児側に高かつた。これに反し母体疾患のない、SFD の F/M 比は0.91であり、母体疾患のない SFD 発生には何らかの理由による胎盤のアミノ酸能動輸送の欠落ないしは減弱が原因となつていることが推測された³⁾¹¹⁾。

つぎに胎盤における物質の受動通過機能を臨床例について見ると (PSP test⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾²⁰⁾、重症中毒症、予超などでは PSP の胎盤通過は in vivo でも in vitro でも不良であり、PSP 不良例からは瘦せた児が多く発生することがわかつた⁹⁾。

免疫蛋白の一つである IgG は他の免疫蛋白と異なり選択的に胎盤を通過し、胎児側に高濃度を保つものであるが、早産、母体合併症のない SFD、正常妊娠の各群について母児間の血中 IgG 量を比較すると、胎児血中 IgG は在胎週数とともに増加してゆき妊娠末期には母体値を上まわるようになるのに反し、SFD では妊娠末期であつても IgG の F/M 比は1を越えず早産未熟児なみの F/M 比を示した。このことは SFD を生ずるような胎盤では IgG の輸送機能が他の発育必須物質に対すると同様に不良（あるいは未熟）である事を意味するものである。

3. 胎盤の代謝機能

胎盤の代謝機能の1指標として妊婦血清中の胎盤起原酵素 (HSAP, LAP) をみると、胎児発育障害を起こすような異常妊娠例ではいずれも予想値より低値をとる傾向があり、なかんづく HSAP ではその傾向が著明であり、診断的中率も大であつた²⁵⁾。

B. 臨床事実の実験的証明

表1 本研究における実験法の概要(ラット)

実験法		要点
予超作製法	Progesterone 法	第18日より progesterone 5 mg 連続3日間
	脊髄切断法(永井法)	第19日, 上部腰椎(髄)切断
	旁頸部ブロック法*	第20日, 旁頸部神経節をアルコール・ブロック
SFD 作製法	Msp 栓塞法*	第18日, 35 μ Msp を腹部大動脈に注入
	Actinomycin D 法*	第11日, Act. D 0.07 γ /g を母ラット腹腔内注射
	飢餓法	第19日より3日間絶食(水なし), 及び絶食+水
合併症 妊娠作製法	糖尿病妊娠(軽症)	第10~15日, streptozotocin (SZ) 50 mg/kg 1回静注
	〃〃(重症)	第4~6日, SZ 65 mg/kg 1回静注
	高血圧素因妊娠(軽症)	第10日, methyl prednisolone depot 20 mg
	〃〃〃(重症)	第10日, 腎動脈クリッピング(Goldblatt 変法)
	〃〃〃(自然)	自然高血圧系ラット(SHR)
子宮胎盤血流測定法*		Sr ⁸⁵ , Cr ⁵¹ (50 μ , 25 μ) tracer microspheres 法

* われわれの新しく開発した実験法

以上に示した臨床的諸事実は胎児発育に対する胎盤機能の不可欠性を示唆するが, しかし臨床例においてはこれ以上の追及は不可能に近い. そこでわれわれは臨床的諸事実の証明を, ヒト娩出胎盤および妊娠ラットによる実験によつて行なうことにした. 表1には以下の研究における動物実験法のおおよそについて一括した.

I. ラットにおける子宮胎盤血流(UPBF)

1. 正常及び異常妊娠における UPBF

胎盤は胎児の一部ではあるがそれにもかかわらず自らの生命の維持を母体血に依存するという特徴を有する. ここに絨毛間腔血流(IVS-BF)が, 胎盤・胎児の生存・発育の上で強い優位性をもつ事になる. しかし IVS-BF を直接測定する事は極めて困難なので, われわれはこれに代るものとして子宮胎盤血流(UPBF)を測定する

図1 Changes of UPBF and its shunt-flow rate in normal and progesterone-induced prolonged pregnancies (rat)

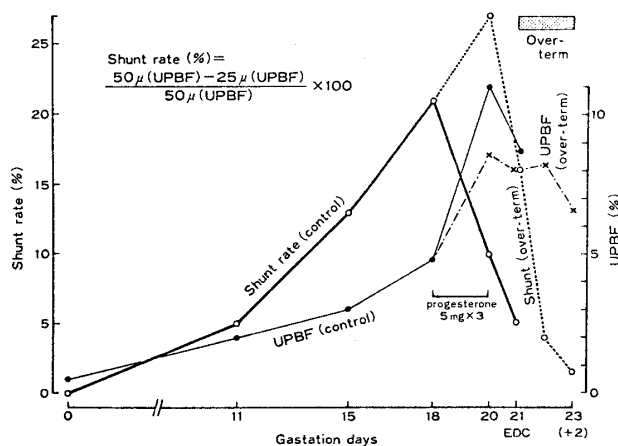


表2 正常及び異常妊娠ラットの子宮胎盤系内シャント率と胎仔との関係

	子宮胎盤 血流量(%)	シャント 率(%)	胎仔 体重(g)	胎仔 死亡率(%)
正常妊娠 18日目	4.8	21	1.83	0
〃 20日目	11.0	10	4.04	0
〃 21日目	8.7	5	5.15	3.33
軽症高血圧妊娠 20日目*	5.9	0	3.80	4.88
SHR系ラット妊娠20日目	8.9	20	3.79	1.18
Prog. 予超 23日	6.6	1.5	6.49	4.61
脊断予超 23日	4.5	/	5.19	65.08

* 軽症高血圧妊娠は methyl prednisolone 法によつた.

ことにした⁵⁾¹⁹⁾²³⁾. このようにして妊娠経過にともなうUPBFの変化をみると図1のようで, 妊娠日数とともにUPBFは増加してゆき, 分娩予定日の1日前にUPBFは最高となり, 予定日である21日目には減少はかなり明らかとなる. つぎに表1に示したような方法で予定日超過妊娠を作ると, 方法のきびしさの程度にほぼ比例してUPBFの減少は生理的限界を越えた.

つぎに, ラットに代表的な異常妊娠として, methyl prednisolone 法により軽症高血圧妊娠を, Goldblatt 変法で重症高血圧妊娠を作ると, 高血圧妊娠ではその程度に平行してUPBFは減少し, かつSFD仔が生じた⁵⁾¹⁹⁾²³⁾. この事は自然高血圧系ラット(SHR)でも同様であつた(表2).

一方, streptozotocin (SZ) 法で糖尿病妊娠を作ると, 重症例においてのみUPBFは減少し, SFDを発生するが, 軽症例ではUPBFの減少はなく同時にSFDも生じなかつた⁵⁾¹⁹⁾²³⁾. 以上の事実は, 妊娠の後期(third

trimester) における胎児の急速な発育のためには UPBF の大幅な増加が必要であるが、もし何らかの理由により UPBF が減少すれば胎児発育の停滞 (FGR) となって表現される事を強く示唆する。しかし予超のように既に胎児発育が完成してからの UPBF の低下は、もちろん体重増加の停滞を起こすが、むしろ胎児の死亡に直結する可能性の方が大である。ここで極めて興味あるのは、胎盤に配分される血流量は実は子宮筋血流量の犠牲の上に立っているらしい、という事である。すなわち、正常妊娠では UPBF が最大となる第20日に子宮筋血流量も胎盤血流量もともに最大となるのに対し、第21日 (予定日) には胎盤血流量は第20日と著差はないのに子宮筋血流量は第18日のレベルに落ち、予超では子宮筋血流量はもはやそれ以上は減少しないで胎盤血流量の方が激減する。これと同様な事は高血圧妊娠、重症糖尿病でもみられる。すなわち、異常状態では子宮筋血流の予備力は早く底をつき、この為に胎児の発育・生存に重大な影響が及ぶ事を示すものである。

2. UPBF における shunt-flow の意義

しからば子宮筋血流の予備力とは何であろうかという疑問が生ずる。これに対しては、現段階でわれわれがとらえている事実の一部からすれば、それは UPBF 全体の中に存在する shunt 量が胎盤血流 (IVS-BF) に対して大きな buffer として作動しているものと云えるようである。すなわち、ラット妊娠第18日には shunt は21%、UPBF が最高となる第20日には約10%を占めるが、予定日である第21日には約5%となり、予定日を2日超過した第23日にはほとんど1.5%になってしまう。これはやはり異常妊娠でもほぼ同様であり、要するに effective な UPBF は子宮筋と胎盤への血流配分比によって regulate されるもので、その regulator は子宮筋層内(?)

に存在すると推測される shunt-flow であると考えてよいであろう (表2)。これをうらづける例として、自然高血圧ラット (SHR) では分娩予定日の第21日でも shunt 量がある程度確保されており、これが SHR が一つの系として生存が確保されている大きな理由の一つと考えられる。

II. 胎盤の物質通過機能

前章において UPBF の重要性について述べたが、これと表裏一体のものとして経胎盤物質通過の問題がある。経胎盤物質通過を考える際には、(1) 胎盤の膜としての機能は正常だが母体血中物質の減少があつて実際上の通過量の減少が起こる場合、(2) UPBF の減少によつて通過膜の劣化が生じ物質通過性が不良となる場合、(3) UPBF の減少によつて胎盤 (絨毛上皮細胞、特に syncytium 細胞) の代謝機能に障害を生じ、物質輸送に必要なエネルギー産生系の機能が不良となつた場合などを考えねばならない⁷⁾。これらのうち、(1) については動物実験において高度の母体低栄養が SFD を生ずる事が多くの研究者によつて既に報告されているので深くは追及せず、次の2項について実験検討を進めた。

1. UPBF 阻害法 (microspheres 栓塞法)

前章でふれたように母児間物質交換にとつて UPBF は第一義的なものである。そこでできるだけ自然に近い方法で UPBF を阻害した場合、果して SFD が生ずるか、またその場合の経胎盤物質通過はどうなるかをわれわれの開発した microspheres 栓塞法 (Msp 法)²⁴⁾ によつて検討した (図2)。

a) Msp の胎仔体重に及ぼす影響

Msp 負荷によつて母ラット体重は2日間だけ横ばいとなつたが分娩後及び産褥期には対照と差がなかつた。胎仔体重は19日目 (負荷翌日) では91%が対照より-10

図2 Distribution of ⁸⁵Sr in non-treated and Msp group

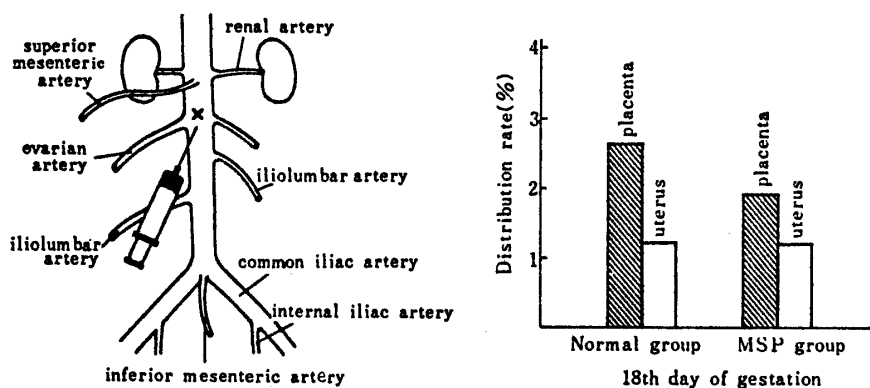
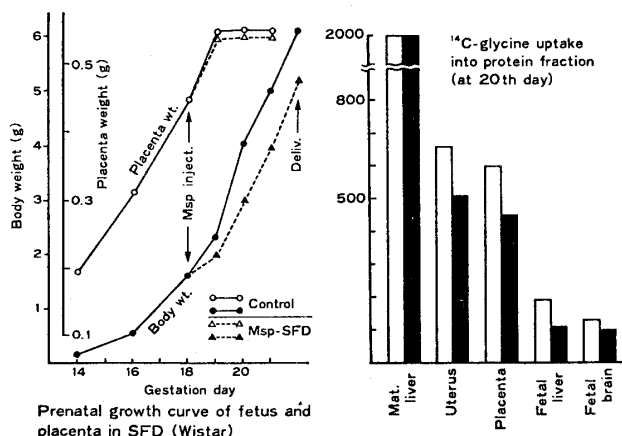


図3 Effects of Msp on fetus and placenta (rat)



%以上の体重減 (平均 2.04 ± 0.38 , 対照 2.71 ± 0.29 g), 21日目 (分娩予定日) では約60% (平均体重 5.34 ± 0.71 , 対照 6.26 ± 0.34 g) が SFD であった. すなわち Msp 負荷によつて母体に大きな侵襲を与えることなく SFD を作りうる事がわかつた (図3).

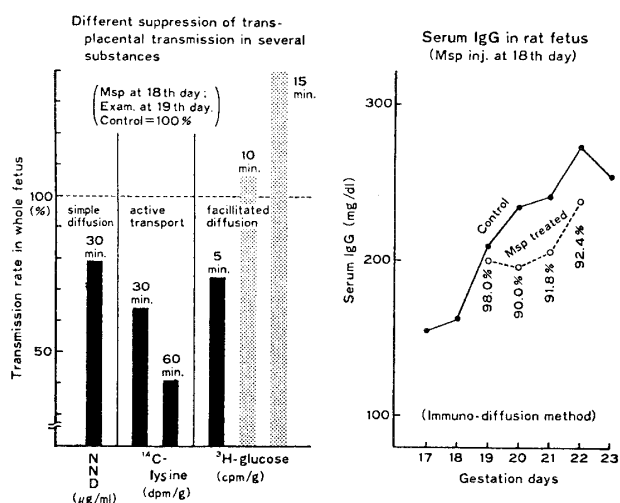
b) Msp 負荷による UPBF の変化

妊娠18日目の Msp 負荷直後に UPBF を測定すると UPBF は対照より約20%減少していた (図3). Msp の栓塞部位は子宮筋および胎盤迷路層が主であった. また組織学的には迷路層に部分的壊死巣が認められ, これはヒト胎盤における新鮮な硬塞の所見に似ていた (表3).

c) Msp による経胎盤物質移行量の変化

受動通過 (単純拡散) の marker としてサルファ剤 (sulfisomezole-Na), 促進拡散の marker として ^3H -glucose, 能動輸送の marker として ^{14}C -lysine, 生物学的とり込みの marker として IgG を用い, Msp 負荷後の上記各種物質の母児間移行量の変化を検討した. その結

図4 Influences of Msp-blocking on transplacental transmission of several substances (rat)

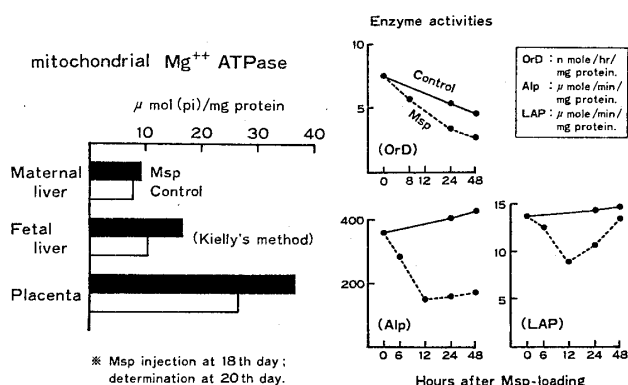


果は図4のように sulfisomezole では Msp 負荷翌日には対照の約20%減 (注射30分後測定), glucose では約28%減 (注射5分後), lysine では約36%および約60% (それぞれ注射後30分, 60分), IgG は Msp 負荷2日後から予定日に至るまで約10%減を持続した. すなわち, Msp によるこのような UPBF 及び物質通過の抑制と, それにともなる胎盤の変化とが胎児の発育素材の供給不足をもたらしたと考えることができる. 特にエネルギーをつかつて母体側から胎児側に物質を汲み上げる能動輸送機能 (ここでは ^{14}C -lysine) が最も障害をうけやすいという事実は, 種々の原因による胎児発育障害の発生原因を解明する上で大きな示唆を与えるものである. 一方, 生物学的とり込みによつて胎盤を通過する IgG はもちろん Msp 負荷によつて通過が低下するが, この場合の特徴は低下が持続的である事と (図4左),

表3 実験的 SFD 胎盤の組織学的所見 (-): 異常所見なし (+): 中等度 (±): 軽度 (⊕): 強度

実験方法	妊娠期間	組織学的所見			
		H-E 染色	Azan 染色	PAS 染色	PTAH 染色
無処置群	18日	(-)	(-)	(-)	(-)
	21日	(-)	結合織の増加 (±)	(-)	(-)
Msp 18日目負荷群	21日	各層の塞栓部の壊死 (±)~(+)	結合織の増加 (±)	壊死部の線維素 (±)~(+)	壊死部の線維素 (±)~(+)
Act-D 11日目負荷群	18日	脱落膜層, 基底層の細胞変性 (⊕)	(-)	(-)	(-)
Progesterone 子超群	23日	卵黄囊上皮の ballooning (⊕) 迷路層の乏血 (⊕) 白血球浸潤 (⊕)	結合織の増加 (⊕)	(-)	胎盤辺縁部の線維素 (+)~(⊕)

図5 Effects of Msp-loading on placental metabolism (rat) (Msp was loaded at 18th day)



後述するように児の低 IgG が生後からかなりの期間継続する事である。

d) Msp 負荷による胎盤の代謝の変化

上述した実験で Msp によつて胎盤の物質通過機能のうち特に能動輸送機能の障害の強いことが明らかとなったが、能動輸送にはエネルギーを必要とする故に、Msp 負荷によつて胎盤の代謝面でもかなりの変化が生じていると考えねばならない。

すなわち、まず細胞内の発電所とも云うべき mitochondria についてみると妊娠18日の Msp 負荷によつて Mg^{++} ATPase は上昇し、cytochrome c 活性は低下することから、Msp は mitochondria の細胞内呼吸の面で何か大きな障害をもたらしているものと推測される(図5左)。つぎに alkaline phosphatase (AP), leucine aminopeptidase (LAP), ornithine decarboxylase (OrD) などの酵素についてみると、AP, LAP は Msp 処置直後から急激な減少を示した。OrD は妊娠のこの時期には対照においても既に下降が著しいが、Msp によつて下降は更に著明となり遂に回復する事はなかつた(図5右)。DNA および蛋白合成 rate についてみると、DNA は妊娠のこの時期には既に合成がないので Msp の影響をうけないが、蛋白合成 rate (^{14}C -glycine uptake) は Msp によつて阻害された。これらの成績と一致して胎盤及び胎児の重量増加も停滞する事は既に図3に示したとおりである。

以上の諸事実は、Msp 負荷による UPBF の低下が胎盤の代謝機能にかなりの影響を及ぼし、それが物質輸送機能にも密接な関係を有することを想像させるのに充分である。

C. 母体合併疾患のない SFD 発生機序—second trimester に起原する SFD

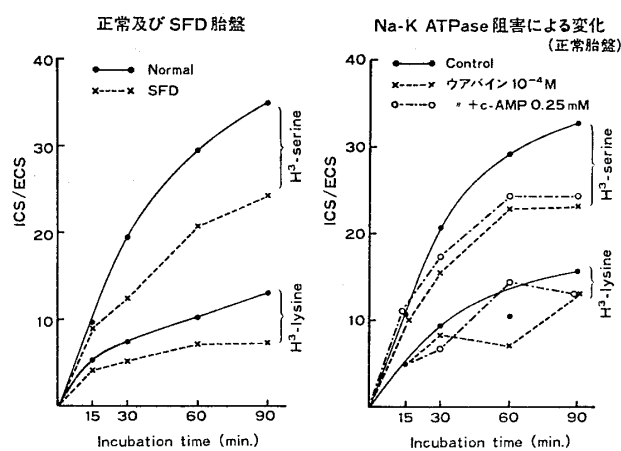
以上に述べてきたところは、われわれが日常臨床的に経験する third trimester における母体疾患(たとえば妊娠中毒症)による胎児発育障害に対するモデル実験であつた。ところが母体疾患を欠く SFD 例においては母児間アミノ酸濃度勾配(F/M比)が1以下である事実¹¹⁾、すなわちこのような例では胎盤のアミノ酸能動輸送機能の低下が存在する事が示唆される。そこでわれわれは、母体疾患のない場合の SFD 発生の本態は何か、またそのような SFD は従来余り注目されなかつた second trimester における accident に起因するのではないか、という2点について検討を行なうことにした。

I. 母体疾患のないヒト SFD 胎盤の検討

1. ヒト SFD 胎盤のアミノ酸とり込み能

われわれはアミノ酸で代表される胎盤の能動輸送機能の低下が SFD 発生の一原因だとする仮説から、incubation 実験によつてヒト胎盤のアミノ酸とり込み能を見た。その結果は図6のようにアミノ酸の種類によつて差はあるが、やはり SFD 胎盤では正常胎盤にくらべアミノ酸とり込み能が減弱していた。

図6 ヒト胎盤におけるアミノ酸のとりこみ (in vitro)

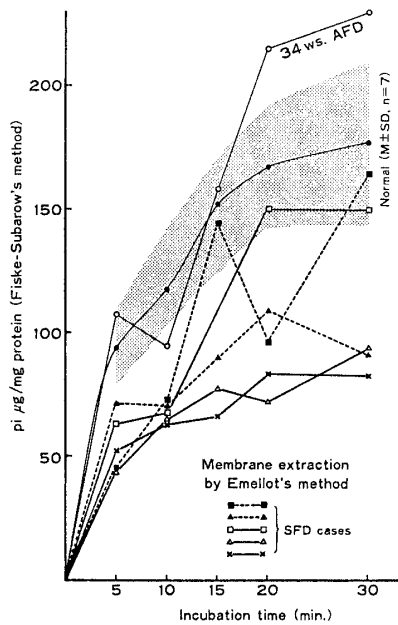


つぎにアミノ酸が能動輸送で胎児側に一方通行的に運ばれるとするなら、そこには当然エネルギーが必要とされるところと考えられるので、正常胎盤について生体膜の能動輸送機能に最も関係が深いとされている Na-K ATPase を ouabain で阻害してみたところ、図6右のように胎盤のアミノ酸とり込みは激減した。

2. 絨毛上皮細胞膜レベルにおける Na-K ATPase 活性

ヒト娩出胎盤を用い、Emellot 法で絨毛上皮細胞膜(crude)をとり出し、膜レベルにおける Na-K ATPase

図7 Na-K ATPase activities of crude trophoblastic membranes in human placentas

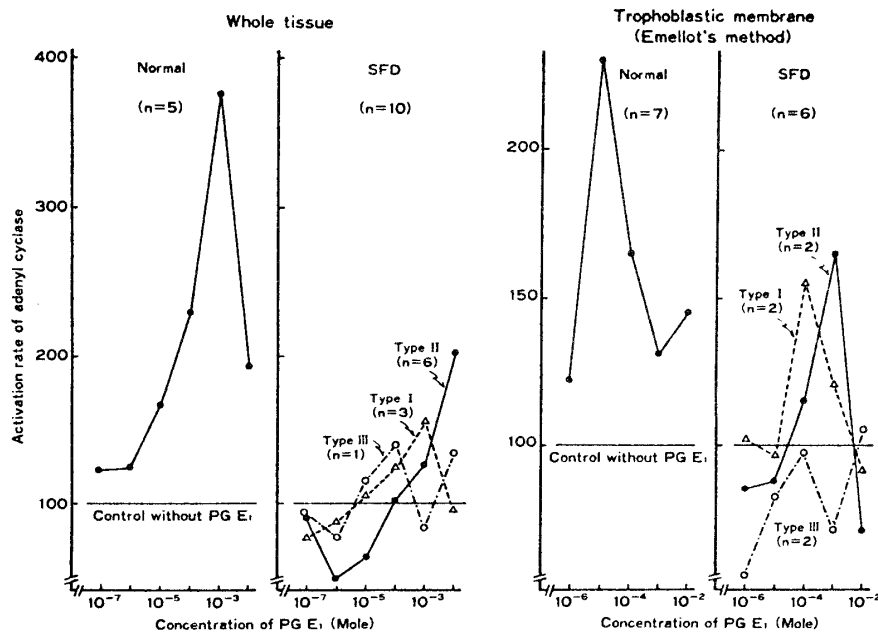


活性をみると、正常胎盤と比較して SFD 胎盤では膜の Na-K ATPase 活性は低下しているようであった(図7)。これに反し、1例だけではあったが早産 AFD の胎盤では膜の Na-K ATPase 活性は正常胎盤のそれに近かった。

3. 胎盤の c-AMP と adenylyl cyclase 活性

胎盤における c-AMP の生理的意味についてはまだ充分明らかでない。われわれは正常及び異常胎盤、なかんづく母体疾患のない SFD 胎盤について c-AMP 含量をしらべた³⁾¹¹⁾。その結果 SFD では他の群にくらべて明らかに胎盤 c-AMP 含量が低く、これはアミノ酸の F/M 比と正の相関 ($r=0.61$) にあつた。そこで何故に SFD 胎盤では c-AMP が低値なのかを検討してみると、正常胎盤では PG E₁ 添加によつて adenylyl cyclase 活性は約2倍に賦活されたのに反し、SFD 胎盤では1.26倍にしかな上りなかつた。SFD 胎盤の PG E₁ に対する dose response curve には3種類あり、これからしても母体疾患のない SFD 発生原因には胎盤の c-AMP の上からも多様性がうかがわれた¹¹⁾。このような dose response curve の特徴は Emellot 法で crude な絨毛上皮膜をとり出して測定すると更に顕著になり、かつさらに低濃度の PG E₁ にも反応するようになった(図8)。そこで c-AMP が in vivo でもアミノ酸の胎盤通過に関係するか否かを証明するために、母ラットに c-AMP 増加剤である theophylline を与えて胎児へのアミノ酸移行の影響をみたところ、theophylline によつて ¹⁴C-lysine の胎児蛋白へのとりこみは増大した。一方、通常は c-AMP の分解系である phosphodiesterase 活性に差がない事から、正常胎盤と SFD 胎盤の間の c-AMP の差は

図8 Dose response curve of adenylyl cyclase activity by PG E₁ loading in human term placenta (Krishna's method)



絨毛上皮細胞膜に存在する adenyl cyclase 活性の差によるものと考えてよいであろう³⁾.

II. Second trimester における胎盤機能障害と胎児発育

われわれは前章で臨床例及びヒト胎盤の実験の上から母体疾患をとまなわない SFD 成因には特異性のあること、すなわち third trimester における SFD (=FGR) 胎盤は物質の輸送機能の完成した妊娠後期に強制的に障害をこうむつていると考えられるのに対し、second trimester に始まる SFD 胎盤ではかなり以前から胎盤自体の物質能動輸送機能のどこかに何らかの重大な欠落をもつていようと思われることについて述べたが、この種の胎児発育障害研究の為に核酸阻害剤である actinomycin D (Act.D) による実験をラットについて行なつた。

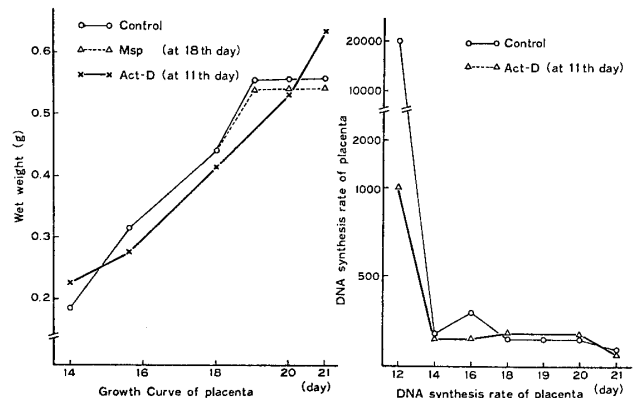
1. Act.D による SFD 発生

妊娠諸時期に母ラットに Act.D を投与すると、器官形成臨界期以前では流産が発生するが SFD は生じない。一方、臨界期以後では Act.D の量によつては胎児死亡がおこる。この二つの現象について詳しく検討したところ、SFD 発生に最も都合のよい量と時期は妊娠第11日に唯1回 Act.D を0.07 γ /g 母体に投与する方法であつた。このような微量の Act.D は母体に影響を与える事はほとんどなく、また妊娠11日以外の日ではこの量で SFD を容易には作り得なかつた¹⁵⁾¹⁶⁾。

Act.D 負荷による胎盤及び胎児の発育抑制の状態は third trimester に抑制をかける Msp 法とはかなり異なつたものである。すなわち、胎仔体重は Msp 法では負荷がかかつた時点から明らかに発育が抑制されるのに対し、Act.D 法での発育抑制の場合は目立つた抑制時期がなく対照と平行している。一方、胎盤重量は、対照も Msp 群も妊娠19日以降はもはや増加が見られないのに対し、Act.D 群では当初対照を下まわつて増加してゆくが19日以降の平坦化は起こらずそのまま増加してゆく(図9左)。しかしこのような胎盤重量の増加が真の胎盤の発育によるものでない事は、structure protein 合成に関係する胎盤の ornithine decarboxylase (OrD) 活性が正常妊娠でもこの時期には既にかなり低下しているという事、及び組織学的にはこの胎盤重量の増加は Act.D による胎盤構造の変化、すなわち脱落膜層の変性・肥厚によるもので胎児側胎盤 (trophoblast-originating cells) の増殖によるものではないという事実(表3)から断定できる。

以上の事は、器官形成期以降の胎児の正常な発育の為

図9 Effects of Act. D on placental growth (rat)



には奇形臨界期の直後のごく限られた時期に胎盤機能が充実されなければならぬ時期が必要である事を示唆するものである。

2. Act.D 投与による胎盤の代謝抑制効果と胎児発育障害

妊娠第11日及び第18日ラット妊娠では(それぞれ second trimester 及び third trimester の初め) Act.D 0.07 γ /g を母体に投与し、母体、胎盤及び胎児の DNA (³H-thymidine uptake), RNA (³H-uridine uptake) 及び蛋白 (¹⁴C-glycine uptake) の合成 rate をみると図9右のように、対照群では胎盤の DNA 合成 rate のピークは妊娠第11日ごろに存在するが、それは第11日目における微量かつただ1回の Act.D 投与によつて激減し、ついに回復されることはなかつた²⁾。RNA 及び蛋白合成 rate も同じく阻害を受けたがその程度はむしろ妊娠第18日 (third trimester 初) において著明であり、一方 DNA 合成 rate は第18日 Act.D 負荷ではもはやほとんど影響がなかつた。以上の成績は胎盤機能の充実期(ラット妊娠第11~12日ごろ)における DNA 合成の阻害がそれ以後の胎盤機能の発達の上に長く影響を残すらしい事を想像させる。これをうらづけるものとして、胎盤の alkaline phosphatase (AP) 及び leucine aminopeptidase (LAP) の経過をみると、妊娠第11日における Act.D ただ1回の侵襲によつて LAP は一定した傾向がなかつたが、AP は以後の経過の上で対照より約30%の低値をつづけるという事が確認された(図10)。また、物質通過の面ではブドウ糖通過は Msp 抑制時とは異なつた抑制を受け、IgG では第11~15日の負荷は第21日(予定日)まで影響を残した(図11)。これらの成績は second trimester における Act.D 1回負荷が functional protein (酵素) や、酵素を必要とする物質輸送に対しても永続

図10 Act. D処理の胎盤内酵素への永続効果 (ラット) (妊娠第11日, Act. D 0.07 γ /g, one-shot)

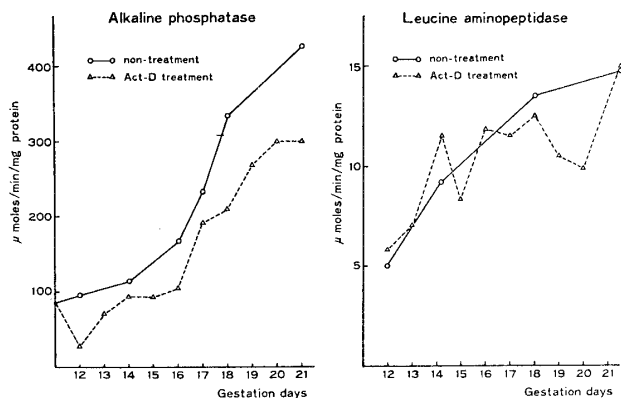
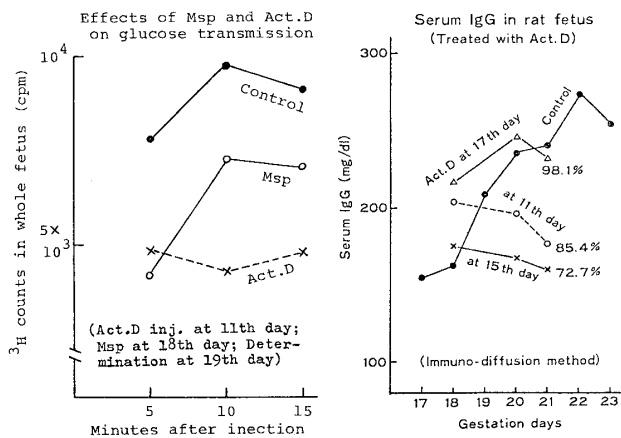


図 11



的な影響をもつ場合のあり得る事を示すものである。

3. 実験的 SFD 胎盤における核 DNA 量の分布

ラット正常妊娠第18日および21日を対照とし, Msp 第18日負荷—第21日開腹群, および Act.D 第11日負荷—第18日開腹群の子宮・胎盤組織切片につき Feulgen 反応を行ない, 脱落膜層, 基底層, 迷路層の各層の細胞核の DNA 量を測定した. 測定には Olympus 定量化顕微鏡 Model BHB を用い, DNA 量の分布はリンパ球核を $2n$ とし, 核径 22μ までの細胞核につき任意単位により表現した. その結果, 核 DNA 量の分布は Msp 群では迷路層外層細胞 (labyrinthine giant cells) では 24.26 ± 8.05 (対照21日, 18.38 ± 7.32), 同内層 (fetal capillary cells, fetal mesenchyme cells, etc.) では 3.67 ± 1.92 (対照21日 4.54 ± 2.47) で, 迷路層外層細胞における変性化と活性化の混在が推測された. しかし脱落膜層, 基底層では変化が少なかった. 一方, Act.D 群では Msp 群のそれとかなり趣きを異にし, 脱落膜層では 4.58

± 3.41 (対照第18日 2.50 ± 0.98), 基底層では 16.59 ± 5.37 (対照第18日 37.57 ± 16.03), 迷路層外層では 13.00 ± 3.41 (対照18日 33.57 ± 6.37), 同内層では 14.43 ± 5.22 (対照18日 5.44 ± 4.07) であった. 以上の成績は, Msp 群では主変化が迷路層にあり, かつ damage と修復との混在を思わせるのに対し, Act.D 群では主変化は基底層にあり, それは基底層細胞の変性と少数の active (live) cells の混在によるものと考えられる.

これらの所見は表3に一括した組織学的所見とおおむね一致し, また前に述べた生化学的な成績をも支持している. そして Act.D による damage が主として胎盤と母体との接点となる basal zone の場所にかかるという事実は, Msp による damage が主として物質交換の場である迷路層に生ずると極めて対照的であり, ここにも SFD (=FGR) 発生の多様性がうかがわれる.

D. 胎盤機能障害のラット胎児発育及び生後発育に及ぼす影響^{4) 17) 18)}

妊娠の second trimester における胎盤侵襲法である Act.D 法, 及び third trimester の侵襲法である Msp 法が, 胎盤および胎児発育の集約としての体重にいかにか影響を及ぼすかについて述べたが, 以下ではこれらの阻害法が胎児臓器 (主に脳, 肝) の発育にどんな影響を及ぼすかに焦点をあてて考えてみたい.

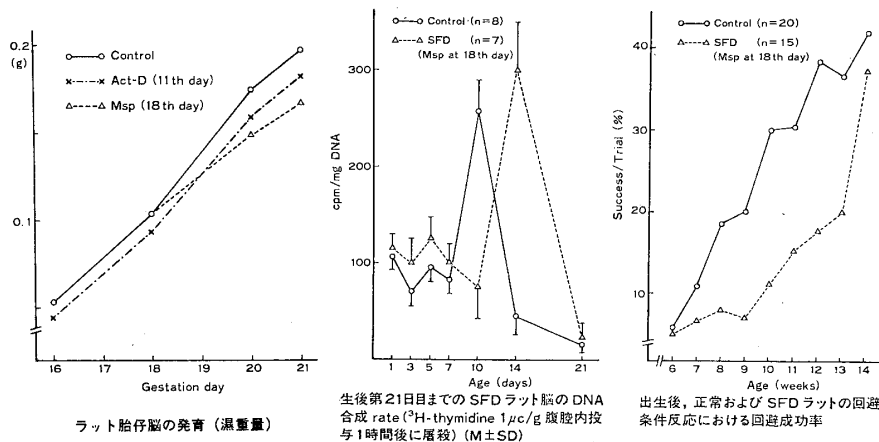
1. 胎児期抑制の生後発育及び行動機能に及ぼす影響

胎児期の胎盤抑制—胎児発育の抑制が生後にもこれがひきつがれるかどうかを検討した. Msp 侵襲によつて体重においては生後14週間の観察ではついで対照に追いつく事はなかつた. 行動機能面 (探索行動及び回避条件反応) では分娩後数週間は対照にくらべ遅れがみられ, それ以後はゆつくり対照に追いついた. なかんづく探索行動量は生後5~7週で対照と同じになった事から体力 (筋力) 面での回復は比較的早いものと思われる⁴⁾.

2. 脳発育

分娩までの経過では, 脳重量は Act.D 法では対照より約10%低い線を対照にはほぼ平行して上昇して行くが, Msp 法では侵襲後からの対照との差は漸次大きくなっていった. しかしこれを脳/体重比という観点から見ると, これら2法とも常に対照のそれより大であることから, 脳は他臓器にくらべよく守られている臓器であることがわかる. しかし生後の観察では, Msp 法に関する限り, 脳細胞の分裂 (DNA 合成 rate) は対照より4日遅れ (ラットでは最終的な脳細胞分裂は生後7~10日にある), この遅れは学習能力 (プザーによる条件反応獲

図12 胎児期及び生後の脳発達ならびに行動発達 (ラット)



得能)で最も顕著で、生後14週 (adult) に至つてようやく対照に追いついた⁴⁾ (図12)。

3. 肝発育

肝は second 及び third trimester の侵襲によつて最も影響を受けやすい臓器のように思われる。肝の重量は Msp 法では減少だけするが、Act.D 法では妊娠第20日までは対照より低値だが、第21日にはかえつて対照より大となる。しかしこれを DNA 合成 rate という面からみると、Act.D 群では対照群にあるべき妊娠第16日の DNA 合成 rate の山は、平坦化し、かつそれ以後は下降の一途をたどる事から、Act.D 法における第21日の重量の増加は細胞数の増加によるものではないと云えるようである。Msp 法による肝発育抑制を組織学的に、あるいは autoradiography でみると、肝細胞の分化程度及び造血組織の残存程度などの面からして、肝の臓器としての機能には対照より数日の遅れがみられ、すなわち SFD (=FGR) 肝はやや未熟であると云う事ができる。

生後の観察では、Msp 侵襲によつて肝重量は少なくとも生後3週間は対照に追いつかないが、肝/体重比の上では3週後には対照と差がなくなる。肝における細胞の増殖指標である DNA 合成 rate は対照より約3日遅れている。肝の glycogen 量は生下時対照の約65%と少なく、生後3日には最低に達し、以後漸次回復する。mitochondria の cytochrome c+c₁ は分娩直後から低値だが生後10日以降は対照より高値となり、また cytochrome a+a₃ は出生直後は対照と大差がないが以後7日目までは低く、14日後からは対照に追いつく。

4. IgG 産生能

ヒトの場合と異なりラットの場合には胎生期に母体から受ける IgG はさほど多くなく、むしろ生後母乳より受ける部分及び自ら産生する部分が大きいとされるが、Act.D 法及び Msp 法で作つた SFD 仔の生後21日まで

の観察では対照より常に低値であり、かつその増加率は体重のそれより小であつた。SFD 仔の吸乳力及び消化管からの IgG 吸収力の低下という事も考慮から除外する事はできないが、SFD 仔は生後の IgG 産生能が低いのではないかとこの疑問を抱かせるに十分な成績であろう。

E. 全体のまとめ

子宮内胎児発育を胎盤の機能という面から追及し、両者の間の因果関係ならびに病態生理について若干の成績を得た。

1. 胎盤の正常な機能とは、正常な胎盤血流 (UPBF) によつて支えられたバランスのとれた胎盤機能である。この中の最重要因子 UPBF には母体側条件が大きな影響をもつ。

2. 胎盤の機能障害にもとづく胎児の発育障害は、(A) second trimester 初 (胎盤機能充実期) における minimal damage によるものと、(B) 胎盤機能完成期 third trimester における強制的胎盤障害、の2種類に分類できる。(A) の存在についての実験的証明は今回が初めてである。

3. 前者 (A) の結果として生ずるのは、いわゆる原因不明の (あるいは母体疾患のない) SFD に近く、後者 (B) によつて生ずるのは、従来から知られていた母体疾患 (中毒症、腎炎 etc.) による SFD (=FGR) に近いと考えられる。

4. 後者 (B) における強制的 SFD (=FGR) の発生の本態は、UPBF の変化とそれにともなる胎盤の物質輸送機能の低下である。一方、second trimester に起原する SFD 発生には、この時期 (胎盤の機能系発育の時期) における胎盤への minimal damage が大きな意味をもつ。

5. SFD (=FGR) 児は、未熟児ほどではないにせよ、生後の短期及び長期予後の上で handicap を負つ

ていると考えられる。

謝 辞

本研究については、国立衛生試験所大阪支所薬理部長加納晴三郎博士、近畿大学医学部産婦人科教室野田起一郎教授、奈良医大薬理学教室、同神経精神科教室、同生化学教室、同第2病理学教室、同衛生学教室、同がんセンター腫瘍病理講座の御教示・御支援に深く感謝する。また、研究費については文部省科学研究費 No. 977291 (1974), No. 14829 (1976), 厚生省心身障害予防研究 (1976), および奈良医大産婦人科教室同門会、奈良県産婦人科医会、東北大産婦人科教室同窓会の御援助によつた事を付記して感謝の意を表する。

文 献

1. 板橋武彦：子宮頸部 myometrial clearance 法による妊娠子宮血流動態の研究。産婦の進歩, 26: 255, 1974.
2. 森山郁子：SFD 発生環境の基礎的研究—血流、胎盤代謝機能の胎仔及び新生仔に対する影響。産婦の進歩, 28: 369, 1976.
3. 中野義一：SFD 胎盤におけるアミノ酸輸送と c-AMP system に関する研究。産婦の進歩, Vol. 29, 1977 (投稿中)。
4. 植田充治：子宮発育障害のラット脳発育及び生後行動におよぼす影響。産婦の進歩, 29: 1, 1977.
5. 潮田悦男：Microspheres 法による子宮胎盤循環動態の研究。産婦の進歩, 28: 175, 1976.
6. 山口龍二：妊娠中毒症における胎児—胎盤系, B. 機能的変化, 現代産婦人科大系 17B, pp. 255—271, 中山書店, 東京, 1973.
7. 山口龍二：胎盤の物質通過性, 現代産婦人科大系 14A₂, pp. 105—171, 中山書店, 東京, 1975.
8. 山口龍二：胎盤の酵素。胎児医学, pp. 59—78, 同文書院, 東京, 1975.
9. 山口龍二：SFD に関係する胎盤機能とその診断。新生児誌, 12: 403, 1976.
10. Kimura, Ch. and Yamaguchi, R.: Clinical significance of the fetal PSP test. Tohoku J. exp. Med., 99: 165, 1969.
11. Matsuda, T., Nakano, Y., Nishikawa, Y. and Yamaguchi, R.: Feto-maternal amino acid patterns and cyclic AMP in the human placenta with abnormal pregnancies, particularly with SFD. Tohoku J. exp. Med., 121: 253, 1977.
12. Moriyama, I., Ushioda, E., Ishibashi, S., Hiraoka, H., Shimozato, N. and Yamaguchi, R.: Production of HSAP by human placenta in tissue culture. Acta Obst et Gynaec Jap., 21: 86, 1974.
13. Moriyama, I., Hiraoka, K. and Yamaguchi, R.: Teratogenic effects of food additive ethyl-p-hydroxy benzoate. Studies in pregnant rats. Acta Obst et Gynaec Jap., 22: 94, 1975.
14. Moriyama, I.: Respiratory function of placental mitochondria, especially oxidative phosphorylation and ATPase activity. Acta Obst et Gynaec Jap., 23: 10, 1976.
15. Moriyama, I., Hiraoka, K. and Yamaguchi, R.: Studies on the formation of experimental SFD induced with actinomycin D in pregnant rat. Acta Obst et Gynaec Jap., 23: 219, 1976.
16. Moriyama, I., Ishibashi, S., Hiraoka, K., Ueda, S., Noda, T. and Yamaguchi, R.: Studies on the placental functions of experimental SFD in rats. Acta Obst et Gynaec Jap., 23: 225, 1976.
17. Moriyama, I., Ueda, S. and Yamaguchi, R.: Studies on the somatic and mental development in experimentally induced SFD rat after birth. Acta Obst Gynaec Jpn., 29: 1157, 1977.
18. Moriyama, I., Ueda, S., Noda, T. and Yamaguchi, R.: Mechanisms of retarded mental development in Msp-induced SFD rats, especially on DNA synthetic rate of the brain. Acta Obst Gynaec Jpn., Vol. 29, 1977 (to be published).
19. Ushioda, E., Yamaguchi, R., Nishikawa, Y. and Shintani, M.: Uteroplacental blood flow in several abnormal pregnancies of rats studied with the microspheres method. Acta Obst et Gynaec Jap., 23: 231, 1976.
20. Yamaguchi, R. and Kimura, Ch.: Experimental studies on a new test for placental permeability by phenolsulfonphthalein injection to the fetus. Tohoku J. exp. Med., 99: 159, 1969.
21. Yamaguchi, R., Itahashi, T., Nishikawa, Y. and Ushioda, E.: Evaluation of uteroplacental blood flow in late pregnancy by cervical-myometrial clearance method. Acta Obst et Gynaec Jap., 20: 199, 1973.
22. Yamaguchi, R., Itahashi, T., Nishikawa, Y. and Ushioda, E.: Significance of cervical-myometrial clearance test as an index of uteroplacental blood flow in late pregnancy. Acta Obst et Gynaec Jap., 20: 206, 1973.
23. Yamaguchi, R., Ushioda, E., Nishikawa, Y. and Shintani, M.: Uteroplacental blood flow in normal and prolonged pregnancies pursued with tracer microspheres. Acta Obst et Gynaec Jap., 22: 175, 1975.
24. Yamaguchi, R., Takei, H., Ushioda, E., Nishikawa, Y., Moriyama, I., Ueda, S. and Noda, T.: Induction of SFD by microspheres blocking of placenta in rats and its influence on uteroplacental blood flow. Acta Obst et Gynaec Jap., 23: 83, 1976.
25. Yamaguchi, R., Shimozato, N., Nishikawa, Y. and Moriyama, I.: Diagnosis of placental function by prediction curves for HSAP. Tohoku J. exp. Med., Vol. 121, 1977 (to be published).
26. Yamaguchi, R., Matsuda, T., Nakano, Y., Kyuma, M. and Nishikawa, Y.: Effect of cyclic AMP on placental active transport of amino acid in rats. Tohoku J. exp. Med., Vol. 122, 1977 (to be published).