ウサギ胎盤の形態形成と血管構築に関する機能形態学的研究

山口大学大学院連合獣医学研究科

林　一彦

2014 年 9 月

目次

緒論 3

第一章　ウサギ胎盤迷路部の組織学的観察

　第一節　材料と方法 7

　第二節　観察結果 9

　第三節　考察 18

第二章　ウサギ胎盤における母体側血管の構築

　第一節　材料と方法 28

　第二節　観察結果 30

　第三節　考察 35

第三章ウサギ胎子胎盤の血管走行および血流様式

　第一節　材料と方法 38

　第二節　観察結果 42

　第三節　考察 46

総合考察 52

要約 64

謝辞 68

文献 69

付図 72

緒論

動物界において最も進化した状態にあると考えられる有胎盤類だけが、胎生という機構を有している事実は、進化の過程において、卵生から胎生への転換が大きな意義を持つことを示唆している。卵生に対する胎生の最大の利点は、器官発生に利用できる時間の延長という点にある。つまり、卵生では卵黄に蓄えられる栄養分に限界があり、おのずと、器官発生に利用できる時間にも限界が生じてくる。これに対して、胎生では母体から直接栄養分を得ることができ、器官発生に利用できる時間は、いわば無限に延長できる可能性がある。このような器官発生に利用できる時間の延長によって、それだけより複雑な器官の初期形成が可能になったと考えられる。この胎生という機構において最も重要な役割を担っているのが胎盤である。

胎盤の形態は、その機能の複雑さを示すように、動物種間で変化に富み、近縁種においても胎盤関門の構成、血流様式において、かなりの相違をみせている[1)]。胎盤は大きく分けて、胎子の絨毛膜と子宮内膜が接して作られる半胎盤と、胎子絨毛膜細胞が合胞体性の栄養膜 trophoblast を作りこれが脱落膜化した母体子宮内膜を破壊して接着する真胎盤とに分かれる。イヌ、ネコ、げっ歯類、ヒト、サルとともにウサギはこの真胎盤に含まれる。真胎盤は絨毛膜から成る胎盤胎子部と子宮内膜固有層からの胎盤子宮部とが結合してできている。この

うち胎盤胎子部は母体—胎子間の血流が最も接近する部位で、ウサギでは、この部位に迷路が形成される。

胎盤関門を構成する組織は、母体側には子宮上皮、結合組織、血管内皮の３種類、胎子側には絨毛上皮、結合組織、血管内皮の３種類があり、胎盤関門の構成による分類では上皮絨毛型 epitheliochorial、結合織絨毛型 syndesmochorial、内皮絨毛型 endotheliochorial、血絨毛型 hemochorial の４型に分類される。そして、ウサギは、このうち母体血液と trophoblast が直接、接している hemochorial 型に分類される。さらに、同じ hemochorial 型のなかでも、ラット・マウスなどでは trophoblast が３層認められ、ウサギでは２層、モルモットでは１層しか認められず、それぞれ hemotrichorial 型、hemodichorial 型 hemomonochorial 型として区別される[2,3,4]。この hemodichorial の状態はウサギ胎盤の迷路部において認められる。

妊娠が成立し胎盤が形成されることで、子宮内において母体と胎子の連絡が開始することになるが、胎盤が形成されるだけでは胎子と母体をつなぐ胎盤本来の機能が発揮されるわけではない。胎盤への母体血液および胎子血液の分布があって初めて、血液栄養素、酸素、老廃物などの物質が母体ー胎子間で交換されるようになり、胎盤本来の機能が発揮されるようになる。このとき、子宮動脈に由来する母体血管は妊娠の進展に伴って大きく変化し、形態学的な再構

成を受ける。臍動脈・静脈由来の胎子血管系も、胎盤の形成とともに急速に発達する。すなわち、胎盤の本質は血管構築の再編成と言えるが、この胎盤内血管再構成は動物種によって大きく異なる。ヒト、げっ歯類の胎盤における血管構築については、よく知られているがウサギ胎盤において詳細な報告はない。ウサギ胎盤は絨毛膜からなる胎盤胎子部と子宮内膜固有層からなる胎盤子宮部とが結合してできている真胎盤であり、その中でも血絨毛型胎盤に分類され、他の上皮絨毛型、内皮絨毛型に比べて、母体ー胎子血流間の介在する胎盤関門の構成成分が少ないことから、胎盤形成における組織再構築と血管再構築の関係を検討するには適切なモデルと考えられる。また、ウサギは排卵時刻や胎子の発生段階が正確に把握できることから、古くから繁殖学的研究や催奇形性試験に用いられてきた。ウサギの胎盤特性の解明は、実験動物学的に重要な知見となり得る。

本研究では着床直前から満期までのウサギ胎盤を形態学的に詳細に観察した。特に迷路部の形成過程と栄養膜の機能分化に注目し、さらに母体系循環の血管構築、胎子系循環の血管構築をラテックス注入標本、メルコックス樹脂標本を用いてその経時的変化を形態学的に追及し、胎子組織と母体組織から作られる胎盤形成における組織再構築と母体組織および胎子組織の対応である血管再構築の関係を経時的、形態的に観察した。これらの検討からウサギ胎盤の特性を

明らかにし、さらには胎盤という組織の特性を明らかにすることを目的とした。

第一章　ウサギ胎盤迷路部の組織学的観察

第一節　材料と方法

材料となるウサギ妊娠子宮は、すべて母体をペントバルビタールで麻酔後、速やかに取り出され、以下の処置が施された。また、妊娠子宮より任意に胎子を取り出し、その重量を測定し、妊娠の進行にともなう増加を Text Fig 1 に示した。

１．光学顕微鏡的観察

材料は妊娠 7 日から 30 日（満期）までの妊娠子宮２０例を用いた。胎盤組織片は子宮の長軸方向に対して垂直に切り出された。切り出した胎盤組織片は 10%中性緩衝ホルマリンおよび Bouin 液で固定した。固定した組織片は定法に従いパラフィンに包埋後、6～8μm の切片を作製し、Hematoxylin-Eosin（H-E）染色を施した。

２．電子顕微鏡的観察

材料は妊娠 12 日から 30 日（満期）までの妊娠子宮１７例を用いた。妊娠子宮壁を子宮広間膜反対縁で子宮の長軸方向に切開し、胎盤組織を速やかに採取した後、迷路部を分離し、1mm 角以下に細切した。細切組織片は 2.5%グルタールアルデハイドー2%パラホルムアルデハイド混合液（0.1M カコジル酸緩衝液、pH7.4、7%ショ糖）で４℃、２時間、前固定された。その後、0.05M 同緩

衝液で充分洗浄して１％四酸化オスミウム（OsO4）溶液（0.05M カコジル酸緩衝液、pH7.4、0.14M ショ糖）で４℃、１時間、後固定を行った。後固定の後、組織片をエタノール上昇系列で脱水、酸化プロピレンを経て、Epon812 に包埋した。包埋した組織は Sorvall MT5000 型 Ultramicrotome で超薄切片とした後、酢酸ウラニルとクエン酸鉛による二重染色を施し、日立 H-7600 型電子顕微鏡（加速電圧 100KV）で観察した。また、同時に 1～2μm の厚切り切片を作製し、1%トルイジンブルーで染色して、光学顕微鏡的観察に用いた。

第二節　観察結果

１．光学顕微鏡的観察

本研究に用いた最も初期（妊娠 7 日）の妊娠子宮では trophoblast と子宮上皮の接触はまだ認められなかった。しかし、妊娠子宮は非妊娠子宮と比べて明らかに太さを増し、将来、胎盤部となる部位は、子宮の漿膜面からでも識別できる程、腫脹していた。Fig.1 からわかるように、この時期の子宮粘膜は間膜側の中央に位置する最も大きな placental fold、反間膜縁に向かって最も遠く位置する最も薄い ob-placental fold、および両者の中間に位置する periplacental fold の３部位に区別できた。このうち、placental fold の部分が将来、胎子成分とともに chorio-allantoic placenta を形成する。この部位の子宮上皮は顕著な増殖を示しており、合胞体 symplasma へと変化する傾向が認められた（Fig.2）。また、粘膜固有層では、血管がよく発達し、多くの静脈洞 sinusoid が見られた（Fig.3）。この時期には後述する trophoblast による血管内皮の置換はまだ認められず、母体の動脈系には内皮が存在した。

子宮上皮と trophoblast の接触は妊娠 9 日において初めて認められた（Fig.4）。既に知られているように、ウサギの着床様式は中心着床であった。Trophoblast と接触している区域の子宮上皮および子宮腺は合胞体を形成していた（Fig.5）。このように、子宮上皮は合胞体を形成し、変性の徴候を示してはいるものの、

まだ消失しておらず、連続的に存在していた。この時期までは、まだ迷路部の形成は認められなかった。

妊娠 11 日あるいは 12 日頃になると、trophoblast の侵入がさらに進み、迷路部 labyrinth、接合部 junctional zone、脱落膜 decidua の 3 部位が区別できるようになった。しかし、この時期の迷路部は、まだ胎盤壁の 1 / 5 から 1 / 4 ほどの厚さしかなく、脱落膜部が大部分を占めていた (Fig.6)。迷路部は trophoblast、胎子間葉組織、胎子毛細血管から構成されており、母体成分としての毛細血管では内皮がすでに消失していた。つまり、母体血液と trophoblast が直接、接触しており、既に血—絨毛状態を呈していた。ただ、この時期の母体血液腔は、かなりの広さを持っており、一方胎子間葉組織中に見られる胎子毛細血管は、まばらであった (Fig.7)。

妊娠の進行とともに迷路部は急速に発達し、妊娠 15 日では胎盤壁の 1 / 3 から 1 / 2 の厚さを占めるようになった。迷路部の構成成分に変化は見られないが、trophoblast は索状を示すようになり、複雑に分枝し、迷路部の形成初期では、かなり広かった母体血液腔を細分するような発達分化を示した。また、胎子間葉組織の毛細血管もさらに発達し、母体血液腔により接近するようになった (Fig.8,9)。

妊娠 18 日では迷路部はさらに発達を続け、trophoblast は妊娠 15 日材料で見

られた索状からさらに分枝を重ね、母体血液腔をより細かく分けてゆき、その結果として、複雑な網目構造を示すようになった。胎子間葉組織は、この時期ほとんど認められなくなり、胎子毛細血管は trophoblast 層の領域へ侵入を開始し、母体血液腔にさらに接近するようになった（Fig.10,11）。

妊娠 30 日（満期）になると迷路部は胎盤壁の 1 / 2 から 2 / 3 を占めるようになった。また、胎盤葉 placental lobe の外形は、より扁平になり、典型的な盤状を示すようになった（Fig.12）。胎盤葉は脱落膜部を共有して外見上２葉に分かれ、双胎盤の様相を呈した。胎盤葉の外形は変化を示したが、迷路部の構造は trophoblast の菲薄化が進行しているものの、全体としては妊娠 18 日期の構造と同じように、やはり網目構造を示しており、trophoblast は満期まで存続していた（Fig.13）。

最終的に母体と胎子の血流間に介在する胎盤障壁の構成成分として、光顕的には trophoblast、胎子毛細血管内皮のみが認められた。つまり、母体血液と trophoblast が直接、接触しており、血ー絨毛状態を呈していた。

２．電子顕微鏡的観察

１）胎盤障壁の構成成分とその経時的変化

本観察に用いた最も初期（妊娠 12 日）の材料の迷路部で、すでに母体毛細血

管内皮は消失しており、母体―胎子の血流間に介在する胎盤障壁は trophoblast と胎子毛細血管内皮とだけで構成されていた。このうち、trophoblast は光顕では一層のように見えたが、電顕的には母体血液に接する outer layer trophoblast とその内側に位置する inner layer trophoblast の二層に区別された（Fig.14）。しかし、この時期の trophoblast は全体的に厚く、胎子毛細血管も trophoblast にそれほど接近していないので、母体―胎子血流間はまだ、かなりの距離を持っていた。

妊娠 15 日になると、outer trophoblast はまだ、全体的に厚いが inner trophoblast の特に核のみられない部分は、薄くなってきていた。しかし、inner trophoblast と胎子毛細血管はまだ、離れており胎盤障壁はそれほど短縮されていなかった（Fig.15）。

妊娠 19 日頃になると、胎盤障壁の短縮化が急速に進行した。inner trophoblast はやや薄くなる程度であったが、outer trophoblast は厚い部分と薄い部分が明らかに区別できるようになった。また、胎子毛細血管も trophoblast へ入り込むようになり、母体血液と急速に接近し、trophoblast の基底膜と胎子毛細血管内皮の基底膜が融合している部位もあった（Fig.16,17）。outer trophoblast が薄くなっている部分では胎盤障壁の厚さは 1.5 μm から 2.0 μm まで減少しており、outer trophoblast、inner trophoblast、および胎子毛細血管内皮の計３層から

構成されていた。

この時期以後、胎盤障壁の構成成分には変化がみられなかった。しかし、妊娠の進行とともに outer trophoblast の薄い部分の割合が増加し、その部分に細孔 pore が多く見られるようになった。inner trophoblast には細孔は見られず、満期まで連続的構造を保持していた（Fig.18）。胎盤障壁の厚さは満期に向かって進行性に減少し、特に胎子毛細血管内皮の菲薄化が顕著であった。最終的な胎盤障壁の厚さは 0.5μm から 1.0μm にまで減少していた。しかし、依然として trophoblast の基底膜と胎子毛細血管内皮の基底膜が融合せず、２層の基底膜がそれぞれ明らかに認められる部位が大部分を占めていた(Fig.19)。

以上のことから、ウサギ胎盤迷路部は母体血液に trophoblast が直接、接触し、かつ trophoblast が２層認められる hemodichorial の状態を持つことが確認された。

２）胎盤障壁の構成成分の微細構造とその経時的変化

ｉ）Outer trophoblast

Fig.20 からもわかるように、細胞境界なしに複数の核が見られることから、outer trophoblast は合胞体性であった。妊娠初期（12 日）の outer trophoblast の細胞質は全体的に厚く、核は極性なしに存在していた。細胞質には小型で卵形から桿状のミトコンドリアが均等に分布していた。また、内部に電子密度の

高い均質な物質を含んだ粗面小胞体や遊離リボゾームも認められた。しかし、全体としては細胞小器官の発達は悪かった（Fig14,21）。

妊娠 15 日になると細胞小器官が急速に発達し、特に粗面小胞体が細胞質全体に非常に多く見られるようになった（Fig.22）。小胞体の内部には電子密度の高い均質な物質が多く含まれていた。こうした粗面小胞体はまた、しばしば平行に配列する傾向を示した（Fig.22,23）。ミトコンドリアは小型で球形のものが多くなり、これも細胞質全体に見られた。また、遊離リボゾームも多く認められた。しかし、滑面小胞体、ゴルジ装置はほとんど認められなかった。

妊娠 19 日になると細胞質は厚い部分と薄い部分とに明らかに分かれた。核は細胞質の厚い部分に見られ、この厚い部分の細胞質には球形から桿状のミトコンドリアが多く見られ、粗面小胞体、遊離リボゾームも細胞質全体に均等に認められた（Fig.16）。しかし、滑面小胞体、ゴルジ装置はほとんど認められなかった。細胞質の薄い部分は小器官に乏しく、遊離リボゾームが見られる程度であった。

妊娠 21 日のものでも、これまでと同様に細胞質の厚い部分にかなり多くの粗面小胞体が認められた。（Fig.24）。

この時期以後、細胞小器官は満期のものでやや発達が悪かったものの、ほぼ同程度の発達と分布を示した（Fig.25）。また、細胞質の薄い部分には妊娠の進

行とともに細孔が増加した（Fig.18）。

母体血液に面する outer trophoblast の表面には微絨毛が認められた。この微絨毛は妊娠初期には数が多く、妊娠が進行するにつれて減少する傾向が認められた（Fig.26,27）。細胞質が厚い部分と薄い部分に分かれてからは、薄い部分では微絨毛がほとんど見られず、主に厚い部分にだけ認められた（Fig.27）。また、母体血液に面する部分、特に微絨毛の基部には多くの pinocytotic vesicle が認められた（Fig.27,28）。

また、outer trophoblast は対側（隣接）の outer trophoblast と指状嵌合を持ち、狭い cleft を作っていた。これは Akhouri[5] がウサギ胎盤迷路部で観察した inter tubular cleft に相当するもので、本論文でもこの名称を用いる。これは妊娠１５日のものから見られ、所々、デスモゾームで結合していた（Fig.29）。また、この cleft に沿って粗面小胞体が平行に配列しているのが、しばしば見られた（Fig.23）。この cleft に沿って多くの pinocytotic vesicle も認められた（Fig.29）。指状嵌合の度合、pinocytotic vesicle の数は妊娠の進行とともに増加した（Fig.30）。

妊娠期間を通して、outer trophoblast は inner trophoblast とデスモゾーム結合を持ち、細胞間空間を形成していた。また、この細胞間空間に面する細胞質区域に pinocytotic vesicle が認められた（Fig.31,32）。

ⅱ）Inner trophoblast

Fig.33 からわかるように、この層の trophoblast は隣接する細胞と明らかな境界を持っていることから、細胞性であると思われる。しかし、妊娠の後半では Fig.34 のように細胞境界なしに連続している部位が見られるようになり、部分的には合胞体性になっていた。

Inner trophoblast は妊娠全期間を通して、細胞質の大部分が薄く、核が位置する部分だけが厚かった。細胞小器官の発達は悪く、核が位置する細胞質の厚い区域でも、少数のミトコンドリア、遊離リボゾームが認められるだけであった（Fig.35）。しかし、pinocytotic vesicle は所々に認められた（Fig.36）。また、この層はさまざまに折り重なり、多くの細胞外空間を持つ層板様の構造を持っていた（Fig.37）。

Inner trophoblast の胎子毛細血管側は満期のものにおいても、大部分の部位で基底膜は連続的に存続していた（Fig.38）。

ⅲ）胎子毛細血管内皮

妊娠の進行とともに薄くなっていく傾向にあり、満期のものでは極限的な薄壁構造を示した。細胞小器官は乏しく、ミトコンドリア、粗面小胞体などがわずかに認められるだけであった（Fig.39）。内皮細胞の内腔面、間葉側の両面に pinocytotic vesicle が見られ、これは満期に近づくものほど多かった（Fig.36）。

内皮細胞相互はjunctional complexで密に接合しており、有窓構造は認められなかった（Fig.40）。また、内皮細胞の基底膜は満期のものにおいても存在していた（Fig.19）。

第三節 考察

１．ウサギ胎盤迷路部の完成時期について

　ウサギの chorio-allantoic placenta の形成は妊娠 8 日の trophoblast と子宮上皮の接触から開始する[3)]。この時期では子宮上皮は合胞体(形質胞体)symplasma へと変化はしているものの連続的に存在している。つまり、epitheliochorial の状態にある。その後、trophoblast は侵入を開始し、妊娠 9 日のうちに trophoblast は母体結合組織中に侵入し、母体血管に到達する。その過程で、理論的には syndesmochorial、endotheliochorial の状態を経験すると思われる。10 日になると母体血管に侵入を開始し、10 日のうちに hemochorial の状態が確立する。そして、11 日になると trophoblast に伴われて迷路部に胎仔間葉組織が認められるようになる。

　本研究においては、妊娠 9 日の材料で epitheriochorial の状態は確認されたが、syndesmo-および endotheliochorial の状態は確認できなかった。次の段階は妊娠 11,12 日の迷路部で見られ、すでに hemochorial の状態にあり、胎子間葉組織の侵入も認められた。しかし、この時期の迷路部は hemochorial の状態を示しているものの、chorion のヒダ形成は未熟で、母体血液腔は広く、胎子毛細血管の分布もまばらで母体―胎子血流間は、かなりの距離を持っていた。つまり、物質交換の点からみると、まだ未完成な状態にあると言える。これ以後、

trophoblast の侵入と発達が進み、迷路部は索状から、より複雑に分化し、妊娠 18 日前後で物質交換にとって好都合な網目構造を示すようになる。Amoroso[7)]が妊娠 17 日以降、trophoblast も消失し、迷路部は部分的に hemoendotherial の状態になっていると述べたことからわかるように、この時期では trophoblast の菲薄化が、かなり進行している。また、電顕的にも、満期まで２層の trophoblast が存続し、hemodichorial 型であることは確認されたが、この時期から trophoblast の菲薄化が顕著になり、胎盤障壁が急速に縮小している。以上のことから考えると、ウサギ胎盤迷路部は構造的には妊娠 18 日前後で完成するものと推察される。

２．栄養膜の機能分化について

1）Outer trophoblast について

　胎盤障壁を構成している成分のうちで、outer trophoblast は最も細胞小器官が豊富で、物理的な障壁としてだけでなく、多くの機能を保有していることが推察される。また、母体血液に直接、接触しているという位置関係から、特に母体―胎子間の物質交換に関係しているものと思われる。この outer trophoblast の機能を知るために、次の各項目について考察した。

a）物質交換について

胎盤における物質交換は単純拡散、能動輸送および絨毛膜上皮の食作用などと多様である。このうち単純拡散によって交換される物質の代表的なものは血液ガス（酸素および二酸化炭素）と数種の電解質などである。この単純拡散による交換効率は(1)母体側および胎子側の血液中の物質の濃度差、(2)交換に有効な膜表面の面積および(3)膜の厚さに影響される[8)]。

ウマ、ブタ、ウシなどの epitheliochorial 型胎盤ではマクロ的には絨毛膜と子宮粘膜がそれぞれヒダを形成して接触し、またミクロ的にも両上皮は微絨毛による指状嵌合を形成し、microcotyledon を作り、物質交換に有効な膜の表面積を増加させている。Endotheliochorial 型胎盤ではマクロ的には迷路を形成することによって母体と胎子両組織の接触面積を増加させており、ミクロ的には母体血管周囲の非細胞性層に trophoblast が複雑に入りくんで、ここでも母体と胎子両組織間の接触面積の増加をもたらしている。このように各型において母体と胎子両組織間の接触面積を増加させるような構造が認められる[9)]。

ウサギのような hemochorial 型胎盤はマクロ的には endotheliochorial 型胎盤と同様に迷路を形成することによって、母体と胎子両組織間の接触面積を増加させており、また、母体—胎子血流間に介在する胎盤障壁の構成成分は他の型よりも少なく、単純拡散には有利な構造を持っている。それでも、母体血液に面する outer trophoblast の表面には微絨毛の形成が認められ、母体と胎子両組

織間の接触面積を増加させていた。さらに、ウサギにおいては妊娠の進行とともに outer trophoblast の細胞質が薄くなっている領域が増加し、これも単純拡散の効率を高めている。また、この細胞質が薄くなっている部位には、満期に近づくにつれて細孔の増加が認められた。同じ様な細孔が hemotrichorial 型に属するラット胎盤迷路部の outer trophoblast にも認められている [10]。迷路部においては交換される物質によってその経路が異なり、細孔が存在する領域は主に単純拡散による血液ガス交換を行っていると考えられた。

以上のことから考えると、ウサギ胎盤迷路部の outer trophoblast に見られる細孔は母体—胎子血流間に介在する障壁を薄くすることによって単純拡散による物質交換の効率を高める役割を果たしていると推察される。また、満期に近づくにつれて、outer trophoblast 表面の微絨毛が減少し、それに対応するように細孔が増加していく。このことから、これらの構造は互いに補いあって、単純拡散による物質交換に深く関連している可能性が推察される。

血液ガス、数種の電解質などと違って、能動輸送によって交換される物質として、グルコース、血漿タンパク質などがある。このうち、グルコースについては、グルコーストランスポーターである GLUT1 が outer trophoblast に発現していることが知られており [11]、グルコースもこの部位で交換されている可能性が高い。

グルコースより大きい血漿タンパク質などは pinocytotic vesicle に依存する能動輸送によって交換が行われると考えられている。ウサギ胎盤迷路部の outer trophoblast では母体血液に面する各部に pinocytotic vesicle が認められるが、特に intertubular cleft に沿って多数、認められる。

数種の hemochorial 型胎盤を比較した研究[12]では母体血漿からの物質吸収のためには、母体血漿が比較的停滞の状態にある領域が必要であることが示唆されている。ラット、マウスのように trophoblast が 3 層認められる hemotrichorial 型胎盤では母体血液に最も近い層とその次の層の間に母体血漿が停滞すると思われる領域が存在し、その第 2 層の trophoblast に多くの caveolae が認められる。また、モルモットのような hemomonochorial 型胎盤では比較的大きな微絨毛が集団で母体血液腔へ突出している領域が認められ、この領域で母体血漿が停滞状態にあると思われている。Hemodichorial 型胎盤に属するウサギ胎盤迷路部では、多くの指状嵌合が認められる intertubular cleft がこの部位に相当すると考えられる。

Colloidal thorium を静注することによってウサギ胎盤における大きな粒子の透過性を観察した研究[5]では、intertubular cleft は所々、デスモゾームで結ばれているにもかかわらず、colloidal thorium は容易にこの部位に侵入していた。このことは、少なくとも少量の血漿や代謝産物がこの cleft を通過していること

を示している。また、この cleft に隣接する trophoblast 細胞質内に比較的多くのミトコンドリアが認められ、cleft に沿って多くの pinocytotic vesicle も観察された。このことから、この部位は能動輸送による母体血漿からの物質吸収に対して重要な役割を果たしていることが推察される。

b）内分泌機能ついて

ウサギ胎盤迷路部の outer trophoblast には非常によく発達した粗面小胞体や遊離リボゾームが認められた。これはラット、マウス、モルモット、ヒトなどの hemochorial 型胎盤に共通で母体血液に最も近い trophoblast 層にこの特徴が認められる[12),13)]。また、イヌ、フェレットおよびネコの合胞体性 trophoblast にも同様な構造が認められる。これらの構造から、この部位が蛋白合成能を持っている可能性が示唆される。

実際にヒト胎盤の合胞体性 trophoblast は蛋白ホルモンである絨毛性ゴナドトロピン(HCG)、胎盤性ラクトゲン(HPL)を合成し、かつ分泌することが知られている[14)]。しかし、妊娠中のウシ、ウマ、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギおよびモルモットの血清中には HPL 類似物質は認められないことが報告されている[15)]。また、ウサギは妊娠の全期間中、下垂体摘出に不耐性であることが知られており[16)]、このことから考えるとウサギ胎盤はほとんど絨毛性ゴナドトロピンを分泌していないことになる。

このようにウサギ胎盤での蛋白ホルモン分泌の可能性は、まだ明確ではないが、形態からみて、何らかの目的の蛋白合成が行われている可能性が高い。

これ以外に胎盤の内分泌機能としてよく知られているものにステロイドホルモン分泌能がある。これまで、多くの種類の胎盤の trophoblast においてステロイド脱水素酵素(HSD)活性の存在が証明され、trophoblast におけるステロイドホルモンの産生が示唆されてきた [14),17)]。しかし、ウサギ胎盤迷路部の trophoblast においては HSD 活性の存在はほとんど認められていない [18)]。

ステロイド分泌細胞の特徴としては 1)滑面小胞体、2)管状あるいは小胞状のクリステのミトコンドリア、3)脂肪小滴、4)著明なゴルジ装置、などがあげられる。ウサギ胎盤迷路部の outer trophoblast では、これらのどの構造物もほとんど認めらなかった。しかし、一般に胎盤の trophoblast は HSD 活性を持ち、ステロイドホルモンを合成することが知られているにもかかわらず、上記のようなステロイド分泌細胞としての特徴を有していないという結果が多数、報告されている。それゆえに、trophoblast の細胞微細構造からだけではステロイドホルモン分泌能の有無を判断することは難しい。それでも、ウサギは妊娠の全期間中、卵巣摘出に不耐性であること [16)] から考えて、胎盤迷路部の outer trophoblast がステロイドホルモンの分泌能を保有している可能性は少ないと推察される。

2) Inner trophoblast について

この層は outer trophoblast と比較して細胞小器官の発達が非常に乏しかった。このことはウサギ胎盤迷路部の観察を行った Larsen[3]、Wynn and Davies[19] らの結果とほぼ一致している。故に、この層が内分泌等の機能的な働きを持っているとは考えにくい。ただし、pinocytotic vesicle が認められおり、また、グルコーストランスポーターである GLUT3 が発現していることも知られており[11]、物質交換には寄与していると推察される。

以上のことから考えると inner trophoblast は内分泌器官としての役割よりもむしろ、placental barrier の構成成分として果たす役割の方が重要であると思われる。妊娠後半のウサギ胎盤迷路部では outer trophoblast に多くの細孔が認められるようになるが、これに対して inner trophoblast は最後まで連続的構造を示した。また、colloidal thorium を静注することによってウサギ胎盤の透過性を観察した実験[5]でも、outer trophoblast と inner trophoblast が作る細胞間空間には colloidal thorium の蓄積が認められたが、inner trophoblast はこの粒子の通過をほとんど許さなかった。ラット、マウスのような hemotrichorial 型の胎盤迷路部でも、母体に最も近い trophoblast には細孔が認められ、それ以外の trophoblast は満期まで連続的構造を示している[10][12]。また、この内側の trophoblast は ferritin を通過させないことがラットで確認された[20]。

以上のことからtrophoblastが複数存在するhemochorial型胎盤においては、内側のtrophoblastがplacental barrierとして、かなり大きな役割を果たしていることが推察される。

3) 胎子毛細血管内皮について

胎子毛細血管内皮は妊娠の進行とともに薄くなってゆき、満期では極限的な薄壁構造を示す。細胞小器官も乏しいことから、内分泌等の機能を持っている可能性は少ない。しかし、pinocytotic vesicleが認められることから、物質交換は活発に行われていると考えられる。また、位置関係から考えて、胎子血液からの物質の取り込みに特に関係している可能性も推察される。

同じhemochorial型胎盤であるラット、マウスと異なって、ウサギ胎盤の胎子毛細血管内皮では満期においても有窓構造は認められず、連続的構造を示した[10)12)]。この違いはplacental barrierを構成しているtrophoblast層の数に関係があるのかもしれない。すなわち、ラットおよびマウスの胎盤迷路部ではouter trophoblastに細孔が認められるが、それ以外に連続的構造を示すtrophoblastが２層存在している。これに対して、ウサギ胎盤迷路部においては連続的構造を示すtrophoblastはinner trophoblastの１層しか存在しない。故に、placental barrierとしての機能がやや劣っている可能性が考えられる。そこで、inner trophoblastを補って、胎子毛細血管内皮がplacental barrierとし

て機能維持に関与している可能性も考えられる。

第二章　ウサギ胎盤における母体側血管の構築

第一節　材料と方法

１．光学顕微鏡観察

材料は、非妊娠子宮および妊娠 8,13,18,23 日齢および妊娠満期（妊娠 25－29 日）の妊娠子宮を用いた。材料となるウサギの子宮は、すべてウサギをペントバルビタールで麻酔後、放血で死に至らしめた。その後、開腹し、肝静脈を切り開き、腹大動脈よりヘパリンを加えた生理食塩水で十分に灌流を行った後、10%中性緩衝ホルマリンで灌流固定を行った。その後、採取した子宮もしくは胎盤をブアン固定または 10%中性緩衝ホルマリンによる固定を行い、定法に従ってパラフィン包埋した。その後、2－4μｍの切片を作製し、定法に従って H-E.染色、Elastica van Gieson （EVG）染色、Azan 染色を行い観察した。

２．実体顕微鏡観察

ラテックス注入標本：光学顕微鏡観察での採材方法と同様、灌流固定後のウサギに腹大動脈より朱色に着色したラテックス（ラテックス＃６０２、岡本理研）を注入した。樹脂の流出を防ぐために卵巣動脈と子宮動脈を結紮し、採取した子宮を 10%中性緩衝ホルマリンで十分に固定し、エアノール上昇系列で十分に脱水後、2%KOH 水溶液に浸した。1 日おき KOH 水溶液に対するグリセリン溶液の混合率を 1/4 ずつ増加させ、最後に完全なグリセリン溶液に置換させ

保存した。

３．走査型電子顕微鏡（SEM）観察

樹脂鋳型標本は、光学顕微鏡観察での採材方法と同様に、灌流固定後のウサギに腹大動脈より半重合状態に調節したメルコックス樹脂（メルコックス CL、応研商事）を注入した。樹脂の流出を防ぐために卵巣動脈と子宮動脈を結紮し、子宮ごと材料を採取した。温湯中で樹脂を重合硬化させた後、20%KOH 水溶液に浸漬し、組織を腐食させた。その後流水中で腐食組織を十分に洗い流し、得られた鋳型標本を十分に乾燥させた。その後、樹脂鋳型標本の小片を真鍮試料台にマウントしてさらに乾燥させた後、イオンスパッタリング装置（JFC-1500、日本電気）を用いて白金を蒸着させた。その後、走査電子顕微鏡（JSM-6100、日本電子）で観察した。

４．X透過装置による観察

妊娠満期のウサギの耳介静脈より、麻酔前投与薬であるケタラール５０とホリゾンを静注し、イソフルランで吸入麻酔維持し、心肺機能を心電計で監視しながら以下の処置を施した。腹部を剃毛、白線に沿って切開後、腹腔内より子宮を取り出し X 線透過装置の直下に置いた。腹大動脈より血管造影剤（ウログラフィン）を少しずつ注入しながら X 線血管造影撮影を行った。撮影した画像をフィルムに焼き付けて観察を行った。

第二節　観察結果

１．非妊娠子宮における動脈系の血管構築

　子宮動脈（uterine artery）は、内腸骨動脈もしくは総腸骨動脈から起こり、子宮広間膜内を子宮角に沿って長軸方向に走行した（Fig.41）。個体によっては左右側の子宮動脈が子宮頚の背位で吻合し、アーケードを形成するものもあった。途中、子宮広間膜内で子宮分節動脈（segmental artery）を派生しながら卵巣方向に走行し、最後に卵巣動脈や自らの近位端と吻合して複数のループを形成した。子宮分節動脈は子宮間膜内では顕著な蛇行を示しながら走行し、走行の途中、子宮広間膜中で２～３本に分枝した（Fig.41）。分枝した分節動脈の各々は蛇行しながら走行し、子宮角に到達すると子宮筋層に対して直角に入り込んだ。その後それぞれが腹側と背側に分枝し、弓状動脈（arterial arcade）となって細枝を出して胎盤ヒダ（placental fold）、胎盤周囲ヒダ（periplacental fold）および反胎盤ヒダ（obplacental fold）に血液を供給し、最終的に毛細血管網を形成した。

2. 妊娠子宮および母体側胎盤の血管構築

１）一般構築

　妊娠子宮における血管構築について、模式図に示した（Fig.42）。子宮動脈、

子宮分節動脈の走行、吻合などの構築は非妊娠子宮と同様であった。ひとつの胎盤に対して、２～３本の子宮分節動脈が分枝していた。分枝した各々の子宮分節動脈は非妊娠と比べ、蛇行が軽減した。メルコックス血管鋳型標本により、非妊娠子宮同様、弓状動脈が子宮壁に分布する様子が観察された。残りの大部分の子宮分節動脈は基底脱落膜の直前で、数本のラセン動脈（spiral artery）に分枝した。ラセン動脈は蛇行しながら、分枝したり細枝を出す事なく、そのまま基底脱落膜内を進み、動脈洞につながった。動脈洞は、基底脱落膜と迷路部の間に球状、あるいは紡錘状の構造として観察され、双盤状の胎盤の各々にそれぞれ３～４個観察された（Fig.43）。動脈洞の各々は、一本のラセン動脈からのみ血液を供給されていた。放射状動脈（radial artery）の一次枝はひとつの動脈洞から２～３本派生した（Fig.43）。放射状動脈の一次枝は動脈洞より胎盤迷路部の胎子までほぼ直線的に走行し、その後二次枝を派生しながら迷路部の間膜側を進み、最終的にひとつの胎盤の迷路部全体に広く分布した（Fig.43）。双盤状の胎盤を交差する血管の分布は見られなかった。二次枝は時に三次枝を派生しながら迷路部全体にその枝を広げ、最終的に迷路部全体の絨毛間腔へ分枝した。

血管壁の組織学的な観察（Fig.44-46）では、ラセン動脈は細動脈の様相を呈していた（Fig.45）。動脈洞は内膜と外膜を持ち、胎盤完成期の動脈洞壁には発

達した平滑筋組織の層が観察されたが、弾性線維は観察されなかった(Fig.46)。放射状動脈は平滑筋組織に乏しく、細動脈の特徴を呈していた（Fig.47)。動脈周囲には膠原線維が発達していた。

２）妊娠に伴う血管の経時的変化

①子宮外血管

子宮動脈と子宮分節動脈は、その径を経時的に増加させた。妊娠 0 日では直径 0.5mm であったのが、妊娠満期（妊娠２５日）では、4mm に達した。卵巣動脈は、妊娠が進むにつれて子宮角の最も卵巣側に位置した胎児の胎盤に直接分節動脈を分枝した（Fig.48)。

②子宮壁に分布する動脈

弓状動脈は子宮壁に分布した。妊娠 13 日目の SEM 鋳型標本により、弓状動脈は胎盤周囲ヒダや反胎盤ヒダに血液を供給して最終的に毛細血管網を形成していることが観察された。この血管網は、非妊娠子宮のものと比べ内径が大きく、毛細血管とは異なる特殊なものであった。

③ラセン動脈

動脈洞へ血液を供給するラセン動脈は、妊娠 13 日には基底脱落膜に出現し蛇行を示すが、妊娠期間を通じて大きな変化は見られなかった。

④動脈洞

妊娠 8 日には確認できなかったが、妊娠 13 日には動脈洞が形成されている様子が観察された（Fig.44）。壁には Azan 染色で赤色に染まる線維状のものが見られたが、平滑筋組織は発達が悪かった。妊娠 18 日の動脈洞は妊娠 13 日のものに比べ、その内径を広げた。妊娠 23 日には動脈洞壁の中間層が Azan 染色で濃赤色に染まり、壁に平滑筋組織が観察された。血管内皮細胞は消失し、内皮の位置には大型の栄養膜細胞が存在していた。（Fig.46）。妊娠満期になると、平滑筋組織はさらに発達しその層は厚くなるが、妊娠期間を通じて動脈洞壁に弾性線維を観察することは出来なかった。

⑤放射状動脈～絨毛間腔

動脈洞より分枝した放射状動脈は、妊娠 13 日には、二次枝を分岐しながら迷路部に分布するが、三次枝を分岐することはまれで、二次枝の数も少なかった（Fig.49）。その後絨毛間腔へ多くの細枝を分岐するが、その内径は大きく絨毛間腔も発達が悪かった。胎盤完成期（妊娠 18 日）になると放射状動脈が発達し、二次枝は数こそ増えないが緩やかな蛇行を示すようになり（Fig.50-a）、胎盤全体に分布した。二次枝は三次枝を出しながら、三次枝は二次枝の隙間を埋めるように分布し、それらは絨毛間腔へ無数の枝を出した。網目状の絨毛間腔が SEM 標本で観察された（Fig.50-b）。

妊娠中期以降における動脈洞～絨毛間腔の直径の経時的な変化を Table1 に要

約した。絨毛間腔の内径は妊娠 13 日にから小さくなっていったが、形態学的にその密度は明らかに増加した。妊娠満期では絨毛間腔はさらに発達する様子が観察された（Fig.51）。妊娠期間を通じて動脈壁に弾性線維が観察されることはなかった。

第３節　考察

１．母体側血管構築の完成時期について

　母体側血管では、子宮動脈が子宮広間膜中で子宮分節動脈を派生しながら走行し、子宮分節動脈は一つの胎盤に対して２～３本の枝を出し、基底脱落膜の直前でさらに数本のラセン動脈に分枝した。ラセン動脈は著しく蛇行しながら、分枝したり、細枝を出す事なく、そのまま基底脱落膜を進み、動脈洞へつながった。動脈洞へ血液を供給するラセン動脈および動脈洞は妊娠 13 日には出現が認められた。動脈洞は、基底脱落膜と迷路部の間に球状、あるいは紡錘状の構造として観察され、双盤状の胎盤にそれぞれ３～4 個観察された。動脈洞のそれぞれは、一本のラセン動脈からのみ血液を供給されていた。一つの動脈洞からは２～３本の放射状動脈一次枝が派生した。放射状動脈は妊娠 13 日には、二次枝を分岐しながら迷路部に分布し、妊娠 18 日になると放射状動脈は発達し、胎盤全体に分布するようになり、二次枝は三次枝を出しながら、三次枝は二次枝の隙間を埋めるように分布し、それらは絨毛間腔へ無数の枝を出した。絨毛間腔は SEM 標本においてブラシ状に細かくなる様子が観察され、その密度は経時的に増加した。一方、絨毛間腔の内径は経時的に小さくなった。これらの所見から、ウサギ胎盤における母体側血管の構築は妊娠 18 日前後で完成するものと推察される。

２．母体側血管（動脈洞、放射状動脈）の走行について

動脈洞は基底脱落膜と迷路部の間に球状、あるいは紡錘状の構造として観察され、双盤状の胎盤にそれぞれ３～４個観察された。齧歯類、霊長類においても、機能的に似たような血管の配置が見られることが示されている[21)22)23)24)]。ラットにおいては、子宮間膜へ分布する動脈のうち１～２本が胎盤の動脈叢に劇的に広がり、迷路部に血液を供給している。また、ヒトにおいては胎盤の基本単位が胎児の小葉であることが示されており、この広い空間には各々一本のラセン動脈によって血液を供給されている。このように、機能的ならびに血行力学的見地から、ウサギの胎盤の迷路部と、齧歯類および霊長類の絨毛胎盤は非常に類似している。

ウサギの動脈洞は、Carter ら[25)] によって、その機能が調べられている。彼は動脈洞の内径は放射状動脈に比べ、２０倍も大きく、血行力学上重要であると述べている。また、組織学的な観察により、胎盤完成期の動脈洞壁には発達した平滑筋組織が観察された。このことは動脈洞が収縮可能なことを示唆している。さらに、血管拡張に関与している eNOS がラセン動脈、動脈洞に分布していることも知られており[26)]、胎盤への血液供給調節に深く関与していることが推察される。

放射状動脈の一次枝はひとつの動脈洞から２～３本派生するものの、その内

径は動脈洞よりはるかに小さかった。Bernoulli の方程式によると、直線的な血流の速度は、伸長するほど速度は減少し、血管壁への圧力は増加する [25]。この方程式が成り立つとすれば、内径の大きな動脈洞から内径の比較的狭い放射状動脈へ血液を還流する際、放射状動脈を流れる血液はゆっくりと環流される上に、比較的高圧に流れる事が推測される。これにより血液は胎盤迷路部を効率よく循環でき、母体と胎子の間の物質交換に都合よく働くことが推測される。放射状動脈は動脈洞より分岐した後、まず胎盤迷路部の胎子側までほぼ直線的に走行し、胎子側に分布した後、迷路部の間膜側方向に二次枝を伸ばした。この構造的特徴は、迷路部において間膜側よりも胎子側の方が、胎子の組織が多く分布することから考えても、より効率的に栄養膜と母体血液を接触させるための構造であると推測される [27]。

第三章　ウサギ胎子胎盤の血管走行および血流様式

第一節　材料と方法

１．　光学顕微鏡観察

1)H.E.染色標本

材料は、妊娠 13、18 日齢の胎盤を用いた。材料となるウサギの胎盤はすべて、ウサギをペントバルビタール(ソムノペンチル 40mg/kg)で麻酔後、開腹、子宮を切開して採材した。採材した胎盤は 10%中性緩衝ホルマリン液で固定し、定法に従ってパラフィン包埋した。その後胎盤を水平断する 4μm の切片を作製し、定法に従って H-E 染色)を行った。作製した標本は、光学顕微鏡および BIO-Zero(Biozero BZ-8100　KEYENCE　大阪)で観察した。妊娠 13 日の標本は BIO-Zero を用いて絨毛管腔と胎子血管の面積および周囲長を計測し、その比(絨毛管腔／胎子血管)を算出した。

2)トルイジンブルー染色標本

材料は、妊娠 13、18、26 日齢の胎盤を用い、HE 染色標本と同様に採材した。採材した胎盤は、2%パラホルムアルデヒド - 2.5%グルタールアルデヒドで前固定、1%四酸化オスミウムで後固定して、エタノール上昇系列で脱水し、酸化プロピレンで置換後、エポキシ樹

脂に包埋した。その後ウルトラミクロトーム(Leica Ultract UCT)を用いて 1µm の厚切り切片を作製し、定法に従ってトルイジンブルー染色を行った。

作製した標本は BIO-Zero で観察し、胎子血管と絨毛間腔の面積、および周囲長を計測し、その比(絨毛管腔／胎子血管)を算出した。

２．実体顕微鏡観察

材料は、妊娠 25、26 日齢の胎盤を用いた。組織切片標本での採材と同様に麻酔、開腹した。子宮、羊膜を切開して胎子を取り出し、胎子腹大動脈からヘパリン添加生理食塩水を流して胎盤を灌流し、さらに 10%中性緩衝ホルマリン液で灌流固定を行った後に、朱色に着色したラテックス樹脂(ラテックス＃602　岡本理研　東京)を注入した。樹脂の流出を防ぐために臍帯を結紮して採取し、10%中性緩衝ホルマリン液で十分に固定し、エタノール上昇系列で十分に脱水後、2%KOH 溶液に浸して組織を透明にした。その後 1 日おきに KOH 溶液に対するグリセリン溶液を 25%ずつ増加させ、最後に完全なグリセリン溶液に置換させて、透明標本を作製した。

３．走査型電子顕微鏡（SEM）観察

材料は、妊娠 25、26、28 日齢の胎盤を用いた。ラテックス樹脂透

明標本での採材と同様に、麻酔、開腹し、必要に応じて子宮、羊膜を切開して胎子を取り出した。

1）胎子側標本

胎子側の標本は、ラテックス樹脂透明標本作製と同じように灌流・固定を行い、胎子腹大動脈、臍静脈、またはその両方から、硬化剤を加えて半重合状態にしたメルコックス樹脂(メルコックス CL 応研商事　東京)を注入して作製した。樹脂の流出を防ぐために臍帯を結紮して胎盤を採取し、温湯中で樹脂を重合・硬化させた後、20%KOH 水溶液に浸漬し、組織を腐食させた。その後、流水中で腐食組織を十分に洗い流し、得られた鋳型標本を十分に乾燥させた。

胎子腹大動脈からは赤色のメルコックス樹脂を、臍静脈脈からは、青色のメルコックス樹脂を注入した。

2）母体側標本

母体側標本は子宮静脈から上記と同様に灌流・固定を行い、その後半重合状態にした青色のメルコックス樹脂を注入した。樹脂の流出を防ぐために子宮動脈を結紮して子宮ごと採取し、以下は胎子側標本と同様に処置した。

3）母体 - 胎子標本

母体‐胎子標本は、まず胎子側標本を作製するように胎子腹大動脈から灌流・固定して、赤色のメルコックス樹脂を注入し、臍帯を結紮した後、母体側標本を作製するように子宮静脈から同様にして青色のメルコックス樹脂を注入し、子宮動脈を結紮した。その後子宮ごと採取し、以下は胎子側標本と同様に処置した。

作製した標本は、実体顕微鏡観察および低真空走査型電子顕微鏡(Miniscope® TM3000　日立　東京)で観察した。

第二節　観察結果

1. ウサギ胎盤の胎子側血管走行

ラテックス標本の観察では、胎子から双胎盤に達する 2 本の臍動脈と、双胎盤から胎子へ戻る 1 本の臍静脈が確認された(Fig.52A)。さらに胎盤表面を走る血管および胎子側胎盤に無数の房状構造(Fig.52B)、胎子側胎盤の表層と深層をほぼまっすぐにつなぐ構造(Fig.52C)が見られた。

メルコックス標本の実体顕微鏡観察では、ラテックス標本で見られた胎盤表面の血管、無数の房状構造に加え、胎子側胎盤深部で U ターンする構造が見られた(Fig.53B)。

腹大動脈および臍静脈からメルコックスを注入した標本では、動脈を示す赤色血管は、2 本の臍動脈がその両方が胎盤付近で分岐し、両胎盤葉へ伸びていた(Fig.53A)。双胎盤に伸びた臍動脈の分枝は、胎盤表面を走りながらさらに分枝を派生して徐々に細くなっていった。一方静脈を示す青色血管は、胎盤表面の血管が吻合し集合して、１本の臍静脈となっていた(Fig.53A)。また、この標本では、房状構造が青色、U ターンする血管が赤色メルコックスとなっていた(Fig.53B)。房状構造の間にはほぼ円形の穴が数箇所認められた

(Fig.54)。双胎盤の大きさは非対称であり、個体差が見られた(Fig.55)。

メルコックス標本の走査電子顕微鏡観察では、房状構造は毛細血管網によって構成されていた。毛細血管はリング状の網目を作りながら房を縦断するように走っており、血管新生像である盲端の血管も多く見られた(Fig.56A)。房状構造の毛細血管は、胎子側では胎盤表面を走る血管と、母体側では U ターン構造の血管と繋がっていた(Fig.56B1、B2)。

以上をまとめると、ウサギ胎盤の胎子側血管走行は次のような構造である。胎子から伸びた 2 本の臍動脈が胎盤付近で分岐し、両胎盤葉へ伸びる。両胎盤葉に伸びた臍動脈の分枝は、胎盤表面を走りながら分枝を派生し、分枝は迷路部内部へ侵入してほぼ直線的に走行し胎子側胎盤の深部に達する。深部に達した分枝は U ターンしてさらに分岐し、毛細血管を派生して胎子側に向かう房状構造を形成する。房状構造を形成する毛細血管は、リング状の網目を作りながら胎子側へ走行しており、いたるところに血管新生像である盲端の血管も見られる。房状構造の胎子側では毛細血管が吻合しながら胎盤表面を走り、その後 1 本の臍静脈となって胎子へ向かう。

以上の結果をまとめると、母体血液と胎子血液の血流様式は、概

して対向流方式と言える(Fig.57)。

２．胎子血流と母体血流の位置関係

母体側メルコックス標本の観察では、胎盤迷路部から母体へ帰る血液は胎子側血管の房状構造を覆うように流れていた(Fig.58A)。胎盤を通った母体血は集められ、母体側胎盤直下で太い血管へと流れていた(Fig.58B)。その後子宮壁の弓状静脈を通り、子宮分節静脈、子宮静脈へと流れた(Fig.58C)。

3. 表層から深層までの胎盤構造の移り変わり

胎子側胎盤ではヒダ状になった絨毛が見られ、絨毛内には胎子血管が走行し、絨毛間には絨毛間腔が展開していた(Fig.59A)。妊娠 13 日と比較すると、これらの構造は妊娠 18 日の方が複雑かつ細密になっていた(Fig.59B1、B2)。

母体ー胎子境界面では、核の密度が高くヘマトキシリンに良く染まった胎子側胎盤と、核の密度が低くヘマトキシリンにあまり染まらなかった母体側胎盤が見られた(Fig.60A)。その境界部にはウサギ胎盤の特徴である合胞体が見られ、母体側胎盤には母体由来の血管が豊富に見られたが、胎子血管はこの領域へは侵入していなかった(Fig.60B)。

母体側胎盤では、動脈洞や、そこから伸びた放射状動脈が見られた。妊娠 13 日と比較すると、動脈洞は妊娠 18 日の方が大きく、数も多かった。

4. 胎子血管と絨毛間腔との面積比、周囲長比

胎子血管および絨毛間腔の数と密度は妊娠が進行するにつれ増加し、ひとつひとつの内径は小さくなった(Fig.61)。胎子血管と絨毛間腔のサイズは妊娠 13 日では同程度のため、面積比および周囲長比は 1 付近であったが、妊娠が進行するにつれて絨毛間腔の方が大きくなり、妊娠 26 日では面積比・周囲長比は 2 倍ほどになった。(Table.2)

第３節　考察

１．胎子側血管構築の完成時期について

胎子側血管では、胎子から伸びた２本の臍動脈が胎盤付近で分岐し、両胎盤葉へ伸び、両胎盤葉に伸びた臍動脈の分枝は、胎盤表面を走りながら分枝を派生し、分枝は迷路部内部へ侵入してほぼ直線的に走行し胎子側胎盤の深部に達した。深部に達した分枝はＵターンしてさらに分岐し、毛細血管を派生して胎子側に向かう房状構造を形成した。房状構造を形成する毛細血管は、リング状の網目を作りながら胎子側へ走行しており、いたるところに血管新生像である盲端の血管も見られた。房状構造の胎子側では毛細血管が吻合しながら胎盤表面を走り、その後１本の臍静脈となって胎子へ向かう。胎子側胎盤では房状になった絨毛が見られ、絨毛内には胎子血管が走行し、絨毛間には絨毛間腔が展開していた。妊娠 13 日と比較すると、これらの構造は妊娠 18 日の方が複雑かつ細密になっていた。このことから、胎子側血管の構築も妊娠 18 日前後で完成するものと推察される。

２．胎子側血管の走行について

胎子側血管は、胎盤表面を分岐しながら走行する動脈が迷路部に潜り込み、迷路部深部で反転して、放射状に房状の毛細血管構造を

形成して胎盤表面へと戻り、吻合して静脈となっていた。

迷路部に入り込んだ動脈は、直線的に胎子側胎盤深部に達して反転、分岐し、毛細血管を派生していた。この構造によって毛細血管での血流速度を遅くし、血圧を高くしていることが予想される。毛細血管の直径はウサギの赤血球の大きさとほぼ同じであることから、この房状構造で物質交換が行われていると考えられる。また、胎子の毛細血管の管腔は母体側の絨毛管腔よりやや小さかったことから、胎子血液よりも母体血液のほうが流量は多いと推測される。流体力学の連続の式より、平均流速はその部分の断面積に反比例することから、総断面積が大きくなる毛細血管では、血流速度が遅くなっており、総表面積も増えることから、母体と胎子の物質交換に都合よく働くと考えられる。

房状の毛細血管は母体側から胎子側に向かって蛇行し、リング状の構造を作りながら走行していた。この構造により、血管の表面積は大きくなり、母体血液と胎子組織がより広範囲で接する様になると考えられる。血液ガス交換率は、母体と胎子の接する表面積に比例し、胎盤関門の距離の 2 乗に反比例する[28]ことからも重要な構造である。確認は出来なかったが、このリング状構造の中を母体絨毛

間腔が通っている可能性が示唆される。また、盲端の血管は向かい合って存在しており、今後繋がってリング状構造を形成すると予想される。

母体血液と胎子血液は通常、反対方向から胎盤に流入し、さらに多くの種において母体血は、まず胎盤の胎子側に向かい、その後物質交換が行われる細い絨毛間腔に流れる[29]。ウサギ胎盤の胎子側血流方向は、物質交換が起こるであろう房状毛細血管で母体側から胎子側に流れていた。一方、ウサギ胎盤の母体側血流は、今回作製した母体側標本では母体血液が房状毛細血管の周りを取り囲む様に分布したため、房状構造内での母体血と胎子血の関わりは解明出来なかったが、胎子側から母体側に向かって流れていることは確認でき、胎子血と母体血は対向流型(countercurrent system)であった。房状構造内の母体絨毛間腔に樹脂が入らなかった理由としては、先に胎子血管に樹脂を流したため、絨毛間腔が押し狭められたためと予想される。

胎盤の血流様式はガス交換率に影響を与える。母子間の酸素交換率の要因として、1)胎盤に流れる母体、胎子動脈の酸素分圧、2)母体血液と胎子血液におけるヘモグロビン解離曲線、3)母体血と胎子血

におけるヘモグロビン濃度、4)母体血と胎子血液の酸素解離曲線の位置における二酸化炭素輸送機能、5)子宮と臍血量の比率、6)胎盤における血流配列が挙げられ、さらに 6)が、a)胎盤における血流様式、b)酸素に対する一定の胎盤拡散、c)酸素運搬の対して得られる表面積、d)母体と胎子のヘモグロビンが胎盤膜を隔てる平均距離、に分けられている[30)]。

胎盤における血流様式は、対向流型(countercurrent system)、並列型(concurrent system)、交差型(crosscurrent system)、プール型(多絨毛型)(pool system)に大きく分けられる。対向流型にはイヌやネコの内皮絨毛膜胎盤および齧歯目や重歯目の血絨毛膜胎盤、並列型にはブタの上皮絨毛膜胎盤、交差型にはウシやウマの上皮絨毛膜胎盤、プール型；多絨毛型には霊長目の血絨毛膜胎盤が分類されている。

ウサギ胎盤の胎子毛細血管は蛇行し、リング状構造などを持つことや、放射状動脈の分岐が複雑に伸びていることから、対向流型に分類されていながらも交差型の要素を含んでいるが、母体側胎盤との境界付近では絨毛間腔と胎子血管が平行となっていた。このような構造はカピバラやテンレック、ハネジネズミでも報告されている

[29]。

対向流型では、最も酸素や栄養素に富んだ母体血液が、最も胎子に近い胎子組織に触れることから、酸素や栄養素が効率よく胎子に向かうと予想される。　特に酸素や二酸化炭素などの拡散分子に関して優れており[31]、交差型であるヒツジの上皮絨毛膜胎盤よりも、対向流型である齧歯目や重歯目の胎盤がより拡散能力に優れているという報告もある[32]。

本研究により、ウサギ胎盤における絨毛間腔および胎子血管の経時的変化が明らかとなり、絨毛間腔の方が面積および周囲長が大きくなることが明らかとなった。

妊娠の進行に伴い絨毛のヒダ状構造、胎子血管、絨毛間腔は細密になったことから、流れる母体血液量、胎子血液量は増え、母体血液と胎子組織はより広範囲で接触するようになると考えられる。

本研究で調べた絨毛間腔および胎子血管の面積比はそれぞれの血管容積を、周囲長比はそれぞれの表面積を 2 次元的に表している。絨毛間腔の方が面積比、周囲長比が大きくなった理由として、胎子血液の方が母体血液よりも酸素に対して高い親和性がある[33]ため、胎子が酸欠にならないよう母体の血流量を多くしていると予想され

る。一方でウサギや齧歯目では、ヒツジに比べて胎子の体重あたりの母体血流量が少ないという報告がある[34)]が、これはウサギや齧歯目が盤状胎盤で多胎であるのに対し、ヒツジは絨毛部が散在する叢毛胎盤で一般的に双胎であることが関係していると考えられる。また、妊娠 18 日の周囲長と面積比の違いは、周囲長比については妊娠 18 日の時点で胎子側胎盤も母体側胎盤も構造の点で完成しているために妊娠 26 日に近い値になり、面積比については妊娠 18 日以降の胎子の急激な成長に合わせて血液量が増加したために大きく変化したと推察される。

総合考察

１．ウサギ胎盤迷路部の完成時期について

　ウサギの完成した chorio-allantoic placenta の迷路部は、trophoblast と母体血液が直接、接触する hemochorial 型に含まれる。また、その中でも trophoblast が２層認められる hemodichorial 型であることが示されてきた。同じ hemochorial 型でも、ラット、マウスなどでは trophoblast は３層認められ、モルモットでは１層しか認められず、それぞれ hemotrichorial 型、hemomonochorial 型として区別される [2,3,4]。

　本研究においても、ウサギ胎盤迷路部では満期まで２層の trophoblast が存続し、hemodichorial 型であることが電顕的に確認された。しかし、これは最終的な形態であって、ここに達するまでには、trophoblast の侵入程度によって、Grosser の分類 [6]による各段階の状態を経験してきているはずである。これら発達過程の迷路部においても胎子に対して栄養物の供給、また胎子からの老廃物の排泄が間断なく行われている。しかし、最終的な hemodichorial の状態になって初めて最も効率のよい物質交換が行われ、胎子が急速に発育していくものと推察される。このことから、迷路部の完成時期を明確にすることは、ウサギの繁殖学的特性を明らかにするとともに、実験動物学的に意義のあることと思われる。

本研究においては、妊娠 9 日の材料で epitheliochorial の状態が確認され、次の段階は妊娠 11、12 日の迷路部で見られ、すでに hemochorial の状態にあり、胎子間葉組織の侵入も認められた。しかし、この時期の迷路部は hemochorial の状態を示しているものの、chorion のヒダ形成は未熟で、母体血液腔は広く、胎子毛細血管の分布もまばらで母体—胎子血流間は、かなりの距離を持っていた。つまり、物質交換の点からみると、まだ未完成な状態にあると言える。これ以後、trophoblast の侵入と発達が進み、迷路部はより複雑に分化し、妊娠 18 日前後で物質交換にとって好都合な網目構造を示すようになる。Amoroso[7]が妊娠 17 日以降、trophoblast も消失し、迷路部は部分的に hemoendotherial の状態になっていると述べたことからわかるように、この時期では trophoblast の菲薄化が、かなり進行している。また、電顕的にも、この時期から trophoblast の菲薄化が顕著になり、胎盤障壁が急速に縮小している。以上のことから考えると、ウサギ胎盤迷路部は構造的には妊娠 18 日前後で完成するものと推察される。

母体側血管の構築から見てみると、子宮動脈が子宮広間膜中で子宮分節動脈を派生しながら走行し、子宮分節動脈は基底脱落膜の直前で、さらに数本のラセン動脈に分枝した。ラセン動脈は著しく蛇行しながら、分枝したり、細枝を出す事なく、そのまま基底脱落膜を進み、動脈洞へつながった。動脈洞へ血液

を供給するラセン動脈および動脈洞は妊娠 13 日には出現が認められた。動脈洞のそれぞれは、一本のラセン動脈からのみ血液を供給されており、ひとつの動脈洞からは２〜３本の放射状動脈一次枝が派生した。放射状動脈は妊娠 13 日には、二次枝を分岐しながら迷路部に分布し、妊娠 18 日になると放射状動脈は発達し、胎盤全体に分布するようになり、二次枝は三次枝を出しながら、三次枝は二次枝の隙間を埋めるように分布し、それらは絨毛間腔へ無数の枝を出した。絨毛間腔は SEM 標本においてブラシ状に細かくなる様子が観察され、その密度は経時的に増加した。一方、絨毛間腔の内径は経時的に小さくなった。このことから、母体側血管の構築も妊娠 18 日前後で完成するものと推察される。

さらに、胎子側血管の構築から見てみると、胎子から伸びた 2 本の臍動脈が胎盤付近で分岐し、両胎盤葉へ伸び、両胎盤葉に伸びた臍動脈の分枝は、胎盤表面を走りながら分枝を派生し、分枝は迷路部内部へ侵入してほぼ直線的に走行し胎子側胎盤の深部に達する。深部に達した分枝は U ターンしてさらに分岐し、毛細血管を派生して胎子側に向かう房状構造を形成する。房状構造を形成する毛細血管は、リング状の網目を作りながら胎子側へ走行しており、いたるところに血管新生像である盲端の血管も見られる。房状構造の胎子側では毛細血管が吻合しながら胎盤表面を走り、その後 1 本の臍静脈とな

って胎子へ向かう。胎子側胎盤では房状になった絨毛が見られ、絨毛内には胎子毛細血管が走行し、絨毛間には絨毛間腔が展開していた。妊娠 13 日と比較すると、これらの構造は妊娠 18 日の方が複雑かつ細密になっていた。また、妊娠 18 日での絨毛間腔および胎児毛細血管の周囲長比が妊娠 26 日に近い値を示すことからも、胎子側血管の構築も妊娠 18 日前後で完成するものと推察される。

また、胎子の発育をみた場合、初期のうちは子宮腺からの組織栄養素に由来する子宮乳に大部分が依存していると考えられる。しかし、妊娠 15 日齢頃、前肢および後肢の原基が認められるようになり、体重も Text-Fig.1 が示すように妊娠 20 日齢頃から急速に増加する。こうなると、子宮乳からの栄養素だけでは胎子の発育を支えることはできなくなる。そこで、妊娠 15 日齢頃から 20 日齢頃までの間に、子宮乳よりも効率の良い母体血液へと栄養素の供給源が移行する必要性が生じてくる。

このことからも、妊娠 18 日前後がウサギ胎盤迷路部の完成期であると考えて、ほぼ間違いないと思われる。

２．栄養膜の機能分化について

1）Outer trophoblast について

胎盤障壁を構成している成分のうちで、outer trophoblast は最も細胞小器官

が豊富で、物理的な障壁としてだけでなく、多くの機能を保有していることが推察される。特に、母体血液に直接、接触しているという位置関係から、母体―胎子間の物質交換に関係しているものと思われる。

胎盤における物質交換は単純拡散、能動輸送および絨毛膜上皮の食作用などと多様である。このうち単純拡散によって交換される物質の代表的なものは血液ガス（酸素および二酸化炭素）と数種の電解質などである。この単純拡散による交換効率は(1)母体側および胎子側の血液中の物質の濃度差、(2)交換に有効な膜表面の面積および(3)膜の厚さに影響される[8)]。

ウサギのような hemochorial 型胎盤はマクロ的には endotheliochorial 型胎盤と同様に迷路を形成することによって、母体と胎子両組織間の接触面積を増加させており、また、母体―胎子血流間に介在する胎盤障壁の構成成分は他の型よりも少なく、単純拡散には有利な構造を持っている。それでも、母体血液に面する outer trophoblast の表面には微絨毛の形成が認められ、母体と胎子両組織間の接触面積を増加させていた。さらに、妊娠の進行とともに outer trophoblast の細胞質が薄くなっている領域が増加し、これも単純拡散の効率を高めていた。また、この細胞質が薄くなっている部位には、満期に近づくにつれて細孔の増加が認められた。同じ様な細孔が hemotrichorial 型に属するラット胎盤迷路部の outer trophoblast にも認められている[10)]。迷路部においては交

換される物質によってその経路が異なり、細孔が存在する領域は主に単純拡散による血液ガス交換を行っていると考えられている。

血液ガス、数種の電解質などと違って、能動輸送によって交換される物質として、グルコース、血漿タンパク質などがある。このうち、グルコースについては、グルコーストランスポーターである GLUT1 が outer trophoblast に発現していることが知られており [11)]、グルコースもこの部位で交換されている可能性が高い。

グルコースより大きい血漿タンパク質などは pinocytotic vesicle に依存する能動輸送によって交換が行われると考えられている。ウサギ胎盤迷路部の outer trophoblast では母体血液に面する各部に pinocytotic vesicle が認められるが、特に intertubular cleft に沿って多数、認められる。

数種の hemochorial 型胎盤を比較した研究 [12)] では母体血漿からの物質吸収のためには、母体血漿が比較的停滞の状態にある領域が必要であることが示唆された。hemodichorial 型胎盤に属するウサギ胎盤迷路部では、多くの指状嵌合が認められる intertubular cleft がこの部位に相当すると考えられる。

また、この cleft に隣接する trophoblast 細胞質内に比較的多くのミトコンドリアが認められ、cleft に沿って多くの pinocytotic vesicle も観察されている。このことから、この部位は能動輸送による母体血漿からの物質吸収に対して重

要な役割を果たしていることが推察される。

2) Inner trophoblast について

この層は outer trophoblast と比較して細胞小器官の発達が非常に悪かった。故に、この層が内分泌等の機能的な働きを持っているとは考えにくい。ただし、pinocytotic vesicle が観察されたことと、グルコーストランスポーターであるGLUT3 が発現していることから [11)]、物質交換には寄与していると推察される。

以上のことから考えると inner trophoblast は内分泌器官としての役割よりもむしろ、placental barrier の構成成分として果たす役割の方が重要であると思われる。妊娠後半に多くの細孔が認められるようになる outer trophoblast に対して、inner trophoblast は最後まで連続的構造を示した。ラット、マウスのような hemotrichorial 型の胎盤迷路部でも、母体に最も近い trophoblast には細孔が認められ、それ以外の trophoblast は満期まで連続的構造を示している [10)12)]。以上のことから trophoblast が複数存在する hemochorial 型胎盤においては、内側の trophoblast が placental barrier として、かなり大きな役割を果たしていることが推察される。

3) 胎子毛細血管内皮について

胎子毛細血管内皮は妊娠の進行とともに薄くなってゆき、満期では極限的な薄壁構造を示す。同じ hemochorial 型胎盤であるラット、マウスと異なって、

ウサギ胎盤の胎子毛細血管内皮では満期においても有窓構造は認められず、連続的構造を示した[10)12)]。この違いは placental barrier を構成している trophoblast 層の数に関係があるのかもしれない。すなわち、ラットおよびマウスの胎盤迷路部では outer trophoblast に細孔が認められるが、それ以外に連続的構造を示す trophoblast が２層存在している。これに対して、ウサギ胎盤迷路部においては連続的構造を示す trophoblast は inner trophoblast の１層しか存在しない。故に、placental barrier としての機能がやや劣っている可能性が考えられる。そこで、この inner trophoblast を補って、胎子毛細血管内皮が placental barrier として機能している可能性も考えられる。

３．母体側血管（動脈洞、放射状動脈）の走行について

ウサギの動脈洞は、Carter ら[25)] によって、その機能が調べられている。彼は動脈洞の内径は放射状動脈に比べ、２０倍も大きく、血行力学上重要であると述べている。また、組織学的な観察により、胎盤完成期の動脈洞壁には発達した平滑筋組織が観察された。このことは動脈洞が収縮可能なことを示唆している。さらに、血管拡張に関与している eNOS がラセン動脈、動脈洞に分布していることも知られており[26)]、胎盤への血液供給調節に深く関与していることが推察される。

動脈洞から派生する放射状動脈の一次枝の内径は動脈洞よりはるかに小さか

った。Bernoulli の方程式によると、直線的な血流の速度は、伸長するほど速度は減少し、血管壁への圧力は増加する [25]。このことから、内径の大きな動脈洞から内径の比較的狭い放射状動脈へ血液を還流する際、放射状動脈を流れる血液はゆっくりと環流される上に、比較的高圧に流れる事が推測される。電子顕微鏡による観察でも迷路部の微細構造に母体血漿を比較的停滞状態にする構造が認められており、これにより血液は胎盤迷路部を効率よく循環でき、母体と胎子の間の物質交換に都合よく働くことが推測される。放射状動脈は動脈洞より分岐した後、まず胎盤迷路部の胎子側までほぼ直線的に走行し、胎子側に分布した後、迷路部の間膜側方向に二次枝を伸ばした。この構造的特徴は、迷路部において間膜側よりも胎子側の方が、胎子の組織が多く分布することから考えても、より効率的に栄養膜と母体血液を接触させるための構造であると推測される [27]。

４．胎子側血管の走行について

ウサギ胎子側血管は、胎盤表面を分岐しながら走行する動脈が迷路部に潜り込み、迷路部深部で反転して、放射状に房状の毛細血管構造を形成して胎盤表面へと戻り、吻合して静脈となっていた。

迷路部に入り込んだ動脈は、直線的に胎子側胎盤深部に達して反転、分岐し、毛細血管を派生していた。母体側血管の走行における動脈

洞と放射状動脈の関係と同じように、この構造によって毛細血管での血流速度を遅くし、血圧を高くしていることが予想される。毛細血管の直径はウサギの赤血球の大きさとほぼ同じであることから、この房状構造で物質交換が行われていると考えられる。また、胎子の毛細血管は母体側の絨毛管腔の大きさよりやや小さかったことから、胎子血液よりも母体血液のほうが流量は多いと推測される。流体力学の連続の式より、平均流速はその部分の断面積に反比例することから、総断面積が大きくなる毛細血管では、血流速度が遅くなっており、総表面積も増えることから、母体と胎子の物質交換に都合よく働くと考えられる。

房状の毛細血管は母体側から胎子側に向かって蛇行し、リング状の構造を作りながら走行していた。この構造により、血管の表面積は大きくなり、母体血液と胎子組織がより広範囲で接する様になると考えられる。血液ガス交換率は、母体と胎子の接する表面積に比例し、胎盤関門の距離の 2 乗に反比例する[28]ことからも重要な構造である。

母体血液と胎子血液は通常、反対方向から胎盤に流入し、さらに多くの種において母体血は、まず胎盤の胎子側に向かい、その後物

質交換が行われる細い絨毛間腔に流れる[29]。ウサギ胎盤の胎子側血流方向は、物質交換が起こるであろう房状毛細血管で母体側から胎子側に流れていた。一方、ウサギ胎盤の母体側血流は、胎子側から母体側に向かって流れていることは確認でき、胎子血と母体血は対向流型(countercurrent system)であった。

胎盤の血流様式はガス交換率に影響を与えると考えられており[30]、その血流様式は、対向流型(countercurrent system)、並列型(concurrent system)、交差型(crosscurrent system)、プール型(多絨毛型)(pool system)に大きく分けられる。対向流型にはイヌやネコの内皮絨毛膜胎盤および齧歯目や重歯目の血絨毛膜胎盤、並列型にはブタの上皮絨毛膜胎盤、交差型にはウシやウマの上皮絨毛膜胎盤、プール型；多絨毛型には霊長目の血絨毛膜胎盤が分類されている。

対向流型では、最も酸素や栄養素に富んだ母体血液が、最も胎子に近い胎子組織に触れることから、酸素や栄養素が効率よく胎子に向かうと予想される。　特に酸素や二酸化炭素などの拡散分子に関して優れており[31]、交差型であるヒツジの上皮絨毛膜胎盤よりも、対向流型である齧歯目や重歯目の胎盤がより拡散能力に優れているという報告もある[32]。

本研究では、形態学的な観察を中心として、ウサギ胎盤迷路部の形成過程と母体組織および胎子組織の対応である血管再構築の関係を経時的に観察した。胎盤迷路部、母体側血管構築および胎子側血管構築ともに、胎子の成長にタイミングを合わせるように、母体－胎子間で効率よく物質交換できるように組織再構築が行われていた。胎盤における血管再構築において、ウサギ胎盤には他のほ乳類との類似点および種に特異的な特性の両方が認められた。胎盤の研究はウサギをはじめとした、様々な動物種の特性、進化の多様性を解明する一助となり、臨床研究のための実験動物利用をさらに発展させるものと考える。

要約

ウサギ胎盤は双盤状の迷路部性血絨毛型であるが、その形成過程に関する詳細な報告は少ない。本研究では実験動物学的に重要なウサギの着床直前から満期までの胎盤を光顕的および電顕的に観察し、迷路部の形成過程、特に栄養膜の機能分化に注目し、さらに母体系循環の血管構築、胎子系循環の血管構築をラテックス注入標本、メルコックス樹脂標本を用いてその経時的変化を形態学的に追及し、胎子組織と母体組織から作られる胎盤形成における組織再構築と母体組織および胎子組織の対応である血管再構築の関係を経時的、形態的に観察した。

ウサギ胎盤迷路部は妊娠12日で既に血絨毛型を呈しており、満期まで２層のtrophoblastが存続し、hemodichorial型であることが確認された。最終的なhemodichorialの状態が完成するのは、光顕的に迷路部が網目構造を示し、電顕的にはouter trophoblastが部分的な菲薄化を示すようになる妊娠18日前後であると思われた。完成した迷路部に見られるplacental barrierはouter trophoblast、inner trophoblast、胎子毛細血管内皮細胞の計３層から構成されていた。

母体側血管の構築から見てみると、子宮動脈が子宮分節動脈を派生しながら走行し、基底脱落膜の直前で、さらに数本のラセン動脈に分岐した。ラセ

ン動脈は蛇行しながら基底脱落膜を進み、動脈洞へつながった。ラセン動脈から血液を受ける動脈洞は妊娠 13 日には出現が認められ、妊娠の進展とともに拡張した。ひとつの動脈洞からは２〜３本の放射状動脈一次枝が派生し、さらに二次枝を分岐しながら迷路部に分布した。妊娠 18 日になると放射状動脈は発達し、胎盤全体に分布するようになり二次枝は三次枝を出しながら、三次枝は二次枝の隙間を埋めるように分布し、絨毛間腔へ無数の枝を出し絨毛間腔の内径は経時的に小さくなった。このことから、母体側血管も妊娠 18 日前後で完成するものと推察された。

胎子側血管の構築から見てみると、胎子から伸びた臍動脈は分岐を重ねながら迷路部内部へ侵入し、胎子側胎盤の深部に達し、U ターンしてさらに分岐し、毛細血管を派生して胎子側へ向かう房状構造を形成する。房状構造を形成する毛細血管はリング状の網目を作りながら胎子側へ走行する。胎子側胎盤では房状になった絨毛が見られ、絨毛内には胎子の毛細血管が走行し、絨毛間には絨毛間腔が展開していた。妊娠 13 日と 18 日を比較すると、これらの構造は妊娠 18 日の方が複雑かつ細密になっており、また、妊娠 18 日での絨毛間腔および胎子毛細血管の周囲長比が妊娠 26 日に近い値を示していることから、胎子側血管も妊娠 18 日前後で完成するものと推察された。

これらの変化は妊娠中期〜後期における胎子の急速な成長に対応するよう

に胎盤迷路部、母体側血管および胎子側血管の組織再構築が行われていることを示唆している。

胎盤障壁を構成している成分のうちで、outer trophoblast が物質交換に機能的であると思われた。Outer trophoblast の母体血液腔表面には微絨毛が認められ、細胞質が薄くなっている部位では細孔が認められた。これらは単純拡散による物質交換に関与していると推察された。また、対側の outer trophoblast が相互に作る intertubular cleft に沿って多数の pinocytotic vesicle が認められ、この部位が能動輸送による物質交換に関与しているものと思われた。この領域では母体血漿が停滞状態にあることが推察され、このことも母体血漿からの物質吸収に有利に働いていると思われた。Inner trophoblast および胎子毛細血管内皮は共に細胞小器官が乏しく、あまり機能的ではないと思われるが、両者とも満期まで連続的構造を示しており、胎盤障壁としては、かなり大きな役割を果たしているものと推察された。

母体側血管の走行ではラセン動脈から放射状動脈が派生する領域にウサギ特有の動脈洞が存在し、その壁に平滑筋を有し，その収縮能により胎盤迷路部への血液供給調節に深く関与していることが推察された。また、動脈洞の内径は放射状動脈の内径に比べて、２０倍も大きく、動脈洞から放射状動脈へ血液を環流する際、血液はゆっくりと比較的高圧に流れることが推察され

る。このことも、outer trophoblast の intertubular cleft 領域と同様に母体と胎子間の物質交換に有利に働いていることが推察された。

胎子血管走行では迷路部に入り込んだ動脈は直線的に胎子側胎盤深部に達して反転、分岐し、房状毛細血管を派生していた。胎子毛細血管は分岐・吻合によって血管網を形成し、母体側血管における動脈洞と放射状動脈の関係と同じように、これらの構造によって毛細血管での血流速度を遅くし、血圧を高くし、母体と胎子間の物質交換に有利に働いていることが推察された。また、房状毛細血管では胎子側血流方向は母体側から胎子側へ流れていた。一方、房状毛細血管を取り囲む母体血液が胎子側から母体側へ流れていることも確認されており、この部位で胎子血と母体血は物質交換に有利な対向流型を取っていた。

以上のようにウサギ胎盤の形成過程において、胎盤迷路部、母体側血管構築および胎子側血管構築ともに、胎子の成長にタイミングを合わせるように、母体ー胎子間で効率よく物質交換ができるように組織再構築が行われていることが示唆された。

謝辞

本研究を終了するにあたり、終始、御指導を頂き、本論文の御校閲を賜りました獣医解剖学講座の日下部健先生に深く感謝致します。また、貴重な御助言を頂きました木曾康郎先生に深く感謝いたします。

文献

1. Del Mar Yllera M, Alexandre-Pires GM & Cifuentes JM. Placenta: regularization of neovascularization. Microvascularization pattern of the rabbit term placenta. Microsc Res Tech. 60:38-45, 2003.
2. Alen CE & Thomas NB. Comparative placental structure. Adv Drug Deliv Rev, 38:3-15, 1999.
3. Larsen JF. Electoron microscopy of the implantation site in the rabbit. Am.J.Anat. 109:319-334, 1961.
4. K Takata, K Fujikura & BC Shin. Ultrastructure of the Rodent Placental Labyrinth: A Site of Barrier and Transport. Journal of Reproduction and Development, 43:13-24, 1997.
5. Akhouri, A.S. The intertubular cleft and membranous whorl in the rabbit placenta. Anat.Rec. 160:187-200, 1968.
6. Grosser O. Fruhentwicklung, Eihatbildung und Placentation des Menshchen und der Saugetiere. J.F.Bergman, Munchen. 1927.
7. Amorso, E.C. Placentation, in Marshall's Physiology of Reproduction edited by A.S. Parkes, Vol.Ⅱ:127-311, 1952.
8. Bjorkman, N. Fine structure of the fetal-maternal area of exchange in epitheliochorial and endotheliochorial types of placentation. Acta anat. 86:1-22, 1973.
9. Bauer, R. Morphometry of the Placental Exchange Area. Springer. Berlin: Heidelberg. New York. 1977.
10. Jollie, W. Fine structural change in placental labyrinth of the rat with increasing gestational age. J. Ultrastruct. Res. 10:27-47, 1964.
11. Khan H, Kusakabe KT, Wakitani S, Hiyama M, Kiso Y Quantitative expression and immunohistochemical detection of glucose transporters,GLUT1 and GLUT3 in the rabbit placenta during successful pregnancy. J Vet Med Sci 73:1177-1183, 2011
12. Ender, A.C. A comparative study of the fine structure of the

trophoblast in several hemochorial placenta. Am.J.Anat. 116:29-68, 1965.
13. Kaufman, P and M. Davidoff The Guinea-pig Placenta. Springer-Verlag. Berlin. Heidelberg. New York. 1977.
14. Steven, D.H. Comparative Placentation. Academic Press. London. 1975.
15. Ikemoto, S., B. Miyake, H. Yoshida, Y. Sakurai and K. Katsuren Human placental lactogen-like substance in the serum of pregnant cynomolgus monkeys. Jpn. J. Vet. Sci. 44:835-837, 1982.
16. Hillard, J. Corpus luteum function in guinea pigs,hamster, rats, mice and rabbits. Bio.Reprod. 8:203-221, 1973.
17. Bloch, E. and E. Newman Comparative placental steroid synthesis. Endocrinology 79:524-530, 1966.
18. Ferguson,M.M. and G.A. Christie Distribution of hydroxysteroid dehydrogenases in the placentae and foetal membranes of various mammals. J. Endocr. 38:291-306, 1967.
19. Wynn, R.M. and J. Davis Comparative electron microscopy of the hemochorial placenta. Am. J. Obstet. Gynec. 91:533-549, 1965.
20. Tillack, T.W. The transport of ferritin across the placenta of the rat. Lab. Invest. 15:896-909, 1966.
21. Young A The vascular architecture of the rat uterus during pregnancy. Trans R Soc. 63:167-180, 1956.
22. Wigglesworth JS. Vascular anatomy of the human placenta and its significance for placental pathology. J. Obstet. Gynec. Br. Commonw.76:979-992, 1969.
23. Cipolla M.J., Binder N.D. and Osol G. Myoendometrial versus placental uterine arteries: structural, mechanical, and functional differences in late-pregnant rabbits. Am. J. Obstet. Gynecol. 177:215-221, 1997.
24. Ramsey E.M., Corner G.W. and Donner M.W. Serial and cineradioangiographic visualization of maternal circulation in the primate (hemochorial) placenta. Am. J. Obstet. Gynec. 86:213-220, 1964.
25. Carter A.M., Gothlin J., Olin T. An angiographic study of the structure

and function of the uterine and maternal placental vasculature in the rabbit. J Reprod Fertil 25:201-210, 1971,
26. Khan H, Kusakabe KT, Wakitani S, Hiyama M, Takeshita A,Kiso Y Expression and localization of no synthase isoenzymes (iNOS and eNOS) in development of the rabbit placenta. J Reprod Dev 58:231-236, 2012
27. Moll W. and Kunzel W. The blood pressure in arteries entering the placentae of guinea pigs, rats, rabbits and sheep. Pfluegers Arch. 338:125-131, 1973.
28. Embryology and Cell Biology Placental Exchange. Advances in Anatomy.
29. Enders AC & Carter AM. What can comparative studies of placental structure tell us?--A review. Placenta. 25 Suppl A:S3-9, 2004.
30. Metcalfe J, Bartels H & Moll W. Gas exchange in the Pregnant Uterus. Physiological Reviews. 47:782-838, 1967.
31. J. Metcalfe, H. Bartels & W. Moll, Gas exchange in the pregnant uterus. Physiol Rev 47:782–838, 1967.
32. L.D. Longo. Respiratory gas exchange in the placenta. In: Handbook of Physiology, Section 3, The Respiratory System, Vol. IV, Gas Exchange, Am Physiol Soc, Bethesda, 351–401, 1987.
33. 日本獣医解剖学会編　獣医組織学第 3 版　学窓社　197-206 2005
34. Johnson RL, Gilbert M, Meschia G & Battaglia FC. Cardiac output distribution and uteroplacental blood flow in the pregnant rabbit: a comparative study. Am J Obstet Gynecol. 151:682-6, 1985.
35. Barcroft j. and Rothschild P. The volume of blood in uterus during pregnancy. J. Physiol. 76:447-459, 1932.

付図

Abbreviations

AL : Allantois
B(F) : Basement membrane (fetal capillary)
B(T) : Basement membrane (trophoblast)
CH : Chorion
D : Desmosome
DU : Decidua
EM : Embryo
FC : Fetal capillary
FE : Fetal endothelium
FM : Fetal mesenchyme
IC : Intertubular cleft
IT : Inner trophoblast
JZ : Junctional zone
La : Labyrinth
M : Mitochondria
MS : Maternal blood space
MV : Microvilli
N : Nucleus
ObF : Ob-placental fold
OT : Outer trophoblast
P : Pore
PeF : Periplacental fold
PF : Placental fold
PV : Pinocytotic vesicle
RER : Rough endoplasmic reticulum
SI : Sinusoid
SY : Symplasma
TR : Trophoblast

PLATE 1

Fig. 1 ウサギ胎盤　　　　H-E 染色　　妊娠 7 日　×6

Trophoblast と子宮上皮の接触はまだ、見られないが、子宮粘膜の顕著な肥厚が見られる。

Fig.2 子宮上皮の拡大　　H-E 染色　　妊娠 7 日　×300

子宮上皮は顕著に増殖し、合胞体 symplasma へと変化する傾向が見られる。

Fig.3 子宮粘膜固有層の拡大　H-E 染色妊娠 7 日　×300

非常に多くの sinusoid が見られる。

Fig. 4 ウサギ胎盤　　　　H-E 染色　　妊娠 9 日　×6

Trophoblast と子宮上皮の接触が見られる（矢印）。

Fig 5 . Trophoblast と子宮上皮の接触部 H-E 染色　妊娠 9 日　×150

子宮上皮および子宮腺は合胞体を形成している。Tropho-blast も合胞体性になっている。

PLATE 2

Fig.6 ウサギ胎盤　　　　H-E 染色　　妊娠 12 日　×6

迷路部(La)は他の部位と明らかに区別できる。迷路部は胎盤壁の約 1/5 を占める。

Fig.7 Fig6 の迷路部の拡大　　H-E.染色　　妊娠 12 日　×150

すでに hemochorial の状態が見られる。

Fig.8,9 迷路部　　H-E 染色妊娠 15 日　×150，×300

Trophoblast は索状を示す。胎仔毛細血管がよく発達している。

PLATE 3

Fig.10,11 迷路部　　　　H-E 染色　　妊娠 18 日　×150,×300
Trophoblast は網目構造を示す。

Fig.12 ウサギ胎盤（満期）　　H-E.染色　　妊娠 30 日　×6
迷路部は胎盤壁の 1/2 から 1/3 を占める。

Fig.13 Fig.12 の迷路部の拡大　H-E.染色　妊娠 30 日　×300
迷路部は網目構造を示す。

PLATE 4

Fig.14 迷路部（初期）　　　　　　　妊娠 12 日　×5,300

２層の trophoblast が認められる。

Fig.15 迷路部　　　　　　　　　　　妊娠 15 日　×5,400

Inner trophoblast と胎子毛細血管は、まだ、離れている。

PLATE 5

Fig.16 迷路部　　　　　　　　　　　　妊娠 19 日　×9,000

Outer trophoblast の細胞質が厚い部分と薄い部分に分かれる。

Fig.17 胎盤障壁　　　　　　　　　　　妊娠 19 日　×30,000

Trophoblast と胎子毛細血管内皮の基底膜が融合している。

PLATE 6

Fig.18 迷路部（満期）　　　　　　　妊娠 30 日　×18,000

Outer trophoblast に細孔(P)が見られる。Inner trophoblast は連続的構造を示す。

Fig.19 胎盤障壁（満期）　　　　　　妊娠 30 日　×45,000

Trophoblast と胎子毛細血管内皮の基底膜が明らかに識別できる。

PLATE 7

Fig.20　Outer trophoblast　　　妊娠 13 日　×7,500
細胞境界なしに複数の核が見られる。

Fig.21　Outer trophoblast　　　妊娠 12 日　×15,000
細胞小器官は、まだ、それほど発達していない。

PLATE 8

Fig.22　Outer trophoblast　　　　　　妊娠 15 日　×15,000
細胞小器官、特に粗面小胞体(RER)がよく発達している。

Fig.23　Outer trophoblast　　　　　妊娠 15 日　×15,000
平行に配列している粗面小胞体(RER)が見られる。

PLATE 9

Fig.24　Outer trophoblast　　　　　　妊娠 21 日　×6,000

多くの粗面小胞体が見られる。脂肪滴(L)がやや増加している。

Fig.25 迷路部　　　　　　　　　　　　妊娠 30 日　×9,000

平行に配列している粗面小胞体(RER)が見られる。

PLATE 10

Fig.26　Outer trophoblast　　　　　　　妊娠 15 日　×4,500
　母体血液腔表面に多くの微絨毛(MV)が見られる。

Fig.27　迷路部　　　　　　　　　　　　妊娠 30 日　×12,000
　母体血液腔表面に微絨毛はあまり見られず Outer trophoblast に細孔（矢印）が見られた。

PLATE 11

Fig.28　迷路部　　　　　　　　　　　　　妊娠 19 日　×12,000

母体血液腔に面して多数の pinocytotic vesicle(PV)が見られる。

Fig.29　Intertubular cleft(IC)　　　　　妊娠 21 日　×23,000

Cleft が desmosome(D)で結ばれている。Pinocytotic vesicle も見られる。

PLATE 12

Fig.30　Intertubular cleft　　　　　　　　妊娠 19 日　×30,000

指状嵌合、pinocytotic vesicle(PV)が見られる。

PLATE 13

Fig.31,32 迷路部　　　　　　　　　　妊娠 24,25 日　×9,000

Outer trophoblast と inner trophoblast は desmosome(D) で結合している。

PLATE 14

Fig.33　Inner trophoblast の細胞境界　　　妊娠 19 日　×37,000

Fig.34　胎盤障壁　　　妊娠 19 日　×25,000

PLATE 15

Fig.35 迷路部　　　　　　　　　　妊娠 30 日　×7,500

Inner trophoblast の細胞小器官は乏しい。

Fig.36 胎盤障壁　　　　　　　　　妊娠 30 日　×27,000

Inner trophoblast および胎子毛細血管内皮に pinocytotic vesicle が認められる。

PLATE 16

Fig.37 胎盤障壁　　　　　　　　　　　　　妊娠 30 日　×30,000

Inner trophoblast が層板構造を示す。

Fig.38 迷路部　　　　　　　　　　　　　　妊娠 30 日　×10,000

Trophoblast の基底膜は連続的に見られる。

PLATE 17

Fig.39 胎子毛細血管内皮　　　　　　　　妊娠 24 日　×7,500

細胞小器官に乏しい。

Fig.40 胎盤障壁　　　　　　　　　　　　妊娠 30 日　×14,000

胎子毛細血管内皮に junctional complex（矢印）が見られる。

PLATE 18

Fig.41 非妊娠子宮における動脈の走行（ﾗﾃｯｸｽ透明標本）

　子宮動脈(Ua)から分岐する子宮分節動脈(Sa)、子宮へ分布する弓状動脈(Aa)、子宮動脈の吻合部位(An)が観察される。

Ua：子宮動脈
Sa：子宮分節動脈
Aa：弓状動脈
An：吻合する子宮動脈

PLATE 19

Fig.42 妊娠子宮・胎盤における横断面の模式図

子宮分節動脈(Sa)よりラセン動脈(Spa)へ血液が供給され、さらに動脈洞(As)、放射状動脈(Ra)、絨毛間腔(Is)へと続く。

Sa：子宮分節動脈	Li：間膜
Spa：ラセン動脈	U：子宮
As：動脈洞	Lu：管腔
Ra：放射状動脈	Aa：弓状動脈

PLATE 20

Fig.43 妊娠 18 日における胎盤全体像（間膜側からの観察）
（ﾒﾙｺｯｸｽ標本）

動脈洞(As)は一本のラセン動脈(Sp)より血液を供給される。写真では動脈洞は 4 個確認できる。放射状動脈(Ra)の一次枝は迷路部(La)の胎子側に直線的に向かい、二次枝(Ra2)や三次枝を分岐しながら絨毛間腔(Is)に血液を供給する。

Sp : ラセン動脈
As : 動脈洞
Is : 絨毛間腔
La : 迷路部
Ra : 放射状動脈
Ra2 : 放射状動脈二次枝

PLATE 21

Fig.44 妊娠 13 日の胎盤の H-E 染色像 ×100

写真中央に血液を貯留した動脈洞(As)が見られる。

As : 動脈洞
Ra : 放射状動脈
La : 迷路部

PLATE 22

Fig.45 妊娠 13 日におけるラセン動脈の組織像　H-E 染色　×400

ラセン動脈は細動脈の様相を呈している。

PLATE 23

Fig.46 妊娠 23 日における動脈洞の組織像　Azan 染色　×400

発達した平滑筋組織(M)が観察される。

PLATE 24

Fig.47 妊娠 13 における放射状動脈の組織像　Azan 染色　×400

Azan 染色では動脈周囲に青染する膠原線維が見られる。

PLATE 25

Fig.48 妊娠 26 日におけるウサギ子宮の血管造影 X 線像

最も子宮角側の胎子の胎盤が、卵巣動脈(Oa)より血液を供給されている。写真中央に 2 個の動脈洞が確認できる。

Oa : 卵巣動脈	Sa : 子宮分節動脈
Spa : ラセン動脈	Aa : 動脈洞

PLATE 26

Fig.49 妊娠 13 日の胎盤における放射状動脈と絨毛間腔(SEM 標本)

(a)全体像
(b)放射状動脈二次枝(Ra2)と絨毛間(Is)

絨毛間腔が未発達である。

PLATE 27

Fig.50 妊娠 18 日の胎盤における放射状動脈と絨毛間腔(SEM 標本)

(a)放射状動脈二次枝(Ra2)と三次枝(Ra3)
二次枝は穏やかに蛇行する。

(b)絨毛間(Is)

PLATE 28

Fig.51 妊娠 25 日の胎盤における放射状動脈三次枝と絨毛間腔
(SEM 標本)

(a)放射状動脈三次枝(Ra3)と三次枝

(b)絨毛間(Is)

発達した様子が観察される。

PLATE 29

Fig.52 胎子血管走行の概要

A 胎盤表面の胎子血管走行（ﾗﾃｯｸｽ標本）妊娠 25 日
双胎盤に向かい分岐する臍動脈(Ua)、双胎盤から集まり吻合する臍静脈(Uv)が観察される。

B 房状構造（ﾗﾃｯｸｽ標本）妊娠 26 日
胎盤表面から無数の房状構造（矢印）が観察される。

C 胎盤迷路部をほぼ直線的に走る血管（ﾗﾃｯｸｽ標本）妊娠 26 日
胎盤の断面では、胎盤の表層と深層をつなぐ比較的太い血管（矢印）が観察される。

PLATE 30

Fig.53 胎子血管の動脈と静脈の走行

A 胎盤表面の臍動脈、臍静脈（ﾒﾙｺｯｸｽ標本）妊娠 28 日
２本の臍動脈と１本の臍静脈の胎盤表面における走行が観察される。胎盤表面は静脈を表す青色の血管が豊富に見られる。

B 房状構造での動脈系、静脈系の走行(ﾒﾙｺｯｸｽ標本)妊娠 26 日
房状構造の胎子側が静脈の青色、母体側の動脈が赤色となっている。

Fig.54 胎子血管の間に開いた円形の穴（ﾒﾙｺｯｸｽ標本）妊娠 28 日
母体側からの観察では、胎子血管の間に開いた数個の円形の穴が開いているのが見られた（矢印)。母体側の血管である放射状動脈が通った穴であると予想される。

Fig.55 母体側から見た双胎盤の個体差（ﾒﾙｺｯｸｽ標本）妊娠 26,28 日
双胎盤の形は様々で非対称であり、個体差が見られた。

PLATE 31

Fig.56 走査電子顕微鏡による毛細血管の観察

A 房状構造を形成する胎子毛細血管（ﾒﾙｺｯｸｽ標本）妊娠 28 日
　房を縦断するように走りながら、リング状の構造を形成している（矢印）。また、血管新生像である盲端の血管が観察された（矢頭）。

B1 房状構造の胎子側(ﾒﾙｺｯｸｽ標本)妊娠 28 日
　胎盤表面を走る血管と繋がっている。

B2 房状構造の母体側(ﾒﾙｺｯｸｽ標本)妊娠 28 日
　U ターン構造の血管と繋がっている。

PLATE 32

Fig.57 胎盤における胎子血液および母体血液の走行

２本の臍動脈（赤および橙）は胎盤表面から深部へと潜り(a)、母体側でＵターンして(b)毛細血管を派生する(c)。毛細血管は房状構造を形成して胎子側へ向かい(d)、吻合して１本の臍静脈（青）となる(e)。つまり、毛細血管において胎子血液は母体側から胎子側へと流れている。

一方、母体血液（桃）は胎子側から母体側へと流れているので、母体血と胎子血は対向流であった。

Aa：弓状動脈
As：動脈洞
LZ：胎盤迷路部
Ra：放射状動脈
Spa：ラセン動脈
Ua：臍動脈
Uv：臍静脈

PLATE 33

Fig.58 母体側血液の走行

A 胎盤表面から見た胎盤迷路部での胎子血および母体血の位置関係（ﾒﾙｺｯｸｽ標本）妊娠 28 日

　母体血（青）は胎子毛細血管（赤）を覆うように流れている。

B 母体側から見た母体血液の流路(ﾒﾙｺｯｸｽ標本)妊娠 28 日

　迷路部を流れた母体血は集まり、胎盤の直下にある太い静脈（矢印）へ流れていた。

C 子宮の静脈の走行(ﾒﾙｺｯｸｽ標本)妊娠 28 日

PLATE 34

Fig.59 胎子側胎盤の水平断面

A 胎子側胎盤の水平断面（H-E 染色）妊娠 13 日
所々に放射状動脈と思われる太い血管が見られる（矢印）。

B1 ﾋﾀﾞ状になった絨毛と絨毛間腔および胎子血管(H-E 染色)
妊娠 13 日
胎子血管内には有核赤血球が流れている。

B2 ﾋﾀﾞ状になった絨毛と絨毛間腔および胎子血管(H-E 染色)
妊娠 18 日
妊娠 13 日と比べて絨毛は密度を増し、絨毛間腔および胎子血管は、ひとつひとつの内径が小さくなり、数が増えている。

PLATE 35

Fig.60 母体側胎盤、胎子側胎盤境界面の水平断面

A 母体側胎盤、胎子側胎盤境界面の水平断面（H-E 染色）妊娠 13 日
核密度の高い胎子側胎盤(a)と、核密度の低い母体側胎盤(b)が観察される。

B 母体側胎盤、胎子側胎盤境界面　拡大像(H-E 染色)妊娠 13 日
境界部には合胞体が見られる（矢印）。

PLATE 36

Fig.61 胎盤迷路部における絨毛間腔および胎子血管

A 妊娠 13 日 H-E 染色

B 妊娠 18 日トルイジンブルー染色

C 妊娠 26 日トルイジンブルー染色

絨毛間腔および胎子血管は妊娠の進行に伴い細密になった。

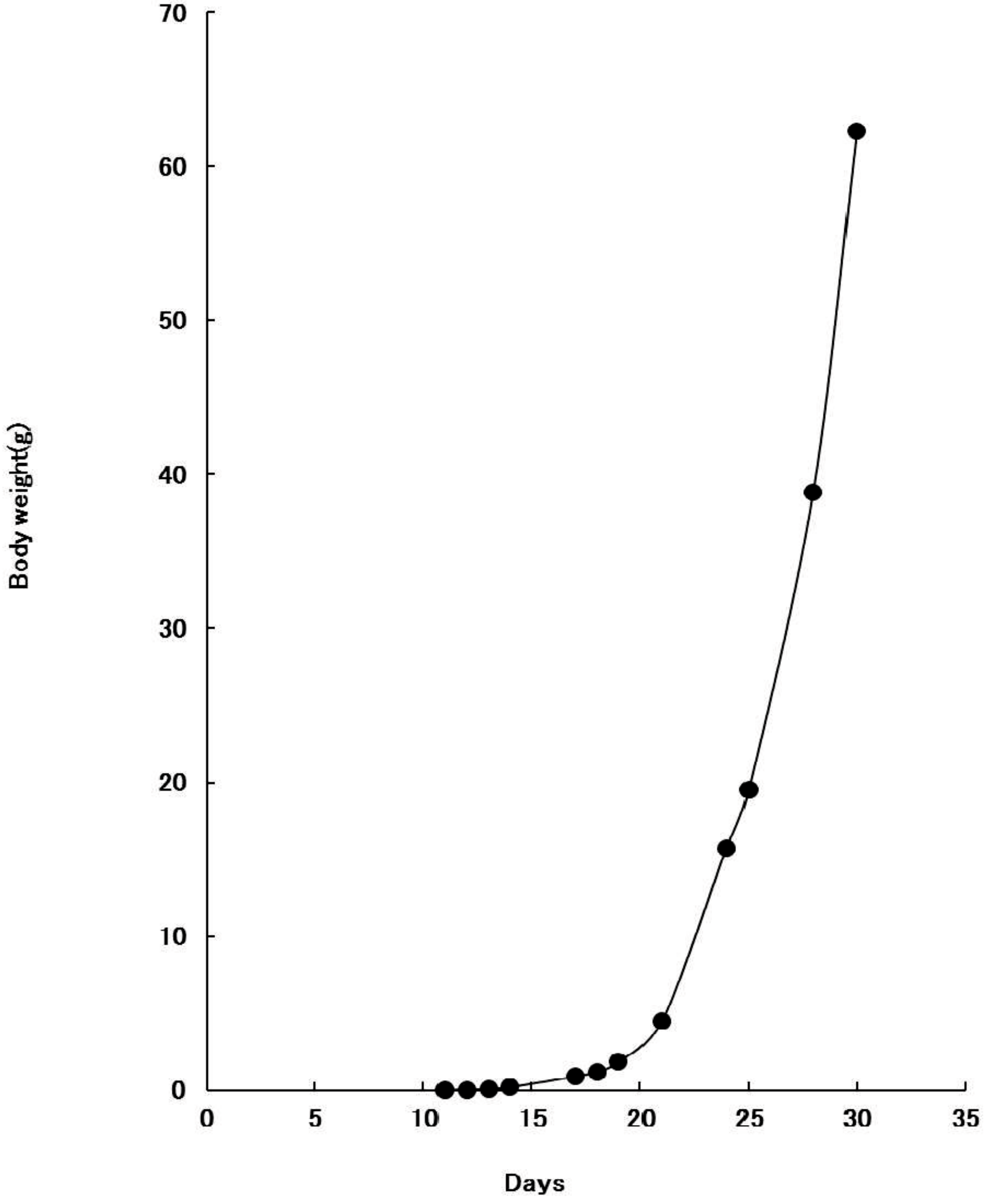
PLATE 37

Table 2 さまざまな妊娠期間における絨毛間腔と胎子血管の面積比および周囲長比

面積および周囲長ともに絨毛間腔のほうが胎子血管よりも大きくなった。

Fig.62 胎盤迷路部における絨毛間腔および胎子血管(H-E 染色)
妊娠 13 日

胎子血管を赤、絨毛間腔を青で縁取り、計測に用いた。



Increase of the body weight of rabbit fetus with a progress of gestation

Tex.Fig.1

Table 1
妊娠中期以降における動脈洞～絨毛間腔の直径の経時的変化

	Day13	Day18	満期
動脈洞(㎜)	1.02 (0.75-1.5)	1.00	3.5 (3-5)
放射状動脈 １次枝(μm)	195.6 (115-231)	249.4 (171-340)	230
２次枝(μm)	106.9 (80-168)	149.3 (105-200)	180.0 (118-242)
絨毛間腔(μm)	27.85 (19-35)	17.00 (16-18)	13.63 (10-19)

PLATE 1

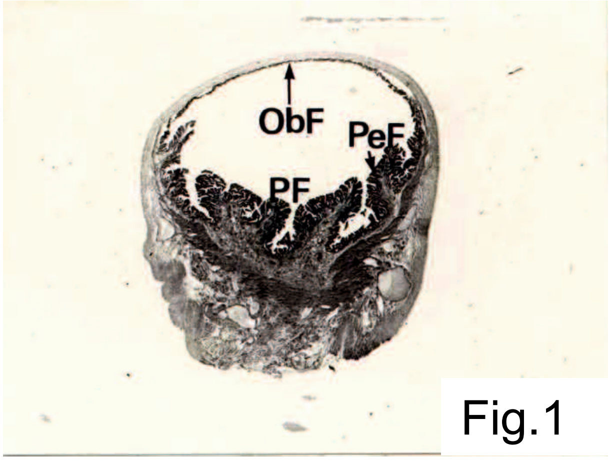


Fig.1

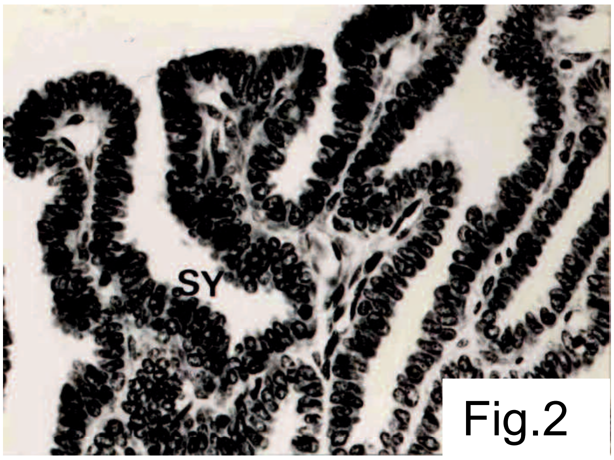


Fig.2

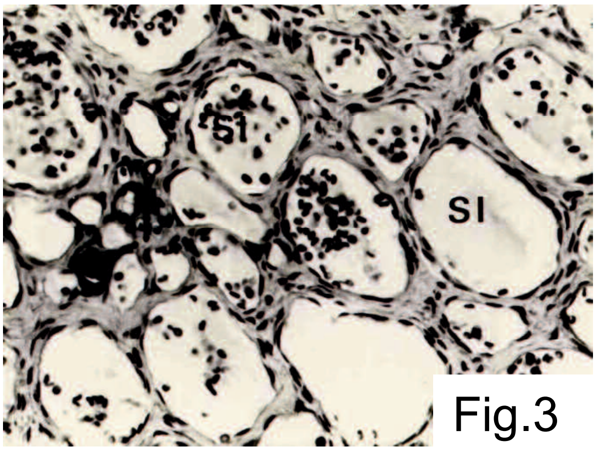


Fig.3

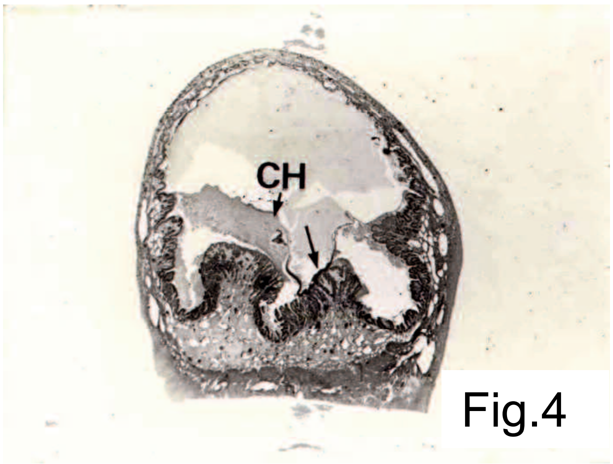


Fig.4

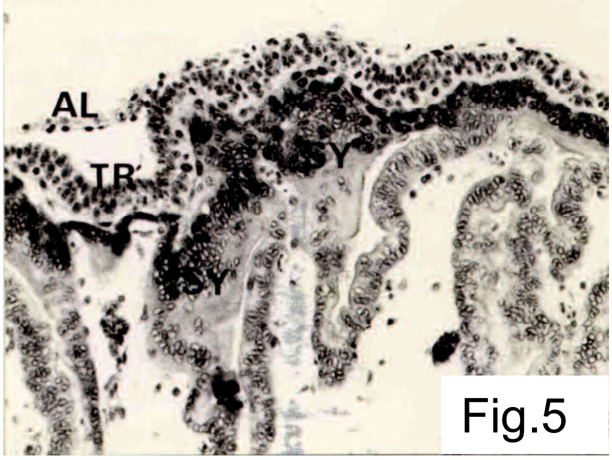


Fig.5

PLATE 2

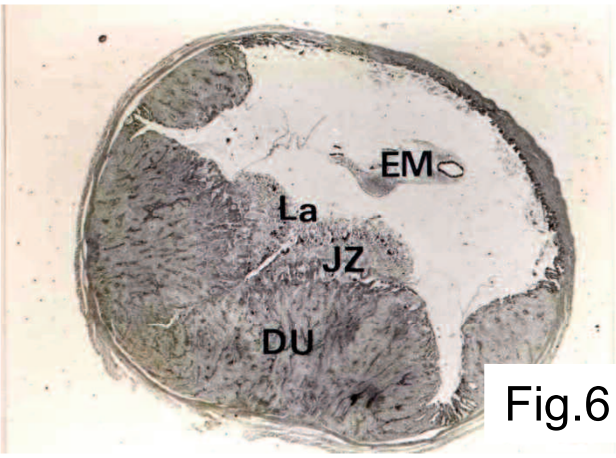


Fig.6

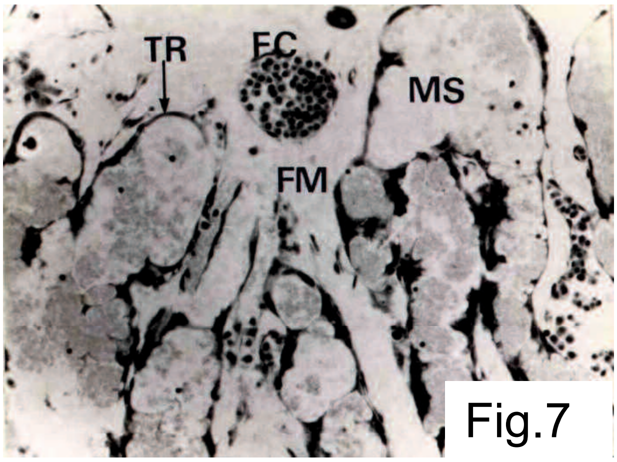


Fig.7

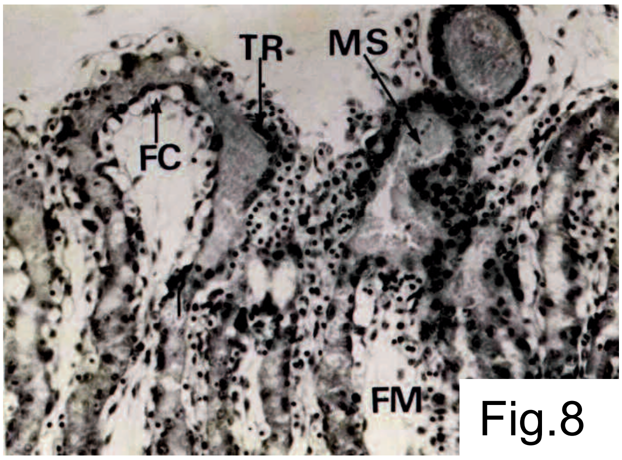


Fig.8

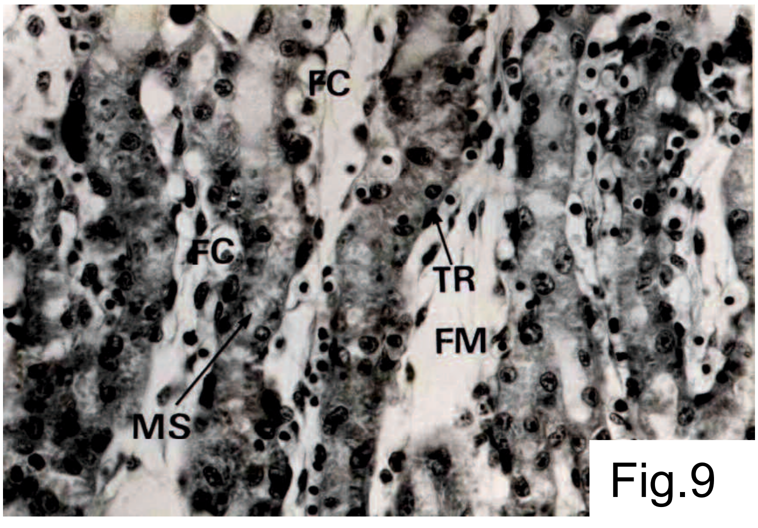


Fig.9

PLATE 3

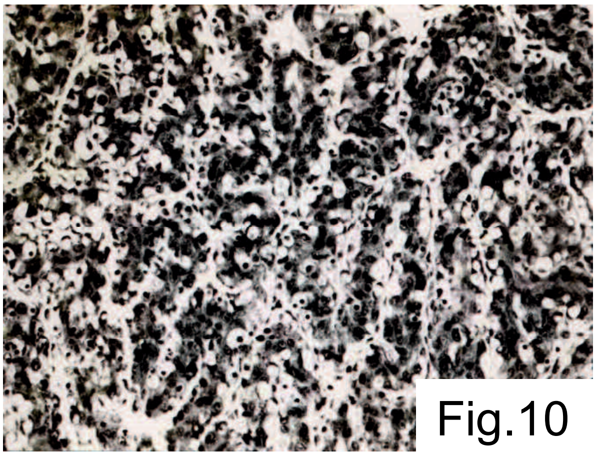


Fig.10

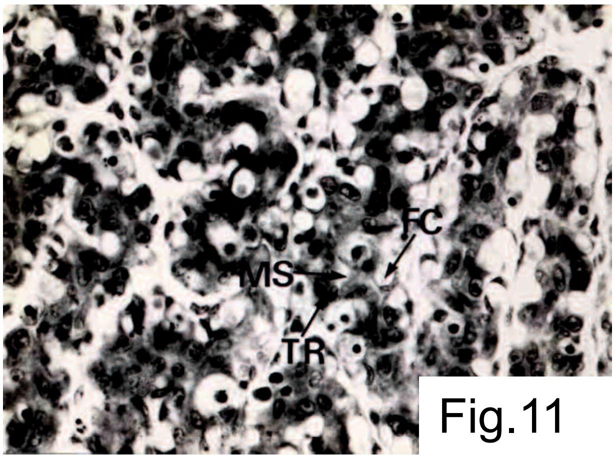


Fig.11

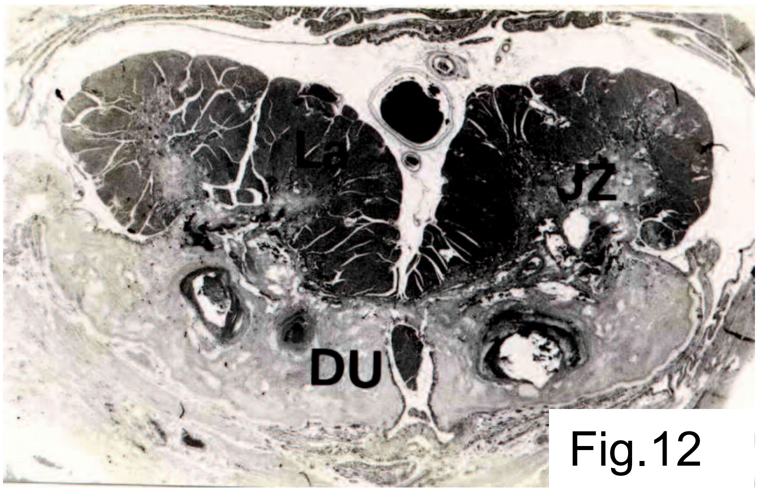


Fig.12

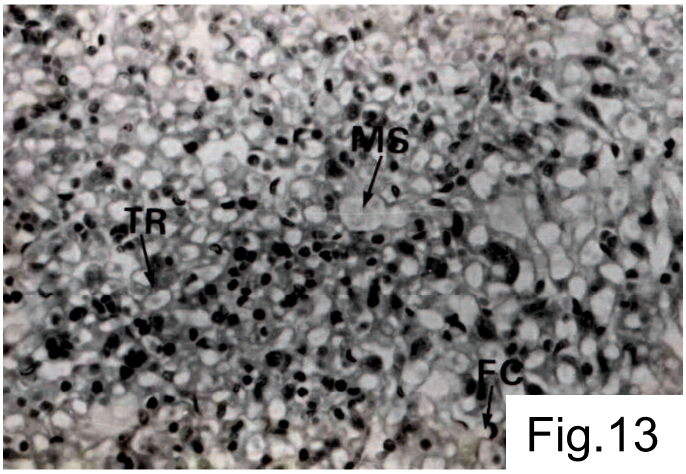


Fig.13

PLATE 4

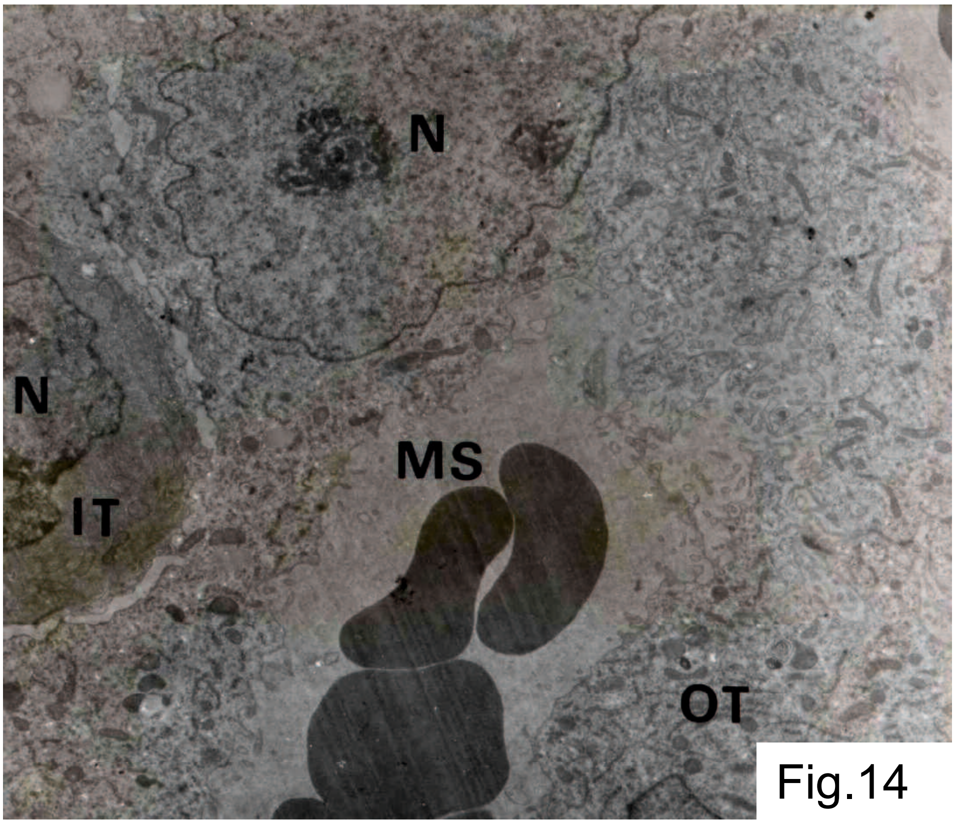


Fig.14

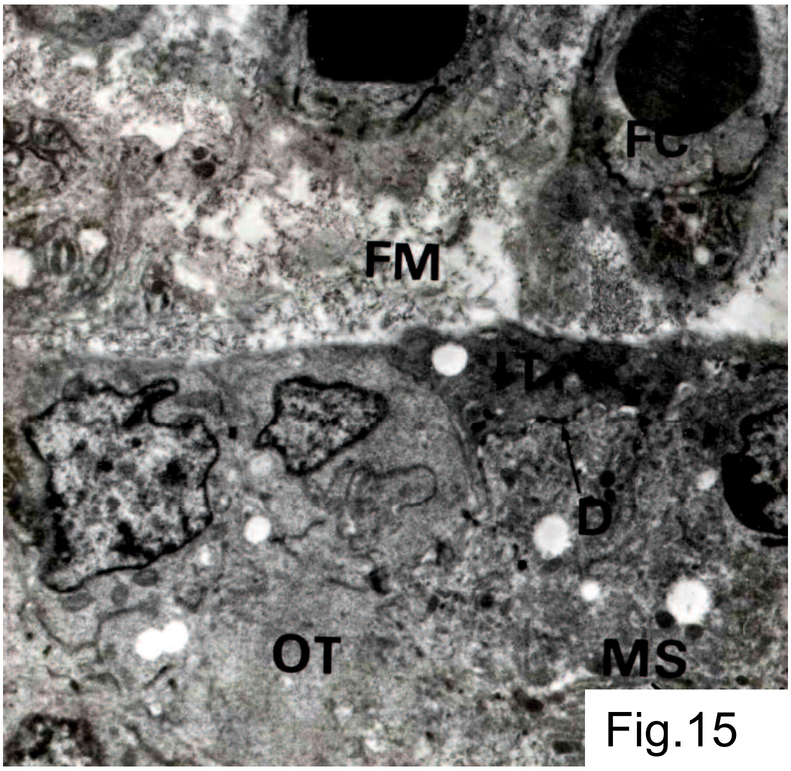


Fig.15

PLATE 5

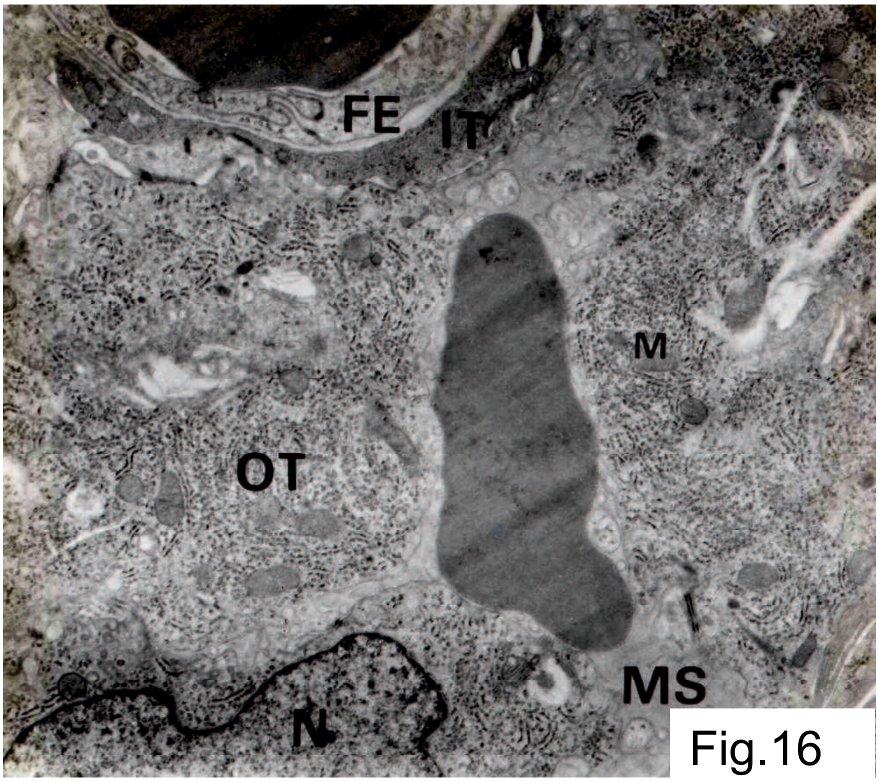


Fig.16

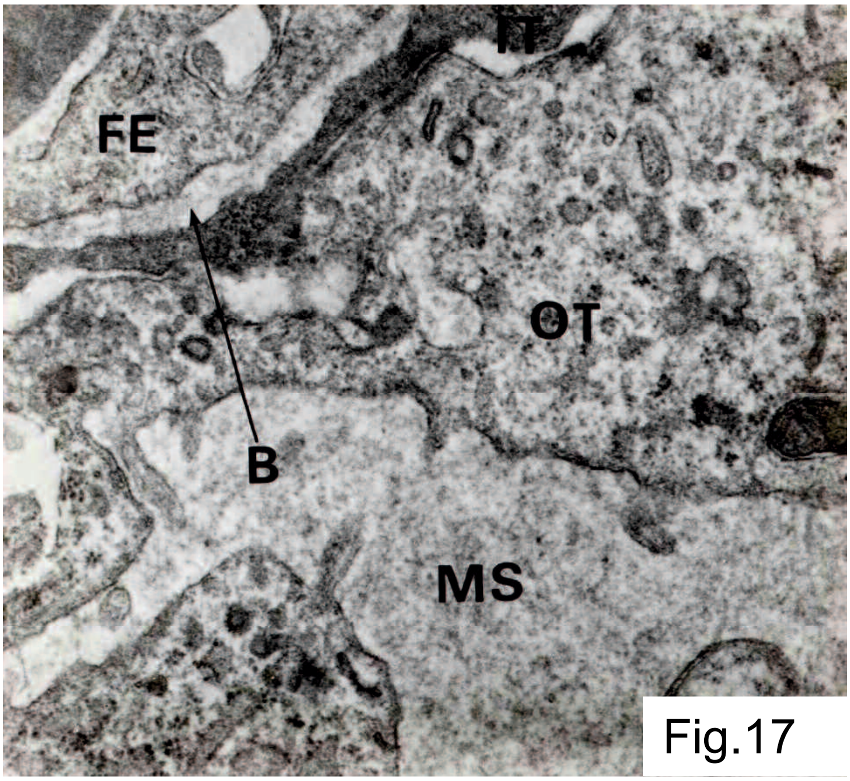


Fig.17

PLATE 6

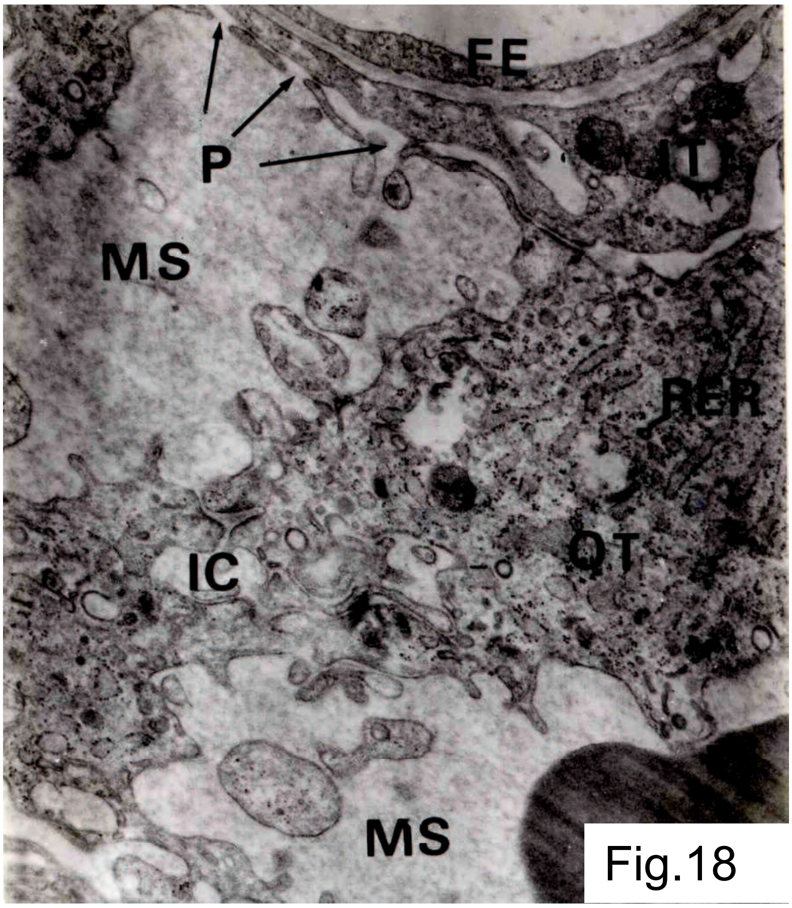


Fig.18

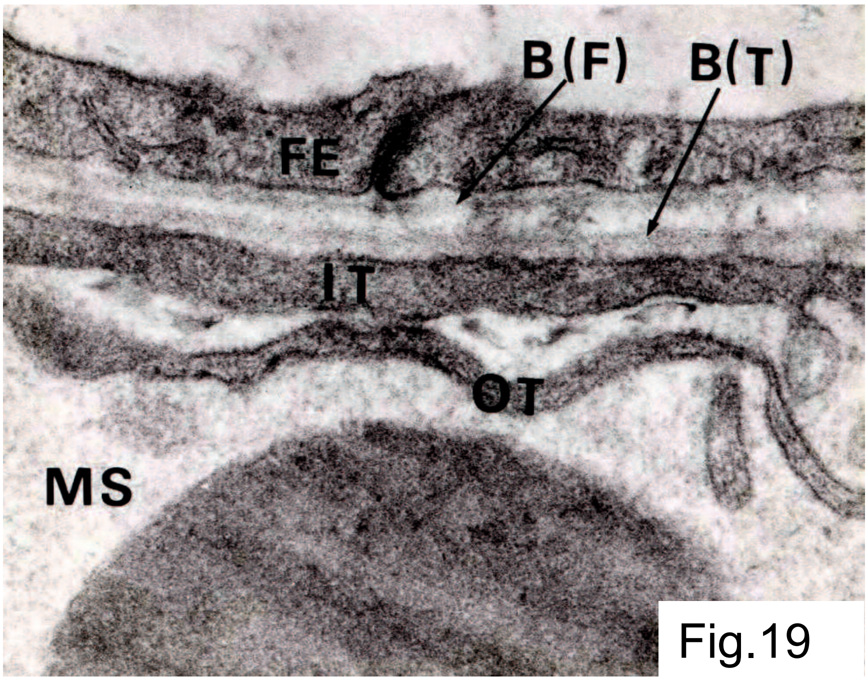


Fig.19

PLATE 7

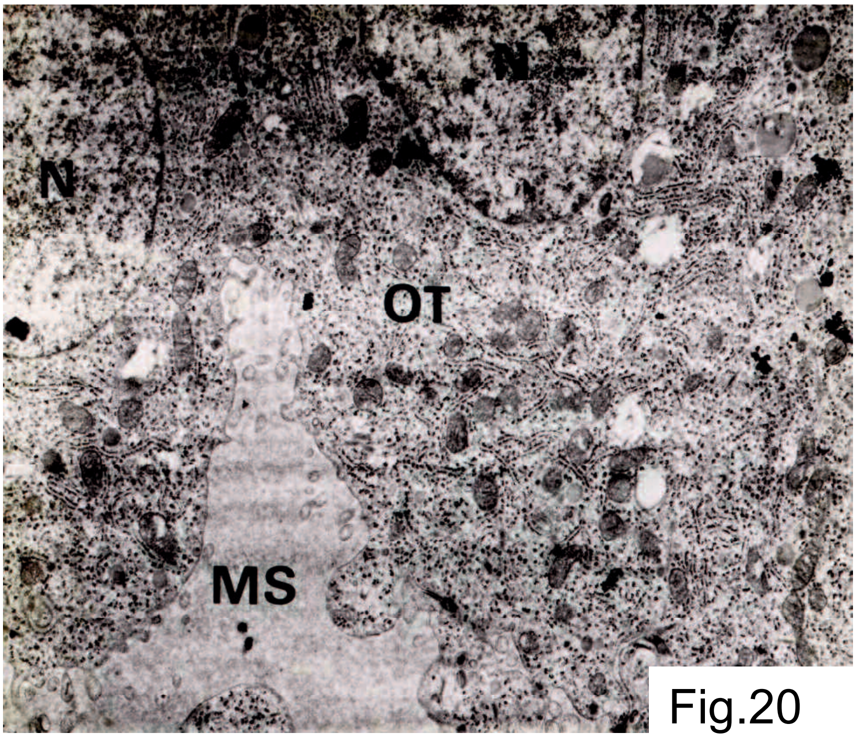


Fig.20

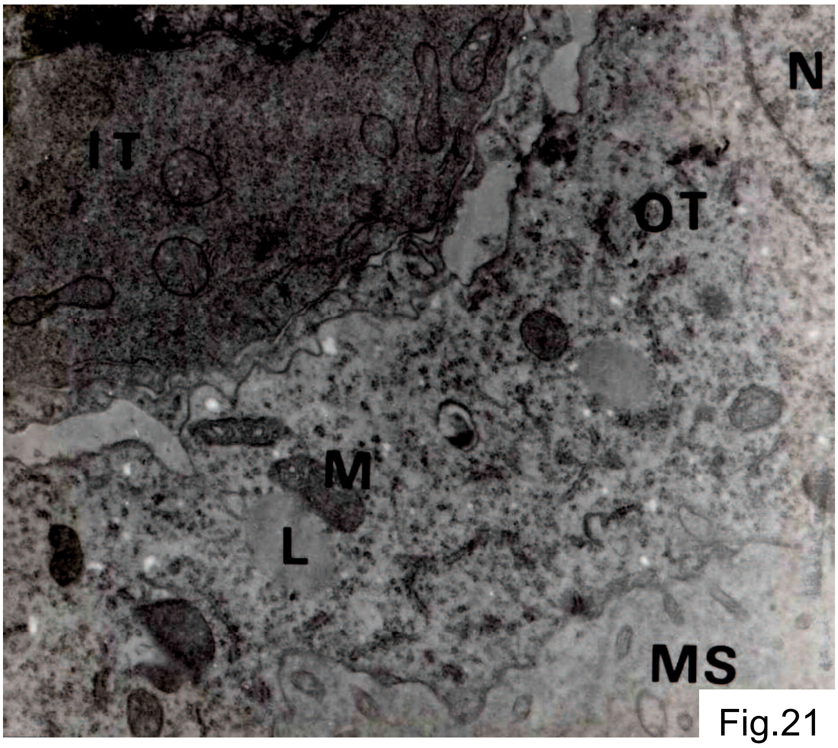


Fig.21

PLATE 8

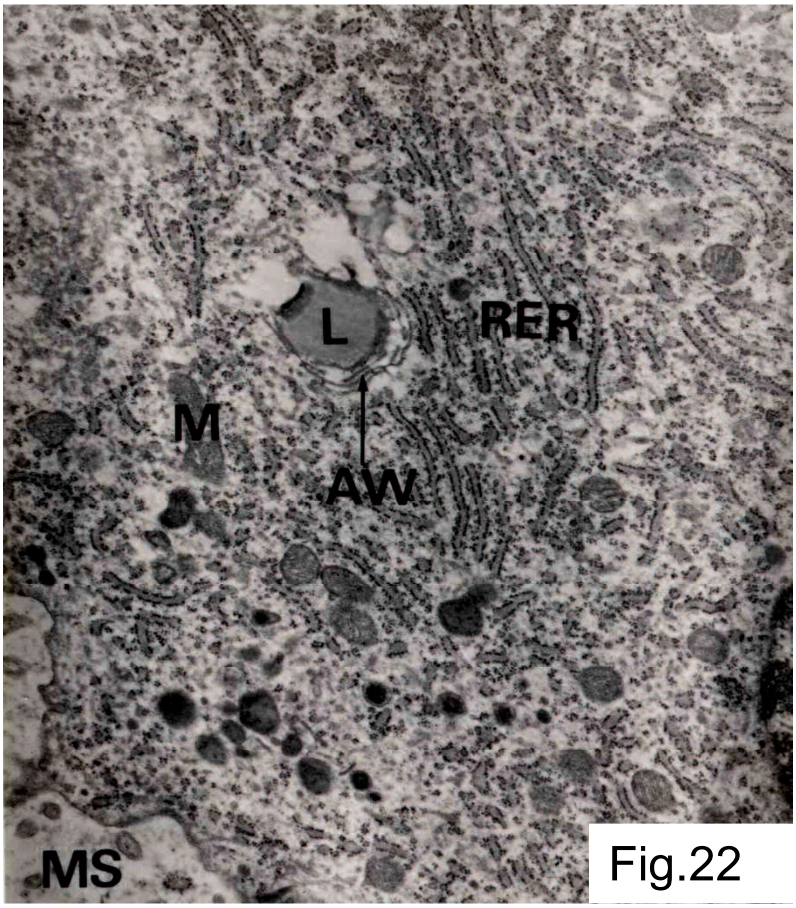


Fig.22

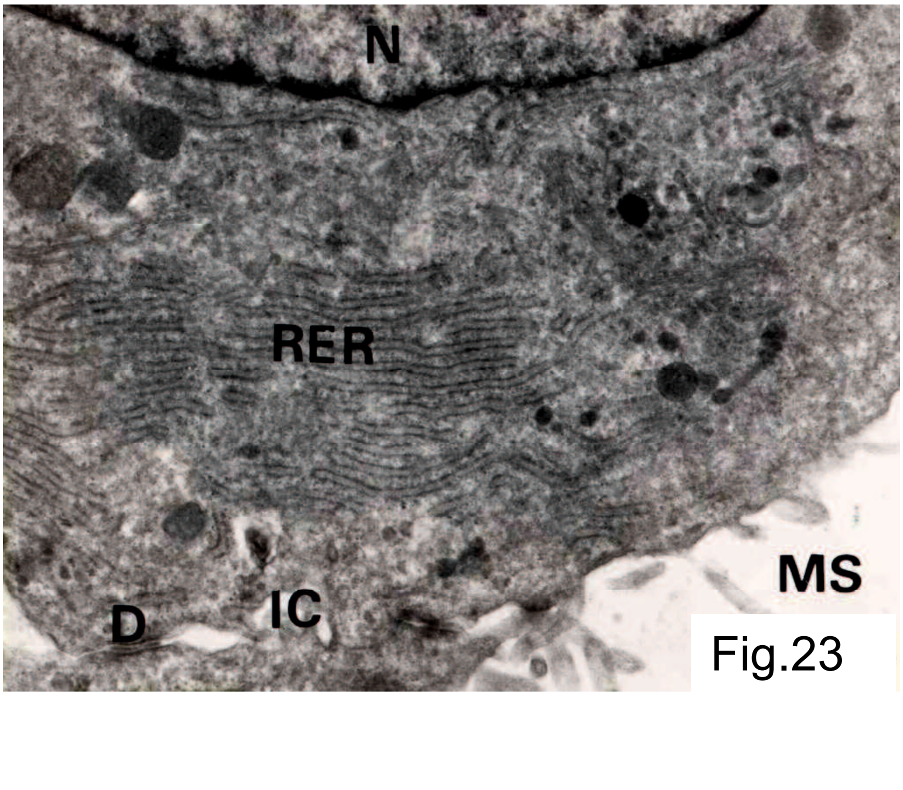


Fig.23

PLATE 9

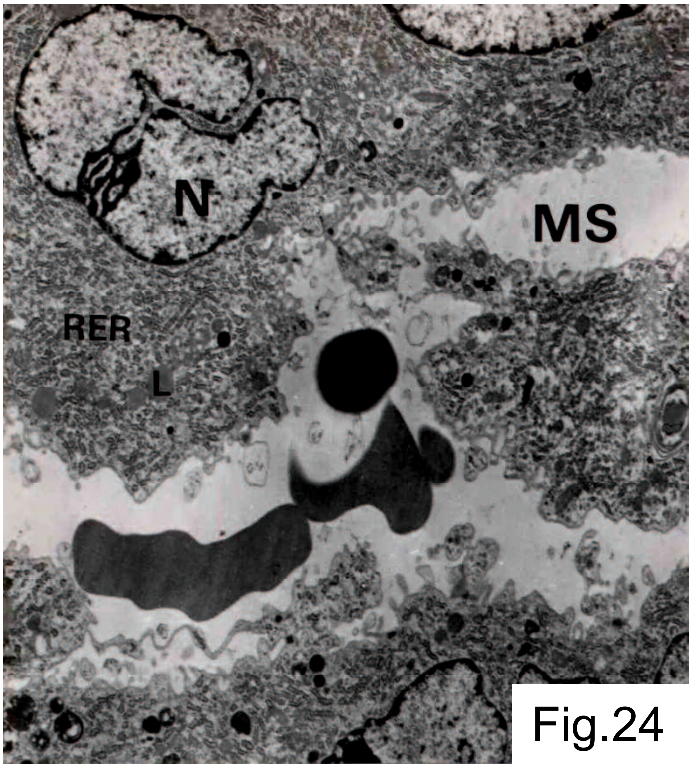


Fig.24

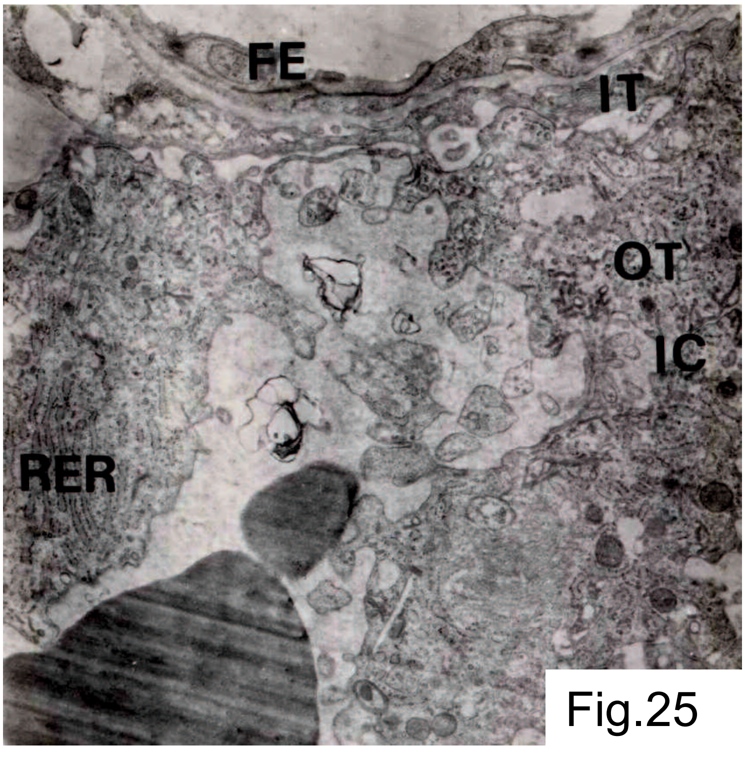


Fig.25

PLATE 10

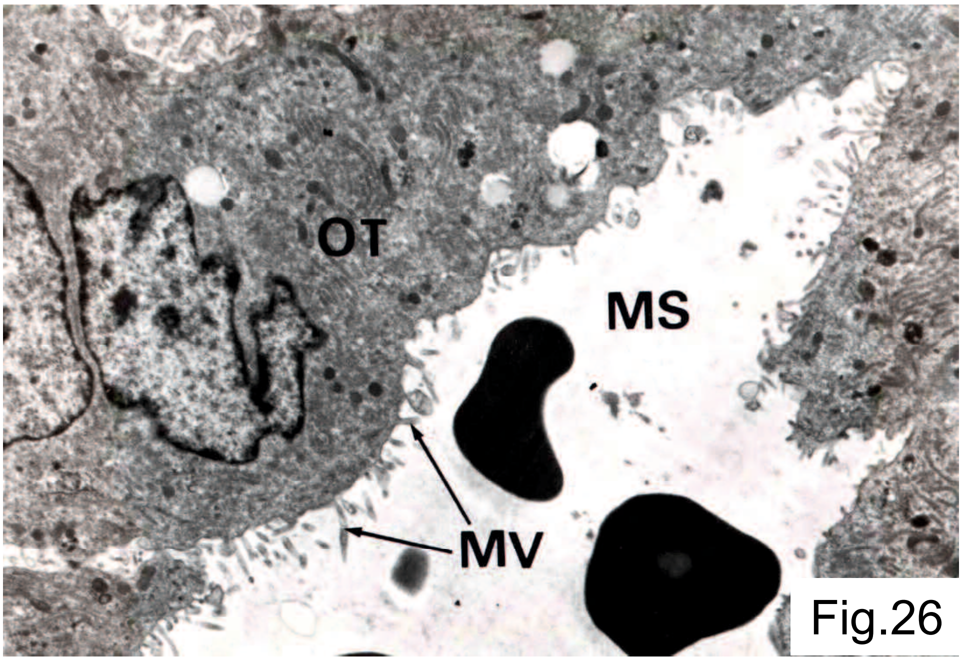


Fig.26

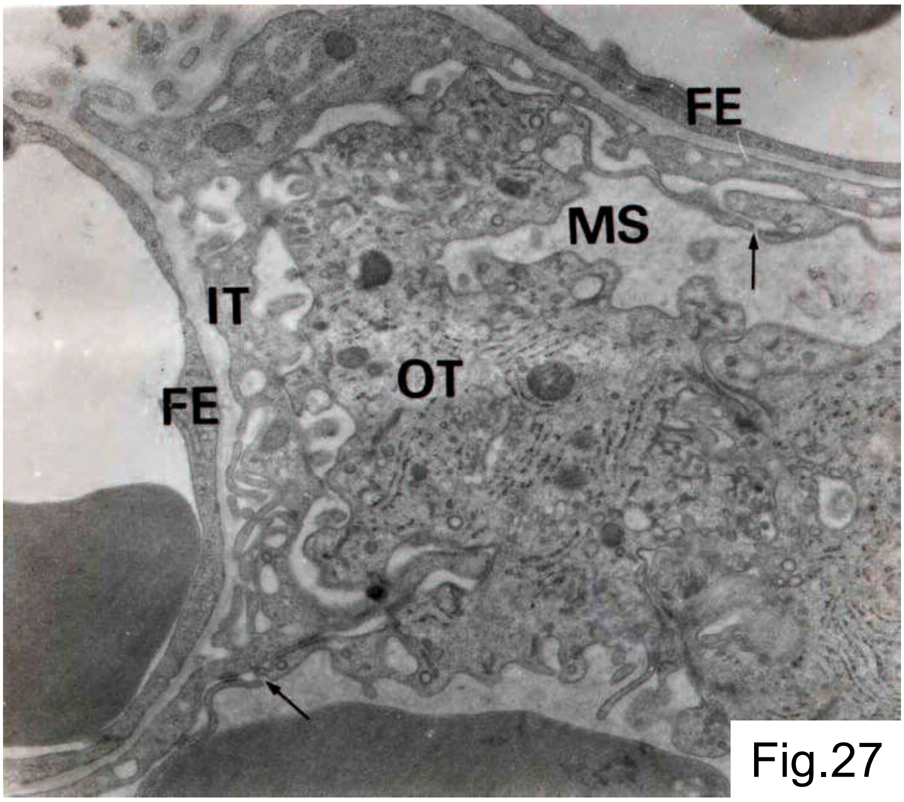


Fig.27

PLATE 11

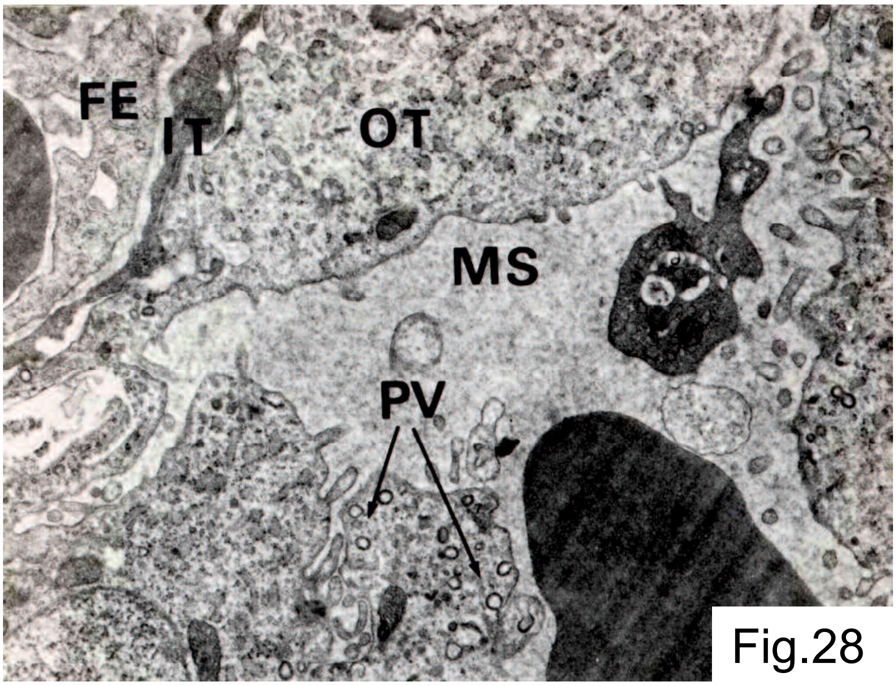


Fig.28

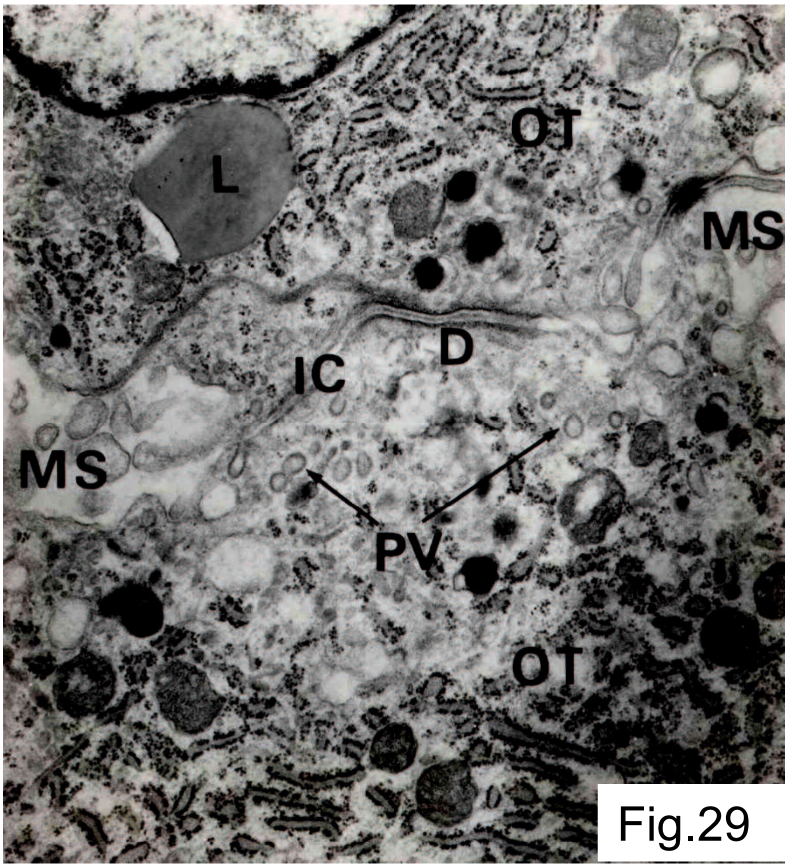


Fig.29

PLATE 12

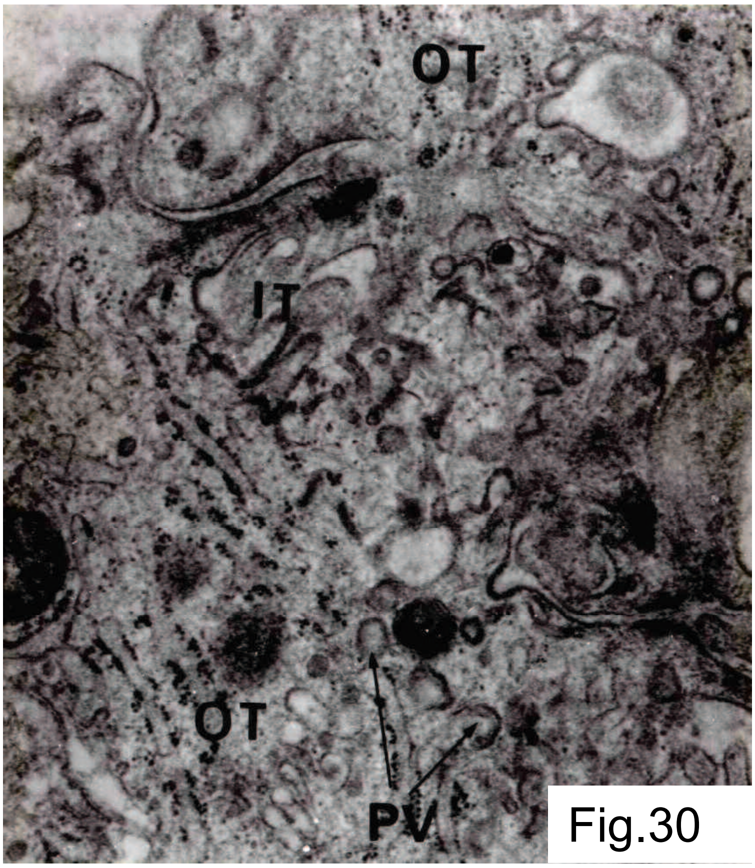


Fig.30

PLATE 13

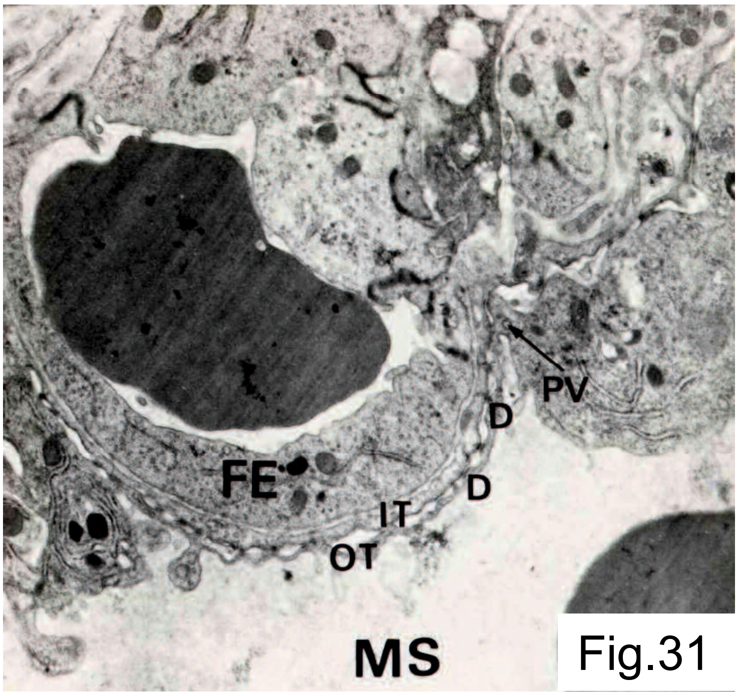


Fig.31

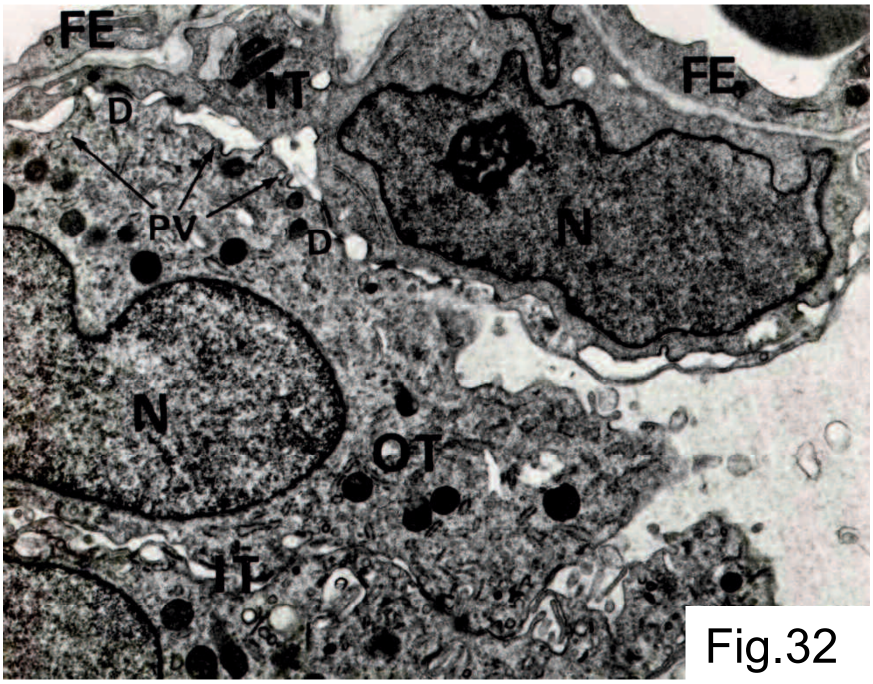


Fig.32

PLATE 14

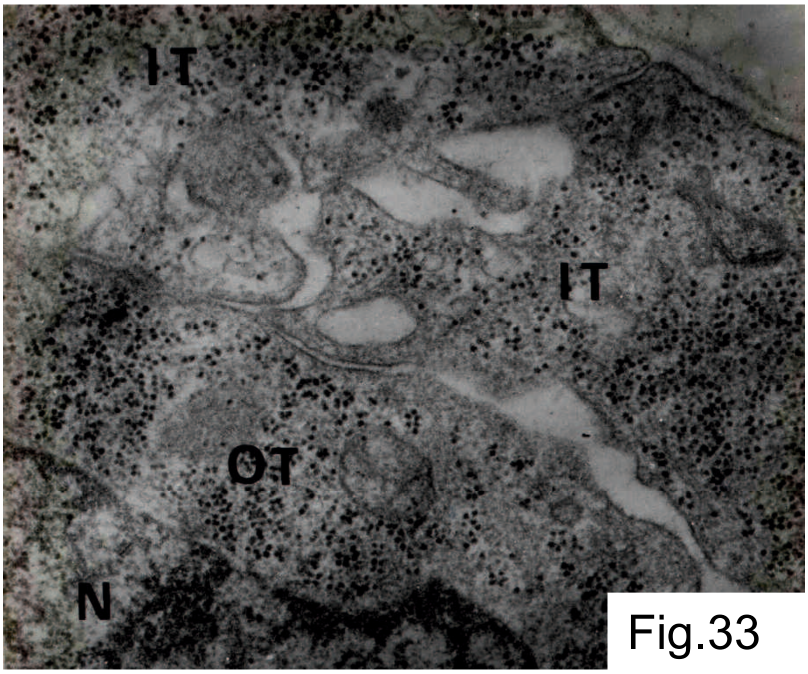


Fig.33

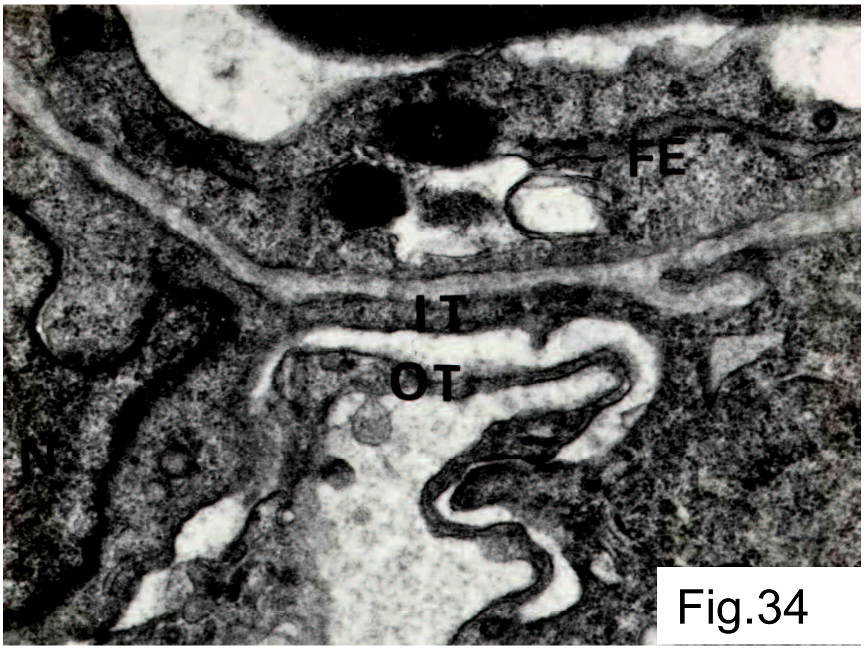


Fig.34

PLATE 15

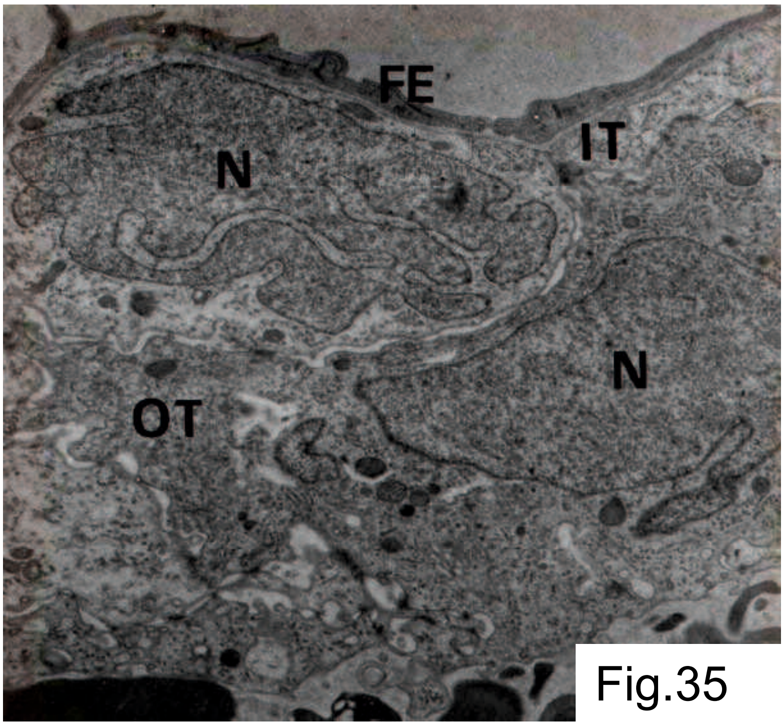


Fig.35

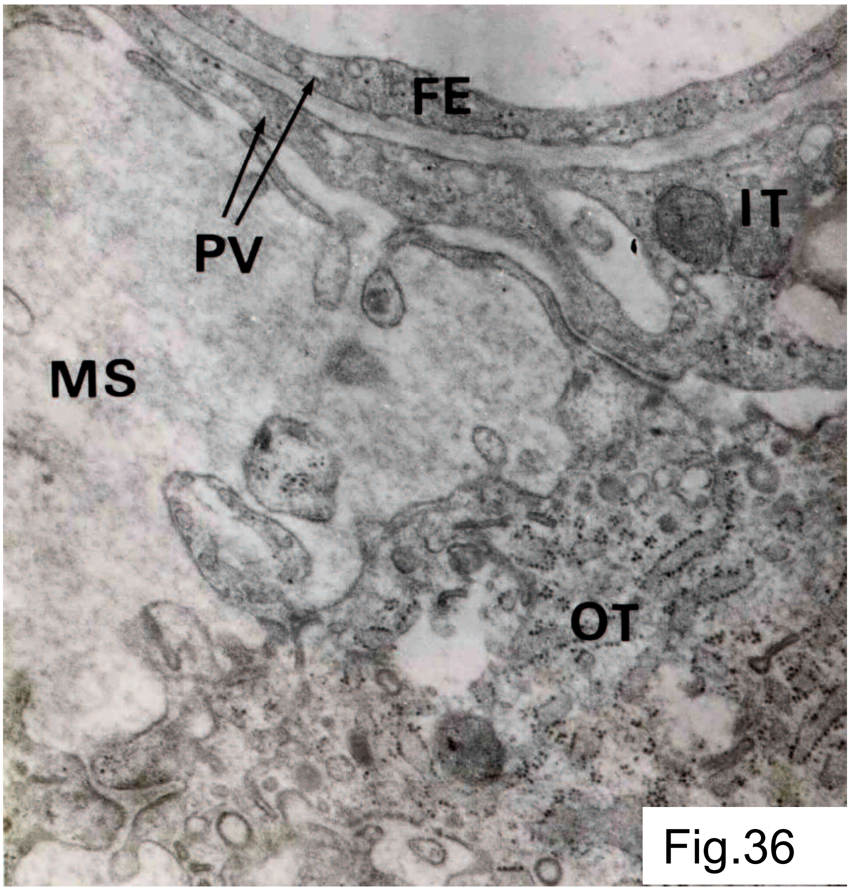


Fig.36

PLATE 16

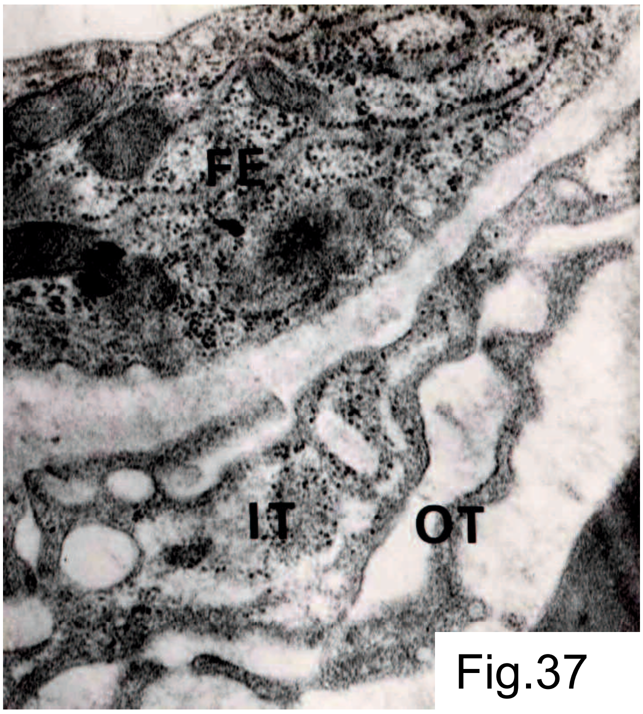


Fig.37

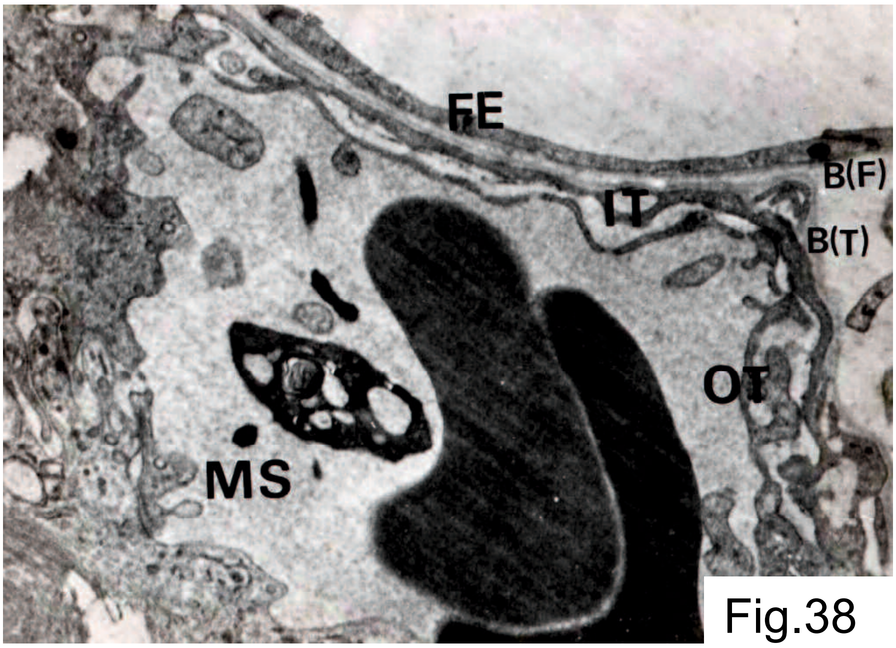


Fig.38

PLATE 17

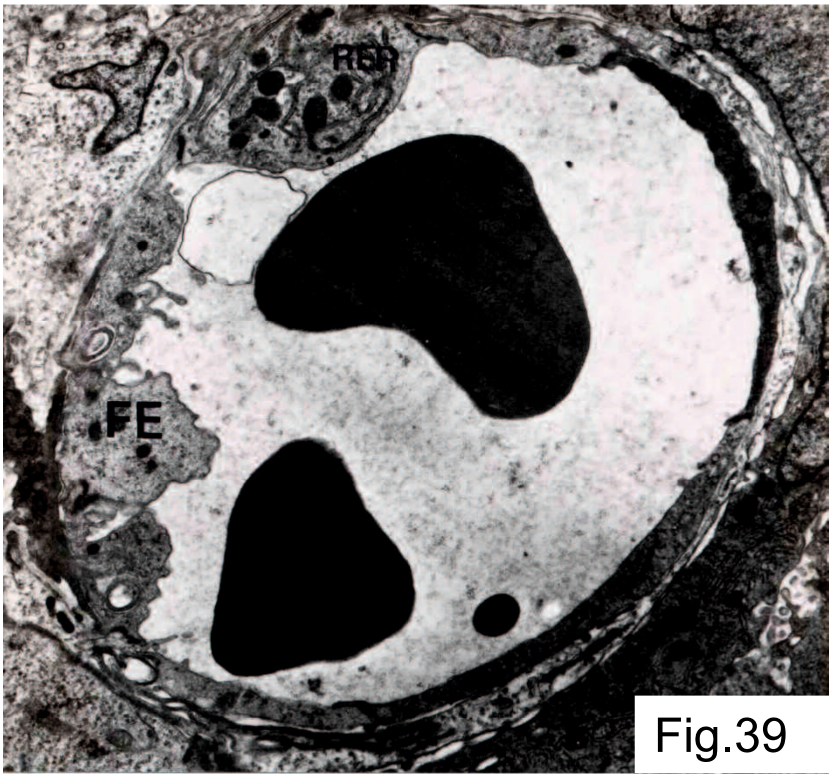


Fig.39

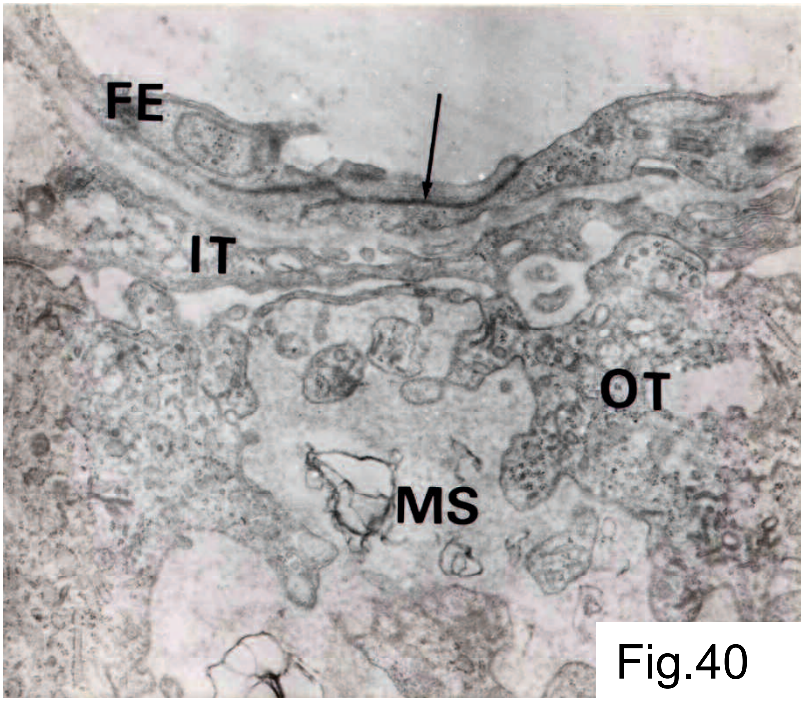


Fig.40

PLATE 18

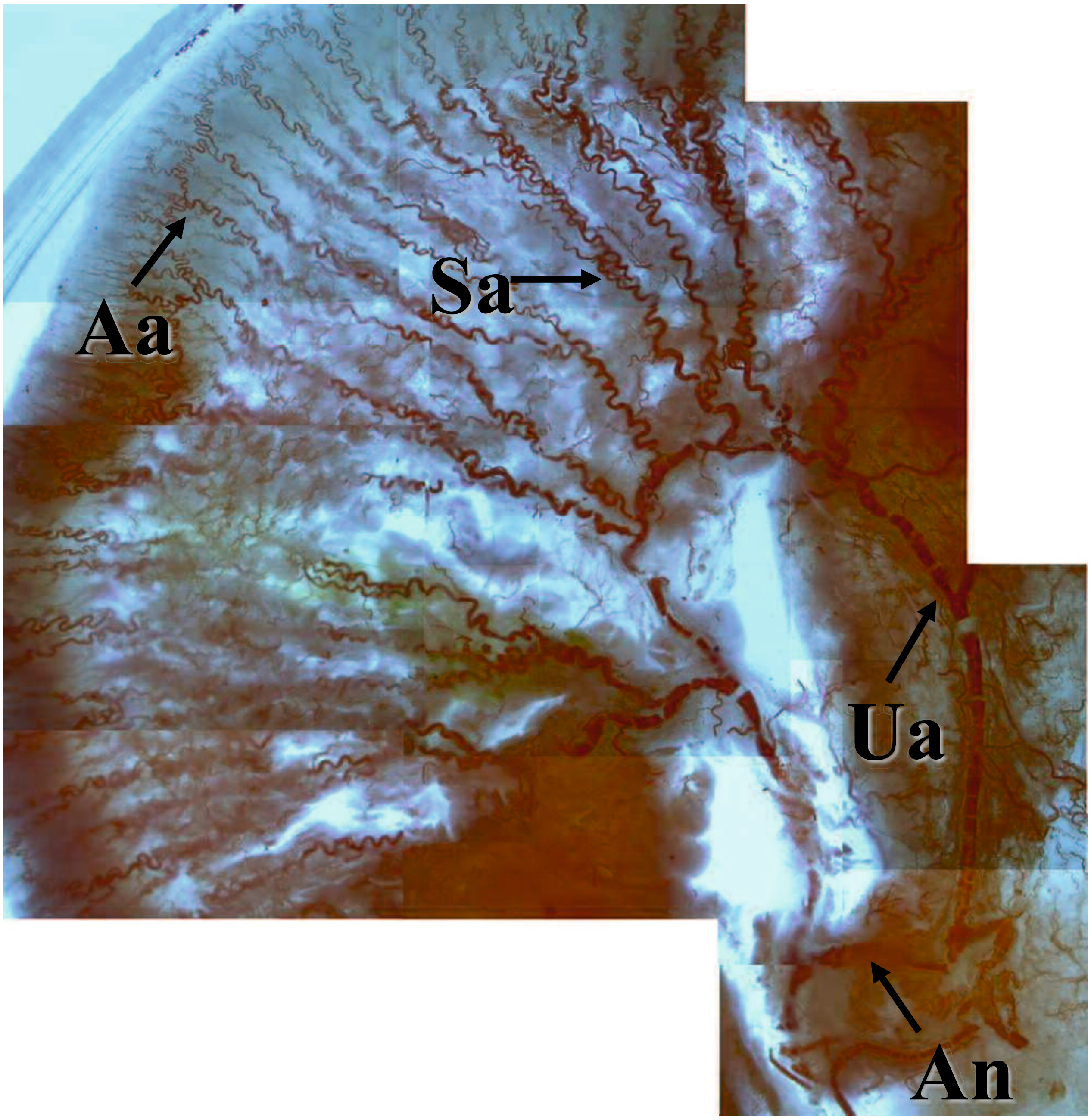


Fig.41

PLATE 19

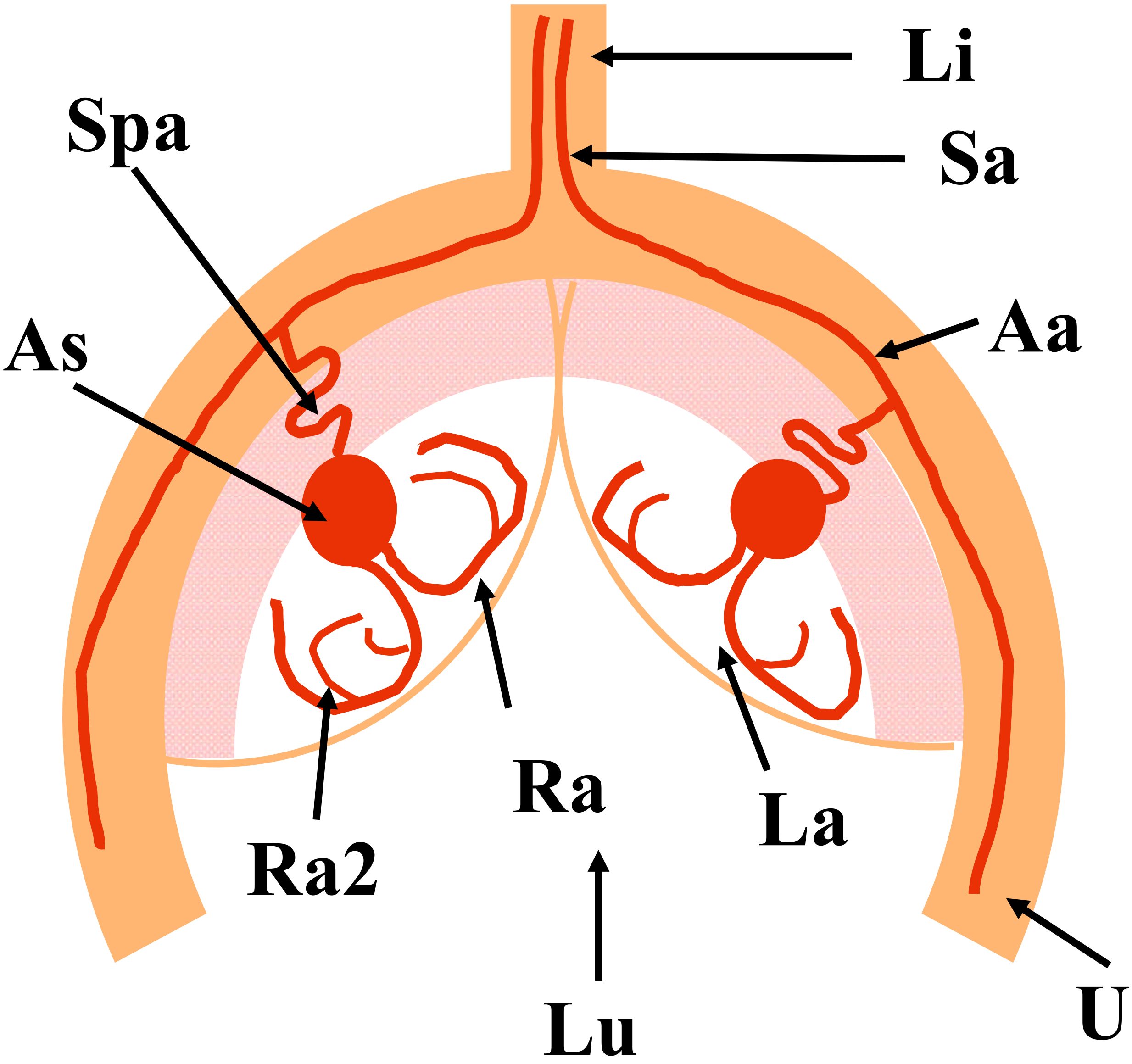


Fig.42

PLATE 20

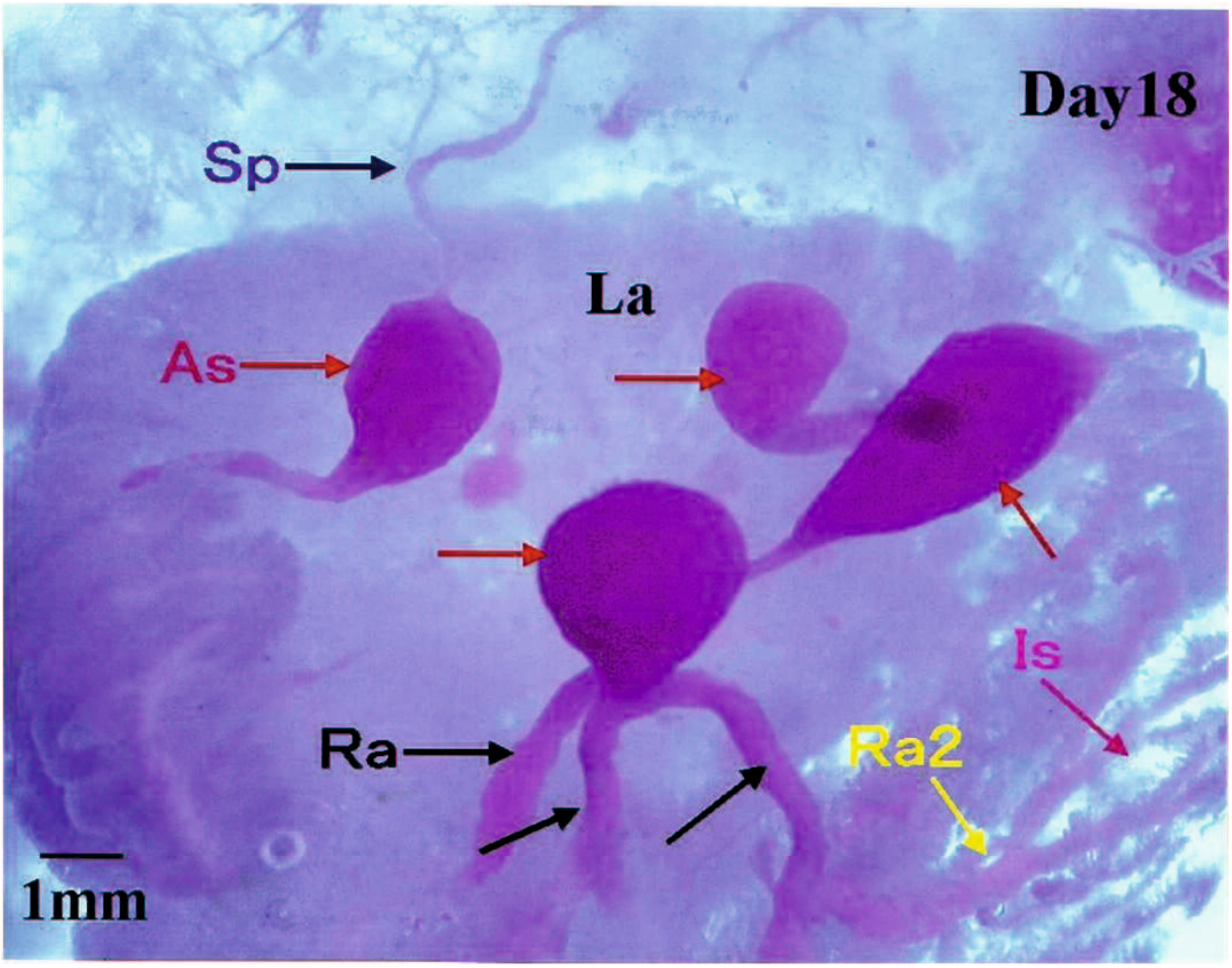


Fig.43

PLATE 21

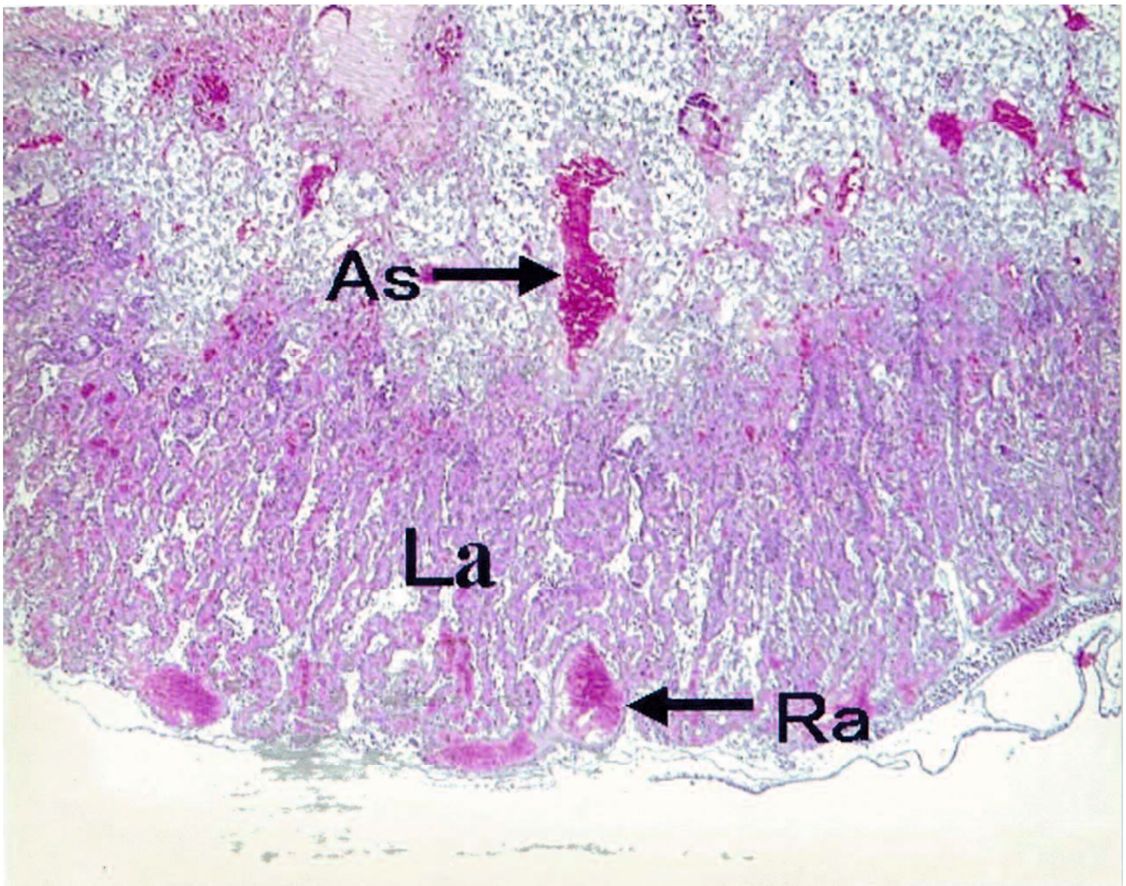


Fig.44

PLATE 22

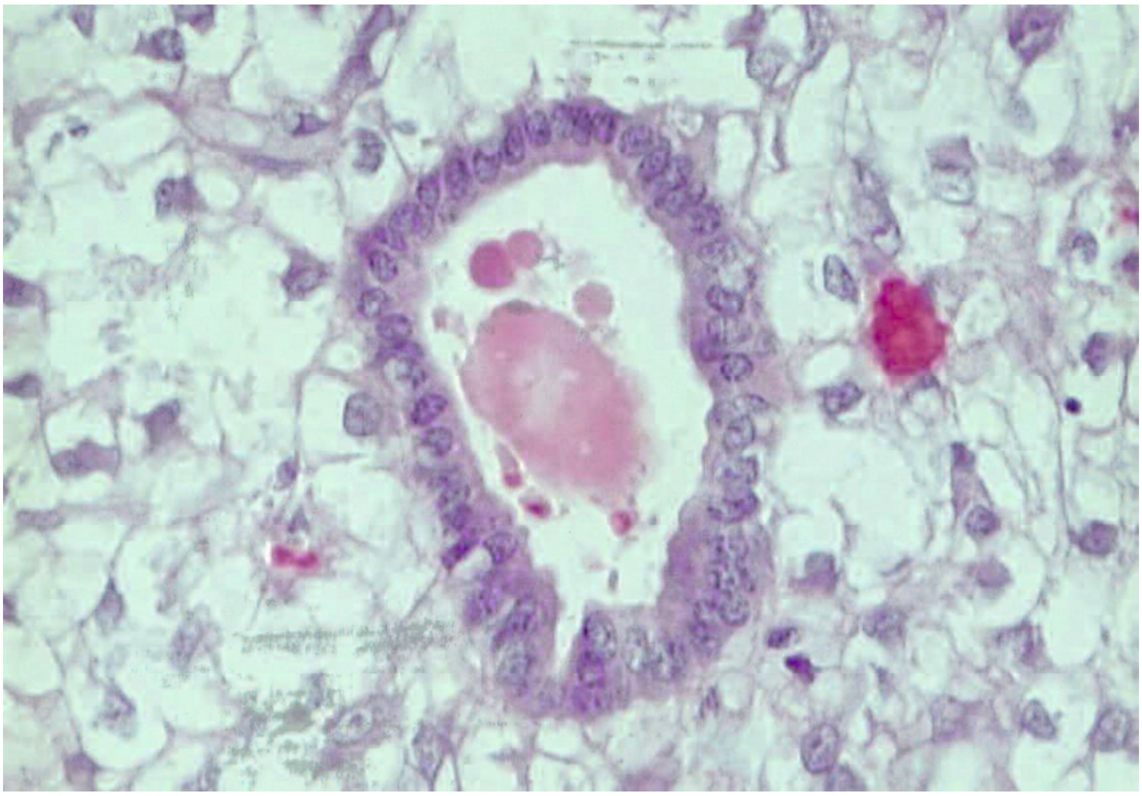


Fig.45

PLATE 23

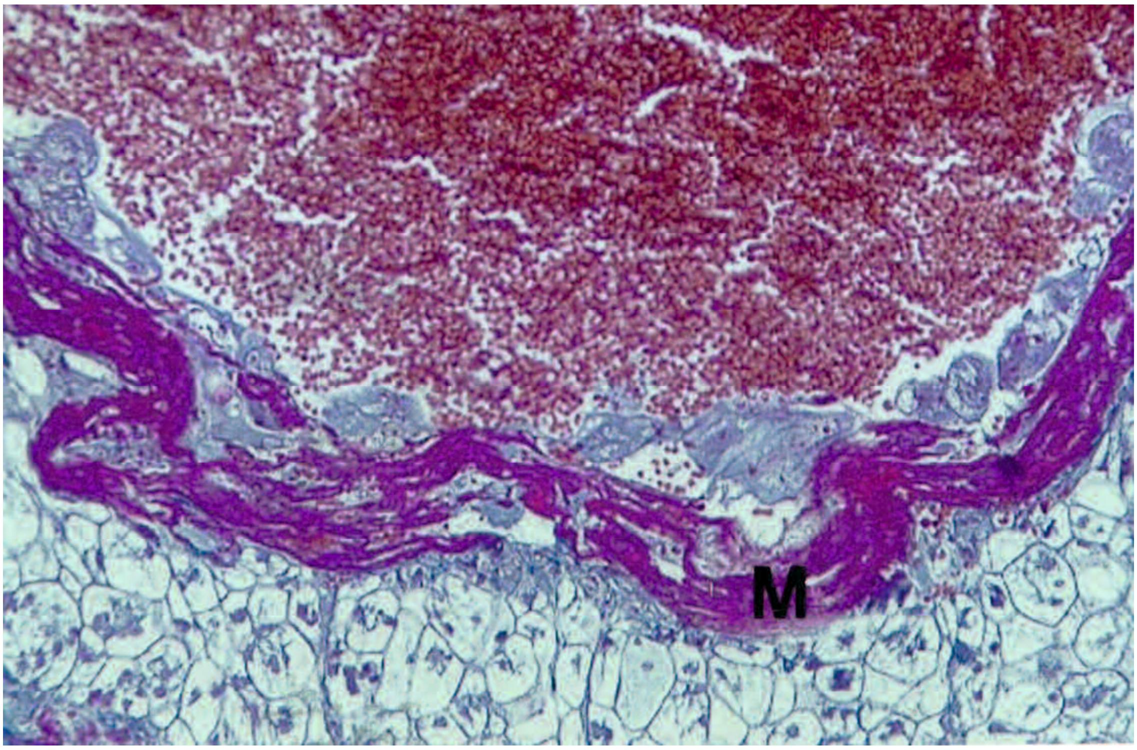


Fig.46

PLATE 24

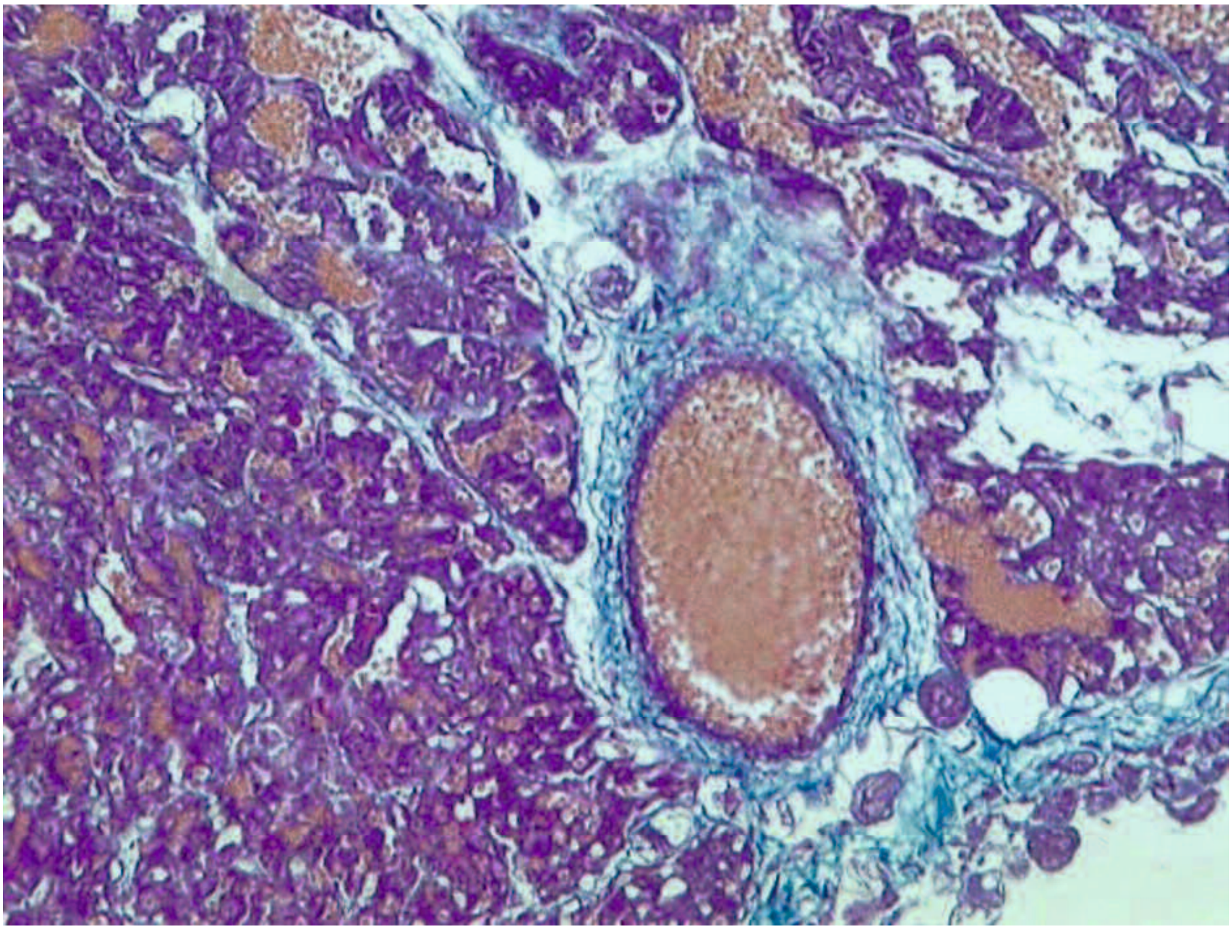


Fig.47

PLATE 25

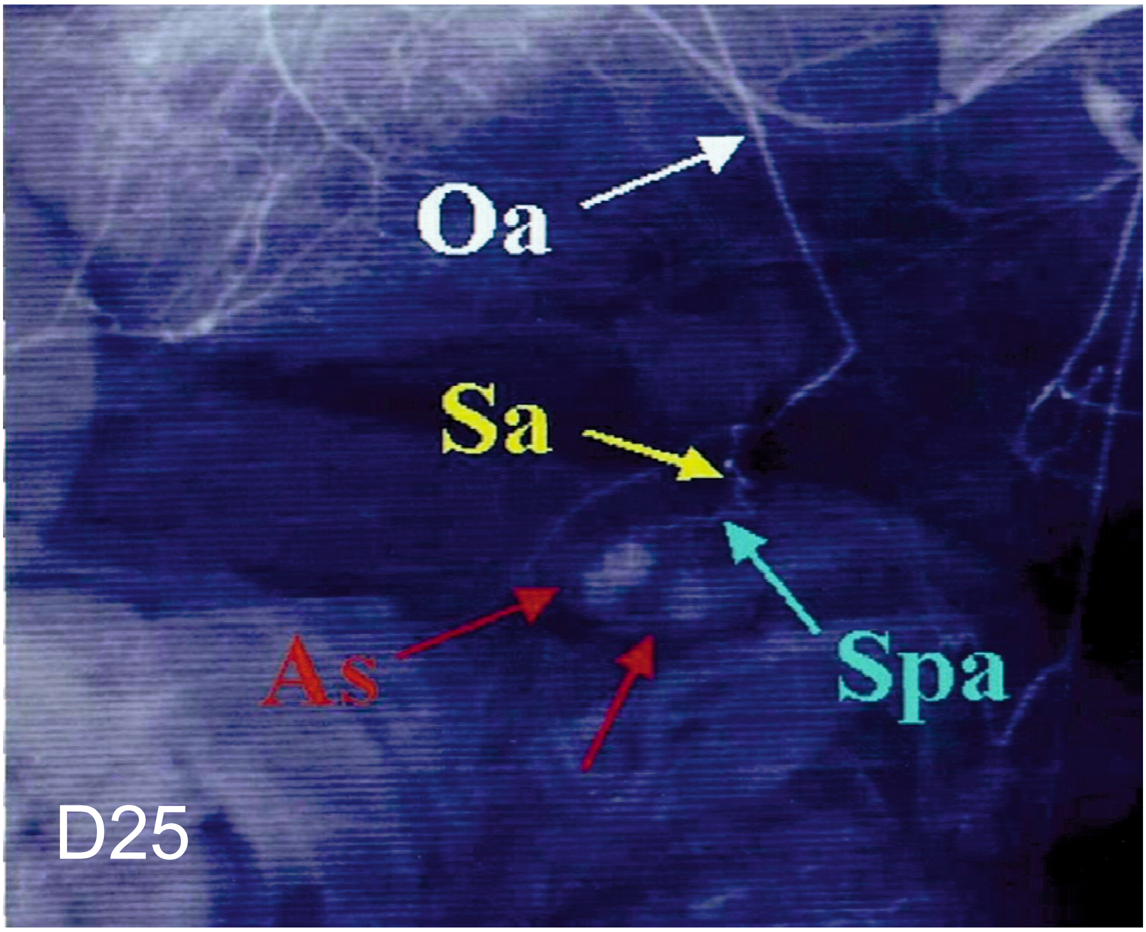


Fig.48

PLATE 26

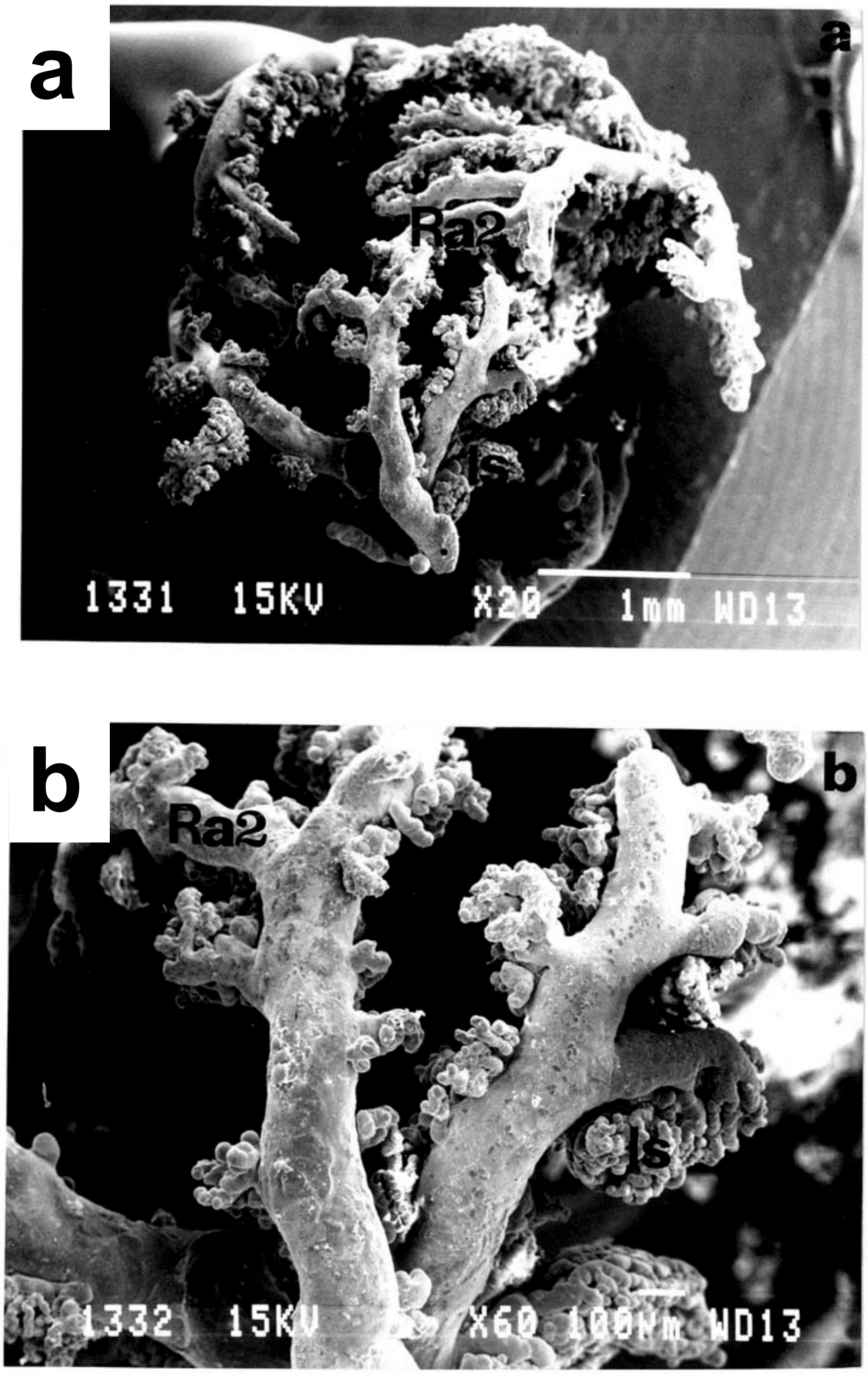


Fig.49

PLATE 27

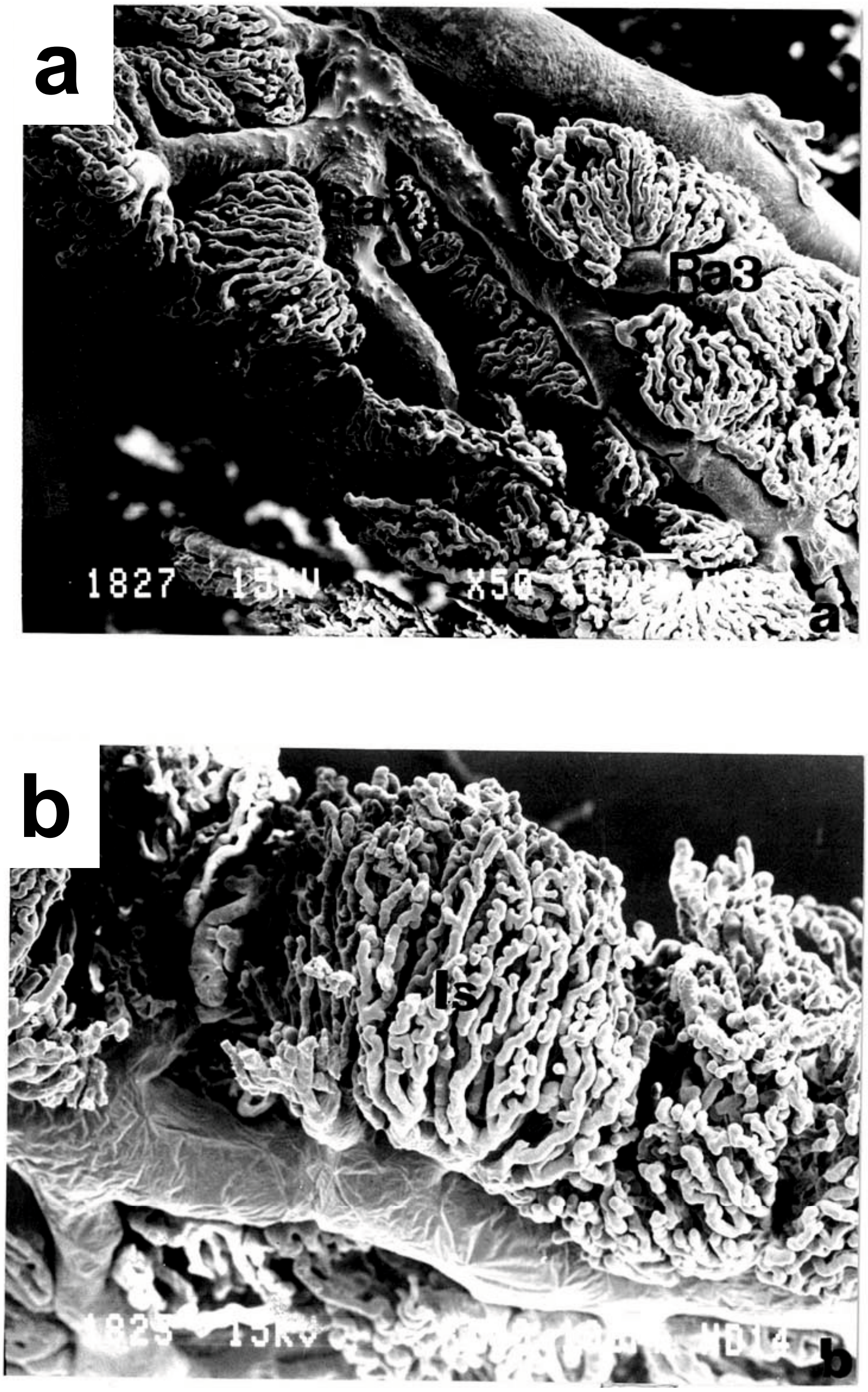


Fig.50

PLATE 28

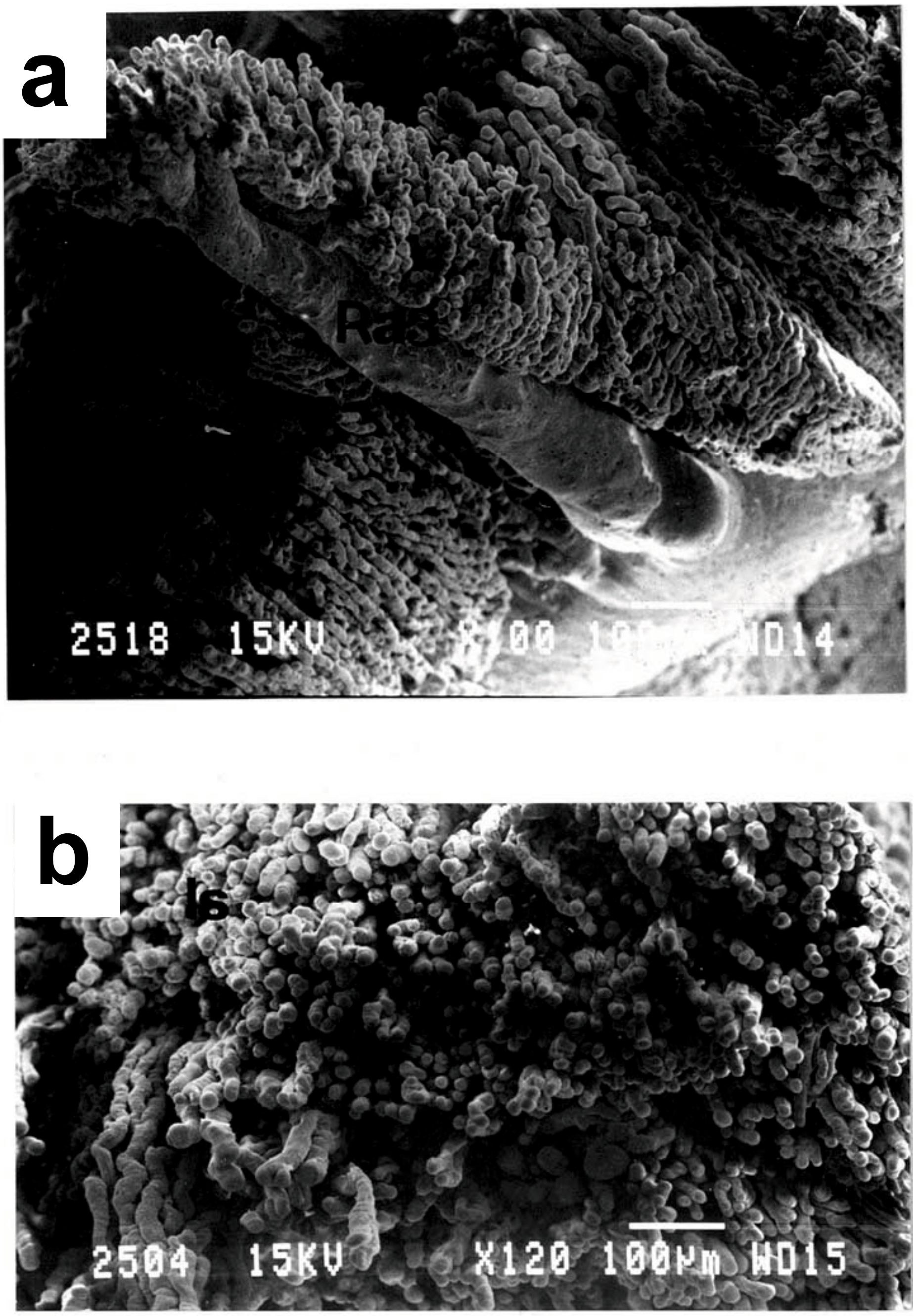


Fig.51

PLATE 29

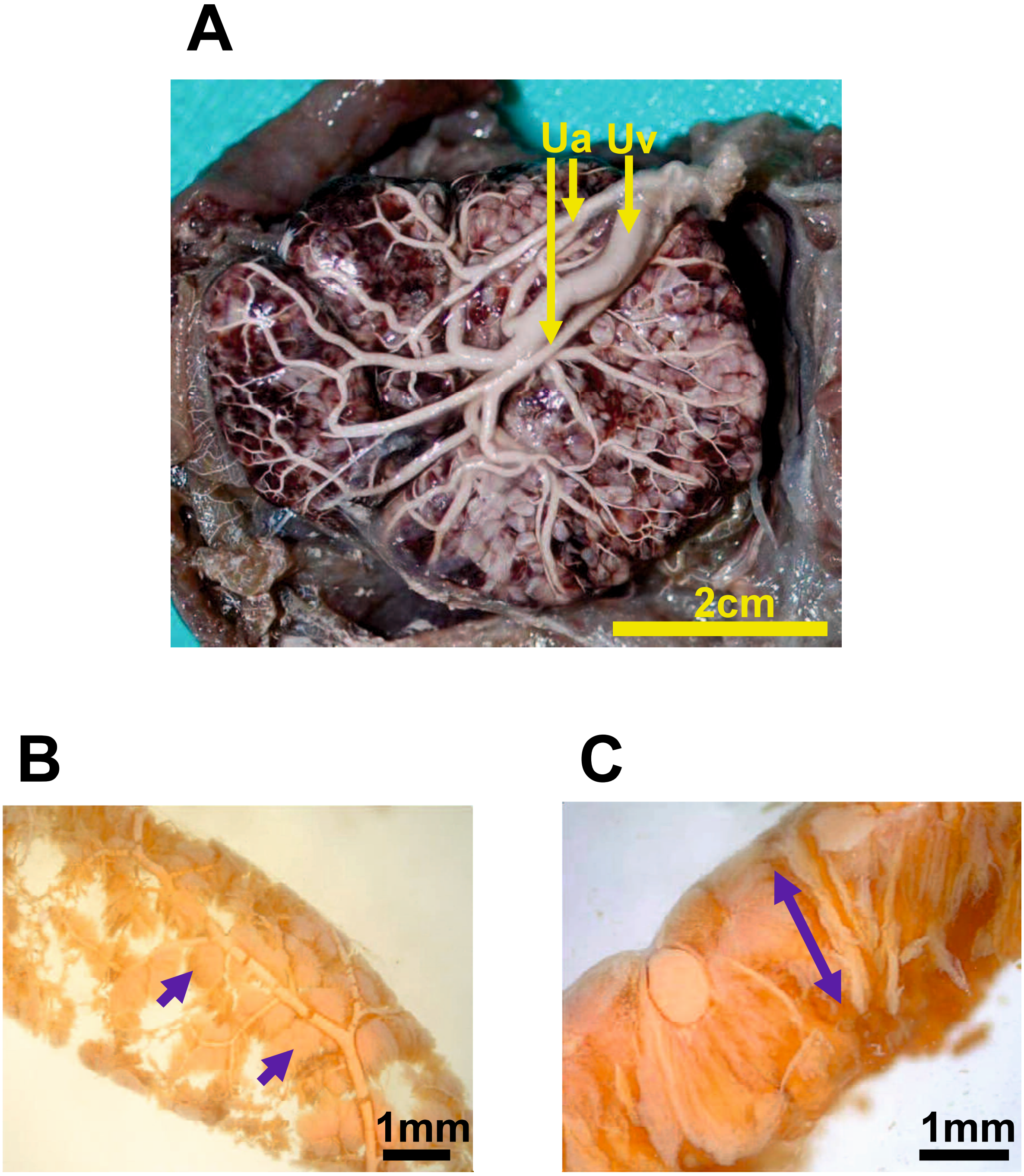
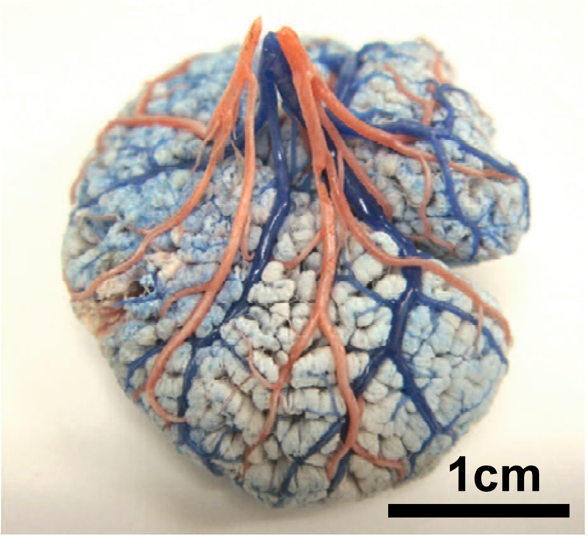


Fig.52

PLATE 30

Fig.53

A



B

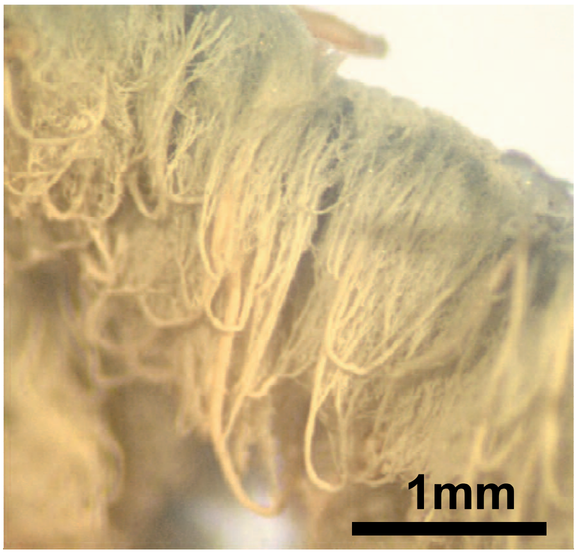


Fig.54

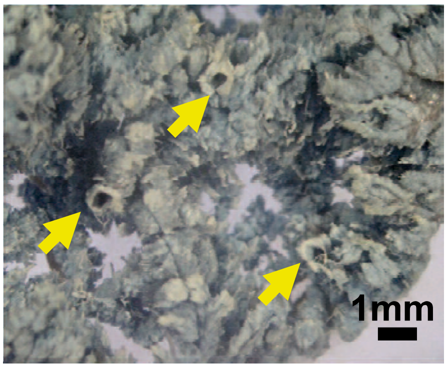


Fig.55

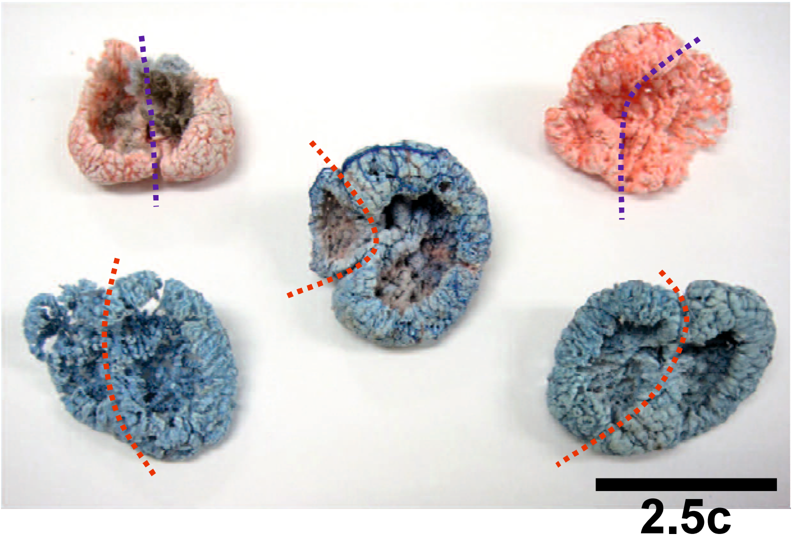
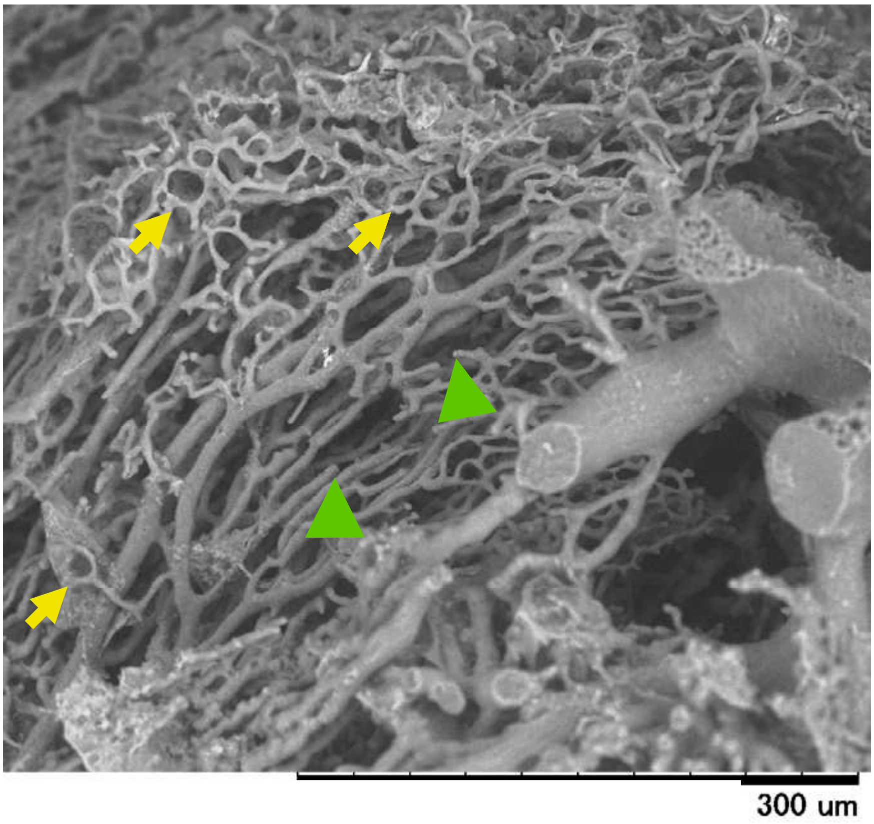


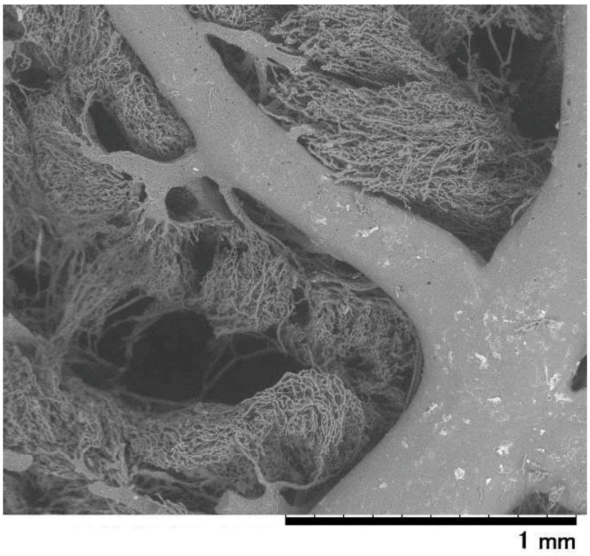
PLATE 31

Fig.56

A



B1



B2

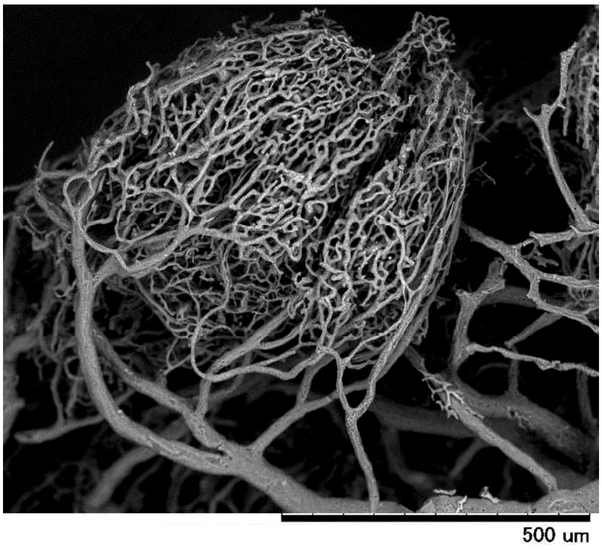


PLATE 32

Fig.57

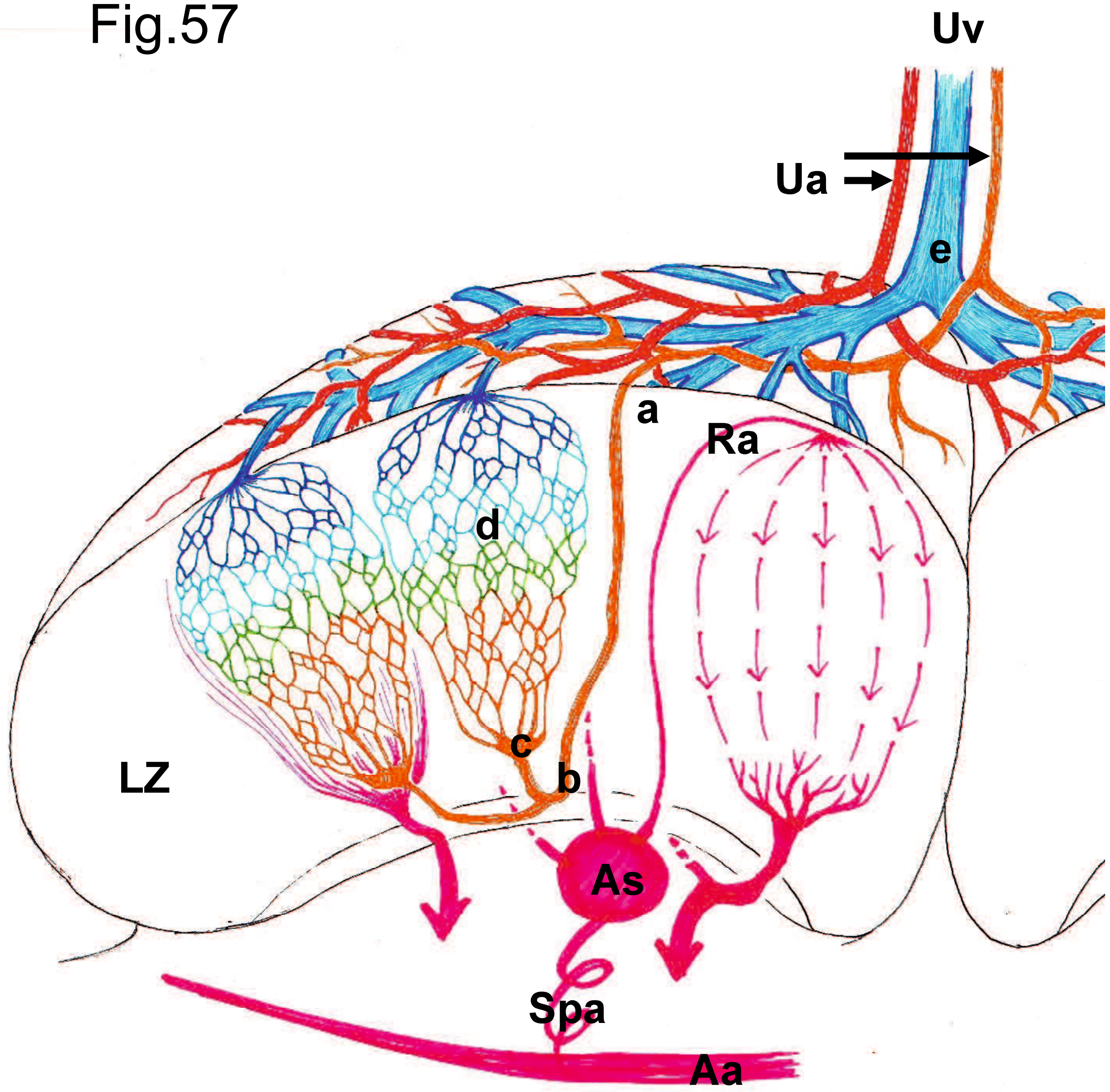


PLATE 33

Fig.58

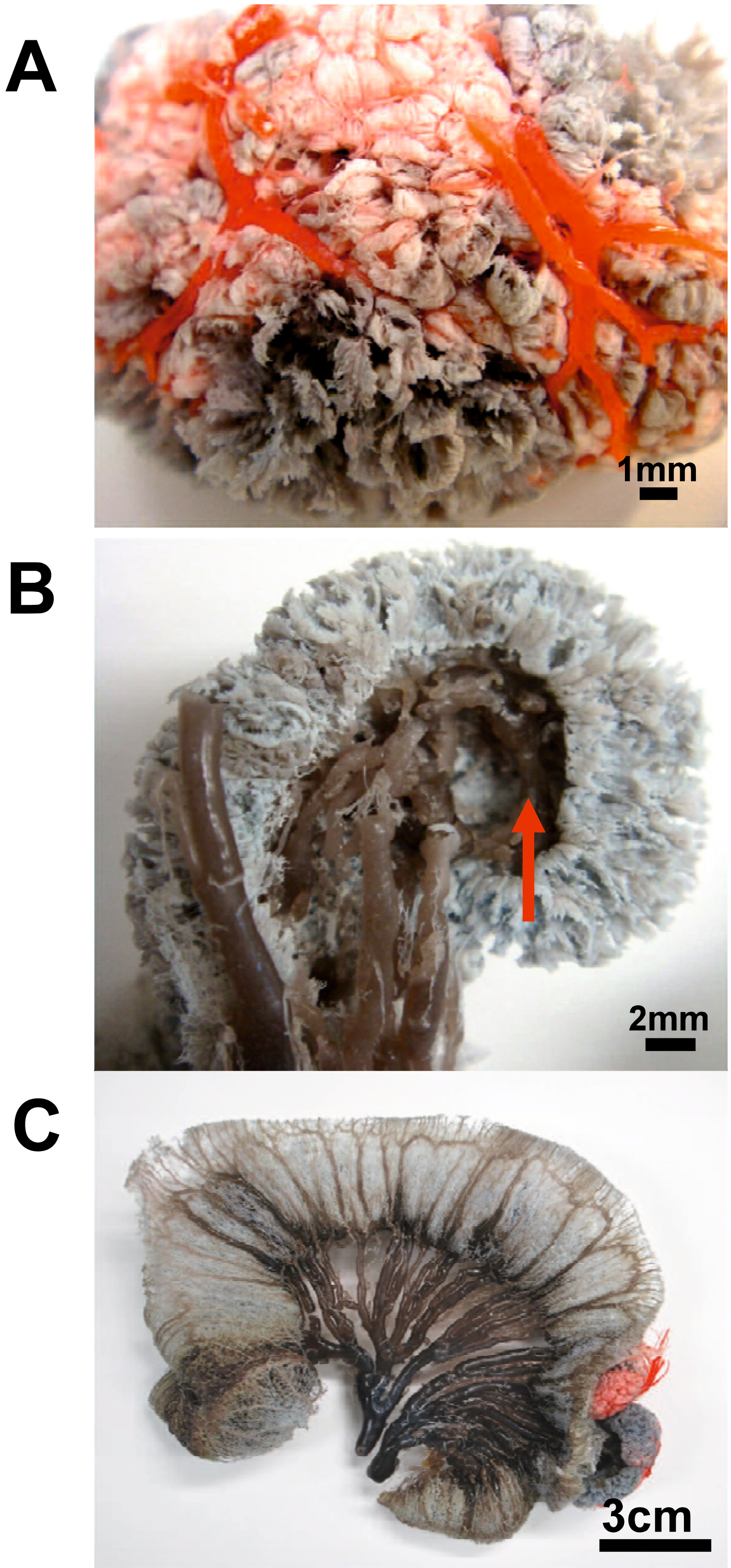


PLATE 34

Fig.59

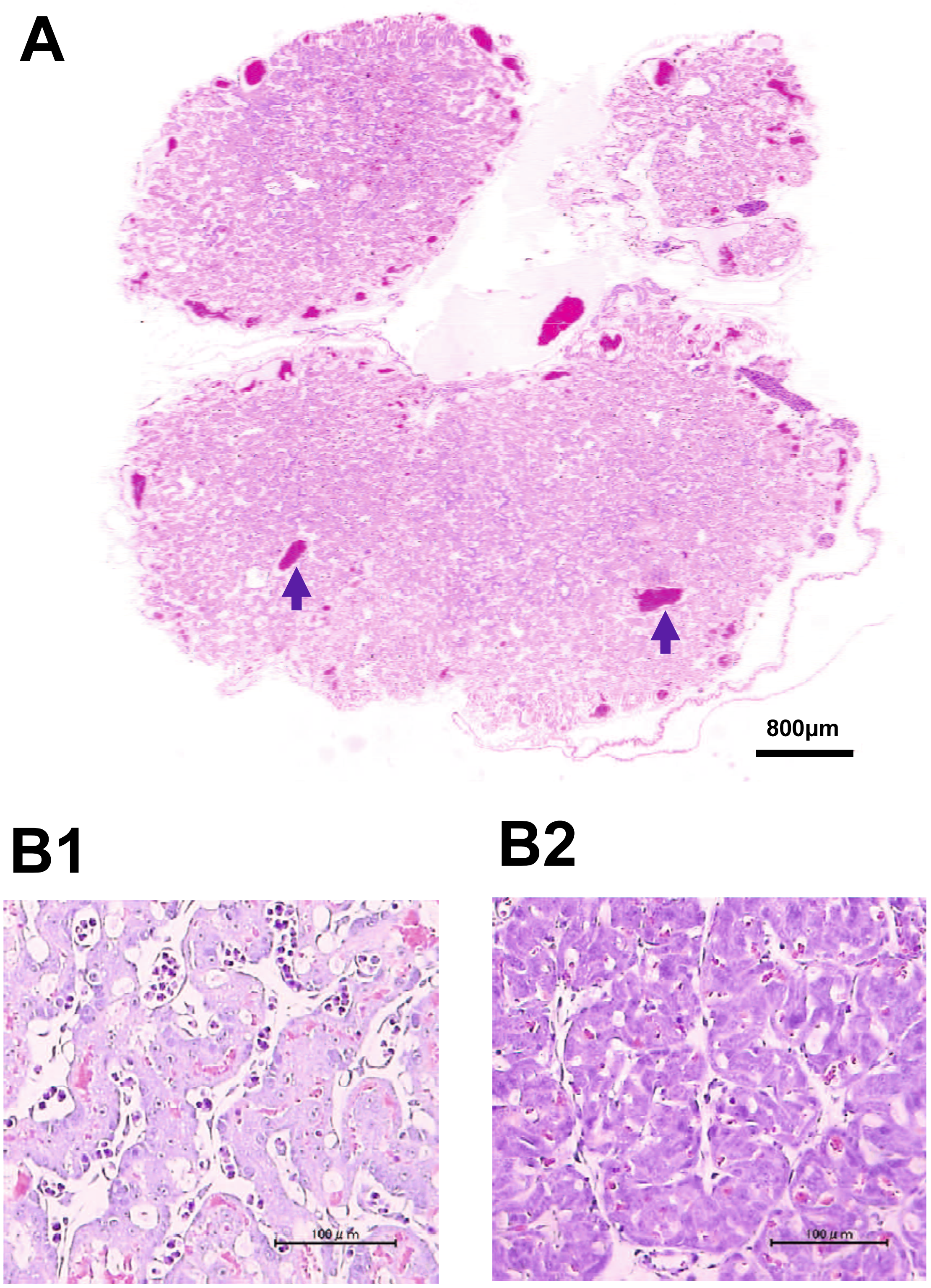
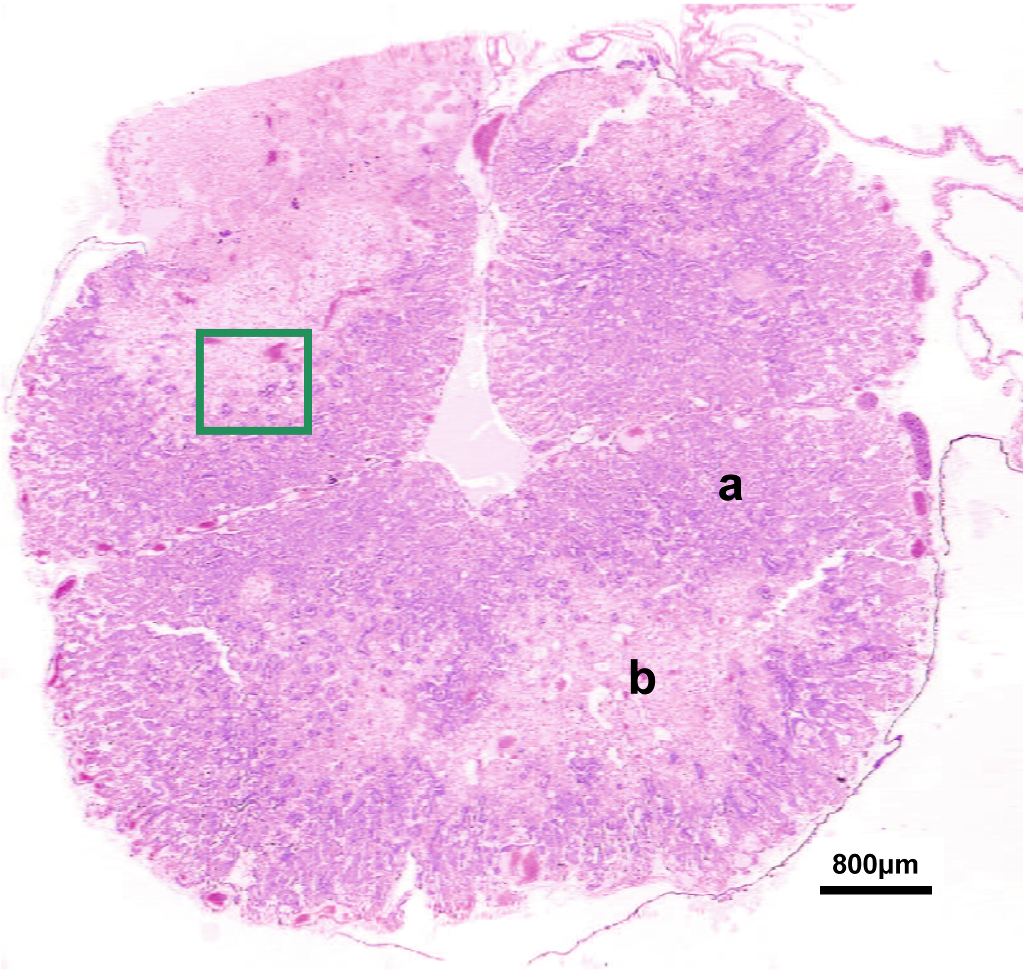


PLATE 35

Fig.60

A



B

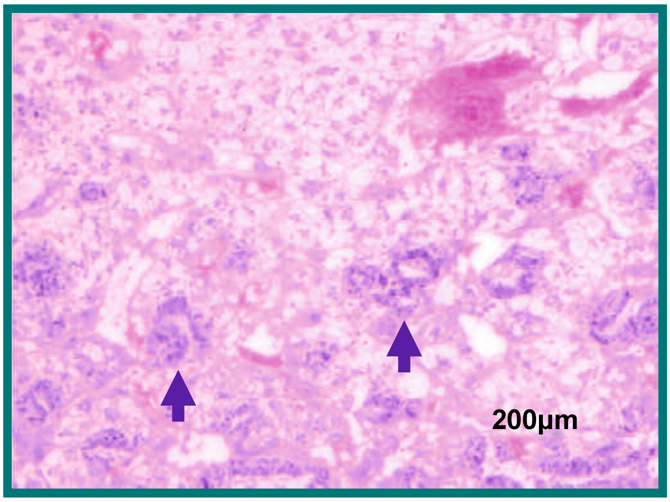


PLATE 36

Fig.61

A

B

C

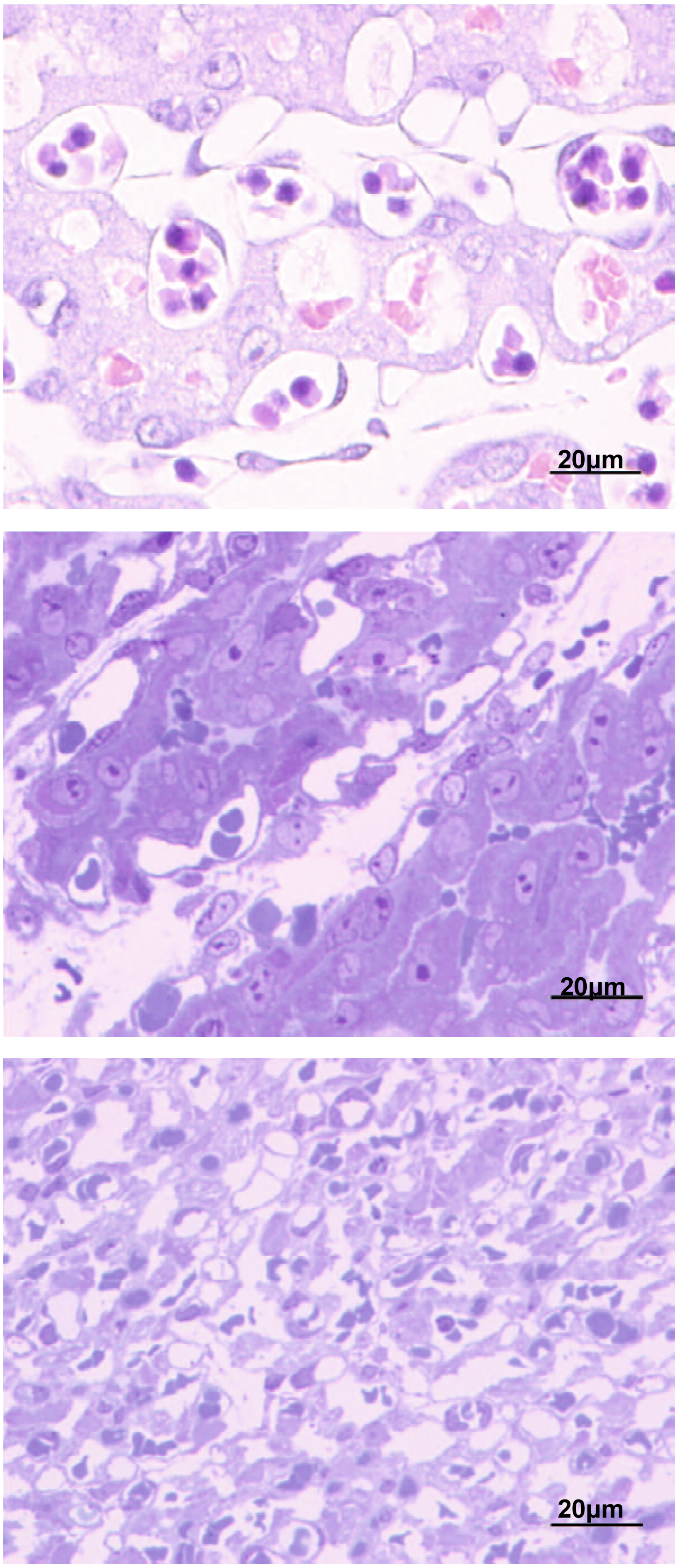


PLATE 37

Table.2

妊娠日齢	使用胎盤数	視野数	面積比（絨毛間腔/胎子血管）	周囲長比（絨毛間腔/胎子血管）
D13	2	10	0.82	1.08
D18	2	10	1.39	1.93
D26	2	10	2.06	2.03

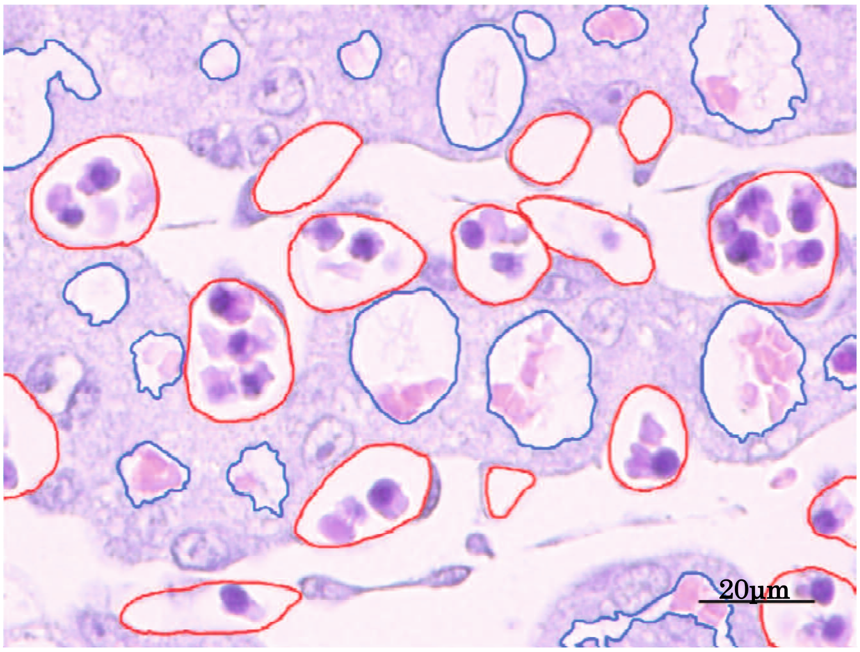



Fig.62