



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	家兔の生殖機構に関する研究 : 特に雌性家兔における性現象について
Author(s)	堤, 義雄
Citation	北海道大学農学部附属農場報告, 15, 9-28
Issue Date	1967-01-31
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/13295">https://hdl.handle.net/2115/13295</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	15_p9-28.pdf



# 家兎の生殖機構に関する研究

特に雌性家兎における性現象について

堤 義 雄

## I. 緒 言

家兎は他の一般家畜と異なって猫・フェレットなどと共に自然排卵が極めて稀で主に交尾刺激によって排卵するため、その生殖機構については早くより興味をもたれ多くの研究が行われてきた。FRIEDMAN (1929) は家兎に妊婦尿を静注し人工的に排卵せしめ得た事実に基づいて婦人の妊娠診断法を確立した。またこの妊娠診断法は馬にも応用できることが多くの研究により明らかにされている。CORNER (1928) は排卵後の子宮粘膜が特有の形態的变化を示すことを認めそれが卵巣に形成された黄体の作用によるものであることが CORNER や他の研究者達によって確められ、この特異変化は前妊娠期的増殖 (Progestational proliferation) と呼ばれた。更にこの現象がプロゲステロンの作用によるものであることが確認され、家兎子宮粘膜の組織学的検査によるプロゲステロン検定法が確立された。また交尾排卵の性質は排卵のメカニズムを研究するのに極めて好都合で、哺乳動物の排卵機序は兎によって解明されてきている。哺乳動物における卵の受精に関する多くの研究は家兎を用いた実験であり、また今日問題とされている精子の受精能獲得、受精卵の移植は一番最初は家兎により実験が始められ開発されてきた。動物の繁殖に関して個体数増加の重要な一転機として分娩現象がある。分娩発来の機構は未だ判然としていないが、多くの因子の集積により分娩が惹起されると考えられ、その因子についての解析が家兎を用いた CSAPO 一派の研究により鋭く押し進められている。

このように生殖に関する基礎的研究及び繁殖に関する技術の多くは家兎を用いた実験より始めら

れている。一般に正常な哺乳動物では妊娠していない限りやや一定の間隔をおいて排卵を伴う発情を反復し、子宮・膣などの生殖器にも周期変化が見出される。しかし家兎では通常自然排卵は起らないために、また外陰部の腫脹や潮紅などの変化も不規則で正常状態では常に発情し交尾し得る状態にあると思われ、雌兎に精管結紮雄兎を交配して偽妊娠を起させ、その経過をもって発情周期的変化と考えているものが多い。従って家兎の生殖に関する研究の最も弱点と考えられるものは非妊娠時における知識の極めて乏しいことである。この意味において腔垢細胞の出現状態に周期的変化のあることを見出した芝田 (1932) の研究は大いに発展せられるべきであると考えられる。本研究では先ずこの点を取りあげ、腔垢細胞の由来を確め、これとは別に腔内粘液の性状を調べ、それらと卵巣機能との関係、更に生殖器粘膜の周期的変化を組織学的に追究すると共に、体温並びに流血中白血球数及び赤血球数の変動にも考察を加えた。

次に妊娠、分娩後並びに偽妊娠についてみるに、それらに関する形態学的並びに生理学的研究は非常に多い。妊娠によって起る母体の変化は胎児への栄養とエネルギーの供給に関するもので、極めて複雑な生理現象を含んでいる。妊娠初期に卵管内を下降してきた家兎受精卵は交尾後 4 日目頃に子宮腔にはいり、交配後 9 日乃至 10 日目頃子宮粘膜に着床する。そして子宮乳に頼っていた胚胎栄養から血液栄養に切り替えられ、血液栄養期の間には胎盤が形成される。従って胎盤においてはその生理的機能として栄養物質の貯蔵、ホルモン等の生産も重要であるが、特に母胎両側血流間における物質の交換即ち透過膜としての機能が極めて重要である。ここに胎盤における母胎両側血管系の

組み合わせの仕方が興味ある問題として提起されるが、これについては僅に MOSSMAN (1926) の研究があるにすぎない。本研究ではこの点に関し先ず完成胎盤における母胎両血管系の組み合わせの状態を調べ、次いで妊娠経過中における母体側血管系の変化を追究した。一方、前述したように妊娠に関連した研究は非常に多い。しかし妊娠の生理は直接分娩の生理につながるものであるに拘わらず、妊娠経過中における諸変化を連続的に追究したものは極く限られた範囲にとどまっている。妊娠中における生理的諸形質の変動には直接或いは間接に子宮における変化を反影しているものも少なくない筈であり、本研究では正常不妊時におけるものと同様に、妊娠時並びに分娩後における腔腔内遊離細胞並びに流血中白血球数を調べ、更に体重変化をも記録した。プロゲステロンが妊娠に重要な役割を果していることは周知のことであり、その血中含有量の測定が行われているが、新分野として登場している過排卵の問題と関連して妊娠時における卵巣組織内及び血中のプロゲステロン量の測定も行なった。

交配後妊娠しなかった場合、偽妊娠の現象を示し、その結果起る卵巣や子宮の変化については早くより研究されている。偽妊娠の極く初期に受精卵を移植すると立派に妊娠するし、このことが実際に応用されており、偽妊娠は家兎の生殖に関する重要な現象として関心が持たれている。本研究では妊娠時におけると同様に子宮粘膜の微細血管系の変化を追究し、腔腔内遊離細胞を観察し、体温並びに流血中白血球数の動揺を調べて妊娠時におけるものと比較検討した。

なお本研究遂行に当り御指導御鞭撻を賜った故松本久喜教授並びに御援助をいただいた八戸芳夫教授に厚く感謝の意を表する。

## II. 性周期に関する研究

### 1. 腔粘膜上皮の組織学的研究

#### 1) 研究目的

芝田 (1932) が腔垢中の有核上皮細胞の出現をもって発情期の認知標準とし、周期は 3~12 日平均 6.81 日であると発表して以来、腔垢法によって本

多 (1938) は 12 日前後、高島・本多 (1940) は大約 10 日、内藤 (1946) は平均 6.5 日、佐伯 (1951) は平均 5.1 日、HAMILTON (1951) は 4~6 日、加藤・堀川 (1952) は平均 6.3 日等と報告している。これらは皆、粘膜上皮よりの脱落細胞の出現状態を基にしているにも拘わらず、どこの部位よりの脱落細胞が標準とされるかは未確定であり、腔及び前庭部については解剖学的研究も極めて簡単にしか行われていない。そこで雌性生殖活動と腔垢との関係を求めるに先立って、先ず腔及び前庭粘膜を組織学的に検討した。

#### 2) 研究結果

観察結果を要約すると次の通りである。

a) 腔前庭腔は乳頭状の縦走皺襞により狭く、且つ不整形を呈し、包皮外側の皮膚角質層は内腔に面すると直ちに失われ、重層扁平上皮が露出している。この重層扁平上皮は包皮内面及び陰唇部のみ限定されている。

b) この重層扁平上皮は前庭深部に向って次第に表層細胞の高さを増すと共に上皮層は薄くなり、3~4 層の帯状の立方状或いは円柱状重層上皮に移行する。

c) 腔部の横断面は楕円形を呈して内腔広く、内面には多数の繊細に分枝した縦走皺襞が規則正しく中央に向って配列している。腔上皮は単層円柱状の粘液細胞よりなり、極く少数例において繊毛細胞の混在するのを認めた。前庭の重層上皮より腔の単層上皮への移行は尿道開口直上部に認められ、その移行は突然で且つ明瞭であった。

d) 腔上皮は腔円蓋の腔側或いは子宮頸側に於いて繊毛上皮細胞を混じり、その数を増しながら子宮頸上皮に移行している。

e) 上皮細胞の脱落・剝離は腔及び前庭の各部に認められたが、特に前庭部において著しかった。腔には多量の粘液が貯溜し、細胞成分は少く且つ崩壊したものが多かった。前庭腔では腔に比較して細胞形を保つものが多かった。

### 2. 前庭腔及び腔腔内遊離細胞の差異

#### 1) 研究目的

前節の研究の結果、腔及び前庭の上皮構造が全く異っており、腔垢中に見出される上皮細胞は恐

く前庭由来のものであろうことが窺われる。そこで実際にこれを確かめるために腔内及び前庭腔内遊離細胞を別々に採取して比較を試みた。

## 2) 研究結果

腔内より採取した粘液中には多数の白血球の出現が認められたが、上皮細胞様のものは極めて稀にしか見出されず、これに対して前庭腔洗滌液によって得られた細胞は従来報告された腔垢細胞と全く同種類のものであることが判明した。また妊娠後半期における腔粘液中には多数の赤血球が認められた。以上の事実より腔垢内上皮細胞は主に前庭粘膜上皮由来のものであることが明確である。又、子宮頸・腔円蓋及び腔粘膜上皮細胞の脱落は少なく、若し脱落しても直に崩壊するものと考えられる。

## 3. 腔前庭内粘液の由来

### 1) 研究目的

婦人の子宮頸管内或いは子宮内粘液の硝酸銀固定標本において、羊歯葉状乃至樹枝状の粘液結晶像が出現し、これが性周期に関係するものであることを PAPANICOLAOU (1945, 1946) が報告して以来、多数の研究者により性周期・排卵・妊娠等に伴う粘液像の変化が報告された。一方、家畜においてもこの応用が行なわれ本邦においても檜垣・粟井 (1953)、三宅 (1954) その他の報告がある。また長野 (1953) は大黒鼠で腔垢検査による発情周期とその塗抹内に形成される歯染状物像との関係について、発情期には婦人に見られると同様な歯染状物像が出現し、休止期にはその形成が認められず、更に腔垢の採取に生理的食塩水を用いれば定型的物像を得る場合にも、もし蒸溜水を用いると物像の出現が甚だ少なく、形が小さく且つ非定型であると述べている。

著者は前節の実験において生理的食塩水を用いて腔垢を採取中、このものの乾燥像が食塩水の乾燥像と異なるものであることを認めた。これは明らかに食塩水以外の腔粘液又は尿のどちらかの影響を受けているものと思われる。若し腔粘液による影響が大であればこの方法が性機能解析の一助ともなり得ると考えられるので、これを解明するために腔内粘液及び尿を夫々純粋に採取して種々

に稀釈し、乾燥像を観察して、これを前庭の食塩水 (及び蒸溜水) 洗滌液のものと比較した。

### 2) 研究結果

腔粘液の生理的食塩水又は蒸溜水による 10 倍稀釈液の乾燥像は殆んどのものにおいて、同じ個体の前庭洗滌生理的食塩水又は蒸溜水洗滌液の乾燥像との間に相似が認められた。これに比して尿及びその稀釈液の乾燥像と、腔粘液の稀釈液並びに前庭洗滌液の乾燥像との間には類似は認められなかった。従って生理的食塩水による前庭洗滌液の乾燥像は尿による影響よりも主に腔粘液と食塩水により影響されるものと考えられる。

## 4. 生理的食塩水による腔前庭洗滌液乾燥像の変化及びその分類

### 1) 研究目的

前節の研究によって前庭洗滌液の乾燥像が尿よりも腔粘液を稀釈したものに似ており、これは腔内粘液が前庭に流出しているためと考えられる。若しこの流出する粘液の量や質に性的変動があるとすれば、洗滌液の乾燥像にも変化が及ぶことが考えられる。

### 2) 研究結果

上記の考のもとに前庭洗滌生理的食塩水を約 1 カ月間朝夕連続採取し、その乾燥像を観察してそれらの変化と、採取液中に含まれる上皮細胞の出現状態並びに交尾慾との関係を調べた。

乾燥像は当初 A, B, C, D 及び E 型に分類された。E 型は 1% 食塩水の乾燥像にみられると同様に渦巻形の像が部分的に見られたもので、A 型はそれとは異ったしかも極めて明瞭な或るまとまった形を示したものを一括してこれに含ませた。その他少数のものは B, C 及び D 型とされた。これらのうち A 型は食塩水の乾燥像とは全く異なり、食塩水の性質に大きな影響が加えられた結果できたものであると考えられ、本研究では特に A 型に注目した。

腔垢細胞としては白血球以外に円形の有核上皮細胞と濃縮核を有する角化細胞及び少数の無核角化物が認められたが、本研究においては兩型上皮細胞の区別をつけず、一括して有核上皮細胞としその出現数の多少のみを記録した。また白血球の

出現状態は多くの研究者が家兎ではその出現性に意義を認めていないので記録を留めなかった。その結果有核細胞の出現数の多さに注意するよりもむしろ非出現を注目することにより明瞭に時期を区別し得ることが知られた。しかし同時に行なった検査では交尾慾と上皮細胞の出現状態との間には明瞭な関係は得られなかった。この時の観察では上皮細胞非出現期間隔は21頭89回の平均で、4.41日±1.1日 ( $\sigma=1.62$ 日)であった。

生理的食塩水の洗滌液による乾燥像ではE型及びA型が多く、それらの出現には一見して規則性を有しているように観察された。A型は単独に或いは連続して出現した場合と、A型の間にE型等の混在するものなどが見られたが、A型が1日以内の間隔で次々に現われた場合にはこれを連続した状態にあるものと考え、Aグループの中心日を求めてその間隔を測定したところ16頭80回の平均は4.46日±1.0日 ( $\sigma=1.53$ 日)となり、前記の上皮細胞非出現期による間隔と殆んど変わらない値が得られた。A型の出現は多くの場合、上皮細胞非出現期間隔の中間にみられ、家兎は交尾慾の有無に拘わらず、細胞及び粘液の観察により明らかに性的周期が繰返されているものと思われ。また去勢によってnon-A型が多くなった。このA型及びAグループのランの数による不規則性の検定を行った処、18例中5%の水準で15例、10%水準で更に1例にそれらの配列の無作為性が棄却された。

その後乾燥像作製の条件を少し変えた処、上記の像と全く異なった簡単明瞭な像を得たので上記のものとの比較を行なった。即ち既に実施してきた方法では洗滌液をスライド上に滴下しそのまま乾燥させたものであるが、このスライド上の滴を一旦吸引してスライド上にやや薄く液を附着せしめて乾燥すると明解な像が形成された。この方法によるとA型は更に羊歯葉状、菊花状或いは天草状等に区別されるが、これらは粘液の性状を示すものと考えて一括してF型とし、他はすべてI型として区別できた。

## 5. 腔内粘液の水素イオン濃度

### 1) 研究目的

発情周期が全く卵巢周期に伴うことは周知のことであり、ホルモンとの関係により説明されている。このホルモンと腔粘液のpH値との関係についてもいくつかの報告があって、一般にEstrogenはpH値を下降せしめ、逆にProgesteroneは上昇せしめると云われている。阿部(1927)は家兎で腔垢の周期的変動が知られる以前に子宮粘液の周期性波動と称して腔内洗滌液のpH値を測定し、それに周期的変動のあることを認め、更に去勢によってかかる周期的変動の失なわれたものに卵巢を移植することにより再びpH値に周期的変動を起させることに成功した。

加藤及び堀川(1952)は腹窓を用いて家兎卵巢を直接観察し、腔垢上皮細胞の消長が卵胞群の消長と一致していることを認め、HAMILTON(1951)は血中エストロゲン含量に腔垢の変化に伴った変動がみられることを報告している。これらより考察するに家兎腔垢内上皮細胞群の消長は卵巢における卵胞群の発育の状態、ひいては血中卵胞ホルモン濃度の変動とも一致し、腔内pH値の変動にもこれに伴ったものがみられるのではないかと思考される。

### 2) 研究結果

a) 腔垢上皮細胞の消長及び前庭洗滌液の乾燥像の状態には前節におけると同様に周期性がみられ、夫々の周期間隔の平均は5.6日±1.9日 ( $\sigma=2.81$ 日)及び5.7日±1.4日 ( $\sigma=2.05$ 日)であった。

b) 腔内粘液の平均水素イオン濃度は約pH7.4であったが、その値はpH7.0を中心とした群と、pH8.3を中心とした群との2群に分けられ、連続的観察において2群が交互に出現した。その出現性を統計的に検定した結果10例中9例は5%水準において、他の1例は10%水準でそれらの配列の無作為性が棄却された。pH値のアルカリ群の中心日を求めた間隔は5.6日±1.7日 ( $\sigma=2.50$ 日)で腔垢並びに乾燥像による周期間隔と殆んど同じ値を得た。

c) 腔垢細胞、乾燥像及びpH値の関係についてみると、アルカリ側の場合には腔内粘液量少く、I型のものが多く見出され、上皮細胞非出現期にやや一致した。中性側の場合においては粘液量多

く、F 型のものが多く見出され、上皮細胞非出現期間隔の中間に相当した。

## 6. 腔粘液の判定による性周期と卵胞数との関係

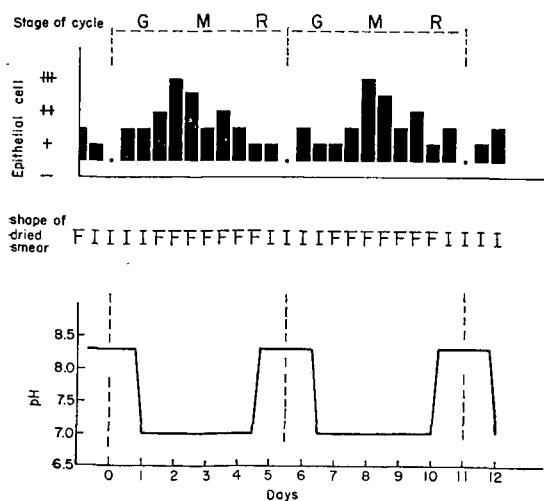
### 1) 研究目的

腔垢上皮細胞の消長、腔粘液の性状並に卵胞群の消長に周期的変化がみられることは既に述べた通りである。しかしまだ卵巣内卵胞群の消長と性周期に関する計測的なデータに乏しいので、本研究では上記したように腔垢上皮細胞及び洗滌液乾燥像の観察、並びに腔内 pH 値の測定の方法によって推定された性周期の各時期に屠殺して、その卵巣を直接観察し卵胞数を測定した。

### 2) 研究結果

a) 卵巣内卵胞の大きさは外部よりの観察で直径約 2.5~3.0 mm 大位まで發育するものがある。本研究ではこのようなものを大型卵胞とし、直径 2 mm 大の卵胞を中型卵胞として区別し、それらの数を記録した。それ以下の小型卵胞は常に多数認められ、且つ輪廓も不鮮明なものが多かったので考察の対象から除外した。

b) 一般に卵巣には成熟卵胞と考えられている直径約 2 mm 以上の卵胞 (大型及び中型卵胞) は常に存在し、その平均数は 8.4 個で、左右の卵巣別による比較では卵胞数に差は認められなかった。



第1図 腔内粘液に起っている周期変化を表わした模型図

G—卵胞成熟期 M—卵胞完熟期  
R—卵胞退行期

c) 直径約 2 mm 大以上の卵胞は腔内の周期性変動において、その数はやや一定し、直径 2.5~3.0 mm 大の大卵胞のみの観察では明らかに腔内 pH 値のアルカリ側で少なく、中性側で多く出現していることが認められた。

d) 従ってこの大型卵胞の發育は腔内の周期性変動と密接な関係を有し、腔垢上皮細胞の非出現期間隔の中間期、乾燥像では F 型のグループ、pH 値では中性グループの時期に大型卵胞が發育している。そこでこの時期を卵胞完熟期とすると、その前では卵胞が更に 2.5~3.0 mm まで發育する可能性があるのをこれを卵胞成熟期、後では大型卵胞が大きさを退行させるものであるのを、これを卵胞退行期と呼ぶことができる。これらの関係は第 1 図に模型的に示した。

## 7. 性周期と生殖器粘膜の組織学的変化

### 1) 研究目的

前節までの研究によって卵巣内卵胞群の消長と、生殖器粘膜より排泄される粘液並びに脱落細胞との消長に密接な関係があることが知られた。しかもこれらの周期的変化は生殖器の機能を反映している筈である。一般に家兎子宮粘膜の組織学的研究は非常に多いにも拘わらず、それらの大部分は粘膜の周期的変化の可能性を度外視したもので、このことは生理学的研究においても全く同様である。しかし岩田(1924, 1925)は多数例の観察によって家兎子宮は 2 様の周期的変化を示すことを報告している。即ちその一つは偽妊娠の発生によるものであり、他の一つは黄体発生のない非妊時の発情に関係するもので、いわゆる発情に際して現われる上皮の軽度の分泌現象であるとしている。また生理学的に REYNOLD (1930) は家兎子宮の収縮力を調べ、その値に大きな変異のあることを知り、それは特に発情の有無による性周期変化にもとづくものであろうと想像した。このような事実並びに報告に基づき、本研究では前節で用いた家兎の卵管、子宮、子宮頸、腔及び前庭の各粘膜組織を観察した。

### 2) 研究結果

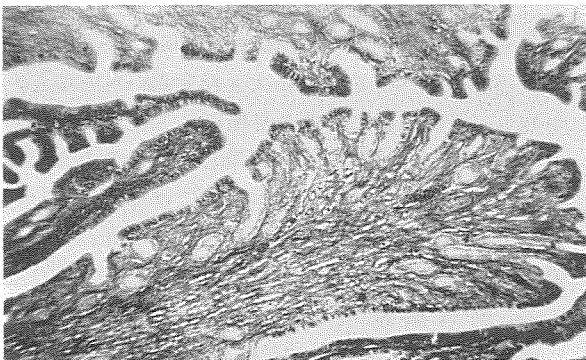
前節に用いた 11 頭を卵胞成熟期 4 頭、卵胞完熟期 5 頭及び卵胞退行期 2 頭に分け、それらの生殖



第2図 卵胞成熟期における子宮粘膜の横断面

器粘膜の組織を検査した結果、明らかに周期性変化を認めることができた。子宮粘膜は最も著しい変化を示し、腔粘膜の変化がそれに次いでいる。しかし卵管、子宮頸及び前庭における変化は極めて少ないようであった。

子宮粘膜についてみると卵胞成熟期では粘膜は緊縮して皺襞表面はなめらかで丘陵状を呈し、子宮腺は短く粘膜表層に存在した。上皮層も薄く無纖毛非粘液化細胞が多く出現し、全体に細胞の粘液化乏しく、纖毛の配列も乱れている。粘膜における細胞分裂像は極めて少かった。この状態が更に進んだ段階では子宮腺はやや分枝し、上皮細胞は高さを増し、無纖毛非粘液化細胞はその数を減少した。その反面纖毛細胞並びに粘液分泌細胞が健全な形で現われ、粘膜上皮及び腺上皮には多数の細胞分裂がみられた。子宮腺は粘膜表面で開張気味となり、粘膜面は不規則な形を呈してきた。

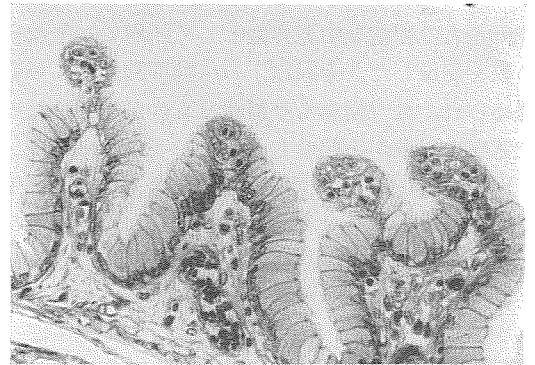


第3図 卵胞成熟期における子宮粘膜の横断面

卵胞完熟期では筋層に近い部分を除いて子宮腺は著しく開張し、粘膜皺襞の分枝は著しい。このような子宮の上皮では細胞が纖毛細胞と粘液分泌細胞とに変化し、子宮全体からみればこの時期に粘液分泌機能が最も旺盛となる。またこの時期にはこまかく分枝した粘膜の小部分が内腔に離断脱落することもあるのではないかと思考される。上皮における細胞分裂像は非常に少なかった。

卵胞退行期では粘液分泌機能は弱まり、子宮腺も閉じて短くなる。粘膜面もなめらかとなり、上皮も厚さを減じ纖毛の配列も乱れてくる。再び無纖毛非粘液化細胞が多くなり、特に上皮内の細胞分裂像が多く認められた。

腔粘膜における変化は子宮におけるほど顕著ではなかったが、上皮細胞の粘液化並びに膨化の程



第4図 腔粘膜上皮よりの細胞塊の脱落状態

度は卵胞完熟期において他の時期よりも強かった。また上皮細胞内空胞化の著しいものが卵胞成熟期並びに退行期に夫々1例宛観察された。特に注意されたのは卵胞完熟期後半の1例に崩壊した上皮細胞が小集団を形成して上皮層より脱落するのが認められたことで、これは分枝した腔粘膜皺襞の退縮に関係するものではないかと思考される。

## 8. 性周期と体温及び流血中白血球数並びに赤血球数の変動

### 1) 研究目的

前節までの実験によって正常不妊家兎の卵巣内卵胞群の発育状態には周期性があって、それに伴った生殖器粘膜の変化があり、更に腔垢細胞及び腔粘液の性状にも変化が及んでいることが知られ

た。成熟婦人では月経周期に伴って体温にも一定の周期変動がみられ、これに関する基礎体温測定法は排卵期の確認、無排卵性月経の診断、卵巣機能異常の診断、妊娠診断などのための有効な方法の一つとなっている。またそのメカニズムとして性ホルモンの中樞作用が考えられ、Estrogen, Progesterone等の性ホルモンが視床下部のいわゆる性中枢に作用し、同様に視床下部にある体温調節中枢に直接あるいは間接に作用することが考えられている。従って家兎においても HAMILTON (1951)の述べているように血中 Eestrogen 含有濃度に周期的変化があれば体温にもその影響が表われてもよい筈である。しかし黄体形成のないことより考えて恐らく周期性は不明瞭なものとなってくるであろうことが予測される。

一方、血液成分についても婦人の月経周期に関連して種々の研究が行われている。血中好酸球数に関しても月経中には有意な増加がみられ、排卵期にはその減少がみられることなどが報告されている。桜井及び植松(1956)は家兎血液の塗抹標本により好酸球の動態を検索した結果ほぼ1週間間隔の周期的減少を認めており、MOBERG(1952, 1955)は牛において、KUFIL(1963)は緬羊について総白血球数に性周期に伴った変動のあることを報告した。また庄司(1926)の掲げたデータより考察すると矢張り家兎の血中総白血球数に4~7日間の周期性変動のあることが窺われる。

また造赤血球機能に関しても最近 Estrogen にそれを抑制する作用のあることがラッテ等の実験で明らかにされてきており、家兎においてもあるいはそのようなメカニズムが作用しているかも知れないことが考えられる。

## 2) 研究結果

牡兎2頭の体温の測定では4~7日間隔で周期性変動が認められたが、白血球数においてはそれに伴う変動はみられなかった。

牝兎の観察では腔粘液の判定による周期とやや似た間隔の周期性変動が体温並びに血中白血球数並びに赤血球数に認められた。即ち毎朝の測定値による曲線では、余り明瞭ではないがいくつかの山の連続よりなり、各山の継ぎ目を求めて得た間

隔は性周期間隔が平均5.87日 $\pm$ 1.57日( $\sigma=2.65$ 日)であったのに対し、体温による平均間隔は5.62日 $\pm$ 0.71日( $\sigma=1.63$ 日)、白血球によるもの5.78日 $\pm$ 0.71日( $\sigma=1.79$ 日)、赤血球によるもの5.56日 $\pm$ 1.02日( $\sigma=1.56$ 日)で共に有意差は認められず、性周期変動がそれら3要因に何等かの影響を及ぼしているかも知れないことが考えられる。しかし性周期内の各時期との関連については明確な変動傾向は認め難かった。

## 9. 性周期に関する考察

一般に家畜では発情・排卵に伴う発情周期を性周期と呼び、その間に卵胞期と黄体期が存在する。マウスやラットでは発情・排卵があってその性周期は明瞭であるが、しかし排卵後形成される黄体は著しく短命で殆んど黄体期を欠如している。本研究で用いられた家兎には正常不妊の状態では多くの場合自然排卵がなく、従って黄体の形成もなく、一般に家兎に性周期という文字を用いることを避けている傾向がある。しかし本研究の結果からも明らかのように生殖器官並びに或る生理的形質においては性周期的変化が見出され、明らかに性周期を有していると云うことができる。即ちマウスやラッラにおける性周期の更に不鮮明の度が進んだものであり、かえって逆にも何時でも交尾排卵し得る体制がととのってきたものと考えることができる。

卵巣には卵胞が群をなし或る間隔をもって発育退行を繰返していることは多くの研究でも明らかであり、本研究でもこれを卵胞群の発育しつつある時期、卵胞群の完熟期並びにその退行期に區別し得ることを述べた。そして夫々の時期において、特に子宮と腔粘膜が特有の変化を示し、更に腔粘液及び腔垢にも変化が及んでいることを確めた。卵胞完熟期の子宮のある例では粘膜の分枝状態が甚しく、軽度の前妊娠期様の変化を示すものがあった。この変化は黄体ホルモン作用として特徴づけられ、黄体ホルモンの生物検定法に用いられた反応であって、この事はこの時期にあるいは黄体ホルモンが子宮に作用したのではないかとの疑念をいだかせる。最近の研究によれば排卵前の成熟卵胞を含む卵巣から Progesterone が分泌されて

いることが知られ、また機能的黄体の存在がなかったに拘わらず、卵巣静脈血中に Progesterone 及びその代謝物が出現していることが報ぜられ、HILLIARD 等 (1963) は Progestin の主な生産部位を卵巣の間質組織であろうと考えていることなどから、家兎では排卵が行われなくても上記性周期中に黄体ホルモンの分泌という可能性も十分に考えられることである。NALBANDOV (1964) の著書によれば家兎の性周期に対し次のように考えている。即ち卵胞群が生長している間は Estrogen が分泌され、Estrogen level が上ると遂には下垂体の性腺刺激ホルモン分泌の抑制をもたらす。性腺刺激ホルモンの減少は卵胞群の閉鎖をもたらす、ひいては Estrogen 分泌を減少させ、それが性腺刺激ホルモンの分泌を増加させ、新しい卵胞群の発育をきたす。従って黄体ホルモンの分泌がなくても内分泌学的には性周期は起こり得る筈で、家兎には2~3日間の性的に受容性を有する期間とそれに続いて同じ位の長さの休止期があると述べている。また MYERS 及び POOLE (1962) の観察では牝兎を精管結紮兎と或る一定の広い面積内で自由に同居せしめて行動を記録した結果、牝兎は4~6日或いはその倍の長さの間隔で性的に受容性を示した。このように牝兎には内部的にもまた外部に現われる行動にも注意して観察すれば性周期は存在している。

しかしこのような性周期と交尾慾あるいは実際の繁殖との関係はまだ不明である。上記のように受容性に周期性があるとする報告もあるが、本研究で行なった交尾慾と腔垢細胞あるいは乾燥像との間には明瞭な関係を把握し得なかった。即ち連続して交尾慾を有したのも、拒否の状態を継続したように思われたものでも腔垢細胞及び乾燥像の変化に周期性が認められた。また一般に妊娠中のものは牡畜に対する受容性を失うように考えられているが、家兎では妊娠中においてもよく交尾するものがあり、又牝兎を接触せしめることにより外陰部の発情徴候が著しく急変するものなどがあることから、家兎における交尾慾は必ずしも当になる指針とはなり得ないと考えられる。

極めて少数例で予備的に行なった実験では、交

尾時の腔内 pH 値がアルカリ側と中性側との2群に分けた結果は妊娠あるいは不妊娠が一方の群に片寄ることはなかった。しかし大頭数を用いた実験によれば恐らく周期の時期別による繁殖成績が見出されてくるであろうことが予測される。その理由として先ず第一に卵胞は常に群をなして発育退行する傾向があることで、排卵される卵子自体にその影響が全くないとは云い得ない。その第二は腔内粘液の pH 値と粘液量に変動があることで、卵胞完熟期には子宮粘膜の粘液排泄量は著しく、恐らく子宮内粘液の腔への流出量の変化によって腔内 pH 値並びに粘液量に多大の影響を与えているものと思われ。従って交配し射出された精液の pH 値との関係、精子の受精能獲得の問題、腔及び子宮腔内における精子の移動の面等を考えると、それらには必ず周期の時期別による差がある筈と思われる。

### III. 妊娠及び分娩に関する研究

#### 1. 妊娠及び分娩に伴う母兎の体重変化並びに産仔との関係

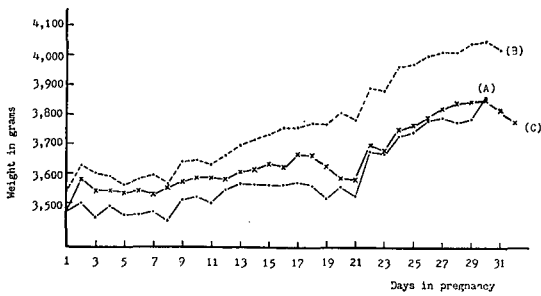
##### 1) 研究目的

家兎の体重測定については非常に多くの報告があるが、主に飼養学的見地より行われ、発育曲線を求めたものが多い。しかし妊娠中の体重変化についての報告は非常に少く、且つ日本における報告では妊娠末期に体重減を示すと云われているが、外国においてはそのような報告は見当たらないようである。

##### 2) 研究結果

a) 妊娠兎の体重変化からみると妊娠期間は交配後から8日目まで、9日目から24日目まで及び25日目より分娩までの3期に大略区分することができる。最初の時期では妊娠による体重増はみられないが、中期になって増加がはじまり、末期では増加率は減少する。また妊娠による体重増加は20%以上に達するものがあるが、平均15%位であった。しかしこの増加率は飼養条件によって大きく左右される。

b) 妊娠期間によって30日、31日及び32日の3群に区別し、個々の体重変化を調べた処、30日



第5図 妊娠兔における体重変化と妊娠期間  
 A—妊娠期間30日のもの(18例平均)  
 B—妊娠期間31日のもの(12例平均)  
 C—妊娠期間32日のもの(3例平均)

のものでは18例中14例が分娩前日、即ち30日目に最高体重を示し、残りの4例中2例は28日に、1例は27日、他の1例は26日に夫々最高体重を示した。31日目のものでは12例中2例が31日目に最高体重を示し、30日に8例、29日に2例が夫々最高体重を示した。また32日目のものでは夫々29日、30日及び31日に夫々1例宛最高値を示した。従って本研究で用いた北大農場の家兔では妊娠30日目に最高体重に達し、その後体重減少の傾向があって、この妊娠末期における体重の変化は妊娠日数と関係があるように思考される。

c) 分娩による母兔の体重減は産仔数の増加と共に大きくなり、その減少率は3.6%より15%に及んだ。

d) 分娩後母兔体重は約1カ月目位まで漸次減少し、その後体重の増加がみられた。

## 2. 妊娠時における腔内遊離細胞

### 1) 研究目的

妊娠家兔における腔垢の検査はわずかに芝田(1932)により行われているに過ぎず、著者らも第2章第2節で述べた通り、腔粘液中に赤血球の出現を認めた程度で、妊娠期腔内の遊離細胞成分についての研究は殆んど行われていない。

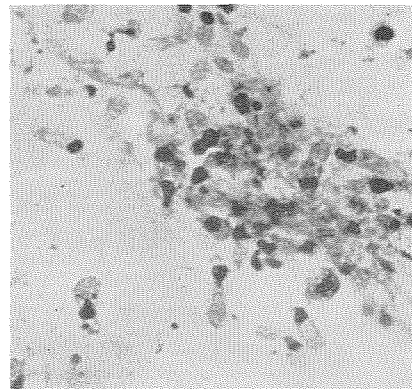
### 2) 研究結果

a) 正常時の腔粘液は無色透明なものが多く、時折り不透明乳白色のものも採取された。粘液内には上皮細胞は少く、主として白血球が認められるが稀に極く少数の赤血球が浮遊するのも観察された。なお粘液中には多数のブラウン運動をする

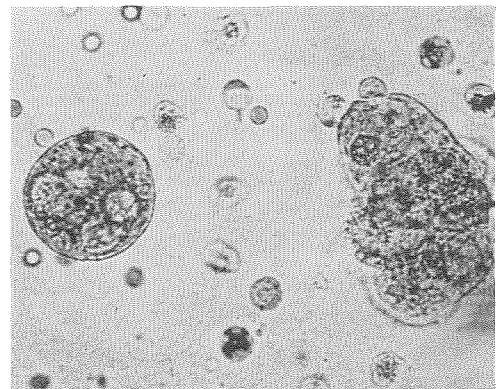
微細顆粒、大小様々の炭酸カルシウムの結晶物もみられ、更に多数の繊毛を有し大きさ不整の白血球大あるいは赤血球大の運動性を有する繊毛虫様物、またそれらの破壊物と思われるものが出現した。

b) 腔内遊離細胞の観察によって妊娠期を第I期(交尾後)、第II期(中期)、第III期(後期)及び第IV期(分娩前)の4期に区別することができた。第I期は交尾後4日間位、第II期は交尾後5日目より18日目頃迄、第III期は19日目より28日目頃まで、第IV期はその後分娩までの期間である。

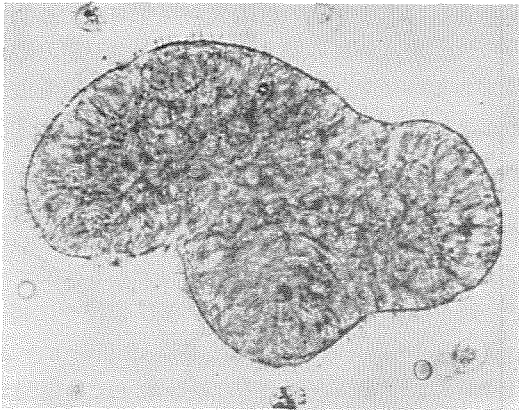
c) 交尾後約4日間は乳白色の粘液が多く採取され、多数の精子と共に正常時に比しやや多数の上皮細胞並に少数の赤血球の出現があった。



第6図 妊娠中期腔内洗滌液中に認められた円柱状細胞



第7図 妊娠後期腔液中にみいだされた細胞。赤血球・白血球・多核巨大細胞等が認められる(LUGOL氏液処理)



第8図 妊娠後期腔液中にみられた多細胞  
纖毛虫様物 (LUGOL 氏液処理)

d) 中期は粘液の採取されないことが多く、生理的食塩水の洗滌液による観察では多数の白血球と共に腔上皮に由来すると思われる円柱状細胞を認めた。

e) 後期には中期と何等移行状態を示すことなしに突然黄褐色乃至赤褐色の粘液が多量採取され、退化変性を示す大小様々の合胞体、無構造物、巨大細胞、円柱状細胞、白血球、赤血球及び細胞屑をもって充満され、特に運動性を有する大型多細胞纖毛虫様物が出現した。

f) 分娩前における粘液は紅色あるいは淡紅色となり、上皮細胞・変性物・細胞屑・大型纖毛虫様物は減少し、殆んど赤血球のみが多発した。しかし中には後期の状態のまま分娩に至るものもあった。

### 3. 分娩後の腔内遊離細胞

#### 1) 研究目的

前節において述べた通り、妊娠家兎の腔内遊離細胞の消長には顕著な変化がみられ、分娩時腔内は濃厚な血様粘液をもって充満されている。分娩後の産褥時における生殖器の整復については婦人、マウス、ラット等に多くの研究が行なわれているが、家兎では少数の観察がなされているに過ぎず、且つ胎児の通過に伴う分娩後の腔内遊離細胞についての記載は全く見当たらない。

#### 2) 研究結果

a) 分娩後正常粘液が採取されるまでの期間は個体により区々であったが、その期間を大略次の

4 期即ち血様粘液採取期、赤血球継続出現期、中間期及び回復期に区分することができる。

b) 血様粘液採取期は分娩後 2~3 日間で、腔内は濃厚粘稠性の黒赤色粘液で充満され、多数の赤血球と共に白血球、大小様々の円形細胞及び少数の多核巨大細胞が認められた。

c) 赤血球継続出現期は前期に引続き分娩後 1 乃至 2 週間の期間で、粘液は採取されなくなり、洗滌液による観察では前期と同様の細胞が少数認められた。

d) 中間期は上記に引続き、赤血球及び巨大細胞が全く見出されなくなり、殆んど白血球及び円形細胞のみとなり、回復期の正常粘液が採取されるまでの期間である。

e) 回復期は個体により異なり、一定していなかった。しかし分娩後 60 日で離乳した結果はその後 3~4 日間以内にすべてのものが正常粘液を採取し得るようになった。

### 4. 完成胎盤並びに胎膜における血管系

#### 1) 研究目的

従来母胎間の物質移行に関しては胎盤における母胎両血流を隔てる胎児側及び母胎側組織層の数の上に論ぜられてきたものが多い。しかし最近にいたって物質の移行が必ずしもいわゆる胎盤と称される部分のみを通過して行われるとは限らず、胎膜の部分も相当それに関与していることが知られてきた。家兎においても 1947 年以來の BRAMBELL 一派の研究によって母兎血液内の抗体が先ず子宮腔に分泌され、胎膜である卵黄内臓包葉を介して卵黄血行にはいり胎児に運ばれるが、しかし尿管絡膜を通じては移行しないものであることが明らかにされた。また家兎胎盤の組織構造に関する研究は非常に多いが、血管系については僅に MOSSMAN (1926) の報告があるのみで、胎膜の血管系については全く報告をみない。

#### 2) 研究結果

本研究では母胎両側血管内に着色ネオブレン・ラテックスを注入して胎盤並びに胎膜の血管系を追究した。先ず胎盤表面よりみると胎盤は円盤状で分葉間溝により 2 葉に分けられている。その表面には臍帯動脈が 2 本、臍帯静脈が 1 本夫々分岐

して分布している。

母側血管系についてみると、子宮壁より母胎盤に侵入する動脈はその移行部で一旦細くなり、コイル状に捻転して母胎盤にはいる。母胎盤中では急に太くなり、そのまま胎盤表面に向かって直走し胎児胎盤の小葉間を貫通して胎盤表面に達するかあるいは胎児胎盤の下面を湾曲して底面より一旦胎児胎盤の側面又は分葉間溝の所に出て胎盤表面に達し、胎盤表面を分岐しながら互に連絡し、胎盤表面全体をおおように分布している。これらの血管分枝は必ず各小葉の上部に達しており、小葉上部では殆んど突然的に多数の毛細血管となって小葉内に分散し、毛細血管は小葉の下側即ち母胎盤に向って平行した毛束を形成し、下方では幾分まとめられ、太くなりながらそのまま中間帯に移行する。中間帯ではこれらの血管がまとめられて血洞を形成し、更に大きくまとめられながら母胎盤内を下降し、一旦子宮壁に出て間膜側静脈に連絡するかあるいは直接間膜の静脈に連絡している。なお小葉内における毛細血管は互に分岐し、連絡し複雑な網目を形成している。

胎児側血管系についてみれば、胎盤表面に分布する臍動脈の分枝は先ず小葉間を垂直に貫通して中間帯に達し、ここで大きく湾曲して方向転換し上向すると共に分岐し、互に連絡している。これら動脈枝は更に上方に分岐し、小葉底部で小葉内

の毛細血管叢に移行し、小葉上部に達して臍帯静脈の尖端部にまとめられている。従って胎児胎盤における母胎両血流の接触は逆行性である。

胎児を包む最外層の胎膜は卵黄囊の内臓包葉の部分であり、その周囲は終竇によって仕切られて脈絡膜に接し、これが更に胎盤基部に接続している。臍帯よりの動・静脈枝は卵黄囊の羊膜との接着部位を中心として放射状に分布し、中心部近くでは動・静脈枝は互に平行して走る傾向がある。しかし途中より全く別々に離れて膜面に一様に且つ平坦に分布し、膜面には毛細血管網が形成されている。なおこれらの血管と脈絡膜を介してあるいは直接に胎盤表面の静脈と連絡する血管のあることが認められた。

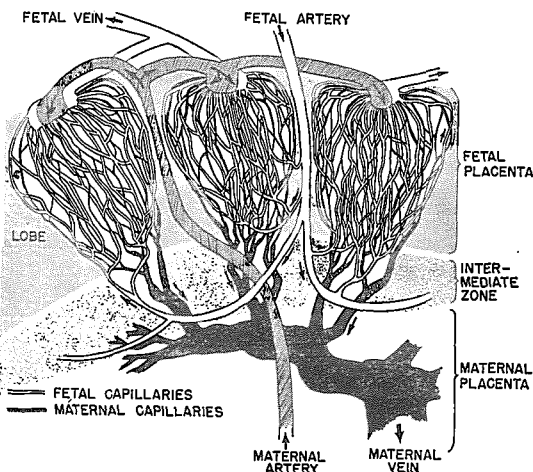
## 5. 妊娠子宮粘膜における血管系

### 1) 研究目的

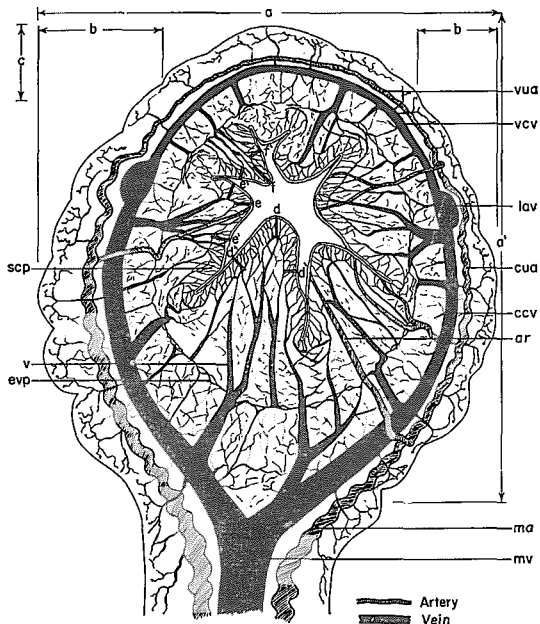
子宮粘膜における血液循環が胎芽の生存並びにその後の胎児の発育に重要な役割りを果しているであろうことは容易に考えられることで、家兎では卵黄膜着床 (Yolk sac implantation) の時代に、栄養胚葉が既に子宮上皮を貫通して母側の上皮直下の血管に接触していると報告されており (BÖVING, 1959), また赤毛猿や天竺鼠では着床直前の胎芽に接する子宮粘膜上皮直下に多量の血液供給が起っていることが想定されている (PHELPS, 1946; BACSICH and WYBURN, 1940)。一方妊娠中における子宮内血液量の変化、あるいは子宮内通過によって生ずる血中諸物質の濃度変化なども研究されており、更に過胎を起させた時の胎児死亡の原因として血液供給量の不足があげられている。このように妊娠子宮における血管系は極めて重要な役割りを果しているにも拘わらず、子宮粘膜微細血管系の変化を追究したものは殆んどない。

### 2) 研究結果

先ず不妊時の正常子宮粘膜血管系についてみるに、子宮筋層中を走る輪走動脈より動脈枝がでて、少数の分岐を行いながら粘膜上皮面に向って上走する。この動脈枝の先端は粘膜上皮直下に到達後、子宮腺間の上皮下組織中にある厚みの層を形成している上皮下毛細血管叢の上面に連絡しており、上皮下毛細血管叢はその下面では静脈枝に連



第9図 家兎胎盤における母胎両側血管系の関係を示した模式図



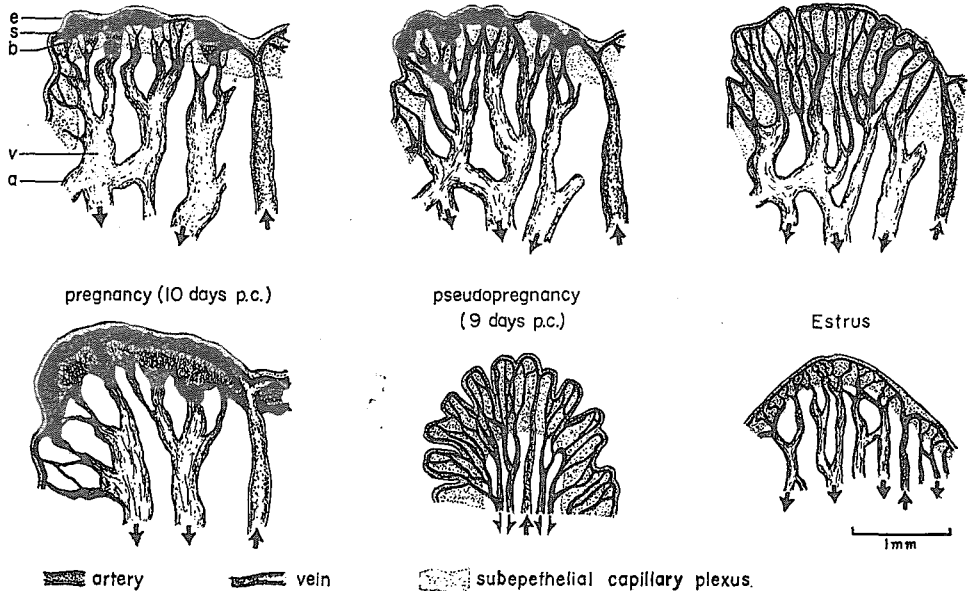
Arteries and veins  
 ar, arteriole  
 ccv, circumferential collecting vein  
 cca, circumferential uterine artery  
 evp, endometrial vascular plexus  
 lav, lateral arcuate vein  
 ma, mesometrial artery  
 mv, mesometrial vein  
 scp, subepithelial capillary plexus  
 v, venule  
 vcv, ventral collecting vein  
 vva, ventral uterine artery

第10図 子宮横断面における血管系の模式図

結している。静脈枝は筋層に向って粘膜組織内を下走し、筋層の内側にそって形成されている内膜血管叢に連絡後筋層内の輪走静脈に至っているか、あるいは直接輪走静脈に達している。

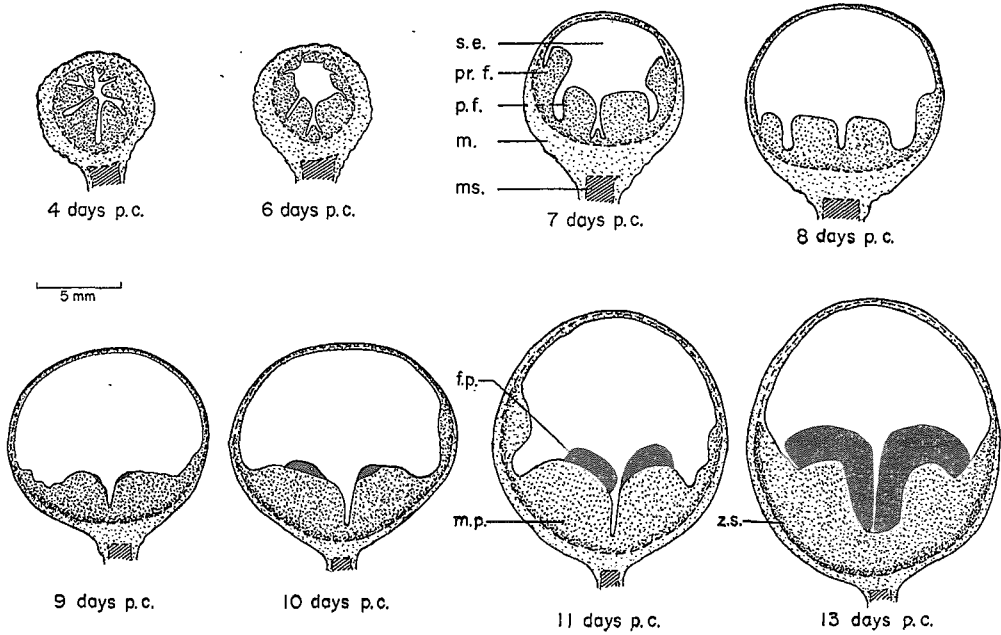
妊娠の前半では妊娠部以外の粘膜変化は偽妊娠の場合と同様である。着床は交配後9日目に取り、胎盤原基が粘膜の間膜側皺襞の先端部に形成される。この時期には間膜側皺襞は大きさを増し、子宮内腔面は既に胎児組織でおおわれている。皺襞先端の着床する部分では上皮下毛細血管叢の一部表層毛細血管は著しく太さを増し、更に軽度の内出血が表層に起る。このような部位では既に細かい血液通路の網目が形成されており、ここが後に大きく発達して胎児胎盤になるもので、このような変化は交配後10日目には完成されている。10日目には胎児側の血管もこの部分に到達し、11日目には胎児側毛細血管がその内部に侵入してきている。従って母胎間の血行の接触は11日目に完成しており、胎児胎盤の原基は先ず交配後9日目に母側子宮粘膜表面に血管系の変化を生じて後

Pregnancy (9 days p.c.)



a, arcuate vein; b, blood pathway; e, epithelium of placental fold; s, blood sinus; v, large veins.

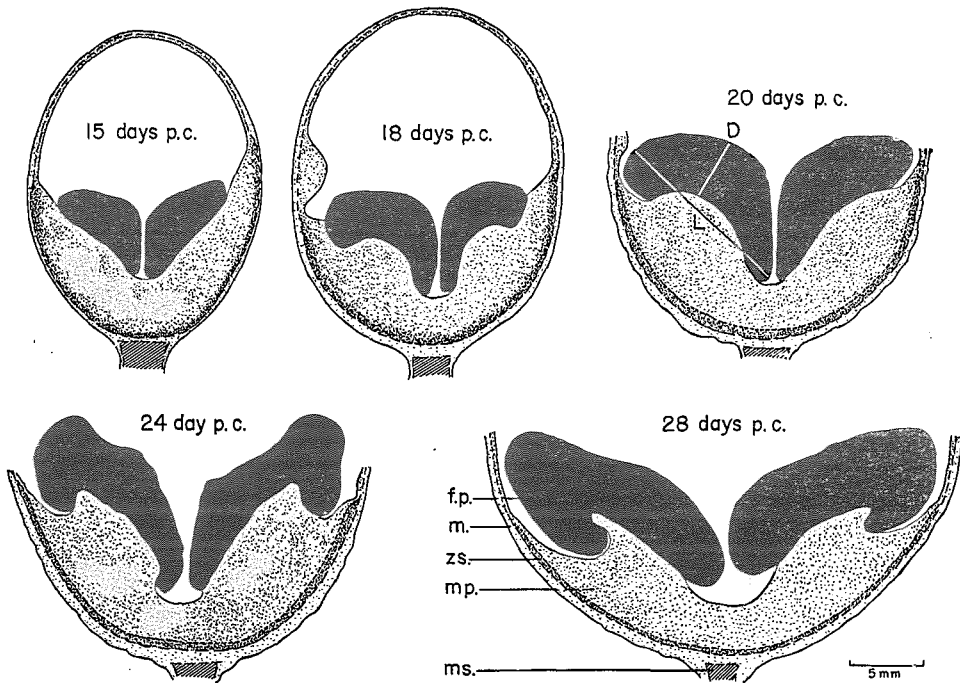
第11図 妊娠9日目着床部胎盤皺襞先端部に起る母体側血管系の変化を示した模式図  
 粘膜表面に沿って走る毛細血管が拡大して血洞となり静脈血管との間に細かい迷路を形成する。偽妊娠のものでは正常に比し皺襞の分岐が著しい。



*f.p.*, fetal placenta; *m.*, musculature; *m.p.*, maternal placenta; *m.s.*, mesometrium; *p.f.*, placental fold; *pr.f.*, periplacental fold; *s.e.*, site of embryo; *z.s.*, zone of separation.

第12図 妊娠前半期における胎盤形成の状態を示した模式図

対胎盤皺襞は交配後6日目既に大きさを縮少し、一方胎盤皺襞は7日頃より大きく発達してくる。胎児胎盤は交配後11日目にはまだ胎盤皺襞の尖端部に位置しているが、13日目には著しく発達している。



*f.p.*, fetal placenta; *m.*, musculature; *m.p.*, maternal placenta; *m.s.*, mesometrium; *z.s.*, zone of separation.

第13図 妊娠後半期における胎盤の発育状態を示した模式図

胎児胎盤は漸次平面的となり、20日以降は分離帯 (*z.s.*) が明瞭に区分され且つ薄くなって来る。

胎児血管系が侵入してきて生ずるものである。交配後 15 日目には母胎盤の底に分離帯が発達してきており、胎児胎盤には小葉が明瞭に形成され、胎盤の体制は完成されたとい得よう。

## 6. 妊娠及び分娩に伴う体温及び流血中白血球数並びに赤血球数の変動

### 1) 研究目的

既に第 2 章第 8 節において正常不妊の状態における変動を取り上げたが、引続き妊娠及び分娩に伴う変動を観察することは極めて興味あることである。一般に分娩前後の変動に注目した研究は婦人をはじめ家畜においても数多く行われている。しかし妊娠全期間を通じての連続観察は少く、家兎では僅か多田羅 (1921) の簡単な報告があるに過ぎないようである。

### 2) 研究結果

先ず交配による影響をみるために交配後 2 時間おきに 14 時間後まで測定した結果、体温は日内変動に大きく影響を受け、特に交配後の影響についてみることは困難であった。赤血球数には特別な変異は認められなかったが、白血球数においては 8 乃至 10 時間目に一時減少が認められ、これは排卵に関係するものでないかと思考される。

妊娠並びに分娩に関する変動についてみると、体温は交配後上昇し妊娠 12 日頃まで高温期が続いたが以後漸次下降し、分娩直前には急激な下降がみられ、分娩後は急激に上昇した。白血球数では交配後 18 日頃までやや高い値を示したが、その後減少して妊娠 24~29 日の間に最低となり、その後分娩まで増加の傾向を示した。赤血球数は妊娠後半期にやや低いレベルとなり、分娩後も相当期間低レベルが続いた。

## 7. 妊娠時における卵巣内及び血中プロゲステロン量

### 1) 研究目的

最近来、生殖機構に関連して卵巣黄体の内分泌機能に関する研究が注目されてきているが、これは従来生物検定法に代って化学的検定法の開発が行われた結果による。一般に Progesterone は胎児を子宮筋の活動より保護し、分娩発来機転に関係するといわれ、家兎では全妊娠期間を通じ

て黄体の存在が必須とされている。しかし子宮筋に対する Progesterone の効果は妊娠 29 日になって減少することが報告されており (BENGTSSON, 1957), またホルモン要求量は胎児の生存率や発育の度合によっても異なることが推定されている (HAFEZ and PINCUS, 1956)。

一方不妊時の卵巣静脈血より Progesterone 並びに 20  $\alpha$ -hydroxy-pregn-4-ene-3-one (以後 20  $\alpha$  と略記す) が検出され、また妊娠中においては卵巣静脈血中 Progesterone 量は妊娠中期まで漸増して 2.36  $\mu\text{g}/\text{ml}$  のピークに達し、その後減少して分娩 2 日前には 0.41  $\mu\text{g}/\text{ml}$  に低下する (HILLIARD *et al.*, 1961; SIMMER *et al.*, 1961) などが報告された。しかしこの方面のデータはまだ充分とは思われないので、本研究では妊娠並びに過排卵のものも含めた偽妊娠のもの卵巣内及び卵巣静脈血中プロゲステロン量を化学的に測定した。

### 2) 研究結果

卵巣静脈血中の平均 Progesterone 量は妊娠 4 日目で 0.7  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 20 日目で 1.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であったが、4 日より 20 日までの Progesterone 濃度の変動は個体差が非常に大きかったために一定の傾向は見出せなかった。卵巣静脈血中の 20  $\alpha$  濃度は 0.2~1.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で妊娠の時期との間には有意な関係はみられなかった。Progesterone 及び 20  $\alpha$  の濃度は黄体数並びに妊娠動物における生存或いは退化している着床数とは関係がなかった。

卵巣重量は交配後 4 日目の 0.43 g から 20 日目の 0.648 g まで漸増した。交配後 4 日目の卵巣組織における Progesterone 及び 20  $\alpha$  濃度は妊娠及び偽妊娠を問はず非常に低かった。妊娠動物における 6 日目の卵巣 Progesterone 濃度は 12.2  $\mu\text{g}/\text{g}$  で 8~9 日目 (18~21  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) と 18 日目 (18  $\mu\text{g}/\text{g}$ ) に有意な増加がみられ、また卵巣組織と卵巣静脈血中の Progesterone 濃度と 20  $\alpha$  濃度との間には有意な相関がみられた。

排卵後 9 日目における卵巣組織の Progesterone 濃度は妊娠及び偽妊娠のものにおいては有意差は認められなかったが、過排卵したものにおいて有意な低下がみられた。

## 8. 妊娠及び分娩に関する考察

成熟婦人では月経周期に伴って体温にも一定の周期変動がみられることは古くより知られ、この基礎体温測定によって排卵期を知る方法が一般に応用されている。一方、正常な家兎では交配後約10時間位で排卵が起ることが BARRY (1839) 以来多数の研究者によって認められており、体温との関連においても山口 (1950) は交配後一過性に体温の上昇をきたすが、2~3時間で交配前の体温乃至それ以下に下降し、この状態が9時間まで持続し、以後上昇しており、家兎の排卵は交配後の低温時でなく、体温上昇の初期に起きていると述べている。本研究で交配後2時間毎に測定した体温並びに赤血球数では、前者は日内変動に大きく影響を受けて特に交配による変化はみいだされず、後者も特別な変異はみられなかった。しかし白血球数において交配後8時間或いは10時間のものが交配後14時間までの間で最低値を示す傾向のあったことは明らかに排卵現象と関連を有するものと思われ興味深いものがある。

腔粘液の検査によって妊娠期は大約交配後4日目まで、5日目より18日目まで、19日目より28日目まで、及びそれ以後の4期に区別できた。ASSHETON (1895), ANDERSON (1927) らによれば、交配後4日目に卵管内受精卵は子宮腔内に下降する。従ってこの第I期は受精卵が卵管内を通過して子宮腔内に出現する期間に相当する。第II期にはいると腔内の粘液は採取し難くなるが、子宮粘膜の組織学的観察では交配後4日目以降でも子宮粘膜の分泌活動は旺盛であり、恐らく粘液の採取されないのは子宮頸の緊縮によって子宮より腔への粘液流出が中止されるためでないかと思われるが、受精卵が子宮内に侵入してきた頃にこのような現象が起ることは興味ある事実である。子宮腔内にはいった受精卵は9日目頃子宮粘膜に着床し以後急速な発育をとげるが、母兎の体重変化にもこの頃より妊娠による影響が現われてくる。胎盤も15日目頃には殆んどその体制を整え、流血中白血球数並びに赤血球数もこの頃より減少し始める。従って第II期は胎芽が着床し、胎盤の形態が整い、本格的な胎児発育の始まった時期であ

ると思われる。

第III期には第II期に粘液の少なかった腔が19日目頃以降突然濃赤褐色の血様粘液で充満される。HAMMOND (1937) によれば妊娠18日頃までは胎児胎盤の成長率は胎児自身の成長率より大であり、それ以後の胎児胎盤の成長率は22日に最大に達し、その後漸次分娩まで減少する。一方胎児は18日頃より急速な成長を示している。妊娠子宮の組織学的観察によれば第III期の腔内粘液にみられた細胞並びに崩壊物は妊娠子宮粘膜に由来するものであり、また特に粘液内を浮遊移動する多細胞の繊毛虫様物は子宮粘膜の離断片ではなからうかと推定される。従って第III期では急速に成長する胎児並びにその附属物による圧力によってあるいは他の生理的要因により恐らく子宮頸がゆるみ、いわゆる子宮乳として存在していた子宮内容物が腔内に流出してきたものと考えられる。この第III期の終末期と考えられる26~27日頃に流血中白血球数の著明な減少をみたことは、この頃がまた1つの生理的転機であることを示すものであり、母兎の生体重の面からみても25日以降は体重増加率が減少しているようである。

分娩直前の第IV期即ち29日目頃以降は既に分娩準備が整ったものと考えられる。第III期の粘液が更に血様粘液に変化したことは、恐らく部分的な胎盤剝離を起し、子宮内出血が相当多量に起っているのではないかと推測され、流血中赤血球数は顕著に減少し、体温も急激に低下し始める。なお予備的実験によれば、この時期に Oxtocin を注射して人工的に分娩させた初生仔は立派に生長する。

KNAUS (1926) は下垂体抽出物を妊娠兎に注射し、妊娠18日までは何等影響はみられないが、18日から28日までの期間では注射後1~2日間に胎児の死亡をきたし、それ以降では注射後直に分娩が起るとし、これらの解釈として子宮筋の感受性に帰している。また HILL (1934) は家兎の排卵を起させる下垂体の力価を検査し、下垂体力価は交配後急激に減少して最低値を示し、3日後頃より急増して15日後に最高に達し、以後18日頃より24日頃まで急減し、25日前後は平衡を保つが28

日頃より再び増加し分娩後正常力価に戻ると報告している。これらの報告よりみても家兔妊娠期には4つの顕著な生理的転機があることが明らかで、それが本研究による区分とも大略その間隔が一致している。

分娩直前の腔内状態及び胎児並びにその附属物の娩出のことから考えて分娩直後は多量の血液で子宮及び腔が充満され、赤血球・白血球・多核巨大細胞が出現し、特に粘膜上皮細胞や細胞崩壊物がみられるであろうことは想像に難くない。家兔においてこの期間が2~3日間に限定されていることは注目し得る。DUVAL (1890) は胎盤剝離部分が分娩後直に隣接の粘膜により覆われることを記載し、KIERSNOWSKI (1894) も分娩4日後のものにおいて子宮上皮の被覆の完全なものを見出している。又 FROBÖSE (1932) は外観上3日後のもので既に非妊家兔と同様な状態を示し、5日後のもので子宮は既に粘膜上皮で覆われており、結論として子宮は分娩後8日以内にもとの状態に復帰すると報告している。流血中白血球数の観察では分娩後2~3日間は相当高いレベルにあったが5日目以降減少してきている。従って本研究で分娩後濃赤色の粘液を採取し得られなくなった時には既に子宮の整復が相当に進み、胎盤剝離部の応急の被覆もやや完成された時期でないかと思われ、その後なお暫く赤血球の出現をみた期間は子宮整復の度が進み赤血球・巨大細胞などの全く見出されなくなった1週間或いは2週間後は殆んど子宮整復の完成された時期と思われる。

次に胎盤の血管系についてみると、既に DUVAL (1890) は母体血液循環が小葉の胎児端より母側端の方向であると述べ、その他多くの研究によって母体血が胎児起源の外胚葉性栄養胚葉の中を流れていることが明らかにされた。しかし大部分の研究は母胎両血流間に存在する組織層の状態に主眼をおいてなされ、胎盤全体の血管系については僅に MOSSMAN (1926) の報告のみである。本研究では先ず完成胎盤における母胎両側血管系を調べ、次いで胎盤形成に関し子宮粘膜の微細血管系の変化に注目して観察を行った。完成胎盤における観察結果は概略 MOSSMAN (1926) のそ

れと同様であるが、更に詳しく、且つ明瞭にその状態を把握し得た。また妊娠子宮粘膜の血管系に関しては胎盤部分のみでなく、他の粘膜部分の変化をも観察し、特に着床部位における着床時変化につき詳細に観察した。その結果完成胎盤で特に注目された胎児胎盤表面を走る太い母体側動脈性血管が、もともと子宮粘膜上皮下毛細血管叢のうちの上皮直下に分布する一局部の毛細血管に由来するものであることが知られた。

妊娠家兔の卵巢あるいは黄体を除去すると妊娠中絶あるいは早産が起り、これが黄体より分泌される Progesterone の作用に関係するものであることは早くより知られている。また最近の研究によって家兔胎盤も Progesterone を分泌し、ただ卵巢を除去した場合には胎盤の Progesterone 産生量が妊娠維持に必要な量にまで達していないのみであることが間接的に証明されてきた。一方、この Progesterone 測定に関して従来の生物検定法による結果と、化学的分析方法による結果とにいくちがいがあることが知られてきた。MIKHAIL *et al.* (1961) は化学的分析の結果妊娠末期には Progesterone 生産が漸減しているとし、ZARROW and NEHER (1955) によって報告された妊娠末期の高い Progesterone 値は Progesterone 以外に HOOKER-FORBES bioassay にプラスの反応を与え且つ家兔の分娩に抑制的効果のない他の化合物を含めて測定している結果であると考えた。果して HILLIARD *et al.* (1961) は発情兔の卵巢静脈血より Progesterone と  $20\alpha$ -hydroxy-pregn-4-ene-3-one の存在を見出した。このようにこの方面の研究は未開発で現在盛に行われつつあり、本研究でもこの問題を取り上げた。しかし総体的に妊娠各期における測定値は変異が大きく一定した傾向を認め難かった。卵巢静脈血中の Progesterone 濃度と血液採取時間に大きな変異の認められたことは、採血時卵巢動脈を除いて卵巢に供給される他の血流をすべて断ったことが黄体の部分的な酸素欠乏を惹起し、ひいては測定値に大きな変異をもたらした一因となったのではないかと思われる。しかし卵巢内 Progesterone レベルに8~9日頃と18日頃に有意な増加のあったことは既に述べたように、

8~9日頃は着床直前の時期であり、18日頃は腔内粘液の観察による第II期の最終日に相当しており、その点極めて興味深いものがある。また過排卵処理した動物が極めて妊娠しにくいことが知られているが、これは過排卵動物の卵巣におけるProgesterone生産が正常に比し相当低いレベルにあることに起因するものでなかろうかと考えられる。

#### IV. 偽妊娠に関する研究

##### 1. 偽妊娠時における腔内遊離細胞

###### 1) 研究目的

家兎の偽妊娠の現象については早くより知られ、既にHAMMOND and MARSHALL (1925)は交配後不妊に終わった場合、排卵後の黄体形成があるためにこのような現象が起ることを認め、これが交配以外の他の性的刺激によっても起る可能性のあることを述べている。しかし腔垢細胞についての研究は少なく、僅に芝田 (1932)の報告があるに過ぎず、腔内遊離細胞についての観察は行われていない。

###### 2) 研究結果

a) 腔粘液は不妊性の交配後、あるいは妊婦尿注射後3日頃まで採取し得るものが多かったが、その後採取されなくなり、その状態が約10日間以上続いた。しかしこの間においても時折微量の濃厚乳白色粘液を採取し得たものがあった。交配後20日前後に黄色、赤茶色あるいは乳白色などの種々な状態の粘液が採取されるようになり、やがてそれらは次第にうすれて正常粘液の状態に復した。

b) 細胞成分についてみると、正常粘液中には白血球と極く少数の上皮細胞をみる程度であるが、交配後2~3日にして大部分のものに極く少数の赤血球の混在があった。その後赤血球は消失し、粘液も採取されなくなるが、洗滌液による観察では白血球と上皮細胞並びにそれらの崩壊物がみられた。交配後16日前後の粘液内には再び赤血球が出現し、赤血球数は個体による差が甚しかった。又、赤血球と同時に多数の上皮細胞並びに崩壊物、多核巨大細胞も出現した。

c) このような粘液が正常状態に復帰するまで

の期間はまちまちであり、交配後20日頃から30日以上にまで及んだ。また脱毛・営巣などの著明な偽妊娠の徴候を示したものは少かったが、必ずしも表面的に脱毛や営巣を示さなくとも腔内粘液には明らかな偽妊娠の現象が認められた。

d) これら腔粘液における諸変化は一般に妊娠時の変化にやや似ている。

##### 2. 偽妊娠時における子宮粘膜の血管系

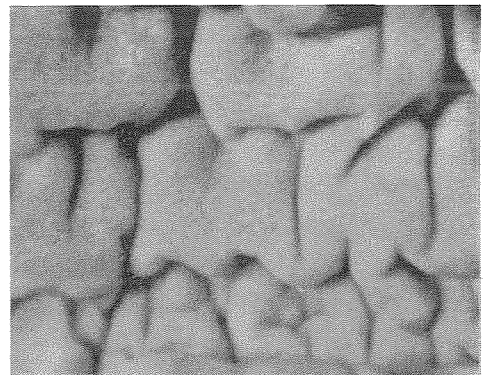
###### 1) 研究目的

一般に婦人や猿類をはじめ嚙歯類動物においては子宮粘膜の血管系が卵巣機能に応じた変化を示すことが知られている。家兎においてもGILLMAN (1941), GREEP and ZONDEK (1940)らは去勢家兎あるいは幼若家兎を用い、ホルモンを処理して子宮血管系に変化を起させ、あるいは子宮出血を起させ得たことを報告している。

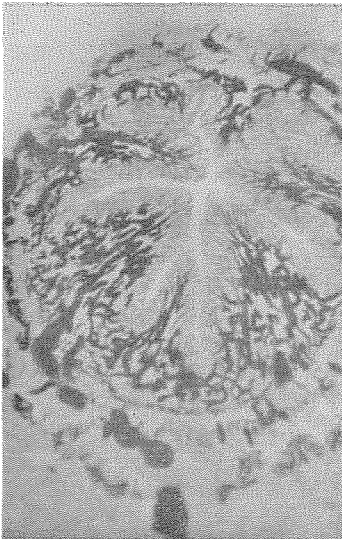
本研究では既に妊娠子宮粘膜における血管系の変化を追究したので、更に偽妊娠時のものについても観察した。

###### 2) 研究結果

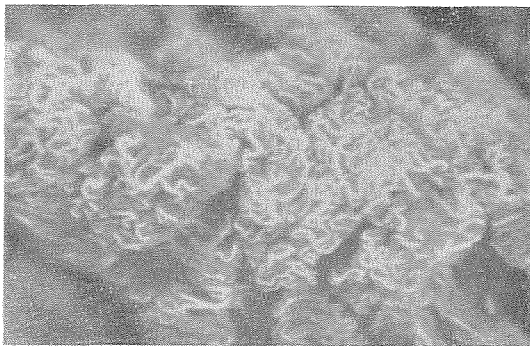
正常な家兎子宮粘膜の血管系の概略については第3章第5節に述べた通りである。偽妊娠のものでは子宮における変化は粘膜皺襞の分岐波状化が特徴的であるが、その変化に伴って先ず子宮腺間に介在する上皮下毛細血管叢の紆曲した毛細血管が段々と真直になり伸長してきた。この粘膜の分岐波状化の度合は偽妊娠4~9日間に最大となり、各皺襞の関係では側あるいは対胎盤皺襞よりも胎



第14図 正常子宮内腔の粘膜表面  
表面には子宮腺の開口部が認められる。表面はなめらかで分岐が殆んどない。



第15図 偽妊娠7日目の子宮横断面  
黒色部分は血管を示す。



第16図 偽妊娠8日目の子宮内腔の粘膜表面  
に分布する血管系  
粘膜面は正常(第14図)に比較して分岐・凹凸が甚しい。

盤皺襞においてその度合が大であった。その後次第に毛細血管は紆曲しはじめ短くなってもの状態に復帰した。粘膜における動脈枝は交配後3~6日において著しく発達し、やや太い血管が粘膜表面にまで達していた。このように粘膜上皮下毛細血管叢の厚さは偽妊娠の各時期と密接な関係を有しており、この毛細血管叢の厚さと子宮外径との比率では4~11日間に最大値を示し、その後漸次減少した。

### 3. 偽妊娠時の体温及び流血中白血球数並びに赤血球数の変動

#### 1) 研究目的

正常時、妊娠時並びに分娩に関連した変動については既に述べた通りである。ここでは更に偽妊娠のものについての観察を行なった。

#### 2) 研究結果

交配後不妊のものでは偽妊娠中幾分高目の体温を示したが、交配後10日前後に一致した温度低下が認められた。白血球数においても体温曲線と同様の曲線傾向がみられ、10日前後並びに17日頃に減少があった。赤血球数においては一定の傾向を求めることは困難であった。

#### 4. 偽妊娠に関する考察

偽妊娠は排卵後の妊娠に失敗した為に起る現象で、子宮には前妊娠期的粘膜変化が正常に起っている。従って偽妊娠時の諸変化に妊娠時におけると非常に類似した現象が見られたことは当然のことと考えられる。また妊娠時においても偽妊娠時においても交配後3~4日間しか腔粘液が採取されなかったこと、及び共に16~19日頃より着色粘液が採取され得るようになったことは、流血中白血球数の減少が17日前後にみられたことと相俟って誠に興味深い。

一般に偽妊娠の期間は正常妊娠期間の半分位であると云われ、家兎においても14日、15~16日、3週間弱、17日或いは18~20日とする報告がある。偽妊娠はそもそも交尾して、その後の態度があたかも真性妊娠と同様に牡兎を拒否し営巢するにも拘わらず分娩しなかった状態を指し、これは形成された黄体がこの期間中機能的に働いていることに起因する。しかし既に述べたように交尾動作自体は必ずしも信用できる指標とはなり得ないように思われ、且つ黄体機能が失われた時をもって偽妊娠が終ったものと考えられるので、偽妊娠の期間をはっきりと決定することは外見上非常に困難である。

実際に腔内粘液の観察でそれが正常状態に回復するまで交配後20日から個体によっては30日以上もかかっている。この期間中偽妊娠であったとは云い得ないが、少くとも偽妊娠の影響が一般に云われる17~18日頃で終るものではなく、偽妊娠

後全く正常状態に回復するまで或る期間を要するものである。また組織学的検索によっても子宮は交配後15日以降のものでは殆ど正常状態に回復しているが、しかし未だ20日以降のものにおいても子宮粘膜上皮に合胞体の存在が認められたことは腔粘液による観察結果と一致している。また体温並びに白血球数において交配後10日前後に夫々一時的減少をみたことは、子宮粘膜の樹枝状化に伴って上皮毛細血管叢の変化が交配後4~10日の間に最も厚くなったことと関連してこの時期が何等かの生理的転機ではなからうかと推測される。

## V. 要 約

本研究では家兎の正常な生殖状態における母兎の諸変化を追究することを目的とし、性周期・妊娠・分娩並びに偽妊娠に伴う変化を形態学的並びに生理学的に研究した。

### 1. 性周期について

芝田(1932)が腔垢細胞に周期的変動を認めて以来多くの研究が行われているが、腔垢細胞とその採取部位とに疑問が持たれたので、先ず腔並びに前庭部を組織学的に検査し、両部位は全く異なる粘膜構造を有していることを知った。更に両部位より夫々遊離細胞を採取し比較した結果、従来指標とされている有核上皮細胞は前庭部上皮由来のものであることを確認した。

この際、生理的食塩水による前庭洗滌液をスライド上に乾燥すると特異な乾燥像がみられたのでこれが主に腔粘液によって影響されていることを確めて後、その連続観察を行った。その結果上皮細胞非出現期を見出すことにより周期的区分をしやすいこと並びに乾燥像にもそれと同じ長さの周期性変化のあることが見出された。

一方、腔粘液のpH値の測定をした処、pH 7.0を中心とした群と、pH 8.3を中心とした群との2群が交互に出現し、上皮細胞並びに乾燥像における周期と同様な周期間隔を有していることが知られた。この3つの要素の関係についてみると、pH値の中性群では粘液量多く、乾燥像は羊歯葉状、菊花状等の粘液結晶像と思われる明瞭な像を示す

ものが多く出現し、上皮細胞非出現期間隔の中間に相当した。これに対しアルカリ群では腔粘液少く、乾燥像には多角形状のものあるいはその他の不定形のもの多く、上皮細胞非出現期にはほぼ一致した。

次にこのようにして判定された周期と性機能との直接的関係を求めるために、周期の各時期に屠殺して卵巢を観察した。その結果直径約2mm大以上の卵胞数はやや一定していたが、直径2.5~3.0mm大の大卵胞が腔粘液の中性側の時に多く出現しており、この大型卵胞の発育が腔内の周期性変動と密接な関係にあることが知られた。

そこで大型卵胞群の存在している時期を卵胞完熟期、その前を卵胞成熟期、後期を卵胞退行期として各期における生殖器粘膜の変化を組織学的に追究した。その結果、子宮粘膜における変化が特に顕著であり、次いで腔も相当な変化を示すが、卵管、子宮頸及び前庭粘膜ではその変化は余りみられなかった。子宮における変化は卵胞完熟期における粘膜の分岐波状化が著しく、粘液分泌の盛なことが特徴であり、腔粘膜にも同様な傾向が認められた。

更にこのような周期変動が体温・流血中白血球数並びに赤血球数にも及んでいるかどうかを観察した処、夫々に性周期間隔と似た長さの周期間隔が得られた。

### 2. 妊娠及び分娩について

母兎の体重変化についてみると、妊娠による影響は交配後9日目頃よりあらわれて体重増加し始め、25日以降は増加率は低下した。また本研究で用いた北大農場の家兎では、妊娠30日目に最大体重に達し、それを過ぎると体重減の傾向があつて、妊娠末期における体重の変化は妊娠日数と関係があるように思考された。

妊娠期は腔粘液及び腔内遊離細胞の変化によって交配後4日頃迄の第I期、その後18日頃迄の第II期、19日頃より28日頃までの第III期及びその後分娩までの第IV期に区分され、各期には夫々特徴ある細胞構成が示された。分娩後の回復は個体により区々で一定しなかったが、分娩後2~3日間は血様粘液が採取され、その後暫くの間

粘液は採取されなかった。

胎盤形成に関し、特に微細血管系につき先ず完成胎盤における母胎両側血管系の組合せの状態を調べてその概要を把握した後、妊娠子宮粘膜の血管系を時期を追って観察した。完成胎盤における観察結果は大略 MOSSMAN (1926) の結果と一致した。妊娠子宮粘膜については特に着床時の変化に注目した結果、胎児胎盤表面を走る太い母側動脈性血管はもともと上皮下毛細血管叢の毛細血管に由来し、胎児胎盤における母側毛細血管の迷路の源が既に交配後9日目、未だ胎児側血管がその部分に到達しない以前に形成されていることが認められた。

妊娠及び分娩に伴う体温・流血中白血球数並びに赤血球数の変動は妊娠後半期に顕著に表われ、特に分娩の前後において著しかった。

また妊娠時における卵巣組織内及び卵巣静脈血中の Progesterin 量を化学的に測定した結果は、個体差が大きく一定の変動傾向を求めることは困難であった。

### 3. 偽妊娠について

偽妊娠時における腔粘液並びに腔腔内遊離細胞の出現状態には妊娠時と非常に似た状態が認められ、それらが正常状態に復帰するまでの期間は個体により異なり、交配後20日より30日以上にまで及んだ。

偽妊娠時における子宮粘膜の組織変化は前妊娠期的増殖により特徴づけられ、粘膜の微細血管系においても特に上皮下毛細血管叢にその変化が顕著であった。

### 発 表 文 献

(性周期に関するもの)

1. 松本・堤：家兎雌性生殖活動と腔脂膏との関係、第1報 家兎の腔粘膜上皮に関する研究。北大農場特別報告11号、1955。
2. 松本・堤：同上、第2報 前腔及び腔腔内遊離細胞の差異について。北大農場特別報告11号、1955。
3. 松本・堤：家兎腔前庭洗滌生理的食塩水の乾燥結晶形に関する観察、第1報 腔前庭内粘液の由来について。北大農場特別報告11号、1955。
4. 堤・松本：同上、第2報 生殖活動に伴う変化について。北大農邦紀要、2巻3号、1955。
5. 堤・松本：同上、第3報 乾燥結晶形の分類について。

北大農邦紀要、2巻4号、1956。

6. 堤・松本：家兎雌性生殖活動と腔脂膏との関係、第3報 正常家兎腔内水素イオン濃度について。北大農邦紀要、2巻4号、1956。
7. 堤・松本：同上、第6報 腔粘液の判定による性周期と卵胞数との関係。北大農邦紀要、3巻2号、1959。
8. 堤：同上、第7報 正常成熟家兎の子宮粘膜の周期性変化に関する組織学的研究。日畜会報、34巻1号、1963。
9. TSUTSUMI, Y.: Cyclic changes in the female genital mucosa of the normal estrous rabbit. *J. Fac. Agric. Hokkaido Univ.*, Vol. 54, Pt. 2, 1965.

(妊娠及び分娩に関するもの)

1. 堤・松本：家兎雌性生殖活動と腔脂膏との関係、第4報 妊娠時における腔腔内遊離細胞について。北大農邦紀要、3巻1号、1958。
2. 堤・松本：同上、第5報 分娩後哺乳時における腔腔内遊離細胞について。北大農邦紀要、3巻1号、1958。
3. TSUTSUMI, Y.: The vascular pattern of the placenta in farm animals (Horse, Pig, Cow, Sheep and Rabbit). *J. Fac. Agric. Hokkaido Univ.*, Vol. 52, Pt. 3, 1962.
4. TSUTSUMI, Y., and E. S. E. HAFEZ: Comparative study on maternal-fetal vascular relationships. *V° Congresso Internazionale per la Riproduzione Animale e la Fecondazione Artificiale, Vol. II*, 1964.
5. TSUTSUMI, Y., and E. S. E. HAFEZ: Endometrial vascularity in pregnant and pseudopregnant rabbits. *XXIII International Congress of Physiological Sciences, Tokyo*, 1965.
6. HAFEZ, E. S. E., Y. TSUTSUMI, and M. A. KAHN: Progesterin levels in the ovaries and ovarian effluent blood in pregnant rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, Vol. 120, No. 1, 1965.
7. HAFEZ, E. S. E., and Y. TSUTSUMI: Changes in endometrial vascularity during implantation and pregnancy in the rabbit. *Amer. J. Anat.*, Vol. 118, No. 1, 1966.
8. TSUTSUMI, Y., T. SHINOHARA and Y. HACHINOHE: Some physiological aspects in body weight in rabbits. *J. Fac. Agric. Hokkaido Univ.*, Vol. 55, Pt. 2 (in Press), 1966.

(偽妊娠に関するもの)

1. 堤・松本：家兎偽妊娠時における腔内粘液の観察 (予報)。日畜北海道支部会報、2号、1959。
2. TSUTSUMI, Y., and E. S. E. HAFEZ: Endometrial vascularity during pseudopregnancy in the rabbit. *J. Morph.*, Vol. 118, No. 1, 1966.

(全般に亘るもの)

1. 堤・高橋・清水・八戸：家兎における生殖諸相と体温・流血中白血球数及び赤血球数の消長 (予報)。日畜北海道支部会報、9号、1966。