

原 著

先天性関節異常の実験的研究*

—妊娠マウスのX線放射による胎仔の肘関節異常について—

野 上 宏**

関節の先天性形成異常には大別して先天性癒合のほか、いわゆる dysplasia 形成不全があり、とくに後者は先天性脱臼の成因との関連において興味がある。妊娠動物のX線放射により胎仔に肘関節癒合が比較的高率に成立することはすでに知られているが本実験では妊娠マウスのX線放射により胎仔に成立した肘関節癒合の臨界期、成立過程、分類、X線線量と成立頻度、遺伝的背景の影響などの追求を中心とし、これに関節の形成不全および先天性脱臼の成因に関する多少の実験的考察を加えた。

方 法

使用動物、飼育条件、妊娠判定法ならびにX線放射条件などは名古屋大学環境医学研究所における従来行ってきたところと⁴⁾同一である。肘関節癒合は妊娠第11日のX線放射群に多発する(村上ら1963)⁴⁾ため、妊娠10日、11日、12日、13日の4群のddN系マウスに300r全身1回放射を行なった結果を比較した。

X線線量が肘関節異常成立におよぼす影響を知るため、妊娠11日のddN系マウスの3群に対して行なった150r、200r、300r全身1回放射の結果を比較した。

また妊娠第11日のCF₁系マウスの200r全身1回放射により得られた胎仔の肘関節異常を、同一条件下におけるddN系の場合と比較し、動物の遺伝的背景の影響を検索した。これらの観察はすべて胎令第19日の胎仔のDawson法にもとづくalizarin red S染色標本によるものである。一方、異常成立過程の追究は、妊娠第11日の300r放射後2時間、24時間の前肢盤のH・E染色連続切片について行なった。軟骨性関節の観察は、妊娠第11

日のddN系マウスの200r全身1回放射後、妊娠第19日にとり出した胎仔30に対して行なったmethylene blue染色標本による。なお本実験で採用した軟骨染色法は、van Wijheの法のNoback変法(1916)⁶⁾で、Grüneberg(1954)²⁾がマウス胎仔の染色に応用したものである。この方法はNoback、Grüneberg²⁾がいずれもべているように、軟骨骨格の形態的研究には簡単で、優れたものでありながら、従来あまり知られていないようである。

結 果

ddN系マウスの妊娠10日から13日に至る4群のそれぞれに対する300r全身1回放射の結果、胎令第19日における胎仔の肘関節骨性癒合の成立個体は、胎令第11日処理群64%で、その大部分が両側性であった。12日処理群は1.2%で、10日および13日処理群には成立していない。

胎令第11日の300r、200r、150r放射の結果を比較すれば、肘関節癒合成立率は300rによる64%から200rの2.4%へと著明に減少し、150r処理群には異常の成立を認めなかった。一方CF₁系マウスの胎令第11日の200r放射による肘関節癒合成立率は1.0%であった(表1)。胎令第11日の200r放射後、胎令第19日に軟骨染色を行なった胎仔群中の軟骨性肘関節癒合成立率は13.3%であった(図1c-e)。これは骨性癒合成立率に比して高率である。また関節形成不全例(図1f)が多数認められたほか、図1g,hのように同一個体において一側性の橈小骨頭脱臼、他側の亜脱臼をもつ例が見出されたことは注目される。肘関節骨性癒合は腕尺、腕橈、橈尺の3関節のそれ

* Experimental study on congenital malformations of joints.

—On malformations of the elbow joint in the mouse fetus caused by X-radiation of the mother during pregnancy—

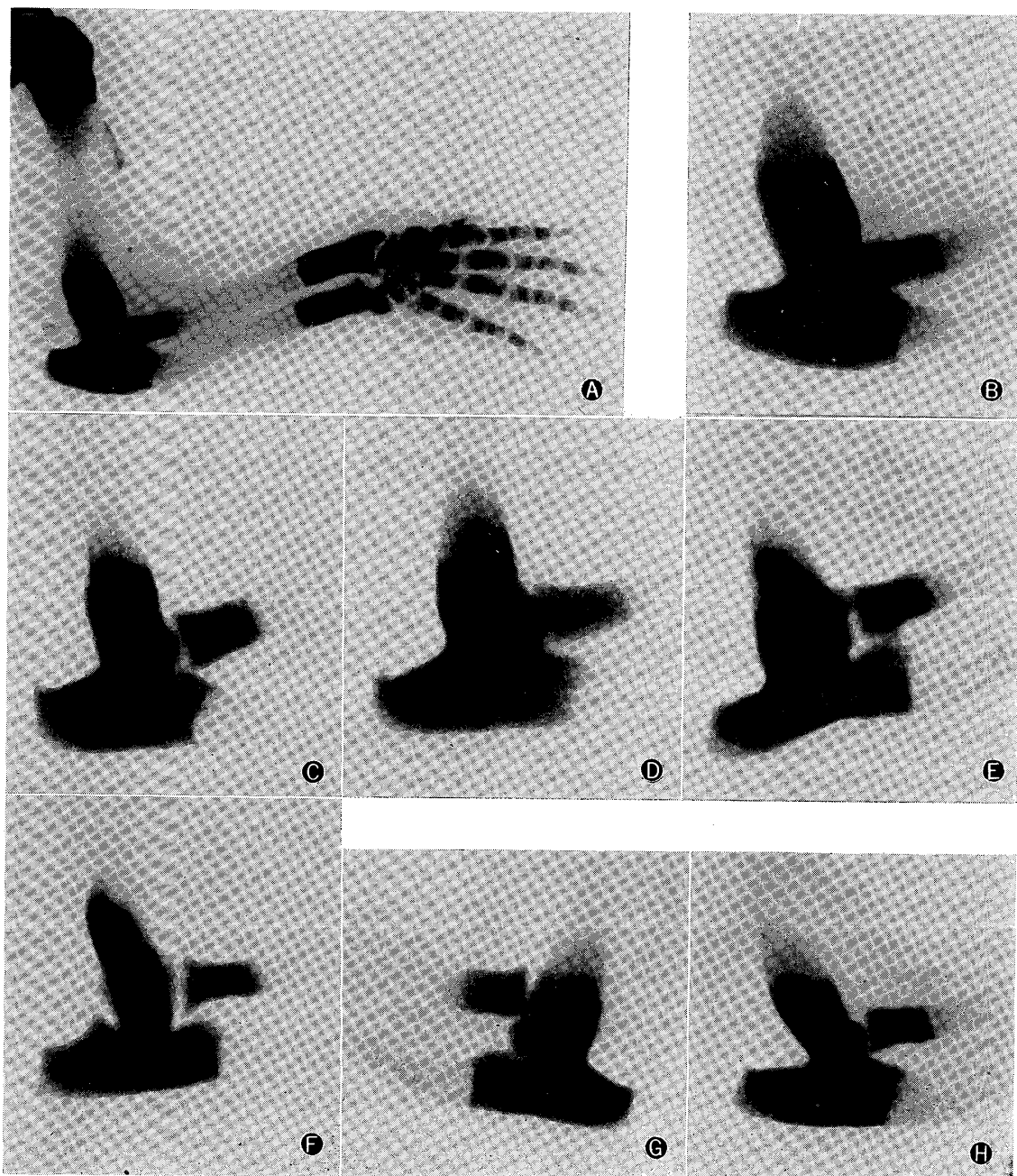
** Hiroshi Nogami, Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya.
名古屋大学医学部整形外科学教室
名古屋大学環境医学研究所 病理・胎生部門

表1 妊娠マウスに対するX線放射の区分と結果

動物の系統	ddN	ddN	ddN	ddN	ddN	ddN	ddN	CF ₁
X線放射胎令(日)	10	11	12	13	11	11	対照	11
放射X線線量(r)	300	300	300	300	150	200	0	200
被験胎仔数	27	25	83	48	150	125	162	197
肘関節癒合数 (頻度%)	0 (0)	16 (64.0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	3 (2.4)	0 (0)	2 (1.0)
両側性		14	0			2		2
一側性		2	1			1		0
右側		0	0			0		0
左側		2	1			1		0

図1 胎令第19日の肘関節
(軟骨染色)

- A: 対照 (右前肢),
- B: 対照 (肘関節),
- C: 腕尺関節癒合.
- D: 腕尺関節癒合 (2箇所),
- E: 腕尺, 腕橈, 橈尺関節癒合
- F: 肘関節形成不全例,
- G: 左橈骨小頭脱臼,
- H: 右橈骨小頭亜脱臼



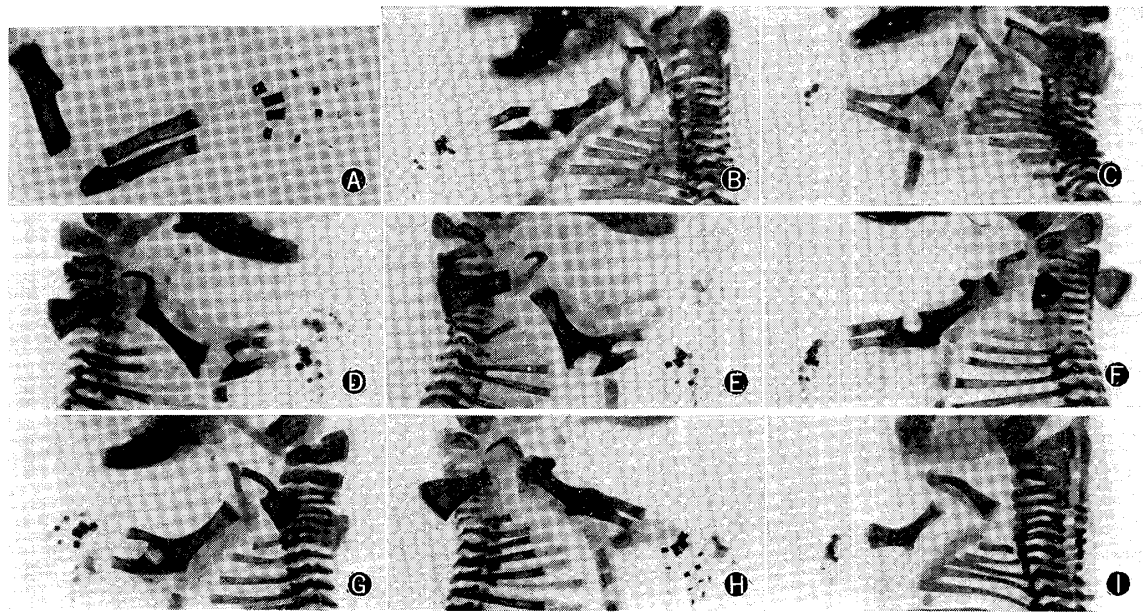


図2 胎令19日の前肢(骨染色)

- A: 対照 B: 腕尺関節癒合 C: 腕橈関節癒合 D: 橈尺関節癒合
 E: 腕橈, 橈尺関節癒合 F: 腕尺, 橈尺関節癒合 G: 腕橈, 腕尺関節癒合
 H: 腕橈, 腕尺, 橈尺関節癒合 I: 腕橈, 腕尺, 橈尺関節癒合, 橈尺骨癒合

ぞれに成立したが(図2E-G), とくに腕橈尺の3関節癒合が多数を占めていた(図2H, 図3). これは 橈尺関節癒合が大部分であるヒトの場合と異なる点である. また肘関節のみならず橈尺骨癒合も成立した(図2I).

図4Aは胎令第11日における300r放射後2時間の左前肢盤の平行断であるが, すでに肢芽の細胞壊死像が著明に認められる. 図4Bは同部の拡大である. 図5Aは300r放射後24時間のもので, この時期には pyknosis に陥った細胞核は既に大部分排除されている. しかし上腕骨, 橈骨, 尺骨のそれぞれの原基の分化があきらかでない. 図5Bは同時期における対照例である.

考 察

哺乳動物の胎生環境を変更させ, 胎仔に先天異常を成立させる実験のうち骨格異常に関するものも数多いが, 関節異常についての報告は少ないようである. このことは胎生期および出生後早期の関節が軟骨よりなるためX線による観察が不能であること. また組織切片による場合もその立体的構造を推察することが困難であること. などのためであろう. そのため軟骨性骨格, 関節を染色し, 透明標本中において任意の角度から観察することがきわめて有力な方法であることはいうまでもない. この方法はまた幼若動物の軟骨性骨格と ossification center

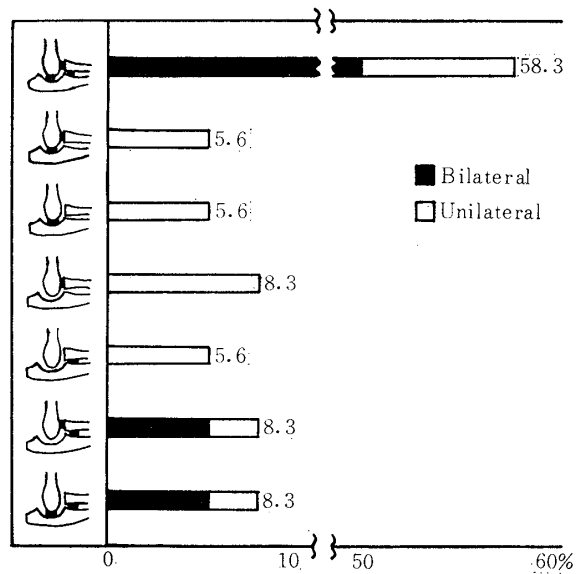


図3 肘関節癒合の成立部位と頻度

の形状の相互関係を知る上でも有用であるといえよう. Warkanyら(1947)⁹⁾は妊娠13日のラットのX線放射により腕橈関節癒合が成立することを認めている. この発生段階はマウスの妊娠11日または第12日に相当する. 村上ら⁴⁾は妊娠11日のマウスの300r全身1回放射により腕橈尺関節癒合が44%成立したことを報告している. 本実験の結果からもマウスにおける肘関節癒合成立の

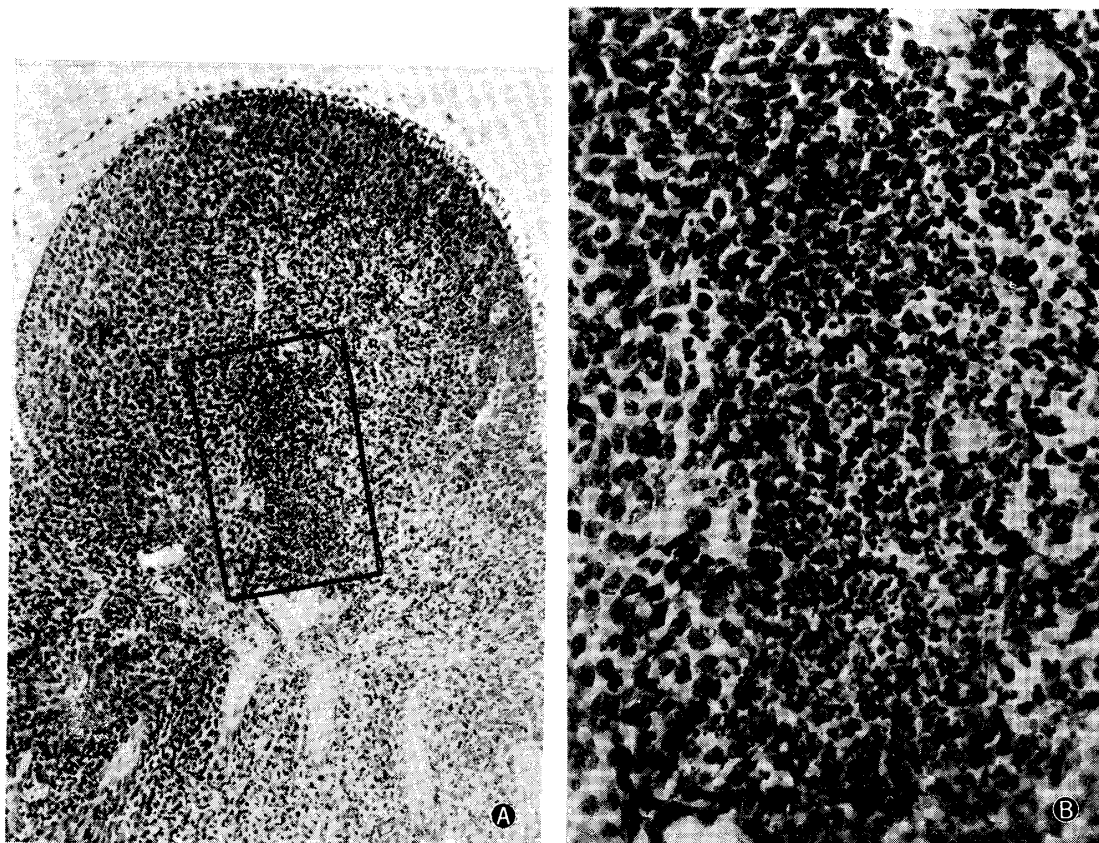


図4 300 r 放射後 2 時間の左前肢盤, 胎令第 11 日

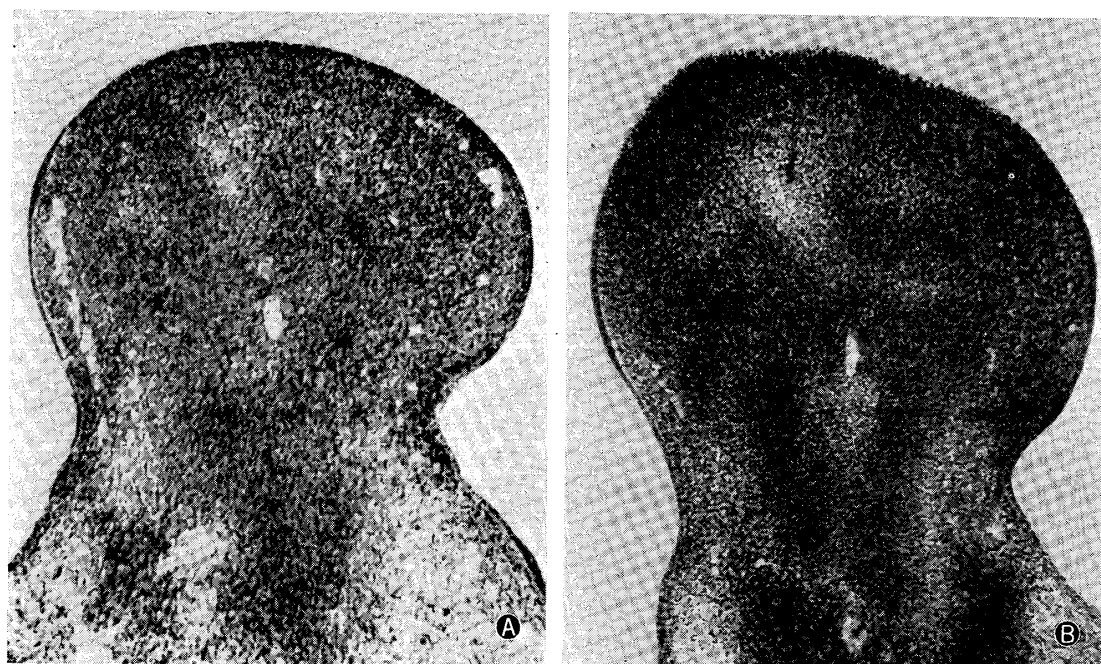


図5 A: 300 r 放射後 24 時間の左前肢盤, 胎令第 12 日 B: 対照

臨界期は、X線放射の場合、胎令11日にあると推定され、Otisら(1954)⁷⁾によればヒト胚の胎令第4週末にあたとされている。この時期は前肢盤の間葉系細胞中に枝芽の原基細胞が棒状に出現しかかる時期にあたり、X線放射後原基細胞の壊死像が著明に認められる。このことは村上らの報告⁴⁾でものべられているところであ

り、Hicksら(1957)⁸⁾は limb buds の基底部分と遠位端の間葉系が傷害を受けやすいと述べている。しかし彼らの報告にあるような cystic defect は認められなかった。いずれにせよ肘関節異常の成因はX線放射の場合、原基細胞の壊死に基づくものと考えられる。

肘関節癒合はX線以外の agent では比較的成立しがた

いようである。たとえば Warkany ら (1943)⁸⁾ は母体の欠乏食による実験に際して肘関節癒合は成立しなかったといっている。

しかし同様に riboflavin 欠乏食を妊娠ラットに与えた Giroud ら (1953)¹⁾ の実験によれば上腕骨と橈骨の間の軟骨性癒合が成立している。これらは動物の系統差による相違かも知れない。西村 (1959)⁵⁾ は caffeine, nicotine の注射によりマウス胎仔に肘関節異常が成立することを報告し、一方、村上らは妊娠マウスに対する trypan blue 注射、低酸素処理により肘関節異常の成立は認められず、これらは Agent による相違であろうとしている。

臨界期における X 線線量の増加に伴ない両側性の肘関節骨性癒合の著明な増加がみられた。一方 200 r 放射による軟骨性癒合例は 13.3% で、同一条件下の骨性癒合の成立が 2.4% であることと比較すればかなり高率である。したがって障害の軽度の場合には関節面の部分的軟骨性癒合にとどまり、高度の場合には胎令 19 日において既に両側性骨性癒合をきたしやすく、更に癒合がすすめば関節のみならず橈尺骨の全面的癒合に至るものようである。関節、骨の先天性癒合は、それらの原基の形成分化、障害の結果にほかならないものであろう。軟骨染色によれば関節癒合以外に、関節の形成不全、橈骨小頭脱臼などが認められた。これらのことは、関節の先天性形成不全、先天性脱臼が胎生期におよんだ異常外因によっても成立し得ることを示唆するものであろう。関節形成不全例では関節窩、骨頭の形態、関節裂隙の開大な

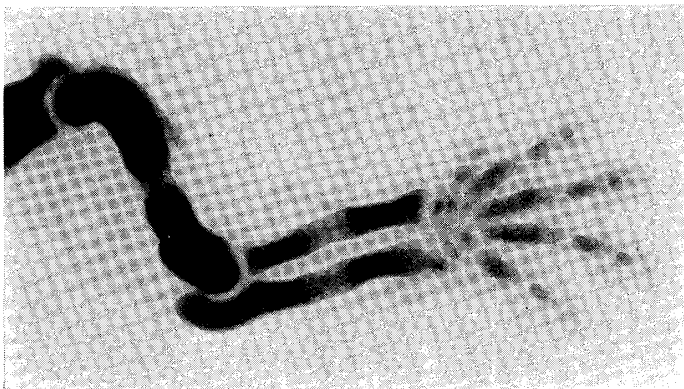


図 6 胎令第15日の右前肢（軟骨染色）（対照例）

どが図 6 に示した幼若期のそれらと類似している点が注目される。しかもこれらの諸形態は、胎生末期の増大した関節運動により脱臼をきたす可能性を否定できないことを示している。またこれらの形態的变化が単なる発育の遅延にすぎないもので将来回復し得るものであるか、それとも永続的な変化であるかということは興味ある問題である。

総 括

妊娠マウスの X 線放射により胎仔に成立した先天性肘関節癒合を中心として、これに関節の形成不全、先天性脱臼の成因に関する実験的考察を加えた。これらの異常は、胎生期のある時期におよんだ異常外因によっても成立し得るものであろう。

なお要旨は第 4 回日本先天異常学会総会に発表した。

本研究は村上氏廣に対する文部省科学研究費（特定研究）の補助による。

文 献

- Giroud, A., Lefebvres, J. et Prost, H. Anomalies des membres chez les foetus de rat par carence en riboflavine. Arch. Anat. microscop. Morphol. exp. 42 : 41—48, 1953.
- Grüneberg, H. Genetical studies on the skeleton of the mouse. J. Genetics. 51 : 327—358, 1954.
- Hicks, S. P., Brown, B. L. and D'Amato, C. J. Regeneration and malformation in the nervous system, eye and mesenchyme of the mammalian embryo after radiation injury. Am. J. Pathol. 33: 459—481, 1957.
- Murakami, U., Kameyama, Y. and Nogami, H. Malformations of the extremity in the mouse fetus caused by X-radiation of the mother during pregnancy. J. Embryol. and exp. Morphol. 11 : 549—569, 1963.
- 西村秀雄. 細胞分裂毒などの化学物質のマウス胚に対する催奇形効果. 日本の医学の 1959 1 : 467—475, 1959.
- Noback, G. J. The use of the van Wijhe-method for staining of the cartilaginous skeleton. Anat. Rec. 11 : 292—294, 1916.
- Otis, E. M. and Brent, R. Equivalent ages in mouse and human embryo. Anat. Rec. 120 : 33—64. 1954.
- Warkany, J., Nelson, R. C. and Schraffenberger, E. Congenital malformations induced in rats by maternal nutritional deficiency. III. The malformations of the extremities. J. B. J. Surg. 25 : 261—270, 1943.
- Warkany, J. and Schraffenberger, E. Congenital malformations induced in rats by roentgen rays. Am. J. Roentgenol. and Rad. Therap. 57 : 455—463, 1947.

（昭和 39 年 10 月 10 日受付）