

## 第1回異常内分泌環境下卵分科会議事録

「厚生省心身障害研究胎児環境研究班」のうちの『異常内分泌環境下卵による心身障害発生の対策に関する研究』の昭和51年度第1回分科会と分担研究会議は、昭和51年7月13日に仙台市において開催された。

〔日 時〕 昭和51年7月13日(火曜日)午前9時～午後5時30分

〔会 場〕 良陵会館大会議室(仙台市広瀬町)

〔出席者(敬称略, 順不同)〕

本 部 : 坂元正一 木川源則 神保利春

旭川医大 : 美甘和哉 芳賀宏光 山田隆一

和歌山医大 : 一戸喜兵衛 赤山紀昭 辻 清 岡田雄一

山形大学 : 広井正彦 千村哲朗 季裕華 長谷部久美子 小池力子

東京大学 : 水野正彦 佐藤孝道 安部正雄

北里大学 : 豊田 裕

慶応義塾大学 : 鈴木秋悦他2名

東邦大学 : 岩城 章 野沢あき子

福島県立大学 : 福島 務 長浦 良

自治医大 : 吉田浩介

北海道大学 : 藤本征一郎

横須賀共済病院 : 永井生司

東北大学 : 鈴木雅洲 一条元彦 五十嵐 彰 阿保秀夫 赤間正弘 武藤輝義

以上12機関・35名出席。

〔プログラム〕 司 会 分科会長 鈴木雅洲

(午前の部)

I, 9:00～9:30 受け付け, 文書配布

II, 9:30～10:00 開会, 分科会長挨拶, 事務連絡, 出席者自己紹介

III, 10:30～11:00 事務処理に関する質疑応答

回答者 班経理事務担当責任者 神保利春

IV 11:00～12:30 「経口避妊薬服用後妊娠による心身障害発生の研究」に関する昭和51年度実験計画発表および研究成績中間報告 座長 分担研究者 広井正彦

1. 経口避妊薬による胎児新生児の心身障害の発現(北大・医・産婦:藤本征一郎)

① 経口避妊薬投与中止後の排卵において妊娠の成立をみた婦人につき, 人工・自然流産胎児および新生児の染色体分析を行なっている。

② 婦人科手術患者で, 経口避妊薬服用中止後の排卵前卵胞内卵子および卵管内未受精卵の染色体分析を行なっている。

③ ウサギにmodroxyprogesterone を投与し, その後交尾させて着床前胚の染色体分析を

行なっている。

2. 妊娠前および妊娠中の異常内分泌環境下における異常児の発現（山形大・医・産婦：広井正彦）

① 山形県内での奇形発生と妊娠前および妊娠初期における性ホルモン投与との関連性を調査している。

② 山形県の医療機関における経口避妊薬投与の実態と経口避妊薬服用中止後の妊娠例の新生児の異常発生について調査している。

③ Wistar-Imamichi ラットを用い、交尾前の gestagen 投与と妊孕性および催奇形性について染色体分析も加えて実験している。

3. 経口避妊薬の催奇性に関する発生学的、細胞遺伝学的研究（旭川医大・生物：美甘和哉）

チャイニーズハムスターを使用して、経口避妊薬を長期間投与し、投与中止後の卵、初期胚、妊娠末期胎仔について、発生学的、細胞遺伝学的に何らかの異常を生ずるか否かを検討する目的で種々の生殖生理条件下の周期を対照として比較研究している。

（休憩）

（午後の部）

I, 13:00~14:30 「排卵誘発妊娠による心身障害発生に関する研究」に関する昭和51年度実験計画発表および研究成績中間報告 座長 分担研究者 水野正彦

1. 流産胎児の染色体学的検査による先天異常発現因子の研究（東京大・医・産婦：水野正彦）

下垂体摘出ラットにPMS-HCGの投与間隔を変えて処置し、排卵数、受精率、受精卵形態異常、受精卵染色体分析を行ない intra-follicular overripeness と類似の現象が起こるかどうかが検討している。

2. 人工排卵の卵と人工操作卵の異常による先天異常の発現に関する研究（東北大・医・産婦：鈴木雅洲）

昨年度の成熟 ICR-TCL マウスにおけるPMS-HCGによる排卵誘発がその後の妊娠および胎仔におよぼす影響の検討を、マウスの系統、ゴナドトロピンの投与量を変え、分娩後の哺育におよぼす影響をも加えて行なっている。過排卵～多胎による物理的影響と先天異常との間に関連が有るか否かをラットの移植実験で行なうべく準備を進めている。

3. 実験動物における性腺刺激ホルモンによる排卵卵子の異常（北里大・畜産・家畜育種繁殖：豊田裕）

昨年度の研究結果から自然排卵卵子と誘発排卵卵子との間に、受精率および異常受精卵出現頻度に差は認められなかったため、本年度は受精後の発生能について比較検討するために、マウスに対するPMS投与量を変化させ、受精卵を体外培養している。

II, 14:30~16:00 「高年齢妊娠による心身障害発生に関する研究」に関する昭和51年度実験計画発表および研究成績中間報告 座長 分担研究者 鈴木秋悦

1. 高年齢婦人卵子の形態に関する電子顕微鏡的研究ならびに老令動物を用いての卵子の機能についての検討（慶応大・医・産婦：鈴木秋悦）

① 自然性周期を保持している老令ラットを用いて、交尾実験、交尾後のフォローアップ、分娩経過、新生仔の検討に加えて、摘出卵巣の光顕・電顕の観察を行なっている。

② 婦人科手術時の摘出卵巣を用い、卵子、顆粒膜細胞、卵胞液などを採取し、生化学的形態学的検討を加え、さらに卵子ならびに顆粒膜細胞を *in vitro* で培養し、電顕を用いて観察している。

2. 高年齢卵巣の卵の異常（和歌山医大・産婦：一戸喜兵衛）

① 高年齢妊娠の人工中絶胎児資料における染色体学的研究を行ない異常胎児の種類と発生頻度およ

び母親の高令化と性比との間連を調べている。

② マウス卵巣の老化と異常仔出生頻度を調べるために、マウスの母親の加齢、マウス移植卵巣固有の加齢の2つの場合に分けて奇形仔出生頻度を調べている。

### 3. 高年令卵の異常と先天異常（東邦大・医・産婦：岩城 章）

昨年度、老令動物において異常卵および多精子侵入卵の増加、多倍体の存在などを認め、いわゆる高令動物で性周期が正常でも既に卵の退行変性が発来していることが伺えたので、この点に関して移植実験、基礎実験を進めている。

## III, 16:00～17:30「異常内分泌環境下卵による心身障害発生の疫学的研究」に関する協議

座長 分担研究者 鈴木 雅 洲

① 合同疫学調査を行なうために調査方法などにつき討議し、共通プロトコールを使用することに決定した。

② 高年令妊娠、排卵頻発妊娠、経口避妊薬服用中止後妊娠につき、retrospective・prospectiveに調査することに決定した。

③ 集計は東北大学で行なうことに決定した。

④ 参加希望機関は、自治医科大学、福島県立医科大学、横須賀共済病院、和歌山県立医科大学、山形大学、東邦大学、慶応義塾大学、東京大学、東北大学、北海道大学、旭川医科大学の11機関である。

午後5時30分に分科会を閉会し、次いで分担研究者会議を開催した。

### 分担研究者会議

日 時 昭和51年7月13日（火）午後5時30分～午後6時30分

会 場 良陵会館小会議室（仙台市）

出席者 分科会長 鈴木 雅 洲  
分担研究者 広井正彦 水野正彦 一戸喜兵衛（鈴木秋悦代理）  
班経理事務担当責任者 神保利春

議 題 1. 分科会の運営について  
1. 分担研究課題および研究方針について  
1. 分科会の経理について  
1. その他

## 第2回異常内分泌環境下卵分科会議事録

〔名称〕 昭和51年度厚生省心身障害研究補助金による「心身障害の発生防止に関する胎児環境学的研究（略称：胎児環境研究班）」のうちの『異常内分泌環境下卵による心身障害発生の対策に関する研究』の第2回分科会（昭和51年度研究成績報告会）。

〔日時〕 昭和52年2月7日（月曜日）午前9時～午後3時

〔会場〕 鉄道会館ルビーホール（東京都）

〔出席者（敬称略，順不同）〕

- ・分科会長（幹事）：鈴木雅洲（東北大）
- ・分担研究者（班員）：広井正彦（山形大） 鈴木秋悦（慶応大） 水野正彦（東大）
- ・班経理事務担当責任者：神保利春（東大）
- ・研究協力者：美甘和哉（旭川医大），一戸喜兵衛（和歌山医大） 福島 務（福島医大） 豊田

裕(北里大) 岩城 章(東邦大) 藤本征一郎(北大) 永井生司(横須賀  
共済病院)

- ・協同研究者: 芳賀宏光(旭川医大) 山田隆一(旭川医大) 馬淵義也(和歌山医大) 辻 清  
(和歌山医大) 岡田雄一(和歌山医大) 季裕華(山形大) 長谷部久美子(山形  
大) 佐藤孝道(東京大) 是沢光彦(東京大) 安部正雄(東京大) 笠井健吉  
(北里大) 湊 芳明(北里大) 小林善宗(慶応大) 大庭三紀子(慶応大) 野  
沢あき子(東邦大) 幡 研一(福島医大) 長浦 良(福島医大) 吉田浩介(自  
治医大) 有賀 敏(北大) 佐藤 力(北大) 五十嵐 彰(東北大) 阿保秀夫  
(東北大) 赤間正弘(東北大) 高林俊文(東北大) 以上出席者36名

〔議 事〕

I 受け付け, 文書配布, 事務連絡, 開会, 分科会長挨拶(9:00~9:20)

II 昭和51年度研究成果の発表=午前の部= 司会 分科会長 鈴木雅洲

発表演題と演者および発表要旨は下記の如し。

1. 経口避妊薬服用後妊娠による心身障害発生に関する研究 座長 分担研究者 広井正彦(9:20~10:10)
  - 1) 経口避妊薬による胎児新生児の心身障害の発現(北大・医・産婦:藤本征一郎)  
経口避妊薬服用中止後妊婦につき, 流産および新生児の染色体分析を行なったが, トリソミー出現増加の可能性を完全には否定できない。
  - 2) 妊娠前および妊娠中の異常内分泌環境下における異常児の発現(山形大・医・産婦:広井正彦) 妊娠前および妊娠初期における性ホルモン投与や経口避妊薬服用中止後妊娠と奇形発生との関連性は認められなかった。wister 系ラットの交尾前prgeterone や ovulen を投与した実験でも妊娠率の低下は認められたが, 先天異常との関連は認められなかった。
  - 3) 経口避妊薬の催奇形性に関する発生学的細胞遺伝学的研究(旭川医大・生物・美甘和哉)  
経口避妊薬投与後の妊娠において着床率が低下する傾向が認められた。しかし, 経口避妊薬投与が第1成熟分裂期染色体に異常行動を誘発するか否かは確定できなかった。
2. 排卵誘発妊娠による心身障害発生に関する研究 座長 分担研究者 水野正彦(10:00~11:00)
  - 1) 流産胎児の染色体学的検査による先天異常発現因子の研究(東京大・医・産婦:佐藤孝道)  
下垂体摘出wister 系ラットを用い, PMS-HCGによる排卵誘発の場合, HCGの投与が遅れるとintra-follicular overripenessと類似の現象が起こり, 異常卵の発生頻度が増加することを明らかにした。
  - 2) 人工排卵の卵と人工操作卵の異常による先天性異常の発現に関する研究(東北大・医・産婦:阿保秀夫) ICR系マウスにおいて, PMS-HCGを用いた誘発排卵群では, 自然排卵群に比し着床数, 死亡胚胎仔率の上昇と死亡胚胎仔率, 生存平均体重, 分娩率, 哺育率の下降が認められた。
  - 3) 実験動物における性腺刺激ホルモンによる排卵卵子の異常 体外培養による胚の発生能の検討(北里大・畜産・家畜育種繁殖:豊田 裕) ICR系マウスにPHS-HCGを投与してから交尾させ卵管より受精卵を採取し, 体外培養を行なったところ, 過剰量と思われるPMS(10および20iu)投与区では発生能の低下をもたらすことが示唆された。
3. 高年令妊娠による心身障害発生に関する研究 座長 分担研究者 鈴木秋悦(11:00~11:50)

- 1) 高年令婦人卵子の形態に関する電子顕微鏡的研究ならびに老令動物を用いての卵子の機能についての検討(慶応大・医・産婦：鈴木秋悦)性周期停止後の完全老化ラットでは、性腺刺激ホルモンに対する感受性も著しく低下し、卵巣の形態に関しても、卵子を含む広範な変性像が著しく、この状態での排卵が可能である状況下での異常発生要因の高いことが類推された。
- 2) 高年令卵巣の卵の異常(和歌山医大・産婦：一戸喜兵衛) 40才以上の妊婦の人工流産胎児では、一般人工流産胎児に比して、驚異的高頻度で trisomy が観察された。マウスでは、400日令を越えると妊孕性の急激な低下とともに奇形仔出生頻度が上昇するが、これは卵巣自身の老化にもとづくらしいことを証明しつつある。
- 3) 高年令卵の異常と先天異常(東邦大・医・産婦：野沢あき子)Wister - Imamichi ラットでは、老令群が若令群に比し明らかに形態的異常卵を増加させたが、多倍体分析、移植実験成績では著差は認められなかった。

III, 事務処理に関する質疑応答 回答者 班経理事務担当責任者 神保利春(11:50~12:10)

IV, 休憩, 昼食, 班総会の打ち合わせ(12:10~13:00)

V, 昭和51年度研究成果の発表=午後の部=異常内分泌環境下卵による心身障害発生の疫学的研究

座長 分担研究者 鈴木雅洲

1. 参加名機関毎の研究成績報告(13:00~14:30)報告者は下記の如し。

- 1) 東北大学：赤間正弘
- 2) 横須賀共済病院：永井生司
- 3) 東京大学：水野正彦
- 4) 和歌山県立医大：一戸喜兵衛
- 5) 山形大学：広井正彦
- 6) 東邦大学：岩城 章
- 7) 慶応義塾大学：鈴木秋悦
- 8) 北海道大学：藤本征一郎
- 9) 自治医大：吉田浩介
- 10) 福島県立医大：福島 務

2. 合同疫学調査集計中間報告(14:30~15:00)東北大：赤間正弘

以上の疫学的研究の発表要旨をまとめてみると、

- ① 高年妊婦では、流・早・死産、未熟児出生、妊娠中毒症、分娩時異常出血、帝切の頻度が、一般産婦に比し高率であった。又、対照群に認められなかったダウン症が2例診断されていた。
- ② 排卵誘発後妊婦では、対照群に比し流産率が高かった。HMG-HCG療法では流産および多胎妊娠が極めて高率に現われた。
- ③ 経口避妊薬服用中止後妊婦では、胎児障害は殆ど認められなかった。
- ④ 以上は retrospective な調査の集計途上の中間報告であり、prospective な調査と並行させ、現在も調査継続中である。

VI, 閉会, 解散(15:00)

休憩時間や閉会後もロビーにおいて熱心な討議が続けられ、第2回分科会も盛会裏に終了した。