— 原 著 —

新生児脳室内出血の発生要因に関する研究

ラット胎仔脳上衣下層の超微形態学的変化

山口 暁

日本医科大学産婦人科学教室 (主任: 荒木 勤教授)
指導: 室岡 一名 名誉教授

A study on causative factors of newborn
intraventricular hemorrhages
An ultrastructural investigation on changes
in the subependymal layer of the rat fetus

Satoru Yamaguchi

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School

To investigate the causes of the onset of newborn intraventricular hemorrhages, perplacental ischemic loads were applied and ultrastructural changes in the subependymal layer, which is assumed to be one of the most predominant site of hemorrhages were observed in rat fetuses at 17, 19 and 21 days of gestation.

The following results were obtained:

1) The subependymal layer of the rat fetus was not well developed and scanty fibrous component was discernible. Junctional complexes between the cells were incomplete and structural maturation was not well confirmed.

2) With respect to intracellular organelles, the cells of the subependymal layers at 17 days of gestation contained mainly ribosomes and were undifferentiated. However, in the cells of the subependymal layer at 19 and 21 days of gestation, the number of organelles such as Golgi complexes, mitochondria and rough-surfaced endoplasmic reticulum was increased and the increase of filament was observed, suggesting differentiation and maturity had far progressed.

3) The perplacental ischemic loads caused dilatation of the intercellular space, elongation of the cellular processes and destruction of the cytoplasm in the subependymal layer at 17 days of gestation. In the subependymal layer at 19 and 21 days of gestation, the intercellular space had dilated mainly in the pericapillary space.

From the above mentioned findings, it was suggested that the increased capillary permeability and subsequent intercellular edema may play an important role as one of the initial pathological causative factors of the newborn intraventricular hemorrhages. It was also suggested that the structural immaturity as well as the poor development of the cell constituents, might participate in the causation of the hemorrhages.

Key words: intraventricular hemorrhage, subependymal hemorrhage, newborn rat, structural immaturity

結 言

近年、周産期における胎児および新生児管理の進歩により新生児死亡は著しく減少してきている¹⁾。これは分娩監視装置などによる分娩管理の進歩と、呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome of newborn, 以下 RDS と略す) に対する呼吸管理の進歩に負うところが大きいと考えられる。しかし、RDS による新生児死亡は減少してきているものの、脳室内出血による新生児死亡は相対的に増加傾向にある²⁾。また、CT、超音波断層法などの進歩普及により、脳室内出血とその前段階と考えられる脳上衣下出血の診断の機会も増加してきている³⁻⁵⁾。

脳上衣下出血および脳室内出血の頻度は報告者、診断方法などにより若干の差がみられるが、在胎 34 週以下の新生児では、30~40% に発生すると考えられている⁶⁻⁸⁾。また、出生時体重 1,000 g 以下では 75% 以上に認められるという報告⁹⁾もある。しかも、脳室内出血発症例では死亡例も多く、また、救命しえても重篤な神経障害や水頭症などを残すことがあり、intact survival の確保の観点からみても予防と治療が重要な問題となっている。

脳室内出血は脳室周囲白質出血や脈絡叢出血などを原因とする場合もあるが、そのほとんどは、脳室周囲に存在する脳上衣下層からの出血が脳室内に穿破することにより発症すると考えられている^{10,11)}。

脳上衣下出血発症に関しては、ヒト^{10,12-14)}、サル¹⁵⁾、イヌ¹⁶⁾、ウサギ^{17,18)}などの観察から、脳上衣下層の組織学的および血管走行上の特徴など種々の要因が報告されている。しかし、現在までのところ脳上衣下層に対する超微形態学的検討はほとんどなされていない。

また、胎児仮死、新生児仮死、RDS、気胸などの症例には脳室内出血が合併することが多いと報告¹⁸⁻²⁶⁾されている。しかし、これらの因子がどのように出血発症に関与するのかは一定の結論がえられていない。特に、産科学的に問題となる胎児仮死と脳室内出血発症の関連性については不明な点が多い。

このため今回著者はラット胎仔に対して経胎盤的に乏血負荷を行い、負荷前後の脳室周囲の脳上衣下層を超微形態学的に観察し、脳室内出血の発症過程についての検討を行った。

実験材料および方法

(1) 実験材料

3~4 カ月齢のウイスター系成熟ラットの発情前期の雌一匹に雄一匹を、午後 5 時~翌朝 9 時まで一晩だけ同居させることにより交配を行って得た胎仔を用いた。

同居を開始した日を妊娠 0 日とした妊娠 17, 19, 21 日のラットをそれぞれエーテル麻酔下に開腹し、子宮に流出する動静脈すべてを鉗子により圧迫することによって胎仔に乏血負荷を加えた。動静脈の圧迫時間により、control 群 (0 分負荷群)、10 分負荷群、20 分負荷群の 3 群に分けた。負荷終了後は、帝王切開により胎仔を娩出させ、直ちに断頭して胎仔脳組織を摘出した。

(2) 実験方法

摘出した胎仔脳組織は、4℃、0.1 M カコジleit 緩衝液加 2.5% グルタルアルデヒド溶液 (pH 7.4) 中で、前額断にて厚さ約 2 mm に連続的に細切し、実体顕微鏡下に尾状核を確認し、その前部付近を含む切片を同固定液で 2 時間固定した。その後、0.1 M カコジleit 緩衝液中で洗浄し、次いで 4℃、1% 四酸化オスミウム溶液にて 2 時間の固定を行い、エタノール系脱脱水、プロピレンオキサライド置換後、エポキシ樹脂に平板包埋した。トルイジンブルーで染色した準超薄切片を光学顕微鏡を用いて観察して、尾状核上部の脳上衣下層を同定し、Reichert 社製 ultracut E 型ミクロトームを用いて灰白色の干渉色を有する超薄切片を作成した。超薄切片は Reynolds の方法²⁷⁾に準じて酢酸ウラニール、クエン酸鉛の二重染色を行い、各群につき 5 コの標本を日本電子 100 CX 型電子顕微鏡を用い加速電圧 75 kV にて観察した。

結 果

1. control 群 (負荷 0 分群) における脳上衣下層の観察所見

(1) 胎齢 17 日の脳上衣下層

光学顕微鏡による観察 (Photo 1) では、脳室上衣細胞下に比較的明瞭な核小体をもつ小円形または多角形の未熟な細胞が密に存在した。また、これらの細胞では細胞分裂像も多数認められた。細胞間には明らかな間質細胞や線維成分は認められなかった。

電子顕微鏡での観察 (Photo 2) でも、小円形ないし多角形の細胞が密に存在することが観察された。脳室

に面した上衣細胞と、その下方の脳上衣下層の細胞には明らかな形態の相違は認められなかった。しかし、上衣細胞間にはデスモゾーム様構造が認められ、細胞が密に接しているのが観察された。一方、脳上衣下層の細胞間では細胞膜が相互に約 20 nm の間隔で接している部位が認められたが、interdigitation やデスモゾームなどの細胞間接合はみられなかった。また細胞間質や毛細血管周囲などにも間質細胞や線維成分は認められなかった。細胞内には豊富なリボゾームおよび小数の糸粒体が認められるものの、ゴルジ装置や粗面小胞体などの小器官は少なく、また、フィラメントもほとんど観察されなかった。毛細血管の基底膜は極めて薄い、内皮細胞は周囲の細胞と密に接していた (Photo 3)。

(2) 胎齢 19 日の脳上衣下層

胎齢 17 日 control 群と同様に、発達した細胞間接合や線維成分などは認められなかった。しかし、細胞内ではリボゾームのほか、糸粒体、ゴルジ装置などの小器官がより豊富に観察された (Photo 4)。

(3) 胎齢 21 日の脳上衣下層

光学顕微鏡での観察 (Photo 5) では、胎齢 17 日 control 群と同様に、上衣細胞下に小円形または多角形の細胞が密に存在するのが認められた。細胞分裂像はやや減少している傾向がみられた。

電子顕微鏡での観察 (Photo 6) では、組織の支持構造は胎齢 17, 19 日の control 群とほぼ同様に未熟な状態にあった。しかし、脳上衣下層の細胞には糸粒体、ゴルジ装置、粗面小胞体などの小器官の増加がみられた。また、これよりやや深層の細胞ではフィラメントの出現やデスモゾームなど細胞接着装置の存在も観察され、構造の分化が認められた (Photo 7)。

2. 負荷群における脳上衣下層の観察所見

(1) 胎齢 17 日の脳上衣下層

10 および 20 分負荷群とも毛細血管からの明らかな血球の漏出像は観察されなかった。しかし、細胞間隙の拡大、細胞突起の延長、細胞質の断裂破壊などの所見が認められた。これらの所見は 20 分負荷群でより増強していた。核や細胞内小器官の構造には control 群と比較して明らかな変化は認められなかった (Photo 8)。

(2) 胎齢 19 日の脳上衣下層

10 分負荷群では細胞間隙の拡大が著明にみられた。しかし、胎齢 17 日の 20 分負荷群で観察されたような細胞質が断裂している所見はほとんど認められなかつ

た。また、この細胞間隙拡大の所見は毛細血管周囲により強い傾向がみられた。しかし、毛細血管内皮細胞や基底膜に明らかな形態変化は認められなかった (Photo 9)。

20 分負荷群では細胞間隙の拡大とともに細胞突起の延長、軽度の細胞質の断裂像が認められた。

(3) 胎齢 21 日の脳上衣下層

10 分負荷群では胎齢 19 日の負荷群と同様に、毛細血管を中心とした細胞間隙の拡大所見が認められた。しかし、細胞質の断裂や破壊像はほとんど認められなかった。

20 分負荷群でも細胞間隙の拡大所見が中心であり、細胞質の断裂や破壊像は少なかった (Photo 10)。

考 察

新生児脳室内出血は脳上衣下層を原発病巣とすることが多い。これは脳上衣下層における血管走行や組織学的な特殊性に負うところが多いと考えられている。すなわち血管走行上の特徴としては、脳上衣下層では Heubner 動脈、前脈絡叢動脈などからの血流が比較的豊富であり、また、脳上衣下層に分布する静脈には髄質静脈が直角あるいは逆行性に流入して静脈うっ滞が起りやすい構造となっていることなどが報告^{10,14,17)}されている。一方、組織学的特徴については、脳上衣下層はヒト¹⁴⁾、ウサギ^{11,17,18)}などの観察所見から、細胞成分に富むが線維成分に乏しく、細胞の支持構造の脆弱な組織であると報告されている。

今回の著者の観察では、胎齢 17~21 日目のラット胎仔の脳上衣下層は脳室周囲に厚く存在し、多数の細胞分裂像が認められ活発な細胞増殖を行っている組織であると推測された。しかし同時に、細胞間には線維成分がほとんど認められず、細胞間接合の発達も悪く、未熟な構造にあると考えられた。これらの所見は、前述のヒト、ウサギなどによる観察報告^{11,14,17,18)}とほぼ一致するものである。しかし、ウサギ脳上衣下層についての電顕所見として報告¹¹⁾されている明らかな細胞間隙の拡大所見や、毛細血管に対する周囲の細胞による支持の不足などを示すような所見は、今回の観察では認められなかった。

次に、脳上衣下層における細胞内小器官の発達程度について知ることは興味あるところである。今回の観察では、胎齢 17 日では蛋白合成に関与するポリゾームが多数認められた。したがって脳上衣下層では活発な蛋白合成が行われていると考えられたが、他の細胞内

小器官は乏しく、未分化な状態であると考えられた。そして、ゴルジ装置や糸粒体などの小器官や、フィラメントのように細胞の骨格となりうる装置は胎齢とともにその増加が認められ、細胞構造の強化と成熟が示唆された。この所見の変化は特に胎齢 17 日と胎齢 19 日の間で顕著であり、胎齢 19 日と胎齢 21 日の間に明らかな差は認められなかった。

脳室内出血発症に関して Wigglesworth ら²⁸⁾は、胎児仮死あるいは新生児の遷延性無呼吸などによる低血圧によって脳室周囲の微小循環に起こる虚血性傷害を出血発症の前段階として推測している。また、Goldstein²⁹⁾は出血発症前に毛細血管基底膜の傷害が存在することを報告している。Lou ら^{30,31)}は脳上衣下層の毛細血管に傷害を起こすようなストレスの存在する状態では、脳血流量を一定に保つ働きを持つ *auto-regulation system* の傷害も同時に発生するとしている。そして血流が再開された時点で、傷害を受けた毛細血管には血圧の変動によって正常以上に血流が増加し、出血が発症すると説明している。

今回の実験では、母獣の子宮血流を遮断することにより胎仔に対して経胎盤的に乏血負荷を行った。この負荷が胎仔に対してどの程度のストレスになるかは不明であるが、低酸素を中心としたストレスが胎仔脳組織に加えられたと考えられる。負荷後の胎仔脳上衣下層の形態の主な変化としては細胞間隙の拡大が認められた。同時に、この細胞間隙の拡大は毛細血管周囲でより強い傾向も観察された。

これらの所見は毛細血管の異常を原因とした脳組織内の細胞間浮腫の発症を示していると考えられる。また、この細胞間浮腫形成の段階では毛細血管内皮細胞や基底膜の形態変化はほとんど認められていない。したがって、この浮腫形成の原因としては毛細血管の断裂や破壊よりも毛細血管透過性の異常の関与が示唆される。

以上の所見は、前述の Wigglesworth らや Goldstein らの出血発症に先行して毛細血管の異常が存在するとする仮説とほぼ一致するものである。また、これらの所見は出生直後の低酸素症を原因とする新生児死亡例の脳組織の剖検所見では、浮腫性変化が主体で細胞の *ischemic change* は少ないという報告¹⁷⁾とも一致している。一方、胎齢 17 日ラットの 20 分負荷群では細胞間隙の拡大に加え、細胞突起の延長、細胞の断裂および破壊像が認められた。胎齢 17 日の負荷群に形態の変化がより強く認められる原因としては、細胞間の接合

などの支持構造の違いとともに細胞内小器官の成熟度も関連していると考えられた。

脳室内出血はわずかであるが胎内発症例の報告³²⁾もある。しかし、脳室内出血発症にかかわる誘因の検討では様々な出生後の因子の関与が報告されており¹⁸⁻²⁶⁾、胎内でのストレスのみで出血が発症することはまれであると考えられる。また動物実験では、低酸素負荷のみでは脳室内出血発症モデルを作成することは難しいことが報告されている³³⁾。しかし、臍帯血や出生直後の採血で CPK (*creatinine phosphokinase*) のアイソエンザイムである CPK-BB などの脳組織由来の逸脱酵素値が高いものに、将来、脳室内出血が発症する可能性が高いとする報告³⁴⁾もある。

今回の観察でも負荷を加えた胎仔脳室周囲の組織には浮腫性変化や細胞の破壊像が認められている。したがって、何らかの胎内でのストレスにより脳組織の傷害を伴う出血の準備状態が形成されうると考えられる。今回の実験で観察されたような脳浮腫形成の段階で後遺症を伴うような不可逆性の変化が生じているのかどうか、また、浮腫形成から出血発症にどのような因子が関与しているかなどについては明かではない。しかし、脳室内出血の発症を予防するためには胎児に低酸素症のような脳浮腫形成を促進するような状態を避けることが必要であり、特に在胎週数の短い分娩の場合には分娩管理の重要なポイントであると考えられる。

結 論

新生児脳室内出血の発症過程を検討するために胎齢 17, 19, 21 日のラット胎仔を用いて経胎盤的に乏血負荷を加え、出血の好発部位である脳上衣下層の超微形態の変化を観察し以下の結果を得た。

1) ラット胎仔脳上衣下層は細胞間質や繊維成分に乏しく、また細胞間接合も不完全であり構造保持が脆弱である。

2) 細胞内小器官に関しては、胎齢 17 日の脳上衣下層の細胞ではリボゾームが主体であり未分化な状態にある。一方、胎齢 19, 21 日の脳上衣下層の細胞ではゴルジ装置、糸粒体、粗面小胞体などの小器官の増加やフィラメントの出現などが観察され、分化、成熟が進んでいることが認められた。

3) 経胎盤的な乏血負荷により胎齢 17 日の脳上衣下層では細胞間浮腫の出現を示すと考えられる細胞間隙の拡大、細胞突起の延長、細胞質の断裂破壊像が観察

された。また、胎齡 19, 21 日の脳上衣下層では毛細血管周囲を中心とした細胞間隙の拡大が認められた。また、乏血負荷時間の延長に伴い軽度の細胞質の断裂破壊像も認められた。

これらの所見により、毛細血管透過性の変化と細胞間浮腫の出現が脳室内出血発症の初期病変として重要な役割を演じていることが示唆された。また、出血の進展に対しては細胞の未熟性も関与している可能性が示唆された。

稿を終えるにあたり、終始本研究にご協力を賜りました日本医科大学産婦人科学教室越野立夫助教授、埼玉医科大学産婦人科学教室畑俊夫教授、佐藤正仁講師、また御校閲を賜った日本医科大学第 1 病理学教室馬杉洋三教授、同第 2 病理学教室浅野伍朗教授に深謝いたします。また、研究に御支援を賜りました日本医科大学産婦人科学教室員の各位に厚く御礼申し上げます。

なお、本研究の要旨は第 22 回日本新生児学会総会（1986 年 7 月）ならびに第 4 回アジア・オセアニア周産期学会（1986 年 3 月、東京）において発表した。

また、本研究の一部は厚生省心身障害研究新生児研究班の研究助成を受けた。

文 献

- 1) 厚生省児童家庭局母子衛生課：母子衛生の主なる統計。p. 40～45。財団法人母子衛生研究会、東京、1985。
- 2) Wigglesworth, J.S., Keith, I.H., Girling, D.J. and Slade, S. A.: Hyaline membrane disease, alkali and intraventricular hemorrhage. *Arch. Dis. Child.*, 51, 755～762, 1976。
- 3) 高島幸男、石館武夫：未熟児の頭蓋内出血；CAT による出血部位診断。周産期医, 8, 237～243, 1978。
- 4) 安藤幸典、内藤達男、妹尾磯範、高島幸男：未熟児の合併症とその対策。周産期医, 12, 1359～1365, 1982。
- 5) Gruenewald, P.: Subependymal cerebral hemorrhage in preterm infants, and its relation to various injurious influences at birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 61, 1285～1292, 1951。
- 6) Pape, K.E., Armstrong, D.L. and Fitzhardinge, P.M.: Central nervous system pathology associated with mask ventilation in the very low birthweight infant; A new etiology for intracerebellar hemorrhages. *Pediatrics*, 58, 473～483, 1976。
- 7) Szymonowicz, W. and Yu, V.Y.H.: Timing and evolution of periventricular haemorrhage in infants weighing 1,250g or less at birth. *Arch. Dis. Child.*, 59, 7～12, 1984。
- 8) Levene, M.I., Fawer, C.-L. and Lamont, R.F.: Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch. Dis. Child.*, 57, 410～417, 1982。
- 9) 大野勉、溝部直樹、中沢明紀、竹広秀夫、宮本泰行、内海祐司、後藤彰子：超音波映像診断に基づく極小未熟児の脳室内出血の臨床的検討。日新生児会誌, 20, 119～126, 1984。
- 10) Hambleton, G. and Wigglesworth, J.S.: Origin of intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Arch. Dis. Child.*, 51, 651～659, 1976。
- 11) 高島幸男、安藤幸典、水戸敬、西村政明：頭蓋内出血の成因に関する病理学的検索。周産期シンポジウム No. 3（日本周産期学会編）、東京、メディカルビュー社、p. 52～65, 1985。
- 12) Valerie, A.C., Durbin, G.M., Olafson, A., Reynolds, O.R., Rivers, R.P.A. and Smith, J.F.: Pathogenesis of intraventricular haemorrhage in newborn infant. *Arch. Dis. Child.*, 49, 722～728, 1974。
- 13) 宇賀直樹：未熟児脳室内出血の成因に関する研究。日新生児会誌, 20, 255～262, 1984。
- 14) 伯井俊明：新生児脳室内出血の成因に関する研究。日新生児会誌, 15, 485～495, 1979。
- 15) Nicholas, J.L. and Leanna, W.: Gestational changes in the germinal matrix of the normal rhesus monkey fetus. *Pediatr. Res.*, 19, 130～135, 1985。
- 16) Pasternak, J.F.: Regional cerebral blood flow in the newborn beagle pup; The germinal matrix is a "low-flow" structure. *Pediatr. Res.*, 16, 499～503, 1982。
- 17) 田中健蔵、高島幸男、居石克夫：新生児脳循環障害の病理。小児臨, 30, 715～724, 1977。
- 18) 小栗良介：未熟児脳低酸素症と脳室上衣下出血に関する実験的研究。福岡医誌, 7, 416～431, 1983。
- 19) 竹内豊：新生児の頭蓋内出血。臨婦産, 39, 529～533, 1985。
- 20) 杉本健郎：新生児仮死；頭蓋内出血の原因と対策。脳と発達, 16, 145～149, 1984。
- 21) Low, J.A., Galbraith, R.S., Sauerbrei, E.E., Muir, D.W., Killen, H.L., Pater, E.A. and Karchmar, E.J.: Maternal, fetal, and newborn complications associated with newborn intracranial hemorrhage. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 154, 345～351, 1986。
- 22) Szymonowicz, W., Yu, V.Y.H. and Willson, F.E.: Antecedents of periventricular haemorrhage in infants weighing 1,250g or less at birth. *Arch. Dis. Child.*, 59, 13～17, 1984。
- 23) Batton, D.G., Hellmann, J. and Nardis, E.E.: Effect of pneumothorax-induced systemic blood pressure alternations on the cerebral circulation in newborn dogs. *Pediatrics*, 74, 350～353, 1984。
- 24) 藤村正哲、住田裕、竹村徹：極小未熟児の頭蓋内出血；脳室内出血。周産期医, 15, 1932～1978, 1985。
- 25) Fujimura, M., Salisbury, D.N., Robinson, R.O., Howat, P., Emerson, P.M., Keeling, J.W. and Tizard, J.P.M.: Clinical events relating to intraventricular haemorrhage in the newborn. *Arch. Dis. Child.*, 54, 409～414, 1979。
- 26) Strauss, A., Kirz, D., Mondanlou, H.D. and Freeman, R. K.: Perinatal events and intraventricular/subependymal hemorrhage in the very low-birth weight infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 151, 1022～1027, 1985。
- 27) Reynolds, E.S.: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, 17, 208～211, 1963。
- 28) Wigglesworth, J.S. and Pape, K.E.: An integrated model for haemorrhagic and ischemic lesions in the newborn brain. *Early Hum. Dev.*, 2, 179～199, 1978。
- 29) Goldstein, G.W.: Pathogenesis of brain edema and hemorrhage. *Pediatrics*, 64, 357～360, 1979。
- 30) Lou, H.C., Lassen, N.A. and Hansen, B.F.: Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J. Pediatr.*, 94, 118～121, 1979。
- 31) Lou, H.C.: Perinatal hypoxic-ischemic brain damage

and intraventricular hemorrhage. Arch. Neurol., 37, 585~587, 1980.

- 32) Kim, M.S. and Flycderani, M.K.: Sonographic diagnosis of cerebroventricular hemorrhage in utero. Radiology, 142, 479~480, 1982.
- 33) Goddard, J., Lewis, R.M. and Armstrong, D.L.: Moderate, rapidly induced hypertension as a cause of intraventricular hemorrhage in the newborn beagle model. J. Pediatr., 96, 1057~1060, 1980.
- 34) Shields, W.D. and Feldman, R.C.: Serum CPK-BB isoenzyme in preterm infants with periventricular hemorrhage. J. Pediatr., 100, 464~468, 1982.

Legends

- Photo 1 A light micrograph of the subependymal layer of the control group, day 17 of gestation. (Toluidin Blue stain $\times 400$)
Numerous mitotic figures (arrow) are observed. In the subependymal layer, there are dense small round or polygonal cells with comparatively clear nucleoli.
V: ventricle, SEL: subependymal layer
- Photo 2 An electron micrograph of the subependymal layer of the control group, day 17 of gestation. ($\times 4,000$)
Desmosome-like structures are seen between ependymal cells. There are abundant ribosomes (arrow) and a small number of mitochondria in the cytoplasm but there are few Golgi complexes or rough-surfaced endoplasmic reticulum was discernible.
M: mitochondria, arrow head: desmosome like structure
- Photo 3 An electron micrograph of the capillary in the subependymal layer of the control group, day 17 of gestation. ($\times 8,000$)
The basal lamina of the capillary is very thin.
CP: capillary, BL: basal lamina

- Photo 4 An electron micrograph of the subependymal layer of the control group, day 19 of gestation. ($\times 5,300$)
Mitochondria and Golgi complexes have increased in number.
G: Golgi complex
- Photo 5 A light micrograph of the subependymal layer of the control group, day 21 of gestation. (Toluidin Blue stain $\times 400$)
arrow: mitotic figure
- Photo 6 An electron micrograph of the subependymal layer of the control group, day 21 of gestation. ($\times 5,300$)
Mitochondria, Golgi complexes and rough-surfaced endoplasmic reticulum are observed.
RER: rough-surfaced endoplasmic reticulum
- Photo 7 An electron micrograph of the subependymal layer of the control group, day 21 of gestation. ($\times 16,000$)
Filaments and desmosomes (arrow) are seen.
F: filament, MF: microfilament.
- Photo 8 An electron micrograph of the subependymal layer of the 20 min load group, day 17 of gestation. ($\times 4,000$)
Dilatation of the intercellular space, elongation of the cellular processes and destruction of the cytoplasm (arrow) are seen.
- Photo 9 An electron micrograph of the subependymal layer of the 10 min load group, day 19 of gestation. ($\times 4,000$)
Dilatation of the intercellular space (arrow) is observed in the pericapillary space.
- Photo 10 An electron micrograph of the subependymal layer of the 20 min load group, day 21 of gestation. ($\times 4,000$)
Dilatation of the intercellular space (arrow) is observed.

(受付: 1987年4月6日)

Plate (1)

Plate (2)

Plate (3)