

論文内容要旨

Fetal topographical anatomy of the female urethra and descending vagina:
A histological study of the early human fetal urethra

(女性尿道と膣の形成に関する局所解剖： ヒト胎児を用いた組織学的研究)

Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger, 193: 500– 508, 2011.

主指導教員：松原 昭郎 教授
(統合健康科学部門 腎泌尿器科学)
副指導教員：秀 道広 教授
(統合健康科学部門 皮膚科学)
副指導教員：亭島 淳 講師
(統合健康科学部門 腎泌尿器科学)

増本 弘史

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

(緒言)

ヒトの尿道は、その位置が生殖器に近接、もしくは一部を共有している。そのため、ミューラー管およびウォルフ管から生殖器系への分化が始まる胎生9週目を境に、それまで男女で同様な発生経過を示していた尿道は異なる生殖器への分化とともに発生過程も異なってくる。男性尿道の発生についてはすでにその詳細が明らかにされており、胎生9週以降、ミューラー管の遺残（前立腺小室）とウォルフ管の誘導體（射精管）が精丘において尿生殖洞と結合し、前立腺部尿道が形成される（Shapiro E, et al. J Urol. 172: 1753-1756, 2004）。

一方、女性では、胎生9週目に、まずウォルフ管の遺残（ガートナー管）を含むミューラー管-ウォルフ管複合体と呼ばれる膣の原基がミューラー管の尾側末端に形成され、尿生殖洞の背側と結合する。その後、古典的には膣原基から膣の上部が発生し、尿生殖洞の尾側が陥凹することによって形成される膣の下部と連結することによって成体と同様な膣が完成し、同時に膣下部の形成に関与しなかった尿生殖洞から尿道が分化するとされてきた（Forsberg J G. J Embryol Exp Morphol. 14: 213-222, 1965）。ただし、この古典的概念は、単にマウスを用いた膣上皮の限られた断片的な形態観察に基づくものであり、同時期の尿道形成に関する観察も行なわれていない。これに対して、1996年にO' Rahillyは、それまで報告されていたヒト胎児の形態学的観察に関する研究論文を解析し、膣下部の形成に至るはずの尿生殖洞の陥凹を同定しえないと報告した（O' Rahilly, et al. Human Embryology and Teratology, 2nd ed. 1996）。さらに、Caiは胎生13.5日のマウス（ヒトでは胎生8週に相当）を用いた免疫組織学的検討によって、ミューラー管特異的に高発現するbone morphogenic protein (BMP) 4が膣下部形成期の膣全体に発現していることから、尿生殖洞に沿うような形で膣原基が延長・下降することにより、成体と同様な膣が完成するとの新概念を提唱している（Cai Y. Int J Dev Biol. 53: 925-934, 2009）。ただしこの概念は限られた時期のBMPの発現をもとに女性生殖器の発生を推測したものであり、経時的な形態観察に基づいていない。このように、女性の尿道および膣の発生については、確立された知見を得るに至っていない。

そこで本研究では、胎児骨盤部を過去の研究のように限定された時期の断片的な観察ではなく、様々な発生段階で網羅的に観察することによって、ヒト女性尿道と膣がどのように発生するのか、その過程をあらためて追求することを目的とした。

(材料と方法)

性差の出現することが知られている胎生9週以降の14例（9週3例、10週1例、12週4例、14週2例、15週4例）の女性胎児検体を使用した。検体をパラフィン包埋した後、50 μm 間隔で5 μm 厚に水平薄切し、ヘマトキシリン・エオシン染色を行い観察した。また、女性との対比として、すでに尿道の発生について知見が確立されている男性胎児4例（10週2例、20週2例）についても同様に観察した。

(結 果)

胎生 9-12 週の女性胎児標本ではすべての検体において、膣の原基はガートナー管とともに背側から尿生殖洞を圧排、尿生殖洞内腔に突出するように尿生殖洞と結合し、一体化していた。膣原基と尿生殖洞の結合部が時間経過とともにどのように変化するか、恥骨と膣前庭を基準に測定したところ、この結合部は 9-10 週で恥骨結合、12-14 週で恥骨弓、15 週で膣前庭の高さに位置しており、経時的な下降が認められた。また、胎生 15 週では全例においてガートナー管は消失、膣原基と尿生殖洞の結合部は膣前庭まで下降し、成体と同様の位置に開口がみられ、膣の形成が完成していた。

一方、古典的概念で提唱されている尿生殖洞の陥凹は、全く観察されなかった。また、Cai が提唱した膣伸展説、すなわち膣原基が尿生殖洞に沿って尿生殖洞と平行に尾側へ延長する発生様式の根拠となる、尿生殖洞と膣壁を隔てる疎な結合織構造も、すべての検体において認められなかった。

尿生殖洞は、すべての週において膣原基と結合、一体化しており、週を重ねるにつれて尾側へ伸長、下降していた。また、尿生殖洞は、すべての週において膣前庭に開口していた。

男性胎児では、すべての標本において前立腺の背側に前立腺小室を含有する精丘がみられ、射精管が尿生殖洞に開口していた。尿生殖洞は 10 週でミュラー管とウォルフ管を含む結合織が後壁に結合し、20 週で成体と同様な前立腺部尿道が形成されていた。

(考察および結論)

本研究によって、尿生殖洞と膣の原基が結合し一体化した部位が下降して前庭に到達することにより膣が形成されていることが示唆された。

この膣の形成に伴い、女性尿道は膣の原基が結合した尿生殖洞の近位側が延長することで形成され、膣前庭に開口すると考えられた。男性尿道の形成はこれまでの報告と違いはなかった。