

第 8 号様式

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	増本 弘史
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
<p>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)</p>			
論文審査担当者			
主 査	教 授	青 山	裕 彦
審査委員	教 授	工 藤	美 樹
審査委員	教 授	正 木	崇 生
〔論文審査の要旨〕			
<p>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 ウォルフ管の誘導体（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。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するとされてきた。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。さらに、Cai (2009) は胎生 13.5 日のマウス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 BMP4 が膣下部形成期の膣全体に発現していることから、膣原基全体がミューラー管に由来するとし、膣原基が尿生殖洞に沿って延長・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。ただし、この概念は限られた時期の BMP4 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</p>			

いていない。また、尿道の発生に関する言及はなされていない。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、様々な発生段階で経時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。

本研究では、性差の出現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 μ m 間隔で 5 μ m 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。胎児はすべてコンプルテンス大学発生学研究所（マドリッド）が収集したものであり、研究計画はコンプルテンス大学倫理委員会により承認された。

結果は以下の通りまとめられる。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の位置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組織構造も，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尿生殖洞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 週でミューラー管とウォルフ管を含む結合織が尿生殖洞後壁に結合し，20 週で成体と同様な前立腺部尿道が形成されていた。以上のことから，膣原基には尿生殖洞は含まれず，その全体がミューラー管に由来する，また，尿道と膣は個別に発生するのではなく，尿生殖洞と膣原基が結合，一体化し，結合部が下降，膣前庭に到達することによって尿道および膣が形成されると考えられる。

以上の結果から，本論文は尿道と膣の発生について新たな概念を提唱するものであり，泌尿生殖器の発生研究に資すること大である。よって審査委員会委員全員は，本論文が申請者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。