

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	福岡 憲一郎
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目			
The Embryonic Ascent of the Kidney Revisited (ヒト胚子における腎上昇メカニズムの再考察)			
論文審査担当者			
主査	教授 池上 浩司	印	
審査委員	教授 栗井 和夫		
審査委員	教授 正木 崇生		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>腎の先天異常として馬蹄腎や重複腎盂尿管などがあるが、これらは腎の上昇過程に何らかの異常をきたした場合に生じる。ヒトの腎は胎生 5 週に骨盤内で発生し、7 週までに第一腰椎レベルまで上昇するが、この上昇は体幹の伸展に依存するとされてきた。すなわち、屈曲している腰部の伸展に伴って、腰仙椎体が頭尾側方向へ急速に成長することにより、相対的に腎の位置が上がるというメカニズムである。しかしこれは実証されている訳ではない。それは、腎の上昇が非常に短い期間で完了するため腎の動きを詳細に検討できる胚子が極めて少なく、さらに胚子切片の多くが水平断で作成されており、上昇腎の高さを同定できる矢状断切片による検討はなされていないためである。そこで、本研究では、ヒト胚子の矢状断切片が保管されている世界でも数少ない海外研究施設の協力のもとに、腎を形態学的に観察することで腎上昇のメカニズムを再考した。</p> <p>ゲッティンゲン大学（ドイツ，ゲッティンゲン）の Blechschmidt Collection ならびにコンプルテンセ大学胎児学教室（スペイン，マドリッド）で保管されてある胎生 5-7 週（頭殿長 10-28 mm）のヒト胚子 24 体から作製された連続矢状断切片を観察した。用いた 24 体の標本はすべて流産や子宮外妊娠の胚子であり、明らかな外表奇形、腎の異常はなかった。染色法は、ごく一部（アザン，マッソン，オレンジ）を除き、ほとんどの切片が HE であった。</p> <p>24 体の矢状断切片のうち、頭殿長 10, 11, 13.4, 15mm（初期）の 4 体では腎下極が大動脈分岐部よりも下方に、頭殿長 13, 13.5, 15, 16, 16.8, 17mm（中期）の 6 体では腎全体が大動脈分岐部と第一腰椎レベルの間に位置し、頭殿長 15, 17mm 以上（後期）の 14 体では腎上極は第一腰椎レベルに到達していた。形態学的にみると、初期の腎は 2-4 個の腎盂とその周囲を取り囲むベルト状の間葉系組織から構成され、糸球体や尿細管構造は認められなかった。一方、中期の腎では未発達な糸球体や尿細管構造が観察され、後期の腎では明らかな糸球体や尿細管構造の形成が認められた。</p> <p>腎周囲の構造については、初期および中期の腎では、腎上極と副腎あるいは腹腔神経節との間に細胞密度の高い帯状の組織が形成されているのが確認された。この組織帯の内部には神経様構造が確認でき、これは大内臓神経や腰神経叢に接続していた。しかし、腎上昇が完了した後期になると帯状組織は消失し、疎な腎周囲腔が形成されていた。血管系については、初期および中期の腎では腎を栄養する動脈は認められず、後期において初めて腎動脈の同定が可能であった。中腎および中腎動脈は経時的に衰退しており、いずれの段階でも腎に流入するような中腎動脈は認められなかった。腰仙椎の腹側への屈曲は、初期および中期でははっきりと確認できた。しかし後期の切片では 14 体中 8 体（57%）で腰仙椎の屈曲は消失していたが、6 体（43%）では依然として認められた。</p> <p>このように腎が第一腰椎レベルへ上昇し終わった後でさえも、43%において腰仙椎の屈曲が維持されていたことは、腎の上昇が腰仙椎の伸展に完全に依存しているわけではないことを示している。一方、腎と副腎あるいは腹腔神経節の間には腎の上昇途中のみ形成される帯状の高密度細胞塊が確認され、その内部に含まれる神経線維は大内臓神</p>			

経に接続していた。この組織帯は神経線維を有するため物理的に強固であること、この時期の副腎や腹腔神経節は腎よりもはるかに大きいことから、腎、副腎、腹腔神経節はこの組織帯で連結された後腹膜腔の一つの大きな塊と見なすのが自然であり、腎は単独ではなく、副腎や腹腔神経節と連動しながら上昇していることが示唆される。さらに、この組織体の神経線維が胸髄から走行する大内臓神経とも接続していることから、心臓や肺、肝臓の成長による胸部の伸長により、腎臓が相対的に頭側に牽引される可能性も考えられる。

これまで、腎の上昇期は中腎動脈から血液供給を受け、上昇とともにより高位の中腎動脈から栄養されているというのが定説であった。しかし本研究では上昇中の腎に流入する血管構造は認められず、上昇が完了した後で初めて大動脈から分枝する腎動脈が確認された。さらに上昇腎の頭側ではすでに中腎は消失し尾側にのみ認められたことから、上昇腎がより高位の中腎動脈から栄養されるのは不可能と思われる。また、腎の上昇完了後にネフロン形成が始まっていたことから、上昇中の腎には糸球体血流そのものが不要であり、栄養動脈はないと考えられる。

このように、ヒト腎の上昇は体幹の伸展には依存せず、腎の上昇中にのみ出現する神経線維を含む高密度の組織帯によって腎と副腎、腹腔神経節が連結し、その結果、腎は連動して上昇すると考えられた。また、腎動脈は腎の上昇完了後に初めて形成されることが示唆された。

以上の結果から、本論文は解剖学的検討によりこれまで提唱されていた腎上昇理論を反証し、新しい腎上昇メカニズムを唱えている。腎上昇機序の解明に繋がる優れた研究であり、泌尿器科学および解剖学の発展に資すること大である。

よって審査委員会委員全員は、本論文が福岡 憲一郎に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

別記様式第7号（第16条第3項関係）

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	福岡 憲一郎
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 The Embryonic Ascent of the Kidney Revisited (ヒト胚子における腎上昇メカニズムの再考察)			
最終試験担当者			
主査	教授 池上 浩司	印	
審査委員	教授 栗井 和夫		
審査委員	教授 正木 崇生		
〔最終試験の結果の要旨〕			
判 定 合 格			
<p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、令和2年1月6日の第82回広島大学研究科発表会（医学）及び令和2年1月9日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 ヒト胚子における腎上昇の理由およびその意義 2 腎上昇に関与する腎―副腎間接続の正体 3 本研究で提唱する腎上昇理論の蓋然性 4 標本作製方法 5 臨床への応用方法と今後の研究課題 <p>これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p>			