

ヒト胎児腎臓の発生形態

——光顕と電顕による観察——

佐藤 幸男

Developmental morphology of the human fetus kidney

—— Observation by light and electron microscope ——

Yukio SATOW

Key words : human fetus kidney ヒト胎児腎臓, electron microscopic observation 電顕的観察, glomerulus 糸球体, blood-urine barrier 血液尿関門, congenital anomaly 先天異常

はじめに

ヒトの臓器の中で、おおよそ不要な器官はないが特に腎臓は昔から『肝腎かなめ (要)』の喩えにみられるように体内の老廃物の排出を行い、水と電解質の平衡を保ち、そのための尿生成、レニン分泌による血流や血圧の調節など多くの重要な機能を備えている。一方、完成された器官の形態と機能を理解するために、その初期の発生過程からの観察は極めて重要且つ有効な手法であり発生学の目的の1つもそこにある。動物実験とは異なりヒトにおける発生、形態の観察の対象を得るには、それが産婦人科学領域において合法的な妊娠中絶法によって得られるとしても、各胎令期に対する胎児収集数には自ずと限度がある。本文では近年得られた若い胎令のヒト胎児腎臓発生を光学顕微鏡 (以下、光顕) および電子顕微鏡 (以下、電顕) で観察した結果を従来まで得られている知見に補足し、併せて発生学、解剖生理学、先天異常学の貴重な教材としても茲に紹介したい。

観察対象と方法

産科婦人科病院において合法的に人工妊娠中絶手術によって娩出され公的研究機関の病理解剖室に紹介されたヒト胎児の胎令3週、5週令および胎令6ヶ月の数例を対象として各臓器をホルマリン固定、アルコール脱水、パラフィン包埋の常法に従って光顕組織標本を作製後、連続切片を作製、H・E染色して観察した。

電顕材料はグルタルアルデヒドとオスミニウム酸の二重固定後、アルコール脱水、エボン包埋、超薄切片作製の後、電顕によって微細構造を観察した。尚、文末に示した馬蹄腎や異所性腎などを有する先天異常児は人工、又は自然分娩を通じて病理解剖の場で診断された症例が用いられた。

結果と考察

剖検および光顕による所見

胎児は実体顕微鏡下で外表が観察され次いで顕微解剖によって体内の観察が行われ先天異常や、その他の病的所見の認められない症例は正常胎児と診断され、その器官も胎令の発育に応じた正常発育像を呈していると見做された。観察された症例は頭腎長 (cranio-rump length) 4 mm (胎令3週) (図1)、11 mm、12 mm (胎令約5週) および胎令6ヶ月例である。以下、今回の観察で得られた所見を基に既知の所見を補充しながら腎臓の発生像について述べる。胎令3週の胎児は図1にみられるように頭部、体幹は形成されているが眼球、耳介、指趾などは未だ形成されていない。この胎児の横断連続切片を作製し腎臓の発生部位、即ち腰部中腎部位をみると (図2)、嚢状、若しくは腔状の細胞集団が認められる。初期の排出細管と見做される。これまでの知見では⁶⁾腎臓と尿管の発生は間葉性起源の細胞集団から生じている。即ち胎令3週頃に体幹の正中線の両側を頭部から胸部、さらに腰部に縦に貫く沿軸中胚葉と体腔周囲の中胚葉との間に位置している



図1 ヒト胎児，3週令．人工流産児．頭腎長約4mm．(約12倍の拡大写真)．頭部，体部は認められるが，目や耳および指などは分化していない．



図2 頭腎長4mm，胎令3週ヒト胎児の中腎の横断写真像(矢印)．Sは発育中の脊椎(神経管)，Lは肝臓を示す．

中間中胚葉が排出管系の起源である。やがて中間中胚葉は沿軸中胚葉との連絡を失い，側方に伸展した腎節とよばれる細胞集団が形成される。その中に腎管とよばれる内腔が生じ体腔と連絡する一方，各々の腎管は縦に連なる。その間，背側大動脈の小さな分枝が腎管と体腔の壁とに陥入し，それぞれ内糸球体と外糸球体を形成し，ここで糸球体と腎管からなる初期の排出管が形成される。ヒトでは上記の発生段階は頭部，胸部，腰部で観察され，頭部の排出管は前腎とよばれるが退化して中腎で置換され，それもやがて退化消失する。

胸部でもほぼ同様の経過を辿り，腰部の排出管だけが後腎(後の永久腎)として残る。

図3，4はこの時期の排出管系を現わしている。因みに前腎は魚類や両生類の初期発生では機能を果たしているが高等脊椎動物では機能していない¹⁾。ヒトでは前腎は充実性の細胞集団として認められる程度で第4週の終りには退化消失してしまう。前腎の後に出現する中腎はネコ，ウサギ，ブタなどでは後腎ができるまでの仮の腎臓として機能するが，魚類や両生類では中腎が永久腎として機能するという¹⁾。ヒトの後腎(永久腎)は中腎から独立して形成される2つの異なる原基に由来する。一つは中腎管の遠位部から分岐して背上方に伸びる管状の構造物で，尿管芽とよばれ，他の一つは尿管芽の遠位端を取り囲む中胚葉性の造後腎組織集団である。尿管芽からは将来の尿管，腎盂，および集合管が形成され，造後腎組織からは尿管と糸球体が形成される。

胎令5ヶ月末までに多くのこれらのシステムが形成され，完成された腎ではこれらのネフロン数は片方の腎で100万～300万に達するとされている。図4は胎令6ヶ月の腎の分化像を示している。被膜直下の皮質では依然として発育分化中の尿管芽と造後腎組織が認められている(図中，矢印)。即ち，尿管芽の周囲には常に造後腎組織細胞が存在し，尿管芽は様々に分岐して集合細管や集合管を形成し，一方，造後腎組織の一部から中に腔をもった細胞集団(後腎小胞)が出現し，後腎小胞の一方の遠位部が陥入して二重壁のボウマン嚢が生じ，その中に糸玉様の構造をした毛細血管が発育して糸球体ができる。この様にして，完成された腎では糸球体とそれを包むボウマン嚢，それに連なる尿管によって腎単位ネフロンが形成されることになる。以上の発生分化の形態所見と完成された腎組織の観察を照合して図5に示す様なネフロンの発生初期の模式図が想定される。ネフロンの生成は胎令9ヶ月頃，胎児の体重が2,500g，身長が50cm位に達するまで続く。この様なネフロン生成が終了する時期を胎児の成熟度を知る組織学的指標の1つと見做し得る見解を著者は成書で述べた⁶⁾。

後腎やネフロンの生成は発生の初期には腰部の下端，仙骨部に位置しているがその後，次第に頭方に移動して成体の位置と同じ腹腔内に位置するようになる。この一見，上昇ともみえる腎の位置の移動は主に腎臓より下部にある体部が伸展発育するためにおこるとされている(図6)³⁾。

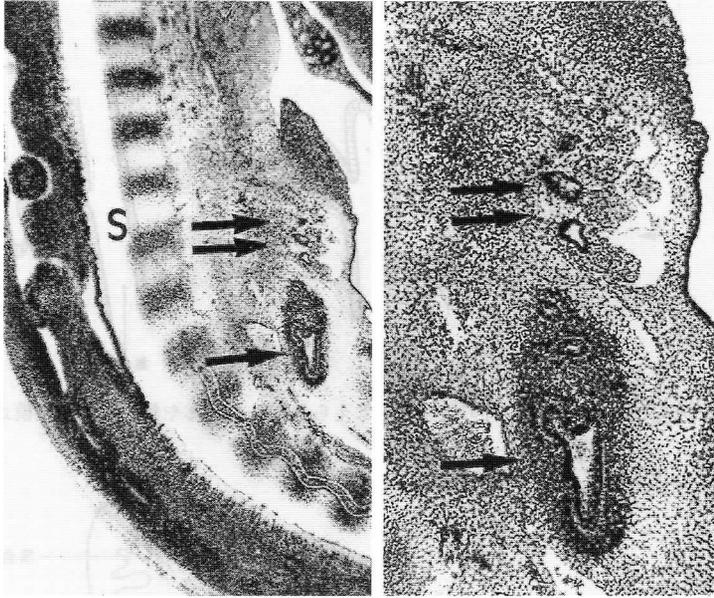


図3 頭腎長11mm, 胎令5週ヒト胎児後腎(↑部)発生の光顕写真像。一方では退化中の中腎(↑↑部)も残存している。向って右図は、左図の強拡大像。何れも縦断面。Sは発育中の脊髄(神経管)を示している。

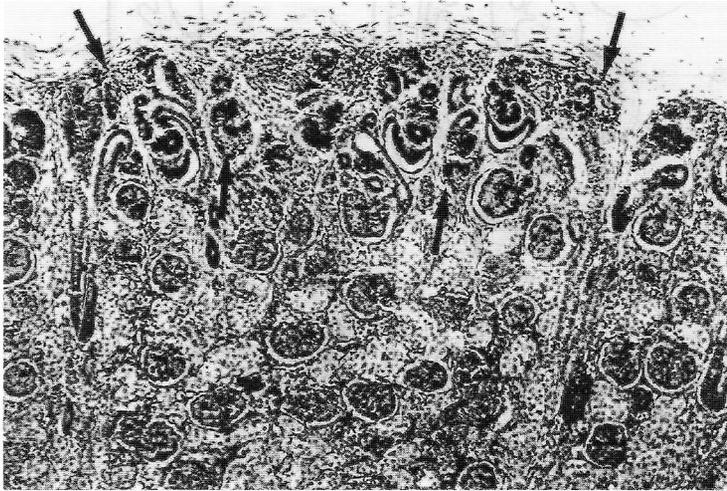


図4 胎令6ヶ月, ヒト胎児腎の光顕所見。被膜直下に未分化な糸球体が多く認められ(矢印), 表層から内部に向けて細胞が入りこむにつれてネフロンが分化がみられる。

電顕による胎生期腎臓微細構造の観察

前項で述べた胎令6ヶ月の腎(図4)の同一組織から電顕標本作製し観察に供した(図7, 8, 9)。図7, 8によるとCは糸球体の毛細血管を示し中に赤血

球がみられ血管内皮細胞(E)で内側がおおわれ, 毛細血管内の血液成分から, 基底膜(B)を通じて濾過された原尿成分がボウマン嚢(U)に満たされ尿管へと流れていく。これがいわゆる血液尿関門で糸球体のは

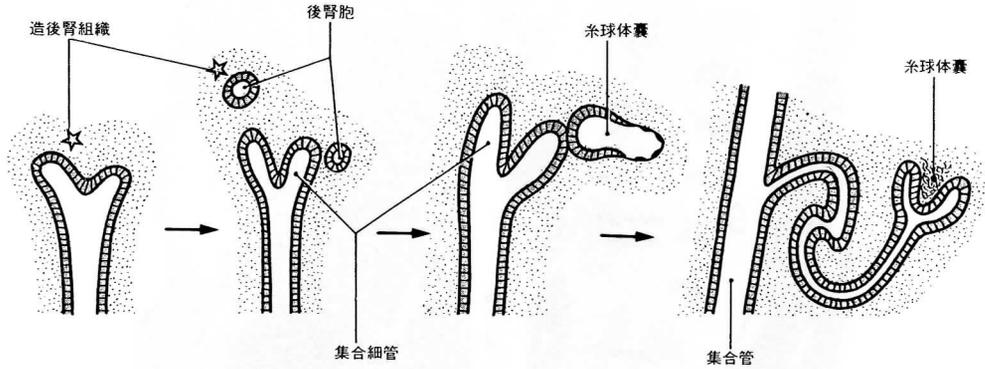


図5 発生初期の中腎や後腎の観察から考えられ得る糸球体や集合管の発生模式図。

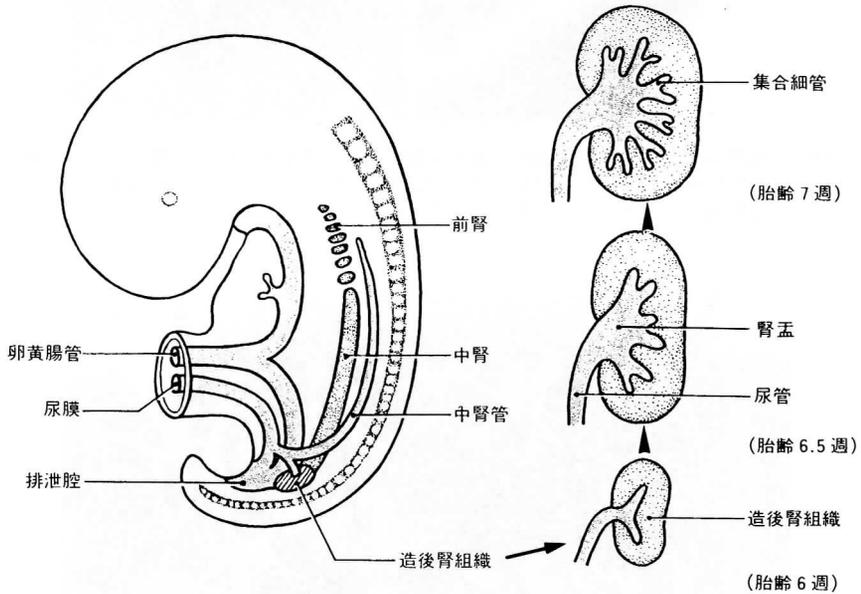


図6 胎令5週ヒト胚の外形と、腎の発育分化を示す模式図(文献6を参照)。前腎、中腎は退化し後腎は発育につれて下方から腹腔内に上昇する。

たらしは結局この機能に帰せられる。この関門を透して小分子の物質は通過しコロイド粒子(径約 30 \AA のヘモグロビン分子をおよその目安としてそれより大きいもの: 1 \AA [Angstrom] は1億分の1センチ)は塞ぎ止められる。すなわち単純な限外濾過(Ultrafiltration)が行われる。血液中に注入されたフェリチン分子(径約 100 \AA)の行方を電顕で追跡すると基底膜(B)に遮られて尿中には出ないことが知られている。これより少し分子の小さい蛋白質、例えばカタラーゼやヒトの

ミエロペルオキシダーゼを血液中に投与すると多少は基底膜を通過するがその外側にある糖衣によってせきとめられる。さらに小さい分子、例えばワサビのペルオキシダーゼは関門を速やかに通過する。この結果は基底膜では血漿の巨分子、主として蛋白質の選択的濾過が行われていることを示している。実験動物の腎臓でボウマン囊の尿を採取して調べると血漿と類似した糖や電解質が含まれ、アミノ酸も若干証明されている。しかし、糖やアミノ酸、および水分の99%は後に続く

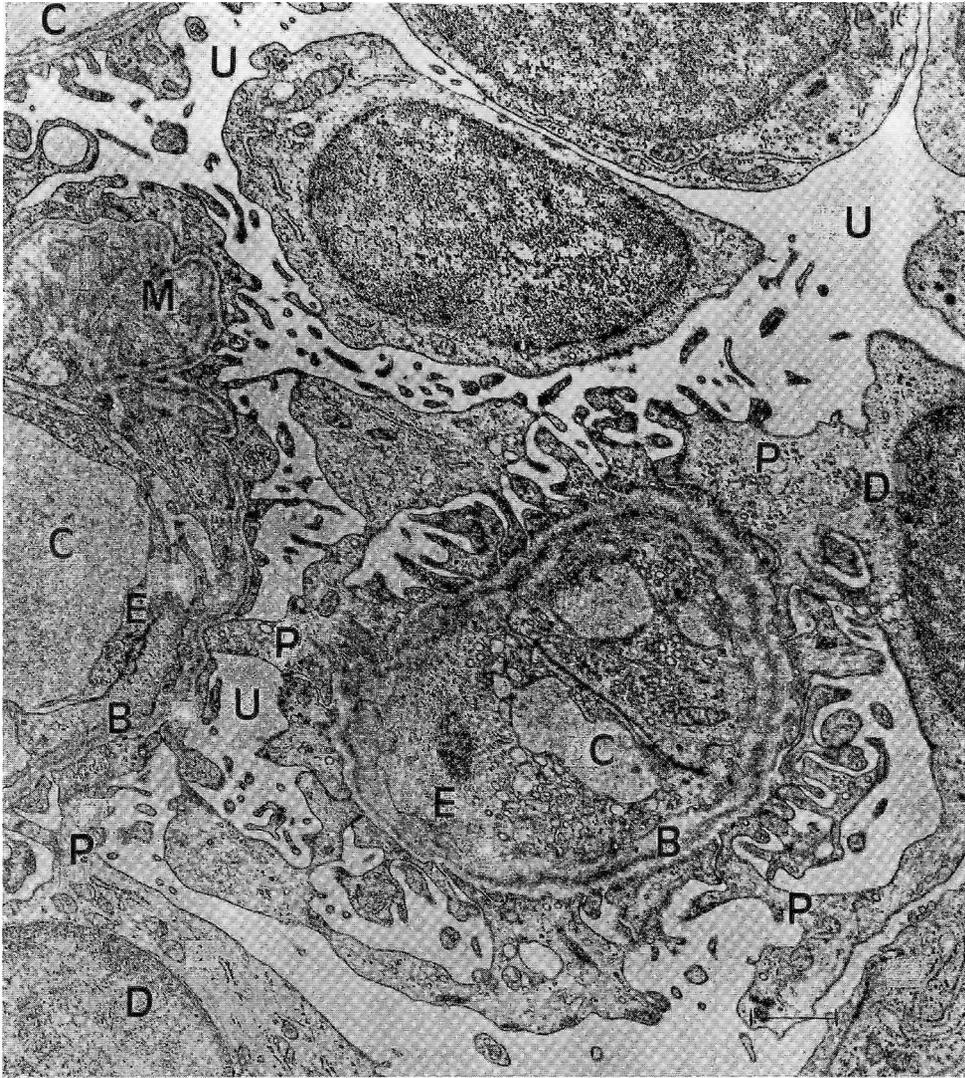


図7 胎令6ヶ月、ヒト胎児腎の糸球体の一部を示す電顕写真(9,000倍)。

毛細血管(C)をとり囲む内皮細胞(E)と、その外側に位置する基底膜(B)がみられる。内皮細胞と共に基底膜の形成にあずかる未分化なメザンギウム(血管間膜)細胞(M)も認められる。基底膜の外側にある被蓋細胞(タコ細胞)からは(D)、細胞突起の末端(終足(P))が基底膜に伸びている。ボウマン囊(U)には尿が存在し、毛細血管からボウマン囊に原尿が濾過される血管尿関門の発育像が、ここに認められる。

尿細管で大量に再吸収されるので体外に排泄される尿とボウマン囊にある原尿とは著しく組成が異なっている。ある計算によれば両側腎臓の糸球体毛細血管の長さの総和は50 kmに達し、その表面積は1.5 m²に及ぶという¹⁾。基底膜(B)の厚さは小児で約100 m μ (1万分の1ミリに相当)、成人で200~400 m μ を計測さ

れる⁴⁾。図8の電顕写真をよく観察すると中央部の緻密層とそれをはさむ内外の疎性層が区別される。基底膜自身は無構造状で細胞成分はない。従って何らかの原因で基底膜が損傷をうけて破壊され、濾過膜の役目を果たせなくなると、血液成分、わけても血漿蛋白、果ては赤血球までがボウマン囊に漏出し、尿細管、尿管

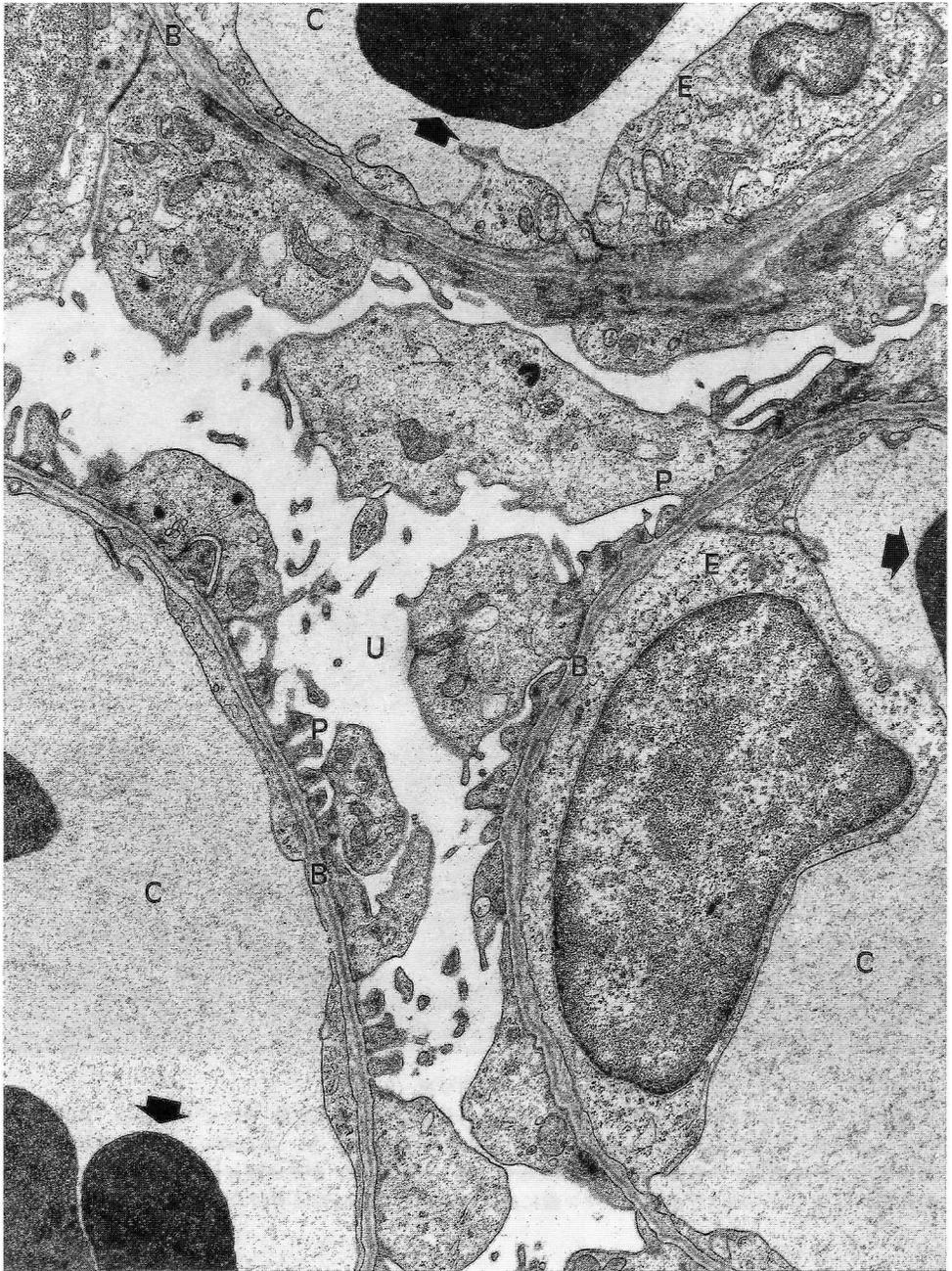


図8 糸球体の血液尿関門(糸球体濾過像)の微細構造(30,000倍, ヒト胎児6ヶ月令の腎). 赤血球(矢印)と血液成分が存在する毛細血管(C)と, ボウマン嚢(U)の間には, 血管内皮細胞(E)および被蓋細胞の終足(P)に囲まれた基底膜(B)が認められる. 基底膜(B)には, 中央部の緻密層と, それをはさむ内外の疎性層が区別できる. 毛細血管内(C)とボウマン嚢(U)の液相の電子密度の差に注意.

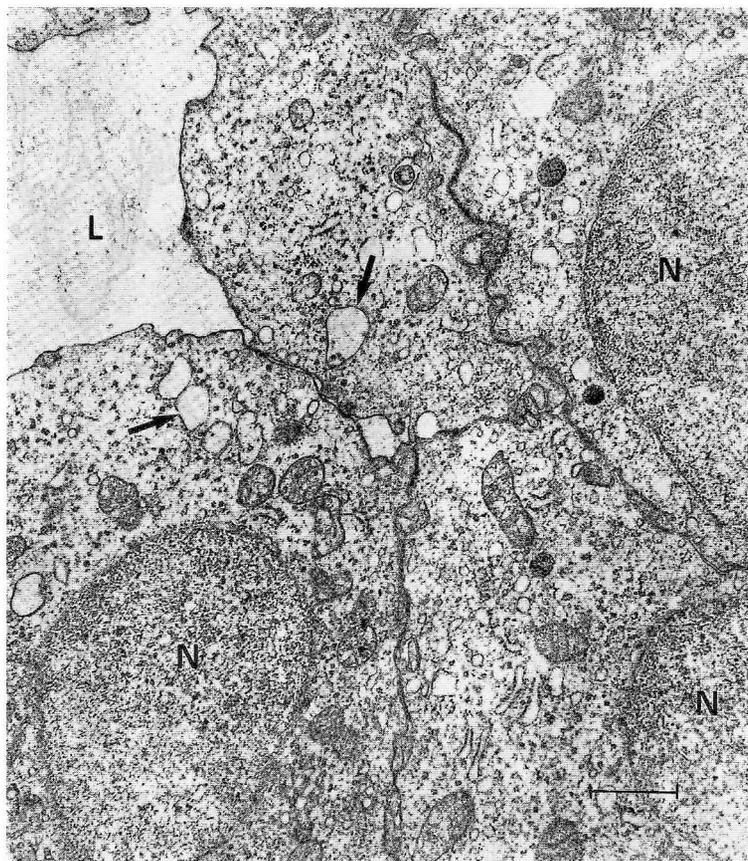


図9 胎令6ヶ月，ヒト胎児腎 集合管の電顕像。
管腔 (L) を通って尿が腎杯に集められる。周囲の細胞は明調でミトコンドリアや液胞 (↑) が認められる。Nは核を示す。12,000倍

を通して尿中に出現してくる。この様に蛋白尿や血尿をきたす何らかの原因とは多くの場合、急性又は慢性(糸球体)腎炎である。内皮細胞 (E) やメザンギウム細胞 (M) が、損傷を受け穴のあいた基底膜を修復するのに或る程度の時間を要するのは容易に理解できる。この修復が不完全であると病状は慢性化し腎機能全体の悪化，例えばネフローゼ症候群などを招来する。

腎臓の異常発生への理解

これまでの腎臓の正常発生，分化を基盤として考えると腎臓の先天異常の中で低形成，異所性腎などの発生機序が容易に理解できる (図10, 11)。著者は30余年にわたってヒト胎児，新生児の剖検を数千例行ってきた。種々な臓器の異常の中で泌尿生殖器系の異常は高

い比率を占めている⁷⁾。それらの中でも腎の無形成，又は低形成，異所性腎などは単発或は合併奇形として特に多い²⁾。腎臓の異常発生においても，他の臓器同様にその感受期があり，発生の各段階に何らかの環境的な催奇形要因が作用すると発生段階に対応した異常が発生する⁵⁾。

腎の無形成および低形成：これらは両側性と一側性に分けられる。尿管芽が造後腎組織に達しないと後腎は増殖しないので尿管芽がネフロン形成の誘導的役割を演じていると考えられている。従って，腎無形成は尿管芽が発生しなかったか，或は早期の退化によるものと考えられる。腎は尿管と共に形成されるので尿管が存在すれば，強度の低形成であっても腎は存在する。腎の低形成の原因は造後腎組織の発育の障害と考えら

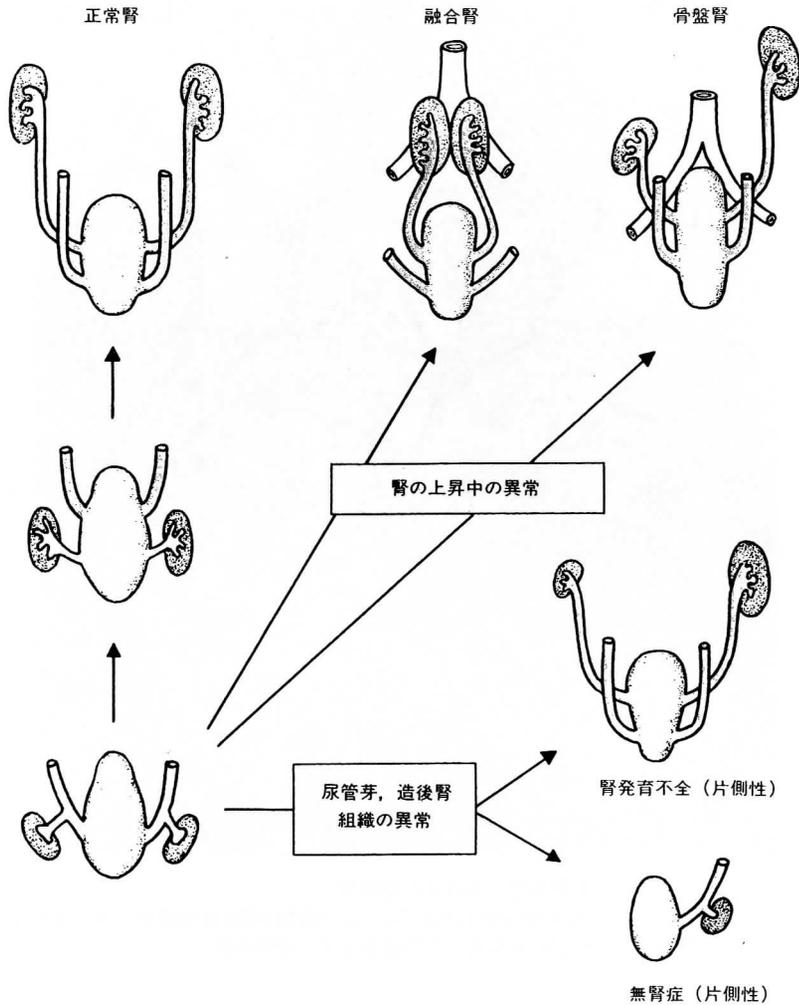


図10 ヒト胎児剖検所見および組織標本検索から推論される腎の正常および異常発生の模式図。正常発生では尿管芽、造後腎組織が体躯の下方から腹腔内の上方に向かって上昇し腎を形成するが(図の左端)、異常発生では、その過程で、片側性、又は両側性の腎の無発生、發育不全、發育停留による骨盤腎(異所性腎)、あるいは両側腎の融合による馬蹄腎などが惹起される。

れる²⁾。

腎逸所症(異所性腎又は骨盤腎)と融合腎(馬蹄腎):腎はその発生過程で初期の仙骨部位から腰部へと移動する。一方、この時期には多数の卵黄動脈が癒合して腸間の背側腸間膜に分布する動脈叢を形成している。發育中の腎は上昇中にこの動脈叢を通過しなければならない。通過が障害されると腎は成人における正常な位置より下方に留り、時に両側の腎が正中線の近くに押されると互いに融合することがある(図11)。

結 語

幼若ヒト胎児の腎臓について、その発生分化を光顕、電顕組織で観察し得られた形態の所見に、これまでの知見も加えて機能的重要性も概説した。正常発生から外れた腎臓の異常発生の機序についても論及した。臓器の初期発生を観察しその形態と機能を理解することは、発生学、先天異常学、解剖生理学の学習の上でも重要であることを提示した。

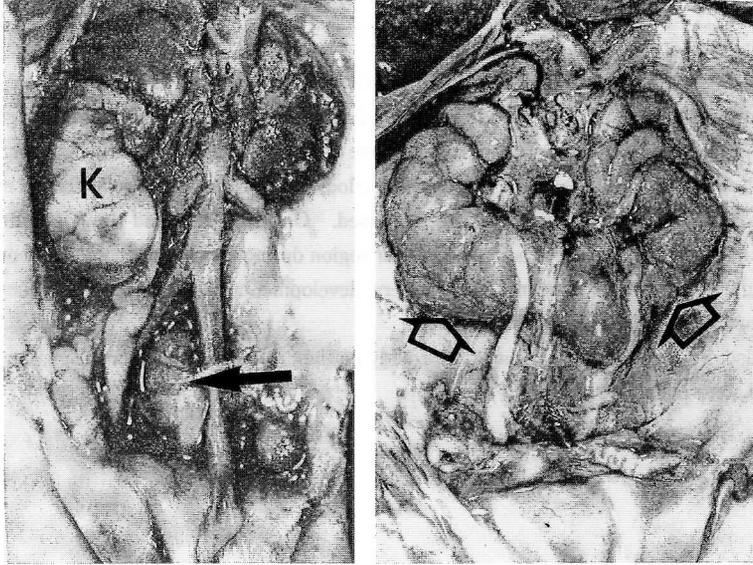


図11 写真向って左は異索性腎(矢印)を示す。片方の右側の腎(K)は正常位置にある。胎令7ヶ月、自然早産例。写真向って右は融合腎(馬蹄腎)を示す(矢印)。左右の腎が1ヶに融合している。胎令10ヶ月、自然死産例の剖検開腹所見。

今回得られた新知見としては

①胎令3週、5週の胎児腎臓において、各々退化しつつある中腎と発育過程の後腎像が観察され、従来の観察と同様の結果が確認された。

②胎令6ヶ月の腎臓において皮質の nephrogenic zone では糸球体やボウマン嚢などの盛んな発生像が認められネフロンの生成は胎生後期にも及ぶことが判明した。

③胎令6ヶ月腎臓ではネフロンの生成が進む一方で血液尿関門の基本構造は完成し、集合管の細胞質内には尿の再吸収を示唆する多くの液泡が存在し原尿生成濾過や再吸収の機能は進行していると思われた。

文 献

1) 藤田尚男, 藤田恒夫共著. 標準組織学. 各論 pp. 165-188, 泌尿器系. 医学書院. 1976.
2) 林 一郎, 岡本直正著. 先天奇形図譜. ヒト胎芽,

胎児および新生児. pp. 287-297, 丸善広島出版サービスセンター. 昭和59年.

- 3) Potter, E.L. Pathology of the fetus and the infant. Year Book Medical Publishers, INC. Chicago. 1961.
4) Satow, Y. et al. An atlas on the fine structure of human fetuses and newborns (1) Kidney. Proc. Hiroshima Univ. RINMB. 8. 78-89, 1967.
5) 佐藤幸男. 泌尿・性器の先天異常. 特に合併奇形からみた発生要因への考察. 先天異常. 21. 491-500, 1981.
6) 佐藤幸男. 泌尿・生殖器系の発生とその異常. 岡本直正編. 臨床人体発生学. 先天異常の理解のために. pp. 373-387, 南江堂. 1983.
7) 佐藤幸男. 尿路性器系の先天異常. 第74回日本泌尿器科学会総会招請講演. 日本泌尿器科学会雑誌 77(12). 1925-1927, 1986.

Summary

The author observed the human fetus kidney at the fetal age of 3 weeks, 5 weeks and 6 month in utero by means of light and electron microscope in order to add some new findings to the already known knowledge. Especially, the metanephros, metanephric blastema, nephrogenic zone of the cortex and blood-urine barrier which consists of glomerulus, capillary vessel, basement membrane, podocyte and mesangium cells are observed and then physiological significance of the kidney are also discussed. On the other hand the fetal kidney change its position from caudal part to the upper part in the lumbar region during development. In this course, when the kidneys are caught by the plexes of the mesenteric artery, developmental retardation of the kidney such as renal hypoplasia, ectopic kidney, fused kidney will occur.

The author also described the importance of the study on the developmental embryology, for understanding pathogenesis of abnormal development.