

氏名 (本爆)	いの また とも お (宮城) 猪 股 智 夫
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	甲第28号
学位記の日付	昭和56年3月16日
学位授与の要件	学位規程第3条第1項該当
学位論文題名	ウシおよびラットの胎生期における性分化, 特に外生殖器の分化と中腎管および中腎旁管の消長について
論文審査委員	(主査) 教授 鹿野 胖 (副査) 教授 江口保暢 教授 大地隆温

論文内容の要旨

1. 緒言

雄における副生殖器および外生殖器の分化には、胎仔から出される雄性ホルモンが積極的に働くものとされている。雌においての生殖器の分化は、ホルモン依存性ではない。そこで本研究では、ウシおよびラットの胎仔を用いて、生殖腺の雌雄への分化の時期と、副・外生殖器の雌雄への分化時期との間に、どれだけのずれがあるかを調べるとともに、種間の差を検討することにした。外生殖器の分化を見るのには、肛門生殖結節間距離 (AG・D と略す) を測定するのが便利である。また、実体顕微鏡および肉眼による外生殖器の観察も必要である。副生殖器として胎仔早期には、中腎管 (W管と略す) と中腎旁管 (M管と略す) を有している。W管は胎生期における尿排泄の主管であるとともに、雄における副生殖器のもとなる。M管は雌の副生殖器のもとなるものであるが、その由来と発生については、異論が多い。本研究においては、雌雄ともにW管とM管の消長を調べることにした。組織学的に追跡するとともに両管の直径を計測した。このような観察は、過去にいくらかの研究報告があるが、その結果は必ずしも一致しているとは言えない。このような不一致が起こった原因を調べるとともに、先人の調査に対してさらに新しい事実を加えることにより、性の発生分化に関する知識を深めることにした。なお、雄においての AG・D と、W管が雌雄ホルモン依存性であるので、これらに対する内因性ホルモンの欠如の影響を調べるために、数頭の雄ラット胎仔を子宮内で去勢した。

2. 材料と方法

ウシ胎仔はホルスタイン種で、すべて食肉検査所から入手したものである。体長 (C. R. L) 1.2 cm から 46 cm までの胎仔を用いた。

ラットはウィスター系を用いた。交尾の翌日をもって妊娠第1日とした。妊娠13日から22日までの胎仔を用いた。去勢の影響を調べるため、妊娠20日目に雄ラット胎仔の子宮内での去勢を行い、2日後に調べた。

AG・D の計測には小さいウシ胎仔およびラット胎仔では、接眼マイクロメーターを用いて実体顕微鏡下での計測を行った。大きなウシ胎仔はノギスとディバイダーを用いた。外生殖器の外貌は、小さな胎仔には実体顕微鏡、大きな胎仔には肉眼をもって調べた。

W管、M管の直径計測には、小さいウシ胎仔およびラット胎仔では、後軀をそのまま固定包埋し、7 μ m

のパラフィン連続切片としてヘマトキシリン、エオジン染色を施した材料を用いた。大きなウシ胎仔では、胎仔の大きさによって、W管およびM管の適宜の場所を周囲組織とともにとりだし観察に供した。これらの材料は、組織学的にも用いた。

3. 結果および考察

1) ウシ胎仔について

AG・D：体長 3.6 cm, 3.9 cm において、雌雄の差が認められ、雄の方が大となった。

外生殖器外貌：体長 2.7 cm (推定胎齢44日)で、雄に会陰縫線の出現が見られることから雌雄の区別がつき、体長 3.2 cm (47日)になると肉眼的にも容易に雌雄の区別がついた。生殖腺は、組織学的観察によれば体長 2.3 cm (41日)において雌雄に区別され、精巣には精細管と間細胞が観察された。すなわち、間細胞が出現してから外生殖器が分化するまでの期間を推学胎齢で見ると、約 4 日遅れて外生殖器にアンドロジェンの影響が及ぶことが示唆された。生殖結節は、雄で陰茎龟头、雌で陰核龟头に分化する。尿生殖ヒダは、雄で陰茎と龟头包皮、雌で、頭端は陰核包皮となり、主体は肥厚して陰唇(陰門)となる。生殖隆起は、雄で陰囊となり、雌では、生殖結節を越えて頭方へ移動し、ついには消失する。このことは、今までヒトをはじめとしてブタ、イヌにおいて、陰唇(とくにヒトの大陰唇)は生殖隆起に由来すると言われてきた説にまったく反するものであって、すくなくとも反芻類では、陰唇の形成は尿生殖ヒダ(ヒトの小陰唇に相当)によるものであって、生殖隆起は、完全に消失することが明らかとなった。なお、乳点に関しては、雄では龟头と陰囊との間の腹壁に遺残し、雌では、陰核の頭方の腹壁に発達することは、腹壁に乳房をもつ動物の陰唇の形成分化と関連して興味あるものと思われる。

W管・M管直径について：W管は雌雄で体長 5 cm 以降直径が減少する。雄では体長 12 cm においてW管直径が最小となり、以降体長 14 cm から再びW管の直径が増加した。雌では、体長 12 cm においてW管は消失した。以上から、体長 12 cm でW管に雌雄差を認めた。M管は雄で体長 3 cm 以降ほとんど増加せず、体長 5.3 cm から直径が減少し、体長 9.5 cm でM管は消失した。雌では、体長 3.2 cm 以降M管は体長の増加に伴って発達した。以上から体長 3.8 cm でM管に雌雄差が認められた。

W管・M管の組織学的所見：体長 4 cm まで雌雄のW管が太くなる傾向にあり、単層の円柱上皮でなっている。尿生殖洞近くの雄W管は、体長 7.5 cm において雌よりも明らかに太くなった。雄ではこの後も体の成長に伴ってW管は太くなるが、雌では、体長 7.4 cm からわずかつつ上皮の短縮を示してゆく。本研究の所見からウシ胎仔精巣に間細胞を認めたのが、体長 2.3 cm (41日)で、W管に雌雄の差が認められた体長 7.5 cm (61日)前後の時期に、W管が精巣から分泌されるアンドロジェンの影響を受けたと考えれば、体長 2.3 cm の時期に認められた精巣の間細胞がすでにアンドロジェンを分泌するものとするれば、間細胞の出現から推定胎齢で約 21 日遅れてW管に対するアンドロジェンの影響が現われることを示唆していた。M管は、体長 1.2 cm, 1.6 cm の胎仔の観察から、中腎上部の腹外側で、中腎を被う中皮の肥厚としてM溝(M管の腹腔開口部)の初期のものが認められた。M管の中部および下部の発生については、本研究によれば、ウシ胎仔体長 1.8 cm から 3.0 cm までの材料において、M管の尾端は、W管と密接して共通の基底膜をもっており、最尾端はW管に完全に融合していた。その後、M管末端は漸進的にW管より分離して、ついにはM管とは別に尿生殖洞に到達する。この所見は、M管の主体はW管から分離・発生するという説を強く支持するものである。本研究においては、体長 3 cm を越える頃にM管末端が尿生殖洞に到達し、次いで、雌はどんどん直径

を増して太くなって行くのに反して、雄では、管の増大がなくほぼ一定であったから、胎仔精巣からのM管抑制因子は、少なくとも、体長3cm頃には、分泌開始しているに違いないと思われた。

2) ラット胎仔について

AG・D：妊娠16日においては、AG・Dに差が認められなかった。この時期においては、生殖腺の組織学的検索によれば、精細管の明瞭な形成によって雌雄の区別ができ、かつ、精巣には間細胞が散在的に認められた。妊娠17日において初めて、AG・Dに有意的な雌雄差が認められ、雄の方が大であった。この時期には精巣間細胞が増殖し、集団をなすところが多かった。AG・Dの雌雄差は妊娠19日から顕著となり、肉眼をもっても容易に雌雄の区別が可能となった。

外生殖器外貌：外生殖器の分化は、妊娠18日に観察された。雄では肛門と尿生殖口との間の距離が雌よりも大きい。また、生殖隆起も雄で大きかった。

生殖隆起は、妊娠16日には肛門の両側に位置していたが、妊娠17日になると尿生殖ヒダの後方で肛門のすぐ上方に位置し尿生殖ヒダの尾側をはさむように存在する。生殖結節と尿生殖ヒダの境は明確となり、尿生殖ヒダは生殖結節をとり巻くようになる。その後、尿生殖口の尾側、肛門との間に生殖隆起は発達し両者中央で癒合する。雌ではこの隆起はあまり発達しない。この隆起は、ウシにおけるように上方に移動することなく、その位置のまま平坦となる。生後発達する陰唇については、なお追究を必要とするが、すくなくともウシと比較すると異なるように思われる。

W管、M管直径について：W管は、生殖腺の近くでは、妊娠15日、16日では雌雄ともに良く発達し、直径において、雌雄差はなかった。妊娠17日においては、雄のW管が著しく太くなるのに対して、雌のW管はほとんど太くならない。18日になると、雌のW管は極度に細くなり、19日では消失していた。尿生殖洞に近いところでは、雄において、W管は恒常的に太くなってゆく。雌では18日まで太くなり続けるが、19日目になると急激に細くなり、20日になると消失していた。M管は、生殖腺の近くでは、妊娠15日、16日で直径が雌雄ともに同大であるが、16日においては、一部の雄でM管の消失があった。17日になると、雄においてM管は完全に崩壊していた。雌においては、M管は急造に増大していった。

W管、M管の組織学的所見：W管は妊娠13日において、すでに、雌雄ラット胎仔で、尿生殖洞に達していた。W管細胞は、単層で、立方ないし円柱状の細胞から成っていた。その後、17日まで雌雄のW管は発達し、W管を構成する細胞も増し、管腔も大となる。18日に至って、雌のW管に退行像が見られ、W管細胞の胞体内に細胞核と同大の酸性顆粒を認めた。M管は、両性とも15日において初めて中腎上端、腹外側面の腹膜上皮（中皮）の陥凹としてのM溝として出発していた。M溝以下のM管は、初め索状構造物でW管に接着している。その末端は、W管と共通の基底膜をもち、W管と合流していた。妊娠16日になると、M管は上端から管腔を備え単層円柱の細胞からなる。M管尾端は、次第に尾方に伸びているが、末端はW管に密着していた。一部の材料は、W管から分離して尿生殖洞に達していた。17日では全ての材料でM管は尿生殖洞に達しつつあったが、雄においては、M管の細胞体内に、核小体と同大の酸性顆粒を多数認めた。この所見は、ラットにおいてもまた、M管の主体は、W管から分離・発生するという説を強く支持している。

雄胎仔去勢の結果：

AG・D：妊娠20日に去勢した雄胎仔のAG・Dは、20日の時点におけるよりは長くなっているが、21日より短かく、同腹対照の雄にははるかに及ばない。同齢の雌に比べれば長い。

W管について：去勢するとW管は著しく細くなり、去勢時よりも細くなった。組織学的観察から、W管の上皮は、背が低く、細胞数も少なく、細胞の分裂像をほとんど認めなかった。

結果の要点：1) 雌ウシの陰唇は、尿生殖ヒダ（ヒトの小陰唇に相当）に由来するもので、生殖隆起（ヒトの大陰唇に相当）は、これから離れて発生し、頭方へ移動してしまう。雄においては、生殖結節が頭方に急速に伸びるという位置的相対関係があるために、生殖隆起は逆に生殖結節の後方において、左右合して陰囊となる。2) ラットでは、生殖隆起は、尿生殖ヒダを囲んで存在し、雄では陰囊となり、雌では平坦不明瞭となるが、移動することなく、そのままの位置で存在する。1)、2) の所見と過去の文献をあわせみるに、1) の変化は反芻類特有のものと思われる。3) M管はウシ、ラットともに、W管から分離独立する。このことは、ウシにおける種特異的なものではなくて普遍的なものであると考えられる。4) 雄におけるM管の退縮は、M管が尿生殖洞に達してから起こる。M管抑制因子は、M管が尿生殖に達するまでは、その効力を発揮できないことが示唆される。すなわち、換言すれば、M管にはこの時期まで、M管抑制因子に対する感受性がないものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ウシおよびラットの胎仔における外生殖器の形態学的分化と中腎管（W管）および中腎旁管（M管）の発生とその後の消長を調べたものである。

外生殖器の分化については、古くから調べられており、家畜（ブタ、イヌ）における陰唇は、生殖隆起（genital swelling）由来とされ、ヒトの大陰唇に相当し、雄の陰囊に相同のものとしていた。ヒトの小陰唇に分化する尿生殖ヒダは、家畜では陰核包皮になるほかは、ほとんど消失するといわれる。こうした、1900年代初頭までの研究結果をもとにして、家畜発生学に関する成書が作られており、現在まで再検討の余地がありながら外生殖器の分化については、最近まで省りみられないまま放置されていた。Böhm, (1905) によるヒツジ胎仔の観察結果は、これまで無条件に受け入れられていた上記の分化形式をくつがえし、雌の陰唇は尿生殖ヒダ由来であり、生殖隆起は消失するものであるとしている。この点に立脚すれば、ウシの外生殖器の分化過程も調べる必要がある。本論文は、この点を追究したもので、外生殖器にいつから性差が現われるかという興味ある所見を加味し、家畜発生学の成書の性分化の項に、修正を加えるべき決定的な証拠を提示している。また、比較解剖学的見地から、ラットの外生殖器の分化も併わせ追究したことも、ウシがいに他の家畜と発生形式が異なるかを強調したもので、評価できる。

W管は、中腎の主たる排泄管であって、これが胎生早期の尿排泄管として主役を果すため、かなり早くから分化することは当然と受けとめることができる。このものは、後腎の発達にともない、不要のものとなるが、雄では、雄の副生殖器の分化への必須のものとなる。しかし、雌では退化する。この退化の様相が本論文で克明に記されている。M管は、雌の副生殖器の分化へ必須のものであるが、その発生形式は、現在まで異論があったのにもかかわらず、その解決のための試みが、最近になっても行われていないことは奇異であった。なお、また、雄におけるM管は、消失してしまうのであるが、本論文は、その消失過程を克明におっている。しかもなお、このW管とM管の発生消長の仕方が、ウシのみならず、ラットでも同様であることを示し、その結論を一層強固ならしめ、もって家畜発生学の発展に大きく寄与しているものである。

内容をかいつまむと、本論文の結果の大要は次のようである。

1. 外生殖器の分化について：外生殖器分化の始まりは、尾根部腹面において、左右後肢原基の間に、一つの隆起としておこる。ウシの胎仔の体長（頭殿長，CRL）1.2cm，すなわち推定胎齢34日頃であり、この隆起の中央に薄層の排泄腔膜があるに過ぎない。この排泄腔膜を囲む隆起全体が、排泄腔ヒダなのである。この排泄腔ヒダの頭位の部分が1.6cm（36日）で肥厚突出して、生殖結節となる。排泄腔膜は次第に前後にくびれ、前位は、尿生殖ヒダに、後位は肛門ヒダとなる。したがって、排泄腔膜は、前位の尿生殖膜と、後位の肛門膜となり、やがてそれぞれ穴があく。

ウシにおいて、この尿生殖口と肛門との間に会陰縫線が2.7cm（44日）頃に現われることによって、外観から雄と判定することができ、肛門生殖結節間距離に雌雄差の認められる時期（3.6cm，49日）に先き立っている。その後、肛門生殖結節間距離の雌雄差が広がる。生殖隆起は、排泄腔ヒダの周囲におこるこれら一連の事象とは無関係に、排泄腔ヒダから離れて、むしろそれより頭方で、両側に一つずつ隆起する。ラットでは、逆に生殖隆起は、尿生殖ヒダのすぐ側・尾方に左右で盛り上がる。

ウシにおいて、雄で生殖結節が陰茎龟头として前方へ伸びるにつれ、生殖結節の位置は生殖隆起の位置より前方に達し、左右の生殖隆起は合して陰囊となる。

雄の尿生殖ヒダは陰茎壁と包皮になる。一方、雌では生殖隆起はいぜんとして、生殖結節の前方にあって、外生殖器の形成になんらあらずからず、結局消失してしまう。尿生殖ヒダが陰核包皮となり、このものが陰唇の主体を形成するに至る。ラットでは、雌でも生殖隆起は、尿生殖ヒダのすぐ外側にあって、次第に平坦となるが、消失しない。

2. W管とM管について：W管は雄ウシの胎仔で、発達し続け、その直径の計測値からみて、中腎退行期（体長5cm～12cm）には一たんは、その増大は減速するものの、その後増大して行く。雄におけるM管は、3.2cm（47日）頃まで雌と同様に増大するが、4.3cm（53日）頃から退縮する。ラットでは、雌胎仔のW管の退縮は18日頃からおこる。これらの退縮は雄の精巢分化が見られた頃からウシで17日位、ラットで5日位のちで、この間にW管の維持に雄性ホルモンの分泌が必要であることを示す。

M管は、はじめ、ウシ胎仔で1.6cm（36日）、ラット胎仔で15日、両性ともに中腎上端、腹外側面の腹膜上皮（中皮）の肥厚に続く陥凹としてのM溝として出発する。このM溝は、のちの卵巣腹腔開口部となるものである。M溝以下のM管は、はじめ索状構造物で、W管に接着する。次第に上方より、管腔を生じ、多層上皮から単層円柱上皮となる。しかし、M管の尾端は、W管に接着し、さらに末端はW管と共通の基底膜をもち、W管と合流している。胎齢の進むにつれ、ウシ胎仔でも、ラット胎仔でも、M管はW管を離れ、W管の内側に回って、尿生殖洞に至る。このような状態はウシ胎仔で3.2cm（47日）で、両性ともに見られ、次いで、雄で、退化し始める。この時期は精巢分化から7日後位であって、この時期に至ってはじめてM管抑制因子は有効となる。

そのほか、本論文は、W管、M管の近位部、遠位部の直径の変化、雌雄における遺残物などの所見を記述している。

本論文を通覧すると、次のような明瞭な、そして今までに記述されたこと以上の事柄が見られ、これらが本論文の価値を高めている。すなわち、1) 雌ウシの陰唇（陰門）は、ヒトの小陰唇にあたる尿生殖ヒダ由来のものであって、生殖隆起はこれとは関係なく、頭方へ移動してしまう点。2) ラットでは、生殖隆起は、尿生殖ヒダを囲んで存在し、平坦不明瞭となるとしても、存続する点。3) M管は、ウシ、ラットともに、

W管から分離独立するものである点。4) 雄におけるM管の退縮は、M管が尿生殖洞に達してからおこるもので、それ以前には起らない点。などである。特に1)は、過去の文献に照らしてみても、ヒツジと一致しており、反芻類特有の変化、として特筆に価する。このことは、2)のラットが、他の哺乳類と同様な外生殖器分化を示すのに対して、極めて対照的である。3)のような、M管がW管から分離独立する所見を得たことは、過去の文献上の混乱を整理したことになる。しかも、これは、ラットにも見られるので、ウジにおける種特異のものではなくて、普遍的なものであると考える大きな根拠を与えている。また、4)のようにM管の抑制因子は、雄において、M管が尿生殖洞に達するまではその効力を発揮しないことは、注目に値する。こうした意味で本論文は、性分化についての発生学のページを、書き加え、あるいは書きあらためる興味ある、そして価値ある所見を豊富に盛りこんでおり、よって、獣医学博士の学位を授与するのに十分価する論文であると評価する。