

基礎編—人体発生—

臨床家にとって、正常腸管発生の知識および腸回転異常の知識は不可欠である。正常の腸回転の知識がないと手術手技に直結する腸回転異常に言及できない。腸回転そのものに影響を与える因子について知ることにより、異常が単一の因子のみから生じるのでないことも理解できる。さらに、腸管固定、すなわち癒合の理解も外科手術への路である。発生学の知識は究極的には腹腔内ヘルニアの発生理論にも繋がる。

I ヒトの発生段階

本著におけるヒト発生段階は、消化器が形成されるまでを理解することを中心にして記載する。

1 受精 (fertilization)¹⁻³⁾

排卵後の性交で膣に精子が蓄えられたあと精子は膣から子宮に入り、最終的に卵管に入り、卵に出会うと受精が起こる。卵と精子の染色体は受精により1つの細胞内で一緒になり、接合子 (zygote) と呼ばれる新しい細胞をつくり出す (図 1)。

2 卵割 (cleavage)¹⁻⁴⁾

ヒトの発生の出発点である受精卵は他の細胞よりはるかに大きく、成人の体細胞の直径は0.01 ミリであるのに対し、0.1 ミリもある。受精卵はこのように大きいので、相次いで分裂して多細胞の胚になりえる。すなわち、この卵割の間、接合子は体細胞分裂により2つの細胞に分かれ(1.5日目)、この過程が繰り返し起こり、球状の桑実胚 (morula) になる (3日目)。桑実胚とその後の胚盤胞 (blastocyst; 桑実胚に腔所ができた構造) の細胞は割球 (blastomere) と呼ばれる (4日目) (図 1)。

3 着床^{3,4)}

細胞の成長には栄養が必要なので、卵割による細胞増加には限界がある。そのためには一部の細胞が特殊化して他の細胞に栄養を届ける役を担うしかない。ここで初めて遺伝子発現の活性化により、最初の胚の特殊化した組織である栄養膜細胞が形成される。一方、他の細胞部位は内細胞塊と呼ばれる。栄養膜細胞は特別な接着タンパク質群を使って子宮内膜にくっつく。その後新たなタンパク質を作りながら子宮細胞の間に侵入しはじめ、子宮壁に着床 (implantation) する (6日目) (図 1)。

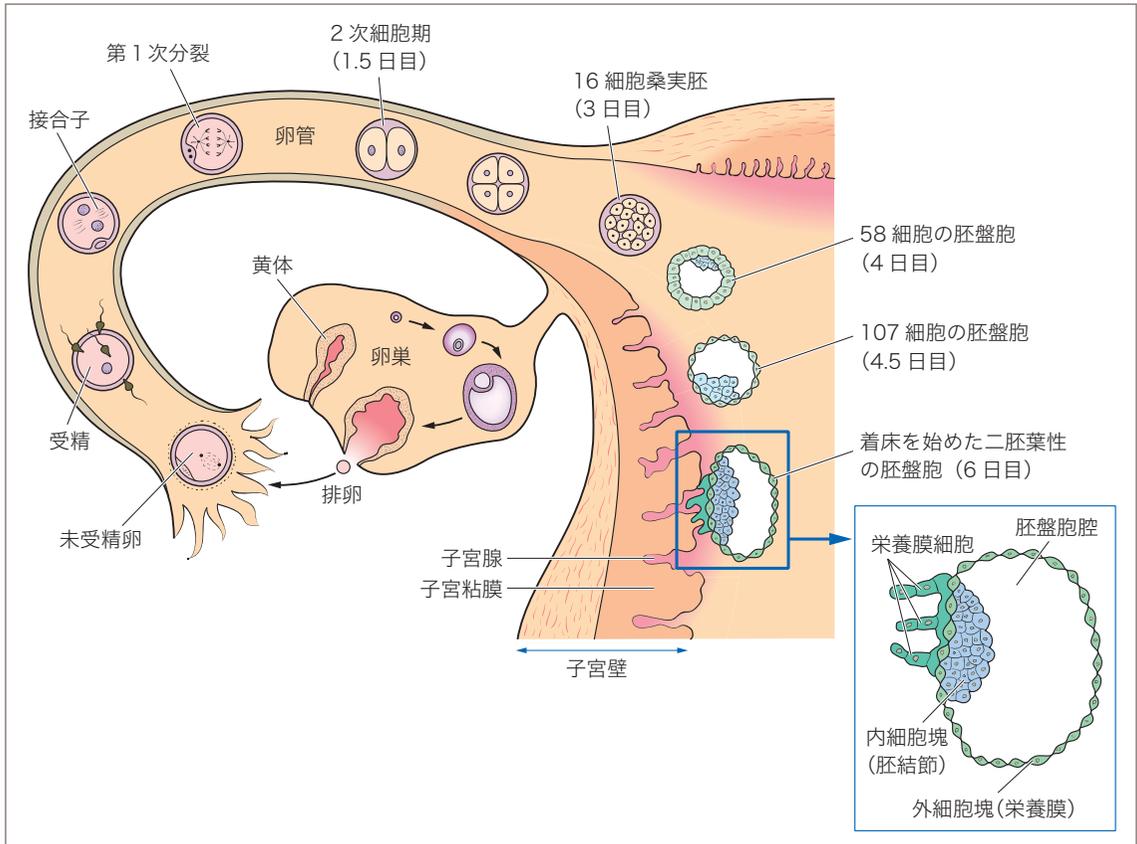


図1 受精から卵割まで

卵管内で卵への受精が起こる。卵と精子の染色体は受精により1つの細胞内で一緒になり、接合子 (zygote) と呼ばれる新しい細胞をつくり出す。そして、卵割の間、接合子は体細胞分裂により2つの細胞に分かれ、この過程が繰り返し起こり、球状の桑実胚 (morula) になる (3日目)。桑実胚とその後の胚盤胞の細胞は割球 (blastomere) と呼ばれる (4日目)。そして、その後の胚盤胞が子宮壁に着床 (implantation) し始める (6日目)。

- 1). そして、体液を送り込むポンプの働きをしたり、胚のために栄養を手に入れたりする。実際に胎児になっていくのは内細胞塊のほうである。

4 胚盤葉上層と胚盤葉下層^{1,2,4,5)}

内細胞塊の細胞の分化が始まり、異なる細胞になっていく。この段階ですでに胚のなかには体液で満たされた大きな腔ができているので、内腔に接している細胞だけが変化して、胚盤葉下層 (hypoblast) と呼ばれる層となる。胚盤葉下層の細胞の一部はその場所にとどまるが、多くは栄養膜に沿って広がり、卵黄嚢と呼ばれる袋を形成する (図2C, D)。

その後、内細胞塊の残りの細胞はさらに2つの層に分かれる。胚盤葉下層に隣接する細胞はそのままそこにとどまり、胚盤葉上層 (epiblast) と呼ばれる層になる (図2E)。その上にある細胞群は胚盤葉上層から離れていき、間に新しい内腔、羊膜腔 (amniotic cavity) ができる。こうして、羊膜腔と原始卵黄嚢 (primitive yolk sac) の間に2層の円盤 (胚盤葉上層と胚盤葉下層) がはさまれ

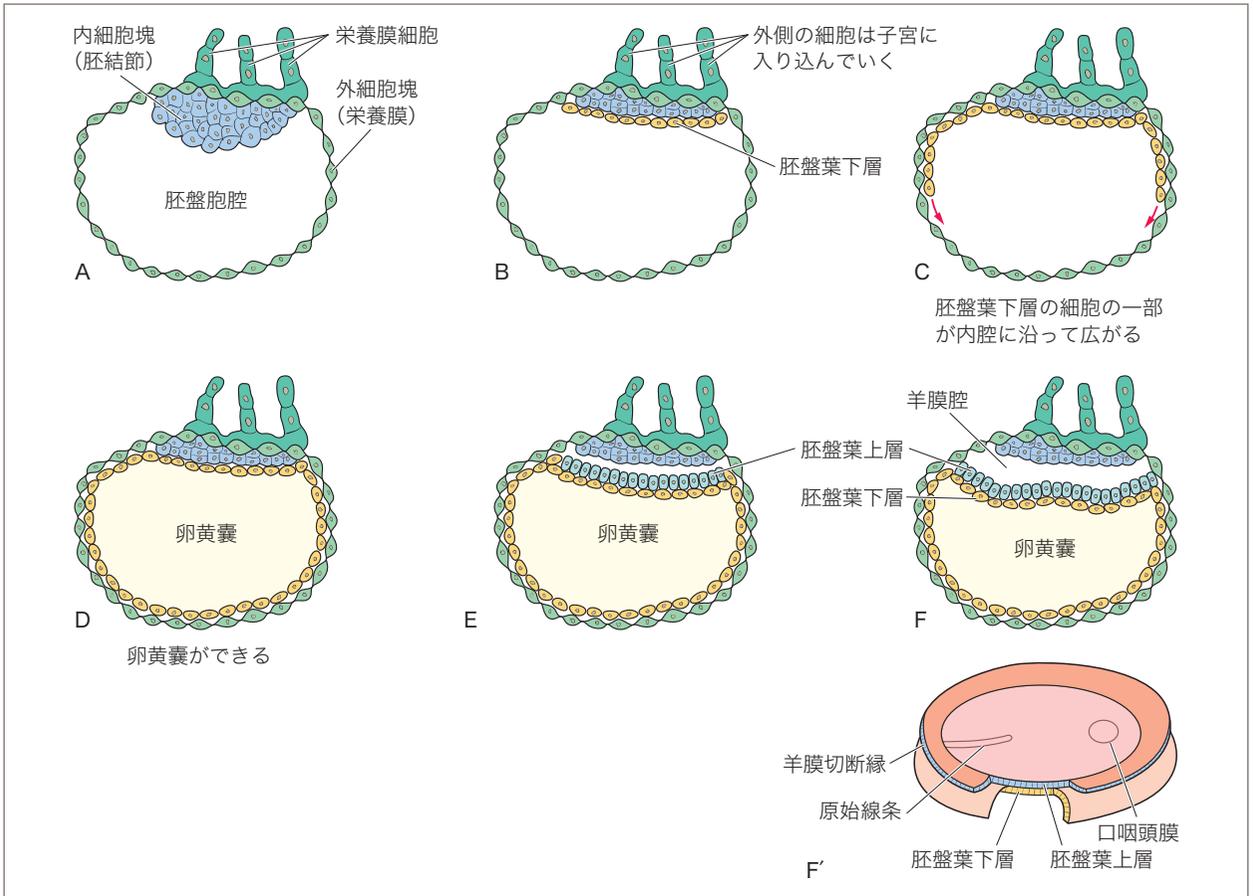


図2 胚盤葉上層と胚盤葉下層

内細胞塊の細胞の分化が始まる。この段階ですでに胚のなかには体液で満たされた大きな腔ができていますので、内腔に接している細胞だけが変化して、胚盤葉下層と呼ばれる。胚盤葉下層の細胞の一部はその場所にとどまるが、多くは栄養膜に沿って広がり、卵黄嚢と呼ばれる袋を形成する (C, D)。その後、内細胞塊の残りの細胞は2つの層に分かれる。胚盤葉下層に隣接する細胞はそのままそこにとどまり、胚盤葉上層と呼ばれる層になる (E)。その上にある細胞群は胚盤葉上層から離れていき、間に新しい内腔、羊膜腔ができる。こうして、羊膜腔と卵黄嚢のあいだに2層の円盤 (胚盤葉上層と胚盤葉下層) がはさまれた形ができあがる (F)。

た形ができあがる (図2F)。そしてこのなかの胚盤葉上層 (羊膜腔に面した層) こそが、胎児のすべての細胞の元となる。

12日では、2層の胎盤は、胚盤葉下層と胚盤葉上層で構成されている。原始卵黄嚢は、直径400～500μmの球として観察される (図3A)。原腸形成の間、胚子 (embryo)^{*1} は平たい円盤状をしており、胚子は風船状の羊膜腔と原始卵黄嚢腔の間にある (図3A)。この間に、栄養膜細胞層の内面と原始卵黄嚢の間に、新しい胚外中胚葉 (extraembryonic mesoderm) が形成される。まもなく、胚外中胚葉のなかに大きな腔が生じ、これらが融合して新しい大きな腔である胚外体腔 (extraembryonic cavity)、つまり絨毛膜腔 (extraembryonic cavity, chorionic cavity) が生じる。この腔は、

*1 胚子期は、受精後60日、すなわち8週と4日までが定義。9週目以降は胎児 (fetus) と呼ばれる。

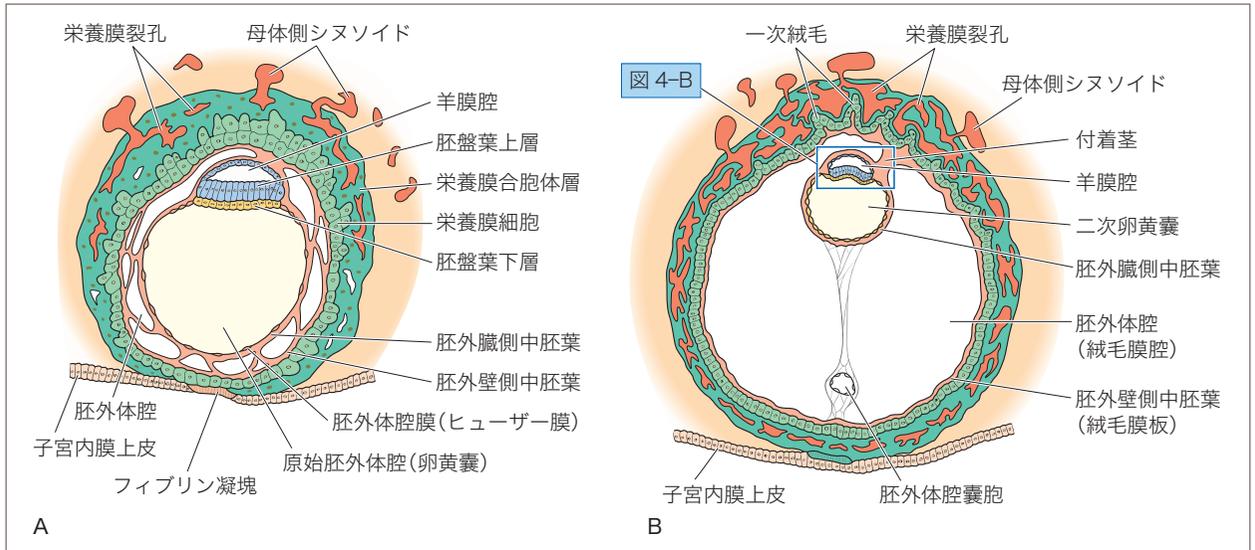


図3 原腸形成

- A: 12日のヒト胚盤胞。細胞は移動し、総体的な位置を変える。そして、胚葉と呼ばれる組織層を作る。12日(2週)では、2層の胎盤は、胚盤葉下層と胚盤葉上層で構成されている。胃腸管の原基である原始胚外体腔(卵黄囊)は、直径400~500 μm の球として観察される。原腸形成の間、胚子は平たい円盤状をしており、胚子は風船状の羊膜腔と卵黄囊腔の間にある。
- B: 13日のヒト胚盤胞。胚外体腔は拡大し、絨毛膜腔という大きな腔となる。ついで、胚外中胚葉は栄養膜細胞の内面を覆い、胚外壁側中胚葉、つまり絨毛膜板となる。胚外中胚葉が胚外体腔(絨毛膜腔)を横切る唯一の場所は、附着茎の部分で、血管の発生に伴って、附着茎は臍帯となる。

胚盤と栄養膜とを結ぶ附着茎(connecting stalk)の部分を除き、原始卵黄囊と羊膜腔とを囲む。ついで、胚外中胚葉は栄養膜細胞の内面を覆い、胚外壁側中胚葉(extraembryonic somatic mesoderm)、つまり絨毛膜板(chorionic plate)となる(図3B)。血管の発生に伴って、附着茎は臍帯(umbilical cord)となる。ここまでででき上がった構造は、体液が満たされた球体を2層の円盤状の細胞層が二分しているというものでしかない。

5 原腸形成(gastrulation)⁶⁻⁸⁾

原腸形成の出発点は、胚盤葉上層と胚盤葉下層である。このあと胚盤葉上層が胎児になっていき、胚盤葉下層はさらなる支持組織になっていく。原腸形成は胚盤葉上層の表面に原始線条(primitive streak)が形成されることで始まる(図2F', 4A)。胚盤葉下層の中心部の細胞群が*Hex*遺伝子(DNA結合タンパク質の合成を指示する遺伝子)のスイッチを入れ、端のほうに移動して1カ所に集まる。これによって胚盤葉下層の放射対称性がくずれる。これらの細胞が分泌するタンパク質が、近くの胚盤葉上層のシグナル伝達事象に干渉するため、ここより遠くにあって阻害タンパク質の影響を受けられない細胞から原始線条を作り始める。初め原始線条の境界はぼんやりしているが、発生15~16日の胚子では明瞭に認められ、狭い溝の両側がわずかに隆起し、円盤の半径に沿って中心部へと線条に伸びていく。原始線条の一番先には原始結節(primitive pit)と呼ばれる少し大きな平たいくぼみができる(図4A)。原始線条を作るこの動きに多くの細胞が加わるにつれ、円盤の両端の細胞が

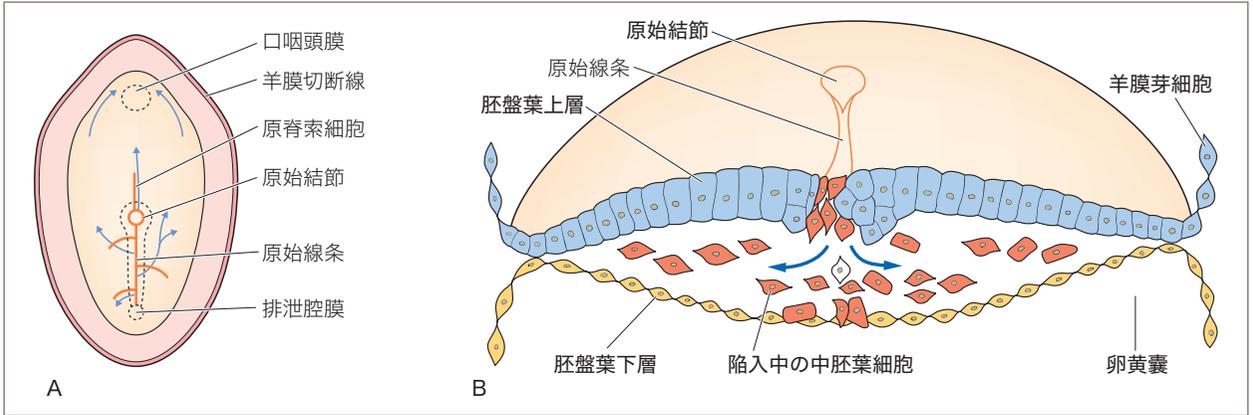


図4 3つの胚葉の出現

A: 16日胚子の胚盤の背面

表層にある胚盤葉上層細胞の原始線条および原始結節への移動（赤色）と、それに続く胚盤葉上層と下層間の細胞遊走（青色）を示す。

B: 15日胚子の原始線条部分での横断像。胚盤葉上層細胞の陥入を示す。最初に陥入して細胞は胚盤葉下層の細胞を押しつけて、内胚葉となる。その後、陥入する細胞は中胚葉を形成する。胚盤葉上層に残存する細胞が外胚葉となる。

少なくなるため、原始線条が伸びるとともに円盤は卵形になっていき、胚盤葉上層の放射対称性が失われる（図4）。この卵形の長軸が体の頭尾を決める方向（頭尾軸）となる。

原始結節の細胞は何種類ものシグナル伝達タンパク質を作り、それによってさらに多くの細胞を呼び寄せるとともに、それらの細胞間結合を弱め、必要な遺伝子のスイッチを入れさせて他の種類の細胞になるように誘導する。またシグナルに応答する細胞は自由に動けるようになり、層の下へもぐり込んでいく。シグナルの発信源に近い細胞ほど多くのシグナルを受け取り、強く反応するので、このもぐり込む運動—陥入（invagination）—は原始結節付近から始まり原始線条をたどって尾方へと伸びていく（図4B）。

これらの細胞群は、胚盤葉下層に達してそこの細胞をおしのけて、胚子内に内胚葉（endoderm; 濃い黄色）を作り出す。あとからもぐり込んでいく細胞群はしっかりとして層を作らず、互いにゆるく結びついた状態で2層の間に中胚葉（mesoderm; 赤色）を形成する。胚盤葉上層に残存する細胞が外胚葉（ectoderm; 薄い青色）になる。つまり、原始線条と原始結節は単に頭尾軸を示すだけでなく、胚盤葉上層という1層の組織を3層—内胚葉、中胚葉、外胚葉—に変える役割も果たしている（図4）。

将来、外胚葉は神経組織と表皮を、中胚葉は骨、筋肉、結合組織、循環系、内臓平滑筋、消化管漿膜、腸間膜、尿路系を、そして内胚葉は消化器（肝臓、胆嚢、膵臓）、消化管上皮、呼吸器系上皮を形作る（図5）⁹⁾。

6 ボディプラン（体の設計; body plan）¹⁰⁻¹²⁾

ボディプランは形態形成を通じて形を作ることであり、原腸形成はボディプラン中も継続している。胚盤の周辺で、羊膜とつながるところで折り畳み（body folding）が始まる（図6, 7）。これに