

# 医学部発生学(22)泌尿生殖器



医学系研究科附属創生応用医学研究センター長  
脳神経科学コアセンター長  
発生発達神経科学分野教授  
大隅典子



Center for  
Neuroscience,  
ART



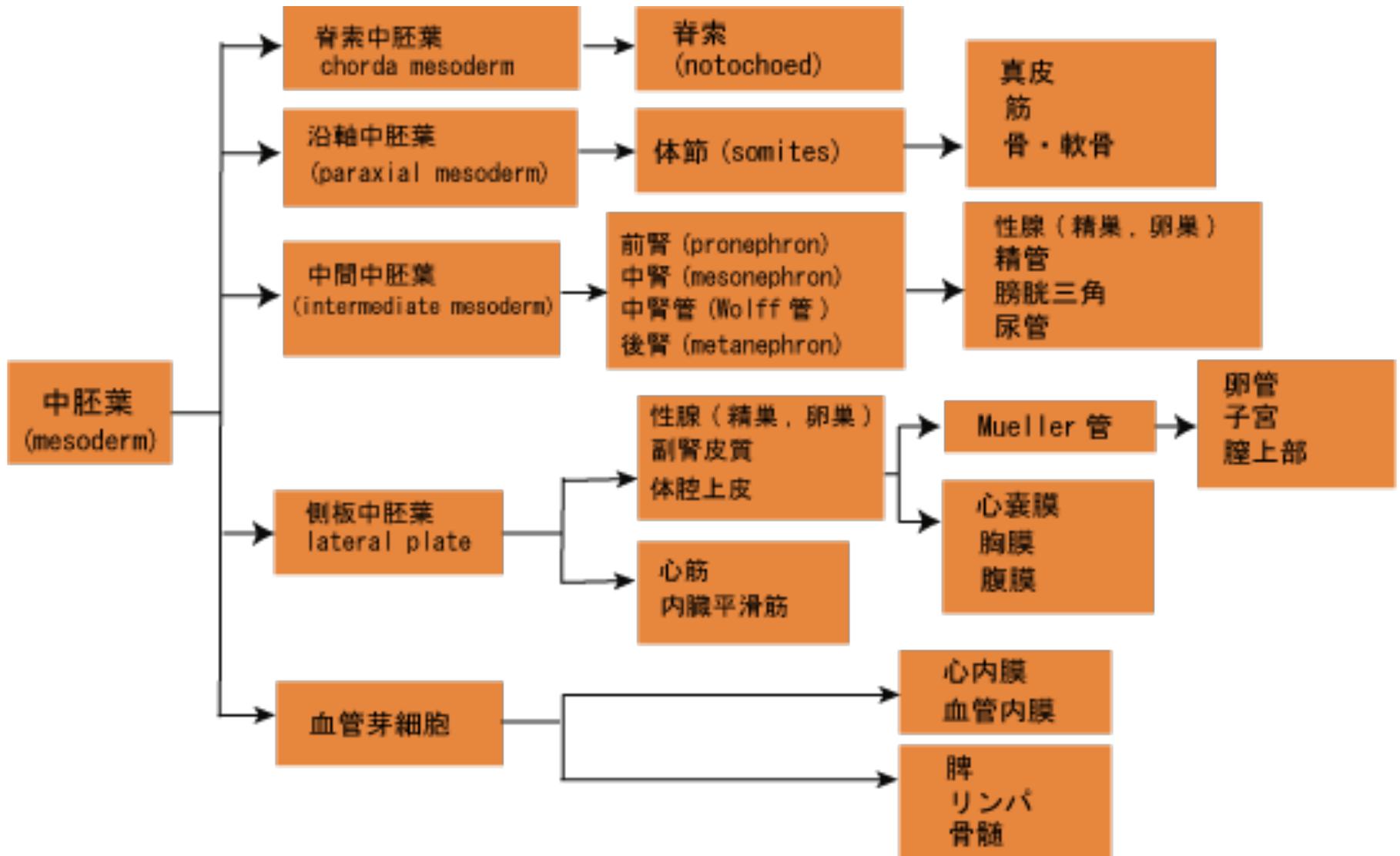
TOHOKU  
UNIVERSITY

# 講義予定（シラバスより変更！）

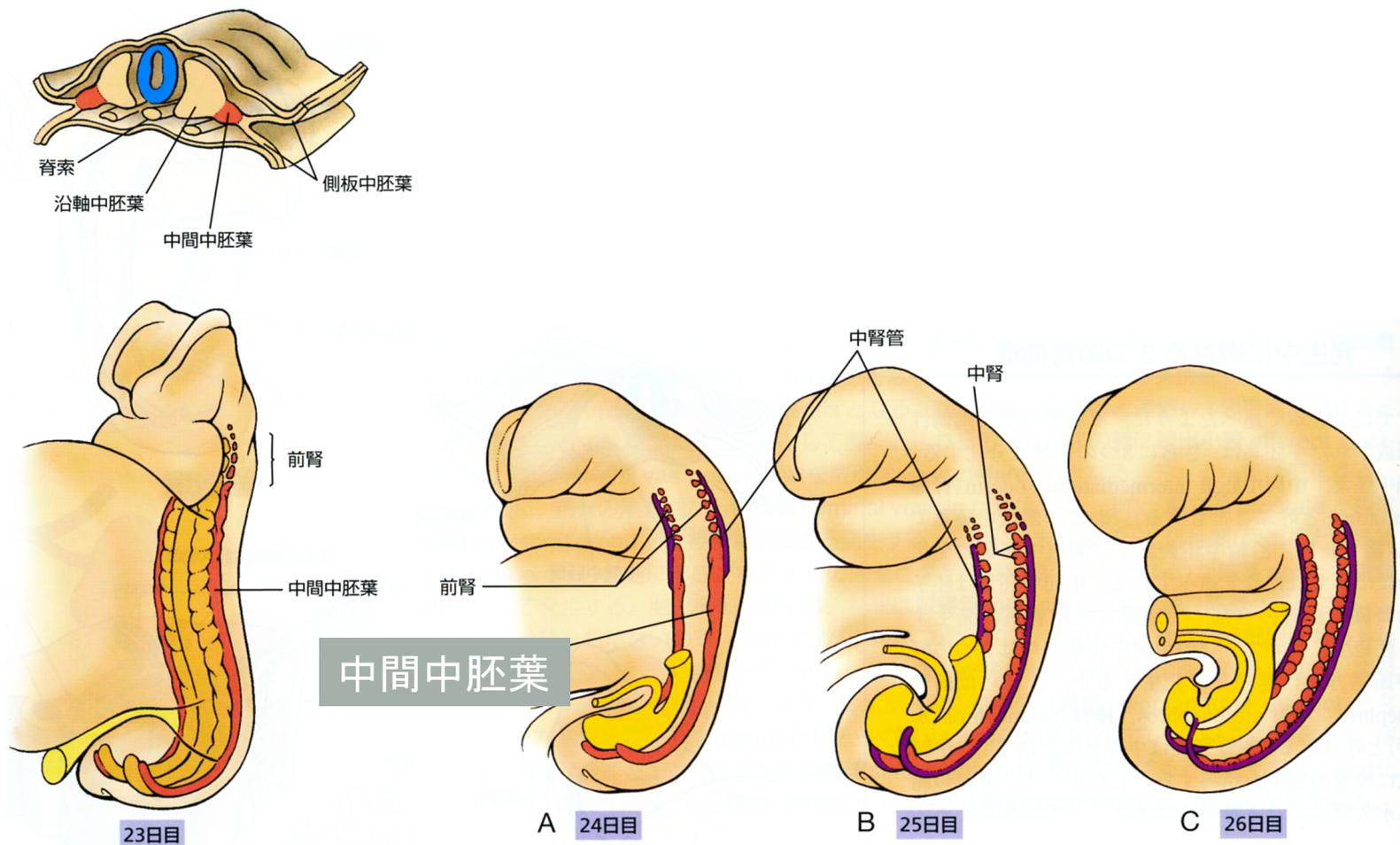


- 9/4(19)：第11章（呼吸器系・体腔）
- 9/4(20)：第9章（中枢神経系）
- 9/4(21)：第10章（末梢神経系）
- 9/5(22)：第15章（泌尿生殖器）
- 9/5(23)：特別講義（幹細胞）松崎有未先生
- 9/5(24)：まとめ・DOHaD・進化医学

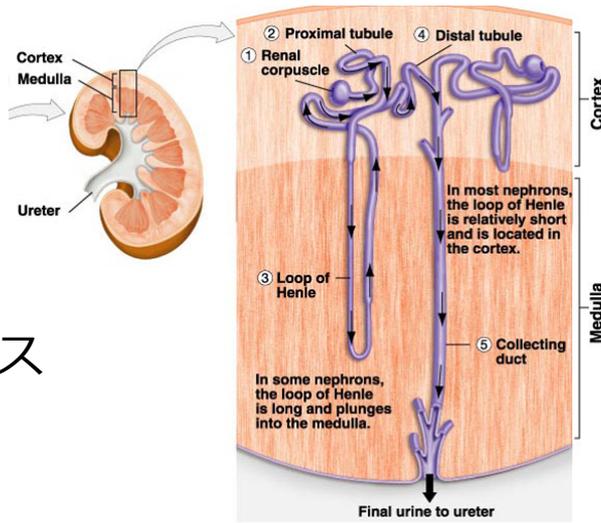
# 中胚葉由来組織・細胞



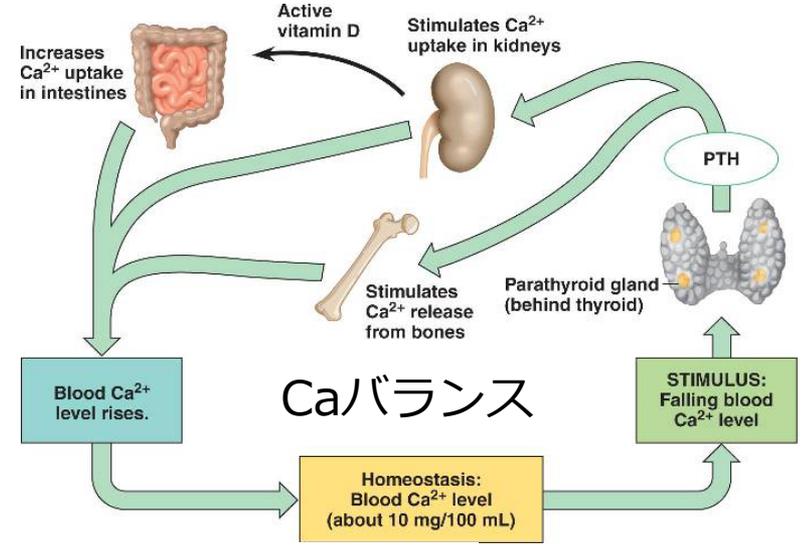
# 泌尿・生殖腺は中胚葉に由来



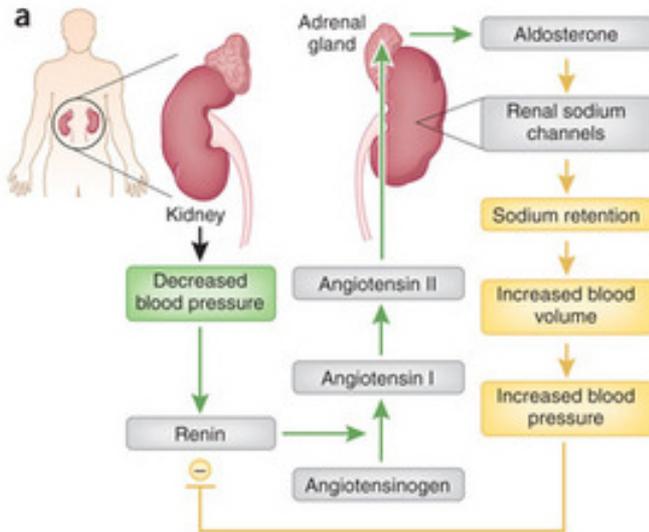
# 腎臓は体内環境の維持に必須



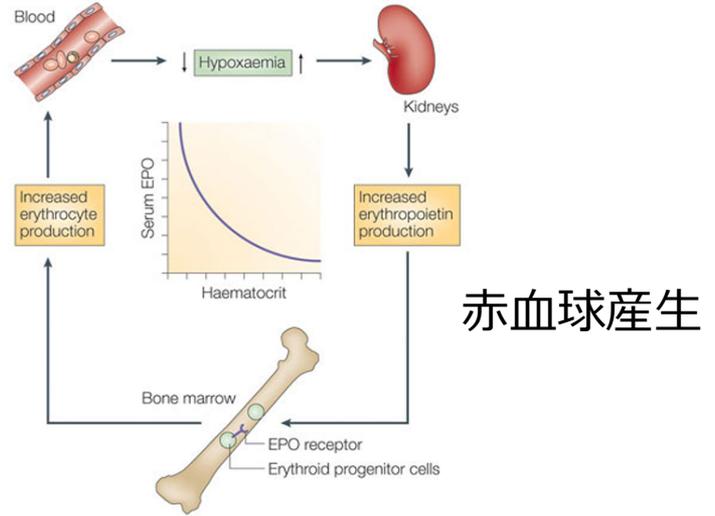
水バランス



Caバランス



血圧維持



赤血球産生

# 腎臓の機能

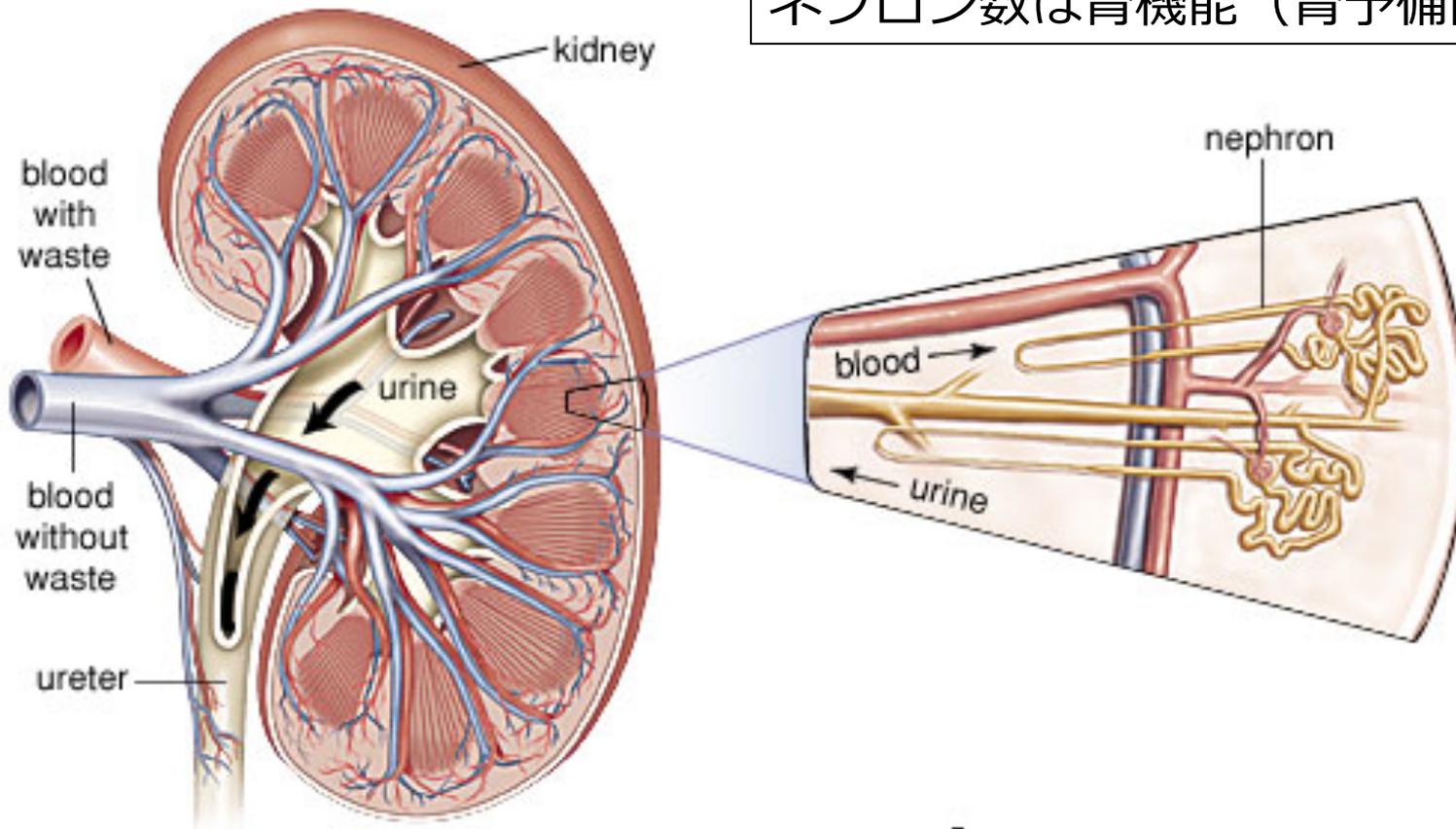
- 1 老廃物を排泄する
- 2 体液と電解質のバランスを保つ
- 3 小分子を再吸収して血液の恒常性を維持
- 4 血圧を制御する
- 5 内分泌臓器である
  - 5.1 erythropoietinを産生し、骨髄における赤血球造血を刺激する
  - 5.2 vitamin Dを活性化する

# 腎臓の発生

- 腎臓の発生
- 胎内環境とNephron endowment (出生時ネフロン数)

# 腎臓の機能単位 ネフロン

片方の腎臓に100万個  
(ただし個体差あり：後述)  
ネフロン数は腎機能（腎予備能）とも相関

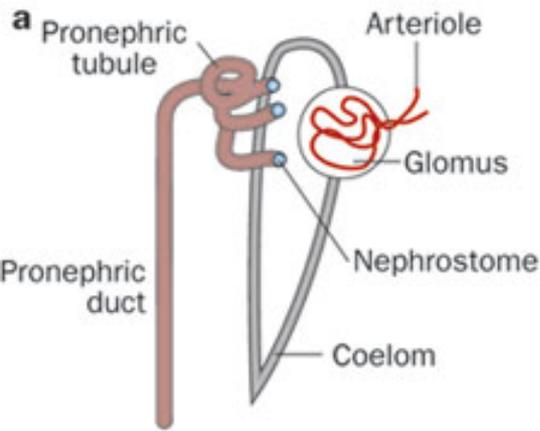


© 2006 Encyclopædia Britannica, Inc.

<https://global.britannica.com/science/nephron>

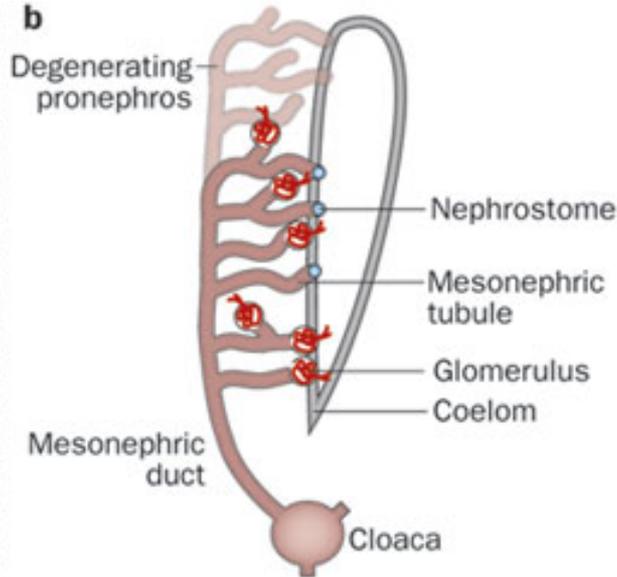
# 前腎、中腎、後腎

## 前腎



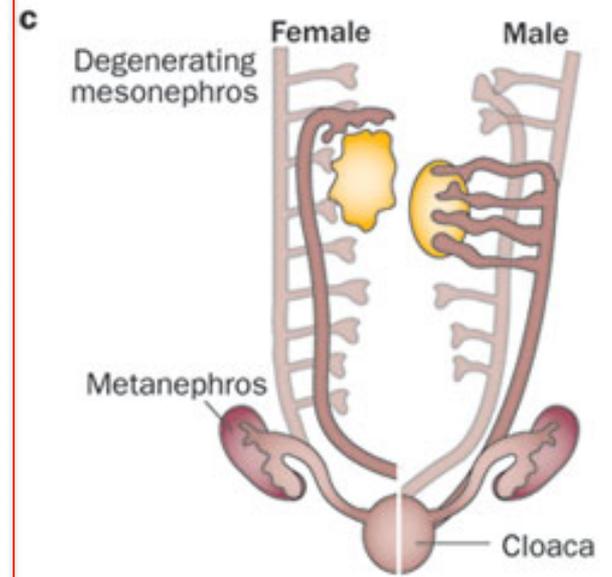
糸球体1つ

## 中腎



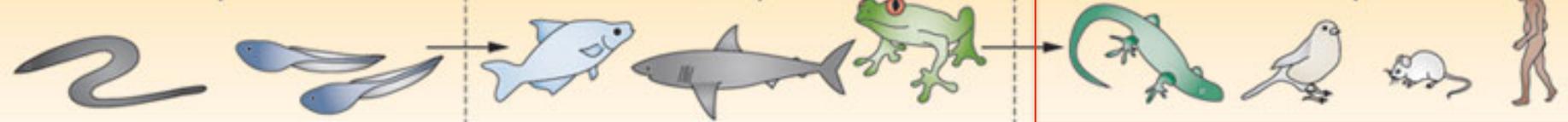
Mesonephros

## 後腎



Metanephros

Pronephros

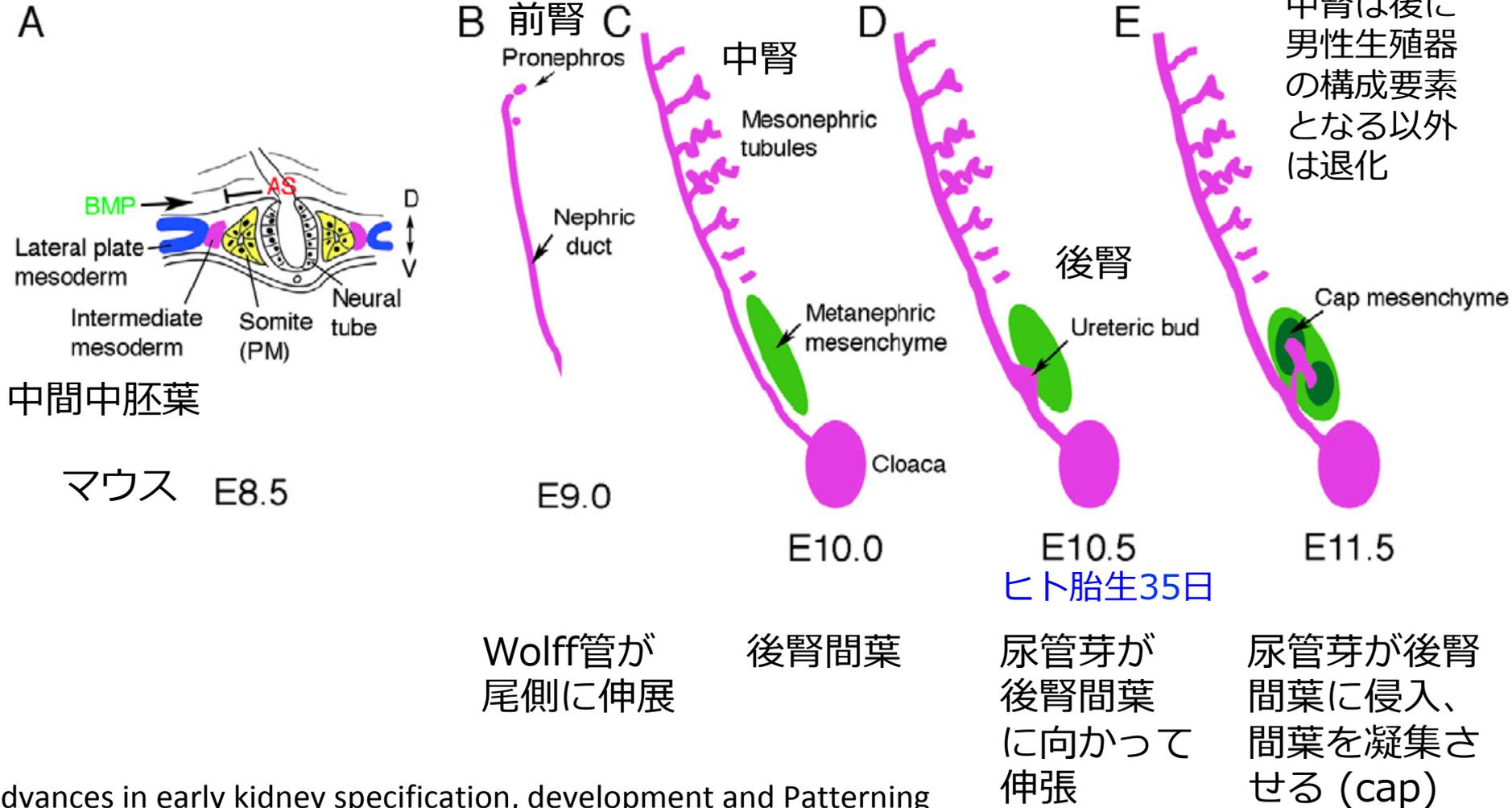


多くの動物の腎発生の最初に形成  
ヤツメウナギや両生類の幼生期で機能  
1ネフロン

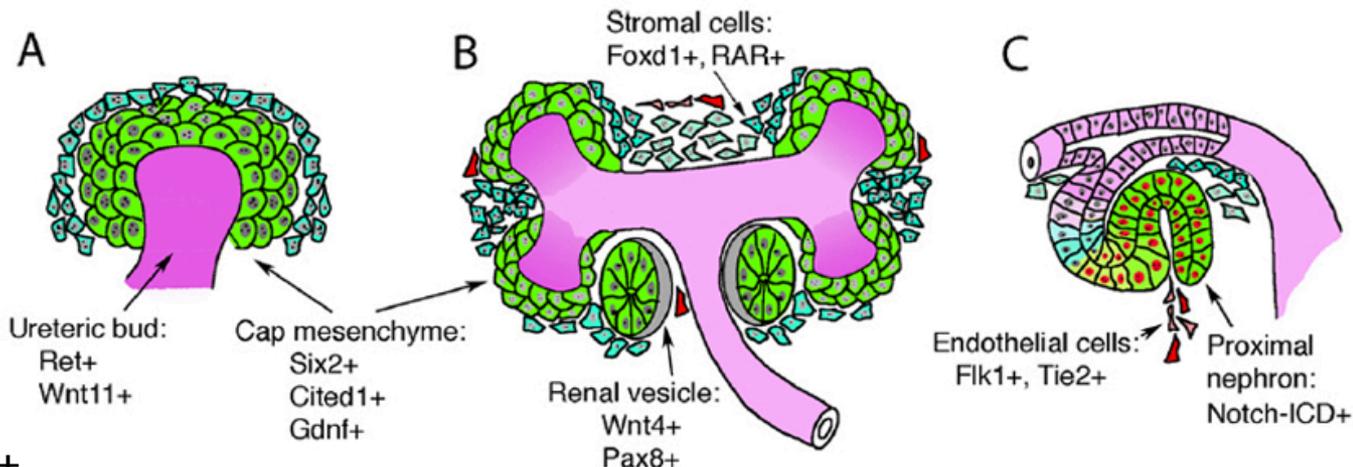
多くの動物の腎発生の2段階目に形成  
魚や両生類の腎臓として機能  
数10-数100のネフロン

は虫類、鳥類、ほ乳類で前腎、中腎の後に形成し、機能する  
数1000から数100万のネフロン

# 腎臓は中間中胚葉に由来する



# 尿管芽の侵入と後腎間葉の分化

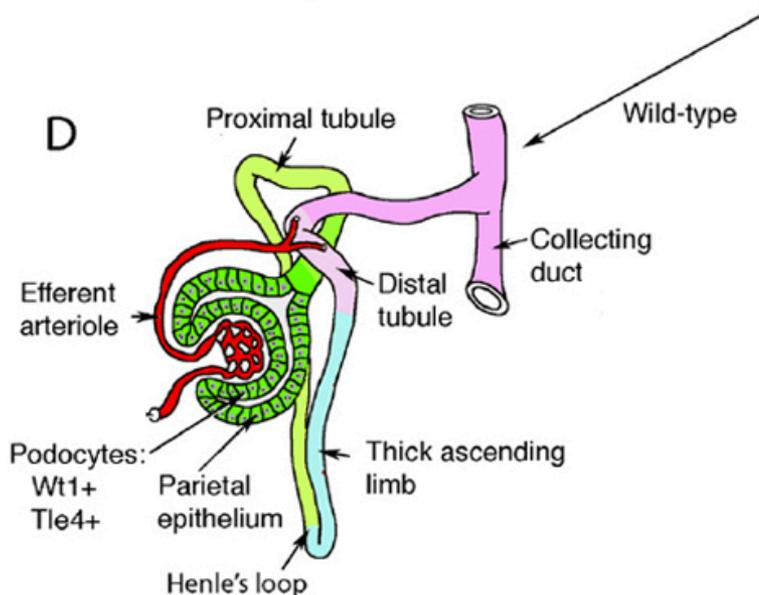


尿管芽の侵入には  
**GDNF/Retシグナル**が  
重要

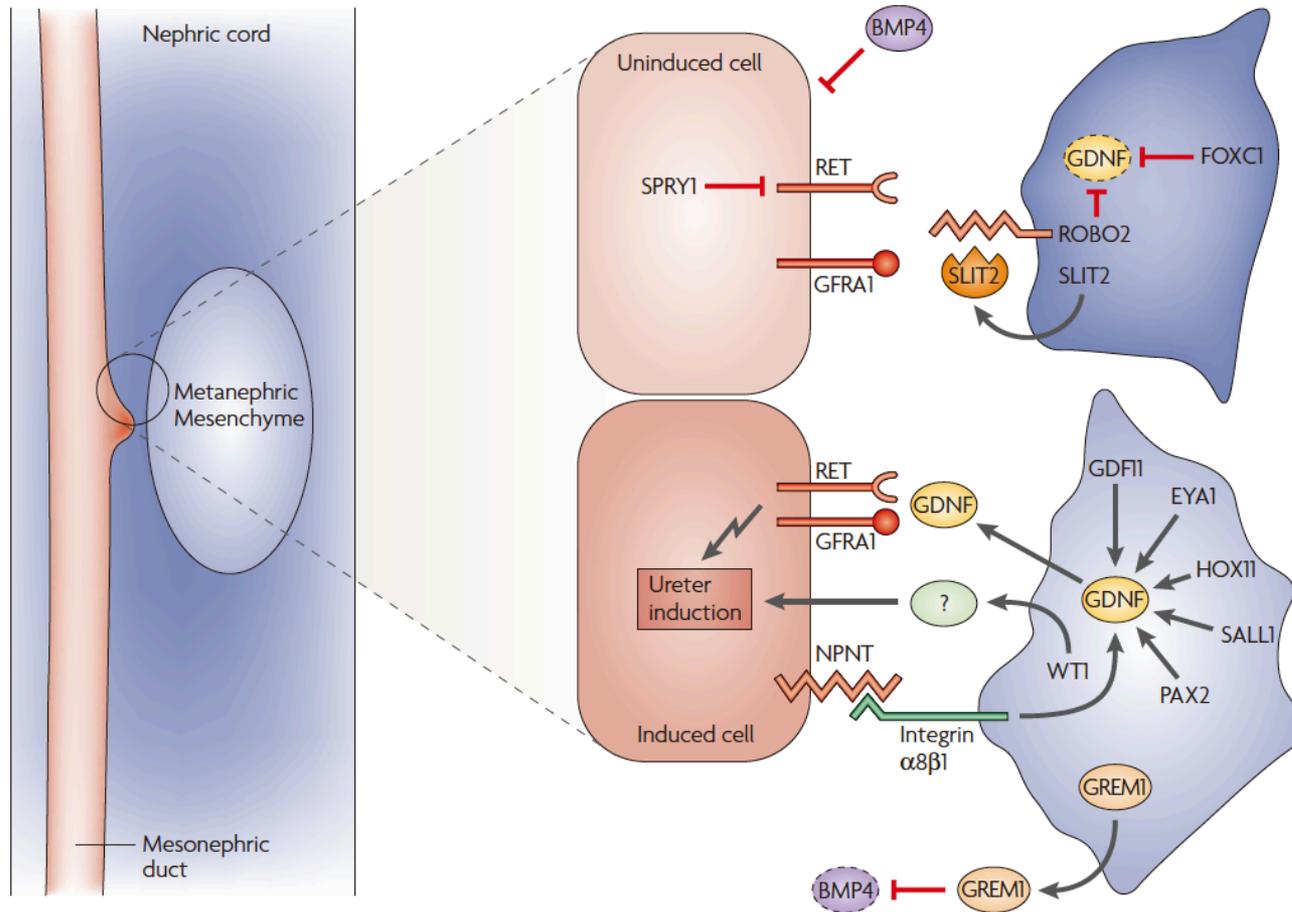
侵入した尿管芽の周囲に  
間葉が凝集し、帽子状の  
構造(**Cap mesenchyme**)  
を形成する。

逆に後腎は尿管芽の分枝を  
誘導するとともに、自らは  
上皮へと分化する。

mesenchyme to epithelial  
transition (MET)



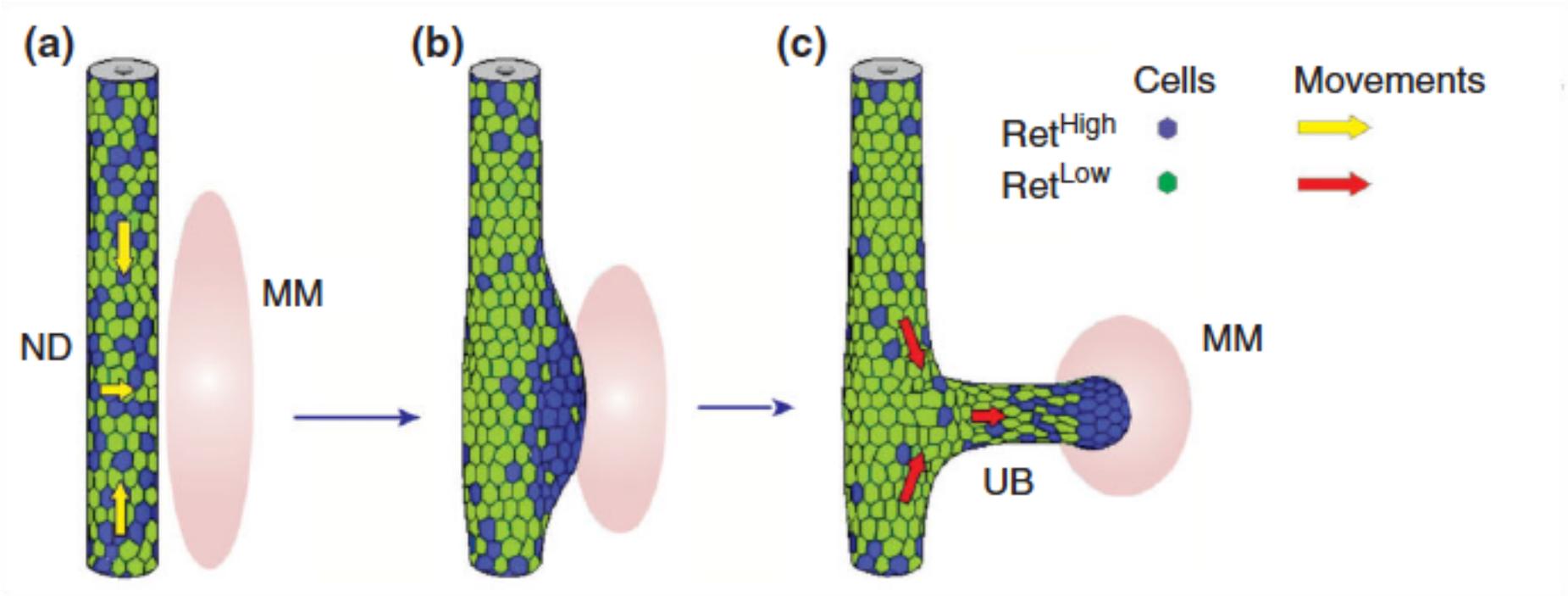
# 尿管芽侵入のメカニズム



本来はBMP4が尿管芽の侵入を妨げているとともに、FOXC1が後腎間葉のGDNF発現を妨げている。

尿管芽が侵入する近傍の後腎間葉からは (1) BMP antagonist であるGREM1が分泌され、BMP4の活性を抑制するとともに、 (2) GDNFが尿管芽のRET, GFRA1に結合し、尿管芽の侵入を誘導する。

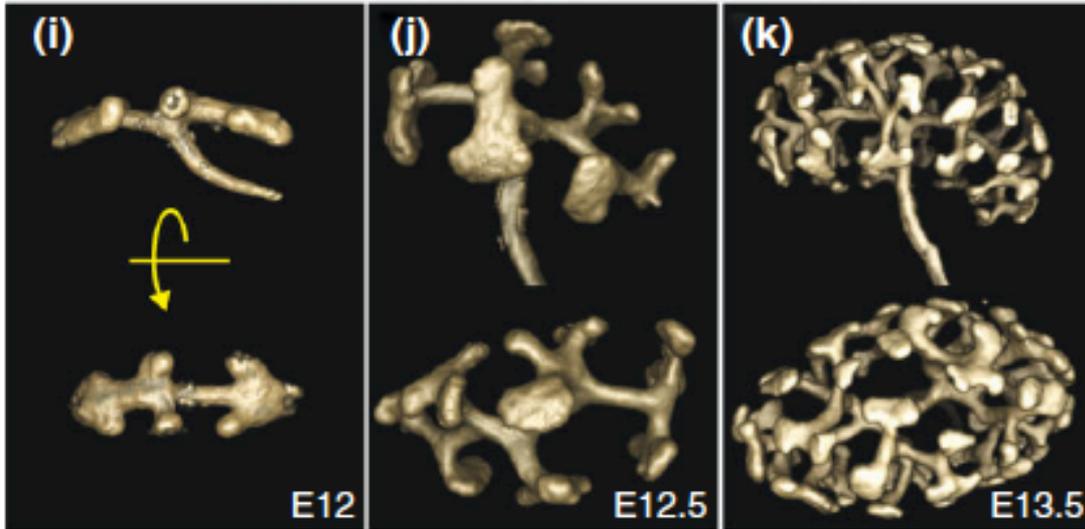
# 尿管芽侵入のメカニズム



Ret発現の強い尿管芽細胞がより速く動き、後腎間葉に侵入する

Genetic controls and cellular behaviors in branching morphogenesis of the renal collecting system  
Costantini F. WIREs Dev Biol 2012

元論文 *Ret*-Dependent Cell Rearrangements in the Wolffian Duct Epithelium Initiate Ureteric Bud Morphogenesis.  
Chi X et al. Dev Cell 2009

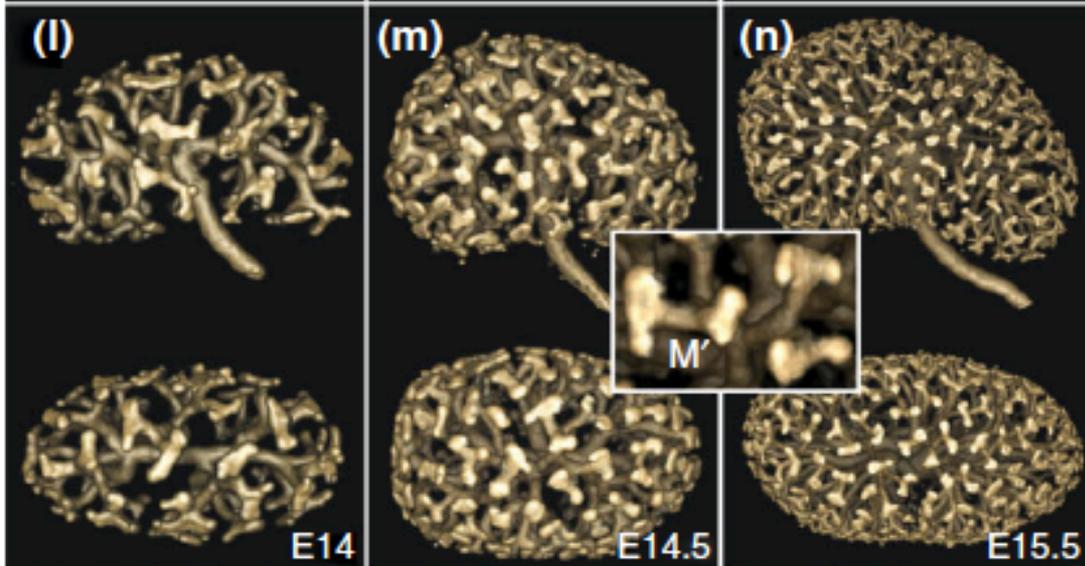


## マウス腎における尿管芽の分枝

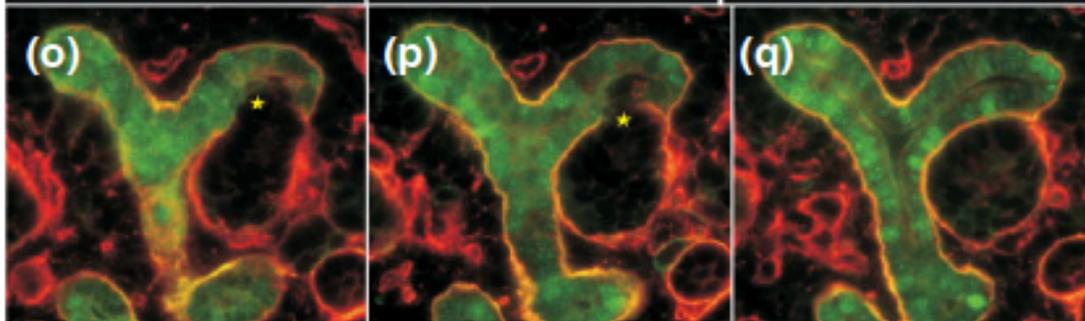
anti-pan-cytokeratin antibody  
で染色

次第に分枝して、構造を複雑化  
していくのが分かる。

o-qはserial section, E15.5



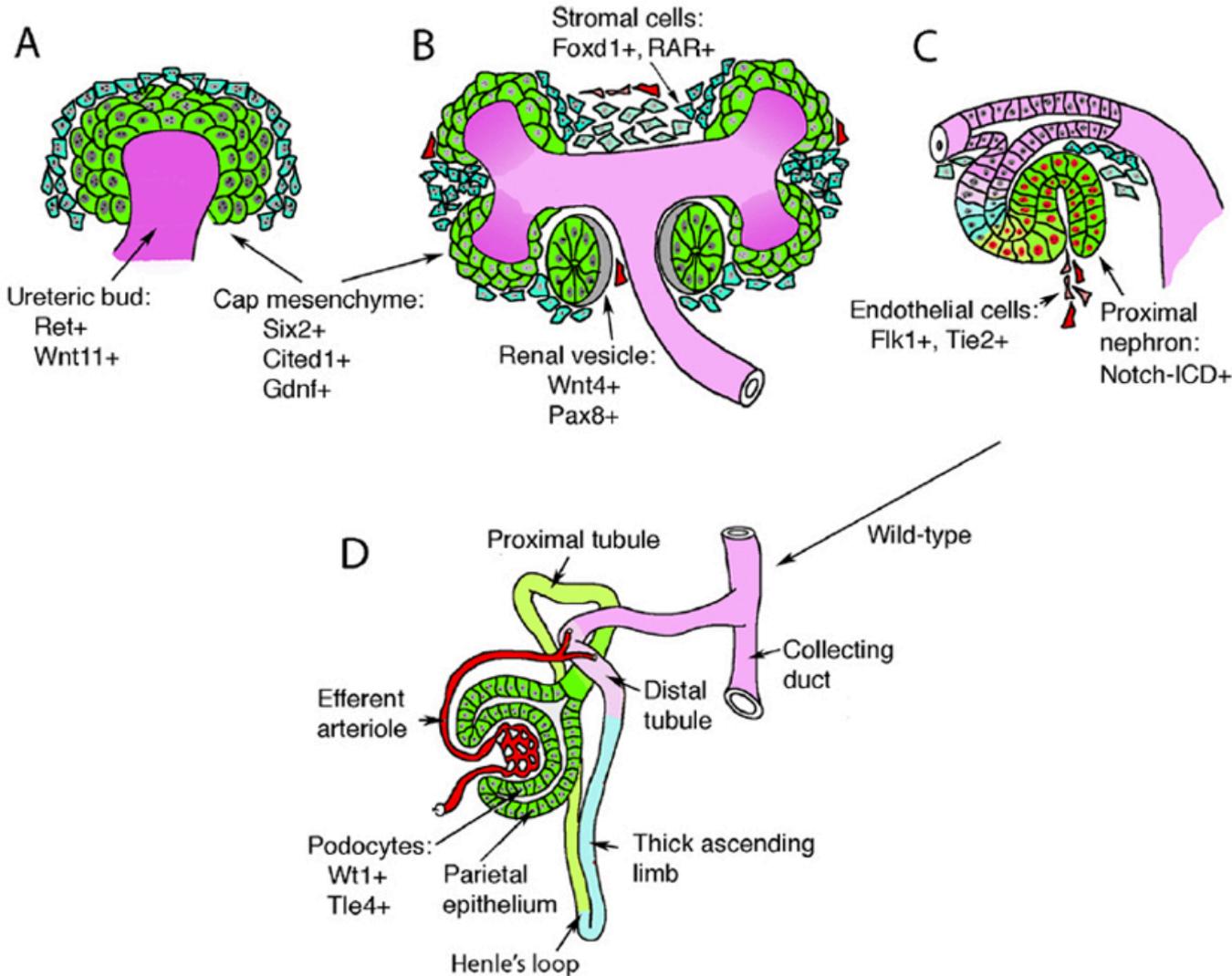
Nephronが尿管芽に結合している  
部分で基底膜が欠損している  
のが分かる。



Genetic controls and cellular behaviors in  
branching morphogenesis of the renal  
collecting system Costantini F.

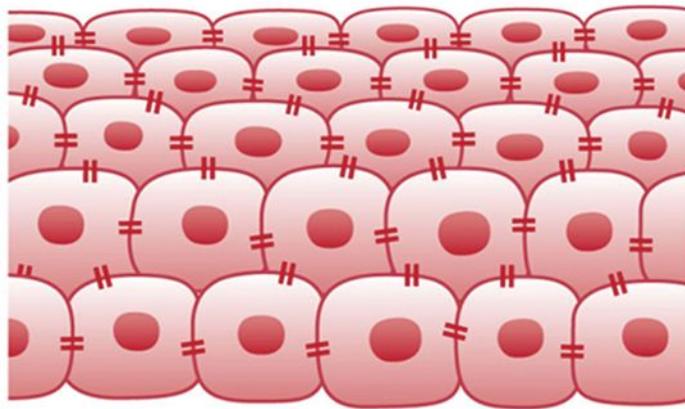
WIREs Dev Biol 2012

# 尿管芽の侵入と後腎間葉の分化

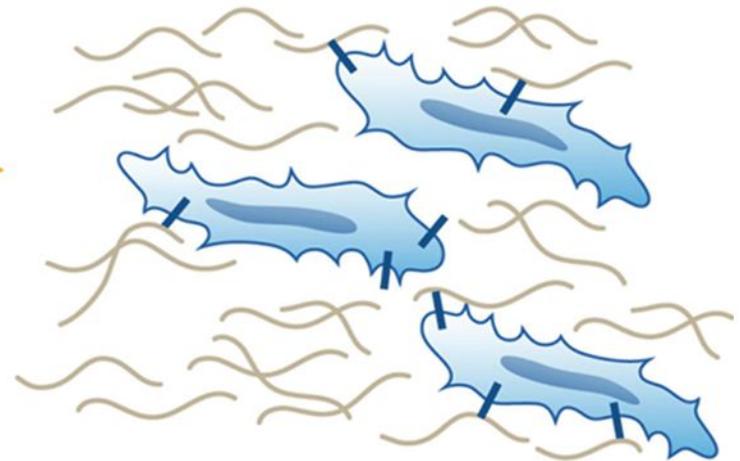


後腎間葉が上皮化  
↓  
Renal vesicle  
↓  
Comma-shaped body  
↓  
S-shaped body  
ここで  
元は同じ細胞から  
ボウマン嚢  
ポドサイト  
近位尿細管  
ヘンレループ  
遠位尿細管  
へと分化しはじめる

# Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) & mesenchymal-to-epithelial transition (MET)

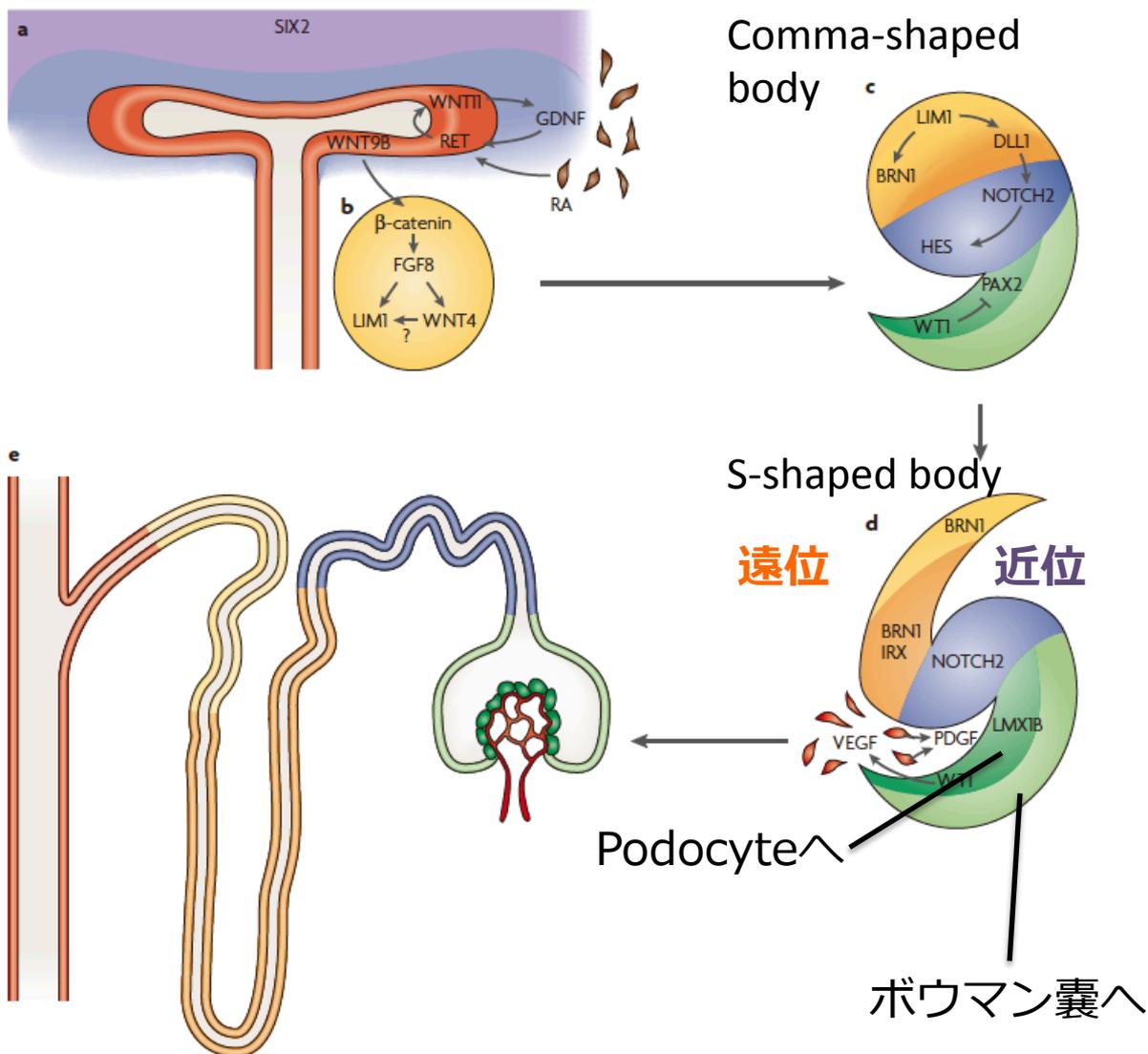


Tight cell contact  
Polarity maintained  
↑ E-cadherin



Motile, invasive  
Cell-matrix interaction  
↑ N-cadherin  
↑ Fibronectin  
↑ Vimentin

# ネフロンのセグメント形成



Comma-shaped bodyにおける遺伝子発現の違いがs-shaped bodyについても続く。

Podocyteになる部分はVEGFを発現し、**内皮を遊走**させる。

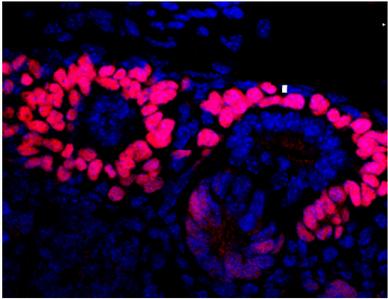
内皮はPDGFなどを出して**メサンギウム細胞の侵入**を促進する。

Podocyteとボウマン嚢は元は似通った細胞集団

尿管芽は**集合管**に分化する

# 生後ネフロン前駆細胞が失われると ネフロン新生が停止する

Six2陽性ネフロン前駆細胞



ネフロン前駆細胞がいる  
nephrogenic zone

ここで消失

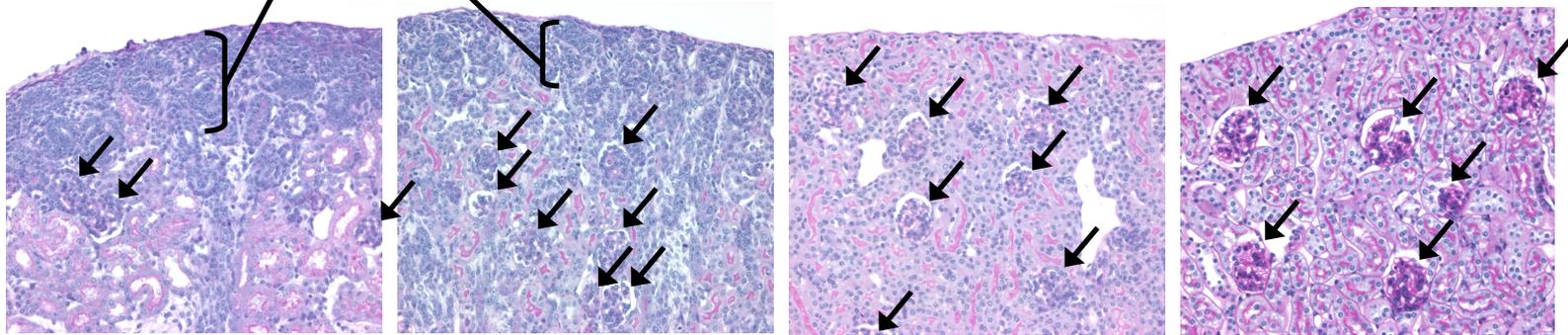
マウス腎

生後1日

生後7日

生後14日

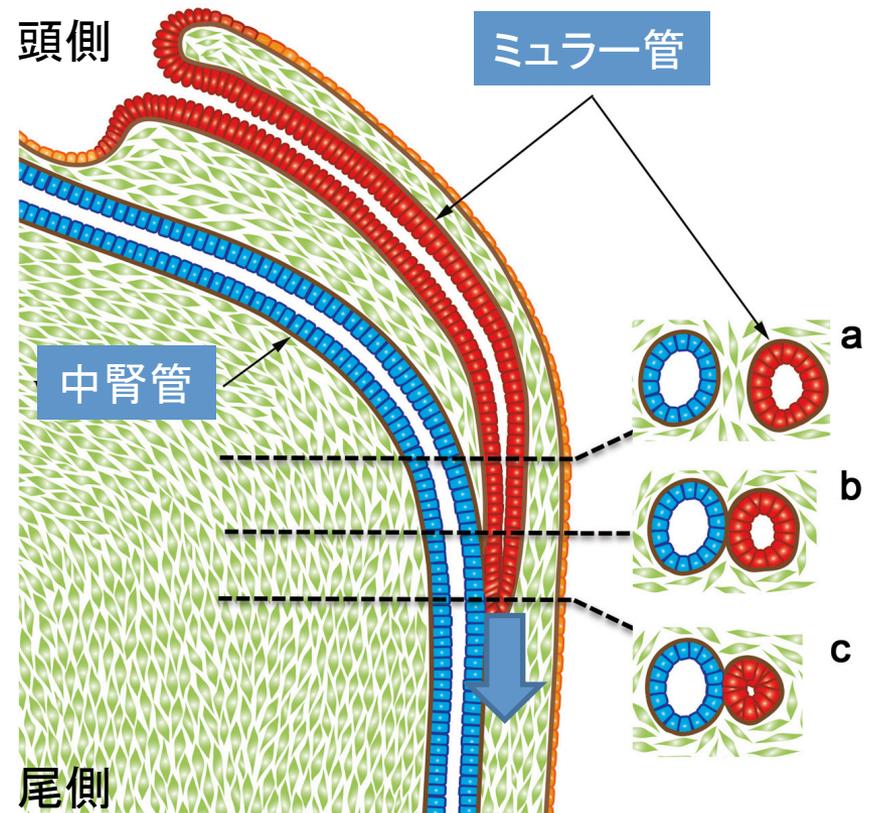
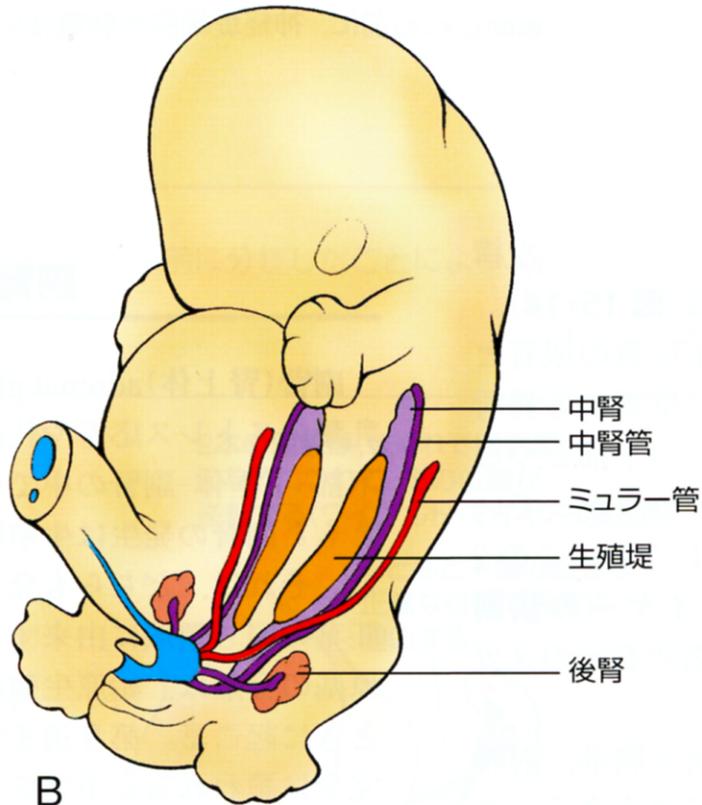
✓糸球体  
adult



ネフロン前駆細胞を保つことができれば、腎臓の再生に非常に役立つと期待できる

# ミューラー管の発生

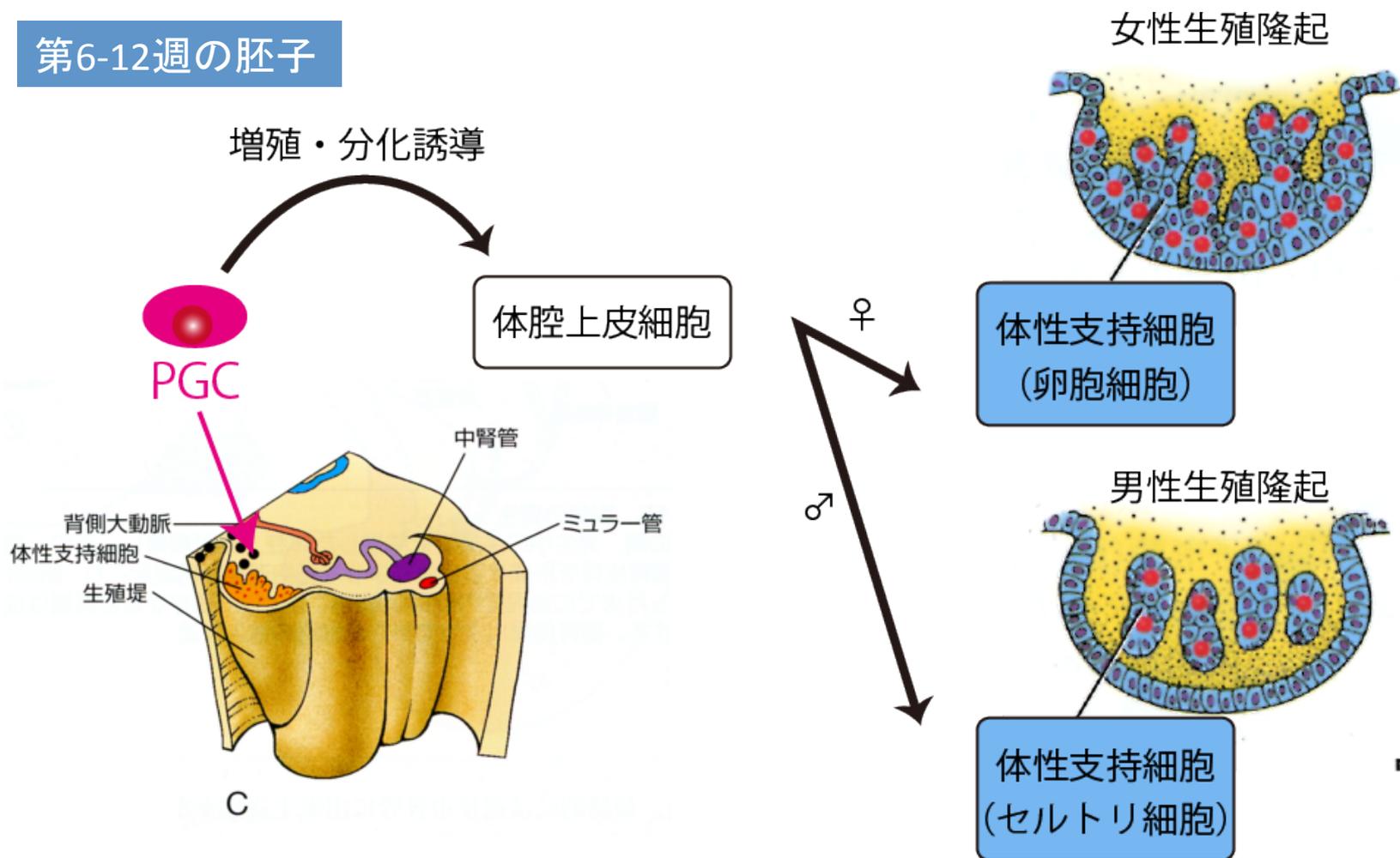
第5-6週の胚子



Robboy et al., 2017

# PGCによる生殖腺の分化誘導

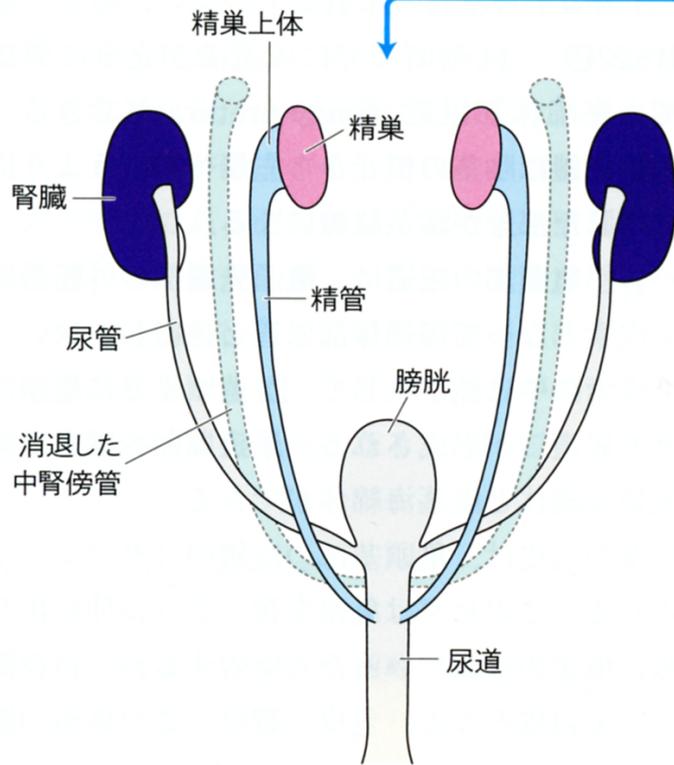
第6-12週の胚子



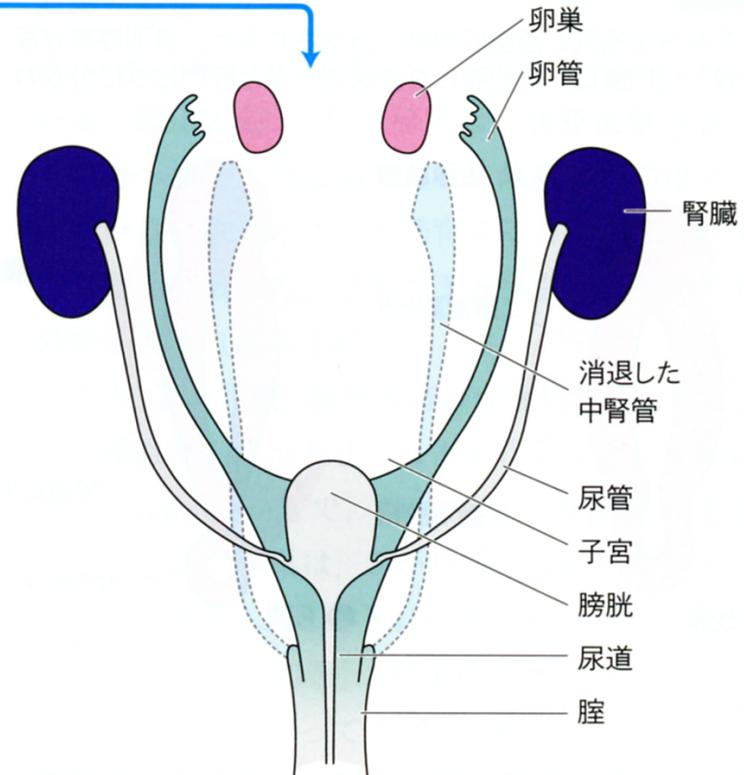
# 生殖管(精管・卵管)の分化

第6-12週の胚子

未分化期



男性



女性