

京都大学	博士 (医学)	氏名	勝部 元紀
論文題目	Critical Growth Processes for the Midfacial Morphogenesis in the Early Prenatal Period (中顔面形態形成における胎児期初期成長の重要性)		
(論文内容の要旨) 【目的】 中顔面の先天異常疾患はしばしば顕著な変形を呈し、治療は困難なことが多い。その病態生理の解明は診断や治療において非常に重要だが、基礎となる正常発達の解明は十分とは言えない。その理由として、中顔面形態形成に重要な胎児期初期では顔面骨格が骨化していないため X 線などの画像機器で詳細に描写できなかったことや、中顔面骨格の複雑な形態変化を三次元的に定量化できなかったことが挙げられる。そのため、本研究では未骨化の胎児骨格も詳細に描写可能な MRI 画像を用いて形態解析を行った。Geometric morphometrics という解析手法を用いることで、胎児期初期の中顔面骨格の三次元的な正常発達を定量解析し、その成長過程を可視化した。また、中顔面後退を呈する先天異常疾患において、鼻中隔や頭蓋底は動物実験や臨床研究からその責任部位と考えられているが、ヒト胎児においては不明であった。そこで本研究では胎児期における中顔面骨格と鼻中隔および頭蓋底との関連性についても検証した。 【方法】 京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センター所蔵のヒト胚子胎児標本群のうち、胚子 1 体、胎児 59 体の合計 60 体を用いた。頭殿長 (CRL) は 29.8~225 mm であった。標本の大きさに合わせて 7 テスラまたは 3 テスラの MRI にて画像を得た。全標本において、頭蓋底、中顔面の骨格表面に設定したランドマーク 31 点の座標値を取得し、プロクラステス分析、主成分分析を施行した。第 1-3 主成分と CRL の多変量回帰分析から成長ベクトル (Allometric shape [AS] vector) を算出し、このベクトルに沿った形態変化を可視化した。更にこのベクトルに正射影した点を得点化 (AS score) して CRL との散布図を作成した。この散布図において 2 本の回帰直線を最適化するように標本群を分ける CRL を switch point として算出した。また、発達における成長中心と中顔面骨格の関係性について調べるため、ランドマークを成長中心の 17 点 (Block 1) と中顔面の 14 点 (Block 2) に分け、成長による形態変化を除いたデータを用いて部分最小二乗法 (PLS) を施行し、可視化した。 【結果】 成長ベクトルに沿った形態変化において、中顔面では、鼻孔や眼窩などは縮小傾向を認めたが、一方で、頬骨は前外側方向に顕著に拡大していた。また上顎骨外側部の前方成長も認めた。頭蓋底においては前頭蓋底の前後方向の拡大や中頭蓋窩中央部の相対的縮小を認めた。AS score と CRL から算出した switch point は 67.4 mm であり、妊娠週数では約 13 週に相当することがわかった。PLS の結果において、第 1-3 軸 (PLS 1-3) の寄与率はそれぞれ 71.2%、9.1%、6.5%であった。PLS 1 は非常に強相関性を認め ($r = 0.884$; $p < 0.001$)、鼻中隔の前後方向拡大と上顎や頬骨の前方拡大などの関係性を示していた。PLS 2 でも強い相関性を認め ($r = 0.825$; $p < 0.001$)、蝶形骨前方部の前後方向への拡大と上顎骨の前方拡大の関係性を示していた。 【考察と結語】 胎児期初期における中顔面骨格の 3 次元的定量解析を行った結果、中顔面、特に頬骨における妊娠 13 週までの急激な前外側方向への発達があきらかになり、この時期の成長は			

中顔面形態形成において必要不可欠であることが示唆された。更に、鼻中隔や蝶形骨前方部などの成長中心が胎児期にはすでに中顔面前方成長と強い関連性があることが示された。

(論文審査の結果の要旨)

中顔面形成異常の病態把握、診断および治療において、その形態形成の解明は非常に重要である。しかしながら、胎児期初期の顔面骨格は主に軟骨で構成されることから、既存の方法では詳細な観察や定量的解析は困難であった。

本研究では、京都大学先天異常標本解析センター所蔵のヒト胚子 1 体、胎児 59 体の合計 60 体を使用した。胎児期初期の中顔面骨格形態形成を三次元的に捉えるため、高解像度 MRI 画像を取得し、Geometric morphometrics を用いて形態解析を行った。主成分分析の結果 (第 1-3 主成分) と頭殿長の多変量回帰分析により Allometric shape (AS) ベクトルを算出し、ベクトルに沿った形態変化を可視化した。

最も顕著な形態変化は頬骨に認め、前外側方向へ発達していた。また、その形態変化の度合いを AS スコアとして点数化したところ、成長様式は妊娠約 13 週で変化しており、それ以前の急速な発達が中顔面形態形成に必要な過程であることが示唆された。さらに、顔面骨格発達と成長中心の関連性を、部分最小二乗法を用いて調べた。その結果、両者には強い関連性が示され、成長中心は胎児期の中顔面骨格発達においても重要な役割を担っていることがわかった。

以上の研究はヒトの胎児期における中顔面形態形成の解明に貢献し、今後の顔面先天異常疾患の病態解明や診断に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 2 月 7 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。