

京都大学	博士（医学）	氏名	岸本 英明
論文題目	Three-Dimensional Imaging of Palatal Muscles in the Human Embryo and Fetus: Development of Levator Veli Palatini and Clinical Importance of the Lesser Palatine Nerve (ヒト胚子胎児における口蓋筋の3次元画像解析:口蓋帆挙筋の発生と小口蓋神経の臨床的な重要性)		
(論文内容の要旨)			
<p>口唇口蓋裂の日本における発生率は約500出生中1人とされており、最も頻度の高い先天異常の1つである。口唇口蓋裂児全体の4分の3が口蓋裂を有しており、口蓋裂の治療は、良好な鼻咽腔閉鎖機能の獲得という機能的改善が主目的となる。口蓋裂手術後、90%の患児は正常構音を獲得するが、残りの10%に鼻咽腔閉鎖機能不全が残存することによる構音障害が生じる。しかし、会話時における鼻咽腔閉鎖機能が良くない症例も多くは嚥下時には良好な鼻咽腔閉鎖機能が獲得されている。この会話時と嚥下時の鼻咽腔閉鎖機能の違いが生じる原因を解明する一助として、口蓋筋の中でも最も鼻咽腔閉鎖機能に重要である口蓋帆挙筋の発生と神経支配を明らかにするために、胚子胎児標本を用いて組織学的検討および三次元画像の解剖学的解析を行った。</p> <p>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に所蔵されるヒト胚子胎児の標本の観察研究を行った。胚子期においては、現在の胚子学において一般的な分類方法であるカーネギーステージ分類(CS)に基づいて観察を行った。胚子(n=32:CS19, n=2; CS20, n=10; CS21, n=10; CS22, n=5; CS23, n=5)と胎児(n=6; 32mm≤頭臀長CRL≤40.8mm)を組織学的(HE染色)に観察した。また、従来の吸収コントラストに基づくものよりも約1000倍の高解像度の画像が得られる位相コントラストX線CT(PCT)(高エネルギー加速器研究機構, つくば, 日本)にて胚子2例(CS21, n=1; CS23, n=1)、さらに7テスラのMRI(Biospec 70/20 USR, Bruker Biospin MRI GmbH, Ettlingen, Germany)を用いて胎児4例(50mm≤頭臀長CRL≤65mm)の未切断の標本の3次元画像撮像を行った。</p> <p>PCTを用いて口蓋帆挙筋の発生初期の3次元画像撮像に初めて成功した。組織学的な観察においてもPCTにおいてもCS21以降で、口蓋帆挙筋が第1鰓弓と第2鰓弓の間の第1鰓溝由来の耳管の咽頭への開口部直下に認められ、CS21が口蓋帆挙筋の発生時期であると判明した。7テスラのMRIでは、胎児期において口蓋帆挙筋が耳管の後下方を併走しているのが観察し得た。早期胎児においては組織学的観察により小口蓋神経が口蓋帆挙筋を神経支配している所見を得た。</p> <p>過去の頭殿長に基づく口蓋帆挙筋の発生時期は、報告間で乖離があったが、CSを用いることで統一されると思われる。さらにPCTを使用することで標本を損傷することなく詳細な3次元画像を得ることが可能になった。口蓋帆挙筋の由来は、第4～6鰓弓由来であり、運動神経支配は咽頭神経叢であるという考えが大勢を占めている。一方、第2鰓弓由来である顔面神経は小口蓋神経を介して軟口蓋の口蓋腺への神経支配を行っているが、顔面神経は口蓋帆挙筋の運動にも関与しているという報告がこれまでもあった。今回の観察結果で、小口蓋神経が口蓋帆挙筋を神経支配していたことから、口蓋帆挙筋は咽頭神経叢と顔面神経の二重支配を受けていることが示唆され、これにより嚥下時と会話時の鼻咽腔閉鎖動態の違いが生じるものと推測</p>			

される。小口蓋神経の関与をさらに裏付けるためには臨床研究が必要になるが、すでに臨床研究を開始し、手術中に小口蓋神経を神経刺激し、口蓋帆挙筋の筋電図の波形が得られることを確認している。

口蓋帆挙筋はCS21以降に第1鰓溝由来の耳管の咽頭への開口部直下に認められ、胎児期においても耳管の後下方を併走することが示された。さらに胎児の組織学的観察で小口蓋神経が口蓋帆挙筋を神経支配していることが示された。これまで口蓋形成手術時に着目されることのなかった小口蓋神経を同定温存することが、術後の言語成績の改善につながることを期待される。

(論文審査の結果の要旨)

口蓋裂の治療目的は良好な鼻咽腔閉鎖機能の獲得である。口蓋裂手術後、嚥下時の鼻咽腔閉鎖機能は、ほぼ全例獲得されるが会話時には約1割で鼻咽腔閉鎖機能不全が残存し構音障害の原因となる。この会話時と嚥下時の違いが生じる原因を解明するために京都大学先天異常標本解析センターの胚子胎児標本を用いて研究を行った。カーネギーステージ分類(CS)19から23までの胚子標本(n=32)と胎児標本(n=6)を組織学的に観察した。また7テスラのMRIと、従来のCTの約1000倍の解像度をもつ位相コントラストX線CT(PCT)を用いて、口蓋帆挙筋(LVP)発生初期の3次元撮像を行った。組織学的観察およびPCTにおいて、CS21以降の胚子で口蓋帆挙筋が第1鰓溝由来の耳管の咽頭への開口部直下に認められ、CS21がLVPの発生時期であると判明し、胎児期標本においては、小口蓋神経(LPN)のLVPへの神経支配の可能性が示唆された。これらの観察研究の結果から、LVPは咽頭神経叢だけでなく、LPNを介しての顔面神経の二重支配を受けていることが示唆され、MRIの3次元イメージングによっても支持された。LPNが鼻咽腔閉鎖動態に関与していることを裏付けるために、臨床研究を開始し、口蓋裂手術時にLPNを神経刺激するとLVPの筋電図が得られることを確認した。

以上の研究は、3次元イメージングの有用性を明らかにすると共にLVPの発生時期と神経支配の解明に貢献し、口蓋裂治療法開発の基盤となるものと思われる。

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29年5月23日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降