



TITLE:

Relationship Between Physiological Umbilical Herniation and Liver Morphogenesis During the Human Embryonic Period: A Morphological and Morphometric Study(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kanahashi, Toru

CITATION:

Kanahashi, Toru. Relationship Between Physiological Umbilical Herniation and Liver Morphogenesis During the Human Embryonic Period: A Morphological and Morphometric Study. 京都大学, 2020, 博士(人間健康科学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13333>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; This is the peer reviewed version of the following article: [Toru Kanahashi, Shigehito Yamada, Akio Yoneyama, Tetsuya Takakuwa. (2019), Relationship Between Physiological Umbilical Herniation and Liver Morphogenesis During the Human Embryonic Period: A Morphological and Morphometric Study. Anat Rec (Hoboken). 2019 Nov;302(11):1968-1976. doi: 10.1002/ar.24149. Epub 2019 May 29], which has been published in final form at DOI: <https://doi.org/10.1002/ar.24149>. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions.

京都大学	博士（人間健康科学）	氏名	金橋 徹
論文題目	Relationship Between Physiological Umbilical Herniation and Liver Morphogenesis During the Human Embryonic Period: A Morphological and Morphometric Study （ヒト胚子期にみられる生理的臍帯ヘルニアの発生要因について - 肝形成との関連に基づいた形態及び形態計測学的検討）		
（論文内容の要旨） ヒト胚子期において中腸は急速に伸長し、一次腸ループを形成する。一次腸ループは臍帯内の胚外体腔中へ一時的に脱出した後（生理的臍帯ヘルニア）、胎児期初期になると腹腔内へ還納する。生理的臍帯ヘルニアの起こる原因は、「同時期に肝臓が急速に成長して腹腔のほとんどを占める結果、腹腔が一過性に一次腸ループを入れるには足りなくなってしまうため」と1899年に報告されて以降、今日まで文献や教科書に同様の記載がみられる。 修士課程時において、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が保管している外表奇形がみられないヒト胚子1156例から、肝臓体積値を用いたスクリーニングによって肝臓形態形成異常の疑いのあるものを53例に認め、53例から詳細な形態形成の解析を行って、9例の肝臓形態形成異常群を報告した（Kanahashi et al., 2016）。9例のうち肝臓低形成4例（Carnegie stage [CS] 20~21）、肝臓無形成2例（CS21）が認められ、そのうちCS21の4例で、腸ループが胚外体腔へ脱出していることを確認した。生理的臍帯ヘルニアの発生要因を、さらに検討するために上記4例を用いて肝臓の形態形成との関連に基づいた、詳細な形態観察並びに形態計測による解析を行った。 上述の肝臓低形成2例（HY1, HY2）と無形成2例（AG1, AG2）の4例と、外表及び内部器官の形態が正常の2例の計6例（全てCS21）を対象とした。6例は位相コントラストX線CT（高エネルギー加速器研究機構、つくば、日本）にて撮像し、その画像データから3次元画像解析ソフトAmira（ver. 5.5, Visage Imaging, Berlin, Germany）を用いて肝臓と食道、胃、十二指腸、膵臓、腸ループ、結直腸を抽出し、3次元再構築を行った後、抽出器官の形態観察並びに、腸ループの全体の長さ、胚外体腔における長さ、腹腔及び肝臓体積を計測した。 肝臓低形成、無形成4例における腸ループの形態形成は、二次腸ループや盲腸の位置において正常例と違いがみられた。AG1を除く3例（HY1, HY2, AG2）は、盲腸が正常例と同様に上腸間膜動脈の左側に位置していたが、AG1では腸ループの先端に位置していた。腸ループの遠位端にあたる胚外体腔と腹腔の境界部分は正常例とAG1では腸管が直線的にみられたが、それ以外の3例では境界部分に二次腸ループがみられた。腸ループの全体の長さは、HY1・HY2は正常例の長さと比較して同等かやや長く、AG1・AG2では短かった（正常例；29, 26[mm]、HY1；27、HY2；33、AG1；23、AG2；21）。一方、胚外体腔における腸ループの長さは、HY1・HY2では正常例よりやや長く、AG1・AG2は同等であった（正常例；20, 17[mm]、HY1；23、HY2；22、AG1；19、AG2；18）。胚外体腔の長さとの比では、HY1・HY2は正常例の値と同等もしくは高く、AG1・AG2は正常例の値より高かった（正			

常例；69, 65[%]、HY1；84、HY2；67、AG1；82、AG2；87)。4例全ての腹腔体積値は正常例と比較して明らかに小さかったが（正常例；63, 50[mm³]、HY1；30、HY2；36、AG1；21、AG2；18）、腹腔体積値から肝臓体積値を引いて求めた値とした腸管体積値は正常例とほぼ同等であった（正常例；24, 16[mm³]、HY1；23、HY2；28、AG1；21、AG2；18）。上部消化管（胃、十二指腸）と膵臓の形態観察では、4例全ての胃の噴門部と膵臓・十二指腸の接合部の2点が正常例とほぼ同じ位置を示したが、その他の部位に偏移がみられた。

今回の解析結果から、肝臓低形成・無形成例と正常例で、腸ループの長さや腸ループが胚外体腔へ出ている割合はほぼ同じであったこと、また肝臓体積値が小さいほど腹腔体積値も小さかったことから、腸管の成長や生理的臍帯ヘルニアの発生は、肝臓の成長とは無関係であり、生理的臍帯ヘルニアは、中腸と腹腔スペースの両者がほぼ正常に成長することによって引き起こされることが強く示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

ヒト胚子期に形成される一次腸ループは、臍帯内の胚外体腔中へ一時的に脱出後（生理的臍帯ヘルニア [Physiological umbilical herni; PUH]）、胎児期初期に腹腔内へ還納する。PUHの原因は、同時期に肝臓が急速に成長して腹腔の多くを占める結果、腹腔が一過性に一次腸ループを入れるには足りないため、と1899年に報告されてから詳細な解析は行われていない。2016年に報告した肝臓形成異常群の中から（Kanahashi et al）、Carnegie stage (CS)21の肝臓低形成、無形成4例にPUHが確認された。PUHの発生要因をさらに検討するため、上記4例と正常2例を用いて肝臓の形態形成との関連に基づいた詳細な形態観察と形態計測による解析を行った。肝臓無形成1例(AG1)を除く3例は、盲腸が正常例と同様に上腸間膜動脈の左側に位置していたが、AG1は腸ループの先端に位置していた。腸ループの遠位端にあたる胚外体腔と腹腔の境界部分は正常例とAG1では腸管が直線的にみられたが、残り3例は境界部分に二次腸ループがみられた。上部消化管（胃、十二指腸）と膵臓は4例全てで胃の噴門部と、膵臓・十二指腸の接合部の2点が正常例とほぼ同じ位置を示したが、その他の部位に偏位がみられた。肝臓低形成・無形成4例と正常例では、腸ループの長さや腸ループが胚外体腔へ出ている割合はほぼ同じであった。4例の腹腔体積値は正常例と比較して明らかに小さかったが、腹腔内の腸管体積推定値は正常例とほぼ同等であった。PUHは中腸と腹腔スペースの両者がほぼ正常に成長することによって引き起こされ、腸管の成長やPUHの発生は肝臓の成長とは無関係であることが示唆された。以上の研究はヒト胚子期に起こるPUHの解明に貢献し人体発生学や胎児診断に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（人間健康科学）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、令和2年1月16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。