

京都大学	博士（医学）	氏名	山口 豊
論文題目	Three-dimensional visualization and quantitative analysis of embryonic and fetal thigh muscles using magnetic resonance and phase-contrast X-ray imaging (MRI および位相差 X 線 CT を用いたヒト胚子・胎児大腿筋の三次元可視化と定量解析)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】ヒトの下肢の特徴のひとつとして直立二足歩行が挙げられるが、その獲得に着目したヒト下肢筋の発生についての研究はほとんどない。胎生期におけるヒト下肢筋の正常発達は、胎動により生じる刺激に影響を受けることが知られており、近年では超音波を用いた胎動の定量解析が行われている。一方で、個々の骨格筋の形成過程は詳細には示されておらず、直立二足歩行に適した筋構成を獲得するまでの成熟過程についてもまだ明らかにされていない。その理由として、従来の連続組織切片を用いたヒト胎生期の形態解析では個々の筋の三次元的な相互関係の解析や定量化が困難であったことが挙げられる。</p> <p>【目的】本研究では位相差 X 線 CT および MRI を用いてヒト胚子・胎児の大腿筋の三次元再構成と定量化を行い、個々の筋の経時的变化を示す四次元アトラスを作成することで胎生期における筋骨格系の分離・成熟を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【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の所蔵するヒト胚子・胎児のホルマリン固定標本から胚子標本 14 体(カーネギーステージ(CS)18~23)、胎児標本 29 体(頭殿長(CRL)34~225mm)の合計 43 体を用いた。これらの標本を大きさに合わせて位相差 X 線 CT、7 テスラ MRI または 3 テスラ MRI を用いて撮像し、得られた画像をもとに下肢筋骨格系の三次元モデルを作成した。胚子期後期から終期においては大腿部を中心とした股関節周囲の個々の筋の分離過程を、胚子期終期から胎児期中期においては大腿筋の成熟過程を評価した。また、位相差 X 線 CT 画像の解像度を検証するためにヒト胚子連続組織切片 15 体(CS19~23)の観察も行った。</p> <p>【結果】胚子期後期において、CS18 で大腿骨原基の周囲にいくつかの筋塊が観察された。個々の骨格筋への分離はCS19よりはじまり、浅層から深層へと分離・形成が進む傾向があった。大腿部の筋は CS21 に分離が完了し、CS22 以降では対象とした全ての筋の形成が確認できた。ほとんどの筋は分離中に位置の変化は生じなかったが、大殿筋は大腿骨の長軸に対して垂直方向に形成がはじまり、発達が進むにつれて平行方向への筋走行の変化が見られた。胚子期終期から胎児期中期において、CRL と大腿骨長には強い相関があり、大腿骨体積と大腿筋体積も一定のバランスを保ち成長することが示された。また、大腿部の筋組成を見ると筋形成初期から前方区画筋群の比率が高い傾向が見られ、さらに発達に伴って直立二足歩行に重要な単関節筋の比率が増加していくことがわかった。</p> <p>【結論】ヒトの股関節周囲筋は胚子期の CS22 頃に分離が完了し、胎児期初期から中期にかけて直立二足歩行に適した筋組成の比率を獲得することが示された。これにより、二足歩行獲得に向けた準備は出生後ではなく胎児期初期から始まっていることが示唆される。本研究で作成された四次元アトラスは筋骨格系の正常・異常の成長予測やヒトの運動機能の獲得過程の解明に寄与すると考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

ヒトの下肢筋の正常発達は胎動により生じる刺激に影響を受けることが知られているが、胎生期における個々の骨格筋の形成過程や成熟過程は未だ明らかにされていない。本研究は、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所蔵するホルマリン固定のヒト胚子標本 14 体、ヒト胎児標本 29 体を対象にし、位相差 X 線 CT、7 テスラ MRI および 3 テスラ MRI の 3 つの高精細な撮像機器を用いて大腿筋の三次元再構成を行ったものである。胚子期終期から胎児期中期にかけては、得られた三次元モデルをもとに大腿骨体積や大腿筋体積を計測した。その結果、ヒトの大腿部の筋肉は Carnegie stage (CS) 19 頃より分離がはじまり、CS22 までに全ての筋が形成されることが可視化された。また、胚子期終期にはすでに大腿部前区画の比率が高いというヒト特有の筋骨格系の特徴を持ち、胎児期初期から中期の成長に伴い広筋群や内転筋群などの単関節筋の比率が高くなってヒト成人の筋組成に近づくことがわかった。これにより、二足歩行に適したヒト特有の筋組成の獲得は出生後ではなく胎児期初期から始まっていることが明らかになった。

以上の研究はヒト胚子・胎児における大腿筋形態形成の解明に貢献し、ヒトの運動機能獲得過程の解明、正常な発達の予測、先天性筋疾患を発見するための指標等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、令和 5 年 2 月 3 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。