

京都大学	博士（医学）	氏名	宇都宮夏子
論文題目	The first 3D analysis of the sphenoid morphogenesis during the human embryonic period (ヒト胚子期における蝶形骨の三次元形態解析)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>【背景】 発生過程において、顔面骨に先行して発生する頭蓋底は、顔面骨の成長の足場と考えられており、特に蝶形骨には頭蓋の成長軟骨ともいえる軟骨縫合が複数存在し、その発生過程は極めて重要な研究対象である。頭蓋底の形状は動物種によって異なることが知られているため、ヒト特有の成長様式も存在するはずである。しかしながら、ヒト胎児標本の希少性や、微小構造の観察手法の限界により、ヒト発生初期の頭蓋底の形態研究は非常に少なく、連続的な形態変化に関しては記述レベルの研究もほとんど認めない。また、蝶形骨のような複雑な形状に関しては、従来の観察手法では立体的な形状把握が困難であった。本研究は、ヒト胚子の蝶形骨を中心とした頭蓋底の三次元的な形態観察を行い、正常な成長における詳細な形態形成過程を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【対象と方法】 京都大学医学部附属先天異常標本解析センターに所属するヒト胚子標本を用い、カーネギーステージ17から23の正常ヒト胚子、連続組織切片65体およびホルマリン固定標本57体を対象とした。ホルマリン固定標本に対しては、位相差X線CT(以下、位相CT)で撮像をおこなった。位相CTとは、X線が物質を通った後に生じる位相のずれを再構成して画像化する手法であり、柔らかい胚子の組織でも13$\mu\text{m}/\text{voxel}$の高解像度の画像が取得可能である。研究方法としては、まず連続組織切片および位相CTにて蝶形骨の各部位の形状変化を詳細に観察した後、位相CTから各ステージの代表的な形態を示す3Dモデルを構築した。また、位相CTの正中矢状断において、計測可能な37体に対して頭蓋底角度を計測した。</p> <p>【結果】 3Dモデルの詳細な観察により、別々に発生した蝶形骨の各部位が結合してひとつの形態が形成されていく様子や、各神経孔の形成過程などが明らかとなった。また、蝶形骨の大部分はステージ20までに発生するが、以降のステージでは蝶形骨後方の形態変化はほとんど認められないのに対し、蝶形骨前方は大きく変化し続ける、という両者の形態変化の差が初めて可視化された。さらに、成長に伴う頭蓋底角度の変化を解析した結果、頭臀長を時間軸にとる場合は一定の傾向が見られなかったのに対し、カーネギーステージを時間軸にとることにより、ステージ21で一度最大(鈍角)となり、その後再び小さくなることが示された。</p> <p>【考察と結論】 蝶形骨の前方と後方は、異なる発生起源を有することが他動物の先行研究で示されている。本研究における蝶形骨の前方と後方で成長の相違が生じたという結果は、ヒトにおいても発生起源の境界がこの付近に存在することを想起させる。また、顔面先天異常における頭蓋底の形態異常は後方よりも前方にみられることが圧倒的に多く、頭蓋底前方と後方の成長の相違が発生初期にすでに認められるという点は、顔面先天異常の発生機序を考える上でも重要な所見と考えられる。さらに、頭蓋底角度については、頭臀長が単なる数値であるのに対し、カーネギーステージは外表形態を元に胚子の成長を段階化した分類方法であることから、ステージ21における角度の変化はこの時期に起こる何らかの発生現象の影響を受けるという可能性が示唆された。本研究により、従来の二次元的な手法では観察困難であった構造物が可視化され、複雑な形態をもつ蝶形骨の初期発生における連続的な形態形成過程が明らかとなった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)	
<p>蝶形骨は、顔面骨の形態形成に重要であると推察され、顔面領域の先天異常の発生メカニズム解明のためには、特に器官形成期であるヒト胚子期の蝶形骨の形成過程の把握が重要である。しかし、ヒト胚子期の蝶形骨発生に関するこれまでの研究では、カーネギーステージ(CS)分類の時間軸に沿った経時的な発生研究はなく、断片的にしか解明されていない。また、組織切片による二次元的な観察が主であり三次元での把握も不十分である。本研究は、ヒト胚子蝶形骨の発生過程を、CSの時間軸に従い、三次元的解析も含め詳細に解析することを目的とした。CS17から23(胎生6~8週頃)までの正常ヒト胚子標本を対象とし、組織切片65体および位相コントラストCT(PCX-CT)57体を詳細に観察した。また、PCX-CTにて各CSの代表的な3Dモデルを作成した。</p> <p>蝶形骨の各部位のCS毎の出現率を算出することにより、各部位の出現順序や、出現から形成完了までに要する時間などが明らかになった。また、3Dモデルの観察により、胚子期後期においてトルコ鞍の前方では後方に比べダイナミックな形態変化が長く続くことが示された。さらに、CS21で頭蓋底角度に一時的な平坦化が認められ、この時期に頭蓋領域で起こる発生学的事象との関連性が示唆された。</p> <p>以上の研究は、ヒト胚子期における蝶形骨の形態形成の解明に貢献し、今後の顔面および頭蓋底の発生過程の解明に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和6年7月17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。</p>	
要旨公開可能日:	年 月 日以降