

氏 名	なか づ とも こ 中 津 智 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2280 号
学位授与の日付	平 成 12 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学位論文題目	Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: Evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects (ヒトの神経管閉鎖は複数の箇所から始まる：ヒト胚子における所見と神経管閉鎖不全の病理発生との関連)
論文調査委員	(主 査) 教 授 川 口 三 郎 教 授 笹 井 芳 樹 教 授 塩 田 浩 平

論 文 内 容 の 要 旨

ヒト中枢神経系の原基である神経管の形成は、将来の頸部にあたる高さ（第4体節）から神経ヒダの癒合が始まり、頭尾両方向へとファスナーを閉じるように連続的に閉鎖が進み、最後に前神経孔（受精後25日頃）と後神経孔（受精後27日頃）が閉じることによって完成すると、ほとんど全ての成書に記載されている（continuous closure model）。ところが、近年マウス等において神経管が複数の箇所から閉鎖することが明らかにされ、Golden ら（1983）は、マウスの頭部に4つの閉鎖開始部位があるとする multi-site closure model を提示した。Van Allen ら（1993）は、こうしたマウスのデータに基づいてヒトの神経管閉鎖不全症の臨床例を解析し、ヒトの神経管にも5箇所の閉鎖開始点があるとする仮説を提唱した。

本研究では京都大学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神経管閉鎖時期の正常ヒト胚子標本68例を顕微解剖学的ならびに組織学的に観察し、従来から広く受け入れられてきた頸部の閉鎖開始部位以外に、中脳／菱脳境界部に第2の神経管閉鎖開始点があることを見出し、ヒト胚子においても神経管が複数の部位から閉鎖し始めること、しかしその様式は多くの点で実験動物のものとは異なることを明らかにした。

本研究の結果から、次のような multisite closure model を提示する。ヒト神経管の閉鎖は、まず第4体節の高さ（将来の頸部にあたる脳／脊髄境界部、Site A）から始まり、頭尾両方向へ進む。次いで中脳／菱脳境界部（Site B）から第2の閉鎖が始まり、その閉鎖も頭尾両方向へ進む。A から頭側に向かう閉鎖と B から尾側に向かう閉鎖が間もなく後脳部で合する。神経溝の最吻端（Site C）から第3の閉鎖が尾側へ向かって始まり、これはBから頭側に向かう閉鎖と前脳で合し、ここで前神経孔が閉じる。また、A から尾側へ向かう閉鎖は神経溝の最尾端で後神経孔を形成し、これが閉鎖することによって神経管は完成する。

さらに、神経管閉鎖不全のヒト胚子98例を解析し、閉鎖障害の部位と重症度によって頭部で6タイプ [Type I：前頭部、Type II：頭頂部、Type III：第4脳室部（菱脳）、Type IV：中脳から菱脳（時に頸部）まで、Type V：前頭部から頸部まで、Type VI：前脳から脊髄まで全神経管開存]、尾部で1タイプ [腰仙部] に分類し、これらの異常の病理発生を本研究で提示したモデルによってすべて合理的に説明できることを示した。

このモデルと Van Allen らのモデル（マウスのモデル）との相違点は(1)第2の閉鎖の始まる部位が中脳／菱脳境界部であってマウスに見られる前脳／中脳境界部とは異なる(2)マウスでは遅くまで開存している菱脳が早期に閉じる(3)後神経孔は尾側へ一方向性に閉じる、などの点である。神経管の閉鎖様式はヒトと他種動物の間で種差が見られることから、実験動物のデータをヒトに外挿する際には注意が必要である。

また、神経管閉鎖障害の部位によってヒト胚子の子宮内生存率が影響を受けることも明らかにした。全神経管開存の胚子ではそのほとんどが発生第5週までに、菱脳部が開存しているものは発生第6週半ばまでに子宮内で死亡するが、前頭部や頭頂部のみに開存部をもつ胚子は発生第7週以降も生存することから特に菱脳（延髄）部の異常が胚子の生存に影響すると

考えられた。なお、尾部（腰仙部）で神経管開存の重症度は妊娠初期胚子の子宮内生存に大きな影響を及ぼさない。

論文審査の結果の要旨

ヒト中枢神経系の原基である神経管は、ファスナーを閉じるように連続的に閉鎖して形成されると、ほとんどの成書に記載されている（continuous closure model）が、近年マウス等において神経管が複数の箇所から閉鎖することが明らかにされた。

本研究では京都大学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神経管形成過程のヒト胚子標本68例を顕微解剖学的ならびに組織学的に精査し、従来から広く受け入れられてきた頸部の神経管閉鎖開始点以外に、中脳／菱脳境界部と神経溝前端にそれぞれ第2、第3の神経管閉鎖開始点があることを見出し、ヒト神経管が3つの閉鎖開始点をもつことを明らかにして、ヒト神経管閉鎖の新しいモデルを提唱した。また、閉鎖開始点と神経管閉鎖様式がヒトとマウスなどではかなり異なり、実験動物のデータをそのままヒトへ外挿し得ないことを指摘した。

さらに、神経管閉鎖不全のヒト胚子98例を解析し、これらの異常の病理発生を本研究で提示した神経管閉鎖モデルによって合理的に説明できること、また神経管閉鎖障害の部位と重症度によってヒト胚子の子宮内生存率が異なることも明らかにした。

以上の研究は、従来の発生学に新たな知見を加えるものであり、正常及び異常神経発生 の 解明に貢献し、ヒト発生学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12年9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。