

(続紙 1)

京都大学	博士（人間健康科学）	氏名	藤井瀬菜
論文題目	The bronchial tree of the human embryo: an analysis of variations in the bronchial segments （ヒト胚子期の気管支樹：区域気管支の多様性の検討）		
（論文内容の要旨）			
【背景・目的】			
気管支の中樞部分は、葉気管支と区域気管支から成る。一般的にこれらの気管支は、5本の葉気管支と18本の区域気管支で構成されることが知られている。しかし、多くの成人肺の解剖学的研究が、上記の典型的な構造から逸脱した多様な分岐構造を報告している。さらに、区域気管支の多様性と慢性呼吸器疾患の発症頻度との関連性が報告されている。よって、疾患の発生機序を理解するには、気管支の多様性が生じる過程を明らかにすることが重要である。ヒト気管支の発生過程を概説した研究はあるが、胚子期の個々の形態を詳細に検討し、個体差が生じる時期を明らかにした研究はない。本研究は、Carnegie stage (CS) 15～23のヒト胚子標本の位相CT画像を用いて気管支樹の三次元立体像を作成し、CSの進行に伴う形態の変化を観察することで、胚子期における気管支の多様性の程度と個体差が生じる時期を検討した。			
【対象・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が所有するCS15～23のヒト胚子標本計48体（CS15～19は各ステージにつき7体、CS20, 21は各ステージにつき4体、CS22は3体、CS23は2体）を対象とした。いずれの個体も、明らかな外表奇形や呼吸器の異常を伴っていなかった。全個体の位相CT画像を取得し、画像処理ソフトウェアAmiraを用いて気管支樹を抽出し立体像を作成した。立体像の分岐点に三次元座標を求め、各葉気管支を0次として末端の各枝の分岐次数を算出した。葉間の分岐次数をウィルコクソンの符号順位検定を用いて検定し、有意水準は5%未満とした。			
【結果】			
CS15～23において、気管と葉気管支の形態に個体差は認めなかった。葉気管支の形成過程をCS15, 16の14体で観察した。CS15の5体は葉気管支の形成を認めず、CS15の残り2体とCS16の1体にて、左右の一次気管支芽上の対称な位置に右中葉と左上葉の形成を認めた。CS16の残り6体では、右中葉と左上葉に加えて右上葉の形成を認めた。区域気管支と亜区域気管支は、CS17～19にかけて形成が進んでいた。これらの気管支の形成の程度には、同一ステージの個体間でばらつきが生じていた。分岐次数は各葉にてCSの進行とともに増加した。右中葉の分岐次数の中央値は他の4葉よりも有意に低かった。CS20～23の気管支樹における区域気管支の形態として、左右の上葉においてそれぞれ4種類、右中葉と左右下葉ではそれぞれ2種類を同定した。			

【考察】

観察した全個体において、気管支樹の基本構造となる気管と葉気管支は、その形成の最初期から成人の気管支樹と同様の構造を示した。この結果は、葉気管支までは個体に関わらず典型的な構造を形成することを示唆している。CS15～19の気管支樹の観察から、葉気管支の形成には順序がある可能性があり、区域気管支の形成速度はCSに依存せず、個体差があることが明らかになった。さらに、今回同定したCS20～23の区域気管支の形態は、成人の気管支でも同様の形態が報告されていた。この結果は、成人で見られる形態の個体差が胚子期において決定し、生涯にわたって継続する可能性を示唆している。本研究は、標本群から選定した標本の気管支樹の形態を観察したため、集団内の個体差を検討するにとどまり、経時的な形成過程を示すには至らなかった。

【結論】

ヒト胚子期における気管支樹の形態変化を、CSに沿って詳細に観察および記述した。本研究はヒト気管支樹の形成過程に関するこれまでの知見を胚子期後期まで拡張した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

気管支の中枢部分は葉気管支と区域気管支から成るが、多くの成人肺の解剖学的研究においてこの典型的な構造から逸脱した多様な分岐構造が報告されている。これまでに気管支の多様性が生じる過程を明らかにした研究はない。本研究は、Carnegie stage (CS) 15～23のヒト胚子標本の位相CT画像を用いて作成した気管支樹の三次元立体像に解析を加えることで、胚子期における気管支の多様性を検討した。形態観察および区域気管支までの同定をおこない、各葉の分岐次数を算出した。CS15からCS16の観察結果より、右上葉は右中葉と左上葉に遅れて形成することが示された。CS17～19において、区域気管支と亜区域気管支が、同一ステージの個体間で形成の程度にばらつきを示しながら形成していた。分岐次数は各葉にてCSの進行とともに増加した。右中葉の分岐次数の中央値は他の4葉と比較して有意に低かった。CS20～23の気管支樹における区域気管支について、全5葉にて14種類の形態を同定した。本研究にて同定した形態は、すべて成人の気管支にて報告のある形態に含まれていた。よって、区域気管支の多様な構造は胚子期に決定する可能性が示唆された。本研究は、詳細な形態変化情報と正確な分岐次数を算出することにより、これまで明らかでなかった胚子期の気管支形成について新たな知見を与えたものとする。以上の研究は器官形成期のヒト気管支の発生の解明に貢献し、人体発生学や先天異常学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8月5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。

(なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。)

要旨公表可能日： 年 月 日以降