

## ヒト胚子内耳形成の3次元解析 3D morphogenesis of inner ear of human embryo

高桑徹也\* 豊田彩希、白木直人

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻, 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 53  
Human Health Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University,  
53 Sakyo-ku Shogoin Kawahara-cyo, Kyoto, 606-8507, Japan

### 1 はじめに

ヒトの内耳は精巧な作りをしており、発生過程は複雑である[1]。受精後 6-7 週(Carnegie stage [CS]17-21)に相当するヒト胚子の内耳立体観察の報告は、組織切片を作成して積み上げて再構成する方法が主で、精確性に欠けていた[1-3]。そこで、本研究では、位相 X 線 CT(PXCT)を用いて同時期の精確な立体像の作成、発生個体内での位置の把握を試みた。

### 2 対象と方法

ヒト胚子標本は、京都大学大学院医学研究科先天異常標本解析センターが所有する胚子 18 例(CS17-21)を用いた[4,5]。本研究のための利用は京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会で承認されている(E986)。PXCT のデータ取得法は、以下の通りである[6]。

機器; phase-contrast imaging system fitted with a crystal X-ray interferometer.  
設置場所; the vertical wiggler beam line (PF BL14C)  
原理と条件; The white synchrotron radiation emitted from the wiggler was monochromated by a double-crystal monochromator using Si(220), expanded horizontally by an asymmetric crystal, and input into the imaging system. Generated interference patterns were detected by a large-area X-ray imager composed of a 30  $\mu$  m scintillator, relay lens system, and water-cooled charge-coupled device camera (36x36mm field of view, 2048x2048pixels, 18x18  $\mu$  m each)[7]. The X-ray energy was tuned at 17.8 keV, and an exposure time of 3 s was used to obtain one interference pattern. The average intensity was about 300 counts pixel<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>, which allowed fine observations within a reasonable measurement time.

Amira software version 5.4.5 (Visage Imaging; Berlin, Germany)を用いて、取得データから内耳領域の抽出、立体化を行い比較検討を行った(図1)。

### 3 結果および考察

#### 1) 蝸牛管と半規管の形成過程

CS12 ころ形成される楕円球状の耳胞 (otic vesicle) は CS17 には、背腹方向に伸長し内リンパ嚢 (lymphatic appendage) と蝸牛管 cochlear duct とに分化した (図2A)。蝸牛管部の回転開始は CS18 からみられた (図3)。CS19 で 1/4 回転以下、CS20 で 1/4-1/2 回転、CS21 には 1/2-1 回転程度で、回転はほぼ同一平面上であった。円錐らせん状の変化は 1 回転を超えてからの変化と考えられた。蝸牛管の長さは指数関数的に長くなった。前庭部と過牛管の間は、CS18 で 132.5 度、CS21 で 113.7 度と、しだいに屈曲が明瞭になることが、3次元化して明らかになった (図 3A)。

半規管は幅の広い三角形の隆起として耳胞の中央部に CS17 に出現した (図 2A)。半規管の形成は、CS17 では6例中4例、CS18 では4例中3例にみられ、CS19 では、全例に3つの半規管がみられた。前、後半規管は共通部 (common crus) を有し、ほぼ同一平面上に円周がみられるが、外側半規管は、小さく、また歪んでいることが多かった。前、後、外側半規管の大きさはこの順でおおきく、半規管の円周の長さはいずれの半規管も直線上に増加した。半規管の円周の長さの比は前/外側が 1.31-1.55、後/外側が 1.15-1.28 と、ほぼ一定であった。前、後半規管のなす角度は、初めは 90 度より大きく見えるが、発生が進むにつれ 90 度に近づいた。後半規管はしだいに外側半規管と交差するように移動していった (図 3B)。この位置関係は、ヒトの内耳の特徴とされている[8]。

内リンパ嚢は次第に長くなり、末端は平らからスプーン状に形状を変化したが、個体差が大きかった。球形嚢 (sacculle), 結合管 (ductus reuniens) は CS21 までの個体では1例も観察されなかった。

#### 2) 内耳の位置と方向について

内耳は、菱脳の橋屈部のやや尾側の聴神経節に近接し、ほとんど動かなかった (図 2B)。内耳の向きは、CS18 以降はほぼ一定で、外側半規管が第 1 頸椎と下垂体を結ぶ直線とほぼ平行 (8.0-14.6 度) に位置していた。外側半規管は、水平半規管と別名言われるように、

CS 17

CS 21

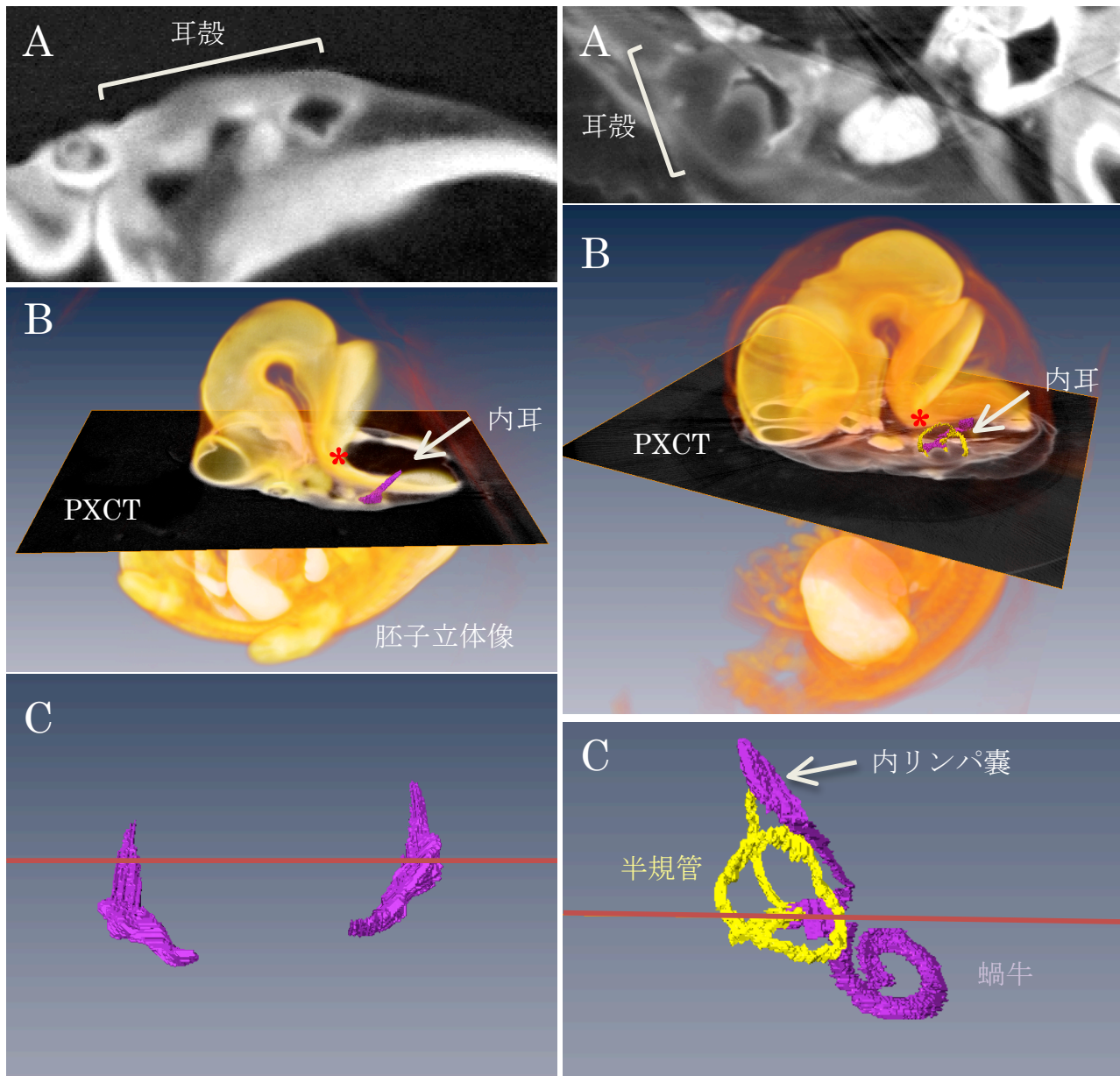


図1;位相 X 線 CT 画像からの内耳立体像の作成

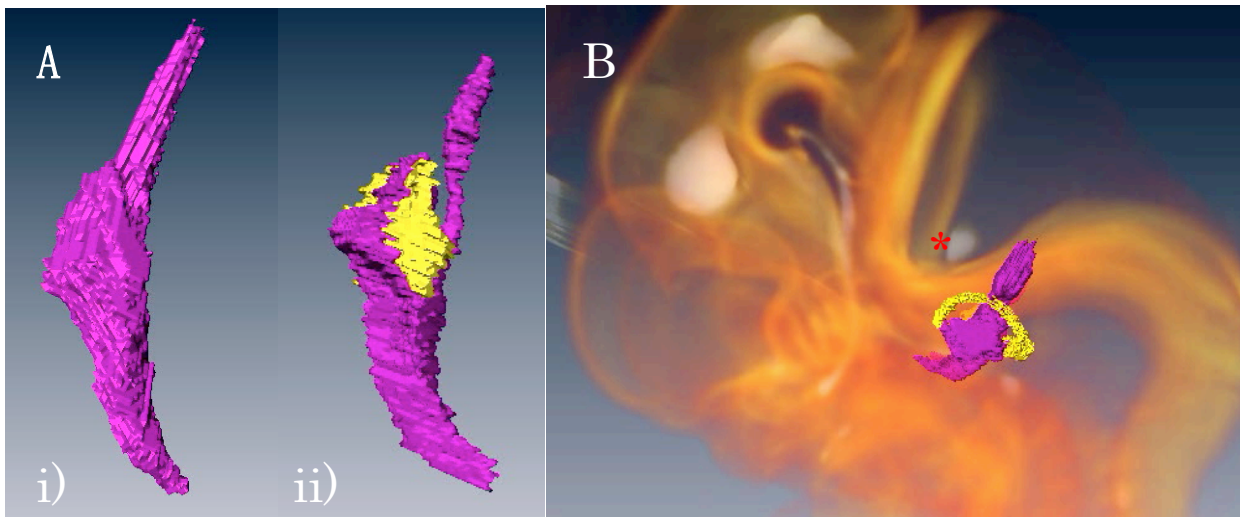
A; 耳殻を含む断面像、内耳は低輝度の空隙としてみられる。

B; Amira を用いた内耳の抽出過程。C 内に赤線で示す断面が A, B の PXCT 平面に相当する。

\* 菱脳の橋屈

C; 抽出した内耳 CS17 では半規管、蝸牛、内リンパ囊の明瞭な分化はみられない。CS21 では半規管、蝸牛、内リンパ囊の分化は明瞭である。

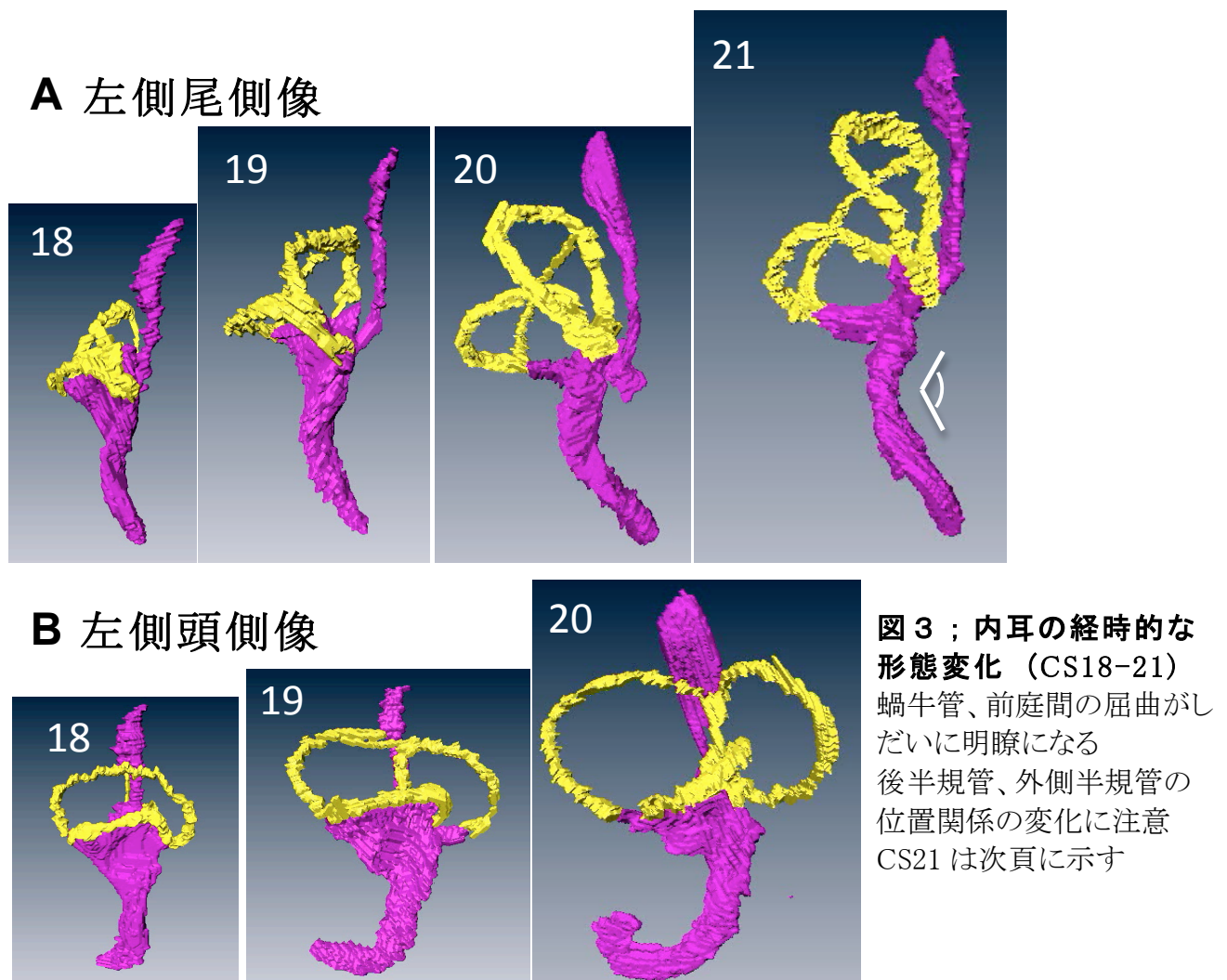
CS; Carnegie stage, ヒト胚子の発生を主に外表の特徴から段階化したもの受精後約 8 週間(器官形成期)を 23 段階に分けている。



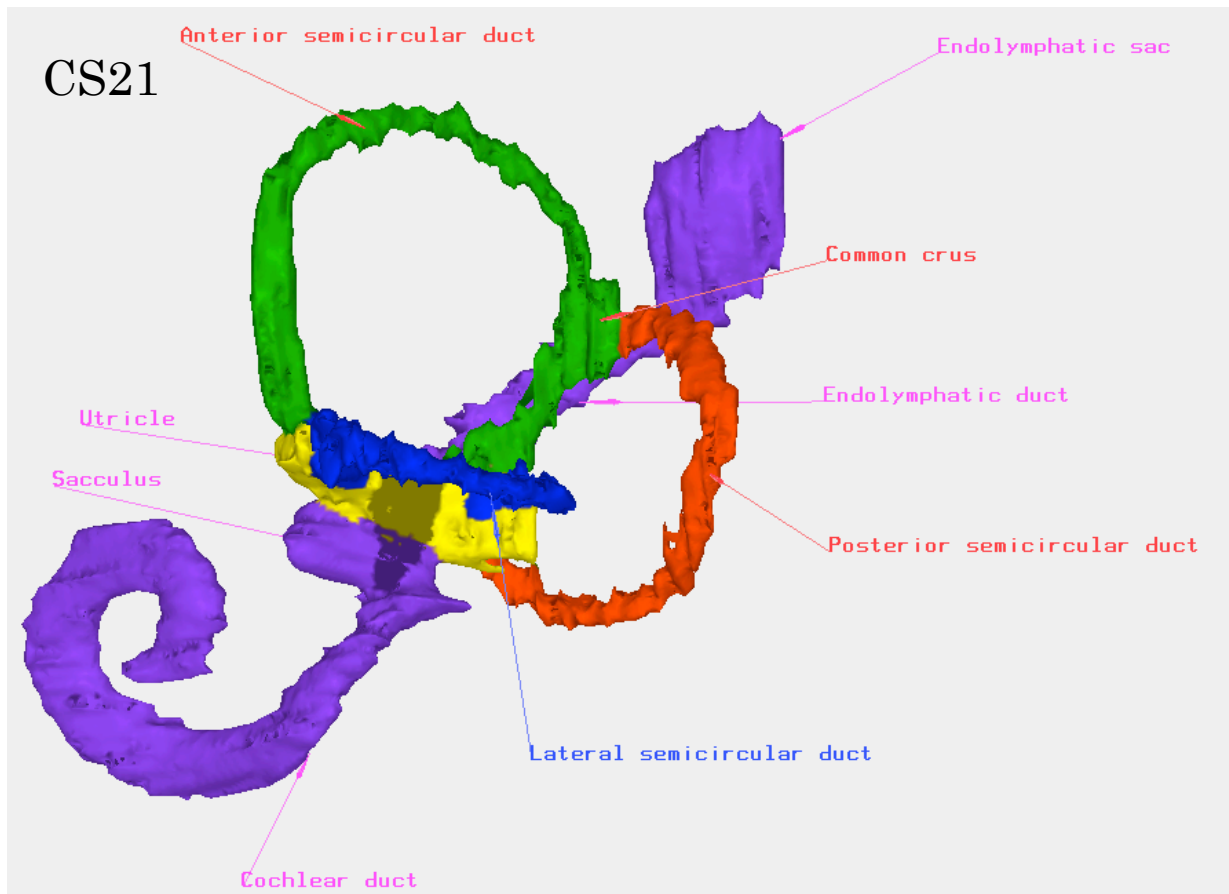
**図 2 ; 内耳の経時的な形態変化**

A; CS17 半規管未形成個体(i)と形成個体(ii) 半規管を黄色で示す。

B; CS18 頭部における内耳の位置 菱脳橋屈のやや尾側に位置する。\* 橋屈



**図 3 ; 内耳の経時的な形態変化 (CS18-21)**  
 蝸牛管、前庭間の屈曲がしだいに明瞭になる  
 後半規管、外側半規管の位置関係の変化に注意  
 CS21 は次頁に示す



成人ではほぼ水平に位置し、胚子期と大きく異なる[9]。在胎 20 週過ぎの胎児期に内耳は錐体骨、耳殻の骨化により骨迷路内に埋没する。内耳の大きさ等はその後あまり変化しない。[10]、骨迷路周囲以外の錐体骨は盛んに remodelling するとされる[11]。錐体骨は頭蓋底の形成、出生後の直立歩行の影響により大きく形状を変える[8,12,13]。胚子期以降、どのような経過で成人の位置、向きに内耳が固定されるかは、今後の検討課題である。

在胎 9.4-29.2 週の胎児骨迷路の報告と今回の膜迷路の報告とは、大きさ、形状の点で、連続性、整合性がある[10]。現在行っている位相 CT の条件では、撮像できる胚子の大きさに上限(CS21)がある。上述の文献[10]の個体と本研究で検討した標本との中間の標本についての情報は欠落している。今後、CS22 より大きい胚子の撮像、解析法の開発が期待される。

#### 4 まとめ

位相 X 線 CT(PXCT)を用いて、ヒト胚子(CS17-21)の内耳形態形成の精確な解析を行った。今後、より発生の進んだ時期の個体についての解析を進めたい。

#### 謝辞

PXCT 撮像にあたりお世話になった PF スタッフの皆様に深謝します。

#### 参考文献

- 1 Streeter GL 1906. Am J Anat 6:139.
- 2 Arnold WH, et al. 2001. Ann Anat 183:61.
- 3 Yasuda M et al. 2007. Anat Sci Int 82:156.
- 4 Nishimura H et al. 1968. Teratology 1:281.
- 5 Shiota K. 1991. Congenit Anom (Kyoto) 31:67.
- 6 Yoneyama A et al. 2004. Nucl Instrum Methods Phys Res A523:217.
- 7 Momose A et al. 2001. Nucl Instrum Methods A467: 917.
- 8 Sercer A et al. 1958. J Laryngol Otol 72:688.
- 9 Della Santina CC et al. 2005. J Assoc Res Otolaryngol 6:191.
- 10 Jeffery N et al. 2004. J Anat 204:71.
- 11 Sørensen MS et al. 2007. Adv Otorhinolaryngol 65: 53
- 12 Jeffery N et al. 2002. Am J Phys Anthropol 118:324.
- 13 Spoor F et al. 2003. J Hum Evol 44:141.

本成果は英文雑誌 Anatomical Record に投稿中である。  
\* tez@hs.med.kyoto-u.ac.jp