

ヒト器官形成期の視覚器の位置の移動について The movement of visual organs during craniofacial development

高桑徹也* 大坂美穂

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

ヒトは受精後約 38 週で出生するが、その間の母体内での期間は受精～8 週までの胚子期と 9 週～出生までの胎児期の 2 つに分けられる[1]。胚子期は器官形成期といわれ、器官の基本的輪郭や胚子の外表形態が整い、最も分化が進む時期であるため、催奇性要因に対する感受性が高い[2]。胚子期は外表および内部の形態学的特徴に基づいて、カーネギー発生段階(Carnegie Stage(CS))により 23 段階に分類される[3]。

視覚器の発生は CS10 の視溝形成から始まり、生後数ヶ月まで発生・分化・成長が続く[4-6]。器官形成期における組織学的な研究はこれまで多くの報告があるが、3 次元的な検討は十分には行われていない[4,5]。また、胚子期の個体のみを扱っている研究が多く、胎児期の視覚器の発生の観察は少ない。先天性の眼球の形成不全は、胚子期のどの時期にも起こりうる重篤な異常である[6]。また、眼球と脳の発生には密接な関係があり、眼球の先天的な奇形が存在は、脳に異常がある可能性を示唆する。本研究では、ヒト胚子期、胎児期初期の標本を位相 CT、MRI で撮像し得られた画像データを元に、正確な立体像を作製し、頭部における水晶体や網膜(強膜)視神経などの立体的位置関係の変化について検討した。

2 対象と方法

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所有のヒト胚子、胎児標本から撮像された立体情報を有するデータ計 65 例(位相 CTdata ; 26 例、MRIdata ; 39 例)を対象とした[7-9]。用いた標本は全て明らかな外表奇形、視覚器の異常を伴っておらず、胚子標本は CS16~CS23、胎児標本は胎児期初期(CRL34 mm~152 mm)に分類された。

位相 CTdata は放射光科学研究施設(つくば市)で撮像した画像[10-12]を、MRIdata は 7T MR system (BioSpec 70/20 USR; Bruker Biospin MRI, Germany)で撮像した MRI 画像を用いた[13]。代表的な撮像画像を図 1 B に示した。

Amira software version 5.5.0 (Visage Imaging; Berlin, Germany)を用いて、取得した画像情報を基に視覚器の立体像を作製し、頭部における水晶体や網膜(強

膜)、視神経などの立体的位置関係の変化の検討を行った。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)。

3 結果および考察

1) 形態観察

図 2, 3 に視覚器の頭部における位置の経時的变化を示した。CS16~17 では水晶体は外側を向いていたが、徐々に腹側へ移動し、胎児期初期では成人とほぼ同じ方向を向いていた。また、CS16(2 個体)~CS17(4 個体)では、水晶体は点線で示した頭蓋面よりも頭側(脳頭蓋)に位置していたが、CS17 の 2 個体と CS18 以降は頭蓋面よりも尾側(顔面頭蓋)に位置していた。将来的に視交叉になる部分(X)は頭部の腹側から背側へと移動していた。

2) 形態計測学的解析

i) 耳珠間距離に対する水晶体中心間距離

CRL に対する耳珠間距離 LA と水晶体中心間距離 LB の変化を図 4A に、耳珠間距離に対する水晶体中心間距離の比 B/A を図 4B に示した。左右の耳珠間距離、水晶体中心間距離は CRL の増加とともに直線的に増大し、強い相関がみられた(それぞれ $R^2=0.96, 0.97$)。耳珠間距離に対する水晶体中心間距離の比 LB/LA は成長に伴い 1~1.2 から 0.4~0.5 まで減少した。CS16~CRL30 mm の胎児期初期までは変化が大きく、その後は、変化は緩やかになった。

ii) 水晶体の頭尾方向への移動

水晶体の頭尾方向への移動を知るために、水晶体の中心と将来視交叉になる部位 X とを結んだ直線と頭蓋面とがなす角度 $\angle C$ の変化を計測した(図 5)。CS16 (2 個体)では全ての個体において視覚器は脳頭蓋に位置していた(角度 $\angle C$ が正)。CS17 (6 個体)では、4 個体は視覚器が脳頭蓋に($\angle C$ が正)、2 個体は視覚器が顔面頭蓋に位置していた($\angle C$ が負)。CS18 以降は全ての個体において視覚器は顔面頭蓋に位置していた(角度 $\angle C$ は負)。CS18 以降成長に伴い、角度 $\angle C$ の絶対値は大きくなり、CRL50 mm 以降に $20^\circ \sim 30^\circ$ に収束した。

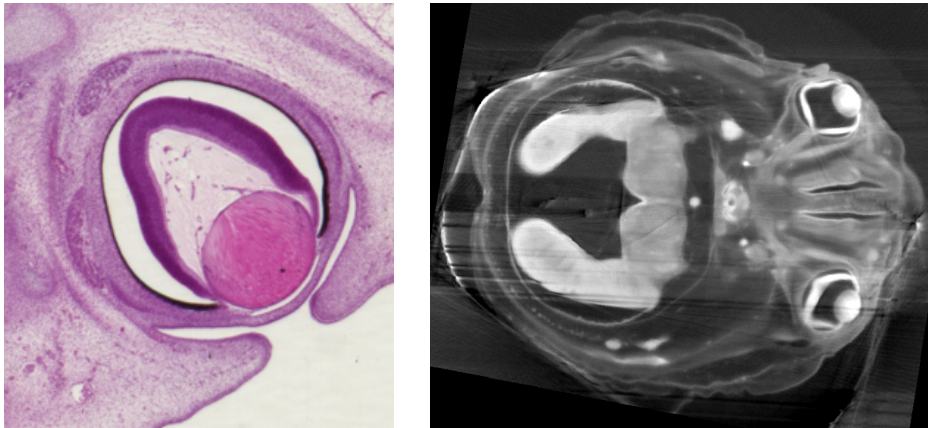


図1;眼球を通る水平断面;組織切片(CS23) (A), 位相CT撮像画像(CS22)(B)

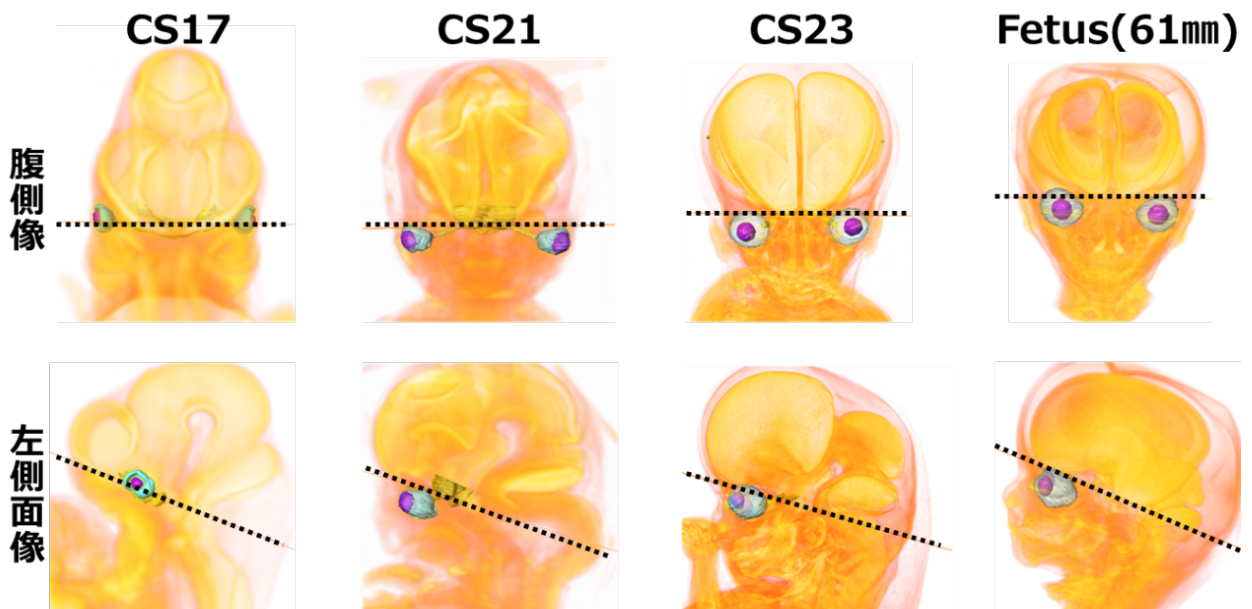


図2 胚子、胎児の外表と視覚器の立体像 (CS17,21,23と胎児期初期 (CRL 61mm))
点線は頭蓋面(左右の嗅球と下垂体後葉の下端を含む平面)を示している。

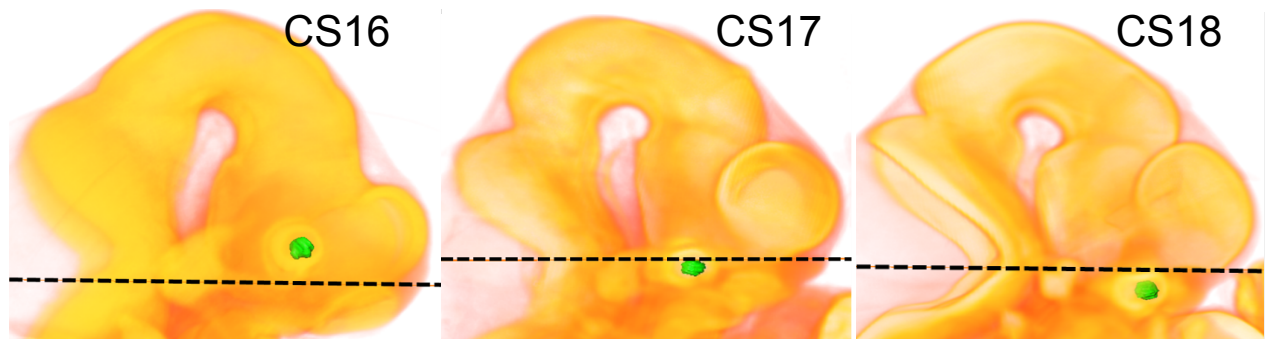


図3;視覚器の頭尾方向への移動

注1) ヒトの頭蓋骨は、頭蓋腔を囲む脳頭蓋と、眼窩や鼻腔などの顔面をつくる顔面頭蓋に分けられる。本研究では、前脳の下端に相当する嗅球(2つ)と間脳の下端に相当する下垂体後葉の下端を通る平面を用いて、胚子期や胎児期初期の個体の脳頭蓋、顔面頭蓋を区分した。

[14,15]

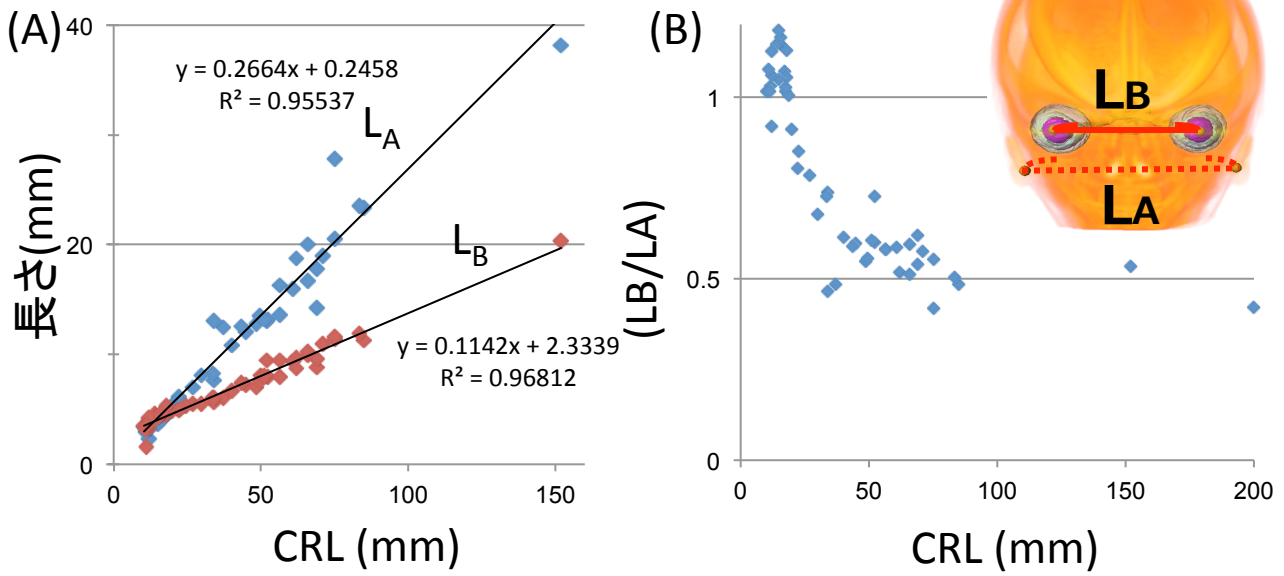


図4 CRLに対する耳珠間距離 L_A (◆)と水晶体中心間距離 L_B (A) (◆)およびその比 (B)

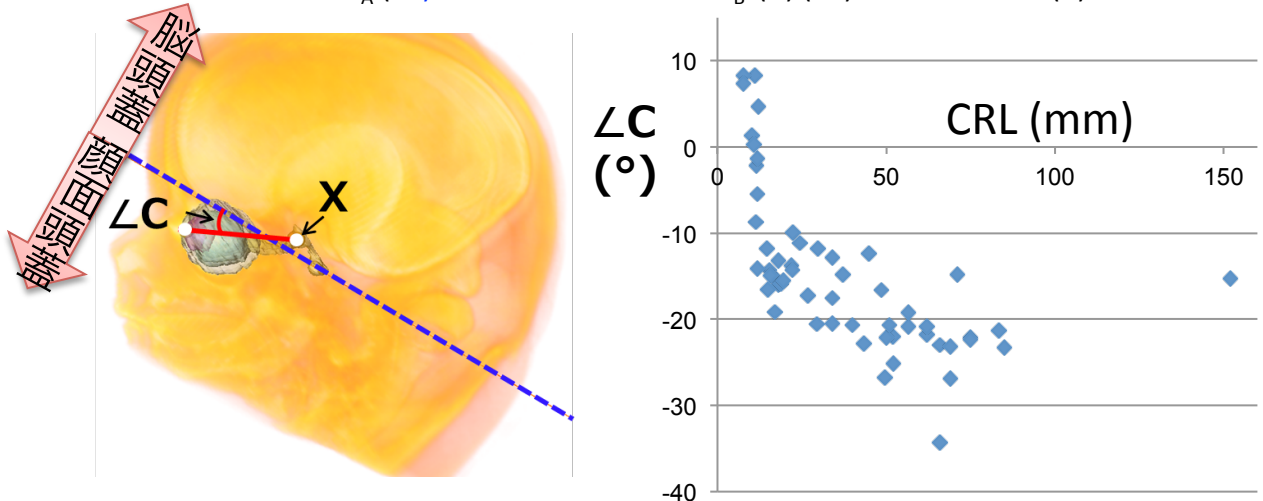


図5 下垂体・嗅球を通る平面と視神経とのなす角度

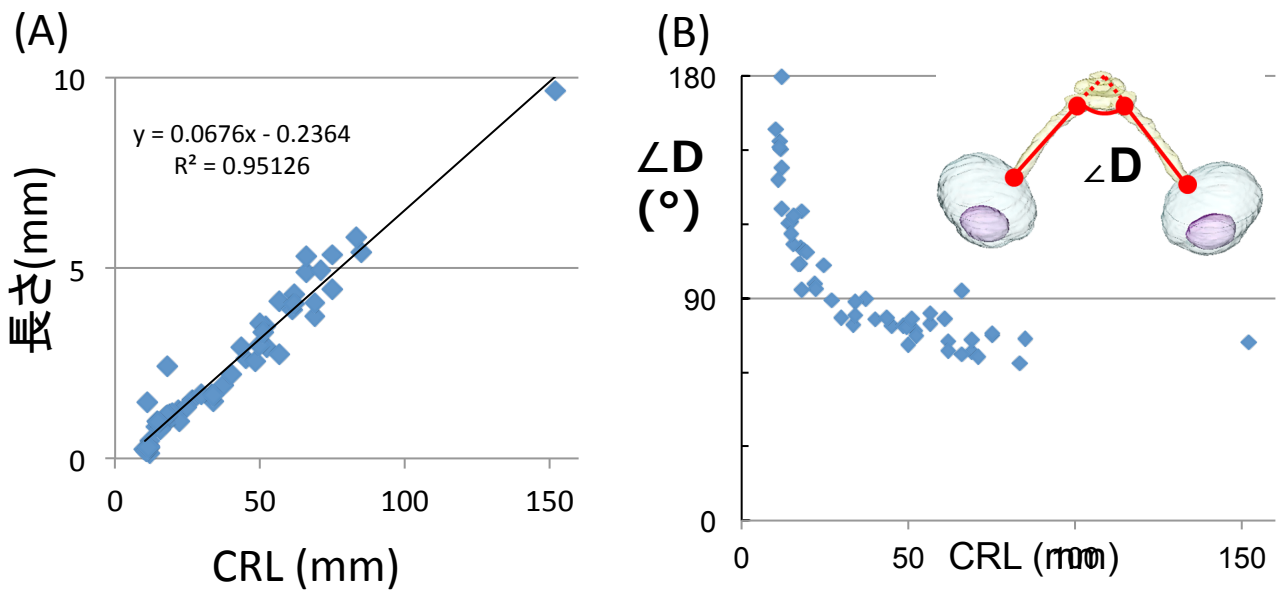


図6 左右視神経の長さ (A), およびなす角度 (B)

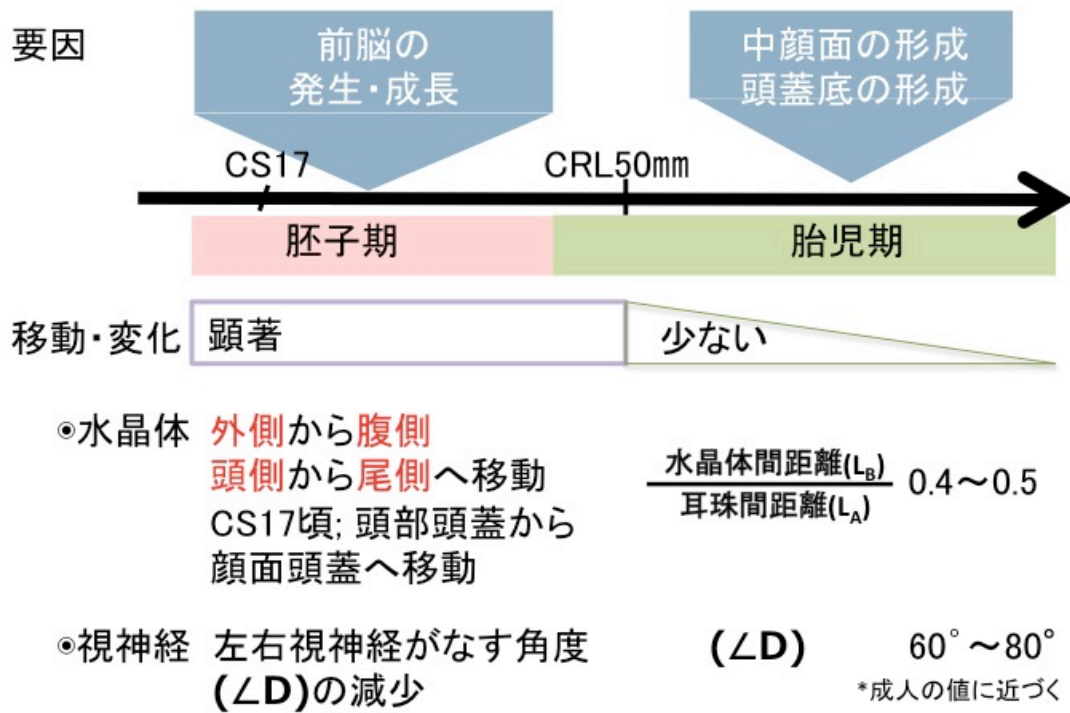


図 7 視覚器の位置の移動と考えられる要因 (まとめ)

iii) 左右の視神経の長さや角度

CRL に対する視神経の長さ LD の変化を図 10A、左右の視神経がなす角度 $\angle D$ の変化を図 10B 示した。CRL に比例して視神経の長さ LD は大きくなり、成長に伴い $\angle D$ は小さくなった。①と同様、CS16~CRL50 mmの胎児期初期までは変化が大きく、それ以降は緩やかになり $60^\circ \sim 80^\circ$ に収束した。

4 まとめ

胚子期から CRL50mm 程の胎児と、それ以降の胎児とで水晶体、視神経の動き、位置変化は異なった。すなわち、前者では変化が顕著であるが、後者では変化は少なく、計測値は成人に近づいていた[15-17]。その要因として、CS17 ころにできる頭蓋底の軟骨形成が、頭部頭蓋、顔面頭蓋を分離すること、前脳(終脳・間脳)の急速な発生・成長、中部顔面(眼窩周囲、鼻隆起など)の形成・成長に伴い、視覚器が眼窩内へ収納されることなどが挙げられる(図7)[17,18]。

本研究では、位相 CT、MRI 画像を用いてヒト胚子期、胎児期の発生・成長に伴う視覚器の位置の変化を定量的に明らかにした。今後、CS16 より早い発生段階の個体での詳細な解析が必要であることから、より高解像度の位相 CT 撮像技術の開発、応用が期待される。

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 Sadler W, et al. 2010. Langman's medical embryology. 165, 209.
- 2 Drews U, 1997. 発生学アトラス. 270.
- 3 O'Rahilly R, et al. 1987. Developmental Stages in Human Embryos, Carnegie Institution of Washington Publication. 187.
- 4 O'Rahilly R. 1966. Contributions to embryology, 259.
- 5 O'Rahilly R et al. 2001. Human Embryology & Teratology.
- 6 Larsen WJ. 2013.ラーセン人体発生学. 498.
- 7 Nishimura H et al. 1968. Teratology 1:281.
- 8 Yamada S, et al. 2004. Birth defects research, A Clinical and molecular teratology 70:495.
- 9 Shiota K. 1991. Congenit Anom (Kyoto) 31:67.
- 10 Kanahashi T, et al. 2016. Anat Rec 299:8.
- 11 Yoneyama A et al. 2004. Nucl Instrum Methods Phys Res A523:217.
- 12 Momose A et al. 2001. Nucl Instrum Methods A467: 917.
- 13 Toyoda S, et al. 2015. Anat Rec 298: 2081.
- 14 Drake RL, et al. 2011. グレイ解剖学. 878.
- 15 金子丑之助, 2000. 日本人体解剖学, 上巻, 105, 449.
- 16 Thompson P, 2002. formerly Pion. 651.
- 17 Won HS, et al, 2010. Anatomy 32. 653.
- 18 Kobayashi A, et al. 2016. Prenatal Diagnosis 36:338.

* tez@hs.med.kyoto-u.ac.jp