

ヒト胚子期における胸郭形成の数理的解析

Morphogenesis of thoracic cage during human embryonic period

高桑徹也* 奥野香澄

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 Tetsuya Takakuwa, Natsumi Owaki
Human Health Science, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 53 Sakyo-ku
Shogoin-Kawahara-cyo, Kyoto, 606-8507, Japan

1. はじめに

成人の肋骨は 12 対あり、それぞれ前方で肋軟骨に移行する。すべての肋骨が脊柱と関節をなすが、上位 7 対の肋骨（真肋 true rib）の肋軟骨のみが直接胸骨と関節する。残りの 5 対の肋骨は、肋骨と関節しない仮肋 false rib である。第八～第十肋軟骨は、前方でその上位の肋軟骨と関節する。第十一・第十二肋骨は、ほかの肋骨あるいは胸骨と前方では結合せず、浮遊肋 floating rib と呼ばれる。ヒトの肋骨の発生は、胸部脊椎の肋骨突起が胎齢第 5 週から伸長することで開始する。第 6 週後期では肋椎関節が形成され、肋骨と脊椎が分離する。第 6 週の末に、胸骨帯と呼ばれる対になった間葉凝集が腹側壁にできる。この胸骨帯同士はその頭側で癒合するが、その外側端は成長している肋骨の遠位端とつながっている。胸骨帯は正中で頭部～尾部の方向で癒合していく。骨化中心は 60 日目頃には出現するが、剣状突起は出生まで骨化しない。ヒトの肋骨形成については、これまで椎骨や胸骨の研究で付随的に調べられているに過ぎない。また、肋骨、胸椎、胸骨を含む胸郭全体の形成がヒト胚子期において、Carnegie stage (CS)ごとに、どのように形成されるか詳細は明らかではない。

今回の研究では、肋骨が伸長し胸骨と結合する胚子期の個体を対象として、解剖学的ラ

ンドマークを取り空間座標データを取得することによって形態的变化を数理的に処理して捉えようと考えた

2. 対象

京都大学医学部先天異常解析センターが保有する京都コレクションの正常ヒト胚子個体 36 個体を対象とした。肋骨の形成が位相 CT で確認が取れる CS17 から、骨化中心が確認され始める直前の CS23 を選択した。さらに、脊椎が折れている個体、体が変形している個体、肝臓が小さい個体を除き各ステージ 5 個体以上を選択した。

表 1 研究対象

Stage	個体数	画像の種類
CS17	5	位相 CT
CS18	5	
CS19	5	
CS20	6	
CS21	5	
CS22	2	
CS23	2	
CS22	3	MRI
CS23	3	
合計	36	

3. 方法

1) 標本の撮像

ヒト胚子標本は、位相 CT、MRI を用いて立体情報を取得した。位相 CT は放射光科学研究施設(つくば市)で撮像した。MR 画像は 7 T MR system (BioSpec 70/20 USR; Bruker Biospin MRI、ドイツ)を用いた。

2). 立体像から空間座標データの取得

三次元画像解析システム Amira (5. 5. 0; Visage Imaging; ドイツ) を用いた。対象の位相 CT、MR 画像を立体化し、再構成した断面図から以下の条件でランドマークを一对の肋骨に 7 点、一身体 84 点取り空間座標を得た。

- (1) 各肋骨の先端左右 2 箇所
- (2) 脊柱起立筋群のうち位相 CT や MRI で高強度を示す脊柱起立筋と肋骨が接する左右 2 箇所(図 1)
- (3) 胸椎椎体の背側表面正中 1 箇所(図 1)
- (4) 正中面から最外側部 2 箇所

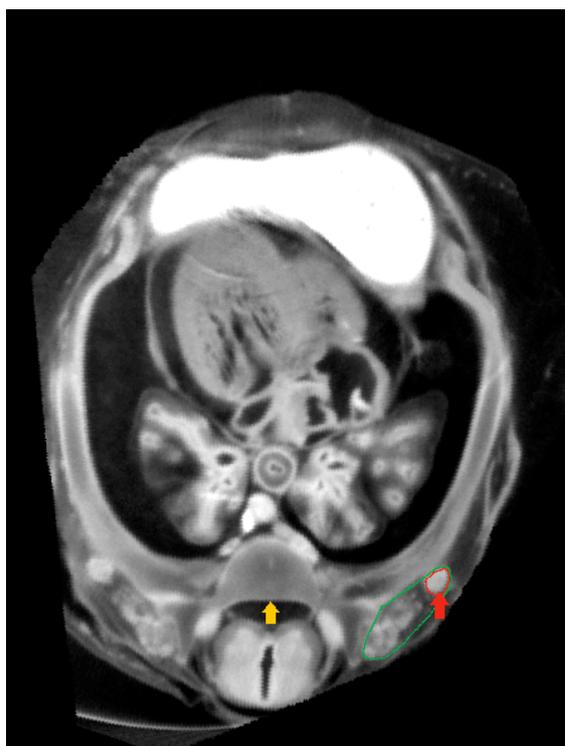


図 1 CS21 横断面(緑で囲った部分; 脊柱起立筋群、赤で囲った部分; 目印とした脊柱起立筋、黄色矢印; 胸椎椎体の背側表面正中)

3). 空間座標データの解析

i) 胸椎の長さ

胸椎の中心に取った 12 点の隣り合う点の各距離を求め足し合わせて胸椎の長さとした。

ii) 胸郭の横幅

一对の肋骨における最外側部ランドマーク間の距離を求め、12 対の平均を胸郭の横幅とした。

iii) 肋骨の長さ

肋骨上にとった先端から最外側部、脊柱起立筋と接する点、椎体までの各点の距離を足し合わせたものを肋骨の長さとした。肋骨の長さは第一肋骨から第十二肋骨それぞれステージごとの平均の長さを求めた。

iv) 左右肋骨の先端間距離

先端同士の距離を測定することで、胸骨が形成され胸骨と結合する時期の変化をみた。

v) 胸郭体積の計測

1 対の肋骨に対し 7 点とったランドマークを用い、各隣り合わせの点を結んだ 7 本の直線と、椎体の点と他の 6 点を結んだ 6 本の直線で作られる計 5 個の三角形の面積を作り足し合わせたものを各椎体レベルでの胸郭断面積とし、それぞれ対応する胸椎間距離を掛けたものを胸郭体積の指標とした。

vi) Matlab による主成分分析

主成分分析は数学的計算ソフト Matlab (R2017b; The Math Works, Inc.; USA) を用いた。CS18~CS23 までの 31 個体から得た空間座標をを対象とした。まず胸椎に取った 12 個のランドマークの空間座標を直線回帰したものを 1 つ目の軸、脊柱起立筋と接する左右 2 箇所、12 対の左から右への方向ベクトルの平均を求めそのベクトルの 1 つ目の軸に垂直な成分を 2 つ目の軸、上記 2 軸に垂直な軸を 3 つ目の軸として再構成した。再構成した軸を基に重心を原点とし全ての個体の空間座標の位置を整えた。まずステージごとに重心からの各 84 点の平均ベクトルを求めて各ステージでの平均的形態を作

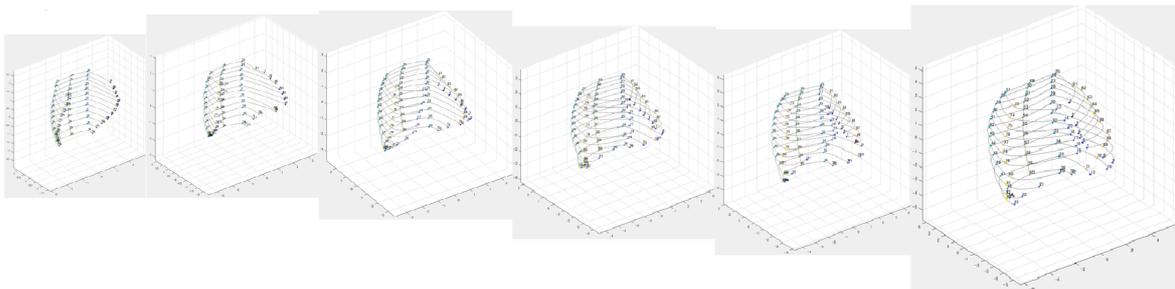


図2 各ステージでの平均的形態(右斜位)
左から順に CS18、CS19、CS20、CS21、CS22、CS23

成した。次にすべての個体の空間座標を主成分分析にかけた。主成分は PC1、PC2、PC3 の3つとした。

4. 結果

1) 代表的な再構成像

ソフトウェア Amira を用いて肋骨と椎骨を抽出し再構成した (図3)。

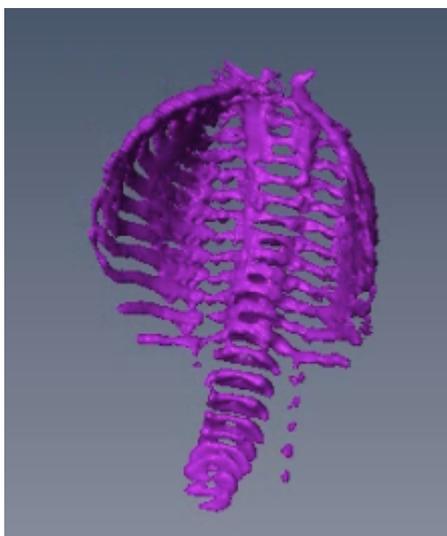


図3 肋骨の3次元再構成立体像

3) 各ステージの像

CS18~CS23 の各ステージでの平均的形態を求めた。(図3) CS18、CS19 では肋骨は直線状に伸長し、CS20 から肋骨の先端が胸郭前面の正中に向かった弧状の形状を示した。上位肋骨(1-7)は腹側で左右肋骨先端が近接し、胸骨形

成が開始され、下位の肋骨(8-12)との形態の差異が明瞭になった。

i) 胸椎の長さ

CS17~CS19 では胸椎の長さの増加率が小さいが、CS20以降は増加率が大きくなり伸長していた。(図4)

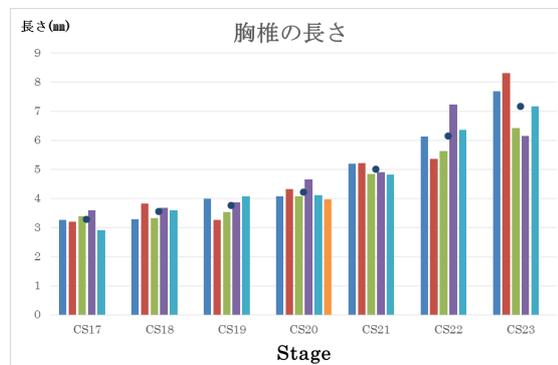


図4 胸椎の長さ (●は各ステージの平均値)

ii) 胸郭の横幅

胸郭の横幅は全体的になだらかに伸長していた。(図5)

胸郭の横幅の最大値がある肋骨は CS17 では第五肋骨、CS18 では第六肋骨、CS19 では第七肋骨、CS20 では第八肋骨、CS21以降では第九肋骨にあり、成長に伴い下方へ移行した。

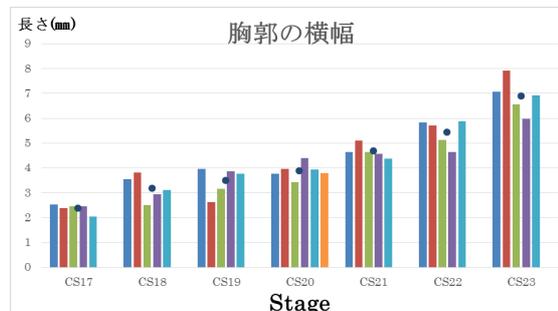


図5 胸郭の横幅 (●は各ステージの平均値)

iii) 肋骨の長さ

肋骨の長さは単調に伸長した。(図6) 肋骨ごとに伸長率を比較すると最大値が第七、第八肋骨で31%、最小値が第十二肋骨で18%であった。

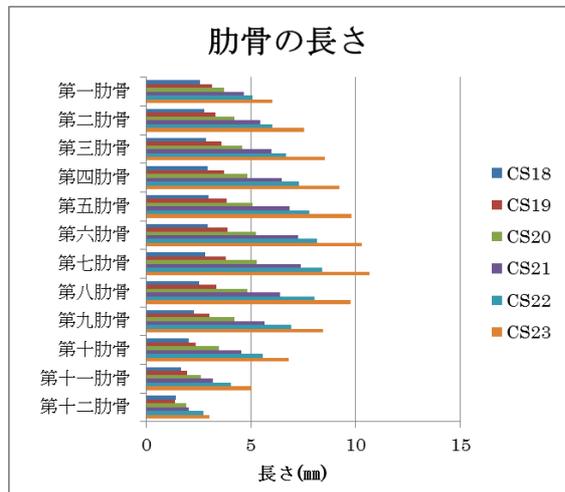


図6 肋骨の長さ

iv) 左右肋骨の先端間距離

CS17~CS19の肋骨の先端間距離はおよそ2~4mmであり、第六、第七肋骨あたりに先端間距離のピークがあった(図7)。CS20、CS21では第一肋骨から第七肋骨の先端間距離が減少し、先端距離のピークが第九、第十肋骨に移行した。CS22、CS23では第一肋骨から第七肋骨の先端間距離が1mm程度で安定した。CS22、CS23の第八~第十二肋骨はCS20、CS21同様に先端間距離は増大傾向を保ち、第十、第十一肋骨にピークがあった。

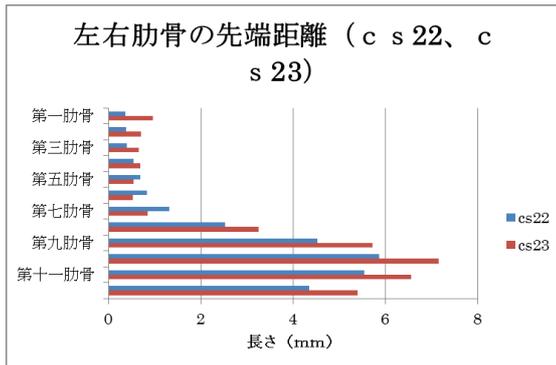
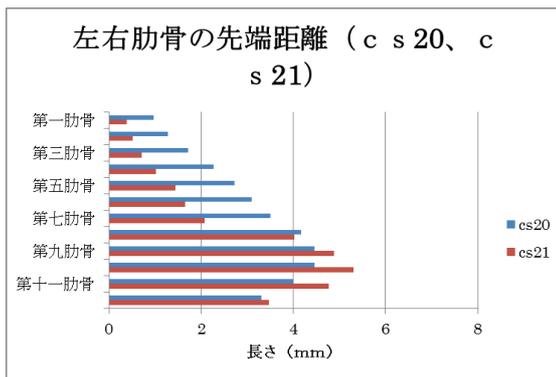
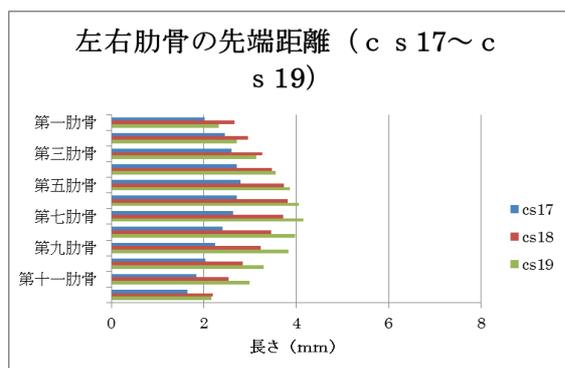


図7 左右肋骨の先端距離

v) 胸郭体積の計測

体積の指標では各ステージ内で個体差はあるものの、指数関数的に体積が増加していた。(図8)

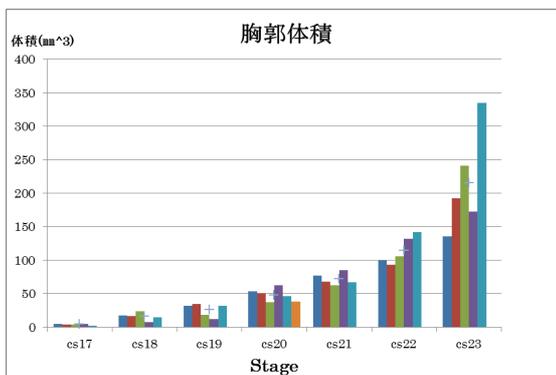


図8 胸郭体積 (+はステージごとの平均値)

vi) 主成分分析

主成分分析による全個体の平均形態像は図9Aのようになった。主成分1(PC1)を変化させると全体的な大きさが変化していた。さらに、肋骨が成長とともに直線状だったものが、先端が胸郭前方の正中に向かう曲線状へ変化した。

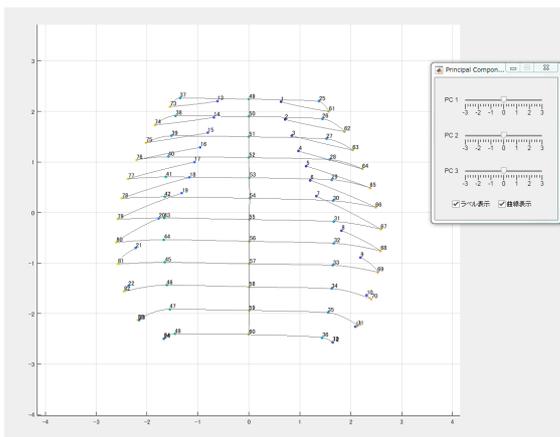


図 9A 全個体の平均的形態

主成分 2 (PC2) を変化させると成長とともに胸郭全体が丸みを持った球体形から、上方にくらべ下方にふくらみがある形態へ変化した。主成分 3 (PC3) を変化させると成長に伴って胸椎間の距離と肋骨間の距離が大きくなり、歪みによる傾きが変化していた (図 9B)。

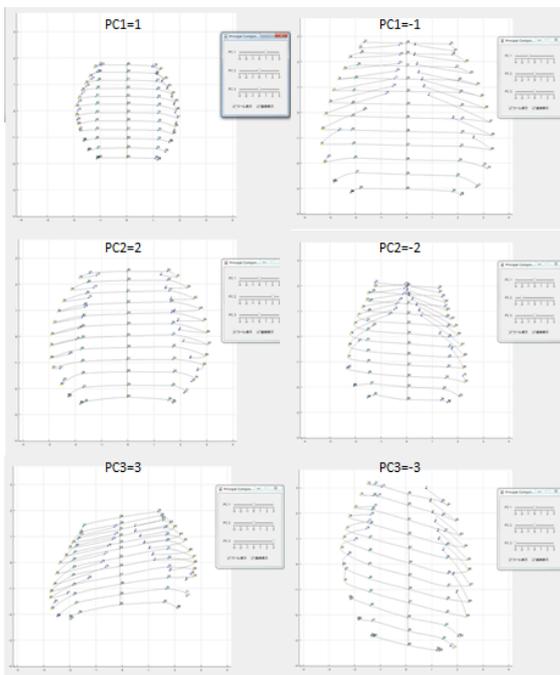


図 9B 主成分分析解析結果 (右側が CS18 に近く、左側が CS23 に近い)

5. 考察

今回の研究では、胸椎の長さや肋骨の横

幅、肋骨の長さ、胸郭の体積は成長するとともに徐々に伸長していた。肋骨の形態は、まず直線状に伸展して CS20 以降から丸みを帯び弧状を示した。

胸郭全体の形状は、CS17-19 では全体が球体を示したが、CS20 以降では上位、下位とで形態に差異がみられるようになった。これは胸郭の横幅の最大値を取る肋骨が第五肋骨から第九肋骨へ下方移行していたことから確認できた。上位七肋骨は胸骨帯と結合し、胸郭の上方を形成する。上方は肺、心臓といった胸部臓器を保護するとともに、呼吸運動にとって重要である。一方、8-12 肋骨、胸椎からなる下位の胸郭は肝臓等の腹部臓器を保護する。それぞれの役割の相違、覆う臓器の形状は胸郭の形状に影響を及ぼすと考えられる。また、CS17, 18 に横隔膜が形成され胸部と腹部とが分離されること、肋間筋、腹直筋など肋骨から起始し腹壁を形成する筋群の発生、分化、成長もその後の胸郭形成に影響を与えると考えられる。

肋骨 1 対、胸椎あたり 7 点、胸郭全体としては 84 点の解剖学的ランドマークで形態変化を捉えた。胸郭全体の変化を知る上では十分と考えられるが、肋骨個々の形状変化を知るには数が少ないと考えられる。また、腹部においては腹壁上に点を追加する必要があるかもしれない。

謝辞

本研究を進めるに当たり、ご指導いただいた京都大学医学研究科附属先天異常標本解析センター山田重人教授、たくさんのご協力をいただきました巻島美幸博士、上部千賀子さん、スタッフの皆様、九州シンクロトロン光研究センター米山明男博士、北里大学大学院医療系研究科武田徹博士、高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所兵藤一行博士、京都大学情報科学研究科システム科学専攻今井宏彦博士、京都

Photon Factory Activity Report 2017 #35 (2018)

大学情報学研究科システム科学専攻松田哲也
博士、東京農工大学工学研究科清水昭伸教授、
斎藤篤博士、京都大学医学研究科人間健康科学
系専攻松林潤助教に心より感謝申し上げます。