

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23824

研究課題名（和文）胎児期におけるヒト顔面骨格の3次元成長発達の解明

研究課題名（英文）Elucidation of three-dimensional growth and development of human facial skeleton during fetal period

研究代表者

勝部 元紀（Katsube, Motoki）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：40609583

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：顔面骨格の正常発達過程は、顔面先天異常疾患の病態解明に必要不可欠ですが、まだわかっていません。本研究の目的は、胎児期におけるヒト顔面骨格の3次元的な形態変化を定量的に評価し、正常発育様式の全容を解明することです。近年、CTやMRIなど撮像機器の発達により、国内外を問わず極めて貴重なヒト胎児標本を多数利用した正確な形態解析が可能となってきました。そして、それらの画像データを元に定量解析することで、時間軸に沿った標準成長モデル(4次元モデル)を作成し、咀嚼筋の発達との関連性を解明しました。更に数理統計解析を応用することでこれらの形態変化を明示しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト胎児期における顔面骨格の成長発育の解明は先天異常疾患の病態生理解明、胎児超音波診断などにおいても必要不可欠でありその重要性は認知されてきました。しかし、ヒト胚子、胎児標本は非常に貴重であるため、国内、国外ともに研究報告は限られているのが現状です。特に顔面骨格については形態が複雑であるため、その3次元解析の報告は更に限られます。今回の研究成果は、今後の顔面形態の発生研究において新しい方法を提供するだけでなく、その解析結果自体も様々な研究の基礎になり得るため、学術的意義は高いと考えています。

研究成果の概要（英文）：The normal development process of the facial skeleton is indispensable for elucidating the pathophysiology of facial congenital anomalies, but it is not yet known. The purpose of this study is to quantify the three-dimensional morphological changes of the human facial skeleton during the fetal period and to elucidate the normal developmental patterns. Recently, the development of imaging equipment such as CT and MRI has made it possible to perform accurate morphological analysis using a large number of extremely valuable human fetal specimens. Then, by quantitative analysis based on those image data, we created a standard growth model along the time axis and clarified the relationship with the development of the masticatory muscles. These morphological changes were demonstrated, and the pathophysiology of the fetal akinesia deformation sequence was shown.

研究分野：形成外科学

キーワード：発生学 解剖学 顔面形態形成 形成外科 顔面先天異常 先天異常 胎児学 形態学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

CT や MRI など撮像機器の発達により、ヒト胎児標本を多数利用した正確な形態解析が可能となっていました。しかし、顔面骨格の正常発達過程は、顔面先天異常疾患の病態解明に必要な不可欠であるが、その全容はわかっていませんでした。

2. 研究の目的

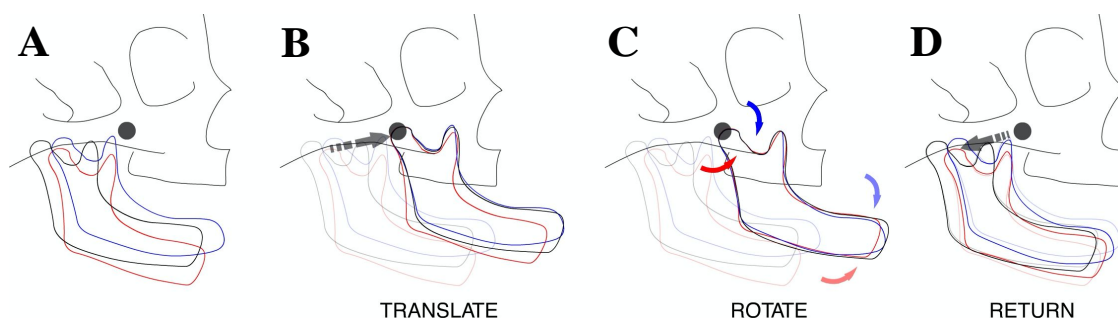
高精細な各種画像データ (7Tesla MRI、3Tesla MRI、 μ CT または CT) を元にヒト胎児顔面骨格の 3 次元的な形態変化を定量解析し、時間軸に沿って 4 次元モデルを作成すること、および脳や咀嚼筋など隣接器官と顔面骨格の成長に関係性がどの程度認められるのかを数理統計的に検証することです。

3. 研究の方法

ヒト胚子、胎児標本を京都大学に設置されている 7Tesla MRI、3Tesla MRI、 μ CT または CT など撮像する。標本の大きさによって撮像機器を選別して最適な方法を用いる。下顎骨を含む顔面骨格上に、成長中も相応なランドマークを設定し、画像解析ソフト Checkpoint を用いてその座標値を取得する。この作業は撮像と平行して行う。その座標値データを元に統計解析ソフト Matlab を用いて定量解析する。この解析は座標データ取得完了後速やかに行う。平均形状に最も近いサンプルの 3 次元モデルを元に、3 次元立体化ソフト Amira を用いて作成する。3 次元モデルを Morphing させることで、顔面骨格の 4 次元モデルを作成する。咀嚼筋の筋力はその断面積で表すことができ、画像解析ソフト Horos を用いて計測する。これらの結果と顔面骨格成長の関係性を統計解析ソフト R で検証することで、外的因子の影響を明らかにする。さらに Matlab でこの関係性を可視化し、具体的に示す。

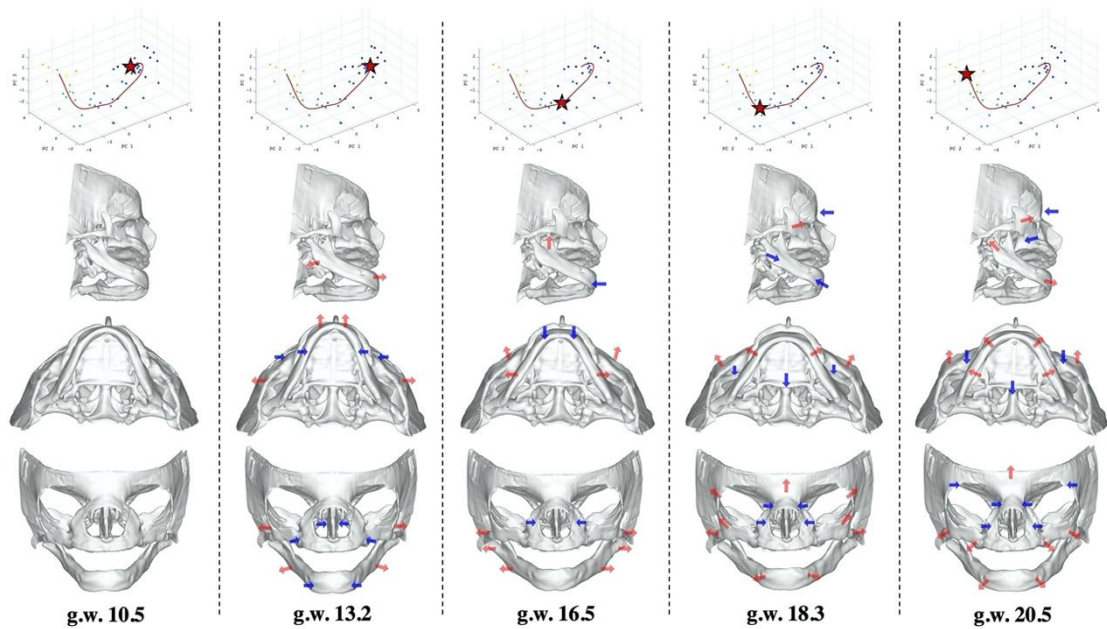
4. 研究成果

これまで撮像したヒト胚子、胎児標本の画像データを用いて時間軸に沿った標準成長モデル(4次元モデル)を作成し、咀嚼筋の発達との関連性を定量解析した。

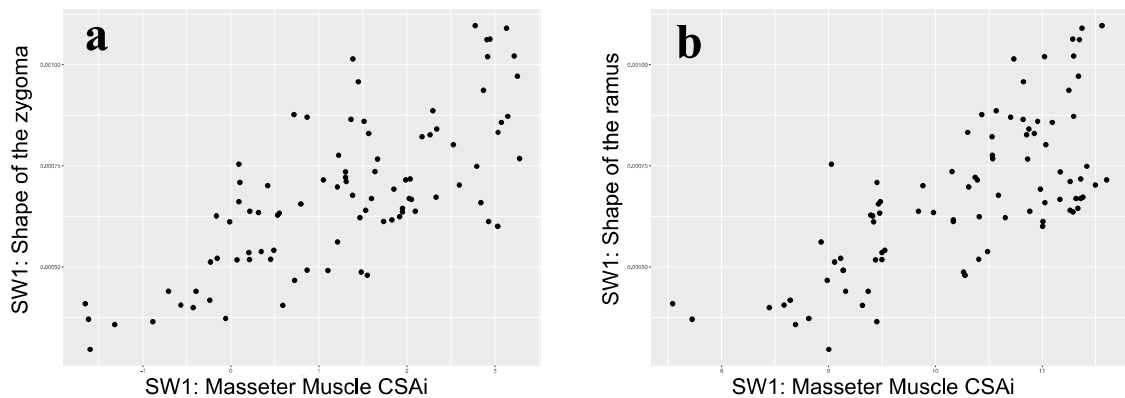


また、長いもので 50 年近く保存されてきたヒト胎児標本は、開口状態がそれぞれ異なる。上下顎の関係性についてもこれまで様々な文献で述べられてきたが、定量的な評価はできていなかった。そのため、上下顎の関係性もコンピューター上で統一化する方法を考案した。コンピューター上では下顎骨の関節突起を中心に下顎骨を任意の角度回転させることができるため、最適な状態を割り出して、全ての標本をその状態に統一した上で解析を行った。

それにより、胎児期初期には下顎骨が前突している状態であることがわかり、そこから上下顎の関係性が新生児様になることがわかった。また同時期には中顔面の前方への成長も著しく生じることが示され、これは先行研究にて中顔面や鼻中隔が急激に成長すると示したものと一致していた。



また、数理統計解析を応用することで咀嚼筋と顔面骨格成長との関連性を調べた。咀嚼筋は成長とともに増大するためこのサイズ変化を取り除く手法を用いてインデックス化し、その数値と顔面骨格の形態変化を部分最小二乗法を用いて解析を行った。解析対象としたのは側頭筋と咬筋であったが、側頭筋には有意な相関性は認めなかった。一方、咬筋は頬骨や下顎骨の下顎枝との強い相関を認め、これらの骨格の外側への形態変化と関連していることが示された。このことから胎児期の咀嚼運動障害により、頬骨低形成や下顎骨低形成を示す Fetal akinesia deformation sequence の病態が示された。



これらの成果は英文科学雑誌の Scientific Reports に報告した(Katsube, M., et al. "A 3d Analysis of Growth Trajectory and Integration During Early Human Prenatal Facial Growth." Sci Rep 11, no. 1 (Mar 25 2021))。

参考文献

Katsube, M., S. Yamada, R. Miyazaki, Y. Yamaguchi, H. Makishima, T. Takakuwa, A. Yamamoto, et al. "Quantitation of Nasal Development in the Early Prenatal Period Using Geometric Morphometrics and Mri: A New Insight into the Critical Period of Binder Phenotype." Prenat Diagn 37, no. 9 (Sep 2017): 907-15.
 Katsube, M., S. Yamada, Y. Yamaguchi, T. Takakuwa, A. Yamamoto, H. Imai, A. Saito, A. Shimizu, and S. Suzuki. "Critical Growth Processes for the Midfacial Morphogenesis in the Early Prenatal Period." Cleft Palate Craniofac J 56, no. 8 (Sep 2019): 1026-37.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Katsube Motoki, Yamada Shigehito, Utsunomiya Natsuko, Yamaguchi Yutaka, Takakuwa Tetsuya, Yamamoto Akira, Imai Hirohiko, Saito Atsushi, Vora Siddharth R., Morimoto Naoki	4. 巻 11
2. 論文標題 A 3D analysis of growth trajectory and integration during early human prenatal facial growth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6867
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-85543-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 勝部元紀、松浦喜貴、野田和男、セ也、森本尚樹
2. 発表標題 不全唇裂における鼻変形の定量解析
3. 学会等名 第44回日本口蓋裂学会総会、学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝部元紀、山田重人、山口豊、山本憲、斉藤篤、清水昭伸、今井宏彦、森本尚樹
2. 発表標題 3次元的な形態変化を正確に再現する試み：ヒト胎児顔面骨格成長の非線形近似
3. 学会等名 第37回日本頭蓋顎顔面外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝部元紀、山田重人、山口豊、山本憲、斉藤篤、清水昭伸、今井宏彦、森本尚樹
2. 発表標題 非線形近似を用いたヒト胎児顔面骨格の4次元成長解析
3. 学会等名 第28回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝部元紀
2. 発表標題 形態解析から迫るヒト胎児顔面骨格の形態形成と先天異常疾患
3. 学会等名 第60回日本先天異常学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Motoki Katsube , Shigehito Yamada , Yutaka Yamaguchi , Tetsuya Takakuwa , Akira Yamamoto , Hirohiko Imai , Atsushi Saito , Akinobu Shimizu , Naoki Morimoto
2. 発表標題 Critical growth processes for the pathogenesis of a congenital midfacial hypoplasia
3. 学会等名 The 18th meeting of the International Society of Craniofacial Surgery
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 勝部元紀 , 松浦喜貴 , 野田和男 , 岸本英明 , 河合勝也 , 鈴木茂彦 , 森本尚樹
2. 発表標題 Geometric morphometricsを用いた不全唇裂における鼻変形の形態解析
3. 学会等名 第63回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝部元紀
2. 発表標題 Geometric morphometricsで紐解く顔面先天異常
3. 学会等名 第29回形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 勝部元紀 , 野田和男 , セ也 , 森本尚樹
2. 発表標題 不全唇裂における鼻孔形態の定量解析
3. 学会等名 第38回日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関