

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11388

研究課題名(和文) 頭蓋縫合早期癒合症に対する低侵襲治療の開発：FGF2による早期癒合抑制効果の証明

研究課題名(英文) Development of minimally invasive treatment for craniosynostosis

研究代表者

塗 隆志 (Nuri, Takashi)

大阪医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40445995

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究に至った背景として、頭蓋縫合早期癒合症術後の再癒合や、顔面及び頭蓋変形の残存による再手術率が高い事がある。そこで野生型マウスと冠状縫合早期癒合をきたすモデルマウスを用いて、早期癒合が頭蓋及び顔面の変形に及ぼす影響と、術後の頭蓋にFGF2を作用させ再癒合を抑制することを試みた。前半の研究において冠状縫合が顔面および頭蓋に及ぼす影響を分析したところ、癒合の早期から著明に形態に影響を与えることが分かった。このことは治療の至適タイミングや方法を決定するうえで重要であると考え、現在英文雑誌に投稿中である。FGF2の作用については現在も進行中であり、今後結果が出次第、論文等で報告予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって現時点で得られている結果は、冠状縫合の早期癒合が成長過程においてどのように頭蓋および顔面の形態に影響を及ぼすかということである。FGF2を用いた再癒合抑制については今後も研究を継続していく必要がある。

頭蓋縫合早期癒合の再手術におよぼす因子として手術時期が最も関与していると考えられているが、一方で再手術を防ぐために適切な手術時期については意見が分かれている。しかしわれわれの研究において現時点で得られているデータは早期癒合が顔面に及ぼす影響や、それを予測する上の指標を示すために有用であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Background：The aim of this study is to reduce the high reoperation rate after the surgical treatment of craniosynostosis. Usually reoperation is required due to the re-synostosis and facial deformity. Therefore, we tried to suppress the re-synostosis by using FGF2 on the skull after suturectomy. At first we analyzed the growth pattern of cranial bone of WT and Twist1 heterozygous mice. The results indicated that the growth of carvaria significantly affected soon after the coronal suture fusion. These result may help to determine the appropriate timing of surgery to reduce the re-operation rate (The data have submitted to a journal). We are still conducting research about the effect of FGF2 to the suture and will report the results in Journal when the results are obtained.

研究分野：形成外科

キーワード：頭蓋縫合早期癒合 冠状縫合 手術 再癒合 成長

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

頭蓋縫合早期癒合症は生後早期に頭蓋縫合の癒合を生じ、それに伴い頭蓋内圧の上昇を来す。手術を行わない場合、頭蓋内圧の上昇による頭痛や視力障害、さらには死亡の原因となる。一方で頭蓋縫合早期癒合症術後の再手術率は30~40%と高い。再手術の原因は主に顔面及び頭蓋の変形の残存、頭蓋縫合部の再癒合による頭蓋内圧の再上昇である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は頭蓋縫合早期癒合症の再手術を減らすというものである。顔面の変形は頭蓋縫合早期癒合症の手術は乳児期に行われるため、その後の頭蓋成長に与える影響を予測できないことが原因の一つであり、我々は、Twist1 ヘテロ接合マウスを用いて冠状縫合早期癒合症が頭蓋と顔面の成長に与える影響について観察することとした。

二つ目の原因である再癒合について、野生型およびTwist1 ヘテロ接合マウスにおいて冠状縫合を切除した Suturectomy モデルを作成し、縫合切除部に FGF2 を作用させることで、再癒合を抑制することを目的とした。さらに野生型およびTwist1 ヘテロ接合マウスの成長と、FGF2 作用マウスとの成長を比較し治療の効果を評価することを目的とした。

## 3. 研究の方法

Twist1 ヘテロ接合マウスと野生型の成長データをマイクロ CT を用いて採取し、2次元及び3次元画像を構築し分析した。Twist1 ヘテロ接合マウスを受精卵より戻す作業を行い、同時に野生型マウスを用いて、マウスの冠状縫合の Suturectomy モデルの作成が可能であることを確認した。さらにTwist1 ヘテロ接合マウスの Suturectomy モデルマウスを作成し FGF2 を作用させることとした。

## 4. 研究成果

研究の前半に行った Twist1 ヘテロ接合マウスと野生型の成長の観察において、Twist1 ヘテロ接合マウスでは2週齢前後で冠状縫合の早期癒合が生じていた。冠状縫合の早期癒合はその後進行し、8週齢では片側もしくは両側の完全癒合に至っていた。マイクロ CT のデータを用いて、矢状面においてマウスの頭蓋骨表面のいくつかのランドマーク間距離を各週齢で計測した。計測結果から、統計学的に4週齢以降で野生型のマウスと Twist1 ヘテロ接合マウスで有意差を認めた。結果として、Twist1 ヘテロ接合マウスでは頭蓋の形態は冠状縫合部を頂点に縦長の形状となっていることが分かった。頭蓋の幅について有意差は認められなかった。また片側の冠状縫合早期癒合マウスでは患側の頬骨弓の長さが健側に比べて早期から有意に短いことが分かった。これらの結果から、冠状縫合の早期癒合は始まった早期から頭蓋の形態に大きく影響を与えていることが分かった。ヒトの場合、片側の冠状縫合では顔面形態の左右差が問題となるが、それを予測する方法や計測法は存在しない。今回の結果から、頬骨弓の長さの計測が顔面の左右差発生を早期に予測するうえで有効であることが示唆された。前頭蓋の大きさも Twist1 ヘテロ接合マウスでは早期に有意差をもって低形成となっており、このことからヒトの Twist1 ヘテロ接合で認められる前頭部の低形成は早期に手術を行った場合でも残存することが示唆された。また Twist1 ヘテロ接合マウスでは頭蓋底の癒合が生じておらず、ヒトの Twist1 ヘテロ接合でみられる中顔面の低形成は冠状縫合の癒合によって間接的に生じていることが示唆された。これらの計測データは Plastic and Reconstructive Surgery に投稿し、現在査読中である。

後半の研究である Suturectomy モデルに対する FGF2 投与研究は、再癒合抑制のための FGF2

の最適な投与量や、投与時期や追加投与の条件について現在も検討中であり、今後研究を継続し、得られた結果について学会および論文にて報告予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 塗 隆志 井関祥子 太田正人 上田晃一
2. 発表標題 Twistヘテロ接合マウスにおける頭蓋底の成長
3. 学会等名 第27回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塗 隆志 井関祥子 太田正人 上田晃一
2. 発表標題 両側冠状縫合早期癒合が顔面形態に及ぼす影響についての考察
3. 学会等名 日本頭蓋顎顔面外科学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 塗 隆志 井関祥子 太田正人 上田晃一
2. 発表標題 The Effect of Craniosynostosis on the Facial Symmetry inTwist1+/- Mice
3. 学会等名 ICPF CLEFT 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018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
研究分担者	井関 祥子  (Iseki Sachiko)  (80251544)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授    (12602)	