

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16922

研究課題名(和文) ヒト顔面骨格の子宮内における成長様式の解明

研究課題名(英文) Elucidation of growth patterns of the human facial skeleton in utero

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) 3,500,000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、全胎児期を通じた標準成長モデル(4次元モデル)を作成し報告すべく準備しております。また、蝶形骨をはじめとした頭蓋底の形態変化についても解明し報告いたしました。

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のみならず先天異常学において重要な基礎データになり得るため、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 developmental process of the facial skeleton is essential for understanding the pathogenesis of facial congenital anomaly diseases, but is still poorly understood. The aim of this study is to quantitatively assess the three-dimensional morphological changes of the human facial skeleton during the fetal period and to elucidate the whole picture of the normal developmental pattern.

In recent years, the development of imaging equipment such as CT and MRI has made it possible to carry out accurate morphological analysis using a large number of extremely valuable human fetal specimens, both in Japan and abroad. We are now preparing to report a standard growth model (four-dimensional model) for the entire fetal period by quantitative analysis based on these image data. We have also elucidated and reported on the morphological changes in the skull base, including the sphenoid bone.

研究分野：形成外科学

キーワード：顔面形態形成

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト特有の顔貌が成立する発達過程を解明するにはヒト胚子、胎児標本を用いて研究する必要があります。しかし、これらの標本は非常に貴重であり、定量解析可能な標本数を確保した研究は非常に少なく、従来の研究では主に2次元解析(長さや角度の分析)のみが行われ、顔の幅などの測定値は成長により直線的に単純増加することが示されていました。一方、申請者は世界有数のヒト胚子、胎児コレクション Kyoto Collection のMRI データを用い、幾何学的形態測定学 (Geometric morphometrics ; 以下、GM) を応用して胎児期初期(妊娠10~20週)の中顔面の成長を3次元的に解析した結果、中顔面骨格はダイナミックに形態が変化し、成長の軌跡は直線的ではないことを明らかにしてきました。よって、複雑な顔面形態形成過程を捉えるには、3次元形態解析が必須と言えます。また、顔面先天異常疾患には前全脳胞症をはじめとして、遺伝子異常による重度の障害をきたす疾患も認めますが、Binder phenotype や Fetal akinesia deformation sequence のように顔面骨格以外の成長障害が顔面形態異常を引き起こす疾患もあります。このことから、脳のサポート、咀嚼、呼吸など様々な重要な機能を持つ顔面において出生前からそれらの機能が顔面形態と密接に関わっていること(外的因子の影響)が考えられますが、その関係性は未だ解明されていません。

2. 研究の目的

ヒト胎児標本の画像データを元に GM を応用し、主成分分析や回帰分析をはじめとした数理統計学的解析を行えば胎児期全体の標準的な顔面成長を示すことができ、さらにその成長における隣接器官の具体的な役割や時期を明らかにすることで顔面先天異常疾患の病態を解明できるのではないかと考えた。

本研究の目的は、胎児期におけるヒト顔面骨格の3次元かつ連続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ある。

3. 研究の方法

ヒト胎児の画像データ取得

ヒト胚子、胎児標本を京都大学に設置されている7T-MRI、3T-MRI、 μ CT またはCTなどで撮像した。

顔面骨格の成長発達の解析

それらについて、下顎骨を含む顔面骨格上に、成長中も相同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した。この作業は撮像と平行して行い、その座標値データを元に統計解析ソフト R および Matlab を用いて定量解析した。

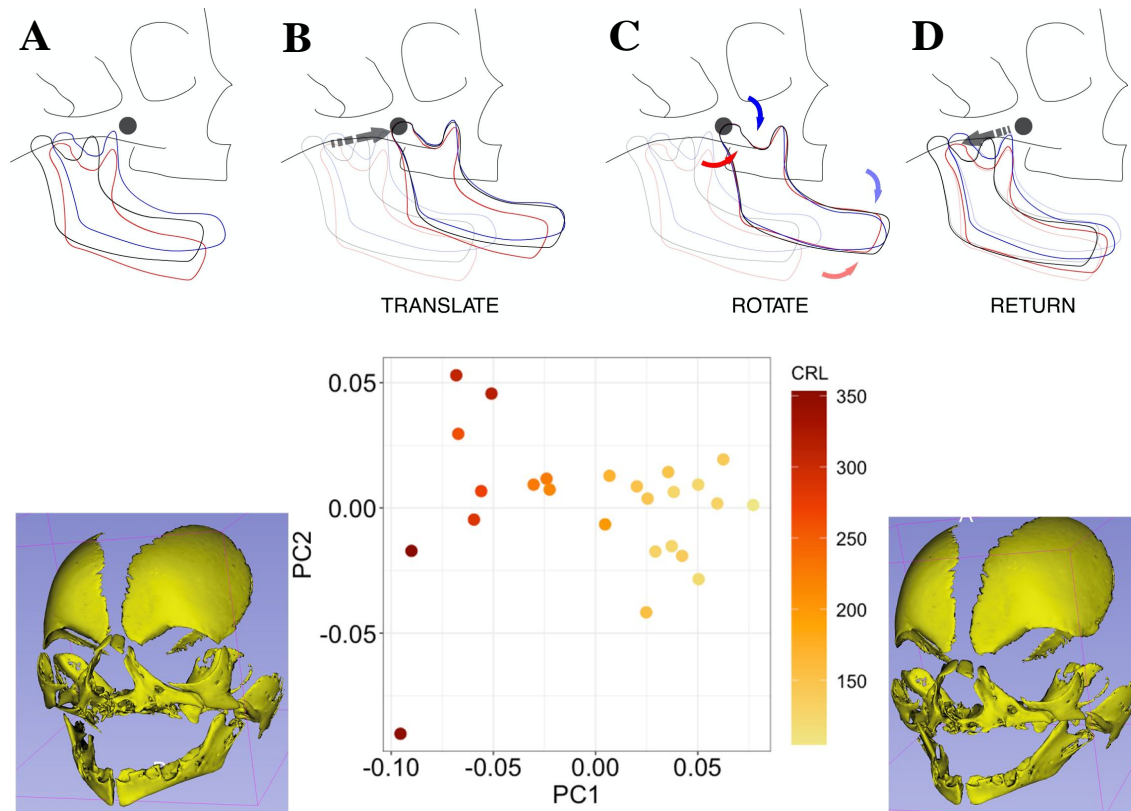
外的因子と顔面骨格成長の関係性を解析

顔面骨格成長と頭蓋底などとの関係性を統計解析ソフト R および Matlab を用いて検証する。さらに Matlab でこの関係性を可視化し、具体的に示す。これらの解析には部分最小二乗法や多変量回帰分析を用いる。これにより、それぞれの外的因子が顔面成長のどの部分に強く関わっているかがわかる。

4. 研究成果

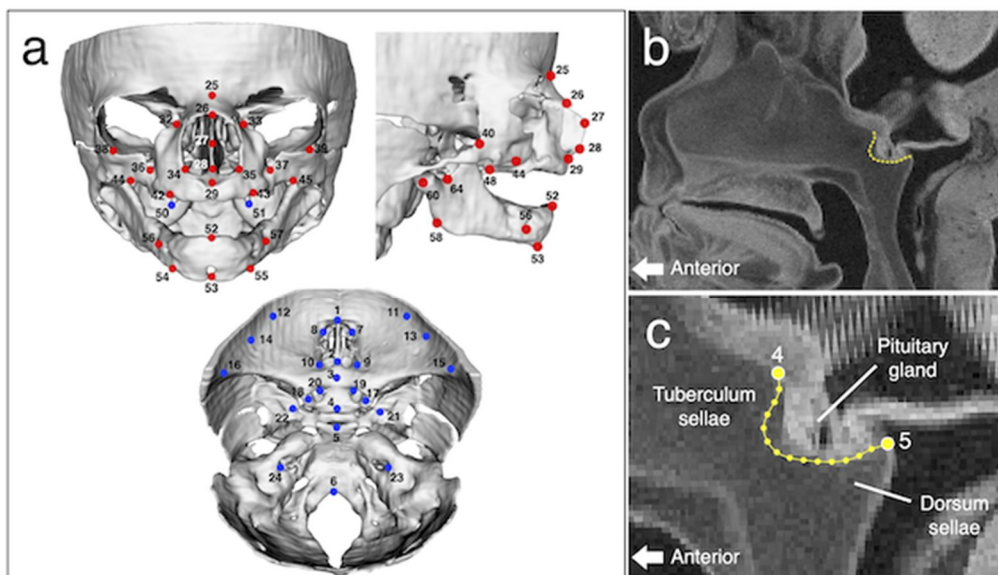
これまで胚子期後期から胎児期中期までは詳細な顔面骨格成長の解析を行ってきた。その成果はすでに報告し、2022年の日本形成外科学会学術奨励賞優秀賞を受賞している。今回は胎児期中期から出生前までの顔面骨格成長をしらべるため、顔面骨格マイクロCTを撮像したヒト胎児25体に対してランドマークを取得し、GM解析を行なった。

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、下図のように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。

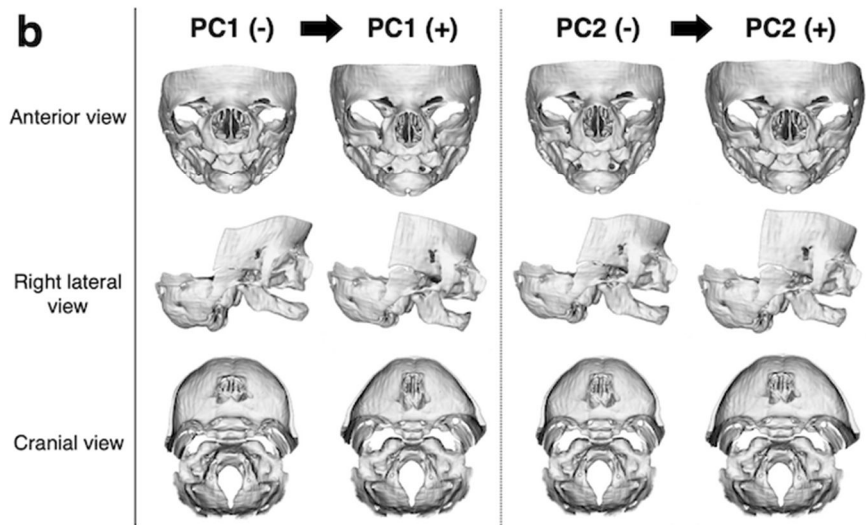
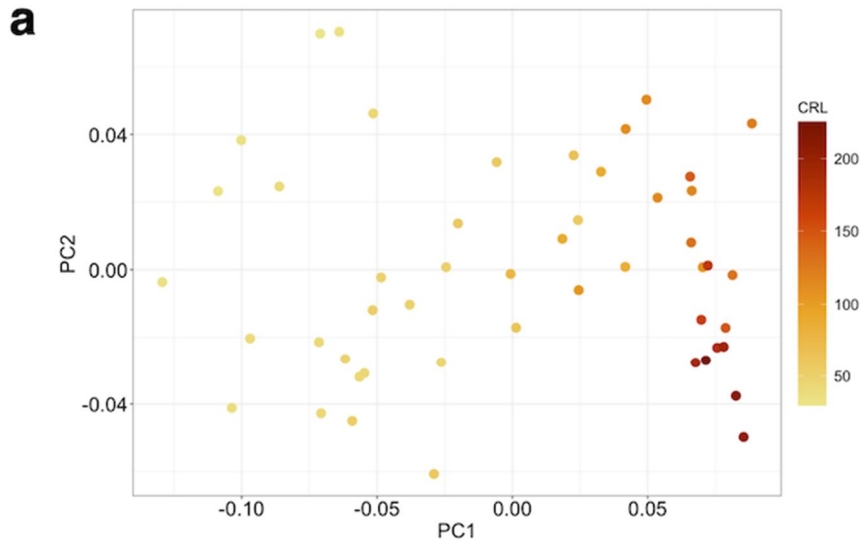


その上で、主成分分析を行なった
 PC 1 ではスコアが増加に伴って顔面幅や眼窩形態が横方向に拡大していることが示されており、また成長その相関が非常に高いことがわかる。
 本研究成果は成果をまとめているところである。

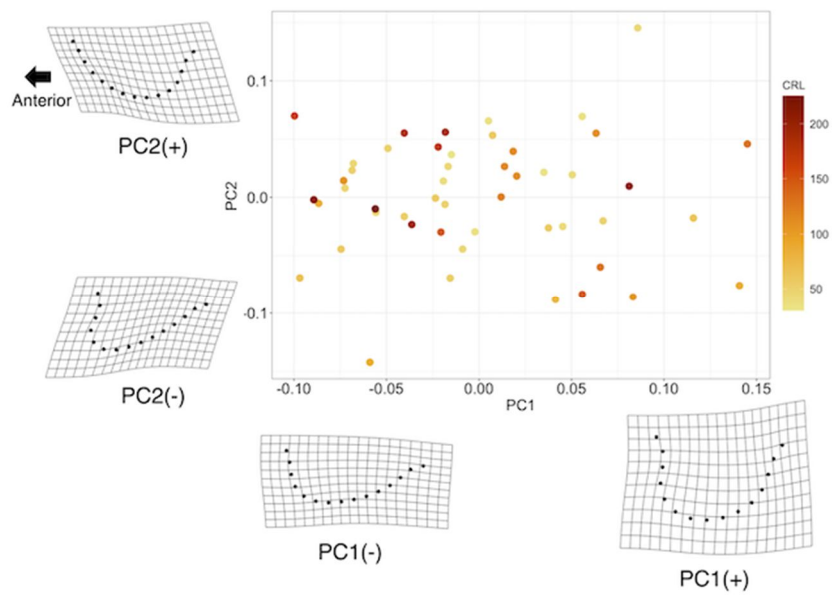
また、顔面骨格と頭蓋底の関係性に着目した。その中でも成長に直接的にかかわる下垂体を収める下垂体窩の形態との関連性を解析した。
 この解析においては頭殿長 29.8~225mm のヒト胎児 49 体の 7 および 3 テスラ MRI 画像を用いて解析を行なった。



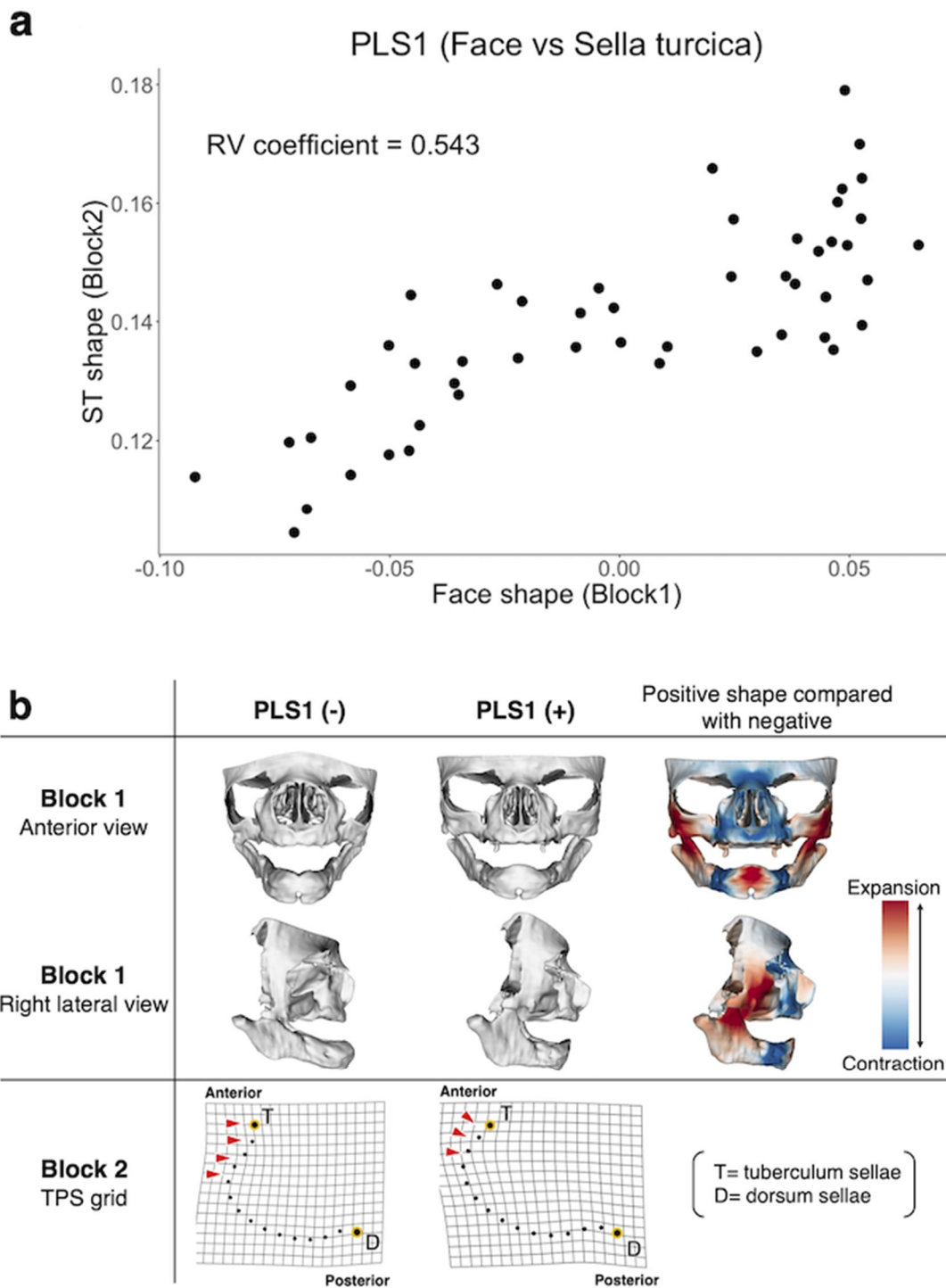
上記のように顔面骨格上にランドマークを設定し、下垂体窩についてはスライディング可能なセミランドマークを取得した。



顔面骨格の主成分分析においては上記のような形態のバラつきを認めた。



下垂体窩の主成分分析では上記のような形態のバラつきを認めた。



顔面骨格と下垂体窩の関連性を PLS 解析にて調べたところ、下垂体窩前壁の形態と顔面骨格に関連性があることが示された。

上記結果については成果をまとめて報告しており、科学雑誌への掲載が待たれているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nohara Aoi, Owaki Natsumi, Matsubayashi Jun, Katsube Motoki, Imai Hirohiko, Yoneyama Akio, Yamada Shigehito, Kanahashi Toru, Takakuwa Tetsuya	4. 巻 241
2. 論文標題 Morphometric analysis of secondary palate development in human embryos	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Anatomy	6. 最初と最後の頁 1287 ~ 1302
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/joa.13745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Utsunomiya Natsuko, Katsube Motoki, Yamaguchi Yutaka, Yoneyama Akio, Morimoto Naoki, Yamada Shigehito	4. 巻 12
2. 論文標題 The first 3D analysis of the sphenoid morphogenesis during the human embryonic period	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08972-w	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 -
1. 著者名 Katsube Motoki, Yamada Shigehito, Utsunomiya Natsuko, Morimoto Naoki	4. 巻 62
2. 論文標題 Application of geometric morphometrics for facial congenital anomaly studies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Congenital Anomalies	6. 最初と最後の頁 88 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cga.12461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Katsube Motoki, Utsunomiya Natsuko, Katayama Yasuhiro, Yamanaka Hiroki, Tsuge Itaru, Sowa Yoshihiro, Sakamoto Michiharu, Morimoto Naoki	4. 巻 24
2. 論文標題 Interposition grafting of collagen-gelatin sponge impregnated with basic fibroblast growth factor in primary palatoplasty	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 288 ~ 293
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2023.07.010	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Teramoto Mizuki, Katsube Motoki, Utsunomiya Natsuko, Katayama Yasuhiro, Yamanaka Hiroki, Tsuge Itaru, Sowa Yoshihiro, Sakamoto Michiharu, Morimoto Naoki	4. 巻 63
2. 論文標題 An easy to use semi automatic volumetric evaluation for secondary bone grafting in patients with unilateral alveolar cleft	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Congenital Anomalies	6. 最初と最後の頁 182 ~ 189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cga.12534	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Motoki Katsube, Shigehito Yamada, Natsuko Utsunomiya, Naoki Morimoto
2. 発表標題 Quantification of facial skeletal morphogenesis in the human fetus using geometric morphometrics
3. 学会等名 The 14th World Congress of The International Cleft Lip and Palate Foundation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 勝部元紀
2. 発表標題 3D形態解析で解き明かすヒト胎児の顔面形成
3. 学会等名 第45回日本口蓋裂学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 勝部元紀, 山田重人, 山口豊, 宇都宮夏子, 山本憲, 斉藤篤, 清水昭伸, 今井宏彦, 森本尚樹
2. 発表標題 ヒト胎児期における咀嚼運動と顔面骨格形態の関連性の解析
3. 学会等名 第30回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hashizume Makoto	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 398
3. 書名 Multidisciplinary computational anatomy : toward integration of artificial intelligence with MCA-based medicine	

〔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
---------	---------