

Title	Semilobar Holoprosencephaly with Midline 'Seam': A Topologic and Morphogenetic Model Based Upon MRI Analysis
Sub Title	Midline 'Seam'を伴ったSemilobar Holoprosencephaly: MRIに基づいたトポロジカルモデル
Author	高橋, 務
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.1 (2006. 3) ,p.11-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060302-0011

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Semilobar Holoprosencephaly with Midline ‘Seam’ : A Topologic and Morphogenetic Model Based Upon MRI Analysis

(Midline ‘Seam’ を伴ったSemilobar Holoprosencephaly : MRIに基づいたトポロジカルモデル)

高橋 努

内容の要旨

全前脳胞症 (Holoprosencephaly, HPE) は、前脳が様々な程度で結合した中枢神経奇形である。本研究では、semilobar HPE 7例 (0.13~4.23歳) 及び正常小児6例 (0.3~6歳) を対象とし、3次元 (3D) MRI画像を用いた大脳容積の定量解析を行い、3次元再構成と合わせて解剖学的、発生学的解析を行った。

【方法】半自動化定量解析により終脳各構造の容積を算出した。各構造の輪郭をコンピューターで自動作成し、用手的に修正を加え詳細な解析を行った。構造異常を定量化するため、終脳を以下3区画に分類した。

間脳区画：視床下部～視交叉上

終脳区画：間脳区画吻側～脳室を通り海馬交連

間脳終脳区画：終脳区画尾側～脈絡叢を通り扁桃体

各区画を単純化した線上に展開し、各々の長さを算出した。

【結果】HPEにおける終脳構造異常は前脳に限局し、脳梁より後方の構造は正常であった。構造異常の特徴は以下2点であった。(1) 新皮質、前障、尾状核頭部、側坐核、前視床下部の左右結合 (Seam) (2) 中隔構造、脳弓、脈絡叢中隔肢の欠損、前方における大脳縦裂 (IHF) の欠損。重症度を、左右結合とIHF欠損の程度により以下の3段階 (Grade 1-3) に分類した。

Grade 1 ; 灰白質の左右結合とIHFの欠損

Grade 2 ; 灰白質の左右結合とIHFの部分欠損

Grade 3 ; Seamと正常IHF

Seamは視交叉上の前視床下部から前頭葉眼窩面皮質と尾状核頭部/側坐核に至り、IHF直下・脳室上を後走し脳梁前に終わることがわかった。HPEの終脳容積は、正常児のその31~77% (平均55%) であり、各区画の長さの総和との間に有意な相関を認めた。

【考察】正常の大脳発生過程では、まず神経細胞の領域特異化により正中構造の特異化が起こり、大脳半球が左右に分割する。続いて傍正中において分化・成長のための誘導が起こり、IHFはこの過程を通じて形成される。HPEにおける構造異常は終脳区画に限局し、重症度において吻側から尾側に向かう勾配を認める。以上の知見と本研究で得られたデータから、HPEのトポロジカルモデルを作成した。Grade 1では領域特異化と分化・成長の完全欠失が、Grade 2では領域特異化の完全欠失と分化・成長の部分欠失が病態の本質であると考えられた。Grade 3ではseamが大脳皮質や基底核の性質を備えないことから、領域特異化は部分欠失だが、分化・成長は正常と考えられた。また、各区画の長さの総和と終脳容積の間に相関が認められたことから、領域特異化過程と分化・成長過程は、互いに関連して進行する可能性が示唆された。

本研究では、3D-MRIにより可能となった詳細な定量解析に基づいてHPE発生モデルを作成し、複雑な中枢神経発生異常に対する発生学的アプローチにおける定量解析法を確立した。

論文審査の要旨

全前脳胞症 (HPE) は前脳の左右分割障害で説明される中枢神経奇形であり、重症度は様々である。本研究は3次元MRI画像を用いた大脳容積の定量および3次元再構成により、semilobar型HPEの発生メカニズムを解明することを目的とした。Semilobar HPEにおいて、正中部異常灰白質 (seam) が存在する一帯が存在することを見出した。形態異常の本態は、灰白質の左右結合および大脳縦裂の欠損であり、正中構造の特異化、および傍正中における分化・成長の障害の程度により重症度が決定される、という発生モデルを提唱した。

審査では、まず、全体を通じて方法の説明や図が難解で分かりにくい点が指摘された。次いで、正常対象とHPE症例で年齢が一致しない点について質問された。まず、正常対象における年齢と計測値の関係式を求め、その関係式にHPE症例の年齢を代入して、期待される値と実測値を比較検討したと回答された。構造異常が間脳吻側から海馬交連の領域内に限局する理由について質問され、詳細は不明であると回答された。Shh, Zic2, Six3, TGIFについての遺伝子解析で異常が認められなかった点について、今後は対象遺伝子を増やす必要があると指摘された。顔面奇形、その他の合併奇形、特に輪状腭などShhがその発生に関与すると考えられている疾患の合併について質問され、小頭、顔面奇形は必発であったが、内臓奇形としては1例で水腎症が認められたのみ、と回答された。対象症例における運動機能や海馬機能の異常、特に認知機能について質問された。全例で重度の精神運動発達遅滞を認め、認知機能については正確な評価は困難であった、と回答された。灰白質の左右結合と大脳縦裂欠損の程度に吻側から尾側に向かう勾配が存在する理由について質問され、解剖学的形態解析のみではメカニズムの解明は困難であり、成長因子等、勾配をもって存在する他の因子の関与を想定する必要があると説明された。大脳縦裂が中等度に欠損している領域で正中構造の特異化が完全に障害されている、と仮定した点について、部分的な障害であっても良いのではないかと、との指摘がされ、その可能性はあると回答された。正常対象において終脳の全長と容積に相関が認められなかったことについて質問され、終脳の正常発生のある段階までは相関する可能性があるが、その後の急速な成長発育により両者の相関関係が希薄となるのではないかと回答された。終脳体積を年齢の関数とした場合に対数を選択した理由について質問され、正常小児の頭圍成長曲線が対数関数的に増加するためと回答された。

以上、今後の検討課題が多く残されているものの、semilobar HPEに代表される複雑かつ重篤な中枢神経奇形に関する3次元MRIを用いた定量解析法を確立し、発生モデルを提案した点で価値があると評価された。

論文審査担当者 主査 小児科学 高橋 孝雄
外科学 河瀬 斌 生理学 岡野 栄之
解剖学 仲嶋 一範

学力確認担当者 :

審査委員長 : 河瀬 斌

試問日 : 平成18年 1月13日