

要約

肝臓は胚子期から造血・代謝を担い、その外形は周囲の臓器と密接に関連しているが、胎児早期の肝臓の形態変化に関する研究はあまり行われていない。京都大学大学院医学研究科附属先天異常標本解析センターでは、ヒト胚子標本からMRI画像を撮像し、画像データベース化が進められている。今回我々は、このデータベースを用いて解析を行った。カーネギー発生段階 (CS) 14~23までの胚子62体について肝臓の容積、流出血管の直径、矢状方向・正中方向・冠状方向の肝臓の長さ等を計測し、各CSごとに平均を算出した。その結果、CSが増加すると、肝臓の容積は二次曲線的に増加するのに対し、流出血管の直径や肝臓の長さは直線的に増加し、同じCSで比較すると、肝臓の容積に個体差が大きかった。また、肝臓の容積の変化や特徴を表すため、肝臓・循環系・肺・消化管・副腎を立体画像化した。その結果、肝臓の形態は他臓器の形態を反映して陥凹が形成されていた。よって、肝臓の形態を観察することで、肝臓のみならず他臓器の形態不全を発見できると考えられ、早期胎児診断への応用も期待される。

背景

ヒト胚子における肝臓は、胚子期早期から造血・代謝という重要な役割を担っている。また、胎児循環ではすべての血液は心臓に戻る際、肝臓を経由しなければならない、循環系として果たす役割も大きい。加えて、肝臓は周囲の臓器と接触する実質臓器であるため、その形態は他臓器と関連が深いと考えられる。しかし、研究全体をみても言及しているものは多くなく、特に肝臓の形態について焦点をあてているものはほとんどない。先天異常標本解析センターには約44000例以上のヒト胚子標本 (京都コレクション) が貯蔵されており、これを基に、筑波大学物理工学系と連携した「ヒト胚の形態発生に関する三次元データベース」プロジェクトが進行している。そこで我々は、このデータベースを肝臓に着目して解析を行った。

目的

胚子期における肝臓の変化を形態計測学的・形態学的に解析し、肝臓の成長の過程を明らかにする。

方法

「ヒト胚の形態発生に関する三次元データベース」において撮像された胚子約1200体を独自に変換し、そのうち屈曲や破損が少なく、肝臓の解像度が良好である胚子62体 (CS14, 16, 18, 19, 21, 22を5体、CS15, 17, 20, 23を8体) を対象とした。画像解析にはすべてOsiRxを使用した。

1. 形態計測学的解析について

肝臓の成長を形態計測学的に解析するために、肝臓の容積、胚子の体積、右肝心臓路の直径、肝臓の冠状方向 (Coronal Length (CL))・正中方向 (Frontal Length (FL))・矢状方向 (Sagittal Length (SL)) の長さを測定した。

2. 立体画像作成による肝臓の形態学的変化について

肝臓の形態学的な変化をより詳細に表すため、肝臓と周囲の臓器 (心臓・肺・胃・副腎・腎臓) の立体画像を作成し、その変化を観察した。

結果

1. 形態計測学的解析について

測定した項目については、どの項目もCSが大きくなるに従って増加するが、特に肝臓の容積に関しては、変化が急激であり、CSが大きくなるほど個体差が増す (図1A, B, C)。CL・FL・SLではCSによらずSL>FL>CLの関係が保たれ、右肝心臓路よりも変化の幅が大きい (図1B, C)。また、肝臓の容積/胚子の容積の比を計算すると、CS17で値の減少が見られ (図1D)、SL/CL, FL/CLの比を計算したところ、CS17を頂とする山形のグラフが描かれた (図1E)。これらのことから、CS17が肝臓の成長の変化点である可能性が推測された。

2. 立体画像作成による肝臓の形態学的変化について

**肝臓の正面の定義について**  
肝臓の形態の変化を表現する際、胚子の屈曲とMRI撮像時の状態によって、MRIから直接立体化する、肝臓の見え方にばらつきがあることが判明した。そこで、MRI撮像時における肝臓の最上端と最下端に位置する神経管を直線で結び、この直線を肝軸とし、肝軸に対して平行かつ胚子の前後軸に対して垂直な平面を肝正面と定義した (図3)。肝正面は成人における前顔面から見た肝臓に対応する。CS15において肝正面から肝臓を見ると、肝臓の本体である横径の一定である部分と、その本体から突出している部分に分けられる。前者を体部、後者を棘部と定義し、体部の最も上端もしくは下端を通り、肝臓の水平面に平行な線とその線に平行で棘部を通る線との垂直線の長さを棘長とする。肝臓の形態の変化の中で、この棘部の変化が重要になるが、CSが増加するに従って、肝正面からは棘長が真値よりも短く見られるため、棘部を描写するのに適切でないことが判明した。そこで、胚子の前後軸に対して垂直で棘長が最大となる平面を棘正面と定義した (図3)。

**肝臓の形態の変化について**

肝臓の形を棘正面からみると、CS15では体部から上左右、右下に棘部が突出している。上両棘部はこの後棘長が短くなり、棘部の頂点が体部の上端と高さがほぼ一致することで、水平になる。さらに棘が尾方へさがることで中央部分に新たな隆起を形成する。CS23にはこの隆起は心臓の成長により右へ移動し、また、左下にも新たな棘が形成される。一方、肝上面では、CS17から、水平であった上面に心臓によるくぼみ (心陥凹) が形成される。心陥凹はCS18までは深さを増すが、CS19から徐々にせり上がり、やがて水平に近くなる。また、背面では左側に胃が接しており (胃陥凹)、CS20ころになると大弯・小弯の湾曲が大きくなり、歯門から十二指腸上部により肝臓を形成する (歯門陥凹)。さらに同時期、副腎の成長により、副腎による肝臓への陥凹 (副腎陥凹) が右側のみに確認できるようになる (図4)。

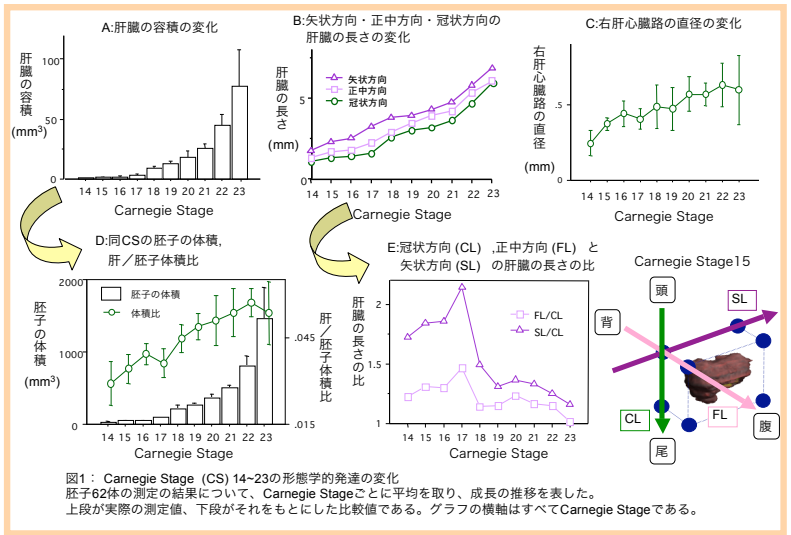


図1: Carnegie Stage (CS) 14~23の形態学的発達の変化  
胚子62体の測定の結果について、Carnegie Stageごとに平均を取り、成長の推移を表した。上段が実際の測定値、下段がそれをもとにした比較値である。グラフの横軸はすべてCarnegie Stageである。

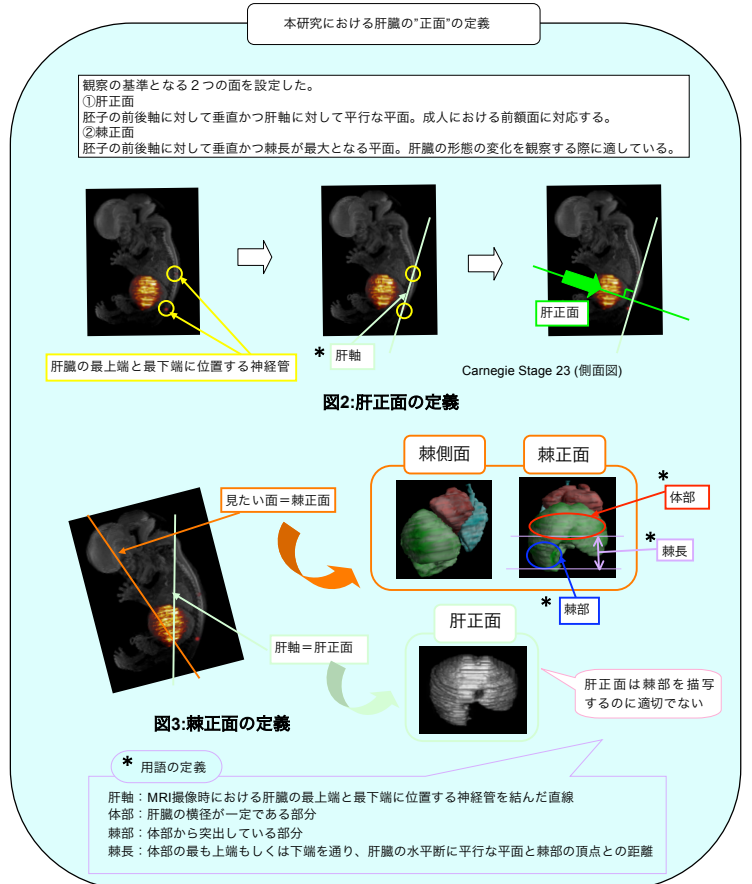


図2: 肝正面の定義

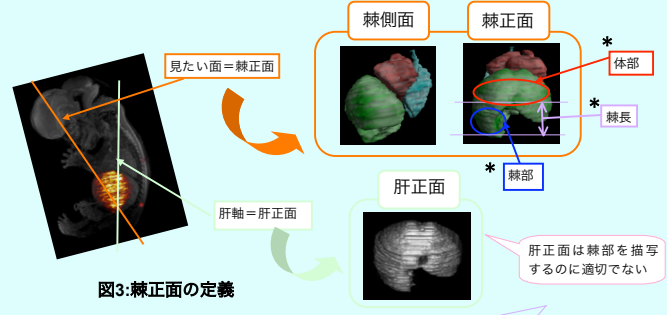


図3: 棘正面の定義

**\* 用語の定義**  
肝軸: MRI撮像時における肝臓の最上端と最下端に位置する神経管を結んだ直線  
体部: 肝臓の横径が一定である部分  
棘部: 体部から突出している部分  
棘長: 体部の最も上端もしくは下端を通り、肝臓の水平面に平行な平面と棘部の頂点との距離

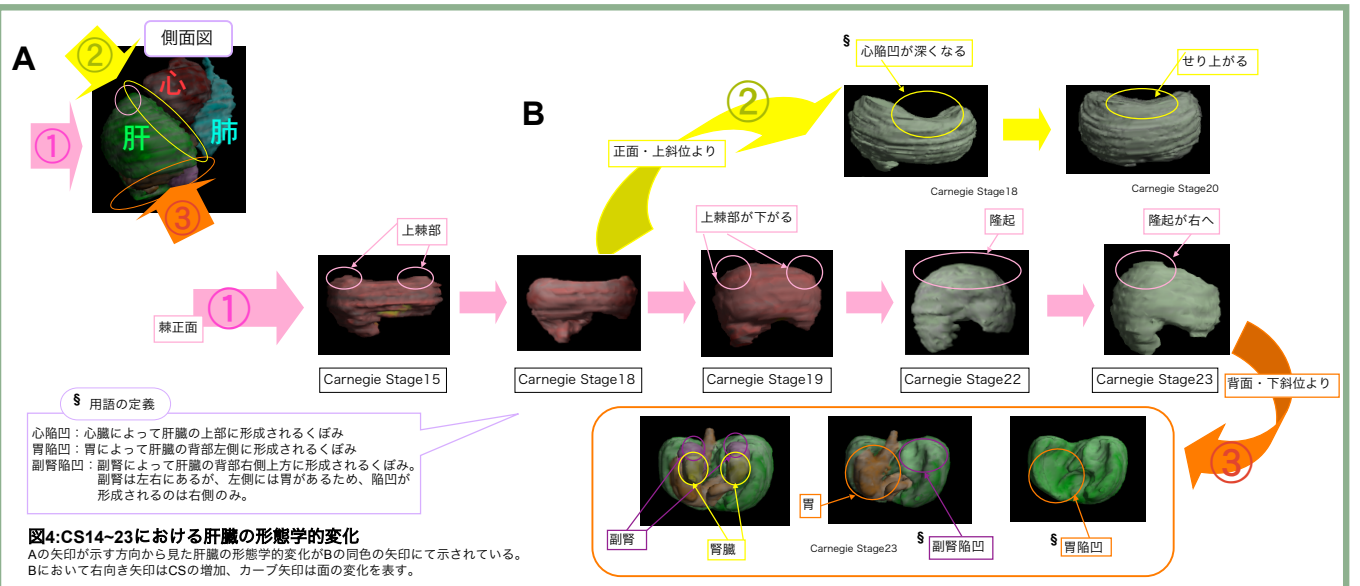


図4: CS14~23における肝臓の形態学的変化

Aの矢印が示す方向から見た肝臓の形態学的変化がBの同色の矢印にて示されている。Bにおいて右向き矢印はCSの増加、カーブ矢印は面の変化を表す。

結語

肝臓はCSの増加とともに、長さ・体積も増加するが、体積の方がより急激に変化する。また、肝臓の形態は周囲の臓器 (心臓・胃・副腎など) に強く影響を受けており、陥凹が形成されている。このことから、胚子の肝臓を観察することで、肝臓だけでなく他臓器の形態異常や形成不全を発見する事ができると考えられ、早期胎児診断への応用も期待される。

本研究は、平成22年度科学研究費補助金(2529119)の援助を受けた。

参考文献

Mall FP. 1898. Development of human intestine and its position in the adult. Bull Johns Hopkins Hosp.

Olani H. 2008. Morphometric study on the characteristic external features of normal and abnormal human embryos. Congenital Anomalies.