

ラット頭蓋顔面骨の成長制御機構に関する研究

菅原 康志

①

【目次】

## ラット頭蓋顔面骨の成長制御機構に関する研究

菅原 康 志

## 【はじめに】

親子兄弟の顔貌が通常よく類似するように、頭蓋顔面骨格の成長には遺伝的因子が深く関与している。しかし、一卵性双生児であっても全く同一の顔貌を呈すわけではなく、そこには環境的因子の作用も関わっているであろう。これら遺伝的因子、環境的因子が、骨形成結合組織（骨膜、軟骨膜、軟骨、縫合など）に、それぞれどのようなメカニズムで作用し、骨格形成を制御しているのか、これまで種々検討が行われてきたところであるが、未だよく解明されていない。

現在までのところ、Van Limborgh<sup>34)</sup>のいう、成長制御機構は骨形成結合組織に存在する遺伝的因子に負う部分が多いが、その周囲組織からの制御因子や、局所での機械的な力も影響を与えており、環境的因子を含めた多くの因子による、きわめて複雑な相互関係の上になり立っているとする考えが支持されている。

ここで言う遺伝的因子、つまり成長発育に関する遺伝情報の発現様式としては、1) 骨形成結合組織内の細胞で発現し、これが直接その細胞あるいは近隣の細胞に作用して骨を形成するもの(intrinsic genetic factor)と、2) 筋肉や皮膚、脳、腺などといった周囲の軟部組織細胞でいったん発現し、これが緊張、拡大、圧迫といった物理的外力などの情報伝達系により骨形成結合組織へ伝えられ、骨を形成するもの(epigenetic factor)の二つが考えられている<sup>34)</sup>。すなわち前者では、「骨形成結合組織内の細胞において、位置と時間の情報に基づき、骨形態に関する遺伝子が発現し骨が形成される。言い換えれば、骨は自律的に成長する。」のに対し、後者では、「まず軟部組織内の細胞において、位置と時間の情報に基づき、軟部組織の形態および機能に関する遺伝子が発現される。骨形成結合組織細胞はここで形成された軟部組織からの情報を受け取り、これに従って骨を形成する。言い換えれば、骨は他律的に成長する。」のである。

環境的因子もまた、直接、骨形成結合組織細胞に作用することもあれば、軟部組織を介してこれに作用する場合もあると考えられる。

しかし、頭蓋顔面骨の“どの部分では骨が自律的に成長しているのか”、また“どの部分では軟部組織を介してコントロールされているのか”、あるいはまた“どの部分では双方が相乗的に作用しているのか”、など不明なことが多い。

こういった背景の原因のひとつとして、実験モデルの作製がきわめて困難であったことが挙げられる。これまで成長制御機構の解明には、成長に関わるであろう因子を単独で、あるいは複数で制限したり、取り出したりして、その結果からその因子の機能を推測してゆく方法が採られてきた<sup>2, 5, 7, 13, 21-24, 29, 26, 36)</sup>。しかし、これらの因子のいくつかは、脳組織の機能（組織の増大も含めた）や、咀嚼運動といったそれ自身が重要な生命維持の役割を担っているため、因子のいくつかを機能させない状態のモデルを得ることが難しかった。このために頭

蓋縫合部や軟骨部を取り出し移植したり、縫合や頭蓋骨の一部を切除したりしてその反応を分析し、結果としての形態変化からその部の成長能を推察しようと試みた実験が<sup>20)</sup>なされてきた。しかし縫合が本来あるべき場所で受けている、ストレスや固定性といったものが欠如した環境下での成長は、本来の成長とはやはり著しく異なり<sup>20)</sup>、こういった実験からだけでは自律的成長能を証明するには無理がある。また単なる破壊実験は、その部位の機能を証明するものではないことは言うまでもない。

さらに、咬合や筋肉の動きといった生力学的な影響を制限した実験<sup>2, 21-24, 26, 30)</sup>でも同様に、これらの制限により生じた形態的な変化は、あくまでそうした場合の結果であり、実際の成長における咬合や筋肉の動きの果たす役割を意味するものではなくなってしまっている。こうした問題を解決するために縫合部分のin vitroでの器官培養を試みた報告もあるが<sup>11, 33)</sup>、生理的な状態とはかけ離れており、しかも4日以上培養は不可能で成長の観察までは至っていない。

著者は、頭蓋顔面が呼吸、咀嚼など生力学的影響を受けず、また脳実質が成長および機能しない状態のモデルである近交系ラット異所性頭部移植モデル<sup>8, 9)</sup>を用いて、頭蓋顔面骨の成長の過程を詳細に分析することにより、頭蓋顔面骨成長における軟部組織の果たす役割、つまり成長発育におけるintrinsic genetic factorとepigenetic factorとのバランスの検討を行うべく以下に述べる研究を行った。

## 【研究目的】

本研究では、近交系ラット異所性頭部移植モデルを用い、いくつかの機能が影響しない状況下での頭蓋顔面骨の成長様式を、正常頭蓋顔面骨のそれと形態分析法および組織学的観察法を用い比較検討することで、成長制御のメカニズムのうち頭蓋顔面骨成長における軟部組織の果たす役割、つまりintrinsic genetic factorとepigenetic factorとのバランスを明らかにすることを目的とする。

## 【実験材料および方法】

### I 実験動物

生後10日、体重約15gの雌ルイスラット（日本チャールズリバー）をdonorに、生後8週、体重150-180gの同ラットをrecipientとして使用した。飼育にあたっては、個別のゲージで固形飼料（オリエンタルMF）および水道水をそれぞれ自由に摂取させた。

### II 実験モデル作製法

実験モデルの作製は教室の平林の方法<sup>8)</sup>に準じた。まずdonorの準備より始める。剣状突起の高さにおいた逆T字型切開から皮膚を剥離し、胸郭前面の肋骨を切除する。手術用顕微鏡(Zeiss OPM7)下に、心室、肺、食道と順次結紮切離し、さらに下大静脈、下行大動脈を剥離し血管鉗子をかけたのち横隔膜直上で切断する。なお心室切除の時点をもって脳虚血開始時間とする。最後に頭部を前肢とともに第3胸椎のレベルで体幹より切離する。

ついでrecipientのpreparationをおこなう。右鼠径靭帯上に皮切をおき大腿動静脈を露出したのち、手術用顕微鏡下に鼠径靭帯より、浅腹壁動静脈分岐部まで剥離する。

さきのdonorより切離したgraftをrecipient側へ移し血管吻合を行う。吻合には針付き10-0ナイロン(S&TV43)を用い、動脈(recipient大腿動脈とgraft下行大動脈)、静脈(recipient大腿静脈とgraft下大静脈)ともに端々吻合とする(図1)。

吻合が終了したのち室温下(22-25℃)に放置し、graftの脳虚血時間が150分になるまで待った上で、静脈、動脈の順に鉗子を外して血流を再開する。吻合部の開存が確認されたならば、graft頭頂部がrecipientの背側に位置するようにgraftを固定、閉創する。

### III 評価法

以上のようにして18匹のモデルを作製した。このうち10匹を連続X線撮影の対象に、残りの8匹を非脱灰研磨標本とし組織学的観察の対象とした。また同様に飼育した雌ルイスラットを同数用意し、移植頭蓋との比較対照として用いた。

## 1. 頭部X線規格写真による頭蓋の計測

### i) 頭部X線規格写真撮影法

頭部固定装置を用いたX線規格写真撮影を、移植直前の生後10日より移植後10,20,30,40日目と経時的に行った。対照群として雌ルイスラットを用い同様に生後10,20,30,40,50日目と撮影を行った。

撮影にあたっては、頭部がear rodにより常に一定の規格のもとに保持されるように固定装置を作製した。撮影装置はsoftexCSM-2型X線発生装置（日本ソフテックス社製）を用い、ターゲットから頭部正中矢状面、つまりear rodの中心までの距離を32cmとし、ここからフィルム面までの距離を30mmとなるようにした。撮影条件は、管電圧40Kv、管電流4mAで露出時間15秒とした。X線フィルムはすべて富士X線フィルム工業用FRを用いた。現像および定着は指定どおり行った（図2）。

### ii) 計測方法

得られた頭部X線規格写真を用いて次に述べるような実測分析を行った。計測にあたってはイメージスキャナーを用い、X線写真を300dpiの解像度のコンピュータ画像として取り込んだ後、各計測点をプロットし、これを長さ1/10mmまで、角度1/10度まで計測した。この計測にあたっては、コンピュータはApple社製Macintosh Quadra 800、画像取り込みプログラムはAdobe Photoshop 2.5J、画像解析プログラムはNIH image 1.47、スキャナーはSHARP JX-325Mを使用した。また統計処理プログラムはStat View II 1.03を使用した。

#### a) 座標分析

測定はbasisphenoid bone（基底蝶形骨）とpresphenoid bone（前蝶形骨）との縫合部の最下点を基準点Sとし、ここを通り大後頭孔最下線を結ぶ直線およびこれに垂直な交線を座標軸X、Yとする座標系を設定して行った。本座標系を用い、まず次に示す5つの計測点からX、Y軸までの距離を計測、それぞれの平均値、標準偏差を求めた（図3）。

##### 計測点

- Ba: 大後頭孔最下線
- Oc: 後ラムダ縫合
- Fr: frontal sinus hemologue
- Na: 鼻骨先端
- Pr: 上顎唇側歯槽突起先端

また両群の成長のばらつきを比較するために、各計測点の座標値についてF検定による等分散の検定を行った。また成長様式を把握するために、各日齢における計測点の平均値を座標上に記入し、それぞれの点を結びいわゆるprofilogramを作成して検討した。

#### b) 実測長分析

座標分析に用いた各計測点を用い、頭蓋顔面の深さと高さを把握するために次の6項目の実長を計測し、それぞれの平均値、標準偏差を算出した(図4)。

- Fr-Na: 顔面上部の深さを表す。
- S-Na: 顔面全体の長さを表す。
- S-Pr: 上顎の長さを表す。
- Pr-FrNa: Prから直線FrNaへの垂直距離で、歯を除いた顔面の高さを表す。
- S-Ba: 後方約2/3の頭蓋底の長さを表す。
- Ba-Oc: 後頭蓋冠の高さを表す。

#### c) 角度分析

各計測点を結ぶ直線より成る次の3項目の角度を計測し、それぞれの平均値、標準偏差を求めた(図5)。

- ∠ S-Ba-Oc: 頭蓋底に対する後ラムダ縫合部の位置を表す。これは後方約2/3の頭蓋底に対する後頭蓋冠の成長方向を意味する。(nuchal angle)
- ∠ Ba-S-Fr: 頭蓋底に対するfrontal sinus hemologueの位置を表す。これは後方約2/3の頭蓋底に対する前頭蓋冠の成長方向を意味する。(ethmosphenoidal angle)
- ∠ S-Fr-Na: 前頭蓋冠に対する鼻骨先端の位置を表す。これは前頭蓋冠に対する顔面部の成長方向を意味する。(nasosphenoidal angle)

## 2. 非脱灰研磨標本による組織学的観察

組織学的観察の対象とした8匹の実験モデルを2匹ずつ4群に分け、それぞれ移植後10日、20日、30日、40日目にgraftをrecipientより切離し、70%エタノールで固定したのち、アルコール系で脱水を行いメチルメタクリレート樹脂中に包埋する。次に図6に示す部位の切り出しを行ったのち薄切機(ビューラー社製アイソメット)を用いて約300 $\mu$ の薄片を作製、さらにこれを硬組織研磨装置(ライカ社製ウルトラミラー装置)にて研磨、約10 $\mu$ の薄片を作製した。まず偏光顕微鏡(ニコン社製OPTIPHOT-POL)を用いて、直交ニコル下で対物ステージを縫合部構成線維が最も明るく見える位置にあわせ検鏡した。ついでこの薄片を0.05%トルイジンブルー液で染色し光学顕微鏡(ニコン製社MICROPHOT-FXA)下で検鏡した。

## 【結果】

### I 頭部X線規格写真による頭蓋の計測

#### 1. 座標分析の結果 (表1)

##### i) 各計測点の平均値と標準偏差について

###### a) Baについて

移植群、対照群ともに増齢に伴いX軸上を後方へ変位してゆくが、成長量は移植群の方が少ない。

###### b) Ocについて

対照群においては後上方へ変移してゆくが移植群においては後方への変位が30日齢で停止し、上方への変位は30日齢以後減少傾向となる。

###### c) Frについて

対照群ではほとんど上方にむかって変位するのみで、前方への変位はほとんど見られない。移植群では上方への変位と同時に前方への変位が認められる。

###### d) Naについて

対照群ではほとんど前方に向かって変位するのみであるのに対し移植群では前下方に向かい変位する。

###### e) Prについて

Naと同様、対照群ではほとんど前方に向かって変位するのみであるのに対し移植群では前下方に向かい変位する。

対照群と移植群の成長のばらつきを比較してみると、等分散の検定の結果より、全ての計測点において有意水準5%で差は認められなかった。つまり移植頭蓋の個々の成長のばらつきは、対照群のそれと全く同じであり、個体差の小さいほぼ一定した成長をすることが示された。

##### ii) Profilogram について

対照群の10日齢より50日齢のprofilogramの重ね合わせをしたものをみると(図7-1)、頭蓋顔面は、基準点を中心に前後方向へ成長し鼻骨先端はほぼX軸と平行に伸びている。成長量は頭蓋の上下方向に比べ前後方向の成長が旺盛で、結果的に丸みを呈していた頭蓋は直線的に変化している。

同様に移植群の重ね合わせを行ってみたが、明らかに頭蓋が成長していく様子が観察される(図7-2)。ただ鼻骨先端が前下方に落ちて行くように成長しており基準点を中心に時計回りにその成長の方向が変化している。さらに頭蓋の後方への成長が抑制されており、結果的に頭蓋が丸みをおびたまま成長している。

対照群50日齢のものと移植後40日のもののprofilogramを重ね合わせ比べてみると(図73)、移植群では基準点を中心に時計回りに回転した形態を呈しており、対照群とでは頭蓋の後方、後上方への拡大の低下および鼻尖Naの下方変位の2つの点が大きく異なっている。

## 2. 実測長分析の結果(表2、図8)

### a) Fr-Naについて

移植群は対照群とほぼ類似した推移を示している。50日齢において5%有意水準において実測長の有意の差は認めない。

### b) S-Naについて

移植群は対照群とほぼ類似した推移を示している。50日齢において実測長の有意の差は認めない。

### c) S-Prについて

移植群は対照群とほぼ類似した推移を示しているが、移植群で次第に短くなる。50日齢において実測長の有意の差は認めない。

### d) Pr-FrNaについて

移植群は対照群とほぼ類似した推移を示しているが、移植群のほうが全期間を通じて大きな値を示す。50日齢において実測長の有意の差を認める( $P<0.05$ )。

### e) S-Baについて

移植群は対照群とほぼ類似した推移を示しているが、移植群で次第に短くなる。50日齢において実測長の有意の差を認める( $P<0.05$ )。

### f) Ba-Ocについて

移植群は対照群とほぼ類似した推移を示している。50日齢において実測長の有意の差は認めない。

## 3. 角度分析の結果(表3、図9-1、9-2、9-3)

### a) $\angle$ S-Ba-Ocについて(nuchal angle)

比較的緩やかに角度を減じてゆく対照群に比し、移植群では移植後より次第に角度を減じている。50日齢における値の有意差は認めない。

### b) $\angle$ Ba-S-Frについて(ethmosphenoidal angle)

対照群において20日齢には大きく9度減じるが、その後あまり変化なく経緯する。一方移植群においては増齢に伴う変化は少なく経過するが、30日齢から減少傾向となる。50日齢における値の有意差を認める( $P<0.01$ )。

### c) $\angle$ S-Fr-Naについて(nasosphenoidal angle)

緩やかに角度を増す対照群に対し、移植群では、いったん角度を減じた後

次第に増加してゆき対照群に近づいてゆく。50日齢における値の有意差は認めない。

## II 非脱灰研磨標本による組織学的観察

### 1. 前頭鼻骨縫合について

#### i) 光顕像所見

対照群では多数の線維芽細胞が存在し、縫合内の線維に沿って紡錘形を呈している。その配列の方向性は、縫合と垂直であり、これは縫合部での成長方向に比較的一致した規則性を持っている。これが20日齢になると線維芽細胞は紡錘形をしている部分もみられるが、一様ではなく不規則になり、30日齢になると、楕円形、紡錘形の線維芽細胞が混在し始め、配列の規則性は次第に減少してゆく。線維芽細胞の分布密度は全期間を通じて高いが、細胞形態は様々で、配列の規則性も20日齢以降あまりみられない。

一方移植群では、移植10日目において線維芽細胞の分布密度は減少しておらず、細胞の形態もやや紡錘形から楕円形を呈し、対照群との違いはあまりみられない。その後も細胞密度、細胞形態は対照群と変わらず経過しており、前頭鼻骨縫合においては、組織学的な差は認められなかった(図10-a,b)。

#### ii) 偏光像所見

対照群では、骨内の線維束は明るく太い線維束から成るが、縫合線よりのびる明らかな線維束はみられない。この傾向はその後も続き、50日齢では縫合内の線維束はほとんどみられない。移植群でも全体的に縫合内の線維束は細く、その数もきわめて少ない。偏光像からも、群間に差は認められなかった(図10-c,d)。

### 2. 冠状縫合について

#### i) 光顕像所見

対照群では全体を通じて線維芽細胞の分布密度は比較的高く、細胞形態もやや紡錘形から楕円形を呈すにとどまっており、大きな形態変化は認められない。

移植群では、移植10日目に縫合間距離が拡大しており、線維芽細胞も線維の伸展により圧べいされた、細胞質の乏しい紡錘形を呈するようになっている。しかし移植30日目には縫合間も狭くなり、線維芽細胞は縫合と平行な方向へ配列しており、移植40日目では紡錘形から楕円形の形態と呈すようになっている。この段階になると対照群との所見とあまり差は認められない(図11-a,b)。

#### ii) 偏光像所見

対照群では、縫合間を結ぶように存在する線維束は日齢とともに太さ、明るさを増し、50日齢では骨内に入り込む様子が観察できる。

一方移植群では、移植10日目で骨内の線維束は消失し、縫合間の線維束もバ

ラバラにちぎれたようにみられる。移植20日目で骨膜、硬膜での線維束がはっきりと観察され始めるが、縫合部ではみられない。移植40日目でやや細く網状ではあるが明るい線維束が出現しており、移植50日目には骨内に入り込む線維束が認められ、ほぼ対照群と変わらない所見が得られている(図11-c,d)。

### 3. 前ラムダ縫合について

#### i) 顕像所見

対照群では、全体的に線維芽細胞の分布密度が低く、その数は日齢を重ねるごとに次第に減少している。50日齢のものではわずかに認められるのみである。細胞形態は、紡錘形を呈したものは少なく、楕円形のものほとんどである。

移植群では、移植10日目で線維芽細胞が線維の伸展により圧べいされた細胞質の乏しい紡錘形を呈する様子と、分布密度の減少がみられる。分布密度はその後増加傾向を見せないが、移植40日目のものを対照群と比較してみると、細胞密度はいずれも少なく差はみられない(図12-a,b)。

#### ii) 偏光像所見

対照群の20、30日齢で、骨内に入り込む太く明るい線維束がみられるがその後減少し、50日齢では縫合線に入り込むものをわずかに認めるのみである。また20、30日齢では縫合の中央部で線維束は縫合と平行して存在しているのが観察される。

移植群では、移植10日目で網状となった線維束が強く伸展されたように一定方向に配列しているが、これは移植30日目には、縫合と平行に存在する線維束と変わり、移植40日目には対照群と同様減少し、縫合線に入り込むものを若干認めるのみであった(図12-c,d)。

## 【考察】

### I 研究方法に対する検討

#### 1. モデルについて

本モデルの特徴は、成長に関わるであろう因子のいくつかを機能させない状態が得られることであるが、ここでは現在考えられているそれら因子のうちの何が機能していないのかを検討する。

本実験モデルにおいて、全く機能しなくなると考えられる因子は、変性壊死に陥る脳組織および、筋肉の収縮による緊張圧迫と筋体の体積による生力学的な影響である。つまり脳実質は150分の阻血により、単なる線維組織に変性し正常の発育増大をせず、またこのことにより顔面のすべての筋肉の動きは認められない状態となっている<sup>8, 9)</sup>。従って脳の発育増大という頭蓋に与える拡大緊張の力学的因子、および筋肉の収縮や緊張圧迫といった生力学的因子、そして脳を介したフィードバック機構については本モデルにおいて機能しない因子となっている。ただ垂れ下がった下顎などの重さが、軟部組織や筋肉を介して頭蓋顔面骨に与える、機能に類似した力学的影響も無視できない。しかしこの影響は、図13に示すように咀嚼筋群の起始部である側頭骨部、頬骨弓部、頬骨部、上顎結節部に対してであり、頭蓋底、頭蓋冠に対する間接的な影響は否定できないものの、通常の摂食運動で受ける力学的影響に比べ、きわめて少ないものと思われる。

一方、モデルにおいて通常とは異なる状況となる因子としては、重力による力学的な影響とホルモンがある。移植された頭蓋顔面が通常に生活するラットの頭蓋顔面の姿勢とは異なり、後頭部を中心に下方にぶら下がるような状態となっている。このために、移植された頭蓋顔面にかかる重力の方向が異なり、これが移植頭蓋の成長に影響を与えている可能性がある。このことについてはSmit-Visが、後ろ足2本で立位を保持し生活するラットのモデルを用い、頭部の保持位置の違いから生ずる重力の影響について検討している<sup>30, 31)</sup>。そしてbasisphenoid boneの短縮を確認したうえで、これを重力の影響と結論しており、本実験結果の検討の際に考慮すべきことと考えられた。

また10日齢の頭蓋が8週齢の雌ラットの血液環流により栄養されることによる影響、すなわち通常の発育状態とは異なった成長ホルモン、甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン、ステロイドホルモンなどの影響、そして異なった栄養バランスや酸素濃度の影響がある。これらの要素の変化に対する頭蓋顔面骨の影響をみた実験は多く<sup>7, 10, 13, 15, 28, 31)</sup>、いずれもそれらの過不足に関わらず成長パターンの変化をきたしている。しかし頭蓋の成長パターンの変化は、ホルモンや栄養バランスの直接の影響ではなく、全身に与える影響に起因した二次的なもの

であるとして、Riesenfeldは全身の成長量を対照群との間で補正した上で頭蓋の成長を計測している。そして雌ラットにおいては甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン、ステロイドホルモン、成長ホルモンが影響を与える部位は鼻骨、頭蓋底部のみであり、それ以外の部位への影響はほとんどないと述べている<sup>25)</sup>。したがって本モデルにおいて成長の観察を行う際に、鼻骨、頭蓋底部の成長量の変化に対してはホルモンの影響を考慮する必要があると思われる。

最後に作成したモデルの一部の移植頭蓋に水頭症が生じたことに考察を加える。移植頭蓋は胸椎部脊髄を含め横切断してあるために、移植直後は髄液腔は解放状態となっている。しかし、瘢痕や腫脹など何らかの原因により髄液腔が閉鎖状態となり、移植頭蓋の脳が変性を起こす以前に髄液産生、吸収のバランスが崩れ水頭症となるものと考えられた。ただ頭蓋に侵襲を加えずに脳脊髄液をドレナージする方法がないために、水頭症になった頭蓋は評価の対象から除外することで対応した。

以上、本実験モデルについての考察をまとめてみると以下ようになる。

1. 脳の発育増大という頭蓋に与える拡大緊張の力学的因子、および筋肉の収縮による緊張圧迫と筋体の体積による生力学的因子、そして脳を介したフィードバック機構についてはその機能を持たないと考えられる。

2. 移植に伴う重力の力学的影響、および異なったホルモンバランスや栄養バランス、酸素濃度により特定の部位の成長量の違いを生じる可能性がある。

上記以外の成長に関わるであろう因子は温存されているものと考えられた。

## 2. 計測法について

従来より成長のパターンを観察するためにX線規格写真を用いた側貌形態計測が数多くなされている<sup>2, 15, 22-24, 29-32)</sup>。計測の際に用いられる計測点については、設定が容易であること、個体、週齢差によるばらつきが少ないことが要求される。本研究ではMiuraが用いた計測法<sup>15)</sup>には準じたが、これは計測点の設定について十分検討されており、しかも彼らの研究結果から正常ラットの成長様式の基礎的データが既にあり、ラットの頭蓋顔面骨がきわめてばらつきが少なく成長（特に雌ラットの偏差が少ない）すること、またX線被爆による成長障害のないことの検討もなされていることによる。

## II 研究結果に対する検討

### 1. 頭部X線規格写真による頭蓋の計測に関して

profilogramの重ね合わせをみても明らかなように、移植頭蓋は確実に成長していた。このことはすなわち成長発育に関わるであろういくつかの因子が欠落した本モデルのような状態でも、頭蓋顔面は成長が可能であることを証明するも

のといえよう。しかも移植頭蓋が正常頭蓋とは異なる形態を呈したとはいえ、きわめてばらつきの少ない成長であったことは（少なくとも正常頭蓋とのばらつきの差はない）移植頭蓋に残された種々の成長因子の制御機構が、それだけで頭蓋顔面の形態を決定づけることができるのではないかと考えられた。

ただ移植頭蓋の頭蓋冠は、後方への成長が抑制され、鼻部がS点を中心に時計回りに回転し、形態的には丸みを帯びた未成熟のラットに似ており、あきらかに正常頭蓋とは異なっていた。この形態的な違いについて成長量と成長方向の点から分析してみた。

成長量の点から実測長分析をみってみると、有意の差を生じたものはS-Ba、Pr-FrNaの2つである。つまり頭蓋底の後方への成長量の抑制、および齒槽骨の過成長がみられるほかは差がない。

次に成長方向の点から角度分析をみってみると、有意の差を生じたものはethmo-sphenoidal angleのみである。つまり頭蓋底に対する前頭蓋の成長方向だけが移植群で異なっており、それ以外、すなわち頭蓋の後方への成長方向と前頭蓋に対する顔面の成長方向には違いがなかった。

以上のことから、移植頭蓋にみられた形態的な違いは、

- (1) 頭蓋底の後方への成長量が抑制されたこと
  - (2) 前頭蓋の成長方向が頭蓋底に対して大きな角度を示したこと
  - (3) 齒槽骨の成長量が増加したこと
- の3点によるものであることとなる。

## 2. 非脱灰研磨標本による組織学的観察に関して

縫合部の組織学的違いについては、移植後10日目にあたる冠状縫合、前ラムダ縫合で、膠原線維の伸張と線維芽細胞の紡錘形の形態変化がみられることから、何らかの伸張力を受けたことが示唆される<sup>11, 21, 33)</sup>。これは移植直後の脳浮腫により一過性に脳圧が亢進し、これが頭蓋を拡大させる力を生じたことによるものか、あるいは顔面部が垂れ下がった下顎の重さを軟部組織や筋肉を介して受けたことによるものであろう。しかし移植後40日目では対照群と組織学的にはほとんど違いがみられていない。重力による影響は、移植後40日経過した時点でも持続して受けていることを考えると、移植後の縫合の変化は一過性の頭蓋内圧の亢進によるものと思われる。縫合部に離開方向の力を加えた実験でも、この力を解除した後は速やかに修復がなされており<sup>20)</sup>、このことから移植後40日経過した時期にはすでに頭蓋内圧の亢進はないものと考えられる。

前頭鼻骨縫合では、全期間を通じて群間の差は認められず縫合部に強い伸展力が加わった様子はない。また縫合間の基本的組織構造に差はなく、縫合が癒合する所見もないため、ほぼ正常に近い環境下での成長がなされていると考えられる。

### 3. 小括

本実験の結果から成長制御のメカニズムを考える前に、移植頭蓋においてみられた形態的な違いが、本実験モデルにおいて制限された機能による影響であるのか、あるいは移植により生じた異なる状況による影響なのか、先の3つの点から検討する。

#### (1) 頭蓋底の後方への成長量が抑制されたこと

頭蓋底の部分はpresphenoid bone、basisphenoid bone、sphenoccipital boneの3つの骨より構成されており、頭蓋底の成長は、これら3つの骨間に存在し長管骨の骨端線のように軟骨内骨化をおこなうsynchondrosisで行われるとされる。頭蓋底の後方への成長量の抑制は、これらのうちbasisphenoid bone、spheno-occipital boneの成長が抑制されたことによるものと考えられる。ラットにおいては実験的に、成長期における性ホルモンの投与によるepiphysial plateおよび下顎関節突起の成長抑制の報告<sup>9)</sup>や、Riesensfeldの報告<sup>25)</sup>があり、教室のChiuによる幼若ラットの下肢を成熟ラットに移植した実験においても、大腿骨、脛骨、腓骨の短縮が観察されている。つまり移植頭蓋のホルモン環境およびsynchondrosisによる頭蓋底の成長様式を考えると、頭蓋底の成長抑制は、ひとつには移植に伴うホルモンの影響により生じたものと考えられる。また重力の影響については、Smit-Visらの実験において頭蓋底に圧迫の力が生じた結果、短縮が起こっているが、本モデルのように吊り下がった状態では逆に牽引の力が加わっており、頭蓋底の短縮の原因とは考えにくい。一方で、正常の軟骨内骨化には、ある一定の力学的な働きが必要とされているため、本モデルでの脳の発育による拡大という頭蓋底に加わる力学的因子の欠如により、成長の抑制が起こったと考えることもできる。こうなると制限した機能による影響であるのか、あるいは移植により生じた異なる状況による影響なのか判然としないが、presphenoid boneを含む頭蓋底の前方への成長は、S-Naの値において差がないことから、ホルモンの影響というよりも脳実質の欠如によるものと考えた方がよいのかもしれない。

#### (2) 前頭蓋の成長方向が頭蓋底に対して大きな角度を示したこと

このことについてはつぎの3つが考えられる。つまり1)移植直後の脳浮腫により一過性に脳圧が亢進し、これが頭蓋を頭蓋底をのぞく他の方向へ拡大させる力を生じたことによるもの、2)顔面部が垂れ下がった下顎の重さを軟部組織や筋肉を介して受けたことによるもの、そして3)頭蓋底の成長抑制により頭蓋冠との成長の不均等が生じたことによるものである。

まず、このうちで脳圧亢進によるものとするれば、Oc点、Fr点も同様に後上方、前上方へ拡大される力を受けていると思われるが、いずれの2点も正常頭蓋のそれと差はなく拡大していない。つまり脳圧亢進によるものとは考えにくい。つぎに下顎の重さを軟部組織や筋肉を介して受けたことによるものとする、

この影響は移植40日後でも継続しているはずである。しかし移植群のprofilogram(図7-2)をみると、Naは10日齢から30日齢まで大きく時計回りに回転してきているが、その後は次第に反時計回りに回転してきており、正常頭蓋のNaに近づく傾向がある。さらにethmosphenoideal angleも(図9-2)経時的に角度が減少し、移植40日後では有意差はなくなっており、このことから下顎の重さによる影響であるとは言いがたい。したがって、頭蓋底の後方への成長量が抑制されたこと、頭蓋冠の成長点Oc,Frの変化がほとんどないこと、縫合部の組織が正常のものともあまり違いがないことから、頭蓋冠との成長の不均等が生じた結果であると考えるのが妥当であろう。

### (3) 齒槽骨の成長量が増加したこと

移植頭蓋の前歯は、全く使われないことにより移植後伸び続け、40日目には直径15mmほどの円弧を描いた状態となっている。このことから移植頭蓋が全く咀嚼咬合運動を行わないことで歯の過成長がおこり、齒槽骨が引き延ばされたことによるものと思われる。

本実験の結果、以下のことが示された。

- 1) 移植頭蓋は一定の方向、量を持って成長し、しかも成長のばらつきは正常頭蓋のばらつきと差がなかった。
- 2) 移植頭蓋の実測長および角度分析では、(1)頭蓋底の後方への成長量が抑制されたこと、(2)前頭蓋の成長方向が頭蓋底に対して大きな角度を示したこと、(3)齒槽骨の成長量が増加したことの3点において差が生じたが、その他の計測項目については差は認められなかった。
- 3) 移植頭蓋において、頭蓋内圧上昇が原因と思われる組織学的変化が移植後に、冠状縫合、前ラムダ縫合にみられたが、速やかな修復がなされ、移植40日目には正常頭蓋のものと同じはみられなかった。頭蓋内圧の影響下でない前頭蓋骨縫合部では、正常と組織学的に差が認められず、ここを含む骨の成長量(Fr-Na)にも差がみられなかった。
- 4) 移植頭蓋において形態的な差を生じた原因は、脳実質の発育による力学的因子の欠如および歯牙の過成長によるものであると思われた。

## III 成長制御機構について

### 1. 現在までの成長制御機構の考え方

現在に至るまで、頭蓋顔面の成長制御に関わる因子として数多くの遺伝的因子、環境的因子が挙げられ、実験によりその可能性が示されてきた。

Massler<sup>14)</sup>、Baer<sup>15)</sup>らは、骨膜、縫合は骨端板のように自律的成長能をもっており、そこで細胞内に存在する遺伝的に仕組まれているものによって、頭蓋顔

面骨の成長は調節されているとした。彼らは縫合部をnonfunctional siteに移植する実験を行っており、ここでは移植された縫合は、しばしば早期癒合をすることはあっても成長の持続が認められたことから、縫合部は高い自律成長能を持っていると結論づけている。

また骨ではなくsynchronosisや鼻中隔のような軟骨内に含まれる遺伝因子が成長制御の中心であるとする立場もあり<sup>3)</sup>、ここでは縫合部での骨添加のみでは、上顎を転位させる力として不十分であるとしている。つまり縫合での骨形成能と軟骨での骨形成能とを比較した場合、軟骨からの骨形成能の方が圧抵抗性が高いため、軟骨部を転位をもたらす力源として考えたほうが合理的であったためである。

一方でこうした骨や軟骨といった骨形成結合組織ではなく、物理的な外力が制御を行うとする考えが1899年、Wolfにより提唱されて以来強く支持されてきた。これはある筋を切断したり、機械的な力を生体の骨に人為的に作用させたりした実験<sup>2, 21-24, 26, 36)</sup>に基づいており、こうした生力学的変化に対する頭蓋顔面骨の反応や形態変化から、ストレスや外的な力が骨の成長を制御する基本的な要因であるとした。

こうしたなか、Moss<sup>16-19)</sup>らがfunctional matrix理論を提唱し注目を集めた。すなわち、骨形成結合組織での骨形成は、頭蓋顔面を形成する呼吸、咀嚼などの機能体(functional matrix)からの刺激なくしてはおこり得ず、成長制御は機能体によりなされるとした。ここで初めて、反応やフィードバックといった相互作用の組み合わせの概念が示された。

その後、Van Limborgh<sup>34)</sup>、Enlow<sup>6)</sup>、Samat<sup>27)</sup>らは、成長制御機構は骨形成結合組織に存在する遺伝的因子であるとしながらも、functional matrixや全身的なホルモン、栄養、酸素などの因子による、きわめて複雑な相互関係の上になり立っていると述べ、現在支持されているものとなっている<sup>35)</sup>が、その関係はほとんど解明されていない。特にintrinsic genetic factorとepigenetic factorの相互関係については従来より高い関心があるが、未だ不明な点が多い。

## 2. 成長制御機構について

本実験では近交系ラット異所性頭部移植モデルを用いて、成長に関わるであろう因子のいくつかを機能させない状態での頭蓋顔面骨の成長を、実際の成長の結果という反応の系を見ることで、成長制御系つまりフィードバックの過程の一部、ここでは頭蓋顔面骨成長における軟部組織の果たす役割について推測しようとした。

本実験モデルにおいて、脳の発育増大という頭蓋に与える拡大緊張の力学的因子、および筋肉の収縮による緊張圧迫と筋体の体積による生力学的因子、そして脳を介したフィードバック機構については機能しない因子となっているこ

とは既に述べた。従って、移植頭蓋が一定の方向と、量を持って成長し、しかも成長のばらつきが正常頭蓋のばらつきと差がなかったこと、前頭鼻骨縫合部では正常のそれと組織学的に差が認められず、ここを含む骨の成長量にも差がみられなかったことから、頭蓋顔面骨の骨添加と転位の量と方向は、少なくともこの機能しない因子に依存しない所で決定されている可能性がきわめて高い。

こうしてみると、従来、骨形成結合組織の一つである縫合部は、受動的な力によって解離される結果縫合間に骨形成が起こる<sup>9)</sup>とされてきたが、そうではなく縫合部に含まれる骨形成結合組織において、位置と時間の情報に基づき、骨形態に関する遺伝子が発現し骨が形成されるのであろう。このことは、Azumaらのいう「縫合部に存在するmyofibroblastが縫合部を離開させる力を生じさせている可能性<sup>9)</sup>」を裏付けるものかもしれない。

また、咀嚼運動などの筋肉の力学的影響が、頭蓋骨の骨添加と転位をもたらす一次的な要因とはならないことも示された。ただ移植頭蓋の歯槽骨の成長量が増加したことから、歯槽骨などは咬合による力学的要因のフィードバックを受けていると思われる。さらに、脳を介したフィードバック機構、つまり神経伝達物質を介した制御系についても一次的な役割は少ないと考えられる。

以上のことから、頭蓋の成長は脳組織の発育増大や筋肉の収縮により受動的になされるのではなく、頭蓋顔面骨に存在する骨形成結合組織の自律的成長能に基づき能動的になされていると考えることができる。

いかにえれば、genetic preprogrammingつまりintrinsic genetic factorが基本的な頭蓋顔面のパターンを決定しており、軟部組織つまりepigenetic factorの役割は比較的少ないといえよう。

### 【総括】

近交系ラット異所性頭部移植モデルを用い、いくつかの機能が影響しない状況下での頭蓋顔面骨の成長様式を、正常頭蓋顔面骨のそれと形態分析法および組織学的観察法を用い比較検討し、以下の結果が得られた。

- 1) 移植頭蓋は一定の方向、量を持って成長し、しかも成長のばらつきは正常頭蓋のばらつきと差がなかった。
- 2) 移植頭蓋の実測長および角度分析では、(1)頭蓋底の後方への成長量が抑制されたこと、(2)前頭蓋の成長方向が頭蓋底に対して大きな角度を示したこと、(3)歯槽骨の成長量が増加したことの3点において差が生じたが、その他の計測項目については差は認められなかった。
- 3) 移植頭蓋において、頭蓋内圧上昇が原因と思われる組織学的変化が移植後に、冠状縫合、前ラムダ縫合にみられたが、速やかな修復がなされ、移植40日目には正常頭蓋のものとは違いはみられなかった。頭蓋内圧の影響下でない前頭鼻骨縫合部では、正常と組織学的に差が認められず、ここを含む骨の成長量 (Fr-Na) にも差がみられなかった。
- 5) 移植頭蓋において形態的な差を生じた原因は、脳実質の発育による力学的因子の欠如および歯牙の過成長によるものであると思われた。
- 6) 頭蓋顔面骨の成長は脳組織の発育増大、および咀嚼運動などの筋肉の力学的影響により受動的になされるのではなく、頭蓋顔面骨に存在する骨形成結合組織の自律的成長能に基づき、能動的になされると考えられた。いいかえれば、genetic preprogrammingつまりintrinsic genetic factorが基本的な頭蓋顔面のパターンを決定しており、軟部組織つまりepigenetic factorの役割は比較的少ないといえる。

### 【参考文献】

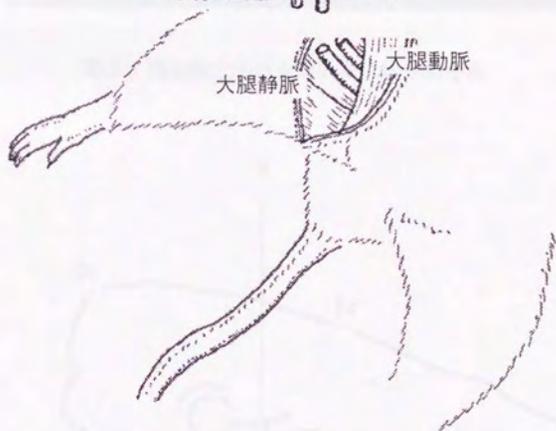
1. Azuma M., Enlow D.H., Fredrickson R.G., Gaston L.G. A myofibroblastic basis for the physical forces that produce tooth drift and eruption, skeletal displacement at sutures, and periosteal migration. In: McNamara JA, ed. Determinants of mandibular form and growth. Ann Arbor: The university of Michigan, 179-207. Craniofacial growth; vol 4).
2. Babler W.J., Persing J.A., Nagorsky M.J., Jane J.A.: Restricted growth at the frontonasal suture: Alterations in craniofacial growth in rabbits. The American Journal of Anatomy, 178:90-98, 1987.
3. Baume L.J.: Principle of cephalofacial development revealed by experimental biology. American Journal of Orthodontics, 47:881-901, 1961.
4. Bear M.J.: Patterns of growth of the skull as revealed by vital staining. Hum. Biol., 26:80-126, 1954.
5. Davidovitch Z.: Radiographic and autoradiographic study on the effects of cortisone on bone growth in young albino rats. Archs oral Biol., 16:897-914, 1971.
6. Enlow D.H. Handbook of facial growth. 2nd ed. (2nd ed.) Philadelphia: WB Saunders Company, 1982
7. Haralabakis H.N., Dagalakis E.G.: Effect of prednisolone and human growth hormone on growth of cranial bones and cranial base synchondroses in rats. European Journal of Orthodontics, 2:239-248, 1980.
8. Hirabayashi S., Harii K., Sakurai A., et al.: An experimental study of craniofacial growth in a heterotopic rat head transplant. Plast. Reconstr. Surg., 82:236-243, 1988.
9. 平林慎一, 波利井清紀, 桜井淳, et al.: 近交系ラット異所性頭部移植モデルによる頭蓋顔面骨成長の研究. 日形会誌, 8:393-401, 1988.
10. Hoskins W.E., Asling C.W.: Influence of growth hormone and thyroxine on endochondral osteogenesis in the mandibular condyle and proximal tibial epiphysis. J. Dent. Res., 56:509-517, 1977.
11. 稲毛滋自: 組織培養下の頭頂骨間縫合部の牽引に対する応答. 口病誌, 52:143-161, 1985.
12. 猪熊勉: 鼻骨上顎骨前頭骨縫合部への侵襲が顔面骨に及ぼす影響についての組織化学的研究. 日形会誌, 7:1061-1076, 1987.
13. Maeda N., Amano H., Machino M., et al.: L-thyroxine, cortisol, and diet affect the postnatal development of the facial part of the skull in developing rats. Anat. Anz., 161:99-104, 1986.
14. Massler M., Schour I.: The growth pattern of the cranial vault in the albino rat as measured by vital staining with Alizarine Red "S". Anat. Rec., 110:83-101, 1951.
15. Miura F., Nunota E., Hanada K., et al.: Effect of growth hormone on growth and development of the dentofacial complex in the young rat; A study by means of

- longitudinal roentgenographic cephalometrics. Bull. Tokyo Med. Dent. Univ., 16:109-122, 1969.
16. Moss M.L.: Extrinsic determination of sutural area morphology in the rat calvaria. Acta anat., 44:263-272, 1961.
  17. Moss M.L.: Growth of the calvaria in the rat. The American Journal of Anatomy, 94:333-361, 1954.
  18. Moss M.L.: Inhibition and stimulation of sutural fusion in the rat calvaria. Anat. Rec., 136:457-468, 1960.
  19. Moss M.L.: The primacy of functional matrices in orofacial growth. Dent. Practit., 19:65-73, 1968.
  20. Nash S.B., Kokich V.G.: Evaluation of cranial bone suture autotransplants in the growing rabbit. Acta Anat., 123:39-44, 1985.
  21. 農端俊博: ラットの頭蓋縫合部における外的力の経時的変化に関する実験的研究. 歯科医学, 44:422-437, 1981.
  22. Persing J.A., Babler W.J., Jane J.A., Duckworth P.F.: Experimental unilateral coronal synostosis in rabbits. Plast. Reconstr. Surg., 77:369-376, 1986.
  23. Persing J.A., Babler W.J., Nagorsky M.J., et al.: Skull expansion in experimental craniosynostosis. Plast. Reconstr. Surg., 78:594-603, 1986.
  24. Persing J.A., Morgan E.P., Cronin A., Wolcott W.P.: Skull base expansion: Craniofacial effects. Plast. Reconstr. Surg., 87:1028-1033, 1991.
  25. Riesenfeld A.: Endocrine and biomechanical control of craniofacial growth: An experimental study. Human Biology, 46:531-572, 1974.
  26. 斉藤功: 拡大力に対するラット頭蓋矢状縫合部組織の初期反応に関する実験的研究. 日矯歯誌, 46:721-738, 1987.
  27. Sarnat B.G.: Craniofacial change and non-change after experimental surgery in young and adult animals. The Angle Orthodontist, 321-342, 1988.
  28. Savostin-Asling I., Nakaiye R., Asling C.W.: Roentgen cephalometric studies on skull development in rats. The anatomical record, 196:9-21, 1980.
  29. Smit-Vis J.H.: Growth control of the cranial base  
-A study with experimentally bipedal male rats. Anat. Anz., 149:455-470, 1981.
  30. Smit-Vis J.H.: Growth control of the cranial base - A study with experimentally bipedal female rats. Anat. Anz., 154:97-110, 1983.
  31. Smit-Vis J.H.: Growth control of the rat skull  
Differential effects of undernourishment and of altered behaviour in experimental bipedia. Anat. Anz., 157:261-274, 1984.
  32. Spence J.M.: Method of studying the skull development of the living rat by serial cephalometric roentgenograms. The angle orthodontist, 10:127-139, 1940.

33. 土屋俊夫: 機械的刺激に対する頭頂骨間縫合部の組織反応. 口病誌, 51:137-156, 1984.
34. Van Limborgh, J.: The role of genetic and local environmental factors in the control of postnatal craniofacial morphogenesis. *Acta Morphol. Neerl.-Scand.*, 10:37-47, 1972.
35. Wagemans P.A.H.M., Velde J.P.V.D., Kuijpers-Jagtman A.M.: Sutures and forces: A review. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, 94:129-141, 1988.
36. Wong L., Dufresne C.R., Richtsmeier J.T., Manson P.N.: The effect of rigid fixation on growth of the neurocranium. *Plast. Reconstr. Surg.*, 88:395-403, 1991.



下行大静脈 大動脈



大腿静脈 大腿動脈

図1：移植方法を示す。



図 2 : 頭部固定装置を用いたX線規格写真

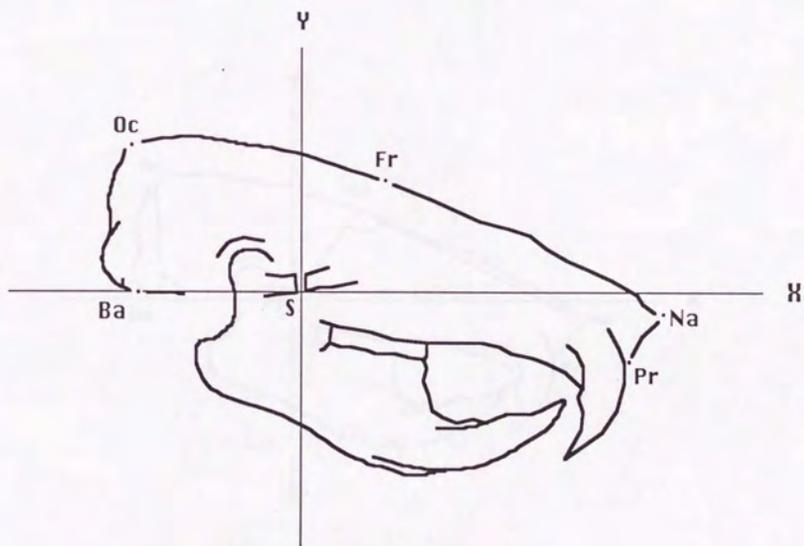


図 3 : 座標分析に用いた各計測点

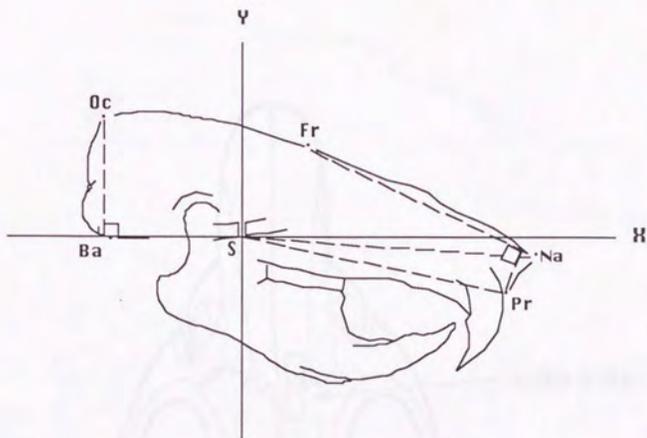


図4：実測長分析に用いた各計測点

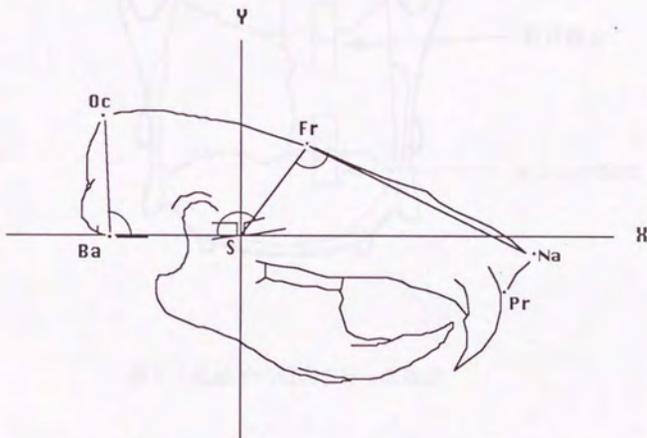


図5：角度計測に用いた各計測項目

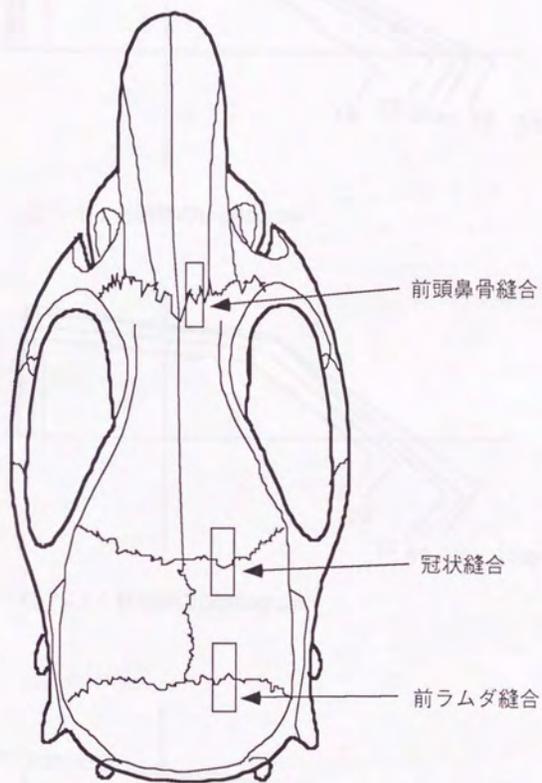


図6：組織学的観察を行った部位

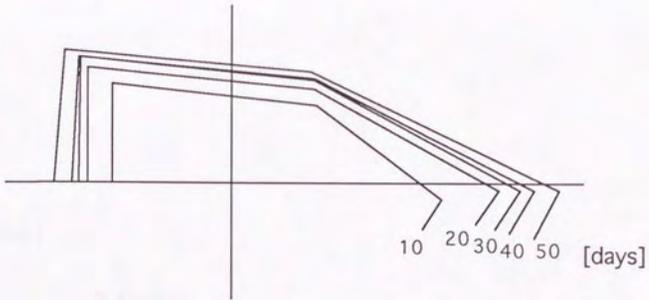


図 7-1 : 対照群のprofilogram

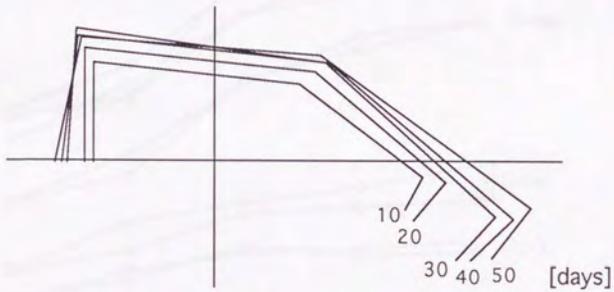


図 7-2 : 移植群のprofilogram

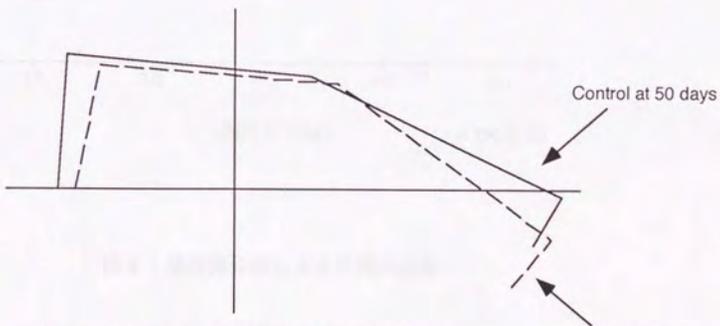


図 7-3 : 対照群50日齢のprofilogramと  
移植後40日目の移植群のprofilogram

Length ( mm )

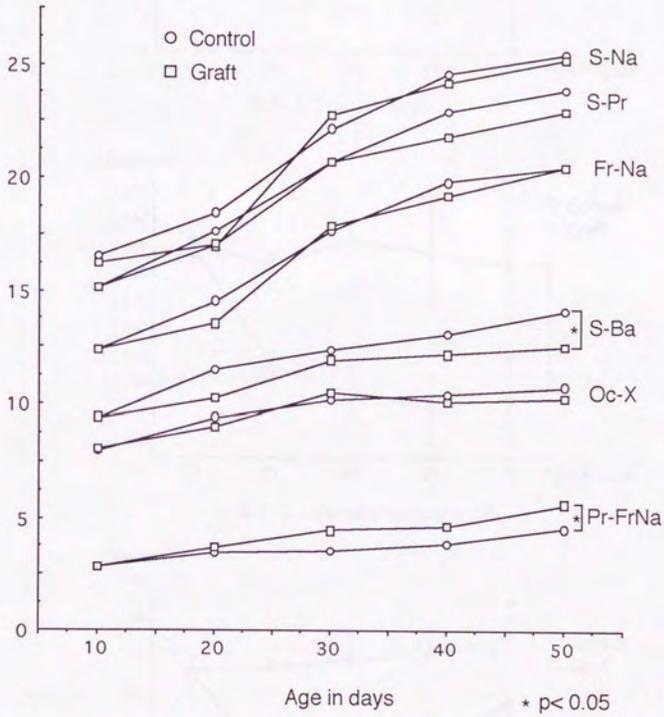


図8：実測長分析による計測の結果

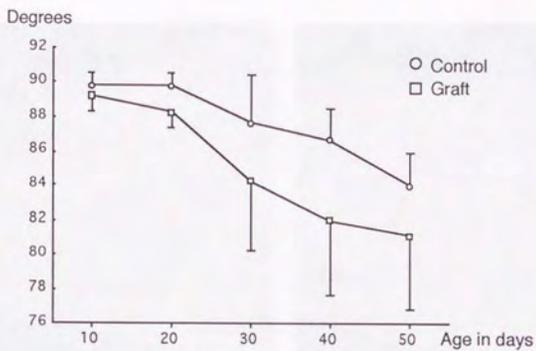


图 9-1 : Nuchal angle

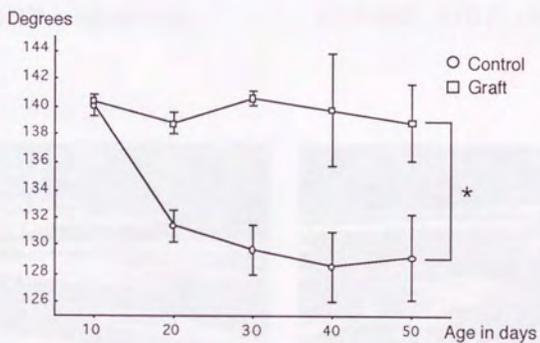


图 9-2 : Ethmosphenoidal angle

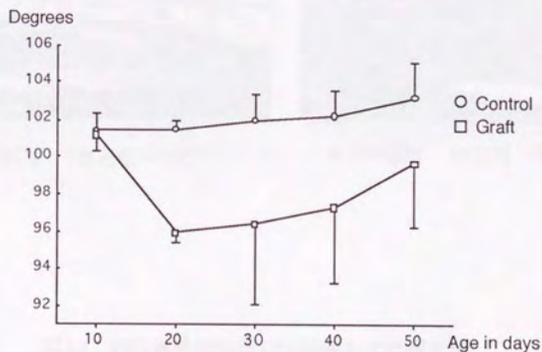
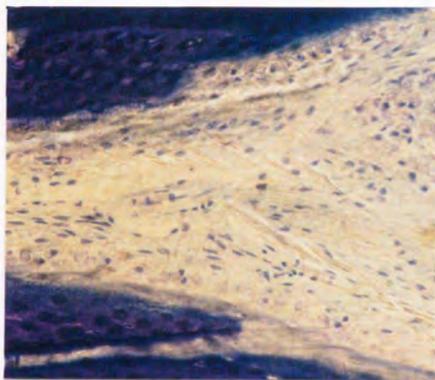
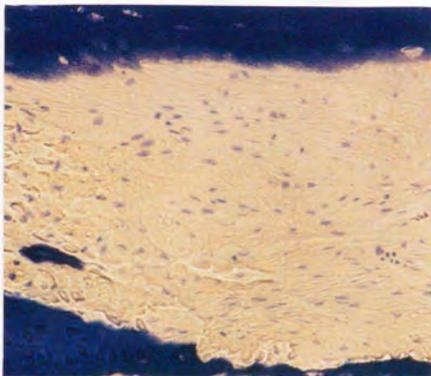


图 9-3 : Nasosphenoidal angle

\*  $p < 0.01$



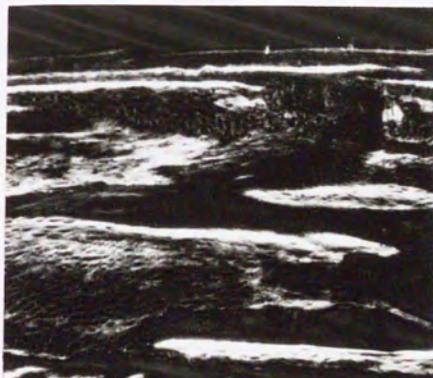
a: 対照群 50日齢 (光顕像×200)



b: 移植群 40日目 (光顕像×200)

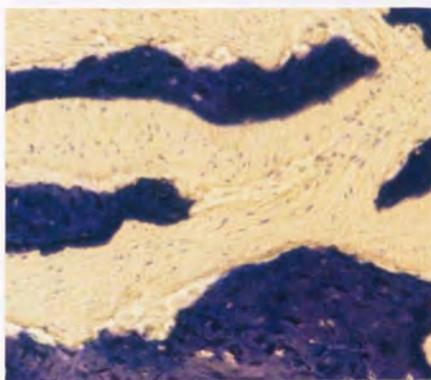


c: 対照群 50日齢 (偏光像×200)

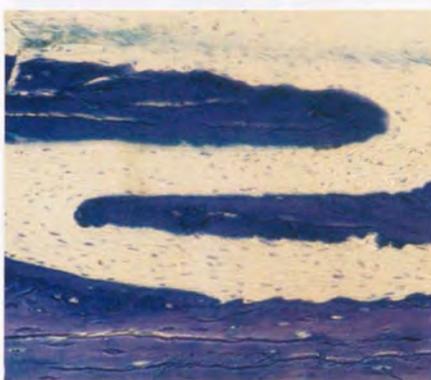


d: 移植群 40日目 (偏光像×200)

図10: 前頭鼻骨縫合部の光顕像および偏光像



a: 対照群 50日齢 (光顕像×200)



b: 移植群 40日目 (光顕像×200)



c: 対照群 50日齢 (偏光像×200)

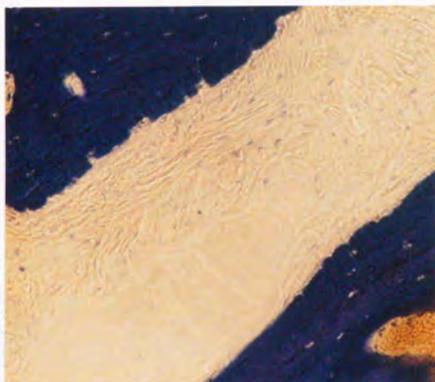


d: 移植群 40日目 (偏光像×200)

図11: 冠状縫合部の光顕像および偏光像



a: 対照群 50日齢 (光顕像×200)



b: 移植群 40日目 (光顕像×200)



c: 対照群 50日齢 (偏光像×200)



d: 移植群 40日目 (偏光像×200)

図12: 前ラムダ縫合部の光顕像および偏光像

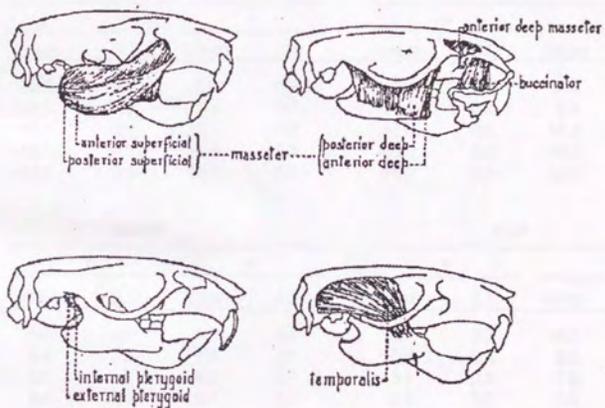


図13：頭蓋顔面の筋肉

Anatomy of the rat : Eunice Chace Greene  
 (1963)より引用

	control				graft			
	X		Y		X		Y	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	-9.4	0.3			-9.4	0.3		
20	-11.5	0.3			-10.3	0.4		
30	-12.3	0.2			-11.9	0.3		
40	-13.1	0.5			-12.2	0.5		
50	-14.1	0.3			-12.5	0.2		

	control				graft			
	X		Y		X		Y	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	-9.4	0.4	8.0	0.2	-9.4	0.4	8.0	0.2
20	-11.4	0.3	9.4	0.2	-10.2	0.3	9.0	0.3
30	-12.1	0.2	10.1	0.2	-10.8	0.5	10.5	0.3
40	-12.1	0.3	10.4	0.3	-10.9	0.2	10.1	0.2
50	-13.1	0.3	10.8	0.3	-10.8	0.4	10.3	0.7

	control				graft			
	X		Y		X		Y	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	6.8	0.3	6.0	0.2	6.7	0.3	6.0	0.2
20	6.4	0.2	7.2	0.2	8.0	0.3	6.5	0.5
30	6.6	0.2	8.2	0.2	9.1	0.3	7.8	0.4
40	6.4	0.2	8.4	0.4	9.0	1.0	8.0	0.4
50	6.4	0.3	8.8	0.2	8.2	0.4	8.3	0.2

	control				graft			
	X		Y		X		Y	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	16.9	0.6	-1.2	0.1	16.8	0.6	-1.2	0.2
20	20.7	0.6	-0.4	0.1	18.0	0.8	-1.8	0.5
30	22.3	0.3	-0.5	0.4	22.2	0.7	-4.6	0.8
40	23.8	0.6	-0.5	0.3	23.6	1.3	-4.8	1.9
50	25.8	0.6	-0.6	0.5	25.3	0.8	-4.1	0.8

	control				graft			
	X		Y		X		Y	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	15.2	0.6	-3.9	0.3	15.2	0.5	-3.9	0.3
20	18.7	0.8	-3.4	0.2	15.6	0.8	-4.7	0.5
30	20.4	0.3	-3.7	0.2	19.1	1.0	-7.9	0.5
40	21.8	0.5	-4.0	0.1	20.1	1.7	-7.9	1.5
50	23.7	0.6	-4.6	0.4	21.7	1.0	-8.0	0.6

表1：座標分析による各計測点の計測結果

## Fr-Na

	control		graft	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	12.3	0.2	12.3	0.2
20	14.5	0.9	13.5	1.2
30	17.6	0.5	17.9	0.5
40	19.9	0.5	19.3	0.1
50	20.5	0.5	20.5	0.4

## S-Na

	control		graft	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	16.6	0.3	16.2	0.2
20	18.5	0.6	17.1	0.8
30	22.2	0.5	22.8	0.7
40	24.7	0.5	24.2	0.7
50	25.5	0.6	25.2	0.6

## S-Pr

	control		graft	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	15.1	0.3	15.1	0.3
20	17.7	0.6	17.1	1.1
30	20.8	0.4	20.8	0.8
40	22.9	0.5	21.8	0.8
50	23.8	0.4	22.9	0.8

## Pr-FrNa

	control		graft	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	2.8	0.1	2.8	0.1
20	3.5	0.2	3.7	0.2
30	3.5	0.2	4.5	0.4
40	3.8	0.2	4.6	0.6
50	4.6	0.3	5.6	0.1

表2 実測長分析による計測の結果

nuchal angle

	control		graft	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	89.8	0.7	89.2	0.8
20	89.8	0.7	88.2	0.7
30	87.6	2.6	84.3	3.6
40	86.7	1.6	82.0	3.8
50	84.0	1.8	81.2	3.9

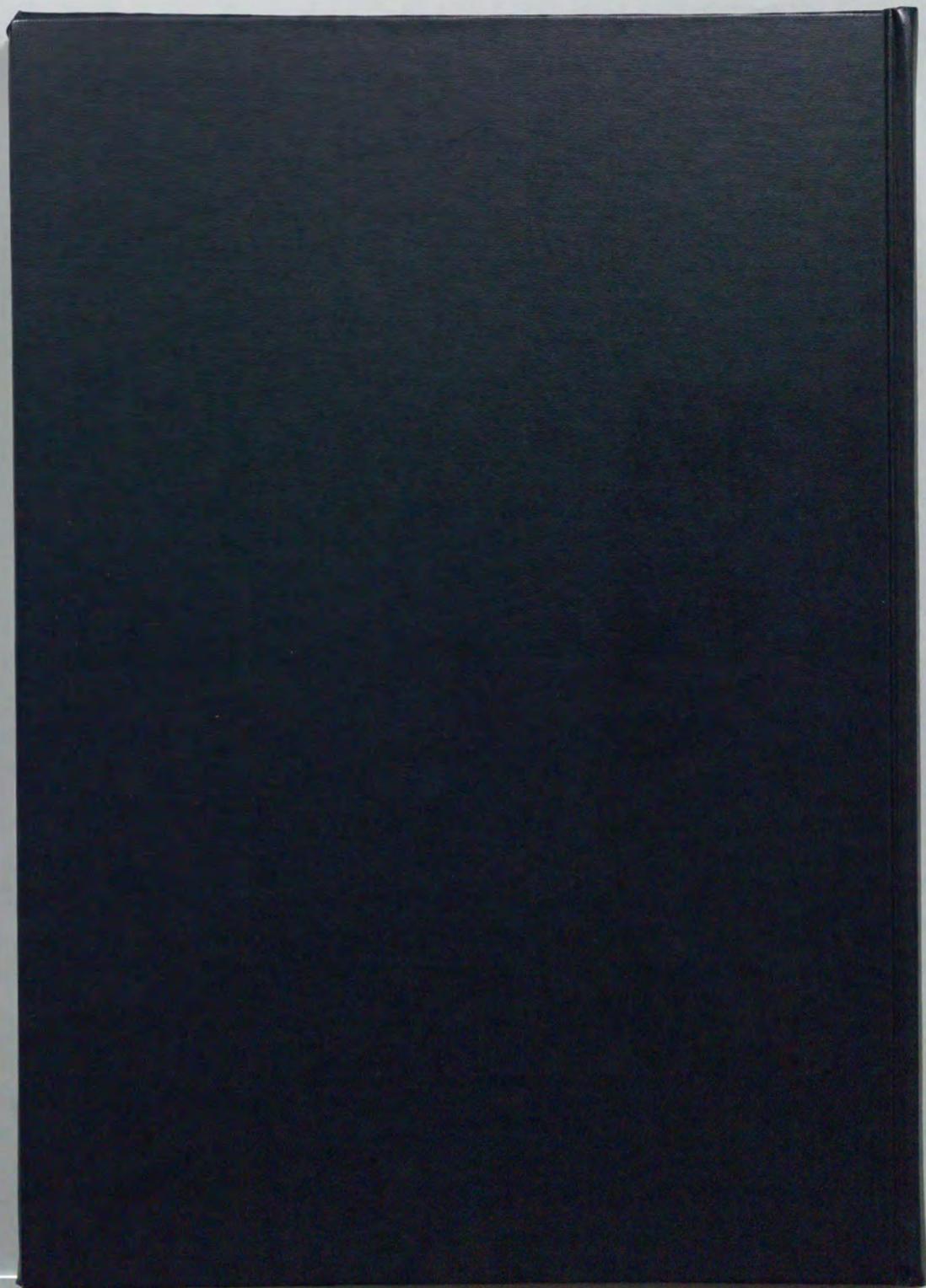
ethmosphenoidal angle

	control		graft	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	140.1	0.7	140.4	0.6
20	131.4	1.0	138.8	0.8
30	129.7	1.6	140.6	0.5
40	128.5	2.3	139.8	3.7
50	129.2	2.8	138.9	2.5

nasosphenoidal angle

	control		graft	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.
10	101.4	0.8	101.2	0.8
20	101.5	0.5	95.9	0.5
30	102.0	1.3	96.4	3.8
40	102.3	1.3	97.3	3.6
50	103.2	1.7	99.7	3.1

表3 角度分析による計測の結果





**Kodak Color Control Patches**

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black

**Kodak Gray Scale**

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

**G** **Y** **M**

© Kodak, 2007 TM: Kodak