

The Pharyngo-occipital System

寺西 裕¹、太田 貴裕²

Yu Teranishi, Takahiro Ota

1. 東京大学医学部附属病院 脳神経外科

Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital

2. 東京都立多摩総合医療センター 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center

Key words: ascending pharyngeal artery, cranial nerves, pharyngeal arch artery, primitive hypoglossal artery, paraganglioma

はじめに

Pharyngo-Occipital system とは P. Lasjaunias が提唱した概念であり、頭蓋頸椎移行部の皮膚、筋を栄養する Occipital Artery (OA) と、同部の meningeal and neural territory を栄養する Ascending Pharyngeal Artery (APA) によって構成される血管網である¹。一方 Padget の報告では APA の発生に関する記載はなく、また APA 自体の記載もない²。果たして pharyngo-Occipital system とはどのような血管網なのであろうか？ 本 proceeding ではまず APA、OA の正常解剖、次に APA の発生を pharyngeal arch artery、primitive carotid-basilar anastomosis に着目して考察した。また Lasjaunias らが著書の中で記載している APA と paraganglioma の関係、そして今後の研究の展望についても考察した。

APA の正常解剖について

The Ascending pharyngeal artery: APA (Table 1, Fig. 1, 2)¹:

The pharyngo – Occipital system を象徴するかのようによくの分枝をもち、多くの anastomosis をもつ血管である。多くの場合その起始は external carotid artery の inferior part の後方であり、基本的には OA や auriculo-occipital trunk とは別の territory を栄養する。しかし発生様式によっては pharyngeal territory への branch のみ external carotid artery から起始し、neuromeningeal branch は OA から分岐することもある。また完全に APA が occipital artery や internal carotid artery から分岐することもある。さらに稀な例では APA および OA が ascending cervical artery から分岐することもある。

The Pharyngeal branches:

主に APA の common trunk から分岐し、前方へ分布する branch であり、3つの branch に分かれ(inferior, middle, superior)、the medial / paramedial mucosa of the naso-and oropharynx を supply する。また両側の counterparts 同士、midline で吻合する。The superior pharyngeal br.は eustachian branch と呼ばれ、eustachian tube の medial, lateral side を supply する(the pharyngeal recess に対して)。Accessory

Teranishi Y

meningeal artery や pterygovaginal artery と吻合し、また ICA の petrous portion からの枝とも吻合する。さらに the superior pharyngeal br. から carotid canal に向かって carotid br. が起始し、ICA と並走しながら foramen lacerum を通って cavernous sinus に至る。この carotid br. は ILT や C5 portion からの recurrent artery と吻合し、ICA wall や交感神経線維を supply する。

The Inferior tympanic branch (Fig. 1, 2):

APA の pharyngeal br.、neuromeningeal br.、main trunk の bifurcation のどれからも起始することがある。The inferior tympanic br. は CN9 の tympanic br. と並走し、the tympanic cavity の inferior part を supply する。そして the tympanic cavity の中で 3 つに分岐しその他の血管とそれぞれ吻合する(1: Ascending br. は MMA の petrosal br. と吻合する; petrosal br. of MMA は deep petrosal nerve と並走, 2: Anterior br. は carotico tympanic artery と吻合; CN9 の tympanic br. と pericarotid nervous plexus の the neural anastomosis 上での吻合, 3: Posterior br. は facial canal を通って stylomastoid artery と吻合)。

The Neuromeningeal branch (Fig. 1, 2):

Hypoglossal br. と jugular br. を分岐する。The hypoglossal br. は hypoglossal canal を通って CN12 と並走し、supply する。さらに posterior fossa dura をも supply する。Hypoglossal br. は内側下方に descending br. を分岐し、それらは the odontoid process を取り巻く arterial arcade を作る。また上方へは ascending br. を分岐し、それらは clivus 背側を走行し、medial clival artery と dorsum sella で吻合する。この anastomosis があることで APA を造影すると下垂体後葉が描出される。

Jugular br. は jugular foramen を通って頭蓋内に入り、CN9,10,11 を supply する。Jugular foramen 内で medial br. と lateral br. に分かれる。Medial br. は IPS を通って CN6 を supply し、lateral clival artery の medial br. と吻合する。また lateral br. は the sigmoid sinus の方向へ逆走し、周囲の dura を supply する。

The Prevertebral branch:

C1,2 の vertebral body の ventral surface を supply する branch である。前述した the odontoid arterial arch と吻合する(両者の違いは the prevertebral br. は extra vertebral であり、the odontoid arch は extradural, intravertebral である)。

The Musculospinal artery:

The third space に向かって後外側下方に分岐する branch であり、deep cervical artery や C3 branch of the ascending cervical artery と吻合する。また CN11 や superior sympathetic ganglia などの peripheral nerve structure をも supply する。

Table 1: Arterial branches of the ascending pharyngeal system

Ascending pharyngeal branches	Anastomotic branches
Inferior pharyngeal (1)	Contralateral counterpart
Musculospinal (2)	Vertebral artery (C-3 branch) Ascending cervical artery
Middle pharyngeal (3)	Ascending palatine artery Greater palatine artery Accessory meningeal artery
Prevertebral (4)	Contralateral counterpart Odontoid arterial arch
Neuromeningeal (5) Hypoglossal branch	Odontoid arterial arch Medial clival artery Artery of the falx cerebelli Superolateral pedicle of the cerebellar fossa
Jugular branch	Lateral clival artery, posterior pedicle of cerebellopontine angle
Inferior tympanic (6)	Stylomastoid artery Middle meningeal artery (petrous branch) Caroticotympanic artery Anterior tympanic artery
Superior pharyngeal pedicle (7)	Pterygovaginal artery
Extracranially	Accessory meningeal artery Mandibular artery Contralateral counterpart Recurrent artery of the foramen lacerum
Intracranially	Middle meningeal artery (petrous branch)

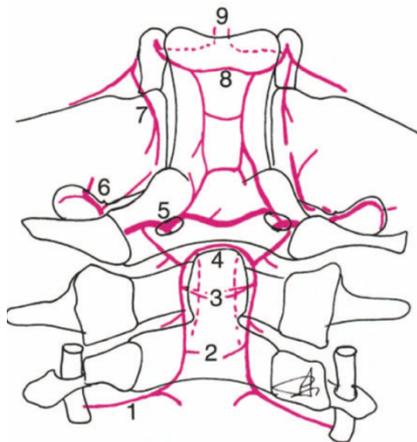


Fig. 3.43. The epidural arterial network of the clivus (posterior view): 1, C-3 collateral of the vertebral artery; 2 and 3, arterial branches to the axis; 4, upper portion of the odontoid arterial arch system; 5, hypoglossal branch and 6, jugular branch of the neuro-meningeal trunk of the ascending pharyngeal artery; 7, medial branch of the lateral clival artery; 8, medial clival artery; 9, posteroinferior hypophyseal artery. (Reprinted with permission from Lasjaunias P, et al.: The so-called anterior meningeal artery of the cervical vertebral artery. Neuro-radiology 17:51-55, 1978)

Fig.1

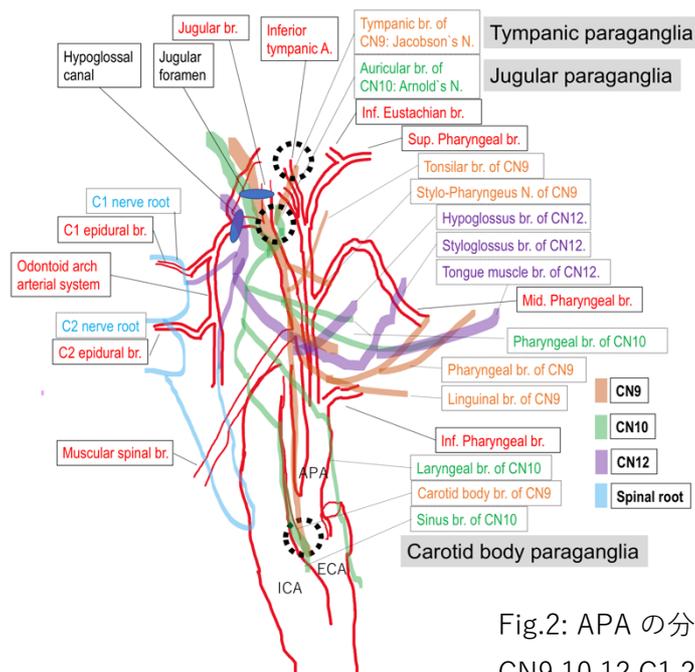
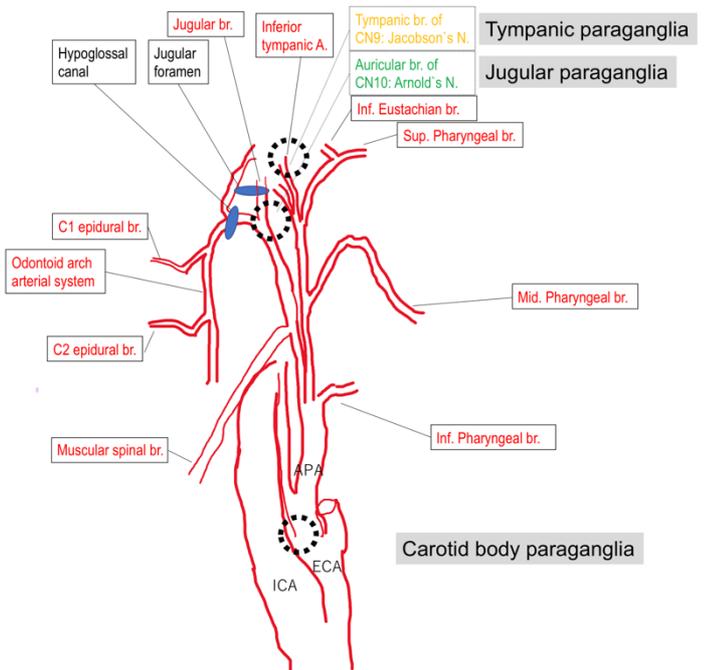
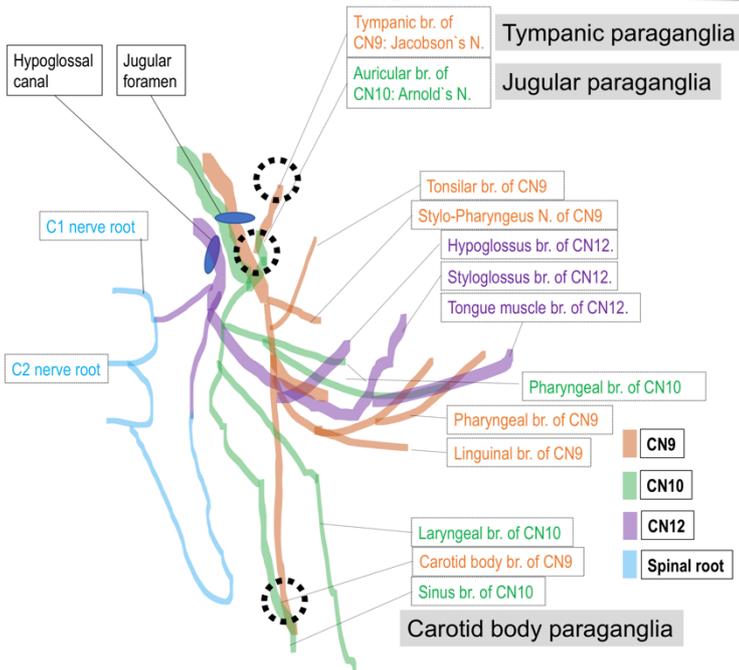


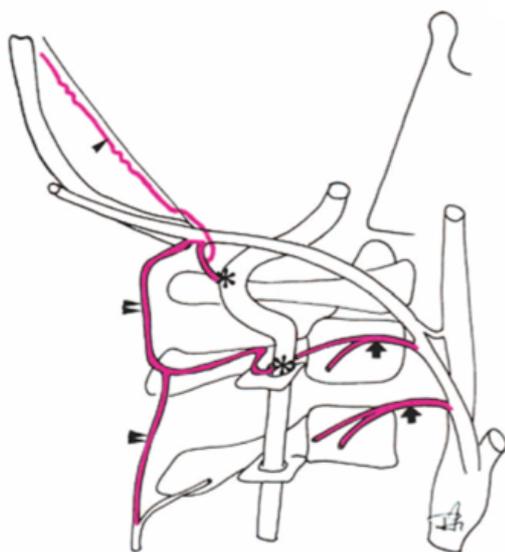
Fig.2: APA の分布と CN9,10,12,C1,2 nerve root の関係

Occipital artery: OA¹

多くの場合その起始は external carotid artery であるが、ascending pharyngeal artery, internal carotid artery, VA 1st or 2nd portion, cervical artery から分岐することもある。主に upper cervical region の筋肉、posterior fossa の硬膜、頭皮を栄養する。

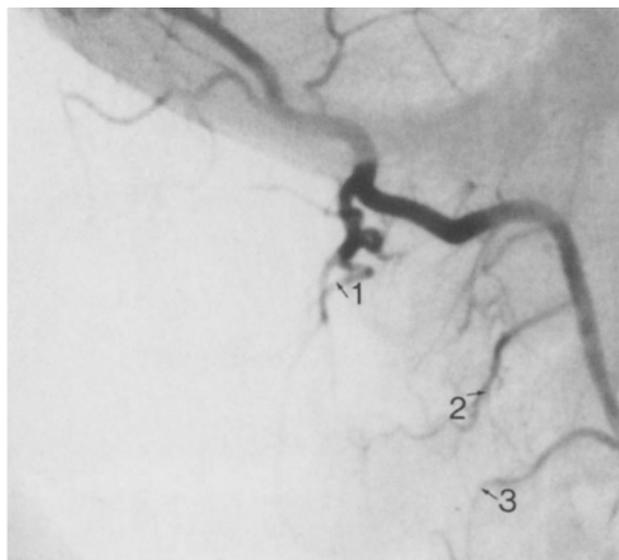
The Muscular branches (Fig. 3, 4):

OA の muscular br.は各レベルに向けての segmental pattern に従っている。C1,C2 の周辺スペースに向けて vertical portion から(lateral muscular br. of C1,2)、horizontal portion から(posterior radicular muscular br. of C1,2)を分岐する。これらは posterior or deep cervical artery からの branch と anastomosis がある。C3 レベルでの muscular br.は OA から分岐する場合と APA から lateral muscular br.が分岐する場合がある。C4 レベルでは ECA または APA から lateral muscular br.が分岐されている。



The suboccipital arterial system. The muscular arteries for the C-2 and C-3 cervical space are presented (arrows). The spinous process arteries (double arrowheads) constitute part of the anastomotic channels with the vertebral artery at the level of C-1 and C-2 (asterisks). The artery of the falx cerebelli is also represented (arrowhead)

Fig. 3



Selective occipital artery, lateral projection. Note the metameric disposition of the muscular branches at the C-2 (2) and C-3 (3) cervical spaces. The system of the C-1 space (1) is also clearly demonstrated. (Reprinted with permission from Lasjaunias P, et al.: The occipital artery. Neuro-radiology 15:31-37, 1978)

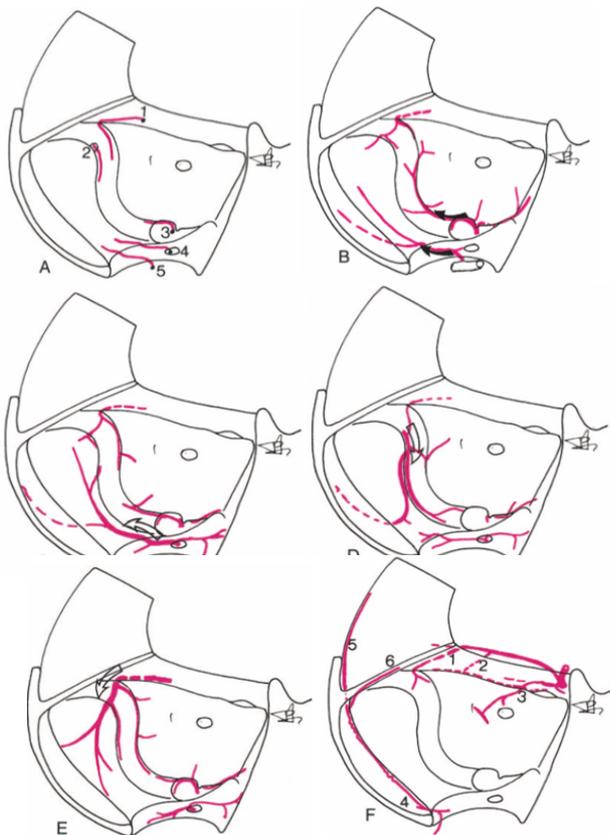
Fig. 4

The Meningeal branches (Fig. 5):

OA からの posterior fossa への dural branch は APA からの dural branch とは別であり、異なるものとされている。また posterior fossa dura は OA, VA, APA からの jugular br., hypoglossal br. MMA の

petrosquamous br.から相補的に栄養されており、どこからの dural br.が優位かにより、様々な variation がある。

OA からの dural br.は 2 本、the artery of falx cerebelli と the mastoid branch がある。The artery of falx cerebelli は sinus confluence の上方から posterior fossa 硬膜内側部分を繋ぐような形で存在し、潜在的には OA だけでなく、VA、PICA から分岐することがある。The Mastoid branches は OA の horizontal portion から分岐、cutaneous br.、bony br.を分岐した後、trans-mastoid venous emissary foramen を通って頭蓋内に入る。その後 sigmoid sinus に posterior edge を進み、3 本の分岐を分岐する。1) The descending br. of mastoid br.は jugular foramen に向かい進み、APA の neuromeningeal tr.の jugular br.と anastomosis する。2) The ascending br. of mastoid br.は CPA 硬膜を進み AICA の分枝である subarcuate artery と anastomosis する。3) The posterior medial group of mastoid br.は posterior cerebellar fossa の硬膜を栄養する。この mastoid br.の潜在的な anastomosis に関しては MMA の petrosquamosal br.と吻合することがある。また cerebellar fossa に向かう posterior medial br.では APA の hypoglossal br.の posterior fossa dural br.や VA からの posterior meningeal artery と吻合する。またこの cerebellar fossa への dural br.は tentorium や straight sinus の周囲への supply も担っている。



The variations in the arterial supply of the cerebellar fossa, the sigmoid sinus, and the cerebellopontine angle. A Pedicles in balance in the supply of the area: 1, tentorial collateral of the petrosquamosal branch (middle meningeal artery); 2, mastoid branch of the occipital artery; 3, jugular branch and 4, hypoglossal branch of the ascending pharyngeal system; 5, vertebral artery. B Jugulovertebral supply to the area. C Hypoglossal dominance. D Occipital dominance. E Middle meningeal dominance. F Accessory branches supplying the adjacent dural structures: 1 and 2, tentorial branches of the petrosquamosal artery; 3, petrous branch of the middle meningeal artery; 4, artery of the falx cerebelli; 5, artery of the falx cerebri; 6, artery of the straight sinus

Fig. 5

APA の発生について

Lasjaunias は Pharyngo-Occipital system は”the inferior counterpart of the stapedia system”と記載している¹。さらに

Stapedial Artery は

“Stapedial system ensures the supply of the first two branchial arches”

”The stapedial artery (the artery of the first two arches) “

という表現で 1st および 2nd pharyngeal arch artery 由来であるとしているに対して、APA は

”The ascending pharyngeal artery is the artery of the third branchial arch “

“The ascending pharyngeal artery is a branchial artery”

”The inferior counterpart of the stapedia system”

”The ascending pharyngeal artery is the remnant of the hypoglossal artery”

という表現で 3rd pharyngeal arch artery そのものもしくは深く関連がある血管、primitive hypoglossal artery の remnant であるとしている¹。

果たして APA はどのように発生するのであろうか？また” the ascending pharyngeal artery is the artery of the third branchial arch “という説明や、著書の中で書いている各 pharyngeal arch からの派生組織とそれに対応する血管に関する table は正しいのであろうか？(Table 2)

Table 2

Metameric structures	Muscles	Sensory nerves	Motor nerves	Embryonic arteries	Probable arterial remnant	Pedicles in hemodynamic equilibrium and site of this equilibrium
Prebranchial somites	Eye muscles	Gasserian ganglion and V ₁	III, IV, VI	Dorsal ophthalmic artery (C-4, ICA ^a)	Inferolateral trunk (C-4, ICA)	
1st Branchial arch (mandibular) Trigeminal neural crest	Muscles of mastication	Gasserian ganglion and V ₂ , V ₃ Geniculate ganglion VII	V _m VII	Stapedial artery (Intrapetrous ICA)	Accessory meningeal artery Middle meningeal artery Maxillary artery	Internal carotid artery, maxillary artery (cavernous area)
2nd Branchial arch (hyoid) Acousticofacial neural crest	Facial muscles					Internal carotid artery, middle meningeal artery, ascending pharyngeal artery (tympanic cavity)
3rd Branchial arch (pharyngeal) Glossopharyngeal and vagal neural crest	Stylopharyngeal muscles	Ganglion of Andersch and IX + plexiform ganglion and X	IX, X	3rd Aortic arch and hypoglossal artery (cervical ICA)	Internal carotid artery Neuromeningeal trunk (ascending pharyngeal and superior laryngeal artery)	Ascending pharyngeal artery, occipital artery, vertebral artery (condylo-occipital region)
4th Branchial arch	Laryngeal muscles					
1st Cervical somite Spinal neural crest	Cervical muscles	C-1 ganglion and nerve	C-1 (?)	Proatlantal I	Occipitovertebral anastomoses	Cervical artery vertebral artery ascending pharyngeal artery Occipital artery (Suboccipital region)
2nd Cervical somite Spinal neural crest		C-2 ganglion and nerve	C-2	Proatlantal II		
3rd Cervical somite Spinal neural crest		C3 ganglion and nerve	C3/XI	3rd Segmental artery		

^a ICA, internal carotid artery.

Pharyngeal arch artery とは？

まず the ascending pharyngeal artery is the artery of the third branchial arch “という言葉を理解するためには pharyngeal arch artery とは何なのかを理解する必要がある。Pharyngeal arch artery とは ventral aorta と dorsal aorta を繋ぐ胎生期の原始血管である (Fig. 6, 7)¹⁻⁴。Pharyngeal arch artery の発生とその remnant についてはこれまでにヒトの embryo を使用した報告はほとんどない。

近年 pharyngeal arch artery と大血管の関係については、pharyngeal arch 毎に発現している遺伝子を knock out や変異導入することにより、様々な報告で pharyngeal arch artery がどの大血管になるか、また pharyngeal arch artery の発生にはどのような遺伝子発現や分子が重要かということが分かってきている⁵⁻

7. よって pharyngeal arch artery がどの大血管となっていくのかについてはコンセンサスが得られていると判断される¹⁻⁴。

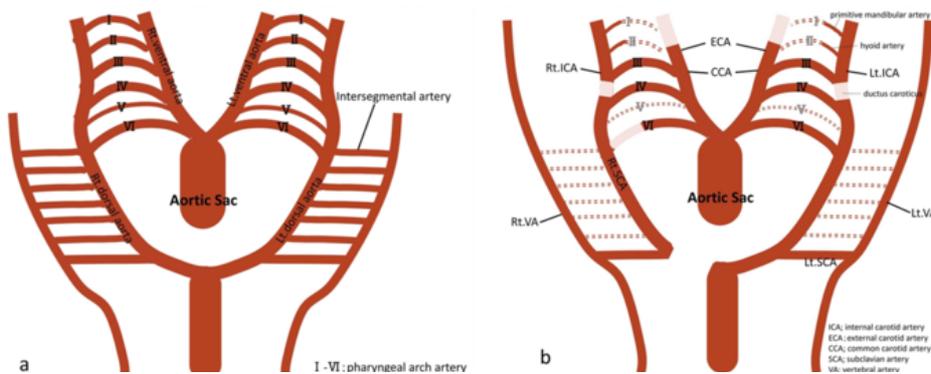


Fig. 6

A 4mm (28 days) **B** 11mm (37 days) **C** 18mm (48 days) **D** Full Term Fetus

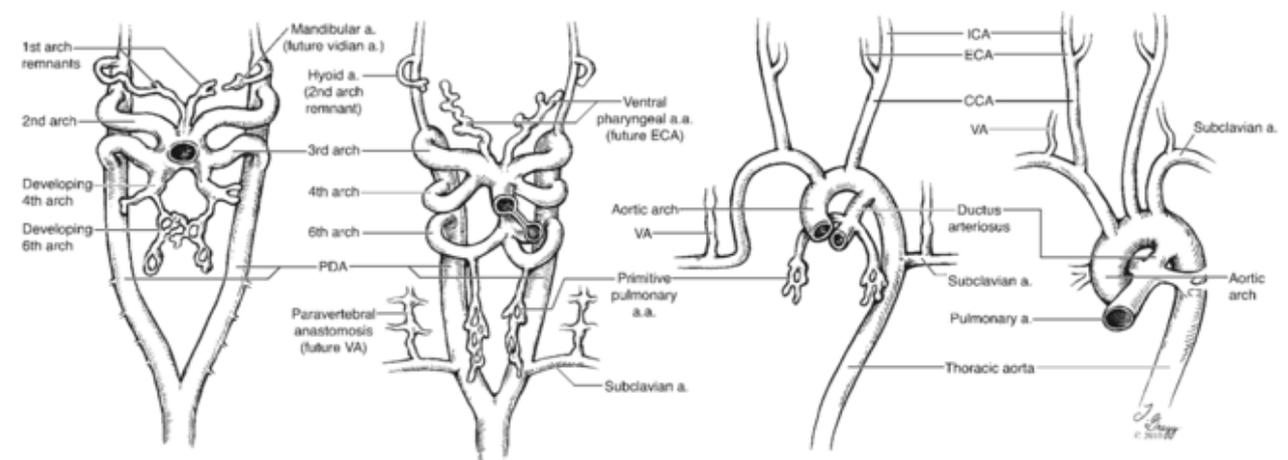


Fig. 7

しかし研究のトレンドは pharyngeal arch や pharyngeal arch artery の発生メカニズムの解明であり、pharyngeal arch artery それぞれが大血管以外でどのような細かい小血管になるのかという研究は進んでいない⁵⁻⁷。よって観察が難しい細部の血管(primitive maxillary artery, mandibular artery, stapedia artery, hyoid artery)などがどのように発生し、その後どのようになっていくについてはあまり分かっていない。つまり現時点では APA がどのように発生したかは詳細にはわかっていないことになる。

以上から APA の発生を論じるにあたり、血管発生のベースになっている pharyngeal arch artery と正常血管との関係に関する Paget、Lasjaunias それぞれの主張を引用、対比し考察した。特に primitive hypoglossal artery の発生に着目し、頭蓋内血管発生のマウスレベルでの近年の論文からも figure を引用し、最終的には APA の発生に関して考察した。

現在でも pharyngeal arch artery の発生後の remnant についての多くの部分は 1948 年の Padget の報告が参照されている²。Padget の figure を示す(Fig. 8-10)。Padget によると胎児長 3mm の時点では 1st pharyngeal arch artery と 2nd pharyngeal arch artery が観察され、1st pharyngeal arch artery から原始内頸動脈(primitive internal carotid artery)と原始三叉神経動脈(primitive 胎児長 4mm になるとすでに 1st pharyngeal arch artery、2nd pharyngeal arch artery はそれぞれ mandibular artery, hyoid artery となり、3rd pharyngeal arch artery、4th pharyngeal arch artery が観察される(Fig. 9)。また 1st pharyngeal arch artery から分岐した primitive Internal carotid artery から primitive maxillary artery が分岐している。そして primitive Internal

Fig. 8 胎児長 3mm

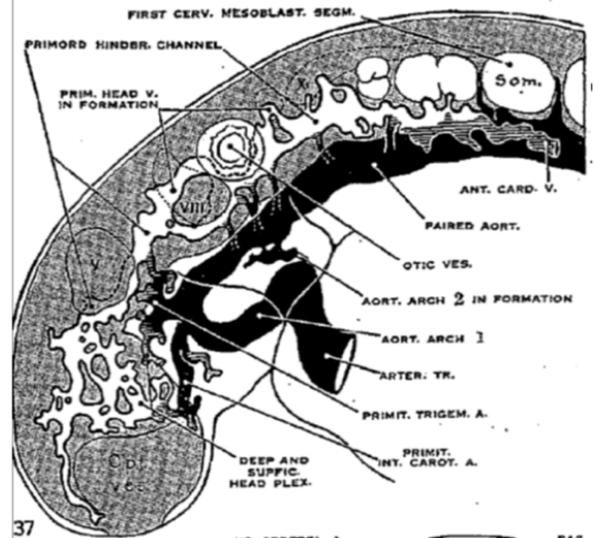
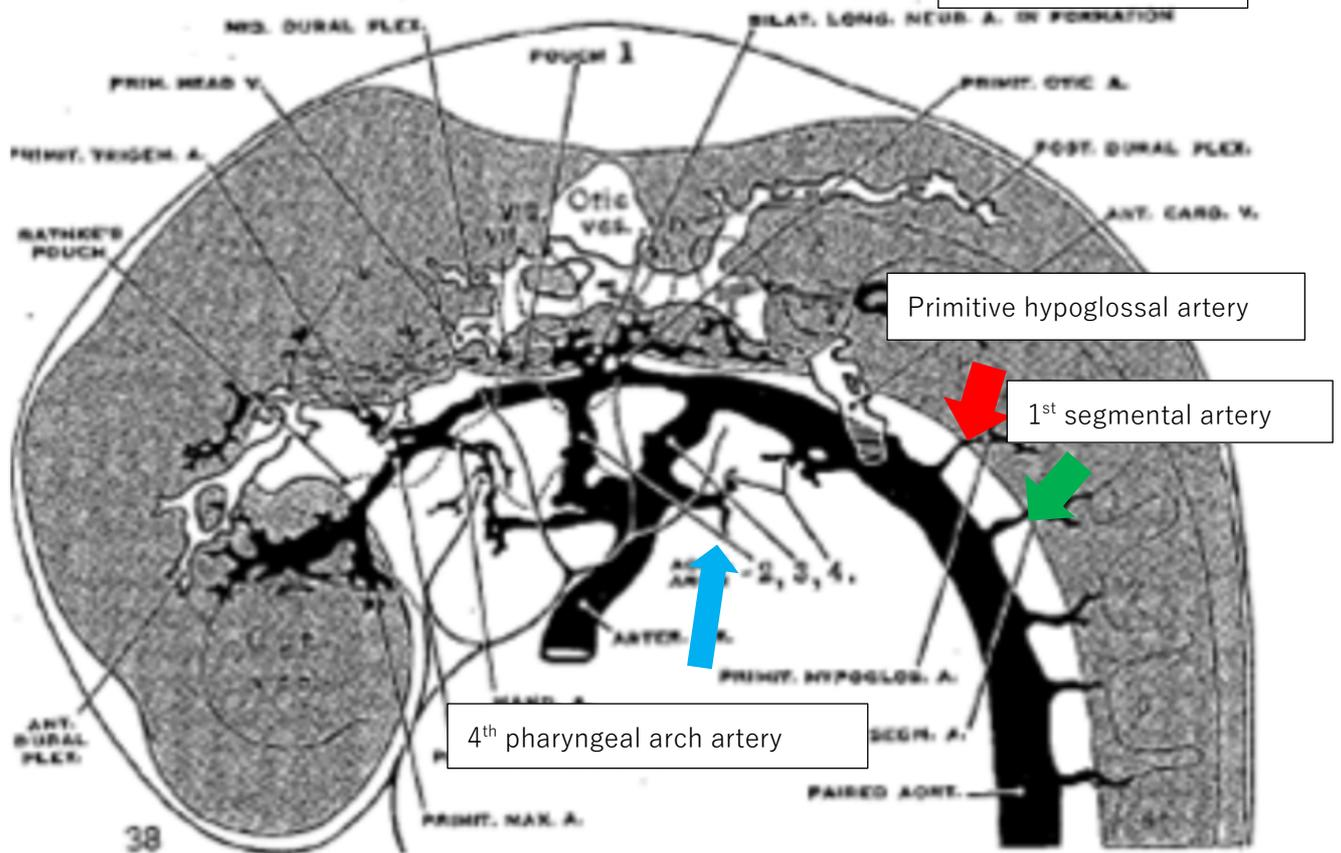


Fig. 9 胎児長 4mm



carotid artery の caudal division が発達し、longitudinal neural artery との複数の吻合が見られる。

これらは primitive carotid-basilar anastomosis とわれ、cranial から primitive trigeminal artery、2nd pharyngeal arch artery の裏側に primitive otic artery、4th pharyngeal arch artery の caudal 側の裏側に primitive hypoglossal artery: PHA(赤矢印)、1st segmental Artery などが見られる(緑矢印)。

Teranishi Y

またさらに胎児長 7-12mm になると、primitive maxillary artery, mandibular artery, hyoid artery は退縮し、2nd pharyngeal arch artery の proximal(ventral aorta 側)は ventral pharyngeal artery となっている(Fig. 10)。また longitudinal neural artery の縦方向への吻合による椎骨動脈形成に伴い、primitive trigeminal artery, primitive otic artery, primitive hypoglossal artery などは退縮する。

しかしここで疑問点として上がってくるのは Lasjaunias と Padget との primitive hypoglossal artery に関する記述の違いである^{1,2}。Lasjaunias は primitive hypoglossal artery は 3rd pharyngeal arch artery の proximal から分岐するとしているが(Fig. 11)、Padget の figure では前述の通り、4th pharyngeal arch artery が合流する dorsal aorta のさらに caudal の裏側から起始している(Fig. 9)^{1,2}。

この相違点に関しては清末先生も過去のニッチ proceeding において指摘してお

り、もし臨床例や Lasjaunias の教科書で報告されているように hypoglossal artery や proatlantal artery が ECA や ICA と vertebral artery を結んでいるのであれば、右上図のような吻合血管が見られるということになると記述している(Fig. 12, 13)⁸。

このような primitive hypoglossal artery や 1st segmental artery などの原始血管が、どの高さから発生するかという議論そのものに意味があるのかは不明である。血管発生は種や個体によって flexible なものであり、発生や進化過程で動いてくるものと言う意見もある。しかし Lasjaunias と Padget といった頭蓋内血管発生の巨匠 2 人の記述が異なる点はやはり考察に値すると思った。

Fig.10 胎児長 7-12mm

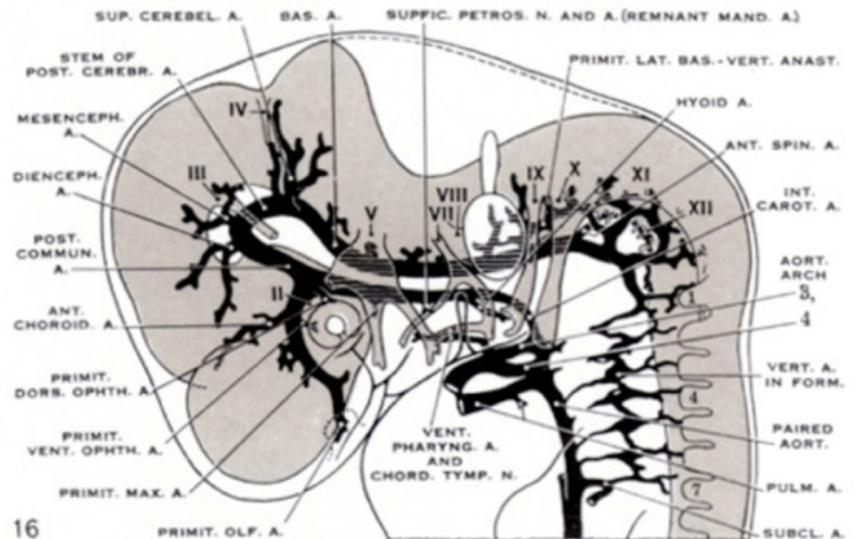


Fig. 3.1. Schematic view of the embryonic cranial arteries: 1, ventral aorta (VA); 2, dorsal aorta (DA); 3, first aortic arch (1AA); 4, second aortic arch (2AA); 5, third aortic arch (3AA); 6, hypoglossal artery (HA); 7, proatlantal artery, type I (PA I); 8, proatlantal artery, type II (PA 2); 9, third cervical segmental artery; 10, longitudinal neural arteries (LNA); 11, paraventral (lateral) neural artery; 12, basilar artery (fused ventral arteries) (BA); 13, trigeminal artery (Trig.A); 14, primitive maxillary artery (PMA); 15, dorsal ophthalmic artery (DOPHA); 16, ventral ophthalmic artery (VOPHA); 17, middle cerebral artery (MCA); 18, anterior cerebral artery (ACA); 19, internal carotid posterior (caudal) division (ICA Cd); 20, anterior choroidal artery (AChA)

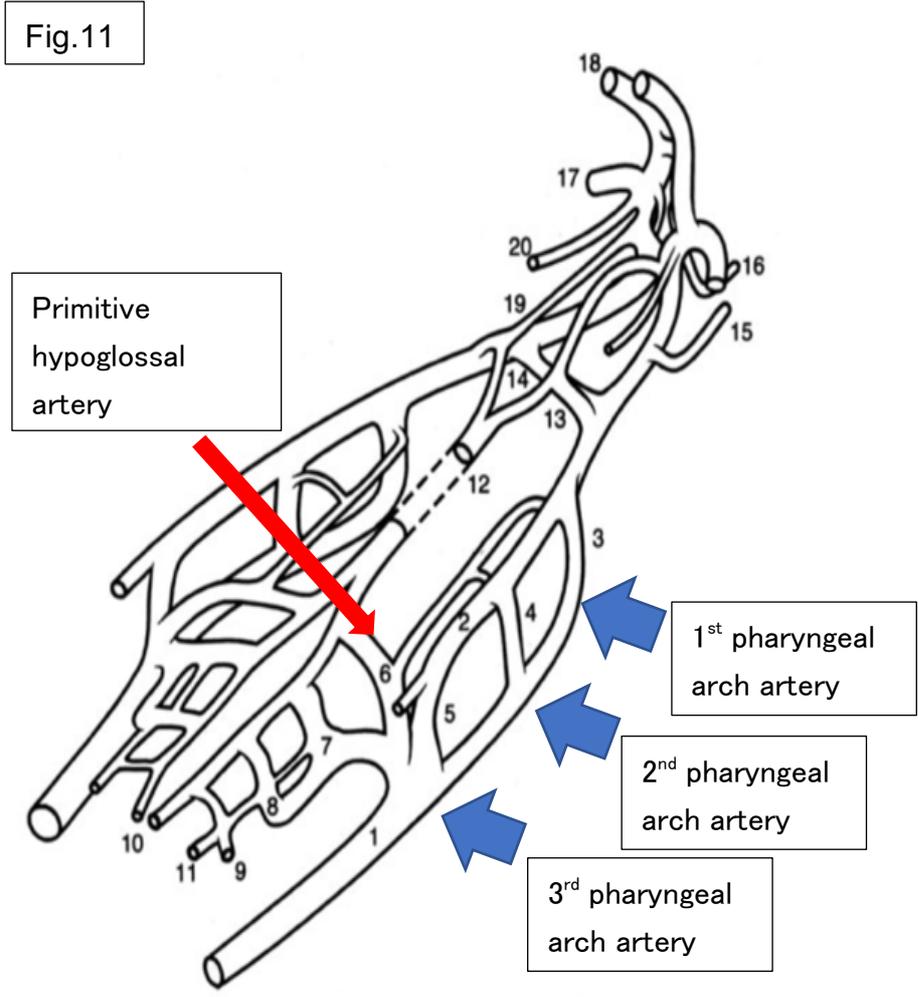
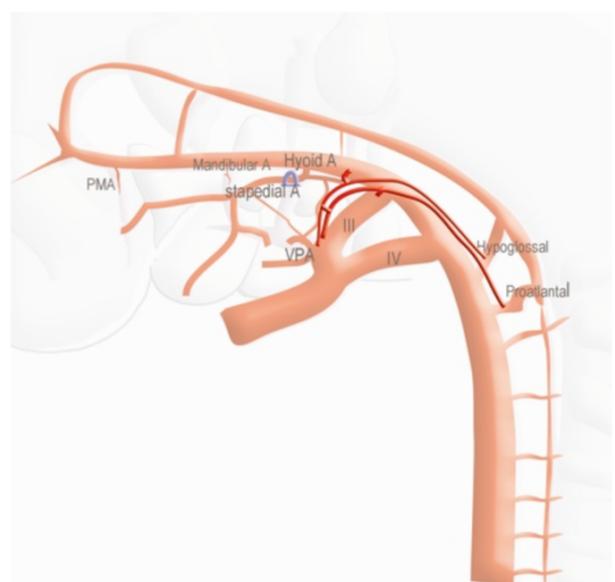
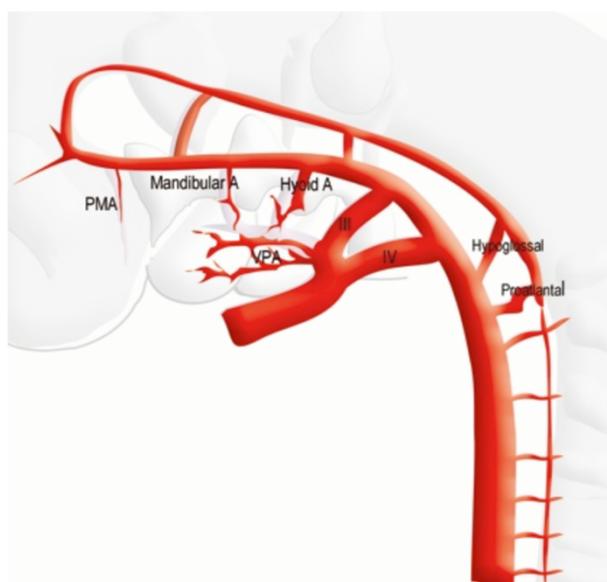


Fig.12

Fig.13



そこで Lasjaunias と Padget の報告以外の pharyngeal arch artery の発生と頭蓋内血管の関係を追った近年の論文を渉猟すると、マウス embryo を用いた 2002 年の報告を見つけることができた⁹。この論文では 93 のマウス embryo を使用し、各 developmental phase に対して 2-7 embryo を観察、血管構築を走査型電子顕微鏡で観察し、さらにそれを 3D reconstruction し、画像化している。結果としては human とマウスの違いはあるものの、大部分で Padget の pharyngeal arch artery に関する記載と同様の結果になっている。そして primitive carotid-basilar anastomosis に関しては全く指摘及び記載はないものの、驚くべきことに figure の中では primitive carotid-basilar anastomosis が示唆される箇所が複数見つけられた。

Fig. 14 はその該当論文から持ってきた 10DG(31-34 somites)の mouse embryo の血管構築の所見である⁹。この figure では、4th pharyngeal arch artery(IV)と 6th pharyngeal arch artery(VI)の間の dorsal aorta の裏側から 1st segmental artery(blue arrow)及び、primitive subclavian artery(PSC)が確認できる。さらにこの figure で最も注目すべきは論文内での指摘はないが、1st segmental artery より cranial で 3rd pharyngeal arch artery の高さの dorsal aorta の裏側から longitudinal neural artery とを繋ぐ branch が確認できることである(red arrow)。これが Lasjaunias の言及していた primitive hypoglossal artery の可能性が高いのではないだろうか。Padget の指摘していた primitive hypoglossal artery は著書の中では前述したように 4th pharyngeal arch artery の caudal から分岐していたことを考えると、Padget の指摘

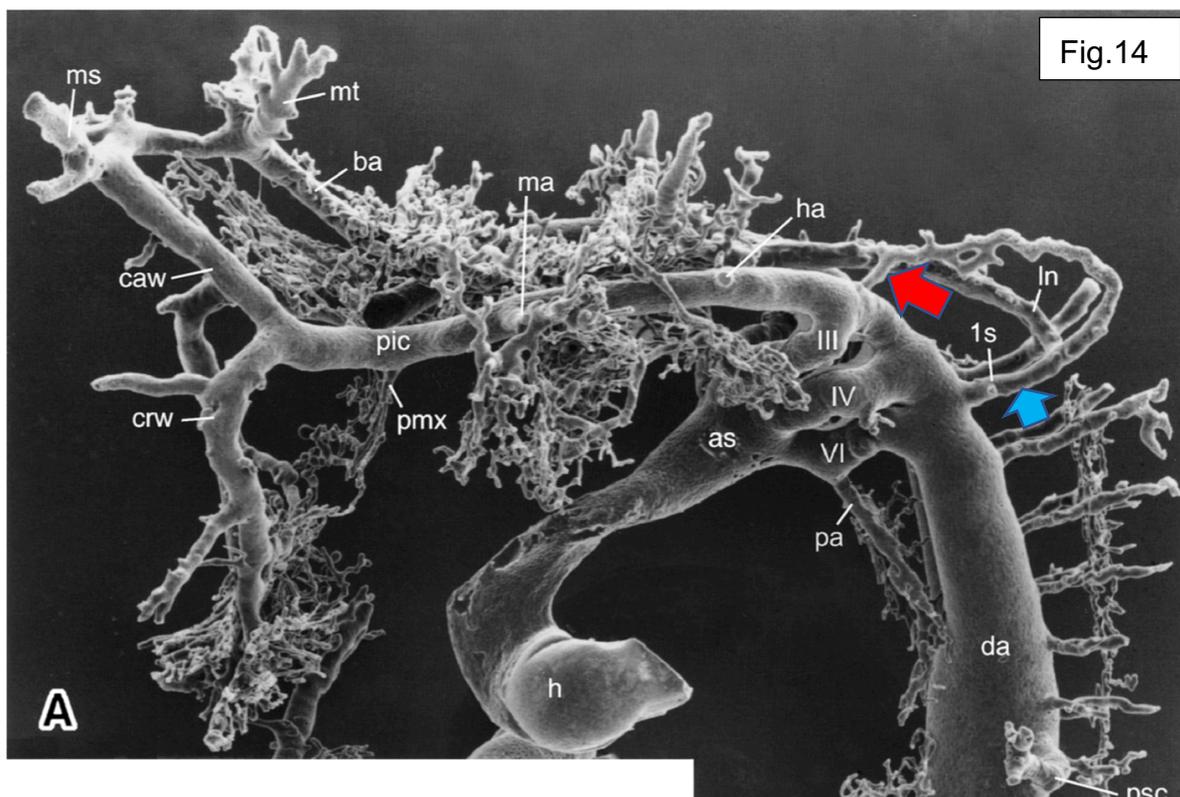


Fig. 14: da:Dorsal aorta, as:Aortic sac, pmx: Primitive maxillary artery, II/III/IV/VI: 2nd/3rd/4th/6th pharyngeal arch artery, crw/caw:cranial/caudal division of the circle of Willis, ms:mesencephalic artery, mt:metencephalic artery, In:longitudinal neural artery, pa: pulmonary artery, psc: primitive subclavian artery, 1s: 1st segmental artery, ha: hyoid artery, ma: mandibular artery, pic: Primitive internal carotid artery, ba:basilar artery

してたのは 1st segmental artery なのではないだろうか？(blue arrow)。

Fig. 15 は同論文から持ってきた 13DG の mouse embryo の血管構築 figure である⁹。ここでは前述した primitive hypoglossal artery(red arrow)、1st segmental artery(blue arrow)が primitive external carotid artery から分岐しているのがわかる。つまり caudal 側が後の Type 1 proatrantal artery (後に occipital artery)に、cranial 側が ascending pharyngeal artery になるように見える。また hyoid artery と mandibular artery は繋がり、stapedial artery となっている(orange arrow)。

この論文から考察されることはマウスとヒトとの違いはあるものの、確かに **3rd pharyngeal arch レベル** **で primitive hypoglossal artery のような血管は存在していることである**⁹。しかし、この所見からだけでは Lasjaunias の言う” ”The ascending pharyngeal artery is the artery of the third branchial arch “とは言えない。そもそも APA は pharyngeal branch と neuromeningeal branch に分かれ、pharyngeal branch は 2nd pharyngeal arch artery 由来の ventral pharyngeal artery やその周囲の capillary plexus が発達している ventral 側の血管であり、それに対し neuromeningeal branch は dorsal 側の血管である。よってたとえ 3rd pharyngeal arch artery が合流する dorsal aorta の裏側から分岐する血管が、primitive hypoglossal artery であり、かつそれが 3rd pharyngeal arch artery 由来の血管であったとしても、pharyngeal branch も 3rd pharyngeal arch artery 由来であることが示されない限りは”The ascending pharyngeal artery is the artery of the third branchial arch “とは決して言えないであろう。このような問いに対して **Lasjaunias は著書の中で”APA が ECA からだけでなく、OA や時には ascending cervical artery からも分岐することがあることから胎児期の ventral pharyngeal artery (2nd pharyngeal arch artery 由来)とは独立した血管である”と主張している**¹。つまり APA が 3rd pharyngeal arch artery 由来であると説明している。

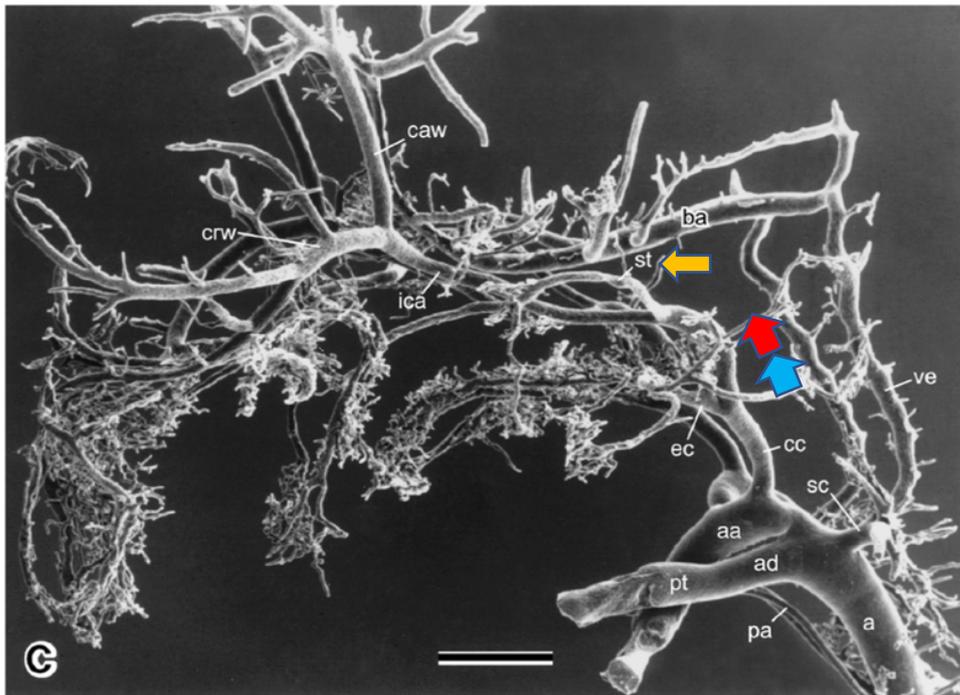


Fig.15

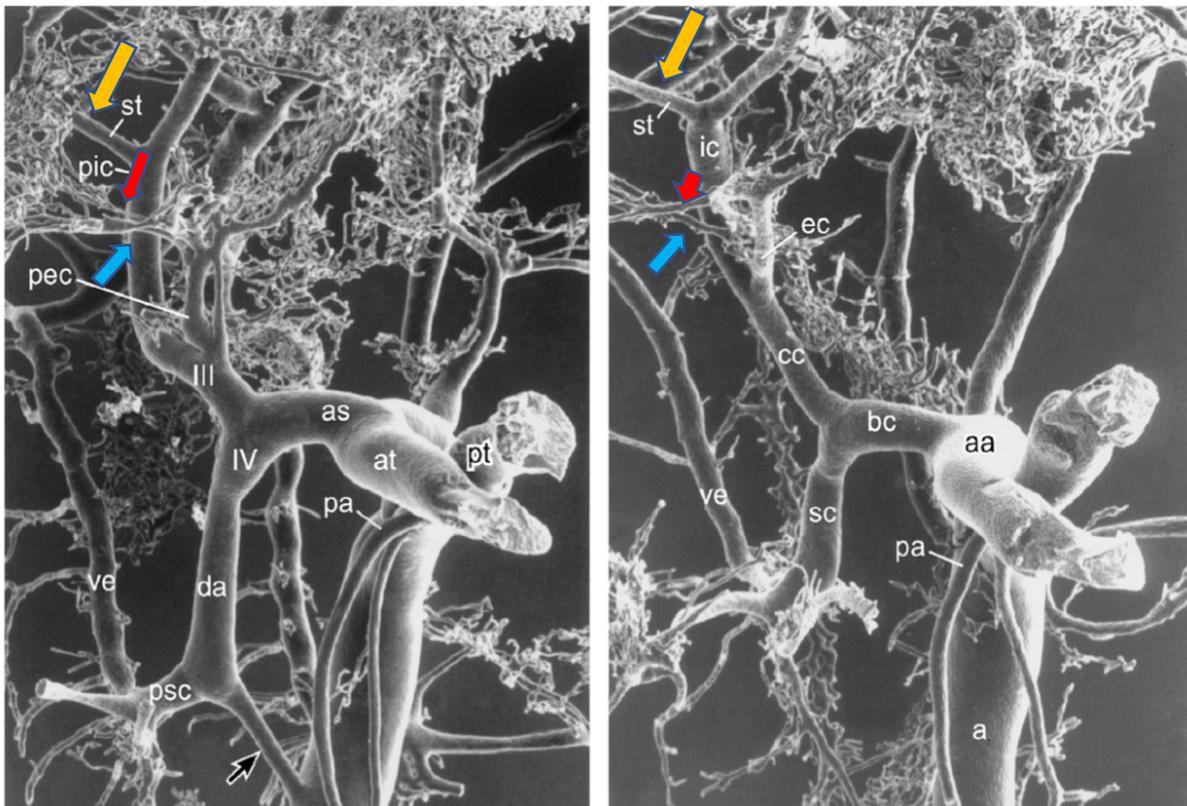


Fig. 15: da:Dorsal aorta, as:Aortic sac, III/IV/VI:^{2nd/3rd/4th/6th} pharyngeal arch artery, crw/caw:cranial/caudal division of the circle of Willis, pa: pulmonary artery, psc: primitive subclavian artery, pic: Primitive internal carotid artery, ba:basilar artery, ve: vertebral artery, st: stapedial artery, ica: internal carotid artery

APA の分布と脳神経の分布 (Fig. 2)

APA の分布と脳神経の分布を Fig. 2 に示す。興味深いことに APA の灌流領域は CN9,10,12 の分布と共通している部分に多いことがわかる。これは偶然なのであろうか?。Lasjaunias は著書の中で”Stapedial artery は 1st, 2nd pharyngeal arch artery 由来であり、並走する trigeminal nerve も 1st, 2nd pharyngeal arch 由来である。よって 3rd pharyngeal arch 由来の CN9,10 と並走する APA は 3rd pharyngeal arch artery 由来と想定できる”としている¹。確かに stapedial artery は 2nd pharyngeal arch artery 由来の hyoid artery の tympanic branch から起始し、その近位部である stapedial artery は ventral pharyngeal artery の発達とともに退縮する血管である^{1-3, 7,9,10}。Stapedial artery の remnant は IC から分岐する carotid tympanic artery であり、また distal remnant の upper branch は CN5 の第 1 枝に並走する supra orbital artery, lower branch は maxillo-mandibular artery となり CN5 の第 2,3 枝と並走する^{1-3, 7,9,10}。よって起始部は hyoid artery であり、2nd pharyngeal arch 由来であるが、stapedial artery の distal は CN5 に並走する^{1-3, 7,9,10}。この stapedial artery と関連する脳神経、および pharyngeal arch の関係は大変興味深く、起始部は 2nd pharyngeal arch artery, hyoid artery, foramen hiatus, great petrosal nerve と CN7 および 2nd pharyngeal arch に関連がある部分を通過するが、distal では supraorbital branch, infra orbital branch, mandibular branch, CN5 の第 1,2,3 枝と言うように CN5 および 1st pharyngeal arch に関連する部分に分布する。

一方で APA は前述したように pharyngeal branch と neuromeningeal branch の 2 本の血管から構成され、carotid-basilar anastomosis の血管である primitive hypoglossal artery が含まれている^{1,10}。ともあれ Fig. 2 を眺めると APA pharyngeal branch は 3rd pharyngeal arch, 4th pharyngeal arch 由来の CN9, 10 分布領域に灌流しており、よって 3rd pharyngeal arch artery, 4th pharyngeal arch artery 由来と想定されるのは理解しやすい (pharyngeal arch artery と cranial nerve の発生時期は異なるものの)。またこの fig.2 からは APA の neuromeningeal branch は明らかに CN12 の灌流領域に分布している。APA そのものを 3rd pharyngeal arch artery, 4th pharyngeal arch artery 由来の血管と捉えたと CN12 の関連は些か強引であるが、stapedial artery のように proximal と distal で由来 pharyngeal arch や還流する CN が異なるように、APA も pharyngeal branch と neuromeningeal branch で由来 pharyngeal arch や還流する CN が異なっても良いのかもしれない。

以上これまでの考察の結果、血管の発生を trace した研究では少なくとも **APA の一部は 3rd pharyngeal arch artery 由来の可能性はある**。また 3rd pharyngeal arch, 4th pharyngeal arch 由来の脳神経分布領域を灌流している点からは **APA pharyngeal branch は 3rd pharyngeal arch artery, 4th pharyngeal arch artery 由来の血管である可能性がある**。**Neuromeningeal branch に関しては 3rd pharyngeal arch artery レベルの carotid-basilar anastomosis の血管である primitive hypoglossal artery の remnant である可能性は高いが、3rd pharyngeal arch artery 由来とは言いきれない**と考察された。

専門分野から考察した Pharyngo-occipital system

頭蓋内良性腫瘍の中には origin となる正常組織の機能を保ったまま増殖し、腫瘍化するという parallelism が成立しているものがある。これらの腫瘍の vascularity を詳細に解析することはその origin となっている正常組織の栄養血管の解析に繋がると考えている。具体例としては paraganglioma がそれに当たる¹¹。

Paraganglioma と APA の関係

Paraganglioma は体幹部および頭頸部に発生するが、多くは体幹部に発生する腫瘍である(発病率は 10 万人あたり 0.6 人/year)¹²。特徴としてはカテコラミン分泌を伴うことがあり、また非常に血流の豊富な腫瘍である(Fig. 16)^{12,13}。そして興味深いことに頭頸部の paraganglioma は carotid body, vagal nerve, tympanic, jugular foramen, laryngeal, nasopharyngeal に発生し、APA の還流領域に一致している(Fig. 2)^{2,14-16}。そのため主な feeder は当然の事ながら APA である。果たして paraganglioma と APA との関係はどのようなものなのか？また発生学的にも関連があるのであろうか？

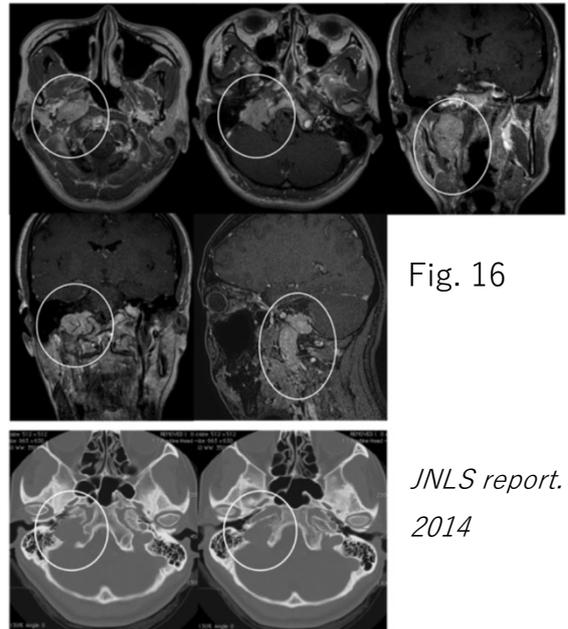


Fig. 16

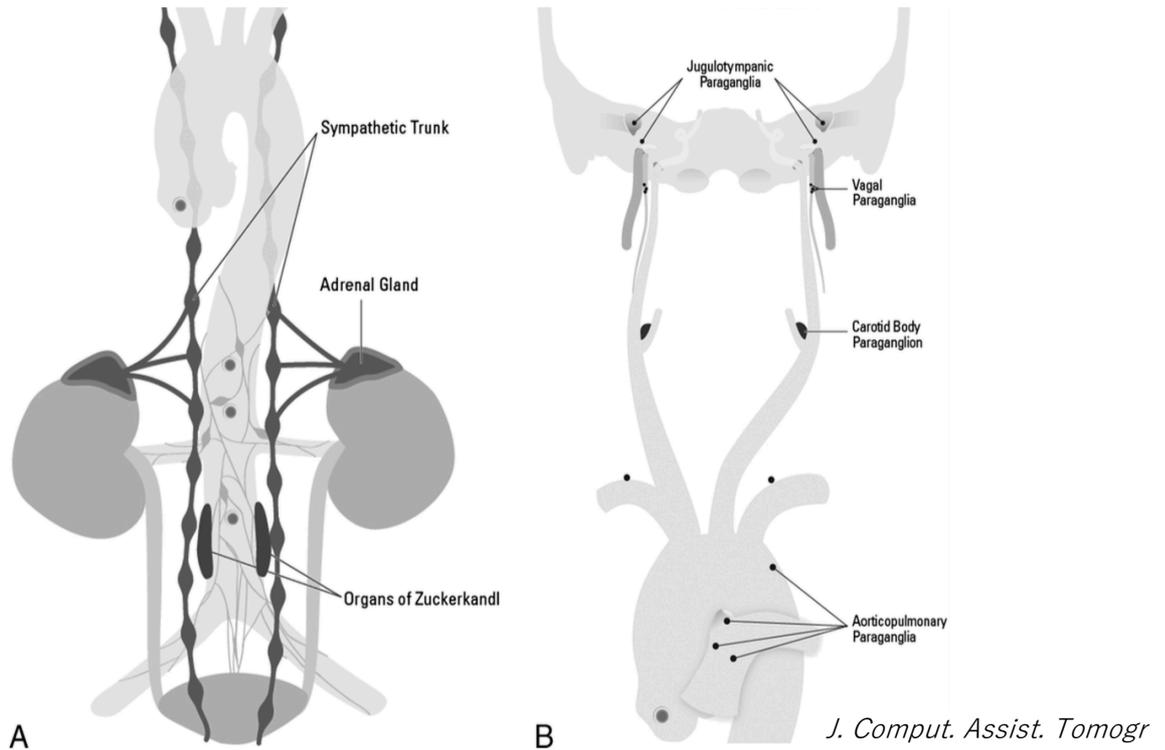
JNLS report.
2014

Paraganglioma は chromaffin neurosecretory cell の一種である paraganglia cell から発生する腫瘍である^{14,17}。Paraganglia とは neural crest 由来の non-neuronal cell であり、sympathetic nerve にできる chromaffin cell と、parasympathetic nerve にできる nonchromaffin cell に分かれる。体中に存在しているが、大きく 3 つの部分に存在している(Fig. 17)^{14,17-19}。

- 1) Branchiomeric: Associated with parasympathetic nervous system, along jugular vein, vagal and larynx,
- 2) intravagal: Associated with parasympathetic nervous system, Distributed along vagal nerve
- 3) Aorticosympathetic: Associated with sympathetic nervous system, Along abdominal aorta) 。

頭頸部に関連する paraganglia は主に parasympathetic nerve に沿う paraganglia であり、branchiomeric, intravagal 領域の parasympathetic nerve に沿って存在している^{14,17-19}。特にその中でも glossopharyngeal nerve, vagal nerve 周囲に多くある(Fig. 2,17)^{14,17-19}。具体的には glossopharyngeal nerve に領域である **carotid body**, vagal nerve の auricular br. (Arnold`s nerve)領域である **jugular paraganglia**, glossopharyngeal nerve の tympanic br.(Jacobson`s nerve)領域である **tympanic paraganglia**、そして vagal nerve の laryngeal br.領域である **laryngeal paraganglia** がそれに当たる(Fig. 2,17)^{14,17-19}。

Fig. 17



Illustrations of paraganglia distribution. A, Anatomic distribution of extra-adrenal sympathetic paraganglia. B, Anatomic distribution of extra-adrenal parasympathetic paraganglia.

Paraganglia、CN9,10、APA と pharyngeal arch との関係

1960年代における概念

比較的古い時代からこの paraganglia の distribution と pharyngeal arch の関係は報告されている。1940-60年代を中心とした多くの報告では

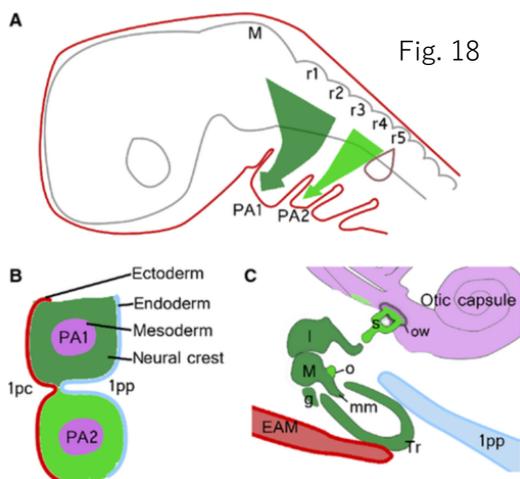
Tympano-jugular paraganglia は 1st pharyngeal arch

Carotid body は 3rd pharyngeal arch

Superior laryngeal paraganglia は 4th pharyngeal arch

Inferior laryngeal paraganglia は 4th or 6th pharyngeal arch とされている²⁰⁻²³。近年になってからの

paraganglia の発生と pharyngeal arch の関連についての論文は渉猟した限りは発見できなかった。果たしてこれらの記述は正しいのであろうか？



Teranishi Y

J Anat. 2016

Schematic illustrating the early set-up of the ear. (A) The pharyngeal arches are filled by neural crest streams; the first pharyngeal arch (PA1) is filled with neural crest cells from the midbrain (M), rhombomere 1 (r1) and rhombomere 2 (r2), while the second pharyngeal arch (PA2) is filled with crest predominantly from rhombomere 4 (r4). The ear is derived from the tissues of PA1 and PA2. (B) The first and second pharyngeal arches are divided internally by the endodermal first pharyngeal pouch (1pp) and externally by the ectodermal first pharyngeal cleft (1pc). (C) The middle ear is a composite structure derived from mixed embryonic origin, as seen in this schematic of an embryonic mouse middle ear. EAM, external auditory meatus; g, gonial; I, incus; M, malleus; mm, manubrium of the malleus; o, orbicular apophysis; ow, oval window; s, stapes; Tr, tympanic ring.

例えば Tympanic paraganglia を例にとると、paraganglia 自体が存在する tympanic cavity は 1st-2nd pharyngeal arch 由来であるため^{24,28}、tympano-jugular paraganglia は解剖学的に存在する tympanic cavity の由来 pharyngeal arch と共通であるということになる(Fig. 18)。

近年の概念

しかし一方で最新の報告によると paraganglia の発生は誘導された神経の周りに集まる schwann cell precursor に由来することがわかってきた(Fig. 19, 21)²⁹⁻³²。Schwann cell precursor はこれまで schwann cell の前駆体としてだけの cell と考えられてきたが、近年の報告により schwann cell だけでなく、ganglia cell, paraganglia (chromaffin cell, etc.), melanocyte にも分化し、さらには CXCL2 や VEGF などを分泌し、そこに分布する血管網までを誘導する多能性幹細胞であるということがわかった(Fig. 24)²⁹⁻³²。

つまり、従来概念では CN9, 10 に沿う paraganglia は部位毎に由来する PA が異なるとされていた。しかしこれらの最新の知見を踏まえると、それぞれの対応する rhombomere から遊走した neural crest が pharyngeal arch に分布し、各脳神経を誘導するため、該当脳神経を取り巻く schwann cell および schwann cell precursor もやはり各脳神経に対応する rhombomere から誘導された neural crest 由来ということになる。前述したように頭頸部の paraganglia を innervate、または並走している神経は主に CN9,10 である。よって pharyngeal arch と脳神経, paraganglia の関係を総合的に考察すると頭頸部 paraganglia は rhombomere 6-8 の neural crest cell が 3rd / 4th pharyngeal arch に遊走し、分化した schwann cell precursor により paraganglia が形成されたのではと考察される。

Fig. 19: Main transitions in the Schwann cell lineage during development and in the adult

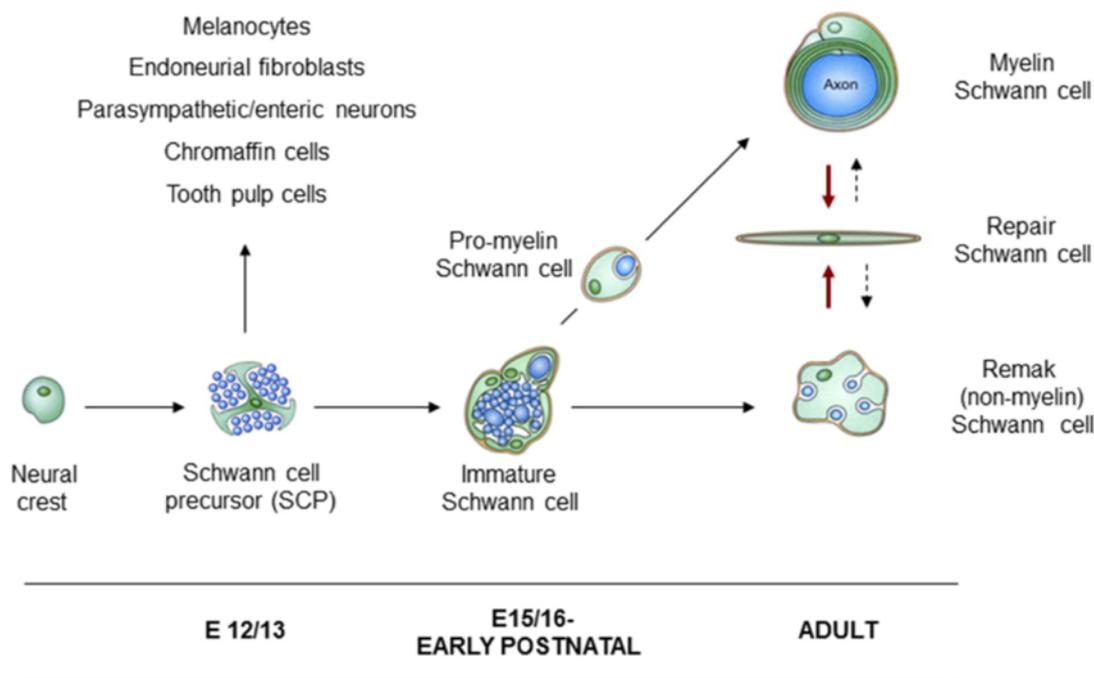
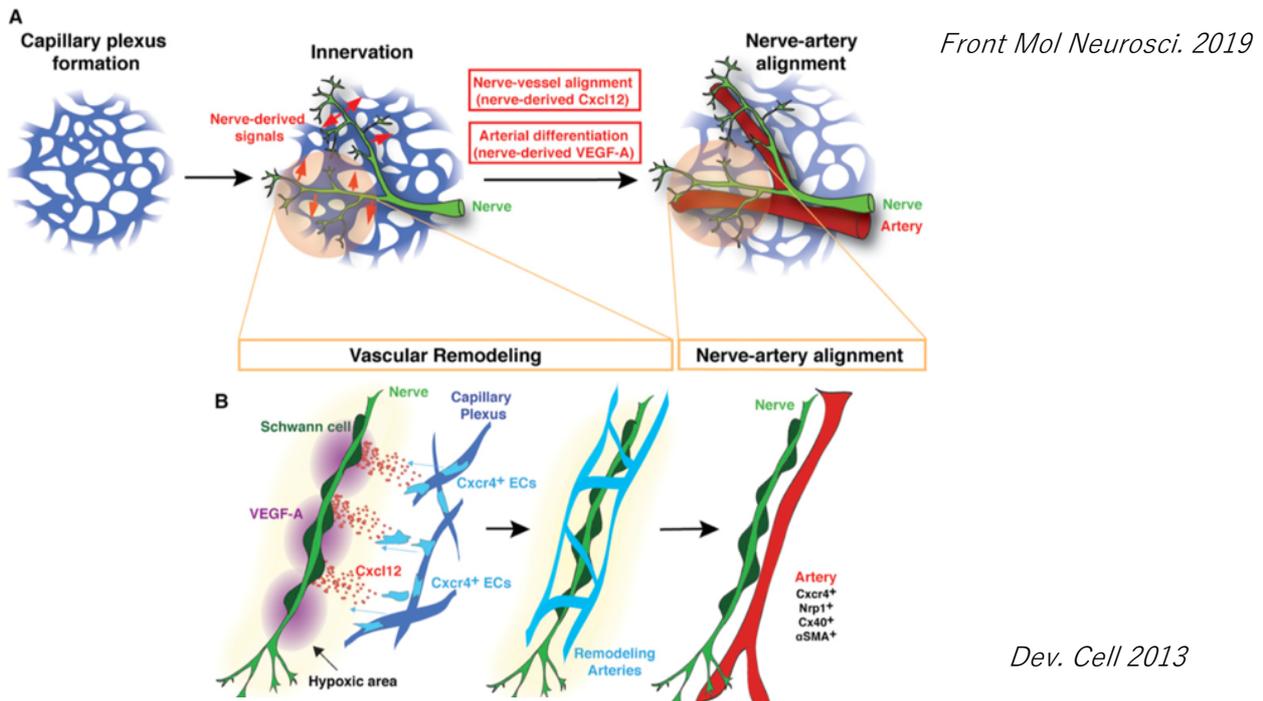


Fig. 20: Coordinate action of Nerve-Derived Cxcl2 and VEGF-A in Nerve-Artery Alignment



Front Mol Neurosci. 2019

Dev. Cell 2013

Fig. 2. Preganglionic nerves are necessary for AM assembly. (A and B) Immunohistochemistry for neuronal nitric oxide synthase (nNOS), CHAT, and ISL1 on E14.5 sections of spinal cords from control *Isl2^{DTA/+}* (A) and *Hb9^{Cre/+};Isl2^{DTA/+}* embryos (B) shows almost complete ablation of CHAT⁺/nNOS⁺/ISL1⁺ preganglionic neurons. (C and D) Immunohistochemistry for TH, SOX10, and CHAT on E14.5 sections of AM from control *Isl2^{DTA/+}* (C) and nerve-ablated *Hb9^{Cre/+};Isl2^{DTA/+}* embryos (D). Note the significant reduction of chromaffin cells in the AM but not of SRG

sympathetic neurons in nerve-ablated (D) compared to control (C) embryos. (E) Quantification of (C) and (D). Data are means ± SEM, *n* = 3 for *Isl2^{DTA/+}* and *n* = 5 for *Hb9^{Cre/+};Isl2^{DTA/+}*, two-tailed Student's *t* test. (F) Graphical summary of the results. (G) Schematic showing the origin of chromaffin cells from nerve-associated SCPs. IML, intermediolateral cell column; CC, central canal; AG, adrenal gland; AM, adrenal medulla; NCC, neural crest cells; NC, neural crest; NT, neural tube; n, notochord; DA, dorsal aorta; DRG, dorsal root ganglion; SRG, suprarenal ganglion.

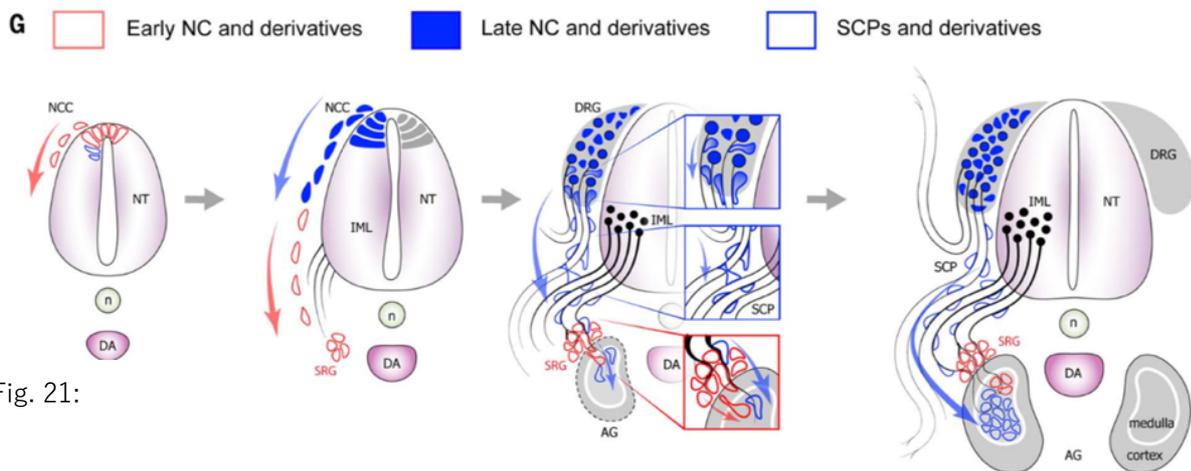


Fig. 21:

patterns of vascular branching and arterial differentiation during vascular remodeling. As a result, the congruence of blood vessel and nerve patterns is established in the skin. (B) This scheme shows how nerve-derived Cxcl12 and VEGF-A control patterns of vascular branching and arterial differentiation. In this view, oxygen-starved nerves may induce Cxcl12 and VEGF-A expression through activation of HIF-1 prior to vascular remodeling. Cxcl12-Cxcr4 signaling functions as a long-range chemotactic guidance cue to recruit vessels to align with nerves. Nerve-derived VEGF-A instructs arterial differentiation in the nerve-associated vessels. Arterial differentiation presumably requires a local action of VEGF-A to induce arterial marker expression.

Paraganglioma と APA の関係

Science 2017

ここまでの考察から paraganglia, CN9,10, PA は発生学的に共通する PA が関係していることは理解ができた。しかし一見 paraganglia, CN9,10、そして同部位を灌流する APA は発生学的に関係がありそうにも見え

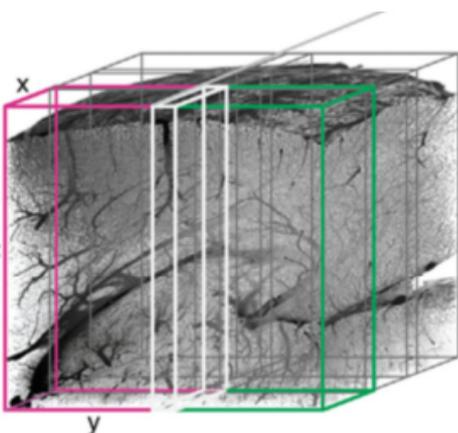
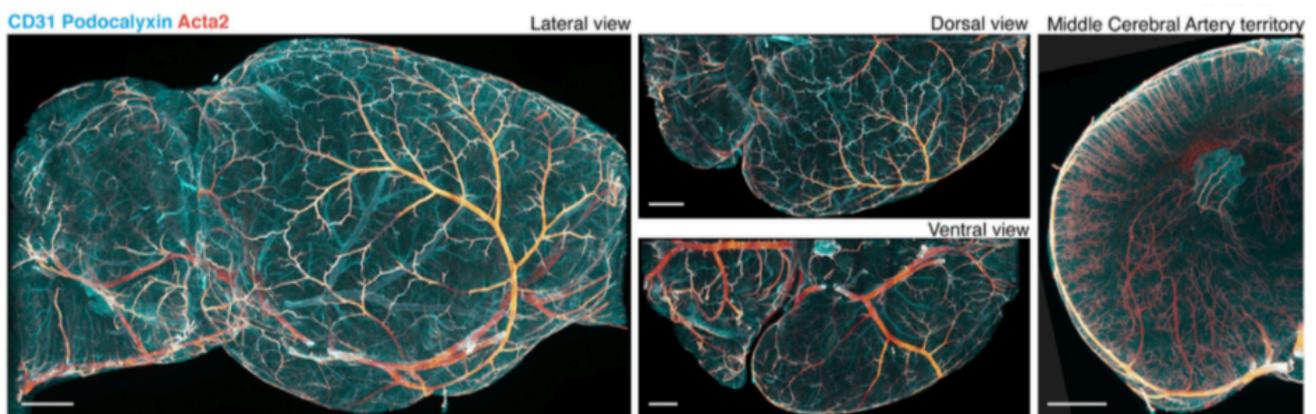
Teranishi Y

るが、それぞれの paraganglia を栄養する血管は APA inferior tympanic branch, jugular branch, carotid body branch, laryngeal branch とバラバラである。よって前述したように APA の発生が現時点では正確に分かっていない以上は paraganglioma、つまり paraganglia と APA が発生学的に関係のある構造物だとは言い切れない。

今後の研究の展望

近年 iDISCO+技術という発生研究の最先端技術が開発され注目されている^{33,34}。この技術はマウス胎生期のあらゆる臓器に特異的に発現する標識マーカーを超高解像度(3D, Transparent)で各 developmental stage に合わせて 3D で観察できる(Fig. 22)。最近も本技術を使って頭蓋内血管、リンパ管の発生及び分布についての報告がされている。よって例えば 3rd PAA だけに発現する標識マーカーがあり、成長のある程度の時期まで残存していれば、APA のどの部分が 3rd PAA 由来であるのかなどが観察できる可能性があるのではないかと期待される。

Fig. 22:



References

1. Lasjaunias P, Berenstein A, Ter Brugge KG: The pharyngo-occipital system. in Lasjaunias P, Berenstein A and Ter Brugge KG (eds): Surgical Neuroangiography, Volume 1, Clinical Vascular Anatomy and Variations, ed 2. Berlin, Springer-Verlag, 2001, pp 165-224
2. Padgett DH: The development of the cranial arteries in the human embryo. Contrib Embryol (1948) 32: 205-261

Teranishi Y

Niche Neuro-Angiology Conference 2020

3. 松丸祐司: 上行咽頭動脈 Ascending pharyngeal artery (APA)の発生とそこからの塞栓術; The proceeding of Niche Neuro-Angiology Conference 2011
4. 難波克成: 原始血管再訪; The proceeding of Niche Neuro-Angiology Conference 2017
5. Abrial M et al. TGF- β Signaling Is Necessary and Sufficient for Pharyngeal Arch Artery Angioblast Formation. *Cell Report* (2017) 20:973-983
6. McKinney MC et al. Angiopoietin 2 signaling plays a critical role in neural crest cell migration. *BMC Biology* (2016)14:111
7. Sato Y et al. Notch Mediates the Segmental Specification of Angioblasts in Somites and Their Directed Migration toward the Dorsal Aorta in Avian Embryos. *Developmental Cell* (2008)14:890-901
8. 清末一路: Retropharyngeal ICA や tympanic ICA を含めた”Cervical-Petrosal ICA の変異例. The proceeding of Niche Neuro-Angiology Conference 2009
9. Hiruma T et al. Development of pharyngeal arch arteries in early mouse embryo. *J.Anat.*(2002)201:15-29
10. 小宮山雅樹:脳脊髄血管の基本構築.脳脊髄血管の機能 解剖 詳細版.大阪, メテヱィカ出版, 2011.
11. Verginelli et al. Paragangliomas arise through an autonomous vasculo - angio - neurogenic program inhibited by imatinib. *Acta Neuropathologica* (2018) 135:779–798
12. Hartmut et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* (2019);381:552-65.
13. Teranishi Y, Kohno M et al. Perioperative management of catecholamine-secreting glomus jugulare tumors. *J Neurol Surg Rep* (2014);75(1):e170-4.
14. Asa et al. The Diagnosis and Clinical Significance of Paragangliomas in Unusual Locations. *J. Clin. Med.* (2018):7;280
15. Lasjaunias P et al. Management of Paragangliomas Clinical and Angiographic Aspects. *Interventional Neuroradiology* (2002) 8: 127-134
16. Hayashi, T.; Mete, O. Head and neck paragangliomas: What does the pathologist need to know? *Diagn. Histopathol.* 2014;20;316–325
17. Derek C. Knottenbelt OBE BVM&S DVM&S Dip ECEIM MRCVS, ... Katie L. SnaluneBSc MA VetMB Cert EM (Int.Med.) Cert ES (Soft Tissue) MRCVS: Endocrine and neuroendocrine neoplasms, in *Clinical Equine Oncology*, 2015
18. Krista Marie DuBray La Perle, Suzanne M. Dintzis: Paraganglia gloss anatomy: Endocrine system in *Comparative Anatomy and Histology (Second Edition)*, 2018
19. Jacobs MA, Weinstein S, Hope TA, Aslam R, Yee J, Coakley F. Neuroendocrine tumors: beyond the abdomen. *J Comput Assist Tomogr* (2014)38(6):898-914
20. BoydJD.The development of the human carotid body.Washington:Contrib Embuol Carnegie Inst(1937)26:1-33.
21. Kleinsasser, O.: Das Glomus Laryngicum Inferior. *Arch. Ohren-, Nasen-, and Kehlkopfheilk.*(1964)184: 214-224
22. Krahl VE. The glomus pulmonale: its location and micro- scopic anatomy. In: DeReuck AVS, O'Conner M, eds. *Ciba symposium on pulmonary structure and function*. London: Churchill (1962)53–76.
23. Monro RS. The morphology of the branchial glomera and their tumors with report of a case of aortico-pulmonary glomus tumor. *Br J Surg* (1950);38:105-109
24. Bruce M. Carlson MD: *Development of the Middle Ear in Human Embryology and Developmental Biology (Fifth Edition)*, 2014
25. Thomas K, M Das J. Neuroanatomy, Cranial Nerve 9 (Glossopharyngeal). *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jul 17.*
26. Kenny BJ, Bordoni B. Neuroanatomy, Cranial Nerve 10 (Vagus nerve). *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan 25.*

Teranishi Y

Niche Neuro-Angiology Conference 2020

27. Seung Y. Kim, Imama A. Naqvi. Neuroanatomy, Cranial Nerve 12 (Hypoglossal). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Dec 6.
28. Anthwal N, Thompson H. The development of the mammalian outer and middle ear. *J anat* (2016)228:217-232
29. Jessen KR, Mirsky R. Schwann Cell Precursors; Multipotent Glial Cells in Embryonic Nerves. *Front Mol Neurosci*(2019)26;12:69. doi: 10.3389/fnmol.2019.00069. eCollection
30. Furlan et al. Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla. *Science* (2017)357,46
31. Li, W., Kohara, H., Uchida, Y., James, J.M., Soneji, K., Cronshaw, D.G., Zou, Y.R., Nagasawa, T., Mukoyama, Y.S. Peripheral nerve-derived CXCL12 and VEGF- A regulate the patterning of arterial vessel branching in developing limb skin. *Dev. Cell* (2013)24, 359–371.
32. Furlan et al. Schwann cell precursor: a neural crest cell in disguise? *Dev. Biol.*(2018) 444, S25–S35
33. large tissue samples for volume imaging. *Cell*. 2014;159(4):896-910. doi:10.1016/j.cell.2014.10.010
34. Jacob L, Boisserand LSB, Geraldo LHM, et al. Anatomy and function of the vertebral column lymphatic network in mice. *Nat Commun*. 2019;10(1):4594. doi:10.1038/s41467-019-12568