

謎の聴神経動脈

What is an otic artery?

難波 克成

Katsunari Namba

自治医科大学 血管内治療センター 脳血管内治療部

Center for Endovascular Therapy, Division of Neuroendovascular Surgery

Jichi Medical University

Key words: persistent otic artery, carotid-basilar anastomosis

2009年の第3回カンファレンスと2017年の第11回カンファレンスで原始血管吻合について発表させて頂き、私自身も大変勉強させて頂きました。もう、この話題について語ることは多くはないだろうと、思っていましたら、小宮山先生から「otic artery」について調べよ、との課題を頂きました。これは、盲点でした。先の発表では他の遺残血管のことを調べるのが大変で、otic arteryについては「存在しない」と述べるだけでありがたかったのですが、今回はもっと大変です。

## はじめに

胎生早期に原始内頸動脈および dorsal aorta と将来の椎骨脳底動脈との間に4つの原始血管吻合が存在します。頭側から順に、trigeminal、otic、hypoglossal、proatlantal artery です。Otic artery は最も早期に退縮し、成体において存在しないとされます<sup>1)</sup>。これはどうしてでしょうか？そもそも胎生期に otic artery は存在するのでしょうか？

## Carotid-basilar anastomosis とは？

胎生早期に、原始内頸動脈あるいは dorsal aorta と将来の椎骨脳底動脈を吻合する脈管で、頭側から

三叉神経、聴神経、舌下神経、proatlantalが存在することはよく知られている。最も早期に出現する三叉神経動脈は dorsal aorta より起始し、椎骨脳底動脈よりはるかに未分化の primordial hindbrain channel と交通する。このことから胎生期には carotid-basilar anastomosis は dorsal aorta-primordial channel あるいは少し分化が進んで dorsal aorta-longitudinal neural artery anastomosis が正しいと考えられる。

Padgett はヒト脳血管発生の研究で、これらの anastomosis についても詳細に観察し、①対応する神経に関連する、②分節的性格を有すると考察している<sup>2)</sup>。対応する神経に関連、という点は理解しやすいが、分節的性格とはどういうことであろうか？三叉神経、聴神経、舌下神経の存在する菱脳、頭頸部領域の分節を規定する因子として、以下の3点があげられる(図1)。

- ① 菱脳の分節構造 (rhombomere)
- ② rhombomere から分節的パターンで pharyngeal arch に遊走する neural crest cell
- ③ 顔面領域の分節的構造である pharyngeal arch とその血管の aortic arch

Rhombomere とは脊椎動物胚の後脳領域に頭尾軸に沿ってみられる分節構造で、ヒトには R1 から R8 までの8つあるとされる。Rhombomere と脳神経の関係は全ての脊椎動物で高度に保存されており、三叉神経根は R2、VII と VIII 神経根は R4、IX、X 神経根は R6 より尾側に存在する<sup>3)</sup>。

Neural crest cell は神経堤から脱上皮化し、上皮から間葉への転換を行った後に胚体内のさまざまな部位に遊走する細胞群である。各種末梢神経系の神経細胞やシュワン細胞・メラニン細胞・副腎髄質などのクロム親和性細胞・心臓平滑筋・顔面骨や軟骨・角膜や虹彩・歯髄など様々な細胞腫に分化する<sup>4)</sup>。また、顔面、forebrain の血管平滑筋細胞にも分化する<sup>5)</sup>。Rhombomere からは咽頭弓に分布する neural crest cell が遊走する。尾側中脳、R1、R2 からは第1咽頭弓に、R4 からは第2咽頭弓に、R6、R7 からは第3-6咽頭弓に neural crest cell が遊走する(図1)。R3 と R5 は neural crest cell の遊走に関与しない。Neural crest cell は求心性感覚神経のガイダンスとなり、三叉神経節は R2 に、膝神経節、前庭聴神経節は R4 に、錐体神経節、下神経節は R6、R7 に誘導される<sup>6)</sup>。

咽頭弓は胎生 4-5 週の頭部体表に順に出現する5つの突出構造で、頭頸部形成に関与する。咽頭弓の特徴は hindbrain より将来、骨組織、歯髄、腱、表皮、軟膜、くも膜、感覚神経、腺、結合組織に分化する neural crest cell の遊走を受けることである。咽頭弓の表皮プラコードは neural crest cell とともに V、VII、IX、X 神経細胞と感覚神経節を形成する。咽頭弓固有の中胚葉組織は筋組織に分化する。このため、咽頭弓は筋組織によって特徴づけられる。咽頭弓筋組織は固有の脳神経によって支配を受ける。各咽頭弓と支配神経の関係は以下の通りである(図1)。

- 第1咽頭弓—三叉神経下顎枝
- 第2咽頭弓—顔面神経
- 第3咽頭弓—舌咽神経
- 第4、6咽頭弓—迷走神経上枝、反回枝

また、各咽頭弓は対応する大動脈弓の血流を受ける(第1咽頭弓は第1大動脈弓というように)(図1)。

つまり、現代的に carotid-basilar anastomosis を解釈すると、trigeminal artery は三叉神経を伴い、R2-第1咽頭弓-第1動脈弓の分節に属する血管であり、neural crest cell の遊走パターンもこれに矛盾しない。同様に考えるのであれば、otic artery は第VIII神経を伴い、R4-第2咽頭弓-第2動脈弓、R4→第2咽頭弓への neural crest cell の分節に属する血管といえるのではないだろうか？

## Otic artery とは？

以上の仮説を立てて、otic artery を再調査してみた。Otic artery は胎生早期にのみ認められる、ということなので、脳血管発生文献を調査した。しかしながら、現在までに、あらゆる脊椎動物を含め、発生期 otic artery について言及する研究は2編しかないことが判明した。1つは有名な Padget の報告で<sup>2)</sup>、もう1つはウサギ胎子を用いた De Vriese の報告である（こちらは原文フランス語で残念ながら入手できなかった<sup>7)</sup>。PubMed で調べた範囲では、その他に胎生期の原始血管吻合についての研究はおろか、otic artery を見た、という事実すら見つけられなかった。

De Vriese の報告については、Padget 論文の考察中に、ウサギ胎子で otic artery を認めた、と明確に記載している。Otic vesicle 付近から longitudinal neural artery に吻合する血管を認め、聴神経に関連する血管と考察している、とのことであった。Padget 論文の考察内には、それ以外にもいろいろな報告に言及しているが、otic artery の明確な記載は認めなかった<sup>8-10)</sup>。

さて、あらゆる脳血管発生形態学的研究で比類のない Padget の研究において otic artery はどのように述べられているのか。Otic artery に関連する部分を全て抜粋したので、重複がある。

### Padget の観察<sup>2)</sup>

胎児長 3 mm、20 somite、（筆者注 Carnegie Stage 11）の時期に第1大動脈弓より原始内頸動脈と原始三叉神経動脈の2つが分岐し、primordial hindbrain channel と吻合する。Primordial hindbrain channel とは後に longitudinal hindbrain artery に発達する hindbrain 上の血管叢で、この時期には静脈として機能する。同時期に primordial hindbrain channel は otic 領域に不規則に配列する2、3本の小血管と吻合する（図2）。第VIII神経と otic vesicle は（三叉神経動脈と同様に）数本の presegmental branch を paired aorta から primordial hindbrain channel に誘導する。これらの小さな otic branch は、第2動脈弓の対側に形成され、第2動脈弓が発達する胎児3、4 mm長の時期（Carnegie Stage 11-13）のみに存在し、これ以降には認められない（図3、4）。

Trigeminal artery、および一過性に存在する otic artery、hypoglossal artery はすべて、対応する脳神経領域の脳発達（と耳）に明らかに関連する。

### 解釈

これらの記述から Padget は、otic artery は、第VIII神経、otic vesicle、および脳発達に関連すること、第2動脈弓と関連する分節動脈であると考えていたことが推察される。しかしながら、注意を要するのは trigeminal artery と otic artery については、第V神経と第VIII神経が血管を誘導すると記載されるが、並走する、とは記述されていないことである。これに対して、hypoglossal と first cervical segmental artery (proatlantal artery 1 のこと) は対応する神経と並走する、と明確に記述されてい

る。もしかすると、より後期に出現し、分節的性格の強い hypoglossal と first cervical segmental artery はこのような関係性を見だし易かったのかもしれない。

## 頭部血管発生に関わる最近の知見

Otic artery の起源を調べるとき、参考となる文献があまりに少なく、otic artery 発生前後の頭部血管発生にあたってみる必要があると感じた。ところが、頭部血管発生についての研究もほとんど存在せず、ゼブラフィッシュとマウスの数編に限られていた<sup>11-15)</sup>。

Proulx らはゼブラフィッシュを用いた解析で、血液循環が確立される以前の初期頭部血管発生の研究を行った<sup>11)</sup>。まず、vasculogenesis により中脳付近の midbrain organizing center と前脳付近の rostral organizing center に血管内皮と血球の前駆細胞が集簇し、血管床を形成した。次に、それぞれの organizing center から angiogenesis で脈管が前後方向に伸長し、lateral dorsal aorta や primitive internal carotid artery、primordial hindbrain、midbrain channel などの頭部血管が形成されることを示した (図 5)。この知見は、aortic arch と dorsal aorta のリモデリングで脳動脈が形成されるという、これまでの概念を覆すものである。また、齊藤らはマウス胚を用いた頭部初期血管系形成過程の解析において、dorsal aorta の頭端部と神経版に沿って外側後方に伸びる独立した血管路を見いだした (図 6)<sup>12)</sup>。この血管路は胚で最も早期に脈管形成される血管系であり、ゼブラフィッシュの頭部血管形成と同様の機構を想定している。残念ながら、これらの報告には dorsal aorta と hindbrain channel との吻合を示すデータはなかった。しかし、齊藤らの報告の図に trigeminal artery や otic artery に相当する血管が認められる (図 6)。

Isogai らは 2001 年にゼブラフィッシュを用いて dorsal aorta の脈管形成を confocal microangiography で解析した<sup>13)</sup>。この中で内頸動脈 caudal division からヒト後交通動脈に相当し、carotid-basilar anastomosis の一種である posterior communicating segment を記載している (図 7)。しかしながら、もっと早期の dorsal aorta と hindbrain channel との吻合を示すデータはなかった。2011 年には Fujita らと Ulrich らの別々のグループがゼブラフィッシュ菱脳の血管発生について報告し、同様の結果を得た<sup>14,15)</sup>。ゼブラフィッシュではまず、菱脳外側に存在する原始的静脈構造、primordial hindbrain channel から血管内皮細胞が内側に遊走、sprouting し、脳底動脈を形成する。次に、primordial hindbrain channel から脳底動脈に向かって rhombomere に一致した穿通動脈が sprouting angiogenesis で形成される (図 8, 9)。

以上から、ヒトにおいても、Padgett が観察した Carnegie Stage 11 より早期の段階では、頭部血管は vasculogenesis で形成される可能性が示唆された。ヒト脳底動脈は longitudinal neural artery の癒合で形成されるが、longitudinal neural artery の外側は primordial hindbrain channel とあらゆる箇所につながり、ゼブラフィッシュの脳底動脈形成過程と近似している。このことから、ヒト脳底動脈にもゼブラフィッシュと同様の rhombomeric artery の存在が想定される。実際の胎生期脳底動脈の観察で rhombomeric artery を想定する研究者もいる (図 10)<sup>16)</sup>。もし、otic artery が存在するのなら、それと関連する R4 動脈は存在し得るのではないかと考えられた。

## 神経-血管ネットワーク

脈管発達については神経発達との相同性があり、考察が必要と考えられた。

神経と血管発達には密接な関連性があり、脊椎動物は血管と神経のネットワークをからだの隅々にまで発達させることによって、生体の恒常性の維持と多様な機能発現を可能にしている。これらの神経-血管二大ネットワークが形成されるとき、その三次元パターンは無秩序ではなく、一定の法則に従い、両者には密接な相互作用が存在している。神経-血管ワイヤリングの解剖学的考察は、すでに16世紀においてオランダの解剖学者 Andreas Vesalius によって記載されている。この両者は中枢から分岐し、末梢に到達するまでに伴走し、ネトリン、エフリン、セマフォリン、スリット、VEGF、BMP、Wnt、ケモカインなどが神経系と血管系のパターンニングを調節する共通分子として注目されている。神経と血管の相互依存性は、神経が血管ネットワークを規定することもあれば、血管が神経ネットワークを規定することもあり、両者が綿密な関連性を持って、神経と血管のワイヤリングが構築される<sup>17)</sup>。

## Otic artery の存在する条件

Padget の報告と神経-血管ネットワーク形成の知見を手掛かりに、otic artery が存在する場合の条件を考察した。Padget の研究では otic artery は先の考察で述べた通り、必ずしも第 VIII 神経を伴わなくてもよい可能性があり、以下のような点を考察する必要があると考えられた。

- ① 第 VIII 神経との関連
- ② Otic vesicle との関連
- ③ 第 VIII 神経、otic vesicle に関連する脳発達 (R4) との関連
- ④ Paryngeal arch 2、aortic arch 2 との関連

### ① 第 VIII 神経との関連

成体でみられる trigeminal artery、hypoglossal artery などが三叉神経、舌下神経と並走していること、Padget<sup>2)</sup>や De Vriese<sup>7)</sup>の記述から第 VIII 神経との関連が示唆されて以来、otic artery は第 VIII 神経と並走する、とされることが多い。もし、otic artery が第 VIII 神経と強い関連を持つ動脈であるならば、artery が神経から伸長の cue (手がかり) を受けるか、神経が artery から cue を受けることになる。脳神経の出現は Carnegie Stage 12 であるため<sup>18)</sup>、Stage 11 で出現する otic artery に cue を与えることはできない。一方、仮に otic artery が第 VIII 神経を誘導するのであれば、通常 Carnegie Stage 13 以降認められない otic artery に第 VIII 神経伸長の cue を求めることは難しいのではないだろうか。

Isogai らは、ゼブラフィッシュの intersegmental vessel 発生の研究で、遺伝的に組み込まれた cue が初期の dorsal aorta や intersegmental artery などの主要血管発生に極めて重要な役割を果たす、と考察している<sup>19)</sup>。Otic artery もこのような性格を有している可能性があるが、成体でほとんど認められない血管がボディプランを規定するような遺伝的な cue を内在しているとは考えにくい。

## ② Otic vesicle との関連

Padget はまた、otic artery と otic vesicle の関連を指摘している<sup>2)</sup>。Padget の図を観察すると、Carnegie Stage 11 と 12 では dorsal aorta から otic ganglion、otic vesicle 付近 (R4-R5) の primordial hindbrain channel に向かって 3 本の otic artery がみられる。これが Stage 13 では otic vesicle に向かう 1 本の artery となっている (図 2-4)。

Otic vesicle は胎生早期には R4 と関連し、次第に caudal migration を起こし、Carnegie Stage 12 には R5 と関連する<sup>20)</sup>。

以上より、仮に otic artery が otic vesicle と関連する血管であるならば、R5 の血管であり、第 VIII 神経 (R4) の血管とはなり得ない。Otic vesicle の発達に関連して、拡散を介しての代謝を促進するための temporary な otic artery の存在はあり得ると考えられる。

## ③ 第 VIII 神経、otic vesicle に関連する脳発達 (R4) との関連

Otic artery の伸長方向は dorsal aorta から longitudinal neural artery (脳側) であるため、求心性である。胎生期の求心性 cue といえば、neural crest cell が関与する可能性がある。R4 からは pharyngeal arch 2 に遊走する neural crest cell の流れが存在し (図 1)、dorsal aorta から otic artery を求心性に誘導する可能性がある。Otic vesicle は先の考察のように Carnegie Stage 12 以降は R5 と関連する。R5 には遊走する neural crest cell が存在せず、求心性 cue は働きにくいと考えられる。

## ④ Pharyngeal arch 2、aortic arch 2 との関連

Padget は otic artery と pharyngeal arch 2、aortic arch 2 の関連について観察している<sup>2)</sup>。ところが、pharyngeal arch 2 から分化する構造物は表情筋、二腹筋後腹、アブミ骨筋、アブミ骨、茎状突起、茎突舌骨靭帯、舌骨と VII 神経に関連するもので、支配神経も VII 神経である。このため、VIII 神経は pharyngeal arch 2 に関連しない。

先の咽頭弓の項目で検討したように、trigeminal artery は三叉神経を伴い、R2-第 1 咽頭弓-第 1 動脈弓の分節に属する血管であり、neural crest cell の遊走パターンもこれに矛盾しない。一方、otic artery が存在するならば、pharyngeal arch 2 やその血管である aortic arch 2 には関連し得ず、分節に関連する動脈とはいえない。

仮に pharyngeal artery 2 に関連する血管が存在するならば、第 VII 神経に関連するものになるのではないかと考えられる。第 VII 神経は R4 に神経根が存在し、pharyngeal arch 2 と関連し、分節性を有すると思われる。仮に primitive facial artery が存在するとすれば、内頸動脈の aortic arch 2 の遺残である stapedial artery 付近から分岐し、大錐体神経? に沿って、破裂孔→Meckel 腔→大錐体孔→内耳道→脳底動脈というルートがあり得るのかもしれない。しかし、内耳道を通過する carotid-basilar anastomosis の報告が存在しない現状では、可能性が低いものと考えられる。

以上より、otic artery を分節血管の性格を有する血管と仮定した場合、存在が難しい血管であることが想定された。

さいごに

Lasjaunias ら otic artery が併走すべき第 VIII 神経は頭蓋内の蝸牛、前庭に終わり、他の primitive artery に併走する三叉神経、舌下神経のように頭蓋外に出ることはない点、系統発生学的に otic artery に相当する血管は認められない点から、その存在に否定的です<sup>1)</sup>。また、Bhattacharya は過去の報告の多くは low-lying PTA と otic artery を混同していると考察していて<sup>2)</sup>、実際、otic artery の症例報告にあたって、確信をもって内耳道を通過するといえる症例はありません。

さて、Lasjaunias らは otic artery は系統発生学的に認められない、と述べました。現在までに、説得力をもって otic artery といえるのは Padget がヒト胎児で示した数枚の図のみです。しかし、筆者はマウス胎仔で otic artery を発見しました (図 11)<sup>22)</sup>。2つの血管キャスト電顕写真と図に紛れもなく otic artery が認められます。しかも Padget の図とそっくりです。本論文の著者らも気付いていないのではないかと思われる大発見で、興奮しました。Otic artery が胎生期に存在することだけは確かなようです。

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. Padget DH: The development of the cranial arteries in the human embryo. *Contrib Embryol* 32: 205-261, 1948
3. Muller F, O'Rahilly R: The initial appearance of the cranial nerves and related neuronal migration in staged human embryos. *Cells Tissues Organs* 193: 215-138, 2011
4. 鈴木淳、大隅典子 神経堤 脳科学辞典 DOI : [10.14931/bsd.1074](https://doi.org/10.14931/bsd.1074)
5. Sadler TW: Part 1 General Embryology, Chapter 6 Third to Eighth Weeks: The Embryonic Period. in *Langman's medical embryology, ed 14*. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2019, pp76-78
6. Sadler TW: Part 2 Systems-Based Embryology, Chapter 17 Head and Neck. in *Langman's medical embryology, ed 14*. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2019, pp292-293
7. De Vriese B: Sur la signification morphologique des arteres cerebrales. *Arch de Biol* 21: 357-457, 1905
8. Tandler J. Zur Entwicklungsgeschichte der Kopfarterien bei den Mammalia. *Morphol Jahrb* 30: 275-373, 1902
9. Evans HM: The development of the vascular system. in Keibel F, Mall FP (eds): *Manual of Human Embryology*. Philadelphia & London, J.B. Lippincott, 1912, vol 2 pp 570-709
10. Streeter GL: The developmental alterations in the vascular system of the brain of the human embryo. *Contrib to Embryol* 8: 5-38, 1918
11. Proulx K, Lu A, Sumanas S. Cranial vasculature in zebrafish forms by angioblast

- cluster-derived angiogenesis. *Developmental Biology* 348: 34-46, 2010
12. 齊藤美帆, 木村英二, 人見次郎. マウス胚の頭部初期血管系の形成過程の形態学的解析. *岩手医誌* 70 : 91-99, 2018
  13. Isogai S, Horiguchi M, Weinstein BM. The vascular anatomy of the developing zebrafish: An atlas of embryonic and early larval development. *Developmental Biology* 230: 378-301, 2001
  14. Fujita M, Cha YR, Pham VN, Sakurai A, Roman BL, Gutkind JS, Weinstein BM. Assembly and patterning of the vascular network of the vertebrate hindbrain. *Development* 138: 1705-1715, 2011
  15. Ulrich F, Ma L-M, Baker RG, Torres-Vazquez J. Neurovascular development in the embryonic zebrafish hindbrain. *Developmental Biology* 357: 134-151, 2011
  16. Rahmat S, Gilland E. Comparative anatomy of the carotid-basilar arterial trunk and hindbrain penetrating arteries in vertebrates. *The Open Anatomy Journal* 6: 1-26, 2014
  17. 水谷健一. 神経と血管の連携がもたらす幹細胞の維持と分化の制御機構. *生化学* 89: 384-390, 2017
  18. Muller F, O'Rahilly. The initial appearance of the cranial nerves and related neuronal migration in staged human embryos. *Cells Tissues Organs* 193: 215-238, 2011
  19. Isogai S, Lawson ND, Torrealday S, Horiguchi M, Weinstein BM. Angiogenic network formation in the developing vertebrate trunk. *Development* 130: 5281-5290, 2003
  20. O'Rahilly, Muller F. The development of the neural crest in the human. *J. Anat* 211: 335-351, 2007
  21. Bhattacharya JJ, Lamin S: Otic or Mythic? *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 160-161, 2003
  22. Hiruma T, Nakajima Y, Nakamura H. Development of pharyngeal arch arteries in early mouse embryo. *J. Anat* 201: 15-29, 2002



Figure Legends:

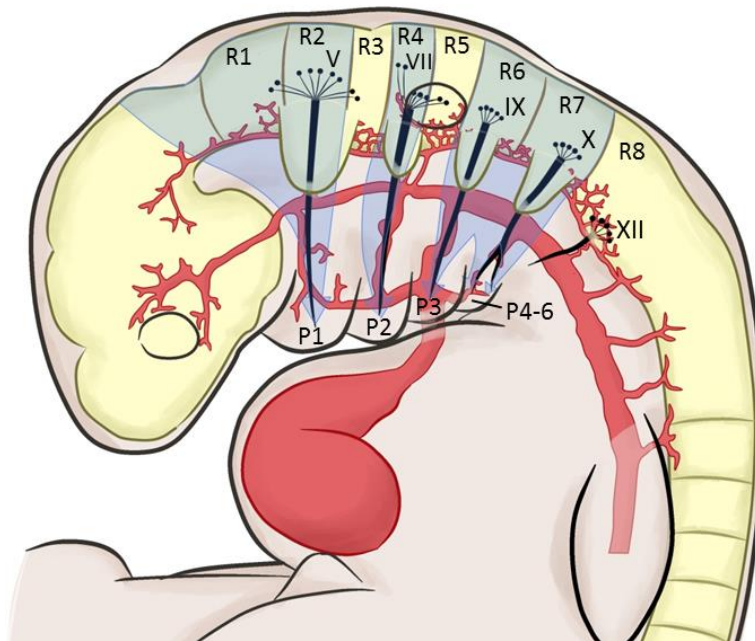


図1 Rhombomere、neural crest cell、pharyngeal arch および aortic arch の関係  
Rhombomere (R) からは咽頭弓 (P) に分布する neural crest cell が遊走する。尾側中脳、R1、R2 からは第1咽頭弓に、R4からは第2咽頭弓に、R6、R7からは第3-6咽頭弓に neural crest cell が遊走する (青矢印)。R3とR5は neural crest cell の遊走に関与しない。第1咽頭弓の動脈が aortic arch 1で、以下 aortic arch 2-6が続く。Aortic arch 5は存在しない。

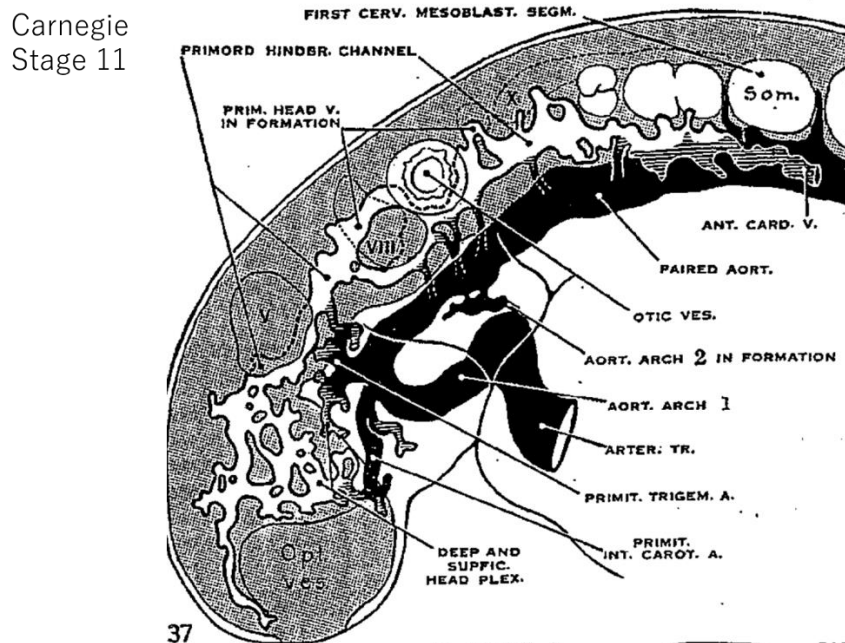


図2 Carnegie Stage 11 (Padgett)  
第1動脈弓より原始内頸動脈と原始三叉神経動脈の2つが分岐し後者は primordial hindbrain channel と吻合する。Otic vesicle 付近では数本の小血管と primordial hindbrain channel との吻合が認められる。

Carnegie Stage 12

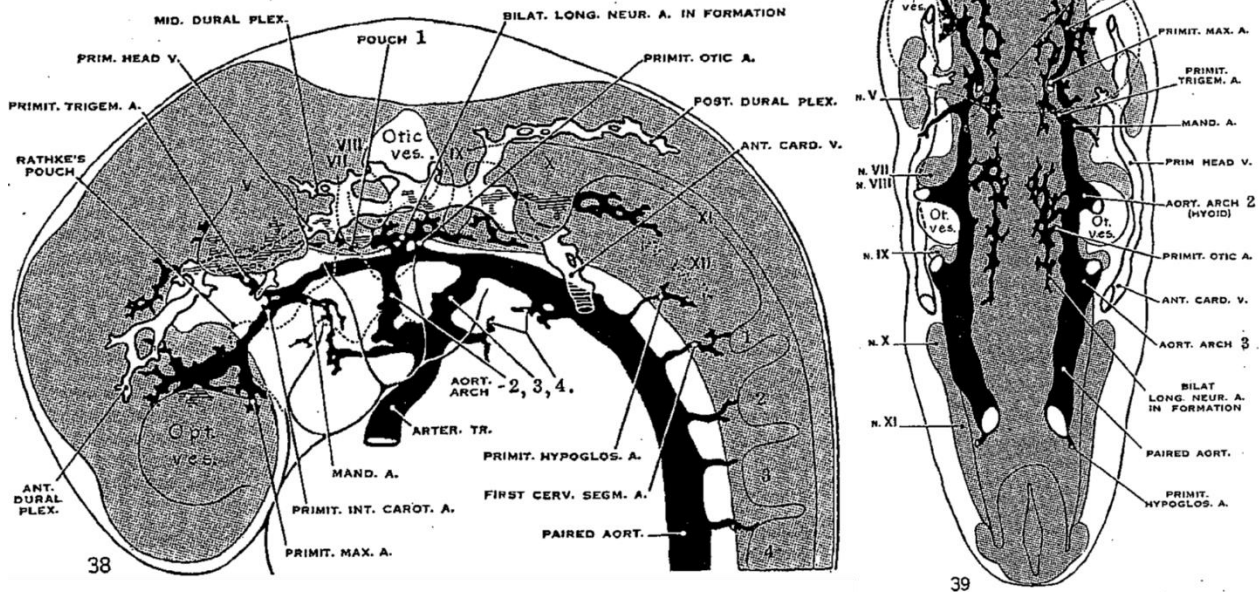


図3 Carnegie Stage 12 (Padgett)

原始三叉神経動脈は原始内頸動脈より分岐するようになり、longitudinal neural arteryと吻合する。Otic arteryは第2動脈弓の反対側より2、3本起始し、原始内頸動脈と longitudinal neural arteryとを吻合する。

Carnegie Stage 13

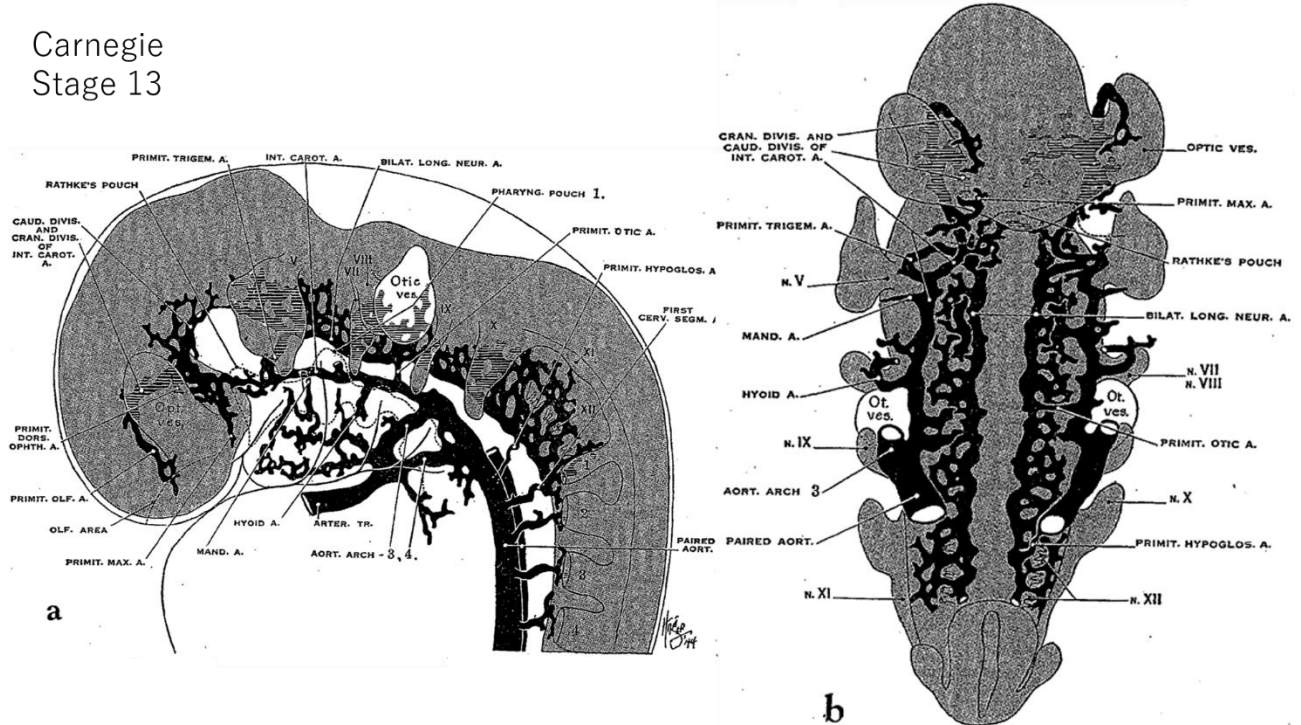
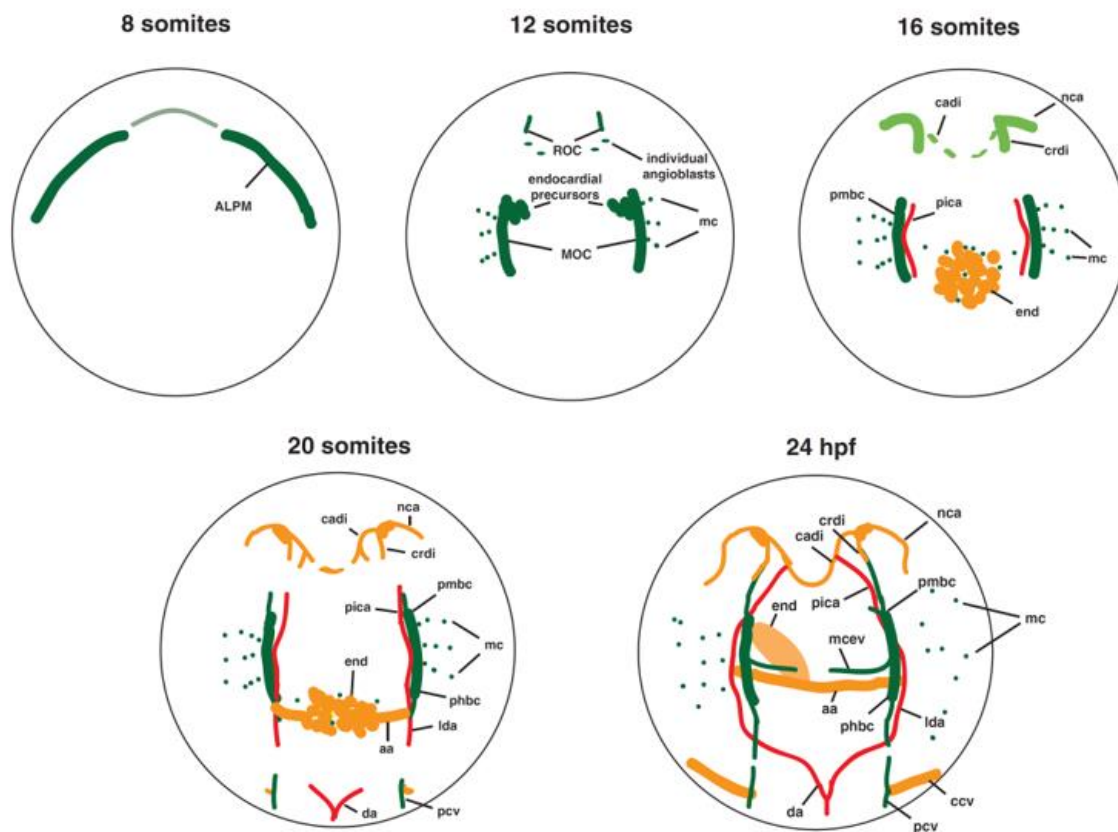


図4 Carnegie Stage 13 (Padgett)

この時期の otic arteryは hyoid artery (aortic arch 2の遺残) のやや尾側の R5 相当の位置にある。第VII、VIII神経根はR4である。



**Fig. 10.** A diagram of cranial vasculature formation and myelopoiesis prior to the initiation of circulation as observed in *etsrp:GFP* and *kdr1:mCherry* transgenic embryos. Dorsal view of the anterior region, anterior is up. 8–12 somite stages, endothelial and myeloid precursors coalesce into two bilaterally located organizing centers within the anterior lateral plate mesoderm (ALPM), the midbrain organizing center (MOC), located adjacent to the midbrain, and the rostral organizing center (ROC), located more rostrally adjacent to the forebrain. 12–16 somite stages, first angiogenic extensions are apparent at the ROC and the MOC. At the same time, myeloid cell (mc) precursors emerge from the MOC and MOC-derived endocardial precursors (end) migrate to the midline. 16-somite–24 hpf stages, *kdr1:mCherry*<sup>+</sup> arterial vessels and *etsrp:GFP*<sup>+</sup> venous vessels extend in the anterior and posterior directions from the MOC. The anterior vessels merge with their counterparts that migrate posteriorly from the ROC and form the venous primordial midbrain channel (pmbc) and the primitive internal carotid artery (pica). The posteriorly migrating MOC-derived vessels join with their counterparts that emerge from the anterior/posterior cardinal vein (acv/pcv) and the dorsal aorta (da) and form the venous primordial hindbrain channel (phbc) and the lateral dorsal aorta (lda). At the same time, branches extend from the ROC to form the caudal division of the internal carotid artery (cadl), the cranial division of internal carotid artery (crdi) that connects to the MOC-derived pmbc, and the nasal ciliary artery (nca) which does not make connections until later stages. A subset of *etsrp:GFP*; *kdr1:mCherry*<sup>+</sup> cells that migrate to the midline forms aortic arches (aa) which join both bilateral lidas. Green, GFP-expressing cells; Red, mCherry expression; orange, coexpression of both transgenes; light green, strong GFP, weak mCherry expression.

図5 ゼブラフィッシュ初期頭部血管発生のシエーマ (Proulx)

初期頭部血管発生時に rostral organizing center (ROC) と midbrain organizing center (MOC) が出現し、ここからそれぞれ cranial division (crdi)、caudal division (cadl) および primordial hindbrain channel (pmbc)、primitive internal carotid artery (pica) などが分化する。Aortic arch と dorsal aorta のリモデリングで脳動脈が形成されるという、これまでの概念を覆すものである。



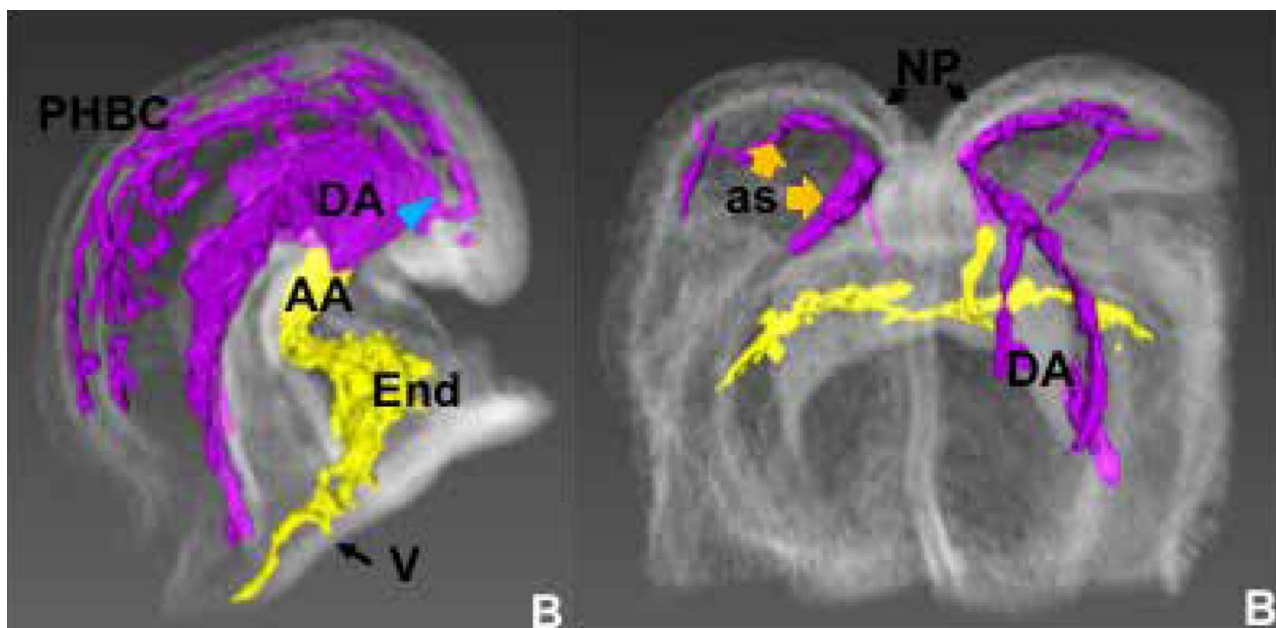


図6 マウス胚のPECAM-1免疫染色ホルマウント標本の三次元再構築像

左側面像（左、ステージ12）、腹側像（右、ステージ11）

右図：dorsal aorta (DA) とは独立した血管床の発生が認められる (as)

左図：もう少し進んだ段階で DA と primordial hindbrain channel (PHBC) 交通が認められ、trigeminal artery や otic artery に相当する血管が認められるように思われる。

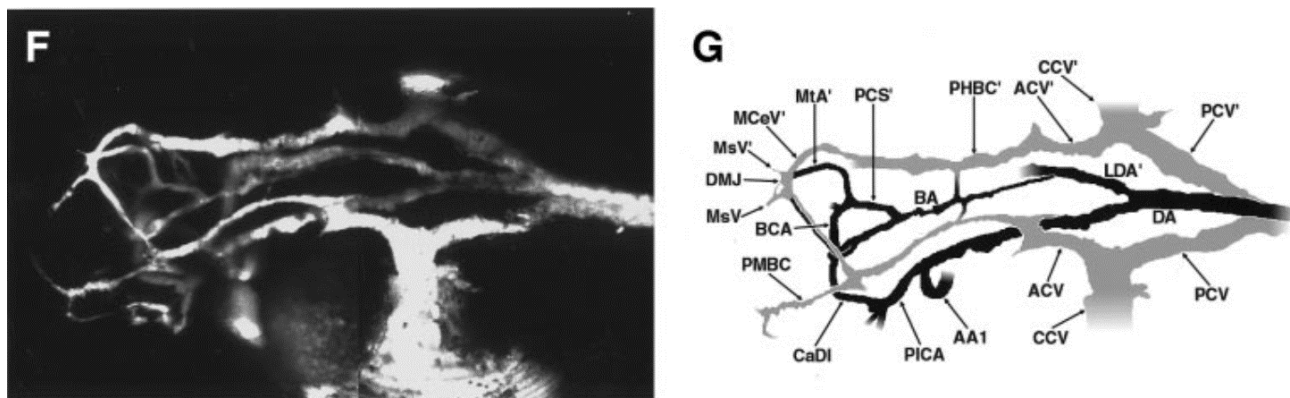
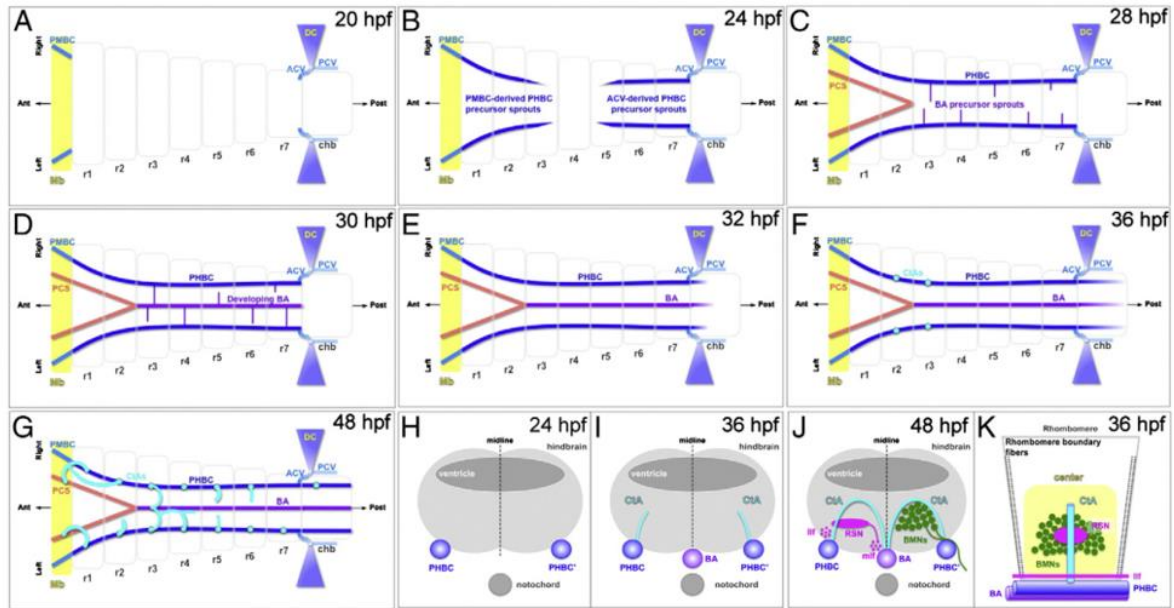


図7 ゼブラフィッシュ頭部血管発生 (Isogai, 2001)

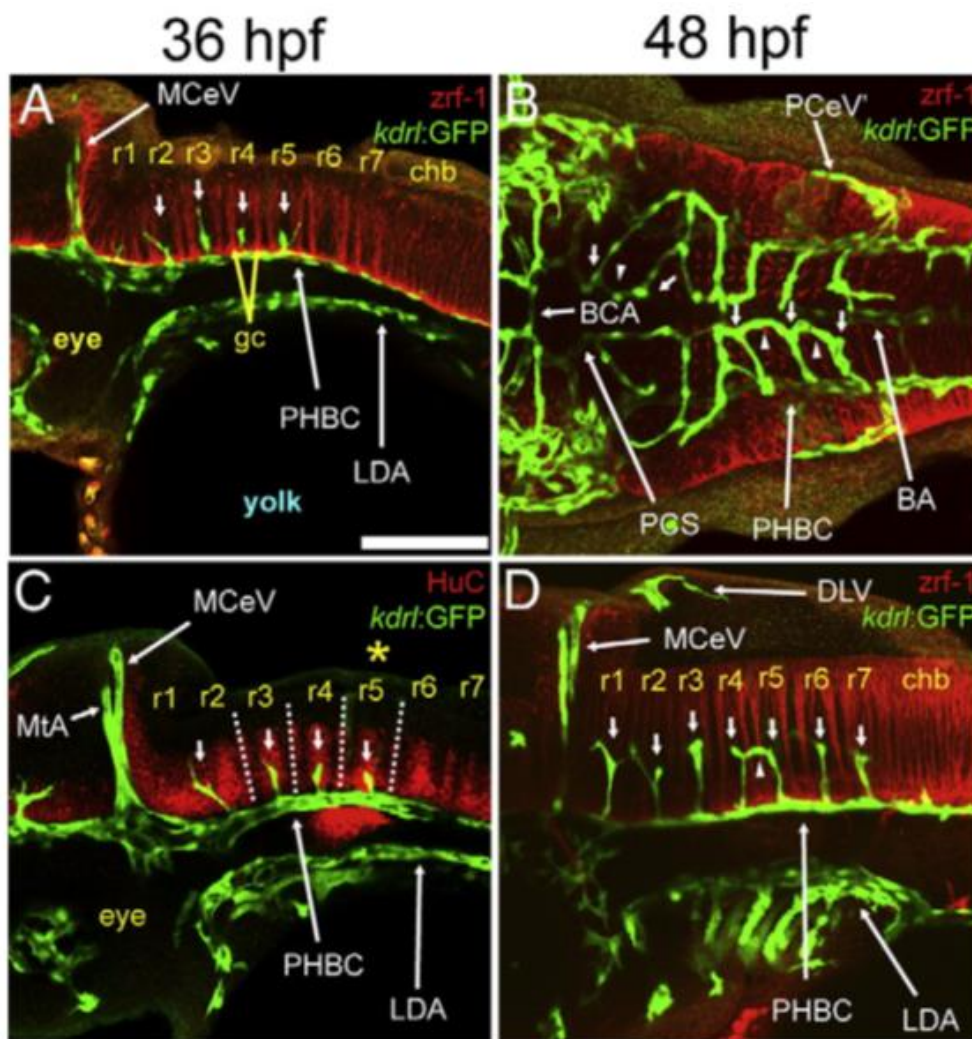
内頸動脈の caudal division (CaDI) と脳底動脈 (BA) を交通する posterior communicating segment (PCS) を認める。Dorsal aorta/internal carotid artery と BA の anastomosis が種を問わず普遍的に存在することを示す。この報告では trigeminal artery や otic artery に相当する血管は示されていない。



**Fig. 10.** Diagram summarizing the development of the hindbrain vasculature and its anatomical relationship with specific subsets of stereotypical neurons and axon tracts. A-K, developing hindbrain vasculature, at different stages and/or locales. Ages (hpf), top right corners. A-G, dorsal views. Anterior, left. Left side, left. K, Left lateral view of r3. Dorsal side, up. Anterior, left. Color-coding (vasculature): BA, purple. CtAs, light blue. PHBCs, dark blue. PCS, light pink. Non-hindbrain vessels (ACV, DC, PCV and PMBC), other blue shades. Color-coding (neuronal/axonal structures): Rhombomere boundaries, light gray lines (A-G only). Midbrain, Mb (A-G only, posterior region is shown), yellow. Ifs, mlfs and RSNs, bright pink (H-K). BMNs, green (J-K). Rhombomere center, yellow (K). Rhombomere boundaries, gray dotted lines (K). A-C, PHBC formation via the fusion of PMBC and ACV-derived sprouts (also during this phase the PCS emanate from the PICA –not shown– to later fuse with the BA). C-E, BA formation via a selective cell sprouting-like process (Herbert et al., 2009). PHBC-derived sprouts grow towards the ventral midline, where they coalesce. The sprouts disappear progressively giving rise to a distinct BA. F-G and I-J, CtA formation. CtA sprouts arise from the PHBC and grow dorsally to penetrate into the ventral side of the rhombomeres and the chb via their centers. The CtAs later interconnect with their ipsilateral neighbors and with the PCS (invariably at the Mb level) and the BA (reliably at the r3 level, but not exclusively at that locale). H-K, anatomical relationship between hindbrain vessels and key subsets of neurons and axons at selected stages. The Ifs, mlfs, BMNs and RSNs are bilateral structures, but for simplicity they are only shown on one side in J. Drawings are not to scale. For abbreviations see Table 1.

図8 ゼブラフィッシュ hindbrain 血管発生シエーマ (Ulrich)

Primordial midbrain channel (PMBC) と posterior cardinal vein (PCV) からそれぞれ血管が伸長し、primordial hindbrain channel (PHBC) を形成する。次に PHBC から血管内皮遊走が起こり、正中で癒合して basilar artery (BA) が形成される。さらに rhombomere 中央の PHBC から背側方向に sprouting angiogenesis が起こり、腹側方向に転じ BA に癒合することで central artery (CtA) が形成される。ヒト BA 形成に近似した様式が示されたことと、分節動脈としての CtA の存在が明らかになり、ヒトでも同様の血管の存在が想定される。

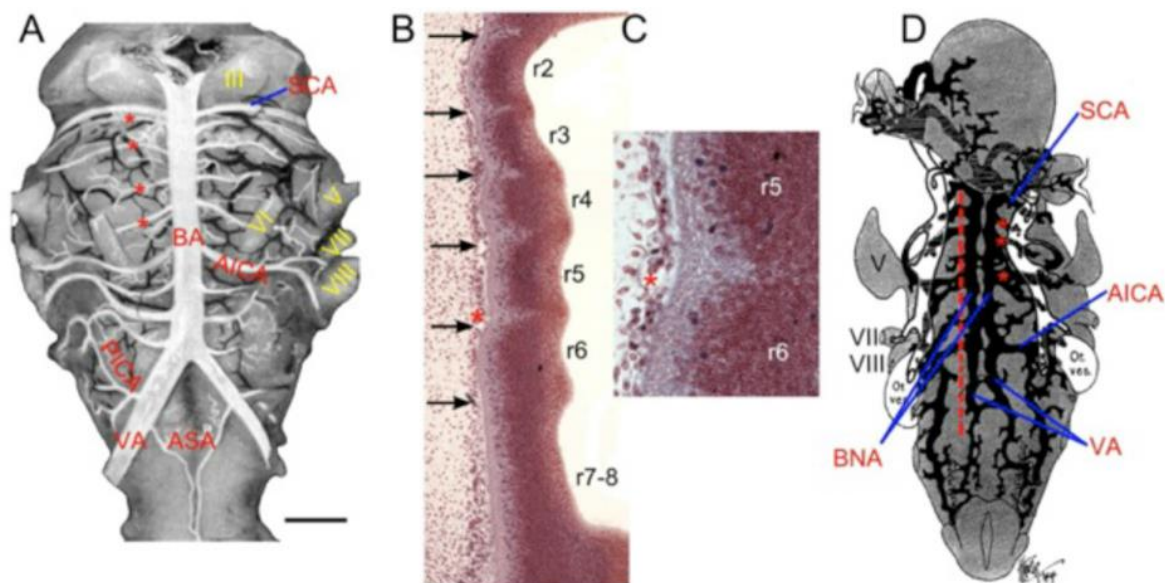


**Fig. 4.** Relationship between the CtAs and rhombomeres. A-D, Maximum intensity confocal projections of immuno-fluorescently stained embryos carrying the endothelial reporter *Tg(kdr1:GFP)<sup>1a116</sup>*. Endothelium, green (GFP). Rhombomere boundaries in A, B, D; red (*zrf-1*). Differentiated neurons in C; red (HuC). Ages (hpf) indicated above. Abbreviations (see Table 1): vasculature, white (apostrophe, right side); neuroepithelium, yellow. Small white arrows, CtAs. Small white arrowheads, ipsilateral CtA fusions. Yellow asterisk, r5 GFP-positive neuroepithelial signal from the *Tg(kdr1:GFP)<sup>1a116</sup>* reporter. A, C, D, lateral views. Anterior, left. Dorsal, top. B, Dorsal view. Anterior, left. Left side, bottom. Scale bar (A), 100  $\mu$ m.

図9 Rhombomere と central artery の関係

Primordial hindbrain channel (PHBC) から sprouting する central artery (CtA) は rhombomere 中央を貫通する。r4 と PHBC、lateral dorsal aorta (LDA) を吻合する血管が認められれば otic artery といえるが、見られない。





**Fig. (14). Rhombomeric transverse branches of basilar.** **A.** The vertebro-basilar arterial pattern of non-human primates is similar to that of humans. This rhesus monkey (*Macaca mulatta*) hindbrain modified after Gerhard and Olszewski [100] shows a midline unpaired basilar artery (BA) giving off multiple symmetrical transverse branches. The segmental correlation of brain vasculature and neuronal development can be seen as the abducens nerve (VI), located in r5, can also be demonstrated by counting down 4 transverse branches (red asterisks) from the superior cerebellar artery (SCA) to rhombomere 5. **B.** Sagittal section of Carnegie Stage 14 Human Embryo (# 9297) showing rhombomere borders and sub-pial vascular elements forming the pontine branches of the basilar artery (arrows). **C.** Higher magnification of early transverse vessel (\*) lying adjacent to pial surface of r5-6 inter-rhombomeric border. **D.** Ventral view of graphic reconstruction (modified from Padget [14]) of BA forming by fusion of the primitive bilateral neural arteries (BNA). Transverse arteries (red asterisks) clearly arise prior to this fusion. Red line shows plane of section in B. III, oculomotor nerve; V, trigeminal nerve; VI, abducens nerve; VII, facial nerve; VIII, vestibulocochlear nerve; AICA, anterior inferior cerebellar artery; ASA, anterior spinal artery; PICA, posterior inferior cerebellar artery; VA, vertebral artery.

図 10 脳底動脈の横走穿通枝と rhombomere の関係

ヒト Carnegie Stage 14 胎児の矢状断 (B) と赤星印の拡大 (C)。Rhombomere (r) に一致した血管構造が確認できる。B、C の所見を Carnegie Stage 14 胎児 (Padget) にあてはめる (D)。赤点線は B 断面に相当する。この図から計算すると SCA が r 1 となり、otic vesicle 上端の VII、VIII 神経根へ向かう血管 (AICA) は SCA から数えて 5 番目の r5 となる。VII、VIII 神経根は r4 なのでやや矛盾するが、興味深い意見である。

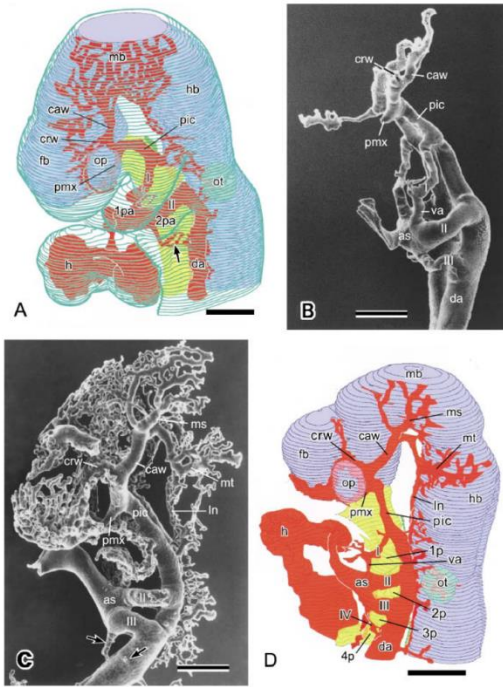


Fig. 2 SEM images of vascular casts (B,C) and reconstructed images (A,D) of mouse embryos in the early (22-somite stage: A), middle (25-somite stage: B) and late (27-somite stage: C; 8-somite stages: D) parts of 9.5–10DG. (A) The arrow indicates the primordium of the 3rd PAA, which appears mesh-like. (B) Three PAAs (I, II, III) are seen, of which the 2nd is the thickest. (C) The cephalic vascular system is well developed. The primordia of the 4th PAA are present between the aortic sac and dorsal aorta (arrows). (D) The 4th PAA is thin, but clearly recognizable. Scale bar = 250  $\mu$ m.

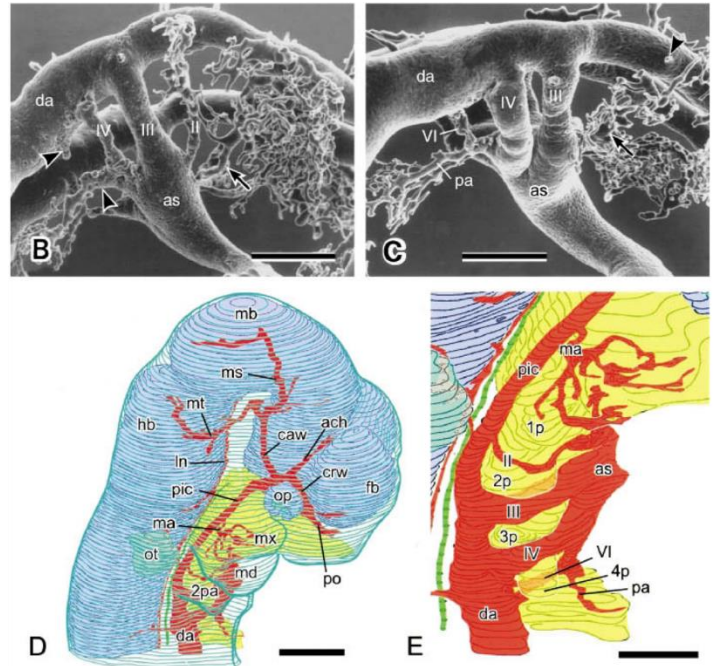


Fig. 3 SEM images of vascular casts (A-C) and reconstructed images (D,E) of mouse embryos at 10DG (32-somite stage: A,B,D,E; 34-somite stage: C). All show right-side views. (A) The interrupted line (top right) indicates the posterior part of the cranial division of the circle of Willis, which was broken during preparation of the cast. (B) The remnants of the ventral aorta and the proximal portion of the 1st PAA (arrow) as well as the dorsal and ventral primordia of the 6th PAA (arrowheads) can be discriminated. (C) The arrow points to the proximal portion of the 2nd PAA, and the arrowhead points to its distal portion. (D) The maxillary prominence (ms) and the mandibular prominence (md) of the first pharyngeal arch are seen. (E) An enlargement of part of D. The relationship of the PAA system and pharyngeal pouches is seen in detail. Scale bar in A and E = 500  $\mu$ m; B-D = 250  $\mu$ m.

図 11 マウス胎仔血管キャスト電顕写真と三次元構築像

電顕写真でも aortic arch 2 対側の dorsal aorta (DA) から otic vesicle 付近の longitudinal neural artery (In) に向かう数本の血管を認め、otic artery と考えられる。本研究では otic artery は otic vesicle 上縁に向かい、R4 血管である。