

脳動脈の発生の基本

Embryology of cerebral arteries

当麻直樹

Naoki Toma

三重大学 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Mie University Graduate School of Medicine

Keywords:

cerebral arteries, mesoderm, neural crest, vasculogenesis, angiogenesis

はじめに

昨年は Padget の研究に基づいて脳動脈の発生についてレビューした。Padget はヒト胚標本の観察により脳の発達にともなう脳血管の発生過程を詳しく考察した。Padget の脳血管発生の形態学における傑出した貢献は現在でも色褪せないが、一方で、近年の脳血管発生に関する細胞レベル、分子レベルの研究の進歩はめざましい。本稿では、まず前半は、Padget の研究に基づく脳動脈発生について要約し、後半は、脳血管発生の基本、とくに血管構成細胞の起源と血管形成における分子メカニズムについてレビューする。

Padget の研究に基づく脳動脈の発生¹⁾

脳血管の発生過程では、脳や神経など他の構造物の形成にともない、一時的に必要となる動脈が顕著に発達し、その後必要なくなれば退縮、消失することにより、成人の形態へと近づいていく。

発生第 4 週・頭殿長 3mm・20 体節 (Fig.1A)

第 1 大動脈弓から Primitive internal carotid artery と Primitive trigeminal artery (PTA) が分岐する。PTA などから血流を受ける Primordial hindbrain channel は静脈として機能し Primary head vein を形成する。その後 Primordial hindbrain channel は消失し、その網状血管の断片から一対の Longitudinal neural artery (LNA) が形成される。

Padget Stage 1・発生第 4-5 週・頭殿長 4-5mm (Fig.1B)

Primitive ICA は Cranial division、Caudal division に分岐し、前脳に供血する。Primitive maxillary artery は眼胞に供血する。LNA は後脳に供血する。LNA は主に PTA から、尾側では Primitive hypoglossal artery と第 1 Cervical segmental artery からも供血される。第 1・第 2 大動脈弓は退縮し、

ICA が確立され、PTA は ICA の分枝となる。第 1・第 2 大動脈弓は、それぞれ Mandibular artery、Hyoid artery となる。

Padget Stage 2・発生第 5 週・頭殿長 5-6mm (Fig.1C)

ICA の Cranial division はしばらくの間 Primitive olfactory artery であり、後に側枝として Anterior choroidal artery (AChA)、Middle cerebral artery (MCA)、Anterior cerebral artery (ACA) を出す。Caudal division は LNA と吻合し Posterior communicating artery (PCoA) となる。一对の LNA が癒合して Basilar artery (BA) の形成が始まる。PCoA の完成にともない PTA と Primitive hypoglossal artery は退縮していく。第 1 咽頭弓 (下顎弓)、第 2 咽頭弓 (舌骨弓) の成分は、Ventral pharyngeal artery に供血されるようになる。

Padget Stage 3・発生第 5-6 週・頭殿長 7-12mm (Fig.1D)

BA の形成が完了し、Vertebral artery (VA) の形成が始まる。第 1 から第 7 までの Cervical segmental artery (*) の transverse anastomosis と、第 1 から第 6 までの Cervical segmental artery の近位側 (ICA 側) の閉塞が進む。しかし、まだこの時点ではすべての脳動脈は ICA から血流を受けている。Hyoid artery の本幹は舌骨弓レベルであるが、顔面神経の走行にともなって尾側にカーブする。Ventral pharyngeal artery は鼓索神経の下顎枝に沿って走行し下顎神経根に達する。PCoA の反対側から分岐する Primitive dorsal ophthalmic artery (PDOphA) と AChA の反対側から分岐する Primitive ventral ophthalmic artery (PVOphA) は眼杯および水晶体を囲む網状血管に供血する。

Padget Stage 4・発生第 6 週・頭殿長 12-14mm (Fig.1E)

Hyoid artery はもはや舌骨弓ではほとんど確認できず、Hyoid artery から分岐した Stapedial artery が下顎弓に入り Ventral pharyngeal artery と合流する。Ventral pharyngeal artery の近位端は External carotid artery (ECA) の本幹となる。背側大動脈の第 3 大動脈弓と第 4 大動脈弓との間は退縮し、Common carotid artery (CCA) が認識されるようになる。Subclavian artery から分岐する VA の起始部は頭側に移動する。VA の形成が進み、LNA と平行に走行する Primitive lateral basilovertbral anastomosis が形成される。

Padget Stage 5・発生第 7 週・頭殿長 16-18mm (Fig.1F)

脳動脈と ECA の分枝の起始部は成人の形態となっている。Primitive olfactory artery は退縮し、ACA を出す。Stapedial artery はふたつの division に分かれる。背側の Supraorbital division は、頭側に向かって眼神経とともに supraorbital region へと走行する。腹側の Maxillomandibular division は、上顎神経と下顎神経と併走する 2 つの分枝を出す。眼窩部、上顎部、下顎部に 3 つの分枝を出す。Ophthalmic artery (OphA) の adult stem が出現し、退縮していく PDOphA と PVOphA の ocular branch を併合する。VA の形成は完了し、Subclavian artery からの起始部は頭側に移動し、直線的な走行となる。

Padget Stage 6・発生第 8 週・頭殿長 20-24mm (Fig.1G)

大脳の発達により ACA が内側に伸長し、Anterior communicating artery が形成される。Stapedial artery の Supraorbital division は OphA と吻合し、視神経周囲に arterial ring を形成し、その ring の

ventral segment が分断され、OphA は視神経の腹側から背側へと走行するようになる。Stapedial artery の Maxillomandibular division は Internal maxillary artery (IMA) と吻合し、Middle meningeal artery (MMA) の first part となる。三叉神経節の外側を走行する Stapedial artery の Supraorbital division の近位部が MMA の second part となる。Stapedial artery の本幹は、Hyoid artery の遠位のアブミ骨部で分断される。Hyoid artery の遺残は Caroticotympanic branch に、Stapedial artery の本幹の遺残は MMA の Superior tympanic branch となる。

Padget Stage 7・頭殿長 40mm (Fig.1H)

さらに大脳が発達し、PCoA の分枝の走行の変化が完成する。この時点で小脳動脈の中で最終的な形態となっているのは Superior cerebellar artery (SCA) のみで、Primitive lateral basilovertbral anastomosis の遺残に隠れていた Anterior inferior cerebellar artery (AICA) と Posterior inferior cerebellar artery (PICA) の本幹が認識されるようになる。大きな脈絡叢は AChA と Posterior choroidal artery (PChA) からだけでなく、Monro 孔で ACA の一時的で原始的な分枝からも供血される。OphA は Stapedial artery の Supraorbital division の一部である Lacrimal artery を分岐するようになり、この division の残りは MMA となる。

***Segmental artery と Intersegmental artery**

Mall らの時代から、背側大動脈から背側に分岐し二次的に吻合して VA を形成する動脈は segmental artery と呼ばれており、1948 年の Padget の論文でも segmental artery が用いられていた¹⁾。その後、segmental artery は二次的に配列された sclerotome が基準であり、それよりも根本的で安定した somite を基準にすべきであるという考えに基づき、aorta から分岐する部位は厳密に言えば intersegment point であるため、intersegmental artery という名称が適切であると考えられるようになった。1954 年に Padget はこの名称を推奨する論文を発表し、後頭骨と C1 の間を走行するのが proatlantal intersegmental artery で、C1/2 を走行するのが 1st cervical intersegmental artery であると述べている²⁾。すなわち intersegmental artery は同じ番号の頸椎の下を通り、神経と同じ番号の segmental artery とは番号が異なる。また、鎖骨下動脈が関係するのは 7th ではなく 6th cervical intersegmental artery となり、7th cervical intersegmental artery の問題も生じる³⁾。このように、intersegmental artery については議論の余地があり、現在では一般的な名称となっていない。Surgical Neuroangiography では、神経と同じ番号の segmental artery が用いられており、C1 segmental artery が type I proatlantal artery、C2 segmental artery が type II proatlantal artery とされている⁴⁾。

血管構成細胞の起源^{5,6)}

血管を構成する細胞は内腔面を覆う内皮細胞とその周囲を裏打ちする血管壁細胞（平滑筋細胞、周皮細胞）からなり、これらの細胞は主に中胚葉細胞から分化する。胚の頭部には、沿軸中胚葉 paraxial mesoderm と神経堤細胞 neural crest cell という 2 つの強固な間葉系集団が存在する。それぞれの発生過程は異なるが、これらの間葉系集団は密接な相互作用により頭蓋、顔面、咽頭弓領域の血管、結合組織、筋骨格組織を構築す

る⁷⁾。

原腸形成 gastrulation

発生第3週に原腸形成が起こり、二胚葉から三胚葉（外胚葉 ectoderm、中胚葉 mesoderm、内胚葉 endoderm）となる。原始線条 primitive streak は二層の胚盤の尾側端に近い胚盤上層の正中線に沿って形成され、その頭側端は拡大して原始結節 primitive node となる。原始結節と原始線条の領域では、胚盤上層の epiblast 細胞が胚盤の内部に侵入し、胚盤下層の hypoblast 細胞を移動させて内胚葉を形成する。その侵入した細胞は胚盤上層と内胚葉の間に移動して中胚葉を形成する。原始線条を通して移動せずに胚盤上層にとどまった細胞は外胚葉を形成する (Fig.2)。原始線条の形成はすべての主要な体軸（頭尾軸、背腹軸、内側外側軸、左右軸）を決定する。

中胚葉は原始結節から頭側に伸びて脊索突起 notochordal process を形成し、正中線より外側の中胚葉は沿軸中胚葉、中間中胚葉 intermediate mesoderm、側板中胚葉 lateral plate mesoderm となり、側板中胚葉は2つの層に分離する。将来の頭部では沿軸中胚葉が頭部中胚葉を形成し、将来の体幹では沿軸中胚葉が体節 somite を形成する。側板中胚葉は壁側中胚葉 somatic mesoderm と臓側中胚葉 splanchnic mesoderm の二層になる (Fig.3)。

原腸形成の間に、神経誘導という大きな誘導現象が起こる。このプロセスでは、原始結節がその上にある外胚葉を厚くするように誘導し、中枢神経のもっとも初期の原型である神経板 neural plate が形成される。頭側の拡大部は将来の脳、尾側の狭小部は将来の脊髄である。脊索突起は一時的に内胚葉と癒合し脊索板 notochordal plate を形成し、沿軸中胚葉は癒合して体節を形成し、脊索板は内胚葉から分離し完全な脊索 notochord を形成する。頭側正中の中胚葉は、伸長する脊索の先端のすぐ頭側にあり、前索板 prechordal plate と呼ばれる肥厚した領域を形成する。前索板は後に口腔咽頭膜の神経板をパターン化するための重要なシグナルセンターとなる。

脊索 notochord

胚の正中線構造である脊索は、背側オーガナイザーから発生し、発生中の胚における力学的およびシグナル伝達の両方の役割を担う。進化的に保存されたこの構造は、発生の正中線上に位置し、胚の原始軸を規定し、運動に不可欠な構造要素となるとともに、周辺組織をパターン化する発生シグナルの発信源でもある。脊索から分泌されるシグナルの中でも、Hedgehog シグナル伝達経路は、胚発生の中心的な制御因子であり、さまざまな器官のパターニングや増殖をコントロールしている。脊索は、Sonic Hedgehog (Shh) などの成長因子の分泌源であり、これらの成長因子は、周囲の組織に特定の分化した運命を獲得するようにはたらく⁸⁾。

頭部間充織

脊索の両側の沿軸中胚葉は頭部中胚葉として未分節の細胞のバンドを形成し、発生とともに分散していき、頭部間充織としては発生過程の頭部を緩やかに満たしていく。後に、神経堤細胞が移動を開始すると、頭部間充織に神経堤細胞が加わる。すなわち、頭部間充織は、頭部中胚葉と外胚葉の神経堤の両者に由来しており、もっとも頭側の正中線では、前索板に由来している。間充織細胞は、神経管閉鎖時に後脳を覆うようになり、中脳、前脳レベルへと拡がり、脳全体を間充織が覆う。この間充織は primary meninx と呼ばれ、髄膜、頭蓋、頭皮の原基となる。Primary meninx には脳の表面に沿った血管叢も含まれ、後に髄膜内の血管や脳内の血管

を形成していく⁹⁾。

神経形成 Neurulation^{5,6)}

神経形成により、神経板は折りたたまれて表層外胚葉に覆われた中空の神経管になる。神経溝の閉鎖は、発生第 22 日に後頭頸部領域で始まり、頭側の神経孔は 24 日に、尾側の神経孔は 26 日に閉鎖される。その後、神経管は脳と脊髄に分化し始める。発生第 4 週の終わりまでには、前脳、中脳、後脳の主要な領域が明らかになり、神経管の神経上皮から神経細胞とグリアが分化し始める。

神経堤細胞は、神経管閉鎖の前または直後に神経板と表層外胚葉の境界に形成される細胞群である (Fig.4)。神経堤細胞は、神経管から分離する際に、上皮間葉転換 epithelial-to-mesenchymal transformation (EMT) を起こす。その後、神経堤細胞は神経溝の側縁部から体内のさまざまな場所に移動し、そこで分化してさまざまな構造や細胞を形成する (Fig.5)。神経堤細胞の分離と移動は、中脳領域から始まり、神経管の尾側端まで、頭尾方向に起こる。神経堤細胞は明確な経路に沿って広範囲に移動する。神経堤細胞は、前脳から後脳 (rhombomere 6) までの頭部神経堤細胞、第 1-7 体節の迷走神経堤細胞、第 8-28 体節の体幹神経堤細胞、第 28 体節より尾側の腰仙骨神経堤細胞の 4 つに分類される。

頭部神経堤細胞は、脳神経 III の副交感神経節、発達中の眼球と視神経の周囲の結合組織などを形成し、頭部中胚葉とともに間脳の頭側にある頭部間充織にも寄与している。中脳と後脳の神経堤細胞は、顔面、中耳、頸部の軟骨や骨など、発達中の咽頭弓の構造物のもとになる。後脳の神経堤細胞は脳神経節の一部に寄与しており、脳神経 V、VII、IX、X の感覚神経節の一部のニューロンとすべてのグリア細胞のもとになる。頭部神経堤細胞は、咽頭弓由来の動脈において血管平滑筋細胞や周皮細胞のもとにもなっている。前脳では、神経堤細胞は周皮細胞と髄膜を形成するが、血管内皮は形成しない。対照的に、脳と脊髄の他の部位では、髄膜も周皮細胞も中胚葉由来である¹⁰⁾。

背側大動脈と大動脈弓の発生^{5,6)}

発生 22 日から 24 日にかけて体の折りたたみにより原始心管が胸郭に移動することにより、心管に接続している背側大動脈の頭側端が背腹方向にループを形成し第 1 大動脈弓となる (Fig.6)。第 1 大動脈弓は、心臓流出路の遠位端にある大動脈嚢 aortic sac から出て、咽頭の両側の咽頭弓の肥厚した間充織の中を走行し、脊索の近傍を通る背側大動脈に接続する。一對の背側大動脈は、大動脈弓の領域では分離したままであるが、最終的には第 4 胸部のレベル以下で融合し正中に単一の背側大動脈を形成する。

咽頭弓の中胚葉由来および神経堤由来の間充織は、内側を内胚葉が、外側を外胚葉が覆っている。それぞれの咽頭弓の中では、大動脈弓が形成され、その後、成熟した大血管に再構築される。ウズラとニワトリの移植実験では、神経堤細胞がこれらの大血管を覆う血管の平滑筋や結合組織の細胞に分化することがわかった。神経堤細胞が切除されたり、神経管から咽頭弓への移動が阻害されたりすると、大動脈弓は形成されるものの、その後の咽頭弓動脈の退縮と持続が異常となる。すなわち残った中胚葉由来の間充織だけでは、血流が開始された後の動脈の継続的な発達を維持することができない。したがって、神経堤細胞は、これらの血管の中膜に間充織を提供するだけでなく、咽頭弓動脈のパターニングにも重要な役割を果たしていると考えられる。

血管形成^{5,6,11,12)}

血管は、未分化の前駆細胞がその場で内皮細胞に分化し血管を形成する脈管形成 vasculogenesis と既存の血管から内皮細胞の芽が成長する血管新生 angiogenesis という高度に制御された 2 つのプロセスを経て形成される。Vasculogenesis は胚盤の臓側中胚葉で始まり、後に沿軸中胚葉でも起こる。胚盤では、内皮細胞前駆体が内皮細胞に分化して小血管のネットワークを形成し、これが癒合して成長し他の組織に侵入して原始胚の血管系を形成し、この原始的な血管系は angiogenesis によって伸長し再構築される。

発生第 17 日に、卵黄嚢の臓側中胚葉で血管芽細胞 hemangioblast の集合体、血島 blood island が形成される。血島の中心部の hemangioblast は原始的な造血前駆細胞 hematopoietic cell progenitor、辺縁部の hemangioblast は内皮前駆細胞 endothelial precursor cell に分化する (Fig.7)。fibroblast growth factor 2 (FGF2) は hemangioblast を形成する中胚葉から血島の形成を誘導し、vascular endothelial growth factor (VEGF) は hemangioblast が血液細胞や血管を形成するように誘導する。

造血は卵黄嚢の胚外中胚葉で始まり、aorta-gonad-mesonephros (AGM) 領域と呼ばれる部位の胚内中胚葉由来の造血幹細胞が加わり、肝臓に移行する。肝臓は 2 か月から 7 か月頃までの胚や胎児の主要な造血器官となり、7 か月頃には最終的な造血組織である骨髄に定着し、その後、肝臓は造血機能を失う。

発生第 18 日に、胚内臓側中胚葉で血管が形成され始める。下層の内胚葉から分泌された誘導物質により、臓側中胚葉の一部の細胞が内皮前駆細胞に分化し、内皮細胞に分化して、互いに結合して小さな小胞構造を形成する。これらの小胞構造が癒合した管腔構造が胚内中胚葉全体で発生し、これらが癒合して血管の広範なネットワークを形成し、初期胚の血管系を確立する (Fig.8)。

Vasculogenesis

マウスでは、E6.5 日に中胚葉が hemangioblast に分化し、造血前駆細胞と内皮前駆細胞という 2 つの異なる細胞集団が生まれる。その後、内皮前駆細胞は互いに結合して血島を形成し、さらに癒合して毛細血管を形成し、E9.0 には背側大動脈 dorsal aorta が形成される。Vasculogenesis を開始する重要な因子は VEGF である。E7.0 日には、VEGF 受容体 2 (VEGF-R2) が血島を覆う内皮細胞前駆体にのみに認められるようになる。Vasculogenesis は胚発生時にのみ起こり、通常の成人期には起こらない。Vasculogenesis で原始的な毛細血管網が形成された後、動脈、静脈、リンパ管のネットワークへの血管の分化と再編成が、胚の生存のために必要である。成熟した循環系のさらなる発展には angiogenesis が必要である。

Angiogenesis

Vasculogenesis の過程で、dorsal aorta と cardinal vein を含む主要な血管床が確立されると、新しい血管の芽生えである angiogenesis によって血管系が追加される。胚の成長に伴い、組織は急速に体積が増加し、血液供給量が増大するため、原始的な毛細血管網は、angiogenesis というプロセスを用いて、酸素需要を満たすために再構築、拡張しなければならない。Angiogenesis は胚発生時に起こるが、vasculogenesis とは異なり成人してからも続く。新生血管の発芽は酸素不足の組織から放出されるシグナルに反応して起こる。Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) は、既存の血管から新しい毛細血管の sprouting を誘導する。既存の血管から新しい毛細血管の発芽を誘導する。VEGF は、細胞上の VEGF-R2 と相互作用することで、sprouting の先頭となる tip 細胞を直接刺激する。tip 細胞は、既存血管の内皮細胞に由来し、周囲の組織に成

長して網目状の毛細血管叢を形成し、その後 pruning される。

Arteriogenesis

Arteriogenesis とは、既存の小動脈や毛細血管が拡張し、血流増加に対応できる側副血行路へと再構築されることである。Vasculogenesis や angiogenesis が新しい血管が形成されるプロセスであるのに対し、arteriogenesis は既存の血管の再構築である。胚発生時において、arteriogenesis には、既存の動脈を取り囲む中胚葉が分化して、より大きな血管の形成に参加することが必要である。その後、炎症を伴うプロセスで血管中膜が再構築される。平滑筋細胞は、transforming growth factor β や血小板由来成長因子 platelet-derived growth factor (PDGF) subunit B などの因子を分泌して、より厚い中膜を形成する。angiogenesis と同様に arteriogenesis のプロセスは成人期を通じて行われる。

動脈・静脈・リンパ管

動脈、静脈、リンパ系の形成は、血管芽細胞の誘導後すぐに行われる。脊索から分泌される Shh は、周囲の間充織に VEGF を発現させる。VEGF の発現は Notch 経路を誘導し、EphrinB2 の発現を通じて動脈の発達を規定する。EphrinB2 の発現は、動脈を特定することに加えて、静脈の細胞の運命を抑制する。Notch シグナルは静脈特異的遺伝子である EPHB4 の発現を上昇させるが、この遺伝子などがどのように静脈発生を規定しているのかは明らかになっていない。一方、ホメオドメインを含む転写因子である PROX1 は、リンパ管分化のマスター遺伝子となっているようである。血管の伸長はランダムではなくパターン化されており、神経系で使われるような誘導因子が関与しているようである。

Neurovascular link¹²⁾

血管と神経は遠くに酸素・栄養素や情報などを運ぶという重要な役割をもち、この機能的類似性は、解剖学的、細胞的、分子的なレベルで反映され、共通の発生原理と相互作用で調整されており、neurovascular link と呼ばれている。近年、内皮の tip 細胞と軸索の成長円錐部の両者を誘導する共通の分子が発見された。まず、4つの軸索誘導分子ファミリー (Netrin, Semaphorin, Ephrin, Slit) とそれらの受容体が、成長する軸索を誘導するだけでなく、成長する血管をも誘導することが明らかになった。その後、Wingless-type proteins (Wnts)、Shh、Bone Morphogenetic Protein (BMP)などの多くの軸索誘導分子が、神経細胞の成長円錐や血管内皮の先端細胞に同様の機能を発揮することが明らかになった。さらに、VEGF-A、FGF-2 のような古典的な血管新生因子なども神経細胞の発達を方向付けることができる (Fig.9)。

血管内皮の tip 細胞と stalk 細胞¹²⁾

Angiogenesis に関わる血管内皮細胞には、tip 細胞、stalk 細胞、phalanx 細胞という3種の細胞が存在する。既存の血管から新しい sprout が形成されると、その sprout は tip 細胞に誘導され、他の血管の sprout と吻合し、その後、灌流する血管ネットワークを確立する。tip 細胞の後方では、stalk 細胞が増殖し、成長する血管の伸長を支え、内腔を形成する。内皮の tip 細胞と stalk 細胞の特定化は、VEGF-VEGFR シグナルと Dll4-Jagged-Notch 経路によって動的に制御されている。Phalanx 細胞は機能的に確立された血管の内腔を覆っている。

Sprouting angiogenesis に関わるこれらの細胞・分子プロセスは、脳組織の血管形成にも重要である。マ

ウスの胚発生では、E8.5 日で血管新生を介して神経管の周囲に神経管周囲血管叢 (PNVP) が形成され、その後、髄膜の動脈と静脈が形成される。鳥類の胚を用いた実験では、PNVP の形成は、PNVP を形成する angioblast に発現する VEGFR2 を介した神経管由来の VEGF A シグナルに依存することが示された。その後、E9.5 日になると、PNVP から内皮の sprout が出てきて CNS 実質内に侵入し、sprouting angiogenesis を経て、神経内血管叢 (INVP) が形成される (Fig.10)。

Notch シグナル伝達経路

Notch シグナル伝達経路は、進化的に保存された経路であり、脊椎動物の多くのシステムの細胞運命決定に重要な役割を果たしている。血管の発生においては、内皮細胞と平滑筋細胞およびそれらの相互作用を制御する Notch シグナルが重要である。血管ネットワークを拡張する内皮細胞の発芽と増殖は、組織由来の VEGF-A とその受容体 VEGF-R2 によって誘導される。隣接する内皮細胞間の Notch シグナルによる相互作用は、Sprouting angiogenesis の際の細胞の協力的な行動を調整すると考えられている。VEGF-R2 の活性化は、sprout の遠位端にある filopodia を伸ばす tip 細胞の Notch リガンド Delta-like 4 (Dll4) の発現をアップレギュレートする。一方、Dll4 を介した Notch の活性化は、sprout の基部を形成する stalk 細胞を引きずるはたらきを抑制する。したがって、Dll4-Notch の相互作用が阻害されると、過剰な sprout と内皮細胞の過剰増殖が生じる。Dll4-Notch シグナルは、リガンドである Jagged1 によって拮抗され、Jagged1 は angiogenesis を促進する¹³⁾。

参考文献

1. Padgett DH. The development of the cranial arteries in the human embryo. *Contrib Embryol* 32: 205-261, 1948.
2. Padgett DH. Designation of the embryonic intersegmental arteries in reference to the vertebral artery and subclavian stem. *Anat Rec* 119: 349-356, 1954.
3. Gailloud P. The supreme intercostal artery includes the last cervical intersegmental artery (C7) - Angiographic validation of the intersegmental nomenclature proposed by Dorcas Padgett in 1954. *Anat Rec* 297: 810-818, 2014.
4. Lasjaunias P, Berenstein A, ter Brugge KG. Spinal and spinal cord arteries and veins, *Clinical vascular anatomy and variations. Surgical Neuroangiography* 1. Springer-Verlag, 73-81, 2001.
5. Sadler TW. *Langman's medical embryology* 12th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
6. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, et al. *Larsen's human embryology*, 5th edition. Churchill Livingstone, 2014.
7. Noden DW, Trainor PA. Relations and interactions between cranial mesoderm and neural crest populations. *J Anat* 207: 575-601, 2005.
8. Corallo D, Trapani V, Bonaldo P. The notochord: structure and functions. *Cell Mol Life Sci* 72: 2989-3008, 2015.
9. O'Rahilly R, Muller F. The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol* 45: 588-

608, 1986.

10. Etchevers HC, Dupin E, Le Douarin NM. The diverse neural crest: from embryology to human pathology. *Development* 146: doi:10.1242/dev.169821, 2019.

11. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6: 389-395, 2000.

12. Wolf K, Hu H, Isaji T, et al. Molecular identity of arteries, veins, and lymphatics. *J Vasc Surg* 69: 253-262, 2019.

13. Walchli T, Wacker A, Frei K, et al. Wiring the vascular network with neural cues: A CNS perspective. *Neuron* 87: 271-296, 2015.

14. Hellstrom M, Phng LK, Hofmann JJ, et al. Dll4 signalling through Notch1 regulates formation of tip cells during angiogenesis. *Nature* 445: 776-780, 2007.

15. Pitulescu ME, Schmidt I, Giaimo BD, et al. Dll4 and Notch signalling couples sprouting angiogenesis and artery formation. *Nat Cell Biol* 19: 915-927, 2017.

Fig.1 脳動脈の発生

A. 頭殿長 3mm。20 体節。第 1 大動脈弓から Primitive ICA と PTA が分岐する。PTA は Primordial hindbrain channel に供血し、その網状血管から LNA が形成される。

B. Stage 1。頭殿長 4mm。Primitive ICA から、Cranial division、Caudal division、Primitive maxillary artery が分岐する。LNA は主に PTA に供血され、尾側では Primitive hypoglossal artery と第 1 Cervical segmental artery からも血流を受ける。第 1 大動脈弓、第 2 大動脈弓は Mandibular artery と Hyoid artery となる。

C. Stage 2。頭殿長 5-6mm。ICA の Caudal division は LNA と吻合し PCoA となる。一対の LNA は癒合して BA を形成する。PTA と Primitive hypoglossal artery は退縮する。下顎弓、舌骨弓は Ventral pharyngeal artery と一部 Hyoid artery に供給される。

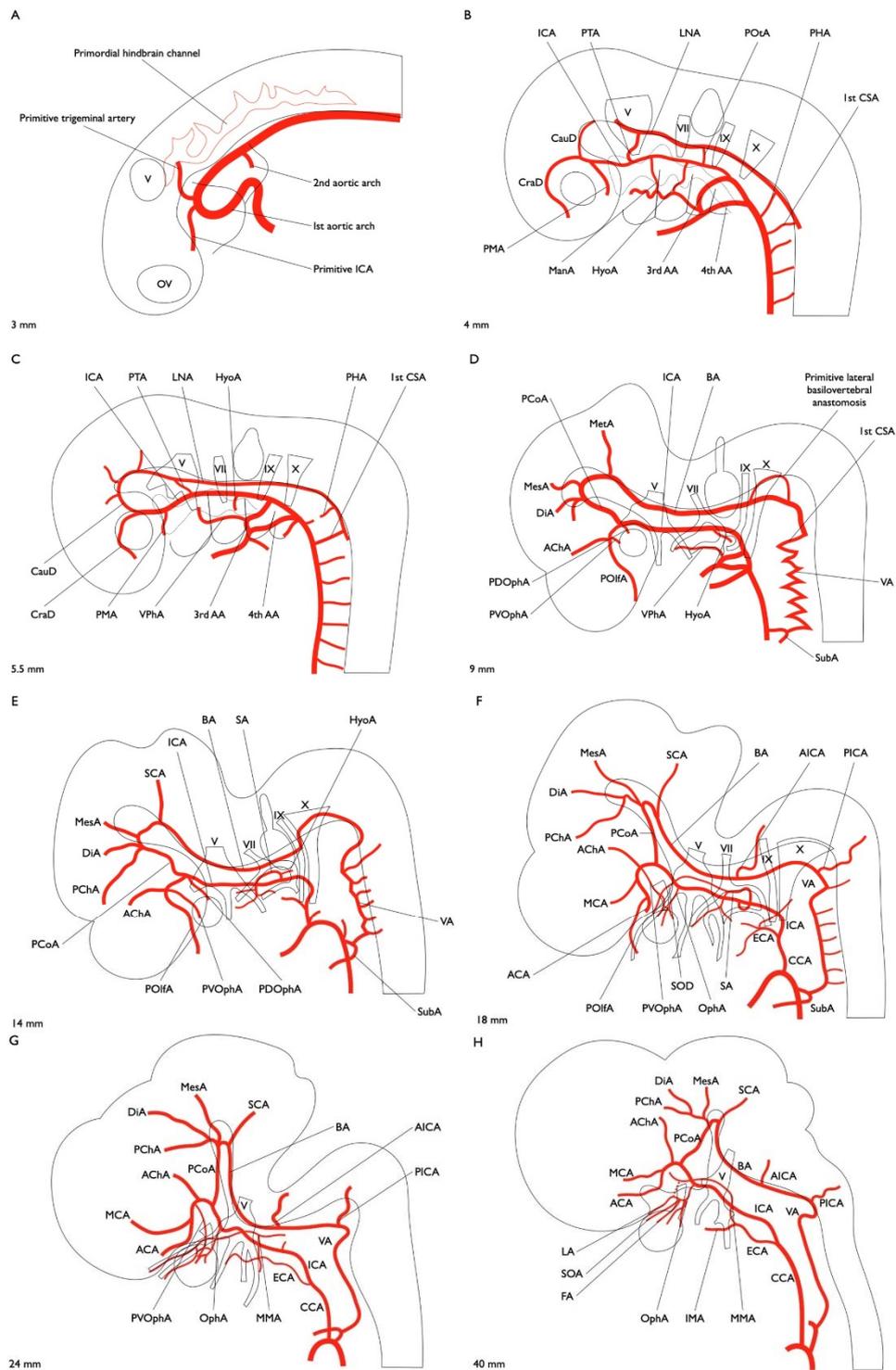
D. Stage 3。頭殿長 9mm。第 1 から第 7 までの Cervical segmental artery の transverse anastomosis により VA が形成される。PDOphA と PVOPhA が眼杯と水晶体を包む網状血管に供血する。

E. Stage 4。頭殿長 14mm。大動脈弓は第 3 弓と第 4 弓との間で退縮し CCA が認められる。鎖骨下動脈からの VA の起始部は頭側に移動する。VA の形成が進む。PDOphA は Hyaloid artery と Common temporal ciliary branch を出す。

F. Stage 5。頭殿長 18mm。ほとんどの脳動脈と ECA の起始部は成人の形態となる。ACA が発達し、ACA を分岐する Primitive olfactory artery 自体は退縮する。Stapedial artery はふたつの division から、眼窩部、上顎部、下顎部への分枝を出す。OphA の adult stem が出現する。VA が完成する。

G. Stage 6。頭殿長 24mm。大脳の発達により ACA は内側に引き伸ばされ、Anterior communicating artery で左右がつながる。Stapedial artery の Supraorbital division は OphA と吻合し、Maxillomandibular division は IMA と吻合し MMA の stem となる。

H. Stage 7。頭殿長 40mm。大脳のさらなる発達により、PCoA の走行が尾頭側方向から頭尾側方向になる。AICA と PICA の本幹が認識できるようになる。OphA は Stapedial artery の Supraorbital division の一部である Lacrimal artery を分岐するようになる。



V, trigeminal nerve; VII, facial nerve; IX, glossopharyngeal artery; X, vagus nerve; AA, aortic arch; CauD, caudal division; CraD, cranial division; CSA, cervical segmental artery; DiA, diencephalic artery; FA, frontal artery; HyoA, hyoid artery; LA, lacrimal artery; ManA, mandibular artery; MesA, mesencephalic artery; MetA, metencephalic artery; OV, optic vesicle; PHA, primitive hypoglossal artery; PMA, primitive maxillary artery; POtA, primitive otic artery; POlFA, primitive olfactory artery; SA, stapedial artery; SOA, supraorbital artery; SOD, supraorbital division; SubA, subclavian artery; VPhA, ventral pharyngeal artery

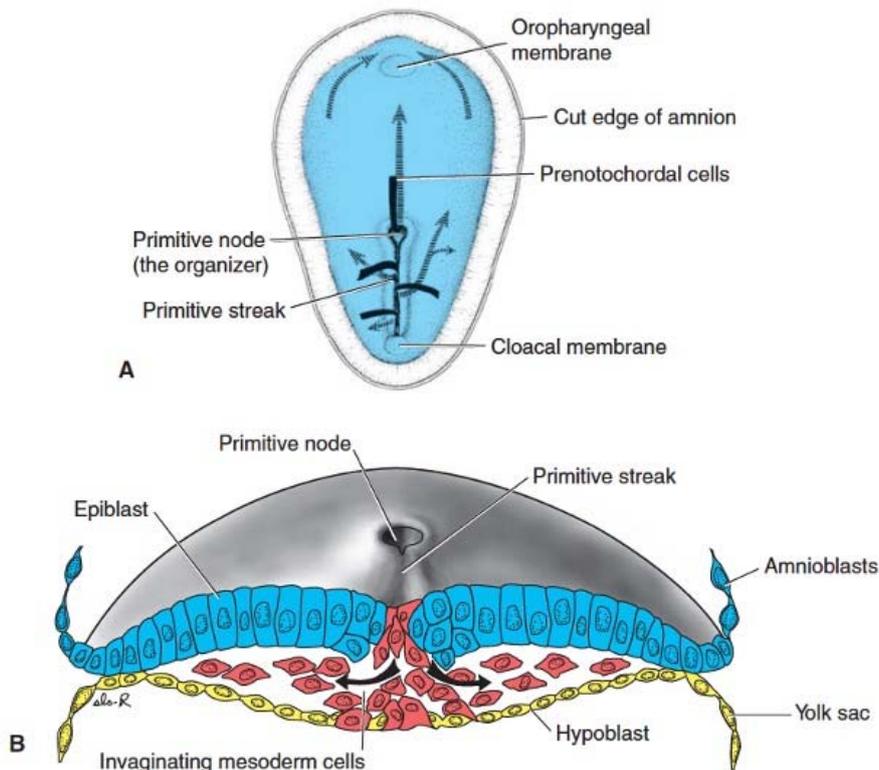


Fig.2 原腸形成 (文献 5 より引用)

A. 発生第 16 日の胚盤の背側。表面の epiblast 細胞が原始線条と原始結節を通過して移動し、その後 hypoblast と epiblast の間に細胞が移動する。B. 発生 15 日の原始線条の頭部の断面。最初に内側に移動した細胞が hypoblast 細胞を移動させて内胚葉を形成し、内側に移動した epiblast 細胞が中胚葉を形成する。

B.

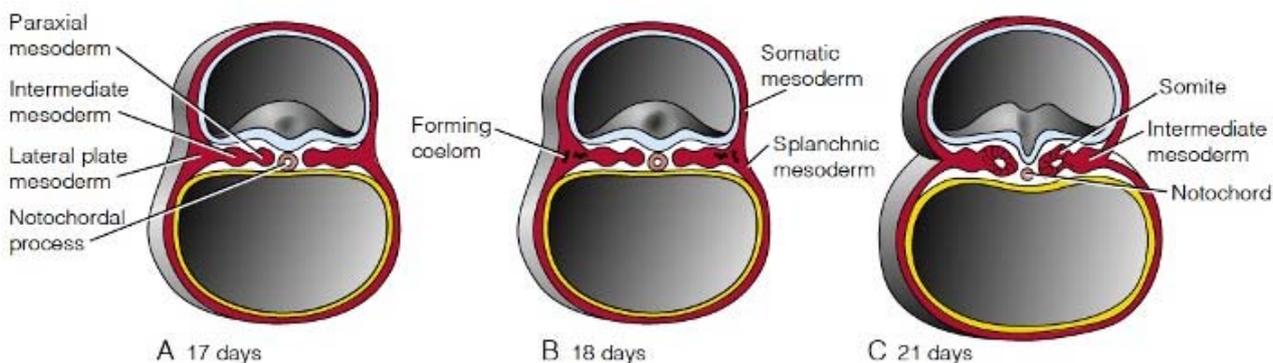


Fig.3 中胚葉 (文献 6 より引用)

発生第 17~21 日の胚の断面図。A. 第 17 日には、中胚葉は沿軸中胚葉、中間中胚葉、側板中胚葉に分化し始める。B. 第 18 日。側板が分裂を始め、胚内の体腔と壁側・臓側中胚葉を形成する。C. 第 21 日。脊索、体節、中間中胚葉が十分に形成され、側板中胚葉の分割が完了する。

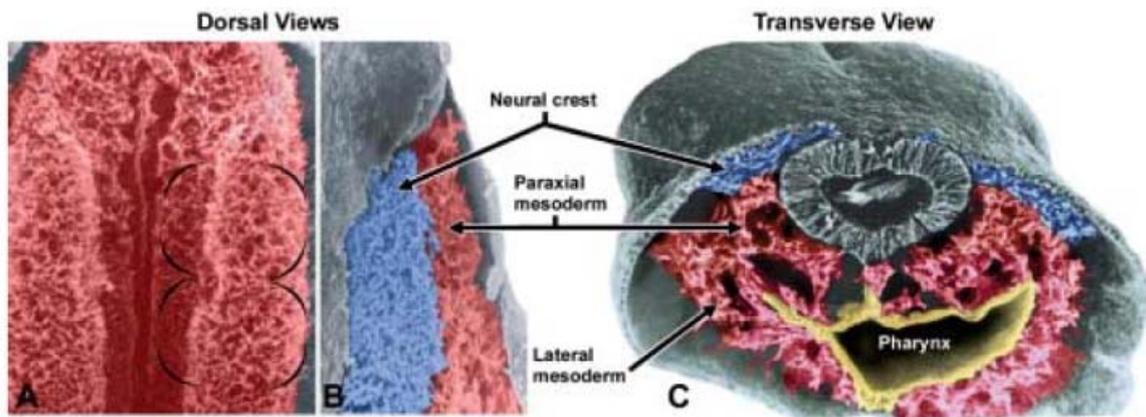


Fig.4 沿軸中胚葉と神経堤 (文献 7 より引用)

鳥類の頭部の間葉系・上皮系組織の初期の空間的関係を示す走査電子顕微鏡写真。A. 4 体節期の胚。表層外胚葉と神経管は除去されており、沿軸中胚葉が赤で示されている。B. 10 体節期の胚。神経管がある状態で、神経堤が青で示されている。C. 10 体節期の胚。中脳レベルの断面図。

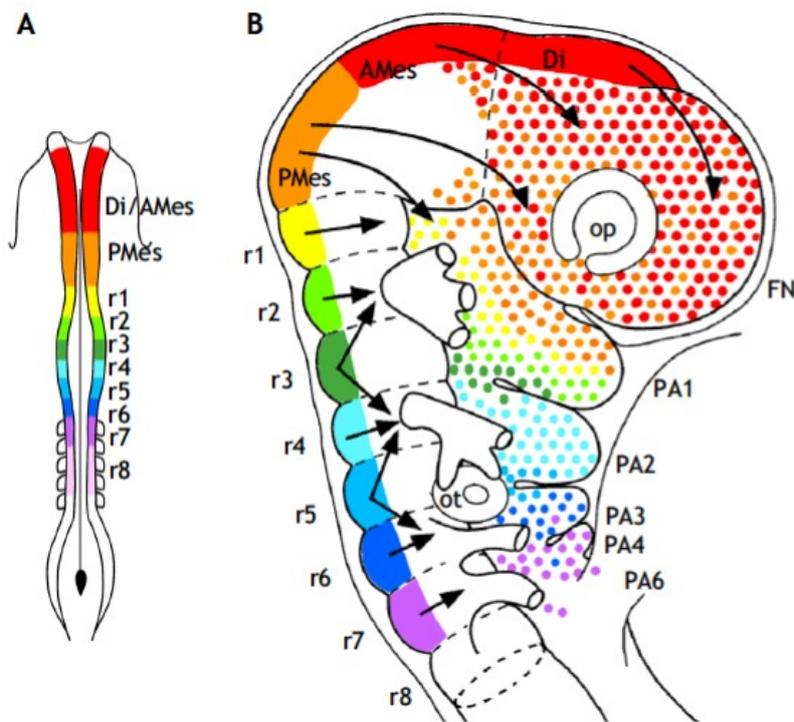


Fig.5 頭部神経堤細胞の移動 (文献 10 より引用)

頭部の NC 細胞の頭蓋顔面および心臓領域への移動。A. ニワトリ胚。移動前の神経堤細胞のレベル。B. E3.5 日のニワトリ胚。頭蓋顔面・咽頭弓における神経堤細胞の移動経路。

AMes, anterior mesencephalon; Di, diencephalon; FN, frontonasal bud; op, optic vesicle; ot, otic vesicle; PA1-6, pharyngeal arches 1-6; PMes, posterior mesencephalic neural crest; r1-8, rhombomeres 1-8

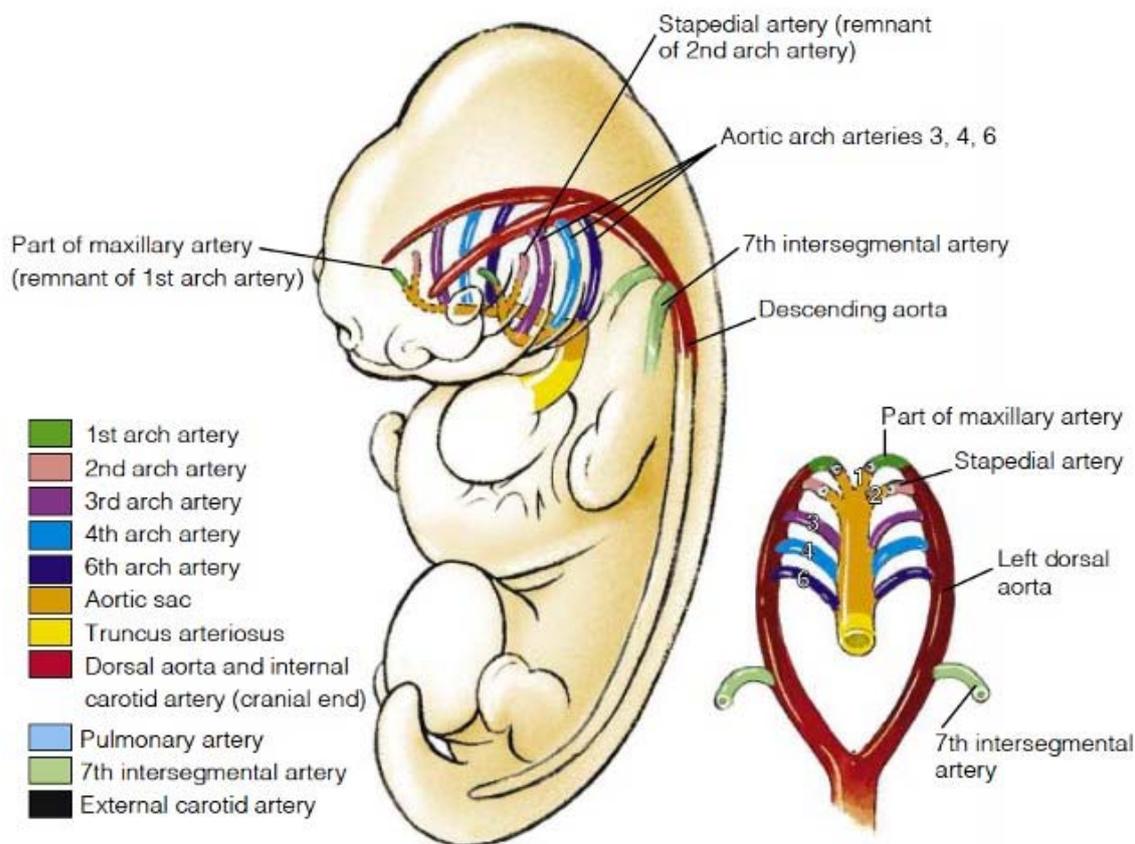


Fig.6 大動脈系の発生 (文献6より引用)

第1弓の形成は24日目までに完了するが、26日目に第2弓が形成されると退縮する。第3・第4弓は28日目に形成される。第2弓は退縮し、29日目に第6弓が形成される。

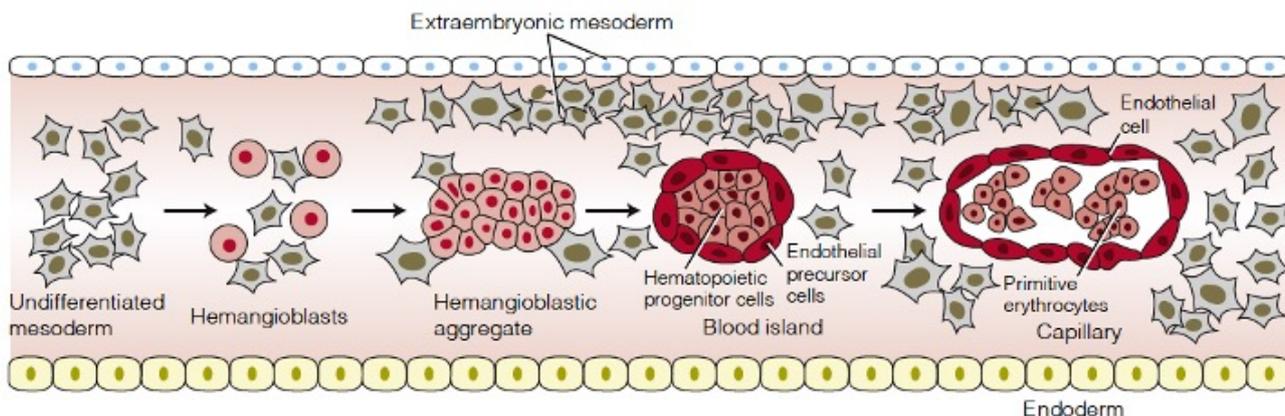


Fig.7 Vasculogenesis (文献6より引用)

Hemangioblastは集合して血島を形成し造血前駆細胞や内皮前駆細胞に分化する。

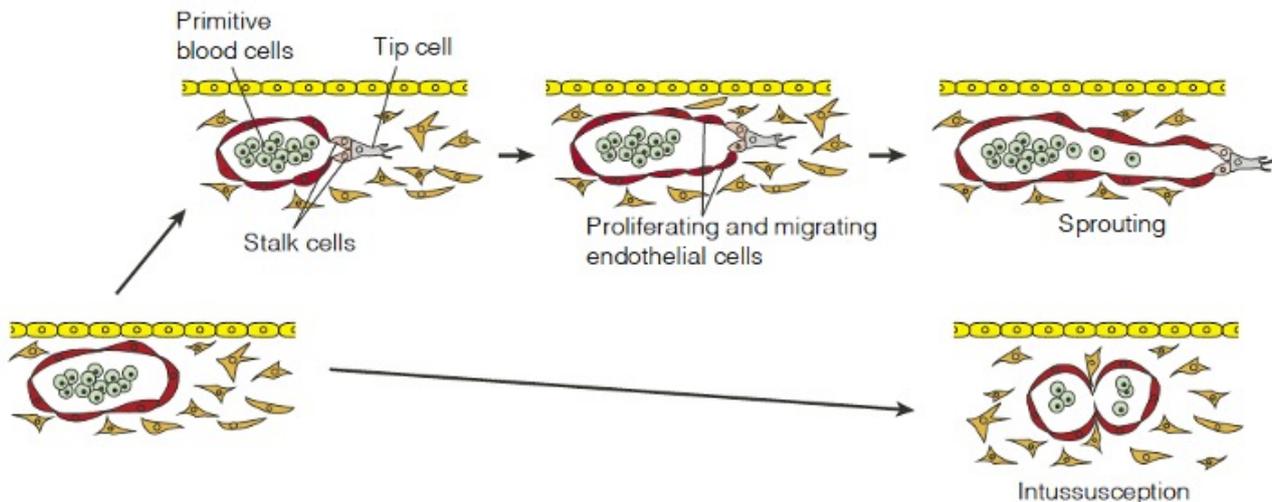


Fig.8 Angiogenesis (文献 6 より引用)

Vasculogenesis によって構築された原始的な血管ネットワークは、angiogenesis によって拡大・再構築される。Angiogenesis による拡大は、既存の血管からの発芽や、既存の血管の分裂である挿入成長によって起こる。

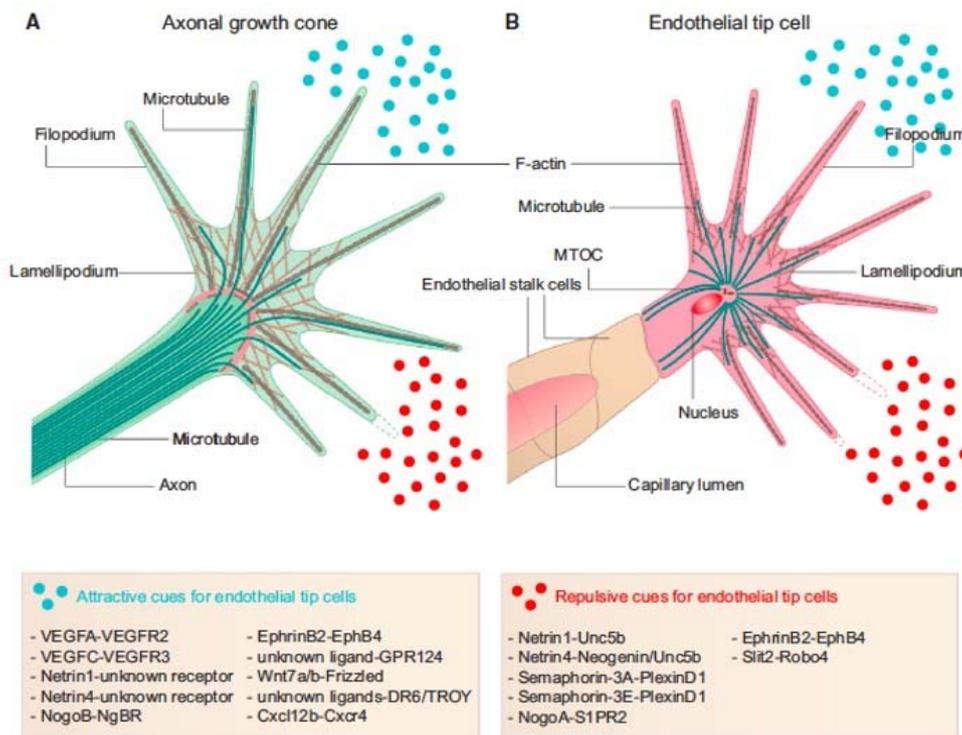


Fig.9 神経成長円錐と血管内皮 tip 細胞の類似性 (文献 13 より引用)

A. 軸索成長円錐は、伸長するニューロンの先端にある特殊な構造で、通常は細胞体から遠く離れている。Lamellipodia や filopodia という構造が、局所的な組織微小環境で引きつける cue (青) と反発する cue (赤) を感知して、軸索を適切な標的に誘導しシナプスを形成する。B. 血管内皮の tip 細胞も、lamellipodia や filopodia が、局所的な組織微小環境で引きつける cue (青) と反発する cue (赤) を感知して、伸長した血管が目的の場所に到達する。

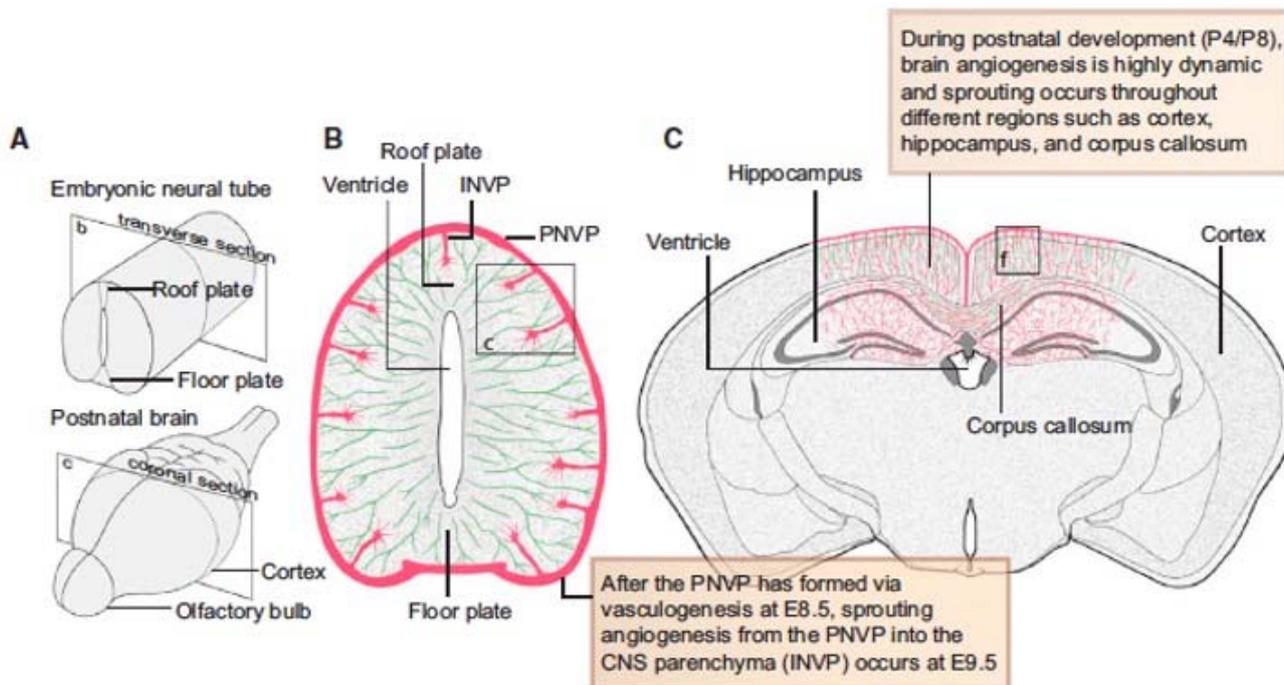


Fig.10 胎生期および生後の中枢神経系の血管形成 (文献 13 より引用)

A. マウス胚の神経管 (上) とマウス生後の脳 (下) の模式図。B・C の断面を示す。B. マウスの胚発生時の神経管内への sprouting angiogenesis。E8.5 日頃、中胚葉由来の angioblast からの vasculogenesis により、神経管周囲の血管叢 (PNVP、赤) が形成される。その後、E9.5 頃に sprout が実質に侵入し脳室に向かって移動する。C. 出生後の発達過程にあるマウス的大脑皮質、脳梁、海馬に、血管 (赤) と神経 (緑) を示している。