

脳の系統発生と個体発生

Phylogeny and ontogeny of the vertebrate brain

寺田愛子

Aiko Terada

大阪市立総合医療センター 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Osaka City General Hospital

Key words: neuromere, prosomeric model, evolution and development

はじめに

19世紀初頭に発展した比較発生学の流れの中、Darwinの進化論に影響を受けた Ernst Haeckel は、「個体発生 (ontogenesis)」は「系統発生 (phylogenesis) を繰り返す」という反復説を提唱した。ヒトの胚は、発生初期は魚類の胚に類似し、発生過程で爬虫類、鳥類、哺乳類の胚の形態と類似した段階を経るという観察をもとに、動物個体の形態形成機構 (個体発生) は進化の過程で生じた形態や機能の変化 (系統発生) により規定されており、個体発生では系統発生が短縮され反復されることが多いという考えで、新しい進化段階は先祖の発生の最終段階で付加されるという見解であった。

20世紀になり、Watson と Crick による DNA の二重らせん構造が発見され、分子遺伝子学がめざましく発展し、この流れの中、Edward B. Lewis により、キイロショウジョウバエの胚発生における前後軸や体節を決定するホメオティック遺伝子が発見され、発生学に大きな影響を与えた。このホメオティック遺伝子 (ヒトにおける Hox 遺伝子) は、脊椎動物をはじめとする後口動物だけでなく、真核生物にわたって類似する遺伝子配列があることが明らかとなった。

異なる生物の発生過程を比較して、それがどのように系統的に変遷・進化してきたかを考察する進化発生学 “evolution and development (evo-devo)” は、比較形態学的に考察した Haeckel の時代を経て、分子遺伝子学的根拠を背景とする現代の evo-devo はさらなる発展をみせている。Evo-devo を背景とする研究から得られた脳の発生機構の概要を理解する。

脊椎動物の系統

脊椎動物にみられる共通の特徴は脊椎をもつことであり、その神経系として、脳と脊髄からなる中枢神経を有する。脊椎が軟骨であるものや、著しく退縮したであろうものもみられるが、他にも発生期に鰓弓がある、対となる感覚器がある、脊索をもつ、中空状の神経管をもつなどの特徴があげられる¹。

かつては形態的特徴をもとに、分類や系統関係が推察されていたが、現代では分子学生物学的根拠をもとに系統関係が示されている (figure 1-a)。動物は冠輪動物と脱皮動物が属する前口動物と、棘皮動

物や脊索動物が属する後口動物に分類される。ヒト (Homo sapiens) が属するのは、脊椎動物は脊索動物門の中で脊椎をもつ脊椎動物となる²。

脊椎動物は円口類と顎のある顎口類に分けられ、顎口類の硬骨魚類は、いわゆる魚として認識される条鰭類と、肉質の鰭をもつ肉鰭類にわけられる。肉鰭類から四肢をそなえた四足類が分岐し、水中だけでなく陸上も生活圏とする両性類が出現したと考えられている。この一部から派生したのが、陸上で繁殖可能となった羊膜類であり、爬虫類、鳥類、哺乳類の祖先とされている³ (Figure 1-b)。羊膜類は、哺乳類となる単弓類といわゆる爬虫類・鳥類となる竜弓類 (双弓類) に分かれる。哺乳類は、単孔類、有袋類および有胎盤類 (真獣類) に分かれる。ヒトは有胎盤類の真主嚙上目に属し、約 600 万年前にアフリカで誕生したとされる。鳥類はワニ類が分類される主竜類に属しており⁴、恐竜から羽毛を発達させたグループが進化したものと考えられており、いわゆる爬虫類・鳥類という分類で呼ぶよりも主竜類・鱗竜類と呼ぶほうが正確といえる (Figure 1-c⁴)。

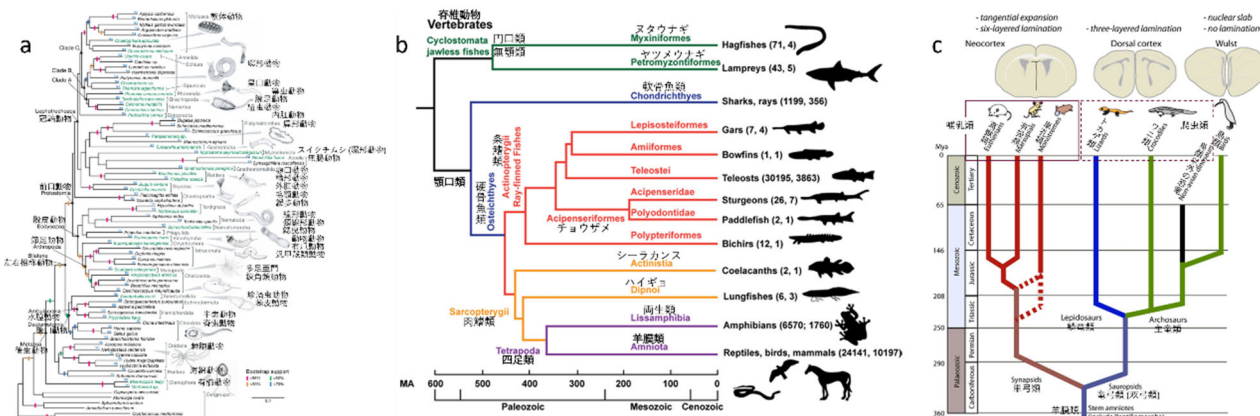


Figure 1

a: 動物の系統関係², b: 脊椎動物の系統進化³, c: 羊膜類の系統進化と脳の進化⁴

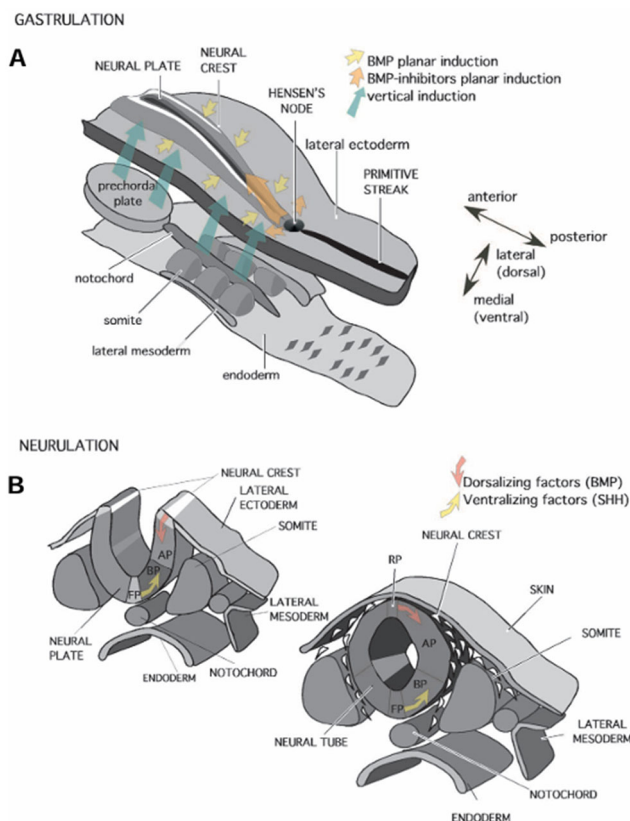
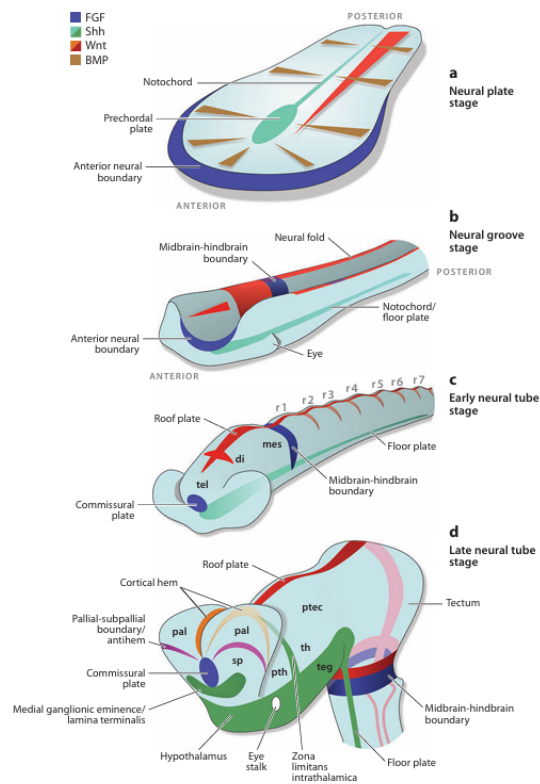
脊椎動物の脳の発生

◆ 原腸胚形成および神経管形成

発生初期に表皮外胚葉が正中中部で中胚葉由来の脊索 notocord からのシグナルをうけて神経板 neural plate に分化することから始まる。神経板中央がくぼんで神経溝となり、その両端は盛り上がって神経堤 neural crest/fold を形成する。同時に神経板に底板 floor plate が誘導される。神経溝の深さがまると左右の神経堤が背側正中中部で癒合し、神経管 neural tube を形成する。神経管背側は蓋板 roof plate となる (figure 2⁵)。神経管閉鎖前に神経堤から神経堤細胞 neural crest cell が脱上皮化して間葉に転換した後、胚内のさまざまな部位に遊走する。神経堤細胞は、末梢神経系の神経細胞のほか、色素細胞、鰓弓を形成する顔面の骨・軟骨、心臓の平滑筋などにも分化する多分化能を有する。神経管は中空で前方の内部は脳室となり、脳室側には神経上皮細胞層がみられ、神経細胞が分化・産生される⁵。

神経管の前方には脳胞 brain vesicle と呼ばれるふくらみが形成される。前脳 forebrain, 中脳 midbrain, 菱脳 hindbrain からなる 3 脳胞を形成したのちに、前脳から終脳 telencephalon と間脳 diencephalon となり、菱脳から後脳 metencephalon と髄脳 myelencephalon となり、5 つの領域に

分けるとされてきた。ところが、脊椎動物の発生過程では初期の3脳胞にはあてはまらないことが多いという報告⁶があり、5脳胞が脊椎動物の発生における発生初期における基本的な構造といえるかもしれない。

Figure 2 神経管形成⁵Figure 3 神経管形成とオーガナイザー領域⁷

◆ 前後軸と背腹軸の基本構造

さらに発生がすすむと、それぞれの脳胞からは前後軸に沿った分節構造が形成されるようになる。この分節は、ニワトリ胚の観察から Karl Ernst von Baer により初めて報告された。Orr により脳分節 neuromere と名付けられ (1887), 脳機能を規定する基本構造と考えられるようになり、形態発生学的研究を背景に中枢神経は分節状の neuromeric system により形成されることが定説となり、その後の分子生物学の発展とともに、neuromere が形態形成を規定する Hox 遺伝子の発現境界に一致しており、それぞれの neuromere における遺伝子発現のパターンにより特定のニューロンを産生するユニットであることが裏付けられた。前脳に由来するものを prosomere, 中脳では mesomere, 菱脳では rhombomere, 脊髄では myelomere と呼ばれる⁸。

このように neuromere は、形態発生学的観点と分枝遺伝子学的観点からの研究により説明されてきた。前者は Müller と O'Rahilly らの研究に、後者は Puellas らの研究 (Prosomeric model⁹⁻¹⁴) に代表される⁸。それぞれにおける個々の neuromere の境界や解剖学的構造の定義が異なるため、混同しないように注意をする必要がある。

前後軸の領域化を反映する基本構造である neuromere に対して、背腹軸の領域化を反映するのが、plate といえる。発生初期の神経管形成の際に、腹側から背側にかけて floor, basal, alar, roof plate からなる 4 つの縦方向のカラム状の plate が形成される。この plate という概念は His により提唱された(1894, 1904)。これをもとに中枢神経発生における columnar model が Herrick や Swanson により提唱されたが、floor plate の吻側端が hindbrain とするこの model は、遺伝子発現に矛盾があることがわかり、全脊索から脊索前板 prechordal plate 上まで伸展しているとする prosomere model により改められている^{10,14}。

背腹軸にそった領域は、脊索・底板からの Shh および蓋板からの BMP の濃度勾配により形成され、前後軸は神経板境界から分泌される Wnt の濃度勾配により規定される^{5,7} (Figure 2)。

神経管が形成されると形態形成の中心となる 3 つのオーガナイザー (形成中心) (中脳後脳境界部 mid-hindbrain boundary: MHB / 峡部 isthmus, zone limitans intrathalmica: Zli, 吻側神経稜 anterior neural ridge: ANR) がシグナルセンターとなり、ここから分泌されるシグナル分子の濃度勾配によって、領域ごとに特定の形態形成および機能にかかわる遺伝子発現がみられるようになり、上記の前後軸および背腹側軸の脳の領域化がすすむ⁷ (Figure 3)。

MHB と ANR からは Fgf8 が分泌される。MHB/isthmus の吻側では Otx が、尾側では Gbx2 が発現しており、Fgf8 が作用することで前脳胞と菱脳胞となる。また MHB/isthmus から分泌される Fgf8 は Pax2/5/8, En1/2, Wnt1 の発現を上昇させる。ANR から発現する Fgf8 は、終脳の皮質領域形成にもかかわり、Zli から分泌される Shh は間脳の領域化にかかわる¹。

◆ 菱脳 hindbrain

菱脳は、MHB およびその尾側の Gbx2 の発現領域であり、菱脳の rhombomere は roof plate における Hox 遺伝子の発現パターンによりそれぞれの境界が規定される^{10,15}。形態学的な観察を背景に rhombomere は 8 個^{15,16}とされてきたが、現在の prosomeric model によると 12 個 (r0-r12) にわけられる^{10-12,14,17}。Prosomeric model では neuromere の前駆ユニットを preneuromere と呼び、菱脳では prepontine (isthmo-cerebellum) (r0-1), pontine (r2-4), retropontine (r5-6), medullary (r7-11) の 4 つの preneuromere からなる。Isthmus は r0 に相当する (Figure 7, 10)。

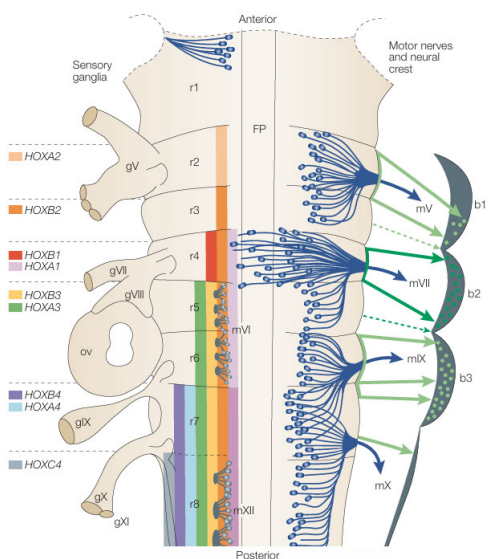


Figure 4 Rhombomere と脳神経 (chick)¹⁸

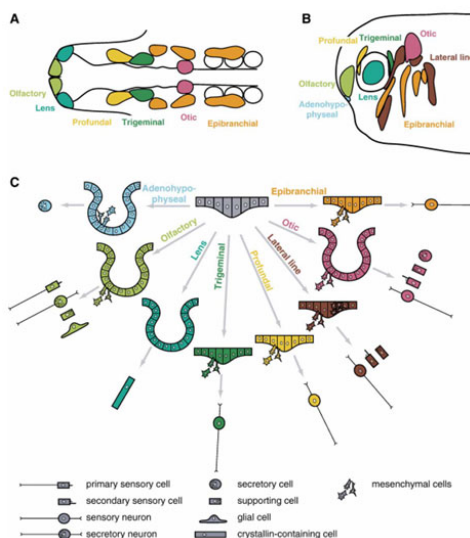


Figure 5 プラコードの分化様式¹⁹

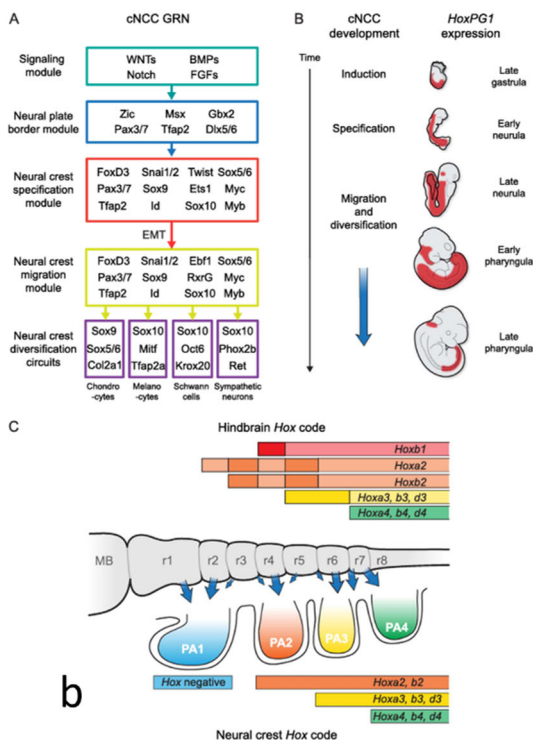
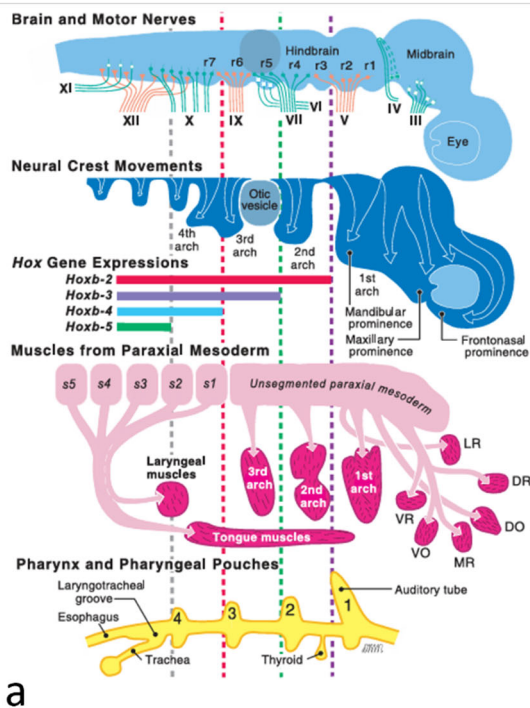


Figure 6

a: 菱脳における神経堤細胞と鰓弓の関係と分化²⁰, b: 神経堤細胞の分化にかかわる遺伝子発現²¹

それぞれの rhombomere では、対応する鰓弓を支配する運動ニューロンや感覚ニューロンを産生し、神経核を形成する^{15,17}。頭部の感覚細胞やその末梢神経を形成する頭部プラコード¹⁹や体性運動神経や自律神経の末梢神経を形成する神経堤細胞 neural crest cell の分化^{15,20}とともに、脳神経を形成する (Figure 4)。頭部プラコードは、神経管周囲の表皮外胚葉の汎プラコード領域 pre-placodal

region に由来し, Six1, Six4, Eya4 が発現し, 様々な遺伝子が関与して特定のプラコードとなる¹⁹ (Figure 5) . 神経堤細胞の分化には, Sox9, Snail2, Foxd3 などの遺伝子が関与し, 遊走の神経ガイド分子として, 反発性作用を示す ephrin や semaphorin の関与が知られている²¹ (Figure 6).

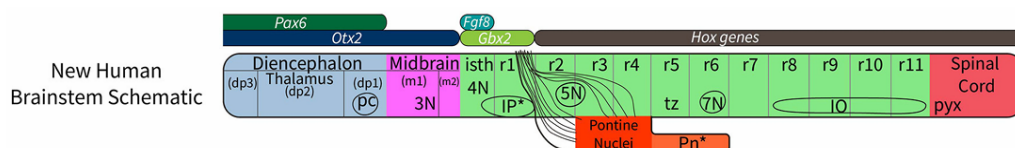


Figure7 脳幹の neuromere における発現遺伝子と形成される神経核および小脳との関係¹⁷

A Amniote cerebellar lineages

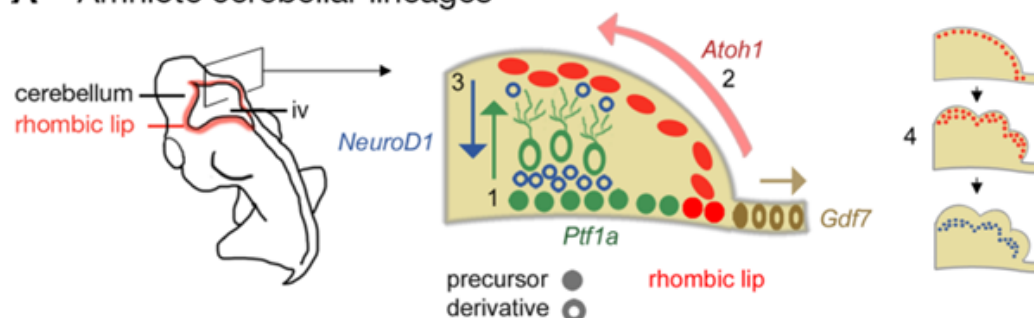


Figure 8 羊膜類での小脳の発生²².

Purkinje and GABAergic neurons (*Ptf1*, green), granule cells (*Atoh1*, red), roof plate (*Gdf7*, brown)

小脳は, MHB/isthmus からの *Fgf8* や *Wnt* といったシグナル分子と *En*, *Pax2/5/8* の遺伝子発現により発生する. 小脳半球と片葉は, r1 に属し, 小脳橋核は r3-4 に位置する. 小脳と橋を連絡する神経線維 (中小脳脚) は r0-1 で交差する^{10,17} (Figure 7) .

小脳を形成する主要なニューロンであるプルキンエ細胞と顆粒細胞の前駆細胞は, それぞれ *Ptf1a* 陽性細胞 (GABA 作動性ニューロン) と *Atoh1* 陽性細胞 (グルタミン酸作動性ニューロン) とされる, 哺乳類では, *Atoh1* 陽性細胞が菱脳唇から小脳原基の表層に移動して外顆粒層を形成し, *NeuroD1* を発現する顆粒細胞となり, 顆粒細胞は腹側へ移動して内顆粒層を形成し, 一方, *Ptf1a* 陽性細胞は腹側から放射状に移動してプルキンエ細胞に分化する (Figure 8). また, 小脳核の発生には *Atoh1*, *Pth1a* の他, 菱脳唇に発現する *Pax6* が関与することが知られている²².

・菱脳 hindbrain の進化発生

菱脳の分節形成にかかわる *Hox* 遺伝子の発現様式は, 脊椎動物においてヤツメウナギに代表される円口類と顎口類で類似しており²³, 系統発生がすすむにつれて, 発生の過程でみられる背側領域の発達による脳屈や終脳の拡大といった形態的多様性がめだってくるものの, 基本構造は種を超えて保存されている. ナメクジウオ (頭索動物) やホヤ (尾索動物) にも脊椎動物と類似した遺伝子発現がある²⁴こ

とから Hox 遺伝子による形態形成プランは、脊索動物の段階で獲得されていた可能性が示唆される¹。ナメクジオでは前脳と後脳に相同と思われる領域は分化するが、中脳に相当する領域はみられず、小脳や中脳は脊椎動物の段階で確立された形質と考えられる²⁵ (Figure9)。

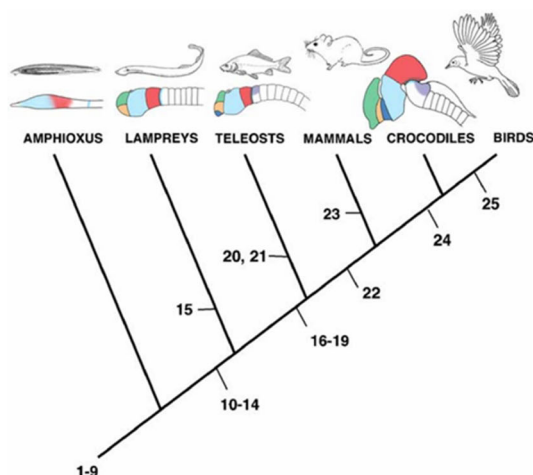


Fig. 5. Evolutionary scenario of the developmental patterning in vertebrate nervous system. On each segment of the phylogenetic tree, sequentially added developmental changes are placed as synapomorphic character states such as (1) neural tube; (2) ancestral expression pattern of regulatory genes along the anteroposterior neuraxis (*Pax6*, *Pax2/5/8*, *En*, *Fgf8/17*, *Otx*, *Emx*, *Dlx1/6*, *Nkx2.1*, etc); (3) reticular neurons?; (4) motoneurons; (5) diencephalons (shown in cyan); (6) mesencephalon? (shown in red); (7) rhombencephalon; (8) eye; (9) neuraxial *Hox* code; (10) neuromeres (establishment of neurepithelial compartments as serial homologues); (11) *Hox* code-dependent specification of branchiomotor neurons; (12) telencephalon (pallium (shown in green) + LGE (shown in orange)); (13) neural crest (peripheral ganglia); (14) paired eyes; (15) lamprey-specific serial homologues in reticulospinal neurons (B neurons); (16) integration of *Hox*-dependent- and rhombomere-dependent specification programs; (17) MGE (shown in blue) and migrating GABAergic interneurons; (18) sympathetic trunk; (19) cerebellar system (shown in gray); (20) teleost-specific serial homologues in reticulospinal neurons; (21) eversion of the telencephalon; (22) loss of serial homologues from reticulospinal neurons; (23) neocortex with six layers in mammals; (24) dorsal ventricular ridge; (25) loss of layers from the dorsal pallium.

Figure 9 脊椎動物の神経系の進化的変遷²⁵

ナメクジオやホヤにおいて、頭部プラコードや神経堤細胞に相同な構造または形成に関与する遺伝子がいくつか見つかっており、その起源は脊索動物で、脊椎動物の系統で発達したと考えられている²⁵。

脊椎動物の小脳は円口類でははっきりしたものはみられないが、顎口類では、はっきり確認される。MHB/isthmus からの *Fgf8* および菱脳唇からの *Pax6* の発現は、脊椎動物に共通するものであるが、円口類では、*Pax6* の発現が無くなる、あるいは小脳が退化したものと考えられている²⁶。羊膜類では、付属器（対鰭や平衡器）の発達にともない肥大・多様化している。特に、哺乳類では、小脳橋核の発達がみられており、新小脳および大脳新皮質の発達にともなう終脳-橋-小脳の共進化によると考えられる¹。

◆ 前脳 forebrain

類似した繰り返しの形態や機能をなす菱脳や脊髄が分節構造をとることは理解しやすいが、脳屈や終脳の拡大といった大きな形態変化をとともなう中脳および前脳も同様のコンセプトで説明可能かが問題であった。中脳および前脳における遺伝子発現マッピングの研究がすすんだ結果、前脳も prosomere という分節状の基本構造から形成されるという prosomeric model が Pulles らのグループにより提言された⁹。その後の研究結果の積み重ねにより複数回の改訂を経て、現在は全中枢神経系にわたって分節性の領域化がなされることが示されてきた^{10-12,14}。その点で、現時点では“neuromeric model”と呼ぶほうがより正確といえる。

Puelles の prosomere model によると、眼胞をふくむ secondary prosencephalon (hypothalamo-telencephalic complex), diencephalon (視床下部を除き、視蓋前域を含む), midbrain の proneuremere に分けられ、それぞれ 2 つの hypothalamo-telencephalic unit (h1,

h2), 3 つの diencephalic unit (p1, p2, p3), 2 つの midbrain unit (m1, m2) からなる 7 つの prosomere がある¹⁴ (Figure 10) . 前脳 forebrain には, Otx2 の発現がみられ, MHB/isthmus を境界としている. また, floor plate には Ntn1 および Nrg2 遺伝子の発現がみられており, このことが中脳が前脳にふくまれる根拠のひとつとされる. また, 脊索動物では, 間脳も中脳もなく視床下部だけを有していたにもかかわらず, 初期の脊椎動物で視床および視蓋前野とともに中脳が出現したという系統発生の経過もこれを示唆する¹⁰.

・中脳 midbrain

上記のとおり MHB/isthmus の吻側の Otx 発現領域から発生し, Pax7 の発現がみられることが特徴で, Pax6 の発現がないことがある¹. 中脳の neuromere は mesomere と呼ばれ, 上丘・下丘・視蓋灰白質を形成する m1 と, preisthmic mesomere: m2 からなる¹⁰.

黒質緻密部および網様部および腹側被蓋部を構成するドパミン作動性および GABA 作動性ニューロンからなる複数の神経細胞群が間脳から中脳および隣接する菱脳 r0 にわたってみられる¹⁰.

上記のとおり中脳は脊索動物から脊椎動物に進化の過程で確立したが, 哺乳類以外の脊椎動物では, 上丘に相同な視蓋が大きく発達し, 下丘に相同な領域を半円堤という. 視蓋は条鰭類や羊膜類のいわゆる爬虫類・鳥類で発達しており, 視覚以外の感覚を発達させている哺乳類では二次的に退化している. 下丘に相同な半円堤は, 竜弓類や魚類で発達している¹.

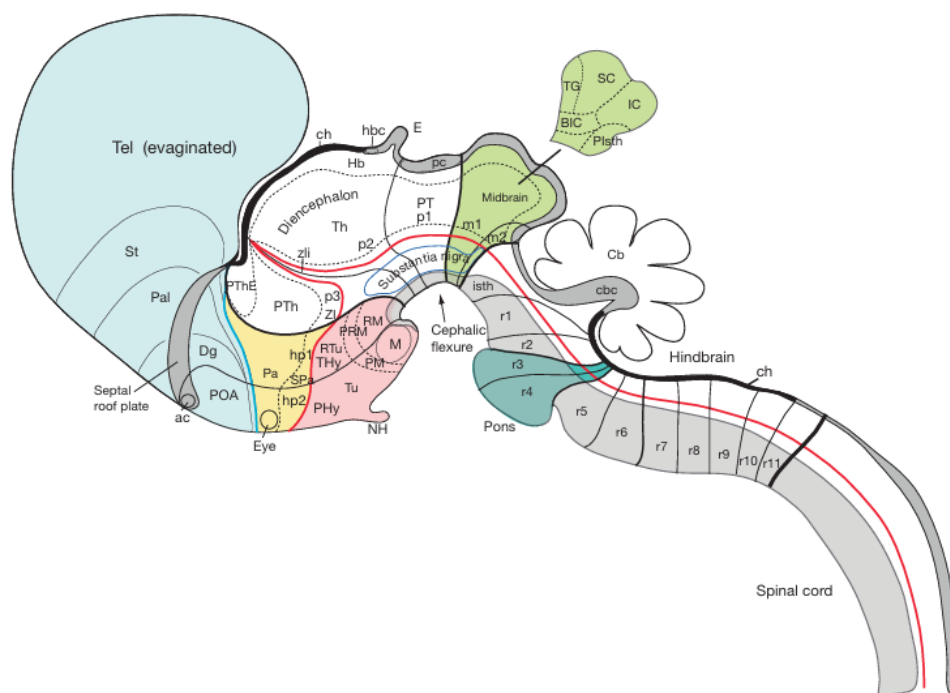


FIGURE 10.3 Model of further subdivisions (including neuromeric ones) in the neural tube. Roof and floor plate areas are in gray (AC, anterior commissure), and choroidal roof tissue in black. The colored areas are the same marked in Figure 10.2, adding the pontine hindbrain region in blue, that separates the prepontine hindbrain (isth, r1, r2) from the pontomedullary hindbrain (r5, r6), leaving caudally the medullary hindbrain (r7–r11). Dotted lines indicate shared alar DV subdivisions within the forebrain–midbrain tagma as well as main basal DV subdivisions in the hypothalamus. The alar midbrain region has been reproduced as an inset to show its major subregions.

Figure 10 Puelles らの prosomeric model (2013)¹⁴

・間脳 diencephalon

Diencephalic proneuromere は、prethalamic (p3), thalamic (p2)および pretectal (p1) diencephalic prosomere (dp/p) に分類される。吻側の視床下部 hypothalamus との境界は大脳脚の横断面の後方にあり、視床下部の alar および basal plate に由来する Otm/Sim1 陽性領域と、間脳の alar plate 由来の Otx2 陽性領域あるいは Dlx-または Tbr1 陽性 prethalamic 領域とで区別される^{10,27}。P3 の吻背側部は prethalamic eminence (古典的 prethalamic eminence)であり、室間孔底部から終脳の拡大とともに外側に折れ込んで大脳半球の内側壁へと進展し、扁桃体近傍の chroidal fissure に至る(Slide21¹⁰)。外套下部 subpallium の神経線維である分界条束は側脳室上衣の下を分界溝にそって走行するが、これが Otx2 陰性のため、視床下部から扁桃体へ向かう Otx2 陰性のスパイクとして認識される。hypothalamo-prethalamic boundary にも伴走するため、Otx2 陽性の基底核と prethalamic eminence を区別できる¹⁰。p2 と p3 の境界は Zli に一致する。Diencephalon proneuromere の尾側端、つまり p3 の尾側端は後交連であり、Pax6 の発現がとまるところが境界となる (Figure 11, 12)¹⁰。

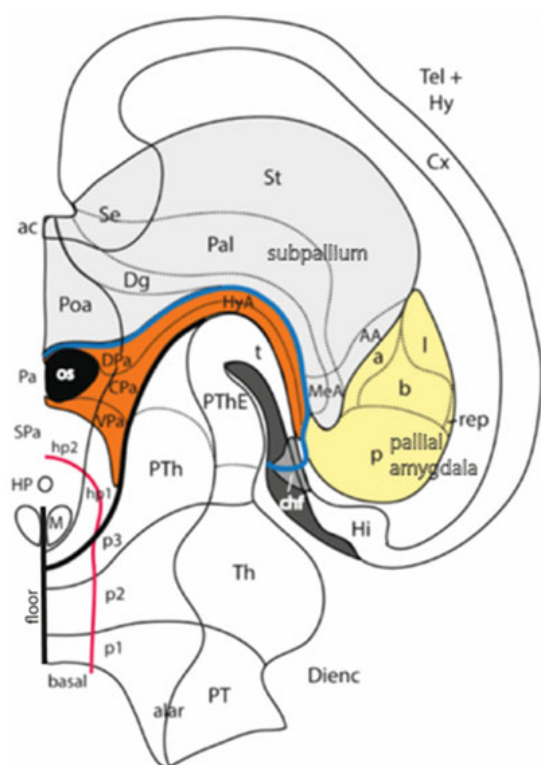


Diagram illustrating the complex relationships between diencephalic prethalamus (PTh,p3), paraventricular alar hypothalamus (DPa,CPa,VPa; highlighted in orange), telencephalic subpallium connected to the septum (light gray) and the pallial amygdala (yellow). The drawing presents a dorsal view after opening the roof of the brain with a horizontal section plane, so that we look from above into the diencephalic and hypothalamo-telencephalic parts of the forebrain ventricular surface including the interventricular foramen (the sectioned cortex-Cx-and diencephalon wall-PThE, PTh, Th,PT-remain white). The transverse hypothalamo-prethalamic boundary is drawn with a thick black line orthogonal to the red alar-basal boundary(which arches rostrally in to the AT). The longitudinal hypothalamo-subpallial boundary appears as a thick blue line. We see also part of the medial wall of the evaginated hemisphere (in dark gray), displaying the end of the chorioid fissure (chf; intermediate gray thin membrane bisected by the blue limit, note it connects caudally with the fimbria of the hippocampus Hi). Note the prethalamic eminence(PThE) bends outward sat the caudal part of the interventricular foramen, extending into the medial wall of the hemisphere (its evaginated "telencephalic" part is labeled "t"), reaching like wise an attachment with the chorioid fissure, in the neighborhood of the pallial amygdala(yellow domain). The paraventricular hypothalamic extension in contact with the blue subpallium limit line runs finally along the bottom of the terminal sulcus,forming the newly distinguished" hypothalamo-amygdalar corridor," HyA (while the stria terminalis tract, not visible, run subependymally along the diagonal—Dg—part of the subpallium, i.e,distant from the true eminential insertion of the chorioidal tela).Note the divers elight gray subpallial sectors—St, Pal, Dg, Poa—extending from the subpallial amygdala—AA, MeA—into the septum(Se).
Abbreviations: a, pallial amygdala, anterior radialdomain; AA, anterior amygdala(subpallium); ac, anterior commissure; b, pallial amygdala,basal radial domain; chf, chorioid fissure; CPa, central parencephalic subarea; Cx, cortex; Dg, diagonal subpallium; Dienc, diencephalon; DPa, dorsal parencephalic subarea; Hi, hippocampus (+fimbria); HP, neurohypophysis; hp1, hp2, hypothalamo-telencephalic prosomeres 1,2; Hy, hypothalamus; HyA, hypothalamo-amygdalar corridor, dorsal extension of Pa; l, pallial amygdala, lateral radial domain; M, mamillary body; MeA, medial amygdala (subpallium); os, opticstalk; p,pallial amygdala, posteriorradialdomain;p1–p3, diencephalic prosomeres 1–3; Pa, hypothalamic alar paraventricular area (acrosshp1,hp2); Pal, pallial subpallium; Poa, preoptic subpallium; PT, pretectum; PTh, prethalamus; PThE, prethalamic eminence; rep, pallial amygdala, retroendopiriform radial domain; Se, alar septum; SPa, hypothalamic alar subparencephalicarea; St, striatal subpallium; t, evaginated "telencephalic" rostrordorsal flap of PThE bent into the medial telencephalic wall; Tel, telencephalon; Th, thalamus; VPa, ventral parencephalic subarea.

Figure 11 間脳 p3 と周囲の視床下部および外套下部との関係を示す図¹⁰

羊膜類の終脳外套は拡大をみせるが、p2 (thalamic prosomere, 古典的背側視床 ventral thalamus) が発達していることに関連があるといわれている。視床に至る感覚神経回路は、視蓋を中継する collothamic 経路 (聴覚神経路など)と、視蓋を中継しない lemnothalmic 経路 (内側毛様体など) がある。羊膜類から collothamic 経路の神経核が増加し、竜弓類で lemnothalmic 経路の神経核が増加

し、哺乳類でさらに後者が増加する。哺乳類では視覚系は主に lemnothalmic 経路を介して外套の視覚野に至り、内側毛様帯および三叉神経毛帯からは体性感覚の情報も lemnothalmic 経路を介して後外側腹側核および後内側腹側核に到り、そこには体性感覚地図がつくられる¹。

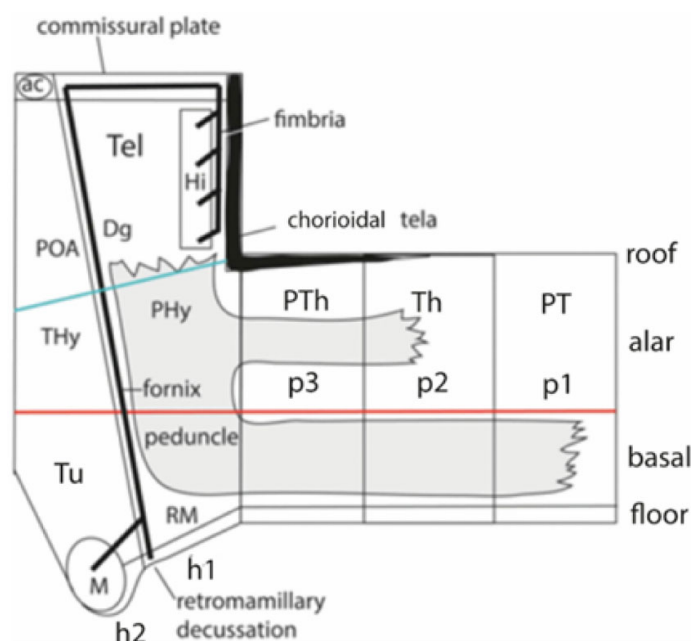


Figure 12 視床下部と間脳の neuromere の模式図¹⁰

ac, anterior commissure; Dg, diagonal subpallium; Hi, hippocampus; h1, h2, hypothalamo-telencephalic prosomeres 1-2; M, mamillary body; p1-p3, diencephalic prosomeres 1-3; PHy, peduncular hypothalamus; POA, preoptic subpallium; PT, preectum; PTh, prethalamus; RM, retromamillary area; Tel, telencephalon; Th, thalamus; Thy, terminal hypothalamus; Tu, tuberal region.

・終脳 Proencephalon

Secondary proencephalon / hypothalamo-telencephalic complex

視床下部吻側の h2 prosomere は、terminal hypothalamus (THy) と acroterminal domain (AT) となる。THy は telencephalic preoptic area (POA) まで進展する。THy の alar plate は POA の下の terminal paraventricular hypothalamic area を含むが、視交叉と関連する subparaventricular area (Spa または TSPa) と区別される。TSPa は視索とおおよそ同じ高さに位置し、suprachiasmatic および anterior hypothalamic nuclei を含み、Six3 が発現している。THy の basal plate は、腹側の alar-basal plate との境界に発現する Pitch1 と Nkx2.2 によって、tuberoinfundibular region (Tu) と perimamillary (PM) および mamillary (M) region と区別される。Tu のおける AT の正中部は、漏斗を含む正中隆起と神経下垂体となる。Thy の basal plate は脳全域において最も base に位置し、prechordal plate の影響を受けやすい。Interhypothalamic boundary により h1 と h2 は分けられるが、fornix tract と伴走しており、h1 側は前交連から retromamillary floor decussation にいたる

(Figure 12, 13). h1 prosomere は peduncular hypothalamus (PHy) と背側に拡大する終脳胞 telencephalon vesicle となる¹⁰.

前脳 forebrain の吻側端は h2 の最吻部であり、正中部の acroterminal domain (AT) に相当する。かつての columnar model では、吻側端は diencephalic hypothalamus の floor plate と認識されていたが、その領域における遺伝子発現は alar および base plate に分類される遺伝子パターンであり、矛盾が生じていた。forebrain の最吻側端は、神経管の中空の吻端となる前交連（背側）と乳頭体（腹側）の間の正中線で、そこで roof および floor plate が結合しているとされる。また、AT では Dlk1 遺伝子が発現していることも示されている。したがって、telencephalon は、forebrain の最前方部から形成されるのではなく、より尾側に位置する h1 の alar plate が背側に成長して roof plate が左右の背外側方向に進展していくことで形成される。これにより外套が内側方向に折りたたまれる evagination が起こり、側脳室が形成される¹⁰。

Telencephalon

Telencephalon は、roof plate から発生するのではなく、hypothalamic alar plate の拡大により生じる。終脳の拡大が起こるころには前神経孔は閉鎖し、roof plate 由来の視床下部は癒合している¹⁰。Telencephalon の領域化を規定する遺伝子マッピングは、哺乳類や鳥類の遺伝子発現の研究によりすすめられている。Telencephalon は外套 pallium と外套下部 subpallium からなる。この境界は、外套に発現する Tbr1 や Nkx2.1 と外套下部に発現する Dlx family 遺伝子により規定されるが、septum から扁桃体に至るまで、それぞれは多様性をもって分化するにもかかわらず、境界線は同じ遺伝子発現パターンを共有している⁸。

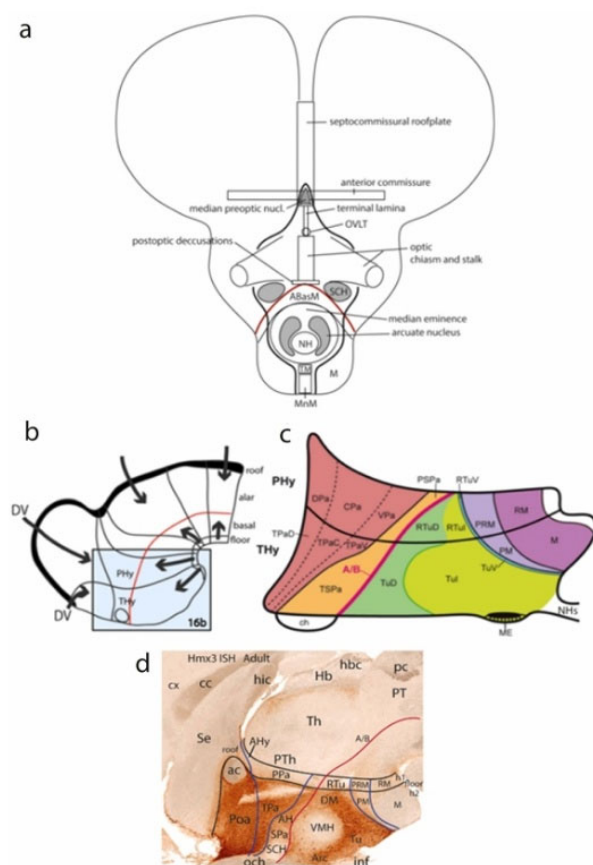


Figure 13¹⁰

a: 脊椎動物の acroterminal domain の正面図, b, c: PHy (h1) と Thy (h2) との関係の模式図, d: 成人脳の傍矢状断面

外套下部は anterior ectopeduncular area (AEP) (尾側基底核原基), 淡蒼球 pallidum となる 内側基底核原基 medial ganglionic eminence (MGE), 線条体 striatum となる外側基底核原基 lateral ganglionic eminence の 3 つの subdivision からなる。3 つすべてに *Dlx* 遺伝子が発現し, pallidum と striatum には *Ntx2.1* が発現するが, AEP にのみ ventricular zone で *Shh* が発現している⁸。

外套は, medial, dorsal, lateral, ventral の 4 つの subdivision からなるが, これらは *Emx1* の発現にもとづいている。*Emx1* や *CoupTF-1*, *Sp8*, *Pax6* が特定の方向に対して勾配をもって発現し, それぞれが作用して特定の領域を形成している²⁸⁻³⁰。

新皮質の領域化には, 吻側神経稜からの *Fgf8* シグナルが重要なはたらきをしているが, 皮質縁 cortical hem から BMP や Wnt シグナルの勾配が領野のサイズや位置決定している³¹。背側終脳に発生する 6 層構造の新皮質は哺乳類のみでみられる。I 層はカハール・レチウス細胞 (CR 細胞) が, II-III 層は大脳皮質の各領域に連合線維を出すニューロンからなる。IV 層は内顆粒層と呼ばれ, 視床からの入力をうけており, V-VI 層のニューロンの軸索は大脳外に出力している (V 層は脳幹・脊髄, VI 層は視床)。発生初期の脳室面の神経上皮細胞が軟膜側へ放射状に突起をのばすことで発生中期には放射状グリア細胞となるが, これは神経幹細胞の性質ももっている。新皮質の 6 層構造は inside-out 様式の

細胞移動により確立するが、放射状グリア細胞はこの細胞移動の足場となる。したがって CR 細胞と放射状グリア細胞の関与するシステムが外套の領域化に関与している³²。

また、額口類では、MGE が GABA 作動性ニューロンの先駆細胞を生成し、終脳の外套まで移動する。発生起源の異なるニューロンが混在することによって、より多様な機能発現が生じ、これも哺乳類の終脳の発達に寄与している可能性がある。

Telencephalon におけるニューロンの発生では、Foxg1 遺伝子が欠かせず、telencephalon の神経前駆細胞の増殖とニューロンへの分化を制御しており、マウスの実験では欠損すると終脳のサイズが小さくなる。哺乳類の脳は大きく発達しているが、サイズの増大は、発生期の終脳における神経前駆細胞の増加によると考えられている。哺乳類では、代謝能力があがり、体温を維持できるようになったため、サルとマウスの比較で、サルの細胞周期はマウスの 5 倍であったものの、発生期間はより長いいため、新皮質がより大きくなったといわれており⁴、発生期間と細胞分裂周期の時間に影響される。

Telencephalon は、すべての脊椎動物でみられるが、脊索動物には相同な構造は確認されておらず、終脳に特徴づけられる遺伝子発現パターンもみられない。進化発生学的には、脊索動物から脊椎動物に分岐するまでの間で生じた全ゲノム重複による遺伝子増加に関連があるかもしれない¹。

まとめ

脳の系統発生と個体発生に対する分子遺伝子学的アプローチにより、脳の発生機序として脳の領域化を主体とする neuromeric system の詳細が明らかとなってきた。これらの理解により、脳の機能解剖だけでなく、疾患の病態や脳血管の発生の理解¹³の助けとなりえる。

References

1. 村上安則. 脳の進化形態学. Vol 2. (徳野博信, ed.). 共立出版株式会社; 2022.
2. Dunn CW, Hejnol A, Matus DQ, et al. Broad phylogenomic sampling improves resolution of the animal tree of life. *Nature*. 2008;452(7188):745-749.
3. Haussler D, O'Brien SJ, Ryder OA, et al. Genome 10K: A proposal to obtain whole-genome sequence for 10000 vertebrate species. *Journal of Heredity*. 2009;100(6):659-674.
4. Nomura T, Murakami Y, Gotoh H, Ono K. Reconstruction of ancestral brains: Exploring the evolutionary process of encephalization in amniotes. *Neurosci Res*. 2014;86:25-36.
5. Vieira C, Pombero A, García-Lopez R, Gimeno L, Echevarria D, Martínez S. Molecular mechanisms controlling brain development: An overview of neuroepithelial secondary organizers. *International Journal of Developmental Biology*. 2010;54(1):7-20.
6. Ishikawa Y, Yamamoto N, Yoshimoto M, Ito H. The primary brain vesicles revisited: Are the three primary vesicles (forebrain/midbrain/hindbrain) universal in vertebrates? *Brain Behav Evol*. 2012;79(2):75-83. doi:10.1159/000334842
7. Kiecker C, Lumsden A. The role of organizers in patterning the nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:347-367.

8. Carstens MH, Sarnat HB. The Neuromeric System: Segmentation of the Neural Tube. In: *The Embryologic Basis of Craniofacial Structure*. Springer International Publishing; 2023:241-309.
9. John I. R. Rubenstein, Salvador Martinez, Kenji Shimamura, Luis Puelles. 1994Science_Rubenstein_The embryonic vertebrate forebrain prosomeric model. *Science (1979)*. 1994;266:578-580.
10. Puelles L. An illustrated summary of the prosomeric model. *Frontiers in Mammal Science*. 2024;3.
11. Puelles L. Plan of the Developing Vertebrate Nervous System: Relating Embryology to the Adult Nervous System (Prosomere Model, Overview of Brain Organization). In: *Patterning and Cell Type Specification in the Developing CNS and PNS*. Elsevier Inc.; 2013:187-209.
12. Puelles L. Recollections on the Origins and Development of the Prosomeric Model. *Front Neuroanat*. 2021;15.
13. Puelles L, Martínez-Marin R, Melgarejo-Otalora P, Ayad A, Valavanis A, Ferran JL. Patterned vascularization of embryonic mouse forebrain, and neuromeric topology of major human subarachnoidal arterial branches: A prosomeric mapping. *Front Neuroanat*. 2019;13.
14. Puelles L. Plan of the Developing Vertebrate Nervous System: Relating Embryology to the Adult Nervous System (Prosomere Model, Overview of Brain Organization). In: *Patterning and Cell Type Specification in the Developing CNS and PNS*. Elsevier Inc.; 2013:187-209.
15. Kiecker C, Lumsden A. Compartments and their boundaries in vertebrate brain development. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):553-564.
16. Lumsden & Keyes. Lumsden & Keyes, 1989. Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. 1989;24:1-5.
17. Watson C, Bartholomaeus C, Puelles L. Time for radical changes in brain stem nomenclature—Applying the lessons from developmental gene patterns. *Front Neuroanat*. 2019;13(February):1-12.
18. Kiecker C, Lumsden A. Compartments and their boundaries in vertebrate brain development. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(7):553-564. doi:10.1038/nrn1702
19. Schlosser G. Induction and specification of cranial placodes. *Dev Biol*. 2006;294(2):303-351.
20. Noden DM, Trainor PA. Relations and interactions between cranial mesoderm and neural crest populations. *J Anat*. 2005;207(5):575-601.
21. Parker HJ, Pushel I, Krumlauf R. Coupling the roles of Hox genes to regulatory networks patterning cranial neural crest. *Dev Biol*. 2018;444(February):S67-S78.
22. Butts T, Modrell MS, Baker CVH, Wingate RJT. The evolution of the vertebrate cerebellum: Absence of a proliferative external granule layer in a non-teleost ray-finned fish. *Evol Dev*. 2014;16(2):92-100.

23. Parker HJ, Bronner ME, Krumlauf R. Hox regulatory network of hindbrain segmentation is conserved to the base of vertebrates. *Nature*. 2014;514(7253):490-493.
24. Schubert M, Holland ND, Laudet V, Holland LZ. A retinoic acid-Hox hierarchy controls both anterior/posterior patterning and neuronal specification in the developing central nervous system of the cephalochordate amphioxus. *Dev Biol*. 2006;296(1):190-202.
25. Murakami Y, Uchida K, Rijli FM, Kuratani S. Evolution of the brain developmental plan: Insights from agnathans. *Dev Biol*. 2005;280(2):249-259.
26. Murakami Y, Ogasawara M, Sugahara F, Hirano S, Satoh N, Kuratani S. Identification and expression of the lamprey Pax6 gene: Evolutionary origin of the segmented brain of vertebrates. *Development*. 2001;128(18):3521-3531.
27. Larsen CW, Zeltser LM, Lumsden A. Boundary formation and compartmentation in the avian diencephalon. *Journal of Neuroscience*. 2001;21(13):4699-4711.
28. Harvey B, Sarnat MHC. *The Neuromeric System: Segmentation of the Neural Tube*.; 2023.
29. Sugahara F, Murakami Y, Adachi N, Kuratani S. Evolution of the regionalization and patterning of the vertebrate telencephalon: What can we learn from cyclostomes? *Curr Opin Genet Dev*. 2013;23(4):475-483.
30. O'Leary DDM, Chou SJ, Sahara S. Area patterning of the mammalian cortex. *Neuron*. 2007;56(2):252-269.
31. García-Moreno F, Molnár Z. Variations of telencephalic development that paved the way for neocortical evolution. *Prog Neurobiol*. 2020;194(June):101865.
32. Reillo I, De Juan Romero C, García-Cabezas MÁ, Borrell V. A Role for intermediate radial glia in the tangential expansion of the mammalian cerebral cortex. *Cerebral Cortex*. 2011;21(7):1674-1694.