

ロンボメア・神経堤・咽頭弓におけるパターンニングと可塑性

Patterning and Plasticity in Rhombomeres, Neural Crest, and Pharyngeal Arches

当麻直樹

Naoki Toma

三重大学医学部 地域連携脳血管内治療学講座

Department of Interventional Neuroradiology, Mie University Faculty of Medicine

Keywords: rhombomere, neural crest, pharyngeal arch, HOX gene, mesoderm

はじめに

発生学において個体発生は、位置情報の確立 (patterning) , 区画化 (segmentation) , 細胞移動 (migration) , 形態形成 (morphogenesis) という過程を経て進行する¹⁻³. 脊椎動物の頭部では、後脳の分節構造であるロンボメア (rhombomere) と咽頭弓 (pharyngeal arch) が、これらの過程を統合する基本単位として機能する. 特に、神経系の分節構造と顔面・頭頸部構造との対応関係を理解する上で、両者の関係は重要である.

神経堤細胞 (neural crest cells) は、各ロンボメアで規定された位置情報に基づいて遊走し、対応する咽頭弓へと分布する. この対応関係は比較的厳密に保たれる一方、神経堤細胞は移動先の環境に応じて遺伝子発現や分化能を変化させる⁴. これらの規定性と可塑性は、Hox遺伝子を中心とした遺伝子制御ネットワークによって統合される.

本稿では、ロンボメア・神経堤・咽頭弓の関係を軸として、位置情報の規定と修飾がどのように統合されるかについて概説する.

GastrulationとNeurulation

原腸形成 (gastrulation) は、単純な二層性胚盤から三胚葉構造を確立し、同時に体軸 (前後・背腹・左右) を規定する、発生における最も本質的な過程である. ヒトでは受精後約14日頃、胚盤上層の尾側正中に原始線条 (primitive streak) が出現し、これが前後軸および正中線の基準となる.

原始線条部では上皮間葉転換 (epithelial-mesenchymal transition : EMT) が起こり、上層のepiblastが内側へ陥入する. 最初に移動した細胞は既存の下層のhypoblastを置換して内胚葉を形成し、続く細胞はその上層に広がって中胚葉を形成し、残存するepiblastが外胚葉となる.

原始線条の前端には原始結節 (primitive node) が形成され、ここから脊索 (notochord) の形成が始まる. ヒトでは脊索の前駆構造であるnotochordal processが前方の前脊索板 (prechordal plate) と連続し、将来の中樞神経系の誘導に重要な役割を果たす. 原腸形成の進行に伴い、体軸に沿った構造は次第に明確化し、epiblastは神経板 (neural plate) へと分化して神経系形成の初期段階が開始される. 同時に、中胚葉からは体節、側板中胚葉、中間中胚葉などが分化し、骨格・筋・循環系の基盤が形成される¹ (Fig.1) .

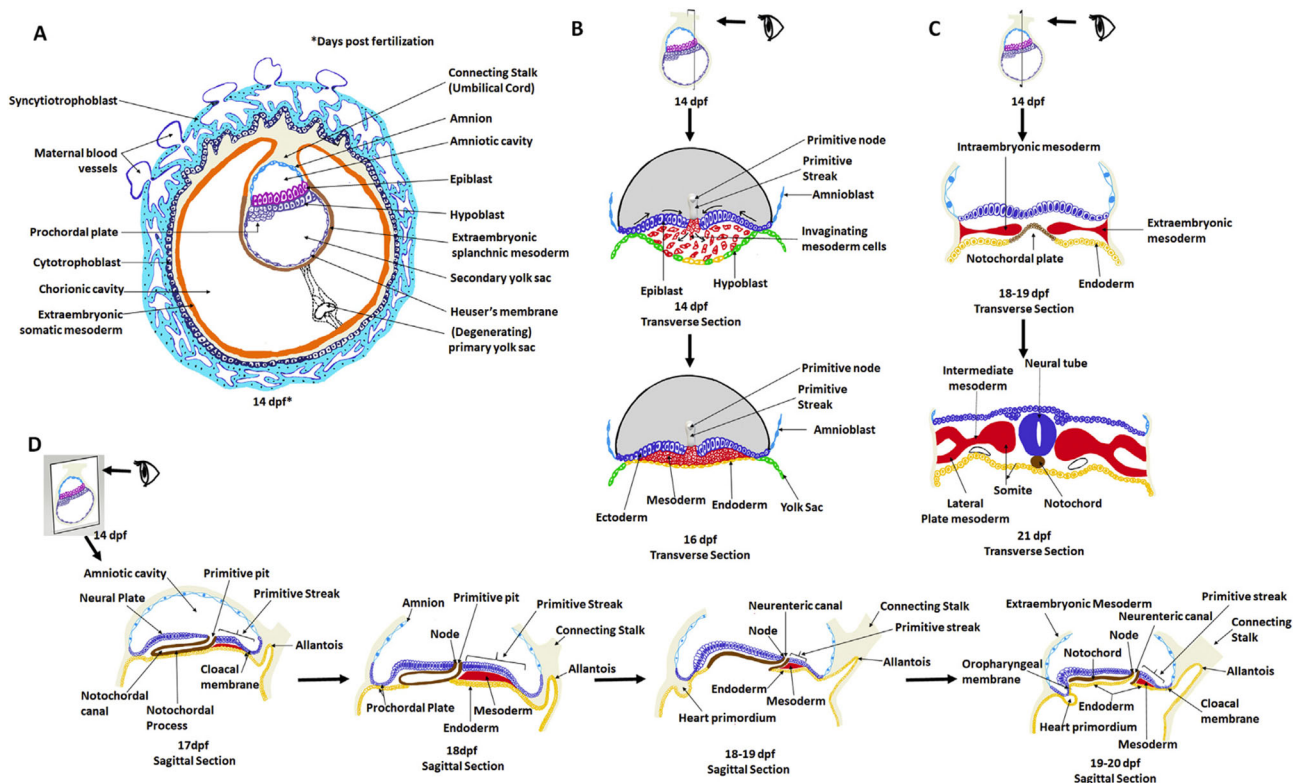


Fig.1. ヒトの原腸形成¹

体軸形成の分子機構として重要なのが、BMP (bone morphogenetic protein) , Wnt, FGF (fibroblast growth factor) などのモルフォゲンである。外胚葉は本来、神経系へ分化する潜在能力を持つが、BMPシグナルが存在すると表皮へ分化する。そのため、原始結節や軸性中胚葉から分泌されるBMP阻害因子 (chordin, nogginなど) によりBMPが抑制された領域で神経誘導が成立する²。

前後軸の形成には、Wnt, FGF, およびRA (retinoic acid) などによる後方化シグナルが重要である。これらは濃度依存的に後方 (脊髄側) の運命を誘導する一方、前方ではそれらの阻害因子や拮抗的シグナルが作用し、前脳領域の特性が維持される。すなわち、前後軸はこれら複数のシグナル勾配とその相互作用のバランスによって形成される。また、BMP勾配は背腹軸の原型を規定し、これら直交するシグナル勾配の統合により胚は基本的な座標系を獲得する³。

このようにして確立された軸情報のもとで、神経形成 (neurulation) が開始される。背側外胚葉は肥厚して神経板となり、細胞形態変化と再配列により神経管 (neural tube) へと変換される。この過程では神経板の折れ曲がりと閉鎖が起こり、同時に神経堤細胞が遊走する。

神経管形成に伴い、背腹軸の精緻化が進む。腹側では脊索およびfloor plateから分泌されるShh (sonic hedgehog) が強力な腹側化シグナルとして働き、運動ニューロンなどの分化を誘導する。一方、背側ではroof plateからのBMPやWntが背側化を促進する。こうして神経管は、腹側のbasal plateと背側のalar plateに分化し、機能的な神経系の基盤が形成される² (Fig.2)。

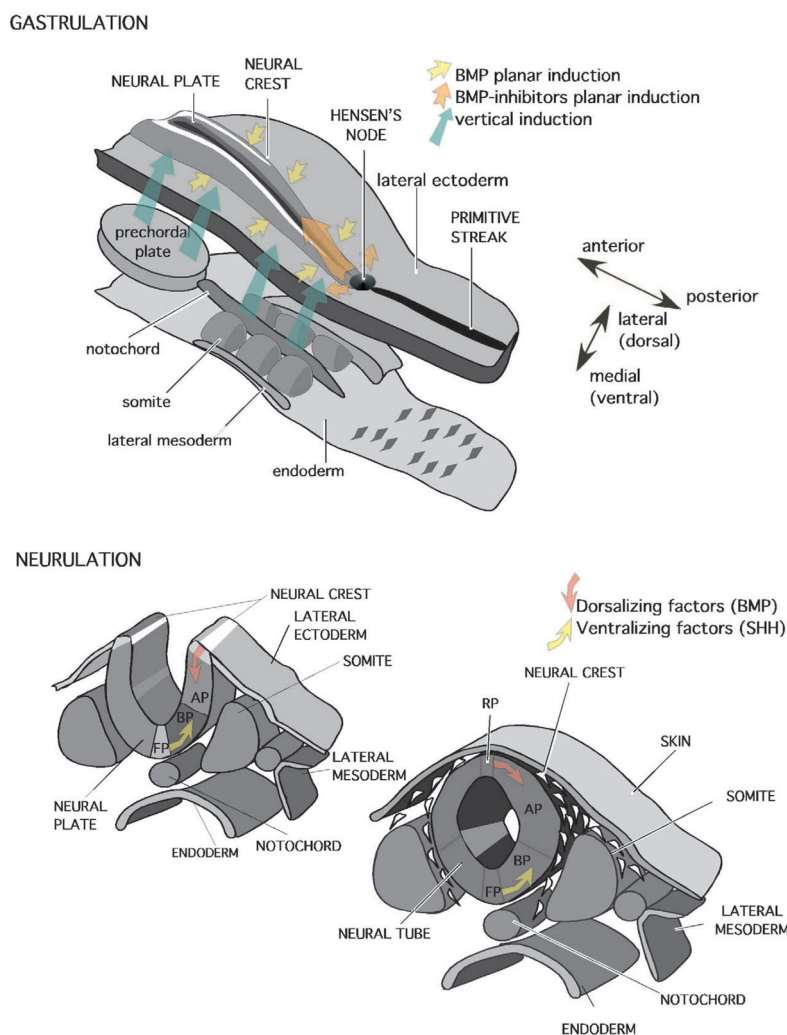


Fig.2. 神経形成²

以上より、gastrulationは体軸と三胚葉の基盤形成を、neurulationはそれに基づく神経系構築を担う連続的な過程である。BMP, Wnt, FGF, Shh, RAなどのシグナル勾配が時空間的に作用することで、複雑な体構造が精密に形成される。

Neuromere

神経管は前後軸に沿った分節構造であるニューロメア (neuromere) によって組織化される。これらは固有の遺伝子発現パターンと発生運命を持つ機能単位であり、中枢神経系の領域特異性の基盤を形成する⁵。

後脳ではロンボメア (rhombomere) が明瞭な分節構造として形成され、各セグメントは特定の脳神経核および神経回路と対応する (Fig.3,4)。この分節性は神経堤細胞の移動経路と密接に関連し、各ロンボメアから特定の神経堤細胞集団が特定の咽頭弓へと移動する。さらに、Hox遺伝子発現によって前後軸上のアイデンティティが規定される。また、Eph/ephrin系などの分子機構により境界での細胞混合が制限され、分節構造が維持される^{6,7}。

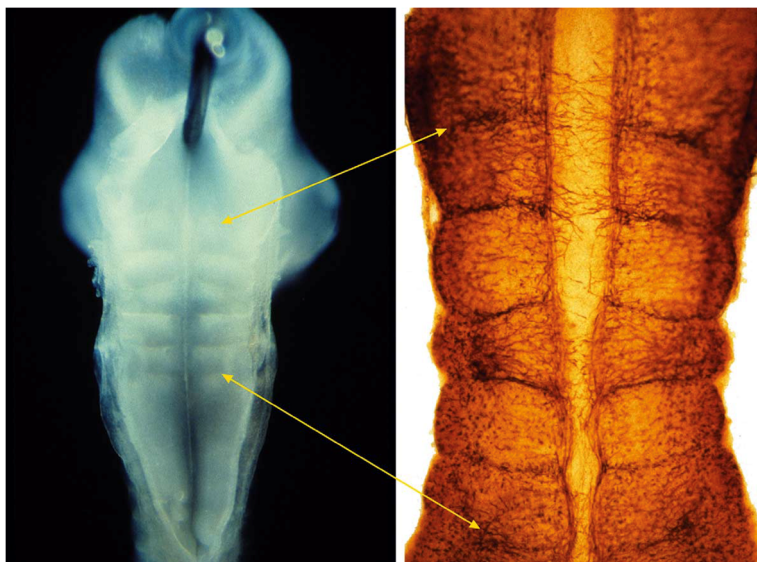


Fig.3. ニワトリ胚のロンボメア⁷ 上矢印：r1/2境界 下矢印：r6/7境界

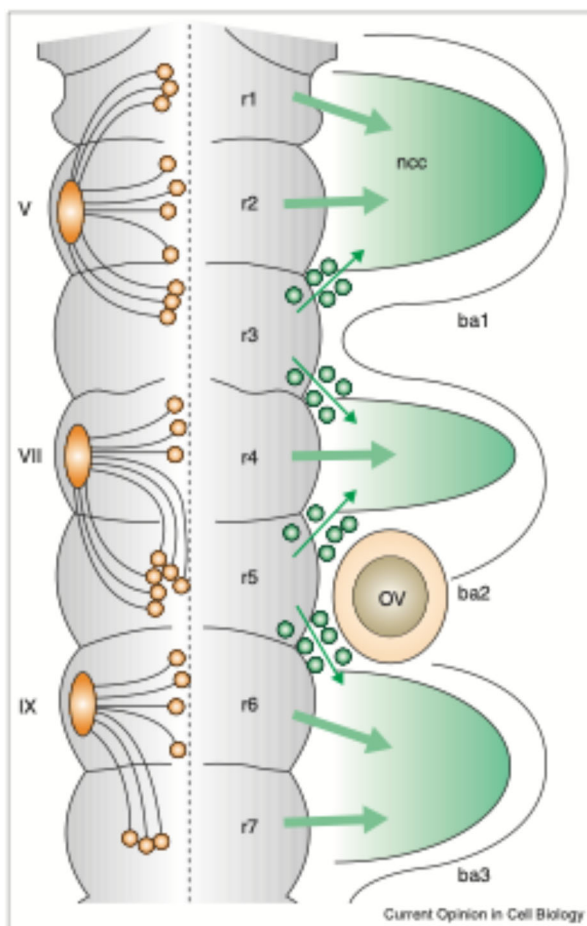


Fig.4. 後脳に分節構造・ロンボメア¹⁷

前脳では、prosomeric modelに基づき終脳および間脳が分節単位として再定義される。これにより神経管は、前後軸のニューロメアと背腹軸の区画（alar plate / basal plate）によって統合的に組織化される⁸（Fig.5）。

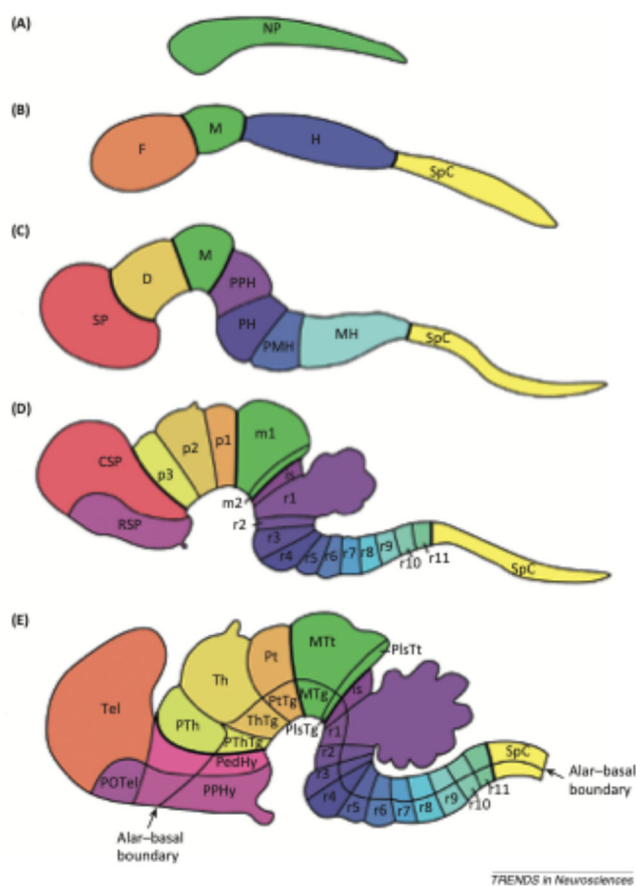


Fig. 5. Prosomeric model⁸

ロンボメアとHoxコードによる後脳分節

脊椎動物の頭部発生は、後脳の分節構造であるロンボメアと、それに対応するHox遺伝子発現、さらにそこから遊走する神経堤細胞の相互作用によって制御される。後脳はr1~r7（あるいはr8）に分節化され、それぞれが固有の分子アイデンティティを持つ機能単位として機能する^{6,7} (Fig.4)。一方、prosomeric modelでは、尾側へ拡張されたニューロメア概念としてr11までの区分が提案されている⁸ (Fig.5)。

これらの分節はHox遺伝子群の発現によって規定される。Hox遺伝子は共線性 (colinearity) を示し、前後軸に沿ったHoxコードを形成することで各ロンボメアのアイデンティティを決定する。このHoxコードは、神経堤細胞の運命決定に関わる遺伝子制御ネットワーク (gene regulatory network : GRN) の中核として機能する^{9,10,11} (Fig.6)。

神経堤発生は、GRNにより、誘導、分化運命の決定、脱離、移動、分化の段階を経て進行する¹²。各段階はWnt, BMP, FGF, Notchなどのシグナルと転写因子群の階層的制御により統合され、最終的に多様な細胞系譜へと分化する。

Hox遺伝子群はロンボメア境界に対応した発現境界を形成し、各分節に固有の分子アイデンティティを付与する^{10,13}。このコードは後脳内の神経核配置や運動ニューロンの分布を規定するだけでなく、そこから派生する神経堤細胞の移動および分化にも関与する^{7,11}。

さらに、ロンボメアの位置情報は異所移植実験によってその可塑性が検証されている。すなわち、前方のロンボメアを後方へ移植すると周囲環境に応じて後方化する一方、後方ロンボメアは比較的そのア

アイデンティティを保持することが示されている。このことは、Hoxコードが内在的プログラムであると同時に、環境シグナルによって修飾され得る動的なシステムであることを示唆する¹²。

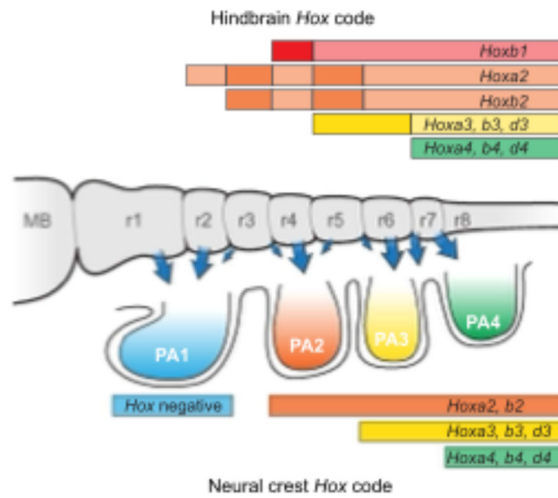


Fig.6. マウス後脳のHox遺伝子発現と咽頭弓の神経堤細胞¹⁰

神経堤細胞の移動と分節性

後脳で形成された分節性は、そこから遊走する神経堤細胞にも反映される。神経堤細胞はロンボメアに対応した位置から咽頭弓へと移動し、頭蓋顔面構造の形成に寄与する^{9,14} (Fig.7)。典型的には、r1/r2由来の神経堤細胞は第1咽頭弓へ、r4由来は第2咽頭弓へ、r6/r7由来は後方咽頭弓へと移動する。この移動パターンはHoxコードと密接に関連しており、各咽頭弓のアイデンティティは対応する神経堤細胞のHox発現によって規定される^{9,15,16,17} (Fig.6)。

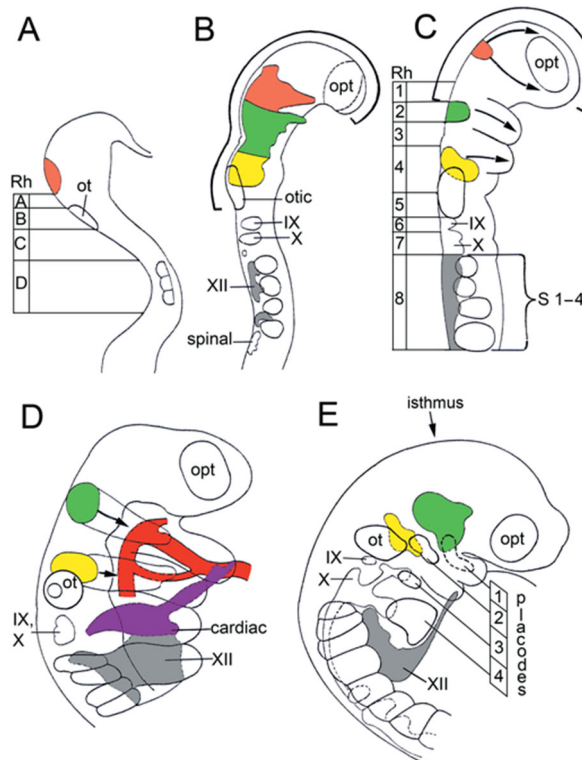


Fig.7. Carnegie stage 9-13の神経堤細胞と咽頭弓¹⁴

一方で、神経堤細胞の供給は連続的ではない。r3およびr5では神経堤細胞が比較的少なく、細胞死や移動制御によりストリーム間にギャップが形成される^{4,18}。これらの領域は主に分節境界の維持に寄与し、隣接する神経堤細胞集団の混合を防ぐ役割を担うと考えられる。

Hoxコードの可塑性

一方で、神経堤細胞の運命は完全に前決定されているわけではなく、移動先の環境に応じてHox発現や分化が調節されることが示されている^{4,9,18}。このことは、神経堤細胞におけるHox発現が神経管のもとと必ずしも一致しないことから支持される。

Hoxa2などのHox遺伝子は、後脳と神経堤細胞で部分的に独立した制御を受け、遊走過程においても発現が調節される^{4,9,18}。特にHoxa2は第2咽頭弓のアイデンティティを規定する代表的なマスター制御遺伝子である。第1咽頭弓はHox遺伝子を発現しない領域であり顔面骨格形成に特化するのに対し、第2弓以降ではHoxa2などが発現し、それぞれ異なる構造形成に関与する^{9,15,19}。

Hoxa2欠損では第2弓構造が第1弓様へと変換され、逆にHoxa2を第1弓に異所性発現させると第1弓構造が第2弓様へと変換される。このことから、Hoxa2は第2弓の形態形成プログラムを選択する上位因子と考えられる¹⁸。

咽頭弓環境との相互作用

さらに、咽頭弓の基本パターンは神経堤細胞単独ではなく、内胚葉・外胚葉・中胚葉との相互作用によって形成される。内胚葉は咽頭嚢形成やBMP・Shhなどを介した局所シグナルに関与し、外胚葉はFgf8などを介して咽頭弓の極性や歯胚形成に関与する。また中胚葉は筋原性細胞を供給するだけでなく、神経堤細胞におけるHox発現を維持するシグナルを提供し、神経堤由来骨格と中胚葉由来筋との前後軸対応を維持する¹⁸。

神経堤発生は、神経板境界の形成、仕様決定、上皮間葉転換、移動、分化といった段階からなる階層的なGRNによって制御される⁹。Hox遺伝子はこれら複数の段階に関与し、位置情報、移動経路、分化方向を統合的に調節する。また、自己調節および相互調節により発現パターンが安定化されるため、神経堤細胞は可塑性を保ちながらも適切な組織へと分化することが可能となる^{9,11}。

神経堤細胞は移動後もロンボメア由来のアイデンティティを一定程度保持し、頭蓋顔面骨格や筋付着の配置に寄与する¹⁷。この分節性は、後述する中胚葉由来組織との相互作用を通じて、機能的な頭部形態形成へと結びつく。

神経堤細胞と中胚葉の相互作用

頭部形態形成は、単一の細胞系譜によって規定されるものではなく、神経堤細胞と中胚葉由来組織の相互作用によって成立する統合的現象である¹⁶ (Fig.8)。神経堤細胞は主として骨格および結合組織を形成し、顔面や頭蓋底の骨構造の多くを担う。一方で、頭部筋の大部分は傍軸中胚葉に由来する。

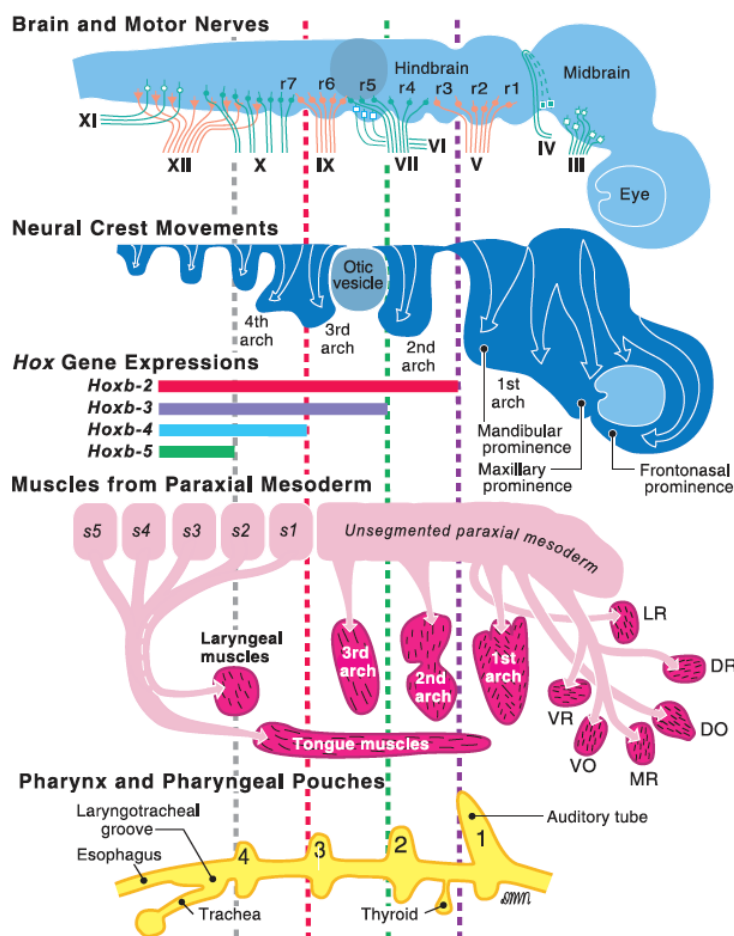


Fig.8. 咽頭弓における神経堤・脳神経・筋原基の対応¹⁶

頭部構造は異なる発生起源を持つ細胞群が機能的に統合されて形成される。神経堤由来の結合組織は筋の付着部位や配列を規定し、その結果として筋の空間的配置や機能的単位としての組織化を制御する¹⁶。すなわち、筋細胞自体は中胚葉由来であるものの、その最終的な配置や機能的特性は神経堤細胞との相互作用によって決定される。

このように、頭部形態形成は単一の細胞系譜に依存するのではなく、細胞間相互作用により統合的に制御される過程である。また、この相互作用はHox遺伝子による位置情報とも密接に関連しており、神経堤細胞はロンボメア由来の位置情報を一定程度保持したまま移動するが、その最終的な分化や組織構築は中胚葉由来組織との相互作用や局所シグナルによって修飾される。

さらに、頭部発生におけるこのような相互作用は進化的にも重要な意味を持つと考えられている。異なる細胞系譜間の協調的關係が、複雑な頭部構造の多様性を生み出す基盤となっている可能性がある。

頭部血管発生の基本機構

頭部における血管発生は、神経堤細胞と中胚葉由来細胞の協調によって成立する代表的な統合現象である^{15,16}。一般に血管内皮細胞は中胚葉由来であるのに対し、頭部では血管平滑筋細胞やペリサイトの多くが神経堤細胞に由来する。すなわち、椎骨-脳底動脈系は主として中胚葉由来細胞によって構成されるのに対し、内頸動脈系は主として神経堤細胞由来の平滑筋細胞およびペリサイトによって構成されるとされるが、領域や発生段階により両者の寄与は部分的に重複し得る (Fig.9)。

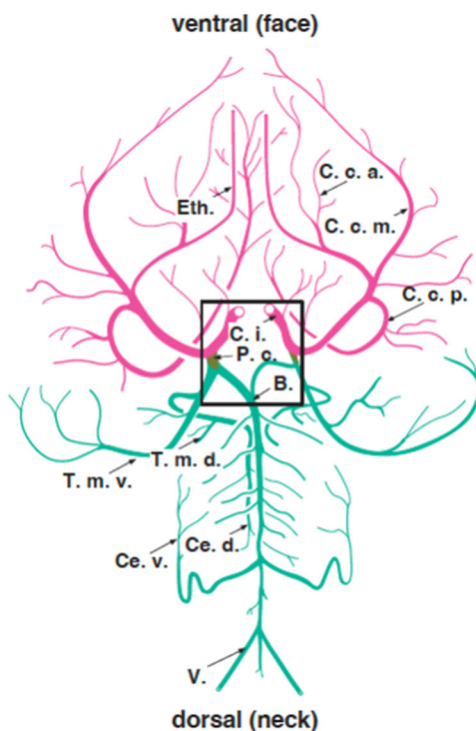


Fig.9. 頭部における血管発生¹⁵ ピンク：神経堤細胞由来 グリーン：中胚葉由来

神経堤細胞は後脳由来の位置情報，すなわちHoxコードを保持したまま咽頭弓へと移動し，その分化運命に反映させると考えられている。しかし，このHoxコードは完全に固定されたものではなく，周囲環境との相互作用により再調整され得る。すなわち，神経堤細胞の前後軸アイデンティティは，内在的な遺伝子発現プログラムと外部シグナルとの相互作用によって動的に制御される。

したがって，頭部構造の形成は異なる起源を持つ細胞間の相互作用によって成立する。特に神経堤細胞は，移動先の咽頭弓環境に応じてその前後軸アイデンティティや分化プログラムを再調整し得ることが示されており，局所環境が形態形成において重要な決定因子となる⁴。

神経堤由来の平滑筋細胞は血管壁の安定化や収縮機能に関与し，血流制御および血管リモデリングに重要な役割を果たす。一方で，中胚葉由来の内皮細胞は血管腔の形成や血液との界面機能を担う。これら両者の協調により，血管は単なる管構造ではなく，動的に機能する器官として成熟する。

さらに，神経堤細胞は構造的要素の供給にとどまらず，内皮細胞との相互作用を通じて血管の分岐やリモデリングを調節する。このような細胞間クロストークは，血管発生が単一の遺伝子プログラムではなく，多細胞間の相互作用によって制御されることを示している。

また，頭部血管系は神経軸のパターニングとも関連しており，神経堤細胞はロンボメア由来の位置情報を保持したまま血管壁構成要素として機能する。このため，血管分布や分岐パターンにも一定の分節的規則性が反映されると考えられる。

加えて，血管発生は血流や酸素分圧といった物理的要因の影響も受ける。初期血管網は比較的単純であるが，血流の開始に伴ってリモデリングが進行し，機能的な血管ネットワークへと再編成される。この過程では，遺伝子制御と環境要因が相互に作用しながら最終的な血管構造が決定される。

咽頭弓動脈と背側大動脈

頭部血管系の形成は，咽頭弓動脈（pharyngeal arch arteries）と大動脈系を中心としたダイナミックな再編成過程として理解される²⁰。発生初期には，心臓流出路から分岐する腹側大動脈（ventral aorta）と，一対の背側大動脈（dorsal aorta）が形成され，これらは各咽頭弓動脈によって連結される。

咽頭弓動脈は左右対称に形成される一過性の構造であり，発生の進行に伴って選択的な退縮と再構築を受ける。第1および第2弓動脈は早期に退縮する一方，第3，第4，第6弓動脈は持続し，頸動脈系や大動脈弓系の主要構造を形成する。この過程では単純な消失ではなく，部分的な残存や再配列が生じる点が重要である²⁰。

近年では，従来の「第1～6弓」という番号体系に対する再検討が進んでいる。特に「第5弓」は発生学的に明確な構造として存在しない可能性が指摘されており，咽頭弓および弓動脈は機能的・形態的特徴に基づいて再定義（第1弓：mandibular arch，第2弓：hyoid arch，第3弓：carotid arch，第4弓：aortic arch，最尾側弓：pulmonary arch）されることが提案されている²¹。

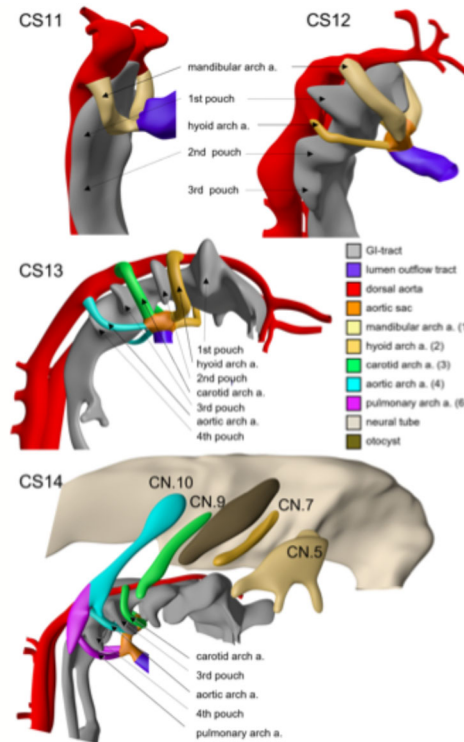


Fig.10. 咽頭弓と弓動脈の再定義²¹

一方，背側大動脈は初期には左右一対の血管として形成されるが，その後内側へ移動して正中で融合し，単一の大動脈を形成する。この過程には内皮細胞の移動，融合，増殖に加え，細胞置換などの動的現象が関与する。さらに，背側大動脈の内皮細胞は単一の起源ではなく，複数の前駆細胞集団から供給されることが示されている²²。

血管形成においては内皮細胞だけでなく，周囲の支持細胞の配置も重要である。神経堤由来の平滑筋細胞は血管壁の成熟に不可欠であり，血管の安定化や機能的分化に寄与する。頭部血管壁における神経堤細胞の寄与は，その起源レベルに応じて連続的に分布する。後部間脳および中脳由来の神経堤細胞

は、内頸動脈や前脳髄膜毛細血管など遠位血管の壁構造に関与し、より尾側の菱脳由来神経堤細胞 (r2, r4, r5など) は、上顎動脈、アブミ骨動脈、総頸動脈といった近位血管に寄与する。すなわち、血管が心臓から遠ざかるほど、その壁を構成する神経堤細胞の起源はより吻側へ対応する傾向を示す。一方で、隣接する起源の神経堤細胞は血管壁内で重複しながら分布し、連続的な構造を形成する。また、髄膜においては前脳領域のみが神経堤細胞由来であり、中脳以降とは明瞭な境界を示す¹⁵ (Fig.11)。

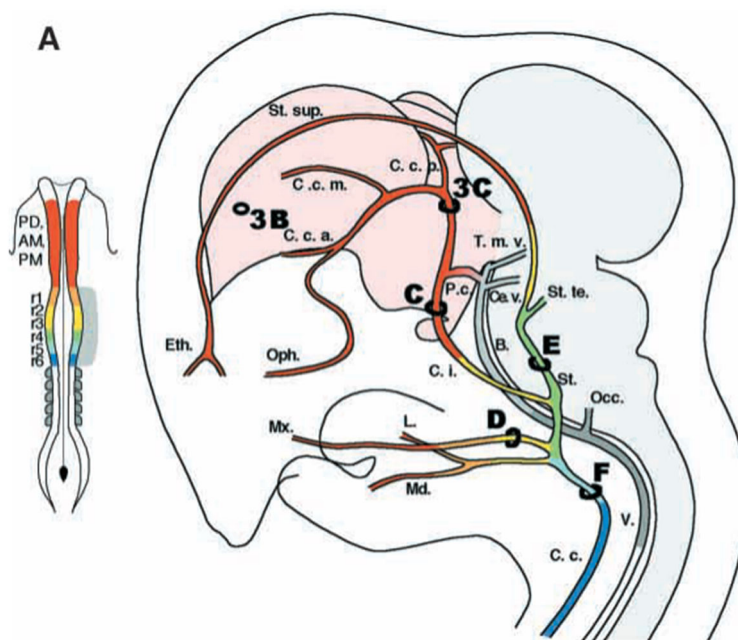


Fig.11. 頭部動脈における神経堤細胞の起源¹⁵

以上のように、頭部血管発生は、遺伝子制御ネットワーク、細胞動態、血流といった多様な要因が統合された動的プロセスであり、「規定性」と「可塑性」の双方を体現する発生現象といえる。

まとめ

頭部発生は、階層的かつ統合的なプロセスとして理解される。まず、gastrulationおよびneurulationにより体軸と神経系の基盤が形成される。続いて、neuromereによる分節構造が確立され、神経軸に沿った基本的な区画化が行われる。その後、Hox遺伝子による位置情報 (Hoxコード) が付与され、各セグメントのアイデンティティが決定される。神経堤細胞はこの位置情報を保持したまま遊走し、咽頭弓へと分布する。そして、中胚葉由来組織との相互作用を通じて、骨格・筋・血管といった複雑な頭部構造が形成される。特に血管発生においては、神経堤と中胚葉の協調に加え、血流などの環境要因も関与し、動的な再編成が進行する。

このように、頭部発生は遺伝子による規定と細胞間相互作用、さらに環境による可塑性が相互に作用しながら進行する動的なプロセスである。

参考文献

1. Ghimire S, Mantziou V, Moris N, Arias AM. Human gastrulation: The embryo and its models. *Dev Biol*, 474, 100-108, 2021.
2. Vieira C, Pombero A, Garcia-Lopez R, Gimeno L, Echevarria D, Martinez S. Molecular mechanisms controlling brain development: an overview of neuroepithelial secondary organizers. *Int J Dev Biol* 54:7-20, 2010.
3. Kiecker C, Lumsden A. The role of organizers in patterning the nervous system. *Annu Rev Neurosci* 35:347-367, 2012.
4. Trainor PA, Krumlauf R. Patterning the cranial neural crest: Hinbrain segmentation and hox gene plasticity. *Nat Rev Neurosci* 1:116-124, 2000.
5. Müller F, O'Rahilly R. The development of the human brain from a closed neural tube at stage 13. *Anat Embryol (Berl)* 177:203-224, 1988.
6. Lumsden A, Krumlauf R. Patterning the vertebrate neuraxis. *Science* 274:1109-1115, 1996.
7. Lumsden A. Segmentation and compartmentation in the early avian hindbrain. *Mech Dev* 121:1081-1088, 2004.
8. Puelles L, Harrison M, Paxinos G, Watson C. A developmental ontology for the mammalian brain based on the prosomeric model. *Trends Neurosci* 36:570-578, 2013.
9. Parker HJ, Bronner ME, Krumlauf R. A Hox regulatory network of hindbrain segmentation is conserved to the base of vertebrates. *Nature* 514:490-3, 2014.
10. Parker HJ, Pushel I, Krumlauf R. Coupling the roles of Hox genes to regulatory networks patterning cranial neural crest. *Dev Biol* 444 Suppl 1:S67-S78, 2018.
11. Hubert KA, Wellik DM. Hox genes in development and beyond. *Development* 150:dev192476, 2023.
12. Sauka-Spengler T, Bronner-Fraser M. A gene regulatory network orchestrates neural crest formation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:557-568, 2008.
13. Grapin-Botton A, Bonnin MA, McNaughton LA, Krumlauf R, Douarin NML. Plasticity of transposed rhombomeres: Hox gene induction is correlated with phenotypic modifications. *Development* 121:2707-2721, 1995.
14. O'Rahilly R, Müller F. The development of the neural crest in the human. *J Anat* 211:335-351, 2007.
15. Etchevers HC, Vincent C, Le Douarin NM, Couly GF. The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. *Development* 128:1059-1068, 2001.
16. Noden DM, Trainor PA. Relations and interactions between cranial mesoderm and neural crest populations. *J Anat* 207:575-601, 2005.
17. Köntges G, Lumsden A. Rhombencephalic neural crest segmentation is preserved throughout craniofacial ontogeny. *Development* 122:3229-3242, 1996.
18. Trainor PA, Krumlauf R. Hox genes, neural crest cells and branchial arch patterning. *Curr Opin Cell Biol* 13:698-705, 2001.
19. Creuzet S, Couly G, Le Douarin NM. Patterning the neural crest derivatives during development of the vertebrate head: insights from avian studies. *J Anat* 207:447-459, 2005.
20. Hiruma T, Nakajima Y, Nakamura H. Development of pharyngeal arch arteries in early mouse embryo. *J Anat* 201:15-29, 2002.
21. Graham A, Hikspoors JPJM, Anderson RH, Lamers WH, Bamforth SD. A revised terminology for the pharyngeal arches and the arch arteries. *J Anat* 243:564-569, 2023.
22. Sato Y. Dorsal aorta formation: Separate origins, lateral-to-medial migration, and remodeling. *Dev Growth Differ* 55:113-129, 2013.