

内頸動脈 Cranial/Caudal division の発生と破格

Development and Anomalies of the Cranial and Caudal division of Internal Carotid Artery

小泉聡

Satoshi KOIZUMI

東京大学医学部附属病院 脳神経外科

Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital

Keywords: Intracranial internal carotid artery (ICA) development, Cranial division, Caudal division, Vascular anomalies, Holoprosencephaly

はじめに

眼動脈遠位の内頸動脈の発生に関しては、数多くの破格が知られているもののその発生学的な解釈についての議論は相対的に少ない。その原因として、特にヒトの発生においては急速に発達する大脳新皮質に伴って形成される血管構造の成り立ちを、異なる時相の胎児切片等を断片的に観察するのみで後方視的に把握するのが困難な点が挙げられる。既存の資料を用いて勉強していると、むしろ「なぜここまでダイナミックに発達する動脈の構造が個体間で保存されているのか」の方が疑問に思えてくる。

本項では現在知られている頭蓋内内頸動脈の発生過程について概説したのちに、正常破格や大脳皮質形成異常における脈管発生について取り上げる。個別の破格の発生学的背景について各論的に詳述することはあえて行わないが、脳血管の発達に関連がありそうな数理モデルや分子生物学的背景についても簡単に紹介する。

① 頭蓋内内頸動脈発生過程の概説

眼動脈より分岐して遠位の内頸動脈は発生学的には cranial division と caudal division に分けられ、その分岐点は後交通動脈である。Padgett のヒト胚の観察では、Stage 1(頭殿長 4-5mm)より両者の分岐が確認できる¹。将来的には前大脳動脈となる cranial division はこの段階では主に嗅脳に終始しており primitive olfactory artery(POA)と呼ばれるが、Stage 3(頭殿長 7-12mm)になると POA はその近位から前脈絡叢動脈 AchA を分岐し、一方で本幹は大脳半球間裂を上行して前大脳動脈 ACA の原器となる²。この段階で一部の胚では将来中大脳動脈となる小さな分岐が見られる。この点において成人大脳を供血する血管として代表的な中大脳動脈は、発生学的には AchA および ACA よりも新しい血管であると言える。

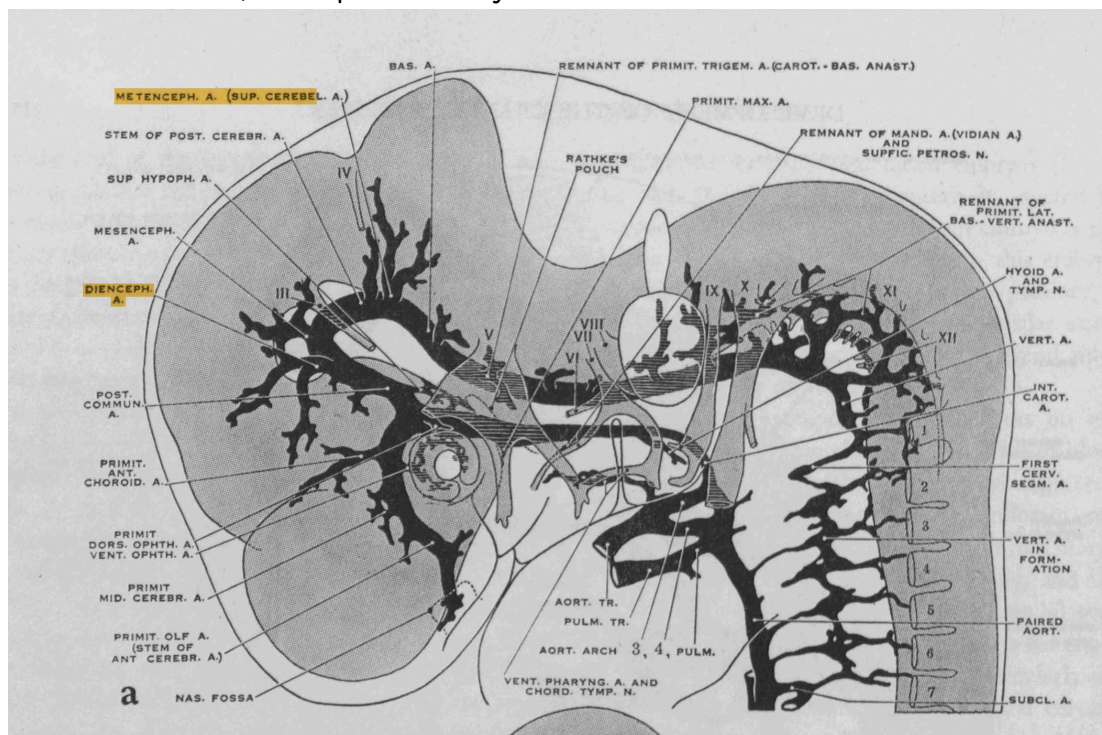
Stage 4 になると POA は将来の ACA 本幹となる内側枝と recurrent artery of Heubner となる外側枝に分かれる。左右 POA の内側枝はその近位で叢状の吻合を有しており、これが将来の前交通動脈となる。

Stage 6 になると大脳半球間裂を上行、ついで後ろ向きに走行する ACA が完成する。その末梢では上方内側から脈絡叢を栄養し、後述する AchA や後脈絡叢動脈と吻合する血管の存在が確認できるがこれ

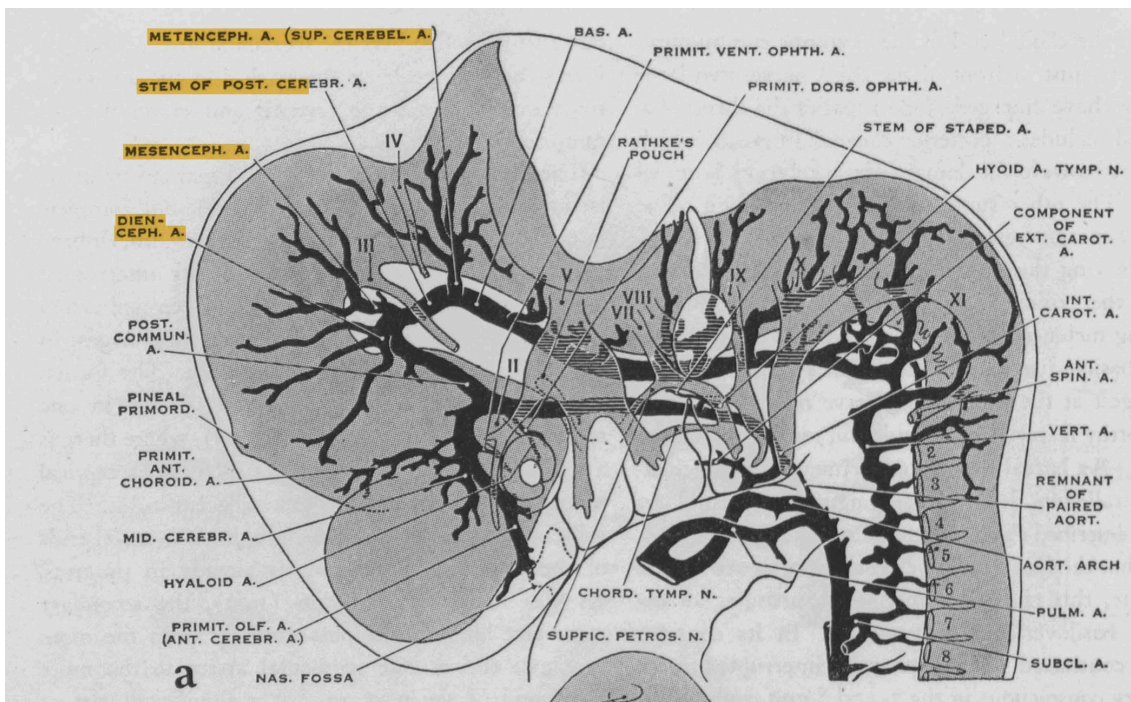
はのちに消退する。脈絡叢への血行を中心に考えると、Cranial division には ACA と AchA が属し、これらの2血管は末梢で choroidal arcade を作り、大脳辺縁系を栄養し、foramen of Monro で吻合する、ということもできる³。前交通動脈はこの stage の最後で完成し、ウィリス輪が完成する。完成直後の前交通動脈からは左右 ACA の間を上行する分枝が見られ、これは Median artery of the corpus callosum(MACC)と呼ばれる。成人で MACC が遺残した場合にはいわゆる third A2, triple A2 となる。発生初期に cranial division の最大の枝であった POA の走行は、成人では前大脳動脈の分枝とされる orbito-frontal artery に見て取れる。

Caudal division は後交通動脈と後大脳動脈の P1 segment および原始三叉動脈よりも頭側の脳底動脈からなる⁴。Padget の stage 3 (CRL 9mm)の時期には midbrain 上を背走して hindbrain の上で longitudinal neural artery と交通する。その近位端は後交通動脈であり、3rd nerve の前方で caudal division より出る分枝の一つが Posterior choroidal branch(後の後脈絡叢動脈 PchA)で、脈絡裂を走行しつつ diencephalon を栄養する primitive AchA の方向に向かう。このほか diencephalic artery, mesencephalic artery がみられる。3rd nerve 下方の caudal division の遠位は P1 segment および上小脳動脈となる(metencephalic artery)。

この段階で PchA は diencephalon と telencephalon の間を走行する lateral branch を出している。同時期の Primitive AchA は側頭後頭葉の脈絡叢および皮質にそれぞれ choroidal/telencephalic branch を出しているが、その分布は大脳の側頭後頭葉の発達に伴い次第に caudal division 支配に移行していく。Padget の stage 4-6 にかけて AchA の choroidal branch は PchA 支配に移行され、telencephalic branch も PchA 支配となることで成人の P2 以降の後大脳動脈が完成する(distal annexation)。成人血管解剖では PchA は後大脳動脈の枝とみなされるが、発生学的な起源としては PchA が先に存在し後大脳動脈はのちに発達していることになる。PchA の lateral branch の遺残は成人の外側後脈絡叢動脈であり,diencephalic artery の choroidal branch の遺残は内側後脈絡叢動脈である⁵。



(Fig4, stage 3)



(Fig 5 stage 4)

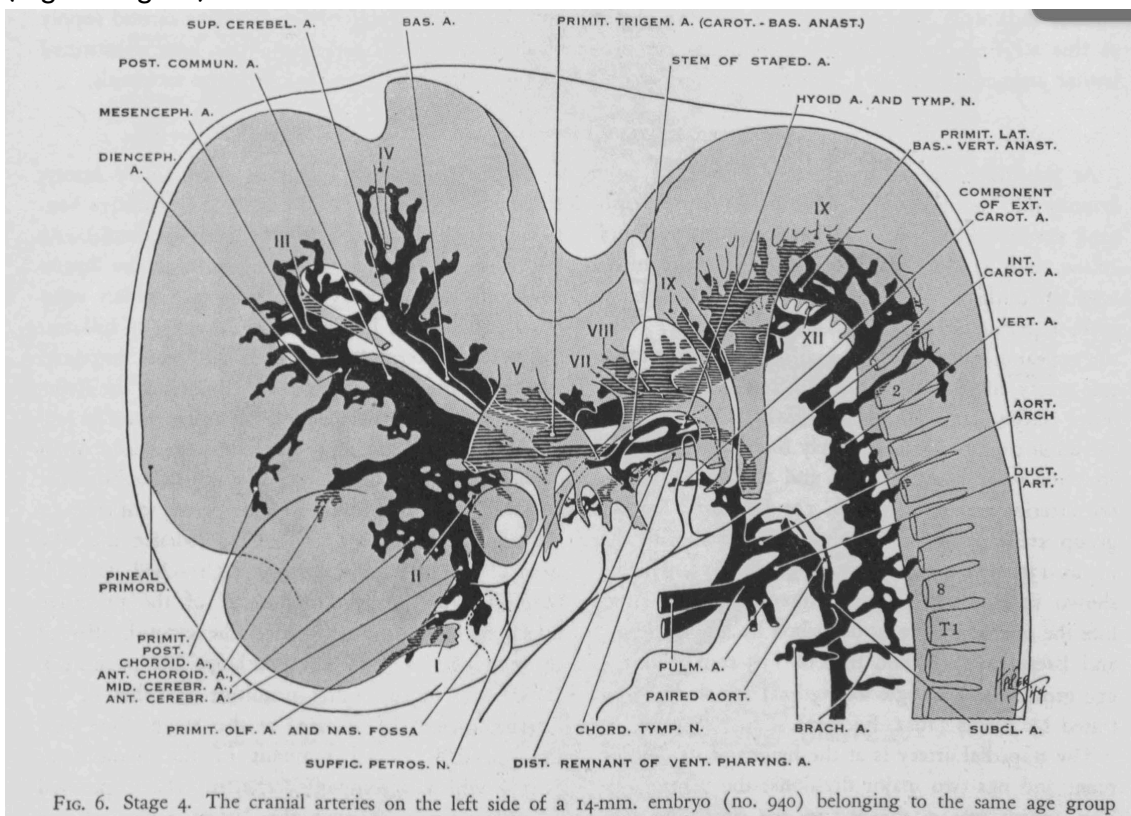
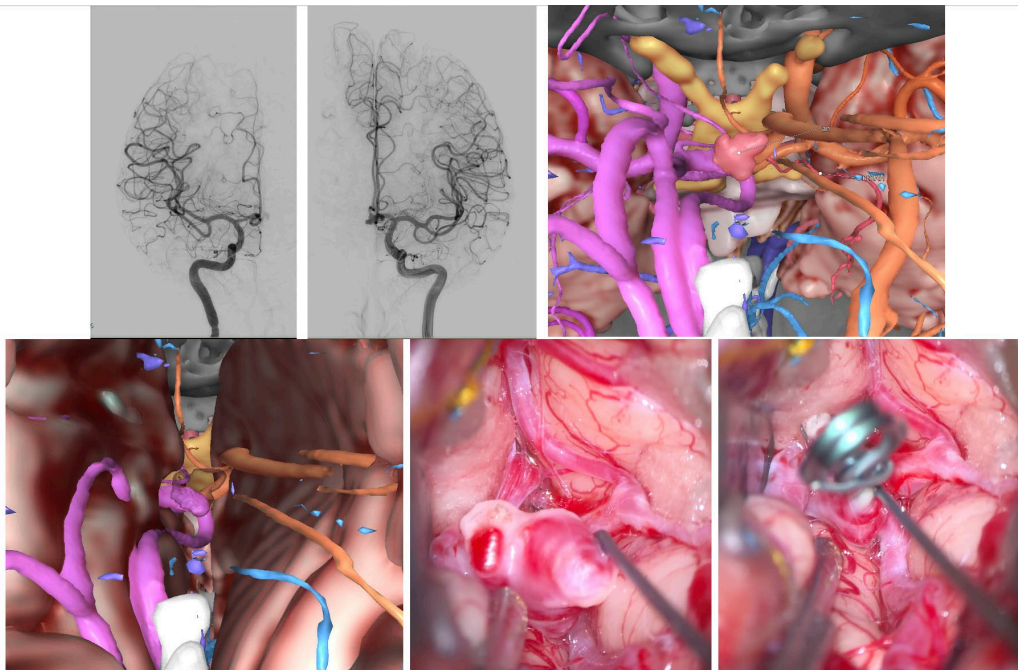


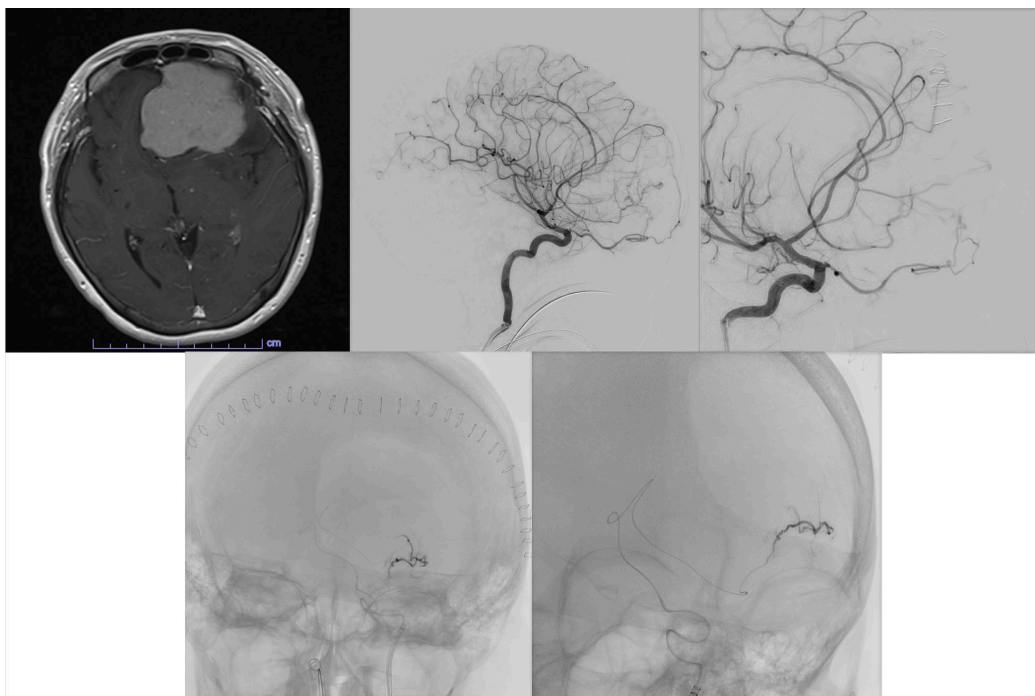
FIG. 6. Stage 4. The cranial arteries on the left side of a 14-mm. embryo (no. 940) belonging to the same age group

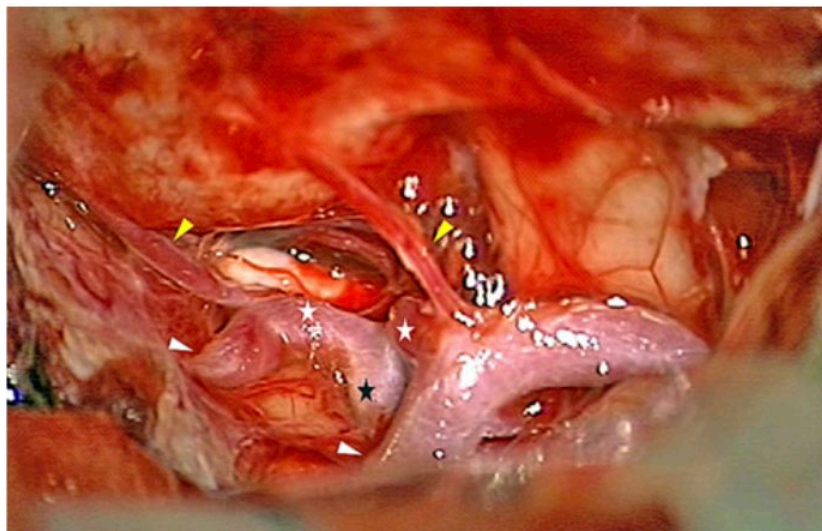
(Fig6 stage 4)



b. 前頭蓋底髄膜腫

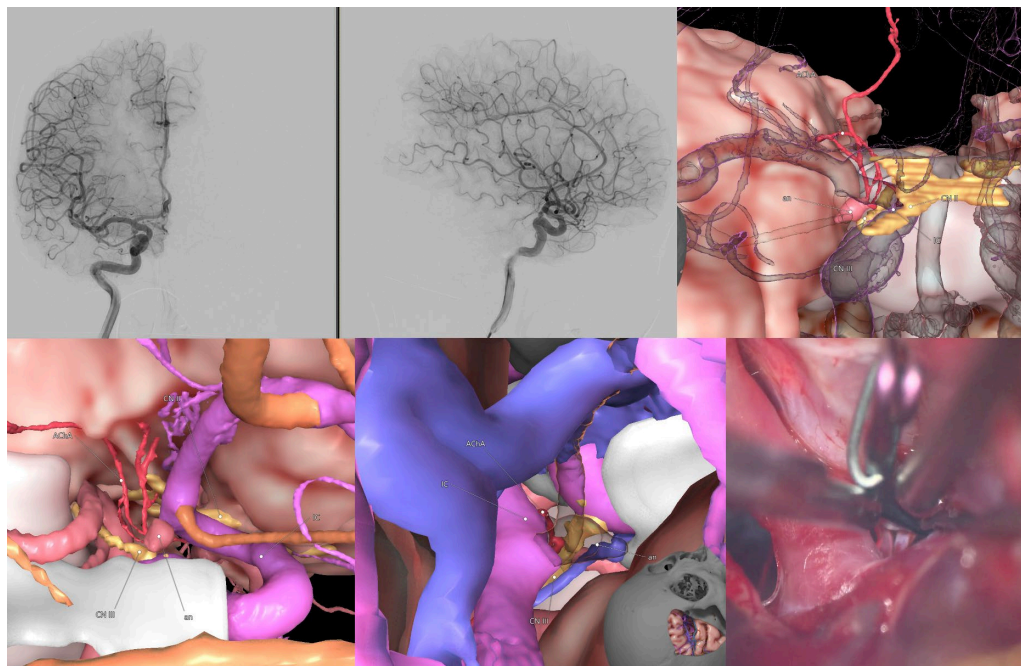
50代女性。右前頭蓋底部を主座とする大きな髄膜腫の患者。血管撮影では眼動脈から分岐する anterior ethmoidal artery と左 ACA A2 segment から分岐する orbitofrontal artery の両者が腫瘍に供血し、腫瘍内で吻合していた。眼動脈からの術前塞栓を企図したが十分遠位までのカテーテル到達が困難であり、ACA 経路で腫瘍近傍までカテーテルを進めてNBCA による塞栓を施行した。Orbitofrontal artery の遺残が腫瘍の供血血管として顕在化した例と思われた。腫瘍などがない場合に primitive olfactory artery 様の血管が嗅球や周辺の硬膜を栄養するのを血管撮影で確認するのは困難とされるが、Signorelli らは蝶形骨平面の髄膜腫の摘出の際に前頭蓋底硬膜を栄養する ACA feeder を術中所見にて同定したことを報告している⁹。





c. 前脈絡叢動脈の重複

50代女性。増大傾向の内頸動脈瘤にて当院紹介。精査で AchA 分岐部の 5mm 大不整形の動脈瘤と診断されたが、回転撮影を含む検討では動脈瘤のネックおよび体部から 2 本の AchA が分岐していた。3次元融合画像を含めた検討ではネックから出る AchA が主に側脳室内の脈絡叢に向かい、体部から出る AchA は前鼻孔質に向かっていった。2本の AchA の血流を直視下に確認しつつ動脈瘤を処理すべく前頭側頭開頭でのクリッピング術をおこなった。体部より出る AchA は術野で動脈瘤の裏より出る形となり確認に時間を要したが、企図した形でクリップをかけることができた。



d. 前交通動脈窓形成と重複上小脳動脈の“併存”

40代女性。頭痛発症のくも膜下出血にて当院に搬送され、まず鎮静下で行なった脳血管撮影では前交通動脈の小さな動脈瘤が疑われた。しかしコイル塞栓術を念頭に施行した全身麻酔下の血管撮影で同部位は動脈瘤ではなく前交通動脈の窓形成であることが判明した。出血源不詳のくも膜下出血として管理していたが、経過中に左上小脳動脈(SCA)近位に微小動脈瘤の出現を認めた。左 SCA は duplication が見られ動脈瘤は頭側枝の近位に存在していた。全身麻酔下にマイクロカテーテルを

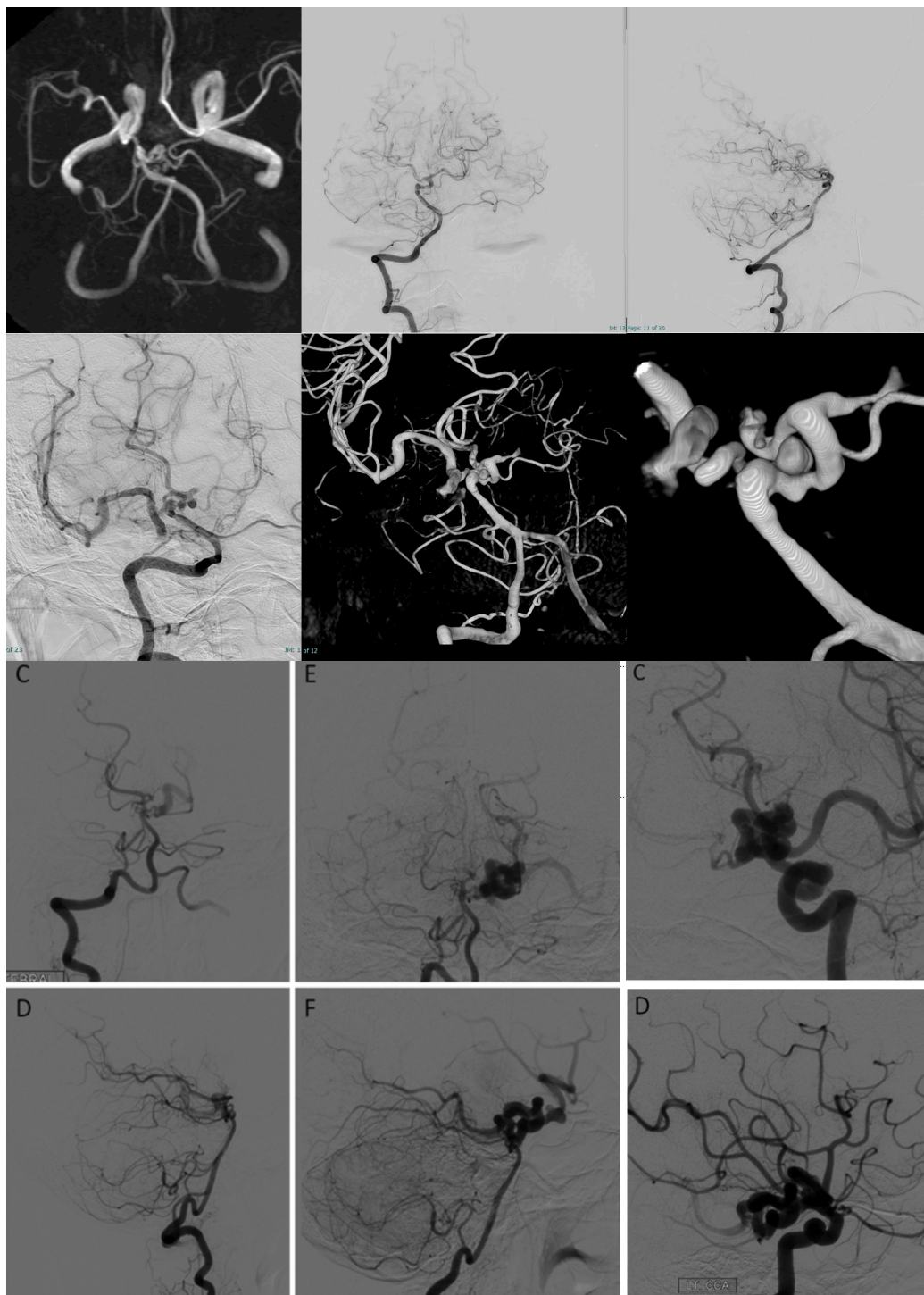
SCA の尾側枝に入れて撮影すると 2 本の SCA が遠位で吻合しており逆行性に頭側枝が描出される所見が確認できたので、そのまま動脈瘤と頭側枝の近位をコイルで塞栓した。患者は虚血症状の出現を認めず自宅退院となった。特に SCA の duplication は比較的好く遭遇するが、duplicated SCA が遠位で吻合している破格については渉猟した限りでは見つけれなかった。成人型の血管解剖のみを見ていると両者は関連のない破格の coincidence とも捉えられるが、前交通動脈と SCA はそれぞれ内頸動脈の cranial division と caudal division の末梢にあたり同様の stage で成熟していく血管である。

2017 年にトルコから出た脳動脈瘤患者の正常変異の合併率に関する CTA を用いた検討では、128 例中 74 例 (57.8%) に何らかの破格が見られたと報告されている。このうち複数の破格の併存を認めた症例は 22 例 (18 例で 2 つ、4 例で 3 つの破格あり) であった¹⁰。破格の発生の機序を考える上で、複数の破格の共存が単独の破格のそれぞれの発生率に比べて多いのかどうかは興味深い。複数の破格が併存する割合が多いとする報告も見られるが、どこまでを破格と判断するかは難しく、バイアスを免れない評価と思われる。



e. 脳底動脈頂部の pure arterial malformation

50 代女性。Incidental に指摘された脳底動脈頂部の異常血管網に対してフォロー中の患者さん。血管撮影では脳底動脈の SCA 遠位部から右 Pcom, P2 近位にかけて血管の蛇行と径不整を伴う異常血管を認め、P1 からは下前方に突出する小さな動脈瘤の存在も認めた。右 SCA は認めず、発達した AICA が SCA 領域を逆行性に灌流していた。一方で動静脈シャントは認められず、pure arterial malformation の診断のもと経過観察中である。8 年の経過で明らかな形態変化は認めていない。McLaughlin らは 30 年安定していた同部位の pure arterial malformation を報告している¹¹。この症例報告には内頸動脈の発生学的起源についての考察はないが、2 例とも患側 P2 以遠の血管描出は正常であり、ICA caudal division の発生過程で見られる幼弱な血管が何らかの原因で成熟型にいたらずに遺残したものと考えられる。対応する ICA cranial division の発生について考えたときには、2 例とも患側 A1 の無形成が併存している点も興味深い。



③ 病的な頭蓋内動脈の発生：全前脳胞症

前項にまとめたごとく成人の ICA の形態については決して均一ではなく、細かく評価していくと個体発生の過程を反映した破格は稀ならず見られる。脳血管の発生において、特にヒトをはじめとする哺乳類においては終脳の急速な発達が大きく影響することは想像に難くない。本項では終脳の形成異常の極端な例として全前脳胞症を取り上げ、その患児の脳血管解剖について既報をまとめる。

全前脳胞症 holoprosencephaly は前脳胞から終脳、間脳が分化する妊娠 4-6 週(Padget の stage 5-8 に相当)に左右の半球性の分離が見られずに起こる形成異常である。出生する頻度は 16,000 分娩に 1 例

とされる。半球脳の分離が不十分なものから順番に無葉型 alobar, 半葉型 semilobar, 分葉型 lobar の3型に分類される¹²。Holoprosencephaly 患者の 28%では原因となる遺伝子変異が指摘できるとされており、その代表的なものが sonic hedgehog(SHH)およびその下流のシグナル伝達因子の突然変異である。正常の終脳の発生において SHH は終脳腹側正中で発現し、その濃度勾配が背腹方向および内外側方向の終脳の形態形成に関わると考えられている。

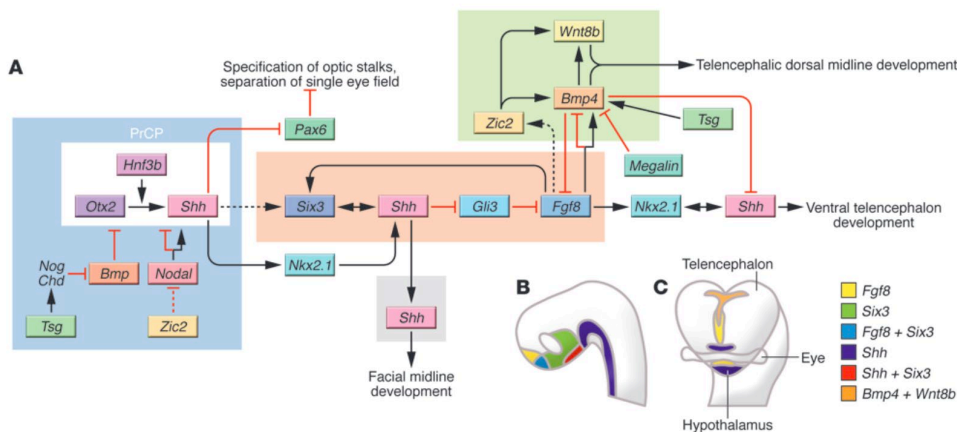
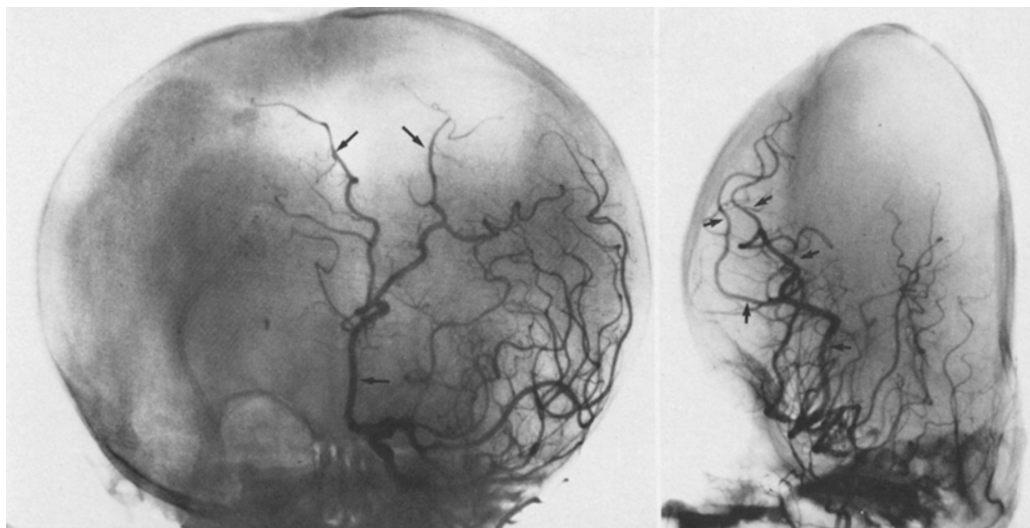


Figure 5 Mechanistic model of telencephalon development in normal and HPE conditions. (A) Model of normal mammalian telencephalic development.

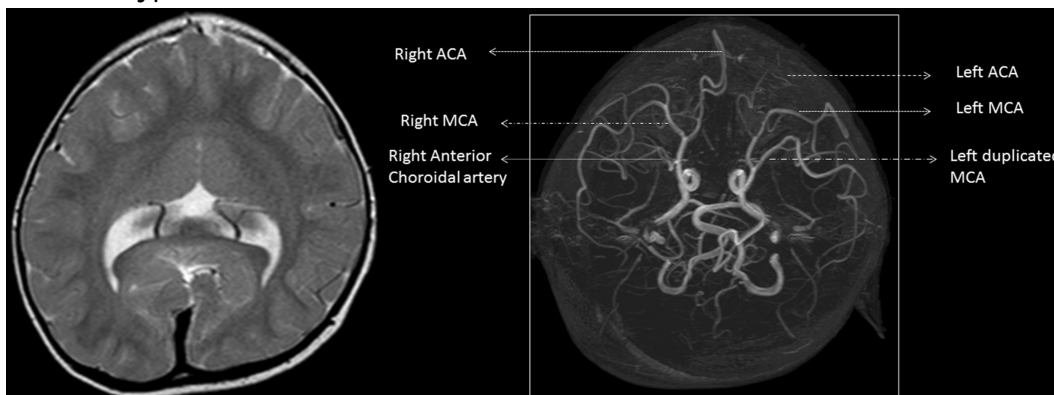
Osaka らは holoprosencephaly 患児 7 例の血管撮影を含めた画像所見をまとめて報告している¹³。大脳半球間裂が形成されない alobar type では前大脳動脈は azygos ACA となり、前頭骨の直下を蛇行しながら走行する。MCA の M1 segment は欠損するか非常に短く、MCA の分枝が直接 IC tip (発生学的には IC cranial division) より分岐する。側頭葉の発達不良に伴い、側面像でも典型的な Sylvian triangle は見られない。これらの所見は成人型の MCA が前頭葉および側頭葉の発達に伴って形成されること、発生学的にはより新しい血管であることを反映していると考えられる。



(AP, Lat しか画像がないが、AchA と MCA の弁別も困難である)

Pendharkar らはこの 1 歳の患児における MRA 所見を報告している¹⁴。MRI では前頭葉は左右の分離がない一方で頭頂後頭葉は左右大脳半球の分離が見られ、semilobar type と診断された。MRA では右 ICA が alobar type の azygos ACA 様に前頭骨直下を走行する一方、左 ICA から低形成な左 ACA の走行が追える。なお Acom は欠損している。ICA より外側に分岐する MCA に相当する分枝が見られ、Alobar

type よりもその形状は正常なものに近いが、より近位からでる右 AchA が発達しており、また対象な部位から出る左の血管は側頭葉皮質に至っており、duplicated MCA と考えられる。AchA と duplicated MCA の発生学的な相同性を示唆するものと考えられる。なお、本報告では詳述されていないものの、両側 PCA は adult type となっており、後方循環の血管に著しい破格は見られない。



まとめると、全前脳胞症では眼動脈以遠の内頸動脈の正常な発達が著しく阻害されていることがわかる。脳の正常な発達が成人型の脳動脈の成熟に必須のプロセスであることが示唆されるが、では脳の発達は脳血管の発達にどの様に影響するのか？以降の項ではこの疑問について考える上で示唆的な研究を紹介していく。

④ 脳動脈の発生に関連する数理モデル

1926 年にプリンマー大学の生物学者であった Cecil D Murray はのちにマレーの法則と呼ばれる理論を発表し、ヒトの血管系は効率的に輸送をする上で最適化される様に構成される、ということ初めて主張した¹⁵。Murray の理論において、血液循環に必要なエネルギー消費は以下の二つの相反するコストの和として表される。

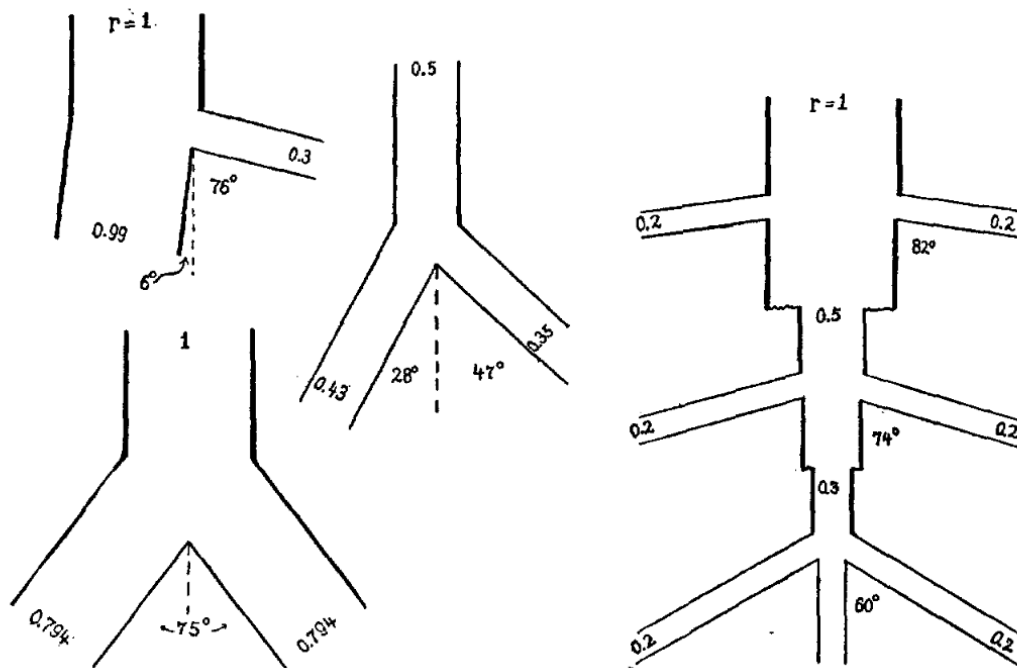
1. Viscous friction : 血液の粘性によって生じる摩擦のエネルギー 血管が細くなると高くなる。
2. Metabolic cost : 血液量を維持するためのエネルギー 血管が太くなると上がる。

Murray は円管内の層流流れに関するポワズイユの法則をもとにした比較的シンプルな数理モデルをもとに、最もエネルギー効率の良い血管径は流量の3乗に比例することを導出している。

血管分岐においてもこの法則は成り立ち、数式上は血管分岐前の血管径を R_0 、分岐後の血管径を R_1, R_2 とすると以下の関係が導かれる。この式は数値流体力学による脳血流のシミュレーションをする際、動脈瘤の入り口や出口の血流量を条件として入力する際に現在でも広く用いられている。

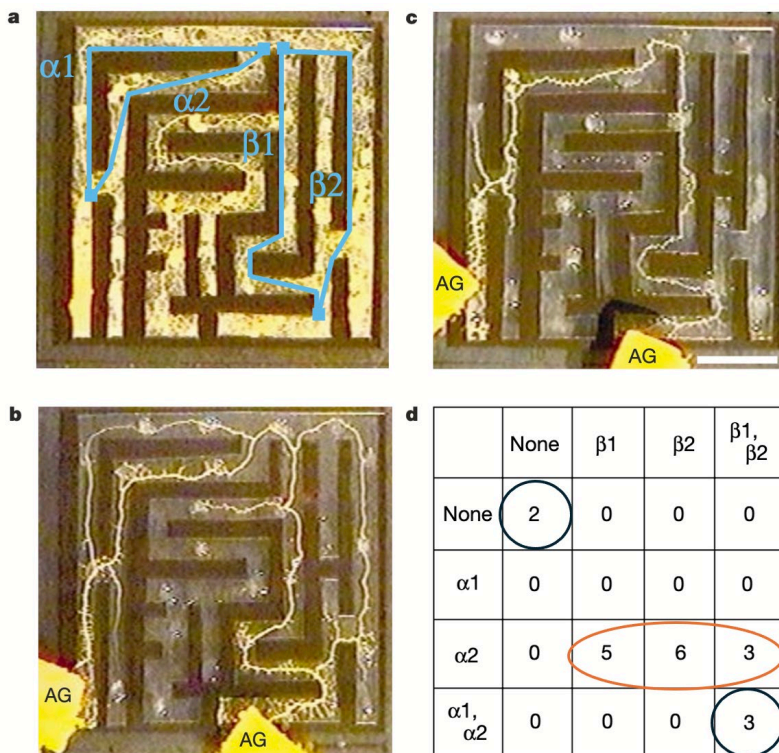
$$R_0^3 = R_1^3 + R_2^3$$

また、Murray は同様の数理モデルをもとに血管の分岐角度についても検討しており、"THE PHYSIOLOGICAL PRINCIPLE OF MINIMUM WORK APPLIED TO THE ANGLE OF BRANCHING OF ARTERIES"と題された論文中にエネルギー効率が最も良い血管分岐パターンを示している¹⁶。



上に上げたシェーマはいずれも分岐前後の各血管の流量（脳各部位での血液需要）を定義したときに数理的に導出されるものであるが、我々が日常的に目にする脳血管の分岐パターンとの相同性に驚かされる。同時に、前述の pure arterial malformation においてはこのような効率的な血管分岐パターンの形成が何らかの原因で阻害され、非効率的な血管走行や分岐のパターンが遺残しているのではないかと推察できる。非効率的な血管構築が何らかの原因で遺残した場合には局所の血管でのエネルギー損失が多くなること、すなわち同部位での血管壁にかかるストレスが大きくなることが想定され、脳動脈瘤の形成機序を考える上でも示唆に富む。

血管発生からは一旦離れるが、中垣らは中枢神経系を持たないアメーバ状の単細胞生物であるモジホコリ (*Physarum polycephalum*) という粘菌がエサの配置パターンに応じて仮足を伸ばして最適なネットワークを構築する現象について 2000 年に *Nature*, 2010 年に *Science* 誌に報告し、この功績により二度のイグ・ノーベル賞（2008 年：認知科学賞, 2010 年：交通計画賞）を授与している。2000 年の *Nature* 誌において、中垣らは迷路の上にモジホコリをシート状に配置した上で入り口と出口に食餌を置き、*Physarum* が餌に集まりつつ入口と出口を結ぶ最短ルートに仮足を残す形で迷路を「解く」ことを示した¹⁷。この研究はしばしば単細胞生物の「賢さ」を示しているとマスコミ等で取り上げられている。しかし我々にとってより興味深いと思われるのは、モジホコリ仮足は毎回最短経路を通るわけではなく、非効率的な経路（側副路、と言い換えても良い）が残る場合もあること、さらに稀には 2 点の間を結ぶ経路が形成されない場合もみられた点ではないかと思われる。最適な経路への選択圧はあるものの、確率分布におけるゆらぎの中で非効率的な経路が遺残することもありうるのは脳血管における破格の形成機序を考える上でも興味深い現象と思われる。



2010年のScience発表の論文においては、彼らは関東地方の主要36都市の配置に合わせ食餌を配置し、モジホコリがこれらの間に仮足を形成する中で実際の関東の鉄道網と酷似したネットワークが形成されることを示した¹⁸。さらにこのネットワーク形成について、①よく用いられる経路は太くなる、②効率の悪い経路は減衰する、③全体としての経路を構成する物質量は維持される、といったシンプルな原則を用いて数理モデル化し、数理モデルから導き出される経路と粘菌が形成する経路の強い相同性を示している。生物における輸送ネットワークが効率性や部分的な切断に対する堅牢性、低コストのバランスを最適化する様に形成されることが鮮やかに示されている。

これらの研究を元に考えると、ヒト脳動脈の様なより複雑な脈管形成においてもこの様な最小仕事を原則とする自律的なパターン形成が果たす役割は小さくないこと、一方で適応型ネットワークの解は単一ではなく、稀ではあるが非効率的な側副路が残ることがイメージしやすい。

実際脳動脈の破格と脳動脈瘤の発生や増大、破裂が関連するというのは単なる出版バイアスではなく、複数の観察研究で示されている^{19,20}。破格は最適化されていない血管構築の遺残であると考え、そのような経路が残る場合に長期的な血行力学的負荷が高くなり動脈瘤の形成につながるの直感的にも理解しやすい。

⑤ 脳動脈発生に関わる分子生物学

生物を栄養する血管網は、脈管形成 vasculogenesis と血管新生 angiogenesis の2つの過程で発達する。脈管形成は血管内皮の前駆細胞である angioblast による新生管腔形成である。一方で血管新生は migration, sprouting, pruning という複雑な remodeling process であり、primary vascular network から functional vascular system を構築する過程である²¹。Angiogenesisこそ、前項で見てきた脈管系の最適化であるということもできる。本項では Angiogenesis にかかわる分子生物学的背景について現在報告されていることをまとめる。

2000年代以降、分子生物学の観点からも中枢神経系および末梢神経系のパターン形成がこれらを栄養

する動脈ネットワークの構築に影響を与えていることが明らかになっている。Sensory neuron あるいは Schwann cell は内皮細胞における arterial marker の発現を誘導し、神経細胞の走行に並列する動脈の形成には中枢神経系から分泌される VEGF のシグナル伝達が必要であることが示されている²²。このほかのシグナル伝達因子として、PDGF, TGF- β , Angiopoietin などの関与も知られている。

大動脈弓の左右非対称的な発生においては、Pitx2 という左右性を決める遺伝子とこれに付随して起こる血流現象が相互作用することで右第6頰弓動脈のアポトーシスによる消失につながるということが明らかにされている²³。分子生物学的なシグナル伝達と血流による動的なリモデリングが相互作用しながら複雑な血管構築が完成していくことが鮮やかに示されており、脳血管でも似たような機序でダイナミックに血管発生が起こっていることが想像できる。

終わりに

頭蓋内内頸動脈の発生について概説した。個体発生の基本的なパターンはホメオボックス遺伝子などによって規定されている（脳血管はあらかじめ決められた設計図に沿って形成される）面もあるが、哺乳類、特にヒトにおいて著しく発達した大脳新皮質の脈管発生においては血液と血管壁の流体力学的な相互作用や効率的な脈管システムの維持といったシンプルな数理モデルに従う適応型のネットワーク構築／再編（脳血管は流体の物理的的刺激に応じて最も効率的な流路を形成する様に構築される）も重要な役割を果たすと考えられる。双方向的な視点から考察することで、脳動脈瘤をはじめとする成人脳動脈疾患の発生機序を考える際にも新たな視座を生む可能性がある。

References

1. Padgett D. The development of the cranial arteries in the human embryo. *Contributions to Embryology*. 1948;32.
2. Bonasia S, Smajda S, Ciccio G, Bojanowski MW, Robert T. Embryology of the anterior communicating artery complex: implications on possible adult variants. *Surg Radiol Anat*. 2022;44(5):737-748.
3. 小宮山雅樹. 脳血管の機能解剖. 脳神経外科. 2005;33(3):213-224.
4. Lasjaunias P, Berenstein A, Terbrugge K. *Surgical Neuroangiography*. Vol 1. 2nd ed. Springer-Verlag; 2011.
5. Moffat DB. The embryology of the arteries of the brain. *Ann R Coll Surg Engl*. 1962;30(6):368-382.
6. Sadler TW. ラングマン人体発生学. 12th ed. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2024.
7. Nishimura YV, Shikanai M, Hoshino M, et al. Cdk5 and its substrates, Dcx and p27kip1, regulate cytoplasmic dilation formation and nuclear elongation in migrating neurons. *Development*. 2014;141(18):3540-3550.
8. Sibiyi G, Omotoso BR, Harrichandparsad R, Lazarus L. Exploring the anatomical configurations of the cerebral arteries in a cohort of South African patients. *Sci Rep*. 2024;14(1):6060.
9. Signorelli F, Scholtes F, Kauffmann C, McLaughlin N, Bojanowski MW. Dural artery from the anterior cerebral artery to the planum sphenoidale. *Acta Neurochir*. 2010;152(10):1807-1808.
10. Orakdogan M, Emon ST, Somay H, Engin T, Is M, Hakan T. Vascular Variations Associated with Intracranial Aneurysms. *Turk Neurosurg*. 2017;27(6):853-862.
11. McLaughlin N, Raychev R, Duckwiler G, Martin NA. Pure arterial malformation of the posterior cerebral artery: importance of its recognition. *J Neurosurg*. 2013;119(3):655-660.
12. Geng X, Oliver G. Pathogenesis of holoprosencephaly. *J Clin Invest*. 2009;119(6):1403-1413.
13. Osaka K, Matsumoto S. Holoprosencephaly in neurosurgical practice. *Journal of Neurosurgery*. 1978;48(5):787-803.
14. Pendharkar H, Venkateshappa BM, Prasad C. Variant course of bilateral anterior cerebral artery in

- semilobar holoprosencephaly. *Surg Radiol Anat.* 2015;37(10):1195-1198.
15. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1926;12(3):207-214.
 16. Murray CD. THE PHYSIOLOGICAL PRINCIPLE OF MINIMUM WORK APPLIED TO THE ANGLE OF BRANCHING OF ARTERIES. *J Gen Physiol.* 1926;9(6):835-841.
 17. Nakagaki T, Yamada H, Tóth Á. Maze-solving by an amoeboid organism. *Nature.* 2000;407(6803):470-470.
 18. Tero A, Takagi S, Saigusa T, et al. Rules for Biologically Inspired Adaptive Network Design. *Science.* 2010;327(5964):439-442.
 19. Hindenes LB, Ingebrigtsen T, Isaksen JG, et al. Anatomical variations in the circle of Willis are associated with increased odds of intracranial aneurysms: The Tromsø study. *J Neurol Sci.* 2023;452:120740.
 20. Scullen T, Mathkour M, Dumont A, Glennon S, Wang A. Intracranial Aneurysms in the Context of Variant Cerebrovascular Anatomy: A Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2022;165:58-68.
 21. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J. Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature.* 2005;438(7070):937-945.
 22. Mukoyama Y, Suke, Shin D, Britsch S, Taniguchi M, Anderson DJ. Sensory Nerves Determine the Pattern of Arterial Differentiation and Blood Vessel Branching in the Skin. *Cell.* 2002;109(6):693-705.
 23. Yashiro K, Shiratori H, Hamada H. Haemodynamics determined by a genetic programme govern asymmetric development of the aortic arch. *Nature.* 2007;450(7167):285-288.