

Neural Crest and Cephalic Neurocristopathy

大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科

Department of Neuro-Intervention
Osaka City General Hospital

小宮山雅樹

Keywords: aorta, ACTA2 mutation, internal carotid artery, neural crest, neuro-cristopathy, occlusion of the circle of Willis, and PHACE syndrome

1. Neural crest 神経堤

第4の胚葉と例えられる神経堤 neural crest (NC)は、発生の初期に一時的に認められる多能性細胞である。1868年にスイスの解剖学者のWillhelm His Sr. [1831-1904]により報告された [1]。Slide 1. 神経管のbasal motor plateとalar sensory plateを分ける前後軸に沿ったsulcus limitansはsulcus limitans of His (1893)と言われるように、彼の名を残している。同じ名前の息子のWillhelm His Jr. [1863-1934]は、心臓のbundle of His (His束)にその名を残している。神経板の最も外側に形成される神経ひだneural foldから前後軸に沿って左右・一列に並んだNCをHisはZwischenstrang (intermediate cord)と呼び、基底膜から離れ、末梢神経の脊髄神経節に遊走するNC細胞 (NCC) を観察したHisはNCをganglionic crestと名付けた。NCという名称は1879年にMarshallが初めて使っている。彼はNCの前にneural ridgeと記載し、のちにNCと変更した [2]。

20世紀前半は、主に魚類・両生類などの下等脊椎動物でNCの研究は行われたが、1970年代は、Nicole Le DouarinらによるニワトリとウズラのchimeraによりNCの研究 (chimeric study) は飛躍的に進んだ [3]。Slide 2. 彼女らはニワトリ(クロマチンが核内に均等に分布している)とウズラ (クロマチンが核小体に集まっている) の細胞核の染色性の差を巧みに利用し、NCやそのほかの神経管の各部位のfate mapを作成した。Slide 3. NCCは末梢神経系の脊髄神経節におけるneuronやgliaの他、交感神経系や副交感神経系の細胞、副腎髄質細胞、全身の色素細胞などになることが可能である [4]。Slide 4. NCCはintegrinを使いながら、細胞外matrixの中をmigrationしていく。内側ルート medial routeを通るNCCは発達途中の体節の後半分部分を通ることを避け、前半部分を通りmigrationし後根神経節を分節性に形成する。Slide 5. このmigrationパターンは体節の後半分部分に発現するephrinやF-spondinなど反発因子repulsive factorの作用による。背外側ルート dorso-lateral routeをmigrationしたNCCは色素細胞になる。

NCは大きくcephalic (cranial) NCとtrunk NCに分けられる。Somite 6から尾側先端までをtrunk NCという。Somite 5より間脳中心レベルまでの頭側のcephalic NCは、trunk NCが分化可能な細胞以外に、頭部と胸部の実質細胞にも分化可能であり、顔面や咽頭器官に分化する。Slide 6. つまり頭部と体部のNCと大きな違いは、体部では中胚葉 mesodermが形成する組織実質 (骨・軟骨・結合組織) を頭部ではNCが提供するため、頭部ではmesenchymeとかectomesenchymeと呼ばれる。Slide 7. 捕食機能に重要な顔面の組織は全てNC起源である [5]。somite 3-6はcardiac crestとも呼ばれ、この一部のNCCが心臓の流出路のseptumに分

化する。NCは前後（頭尾）方向に、cephalic NC, vagal NC, trunk NC, sacral NCと並んでおり、vagal NCの中に、cardiac NCも含まれる。脊椎動物に特徴的なcephalic NCは、頭蓋骨、顔面骨、顔面の組織、脳（前脳）の動脈や髄膜など組織の実質を形成し、捕食機能predationの進化に関係している [6].

前述のようにNCは顔面と内臓頭蓋の形成に関係している。この骨格形成のNCは2つのdomainに分けられ中部間脳から菱脳r2までの前方domainと後方domainに分けられ、前方domainではHox geneの発現はなく、後方domainではHox gene（最初の4つのHox geneのparalogue）が発現している。多くの頭蓋骨と顔面骨の全て、舌軟骨の全てはNC起源である。基舌骨 basihyal boneより尾側の舌軟骨がHox positiveのNC由来であるが、顔面骨の多くはHox negativeのNC由来である。NC起源の骨格以外に、頭蓋底では、mesoderm起源の骨格があり、後者はさらに傍軸中胚葉のsomiteからなる骨格と外側中胚葉からなる骨格に分けられる。 **Slide 8.**

2. Neural crest と 脳動脈

脳血管系において、原始内頸動脈 primitive internal carotid arteryの形成にNCが関与し（cephalic NC origin）、椎骨・脳底動脈系にはNCは関与せず、中胚葉起源（mesodermal origin）である。 **Slide 9, 10.** 血管内皮細胞は原始内頸動脈も含め、全身の血管の内皮細胞は中胚葉起源である。小脳動脈と後頭動脈が中胚葉起源であることは興味深い。発生学的に上小脳動脈は原始内頸動脈のcaudal branchの枝とされるが、小脳は菱脳の吻側部から形成される事を考えると上小脳動脈が原始内頸動脈の枝ということは間違いかもしれない。下等動物では摂食機能に関係のない後頭動脈は、椎骨動脈から分岐するので中胚葉起源である。ヒトでは、後頭動脈は外頸動脈の枝であるが、下等動物では椎骨動脈の枝であり、進化の過程で、後方から前方に移動したものと考えられる。

脳・脊髄血管の起源であると原始髄膜meninx primitivaは、中脳を境にそれより吻側が、NC originで、尾側がmesoderm originである。発生学的に考えると脊索notochordの吻側に形成される終脳と顔面を囲む原始髄膜にNCが遊走し、中脳より尾・背側にはNCが遊走せず中胚葉から原始髄膜が形成される。硬膜のoriginの分布もこれと同じ起源と考えられ、脊髄レベルでは、硬膜・血管全てmesoderm originということになる。脊髄神経節の細胞はNC originであるが、硬膜はmesoderm originである [3].

3. Neural crestと心臓・大血管

rhombomere 6-8のcardiac crestは、大動脈弓のtunica media、大動脈肺動脈間の隔膜aorticopulmonary septumや半月弁間の組織 truncal septumに寄与していることが知られている [7]. Cardiac NC (post-otic crest) より吻側のpreotic crest (r1-5) が冠動脈の平滑筋や実質細胞、特に心室隔膜や右心室の乳頭筋の形成に関係していることがArimaらにより最近示された [8]. 心臓のaortico-pulmonary septumやconotruncal septumにNCが関係していることはよく知られており、tetralogy of Fallotやdouble outlet right ventricle, persistent truncus arteriosus (PTA)、coarctation of the aortaはこの部のNCが関与している大動脈疾患として知られる。PHACE syndromeにも、顔面のhemangiomaや眼球異常、後頭蓋窩のcyst以外に、coarctation of the aorta、心奇形、interruption of the aortaなどの合併が知られている。

4. Neural crestの病気

NCの異常による病態をneurocristopathyと呼び、カナダの小児病理医であるRobert P. Bolandeにより1974年に報告された (crista = crest, ridge) [9,10]. **Slide 11.** Dysplastic typeとneoplastic typeがあり、前者にはHirschsprung's diseaseやPierre Robin syndromeがあり、後者にはneurofibromatosis type 1 (NF1), neuroblastoma, schwannomaなどがある。PHACE syndromeは、infantile hemangioma of the faceとICA agenesisやcoarctation of the aortaなどを合併するため、dysplastic 及びneoplastic typeの両者の要素がある。NF1においてもneurofibromatosis以外に、中大脳動脈閉塞やWillis動脈輪閉塞症（所謂、もやもや病）の合併が知られている [11-13]. Cephalic NCは脊椎動物の特徴であり、このCephalic NCが形成に寄与する内頸動脈の病的状態の一つが内頸動脈の形成不全（無形成・低形成）であり、またWillis動脈輪閉塞症も頭蓋内の原始内頸動脈領域（Willis動脈輪）に起こる進行性の狭窄・閉塞性疾患であり、vascular neurocristopathyと呼んでもいいであろう [14].

血管の平滑筋はNC由来のものの中胚葉由来のものがあり、由来が異なる平滑筋細胞が種々のtriggerに対する反応が異なることが想像される。事実、石灰化はNC由来の血管の平滑筋の方が中胚葉由来のものよりも起こりやすいとされる [15].

5. 脳と心臓・大血管の関係

脳血管も心臓の冠動脈も大動脈などの大血管も、年齢とともに動脈硬化病変を持つことになる。脳梗塞の20-30%を占める心源性塞栓症は、心臓内で形成された血栓が塞栓源となるが、大血管の動脈硬化性病変も塞栓源となり脳塞栓症の原因となる。この意味で、脳と心臓・大血管は関連が深い。しかし、発生学的に同じcephalic NCが関与した血管系として発達し、同じメカニズムで、脳血管、大血管、冠動脈に病変が起こることはあまり注目されてこなかった。偶然、脳血管障害と心疾患が合併したという解釈である。しかし、両者が直接関係し合い、症状を呈することがあり、そのような疾患を考えてみたい。 **Slide 12.**

5.1. Willis動脈輪閉塞症 (所謂、もやもや病)

Willis動脈輪閉塞症は、進行性の両側の頭蓋内内頸動脈の末端近傍に狭窄や閉塞が進行する疾患である。その疾患の定義であるような「もやもや血管」が必ずしも存在するとは限らず（「もやもや血管」が存在する必要もなく、その意味でももやもや病という病名は使うべきではないであろう）、一側の病変だけでもその疾患概念に合致すると思われる [16]。またWillis動脈輪閉塞症はvascular neurocristopathyの一型と考えられる [14]。Willis動脈輪閉塞症と冠動脈疾患の合併が以前から知られるが、偶然の合併ではなく、何らかの直接的な関係が示唆される [17]。 **Slide 13,14.**この組み合わせの過去の症例報告は12例あり、韓国とインドから1例ずつ、残り10例は日本からであった。5例が女性で、7例が男性、年齢は14-46歳（平均30.6歳）であった。2例が無症候性で、10例が症候性（1例が心筋梗塞、1例が心不全で、8例が狭心症）であった。1例を除き、Willis動脈輪閉塞症の症状が先行していた。冠動脈疾患の発症が若年であり、このWillis動脈輪閉塞症と冠動脈疾患の組み合わせには、共通する因子の存在が示唆される。また、Willis動脈輪閉塞症と大動脈縮窄症の合併も知られる [18].

5.2. ACTA2遺伝子の遺伝子変異に関連する疾患

ACTA2の遺伝子変異による平滑筋の α アクチン異常によって起こる疾患がある。ACTA2のmissense mutationの変異部位により症状が少しずつ異なるが、基本の病状は、胸部大動脈瘤、

胸部大動脈解離、動脈管開存、冠動脈疾患、脳梗塞、ウィリス動脈輪閉塞症（もやもや病）などがあり、両眼の瞳孔の散瞳 congenital mydriasis (fixed dilated pupils)も認められる [19]. **Slide 15.** 両側内頸動脈の頭蓋内部分（錐体骨内や海綿静脈洞部）の拡大、その末梢の狭窄、もやもや血管の発達、中大脳動脈の放射状走行、corpocephaly、脳室周囲のT2高信号などが特徴である。NC起源の脳動脈中心に狭窄や拡張病変が起こっており、ACTA2変異がNC起源の動脈に病変を誘発しているとも考えられる。

5.3. PHACE syndrome

乳児血管腫 infantile hemangioma に脳・大血管の狭窄・後頭蓋窩の嚢胞などを特徴とし、女兒に圧倒的な多い疾患である。PHACE 症候群は、以下の病態の頭文字をとって名付けられている。PHACES 症候群という場合もある [20]. **Slide 16.**

P: posterior fossa anomaly (malformation) : 後頭蓋窩の先天奇形、特にDandy-Walker 症候群や小脳の低形成、小脳の皮質形成不全、クモ膜嚢胞など。

H: hemangioma of the face and neck: 通常の結節性の nodular type 血管腫と異なり平坦な plaque type 血管腫が多い。咽頭等、気道に関連する部位に起こることも多い。（Sturge-Weber syndrome における port-wine stain とは全く異なり、Sturge-Weber syndrome との鑑別が重要である）。血管腫が、頭蓋内や脊髄にも認められることもある。

A: arterial anomaly: 脳血管の狭窄・閉塞・拡張・蛇行、脳動脈の形成異常・低形成、遺残動脈（三叉神経動脈）、loop 形成や redundancy、もやもや現象。

C: coarctation of the aorta: 大動脈縮窄症、大動脈離断 interruption、大動脈の狭小化と蛇行、動脈管開存、cardiac anomaly（この頭文字Cを言う場合もある）、ファローの4徴、心室中隔欠損。

E: eye anomaly: 眼球の奇形、眼血管腫、虹彩、網膜、視神経の低形成・萎縮、小眼球症、眼球欠損、白内障などがあるが、緑内障は少ない。

S: sternal cleft: 胸骨の分離や supraumbilical raphe, skin tag などの正中腹側の奇形・欠損 ventral developmental defects の合併を指す。唇裂・口蓋裂、甲状腺機能低下もある。

PHACE syndrome の診断基準がある [21]。確診と疑診があり、確診は5 cm以上の顔面血管腫があり、診断大項目1つあるか小項目2つある場合で、疑診は5 cm以上の顔面血管腫があり、小項目1つある場合、頸部や体幹上部に血管腫があり、大項目1つか小項目2つある場合、血管腫が無く大項目が2つある場合、としている。


5.4. Cardio-cephalic neural crest syndrome (neurocristopathy)

ここで挙げた Willis 動脈輪閉塞症、ACTA2 遺伝子の遺伝子変異に関連する疾患、PHACE syndrome などは、脳と心臓・大血管という cephalic NC origin (cardiac NC も含め) という背景を共通に持つ症候群で、Cardio-cephalic neural crest syndrome というような疾患概念で考えることが可能である。前2者に関しては RNF213 mutation や ACTA2 mutation が何らかのメカニズムで NC origin の血管系に作用し、閉塞・狭窄・拡張といった病態になることがあられると思われる。 **Slide 17.**

参考文献

1. His W: Untersuchungen über die erste Anlage der Wirbeltierleibes die erste Entwicklung des Hunchens im Ei. Vogel, Leipzig, 1868
2. Marshall A: Morphology of vertebrate olfactory organ. Quarterly J Microscopic Science 19:300-340, 1979
3. Le Douarin NM, Kalcheim C: The Neural crest, 2nd edition, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1999
4. 倉谷滋、大隅典子: 神経堤細胞 - 脊椎動物のボディプランを支えるもの、東京大学出版会、1997
5. Etchevers HC, Vincent C, Le Douarin NM, Couly FG: The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. Development 128:1059-1068, 2001
6. Gans C, Northcutt R: Neural crest and the origin of vertebrates, a new head. Science 220:268-274, 1983
7. Kirby ML, Gale TF, Stewart DE: Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. Science 220:1059-1061, 1983
8. Arima Y, Miyagawa-Tomita S, Maeda K, et al: Preotic neural crest cells contribute to coronary artery smooth muscle involving endothelin signaling. Nature Communications 3:1267, DOI: 10.1038/ncomms2258. 2012
9. Bolande R: The neurocristopathies: A unifying concept of disease arising in neural crest maldevelopment. Hum Pathol 5:409-429, 1974
10. Bolande RP: Neurocristopathy: its growth and development in 20 years. Pediatr Pathol Lab Med 17:1-25, 1997
11. Cairns AG, North KN: Cerebrovascular dysplasia in neurofibromatosis type 1. J Neurol Neurosurg Psychiatr 79:1165-1170, 2008
12. Phi JH, Choi JW, Seong MW, et al: Association between moyamoya syndrome and the RNF213 c.14576G>A variant in patients with neurofibromatosis Type 1. J Neurosurg Pediatr 17:717-722, 2016
13. Wali AR, Santiago-dieppa DR, Steinberg JA, et al: Hypoplastic internal carotid artery co-presenting with neurofibromatosis and intracranial masses. Cureus 8:e750, 2016
14. Komiyama M: Moyamoya disease is a vascular form of neurocristopathy: disease of the embryologic cephalic neural crest. Childs Nerv Syst 33:567-568, 2017
15. Leroux-Berger M, et al. Pathologic calcification of adult vascular smooth muscle cells differs on their crest or mesodermal embryonic origin. J Bone Miner Res 26:1543-1553, 2011
16. Komiyama M: RNF213 variant and quasi-moyamoya disease. J Neurosurg Pediatr 18:653-654, 2016
17. Komiyama M, Nishikawa M, Yasui T, et al: Moyamoya disease and coronary artery disease. Case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 41:37-41, 2001
18. Baltaxe HA, Bloch S, Mooring PK: Coarctation of the thoracic aorta associated with cerebral arterial occlusive disease. AJNR 3:577-580, 1982
19. Milewicz DM, Østergaard JR, Ala-Kokko LM, et al: De novo ACTA2 mutation causes a novel syndrome of multisystemic smooth muscle dysfunction. Am J Med Genet A. 152A:2437-2443, 2010
20. Frieden IJ, Reese V, Cohen D: PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, haemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. Arch Dermatol 132:307-311, 1996
21. Metry D, Heyer G, Hess C, et al: Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. Pediatr 124:1447-1456, 2009

Sir Wilhelm His



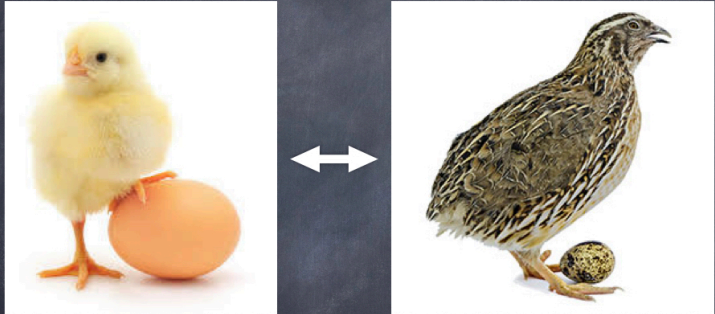
Swiss anatomist
inventor of a microtome
professor of anatomy and physiology at the university of Basel

First description of NC in the chick embryo as "Zwischenstrang" (the cord in-between) in 1868.
He named "ganglionic crest".

1831-1904

Slide 1

quail-chick chimera

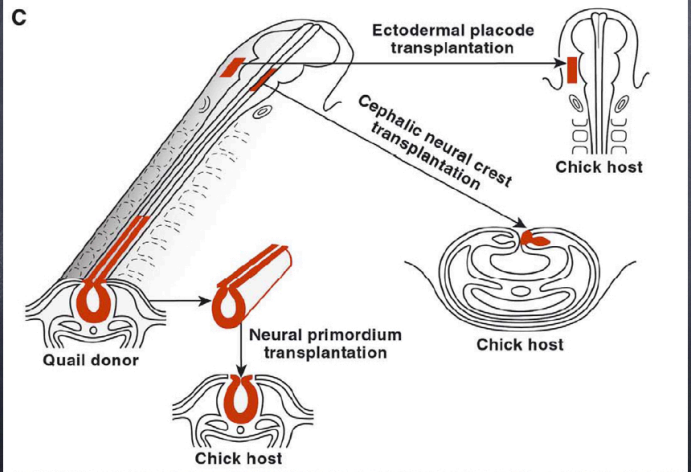


Chick Japanese quail

incubation periods
21 days incubation periods
17 days

Slide 2

Graft from quail to chick



C

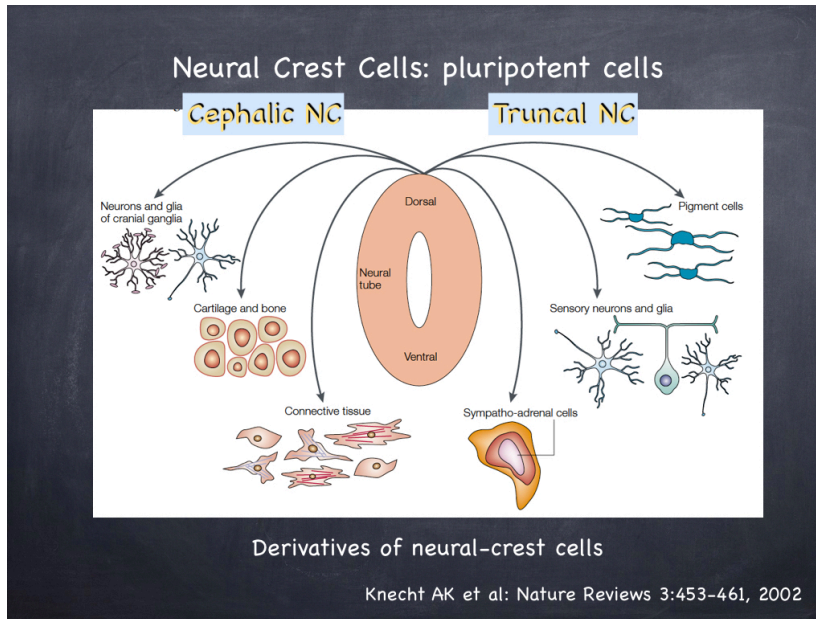
Ectodermal placode transplantation
Cephalic neural crest transplantation
Neural primordium transplantation

Quail donor Chick host

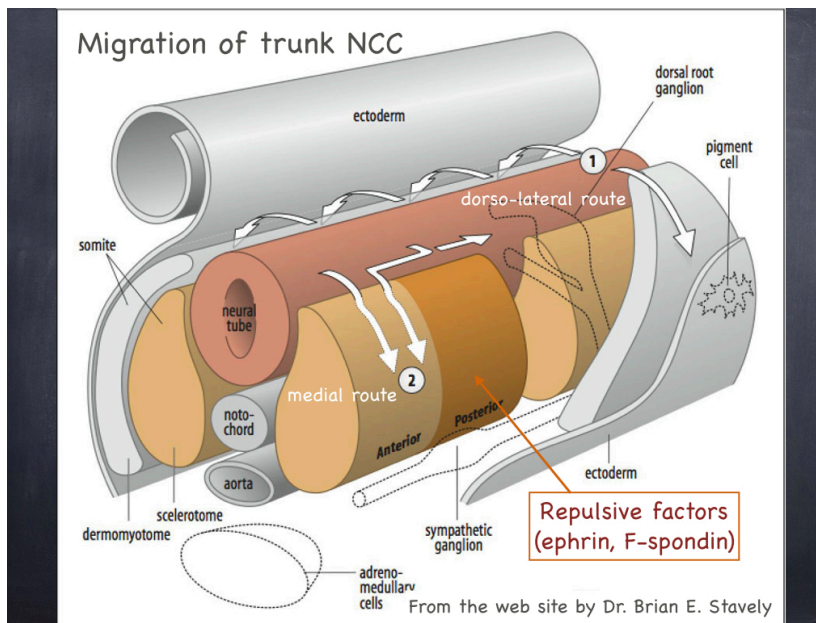
Chick host

Le Douarin NM: Mechanisms Development 2004

Slide 3



Slide 4

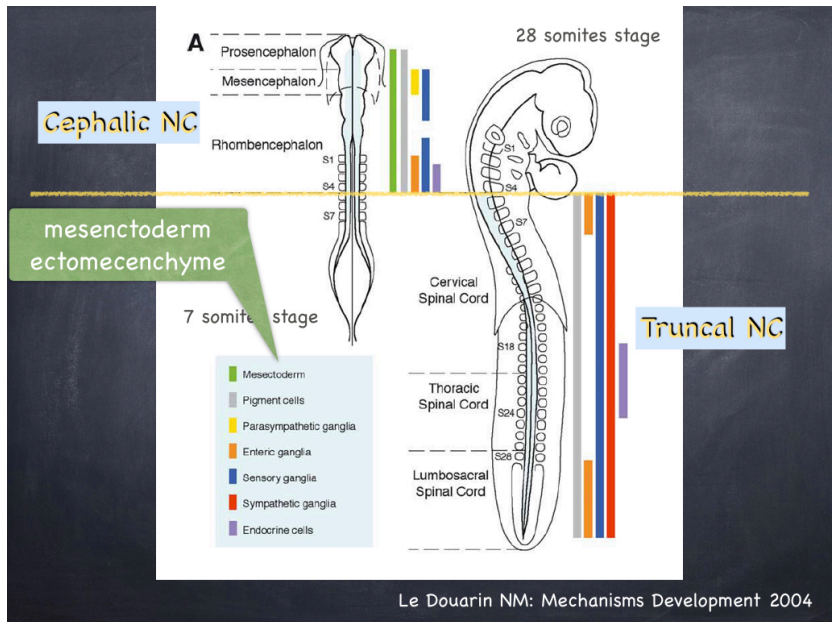


Slide 5

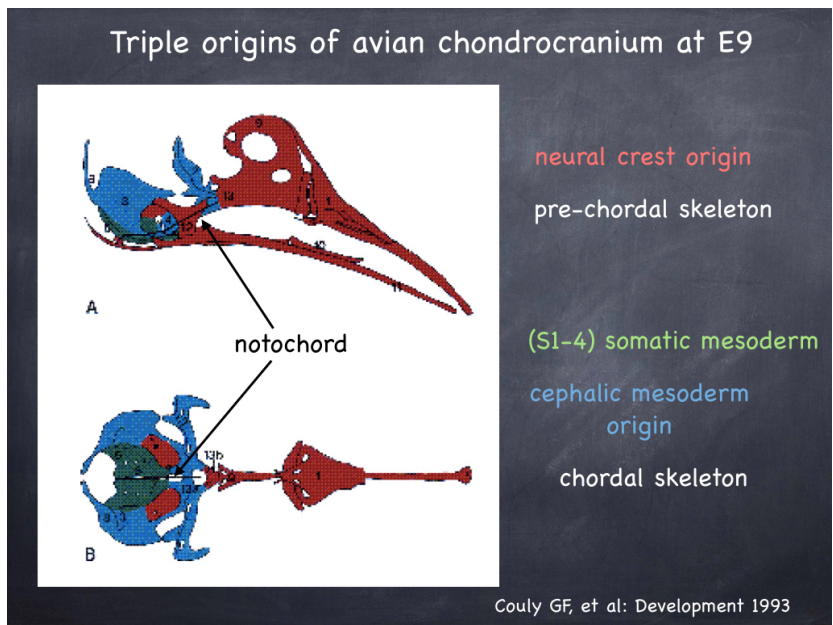
Table 1 | **Main derivatives of neural crest cells**

	Cranial Crest	Trunk Crest
Sensory nervous system	Ganglia of cranial nerves	Spinal ganglia
Autonomic nervous system	Enteric nervous system	Enteric nervous system (minor contribution)
	Parasympathetic ganglia: ciliary, pterygopalatine, otic and submandibular	Parasympathetic ganglia: pelvic plexus.
		Sympathetic ganglia: superior cervical, stellate, celiac, superior and inferior mesenteric, aorticorenal.
Non-neuronal cells	Satellite cells of ganglia, Schwann cells of cranial nerves	Satellite cells of ganglia, Schwann cells of peripheral nerves
Pigment cells	Melanocytes	Melanocytes
Endocrine and paraendocrine cells	Calcitonin-producing cells, type I cells of carotid body and parafollicular cells of thyroid	Adrenal medulla
Skeleton	Face and skull bones, and visceral cartilages	None
Connective tissue	Dermis, fat and smooth muscle of skin; ciliary muscles; cornea; stroma of head and neck glands; dental papilla; walls of aortic and arch-derived arteries; meninges of prosencephalon and part of the mesencephalon	None

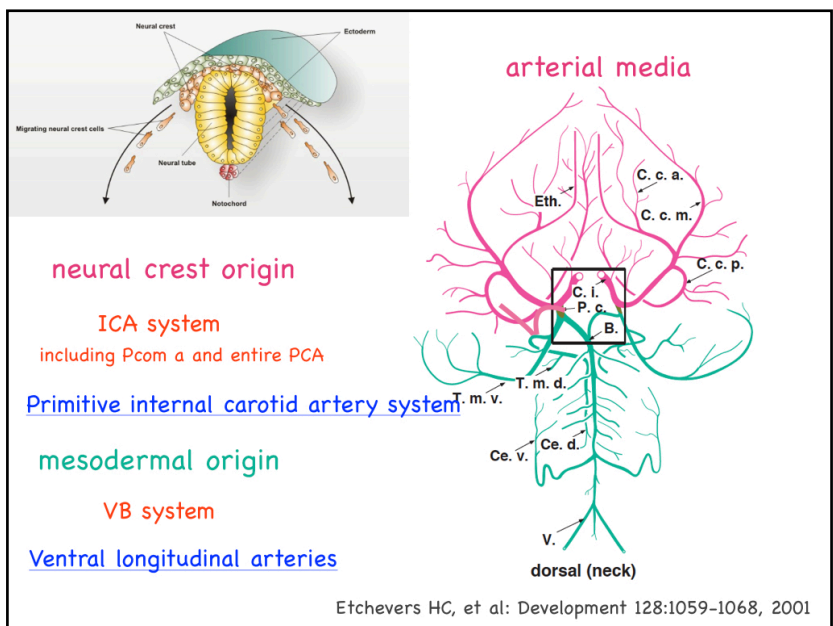
Slide 6



Slide 7



Slide 8



Slide 9

Migration of cephalic neural crest cells

No NC anterior to the diencephalon

Cerebral and facial arteries

Le Douarin NM: Mechanisms Development 2004

Slide 10

Neurocristopathy crista = crest, ridge

diseases of neural crest origin

Bolande R: Hum Patrol 1974

Bolande RP: Pediatr Pathol Lab Med 1997

dysgenetic

Hirshprung's disease, Treacher Collins syndrome

facial clefting, Pierre Robin syndrome, etc

neoplastic

neuroblastoma, pheochromocytoma, carotid body tumor

paraganglioma, PNETs, meningioma, NF1, etc

Slide 11

Cephalic, cardiac, and trunk neural crests

Kirby ML: Cardiac morphogenesis - recent research advances. Pediatric Res 21:219-224, 1987

Slide 12

56/F

angina pectoris
resistant to repeated PTA
CABG (MIDCAB)

Case 6 Komiya M, et al: Minimal invasive direct coronary artery bypass in moyamoya disease. Interactive Cardiovascular Thoracic Surg 2:65-67, 2003

Slide 13

Case No.	Author (Year)	Age at presentation of coronary disease	Sex	Ethnicity	Coronary manifestation	Coronary angiography
1	Furuta et al. (1985) ²⁾	14	M	Japanese	none	stenosis of rt CA
2	Shiratori et al. (1985) ²⁾	29	F	Japanese	angina pectoris	stenosis at ostium of lt CA MT, irregular wall at bil CAs
3	Sakamoto et al. (1987) ²⁾	31	M	Japanese	angina pectoris	stenoses of rt CA and lt ADA
4	Saito et al. (1987) ²⁾	36	M	Japanese	angina pectoris	stenosis of lt ADA
5	Tateno et al. (1988) ²⁾	30	F	Japanese	angina pectoris	stenosis of lt ADA
6	Suzuki et al. (1989) ²⁾	40	F	Japanese	heart failure	stenosis at ostium of lt CA MT, atherosclerosis of lt ADA
7	Tokunaga et al. (1986) ²⁾	34	M	Japanese	silent myocardial ischemia	hypoplastic lt CA, diffuse sclerosis of rt CA and lt ADA
8	Akanaki et al. (1988) ²⁾	23	M	Japanese	angina pectoris	stenosis of lt ADA
9	Ikeda et al. (1989) ²⁾	48	M	Japanese	angina pectoris	normal, positive to Ach provocation
10	Ahn et al. (1989) ²⁾	19	F	Korean	myocardial infarction	stenosis of middle lt ADA
11	Goar et al. (1999) ²⁾	38	M	Indian	angina pectoris	stenoses at ostium of lt CA, MT and rt
12	Present case	25	F	Japanese	angina pectoris	normal, provocation not performed

Occlusion of the circle of Willis and coronary artery diseases

14 patients (M/F=6/8, 14-56 y/o)

2 asymptomatic, 12 symptomatic

2 myocardial infarction
1 heart failure
9 angina pectoris

Komiya M, et al: Neurol Med Chir (Tokyo) 2001

Slide 14

Phace syndrome

- P:** Posterior fossa malformations
(Dandy-Walker malformation, cerebellar hypoplasia, arachnoid cyst)
- H:** Hemangioma of the face
- A:** Arterial anomalies
(stenosis/occlusion of the cerebral arteries, moyamoya vessels, primitive arteries)
- C:** Cardiac or aortic malformations
- E:** Eye abnormalities
(orbital hemangioma, hypoplastic optic nerve)
- S:** Sternal clefting or supraumbilical raphe

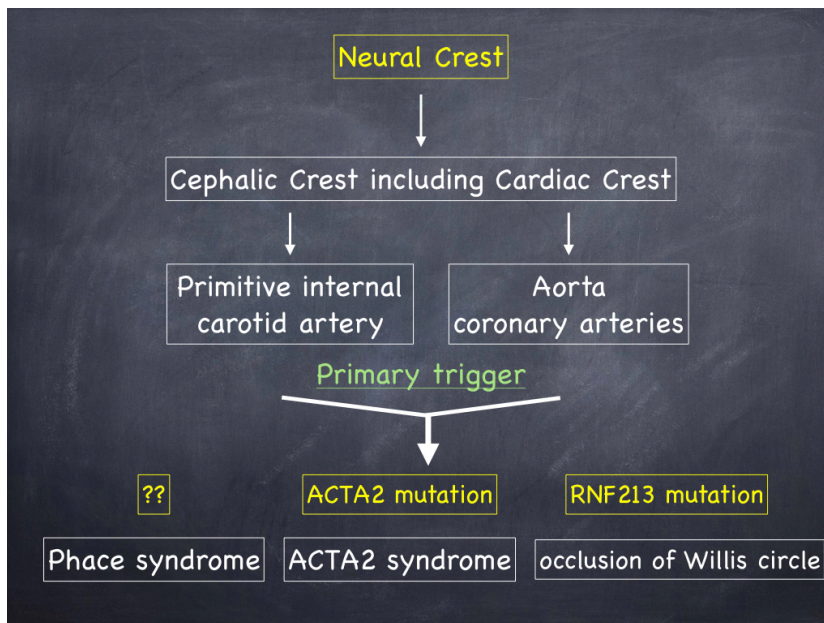
Frieden HJ, et al, Arch Dermatol, 1996

Slide 15

ACTA2 mutation related syndrome

fixed dilated pupils, mydriasis (congenital mydriasis)
persistent ductus arteriosus (PDA)
thoracic aorta aneurysm and dissection
hypotonic bladder, hypoperistalsis
moyamoya phenomenon
dolichoectasia of the intracranial ICA
straightening and narrowing of the cerebral arteries
coronary artery diseases
pulmonary arterial hypertension

Slide 16



Slide 17