

Neuromeric Concept : Part III - 脊椎動物のボディプランと二つの分節性 -

福岡大学筑紫病院 脳神経外科 東 登志夫

はじめに

脳と脊髄はつながっており、これらを中枢神経と呼ぶ。脊髄が膨らんで特殊化したものが脳と考えることもできる。同じ中枢神経を包む骨格として、頭蓋骨と脊柱は互いによく似ている。脊柱は椎骨という単位が縦方向に並ぶことによって形成される。われわれ脊椎動物の体も昆虫と同じように分節的な単位が繰り返す、その一つ一つが少しずつかたちを変えて構成されている。ゲーテはヒツジの頭蓋骨を見て、もとはバラバラの椎骨と同じであったものが、かたちを変えて一つにまとまったものと考えた(Fig.1A)。ドイツの博物学者、ローレンツ・オーケンも同様の考えを持っていた(Fig.1B)。イギリスの動物学の権威、リチャード・オーウェンは、すべての脊椎動物の体を説明できるような「原型」を(コンセプトとして)実際に描いて見せた。頭も同体もすべて同じかたちをした椎骨様の要素でできており、一つ一つは例外なく肋骨を備えている。頭蓋骨はいくつかの椎骨の変形したもので構成され、アゴの骨も肋骨の変形でできている(Fig.1C)⁽¹⁾。

実際に頭蓋骨の発生を個体発生のなかで観察すると、頭蓋骨の一部(後頭骨)が分節的に発生している。しかしながら後頭骨より前の頭蓋骨には、椎骨らしきものは見つからない。つまり、ゲーテの提唱した「椎骨の連なり」という図式だけでは、脊椎動物の頭はどうしても理解できない⁽²⁾。

咽頭胚と二つの分節性

哺乳類や鳥の胚にはサカナのエラに似たものが出現する。脊椎動物の胚はみなこの時期を経験し、この構造を「咽頭弓」と呼ぶ。このエラも椎骨のように同じ単位が繰り返している。このエラが現れる時期の胚を「咽頭胚」と呼ぶ(Fig.2)。もう一つの重要な繰り返しが、咽頭胚の背中に沿って一列に並ぶブロック「体節」である。この体節から筋肉や骨ができてくる。後頭骨も体節から形成される。このように咽頭胚には二つの基本的なリズムの繰り返しを観察することができる。

エラの萌芽は、フサカツギやギボシムシなど半索動物と呼ばれる一群に見ることができる。原索動物であるホヤの幼生やナメクジウオのエラは、ずっとサカナの咽頭に近い形態を示す。まだギボシムシ同様、吸い込んだ海水から獲物を濾し取るためのフィルターのような機能をもつにすぎない(Fig.3A)。エラの骨格やアゴが出現したのは、棘魚類という古生代のサメに似た魚類の一群においてだと思われる。知られている最早期の顎口類 Gnathostomata、つまり真のアゴ(顎骨)を備える脊椎動物である。この動物のアゴは、続くエラとほとんど同じ格好をしており、アゴがエラから生じたことがよくイメージできる(Fig.4)⁽³⁾。

頭部中胚葉とグッドリッチの頭部分節論

ニワトリ胚では頭部と体幹とが異なった様相を示している。体幹では神経管の両脇すべてに存在した体節が、頭部には存在しない。中胚葉の細胞は神経管の両脇に存在するが、頭部では体節のようなブロックを形成しない。これが「頭部中胚葉」とよばれる。マイヤーは走査電子顕微鏡による観察から、この頭部中胚葉に擬似的な分節が一過性に表れると主張したが⁽⁴⁾、必ずしも広く認められなかった。頭部中胚葉に分節が存在するという仮説は、ナメクジウオのような原始的な動物の存在もその理由であった(Fig. 3B)。二十世紀初頭までの比較発生学者の多くは、このような「分節論者」であり、「脊椎動物のからだは、一つらなりの同等な中胚葉性の分節を基盤としており、頭部はそれが特殊化したもの」と考えていた。その集大成といえるものがグッドリッチによる頭部分節の図式で(Fig.5)⁽⁵⁾、これは「頭は変形した体幹」というゲーテの認識方法と同じであった。

脊椎動物における二つの分節性

エラによる骨格が出現したことにより、脊椎動物の頭蓋構築プランにおいて、背側の「脳頭蓋」と腹側の「内臓頭蓋」が生じた。背側の脳頭蓋は後方が後頭骨であり、さらに後方で脊柱へと続く。つまり脳頭蓋は脊髄を取り囲んでいる脊柱とよく似た機能をもつ。一方腹側の内臓頭蓋はいわゆるエラの骨格系である。エラの名前と機能に応じて、上下のアゴの骨は「顎骨弓骨格」、第二のエラでは「舌骨弓骨格」と呼ばれる。

さて、内臓頭蓋はエラの骨という単位が繰り返すことによって形成されているが、脳頭蓋では後頭骨以外では分節性がはっきりしない(Fig.6A).

椎骨と同等の分節性が後頭骨にも存在していることは明らかであり、これを「体節性」と呼ぶ。つまり体節に依存した分節性である。一方、腹側の内臓頭蓋はエラに依存した分節性を示している。これを「エラの分節性」と呼ぶことにする。つまり、脊椎動物の頭部には二つの分節性が共存していることになる。古生物学者のローマーは、このような二つの分節性をもつボディプランこそが、脊椎動物の特徴と考えた(Fig.7)⁽⁶⁾.

ソミトメリズムとブランキオメリズム

これら二つの分節リズムは、それぞれソミトメリズム (somitomerism: 体節に由来する繰り返しパターン) ならびにブランキオメリズム (branchiomerism: エラに従う繰り返しパターン)と呼ばれてきた⁽⁷⁾。さて、体節とエラの分節は背腹で同じリズムを刻んでいるのであろうか？ オーウェン以降の比較発生学者(グッドリッチ含む、つまり分節論者)は、中胚葉分節の繰り返しとエラの繰り返しと同じリズムを刻んでいるという結論であった。しかし詳細な観察により、筋節と鰓弓、頭腔と咽頭弓の成長が前後軸上でずれることが見いだされた(Fig.8)^(8, 9)。現在では、前者の鰓弓系に発生する骨格が神経堤細胞に由来することが示されている⁽¹⁰⁾。

ほとんどの筋肉や骨格は中胚葉に由来する。椎骨をつくる細胞は中胚葉の一部である体節に由来する。これに対して、頭蓋の骨の多くは神経堤細胞という外胚葉由来の細胞によって形成される。神経堤由来の細胞は主に腹側のエラの中に、中胚葉由来の細胞は背側で脳を取り囲むように位置することになる(Fig.6B, Fig.9)。

ガンスとノースカットによる「新しい頭」説

ガンスとノースカットによる「新しい頭 A New Head」説は、より積極的な捕食形態をとるようになった脊椎動物のボディプランのなかに、「神経堤」と「プラコード」に由来する構造物(つまり共有派生物質)を、ひとつの発生学的イベントとして定義した⁽¹¹⁾。脊椎動物の頭部において、神経堤細胞による間葉形成に加え、もう一つの外胚葉由来の細胞群がプラコードである。頭部神経堤細胞からの寄与を受けて、頭部外胚葉プラコードは、聴覚、平衡感覚、味覚や嗅覚に関連する頭部のほとんどの末梢ニューロンをつくり出す。ノースカットらによると、頭部全体が進化的新規形質ということになり、ある意味で際立った「非分節論」といえる。

エラの分節性とロンボメア

頭部神経堤細胞の分布パターンをみると、大きく三つの集団を形成していることがわかる。この集団はそれぞれのエラにおおまかに対応する。最前方の細胞集団はアゴとそれ以前に、第二のそれは舌骨弓にのみ分布し、第三の細胞集団は第三から第六までのエラに対応する。神経堤細胞はさらに菱脳分節・ロンボメアとも一定の関係をもつようになる。最前の集団は第二ロンボメア(r2)、第二の集団はr4に付随している。第三の集団はまずr6に付随した後、菱脳の側面の長い範囲に分布する。つまり、二つのロンボメアが一つのエラに対応していることになる。これは神経分節がエラの分節性を反映していると推論することもできる(Fig.10)⁽¹⁰⁾。

ホックス・コードと二つの分節性

脊椎動物の進化において、椎骨に代表される体節系に多くのホメオティックシフトが生じた。特に爬虫類においてしばしば頸椎は大変な数に上った。中生代のクビナガリュウという海棲爬虫類では、その頸椎は40個近くあった。一方、哺乳類のキリンと同様、椎骨の一つ一つを長くすることによって首を伸ばしている爬虫類もいた。つまり、爬虫類にとって椎骨の数はまったく固定していない。比較解剖学において、体節数が変化しても肩帯や骨盤の全体における位置が変わることはない。「椎骨のかたち」はそれが何番目の体節からできるかということとまったく無関係で、その体節に発現しているホックス遺伝子の組み合わせによって決まっている。一方、脊椎動物の「エラの番号」は、常に「特定のかたち」と対応している。つまり、同

じ形態的価値をもった構造は、常に同じ番号をもった分節的位置に発生する。後者はショウジョウバエの分節発生とよく似ている。

ショウジョウバエではホメオティック・セクター遺伝子の発現が分節形成後に生じるため、分節番号と遺伝子コードはずれることがない。同じように、ロンボメアの成立にはホックス遺伝子の正しい発現が必須である。つまり脊椎動物のロンボメア、エラやショウジョウバエの分節では、ホメオティック・セクター遺伝子の発現機構と分節発生の機構が密接に関連していることが推論できる。これらにおいては、「分節番号とその形態は一致している」。この観点から、「体節系に番号と形態の一致が見られない」理由も理解できる。番号と体節系におけるホックス・コードの成立は発生の初期からすでに始まっており、それは中胚葉の分節化にはるかに先立っていることがわかる。体軸前後に沿った形態分化の方向、すなわちホックス・コードの一部は分節構造の発生より先んじて成立している⁽¹²⁾。

脊椎動物のボディプランの起源

さて、脊椎動物にユニークに存在する二重分節性というボディプランの起源はどこにあるのか？ 最も脊椎動物に近いとされる無脊椎動物のナメクジウオには、明確な頭部は存在しない。ナメクジウオの脊索は体の先端にまで伸び、両側に筋節を伴っている。これらは脊椎動物の体幹の特徴とされる。それでも体の前方にはエラが存在する。神経管、脊索、エラを伴う咽頭、筋節をもち、脊椎動物と共通のボディプランを示している。ナメクジウオのエラのリズムと筋節のリズムは同調するのであろうか？ ハチェックは、ナメクジウオの発生過程を観察し、エラと体節のリズムが最初は同調しているが、次第にずれてゆくことを認めた⁽¹³⁾。アゴの出現とロンボメアの確立は比較的近い時期に起こったらしい。ロンボメアが明確に存在しているときには、頭部に中胚葉の分節を認めない。頭部では体節のかわりにロンボメアとエラがあるという解釈もできる。そして、ロンボメアというコンパートメントによってエラの細胞を分離することができる。脊椎動物の祖先には一種類の分節性があり、その上に発現するホックス・コードが存在したであろう。ナメクジウオは実際にその段階を示している。脊椎動物が成立するあたりから、この分節性は二つに分かれはじめたと考えられる。それは、神経堤細胞とエラという頭部にユニークなシステムによって、「頭をつくる」とう進化過程が可能になったのであろう⁽¹²⁾。

2017, 2018までのサマリー

- 脊椎動物は分節性を基調としたボディプランを持っている
- 脳や頭部の分節性は「形態学」の父でもあるドイツの文豪ゲーテにより提唱された。
- 発生段階の脳における「領域化（パターン形成）」は、神経管のそれぞれの領域が将来分化するための、運命決定機構と考えられる。
- このような分節構造はニューロメア（神経分節）とよばれ、すべての脊椎動物にみられる。
- ニューロメアのコンセプトは、1828年にvon Bearによって提唱された。
- ニューロメアは神経管の分節単位で、共通した背腹軸方向の構造をもつ。
- それぞれの分節（領域）はユニークな分子生物学的特徴 molecular identityをもち、独自の文化を示す。すなわち個々のニューロメアが特定のニューロンを生み出す基本ユニットとして機能している。
- 遺伝子発現境界がコンパートメント境界であることは、細胞系譜の制限を確かめて初めて確認できる。
- 転写因子の領域特異的発現は、脳の領域化において重要な意味もつといえる。
- ロンボメアにおける各分節は、ホックス・コードとよばれるHox遺伝子の発現の組み合わせにより決定される。

新しい発生学やモデルがもたらした神経発生のコンセプトは、遺伝子発現解析やfate mappingの方法論を用いて、脳の各パーツの本来の関係性をより正確に表している。

References

1. Owen, R., On the Anatomy of Vertebrates. Vol. 1. Longmans, Green & Co., 1866.
2. 倉谷滋, 形態学とはなにか, in かたちの進化の設計図. 1997, 岩波書店: 東京. p. 5-29.

3. Colbert, E., H., Morales, M., and Minkoff, E., C., 棘魚類と板皮類, in 脊椎動物の進化. 2004, 築地書館: 東京. p. 36-47.
4. Meier, S., Development of the chick embryo mesoblast. Formation of the embryonic axis and establishment of the metameric pattern. *Dev Biol* 73:24-45, 1979.
5. Goodrich, E.S., *Studies on the Structure and Development of Vertebrates*. McMillan, 1930.
6. Romer, A.S., The vertebrate as a dual animal-somatic and visceral, in *Evolutionary Biology*. 1972, Springer.
7. 倉谷滋, 発生生物学と頭部進化 -頭部分節性の再登場, in 新版 動物進化形態学. 2017, 東京大学出版会: 東京. p. 385-418.
8. De Beer, G.R., *The Development of the Vertebrate Skull*. Oxford Univ Press, 1937.
9. Damas, H., Recherches sur le développement de *Lampetra fluviatilis* L. -contribution à l'étude de la cephalogénèse des vertébrés. *Arch Biol Paris* 55:1-289, 1944.
10. Noden, D.M. and Trainor, P.A., Relations and interactions between cranial mesoderm and neural crest populations. *J Anat* 207:575-601, 2005.
11. Gans, C. and Northcutt, R.G., Neural crest and the origin of vertebrates: a new head. *Science* 220:268-273, 1983.
12. 倉谷滋, かたちと遺伝子の進化, in かたちの進化の設計図. 1997, 岩波書店: 東京. p. 115-137.
13. Hatschek, B., Studien über die Entwicklung des *Amphioxus*. *Arb Zool Inst Univ Wien* 4:1-88, 1881.

Figure Legends

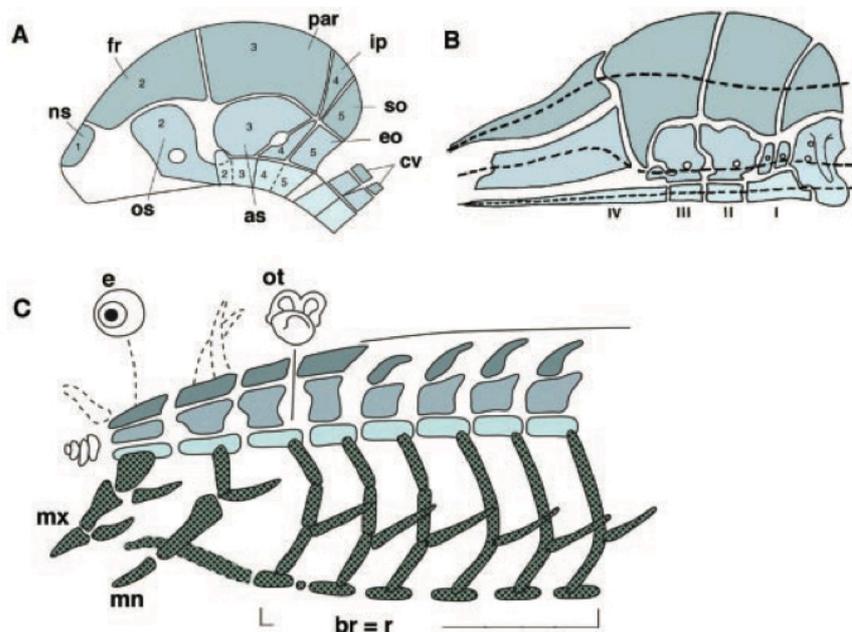


Fig. 1 頭蓋骨の椎骨説. (A) ゲーテの説では5つの椎骨が頭蓋骨を形成している. (B) オークンの説では4つの椎骨が頭蓋骨を形成している. (C) イギリスの動物学の権威、リチャード・オーウェンは、すべての脊椎動物の体を説明できるような「原型」を実際に描いて見せた. 頭も同体もすべて同じかたちをした椎骨様の素材でできており、一つ一つは例外なく肋骨を備えている. 頭蓋骨はいくつかの椎骨の変形したもので構成され、アゴの骨も肋骨の変形でできている. Kuratani, 2005.

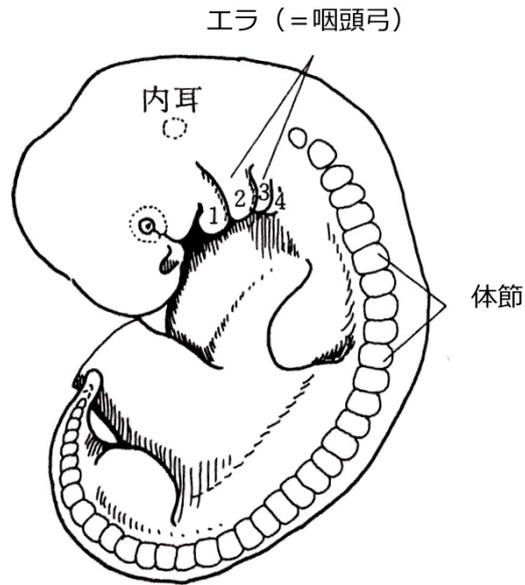


Fig. 2 脊椎動物の咽頭胚. すべての脊椎動物の胚には少なくとも一過性に「エラ」すなわち「咽頭弓」が発生する. この時期の胚を「咽頭胚」と呼ぶ.

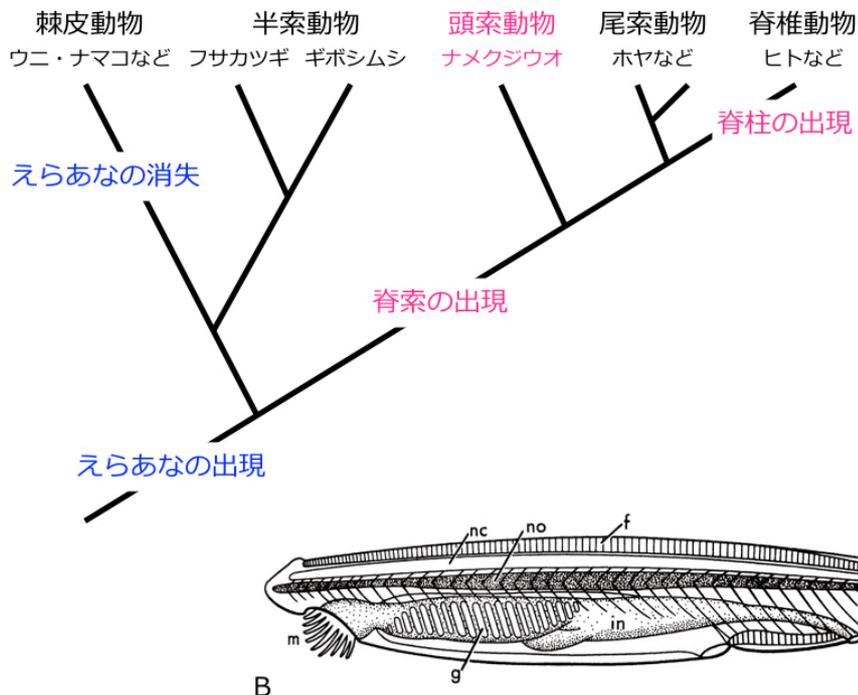


Fig. 3 A, 脊索動物の系統. B, 現生のナメクジウオ Branchiostomaの模式図. 原性の無脊椎動物のなかでも、最も脊椎動物に近いとされる. 脊索は体の先端にまで伸び、分節的筋節が全長にわたって存在する. またエラを伴った咽頭を有する.

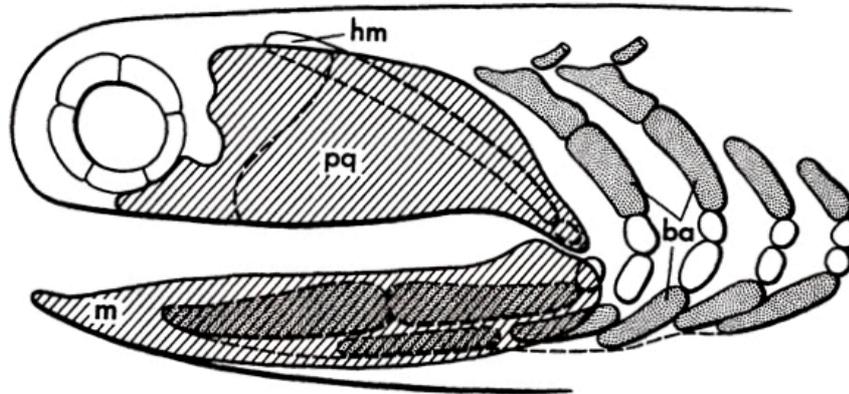


Fig. 4 原始的な顎骨をもつ脊椎動物の頭部とエラ。原始顎口類だった棘魚類のAcanthodesにおける、上下顎骨と鰓弓の関係を示す模式図。この動物のアゴは、続くエラとほとんど同じ格好をしている。Colbert, 脊椎動物の進化, 2004.

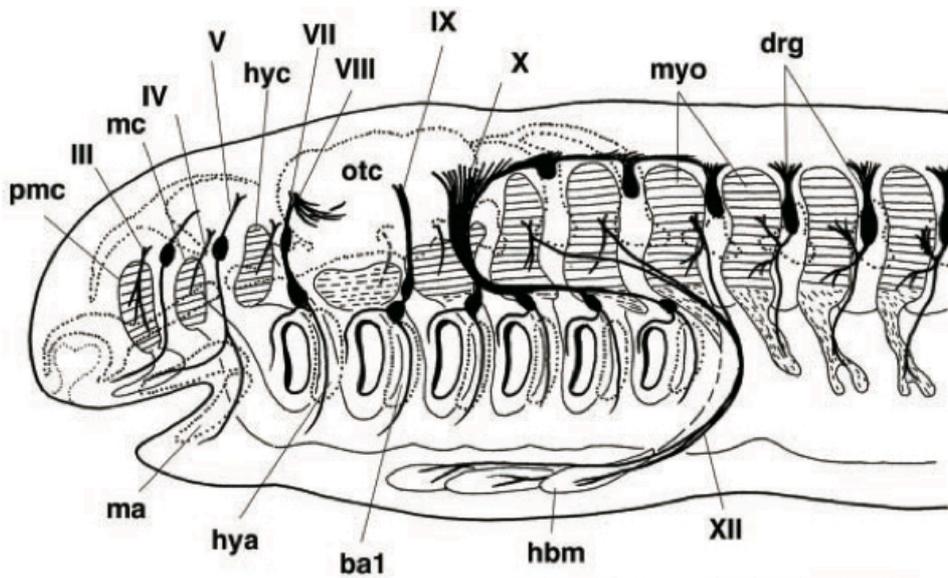


Fig. 5 グッドリッチによる脊椎動物の頭部形態プラン。彼はサメの発生過程を研究し、脊椎動物の体軸には頭部から体幹にかけて、ただ一つのリズムが存在すると考えていた。体節一つに鰓弓、もしくは鰓囊一つが対応すると考えていた。Goodrich, 1930.

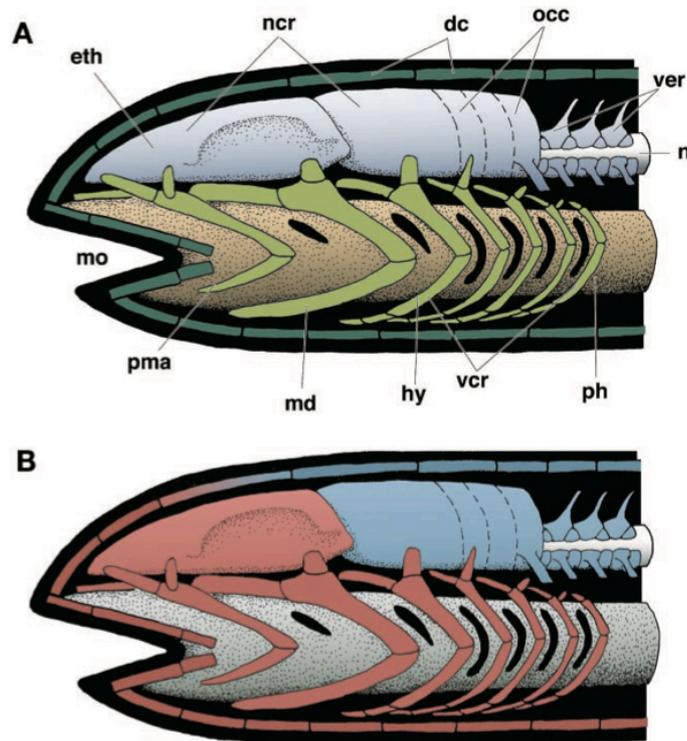


Fig. 6 頭蓋骨の一般的スキーム。A, 脊椎動物の頭蓋骨は中枢神経を包み込む脳頭蓋と、その腹側で咽頭を取り囲んでいる内臓頭蓋からなるとされる。(Prortmann, 1969から改変引用)。eth, ethmoidal region of the neurocranium; ncr, neurocranium; occ, occipital; ver, vertebrae or vertebral column; mo, mouth; pma, premandibular arch; md, mandibular arch; hy, hyoid arch; vcr, viscerocranium, ph, pharynx。B, 細胞ラベリングや分子遺伝学実験の結果をもとに、神経堤細胞由来の要素を赤色、中胚葉由来の要素を青色で示した。Kuratani, 2005。

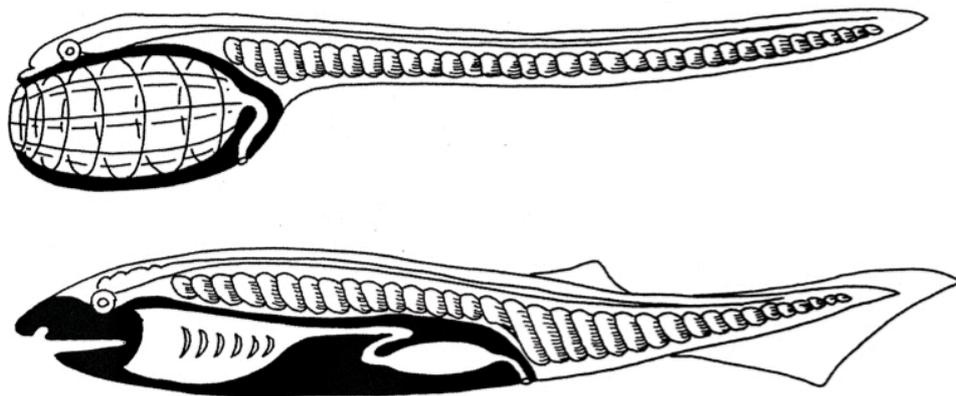


Fig. 7 ローマーによる脊椎動物の「二重分節動物説」。 (a), 脊椎動物の体幹には体節、頭部にはエラという分節が存在する。これら二つの繰り返しリズムをまったく異なった性質のものと認識し、脊椎動物だけのユニークな特徴と考えた。 (b), ホヤの幼生にも似ている。Romer, 1972。

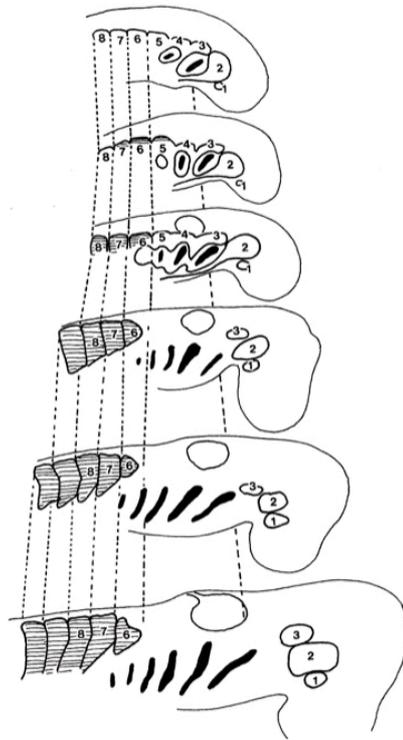


Fig. 8 ソミトメリズムとブランキオリズムのずれ。板鰓類胚の頭部の発生過程において、頭腔（頭部体節）と咽頭弓の分節的配置のずれが、発生とともに大きくなってゆく。De Beer, 1937より改変引用、倉谷 2016.

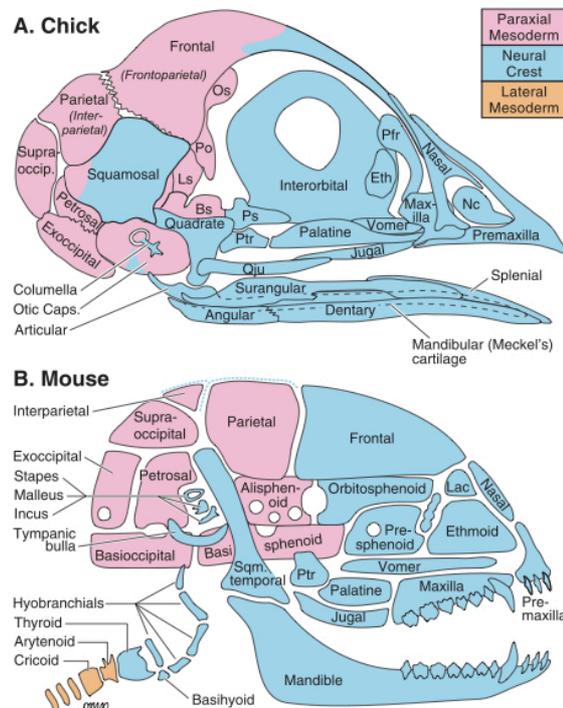


Fig. 9 トリとマウスの頭蓋骨における、各パーツの神経堤細胞、沿軸中胚葉および外側中胚葉由来示す。トリのデータはキメラ実験あるいはレトロウィルスを用いた追跡実験による。マウスのデータは主に、cre-loxトランスジェニック胚でのWnt1プロモーターによるLacZの発現パターンによる。発生の段階である時期にWnt1を発現した細胞（つまり神経堤細胞）をLacZで標識した。Noden, 2005.

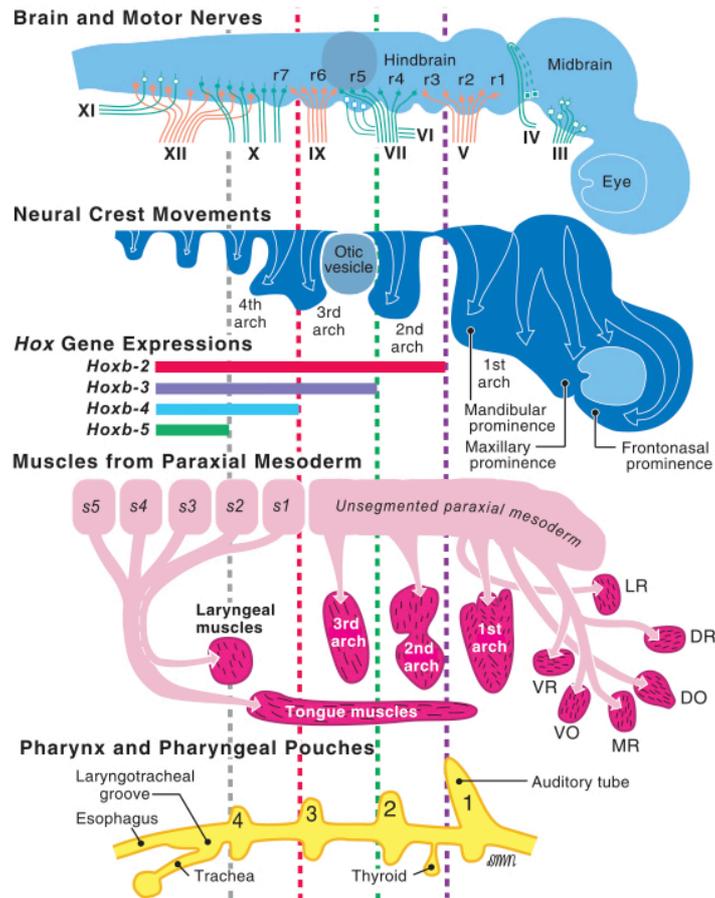


Fig. 10 ニワトリ胚頭部の各組織の分節的配列を分解して示したもので、それぞれの鰓弓において、神経堤細胞、脳神経および筋組織原基は同じ前後軸位置から発生し、密接な関係を保ったまま背腹軸方向に移動してゆく。例えば、舌骨弓（第2弓）の神経堤細胞は第4ロンボメア r4から第VII脳神経として伸張し、おなじ第2弓から派生する筋組織に分布する。反対に、眼周囲の神経堤細胞、外眼筋そしてそれらに分布する運動神経は、それぞれ別の前後軸位置から派生し、最終的に分化してはじめてその関係を確立する。そこにはHox遺伝子の発現はない。Noden, 2005.