

成体からは分からぬ発生時のすがた
 — かたちや構造の深い理解のために —
 (2) 管の構造からはじまる脳と脊髄 – 硬骨魚では少し違う

藤 本 十四秋

Necessity of an Embryological Approach to
 Understand the Form and Structure of the Adult
 (2) The brain and spinal cord are derived from the neural tube
 in vertebrates, but from the neural keel in Teleost

Toyoaki FUJIMOTO

キーワード：発生，神経管；neural tube，脊椎動物，神経竜骨；neural keel，硬骨魚類

概 要

一見，充実性(組織で詰まっている)の臓器と考えられる脳や脊髄は，元とはいえば管，すなわち神経管から発生がはじまる。この管の前方は膨らんで脳胞を形成し，これを原基として脳が分化していく。

一方，長い後方の管の部分は脊髄になる。さて，神経管壁(脳胞を含め)では，それを構成する神経上皮細胞が増殖して神経細胞に分化し，それらは集団あるいは集塊となり，また移動して，脊髄や脳の組織づくりに与ることになる。

神経管の元の腔は，脳室系と脊髄中心管として残る。ところで，脊椎動物のうち硬骨魚類では，はじめに充実性の神経索(神経竜骨 neural keel)が現われ，それから，ここに内腔が生じて神経管相当の構造が出来る点で，少し違っている。これについては，さらに形態形成運動の視点からの解析が必要であろう。

I 脳と脊髄は，管・すなわち神経管から分化していく

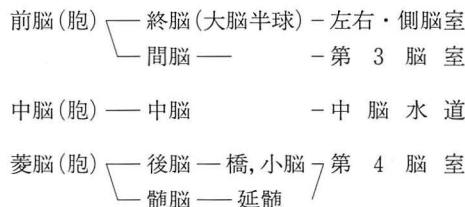
充実性の器官のようにみえる脳や脊髄は，実はその始まりは管から，つまり神経管 neural tube を原基として分化・発達していく。実際には神経管の壁が，細胞増殖によって厚くなり，それに伴ってもとの管腔が狭まっていき，これらの変化は神経管の部位によって大きく異なるので，脳と脊髄といった，一見全く違う器官のように出来上がっていくのである(図1)。尤も同じ管からといっても，脳のほうは，神経管の前方部の膨らんだ3つの脳胞 brain vesicles から，脊髄のほうは，それより後方の長い神経管のまま

のところから，それぞれ発生・分化していくことになる。脊髄中心管や脳室と呼ばれる一連の腔は，何れも，狭まり，また形を変えた，もとの神経管の腔にほかならない(図1B)。

さて神経管の前方部は二つの括れによって，前脳胞 prosencephalon，中脳胞 mesencephalon 及び菱脳胞 rhombencephalon が形成され，これらは以下のように脳の各部へ分化していく(図1C)。

脳胞からの分化

神経管のもとの腔



神経管(後方の大部) — 脊髄 – 脊髄中心管

(平成10年9月17日受理)

川崎医療短期大学 第一看護科

The First Department of Nursing, Kawasaki College
 of Allied Health Professions

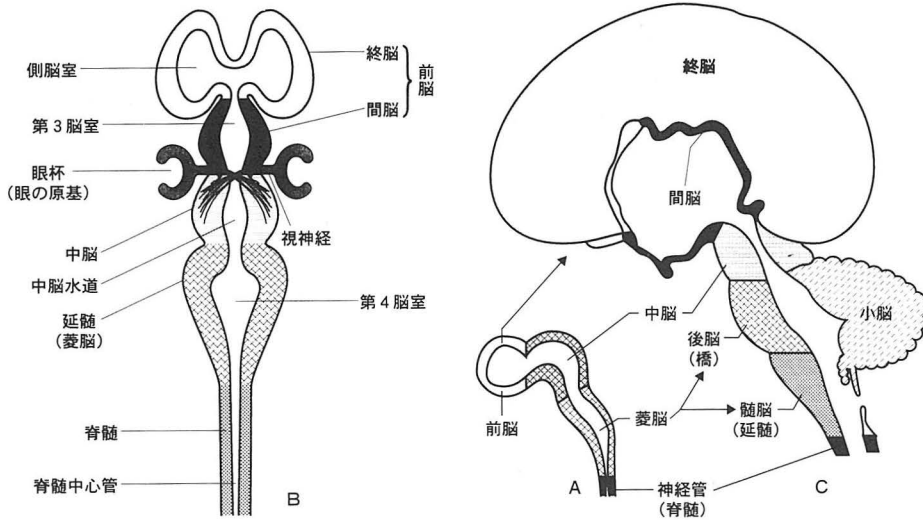


図1 脳胞から、脳各部への分化 (A→B→C)
 神経管の腔は、脳室と脊髓中心管へ (B; 間脳からは目の原基が現れる).
 (大平¹⁰⁾と Balinsky¹¹⁾に基づく)

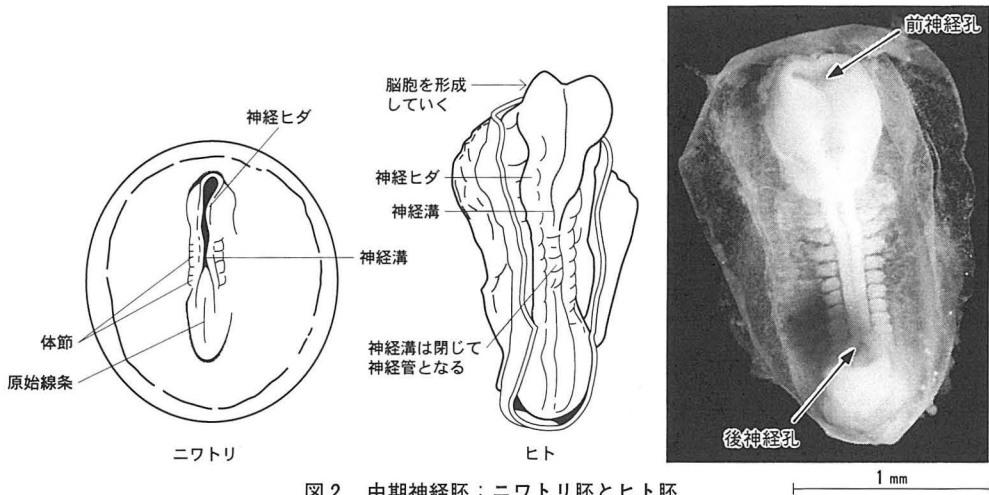


図2 中期神経胚；ニワトリ胚とヒト胚
 右端は、ヒト4週始め胚；背側観

まず神経管の形成過程をみると(図2, 図3), はじめ, 胚の背側正中部の外胚葉が肥厚して神経板 neural plate をつくる. 一方その左右縁は盛り上がって神経隆起(ヒダ) neural folds が出来, 次第に神経板を底にした神経溝 neural groove が形成されていく. 溝は深まっていきつつ, 前記の神経ヒダが正中線に寄ってきて, 遂に癒合し, そうなると神経溝は閉じられて管となる. 即ち, 神経管の形成である. この際ヒダの癒合は, 胚の将来の頸部から, 前方と後方とへ進ん

でいくので, 癒合完了前には, 胚の前端(頭方)と後端(尾方)とに, 一過性の孔, すなわち前神経孔 anterior neuropore と後神経孔 posterior neuropore とが認められる時期がある(図2右).

次に, 脳や脊髓の実質的な部分をつくるべき神経管壁における, 細胞増殖・分化の一般的な態度をみてみよう(図4).

神経管 neural tube は, 一種類の神経上皮細胞 neuroepithelial cells からなる一層の多列上皮を形成しているが, 細胞分裂時に, 細胞核が

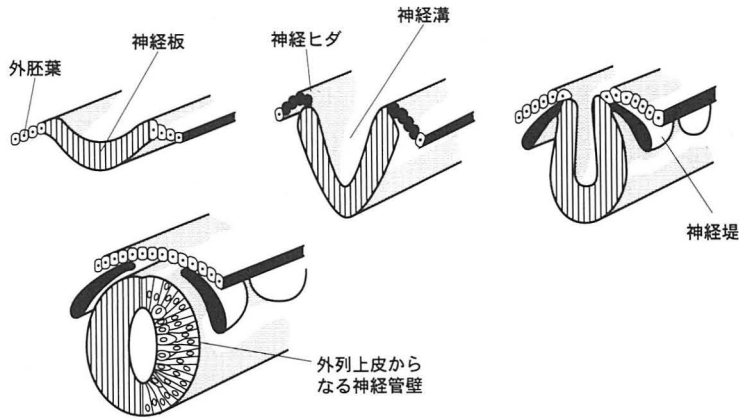


図3 神経管の形成過程 (神経堤にも注意)

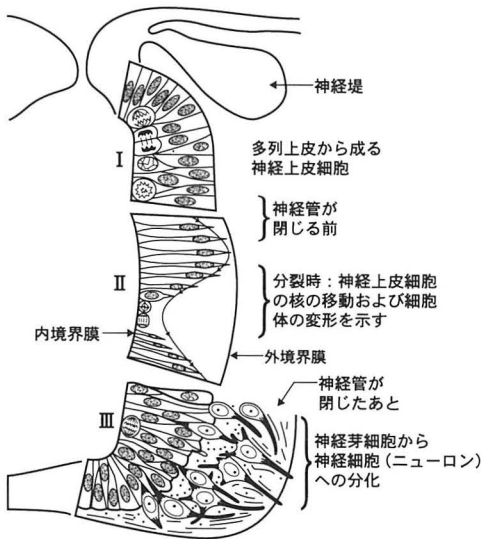


図4 神経管壁における細胞動態と分化

管腔側(内境界膜)に移動するので、そのような時期には、細胞核が内境界膜から外表側(外境界膜)にわたる様々な位置に認められ、一見、神経管壁が重層上皮からなるように錯覚されたりもする(図4, I)。実際に、細胞核は分裂時には管腔側に、分裂前のDNA合成期には外表側にあり、分裂周期にあわせて内-外を往復、所謂エレベータ運動をしているのである¹⁾(図4, II)。

このような細胞増殖を経て、最初に分化してくるのは神経芽細胞 neuroblasts で、これらは外方に突起を伸ばし、やがて神経細胞に分化していく(図4, III)。神経細胞の分化がひとまず終わ

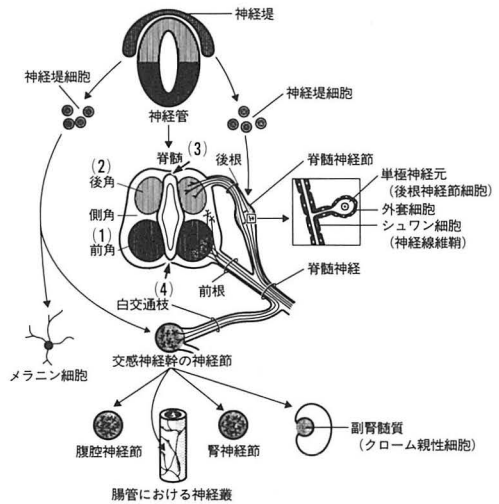


図5 脊髄の形成と、神経堤細胞の移動・分化
(1) 基板, (2) 翼板, (3) 蓋板, (4) 底板
(ムーア人体発生学¹²⁾、に基づく)

ると、続いて、やはり神経上皮細胞由来で神経膠(細胞)neuroglia と、そして最も遅れて、神経管の内腔側、将来の脊髄中心管と脳室の内面を被う上衣細胞 ependymal cells とが、それぞれ分化して、主たる神経組織の成分が出揃うことになる。

ところで、神経系構成の主体は、前記の神経管派生の成分ないし組織であるが、このほかに**神経堤(神経冠) neural crest**由来で神経組織に加わるものがある。シュワン細胞 Schwann cell や交感神経系である(図5, 図3)。

以上はヒトに焦点を合わせ、勿論、脊椎動物

に共通な所見として述べてきたのであるが、その中で、硬骨魚類でのみ、少し違っている。はじめに出来るのは充実性の細胞索 neural cord (neural keel 神経竜骨, 後記) で、そのあと、正中部に腔が現れて、神経管相当の構造が出来てくるのである^{2,3,4)} (図6)。これについては項を改めて後述する。

II 神経管から脊髄へ；その基本は脳でも同じ

さて、神経管壁における細胞増殖は、管の左右、背腹へと広がって細胞塊(群)を作り出す。ここでは脊髄の形成について述べるが(図5)、それは脳の形成においても、基本的には同じである。それら細胞群(柱)であるが、腹側左右には基板 basal plate を、背側左右には、翼板 alar plate を、それぞれ形成し、機能的な意味では、前者は運動性領域(前角)に、後者は知覚性領域(後角)になるのである。そしてこれら背腹両領域を、境界溝-管壁の内面にできる縦の窪み-が境している。一方、前記・左右壁以外の管の部分、すなわち腹壁と背壁とは、神経細胞を含まず、薄く、それぞれ底板 floor plate および蓋板 roof plate と呼ばれている。

このようにして出来た四つの要素、即ち、基板、翼板、蓋板、および底板をもとに(図5、記号1-4)、その後の脊髄或いは脳の形態形成が進んでいく。そしてこれら四要素の、その後

の発達・分化の様式、その際に起こる細胞移動の程度などの反映として、脊髄や脳の部位による構造上の差異を作り出すことになる。

III 硬骨魚類では、脳や脊髄の発生・分化は、管からではなく、充実性の神経索から始まる

はじめに触れたように、脊椎動物のうち硬骨魚類においては、脳や脊髄の原基は、神経管としてではなく、初期神経胚の背側正中部の肥厚(細胞増殖)からなる神経索 neural cord としてはじまる⁴⁾。またその形が“船の竜骨”に似ているからであろう、neural keel (前出)とも名づけられている(図7C, C'; 図6B)。

ここでは、コイ (*Cyprinus carpio*) と、ニジマス (*Salmo irideus*) について観察した所見を、比較発生学的視点を踏まえて、図説を中心に述べていく。観察に使った材料(標本)は、主に、熊本県水産試験場八代分場(場長；崎山嗣光氏)で、人工授精によって得た胚、ないし人工飼育によって得た幼生である。

さてコイでもニジマスでも、神経索のできる過程はほぼ同じである^{2,3)}。索の形成は、胚の背側正中部における、外胚葉の集中・肥厚から始まる。このとき、外胚葉は二層になっていて、下層のほうが索の形成に与^{あつか}っていくようにみえる(図7A, A')。また、ここで増殖して索を形成する細胞は、その配列が一見ランダムで、規

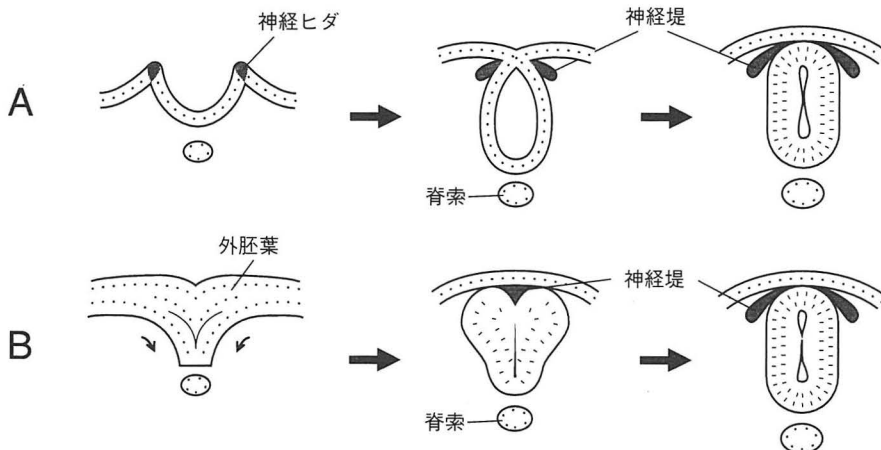


図6 神経管形成過程の比較 (藤本¹³⁾少改変)

A: 硬骨魚以外の脊椎動物, B: 硬骨魚類

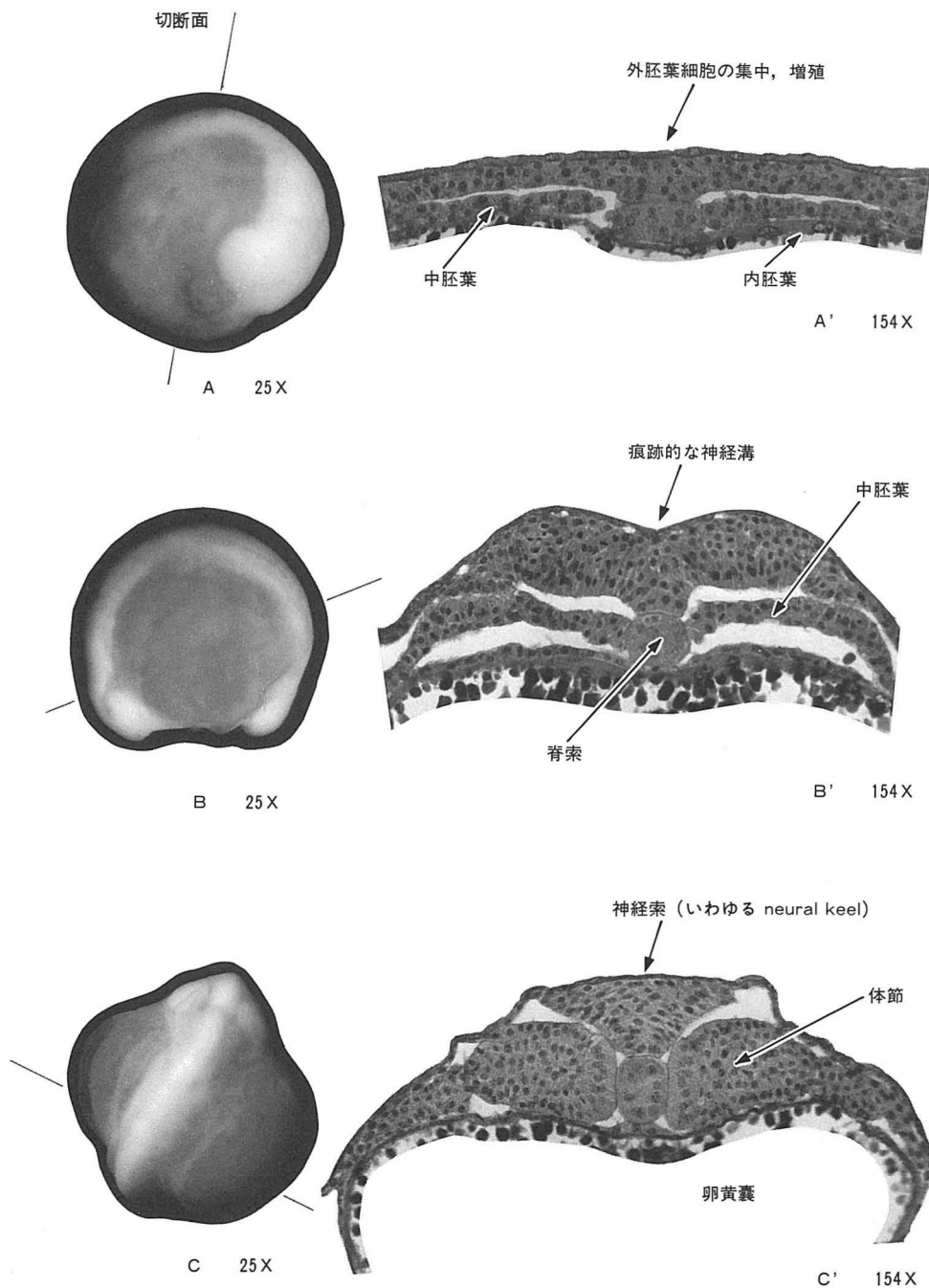


図7 コイの神経胚；神経索の形成過程

則性を欠いているように見える。しかし、索の構造が出来上がっていく過程で、仮定上の正中面を境にした、細胞群の左右分離・移動-他の動物種において神経溝が深まっていくときの細

胞運動、それに似た一、が起こっていることを、細胞配列の変化から彷彿させられる。実際に、痕跡的ながら、神経溝に相当する極めて浅い窪みが、組織切片上で認められることがある(図

7 B').

神経索（神経竜骨）の形成から、神経管相当の構造へ

さて、竜骨ないし楔状の神経索が形成されていくと、次いで、細胞の再配列が起こる。それは索の正中面を境にして、索の細胞群が左右に分かれ、各細胞は正中面に垂直に柵状に並んでいくのである（図8）。同時に正中面には左右の細胞群を仕切る正中膜（verticale Membran）⁵⁾—こう名づけておく—が現れている。この時期のものは、内腔を持たない神経管相当の構造と見做してよいだろう。そして、膜を挟んで柵状に配列する神経上皮細胞は、まさしく多列上皮 pseudostratified epithelium を形成している⁶⁾（図8、図9）。

続く変化は、索正中部における腔の出現で、はじめ索の腹側に、裂け目のかたちで、その際、正中膜も左右二葉に分けられるようにして現れる。それから腔は、上方（背方）に伸びていくような仕方で、正中部に縦の狭い隙間（腔）が出来ていく。これはまさに、神経管の初期の構造と言えるだろう（図10、図11）。

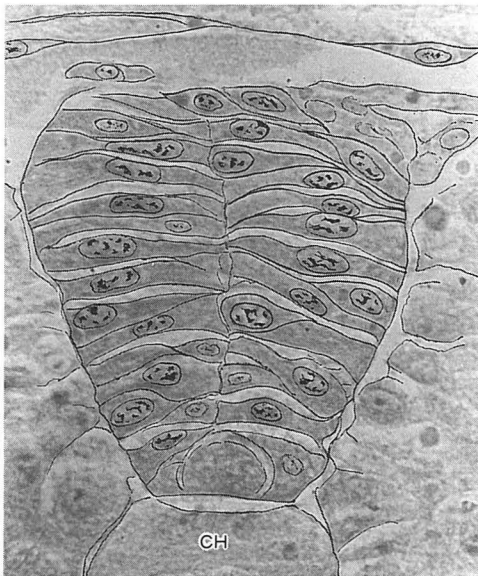


図8 神経索（神経竜骨）細胞の柵状再配列
（横断切片標本で示す、以下の図も同じ）

略号、図8-11に共通

CH：脊索、My：筋節、NCr：神経堤
矢印：移動する神経堤細胞

また一方、はじめ充実性の神経索であつた前方（頭方）部でも、形も縁も不規則な腔が現れ、次第に整って行って、脳胞に当たる構造ができていくのである（図10、図12）。このようにして硬骨魚では、他の脊椎動物のそれとは逆で、脳や脊髓（中枢神経）になるべき原基は、索の構造から管の構造へと作り変えられていくことになる。

では、神経堤（冠）neural crest の形成、続いての分離・移動の様子はどうか。他の動物種とは少々趣が違っている。細胞がほぐれて移動し始めると、その元の神経堤の位置がよく分かり、そこから分離移動していく神経堤細胞を、それとよく確認できる（図10）。その神経堤は、前記の神経索の構造が決まってくる頃、外胚葉と索の間で、索の背側正中部に楔の形で存在するが、その細胞の配列は一定しておらず、将来神経管になるべき索の細胞から識別できる（図9）。この楔の背側左右縁から、神経堤細胞がほぐれて移動していく道筋などは、他の動物種のそれと殆んど変わらない^{4,7)}。

以上のように、硬骨魚類では、充実性の神経

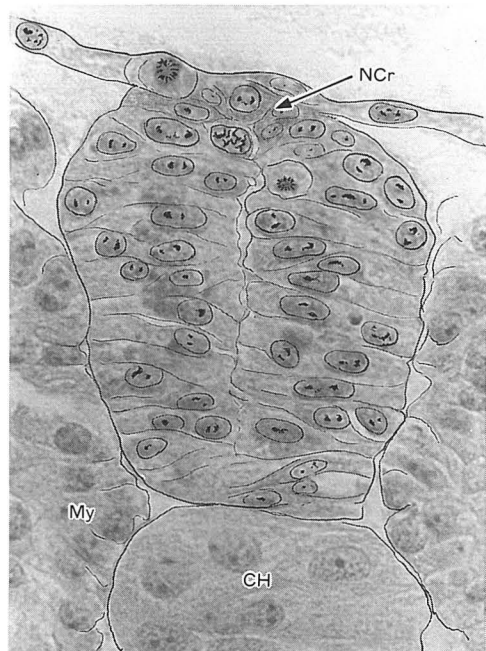


図9 神経索細胞の、正中面を挟んでの多列上皮形成（神経堤細胞の位置に注意）

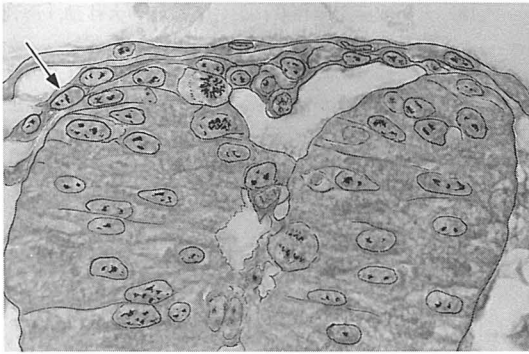


図10

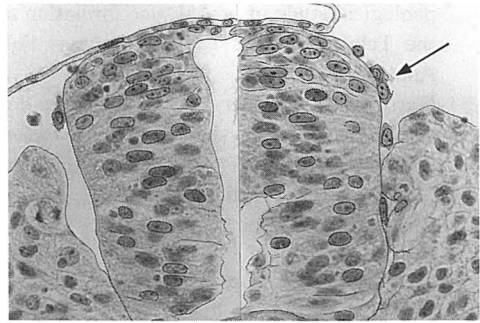


図11

図10, 図11 神経索正中部における腔の出現 — 神経管(脳胞)の前駆構造 —
離れて移動していく神経堤細胞(矢印)にも注意

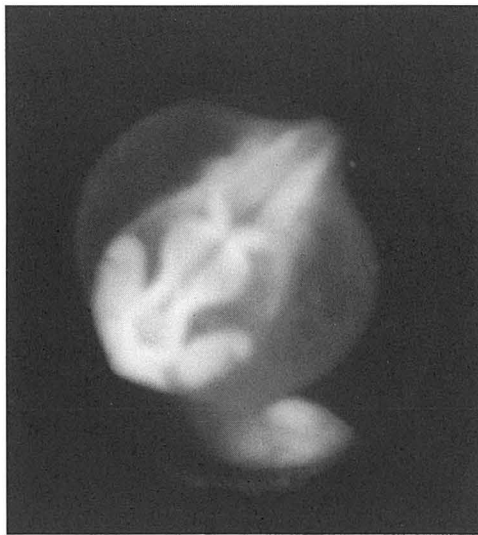


図12 コイ・後期神経胚の外観
; 発達した脳胞部を示す

索を原基として、脳・脊髄の発生・分化がはじまる点で、他の脊椎動物におけるそれ(神経管からはじまる)と違うのである。

考察とむすび

ここで扱った発生上のイベント、脳・脊髄ないし中枢神経系の発生過程では、組織ないし器官づくりに際して、その元になる細胞が、単独で、あるいはグループで、おおきく移動していくのが際立った特徴である。神経管の壁で、増

殖・分化した神経細胞(群)についてみると、それらは、脊髄では移動・再構築して中心部を占めてH字型の灰白質を形成し、大脳半球や小脳では、脊髄とは逆に表層に大移動して、灰白質からなる皮質を形成していく。脳幹の神経核も、やはり、神経細胞が移動して、それぞれの部位に集塊をつくったものに外ならない。また、神経堤細胞が移動・分化していくさまは、まさに細胞単位での移動の典型であろう。

ところで、硬骨魚で神経索が出来ていく過程と、他の脊椎動物で神経管が出来ていく過程とを比べると、両者は一見全く違うようにみえる。併し、硬骨魚でも痕跡的な神経溝がみられたり、また最終的には管の構造が現れるので、外胚葉細胞の動きそのものは、形態形成運動の視点からは、脊椎動物一般の神経管形成のそれと、基本的には軌を一にしていると考えられる⁹⁾(図6)。とは言え、その確証は、細胞標識などによる細胞移動の追跡⁹⁾、その他、更に詳しい解析によらねばならないだろう。

文 献

- 1) Fujita S: Kinetics of cellular proliferation, *Exp. Cell Res.* 28: 52-60, 1962.
- 2) 藤本十四秋: コイ (*Cyprinus carpio*) における初期器官発生、特に神経管の形成について、*解剖誌*42(1): 57-58, 1967 (抄録).
- 3) 藤本十四秋, 宮山幸彦: 硬骨魚類における神経管と神経堤の形成, *解剖誌*43(1): 34-35, 1968 (抄録).

- 4) Miyayama Y and Fujimoto T : Fine morphological study of neural tube formation in the Teleost, *Oryzias latipes*, Okajimas Fol. Anat. Jpn. 54(2-3) : 97-120, 1977.
 - 5) Harrison RG : Ueber die Histogenese des peripheren Nervensystems bei *Salmo salar*, Arch. Mikr. Anat. 57 : 354-444, 1901.
 - 6) Sauer FC : The cellular structure of the neural tube, J. Comp. Neurol. 63 : 13-23, 1935.
 - 7) Raible DW, Wood A, Hodsdon W, Henion PD, Weston JA and Eisen JS : Segregation and early dispersal of neural crest cells in the embryonic zebrafish, Devel. Dyn. 195 : 29-42, 1992.
 - 8) Strahle U and Blader P : Early neurogenesis in the zebrafish embryo, FASEB J. 8 : 692-698, 1994.
 - 9) Concha MI and Adams RJ : Oriented cell divisions and cellular morphogenesis in the zebrafish gastrula and neurula : a time-lapse analysis, Development 125 : 983-994, 1998.
 - 10) 大平敦彦 : 脳作りにおける細胞の大移動, 「週刊朝日百科, 動物たちの地球72 (通巻884号) : からだ作りの神秘6, 細胞の旅-からだはどのように出来上がっていくか」, 東京 : 朝日新聞社, pp. 12-164-12-168, 1992. 11. 8.
 - 11) Balinsky BI : An introduction to embryology, 3rd ed, Philadelphia : WB Saunders, 1970.
 - 12) 星野一正・訳 : MOORE 人体発生学 第4版, 東京 : 医歯薬出版, 1990.
 - 13) 藤本十四秋 : 人体発生学入門, 東京 : 南山堂, 1972.
- 【比較発生で参考にしたもの】
- 1) Romer AS & Parsons TS/平光厲司・訳 : 脊椎動物のからだくその比較解剖学 > 第5版, 東京 : 法政大学出版局, 1983.
 - 2) Langebartel DA/太田義邦, 他・訳 : 図解解剖学概説-ヒトの発生過程から解明する-, 東京 : 医歯薬出版, 1985.
 - 3) 藤本十四秋 : 個体発生と系統発生, 「新医科学体系 1-A ; 医科学-その基礎と広がり 1」, 東京 : 中山書店, pp. 89-113, 1983.