



上顎神経の形態と上あごの進化

東山, 大毅

(Degree)

博士 (理学)

(Date of Degree)

2014-03-25

(Date of Publication)

2015-03-01

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6124号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006124>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



博士論文

上顎神経の形態と上あごの進化

平成 26 年 1 月

神戸大学大学院理学研究科生物学専攻

発生生物学講座(連携講座)

東山 大毅

目次:

1. 序論:	1
1-1 鰓弓神経について	
1-2 咽頭弓	
1-3 鰓弓神経の基本的形態	
1-4 三叉神経について	
1-5 問題点	
2. 材料・方法:	8
2-1 胚の入手と発生ステージの同定	
2-2 固定	
2-3 免疫組織化学染色による神経の観察	
2-4 組織切片の作製	
2-5 組織切片における免疫組織化学染色と HE 染色	
2-6 形態観察の方法	
2-7 <i>In situ</i> ハイブリダイゼーション	
2-8 用語	
2-9 略号	
3. 結果:	17
3-1 羊膜類	
3-1-1 マウス	
3-1-2 ニワトリ	
3-1-3 ソメワケササクレヤモリ	
3-2 両生類	
3-3 条鰭類	
3-4 軟骨魚類	
4. 考察:	26
4-1 頭部分節性と鰓弓神経	
4-2 上あごの構成	
4-3 顎口類における鼻口蓋神経	
4-4 顎・顔面の発生と三叉神経の進化	

5. 課題・展望:.....	39
5-1 鼻口蓋神経の有無を決定づける発生機構	
5-2 円口類の三叉神経との比較	
6. 要約:.....	42
7. 謝辞:.....	43
8. 参考文献:.....	44
図版	54

1. 序論:

1-1. 鰓弓神経について

脊椎動物を特徴づける発達した頭部は、脳や感覚器、口器の集中する複雑な部位であり、頭部の運動や感覚は脳から出る多くの脳神経 (cranial nerve) により支配される。脳神経のうち、元来脊椎動物の鰓弓 (branchial arch) のそれぞれに対応していたものは鰓弓神経 (branchiomeric nerve) と呼ばれ、通常、三叉神経 (V: trigeminal nerve)、顔面神経 (VII: facial nerve)、舌咽神経 (IX: glossopharyngeal nerve)、迷走神経 (X: vagus nerve) がこれに数えられる。これら鰓弓神経のセットは、鰓の有無にかかわらずあらゆる脊椎動物において見出すことができ (図 1C)、しばしばその末梢形態の比較によって頭部の進化が議論されてきた (Goodrich, 1930; De Beer, 1937; Romer and Parsons, 1986; Kardong, 2008)。最前の鰓弓神経と見なされる三叉神経は、顔面や顎、口器における多くの感覚に加え、咀嚼にかかわる筋の運動を司り、その形態は顎や顔面形態の進化に深くかかわる (Romer and Parsons, 1986; Standring, 2004; Kardong, 2008; Schünke et al., 2009)。本論文では、三叉神経の主要な分枝のうち特に上顎神経 (maxillary nerve) と、同神経が主に分布する上あご (upper jaw) の進化に着目する。のちに詳述するように、成体において咀嚼器として機能する上下の「顎」は、発生学上、上顎突起 (maxillary process) をはじめ、複数の原基によって構成される複合的な構造である。このため本論文では、成体における機能的な顎を指す場合、「上あご (upper jaw)」「下あご (lower jaw)」の表記を用いる。次項ではまず鰓弓神経と、鰓弓神経の分布する咽頭弓の一般的形態について解説する。

1-2. 咽頭弓

脊椎動物の例に限らず、頭部の進化的成立はいまだ謎の多いトピックである (Budd, 2002)。動物の体制はしばしば、同様のパターンが連続する分節構造の変形と解釈され、たとえばそれは節足動物の頭部の成立における議論に顕著である (Budd, 2002; Eriksson et al., 2003; Scholtz,

2006; Mayer et al., 2013)。脊椎動物の頭部や体幹も分節構造の変形として解釈されてきた。体幹の分節は一見して胚における中胚葉の体節、また体節より生じる椎骨の連続性や、脊髄神経において顕著だが、しかし頭部の分節性に関しては依然、様々な問題がある(考察において詳述)。脊椎動物頭部における分節構造として代表的な原基が、胚の咽頭に一過的に生じる咽頭弓(pharyngeal arches)である。咽頭弓は胚における咽頭内胚葉の膨出である咽頭嚢(pharyngeal pouches)が、外胚葉表皮と接触し、咽頭裂(pharyngeal slits)を形成することにより物理的に分断されて生じる構造で、鰓弓やその派生物をはじめ、成体における頭部の多くの構造がここに由来する(図 1D; Standring 2004)。脊椎動物の体制は、このソイトメリズム(somitomerism; 体節による分節性)とブランキオメリズム(branchiomerism; 咽頭弓による分節性)の二つの分節性をもつ点で特徴がある(Kuratani et al., 1997)。

咽頭弓の内部には咽頭弓中胚葉とともに頭部神経堤細胞が分布する。神経堤細胞(neural crest cells)とは、神経管の背側から遊走し骨格や神経系など多様な組織へと分化する脊椎動物特有の細胞群であり、頭部の間葉、特に脊索よりも前方の索前頭蓋(prechordal cranium)や脳神経、咽頭弓に生じる骨格や顔面の皮骨の多くは、神経堤細胞より分化することが知られる(Gans and Northcutt, 1983; Le Douarin, 1982; Noden, 1988)。頭部神経堤細胞には三つの集団が見られる。一つは三叉神経堤細胞(trigeminal crest cells)で、これは顎の大部分を発生する第1咽頭弓(顎骨弓; mandibular arch)から、さらに前方の顎前領域(premandibular domain)にかけて分布する。第2の細胞集団である舌骨神経堤細胞(hyoid crest cells)は、もっぱら第2咽頭弓(舌骨弓; hyoid arch)に分布し、最後方の鰓弓神経堤細胞(branchial crest cells)は、耳胞より後ろの第3咽頭弓以降に広く分布する。3つの中でも三叉神経堤細胞は、その分布が概ね三叉神経の分布と重なるためにこの名称で呼ばれる。各鰓弓神経の分布は各咽頭弓の発生パターンと形態学的な対応関係を示し、顎骨弓とその前方には三叉神経が、舌骨弓には顔面神経が分布するように、各咽頭弓派生物それぞれに特異的に分布する鰓弓神経が同定できる。

1-3. 鰓弓神経の基本的形態

一般に鰓弓神経の基本的な形態パターンは、上下の知覚神経節が付随し、そのうち下神経節からは咽頭裂の前方を走行する裂前枝 (pretrematic ramus)、後方を走行する裂後枝 (posttrematic ramus)、咽頭の背側壁に沿って前方に伸長する背側咽頭枝 (dorsal pharyngeal ramus) が発する形で描かれる。各鰓弓神経と咽頭弓の対応関係が最も明瞭なのはその運動成分であり、これらの繊維は原則として裂後枝に含まれる (図 1C; Allis, 1920; Starck, 1979; Romer and Parsons, 1986; Tanaka, 1987)。しかし、うえの基本形態はとりわけ舌咽神経 (glossopharyngeal nerve; XI) や顔面神経 (facial nerve; VII) から導かれたパターンに過ぎず、三叉神経や迷走神経が同様のパターンの変形として捉えられるとは限らない。なかでも顎もしくは口器の分化に相応した三叉神経は鰓弓神経の大きな特徴である味覚成分を含まず (従って、他の鰓弓神経のように知覚ニューロンが孤束核に投射しない)、多くの脊椎動物後期神経胚においてとりわけ顕著なように、頭頸部において一般体性知覚を一手に引き受ける、巨大な脳神経として異彩を放つ (Goodrich, 1930; de Beer, 1937; Romer and Parsons, 1986; Standring, 2004; Kardong, 2008; Schünke et al., 2009)。次項では三叉神経の詳細について説明し、問題点について明らかにしておく。

1-4. 三叉神経について

三叉神経は、人体解剖学において眼神経 (ophthalmic nerve)、上顎神経 (maxillary nerve)、下顎神経 (mandibular nerve) の 3 つの大きな分枝が認められるため「三叉」の名称がある (図 1A,C)。3 つの枝のうち眼神経は眼の背側を通過して前頭部の感覚を支配し、また上顎神経と下顎神経の名称は、それぞれ上あご (upper jaw) と下あご (lower jaw) に分布が見られることに由来する。ヒトをはじめ哺乳類では、これら 3 つの神経がひとつの三叉神経節 (trigeminal ganglion) を共有する。しかしこの神経節の状態はふたつの神経節が派生的に融合したものと考えられており、実際に現生の脊椎動物では哺乳類を除き、眼神経を生じる眼神経節 (V1: ophthalmic

ganglion)と上-下顎神経を発する上下顎神経節(V23: maxillomandibular ganglion)とが分離しているケースが多く、これが脊椎動物の祖先的な状態であると考えられている(Allis, 1897; Goodrich, 1930; de Beer, 1937; Murakami and Kuratani, 2008)。

その発生過程において三叉神経は後続する他の鰓弓神経には見られない点がある。あらゆる脊椎動物において鰓弓神経と咽頭弓との対応関係が保存されている背景には、各鰓弓神経の形成が咽頭弓のパターンに依存する事実が挙げられる。鰓弓神経における感覚枝の形成には、頭部神経堤細胞と上鰓プラコード(epibranchial placode)の両方が必須であることが判明している(図 2A; Begbie and Graham, 2001, Graham et al., 2004)。このうち上鰓プラコードは、咽頭弓に隣接する内胚葉性の咽頭嚢に由来する BMP-7 によって誘導される(Veitch et al, 1999)。つまり、咽頭弓と鰓弓神経の分布との一見依存した関係は、隣接する咽頭嚢の存在に依存しているといえる(図 2A)。ところが、三叉神経の分布する顎骨弓は咽頭弓の中でも最前のものであり、前方に内胚葉性の咽頭嚢が隣接しない。他の鰓弓神経と同様に、三叉神経節もまた神経堤細胞とプラコードの両者に由来することが知られ(D'Amico-Martel and Noden, 1983)、三叉神経プラコードを除去しても神経堤細胞によって感覚神経は形成されるが、末梢の形成が正常に起こらず(Hamburger, 1961; Noden, 1993)、運動枝の位置がずれるなど(Moody and Heaton, 1983a,b,c)、正常な三叉神経の発生にはやはりプラコードが必須であることが示唆される。しかし顎骨弓において内胚葉と外胚葉が離れているためか、羊膜類において三叉神経プラコードは他の上鰓プラコードとは異なり、スポット状に散在する(図 2A; Kastschenko, 1887; Batten, 1957a,b,c; D'Amico-Martel and Noden, 1983; Webb and Noden, 1993)。さらに三叉神経プラコードは、他の上鰓プラコードとは異なり BMP-7 によって誘導されず、むしろ FGF や Wnt シグナルを必要とする。特に眼神経節の形成には PDGF シグナルがかかわるなど、分子発生的背景においても後続する上鰓プラコードとは異なる(Veitch et al., 1999; McCabe and Bronner-Fraser, 2008)。

以上のように、三叉神経には後続する鰓弓神経と一概には比較できない特徴がある。なにより顎

骨弓は、知られる限りすべての脊椎動物で顎や口器、あるいは顔面の大部分を構成し、他の咽頭弓のように鰓弓を生み出す例は知られていない。三叉神経の発生は、その形態形成にかかわる顎骨弓の発生とともに、他の鰓弓神経や咽頭弓の直接の変形として捉えられる構造ではないらしい。上記の理由からいまいちど、三叉神経がどのような形態をもち、それが顎骨弓の発生といかにして相関するのかをとらえなおす必要がある。

1-5.問題点

顎をもつのは脊椎動物の中でも顎口類(gnathostome)のクラウングループに限られ、骨甲類(Osteostracan)のような顎口類のステムグループのひとつにあたる絶滅群を含め、祖先的な脊椎動物は顎をもたなかった(図 3; Romer and Parsons, 1986; Janvier, 1996; Kardong, 2008)。顎口類の姉妹群である円口類(cyclostome)のヤツメウナギ類やヌタウナギ類は現在でも生存しているが、これらの動物もやはり顎をもたない。

顎口類のクラウングループでは、口器や顔面の形態は複数の顔面突起(facial process)により構成される。顎骨弓の背側より上顎突起(maxillary process)、腹側より下顎突起(mandibular process)が伸長し、顎骨弓の前方にある顎前領域(premandibular domain)からは内側鼻隆起(medial nasal process)と外側鼻隆起(lateral nasal process)が一对の外鼻孔の正中と外側に生じる(図 2B; de Beer, 1937; Standring, 2004)。鰓弓神経の形態が咽頭弓の分節パターンを反映するように、三叉神経の分枝形態はこのような顔面突起のパターンを反映すると見なされてきた(Goodrich, 1930; Jarvik, 1980; Le Douarin, 1982)。つまり上顎突起と下顎突起ならびにそれらの派生物には、上下顎神経からそれぞれ固有の神経、上顎神経と下顎神経(Standring, 2004)が分布し、また内側・外側鼻隆起とその派生物には、眼神経の末梢が分布するはずだと見なされてきた。この分布に従うなら上顎神経と下顎神経の分布領域は顎骨弓の派生物に一致することになり、最初に紹介したような上下のあごが上顎神経と下顎神経の支配を受ける哺乳類の例は(図 1A)、「顎は顎骨弓の変形によって生じた」とする伝統的な解釈に合致する(Rathke, 1827;

Goodrich, 1930; de Beer, 1937; Bjerring, 1977; Kuratani et al., 2012)。

ところが実際には、哺乳類をはじめ多くの顎口類の顎は、顎骨弓のみから構成されるわけではない。たしかに上下の顎の大部分は顎骨弓に由来する。しかし、特に上あごの中でも前端の領域は、顎骨弓から生じる上顎突起ではなく、顎前領域の一部から生じる内側鼻隆起に由来する(図 2B; Standring, 2004)。上あごが上顎突起と内側鼻隆起から複合的に構成されるというこうした見方は、近年の分子発生学的研究により支持されている。それは、神経堤細胞の分布と、遺伝子発現による領域化の機構を通じて解明されたことであった。例えば、脊椎動物の咽頭弓では、弓全体に *Dlx1/2* が、その腹側半には *Dlx5/6* が、さらに腹側端に *Dlx3/4* が発現し、背腹方向に入れ子状の「*Dlx*コード」を構成する。このような遺伝子制御を通じた咽頭弓間葉のコーディングが、咽頭弓の背腹軸に沿った領域的特異化の機構となっていることが、遺伝子操作実験における骨格形成の観察より知られるようになった(図 2C; Depew et al., 2002; Minoux and Rijli, 2010; Talbot et al., 2010; Ozeki et al., 2004; Gillis et al., 2013)。実際に、*Dlx5/6* の転写を阻害したマウスでは、下あごを構成する骨格が上あごの骨格の鏡像対象になることが知られており、また *Dlx5/6* を過剰発現したマウスでは、上あごの骨格の一部が下あごの骨格の鏡像対象となる(Depew et al., 2002; Depew and Simpson, 2006; Sato et al., 2008)。しかし、いずれの場合も、上あごの前端を構成する前上顎骨 (premaxillary bone) や、そこに生える切歯 (incisor) は影響を受けない(図 2D)。また実際に各顔面突起の間葉を DiI で標識して頭部の発生の系譜を調べた研究でも、やはり前上顎骨や鼻中隔 (nasal septum) は顎骨弓よりも前方にある内側鼻隆起から生じることが示されている(Lee et al., 2004; Wada et al., 2012)。

もし、三叉神経の分枝形態が顔面突起の分布と厳密に一致するなら、これら内側鼻隆起の派生物は眼神経の支配を受けるのが当然であるように思われる。しかし解剖学的に哺乳類の上あごは、上顎突起に由来する臼歯や小臼歯や犬歯、二次軟口蓋にとどまらず、顎前領域に由来する前上顎骨や上切歯、一次口蓋の口腔粘膜、鼻中隔や嗅粘膜の腹側までもが上顎神経の支配を受ける(Greene, 1951; Standring, 2004; Schünke et al., 2009)。うへの事実は、三叉神経の上下顎

神経成分の分布が必ずしも発生原基としての顎骨弓の範囲と一致しないことを示唆する。そもそも「上顎神経」とは、進化的、または発生的な由来よりもむしろ、成体において「上あご」として機能する部位を一括して支配する三叉神経の枝をまとめて呼んだものであり、それが形態学的なまとまりとして認識され、胚発生においてすら適用されてきたらしい。しかし、「上あご」の構成自体が、上述のように発生学的に見て複合的なものならば、上顎神経も同様に複合的である可能性があり、発生の視点から三叉神経各枝に対する名称も再考を要するのかもしれない。言い換えるなら、形態発生学的、進化形態学的に「上あご」が2つか、それ以上の胚要素からなるのであれば、そのような発生機構に応じて、いわゆる上顎神経にも見かけ以上の複合的な組成があり、それを基盤として進化的に変遷してきたという背景を考えなければならない。すなわち、本論文の目的は、三叉神経のうち機能的にひとつの「上顎神経」として知られる神経を、発生的な分布に従って再定義すること、またこの「上顎神経」の進化を、顎の成立を含めて系統的に考察し、上顎突起(あるいは顎骨弓)と顎前領域との関係性を形態的に解釈することにある。このような問題を解決するため、私は、咽頭胚から発生を通じて、上顎神経の分枝が実際にどのように成立するのかを、顎口類のいくつかの系統の動物を用いて記述した。

2. 材料・方法:

2-1. 胚の入手と発生ステージの同定

マウス (*Mus musculus*): 理化学研究所発生・再生科学総合研究センター動物飼育施設にて飼育、自然交配させた野生型 (C57BL/6 strain) のマウスを用いた。Kaufman (1992)に見られる発生ステージにしたがい、雌マウスに膣栓が認められた日の正午を胎生 0.5 日、0.5 days postcoitum (0.5 dpc) とし、9.5 dpc、10.5 dpc、11.5 dpc、12.5 dpc 胚を採取した。

ニワトリ (*Gallus gallus*): 有精卵を 37 °C に設定した孵卵器で保温し、発生させた。

Hamburger and Hamilton (1951) にしたがい、HH ステージ 20、25、29、30 を採集した。

ソメワケササクレヤモリ (*Paroedura pictus*): 理化学研究所発生・再生科学総合研究所動物資源開発室において人工繁殖が行われており、同所より受精卵を譲り受けた。卵殻を解剖用ハサミで切開して、取り出した胚を Phosphate-Buffered-Saline (PBS; pH7.4) 中において実体顕微鏡下で観察。Noro et al. (2009) にしたがい外部形態によって発生ステージ 7 days postoviposition (dpo)、10 dpo、14 dpo、20 dpo を同定した。

メキシコサラマンダー (*Ambystoma mexicanum*): 理化学研究所発生・再生科学総合研究センターにおいて 24 °C の淡水中で飼育した。胚と幼生は Bordzilovskaya et al., (1989) にしたがってステージングを行い、固定した。

ベステルチョウザメ (Bester): 株式会社フジキン・筑波フジキン研究工場 (茨城県つくば市) より、商業的に養殖されたものを譲り受けた。これはベステル (Bester) と呼ばれる、コチョウザメ (*Acipenser ruthenus*) とオオチョウザメ (*Huso huso*) とのハイブリッド種であり、春季に人工繁殖が行われているため、受精卵を毎年安定的に入手できる。発生ステージの同定は Kuratani et al., (2000) を参考に行い、発生ステージ C、D、E、F に加え、孵化後 10 日目の幼魚を固定した。

トラザメ (*Scyliorhinus torazame*): 茨城県ひたちなか市那珂湊より水揚げされたトラザメの成体を、18 °C に設定した人工海水中で飼育した。同一水槽内で雌雄を飼育することにより自然交配

させ、受精卵を得た。卵は発見次第回収し、確認した日付を含む個体番号をビニールテープによって卵殻に添付、発見された水槽内の小容器に入れて成体と隔離した。固定に際して、卵殻に光を照射することにより透過光で大まかな発生段階を確認した。目的に適った発生段階の胚が得られると判断したものは、卵殻をハサミで切り開き、海水を張ったシャーレに卵の内容物をすべて移して、実態顕微鏡下で外部形態による正確なステージングを行った。その際 Ballard et al., (1993)による発生段階表にしたがい、発生ステージ 25、27、31 を採集した。以上の動物の操作はすべて、理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター動物飼育施設により確立されたガイドラインに則っておこなった。

2-2. 固定

ホールマウントでの免疫組織化学染色や *In situ* ハイブリダイゼーションを施す試料に対しては、固定液に 4% Paraformaldehyde (4%PFA) を用い、一晩おだやかに 4°C で振盪して固定を行った。また、組織切片を作成する試料に関しては、Serra's solution (60% Ethanol, 30% Formalin, 10% 酢酸) による固定を一晩行った。いずれの胚も一晩の固定ののち 70%、80%、90%、95%メタノールを経て 100%メタノールに置き替え、-20 °C で保存した。

2-3. 免疫組織化学染色による神経の観察

胚発生に伴う顎顔面の形成とそれに伴う神経枝の形態形成を観察する目的で、4%PFA 固定胚を用い、酵素抗体法の 1 つ免疫ペルオキシダーゼ法 (immunoperoxidase method) を使って神経を可視化した (Ishikawa et al., 1986)。実験をおこなうにあたってまず、100%メタノールに保存された試料を、100%メタノールに過酸化水素水を約 3%(w/w) の割合になるよう混合した溶液に入れ、室温・明条件下に置くことによって、試料の漂白と内在性ペルオキシダーゼの不活化を行った。

続いて 100%メタノールより段階的に TST (Tris Buffered Saline with Tween 20) に置き替え

た。TST 溶液は以下の方法で作製した。まず 12.1g の Trizma Base (Sigma co, T1503-1KG) と 90g の塩化ナトリウム NaCl を 1L 蒸留水に溶かし、塩酸で pH を 7.8 に調整した。最後に界面活性剤 Triton X-100 (nacalai tesque Inc., 35501-15) を最終濃度 0.1%(w/w) となるよう加えた。作製したストック溶液 (10×TST) は室温で保存し、使用する直前に純水で 10 分の 1 に希釈して用いた。この等倍溶液にジメチルスルホキシド (DMSO) を最終濃度が 5%(w/w) となるように加え、TST とした。試料を完全に TST に置き換えたのち、抗体に対するブロッキング処理を施した。ブロッキングには、TST にブロッキング用のスキムミルク (Difco, Skim Milk, 232100) を最終濃度 5%(w/w) となるよう加えた TSTM を用い、1 時間室温でおだやかに振盪した。

続いて一次抗体を反応させた。ニワトリ、ソメワケササクレヤモリ、メキシコサラマンダー、チョウザメ、トラザメに対しては、ニューロフィラメント特異的に付随した、タンパク上のエピトープを認識するモノクローナル抗体である 3A10 (Developmental Studies Hybridoma Bank, Jessell, T.M. / Dodd, J. / Brenner-Morton, S.) を用いた。この抗体を約 1 μ g/mL の割合で TSTM に加え、5 日間常温でおだやかに振盪した。その際、防腐剤として最終濃度 0.1% (w/w) となるようアジ化ナトリウムを加えた。一次抗体を反応させたのち溶液を TST に交換し、室温でおだやかに振盪する工程を 20 回以上、3 日かけて行うことにより余分な抗体を洗い流した。二次抗体にはホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ (HRP, horseradish peroxidase) を結合させた HRP-conjugated Goat anti-Mouse Immunoglobulin G (IgG) Antibody (ZYMED Lab. Inc., San Francisco, CA) を、TSTM に対して約 1/400 (w/w) の濃度となるよう調整し、一次抗体反応と同様に室温で約 5 日間振盪した。一次抗体反応で用いたアジ化ナトリウムはペルオキシダーゼを分解するため、二次抗体反応における防腐剤には ProClin300 を用い、最終濃度 0.05% (w/w) となるよう加えた。抗体反応に続いて、再び TST の交換、振盪による過剰な抗体の洗浄を行うと、最後に発色の工程に移った。発色剤である diaminobenzidone (DAB; Sigma Fast™ 3,3' diaminobenzidone tablet set) を TST に対して 20mg/200ml となるよう加えた発色液を調整し、試料をこの中で 1 時間振盪した。最後に同発色液に過酸化水素水 (H₂O₂) を少量ずつ加えて常温でゆるやかに振盪

し、ペルオキシダーゼと過酸化水素との酸化還元反応によってDABを発色させた。発色中は明視野で確認しつつ、適当な発色の程度でTSTによる洗浄を行い発色を止めた。最後に防腐剤としてチモールの結晶を少量溶かしたグリセロール、または *sca* *le* (Hama et al., 2011) に置き換えて透明化、観察した。

マウス胚に限っては、一次抗体に 2H3 (Developmental Studies Hybridoma Bank, Jessell, T.M. / Dodd, J.) を用い、反応液に対して最終濃度が 0.45ug/mL となるよう調節した。また二次抗体には Rockland 社の Anti-MOUSE IgG1 (Gamma 1 chain) (RABBIT) Antibody Peroxidase Conjugated - 610-4340 を反応液に対して 1/400 (w/w) の濃度で用いた。なお、トラザメやチョウザメの頭部表面は、表皮プラコードにより生じる側線神経 (lateral line nerves) に覆われる。これは水棲の動物に特有の構造で本研究の対象ではなく、また三叉神経の観察をおおいに妨げるため、極力取り除いた。

2-4. 組織切片の作製

切片作成にあたって固定試料を以下のようにパラフィンに包埋した。まず 100%メタノール中で保存された試料を安息香酸メチル (Methyl Benzoate 22103-35 nacalai tesque) に置換し、その後 100%ベンゼンに置き換えた。続いて 65 °C に設定したパラフィンオーブンの中で、同温度であらかじめ融解しておいたパラフィン (Paraplast Plus, Tissue Embedding Media, McCormick Scientific) に 3 度置換して組織にパラフィンを浸透させ、最後に試料と融解したパラフィンとをプラスチックシャーレに入れて氷上で固化させ、パラフィンケーキを作製した。こうして作製したパラフィンケーキは 4 °C で保存した。

組織切片を作成する際には、メスを用いてパラフィンケーキを適当な大きさに調整し、加熱融解したパラフィンを用いて木製の試料台に貼り付けた。この試料台をマイクローム (MICROM, ロータリーマイクローム HM335E TOYOBO) に取り付け、試料に応じて 6µm から 9µm の厚みで連続切片を作製した。続いてリボン状に作製された連続切片を適当な長さごとに切り分け、MAS コートさ

れたスライドグラス (MATSUNAMI MAS-GP type A MICRO SLIDE GLASS 76*26mm S9901) に純水使ってマウントしたのち、42 °C に保ったホットプレート (Slide-warmer PS-53, Tissue-Tek) 上に並べて一晩かけて切片を伸展した。こうして作製したスライドグラスは 4 °C で保存した。

2-5. 組織切片における免疫組織化学染色と HE 染色

切片を貼り付けたスライドグラスをキシレンに 30 分浸け、同様の工程を 3 回繰り返して試料のパラフィンを溶出させた。次いでこのスライドグラスを 100%エタノールに浸したのち、組織中の内在性ペルオキシダーゼを不活化する目的で、100%メタノールに対し過酸化水素を 1%になるよう加えた溶液中に 20 分静置した。その後、段階的に TST1/10 (TST の組成のうち界面活性剤の終濃度を 0.01%(w/w)になるよう調整した溶液) に置換し、以下の手順で免疫組織化学染色を行った。

まずスライドグラスを TST1/10 から出して染色バットに並べ、ブロッキングのため試料上に TSTM1/10 をピペットで塗布して、室温で 1 時間静置した。組織切片での免疫組織化学染色には、CD57 (HNK-1; 347390, Becton, Dickinson and Company) を一次抗体として用いた。これは神経線維における糖脂質上のエピトープを認識するモノクローナル抗体であり、すでにチョウザメの末梢神経を認識するために用いられたことがある (Kuratani et al., 2000)。TSTM1/10 溶液に対してこの抗体を 1/400 (w/w) の割合となるよう加え、スライドグラス上の試料に塗布し、室温で静置して一晩反応させた。その後 TST1/10 に 3 分浸す過程を 3 回繰り返して余分な一次抗体を洗浄したのち、一次抗体と同様の条件で二次抗体を約 2 時間反応させた。二次抗体には HRP-conjugated Goat Anti-Mouse IgM (ZYMED Lab. Inc., San Francisco, CA) を用いた。反応後にふたたび TST1/10 で 3 回洗浄し、発色の工程に移行した。発色液には Metal Enhanced DAB Substrate Kit (PIERCE, Cat. 34065) の DAB / Metal Concentrate (10X) を Stable Peroxide Buffer (Thermo Scientific) で 10 倍に薄めたものを用い、二次抗体の HRP 活性を検出、発色させた。最後に発色の具合を観察しつつ適当な段階で TST1/10 による洗浄を

行い、反応を止めた。

続いて抗体染色後のスライドガラスを70%エタノールに浸し、さらにアルシアンブルー溶液に5～10分浸して軟骨を染色した。次いでスライドガラスを穏やかな流水で洗浄したのち、ヘマトキシリン液(Mayer's Hematoxyline Solution 131-09665 Wako)で組織の細胞核を染色して、再び穏やかな流水で洗浄、発色させた。ヘマトキシリン染色は、動物種により染まりやすさが大きく異なるため、染色の具合を頻繁に確認しながら5～20分染色した。最後にスライドガラスを段階的に70%エタノールに置換し、エオシン液{Eosin Yellowish (water soluble) 14410-42 nacalai tesqueを、5g/80%エタノール 500mlで溶かして使用した}で細胞質や膠原繊維を染色した。これも動物種によって染まりやすさが大きく異なるため、試料によって数秒～5分浸け、100%エタノールで速やかに5回洗浄したのち、100%エタノールに浸して過剰なエオシンを落とした。

最後に組織の樹脂封入を行うため、スライドガラスをキシレンに5分浸け、同様の操作を3度繰り返した。その後、封入剤のオイキット液(Eukitt)を水平に置いたスライドガラス上に塗布し、カバーガラスを被せて一晩乾燥させ、試料を封入した。

2-6. 形態観察の方法

各手法で得られた試料を実体顕微鏡下で観察、写真撮影した。この写真をA3の大きさに印刷し、実体顕微鏡下で標本の観察を行いながら、印刷した写真に形態的特徴を記載した。最後にトレーシングペーパー(Tochiman No.955T)を用いて、観察で得た記載を写しとり、複合機(FUJI-Xerox DocuCentre-IV C6680)でスキャンしてデータとした。

頭部全体の三次元構造など大規模かつ多面的な観察を行う場合、切片を撮影した画像をAVIZO(Maxnet: Advanced 3D Visualization Solutions) ver.5.1に取り込み、三次元モデルを構築した。

2-7. *In situ* ハイブリダイゼーション

4%PFA で固定、100%メタノール中で保存した試料を、免疫組織化学染色と同様の手法で漂白した。完全に漂白されたのを確認した後、100%メタノールより 90%、70%メタノールと段階的に加水し、最後に完全に PBT に置換した。続いて 20 μ g/ml の割合で Proteinase K(Sigma)を含んだ PBT 溶液中において室温で 20 分、穏やかに振盪した。胚の再固定には 4%PFA に対しグルタルアルデヒド溶液を 0.25% (w/w)になるよう加えた固定液を用い、20 分処理した。その後 PBT で 3 回洗浄した後、ハイブリダイゼーション溶液に置き換えて 65 °C で 2 時間、プレハイブリダイズを行い、1.0 μ g/ml の割合でプローブを加えたハイブリダイゼーション溶液で 65 °C、2 日間ゆるやかに振盪しながら反応させた。

反応後、過剰なプローブを除去するため、前日より 65 °C で温めておいた Sol.1 溶液(50% ホルムアミド、5 \times SSC、1% SDS)で 65 °C、30 分かけて振盪して洗浄し、Sol.1 と Sol.2 溶液(0.5M NaCl、0.01M TrisCl (pH 7.5)、0.1%Tween)とを 1:1 で混合した溶液で同様の時間洗浄した。続いて Sol.2 溶液に置換して室温で 5 分ゆるやかに振盪すると、50 μ g/mL の割合で RNase を Sol2 に加えた溶液に置換し、室温で 30 分振盪した。続いてあらかじめ 65 °C で温めた Sol.3 溶液(50% ホルムアミド、2 \times SSC)に置き換えて 65 °C で 2 度、30 分の振盪を行い、用事調整した 2 \times SSC/0.3%CHAPS 溶液(2 \times SSC、0.3%CHAPS)、0.2 \times SSC/0.3%CHAPS(2 \times SSC、0.3%CHAPS)で、それぞれ同様に 65 °C で 30 分振盪する工程を 2 回ずつ行った。続いてマレイン酸バッファー(0.1 M マレイン酸、150 mM NaCl、0.1% Tween-20、pH 7.5 を 10 倍量で調整してストック溶液とし、使用前に純水で等倍にした)を用いて室温で 5 分洗浄した後、Blocking solution{10% Blocking Reagent (Roche)/マレイン酸バッファー}に置換して室温で 90 分おだやかに振盪し、ブロッキングを行った。さらに 1 μ l/4ml の割合で anti-digoxigenin alkaline phosphatase 抗体 (Roche) をブロッキング液に加え、4 °C で一晩振盪し、試料と反応させた。

最後に余分な抗体を洗い落とすため、マレイン酸バッファーを用いて室温で 30 分ゆるやかに振盪する工程を 12 回以上繰り返し、さらに一晩振盪した。

抗体の洗浄後、用事調整した TNM 溶液(100 mM NaCl、100 mM TrisCl (pH 9.5)、50 mM

MgCl₂)に置き換えて室温で20分振盪した後、発色液{TNMに対し、NBT溶液(Roche)を50μg/ml、BCIP溶液(Roche)を175μg/mlを加えたもの}に試料を移し、室温で遮光して発色を行った。1時間おきに発色の程度を確認し、適当な発色の具合の時点でPBTによる洗浄を行い、最後に4%PFAで再固定した。

2-8. 用語

各形態の名称は、胚における顔面突起の分布を基準とした。三叉神経のうち眼神経節より発し、眼胞の背側に分布するものを眼神経、下顎突起とその派生物に分布するものを下顎神経とし、これらの間の神経を「上顎神経」とした。眼神経の末梢については、動物を問わず内側鼻隆起に分布するものは内側鼻枝、外側鼻隆起に分布するものは外側鼻枝と命名した。上顎神経の細かな分枝の名称に関して、マウスはGreene(1959)を、ニワトリはWatanabe and Yasuda(1970)を参考にした。ソメワケササクレヤモリの場合もニワトリに倣った。顔面神経の膝神経節(geniculate ganglion)より発し、咽頭背側を経由して口蓋に分布する神経を、動物を問わず顔面神経口蓋枝{palatine branch of facial nerve (VII)}と命名した。

2-9. 略号

ah , 下垂体前葉(adenohypophysis);	prominence);
bb , 触鬚(barbels);	mo , 口(mouth);
dr , 背側咽頭枝(dorsal pharyngeal ramus);	mr , 運動神経根(motor root);
drg , 背側神経節(dorsal root ganglia);	mx , 上顎突起(maxillary process);
e , 眼(eye);	ne , 嗅上皮(nasal epithelium);
en , 外鼻孔(external nostrils);	npld , 鼻口蓋管(nasopalatine duct);
gcil , 毛様体神経節(ciliary ganglion);	ode , 歯骨(dentary bone);
glall , 前方側線神経節(anterior lateral line ganglion);	omx , 上顎骨(maxillary bone);
llp , アンモシーテス幼生の下唇(lower lip of an ammocoete larva);	opmx , 前上顎骨(premaxillary bone);
lnp , 外側鼻隆起(lateral nasal prominence);	ot , 耳胞(otocyst);
md , 下顎突起(mandibular process);	pmc , 顎前腔(premandibular cavity);
mdc , 顎骨腔(mandibular cavity);	pp1 , 第一咽頭嚢(first pharyngeal pouch);
mdm , 顎骨中胚葉(mandibular mesoderm);	pp2 , 第二咽頭嚢(second pharyngeal pouch);
me , メッケル軟骨(Meckel's cartilage);	pq , 口蓋方形軟骨(palatoquadrate);
mnp , 内側鼻隆起(medial nasal	rao , 口角枝(ramus anguli oris);
	rav , 上齒槽神経(anterior superior alveolar

- nerve of V2);
- rax**, 上齒槽枝 (ramus alveolaris maxillaris);
- rbu**, 側線神經頰枝 (buccal ramus of lateral line nerve);
- rce**, 外側皮枝 (rami cutanei externi);
- rct**, 鼓索神經 (chorda tympani);
- rfr**, 前頭神經 (frontal nerve);
- rgp**, 大口蓋神經 (greater palatine nerve);
- rio**, 眼窩下神經 (infraorbital nerve of V2);
- rln**, 外側鼻枝 (lateral nasal branch of V1);
- rmd**, 下顎神經 (mandibular nerve);
- rmn**, 內側鼻枝 (medial nasal branch of V1);
- rmx**, 上顎神經 (maxillary nerve);
- rmxe**, 上顎神經外枝 (external part of maxillary nerve);
- rnpl**, 鼻口蓋神經 (nasopalatine nerve of V2);
- rophs**, 側線神經の淺眼神經 (superficial ophthalmic nerve of lateral line nerve);
- ropht**, 深眼神經 (ophthalmic profundal nerve of V1);
- rph**, 咽頭枝 (pharyngeal branch);
- rplt**, 顏面神經口蓋枝 (palatine branch of VII);
- rpp**, 後口蓋神經 (posterior palatine branch);
- rppt**, 裂前枝 (pretrematic branch);
- rpt**, 裂後枝 (posttrematic branch);
- rtem**, 側頭神經 (ramus temporalis superficialis);
- sp**, 呼吸孔 (spiracular);
- srg**, 感覺神經節 (sensory root ganglion);
- st**, 口陷 (stomodeum);
- ui**, 上切齒 (upper incisor);
- ulp**, アンモシーテス幼生の上唇 (upper lip of an ammocoete larva);
- um**, 上臼齒 (upper molar);
- HA**, 舌骨弓 (hyoid arch);
- MA**, 顎骨弓 (mandibular arch);
- III**, 動眼神經 (oculomotor nerve);
- IV**, 滑車神經 (trochlear nerve);
- V**, 三叉神經根 (root of trigeminal nerve);
- V1**, 眼神經 (ophthalmic nerve);
- V2**, 上顎神經 (maxillary nerve);
- V3**, 下顎神經 (mandibular nerve);
- V23**, 上下顎神經 (maxillomandibular nerve);
- VII**, 顏面神經 (facial nerve);
- VIII**, 內耳神經 (acoustic nerve);
- IX**, 舌咽神經 (glossopharyngeal nerve);
- X**, 迷走神經 (vagus nerve);

3. 結果:

3-1. 羊膜類

3-1-1. マウス

哺乳類の一例として、マウスにおける三叉神経の発生を以下に記す。まず発生段階 9.5 dpc において明瞭な弓状の顎骨弓が観察された(図 4A)。続く 10.5 dpc では顎骨弓の背側に明瞭な上顎突起、腹側に下顎突起が生じ(図 4B,B')、また顎前領域では外鼻孔(en)の内側と外側に、内側鼻隆起(mnp)と外側鼻隆起(lnp)とが生じた。同発生段階では、三叉神経に深眼神経(ropht)、上顎神経(rmx)、下顎神経(rmd)の明らかな 3 つの枝が生じた。そのうち、深眼神経は眼球の背側を通過して顎前領域へ赴き、上顎突起と下顎突起には、それぞれ上顎神経と下顎神経が分布した。また、口蓋には顔面神経口蓋枝(rplt)の分布が見られた(図 4B')。

11.5 dpc では上顎神経がいくつかの枝に分かれ、このうち最外側の神経枝は表皮に細枝を送った。この最外側の神経は将来の洞毛や上唇の知覚を支配する眼窩下神経(rio)に相当する(図 4C)。眼窩下神経を除くと、上顎神経の近位から口蓋の正中に向かって伸長する網状の細枝が確認された。これらの細枝のいくつかは顔面神経の口蓋枝と吻合を形成したのち、一对の鼻口蓋管(npld)の正中に赴いた。鼻口蓋管は 10.5dpc で顕著なように、形態的には上顎突起の内側境界と内側鼻隆起との接点に生じるため(図 4B')、鼻口蓋管の正中は顎前領域であると予想される(図 4C',C'')。

12.5 dpc までに、上顎突起が外側鼻隆起、ならびに内側鼻隆起の後端と癒合した。同発生段階で深眼神経の分枝は鼻端に達して内外に分岐し、内側鼻隆起と外側鼻隆起に分布した。これらをそれぞれ、内側鼻枝(rmn)、外側鼻枝(rln)と呼ぶ(図 4D')。上顎突起の外側は上唇として上顎の外縁を覆い、唇には眼窩下神経から分岐した多くの洞毛神経が分布した。洞毛神経より正中には上歯槽神経(rav)が二次口蓋の前方に分布する様子が確認できた。この上歯槽神経は将来、切歯の知覚を外側面より支配する(図 4D'')。上歯槽神経の分岐点よりもさらに正中では、11.5 dpc

で上顎突起を出、正中に赴いた神経が一次口蓋に分布した(図 4D',D'')。この枝は、上顎神経の中でも鼻中隔に最も近接する経路をとり、その経路の途中で顔面神経の口蓋枝と吻合し、神経節(翼口蓋神経節)をつくる点から、人体解剖学における鼻口蓋神経(rnpl: ramus nasopalatinus)に相当すると考えられた。鼻口蓋神経は哺乳類の上あごの前端に分布する主要な知覚枝のひとつであり、吻方において切歯や鼻中隔、上顎先端の軟口蓋を支配する(Bohn, 1961; Standring, 2004; Schünke et al., 2009)。

形態の観察より、上顎神経のうち鼻口蓋神経が顎前領域に分布する神経であることが示された。また鼻口蓋神経の分布する一对の鼻口蓋管の正中は、少なくとも 10.5dpc までは *Dlx1* の発現が見られず、顎骨弓の領域化に働く *Dlx* コードの外にあることが分かる(図 5A)。鼻口蓋神経が確認できる 11.5dpc では、顎前領域の内側鼻突起にも *Dlx1* の発現が見られるようになるが、依然として鼻口蓋管の正中には *Dlx1* の発現が見られず、同領域がなお顎骨弓の範囲の外にあることを示唆する(図 5B,E)。

ここでマウス胚の三叉神経についてまとめると、成書にあるように三叉神経には三つの分枝、つまり眼の背側を通過して内側-外側鼻突起に分布する深眼神経、下あごに分布する下顎神経、両神経の中間にあたり、主に上あごに分布する上顎神経を大別できた。さらに本研究では上顎神経に分布を異にする少なくとも 2 つの成分を同定できた。すなわち、上顎突起に分布する大多数の上顎神経と、上顎突起から正中に伸長し、一次口蓋の前方部に分布する鼻口蓋神経である。ヒトの鼻口蓋神経は副交感性の繊維を一部含むほか、一次口蓋や鼻中隔の粘膜、口腔粘膜前部および上顎切歯の知覚を支配する(Standring, 2004; Schünke et al., 2009)。一次口蓋や鼻中隔、上顎切歯は、解剖学上は上あごの一部とみなされるものの、発生の上ではそれらは顎骨弓ではなく、顎前領域に由来する(Depew et al., 2002; Wada et al., 2011)。

哺乳類の上顎切歯は、鼻口蓋神経の他に、外側方の口唇側より上歯槽神経の前部に支配される。しかし内側鼻隆起と上顎突起とが先天的に癒合せず、独立して存在する口唇口蓋裂の症状のヒトでは、口唇口蓋裂の生じた側の上あごの切歯をはじめ内側鼻隆起由来の構造が、鼻口蓋神経

の末梢によってのみ支配される症例が知られている(図 6; Bohn, 1963)。この現象は、内側鼻隆起にはもっぱら鼻口蓋神経が分布し、上歯槽神経は他の多くの上顎神経の枝と同様、上顎突起に分布する神経だと考えれば整合的に説明できる。上顎突起が内側鼻隆起の外側に回り込み口唇を形成するのは哺乳類の派生的形質であり、この形質が成立しない条件で上歯槽神経による切歯の支配が生じないならば、おそらく同神経による切歯の支配も哺乳類で派生的に成立したものと考える。以上、マウスの知見から解剖学的に「上顎神経」と呼ばれる上あごを支配する神経は、少なくとも哺乳類において、顎骨弓に由来する上顎突起派生物のみならず、顎前領域に由来する構造に赴く神経枝をも含むことが示唆された。

3-1-2. ニワトリ

ニワトリでは、HH ステージ 20 において明瞭な上顎突起と下顎突起が見られた(図 6A)。同発生段階の三叉神経には明瞭な 2 つの神経節、眼神経節(V1)と上下顎神経節(V23)とが確認され、マウスの 9.5dpc 胚と同様に深眼神経が眼の背側へ伸長し、上下顎神経の一部が顎骨弓に分布した。

続く HH ステージ 25 では、顎前領域に内側鼻隆起と外側鼻隆起が現れた(図 7B,B')。顔面突起のうち内側鼻隆起と外側鼻隆起、上顎突起、下顎突起が揃い、この点で外部形態はマウスにおける 10.5dpc 胚にほぼ対応する。しかし、マウスに比べ深眼神経の発生が早く、HH ステージ 25 で内側鼻隆起と外側鼻隆起に、内側鼻枝(rmn)と外側鼻枝(rln)が確認された。また上顎突起と下顎突起には、上顎神経(rmx)、下顎神経(rmd)がそれぞれ分布した(図 7B,B')。また同時に、口蓋に顔面神経口蓋枝(rp1t)の伸長が見られた(図 7B')。

HH ステージ 29 までには、上顎突起が両側から挟みこむように内側鼻隆起と癒合し、上顎の外部形態がつくられた。このとき上あごの先端には、マウスとは異なり、内側鼻隆起に伴う内側鼻枝が分布した(図 7C,C')。また、同発生段階において上顎神経はいくつかの神経枝に分かれた。これらのうち最も正中に分布する成分は将来の上歯槽枝(rax)であり、マウスにおける鼻口蓋神経と

同様、顔面神経の口蓋枝と交通する。しかし、マウスの鼻口蓋神経が一对の鼻口蓋管の正中を通過して顎前領域に分布したのに対し、ニワトリの上歯槽枝は鼻口蓋管の外側方を通り、一次口蓋や内側鼻隆起の腹側には、鼻口蓋神経ではなく顔面神経の口蓋枝が分布した(図 6C')。またニワトリの三叉神経の枝のうち、下顎神経の近位から分岐する後口蓋神経(rplp)も顔面神経口蓋枝と吻合をつくったが、同神経の分布は二次口蓋の後側に限られており、哺乳類における大口蓋神経に対応すると考えられた。

ニワトリの場合でも内側鼻隆起、外側鼻隆起と上顎突起、下顎突起が発生してそれぞれに三叉神経の枝が分布した。これら顔面突起は、それぞれマウスに生じる顔面突起と互いに類似し、したがって上顎の形態の相違は、これら顔面突起のセットの変形として説明できる。しかし、互いの動物の三叉神経の分布にはいくつかの異なる点が見られた。特にマウスで顎前領域に分布した鼻口蓋神経はニワトリにおいて確認できず、代わりに顔面神経の口蓋枝の分布のみが確認された。続いて他の羊膜類の例として、ソメワケササクレヤモリを用いて同様の観察を行った。

3-1-3. ソメワケササクレヤモリ

ソメワケササクレヤモリはトカゲ類の一種であり、ニワトリと同様、双弓類(Diapsida)の系統に含まれる(図 3)。しかし歯をもち、前上顎骨が上顎骨に比べて相対的に小さいなど、鳥類の系統で派生的に消失した祖先的な形質も保持している。

ステージ 7dpo の胚では、HH ステージ 20 のニワトリ胚と同様、上顎突起と下顎突起が確認できた。ニワトリに比べて三叉神経の発生は早く、同発生段階ですでに上顎突起に上顎神経(rmx)が見られた(図 8A)。ステージ 10dpo の胚では、内側-外側鼻隆起は見られないが、深眼神経は顎前領域の前端に達した(図 8B)。また顔面神経口蓋枝(rplt)が一次口蓋に伸長した(図 7B)。ステージ 14dpo の胚では、内側鼻隆起と外側鼻隆起が生じ、それぞれに内側鼻枝(rmn)、外側鼻枝(rln)が分布した。顔面神経口蓋枝は、この発生段階において上顎神経といくつかの交通枝を形成した(図 8C')。ニワトリと同様、内側鼻隆起は上顎突起に両側から挟み込まれ、内側鼻枝が上あ

この前端に分布した(図 8C”)。発生ステージ 20dpo には頭部の外形がつけられたが、上顎の先端に分布するのは、ニワトリと同様、内側鼻枝であった(図 8D,D’)。この発生段階で、一次口蓋にはニワトリと同様、顔面神経口蓋枝が分布した。また二次口蓋には後口蓋神経も確認されたが、これは下顎神経の基部より分岐するニワトリのものとは異なる経路をとり、上顎神経の一部から分岐した。

以上のように、ソメワケササクレヤモリにおける顔面突起の発生パターンや三叉神経の分布は概ねニワトリに似ており、鼻口蓋神経に比較される神経枝は、ソメワケササクレヤモリでも観察されなかった。一次口蓋に分布した神経は、マウスでは三叉神経の上顎神経成分より分岐する鼻口蓋神経であったのに対し、ニワトリとソメワケササクレヤモリではともに顔面神経の口蓋枝の分布が見られた。系統関係よりこれは双弓類に共通の特徴であると思われる(図 3)。(一方で、眼窩背側の皮膚知覚を担う浅側頭神経(rtem)が、上下顎神経節より分岐するニワトリとは異なり、ソメワケササクレヤモリでは眼神経節より分岐するという違いもある;図 8B,C,D)。口蓋枝と上顎神経の間にはしばしば交通枝が見られるが、双弓類の解剖学的記載によれば、口蓋枝の末梢はやはり顔面神経の線維から構成されるらしい(Haller and Hallerstein, 1934; Watanabe and Yasuda, 1970)。ここまでをまとめると、上あごを構成する顎前領域の神経の分布が、双弓類と哺乳類の系統では異なる。鼻口蓋神経の進化的ポラリティを確認し、上顎神経の進化過程を理解するためには、羊膜類の外群に相当する動物との比較が必要となる。

3-2. 両生類

両生類のうち有尾類(Urodela)のメキシコサラマンダー(*Ambystoma mexicanum*)の発生では明瞭な咽頭弓や上顎突起が観察されず、また上顎神経は極めて後期に側線神経に沿う細枝としてのみ現れた。咽頭胚の後期にあたる発生ステージ 39 では、三叉神経のうち深眼神経と下顎神経が観察されたが、上顎神経の明瞭な枝は見られず、上顎突起に対応すると推測される口の前方の領域には側線神経の頬枝(rbu)が分布した(図 9A)。Northcutt and Brandle(1995)では、同

発生段階においては上顎神経が側線神経類枝に沿う細枝としてのみ現れることが示されている。顎の形態がつくられた孵化後の幼生においても、上顎神経は側線神経に沿う細枝にすぎず、口蓋に分枝は見られなかった(図 9B)。小さな上顎神経に対して眼神経は太く発達し、哺乳類の鼻口蓋神経および双弓類の顔面神経口蓋枝の支配領域にあたる口蓋の前端は、眼神経の分枝によって支配された(図 9B,B'、アスタリスク)。同様の上顎神経の縮小と眼神経の増大は有尾類に広く見られる特徴であり、両生類内において派生的な状態と考えられているらしい(Francis, 1934; Paterson, 1939)。

現生両生類の三叉神経の形態は、上顎神経そのものの縮小といった、派生的な変更が主要な系統で独立に生じていることが示唆されるうえ、顔面突起の分布が不明瞭であり、上顎神経の形態を羊膜類と比較するのは難しい(考察の項で詳述)。

3-3. 条鰭類

条鰭類(Actinopterygii)は、四足動物を含む肉鰭類(Sarcopterygii)の姉妹群にあたる系統で、現生の多くの魚が含まれる(図 3)。チョウザメ類は条鰭類の中でも比較的早い段階で分岐した動物群のひとつで、顎の懸架様式に特徴がある。すなわち、上あごと下あごの骨格がそれぞれ 1 対の軟骨(口蓋方形軟骨とメッケル軟骨)により構成され、これら咀嚼器官を構成する骨格系が脳を包む神経頭蓋からなれば独立しているため、腹面に向かって顎のみを突き出すことができる。本論文にとり重要なのは、この動物が羊膜類とは異なり、その機能的上あごがもっぱら顎骨弓の背側半、口蓋方形軟骨のみよりなるという点である(Norris, 1925)。以下にベステルチョウザメ胚を用いて行った形態発生パターンを観察結果を記述する。

産卵後 5 日目にあたる発生ステージ C は咽頭胚期中期にあたる。この段階では外部からいくつかの咽頭弓の形態は確認できたが、顎骨弓の範囲は外部形態からは不明瞭であり、明確な上顎突起も見られなかった。しかし同発生段階ではすでに上下顎神経節が発達し、2 つの明瞭な分枝が確認できた(図 10A)。上下顎神経節より発するふたつの神経は、それぞれ吻側と腹側に赴き、

外見からは一見、これらの分枝が羊膜類に見てきた上顎神経と下顎神経に対応するように思われる。実際に、チョウザメにおける同発生段階の上下顎神経の分枝を、上顎神経、下顎神経と呼んだ文献も存在する(Sewertzoff, 1928)。しかし、ステージ D、E、孵化後 10 日個体を追って観察すると、この上下顎神経の前部(図中ではアスタリスクで示す)はもっぱら吻部の腹側や鼻囊の周囲、触鬚(barbels)に分布し、機能的な上あごには、数本の細枝を送るのみであった(図 10; Sewertzoff, 1928)。これに対し上あごには、発生ステージ D において上下顎神経の後部から分岐した枝(図中ではダブルアスタリスクで示す)が分布した(図 10B-D')。鼻囊周辺に赴き、かつ機能的上あごにほとんど分布しない点において、この動物に見られる上下顎神経の前部は顎骨弓よりむしろ顎前領域に分布する神経枝であるという可能性がある。しかしチョウザメ胚では、顔面突起が不明瞭で外部形態から確認できず、従ってこの前後の分枝を顔面突起に対応付け、同定することは困難である。そこでステージ C における顎骨弓の範囲を形態学的に推定するため、ステージ C、D、E の胚を用いて組織切片を作成し、三次元像を構築した(図 11)。その結果、ステージ C において頭部中胚葉に属する顎前腔(premandibular cavity)と顎骨腔(mandibular cavity)の二つの頭腔が観察され、顎骨腔の腹側には顎骨中胚葉の間葉が確認された(図 11B-B', C)。こうした頭部中胚葉の形態はサメなどでも同様に観察されており、第一咽頭嚢よりも前方にあたる、顎骨中胚葉周辺の範囲を少なくとも顎骨弓と推測できる(図 1D; Adachi et al., 2012)。より後期の発生段階(ステージ D)では、上下顎神経前部(アスタリスク)の分枝する点よりさらに腹側から口蓋方形軟骨とメッケル軟骨が生じ、上下のあごを形成した。つまり、上下顎神経の前部は、もっぱら顎骨弓よりも前方の顎前領域に分布していることが推測される(図 11D')。この上下顎神経前部は、その分布が顎前領域に至り、また顔面神経の口蓋枝と交通する点において、哺乳類における鼻口蓋神経に類似する(図 9D, D')。

本研究での結果に加え、肉眼解剖による先行研究からは、*Amia calva* でも、上顎神経の一部が口蓋、鋤骨(vomer)や前上顎骨の腹側を支配し、これが哺乳類の鼻口蓋神経同様、その経路の途中で顔面神経の口蓋枝と吻合することが示唆される(Allis, 1897, Norris, 1925)。ポリプテル

スでも上顎神経の一部が篩骨 (ethmoidal cartilage) の腹側面や前上顎骨の内側を經由して、鼻先に分布することが知られる (Allis, 1922; Piotrowski and Northcutt, 1996)。つまりチョウザメに限らず、少なくとも条鰭類のいくつかのグループにおいて上下顎神経は顎骨弓派生物のみならず、その一部は鼻口蓋神経のように顎前領域に分布すると考えられる。では、肉鰭類と条鰭類の外群にあたる軟骨魚類 (Chondrichthyes) では同様に上下顎神経の顎前領域での分布を同定できるだろうか。この目的で、軟骨魚類 (Chondrichthyes) のサメを用い同様の観察を行った。

3-4. 軟骨魚類

トラザメは軟骨魚類の板鰓類 (Elasmobranchii) に属し (図 3)、チョウザメと同様、それぞれ一對の口蓋方形軟骨とメッケル軟骨のみが上下のあごを構成する。トラザメのように、口蓋方形軟骨のみで構成される現生板鰓類の上あごは派生的な状態と推測される。なぜなら、板鰓類の姉妹群にあたるギンザメ (Chimaera; 図 3) 類では口蓋方形軟骨と神経頭蓋とが完全に癒合しており、また化石記録によれば祖先的な板鰓類 (*Doliodus*, *Pucapampella*, *Orthacanthus*, *Cladodoides*, *Kawichthys*, *Cobelodus*, *Egertonodus* など) では、顎前領域に由来するとされる篩骨が上あごの前端の骨格を構成する (Maisey, 2008; Brazeau, 2009; Khonsari et al., 2013)。さらには顎口類クラウングループの外群にあたる、絶滅した顎をもつ脊椎動物である板皮類 (Placoderm) の中には、ほとんどの硬骨魚類と同様に、顎前領域より生じる前上顎骨をもつものがある (Zhu et al., 2013)。

まずステージ 25 胚では、明確な弓状の顎骨弓が確認された (図 12A)。この顎骨弓には、マウス同様、*Dlx1* の発現が確認されている (Compagnucci et al., 2013)。顎骨弓より前方の三叉神経堤間葉に *Dlx1* が発現しないため、硬骨魚類の外群にあたるサメでも、*Dlx* の発現をもって顎骨弓と顎前領域の境界を判断できると思われる。しかし同発生段階における三叉神経は、まだそれぞれの神経枝を確認できるほど発達していなかった (図 12A)。続くステージ 28 では、顎骨弓の背側が顎前領域の腹側に沿って伸長し、外部から上顎突起として視認できるようになった (図 12B,B')。

これに対応して顎骨弓の腹側は下顎突起として同定できた。このように顎骨弓からは明瞭な顔面突起が生じたが、顎前領域には、鼻孔の陥入が見られたのみであり、羊膜類のような内側-外側鼻隆起は生じなかった。同発生段階で上下顎神経節が観察され、上下顎神経の末梢は上顎突起と下顎突起にそれぞれ分布した。

ステージ 31 になると、左右の上顎突起、下顎突起がそれぞれ正中で融合し、上あごと下あごの外形がつくられた(図 12C,C')。このとき、前ステージで上顎突起にのみ分布した上顎神経は大きく二つに分かれ、大部分は上あごの縁に分布したが、一部はさらに前方へと伸長し、鼻囊の内側を通過して顎前領域に至った。神経頭蓋の腹側に長い経路をとって鼻囊の正中を通過し、かつ機能的上あごにほとんど分布しない点において、経路、末梢の分布ともにこの枝は鼻口蓋神経に酷似する。

しかし顔面神経の口蓋枝はチョウザメのように吻部には伸長せず、もっぱら上あごを構成する口蓋方形軟骨の腹側に沿い、三叉神経との交通も見られなかった(考察の項で詳述)。

4. 考察:

本研究では、マウス、ニワトリ、ソメワケササクレヤモリ、メキシコサラマンダー、チョウザメ、トラザメを用いて三叉神経枝の分布の発生過程を中心に観察を行い、比較形態学的に解析した。マウスに対する観察の結果、特に人体解剖学において「上顎神経」の一枝として同定されてきた鼻口蓋神経は顎前領域に分布する枝であると判明した。ところが、哺乳類以外の現生羊膜類では鼻口蓋神経は見出だせない。双弓類では、顎骨弓とその派生物に分布する上下顎神経、顎前領域に分布する眼神経と、胚頭部の間葉領域の区分と神経分布とが、むしろ一対一で対応するように見える。上顎神経の顎前領域への分布は哺乳類にいたる系統でのみ派生的に成立したのだろうか。ところが羊膜類の外群の動物でも同様の観察をおこなった結果、顎前領域と上顎突起の派生物をともに「上顎神経」が支配するという特徴は、条鰭類のチョウザメや軟骨魚類のトラザメと、顎口類の複数の系統に渡って顕著に表れた。上顎神経の顎前領域への分布が、顎口類の主要な系統に渡って観察された事実を鑑みるなら、双弓類に見られるような、一見整然としたパターンは必ずしも顎口類の基本型を反映したものとは限らない。双弓類での上下顎神経と顎骨弓派生物の範囲との一致は、鼻口蓋神経の支配領域が顔面神経の枝により取って代わられたことによる、むしろ派生的な形質である可能性さえある。本論文の主たる結論はすなわち、少なくとも現生顎口類の共通祖先において(円口類については後述)三叉神経のうち上下顎神経は元来、顎骨弓のみならず、顎前領域の一部に分布する枝をもっていたということである。

4-1. 頭部分節性と鰓弓神経

序論でも言及したように、三叉神経の眼神経と上下顎神経は、それぞれ後続する鰓弓神経の系列相同物と見なされてきた (Goodrich, 1930; Jarvik, 1980; Johnston, 1905b; Romer and Parsons, 1986)。その裏には、上下顎神経の分布する顎骨弓が後続する鰓弓と同等の分節とされ、さらには眼神経の分布する顎前領域にも、顎骨弓よりも前方の仮想的鰓弓として「顎前弓」が

想定されてきた背景がある。

顎前弓仮説は、同質の分節構造の変形として脊椎動物の頭部を捉える、頭部分節性の歴史と
かかわりが深い。脊椎動物の頭部がいくつかの分節要素の集合であるという説は、もともと頭骨が
複数の椎骨の変形であるという解釈に始まった (Goethe, 1824; Oken, 1807)。こうした解釈は当
初成体の解剖学的観察によって行われ、きわめて観念主義的ではあった。胚発生に基づいた頭
部分節の研究は Gegenbaur によって行われた。彼はサメの胚発生を観察し、その胚頭部では中
胚葉、脳神経、咽頭弓が分節的に生じることを記載した (Gegenbaur, 1871, 1872)。以降、頭部
の進化について行われる研究の多くが、主にサメなど板鰓類胚の分節性を脊椎動物の基本形と見
なしてきた (Dohrn, 1890; Kastschenko, 1888; Goodrich, 1930; Sewertzoff, 1931; de Beer,
1937; Jollie, 1977; Starck, 1979; Jarvik, 1980; Mitgutsch, 2003; Olsson et al., 2005;
Kuratani 2008; Northcutt 2008)。実際の脊椎動物胚では顎骨弓が最前の咽頭弓として生じる
にもかかわらず、頭部分節的解釈では、しばしば顎骨弓の前にいくつかの仮想的な咽頭弓、
「顎前弓 (premandibular arch)」が設定されてきた。Gegenbaur 自身、サメの唇軟骨 (labial
cartilage) を独立した鰓弓に由来する骨格と見なし、祖先的脊椎動物では顎骨弓より前方に 2 つ
の顎前弓があったと考察している (Gegenbaur, 1871; 1872)。そのような「顎前弓」には、他の咽
頭弓と同様、各弓に固有の脳神経や頭部中胚葉分節がそれぞれ対応付けられた。このとき三叉
神経はしばしば眼神経と上下顎神経で分けられ、それぞれが顎前弓、顎骨弓に対応づけられたの
である。van Wijhe は、上下顎神経と顎骨腔、そのさらに前方に眼神経と顎前腔を対応させている
(van Wijhe, 1882)。こうした経緯で、顎のさらに前方にいくつかの顎前弓をもつ脊椎動物の仮想
的祖先型が設定され、顎骨弓とその派生物は、後続する鰓弓と同等な構造の変形に過ぎないと見
なされた。また三叉神経の上下顎成分も、他の鰓弓神経と同様、咽頭弓に対応する神経として、顎
骨弓に対応付けられたのである (Goodrich, 1930; de Beer, 1937; Portmann, 1969; Jarvik,
1980; Romer and Parsons, 1986)。実際に、顎をもたない顎口類のステムグループである骨甲
類 (Osteostracans) の化石の観察によって、顎骨弓の前方に眼神経と、それに対応する「顎前

弓」が同定されたこともある(Stensiö, 1927)。

しかし、現在では、顎をもたない円口類や顎口類のステムグループでも、顎骨弓や三叉神経は現生顎口類と同程度に分化していたことが分かっている(Janvier, 1996)。少なくとも現生の円口類では、顎骨弓は顎前領域とともに発達した口器や頭部前方の構造を形成し、後続する鰓弓とは明らかに異なる様相を見せる。また骨甲類で眼神経と見なされた神経は上下顎神経の一部と見直され、その分布も顎骨弓の範囲そのものと解釈し直された(Janvier, 1996)。そもそも顎骨弓は知られる限りの動物で口器や顔面の大部分を構成し、鰓弓のような形態に分化する脊椎動物は確認されていない。そのうえ序章で述べたように、顎骨弓の前方に内胚葉性の咽頭嚢が発生することもないのである。これにともなって仮想的構造である「顎前弓」は棄却され、顎骨弓の前方の領域は顎前領域(*premandibular domain, or region*)と見直されるようになった。

しかし脊椎動物の外群には鰓弓神経に相同な神経分節は見いだせないのだろうか。脊椎動物の祖先的形態を考えるうえで、現生の頭索動物(*Cephalochordate*)であるナメクジウオの形態がしばしば持ち出される。ナメクジウオには明瞭な頭部はないが、内胚葉性の咽頭と連続した鰓裂があり、末梢神経の分節も見られる。ナメクジウオの口器における神経支配から、過去にはこの動物に脊椎動物の鰓弓神経の相同物を見出す試みもあった(Ayers, 1921)。しかし、少なくともナメクジウオの口器は脊椎動物とは異なり左右非対称に発生し、またそれは系統解析より頭索動物の共有形質だと捉えられているため、ナメクジウオの口器やその周囲に分布する神経の形態は、祖先的脊椎動物の鰓弓神経形態を反映するとは言えない(Yasui and Kaji, 2008)。そもそもナメクジウオの神経は、脊椎動物と同様に背側神経索から発する神経分節が見られ、神経発生におけるいくつかの分子的バックグラウンドが脊椎動物と共通するものの、腹根を欠き、また脊椎動物で神経節を分化する神経堤細胞やプラコードも持たないなど、脊椎動物とは決定的な違いがある(Yasui and Kaji, 2008)。何より、ナメクジウオでは体軸のすべてに渡って筋節をもつため、咽頭に分布する神経も筋節によって分節される。脊椎動物の体制は、ブランキオメリズム(咽頭弓による分節性)とソミトメリズム(体節による分節性)の二つの分節性をもつことにより特徴づけられ(Kuratani

et al., 1997)、特に頭部の耳胞よりも前方、三叉神経堤細胞や舌骨神経堤細胞の分布領域には体節が分布しないため、これらのうちブランキオメリズムによるパターンのみが存在する。以上から鰓弓神経の基本的形態やその発生機序は脊椎動物に特有のものであり、その基本的形態は顎口類と円口類、またその共通祖先に求められるのが妥当と考えられる。

4-2. 上あごの構成

比較発生学や実験発生学では、脊椎動物に限らず、胚発生における間葉の分布パターンと末梢神経の形態との相関がしばしば重視されてきた (Kuratani and Tanaka, 1990ab; Noden, 1993; Schlosser and Roth, 1997ab; Mayer et al., 2013)。実際に、発生上の胚環境はしばしば神経の形態に一定のパターンをもたらす。例えば、あらゆる脊椎動物の体幹に分布する脊髄神経の分節的模式は、その形態形成において、後根神経節を生じる神経堤細胞群が、中胚葉の体節によって物理的に隔てられることにより生み出される (Detwiler, 1934; Keynes and Stern, 1984; Tosney, 1988)。すでに序論で述べたとおり、鰓弓神経の分節性は咽頭弓に隣接する咽頭嚢に依存し、このため鰓弓神経同士は系列相同性を認識できる。ところが一般に鰓弓神経に含まれがちな三叉神経の上下顎成分は、後続する鰓弓神経とは例外的に発生環境が異なる。三叉神経の末梢のパターンを理解するためには、三叉神経と深く関連する顎骨弓、顎前領域とその派生物、つまり顎の発生について考察する必要がある。

序章で言及したように、とくに上あごは個体発生において複合的な由来をもつことが分子発生学的な実験より明らかになっている (図 2 C,D)。すなわち上あごは顎骨弓より伸長する上顎突起と、顎前領域より伸長する内側鼻隆起との複合である (図 2B)。もし、三叉神経のうち上下顎神経が顎骨弓派生物の範囲と厳密な対応関係を示し、特に、上顎突起に分布する神経を上顎神経と定義するならば、顎前領域に由来する上あごの前端は上下顎神経でなく、むしろ眼神経の末梢の支配を受けることが予測される。しかし今回の研究でこのパターンが明らかに見られたのは、双弓類のニワトリとヤモリのみであり (Haller and Hallerstein, 1934; Watanabe and Yasuda, 1970; 図 7,

8)、哺乳類では顎前領域に由来する内側鼻隆起の派生物においても上顎神経の一部と見なされてきた鼻口蓋神経が分布した(図 4, 5)。つまり、三叉神経堤間葉の区分(顎前領域、顎骨弓)と三叉神経(眼神経、上下顎神経)の分布パターンの区分とが一致しないことになる。特に上下顎神経の一部は鼻口蓋神経に見られるようにしばしば顎前領域に分布する。

もともと、他の鰓弓神経であっても、咽頭弓と鰓弓神経の由来が一对一に対応するわけではない。特に咽頭弓背側の環境は、一定の形態パターンが厳格に維持されるような領域ではなく、鰓弓神経の一般的スキームに見られる裂前枝のパターンでもすでに自明である(図 1B; Alcock, 1898; Johnston, 1905a; Kuratani et al., 1988)。さらには、一般に顔面神経の裂後枝に数えられる鼓索神経(chorda tympani)は、いくつかの双弓類では裂前枝のような経路をとることがある(Kuratani et al., 1988)。すでに報告されているとおり、遺伝子発現の面においても上顎突起の内側方の境界を示しうるのは *Dlx* 遺伝子群のみであり、この遺伝子を発現しない正中の間葉部分がおそらくは顎前領域と見なせる(図 5; Wada et al., 2011; Kuratani et al., 2012)。三叉神経の多くはたしかに上顎突起と顎前領域のそれぞれに特異的に分布し、顔面突起の分布と神経分布とが概ね対応づけられる。それでも、鼻口蓋神経に見られるように、いくつかの神経は、上顎突起と顎前領域との境界をまたいで分布する。この神経の分布をみる限り、*Dlx* 遺伝子群の一過的な発現によって示される上顎突起と顎前領域との境界は、神経の一定のパターンを導くほど厳密な境界としては働かないらしい。

Johnston (1966)に指摘されたように、末梢神経枝の分布パターンは、とりわけ頭部において神経堤細胞の移動経路との間に大きな相関を示し、発生上の間葉の挙動や特異化に大きく左右されると認識されてきた(Johnston, 1966)。三叉神経をはじめとした脳神経に関しては、少なくとも顎口類クラウングループに限るなら、一定の顔面突起の存在、さらには初期胚におけるプラコードの分布パターンがその末梢の形態に大きく関係すると考えられる(Kastschenko, 1887; Batten, 1957a,b,c; D'Amico-Martel and Noden, 1983; Webb and Noden, 1993; Johnston, 1966)。上に述べたような顔面突起やプラコードの例に留まらず、間葉系の発生パターンや細胞外基質を

構成する分子的背景が、脊椎動物の系統にわたって共有される限り、末梢神経の発生もまたある一定の形態パターンに縛られることになる。こうした機構が、異なった動物において互いに相当する神経枝の同定(相同性決定)を可能にすると考えられる。こうした発生上の要因によって形質に一定のパターンがもたらされることを「発生拘束 (developmental constraints)」と呼び (Maynard Smith et al., 1985)、遺伝子制御や細胞間相互作用に関わるシグナリングなどのレベルにおける、しばしば動かしがたく複雑な形で成立してしまった発生ネットワークや、それに基づいた発生の因果連鎖(体節の存在により、不可避免的に神経堤細胞の移動経路が体節の分節性依存的なパターンで分断されるなど)の存在として捉えられる{Wagner は一定の発生プロセスが不可逆的に表現型を規定することを、特に形態形成的拘束 (generative constraints)と呼んだ (Wagner, 1994)}。顔面突起のような発生原基のなす境界や先端は、しばしば組織間相互作用や、それに関わるシグナル分子をコードした遺伝子が特徴的に発現する場としても知られ、典型的には Depew らによって提唱されている lambdoidal junction (Depew and Simpson, 2006; 上顎突起と外側鼻隆起、並びに眼のなす境界)がそれに相当する。実際、この境界をまたいで分布する神経繊維は極めて乏しい。一方で、上顎突起の正中側の境界は極めて不鮮明で、後に梁軟骨を形成することになる眼窩後神経堤間葉(後述)や、間梁軟骨(眼窩中隔や鼻中隔の原基)をもたらす内側鼻隆起と上顎突起との間に、明瞭な物理的境界を見出すことはできない。そして本研究で判明したように、少なくとも哺乳類では、上顎神経の一部がこの境界を越え、鼻口蓋神経として内側鼻隆起の腹側に分布するのである。またニワトリ、ソメワケササクレヤモリのように明確な鼻口蓋神経をもたなかったとしても、この境界は三叉神経と顔面神経の交通が生ずる場所でもある。

しかし、上顎突起と顎前領域の境界における拘束の不在は、進化上どの時点で成立したものでろうか。羊膜類の三者を比較する限りでは、上顎神経が哺乳類にいたる系統で派生的に顎骨弓の範囲を逸脱するようになった可能性は否めない(図 3)。このため、以下に外群比較にもとづいた上顎神経の進化過程を考察する。

4-3. 顎口類における鼻口蓋神経

羊膜類のマウス、ニワトリ、ソメワケササクレヤモリのすべてにおいて、顎骨弓からは明らかな上顎突起と下顎突起が生じ、また顎前領域には、鼻孔の内外に内側鼻隆起と外側鼻隆起が確認された。特にマウスの 10.5dpc、ニワトリの HH ステージ 25、ソメワケササクレヤモリのステージ 10dpo までは、顔面突起の構成が互いによく共通し、各系統特有の顔面形態はこの発生段階以降の顔面突起の形態形成によって説明できると思われる。しかし上述のように、マウスでは鼻口蓋神経で支配される領域が、ヤモリやニワトリでは顔面神経口蓋枝で支配される。ヤモリやニワトリでも口蓋枝は上顎神経といくつかの交通枝をつくるが、この神経に含まれる線維は成体の解剖に基づいても顔面神経とされてきた (Haller and Hallerstein, 1934; Watanabe and Yasuda, 1970)。つまり上顎神経の形態には、少なくとも哺乳類と双弓類の間に違いがある (図 3)。

現生顎口類の中で羊膜類の姉妹群にあたる両生類には、いくつかの異なるパターンが見られた。まず有尾類 (Urodela) のメキシコサラマンダー (*Ambystoma mexicanum*) では、結果の項で述べたとおり、上顎神経は発生後期に側線神経に沿う細枝としてのみ現れ、代わりに眼神経が太く発達して、一次口蓋に分布した (図 9B,B')。有尾類の姉妹群である無尾類 (Anura) では、文献上 *Rana* 属や *Leiopelma* 属のカエルにおいて、上顎神経が哺乳類同様、外側-内側に分岐し、内側の枝が顔面神経口蓋枝と交通するという先行研究があり (Stephenson, 1951)、*Discoglossus pictus* (図 13A,B; Schlosser and Roth, 1997a) や *Eleutherodactylus coqui* (図 13C-E'; Schlosser and Roth, 1997b) でも、同様の記載がある。これらの無尾類では口蓋の前部は上顎神経の内側の枝と顔面神経口蓋枝の吻合枝により支配されるが、この神経枝の線維が顔面神経のものか三叉神経なのかに関しては異論がある (図 13F; de Watteville, 1874; Gaupp, 1899)。他方、無尾類のモデル動物であるアフリカツメガエルでは、有尾類と同様に上顎神経が縮小し、これに対して眼神経が増大して顔面神経の口蓋枝と連絡したのち、口蓋の前部を支配する。この点で、アフリカツメガエルを含むピパ科 (Pipidae) の脳神経は無尾類において特殊であり、むしろ有尾類に似るらしい (図 14A,B; Paterson, 1939)。では有尾類と無尾類、二者の外群に相当するア

シナシイモリ類(Gymnophiona)ではどうか。アシナシイモリでは上顎神経の一部が顔面神経の口蓋枝に沿うように分布することが報告もあるが(Maddin, 2011)、上顎神経の末梢形態の詳細は不明である(図 14C,D; Waldschmidt, 1887; Wiedersheim, 1879; Norris, 1908)。文献でも明らかのように、現生両生類では三叉神経の形態やその支配パターンにおける派生的な変遷が各系統で著しい。では、羊膜類に対して現生両生類よりさらに遠縁の、ハイギョやシーラカンスの三叉神経はどうか。

羊膜類に両生類を含めた四足動物(Tetrapoda)の外群のひとつ、ハイギョの仲間のオーストラリアハイギョ(*Neoceratodus forsteri*)では、発生上、上顎神経が口蓋の正中-側方に2分岐し、正中側の神経が顔面神経口蓋枝と交通すると報告されている(図 15A; Bartsch, 1993)。後者の末梢が三叉神経の線維を含み、鼻口蓋神経に相当するかどうかは確認できていないが、この神経は篩骨(ethmoidal cartilage)の腹側に赴くこともあり、分布から類推する限りでは鼻口蓋神経に類似する。アフリカハイギョの一種(*Protopterus annectens*)の解剖報告もあるが、鼻口蓋神経の存在は不明である(図 15B; Pinkus, 1895)。またハイギョと同じく四足動物の外群にあたるシーラカンス(*Latimeria chalumnae*)でも、鼻口蓋神経の存在は確かではない(図 16; Northcutt and Bemis, 1993)。

以上のように、肉鰭類(Sarcopterygii)の他の系統との比較によって哺乳類の鼻口蓋神経の成立を推察するのは困難である。しかし本研究の結果、チョウザメ、トラザメにおいて解剖学的に「上顎神経」として同定されてきた神経は、発生において上顎突起と顎前領域のふたつの領域に分布する神経の複合であると示された。神経頭蓋と、咽頭弓より生じる内臓頭蓋とが融合しないサメやチョウザメにおいて、上下の顎はそれぞれ内臓頭蓋である一對ずつの口蓋方形軟骨とメッケル軟骨で構成される。多くの現生顎口類では上顎神経の分布が機能的な上あごの範囲に収まるのに対し、これらの動物では上顎神経と呼称される神経が、上あごとして機能する口蓋方形軟骨の周囲のみならず、神経頭蓋の先端にあたる吻部や鼻囊の周囲にまで分布することは知られていた(Norris and Hughes, 1920; Allis, 1923; Norris, 1925; Sewertzoff, 1928; Marinelli and

Strenger, 1959; 1973; Takahashi and Kobayashi, 1989; Kardong, 2008)。本研究では、この神経頭蓋の先端に至る分枝と機能的な上あごの範囲に収まる分枝とを、発生学の観点から、顎前領域に分布する枝と上顎突起に分布する枝として同定した。この2つの分枝はマウスで見られた上顎神経の区分によく対応し、とくに顎前領域に分布する神経枝は、その分布領域において鼻口蓋神経に対応付けられる(図 10-12)。板鰓類の姉妹群にあたるギンザメでは、板鰓類とは異なり、口蓋方形軟骨と神経頭蓋とが融合する全接型(holostyly)の顎をもち、上顎突起と顎前領域それぞれに由来する原基の複合で上あごが構成されている点において、トラザメやチョウザメよりもむしろマウスに近い。この動物でも上顎神経は大きくふたつに分かれ、明確な経路は不明瞭であるものの、このうちの一方が鼻囊の周囲や外鼻孔の付近の筋まで分布することが分かっている(Cole, 1896; Takahashi and Kobayashi, 1988)。

ここまですべてを系統に沿って最節約的に考察すると、少なくとも現生顎口類の共通祖先では、上下顎神経は顎前領域にも分布していた可能性が大きい(図 17A)。言い換えるなら、Johnston(1966)が明らかにした顔面原基を構成する三叉神経堤間葉の分布パターンと三叉神経の経路とは、ことに上顎神経に関する限り必ずしも一致しないことになる。本研究で見てきたように、胚発生における「上顎神経」とは、上顎突起に分布する神経と顎前領域に分布する神経との総称である。さらにはチョウザメや板鰓類の例に見られるように、いくつかの動物ではこのふたつの神経が成体においても明確に分離し、上あごと吻部のように機能的に異なる構造を支配する。「上顎神経」は人体解剖学において機能的な上あごを支配するゆえに、ひとつの形態要素として認識されてきた。しかし顎口類のボディプランを理解するうえで、この神経を単一のまとまった形態要素として解釈することは適切ではない。なぜなら、顎口類の顎や顔面は一定の顔面突起の分布によって構成され、それらの顔面突起は顎骨弓と顎前領域というふたつの三叉神経堤間葉の領域より生じるものと理解されてきたにもかかわらず、「上顎神経」に関してはしばしばこの区分に収まらないことが判明したためである。以上の理由をもって、本研究から「上顎神経」としてまとめられてきた構造の中に、発生的な分布に従ってふたつの神経枝を再定義し、顎前領域に分布するものを、哺乳類における呼称に

従って鼻口蓋神経(nasopalatine nerve)、上顎突起派生物に分布するものを口蓋方形枝(palatoquadrate nerve)と呼ぶのが適切と思われる。

サメとチョウザメの両者において、上顎突起に分布する神経との分岐点が異なる点には留意する必要がある。トラザメにおいては顎前領域に分布する鼻口蓋神経と上顎突起の口蓋方形枝とがひとつのまとまりをなすのに対し、チョウザメでは、一見下顎神経の途中から口蓋方形枝が分岐するように見える。上あごを支配する神経と下顎神経とが、見かけ上一つの神経として神経節より発するのは、チョウザメのみならずアミアやガーなど条鰭類のうち比較的チョウザメに近縁な系統で共有される(Allis, 1897; Norris, 1925)。ただし、こうした見かけ上の経路の違いはしばしば発生しうるらしい。たとえば、本研究ではニワトリ、ソメワケササクレヤモリでともに二次口蓋における後口蓋神経の分布が観察されたが、ヤモリにおいてこの神経は上顎神経より分岐するのに対し、ニワトリでは下顎神経より分岐する(図 6, 7)。

またチョウザメの場合、顎前領域に分布する神経は顔面神経の口蓋枝と吻合し、この点でも鼻口蓋神経に類似する。しかし、トラザメの場合に関しては顔面神経口蓋枝が吻部にまで分布することなく、三叉神経との吻合も見られなかった。トラザメ同様、ラブカ(*Chlamydoselachus anguineus*)、ナヌカザメ(*Cephaloscyllium umbratile*)、アブラツノザメ(*Squalus acanthias*)、アカエイ(*Dasyatis akajei*)、ガンギエイ(*Raja kwangtungensis*)、ヒメイトマキエイ(*Mobura diabolus*)に関し、顔面神経の口蓋枝が口蓋の前端と歯を支配することが解剖によって確かめられており(図 17A-F; Allis, 1923; Takahashi et al., 1989)、顔面神経口蓋枝がチョウザメのように吻部に伸長しないのは板鰓類に共通する特徴と考えられる。板鰓類の姉妹群にあたるギンザメでも、顔面神経口蓋枝は鼻囊の腹側を通過し、末梢が上あごの歯に至る点で、チョウザメよりは板鰓類に近い(図 17G,G'; Cole, 1896; Takahashi and Kobayashi, 1988)。この相違に関しては今後さらなる研究が必要である。

4-4. 顎・顔面の発生と三叉神経の進化

系統にもとづいた上顎神経の比較(図 18A)により導かれる、顎口類クラウングループの仮想的祖先型の頭部発生を図 18B に示す。顎をもつ脊椎動物の顔面は、顎骨弓からの上顎突起と下顎突起に加え、顎前領域からの内側鼻隆起と外側鼻隆起(もしくはそれぞれに対応する領域)により構成されるが、これら顎前領域の顔面突起は、三叉神経堤細胞のうち眼の背側を遊走する、眼窩前神経堤細胞(preoptic crest cells; Kuratani et al., 2001)により形成される(図 17A, ベージュ色)。つまり、内-外側鼻隆起に由来する上篩骨(ethmoid)や間梁軟骨(intertrabecular cartilage)、鼻傍軟骨(paranasal cartilage)、前上顎骨(premaxillary bone)など、上あご前部の多くの構造がこの眼窩前神経堤細胞に由来する(Depew et al., 2002; Lee et al., 2004; Ozeki et al., 2004; Minoux and Rijli, 2010; Talbot et al., 2010; Wada et al., 2011; Gillis et al., 2013)。眼窩前神経堤細胞とは別に、眼胞の腹側にも三叉神経堤細胞群の一部が分布する。これら顎前領域に分布し、かつ眼胞の腹側に分布する集団は眼窩後神経堤細胞(postoptic crest cells)と呼ばれ、梁軟骨(trabecula)の後半部を形成する(Couly et al., 1993; Cerny et al., 2004; Lee et al., 2004; Wada et al., 2005, 2011; 総説は Kuratani et al., 2012)。しかしこの眼窩後神経堤細胞群はしばしば見過ごされるか、顎骨弓に由来する上顎突起の間葉と混同されることもあった。

三叉神経の分枝のうち、眼神経はもっぱら顎前領域に分布し、上下顎神経は顎骨弓とその派生物に分布するというのがこれまでの定説だった。しかし本研究では顎前領域、中でも上あごの前方を構成する眼窩より前の領域は、眼神経と上下顎神経の鼻口蓋神経とが背腹に分布することが示唆された。ここで、顎骨弓間葉からの上顎突起の二次的な伸長をもって顎の獲得と同義とすると、「上顎神経」とまとめられてきたふたつの成分のうち、顎前領域に分布する鼻口蓋神経がむしろ祖先的な分布であった可能性が大きくなる。最後に、ここまでの顎をもつ脊椎動物に関する考察に基づき、顎をもたない祖先的な状態の考察、特に顎口類の姉妹群であり現生種を含む円口類(ヤツメウナギ、ヌタウナギ; 図 3)との比較により、顎や口器の進化について考察したい。

顎の進化を考察するうえで円口類と顎口類のクラウングループとを形態学的に比較する試みはこ

れまで何度もなされてきた(Mallatt, 1996; 2008)。ヤツメウナギでも三叉神経堤細胞や舌骨神経堤細胞が見られ、三叉神経堤細胞の分布域には顎骨弓成分や顎前領域が同定できる(Horigome et al., 1999; McCauley and Bronner-Fraser, 2003)。さらに三叉神経や顔面神経も同定可能であり、三叉神経には眼神経節と上下顎神経節を見出せるなど、咽頭胚期における頭部形態は円口類と顎口類の間で多くの部分が共通する。とりわけ、ヤツメウナギのアンモシーテス幼生を対象としてその上下顎神経をみたとき、口の前後にそれぞれ神経枝が分布するのが観察され、これがしばしば顎口類の上下顎の分枝と対応づけられた(図 18C; Alcock, 1898; Sewertzoff, 1931; de Beer, 1937; Marinelli and Strenger, 1954, 1956; Mallatt, 1996, 2008; Ronan, 1988)。では顎骨弓、顎前領域と、三叉神経の発生において、円口類と顎口類クラウングループの間でどういった相違があるのか。

ヤツメウナギのアンモシーテス幼生は、口器の上下に上唇-下唇と呼ばれる突起状構造をもつ。上下顎神経の前部の分枝はこのうち上唇側面に分布し、後部の分枝は縁膜(velum)と下唇に分布する。この区分は一見、上下顎のそれに対応するよう見えるが、上唇を構成する間葉成分が現生顎口類の上あごとは異なる。すなわちヤツメウナギにおいて顎骨弓は明瞭な上顎突起を形成せず、上唇の間葉はもっぱら顎前領域の眼窩後神経堤細胞(図 18D; 桃色)で構成されている(図 18D; Johnston, 1905a; Kuratani et al., 2004; Shigetani et al., 2002; Kuratani 2012; Kuratani et al., 2012; Oisi et al., 2013a; 注:ただし、最近の考察ではヤツメウナギの上唇には顎骨弓間葉が二次的に移動する可能性も報告されている; Kuratani et al., 2004; Kuratani, 2012; Kuratani et al., 2012; Oisi et al., 2013b)。この神経堤間葉は、顎口類における同名の間葉と同等のものであり、顎口類では後に梁軟骨を形成することになると考えられている(図 18B; 桃色)。ちなみにヤツメウナギやヌタウナギの胚(Oisi et al., 2013a)では、顎口類胚と同様に眼窩前神経堤細胞が存在するが(図 18D; ベージュ色)、これは円口類の単一の鼻孔の後方、もしくは背面の壁構造をなすもので、本論にはさほど関連しない。

ヤツメウナギの上唇の側面が眼窩後神経堤細胞を含むなら、上唇側面に分布する上下顎神経

の分枝は、本研究で示した上顎神経の成分のうち、鼻口蓋神経により近いことになるだろうか。残念ながら、これらの枝は、円口類においては嗅覚器官の近傍へ至ることはなく、その支配領域において相同性を検証することは極めて難しい。そもそも嗅覚器官が無対の構造として正中にあらわれるように、円口類の頭部前方の構造は顎口類クラウングループとは一見、比較が困難であるように思える。円口類の顔面を構成する原基や間葉のパターニングに関してはいまだ不明な点が多いため、今後さらなる精査を要するだろう。それでもヤツメウナギの上唇が、現生顎口類において鼻口蓋神経の分布や口蓋方形枝と顔面神経口蓋枝の吻合の生じる、眼窩後神経堤細胞領域を含む以上、上唇に分布する上下顎神経の分枝は、顎骨弓と顎前領域の境界によって限界づけられていないと考えられる。またヤツメウナギに見るこのような神経枝分布パターンは、ヌタウナギ胚においてもほぼ同様であり、円口類の共有派生形質と見られる(Oisi et al., 2013a)。顎口類、円口類ともに上下顎神経の分枝が顎前領域に至ることから、顎口類と円口類の分岐以前に(つまり、現生の全脊椎動物の、最も新しい共通祖先において)三叉神経のうち、上下顎神経はすでに前方と後方の二つの分枝をもつ末梢神経の単位として成立しており、さらには、前方の神経枝は顎骨弓の範囲を越えて顎前領域まで分布していたらしい。つまり、本研究で再定義した顎口類の鼻口蓋神経と口蓋方形枝のうち、顎前領域への分布が見られる鼻口蓋神経の方がむしろ、祖先的なパターンを反映していると考えられる。狭義の「上顎神経」(すなわち鼻口蓋神経と口蓋方形神経の総称)は、顎口類の系統で機能的なあごが獲得される段階で、上顎突起と付随する口蓋方形神経が新規に獲得されることによって成立したと結論付けられる。

5. 課題・展望:

5-1. 鼻口蓋神経の有無を決定づける発生機構

本論で述べたように、哺乳類のマウスと双弓類のニワトリ、ソメワケササクレヤモリでは上あごを構成する顔面突起の分布が共通するにもかかわらず、鼻口蓋神経の有無に相違が見られた。また、前上顎骨の周囲に分布する神経もマウスが上顎神経であるのに対し、双弓類では眼神経の末梢であるなど、両者の上あごの神経分布にはいくつかの違いがある。しかしこうした違いが、発生上の原基や細胞系譜の違いとして説明できるとは限らない。そもそも、考察で述べたように、上あごの前部では上顎突起と顎前領域との物理的境界はなく、末梢神経は一方から他方の領域へ容易に逸脱しうる環境にある。これらはむしろ、発生上の異時性 (heterochrony) など量的な変化により容易く生じうる違いではないかと思われる。実際に現生両生類では、*Rana* 属など多くの無尾類に対し、アフリカツメガエルなどいくつかの無尾類の系統や、有尾類で口蓋の前部が眼神経の末梢に支配されることが分かったが、これらの動物ではいずれも、*Leiopelma* や *Discoglossus*、*Eleutherodactylus* など、同領域が顔面神経と上顎神経の吻合枝により支配される動物に比べて上顎神経の発生が遅く、対して眼神経の発生が早いことが見てとれる (Stephenson, 1951; Schlosser and Roth, 1997a; Schlosser and Roth, 1997b)。哺乳類と双弓類の間の解剖学的な相違も、こうした発生上の異時性により説明できる可能性がある。実際に、ニワトリとヤモリでは内側鼻隆起が視認できると同時期に眼神経の末梢が分布するが (図 7,8)、マウスではずっと後期の、内側鼻隆起が上顎突起と癒合する発生段階になってようやく眼神経の末梢が内側鼻隆起に確認できた (図 4)。

しかしこうした神経の発生の異時性が何によって引き起こされ、それぞれの系統で維持されているのか、あるいはその分子的背景はどうなっているのか、またそもそも、上あごの前端が異なる神経支配を受けることによって生じる機能的な相違も現段階では不明である。末梢神経の分布を決定する分子には、たとえば *BDNF* (brain-derived neurotrophic factor) が知られている。これは in

in vitro の実験によって、その転写産物が知覚神経線維を一方向に伸長させることが判明している遺伝子で、マウスでは少なくとも 10dpc の上顎突起に特異的に発現し、上顎神経の伸長にかかわると考えられることから、いくつかの先行研究で「maxillary factor」と呼ばれている (O'Connor and Tessier-Lavigne, 1999; Erzurumlu et al., 2006)。もっともアフリカツメガエルの咽頭胚において *BDNF* のオーソログはセメント腺 (cement gland) に発現し、上下顎神経の知覚繊維を誘導するなど、動物によってこれは必ずしも上顎神経にのみ関連した遺伝子とは限らない (Huang et al., 2007; アフリカツメガエルにおける上あごでの *BDNF* の発現は明らかにされていない) うえ、マウスを除くほとんどの動物での発現は知られていない。またこうした分子が上顎神経のふたつの成分のうち「鼻口蓋神経」と「口蓋方形枝」に異なる作用を及ぼすのかも不明である。各動物の顔面突起における分子基盤に関する知識の蓄積が待たれる。

5-2. 円口類の三叉神経との比較

三叉神経の形態を円口類と顎口類クラウングループの間で比較するのは難しい。なぜなら、考察の項でも触れたように、ヤツメウナギの上唇が顎前領域のみから成るのか、それとも顎骨弓間葉を含むのかといった問題も、いまだ明らかではないからである。さらには、マウスやサメでは顎骨弓はひとまず *Dlx1* の発現によって定義することができるが (Kuratani et al., 2012)、円口類での *Dlx* の発現は口周囲の原基に見られるものの、ヤツメウナギの上唇を構成する顔面突起の間葉が顎前領域に由来するか顎骨弓の二次的な移動によるのかがいまだ明確でない以上、*Dlx* の発現と顎骨弓の範囲が一致するとは言えない。そればかりか、マウスやサメと同様に入れ子式の *Dlx* コードをもつかどうかにも疑問がある (Cerny et al., 2010; Kuraku et al., 2010; Oisi et al., 2013b)。そもそもヤツメウナギにおいて生じる顔面突起、特に上唇を生じる後下垂体突起 (posthypophyseal process) の神経堤間葉の由来は明らかではなく、顎口類の顔面突起との相同性自体がいまだ決定できない。ヤツメウナギではすでに走査型電子顕微鏡による神経堤細胞や頭部中胚葉の分布の観察がなされている (Horigome et al., 1999)。しかし本研究でチョウザメに

対して行ったように、組織学的観察から円口類における頭部中胚葉(顎前中胚葉、顎骨中胚葉)と、各脳神経のプラコードや神経分枝の位置関係をより詳細に把握する必要があるだろう。また、円口類の上下顎神経の前部は運動成分を含み(Murakami and Kuratani, 2008)、この点でヤツメウナギの上唇に赴く枝は顎口類の鼻口蓋神経とも口蓋方形枝とも異なる。この検証のためには、円口類口器のさらなる精査や、とりわけ軟骨魚類における咀嚼筋の発生パターンの精査が必要となるだろう。

6. 要約:

1. 上顎神経と呼ばれてきた三叉神経の主要な枝には、上あごを構成する発生原基との関係に基づいて、ふたつの神経枝を同定できる。これらを口蓋方形枝と鼻口蓋神経と名付けた。
2. 口蓋方形枝は顎骨弓の背側より生じる上顎突起に、鼻口蓋神経は顎骨弓の前方にある顎前領域に付随することに基づき同定した。
3. 哺乳類の場合、口蓋方形枝は上あごの後半や上唇を、鼻口蓋神経は切歯や一次口蓋、鼻嚢を支配し、ふたつの神経枝が成体における機能的上あごの大部分を支配する。
4. 双弓類の場合、鼻口蓋神経は失われ、一次口蓋は顔面神経の口蓋枝に支配される。
5. 条鰭類のチョウザメや軟骨魚類のトラザメの場合、口蓋方形枝は機能的上あごに分布するのに対し、鼻口蓋神経は吻部や鼻嚢に分布する。
6. 円口類でも上下顎神経節からは前後にふたつの神経枝が発し、前方の枝はおそらく顎前領域の間葉にも分布する。円口類、顎口類ともに上下顎神経の一部が顎前領域に分布するため、現生脊椎動物の共通祖先も同様に、上下顎神経の分布は顎前領域と顎骨弓にまたがっていたと思われる。
7. 脊椎動物のボディプランにおいて、三叉神経堤間葉の分布領域には、顎骨弓と顎前領域のふたつの領域が認識されてきた。しかしこの間葉の区分は、本研究で三叉神経の眼神経と上下顎神経の区分と一致しないことが判明したように、解剖学的形態に対して明確な区分をもたらすとは限らない。

7. 謝辞:

本研究を行うにあたり、神戸大学理学研究科生物学専攻の倉谷滋教授には、研究の指針や手法の選択、データの解釈や論文の書き方まで、あらゆる面において5年間ものあいだご指導賜りましたことをここに記し、御礼といたします。また、本論文において副査をお願いし、快く引き受けてくださった神戸大学理学研究科生物学専攻の坂本博教授、花嶋かりな准教授、中間発表においてご指導くださった井上邦夫教授、林茂生教授にも、多大な感謝を申し上げます。

研究の遂行にあたっては、理化学研究所発生・再生科学総合研究センター形態進化研究グループの協力なしには考えられません。長島寛博士(現・新潟大学医歯学総合研究科)、武智正樹博士(現・岩手医科大学解剖学講座)、太田欽也博士(現・台湾中央研究院)には、本研究を始めた当初より、それまで経験のなかった組織学的研究の技術や胚の扱いにはじまり、さまざまな面でご指導賜りました。菅原文昭博士(現・兵庫医科大学)、Ingmar Werneburg 博士(現・チュービンゲン大学地球科学科)、多田基紀博士には特に脊椎動物の形態に関する議論や技術的アドバイスをいただき、特に平沢達也博士、Christian Mitgutsch 博士には、論文のチェックをはじめ、多大なサポートをしていただきました。入江直樹博士(現・東京大学理学研究科)をはじめ、鈴木誉保博士(現・農業生物資源研究所)、尾内隆行博士、Juan Pascal-Anaya 博士は何度も議論を重ねてくださり、感謝してもしきれません。同研究室での先輩にあたる、足立礼孝博士、大石康弘博士による数多くのアドバイスには特に御礼申し上げます。またテクニカルスタッフの平井珠美様、藤本聡子様、佐藤伊織様、アシスタントの広藤裕子様、檜皮美香様、小柳知子様、南奈永子様のお力添えなしに本研究を遂行できたとは思えません。パートタイマーの山本和子様、渋谷繁美様には、サメ胚を入手するうえでのトラザメの維持に非常な協力をしていただきました。改めて感謝を表したいと思います。

本研究に使用したさまざまな試料の入手に際し、チョウザメ胚を快く提供くださった株式会社フジキン 筑波研究工場 新製品開発部グループリーダー平岡潔様、ソメワケササクレヤモリの卵を提供していただいた理化学研究所発生・再生科学総合研究センター ゲノム資源解析ユニットの野呂美幸博士には、格別な感謝をいたします。また理化学研究所発生・再生科学総合研究センター図書室の鴨川弥生様、神田亜希子様には文献資料を取り寄せるにあたって多大なお力添えをいただきました。あらためて御礼申し上げます。

またそのほかにも、この場には書ききれないほどの方々の協力により、本論文を執筆することが叶いました。この場において御礼申し上げますとともに、これをもって本論文の結びといたします。

8. 参考文献:

- Adachi N, Kuratani S. 2012. Development of head and trunk mesoderm in the dogfish, *Scyliorhinus torazame*: I. embryology and morphology of the head cavities and related structures. *Evol Dev* 14:234-256.
- Alcock R. 1898. The peripheral distribution of the cranial nerves of ammocoetes. *J Anat Physiol* 33:131-153.
- Allis EP. 1897. The cranial muscles, and cranial and first spinal nerves in *Amia calva*. *J Morphol* 12:487-808.
- Allis EP. 1920. The branches of the branchial nerves of fishes, with special reference to *Polyodon spathula*. *J Comp Neurol* 32:137-154.
- Allis EP. 1922. The cranial anatomy of polypterus, with special reference to *Polypterus bichir*. *J Anat* 56:189-243.
- Allis EP. 1923. The Cranial Anatomy of *Chlamydoselachus anguineus*. *Acta Zool.* 4:123-221.
- Ayers H. 1921. Vertebrate cephalogenesis V. Origin of jaw apparatus and trigeminus complex-amphioxus, ammocoetes, bdellostoma, callorhynchus. *J Comp Neurol* 33:339-404.
- Ballard W, Mellinger J, Lechenault H. 1993. A series of normal stages for development of *Scyliorhinus canicula*, the lesser spotted dogfish (Chondrichthyes: Scyliorhinidae). *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 267:318-336.
- Bartsch P, 1993. Development of the snout of the Australian lungfish *Neoceratodus forsteri* (Krefft, 1870), with special reference to cranial nerves. *Act Zool* 74:15-29.
- Batten EH. 1957a. The activity of the trigeminal placode in the sheep embryo. *J Anat* 91:174-187.
- Batten EH. 1957b. The epibranchial placode of the vagus nerve in the sheep. *J Anat* 91:471-489.
- Batten EH. 1957c. The behavior of the epibranchial placode of the facial nerve in the sheep. *J Comp Neurol* 108:393-419.
- Begbie J, Graham A. 2001. Integration between the epibranchial placodes and the hindbrain. *Science* 294:595-598.
- Bjerring HC. 1977. A Contribution to Structural Analysis of the Head of Craniate Animals. *Zoologica Scripta* 6:127-183.
- Bohn A. 1961. The course of the premaxillary nerves and blood vessels. *Acta Odontol Scand* 19:179-213.

- Bohn A. 1963. The course of the premaxillary and maxillary vessels and nerves in cleft jaw. *Acta Odontol Scand* 21:463-513.
- Bordzilovskaya NP, Dettlaff TA, Duhon ST, Malacinski GM. 1989. Developmental-stage series of axolotl embryos. In: Armstrong JB, Malacinski GM, editors. *Developmental biology of the axolotl*. New York: Oxford University Press. 201–219.
- Brazeau MD. 2009. The braincase and jaws of a devonian 'acanthodian' and modern gnathostome origins. *Nature* 457:305-308.
- Budd GE. 2002. A palaeontological solution to the arthropod head problem. *Nature* 417:271-275.
- Cerny R, Lwigale P, Ericsson R, Meulemans D, Epperlein HH, Bronner-Fraser M. 2004. Developmental origins and evolution of jaws: new interpretation of "maxillary" and "mandibular". *Dev Biol* 276:225-236.
- Cerny R, Cattell M, Sauka-Spengler T, Bronner-Fraser M, Yu F, Medeiros DM. 2010. Evidence for the prepattern/cooption model of vertebrate jaw evolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17262-17267.
- Cole FJ. 1896. On the cranial nerves of *Chimaera monstrosa*. (Linn): with a discussion of the lateral line system and of the morphology of the chorda tympani. *Trans R Soc Edinb* 38:631-680.
- Compagnucci C, Debiais-Thibaud M, Coolen M, Fish J, Griffin JN, Bertocchini F, Minoux M, Rijli FM, Borday-Birraux V, Casane D, Mazan S, Depew MJ. 2013. Pattern and polarity in the development and evolution of the gnathostome jaw: Both conservation and heterotopy in the branchial arches of the shark, *Scyliorhinus canicula*. *Dev Biol* 377:428–448.
- Couly GF, Coltey PM, Le Douarin NM. 1993. The triple origin of skull in higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras. *Development* 117:409–429.
- D'Amico-Martel A, Noden DM. 1983. Contributions of placodal and neural crest cells to avian cranial peripheral ganglia. *Am J Anat* 166:445-468.
- de Beer G. 1937. *The development of the vertebrate skull*, Clarendon Press Oxford.
- Depew MJ, Lufkin T, Rubenstein JL. 2002. Specification of jaw subdivisions by Dlx genes. *Science* 298:381-385.
- Depew MJ, Simpson CA. 2006. 21st century neontology and the comparative development of the vertebrate skull. *Dev Dyn* 235:1256-1291.
- Detwiler SR. 1934. An experimental study of spinal nerve segmentation in *Amblystoma* with reference to the plurisegmental contribution to the brachial plexus. *J Exp Zool* 67:395–441.
- de Watteville A. 1874. A description of the cerebral and spinal nerves of *Rana esculenta*.

- J Anat Physiol 9:145-162.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. 2011. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences. Nat Rev Genet 12:167-178.
- Dohrn A. 1890. Neue Grundlagen zur Beurteilung der Metamerie des Kopfes. Mitt Zool Stat Neapel 9:330-434.
- Eriksson BJ, Tait NN, Budd GE. 2003. Head development in the onychophoran *Euperipatoides kanangrensis* with particular reference to the central nervous system. J Morph 255:1-23.
- Erzurumlu RS, Chen ZF, Jacquin MF. 2006. Molecular determinants of the face map development in the trigeminal brainstem. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 288:121-134.
- Francis ETB. 1934. The anatomy of the salamander. Oxford, The Clarendon Press.
- Futuyma DJ. 2009. Evolution 2nd ed., Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts.
- Gans C, Northcutt RG. 1983. Neural crest and the origin of vertebrates: A new head. Science 220:268-273.
- Gaupp E. 1899. Anatomie des Frosches. Braunschweig.
- Gegenbaur C. 1871. Über die Kopfnerven von Hexanchus und ihre Verhältniss zur "Wirbeltheorie" des Schädels. Jena Z Med Naturwiss 6:497-599.
- Gegenbaur C. 1872. Untersuchungen zur vergleichenden Anatomie der Wirbelthiere. 3. Heft: Das Kopfskelett der Selachier, als Grundlage zur Beurtheilung der Genese des Kopfskeletes der Wirbelthiere. Verlag von Wilhelm Engelmann, Leipzig.
- Gillis JA, Modrell MS, Baker CV. 2013. Developmental evidence for serial homology of the vertebrate jaw and gill arch skeleton. Nat Commun 4:1436.
- Goethe JW. 1824. Schädelgerüst aus sechs Wirbelknochen aufgebaut. Zur Morphologie Band 2. Heft 2.
- Goodrich ES. 1930. Studies on the structure and development of Vertebrates. London, MacMillan.
- Graham A, Begbie J, McGonnell I. 2004. Significance of the cranial neural crest. Dev Dyn 29:5-13.
- Greene EC. 1951. The Anatomy of the Rat. Hafner.
- Haller VG, Hallerstein V. 1934. Kranialnerven. In: Bolk L, Göppert E, Kallius E, Lubosch W. editors. Handbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbeltiere, Band 5. Berlin: Urban & Schwarzenberg. 541-684.
- Hama H, Kurokawa H, Kawano H, Ando R, Shimogori T, Noda H, Fukami K, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A. 2011. Sca ℓ e: a chemical approach for fluorescence imaging and reconstruction of transparent mouse brain. Nat Neurosci

14:1481-1488.

- Hamburger V, Hamilton HL. 1951. A series of normal stages in the development of the chick embryo. *J Morphol* 88:49-92.
- Hamburger V. 1961. Experimental analysis of the dual origin of the trigeminal ganglion in the chick embryo. *J Exp Zool* 148:91-123.
- Horigome N, Myojin M, Ueki T, Hirano S, Aizawa S, Kuratani S. 1999. Development of cephalic neural crest cells in embryos of *Lampetra japonica*, with special reference to the evolution of the jaw. *Dev Biol* 207:287-308.
- Huang JK, Dorey K, Ishibashi S, Amaya E. 2007. BDNF promotes target innervation of *Xenopus* mandibular trigeminal axons in vivo. *Bmc Developmental Biology* 7:59.
- Ishikawa Y, Zukeran C, Kuratani S, Tanaka S. 1986. A Staining Procedure for Nerve-Fibers in Whole Mount Preparations of the Medaka and Chick-Embryos. *Acta Histochem Cytochem* 19:775-783.
- Janvier P. 1996. *Early Vertebrates*. Oxford:Oxford University Press.
- Jarvik E. 1980. *Basic structure and evolution of vertebrates*. Academic Press.
- Johnston JB. 1905a. The cranial nerve components of *Petromyzon*. *Morphol Jahrb* 34:149-203.
- Johnston JB. 1905b. The morphology of the vertebrate head from the viewpoint of the functional divisions of the nervous system. *J Comp Neurol* 15:175-275.
- Johnston MC. 1966. A radioautographic study of the migration and fate of cranial neural crest cells in the chick embryo. *Anat Rec* 156:143-155.
- Jollie MT. 1977. Segmentation of the vertebrate head. *Amer Zool* 17:323-333.
- Kastschenko N. 1887. Das Schlundspaltengebiet des Hühnchens. *Arch Anat Physiol* 1887:258-300.
- Kastschenko N. 1888. Zur Entwicklungsgeschichte des Selachierembryos. *Ant Anz* 3:445-467.
- Kaufman MH. 1992. *The Atlas of Mouse Development*, 2nd ed. London:Academic Press.
- Keynes RJ, Stern CD. 1984. Segmentation in the vertebrate nervous system. *Nature* 310:786-789.
- Kardong KV. 2008. *Vertebrates: Comparative Anatomy, Function, Evolution* 5th ed.
- Khonsari RH, Seppala M, Pradel A, Dutel H, Clement G, Lebedev O, Ghafoor S, Rothova M, Tucker A, Maisey JG, Fan CM, Kawasaki M, Ohazama A, Tafforeau P, Franco B, Helms J, Haycraft CJ, David A, Janvier P, Cobourne MT, Sharpe PT. 2013. The buccohypophyseal canal is an ancestral vertebrate trait maintained by modulation in sonic hedgehog signaling. *BMC Biol* 11:27.
- Kuraku S, Takio Y, Sugahara F, Takechi M, Kuratani S. 2010. Evolution of

- oropharyngeal patterning mechanisms involving Dlx and endothelins in vertebrates. *Developmental Biology* 341:315-323.
- Kuratani S. 2012. Evolution of the vertebrate jaw from developmental perspectives. *Evol Dev* 14:76-92.
- Kuratani S, Adachi N, Wada N, Oisi Y, Sugahara F. 2012. Developmental and evolutionary significance of the mandibular arch and prechordal/premandibular cranium in vertebrates: Revising the heterotopy scenario of gnathostome jaw evolution. *J Anat* 222:41–55.
- Kuratani S, Horigome N. 2000. Development of peripheral nerves in a cat shark, *Scyliorhinus torazame*, with special reference to rhombomeres, cephalic mesoderm, and distribution patterns of crest cells. *Zool Sci* 17:893-909.
- Kuratani S, Murakami Y, Nobusada Y, Kusakabe R, Hirano S. 2004. Developmental fate of the mandibular mesoderm in the lamprey, *Lethenteron japonicum*: Comparative morphology and development of the gnathostome jaw with special reference to the nature of the trabecula cranii. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 302:458-468.
- Kuratani S, Nobusada Y, Horigome N, Shigetani Y. 2001. Embryology of the lamprey and evolution of the vertebrate jaw: insights from molecular and developmental perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:1615-1632.
- Kuratani S, Nobusada Y, Saito H, Shigetani Y. 2000. Morphological characteristics of the developing cranial nerves and mesodermal head cavities in sturgeon embryos from early pharyngula to late larval stages. *Zool. Sci* 17:911-933.
- Kuratani S, Tanaka S, Ishikawa Y, Zukeran C. 1988. Early development of the facial nerve in the chick embryo with special reference to the development of the chorda tympani. *Am J Anat* 182:169-182.
- Kuratani S, Tanaka S. 1990a. Peripheral development of avian trigeminal nerves. *Am J Anat* 187:65-80.
- Kuratani S, Tanaka S. 1990b. Peripheral development of the avian vagus nerve with special reference to the morphological innervation of heart and lung. *Anat Embryol (Berl)* 182:435-445.
- Kuratani S, Ueki T, Aizawa S, Hirano S. 1997. Peripheral development of cranial nerves in a cyclostome, *Lampetra japonica*: morphological distribution of nerve branches and the vertebrate body plan. *J Comp Neurol* 384:483-500.
- Le Douarin NM. 1982. *Neural crest*. Cambridge University Press.
- Le Douarin NM. 1986. Cell line segregation during peripheral nervous system ontogeny. *Science* 231:1515–1522.
- Lee SH, Bedard O, Buchtova M, Fu K., Richman JM. 2004. A new origin for the

- maxillary jaw. *Dev Biol* 276:207-224.
- Maddin HC. 2011. Deciphering morphological variation in the braincase of caecilian amphibians (Gymnophiona). *J Morphol* 272:850-871.
- Marinelli W, Strenger A. 1954. Vergleichende Anatomie und Morphologie der Wirbeltiere, Band 1. *Lampetra fluviatilis* L., Lfg. 1. Franz Deuticke, Wien.
- Marinelli W, Strenger A. 1956. Vergleichende Anatomie und Morphologie der Wirbeltiere, Band 1. *Myxine glutinosa* L., Lfg. 2. Franz Deuticke, Wien.
- Marinelli W, Strenger A. 1959. Vergleichende Anatomie und Morphologie der Wirbeltiere, Band 1. *Squalus acanthias* L., Superklasse: Gnathostomata (Kiefermäuler). Klasse: Chondrichthyes (Knorpelfische). Lfg. 3. Deuticke, Wien.
- Marinelli W, Strenger A. 1973. Vergleichende Anatomie und Morphologie der Wirbeltiere, Band 1. *Acipenser ruthenus* L., Superklasse: Gnathostomata (Kiefermäuler). Klasse: Osteichthyes (Knochen- bzw. Kiemendeckelfische). Lfg. 4. Franz Deuticke, Wien.
- Marshall AM. 1881. On the Head Cavities and Associated Nerves of Elasmobranchs. *Quarterly Journal of Microscopical Science* 21:72-97.
- Maisey JG, 2008. The postorbital palatoquadrate articulation in elasmobranchs. *Journal of Morphology* 269:1022-1040.
- Mayer G, Kauschke S, Rudiger J, Stevenson PA. 2013. Neural markers reveal a one-segmented head in tardigrades (water bears). *PLoS One* 8:e59090.
- Maynard Smith J, Burian R, Kauffman S, Alberch P, Campbell J, Goodwin B, Lande R, Raup D, Wolpert L. 1985. Developmental constraints and evolution: A perspective from the Mountain Lake conference on development and evolution. *Q Rev Biol* 60:265-287.
- McCauley DW, Bronner-Fraser M. 2003. Neural crest contributions to the lamprey head. *Development* 130:2317-2327.
- McCabe KL, Bronner-Fraser M. 2008. Essential role for PDGF signaling in ophthalmic trigeminal placode induction. *Development* 135:1863-1874.
- Minoux M, Rijli FM. 2010. Molecular mechanisms of cranial neural crest cell migration and patterning in craniofacial. *Development* 137:2605-2621.
- Mitgutsch C. 2003. On Carl Gegenbaur's theory on head metamerism and the selection of taxa for comparisons. *Theory in Biosciences* 122:204-229.
- Moody SA, Heaton MB. 1983a. Developmental relationships between trigeminal ganglia and trigeminal motoneurons in chick embryos. I. Ganglion development is necessary for motoneuron migration. *J Comp Neurol* 213:327-343.
- Moody SA, Heaton MB. 1983b. Developmental relationships between trigeminal ganglia

- and trigeminal motoneurons in chick embryos. II. Ganglion axon ingrowth guides motoneuron migration. *J Comp Neurol* 213:344-349.
- Moody SA, Heaton MB. 1983c. Developmental relationships between trigeminal ganglia and trigeminal motoneurons in chick embryos. III. Ganglion perikarya direct motor axon growth in the periphery." *J Comp Neurol* 213:350-364.
- Murakami Y, Kuratani. 2008. Brain segmentation and trigeminal projections in the lamprey; with reference to vertebrate brain evolution. *Brain Res Bull* 75:218-224.
- Noden DM. 1988. Interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. *Development* 103 Suppl:121-140.
- Noden DM. 1993. Spatial integration among cells forming the cranial peripheral nervous-system. *J Neurobiol* 24:248-261.
- Norris HW. 1908. The cranial nerves of *Amphiuma means*. *J Comp Neurol* 18:527-568.
- Norris HW. 1925. Observations upon the peripheral distribution of the cranial nerves of certain ganoid fishes (*Amia*, *Lepidosteus*, *Polyodon*, *Scaphirhynchus* and *Acipenser*). *J Comp Neurol* 39:345-430.
- Norris HW, Hughes SP. 1920. The cranial, occipital, and anterior spinal nerves of the dogfish, *Squalus acanthias*. *J Comp Neurol* 31:293-400.
- Noro M, Uejima A, Abe G, Manabe M, Tamura K. 2009. Normal developmental stages of the Madagascar ground gecko *Paroedura pictus* with special reference to limb morphogenesis. *Dev Dyn* 238:100-109.
- Northcutt RG, Bemis WE. 1993. Cranial nerves of the coelacanth, *Latimeria chalumnae* [Osteichthyes: Sarcopterygii: Actinistia], and comparisons with other craniata. *Brain Behav Evol* 42 Suppl 1:1-76.
- Northcutt RG, Brandle K. 1995. Development of branchiomic and lateral line nerves in the axolotl. *J Comp Neurol* 355:427-454.
- Northcutt RG. 2008. Historical hypotheses regarding segmentation of the vertebrate head. *Inte Comp Biolo* 48:611-619.
- O'Connor R, Tessier-Lavigne M. 1999. Identification of maxillary factor, a maxillary process-derived chemoattractant for developing trigeminal sensory axons. *Neuron* 24:165-178.
- Oisi Y, Ota KG, Kuraku S, Fujimoto S, Kuratani S. 2013a. Craniofacial development of hagfishes and the evolution of vertebrates. *Nature* 493:175-180.
- Oisi Y, Ota KG, Fujimoto S, Kuratani S. 2013b. Development of the chondrocranium in hagfishes, with special reference to the early evolution of vertebrates. *Zoolog Sci* 30:944-961.
- Oken L. 1807. Über die Bedeutung der Schädelknochen. Göbhardt, Bamberg.

- Olsson LR, Ericsson R, Cerny R. 2005. Vertebrate head development: segmentation, novelties, and homology. *Theory Biosci* 124:145-163.
- Ozeki H, Kurihara Y, Tonami K, Watatani S, Kurihara H. 2004. Endothelin-1 regulates the dorsoventral branchial arch patterning in mice. *Mech Dev* 121:387-395.
- Paterson NF. 1939. The head of *Xenopus laevis*. *Quarterly Journal of Microscopical Science* 81:161-234.
- Pinkus F. 1895. Die Hirnnerven des *Protopterus annectens*. *Morphologische Arbeiten* Bd.4:275-346.
- Piotrowski T, Northcutt RG. 1996. The cranial nerves of the Senegal bichir, *Polypterus senegalus* [osteichthyes: actinopterygii: cladistia]. *Brain Behav Evol* 47:55-102.
- Portmann A. 1969. Einführung in die vergleichende Morphologie der Wirbeltiere Schwabe.
- Rathke H. 1827. Bemerkungen über den innern Bau des Qerders (*Ammocoetes branchialis*) und des kleinen Neunauges (*Petromyzon planeri*). *Neueste Schriften der Naturf. Gesellsch. Danzow*. Bd II.
- Romer AS, Parsons TS. 1986. The vertebrate body. 6th ed. Philadelphia:Saunders Collage.
- Ronan M. 1988. The sensory trigeminal tract of pacific hagfish: primary afferent projections and neurons of the tract nucleus. *Brain Behav Evol* 32:169-180.
- Sato T, Kurihara Y, Asai R, Kawamura Y, Tonami K, Uchijima Y, Heude E, Ekker M, Levi G, Kurihara H. 2008. An endothelin-1 switch specifies maxillomandibular identity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:18806-18811.
- Schlosser G, Roth G. 1997a. Evolution of nerve development in frogs. I. The development of the peripheral nervous system in *Discoglossus pictus* (Discoglossidae). *Brain Behav Evol* 50:61-93.
- Schlosser G, Roth G. 1997b. Evolution of nerve development in frogs. II. Modified development of the peripheral nervous system in the direct-developing frog *Eleutherodactylus coqui* (Leptodactylidae). *Brain Behav Evol* 50:94-128.
- Scholtz G, Edgecombe GD. 2006. The evolution of arthropod heads: reconciling morphological, developmental and palaeontological evidence. *Dev Genes Evol* 216:395-415.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. 2009. Prometheus, Kopf, Hals und Neuroanatomie. Thieme, Stuttgart New York.
- Sewertzoff AN. 1928. The head skeleton and muscles of *Acipenser ruthenus*. *Acta Zool* 9:193-319.
- Sewertzoff AN. 1931. Morphologische Gesetzmässigkeiten der Evolution. *Ant Kämpfe*.

- Shigetani Y, Sugahara F, Kawakami Y, Murakami Y, Hirano S, Kuratani S. 2002. Heterotopic shift of epithelial-mesenchymal interactions in vertebrate jaw evolution. *Science* 296:1316-1319.
- Standring S. 2004. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. Churchill Livingstone.
- Starck D. 1979. *Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere*. 2. Berlin: Springer.
- Stensiö EA. 1927. The downtonian and devonian vertebrates of Spitzbergen 1. Family Cephalaspidae. *Skr Svalbard Ishavet* 12:1-391.
- Stephenson EM. 1951. The anatomy of the head of the New Zealand frog, *Leiopelma*. *The Transactions of the Zoological Society of London* 27:255-305.
- Takahashi K, Kobayashi H. 1988. [Facial nerve of the Chimaera (*Chimaera phantasma*) and its comparison with the trigeminal, glossopharyngeal and vagus nerves]. *Kaibogaku Zasshi* 63:1-11.
- Takahashi K, Kobayashi H. 1989. [Anatomical study on the facial nerve innervating the floor of the mouth in chondrichthyes. Homology of the Chorda tympani]. *Shigaku* 77:949-968.
- Talbot JC, Johnson SL, Kimmel CB. 2010. Hand2 and Dlx genes specify dorsal, intermediate and ventral domains within zebrafish pharyngeal arches. *Development* 137:2507-2517.
- Tanaka S. 1987. Morphological consideration of the branchial nerves. *Brain and Nerve* 39:403-415.
- Tosney KW. 1988. Somites and axon guidance. *Scann Microsc* 2:427-442.
- van Wijhe JW. 1882. Über die Mesodermsegmente und die Entwicklung der Nerven des Selachierkopfes. *Ver Akad Wiss* 22:1-50.
- Veitch E, Begbie J, Schilling TF, Smith MM, Graham A. 1999. Pharyngeal arch patterning in the absence of neural crest. *Curr Biol* 9:1481-1484.
- Wada N, Javidan Y, Nelson S, Carney TJ, Kelsh RN, Schilling TF. 2005. Hedgehog signaling is required for cranial neural crest morphogenesis and chondrogenesis at the midline in the zebrafish skull. *Development* 132:3977-3988.
- Wada N, Nohno T, Kuratani S. 2011. Dual origins of the prechordal cranium in the chicken embryo. *Dev Biol* 356:529-540.
- Wagner GP. 1994. Homology and the mechanisms of development. In: Hall BK. editor. *Homology: The hierarchical basis of comparative biology*. Academic Press. 273-299.
- Waldschmidt J. 1887. *Zur Anatomie des Nervensystems der Gymnophionen*. Jena, Gustav Fischer.
- Watanabe T, Yasuda M. 1970. [Comparative and topographical anatomy of the fowl].

- XXVI. peripheral course of the trigeminal nerve]. *Nihon Juigaku Zasshi* 32:43-57.
- Webb JF, Noden DM. 1993. Ectodermal Placodes: Contributions to the Development of the Vertebrate Head. *Am. Zool.* 33:434-447.
- Wiedersheim R. 1879. *Die Anatomie der Gymnophionen*. Jena, Gustav Fischer.
- Yasui K, Kaji T. 2008. The lancelet and ammocoete mouths. *Zool Sci* 25:1012-1019.
- Zhu M, Yu X, Ahlberg PE, Choo B, Lu J, Qiao T, Qu Q, Zhao W, Jia L, Blom H, Zhu Y. 2013. A Silurian placoderm with osteichthyan-like marginal jaw bones. *Nature* 502:188-193.

图版

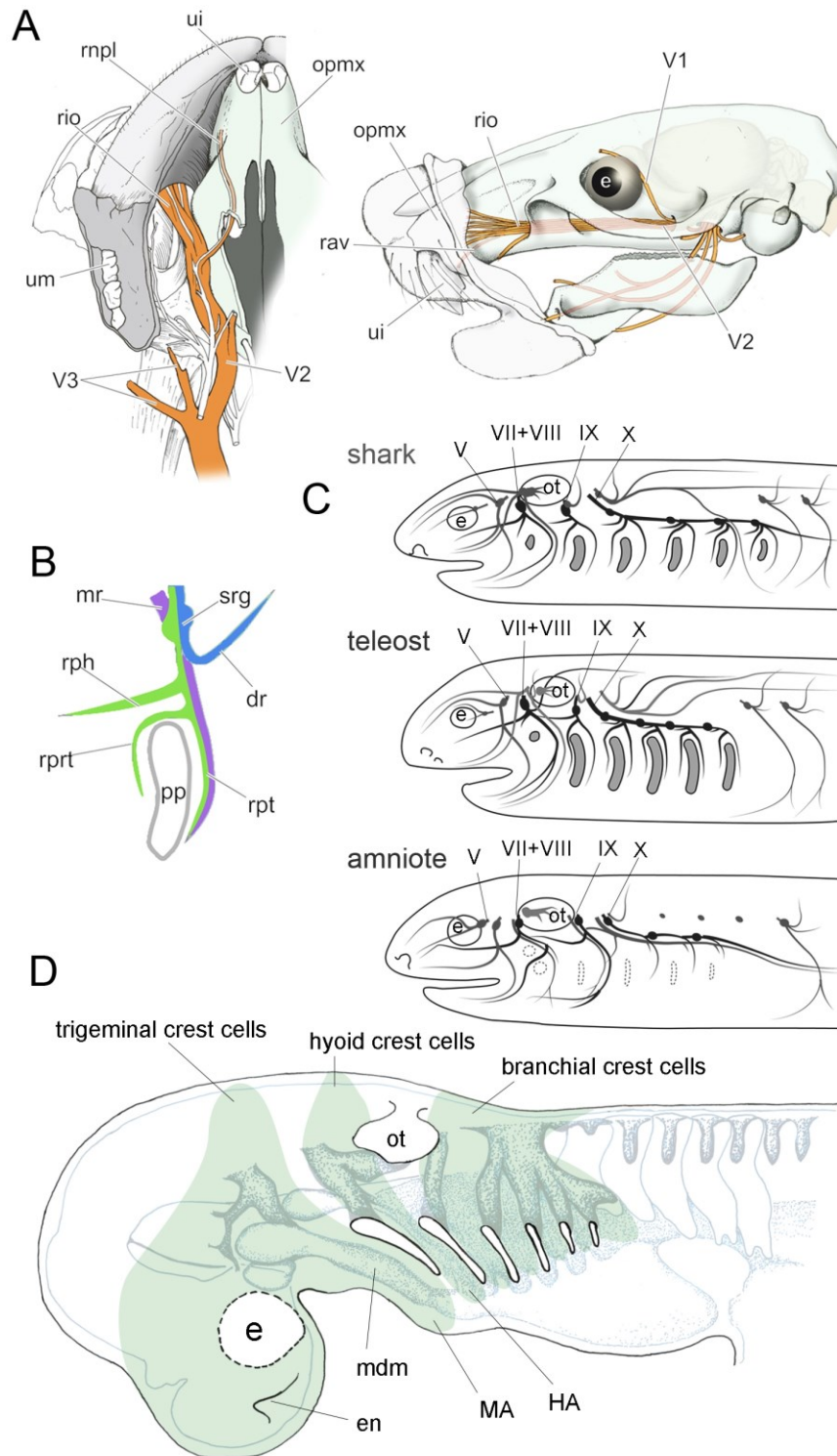


図 1.三叉神経の解剖学的特徴と鰓弓神経の形態

A: ラットを例に、哺乳類成体に見られる、三叉神経の解剖学的分布を示す。左図は口蓋、右図は左側面図。三叉神経は橙色で着色した。眼神経(V1)は眼球の背側を通り、前頭部や眼球、鼻腔に分布する。下顎神経(V3)は下あごの歯や皮膚知覚を支配するほか運動繊維を含み、顎の筋肉を支配する。これらに位置する上顎神経(V2)は、哺乳類では、上あごを構成する上顎骨(maxillary bone)や前

上顎骨 (premaxillary bone) の周囲、上あごの歯や上顎洞、鼻中隔粘膜の腹方を支配する。Greene (1959) を参考に作図。B: 鰓弓神経の基本的形態の模式図。青色: 体性感覚 (somatosensory)、緑色: 臓性感覚 (visceral sensory)、紫色: 臓性運動繊維 (special visceral motor fibers)。Romer and Persons (1986) より改編。C: 脊椎動物系統間における鰓弓神経の分布を示す。頭部形態の相違に応じて、末梢神経の形態も変形する。Goodrich (1930) より改編。D: サメ咽頭胚の構造を左側面からの模式図で示す。三叉神経堤細胞 (trigeminal crest cells)、舌骨神経堤細胞 (hyoid crest cells)、鰓弓神経堤細胞 (branchial crest cells) の、三つの頭部神経堤細胞群の範囲を緑色で示した。Goodrich (1930) より改編し、頭部神経堤細胞を書き加えた。各図の略号は本文のリストを参照。

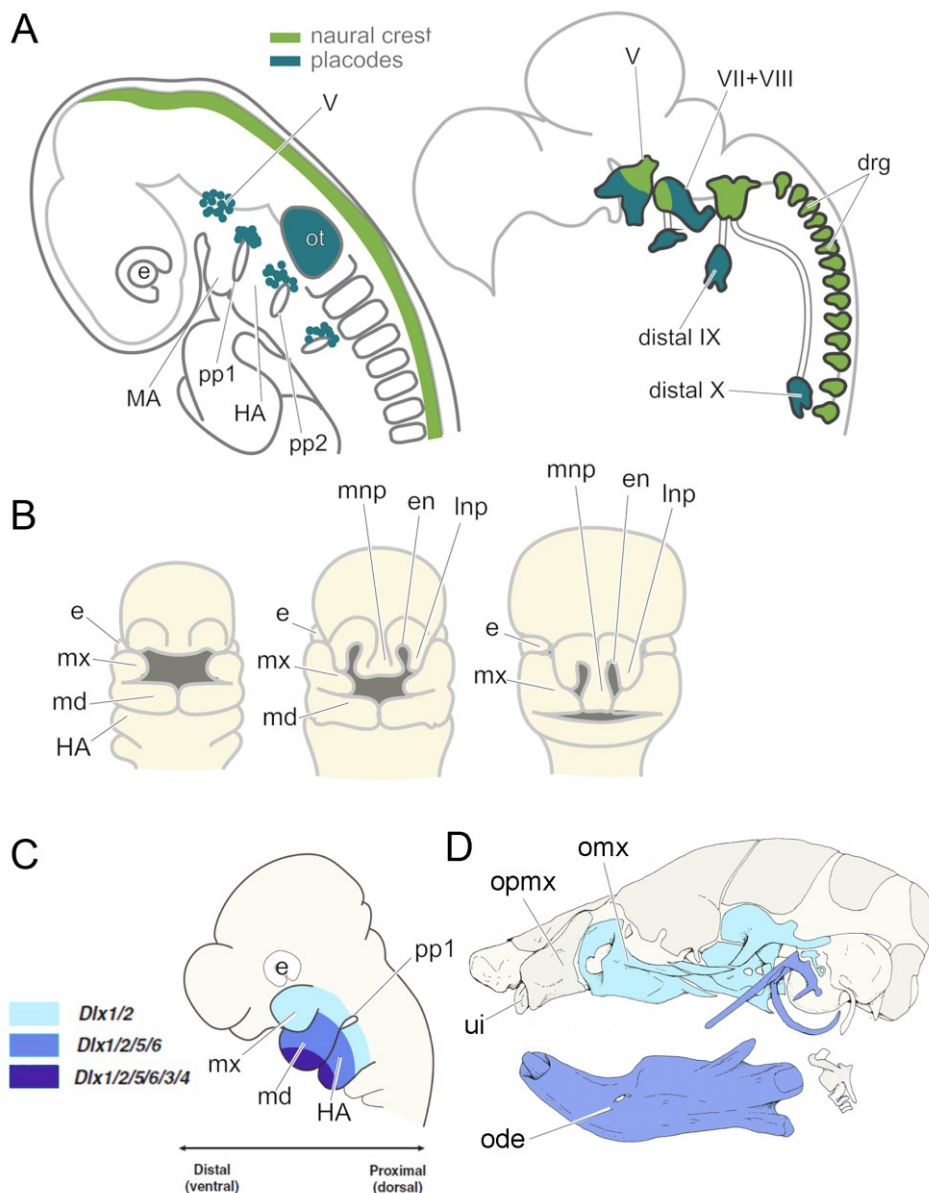


図 2. 鰓弓神経と顎の発生的構築

A: ニワトリ胚を用いて示された、鰓弓神経節の発生機序。左の図では、それぞれの咽頭裂の背側に上鰓プラコードが生じる咽頭胚初期の様子を示した。しかし、三叉神経プラコードはいかなる咽頭裂にも接さず、スポット状の肥厚の集合として図中 V の位置に見られる。右の図では咽頭胚後期における、神経節の発生的由来を示した。三叉神経節は神経堤細胞とプラコードの両方により構成される。Le Douarin (1986) を改編。**B:** ヒトの顔面形成を示した模式図。Standring (2004) をもとに作図。**C:** マウス胚の顎骨弓、舌骨弓における *Dlx* コード。*Dlx* 遺伝子群は、背腹軸に沿って入れ子状の発現を示す。上顎突起(mx)は顎骨弓の背側部の伸長であり、*Dlx* のうち *Dlx1/2* のみ発現が見られる。Minoux et al. (2010) より改編。**D:** *Dlx* 遺伝子群の機能獲得・欠失実験より判明した、頭部骨格の発生的組成。水色は上顎突起、紫色は下顎突起の派生物。上あご先端の前上顎骨(opmx)や上顎切歯(ui)は、上顎突起には由来しないことが分かる。Ozeki et al. (2004) を参考に作図。略号は本文のリストを参照。

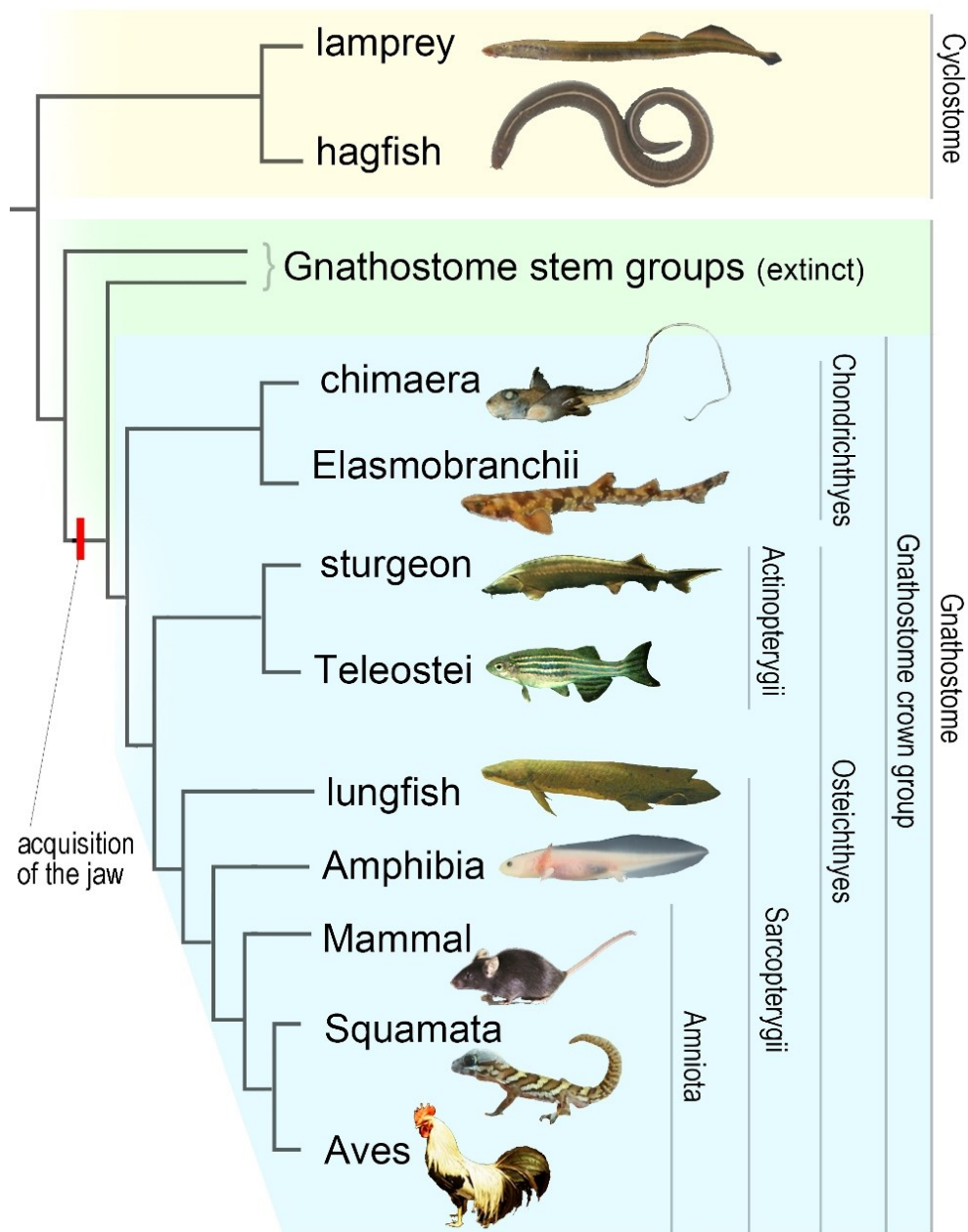


図 3. 脊椎動物の系統関係

脊椎動物の大まかな系統関係を示す。脊椎動物には顎口類 (Gnathostome) と円口類 (Cyclostome) のふたつの系統がある。ことに現生種についての議論を前提とした場合、顎口類はしばしば顎をもつ脊椎動物 (Jawed vertebrates) と同義に扱われがちである。しかし化石記録から分かるように、顎口類の系統に含まれる絶滅群の多くは顎をもたない。このため、顎の進化について考察する本論文では、顎口類のクラウングループ (図中青色) とステムグループ (図中緑色) とを明確に区別する。クラウングループ (crown group) とは一般に、ある系統において、現生種の最も新しい共通祖先から派生したすべての生物群を指し、ステムグループ (stem group) とは、ある系統からクラウングループを除いたすべての生物を指す (Futuyama, 2009)。つまり、ステムグループは絶滅動物の側系統群である。ここでは骨甲類 (Osteostracans) やガレアスピス類 (Galeaspid) など、多くの顎をもたない絶滅群を含む。

乳類に至る系統で派生的に成立したものであり、他の動物に同様の構造は観察されない。点線で囲んだ領域の眼窩下神経(rio)を除き、詳細を C' に示す。眼窩下神経(rio)のよりも正中側に鼻口蓋神経(rnpl)の存在が確認される。C": 11.5dpc 胚のマウス胚の下あごを除き、口蓋を腹側より見る。図上方が吻側。眼窩下神経の正中側より鼻口蓋神経が細枝として生じ、上あごの正中へ赴く。またその一部が顔面神経(VII)の口蓋枝(rplt)と吻合する様子が見られる。D: 12.5dpc 胚の左側面図。点線で囲んだ範囲の眼窩下神経を除いた詳細を D' に示す。眼窩下神経の正中側に鼻口蓋神経(rnpl)が見られた他、顔面神経口蓋枝と鼻口蓋神経との吻合した点より、大口蓋神経(rgp)をはじめ、いくつかの細枝が分枝する様子が観察される。D": 12.5dpc 胚の下あごを除き、口蓋を示す。鼻口蓋神経(rnpl)は一对の鼻口蓋管(npld: nasopalatine duct)の正中を通過し、一次口蓋に分布する。また大口蓋神経(rgp)は二次口蓋原基に分布する。眼窩下神経のうち大部分は洞毛原基に分布するが、一部は上歯槽神経(rav)として分枝、鼻口蓋管の外側を通過して上顎切歯へ赴く。略号は本文のリストを参照。

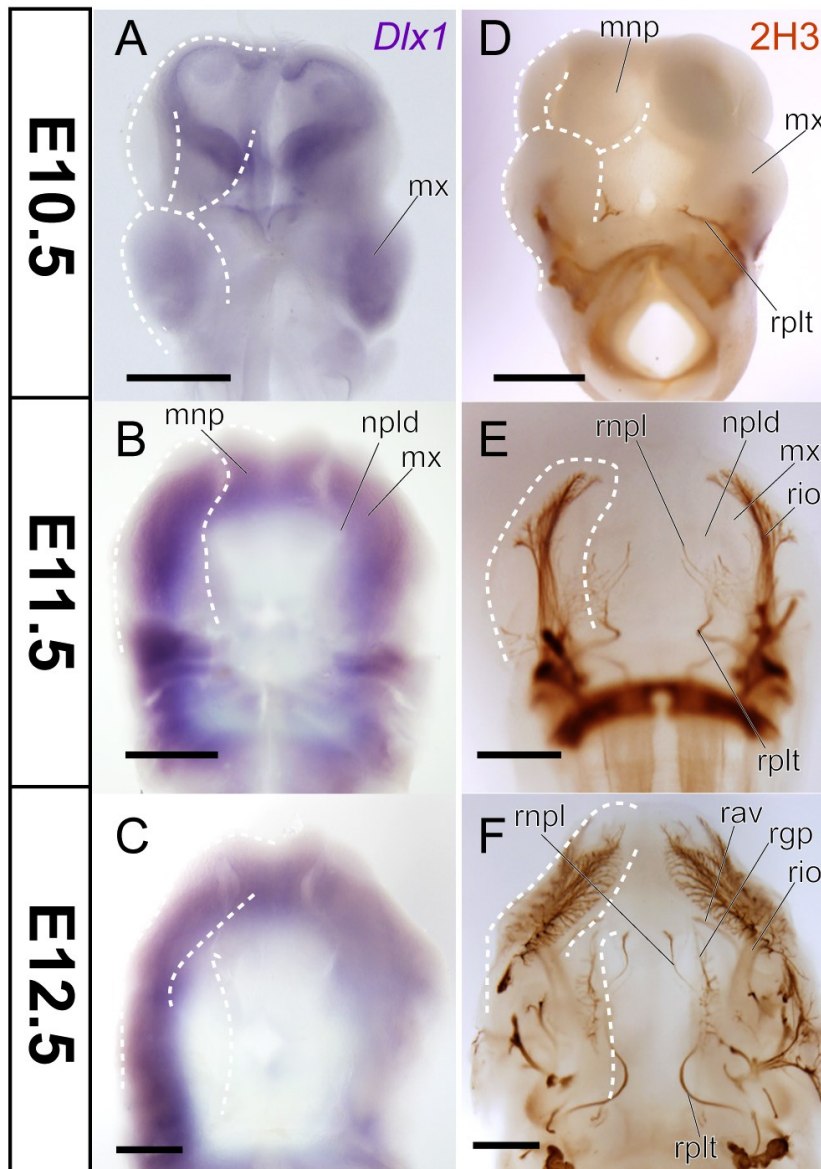


図 5. マウス胚における *Dlx1* の発現領域と神経の分布の関係

10.5dpc–12.5dpc 胚における、*Dlx1* の発現を A-C に示す。また同発生段階における神経の形態を免疫染色によって D-F に示す。写真はすべて下あごを切除し、口蓋を捉えている。**A:** 顎骨弓に由来する上顎突起(mx)、下顎突起(md)に *Dlx1* の発現が見られた。下顎を除いて口蓋を見ると、*Dlx1* の発現はもっぱら上顎突起(mx)に特異的であることが分かる。**B:** 続く 11.5dpc 胚では上顎突起(mx)に加え内側鼻隆起にも発現が見られるが、依然として正中にはほとんど発現が見られない。**E:** 11.5dpc 胚の神経のパターンを B'と同様に口蓋から示す。詳細なスケッチは図 4C'に示す。同発生段階で、上顎神経の大部分は上顎突起に分布し、これは B'で見られる *Dlx1* の発現に一致する。しかし正中に分布する鼻口蓋神経(rnpl)は、*Dlx1* の発現領域を外れることが分かる。Scale bar=500μm。略号は本文のリストを参照。

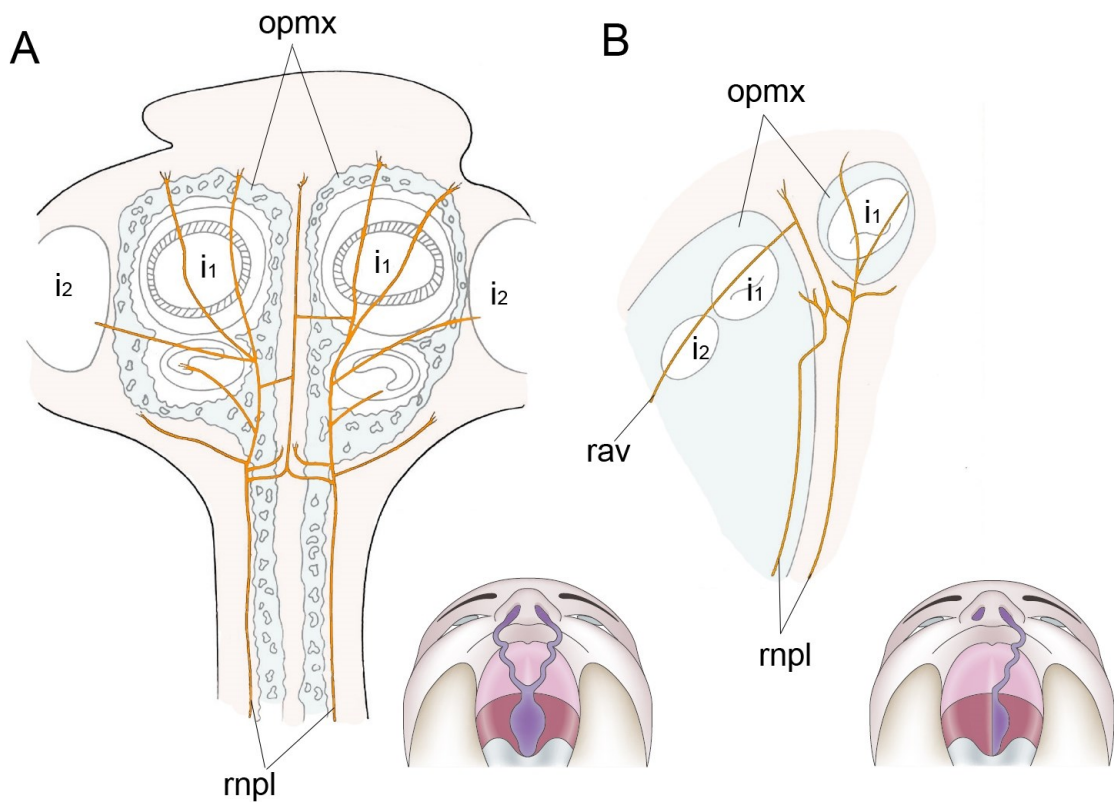


図 6. 口唇口蓋裂のヒト胎児における、上あご前端の上顎神経の支配。

神経支配の図は Bohn (1963)より引用、改編し、三叉神経を橙色に着色した。A、B の例とも右下に同症状における上あごの模式図を Dixon et al. (2011)より引用して示す。図はいずれも口蓋から。**A:** 両側唇裂口蓋裂の生じた症例。上あご第 1 切歯 (i1)、第 2 切歯 (i2)は、左右両方とも、鼻口蓋神経 (rnpl) によってのみ支配される。**B:** 上あご左側のみ完全な口蓋裂の生じた例。右側の前上顎骨 (opmx) は健全なヒトと同様、上顎骨に癒合するが、左側では前上顎骨が独立している。左側の第 1 切歯は鼻口蓋神経のみに支配されるが、口唇口蓋裂を生じない右の切歯は上歯槽神経 (rav) の支配を受ける。

図 7. ニワトリ胚の三叉神経の発生

神経を橙色で示す。**A:** HH ステージ 20 胚の脳神経の走行を、左側面より示す。三叉神経には眼神経節 (V1)、上下顎神経節 (V23) の二つの神経節があり、深眼神経 (ropht) と下顎神経 (rmd) が確認できる。明確な上顎突起 (mx)、下顎突起 (md) が確認できるが、上顎神経は現れていない。**B:** HH ステージ 25 における脳神経の走行を、左側面より示す。顎前領域には内側鼻隆起 (mnp)、外側鼻隆起 (lnp) が生じ、深眼神経の内側鼻枝 (rmn)、外側鼻枝 (rln) がそれぞれの突起に分布する。上顎突起には上顎神経 (rmx) が分布し、さらに正中には顔面神経口蓋枝 (rp1t) が分布する。**B':** HH ステージ 25 胚の下あごを除き、口蓋を示す。顔面神経口蓋枝が、上顎神経といくつかの点で吻合しつつ、内側鼻隆起に赴く様子が確認できる。図上方が吻側。**C:** HH ステージ 29 胚の脳神経の走行を、左側面より示す。眼球表面の動眼神経と眼球、下あごは除いてある。**C':** HH ステージ 29 胚の下あごを除き、口蓋を示す。図上方が吻側。**D:** HH ステージ 35 胚の脳神経の走行を左側面から示す。眼球や眼球表面の神経、下あごを除く。**D':** HH ステージ 35 のニワトリ胚の下あごを除き、口蓋を示す。図上方が吻側。略号は本文のリストを参照。

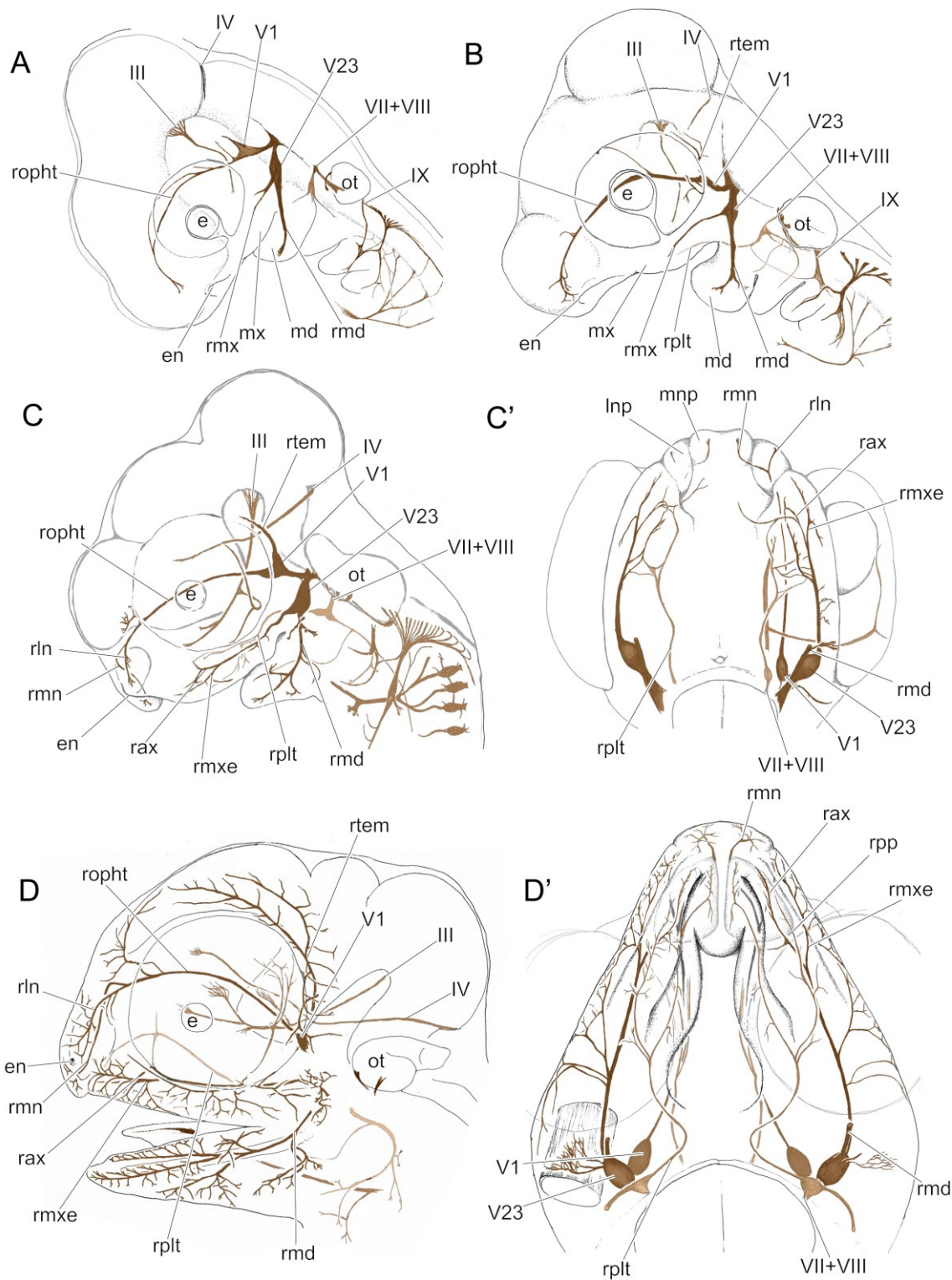


図 8. ソメワケササクレヤモリ胚発生における三叉神経の走行

神経を橙色で示す。**A:** 7dpo 胚の脳神経の分布を、左側面から示す。顔面突起の発達の程度がニワトリの HH ステージ 20 (図 6A) に類似するが、ソメワケササクレヤモリでは相対的に上顎神経 (rmx) の発生が早い。**B:** 10dpo 胚の脳神経の走行を、左側面より示す。顔面神経口蓋枝 (rpl) が口蓋へ赴く。**C:**

14dpo 胚の脳神経の走行を、左側面から示す。顎前領域には内側鼻隆起 (mnp)、外側鼻隆起 (lnp) が生じ、それぞれの突起に深眼神経の内側鼻枝 (rmn)、外側鼻枝 (rln) が分布する。この形態は、ニワトリの HH25 (図 5B) に似る。しかし同発生段階でニワトリの側頭神経 (rtem) が上下顎神経節より生じるのに対し、ソメワケササクレヤモリでは眼神経節より生じる違いがある。**C'**: 14dpo 胚の下あごを除き、口蓋を示す。図上方が吻側。ニワトリ同様、上あごの先端付近で上顎神経と顔面神経口蓋枝 (rplt) との交通枝が生じる。**D**: 20dpo 胚の脳神経の走行を、左側面から示す。眼球表面に分布する動眼神経は除いた。**D'**: 20dpo 胚の下あごを除き、口蓋を示す。図上方が吻側。略号は本文のリストを参照。

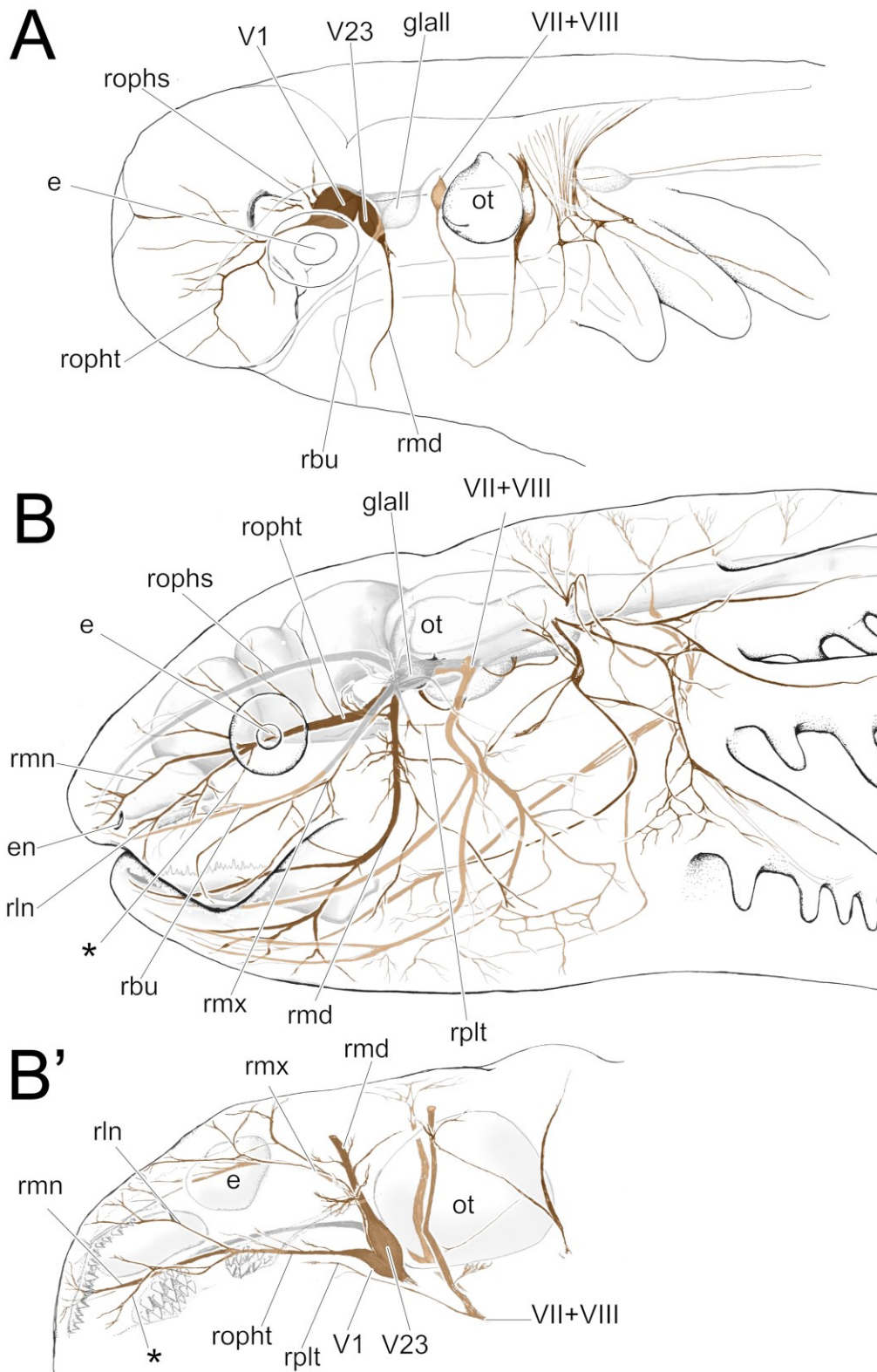


図 9. メキシコサラマンダーの三叉神経

神経を橙色で示した。**A:** 発生ステージ 39 のメキシコサラマンダー胚を左側面から示す。眼神経節

(V1)、上下顎神経節(V23)があり、深眼神経(ropht)と下顎神経(rmd)が確認できる。しかし、このとき上顎神経や明瞭な上顎突起も確認できない。上顎突起に相当すると思われる、眼窩の腹側より口の前方にかけての領域は、もっぱら側線神経の頬枝(rbu)が分布する。**B:** 発生ステージ 50 以降にあたる孵化後幼生では、上顎神経(rmx)は側線神経の頬枝(rbu)に沿う細枝としてのみ確認できる。深眼神経(ropht)の末梢は、他の動物のように内側鼻枝(rmn)、外側鼻枝(rln)に分かれ、これらが上あごの大部分に分布する。**B':** 同発生段階の口蓋を観察すると、上顎神経(rmx)はもっぱら上あごの辺縁にのみ分布し、口蓋の先端には深眼神経の末梢(アスタリスク)が分布する。略号は本文のリストを参照。

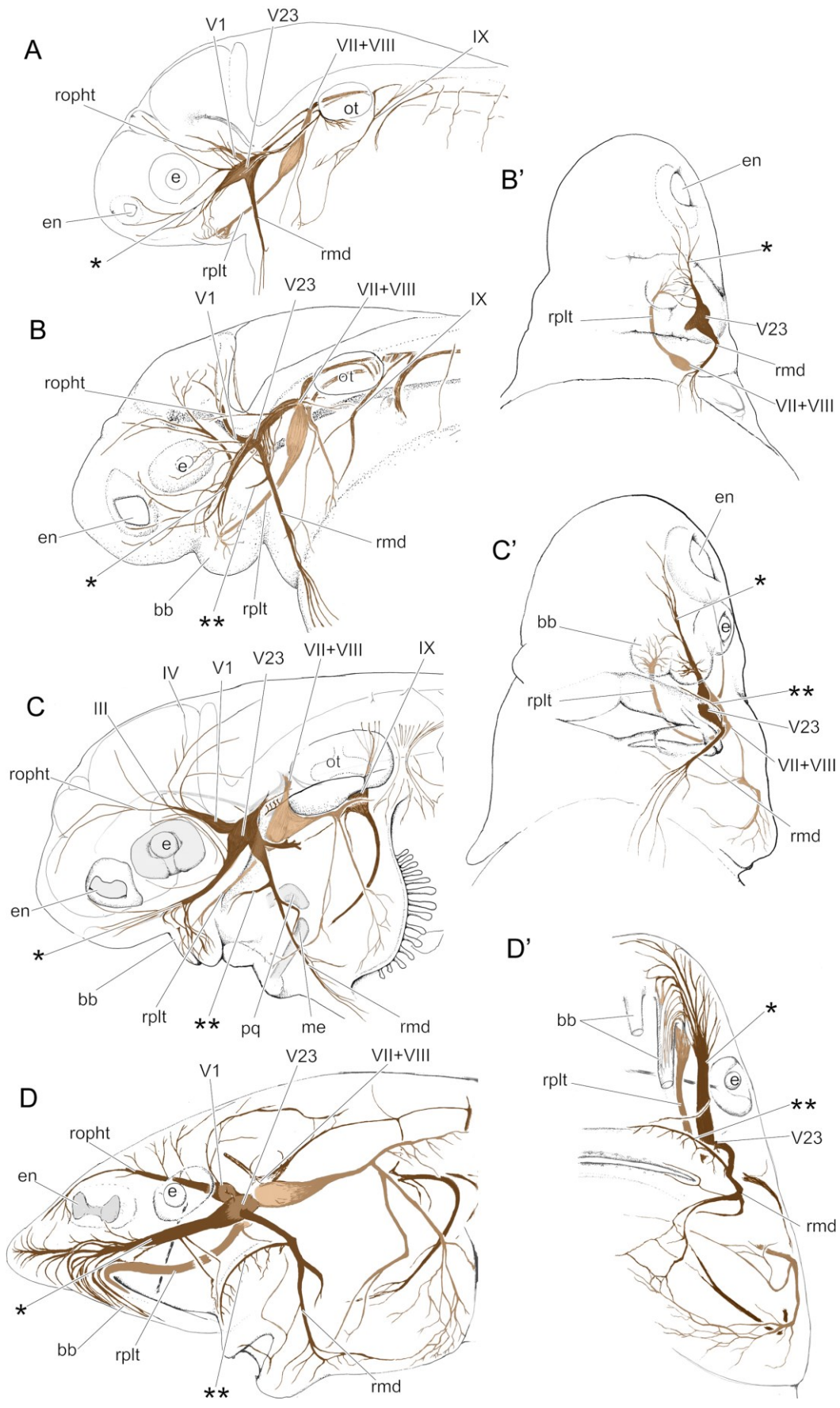


図 10. ベステルチョウザメにおける頭部と三叉神経の発生

神経を橙色で示す。なお B・D'において、側線神経は除いた。**A:** ベステルチョウザメ、ステージ C 胚の脳神経の走行を、左側面から示す。神経の発生は他の動物に比べて早く、上下顎神経節より大きく前後の分枝が観察される。このうち前方の神経枝をアスタリスクで示す。**B:** ステージ D 胚の脳神経の走行を、左側面から示す。下顎神経の基部より、前方に新たな神経枝が生じ、これをダブルアスタリスクで示す。**B':** ステージ D のチョウザメ胚の頭部を腹側より示す。図上方が吻側。**C:** ステージ E 胚の脳神経の走行を左側面から示す。上あごを構成する口蓋方形軟骨 (pq) が、ダブルアスタリスクで示した神経とほぼ同じ位置に生じる。**C':** ステージ E のチョウザメ胚の頭部を腹側より示す。図上方が吻側。**D:** 孵化後 10 日目の個体の脳神経の走行を、左側面から示す。機能的上あごには上下顎神経後部からの神経枝 (ダブルアスタリスク) が分布する。**D':** 同発生段階の個体の頭部を腹側より示す。図上方が吻側。略号は本文のリストを参照。

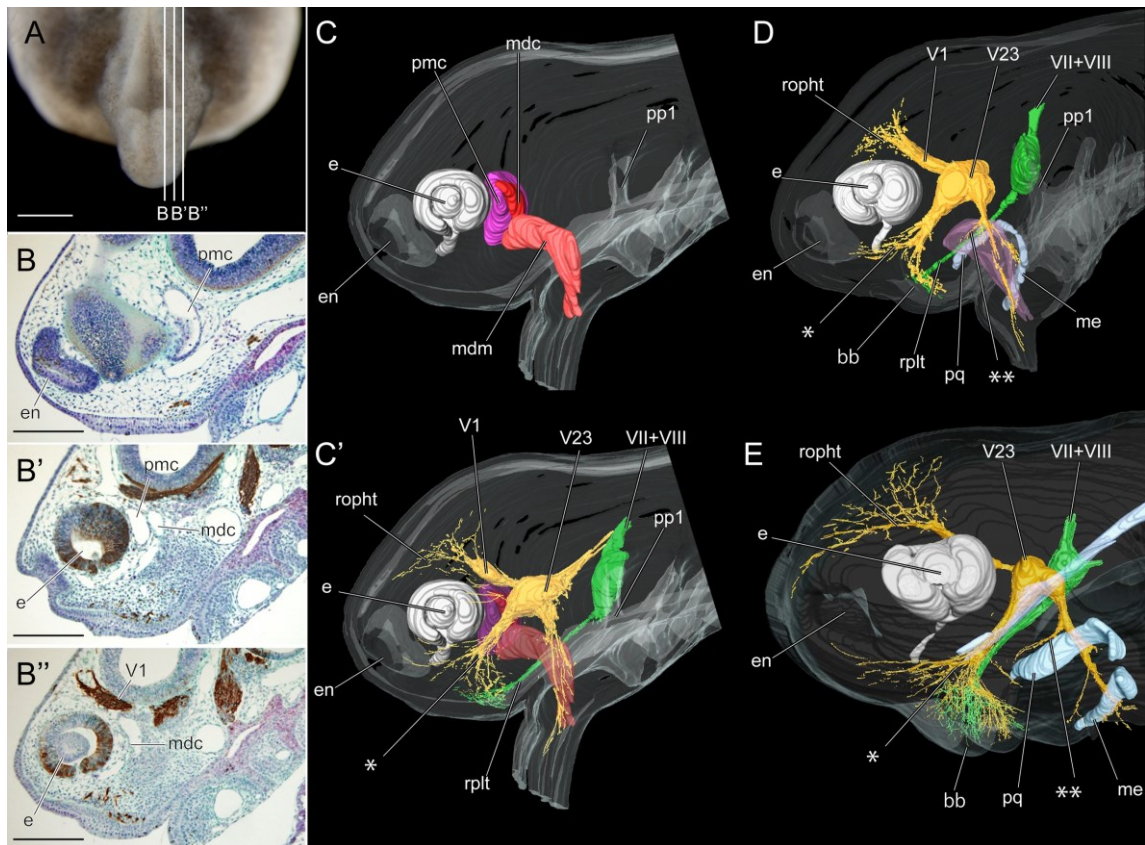


図 11. チョウザメ頭部における三叉神経枝の三次元的位置関係

A: ステージ C の胚頭部を背側から撮影し、B-B'の位置の組織切片を B-B''の 3 図に示す。切片は免疫組織化学染色で神経線維を標識(茶色)、ヘマトキシリン・エオシン染色によって組織を染色した。単層上皮で囲まれた顎前腔(pmc)、顎骨腔(mdc)が見られる。**C,C'**: B-B''に示した組織切片の個体を Avizo で再構成した三次元像。C では神経を除き、ステージ C の頭部中胚葉の位置を示す。赤い顎骨腔(mdc)の腹側には桃色の顎骨中胚葉間葉(mdm)が見られる。第一咽頭嚢(pp1)より前方、顎骨中胚葉の周囲は少なくとも顎骨弓と判断できる。同じ三次元像に三叉神経(黄色)、顔面神経(緑色)を重ねて C'に示す。上下顎神経節(V23)から前方に赴く神経(アスタリスク)は、一見上あごを支配する神経に見える。**D:** ステージ D の胚頭部を、前ステージ同様に構成した三次元像。上あごの骨格を構成する口蓋方形軟骨(pq)と、それに沿う上下顎神経の分枝(ダブルアスタリスク)が見られる。アスタリスクで示した神経は、上あごではなく、鼻囊の腹側や触鬚に分布する。**E:** ステージ E の胚頭部の、三次元像。アスタリスクで示した神経の正中には、梁軟骨が確認できる。略号は本文のリストを参照。

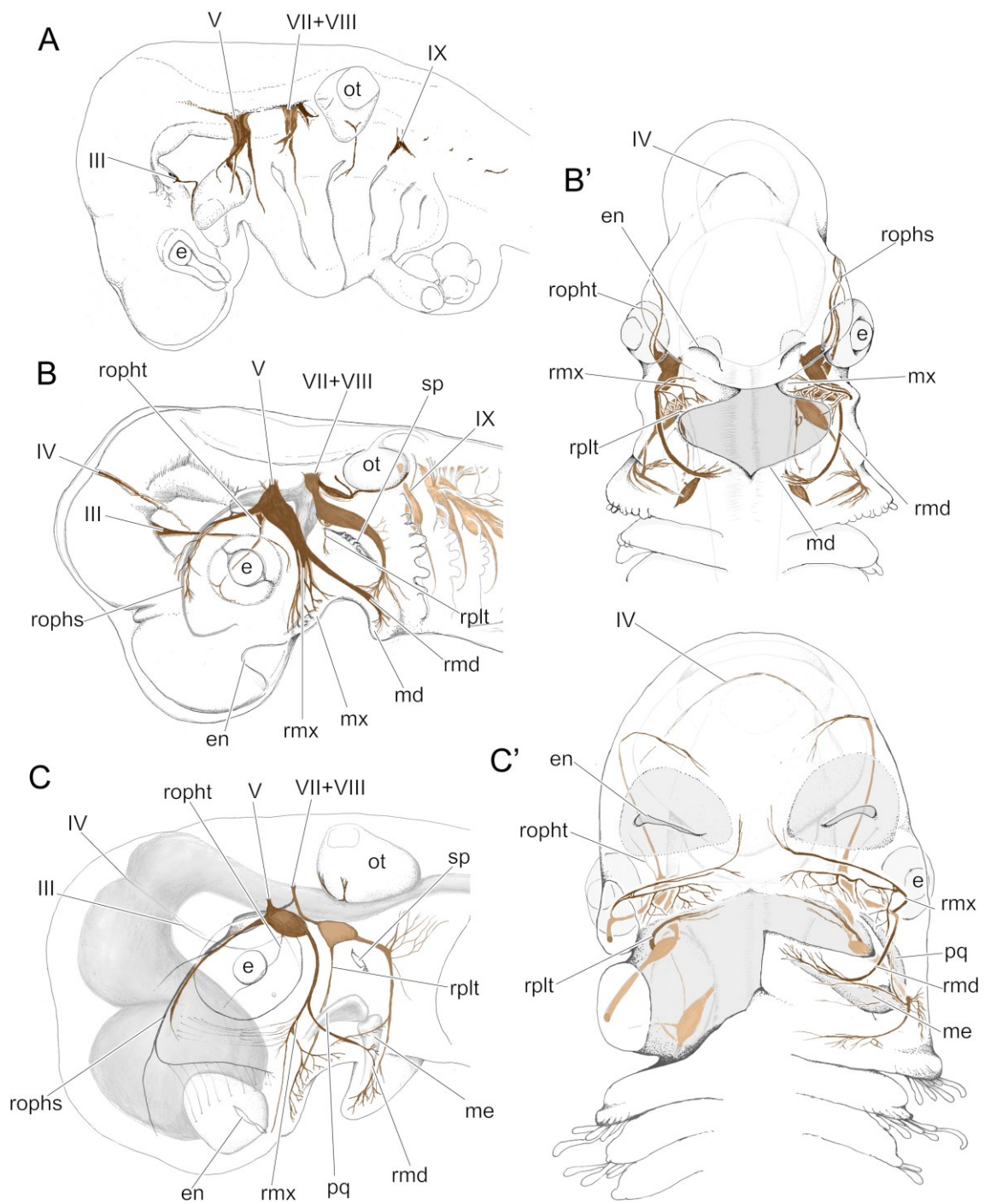


図 12.トラザメにおける頭部と三叉神経の発生

神経を橙色で示す。**A:** ステージ 25 トラザメ胚における末梢神経の形態を左側面から示す。**B:** ステージ 27 胚の脳神経の走行を、左側面から示す。表面に分布する側線神経は除いてある。明瞭な上顎突起 (mx)、下顎突起 (md) と、それぞれの突起に赴く上顎神経、下顎神経が確認できる。**B':** 同発生段階のトラザメ胚の頭部を腹側より示す。図上方が吻側。右半身のみ側線神経を除く。**C:** ステージ 31 胚の脳神経の走行を左側面から示す。側線神経は除いた。前ステージで上顎突起に分布した神経枝が 2

分岐し、一方は上あごに、もう一方が鼻囊の正中を通過し、吻側に赴く。C': 同発生段階のトラザメ胚の頭部を腹側より示す。図上方が吻側。側線神経を除き、右半身のみ下あごを除去した。略号は本文のリストを参照。

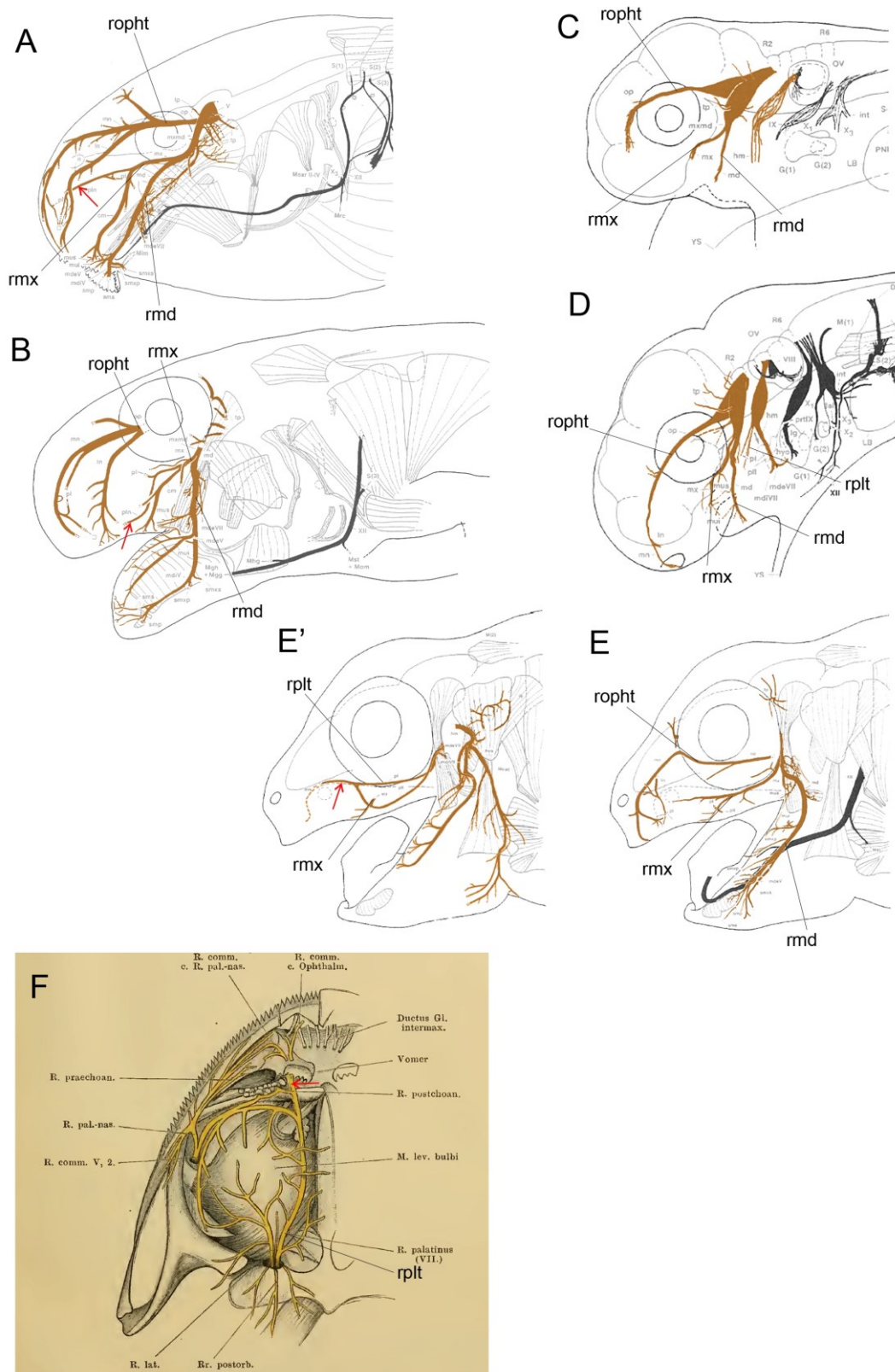


図 13. 無尾両生類の三叉神経

A-B: 間接発生を行う *Discoglossus pictus* の頭部神経の発生を左側面より示した図。ホルマウ

ント試料を用いた免疫組織化学染色に基づく。Schlosser and Roth (1997a)より引用、改編し、三叉神経と顔面神経を橙色に着色した。A 図のオタマジャクシ幼生、B 図の成体ともに上顎神経 (rmx) は大きく2分岐し、正中側の枝は顔面神経口蓋枝と吻合する。赤色の矢印は上顎神経の正中側の枝と顔面神経口蓋枝との吻合枝。C-E: 直接発生を行う無尾類、*Eleutherodactylus coqui* の頭部神経の発生を左側面より示した図。Schlosser and Roth (1997b)より引用、改編し、三叉神経と顔面神経を橙色に着色した。C、D で示されるように、胚発生において、三叉神経には明瞭な上顎神経 (rmx) が確認できる。発生過程後期における三叉神経の分布は E、顔面神経の分布が E' に示されている。*Discoglossus pictus* 同様、このカエルの上顎神経も内外に2分岐し、正中側の分枝が顔面神経口蓋枝 (rplt) と吻合枝をつくる(赤色矢印)。F: *Rana* 属の無尾両生類成体の、頭部における神経の分布を口蓋から示した図。Gaupp (1899)より引用、改編。上あごの前端は、上顎神経と顔面神経口蓋枝の吻合枝(赤色矢印)で支配される。Gaupp はこの枝を顔面神経と考えたが、de Watteville, (1874) では同様の神経枝が上顎神経の分枝と見られている。

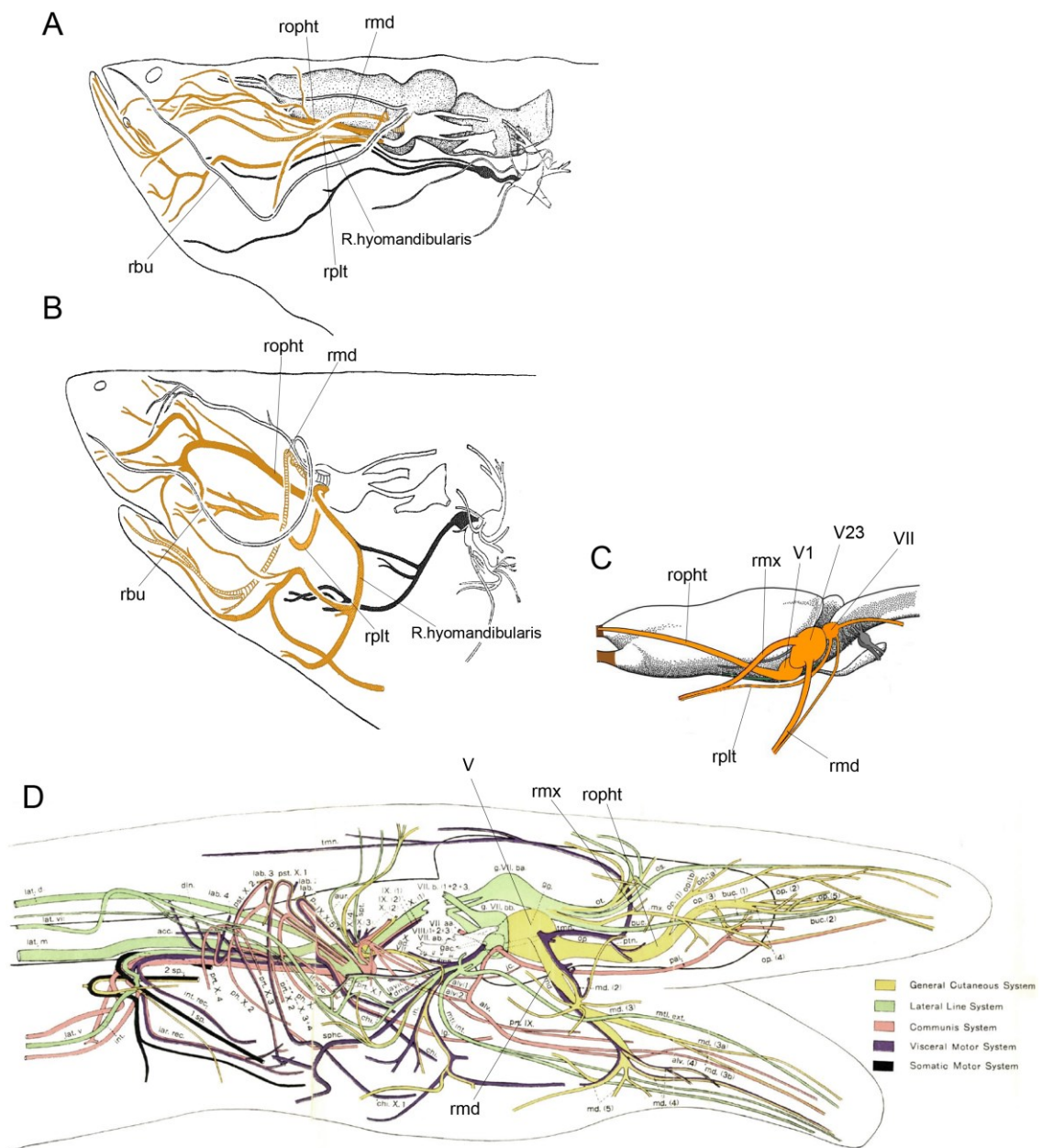
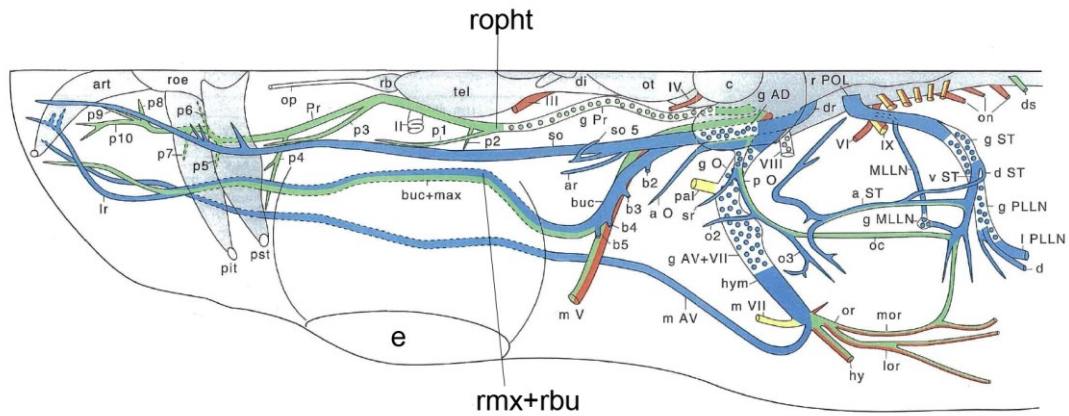


図 14. アフリカツメガエル、アシナシイモリの三叉神経

A-B: アフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) の頭部における神経の分布を示した図。組織切片に基づいた復元である。Paterson (1939)より引用、改編。三叉神経と顔面神経を橙色に着色した。

Paterson は、アフリカツメガエルでは上顎神経はほとんど観察できず、有尾類と同様に上あごの知覚はもっぱら眼神経によると記述している。A 図の幼生期、B 図の変態期のいずれにも、上顎神経は記載されていない。**C:**アシナシイモリ類 (*Gymnophiona*) の脳神経の形態。Maddin (2011) による、組織切片に基づいた模式図。**D:**アシナシイモリの一種、*Amphiuma means* の脳神経の形態を、右側面から示す。組織切片に基づいて復元されたもの。Norris (1908)より引用、改編。Norris はこの動物の上顎神経が他の神経に比して小さく、三叉神経の形態が有尾類に似ていることを指摘している。

A



B

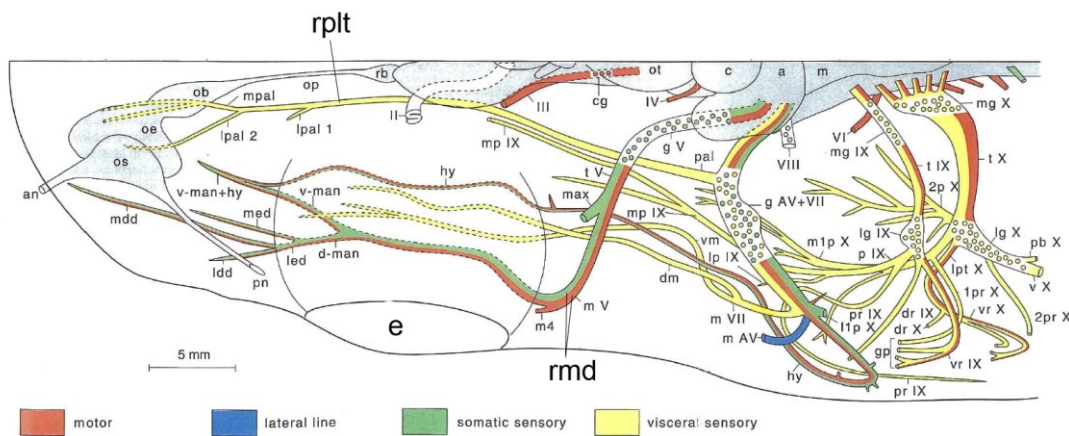


図 16. シーラカンスの三叉神経

シーラカンス (*Latimeria chalumnae*) における脳神経の分布。組織切片に基づいた復元図である。Northcutt and Bemis (1993) より引用、改編。頭部の左半身を背側から記載しており、A に背側半分の神経、B に腹側半分の神経が描かれている。上顎神経 (rmx) はその経路の大半が側線神経の頬枝 (rbu) と融合し、見かけ上これら 2 つの神経は分離できない。ただし図中には描かれていないが、Northcutt によるとこの上顎神経と頬枝の複合は、口蓋方形軟骨の外側で内外に 2 分岐し、内側の分枝の一部は鼻腔に侵入したのち嗅上皮の周辺に分布する。この末梢分布の点では、内側の分枝は鼻口蓋神経に類似する。

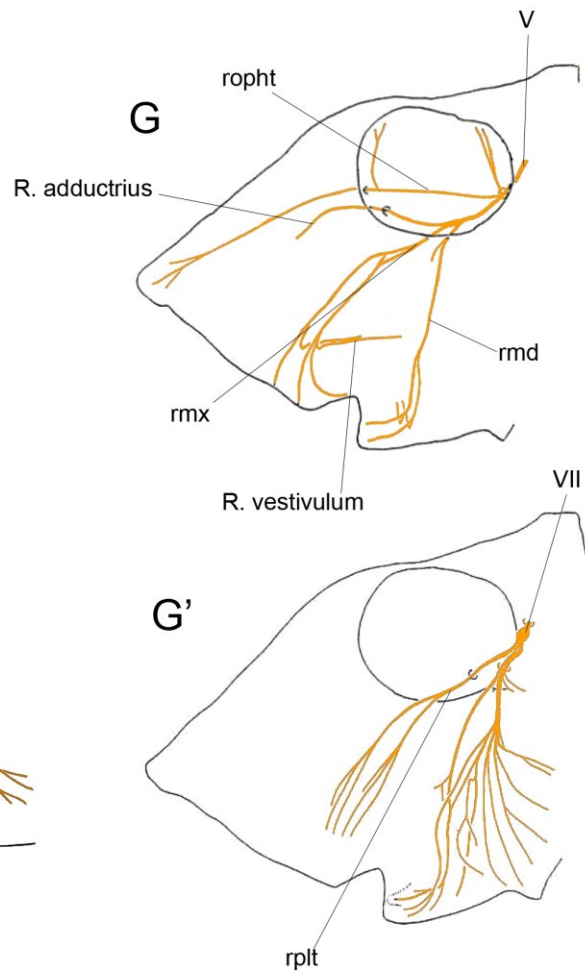
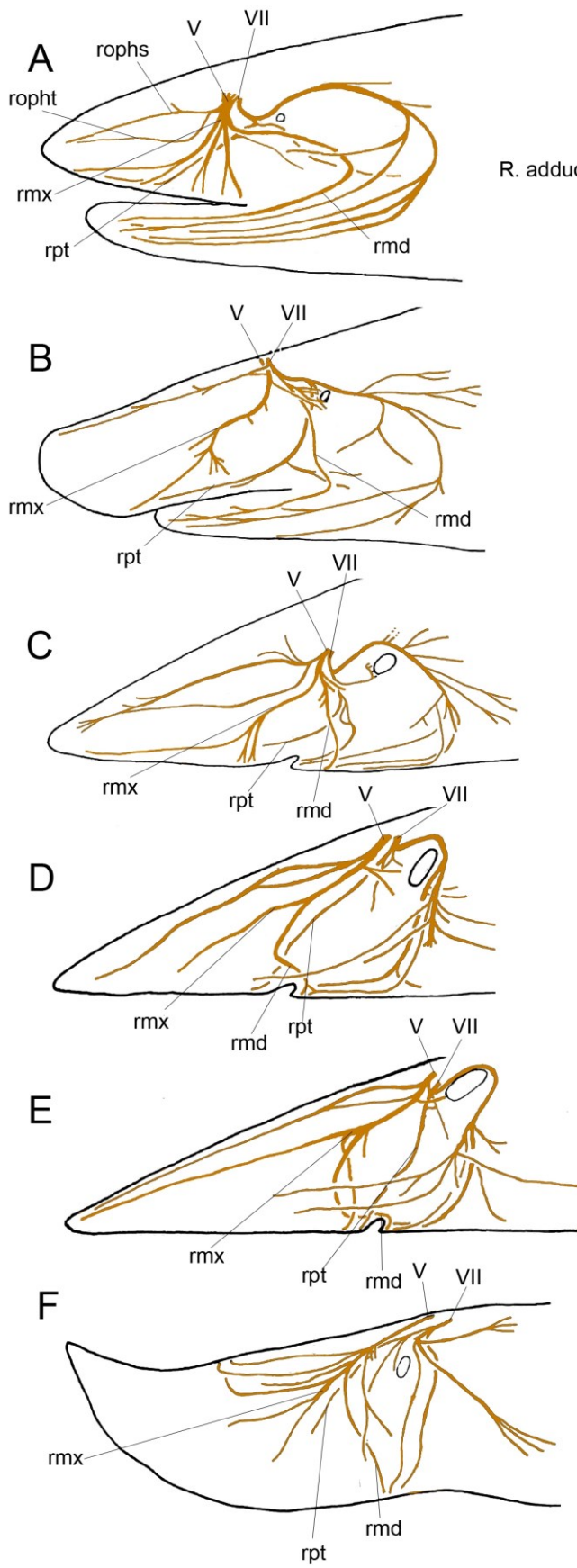


図 17. 軟骨魚類の三叉神経形態

A-F: 板鰓類の頭部における三叉神経と顔面神経の分布を肉眼解剖によって示した左側面図。Takahashi and Kobayashi (1989) を改編、神経を橙色に着色した。それぞれ、A ラブカ (*Chlamydoselachus anguineus*)、B ナヌカザメ (*Cephaloscyllium umbratile*)、C アブラツノザメ (*Squalus acanthias*)、D アカエイ (*Dasyatis akajei*)、E ガンギエイ (*Raja kwangtungensis*)、F ヒメイトマキエイ (*Mobura diabolus*)。G, G': ギンザメの一種 (*Chimaera phantasma*) の頭部神経の分布を、肉眼解剖に基づいて示した左側面図。Takahashi and Kobayashi (1988) を改編し、神経を橙色に着色した。三叉神経の分布を G、顔面神経の分布を G' に示す。上顎神経 (rmx) は内外に 2 分岐し、このうち正中側の分枝は鼻囊の周囲に分布する。ギンザメの上顎神経には、一度上あごの前方に赴いたのちに後方に反回し、口腔粘膜に分布する口腔前庭枝 (R. vestibulum; Cole, 1897 では pharyngeal nerve と呼ばれる) など、他の顎口類に見られない特徴がある。G 図の内転筋枝 (R. adductorius) は下顎内転筋を支配する神経であり、Cole (1897) では上顎神経の分枝とされているが、Takahashi and Kobayashi (1988) では下顎神経の分枝となっているなど、ギンザメの頭部神経にはいまだ不明な点が多い。

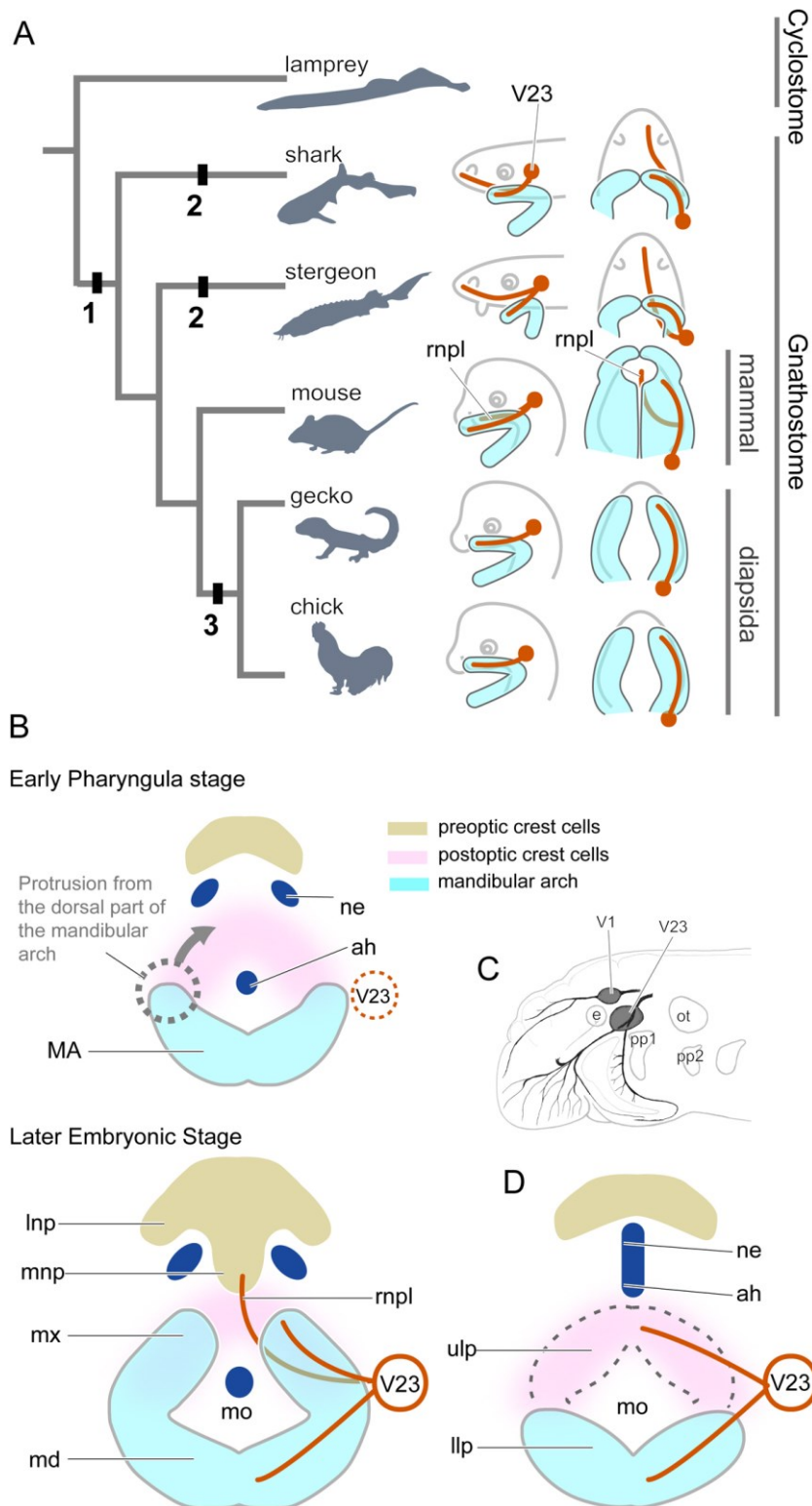


図 18. 三叉神経形態の進化的変遷

A: 本研究より得られた上顎神経形態の変遷を、系統樹に従って並べた。図中水色は顎骨弓派生物の広がりを示す。口蓋からの図では下あごを除いた。図中 1 で機能的な顎が成立し、2 では独立に、顎骨

格と神経頭蓋とが分離する。鼻口蓋神経 (rnpl) はマウス、チョウザメ、トラザメにおいて確認され、これらの共通祖先がすでに鼻口蓋神経をもっていたと考えられる。ニワトリ、ソメワケササクレヤモリを含む双弓類に至る、図中 3 の位置では二次的に鼻口蓋神経が消失したと考えられる。 **B:** A の系統樹より想定される、顎口類クラウングループにおける上下顎神経の基本パターン。顔面形態の正面図を表し、上図に初期咽頭胚、下図に後期咽頭胚を示している。後期咽頭胚では初期咽頭胚における顎骨弓の背側 (図中、灰色の点線) が二次的に伸長し、上顎突起 (mx) となる。 **C:** ヤツメウナギ、発生ステージ 28 胚における三叉神経の分布。Kuratani et al., (1997) より改編。 **D:** ヤツメウナギにおける上下顎神経のパターン。 **B** と同様、顔面を正面から模式的に描いた。ヤツメウナギの上唇 (ulp) は顎口類クラウングループの上あごとは異なり、もっぱら眼窩後神経堤細胞 (桃色) により構成される。略号は本文のリストを参照。