

Review

肺循環の成り立ちと肺静脈形成の形態学的考察

阿部志津香, 村嶋亜紀, 人見次郎

岩手医科大学医学部, 解剖学講座人体発生学分野

(Received on February 10, 2021 & Accepted on March 2, 2021)

要旨

肺循環は、動物の陸棲による肺呼吸の成熟に伴い確立された循環経路である。進化過程での体循環系から肺循環系の確立には心臓と肺との協調的な発達が必要である。肺血管の個体発生は古くより議論されているが、肺静脈形成に関わる正確な過程、その分子制御については不明な点も多い。肺静脈還流異常症は、正常では左房へ還流する血液が、肺静脈の形成異常により体循環の静脈系に還流する。この異常症の肺静脈の特徴は、肺血流の還流路が初めに体

循環の一部として形成された後、左房への還流路を確立するという系統発生的な知見と相反しない。ここでは肺とその血管系の発生についてこれらの論点を要約する。さらに最近の遺伝学的研究に基づき、肺静脈形成過程の分子機構についても概説する。この総説は、肺循環の確立に関して、系統進化的、個体発生的な考察を深め、肺静脈還流異常症などの先天性心疾患の理解のために必須であろう視点を提示する。

Key words : vascular development, pulmonary vein, pulmonary, circulation, pulmonary phylogeny, anomalous pulmonary venous return

I. はじめに

肺循環の成立についての考察

我々はこれまでゼブラフィッシュ *Danio rerio* やマウス *Mus musculus* をモデルに、脊椎動物の初期血管形成過程の詳細を観察してきた¹⁻⁸⁾。先人や我々の観察から、脊椎動物の初期血管形成過程は大きく分けて、腸管系^{3, 4)}、体壁(腎と脊髄)系²⁾、頭部⁶⁻⁸⁾に分けられるが、ここでは、体循環系から独立した形をとる特殊な循環系を形成する腸の血管から派生する肺の血管系、その中でも特殊な肺静脈系の成り立ちについて考察する。

ヒト *Homo sapiens* の心臓は、それぞれ左右に分かれた二心房二心室から構成されており、

その血液循環は、左室から大動脈へ送り出された血液が、頭部、体壁、内臓を経て、上下の大静脈から右房へ還流する体循環と、右室から肺動脈へ送られた血液が、肺胞でのガス交換を経て、肺静脈から左房へ還流する肺循環とに分離されている。

このような二つの循環路は、動物の陸棲により肺呼吸が成熟する過程で生じたものであることは、進化系統樹を遡ってみると、想像に難くない。例を挙げると、進化分類学上、四足類の祖先と考えられる肉鰭類 *Sarcopterygii* で、現存する肺魚 *Neoceratodus* の心臓は、一つづきの心房と心室からできており、心房には心室まで伸びるヒダが存在し、収縮時、このヒダの働きにより、肺をめぐる心臓に還る血液と、全身から還る血液とが、左右に分離されている^{9, 10)}。*Neoceratodus* の肺静脈は、肺静脈洞と連結し

Corresponding author: Shizuka Abe
skamei@iwate-med.ac.jp

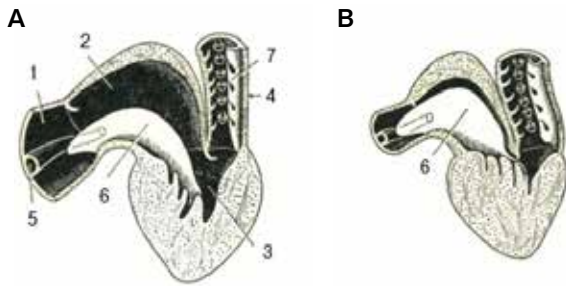


図1. *Neoceratodus* の心臓 (矢状断で左方から見たところ)

心房拡張期 (A), 心房収縮期 (B). 心房-心室にはヒダがあり, 心球には弁がある. 1, 静脈洞; 2, 心房; 3, 心室; 4, 心球; 5, 肺静脈; 6, 心房-心室ヒダ; 7, 心球内の弁. Portmann, A (1969)¹⁰ および Boas, JEV (1880)⁹ より転載.

ており, 心房の左側に流入している. 心室は鰓に血液を送っているが, 心室から連続する心球には弁が存在し, その流れの方向を制御している(図1). 心球から鰓に送られた血液の一部は, 第6鰓弓動脈を経て, 肺に至る. *Homo sapiens* 及び四足類も含めて, 肺を持つ *Sarcopterygii* の肺動脈は, 第6鰓弓動脈から形成されている. 一方, 肺静脈の還流先は, 水棲肺を持つ *Sarcopterygii* では静脈洞であり(図2), また, 陸棲肺を持つ両生類 *Amphibia* でも静脈洞であるが, 爬虫類 *Reptilia* では心房である(図3). このように, 形態学的には, 肺呼吸の依存度が高まるにつれて, 肺静脈と心房, さらに左心房との関連性が確立されてきたように見て取れる^{11, 12}).

言い換えれば, 系統発生的にも, 個体発生的にも, 肺静脈の形成と左心房の分離は, 一連の過程である可能性がある. 実際に, *Homo sapiens* の発生異常には, 頻度の低いものの, 肺静脈が心房と連続せず, 左右の静脈がつながっている場合や, 上大静脈, 門脈などに還流する場合等がある. これらの異常は, 肺循環の成り立ち, すなわち, 心臓の発生と分化に深く関わるものであり, その理解のためにも, 肺静

脈の形成機構の解明は不可欠である.

そこで, 本稿では, 系統発生的に肺静脈の成り立ちを確認するとともに, *Homo sapiens* の肺静脈の異常と遺伝子変異, 肺静脈形成過程とその分子機構について, この十年來の知見を整理し, 今後の課題について纏めてみた.

II. 鰓と肺

系統発生的に見た肺静脈の形成

肺循環の成り立ちを理解するために, まず, 肺の成り立ちを知る必要がある. 肺は, 腸の前方, 鰓の後方(第6鰓囊以後)の呼吸咽頭 respiratory pharynx と名付けられた領域から, 腹側へ膨出あるいは出芽したものである(図2). 同じ領域から背側に派出したものに, 鰓がある^{11, 12}).

サメ *Selachii* やエイ *Batoidea* などの軟骨魚類 *Chondrichthyes* を除く, 現代棲息する多くの魚, すなわち条鰭類 *Actinopterygii* は, 腸との連絡路である気管から直接空気を鰓の内腔へ取り込み, あるいは, 鰓の周囲の毛細血管網からガスを取り込んで, 浮力を生じさせることができる¹¹). ただ, 条鰭類の鰓の役割は浮力の実現だけではない. その中でも, *Amia calva* は中生代からの生き残りの“古代魚”として, 系統発生的に重要な種であるが, 鰓で空気呼吸が可能である. 一方, 最も古い系統で, 古生代(4億年前のデボン紀)からの生き残りと考えられる *Polypterus* は, 肺を持ち, 空気呼吸が可能である. その稚魚には, *Amphibia* の幼生のように1対の外鰓があるなど, *Sarcopterygii* と共通の特徴を持つことから, *Sarcopterygii* との共通の祖先とも考えられている.

このような事実から, 浦良治は, その教科書「解剖学総論」の「浮囊」の章に「浮囊は背側にあつて, 無対で, 肺が腹側にあつて, 有対なのと著しい対照をなすが, 浮囊と肺は相同と考えられている.(中略), 肺は硬骨魚の最も下等なもの *Sarcopterygii* にも認められ, 他

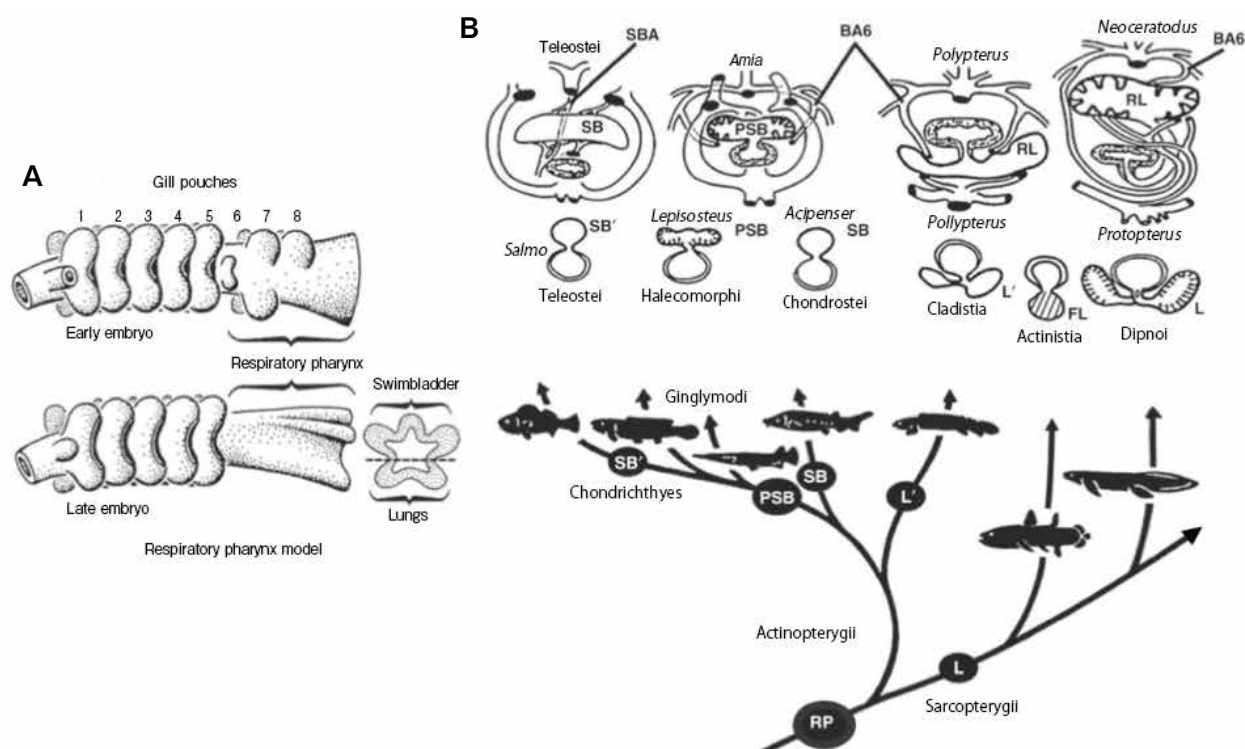


図2. Respiratory pharynx (RR, 呼吸咽頭) とその循環系

鰾と肺は、第6咽頭弓以降のRespiratory pharynxに、それぞれ背側と腹側に生じる(A)。条鰩類Actinopterygiiと肉鰩類Sarcopterygii、それぞれの代表的な種の進化的関係性と、それぞれの種が持つ鰾あるいは肺の循環系の模式図を示す(B)。ActinopterygiiのSalmoの鰾は肝門脈に繋がる静脈を持つ。Amiaの鰾静脈は総主静脈(キュービエ管)に連続している。Polypterusは肺を持ち、その静脈は肝静脈に連続している。SarcopterygiiのNeoceratodusの肺静脈は静脈洞と連結している。L, L', lung; SB, SB', swimbladder; PSB, pulmonoid swimbladder; SBA, swimbladder artery; BA6, artery of the sixth branchial arch.

Perry SF and Sander M (2004)¹²⁾ および Hsia CCW, et al. (2013)¹¹⁾ の図を改変。

のActinopterygiiの浮嚢はむしろ、その特殊化したものとして発生すると考えられる。」と記載している¹³⁾。実際、Homo sapiensやMus musculusの胚の発生領域で発現する遺伝子群とDanio rerioの鰾の発生領域で発現する遺伝子群は、hoxc 4a, hoxc 6a, hoxc 8aなど共通するものが多いことが報告されており¹⁴⁾、その発生過程には共通の機構が備わっている可能性が高い。

肺と鰾が相同であるとして、鰾の静脈系はどうなっているのだろうか? Amia calvaでは、静脈系は総主静脈(キュービエ管)に連続し、Danio rerioの近縁であるSalmo iridisでは、鰾から静脈が肝門脈につながっている。肺を持

つPolypterusでは、水棲肺からの静脈が肝静脈に連続している。一方、これらの動物の心臓から鰹、さらに鰹から鰾への循環系については、本質的な違いを認めない(図2)¹¹⁾。

また、浦は「そもそも循環系は、内胚葉管の両側の間葉からまず発生し、その背側縁と腹側縁に主幹ができる。部分的に一对できるこの主幹は左右合して、無対となり、背側主幹は背側大動脈、腹側の主幹は腹側大動脈と腸下静脈となる。咽頭のうしろ(尾側)で腹側の主幹は心臓となりPharyngylaの時期に拍動を開始して、血液を心臓から始まる動脈系に送り、内胚葉管両側の毛細血管系を経て心臓に終わる静脈系からこれを回収する」と述べている¹³⁾。すなわ

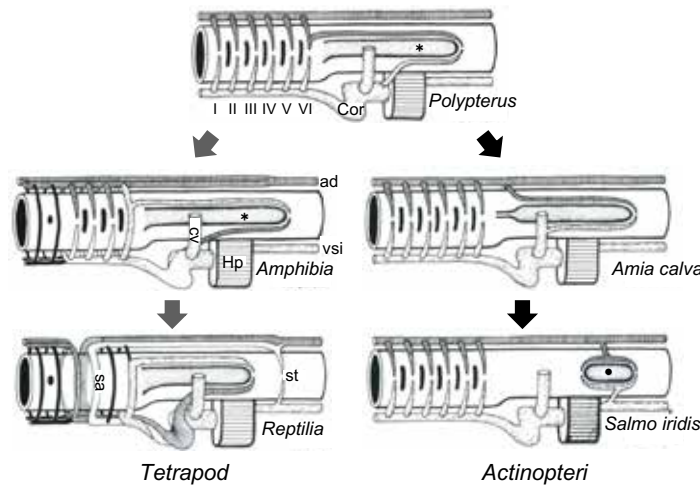


図3. 肺と鰓の循環系の比較解剖学 - 陸棲肺と水棲肺

両生類 *Amphibia* では、原始硬骨魚の I と II の鰓弓動脈が退化し、VI の鰓弓動脈が肺動脈となって肺をまわり、動脈血を静脈洞に注ぐが、肺からの還流血流量の増加に伴って、爬虫類 *Reptilia* では心房に、哺乳類 *Mammalia* では心室を真上から直撃するようになる。その結果、本来の静脈流にはじめは静かに流入していた動脈血が、次第にその螺旋流の勢いを現わして、最後はその液柱が前者を押しよけるようになる。水棲肺を持つものでは、鰓腸循環系には本質的な変化が現れないのに対し、原始の水棲肺が次第に鰓腸領域から遠ざかり、古生代型硬骨魚である *Polypterus* では水棲肺からの静脈が肝静脈に注いでいたのが、中生代型硬骨魚である *Amia calva* では総種静脈（キュビエ管）に注ぐようになり、新生代型硬骨魚である *Salmo iridis* では鰓から静脈が肝門脈に注ぐようになる。Cor, 心臓; Hp, 肝臓; st, 胃; ad, 背側大動脈; vsi, 腸下静脈; cv, キュビエ管; sa, 左大動脈弓; I-VI, 第 I-VI 咽頭弓動脈; *, 水棲肺; •, 鰓。

三木成夫 生命形態学序説 (1992) シューマ原図「19. 陸棲肺と水棲肺」¹⁵⁾を改変。

ち、血管系は腸の周りに初めて形成され、腸の静脈系は全て、腸の腹側にできた腸下静脈（卵黄静脈）に連続し、肝臓を経て、血流は鰓弓血管に注ぎ、さらに腸の背側にできた血管（背側大動脈）から全身へと送られる²⁴⁾。心臓はこの肝臓と鰓の間の静脈が捻れを生じて形成されることとなる。このことを肺に当てはめると、腸から発芽した肺と鰓の静脈系は、*Salmo* や *Polypterus* で観察されるように、腸下静脈系に戻るのが基本と考えられる。(図3)¹⁵⁾。

III. 肺静脈還流異常

肺静脈還流異常症の責任遺伝子

比較解剖学的に肺循環の成り立ちについて、時間軸を遡って眺めてきたが、肺静脈は、腸下静脈（卵黄静脈）からの派生である肝静脈及び肝門脈から、静脈洞、心房へと、その連絡を変

化させてきた。

一方、*Homo sapiens* の肺静脈でも、系統発生の時間軸を遡るような形成異常が確認される(図4)¹⁵⁾。肺静脈の発生異常により生じる先天性心疾患として肺静脈還流異常症があり、4本中1-3本の肺静脈が右心系に還流する部分肺静脈還流異常症 (partial anomalous pulmonary venous connection, PAPVC)、4本全てが右心系に還流する総肺静脈還流異常症 (total anomalous pulmonary venous connection, TAPVC) に分類される。PAPVCは、右心系に流れる血流の程度によりその重症度は変化し、中には偶発的に発見される症例もある。一方、TAPVCは、出生後から著しいチアノーゼを呈し、無治療では約80%が死亡する。全出生の1%に先天性心疾患が認められ、TAPVCはそのうちの0.3から2%程度の頻度で存在す

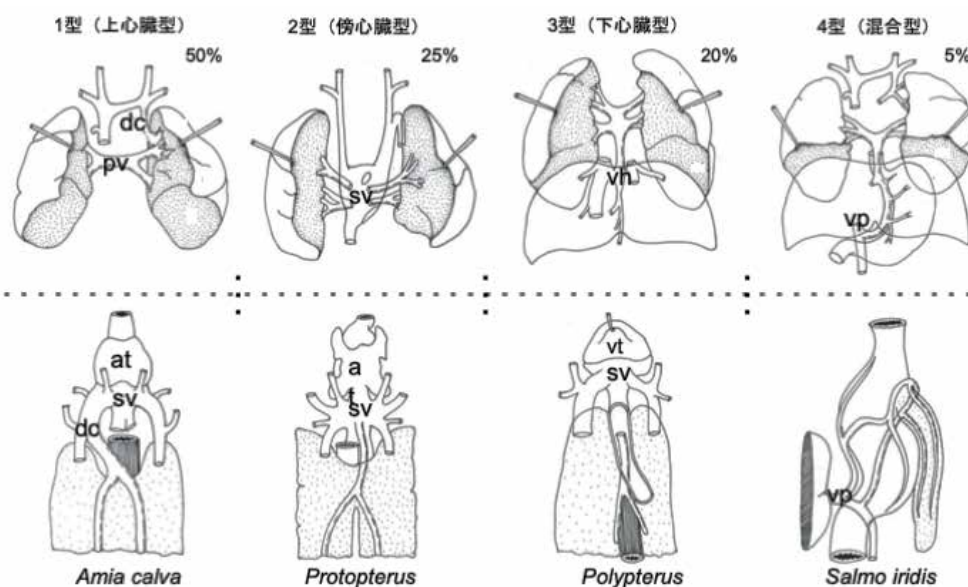


図4. 肺静脈還流異常症の肺静脈と魚の鰓静脈および肺静脈

総肺静脈還流異常症 (total anomalous pulmonary venous connection, TAPVC) の還流路の類型とその頻度⁴⁵⁾を示す (A). TAPVCは肺静脈の還流場所により1型 (上心臓型), 2型 (傍心臓型), 3型 (下心臓型), 4型 (混合型)に分けられる. 下にTAPVCのそれぞれの類型と共通する特徴を持つ, 魚の鰓および肺の循環系の模式図を示す (B). pv, 肺静脈; dc, キュビエ管; sv, 静脈洞; vh, 肝静脈; vp, 肝門脈; at, 心房; vt, 心室.

三木成夫 生命形態学序説 (1992) シェーマ原図「20. 肺静脈の奇形学と比較解剖学」¹⁵⁾を改変.

る.

肺静脈還流異常の成因はこれまでの肺静脈の発生過程の研究から, 心房中隔の形成位置異常や原腸周囲血管叢 (splanchnic plexus) と体循環系の血管との交通の存続と考えられて来たが, 肺静脈のこのようなパターン形成に関する分子メカニズムは不明であった. 近年になって, PAPVC及びTAPVCのゲノム解析が進み, 原因遺伝子がいくつか報告されている. そのうちの 하나가 Semaphorin 3d (*Sema3d*)である. Semaphorinは元々神経回路形成の軸索ガイダンス分子として同定されたが, その後の研究で, 脈管形成への関与が示されている¹⁶⁻¹⁸⁾. Degenhardtらは, *Sema3d*が, 原腸間葉 (splanchnic mesoderm) 内での無血管領域に発現し, 忌避因子として作用することで, 血管叢と左房に形成される肺静脈との正常な結合が誘導 (repellent guidance) されると報告している (図5)¹⁹⁾.

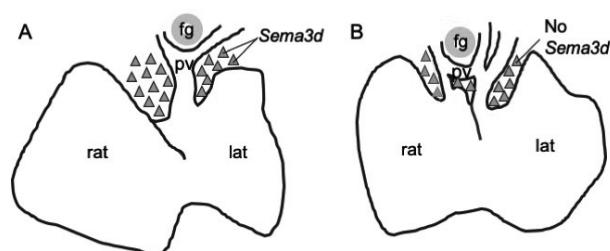


図5. Semaphorin 3dは肺静脈形成の忌避分子として働く

肺静脈形成における semaphorin 3d (*Sema3d*) の役割を示した模式図である. 正常な心臓では *Sema3d* が splanchnic mesoderm 内に発現し, 無血管領域を形成する. これにより将来の左房後壁と肺血管叢とが適切に結合し, 1本の共通肺静脈が形成される (A). *Sema3d* 欠損状態では splanchnic mesoderm 内に無血管領域が形成されず, 心房と肺血管叢との自由な結合が形成される (B). pv, 肺静脈; rat, 右房; lat, 左房; fg, 前腸. Degenhardt K, et al. (2013) Figure 4f¹⁹⁾を改変.

一方, 家族内発症のTAPVC家系のゲノム解析から, platelet-derived growth factor receptor α (*PDGFRA*) が責任遺伝子の候補

表 1. APVC の原因遺伝子

Gene	Protein	Phenotypes
Transcription factors and co-factors		
<i>ANKRD1</i>	Cardiac Ankyrin Repeat Protein	TAPVC
<i>GATA4</i>	Transcription Factor GATA4	PAPVC, ASD, PS, VSD, TOF, AVSD
<i>ZIC3</i>	Zinc Finger Protein ZIC3	TAPVC, TGA, PS, DORV, ASD, HLH, VSD, Dextrocardia, L-R axis defects
Receptors, Ligands, and Signaling		
<i>GJA1</i>	Gap Junction Alpha-1 Protein, Connexin 43	TAPVC, ASD, HLH
<i>NODAL</i>	Nodal homolog	TAPVC, TGA, PA, TOF, DORV, Dextrocardia, IVC defec, AVSD
<i>PDGFRA</i>	Platlet-Derived Growth Factor Receptor Alpha	TAPVC

TAPVC, 総肺静脈還流異常症; PAPVC, 部分肺静脈還流異常症; ASD, 心房中隔欠損症; PS, 肺動脈弁狭窄症; VSD, 心室中隔欠損症; TOF, ファロー四徴症; AVSD, 房室中隔欠損症; TGA, 大血管転位症; DORV, 両大血管右室起始症; HLH, 左心低形成症候群.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al: Genetics of Congenital Heart Disease: The Glass Half Empty. *Circ Res* 112 (4), 2014. Table 3²⁵⁾ より抜粋.

として同定され, 背側心間膜でのこの遺伝子欠損が TAPVC の成因である可能性が報告されている²⁰⁻²²⁾. また, 背側心間膜の形成と TAPVC の関与を示す証拠の一つとして一次線毛の関与も示されている²³⁾. Burns らは線毛内輸送タンパクである Ift88 を変異させた *Mus musculus* を用いた実験により背側心間膜の由来である二次心臓領域に一次線毛が多数存在すること, Ift88 欠損により背側心間膜の形成異常が生じ, その結果肺静脈共通幹の開口部の位置異常が生じることを報告した²³⁾. このほか, Cardiac Ankrin Repeat Protein (*ANKRD1/CARP*)²⁴⁾ や Connexin 43 (*GJA1*)²⁵⁾, Zinc Finger Protein ZIC3 (*ZIC3*)²⁵⁾, レチノイン酸シグナル伝達関連遺伝子²⁶⁾ などの関与も示されているが, その浸透率には差があり病因の確定には至っていない (表 1).

IV. 肺の発生と血管形成

肺の誘導と血管系に関わる遺伝子発現

肺静脈還流異常の責任遺伝子候補として, *Sema3d* や *PDGFA* のような血管内皮細胞のガイダンス因子が挙がってきたことから, 肺静脈

は何らかの遺伝子発現調節機構によって, 還流路が誘導されている可能性がある. 一方で, 心房中隔の形成や動脈幹分離など, 肺循環系形成に関わる心臓自体の形成は不完全ながらも認められることから, 心内部構造の形成と肺静脈の形成を分けて考える必要がある. そこで, 改めて, *Homo sapiens*, *Mus musculus*, ニワトリ *Gallus gallus domesticus* で, 肺の発生とその周囲の間葉に存在する血管芽細胞が背側心間膜から心臓近傍へと移動する経路を示す.

肺の発生は *Homo sapiens* の在胎 4 週 (*Mus musculus* では embryonic day [E] 9.0-E9.5) に, 咽頭弓の後端で, 前腸腹側に出現する喉頭気管溝が腹側の splanchnic mesoderm へ突出することから始まり, これが尾側へ伸長しつつ, 左右に分岐することで, 胎生 7 週頃までに主気管支及び肺芽が形成される. この肺芽形成までの時期は肺発生の embryonic stage と呼ばれ, *Mus musculus* では E10.5 までに相当する²⁷⁾. 形成された肺芽は間葉内で尾側かつ外側方向へ発達するとともに心腹膜管内へと侵入し, 分岐を繰り返して気管支樹を形成していく.

Embryonic stage での前腸腹側の肺形成領域の特定について、近年研究が進み、腸管と周囲の中胚葉との相互作用が深く関連していることが示唆されている。相互作用を担う様々な遺伝子が報告されているが、その一つとしてよく知られているのが Wnt/ β -catenin 経路である。その中で Wnt2/2b は、前腸腹側の喉頭気管溝が形成される領域周囲の中胚葉に発現し、これにより前腸腹側での β -catenin の蓄積が生じることで、肺形成領域の特定化がなされ、その後の細胞増殖や気管・気管支の分岐が誘導されるという²⁸⁾。Wnt2/2b シグナル伝達が欠如すると、肺の形成不全が起きる一方で、食道や胃、肝臓、膵臓などの他の前腸由来の組織は正常に発生する。また、このシグナルを過剰発現させた場合には、食道や胃の予定運命領域でも早期肺内胚葉マーカーである Nkx2.1 の発現が認められ、このシグナルが前腸内胚葉の予定運命を再プログラミングすることも報告されている²⁸⁾。このことから、前腸の呼吸器系と消化器系の予定運命は発生初期には決定されておらず、呼吸器系の形成に先立ち、喉頭気管溝形成領域の周囲の中胚葉に局限して Wnt2/2b が発現することにより、呼吸器系の形成領域の予定運命が決定されることが示唆される。一方、造心中胚葉からの Fgf シグナルにより肝臓が形成されるが、この Fgf の濃度差により肝臓と肺の形成領域が特定されるという報告もある²⁹⁾。Fgf は肺形成領域の特定化だけでなく、気管支の分岐にも関与していることが知られている^{30,31)}。このように呼吸器系の形成領域の決定から気管支の分岐・発達までの過程には、周囲の中胚葉からの複数のシグナル分子の複雑かつ繊細な制御が関与している。

一方、肺芽の血管形成については、前腸腹側からの喉頭気管溝及び肺芽の発生時、その周囲は splanchnic mesoderm から生じた血管叢で取り込まれ、さらに、この原始血管叢が主静脈や卵黄静脈などの体静脈系の血管と交通してい

ることが確認されている³²⁾。また、肺芽形成とほぼ同時期の胎生 4 週頃には、肺静脈の共通幹となる部分が形成され、原始肺血管叢との接続が形成される。この結合により心臓への還流路が確保されると、系統発生的には肺静脈の主脈が連絡すべき卵黄静脈や主静脈との連絡が消失し、腸の血管系から独立した肺循環が形成されることになる。*Homo sapiens* ではその後、共通幹が左房後壁に取り込まれ、左右 2 本ずつ、計 4 本の肺静脈開口部が形成される。

この肺血管叢と心臓との結合について、現在、四足類の鳥類や哺乳類では、肺静脈共通幹が伸び出て、肺の原始血管叢と連続すると考えられているが、その起源については、左房なのか、もしくは静脈洞なのか、約 200 年前から議論が続いている。1800 年代初期の研究では、肺静脈が大小の枝を介して奇静脈や半奇静脈などの体循環系と接続することが報告された一方で、この繋がりを奇形と考える研究者も多かった。1800 年代後期になると肺静脈と心房以前の静脈系との繋がりは個体差があり、静脈の形成不全により毛細血管が過剰に発達した結果、この肺静脈と体静脈との結合が形成されると結論づけた。それ以降、肺静脈発生の興味は、その開口部との関係に移行したが、Brown (1913) は、前腸周囲に形成される血管叢を splanchnic plexus と名付け、これが喉頭気管溝の形成とともに腹側に押し出され、肺芽周囲の血管叢を形成することを報告した³²⁾。さらに splanchnic plexus が以前報告されていたように主静脈と複数の繋がりを持つほか、心臓流入部分とも接続しており、この血管叢の集合が肺静脈原基(肺静脈共通幹)となるとした³²⁾。しかし、その後、Auër の *Homo sapiens* 胚の研究や Butler のラット *Rattus norvegicus* の胚の研究により、肺静脈共通幹が単なる血管叢の集合ではなく、心臓側から萌出した内皮細胞との結合により形成されることが示された。この内皮細胞の放出部位に関しては、*Homo sapiens* や *Rattus*

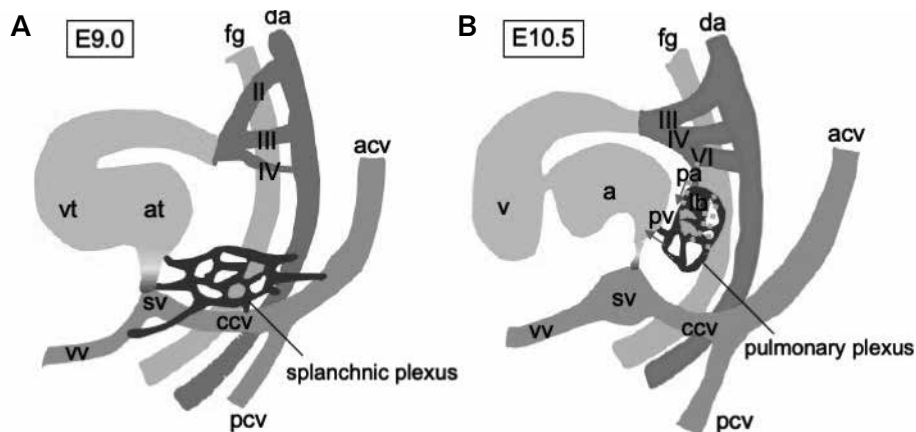


図6. 血管叢と心臓、体循環との結合およびその発達

Mus musculus 胚胎生 (embryonic day: E) 9.0 日では前腸周囲に血管叢 (splanchnic plexus) が形成されており、心房及び静脈洞領域のほか、背側大動脈や主静脈、卵黄静脈との結合を有する (A, 黒矢印). この体静脈系との結合が何らかの原因で残存すると、肺静脈還流異常症の形態をとる. *Mus musculus* 胚 E10.5 になると両側の肺芽が形成され、さらに気管支の分岐が進んでいる. その周囲には肺血管叢 (pulmonary plexus) が存在しているが、すでに体循環系の血管との結合はほぼ消失し、左房後壁と第6咽頭弓動脈から伸びる肺動脈と結合している (B). こうして正常な肺循環の経路が確立する.

at, 心房; vt, 心室; da, 背側大動脈; II-VI, 第II-VI咽頭弓動脈; sv, 静脈洞; acv, 前主静脈; ccv, 総主静脈; pcv, 後主静脈; vv, 卵黄静脈; pa, 肺動脈; fg, 前腸; lb, 肺芽; →, 予想される血流方向. 阿部, 他 (投稿中).

norvegicus では洞房腔 (まだ心房と静脈洞に区別できない心臓静脈極の流入路形成域) の肺側壁由来だとする報告がある一方で, *Homo sapiens* では左房上壁を起源とする報告³⁵⁾もあり, 意見の相違があった. Neil (1956) は, この内皮細胞の放出を pulmonary pit と呼んでいる³⁵⁾. その後, *Mus musculus* では, 喉頭気管溝形成とほぼ同時期である E9.5 で, この pit が静脈洞から背側心間膜に向かって突出するのが観察されている^{36, 37)}.

肺静脈共通幹の出現する部位が不明確である理由の一つに心房と静脈洞とを明確に区別する分子マーカーが存在しないことが挙げられていたが, この問題を解決する可能性のある分子マーカーがいくつか見つかった. その中に抗 HNK-1 抗体がある. HNK-1 は発生過程において一過性ではあるが静脈洞に発現し, 心房には発現しない^{38, 39)}. 抗 HNK-1 抗体を使用し静脈洞と心房とを区別することにより, *Homo*

sapiens 胚の肺静脈形成初期 (胎生4週頃) には pulmonary pit が静脈洞内に存在し, 洞房ひだ (将来の静脈弁) の形成に伴い肺静脈共通幹の開口部が左房へと移動することが示された (Blom, 2001). これにより, これまで左房由来と考えられてきた *Homo sapiens* の肺静脈の起源も静脈洞にある可能性が示唆されている⁴⁰⁾.

さらに, 各発生段階での複雑な心臓の形態と血管系の構成の変化により難解となっている, 肺静脈形成過程での splanchnic plexus と心臓, あるいはその周囲の血管との繋がりを明解にするために, 三次元再構築技術を用いて解析した研究⁴¹⁾, また肺静脈共通幹の起源を明らかにするために, plexus の内皮細胞, 及び心内膜と周囲の間葉細胞とを発生系統ごとに区別できる抗体を用いて解析した研究⁴²⁻⁴⁴⁾等, 新しい技術を用いた研究結果も報告されている.

筆者らも, 内皮細胞マーカーを用いた血管叢の内皮細胞の描出と三次元構築技術により,

Mus musculus の胚の洞房領域から pit が出芽することを確認している (阿部, 他: 投稿中). また, この pit は, 肺芽が形成される以前より plexus と連絡しており, このことは, 肺静脈系形成が, 肺形成よりもむしろ前腸頭側半部と心臓との循環系そのものに深く関わっている可能性を示しており, 注視している. これらの知見を図 6 に纏める.

V. 肺静脈形成の研究課題

系統発生学から肺静脈の成り立ちを考察し, 分子生物学にその形成機構を概説した.

肺静脈の発生に関しては未だ議論が続いており, 肺静脈還流異常症の病因も解明されていない. 還流路の問題は, まず心臓の中隔形成の機構と区別できるのか, 明らかにする必要がある. これには, *Homo sapiens* の還流異常症の心臓の詳細な解剖が必要である. その上で, 還流路決定に関する問題を解決するためには, 以下の点について, 留意する必要があるように思われる. ① pulmonary pit の出現時期と部位の特定, ②心流入路も含めた心臓のループ形成に伴

う領域別の遺伝子発現変動情報, ③ splanchnic mesoderm の経時的遺伝子発現変動情報. もちろん, 肺静脈還流異常症のゲノム解析から得た候補遺伝子の詳細なシグナル伝達経路の解明が優先されるべきである. しかし, 形態学的な同定は不可欠であり, これまでに使用されてきたような汎血管内皮細胞マーカーではなく, 肺静脈に特異的かつ発生早期から持続的に発現する分子マーカーは有用であり, その発見が期待される.

先天性心疾患は超音波検査などの検査機器の進歩により出生前診断可能なケースも増えてきているものの, TAPVC の診断は難しく, 出生後に気づかれて緊急搬送となるケースも多い. このような症例を減らし, 新生児死亡を減少させるためにも肺静脈発生の詳細なメカニズムの解明が望まれる.

利益相反: 著者らには開示すべき利益相反はない.

References

- 1) **Isogai S, Horiguchi M and Weinstein BM:** The vascular anatomy of the developing zebrafish: an atlas of embryonic and early larval development. *Dev Biol* **230**, 278-301, 2001.
- 2) **Isogai S, Lawson ND, Torrealday S, et al.:** Angiogenic network formation in the developing vertebrate trunk. *Development* **130**, 5281-5290, 2003.
- 3) **大野忠広, 磯貝純夫:** ゼブラフィッシュ成魚の消化管基本構造と動脈分布. *岩手医誌* **57**, 463-481, 2005.
- 4) **Yaniv K, Isogai S, Castranova D, et al.:** Live imaging of lymphatic development in the zebrafish. *Nat Med* **12**, 711-716, 2006.
- 5) **Takechi M, Yan J and Hitomi J:** Rare coronary anastomoses between the aorta, pulmonary trunk, left coronary artery, and subclavian artery. *Clin Anat* **25**, 969-972, 2012.
- 6) **Kimura E, Isogai S and Hitomi J:** Integration of vascular systems between the brain and spinal cord in zebrafish. *Dev Biol* **406**, 40-51 2015.
- 7) **Hashiura T, Kimura E, Fujisawa S, et al.:** Live imaging of primary ocular vasculature formation in zebrafish. *PLoS One* **12**, e0176456, 2017.
- 8) **齊藤美帆, 木村英二, 人見次郎:** マウス胚の頭部初期血管系の形成過程の形態学的解析. *岩手医誌* **70**, 91-99, 2018.
- 9) **Boas JEV:** Über herz und arterienbogen bei ceratodus und protopterus. *Morph Jb* **6**, 321-354, 1880.
- 10) **Portmann A:** Einführung in die vergleichende Morphologie der Wirbeltiere. Schwabe, Basel, 1969.
- 11) **Hsia CCW, Schmitz A, Lambertz M, et al.:** Evolution of air breathing: oxygen homeostasis and the transitions from water to land and sky. *Compr Physiol* **3**, 849-915, 2013.
- 12) **Perry SF and Sander M:** Reconstructing

- the evolution of the respiratory apparatus in tetrapods. *Respir Physiol Neurobiol* **144**, 125-139, 2004.
- 13) 浦 良治: 解剖学総論. 2版, 杜陵タイプ, 岩手, 1972.
 - 14) **Zheng W, Wang Z, Collins JE, et al.:** Comparative transcriptome analyses indicate molecular homology of zebrafish swimbladder and mammalian lung. *PLoS One* **6**, e24019, 2011.
 - 15) 三木茂夫: 生命形態学序説—根原形象とメタモルフォーゼ. うぶすな書院, 東京, 1992.
 - 16) **Kruger RP, Aurandt J and Guan KL:** Semaphorins command cells to move. *Nat Rev Mol Cell Biol* **6**, 789-800, 2005.
 - 17) **Kigel B, Varshavsky A, Kessler O, et al.:** Successful inhibition of tumor development by specific class-3 semaphorins is associated with expression of appropriate semaphorin receptors by tumor cells. *PLoS One* **3**, e3287, 2008.
 - 18) **Larrivéé B, Freitas C, Suchting S, et al.:** Guidance of vascular development: lessons from the nervous system. *Circ Res* **104**, 428-441, 2009.
 - 19) **Degenhardt K, Singh MK, Aghajanian H, et al.:** Semaphorin 3d signaling defects are associated with anomalous pulmonary venous connections. *Nat Med* **19**, 760-765, 2013.
 - 20) **Bleyl S, Ruttenberg HD, Carey JC, et al.:** Familial total anomalous pulmonary venous return: a large Utah-Idaho family. *Am J Med Genet* **52**, 462-466, 1994.
 - 21) **Bleyl SB, Botto LD, Carey JC, et al.:** Analysis of a Scottish founder effect narrows the TAPVR-1 gene interval to chromosome 4q12. *Am J Med Genet A* **140**, 2368-2373, 2006.
 - 22) **Bleyl SB, Saijoh Y, Bax NA, et al.:** Dysregulation of the PDGFRA gene causes inflow tract anomalies including TAPVR: integrating evidence from human genetics and model organisms. *Hum Mol Genet* **19**, 1286-1301, 2010.
 - 23) **Burns TA, Deepe RN, Bullard J, et al.:** A novel mouse model for cilia-associated cardiovascular anomalies with a high penetrance of total anomalous pulmonary venous return. *Anat Rec* **302**, 136-145, 2019.
 - 24) **Cinquetti R, Badi I, Campione M, et al.:** Transcriptional deregulation and a missense mutation define ANKRD1 as a candidate gene for total anomalous pulmonary venous return. *Hum Mutat* **29**, 468-474, 2008.
 - 25) **Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, et al.:** Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. *Circ Res* **112**, 707-720, 2013.
 - 26) **Nash D, Arrington CB, Kennedy BJ, et al.:** Shared segment analysis and next-generation sequencing implicates the retinoic acid signaling pathway in total anomalous pulmonary venous return (TAPVR). *PLoS One* **10**, e0131514, 2015.
 - 27) **Woik N and Kroll J:** Regulation of lung development and regeneration by the vascular system. *Cell Mol Life Sci* **72**, 2709-2718, 2015.
 - 28) **Goss AM, Tian Y, Tsukiyama T, et al.:** Wnt2/2b and beta-catenin signaling are necessary and sufficient to specify lung progenitors in the foregut. *Dev Cell* **17**, 290-298, 2009.
 - 29) **Serls AE, Doherty S, Parvatiyar P, et al.:** Different thresholds of fibroblast growth factors pattern the ventral foregut into liver and lung. *Development* **132**, 35-47, 2005.
 - 30) **Min H, Danilenko DM, Scully SA, et al.:** Fgf-10 is required for both limb and lung development and exhibits striking functional similarity to *Drosophila* branchless. *Genes Dev* **12**, 3156-3161, 1998.
 - 31) **Sekine K, Ohuchi H, Fujiwara M, et al.:** Fgf10 is essential for limb and lung formation. *Nat Genet* **21**, 138-141, 1999.
 - 32) **Brown AJ:** The development of the pulmonary vein in the domestic cat. *Anat Rec* **7**, 299-329, 1913.
 - 33) **Auër J:** The development of the human pulmonary vein and its major variations. *Anat Rec* **101**, 581-594, 1948.
 - 34) **Butler H:** Some derivatives of the foregut venous plexus of the albino rat, with reference to man. *J Anat* **86**, 95-109, 1952.
 - 35) **Neill CA:** Development of the pulmonary veins; with reference to the embryology of anomalies of pulmonary venous return. *Pediatrics* **18**, 880-887, 1956.
 - 36) **Tasaka H, Krug EL and Markwald RR:** Origin of the pulmonary venous orifice in the mouse and its relation to the morphogenesis of the sinus venosus, extracardiac mesenchyme (spina vestibuli), and atrium. *Anat Rec* **246**, 107-113, 1996.
 - 37) **Webb S, Brown NA, Wessels A, et al.:** Development of the murine pulmonary vein and its relationship to the embryonic venous sinus. *Anat Rec* **250**, 325-334, 1998.
 - 38) **DeRuiter MC, Gittenberger-De Groot AC, Wenink AC, et al.:** In normal development pulmonary veins are connected to the sinus

- venosus segment in the left atrium. *Anat Rec* **243**, 84-92, 1995.
- 39) **Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, DeRuiter MC, et al.**: Development of the cardiac conduction expression: possible relevance for understanding of abnormal atrial automaticity. *Circulation* **99**, 800-806, 1999.
- 40) **Blom NA, Gittenberger-de Groot AC, Jongeneel TH, et al.**: Normal development of the pulmonary veins in human embryos and formulation of a morphogenetic concept for sinus venosus defects. *Am J Cardiol* **87**, 305-309, 2001.
- 41) **van den Berg G and Moorman AF**: Development of the pulmonary vein and the systemic venous sinus: an interactive 3D overview. *PLoS One* **6**, e22055, 2011.
- 42) **Anderson RH, Brown NA and Moorman AF**: Development and structures of the venous pole of the heart. *Dev Dyn* **235**, 2-9, 2006.
- 43) **Mommersteeg MT, Brown NA, Prall OW, et al.**: *Pitx2c* and *Nkx2-5* are required for the formation and identity of the pulmonary myocardium. *Circ Res* **101**, 902-909, 2007.
- 44) **Lescroart F, Mohun T, Meilhac SM, et al.**: Lineage tree for the venous pole of the heart: clonal analysis clarifies controversial genealogy based on genetic tracing. *Circ Res* **111**, 1313-1322, 2012.
- 45) **Bernstein D**: Cyanotic congenital heart disease: Lesions associated with increased pulmonary blood flow. In "Nelson textbook of pediatrics", eds by Kliegman RM, et al., 21st ed, pp. 2407-2420, Elsevier, Philadelphia, PA, 2019.