

## 特別寄稿

# 脳循環の形態

川崎医科大学

藤本勝邦

Morphology of cerebral circulation.

Katsukuni FUJIMOTO

*Kawasaki Medical School*

*577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-0192, Japan*

### 要 約

脳循環の基本形態を把握することは学問的興味とともに臨床医学とくに血管内手術操作や画像診断的介入治療にとって必須のことである。本稿では、脳表動静脈・脳内細動脈・脳実質内毛細血管により構成される脳循環について各々の形態学的特徴とくに神経支配と個体発生の点につき研究の歴史もふくめて解説をこころみた。また、脳実質内の毛細血管については発生に関する知見に加え血液-脳関門についてはaquaporinとの関連について紹介した。

キーワード：脳循環，微小循環系，血液脳関門，自律神経支配，発生

### Abstract

Exact knowledge of the understanding of cerebrovascular morphology is prerequisite to clinical medicine, particularly in the case of performing endovascular surgery and explaining interventional radiology. In this article, the author mainly described morphologic traits in cerebrovascular circulation of pial arteries, arterioles, and parenchymal capillaries, with special emphasis on historical perspective of innervation and ontogeny. The glio-vascular system was explained from the stand point of blood-brain barrier as well as aquaporin water channel system.

Key Words : cerebral circulation, microvasculature, blood-brain barrier, autonomic innervation, ontogeny

### 1. はじめに

沈黙の器官である中枢神経系は高度に分化した多くの種類の細胞から構成されており、恒常的に多量の酸素とグルコースを必要としている。心拍出量の16~20%の血流を受けている脳に僅かでも血流障害が起これば意識を失い、数分間の血流遮断でヒトは死に至る。動脈・細動

脈から毛細血管を通過し細動脈・静脈に至る脳循環を規定する形態学的要素は 内皮細胞・平滑筋細胞・周皮細胞・基底膜・血管新生などの血管壁構造物を主とした因子、末梢性・中枢性の神経因子、血管周囲の星状膠細胞・Virchow-Robin腔など血管内外の構造因子、そして shear stressに代表される血流特性、血

液の性状などが考えられる。本稿では、これらの脳循環規定要素のうち動脈から毛細血管に至る血管壁の構造とその発生, Virchow-Robin腔と血液-脳関門を念頭においた星状膠細胞と脳内微小循環系の連関, さらには自律神経支配の構造的基盤について形態学の立場から詳細に検討を加えたい。

## 1. 脳循環の形態

**動脈・静脈:** 脳表動脈の壁は同一直径の身体他部の血管に比べ薄くヒトでは頭蓋硬膜外部の内頸動脈で中膜は17~20層の平滑筋細胞で構成されているにすぎない。完全に脳脊髄液に浸漬している動脈壁そのものへの栄養補給は細胞外液すなわち脳脊髄液により十分まかなえるため、脳の動脈は「血管の血管(vasa vasorum)」を欠いているとされる<sup>1)</sup>。脳表クモ膜下腔に分布する動脈は比較的厚い内弾性板を認めるが、外弾性板は欠如し膠原・弾性線維にも乏しい典型的な筋性動脈である。脳表の動脈は径を減じほぼ直角に分岐し脳実質内に進入し終動脈となっている。脳実質内の動脈に通常、内弾性板は認められないが、基底核に向かう穿通動脈は内弾性板を伴う<sup>2)</sup>。

静脈においても中膜を構成する細胞は本質的に平滑筋細胞であるが、同一直径の動脈と比べるとcaveolaeを欠き菲薄でperitheliumと呼ばれることもある<sup>3)</sup>。

**脳実質内血管系:** 中枢神経に限らず、微小循環系の血管の名称・定義については曖昧な点が多い。形態学的にChambersとZweifach<sup>4)</sup>そして土屋ら<sup>5)</sup>の古典的な分類を基にRhodine<sup>6)</sup>による微細形態学上の所見を加味し、1~2層の中膜平滑筋細胞を持つものを細動脈(arteriole)、それ以上のものを動脈(artery)、そして中膜平滑筋細胞を全く欠くものを毛細血管(capillary)とする。生理学的には、その血流動態が局所の代謝に影響を与えるものであるとすれば、クモ

膜下腔の一部と脳実質内の全ての血管は微小循環系に属すると言っても過言ではない。そして、脳実質内微小循環系の主体は毛細血管である。毛細血管: 形態学的に毛細血管は一層の内皮細胞・基底膜そして周皮細胞から構成される内径3~10 $\mu$ の血管であると定義される。周皮細胞は内皮細胞の外壁に密着している。毛細血管の基本構成要素である内皮細胞/周皮細胞/基底膜関連は物理的・化学的侵襲を加えても保持される強固なものである。内皮細胞は薄くpinocytotic vesicle に乏しく、隣接した内皮細胞同士と強固な接着装置で連携し脳血管閉門の毛細血管壁における形態学的基盤となっている<sup>7,8)</sup>。毛細血管は血管周囲腔を欠き星状細胞と基底膜を介して接している。周皮細胞は毛細血管のみに存在し、横断面で周皮細胞質の内皮側にはmicrofilamentsが円周状に集簇し外側壁にはcaveolaeが配列している。周皮細胞の全体像は木造船の竜骨のように毛細血管の軸に沿って長く伸びた主幹突起、主幹突起から肋材と同じく血管を取り囲むように出ている短い副側突起の2種類の突起により特徴づけられている<sup>9,10)</sup>。周皮細胞はこのような形態学的な特徴により、他の血管周囲細胞とは容易に鑑別可能である<sup>11-13)</sup>。毛細血管を構成する個々の細胞と血管周囲膠細胞境界膜は完全に厚さ約100nmの基底膜で覆われている<sup>14,15)</sup>。

脳実質内の毛細血管の外壁を覆う基底膜は脳血管閉門の構成要素の一つである。脳1cm<sup>3</sup>について毛細血管は240cm<sup>2</sup>の面積を占め、単純計算すると血液-脳関門は血液-脳脊髄液関門の約5,000倍もの面積を保有していることになる<sup>16)</sup>。

## 2. グリア-血管関連

**グリア血管複合体・概念:** 毛細血管壁と星状膠細胞は「ニューロンの活動に応答する血流量の調節・代謝」をはじめとした機能的な連携をもち「グリア血管複合体」と呼ばれる<sup>17)</sup>。星状

膠細胞のabluminal surfaceに接した細胞質内にはdystrophin, -, -dystroglycan, -syntrophinそして -dystrobrevinから構成されるdystrophin-dystroglycan complexが細胞骨格の主体となっている。星状膠細胞の膜に存在する -dystroglycanは基底膜の中にあるlaminin やagrinと結合している。周皮細胞から分泌されるmatrix metalloproteinaseのうちMMP-2/MMP-9は -dystroglycanに, MMP-3はagrinに作用し細胞と基質の親和性を減弱させる作用がある。

Orthogonal arrayとAquaporin : Landisらは星状膠細胞の足突起のフリーズフラクチャー標本の透過型電子顕微鏡による観察で, 膜粒子が整然と配列している矩形の領域を認めorthogonal arrayと呼んだ<sup>18, 19)</sup>。当初, orthogonal arrayの本態は不明であったが<sup>20)</sup>, Agreら<sup>21)</sup>の研究で約300個のアミノ酸からなる比較的小さな膜蛋白であり, 水分子のみを選択的に透過させる機能をもつ水チャンネルすなわちaquaporin (AQP) であることが明らかとなった。

AQPは植物も包括した生物界には普遍的に存在し, 水代謝の構造的な主役で, ヒトにはAQP-0~AQP-12の13種のaquaporinファミリーが, 中枢神経系にはAQP-1とAQP-4が確認されている。脳室内脈絡叢にはAQP-1が証明され, AQP-4の発現は毛細血管周囲の星状膠細胞足突起のGFAPの局在と重なることから血液脳関門に対してAQP-4の機能的な役割は重要で, 臨床的には脳血管障害や頭部外傷の初期段階で脳浮腫の発生あるいは憎悪に関与している可能性が示唆されている<sup>22-25)</sup>。

### 3. Virchow-Robin 腔

脳実質内に分布する動脈と脳組織の間に生じる「血管周囲腔」は発見者の名前にちなんで“Virchow-Robin 腔”と呼ばれる<sup>26, 27)</sup>。一般的に, 脳表動脈の外膜と脳表の軟膜は動脈とともに脳実質内へと進入するので, クモ膜下腔と

Virchow-Robin腔と自由な交通があり, 機能的にも連携しているとされてきた<sup>28, 29)</sup>。

走査型・透過型電子顕微鏡による詳細な観察で, 脳表の軟膜は“外軟膜”・“内軟膜”の2層構造を示し動脈とともに脳実質内へ進入する結果, 脳実質内の動脈外壁と脳実質との間には2枚の軟膜による腔が形成されていると考えられるようになった<sup>30-33)</sup>。以上の形態学的根拠から, “血管周囲腔 (= Virchow-Robin腔)”は細胞間隔室 (intercellular compartment) と軟膜腔 (pial space) を合わせた“クモ膜下腔からは隔絶された三次元構造”であり, 単に脳表から連続した軟膜と血管壁によって形成された“クモ膜下腔”と連続した間隙と定義づけるのは困難となっている<sup>34)</sup>。

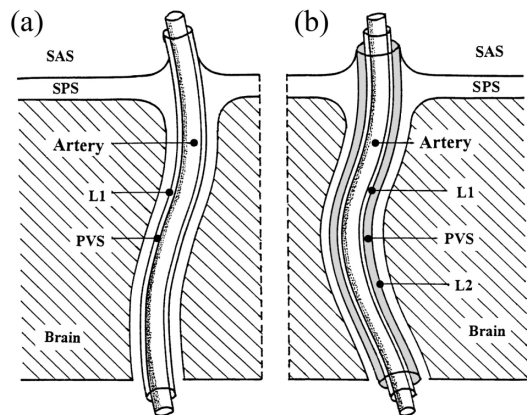


図1. 脳実質内血管 (動脈) 周囲腔の新旧概念の対比

- 動脈 (Artery) の外膜は脳表の軟膜組織 (L1) の連続である。すなわち, 血管周囲腔 (PVS) とクモ膜下腔 (SAS) は同一視できる。
- 動脈の外膜は(a)と同様に脳表の軟膜組織 (L1) と連続している, L1は軟膜の内層である。軟膜の外層 (L2) がL1と脳内の星状膠細胞との間に袂のように垂れ下がり動脈とL1を覆っている。PVS: 血管周囲腔 (gray pattern)

臨床的に, Virchow-Robin腔は高解像度3D-MRIで観察可能となり, ラクナ梗塞の病態生理との関連において注目されている<sup>35, 36)</sup>。

#### 4. 脳循環の神経支配

**脳表血管の神経支配**：中枢神経系に分布する血管は豊富な自律神経叢を伴っていることが確認されている。脳血管の神経支配については1664年Willisにより記載されて以来、検討を重ねられてきたが、その存在意義の変遷は組織学的方法論を反映しているのはもとより1890年代における現代では死語と化した“脳充血”，1930年代の“偏頭痛”，1970年代の“脳血管攣縮”など脳血管障害に伴う課題の変遷をも修飾している。“脳循環の自動調節能”・“脳循環と脳代謝のカップリング”に神経の関与が示唆されている。しかし、脳血管障害の病因や治療に対する神経支配の臨床病理学的な意義は不明と言わざるを得ない。

脳血管に分布している遠心性神経は、脳外に起源を有する末梢性神経支配と脳そのものに由来する中枢性神経支配の2つに分類できる。Willis

の記述は2世紀の時を経てPurkinje(1836), Remark(1841)によって再確認された。しかし、「脳動脈は交感神経刺激により収縮し、副交感神経支配により拡張する」とした見解<sup>37, 38)</sup>は「脳循環制御は局所代謝性因子の影響を受ける」とするRoyとSherrington<sup>39)</sup>, Baylissら<sup>40)</sup>によって完全に黙殺された。鍍銀法に頼らざるを得なかった当時の神経組織学的手法は高度の熟練を要するうえ、一定の結果を得ることが出来ないという決定的な弱点があった。このような困難を克服しHuber<sup>41)</sup>はmethylen blue 染色により脳動脈に分布する神経について明確で説得力に富む報告をのこしている。

脳循環に分布する神経の微細形態についてPeaseとMolinari<sup>42)</sup>は脳動脈の外膜中に神経を観察したが中膜平滑筋細胞との間に神経終末部を形成していないことから「動脈に伴走している神経」とした。1970年に外膜中の無髄神経が

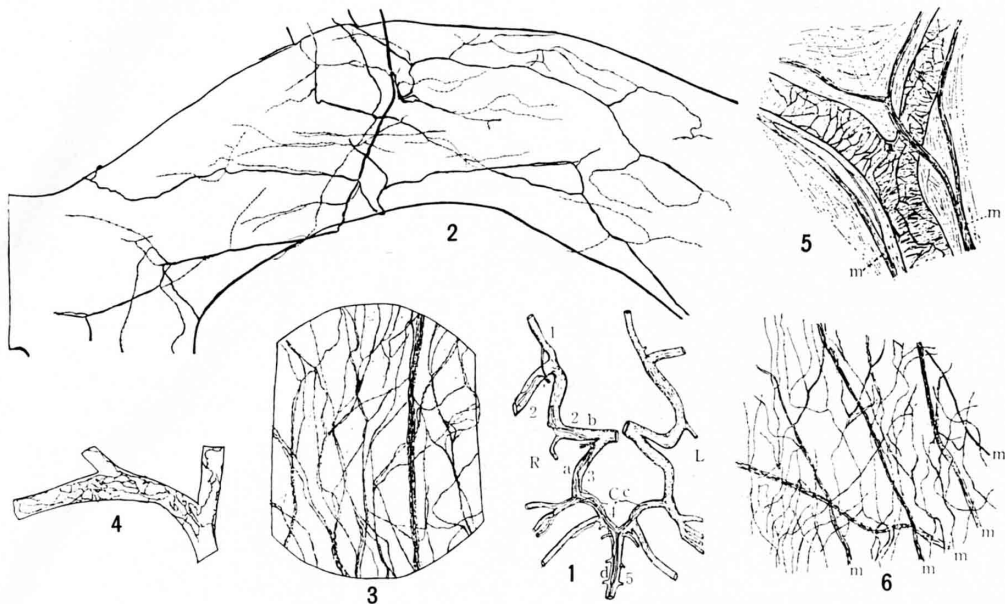


図2. 脳血管の神経分布を示す模式図

末梢性の自律神経線維 (Ad, Ch) 線維はクモ膜下腔 (SAS) 内で脳表動脈の外膜内を網状に分布している。動脈とともに神経は脳実質内へ進入し血管周囲腔 (PVS) で終末部となっている。細動脈 (AI) は中膜平滑筋 (SM) を失い毛細血管 (C) となる。毛細血管では内皮細胞 (E) の基底膜 (Be) と血管周囲の星状膠細胞 (As) の基底膜 (Ba) は融合している。脳実質内の毛細血管には中枢性の神経終末が基底膜を介して内皮細胞ないしは周皮細胞と直接々している。Bs: 中膜最外層平滑筋細胞の基底膜。

“裸のaxon”となって中膜平滑筋細胞に終わっている事実が報告され、脳表の動脈は末梢性の交感・副交感神経による自律神経支配を受けていることが確実なものとなった<sup>43)</sup>。

#### 脳実質内微小循環系に対する神経支配

透過型電子顕微鏡で毛細血管壁への神経終末を証明するには数十枚の超薄切片を高倍率で丹念に観察する非常に効率の悪い作業を必要とするため「脳実質内毛細血管の神経支配」についての報告は少ない。脳表主幹動脈への神経支配は末梢由来であることには異論はないが、脳実質内循環系への神経支配についての統一された見解は未だ得られていない。脳実質内毛細血管の神経支配の可能性は1938年のBusch<sup>44)</sup>の報告に始まる。視床下部の毛細血管壁にdopamine-hydroxylaseが蛍光観察され脳実質内微小血管に対する中枢性ニューロンの関与が示唆された<sup>45)</sup>。この報告により脳実質内毛細血管系への神経が末梢性か？中枢性か？の論争が惹起された<sup>46)</sup>。

微細形態学的に脳実質内毛細血管の神経支配について論じるには、1)一部膨大したaxonが血管周囲腔を欠く“真の毛細血管”の毛細血管構成細胞(内皮細胞・周皮細胞)に接近し、2)axon中には小型のミトコンドリア、血管側へ極性を持ち集簇した多数のシナプス小胞を含み、3)axon膜と毛細血管構成細胞表面の原形質膜との間には基底膜以外の夾雑物を認めない<sup>47, 48)</sup>。以上が微細形態学的に脳実質内毛細血管の神経支配を指示するための必要条件である。当然、毛細血管の存在部位、毛細血管の形態、シナプス小胞の形状などから神経内分泌に携わっているニューロンと区別する必要があるのは言うまでもない。

#### 脳循環支配神経の起源と伝達物質

頸部交感神経節を經由した交感神経系、そして翼口蓋神経節(顔面神経)・耳神経節(舌咽神経)を起源とする副交感神経系が末梢性である。

中枢性神経支配の交感神経系は青斑核・縫線核を起源とし、Mynert核由来のコリン作動神経系が副交感神経系とされている。交感神経系は血管収縮の、副交感神経系は血管拡張機能を果たしている。Noradrenaline, serotonin, pancreatic polypeptideさらにはグルタミン酸, GABA, dopamineなど<sup>49)</sup>が血管収縮性の神経終末に報告されている。血管拡張性の神経終末にはacetylcholine, vasoactive intestinal polypeptide(VIP)が神経伝達物質として同定されている。

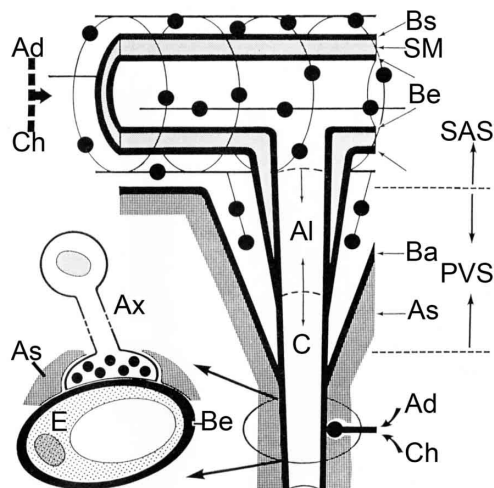


図3. 脳動脈・髄膜に分布する神経線維

(methylene blue染色、Huber 1899による)

1. Willis輪と脳底動脈に分布する求心性神経線維(ネコ)。
2. 後大脳動脈に分布する求心性神経線維(ネコ)。
3. 中大脳動脈に分布する血管運動神経(ネコ)。
4. 脳表細動脈に分布する血管運動神経(イヌ)。
5. 中硬膜動脈に分布する求心性神経線維と血管運動神経線維(ネコ)。
6. 硬膜に分布する求心性神経線維(ネコ)。

Substance-P, neurokinin-A, calcitonin gene-related peptide(CGRP), dynorphin-B, galanin, cholecystokinin-8を伝達物質とする末梢性知覚神経は三叉神経節から三叉神経脊髄路核へ向かう。BNPIは全ての神経終末部に、NPYは交感・副交感性の終末部に、そして一酸化窒素(NO)は副交感性・知覚神経に存在する。また、血管壁GABA-A受容体は血管拡張、GABA-B受容体は血管収縮の機能を持つ。

## 5. 脳循環の発生

**原始血管 (= 内皮管) の発生** : 発生において循環系は神経系に先んずる<sup>50, 51)</sup>。脳循環の発生についてはPadgett<sup>52)</sup>に代表されるように主要血管系の流路の変遷にかかわる報告と、微小循環系とくに血液-脳関門の組織発生に焦点をあてた報告<sup>53, 54)</sup>とに大別される。中枢神経系では動脈は静脈と伴走せず、胎生早期に“ひな形”が形成されると同時に名称の同定が可能となることなどから、小動脈の組織発生探索の良好なモデルとなりえる。しかし、脳動脈はもとより末梢小動脈の組織発生に関する報告も極めて少ない。脳動脈と大動脈、さらに“in vitro”と“in vivo”では構成細胞の形態も特性も異なるのを承知の上で、大動脈の組織発生そして組織培養からの知見を拠とせざるをえない。

発生初期、中胚葉に誘導され血球血管芽細胞 (hemangioblast) と血管芽細胞 (angioblast) が出現する。血球血管芽細胞は血管内皮細胞と血球へと分化するポテンシャルを有し、血管芽細胞は血管内皮細胞へのみ分化することが運命づけられている。すなわち、血管血球芽細胞は卵黄嚢に集簇し血島を形成する。血島を形成する細胞集団の外周付近の血球血管芽細胞は内皮細胞へと分化し原始血管叢 (primary vascular plexus) を形成し、中央部の血球血管芽細胞は血球細胞へ分化する。胎芽内で内胚葉に隣接する領域の血管芽細胞は血管内皮細胞へと分化し背側大動脈をはじめとした血管系を形成する<sup>54-57)</sup>。このように「血球血管芽細胞 / 血管芽細胞 (以後、血管芽細胞)」から血管内皮細胞への分化により血管 (= 内皮管) が形成される現象を“血管発生 (vasculogenesis)”と呼ぶ<sup>58)</sup>。原始血管叢から“血管新生 (angiogenesis)”によって血管は発芽・嵌入・隔壁形成を繰り返し全身へくまなく分布してゆく。内皮細胞は中膜平滑筋細胞や周皮細胞を伴うようになり動脈・毛細血管・静脈へと形態学的・機能的な分化を果たす<sup>59)</sup>。

**脳実質内微小循環の発生** : はじめ内皮管として脳表クモ膜下腔に出現する脳の血管は脳実質へ進入する。血管の形成時は星状膠細胞の分化も不完全で血管周囲腔も広い。星状膠細胞による血管周囲境界膜の形成は、血管腔の開大、基底膜の完成などと関連を有する<sup>60)</sup>。ヒト胎芽の場合Carnegie stage 17 (受精後約6週)、ラットでは胎生15日で動脈の中膜に平滑筋細胞を観察することが出来る。毛細血管内皮細胞を取り巻く周皮細胞は動脈の中膜平滑筋細胞に遅れ、ラットでは胎生16日以後、ヒトではCarnegie stage 20 (受精後約7週)において観察可能となる。内皮細胞・周皮細胞ともにVEGF2型受容体陽性細胞に由来することがES細胞を用いた‘in vitro’解析で証明されている<sup>61)</sup>。血管周囲の基底膜が均一の厚さに達するのはさらに遅れヒトでは胎児期にならないと確認できない。星状膠細胞により血管周囲に境界膜が完成するのはラットでは生後7~8日頃である。

**管腔形成** : 原始血管叢から血管網工が形成される、すなわち“血管新生 (angiogenesis)”の過程において血管芽細胞は管腔を形成する。血管の管腔形成には二通りあることが古くから論議されていた<sup>62)</sup>。一つは、複数の血管芽細胞がつながり合って管腔が形成されるという「細胞間管腔形成 (intercellular canalization)」であり、もう一つは単一の血管芽細胞の細胞質に空胞形成が次第に広がり管腔となる「細胞内管腔形成 (intracellular canalization)」である。

大きな空胞を有し、透過型電子顕微鏡による連続切片観察において、断面に細胞接着装置を認めることが出来ない単一の血管芽細胞は“Nahtlose Endothelium (=seamless endothelia)”すなわち「縫い目のない内皮細胞管」と呼ばれている<sup>63-65)</sup>。“seamless endothelia”はin vitroや、腫瘍内などでは普遍的に観察されている<sup>66, 67)</sup>。

“intercellular canalization”と“intracellular canalization”の二様の管腔形成の意義について

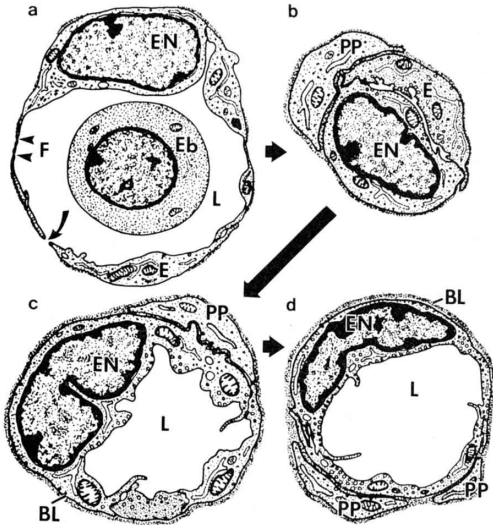


図4．毛細血管の発生過程を示す模式図(胎生18日～生後2日令ラット骨格筋 引用文献69, 70より)

- 初期の毛細血管の内腔(L)は広く内皮細胞は菲薄で原形質の欠損する部分( )や窓(F: fenestra)を認める。EN:内皮細胞の核、Eb:赤芽球
- 発芽部の内皮細胞(E)は肥厚し大型の核(EN)と豊富な細胞内小器官を含む。発芽部では毛細血管の内腔は裂隙状である。内皮細胞表面はパッチワーク状に基底膜に覆われ、周皮細胞を伴う。内皮細胞同士は平坦な面で接し接着装置を認めない。PP: 周皮細胞の突起。
- 内皮細胞の厚さは不均一となる。内皮細胞は内腔へ向かい微絨毛を出している。薄い基底膜(BL)が毛細血管全周を覆うようになる。
- 新生児期の毛細血管は厚い基底膜により覆われ、内皮細胞の突起と細胞内小器官が減少し、内皮細胞は平坦な形態を示すようになる。内皮細胞間には複雑な吻合と閉鎖帯(tight junction)を主とした接着装置が形成される。

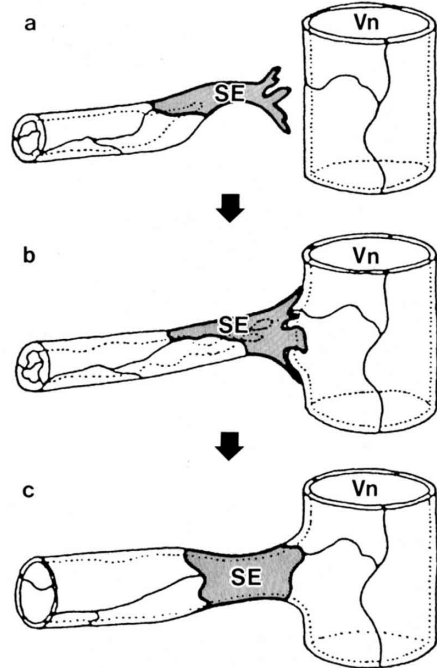


図5．“縫い目のない内皮細胞(SE)”の発生機序を示す模式図

- 既存の細動脈～毛細血管先端部の内皮細胞(血管芽細胞、SE)が細静脈(Vn)へ向かい偽足を出す。
- 偽足が標的である細静脈壁へ接触するとSEの原形質内に複数個の空胞が形成される。
- 単一の内皮細胞内における空胞の癒合により血管腔が形成される。この領域(SE)では内皮細胞間の接着装置を欠く。

は明らかとなっていない。可能性として、太い内皮管は“intercellular canalization”により、細い内皮管は“intracellular canalization”を示す血管芽細胞により管腔形成が行われると推測される。いずれの場合も胎生初期において毛細血管の内皮細胞は立方状であるが次第に扁平となる、毛細血管の完全な分化は生後2～3週で、基底膜はその後厚みを増す<sup>68)</sup>。毛細血管内皮細胞が伸長し分岐と吻合を繰り返し大脳半球深部に至るまで毛細血管網工による灌流域を完成するにはさらに3～4週の間を要する。

おわりに

完全なまでにブラックボックスである頭蓋内構造物の形態がCTスキャンによりこじ開けられてから半世紀が経とうとしている。それからの「放射線診断技術の治療的応用」(Interventional Radiology=IVR)および血管内治療法の進歩にはめざましいものがあり、現在では体外から頭蓋内・外の動脈系はほとんどストレスフリーの環境で到達可能である。血液-脳関門すなわち毛細血管内皮細胞と血管周囲の星状膠細胞との密な関連は分子細胞学的レベルで論じられて



いる。それに対し、脳循環の肉眼解剖学については1970年代にRhoton一派による顕微鏡手術のための業績があるものの未だに20世紀最初期の足立文太郎の莫大な形態学的データの解析結果と、1940年代のPagetを筆頭とするCarnegie研究所から発表された脳循環の発生に関する一連の論文によりどこを求めているのが現実で「臨床医学」と「基礎医学」の乖離は脳血管研究の領域においても避けがたい現実となっている。

#### 謝辞

稿を終えるにあたり川崎医科大学関係者各位に感謝いたします。また、形態学の基礎をご懇篤に指導頂いた東京医科歯科大学・名誉教授・和氣健二郎先生、人体発生学の倫理と概念をご教示頂いた国立島根医科大学・医学部・第一解剖学前教授 故田中修先生そしてメリーランド大学神経内科学教室へ留学の機会をお与え下さいました浴風会病院院長・大友英一先生ならびに住友病院神経内科元部長・故宮崎元滋先生に衷心より御礼申し上げます。

#### 引用文献

- 1) Zervas-NT, Liszczak-TM, Mayberg-MR, Black-PMcl., Cerebrospinal fluid may nourish cerebral vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum, *J. Neurosurgery*, 56:475-481, 1982
- 2) Kentish-JC., Smooth muscle and the cardiovascular and lymphatic systems. in "Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice (40<sup>th</sup> ed.)" section 1, chapter 6, Elsevier, Amsterdam, 2008, pp.127-144
- 3) Roggendorf-W, Cervos-Navarro J., Characterization of venules in the brain. *Adv. Neurol.*, 20:39-46, 1978
- 4) Chambers-R. Zweifach-BW., Topography and function of mesenteric capillary circulation. *Am. J. Anat.*, 75:173-205, 1944
- 5) 土屋雅春・桐生恭好, 中外医学双書「微小循環」, 中外医学社, 東京 1965
- 6) Rhodine-JAG., Architecture of the vessel wall. in "Handbook of physiology sec 2., vol.2, Vascular smooth muscle. DF Bohr, AP Somlyo, HV Sparks (eds.) Am. Physiolo. Soc., Bethesda, 1980, pp.1-31
- 7) Reese-TS, Karnovsky-MJ., Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J. Cell Biol.*, 34:207-271, 1967
- 8) Bradbury-MBW., The blood-brain barrier. *Exp. physiol.*, 78:453-472, 1993
- 9) Forbes-MS, Rennels-ML, NBelson-E., Ultrastructure of pericytes in mouse heart. *Am. J. Anat.*, 149:47-70, 1977
- 10) Tilton-RG., Capillary pericytes: perspectives and future trends. *J. Electron Microsc. Tech.*, 19:327344, 1991
- 11) Ashton-N, DeOliveira-F., Nomenclature of pericytes: intramural and extramural. *Br. J. Ophthalmol.*, 50:119-123, 1966
- 12) Fujimoto-K., Pericyte-endothelial gapjunctions in developing rat cerebral capillaries: a fine structural study. *Anat. Rec.*, 242:562-565, 1995
- 13) Fujimoto-K, Fujiwara-K, Goto-M, Ishii-R., Pericytes and macrophages in the cat cerebral capillaries: some fine structural implications. *Kawasaki Med. J.*, 22:217-223, 1996
- 14) Rennels -ML, Gregory-TF, Blaumanis -OR, Fujimoto-K, Grady-PA., Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res.* 326:47-63, 1985
- 15) Gregory TF, Rennels ML, Blaumanis OR, Fujimoto K., A method for microscopic studies of cerebral angioarchitecture and vascular-



- parenchymal relationships, based on the demonstration of 'paravascular' fluid pathways in the mammalian central nervous system. *J Neurosci Methods*, 14:5-14, 1985
- 16) Rapoport-SL., Blood-brain barrier in physiology and medicine. Raven Press, New York, 1976
- 17) Wolburg-H, Noell-S, Mack-A, Wolburg-Buchholz K., Fallier-Becker P., Brain endothelial cells and the gliovascular complex. *Cell Tiss Res.*, 335: 75-96, 2009
- 18) Landis-DMD, Reese-TS., Arrays of particles in freeze fractured astrocytic membrane. *J. Cell Biol.*, 60:316-320, 1974
- 19) Hatton-JD, Ellisman-MH., The distribution of orthogonal arrays and their relationship to intercellular junctions in neuroglia of freeze-fractured hypothalamo-neurohypophysial system. *Cell Tiss. Res.*, 215:309-323, 1981
- 20) Hatton-JD, Ellisman-MH., Orthogonal arrays are redistributed in the membranes of astroglia from alumina-induced epileptic foci. *Epilepsia*, 25:145-51, 1984
- 21) Preston-GM, Carrol-TP, Guggino-WB, Agre-P., Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science* 256:385-387, 1992
- 22) Badaut-J, Brunet-JF, Grollmund-L, Hamou-MF, Magistretti, Villemure-JG, Regi-L., Aquaporin 1 and aquaporin 4 expression in human brain after subarachnoid hemorrhage and in peritumoral tissue. *Acta Neurochir suppl.*, 86:485-498, 2003
- 23) Nicchia-GP, Nicob-B, Camassaa-LMA, Molaa-MG, Lohe-N, Dermietzeld-R, Spraye-DC, Svetoa-M, Frigeria-A., The role of aquaporin-4 in the blood-brain barrier development and integrity: Studies in animal and cell culture model. *Neuroscience*, 129:935-945, 2004
- 24) Papadopoulos-MC, Manley-GT, Krishna-S et al., Aquaporin-4 facilitate reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FESEB J.*, 18:1291-1293, 2004
- 25) Suzuki-R et al., Astrocytes co-express aquaporin -1,-4 and vascular endothelial growth factor in brain edema tissue associated with brain contusion. *Acta Neurochir., Suppl.*, 96:398-401, 2006
- 26) Virchow-R., Über die Erweiterung kline Gefasse. *Arch Pathol Anat Klin Med.*, 3:427-462, 1851
- 27) Robin-C., Recherches sur quelques particularites de la structure des capillaries de l'encephale. *J. Physiolo Homme Animauz.*, 2:537-548, 1851
- 28) Weed-LH., The absorption of cerebrospinal fluid into the nervous system. *Am. J. anat.*, 31:191-221, 1923
- 29) Woolam-DHM, Millen-JW., The perivascular spaces of the mammalian central nervous system and their relation to perineuronal and subarachnoid spaces. *J. Anat.*, 89:193-201, 1955
- 30) Krahn-V., The pia mater at the site of the entry of blood vessels into the nervous system. *Anat. Embryo(Berl.)* 164:257-263, 1982
- 31) Krisch-B, Leonhardt-H, Oksche-A., Compartments and perivascular arrangements of the meninges covering the cerebral cortex of the rat. *Cell Tiss. Res.*, 238:459-474, 1984
- 32) Zhang-ET, Inmn-CB., Weller-RO., Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J. Anat.*, 170:111-123, 1990
- 33) Haines-DE, Harkey-HL, al-Mefty O., The subdural space; a new look at an outdated conceot. *Neurosurgery*, 32:111-120,1993
- 34) Pollock-H, Huchings-M, Weller-RO, Zhang-ET., Perivascular spaces in the basal ganglia of the human brain: their relationship to lacunes.

- J.Anat., 19:337-346, 1997
- 35) Wuerfel-J, Haertle-M, Waiczies-H, Tysiak-E, Bechmann-I, Wernecke-KD, Zipp-F, Paul-F., Perivascular spaces - MRI marker of inflammatory activity in the brain. *Brain*, 131:2332-2340, 2008
  - 36) Groeschel S, Chong WK, Surtees R, Hanefeld F., Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Nuroradiology*, 48:745-754, 2006
  - 37) Forbes-HS., Wolff-G., Cerebral circulation. III. The vasomotor control of cerebral vessels. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 19:1057-1086, 1928
  - 38) Forbes-HS, Cobb-S., Vasomotor control of cerebral vessels. *Arch Neurol. Brain*, 61:221-233, 1938
  - 39) Roy-CS, Sherrington-CS., On the regulation of the blood-supply of the brain. *J.Physiol.*, 11:85-158, 1890
  - 40) Bayliss- — WM, Hill-L, Gulland-GL., On intracranial pressure and the cerebral circulation: Part I. Physiological; Part II. Histological. *J.Physiol.*, 18:334-362
  - 41) Huber-CG., Observation on the innervation of intracranial vessels. *J. comp. Neurol.*, 9:1-25, 1899
  - 42) Pease-DC, Molinari-S., Electron microscopy of muscular arteries; pial vessels of the cat and monkey. *J. Ultrast. Res.*, 3:447-468, 1961
  - 43) Nelson-E, Rennels-ML., Innervation of intracranial arteries. *Brain*, 93:475-490, 1970
  - 44) Busch-E., The innervation of the intracranial blood-vessels. *Acta Psychiat. Neurol.*, 13:131-158, 1938
  - 45) Swanson-LW, Connely-MA, Hartman-BK., Ultrastructural evidence for central monoaminergic innervation of blood-vessels in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Brain Res.*, 136:166-173, 1977
  - 46) Reis-DJ, Iadecola-C, Nakai-M., Control of cerebral blood flow and metabolism by intrinsic neural systems in brain. In, *Cerebrovascular Diseases* F-Plum, W-Pulsinelli (eds.), Raven press, New York, 1985, pp.1-25
  - 47) Rennels-ML, Nelson-E., Capillary innervation in the mammalian central nervous system: an electron microscopic demonstration. *Am. J. Anat.*, 144:233-241, 1975
  - 48) Rennels-ML, TF-Gregory, Fujimoto-K., Inner vation of capillaries by local neurons in the cat hypo thalamus: A light microscopic study with horseradish peroxidase. *J. Cerebral Blood Flow Metab.*, 3:535-542, 1983
  - 49) Krimer-LS, Muly III-CE, Williams-GV, Goldman-Rakic-PS., Dopaminergic regulation of cerebral cortical microcirculation. *Nature Neuroscience*, 1:286-289, 1998
  - 50) 浦 良治: 血管系の発生について. *日新医学* 33:130-143, 1944
  - 51) O'Rahilly-R, Muller-F., The embryonic human brain. An atlas of developmental stages. Wiley-Liss, New York, 1994
  - 52) Padget-DH., The development of the cranial arteries in the huma embryo. *Contrib Embryol, Carnegie Inst. Washington DC*, 32:205-261, 1948
  - 53) Povlishock-JT, Martinez-AJ, Moossy-J., The fine structure of blood vessels of the telencephalic germinal matrix in the human fetus. *Am. J. Anat.*, 149:439-452, 1977
  - 54) Rowan-RA, Maxwell-DS., An ultrastructural study of vascular proliferation and vascular alkaline phosphatase activity in the developing cerebral cortex of the rat. *Am. J. Anat.*, 160:257-260, 1981
  - 55) Mall-FP., On the development of the blood-vessels of the brain in the human embryo. *Am J Anat.*, 4:1-24, 1905
  - 56) Streeter-GL., The developmental alterations in

- the vascular system of the brain of the human embryo. *Contrib Embryol, Carnegie Inst, Washington DC*, 8:5-38, 1918
- 57) Sabin-FR., Studies on the origin of blood vessels and of red blood-corpules are seen in the living blastoderm of chicks during the second day of incubation. *Contrib Embryol, Carnegie Inst, Washington DC*, 9:213-262, 1920
- 58) 平光厲司 . . . 循環系の発生 1 . 心臓・血管・リンパ系「心臓病学」細田嗟一，杉本恒明（編），南江堂，東京，1991, pp.109-123
- 59) Risau-W., Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, 386:671-674, 1997
- 60) Bar-T, Wolff-JR., The formation of capillary basement membranes during internal vascularization of the rat's cerebral cortex. *Z.Zellforsch Mikrosk. Anat.*, 133:231-248,1972
- 61) Yamashita-J, Itoh-H, Hirashima-M, Ogawa-M, Nishikawa-S, Yurugi-T, Naito-M, Nakao-K, Nishikawa-S., Flk1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors. *Nature*. 408:92-6. 2000
- 62) Sabin-FR., Origin and development of the primitive vessels of the chick and of the pig. *Contrib Embryol, Carnegie Inst, Washington DC*, 6:61-124, 1917
- 63) Wolff-JR, Bar-T., 'Seamless' endothelia in brain capillaries during development of the rat's cerebral cortex. *Brain Res.*41:17-41, 1972
- 64) Guldner-FH, Wolff-JR., Seamless endothelia as indicators of capillarie developed from sprouts. *Bibl Anat.*, 12:120-123, 1973
- 65) Fujimoto-K., Alkaline-phosphatase and Ca-ATase cytochemistry of "seamless" endothelial cells in the rat brain. *Acta Histochem. Cytochem.*, 31:17-23, 1998
- 66) Folkman-J, Haucenschile-CC, Zetter-BR., Long-term culture of capillary endothelial cells. *Proc. Natl., Acad. Sci. USA.*, 76:5217-5221, 1979
- 67) Folkman-J, Klagsbrun-M., Angiogenic factors. *Science*, 235:442-447, 1987
- 68) Hannah-RS, Nathaniel-EJ., The postnatal development of blood vessels in the substance gelatinosa of rat cervical cord — an ultrastructural study., *Anat. Rec.*, 178:691-709, 1974
- 69) Welt-K., Schippel-K., Schippel-G., Scheller-W., Zur Ultrastruktur von Kapillaren im Skelettmuskel der weissen Ratte 19. Fetaltag bis zum 2. Tag post partum. *Z. Mikrosk-Anat Forsch.*, 88:17-24, 1974
- 70) Hudlicka-O, Tyler-KR., *Angiogenesis — The growth of the vascular system.* Academic Press, London 1986