2017年6月19日

医学部発生学(10):中枢神経系I

医学系研究科附属創生応用医学研究センター
脳神経科学コアセンター長
発生発達神経科学分野教授
大隅典子

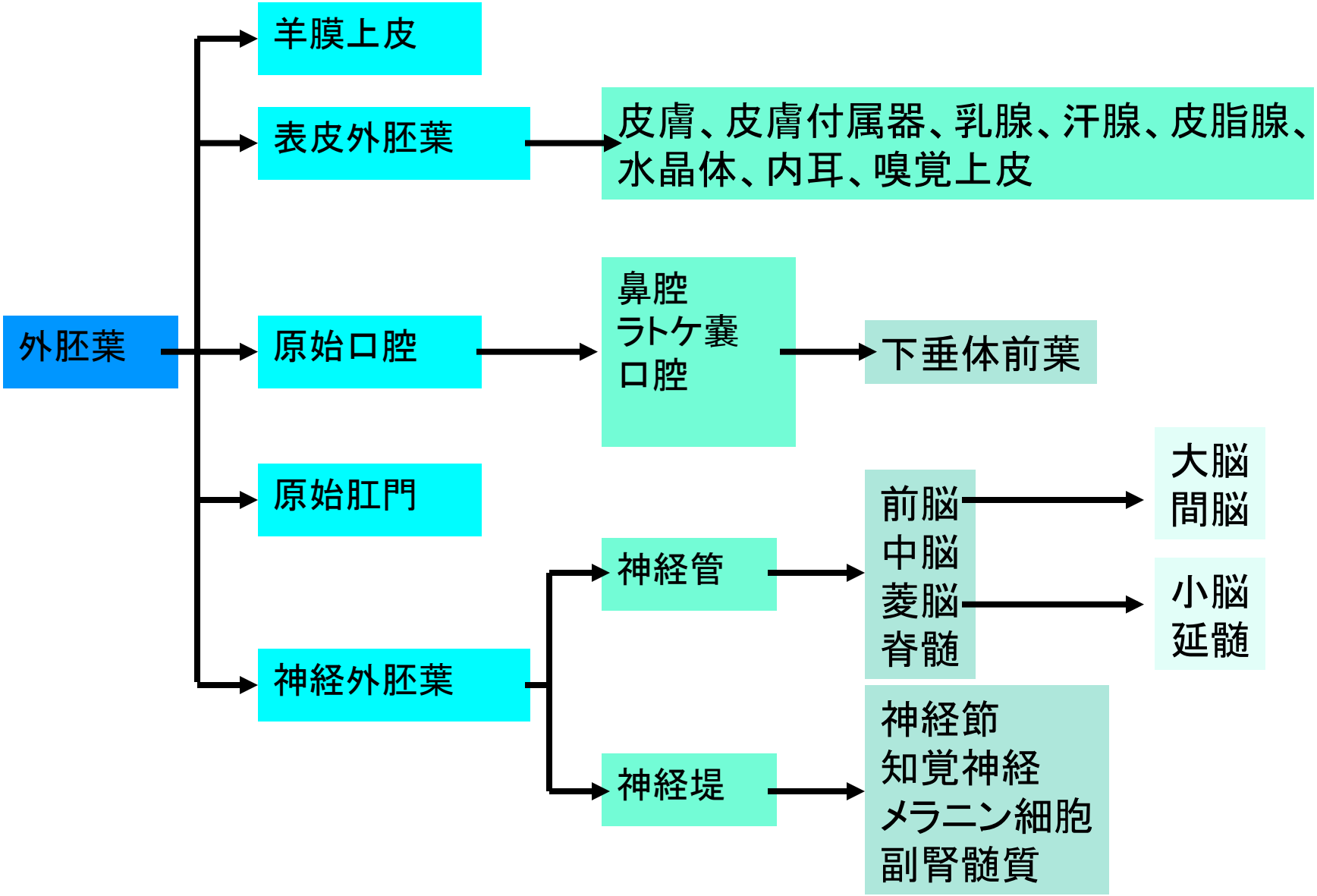
Center for Neuroscience, ART

TOHOKU UNIVERSITY

講義予定

- 6/19(10)：第9章（中枢神経系）I
- 6/19(11)：第9章（中枢神経系）II
- 6/19(12)：第10章（末梢神経系）
- 6/26(13)：第8章（筋・骨格器）、第18章（体肢）
- 6/26(14)：第12章（心臓）（小椋先生）
- 6/26(15)：第13章（脈管系）（小椋先生）
- 7/3(16)：第17章（視覚聴覚器）
- 7/3(17)：第14章（消化管）
- 7/3(18)：第16章（顎顔面頸部）

外胚葉由来の主な組織・臓器



外胚葉由来組織まとめ

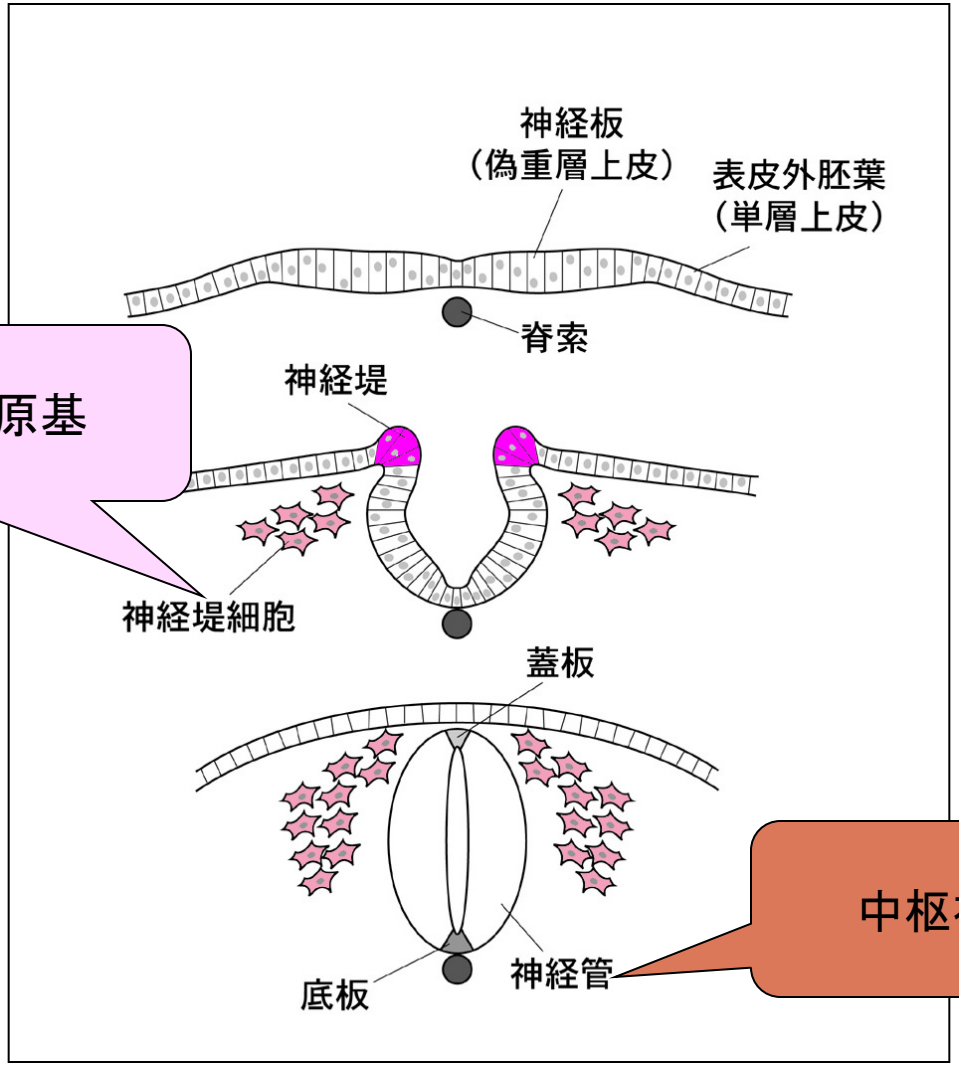
- 皮膚の表皮（第７章）
- 中枢神経系（第9章）
- 末梢神経系（第10章）
  - 腸管神経叢などにも寄与
- 顎顔面部（第16章）
  - 内胚葉・中胚葉由来組織も関与
- 感覚器（第17章）
  - 中胚葉由来組織も関与

第9章まとめ（１）

- 神経管形成→脳胞形成
- 一次脳胞（３脳胞）
  - 前脳 procencephalon, forebrain
  - 中脳 mesencephalon, midbrain
  - 菱脳 rhombencephalon
- 二次脳胞（５脳胞）
  - 前脳胞→終脳胞 telencephalonと間脳胞 diencephalon
  - 菱脳→後脳胞 metencephalonと髄脳胞 myelencephalon
- 神経管の屈曲
  - 中脳屈 mesencephalic flexure
  - 橋屈 pontine flexure
  - 項屈 cervical flexure

復習

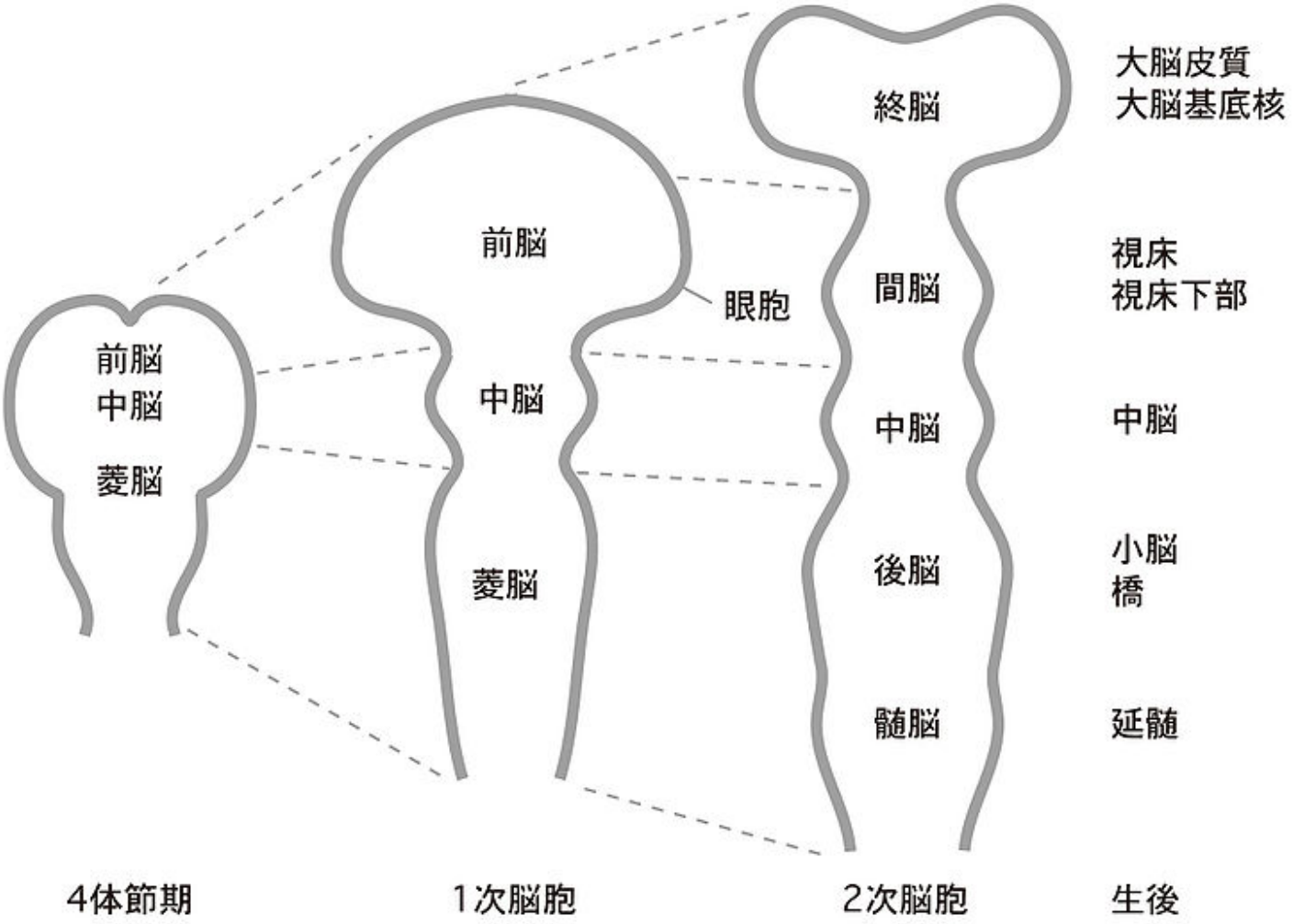
神経管形成



末梢神経系の原基

中枢神経系の原基

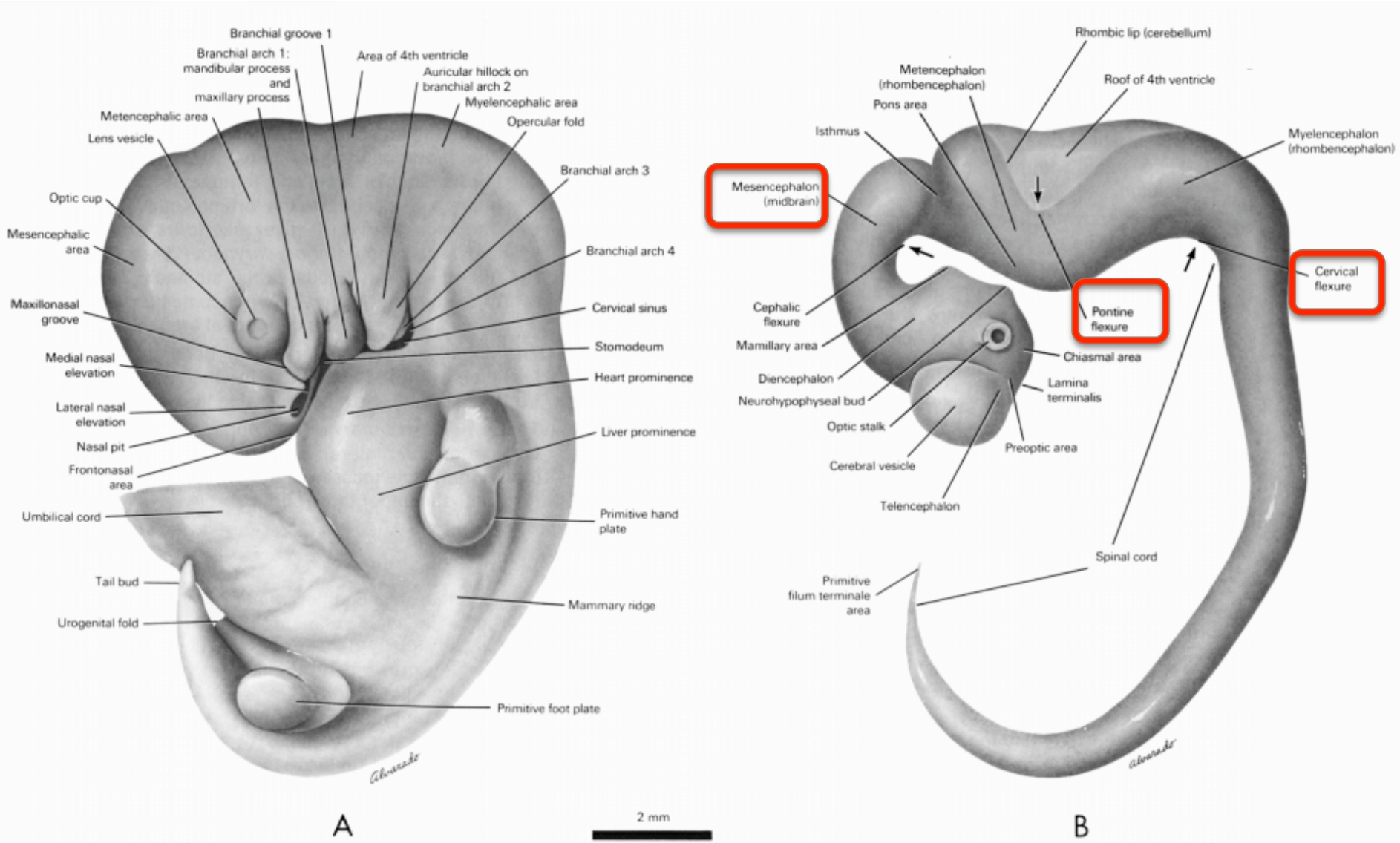
脳胞形成



高橋将典：脳科学辞典・神経管より

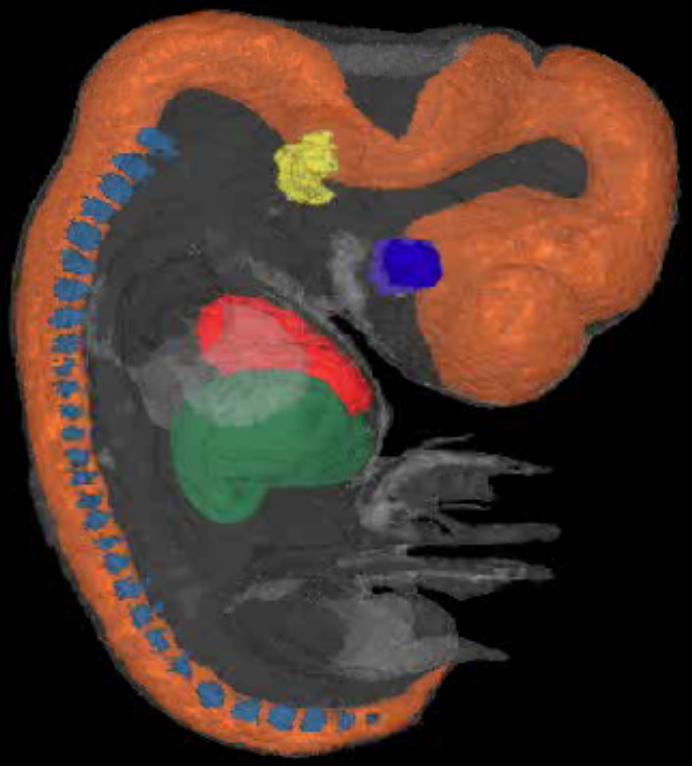
10-mm胚

神経管には屈曲がある

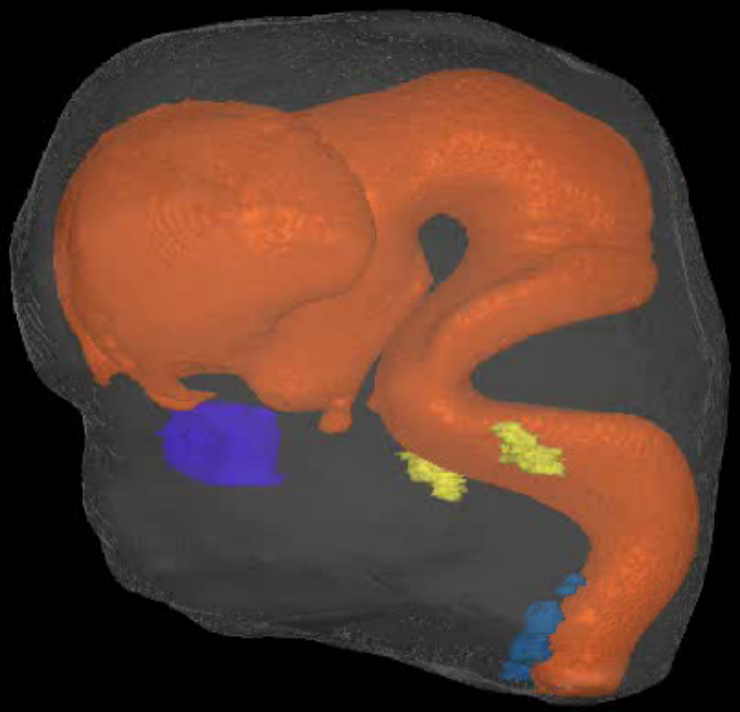


From Gasser RF, 1975, 105. *Atlas of Human Embyos*. Copyright©1975 RF Gasser, PhD. All rights reserved.

発生第６週



発生第８週

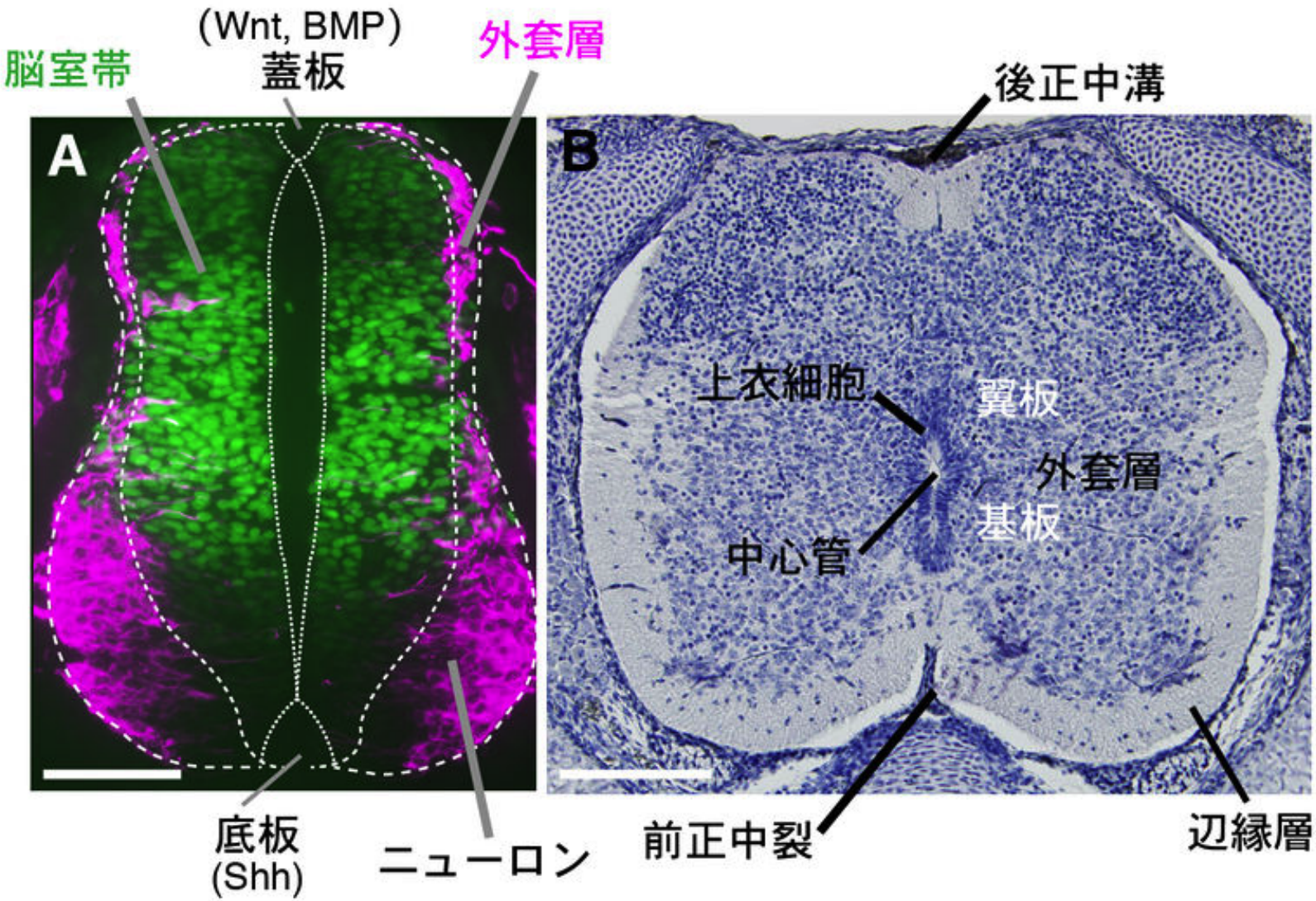


第9章のまとめ（2）

- 神経管の細胞分化
  - 神経幹細胞 neural stem cells
  - 神経細胞 neurons
  - グリア細胞 glia

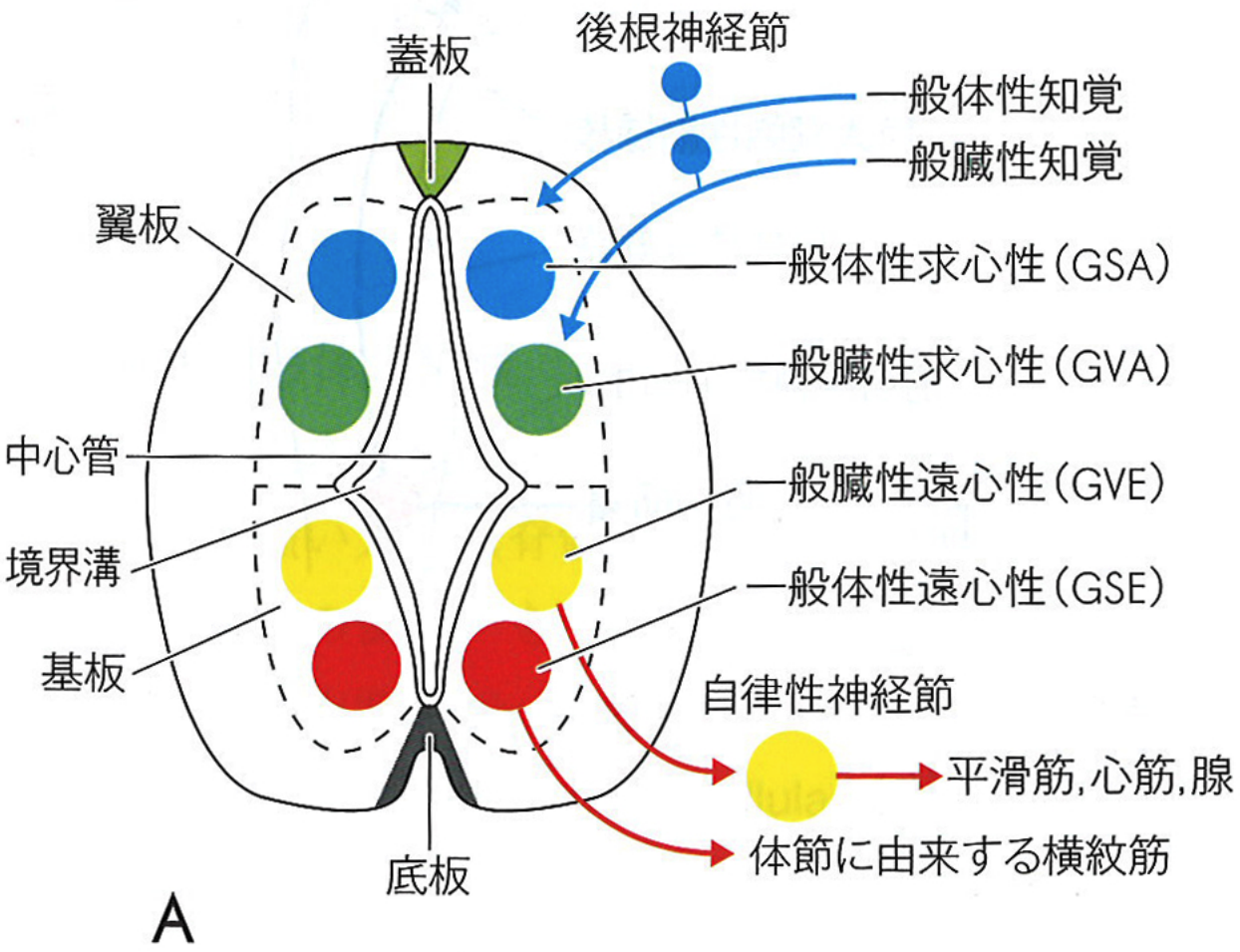
- 神経管の構成：これが基本
  - 脳室帯 ventricular zone：幹細胞層
  - 外套層 mantle zone：神経細胞層
  - 辺縁層 marginal zone：将来の白質
  - 翼板 alar plate：背側
  - 基板 basal plate：腹側
  - 境界溝 sulcus limitans
  - 蓋板 roof plate
  - 底板 floor plate
  - カラム構造の神経核

ラット胎仔神経管（左）と成体脊髄（右）



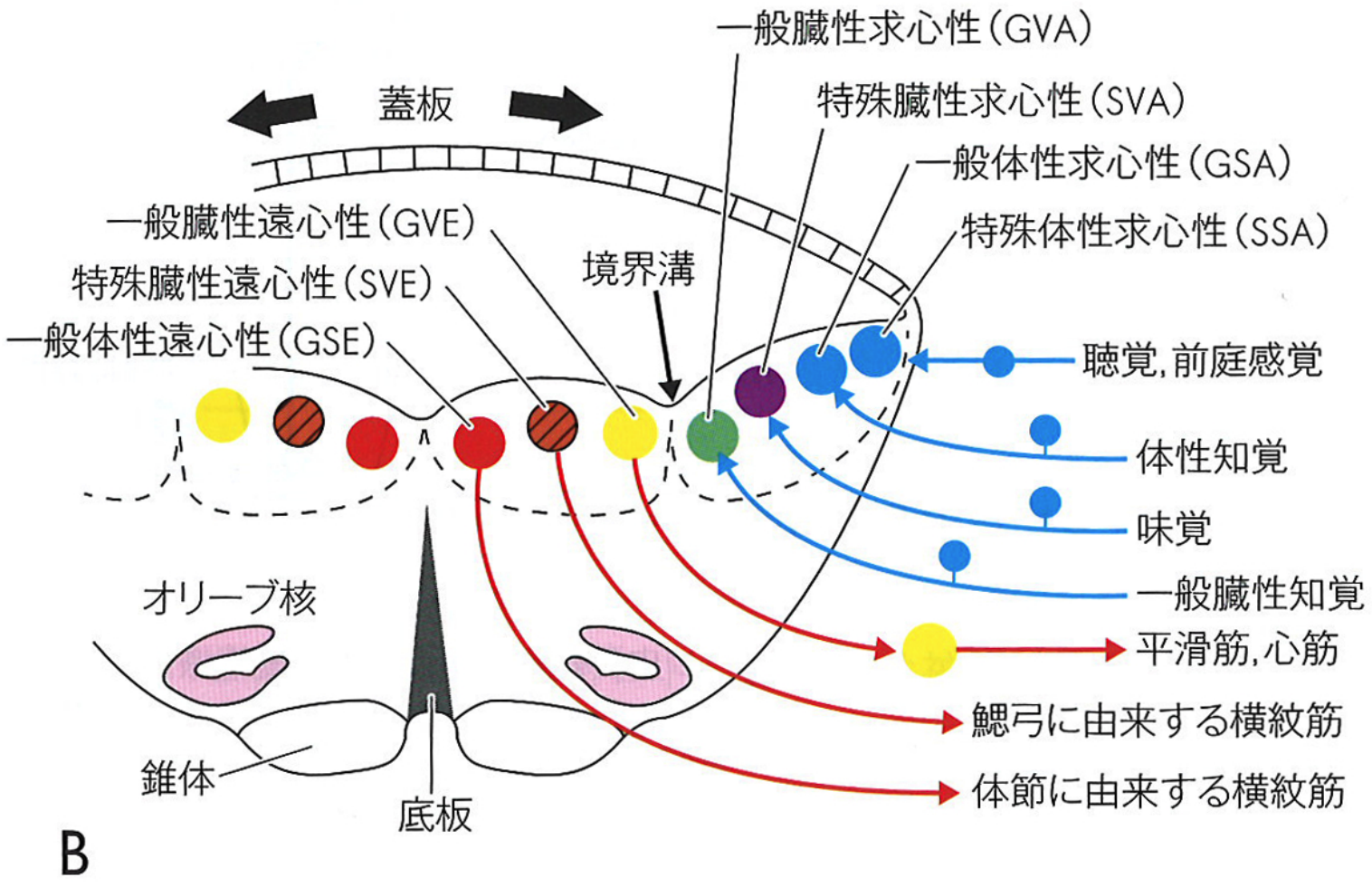
高橋将典：脳科学辞典・神経管より

脊髄に発生する神経核のカラム構造



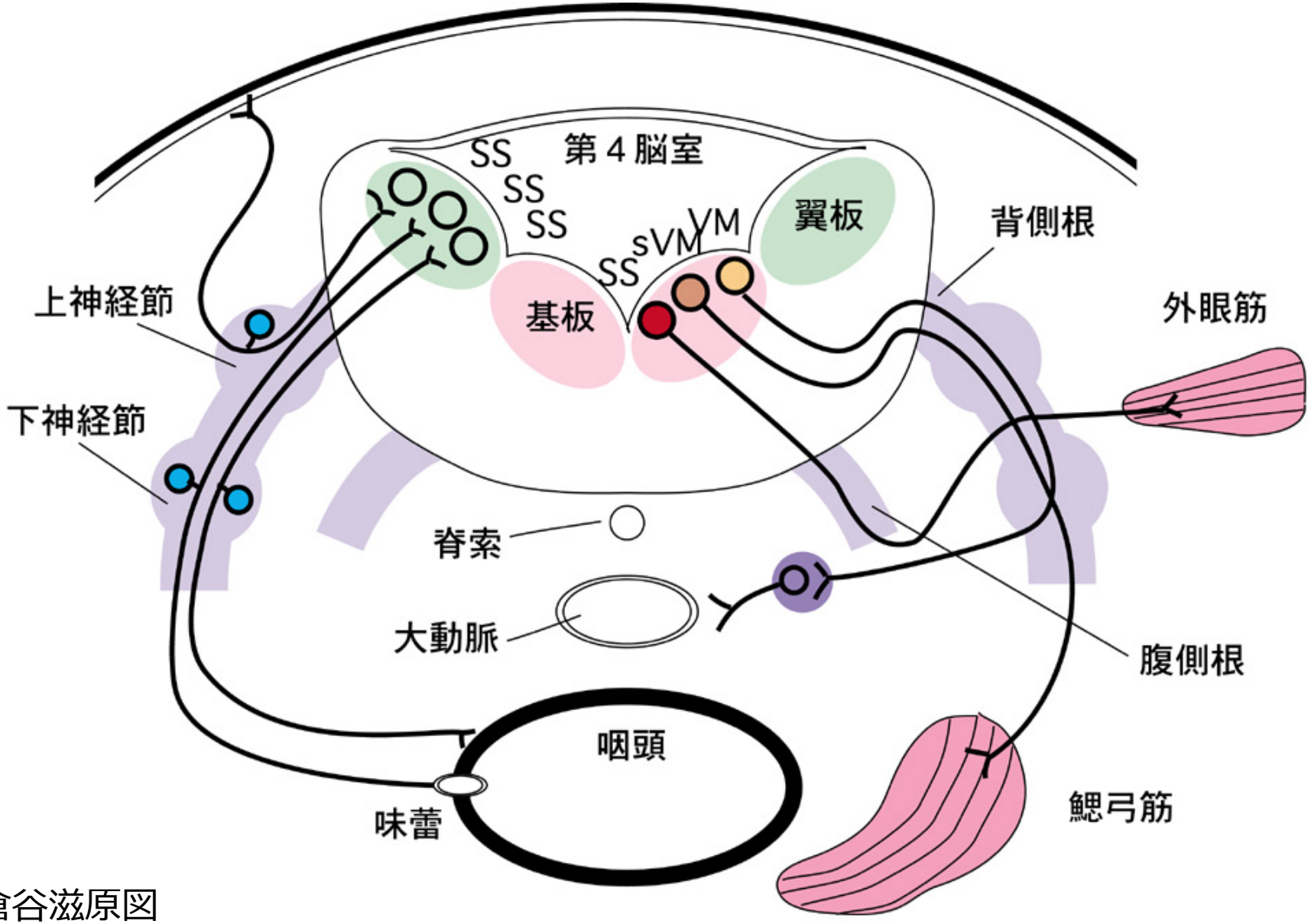
脳科学辞典より

脳幹に発生する神経核のカラム構造



脳科学辞典より

脳幹の脳神経核とその投射先



倉谷滋原図

脳神経核の局在（末梢神経と関連）

脳領域	関係する脳神経
終脳	嗅神経（I）
間脳	視神経（II）
中脳	動眼神経（III）
後脳	滑車神経（IV）：のちに中脳へ移動 三叉神経（V）：のちに一部中脳へ移動 外転神経（VI） 顔面神経（VII） 内耳神経（VIII）
髄脳	舌咽神経（IX） 迷走神経（X） 副神経（XI） 舌下神経（XII）

第9章のまとめ（3）

- 延髄は脊髄に似ている
- 後脳から小脳ができる
  - 橋 pons
  - 小脳 cerebellum
    - 皮質構造
  - 小脳核 cerebellar nucleus
- 中脳
  - 上丘・下丘 superior & inferior colliculi

神経発生のポイント

始まりは管

神経幹細胞は細長い

神経管の領域化

神経細胞の移動

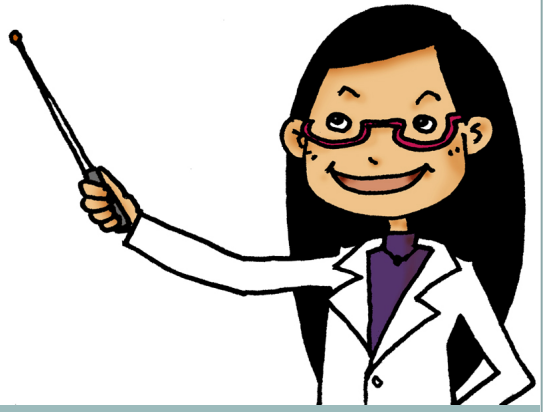
成長円錐と軸索誘導

シナプス形成

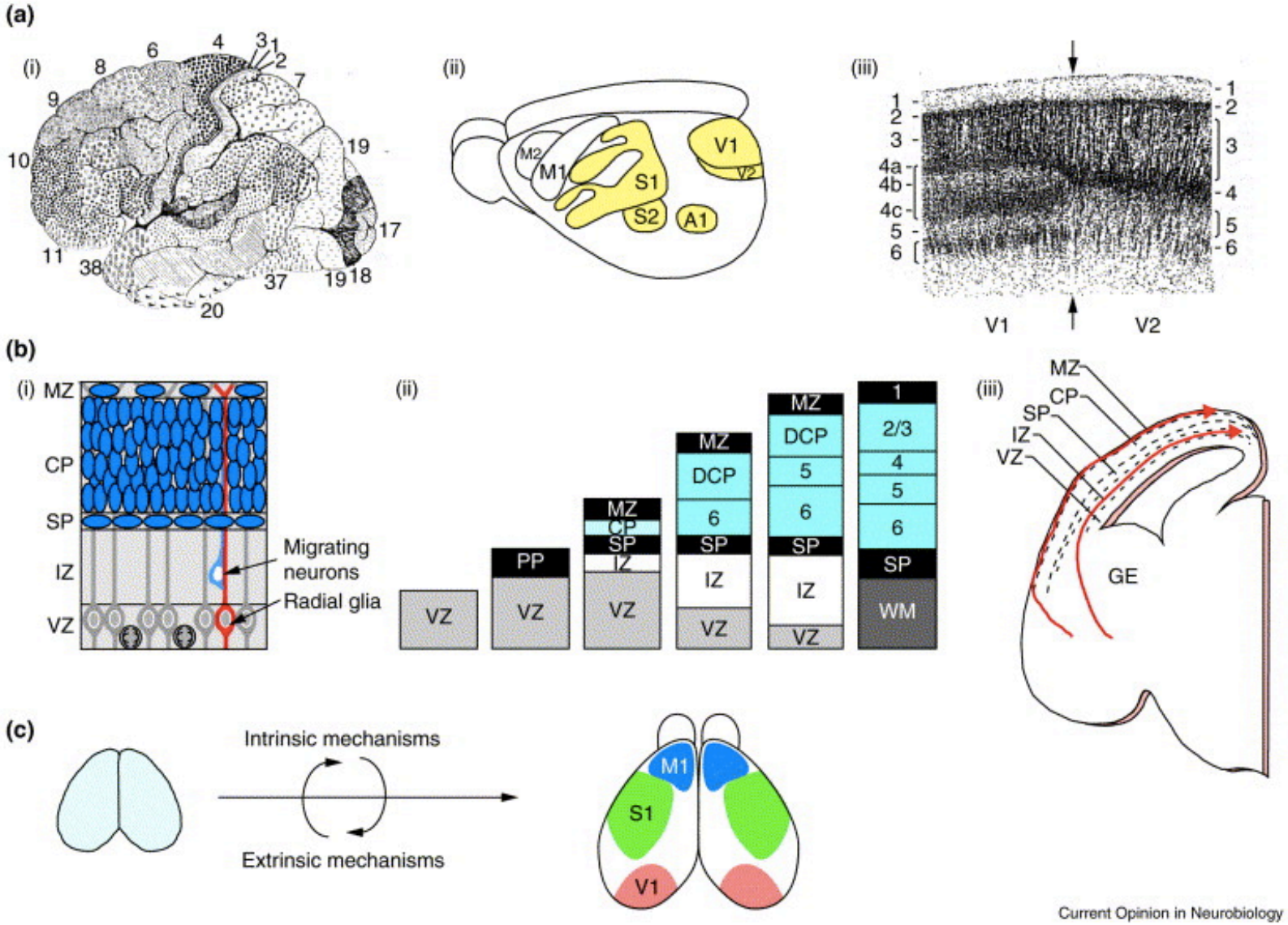
忘れてはいけない
グリア細胞

生後も続く神経新生

大脳皮質形成を中心に
神経発生を概説！

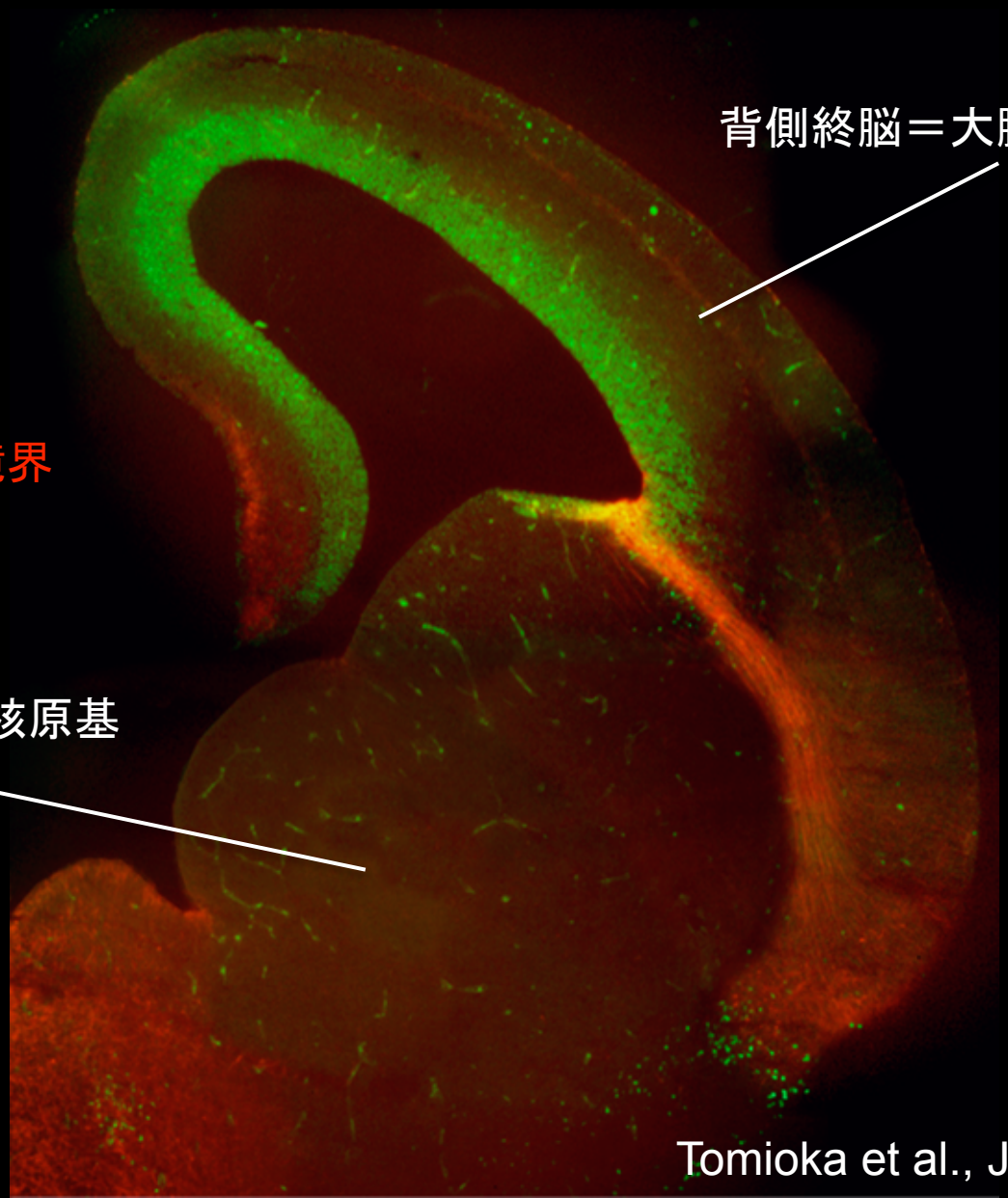


大脳皮質の構造



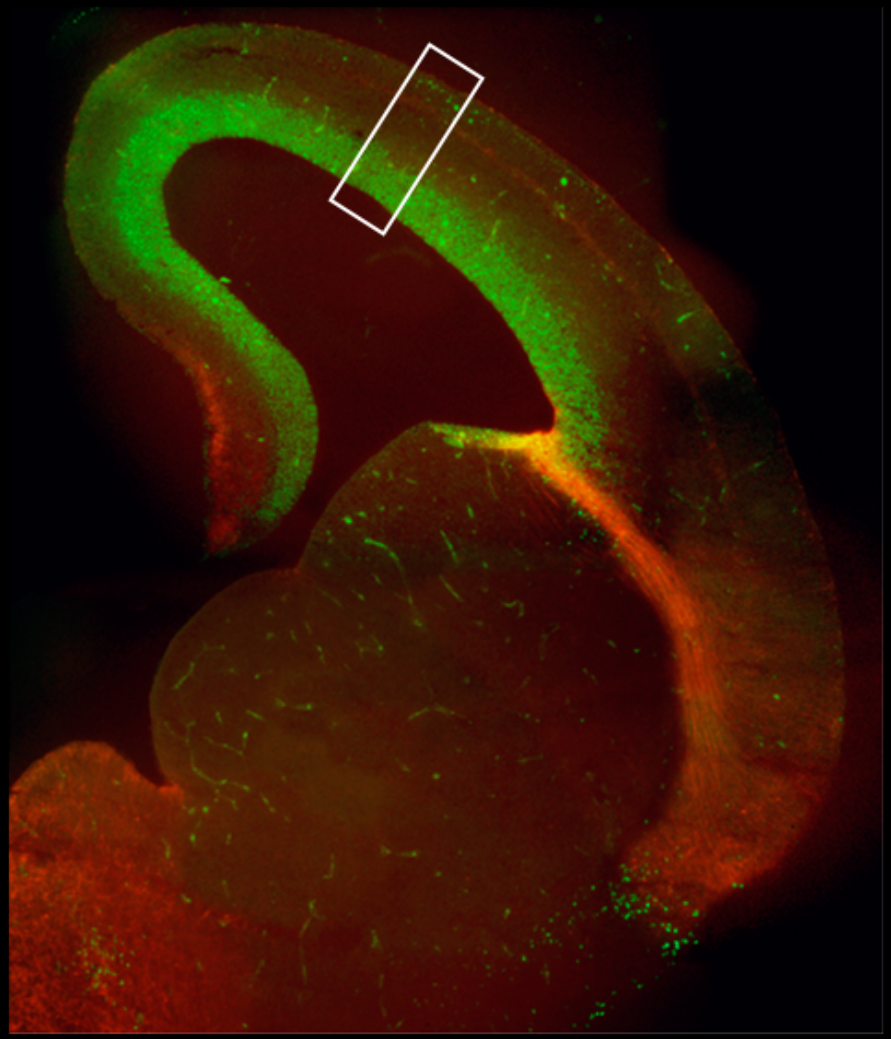
O'Leary & Nakagawa Y: Patterning centers, regulatory genes and extrinsic mechanisms controlling arealization of the neocortex. Curr Opin Neurobiol, 2002

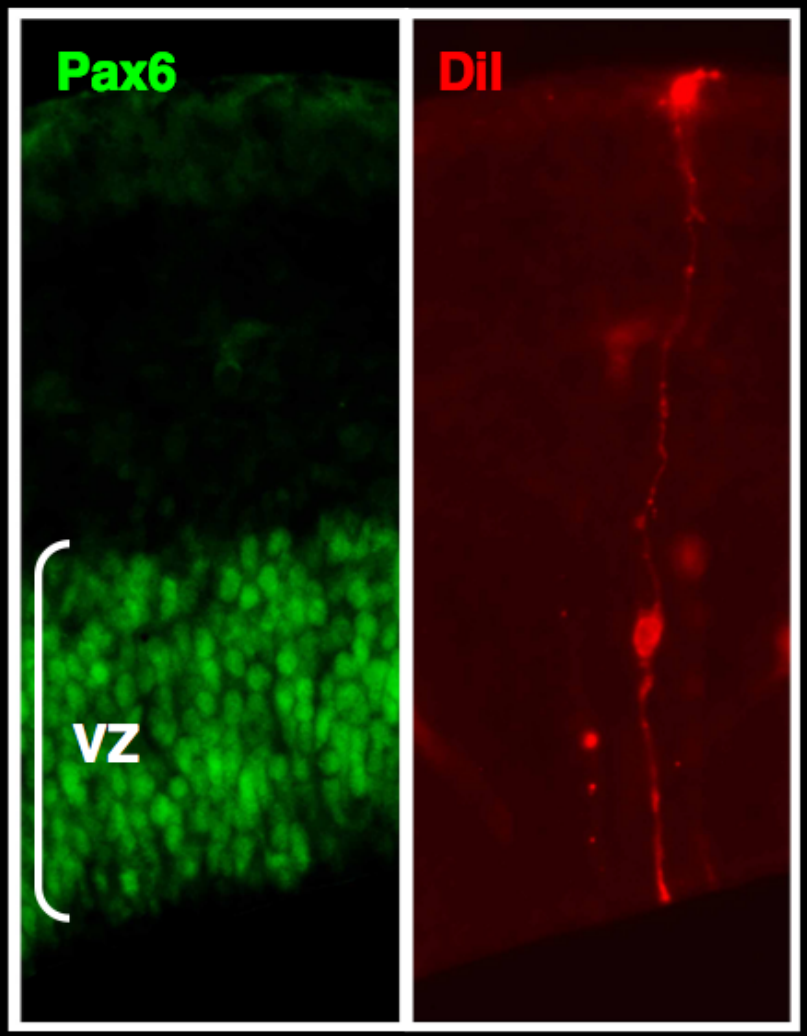
発生途中の終脳



Tomioka et al., J Neurosci, 2000

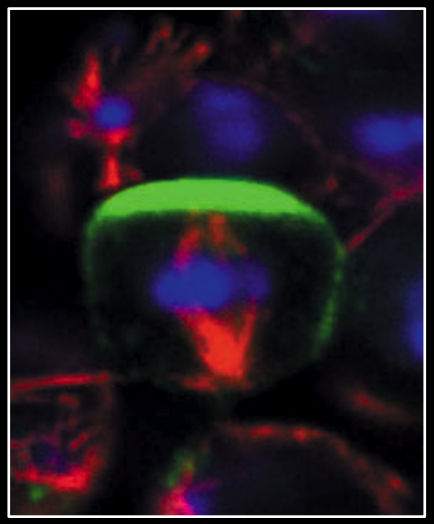
放射状グリア＝神経幹細胞





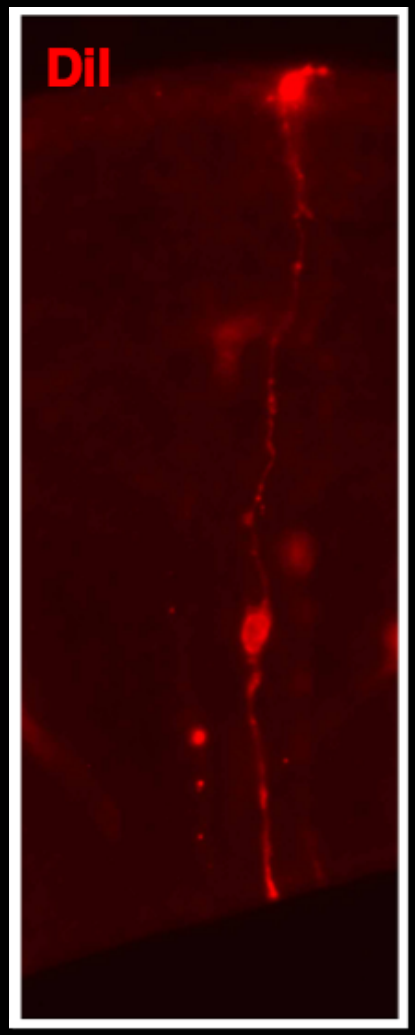
Taken by Dr. Miyata

ショウジョウバエの
神経幹細胞



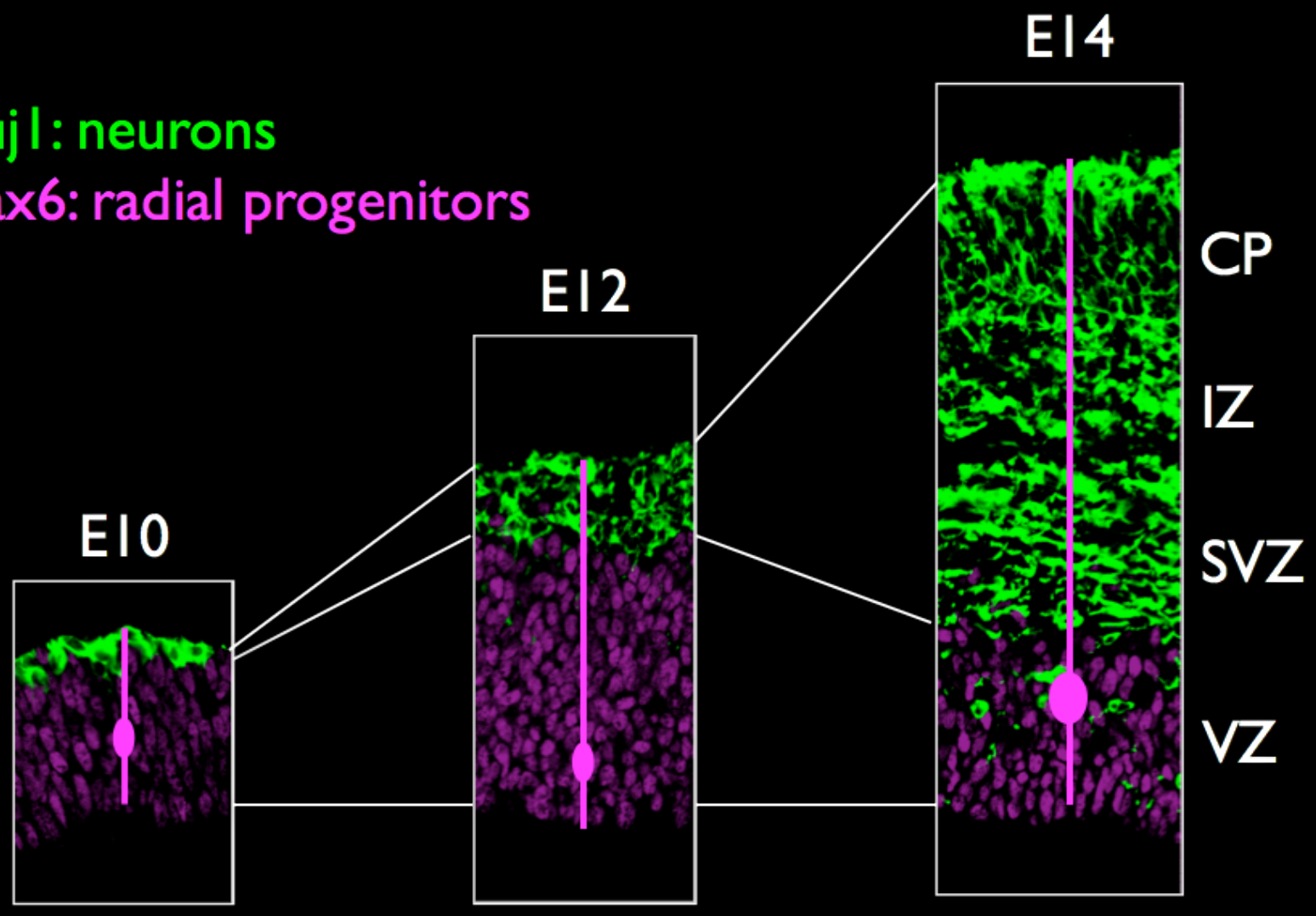
From Matsuzaki
Lab HP@ CDB

哺乳類の
神経幹細胞



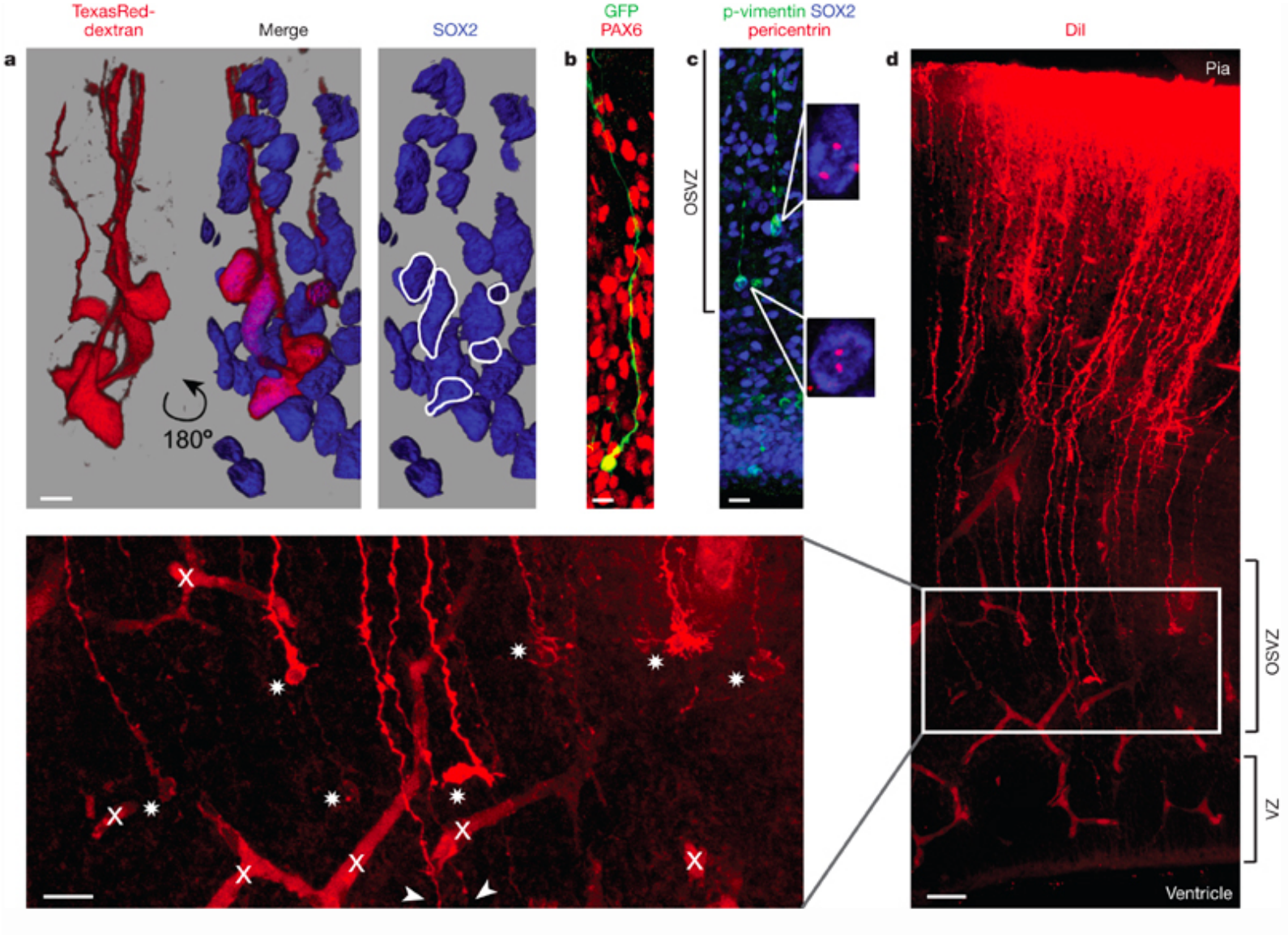
Taken by Dr. Miyata

神経幹細胞は
どんどん丈が長くなる



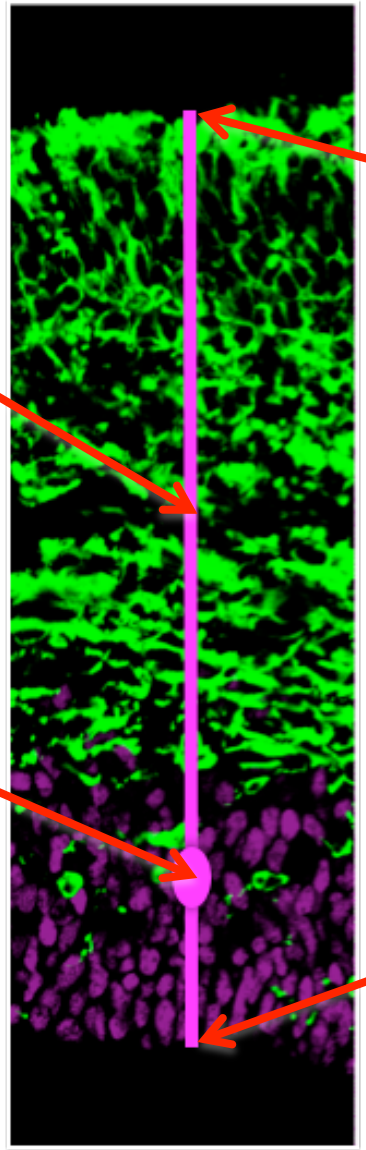
Symmetric division　Asymmetric division

霊長類の神経幹細胞はもっと丈が長くなる



Hansen et al.: Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocoretex. Nature, 2010

丈が長い＝極性が強い＝種々の分子が局在



基底膜側の分子
Cyclin D2, FMRPなど

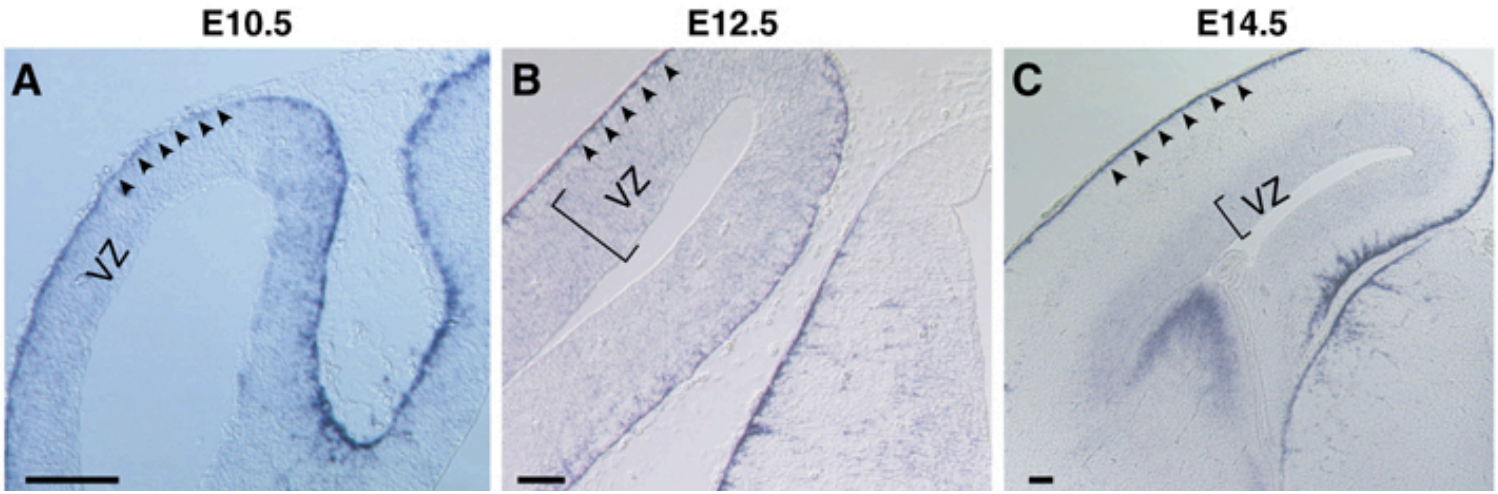
細胞質・膜の分子
脂肪酸結合タンパク質など

核内分子
転写結合因子（Pax6）など

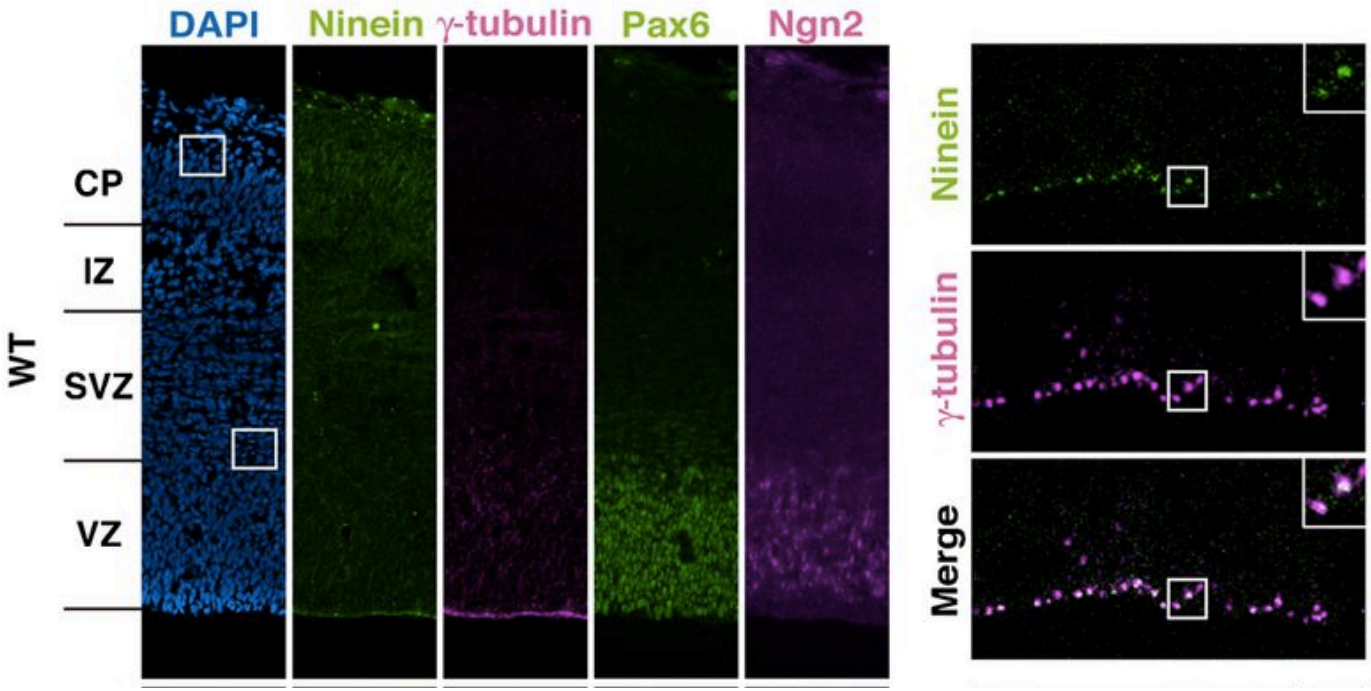
脳室側の分子
細胞接着分子、極性分子、
中心体分子など

丈が長い＝極性が強い＝種々の分子が局在

Cyclin D2 mRNA
(Tsunekawa et al., EMBO J, 2012)

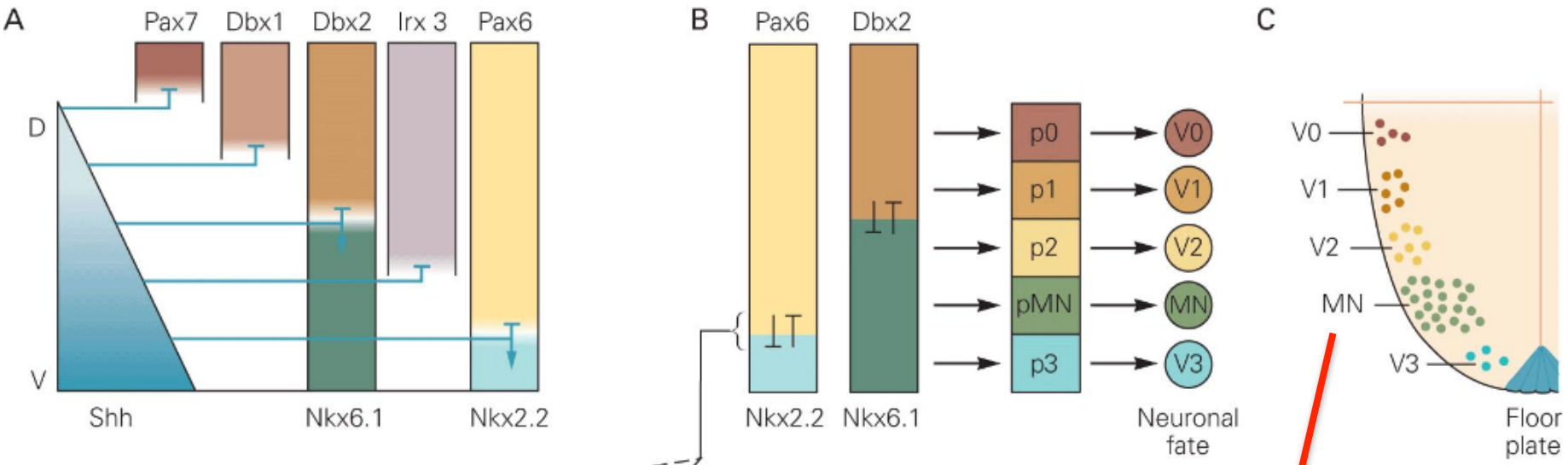


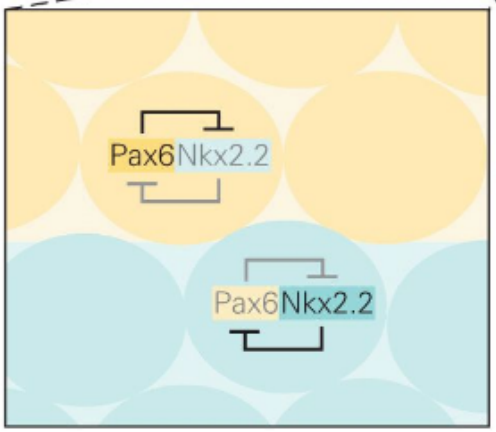
Centrosomal proteins
(Shinohara et al., Biol Open, 2013)



復習

SHH濃度勾配による神経管の背腹パターン化



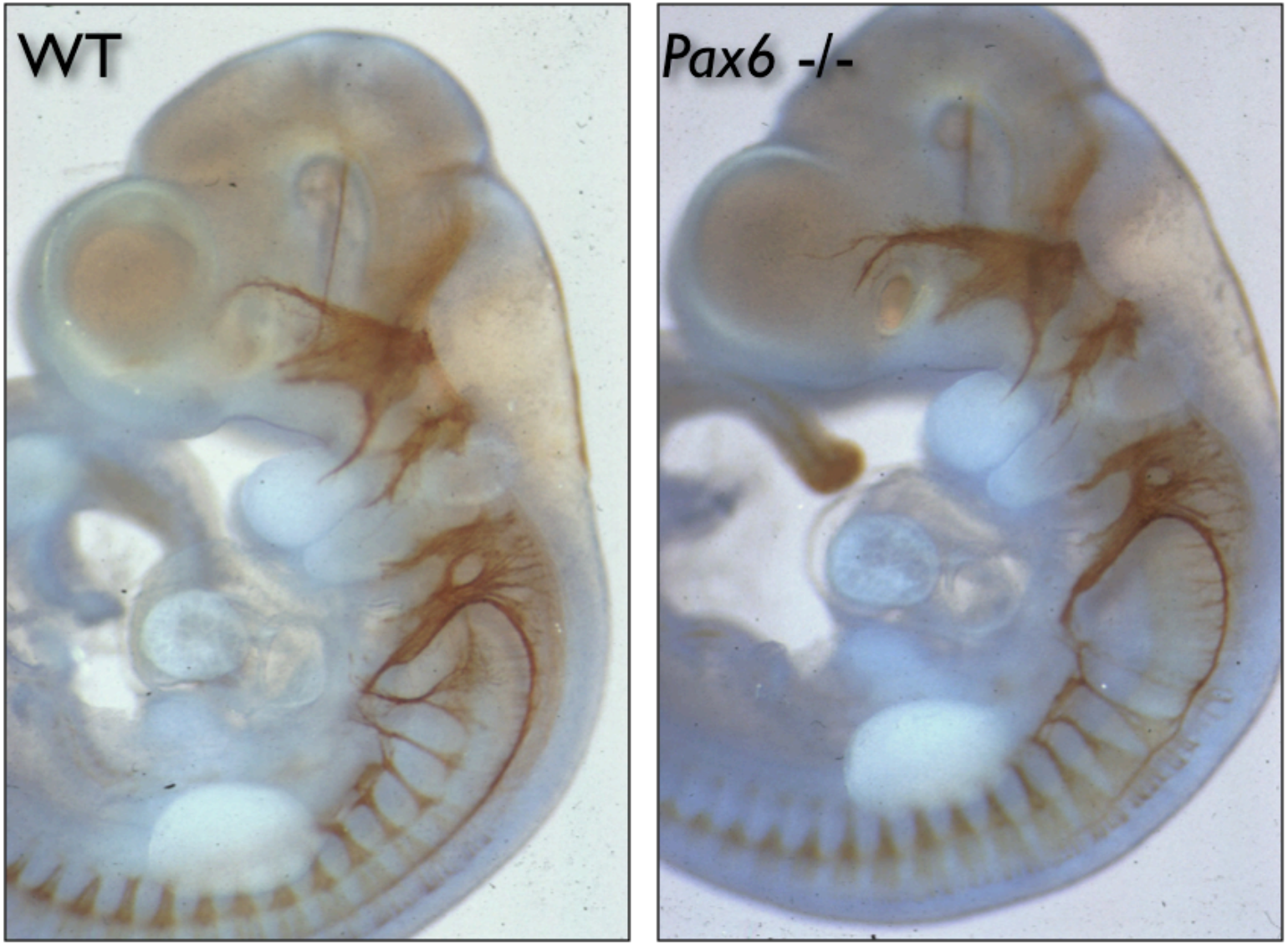


運動神経核を形成

カンデル神経科学図52-9

復習

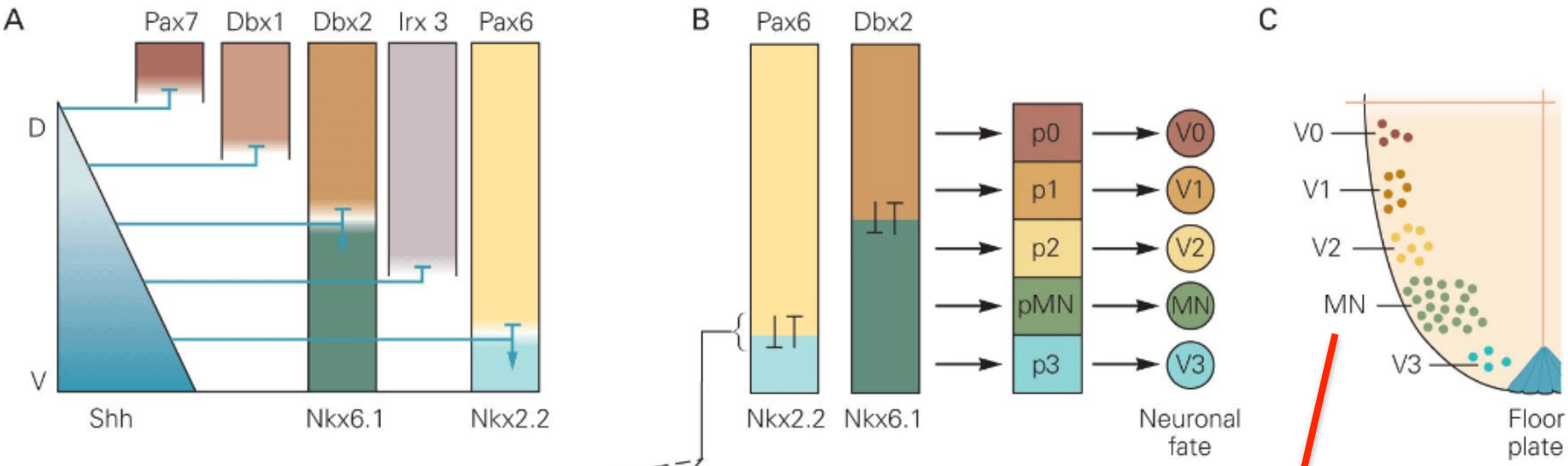
クイズ：どこが違うでしょう？

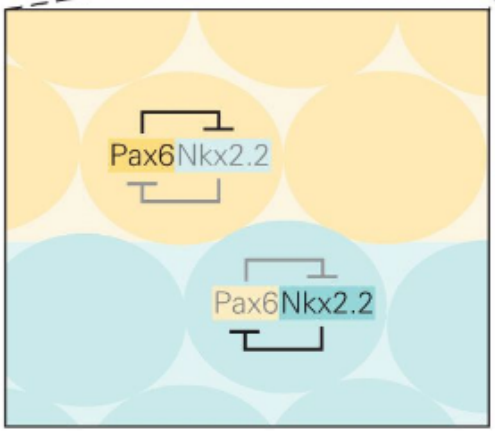


Osumi et al., Development, 1997

復習

SHH濃度勾配による神経管の背腹パターン化

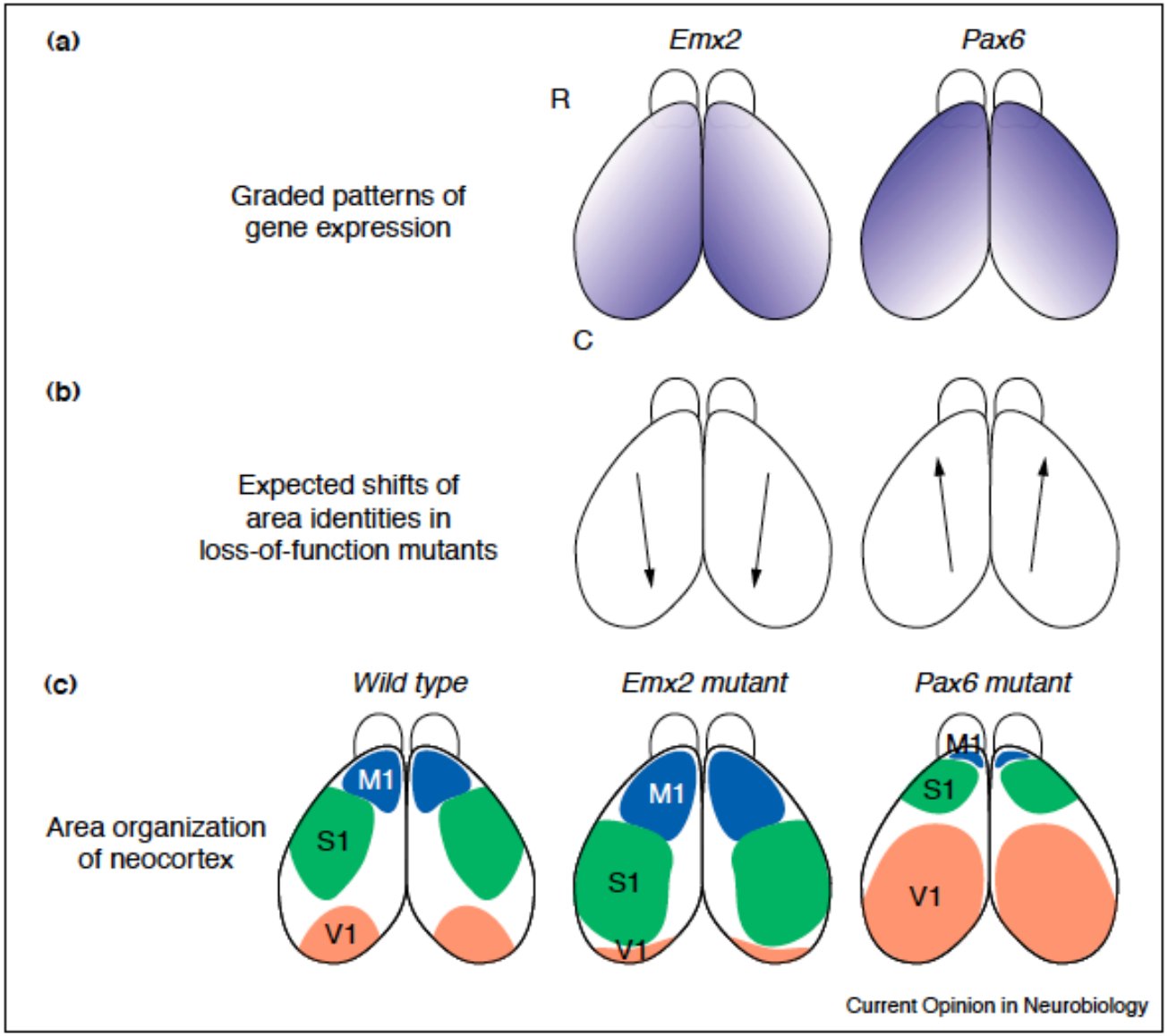




Pax6が働かないと
形成されなくなる
（V3領域が広がる）

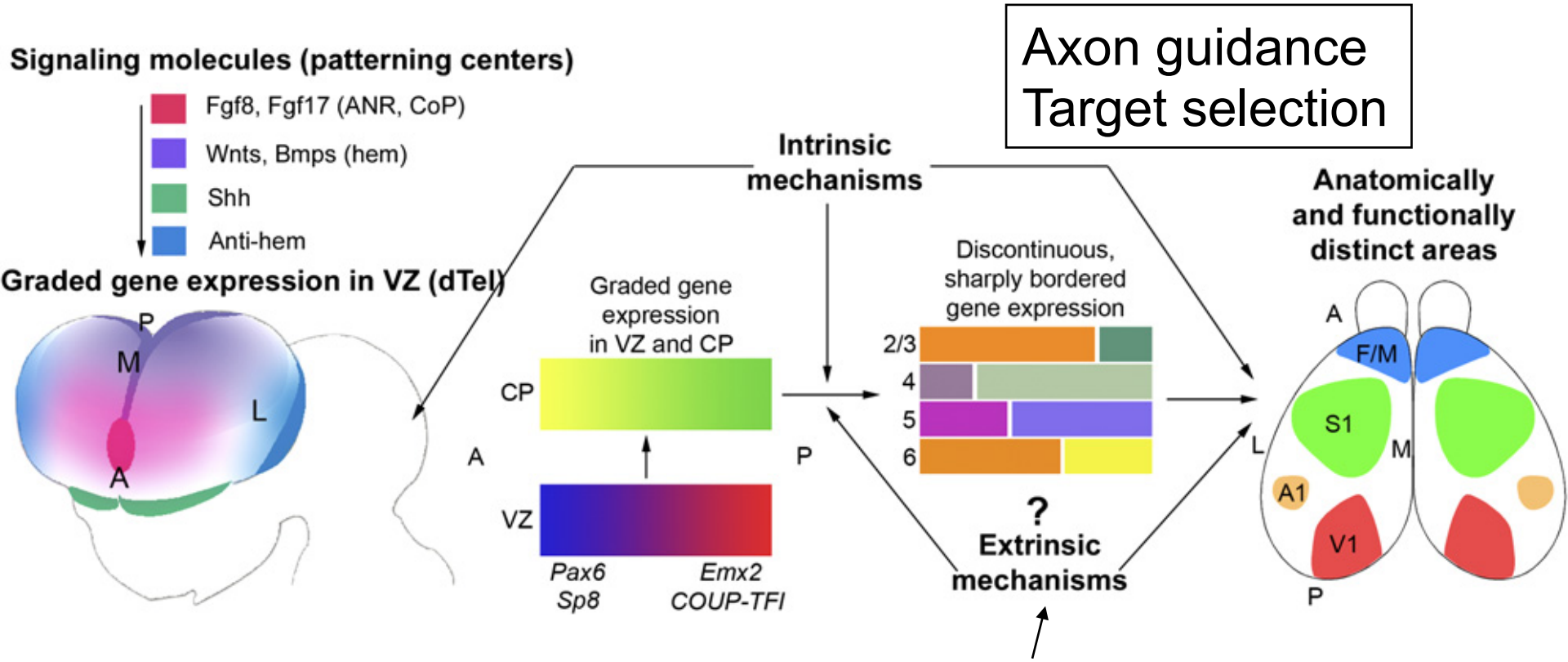
カンデル神経科学図52-9

大脳皮質原基の「パターン化」



O'Leary & Nakagawa Y: Patterning centers, regulatory genes and extrinsic mechanisms controlling arealization of the neocortex. Curr Opin Neurobiol, 2002

大脳皮質原基「パターン化」のメカニズム



Axon guidance
Target selection

Influence of
thalamic axons

O'Leary et al.: Area patterning of the mammalian cortex. Neuron, 2007

神経発生のポイント

始まりは管

神経幹細胞は細長い

神経管の領域化

神経細胞の移動

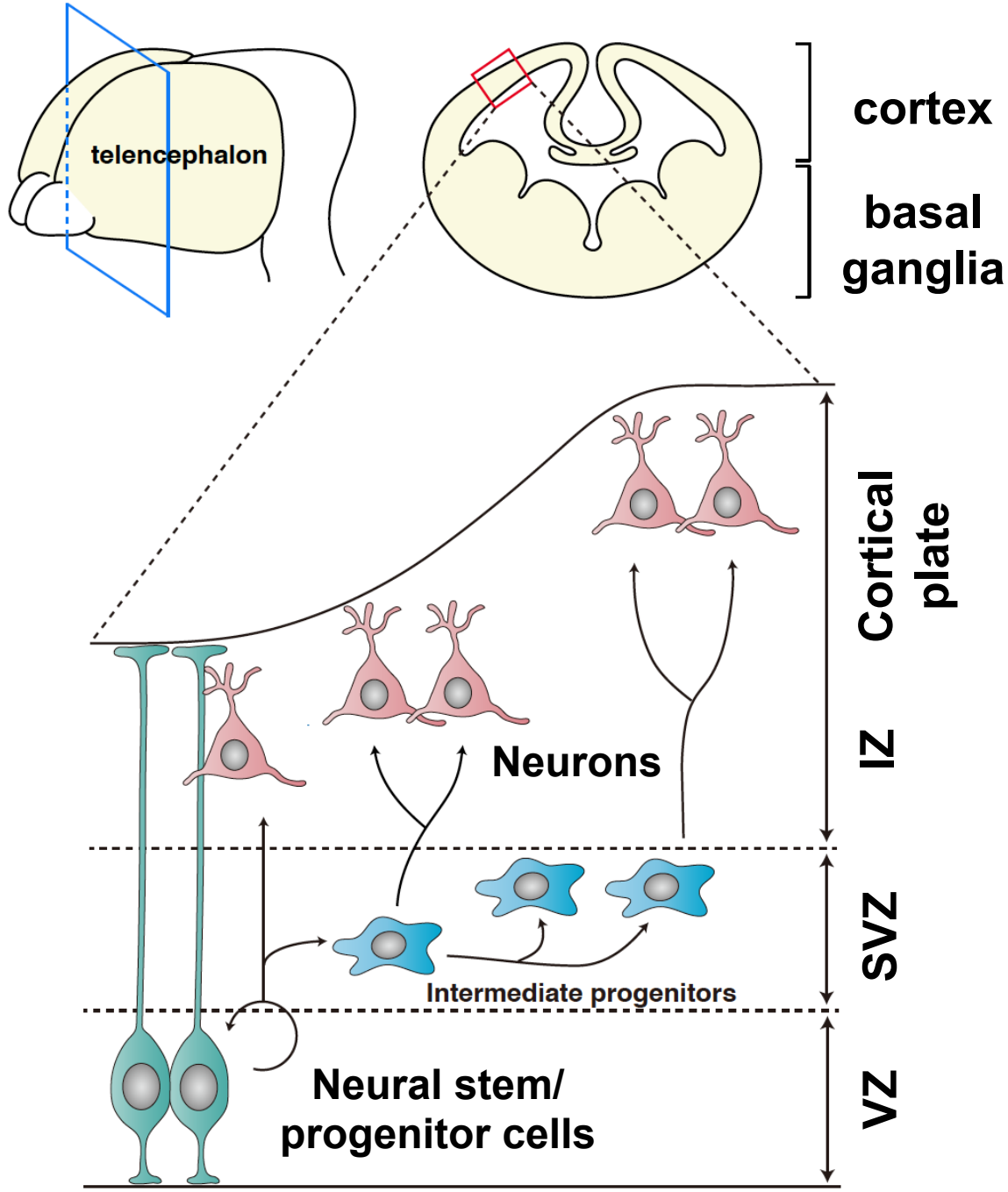
成長円錐と軸索誘導

シナプス形成

忘れてはいけない
グリア細胞

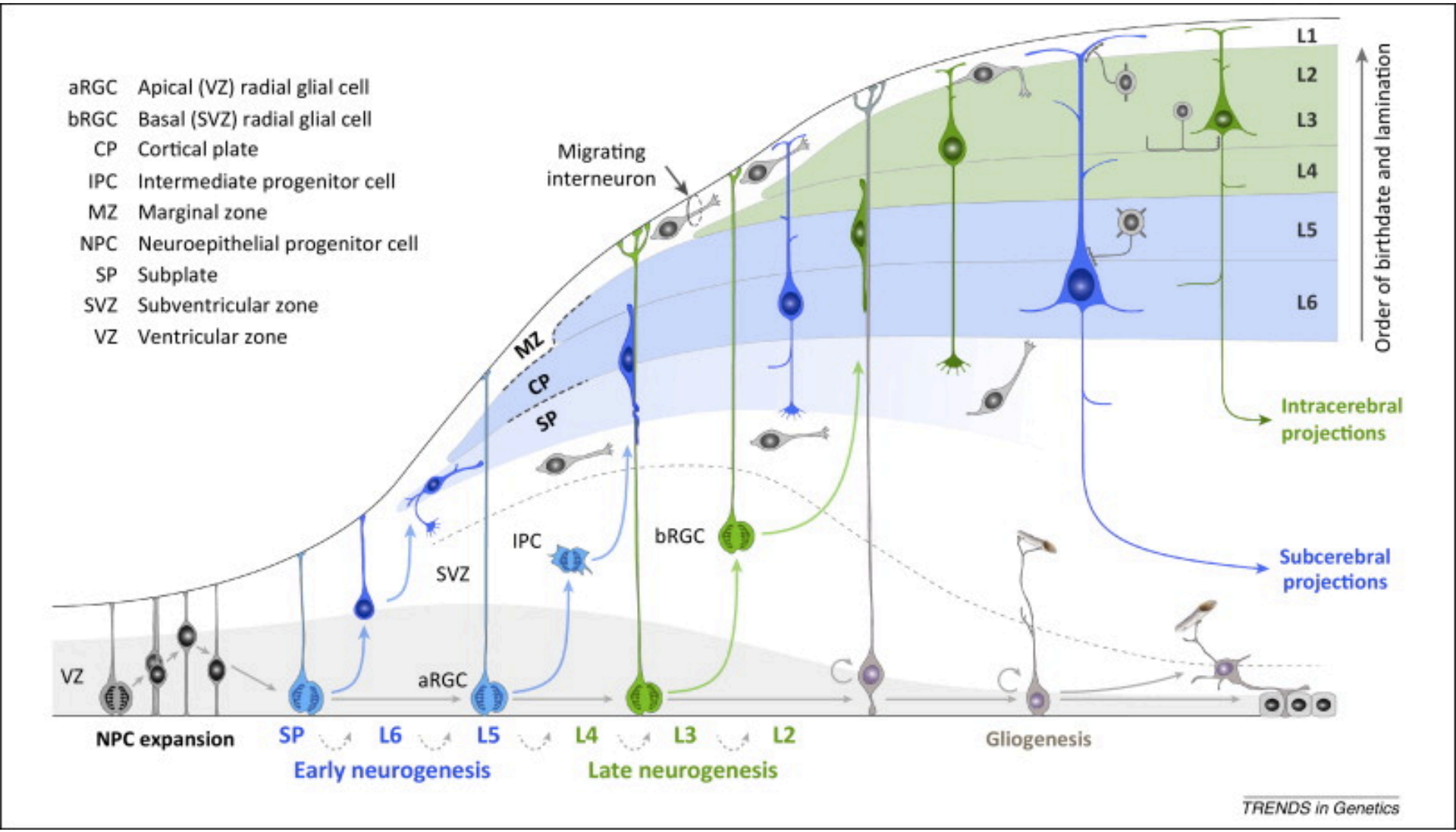
生後も続く神経新生

神経細胞の移動による大脳皮質構築



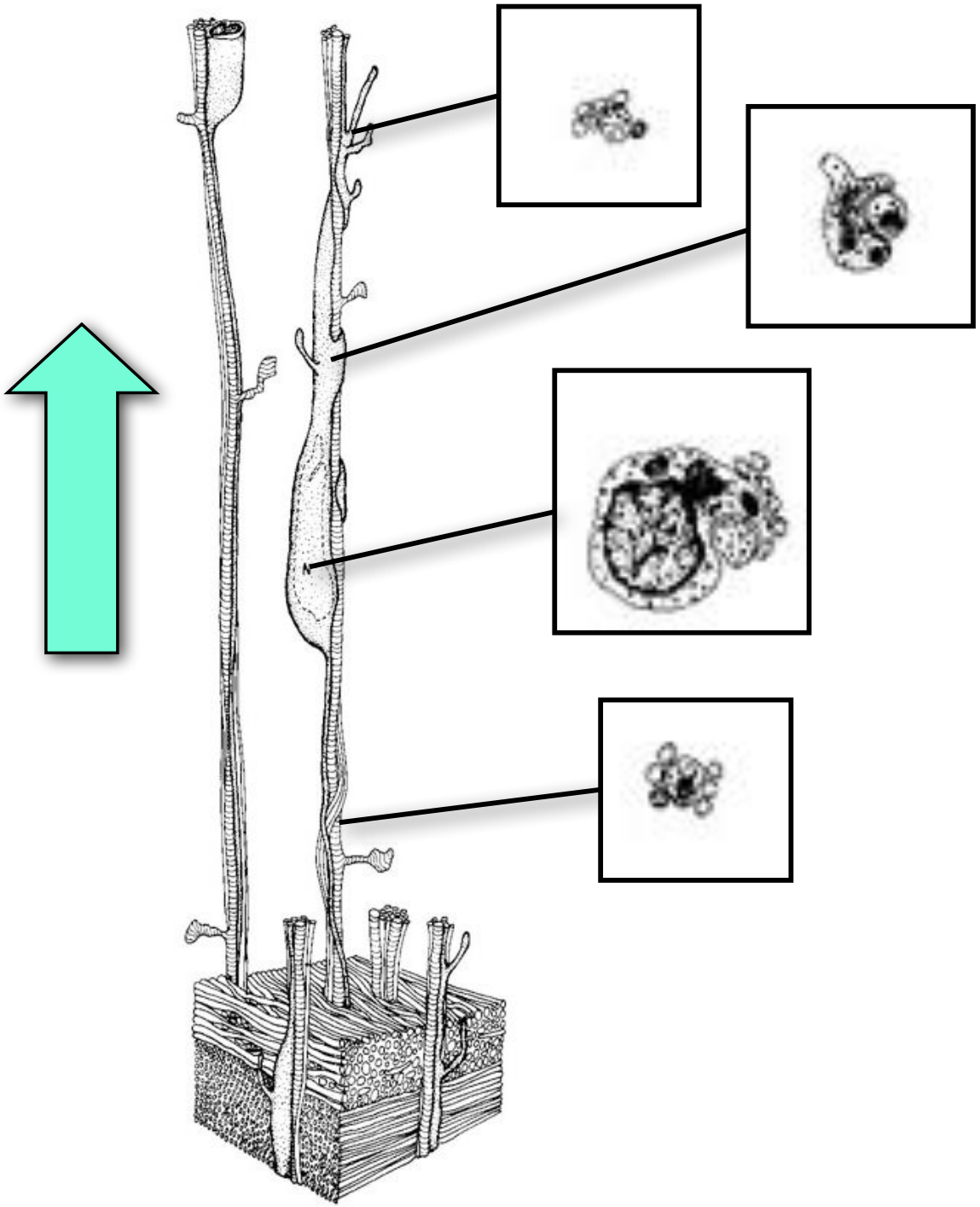
吉川貴子原図

より詳しく描くと……



Shibata et al.: From trans to cis: transcriptional regulatory networks in neocortical development. Trends Genet, 2014

神経細胞の放射状移動



Rakic, J Comp Neurol, 1972

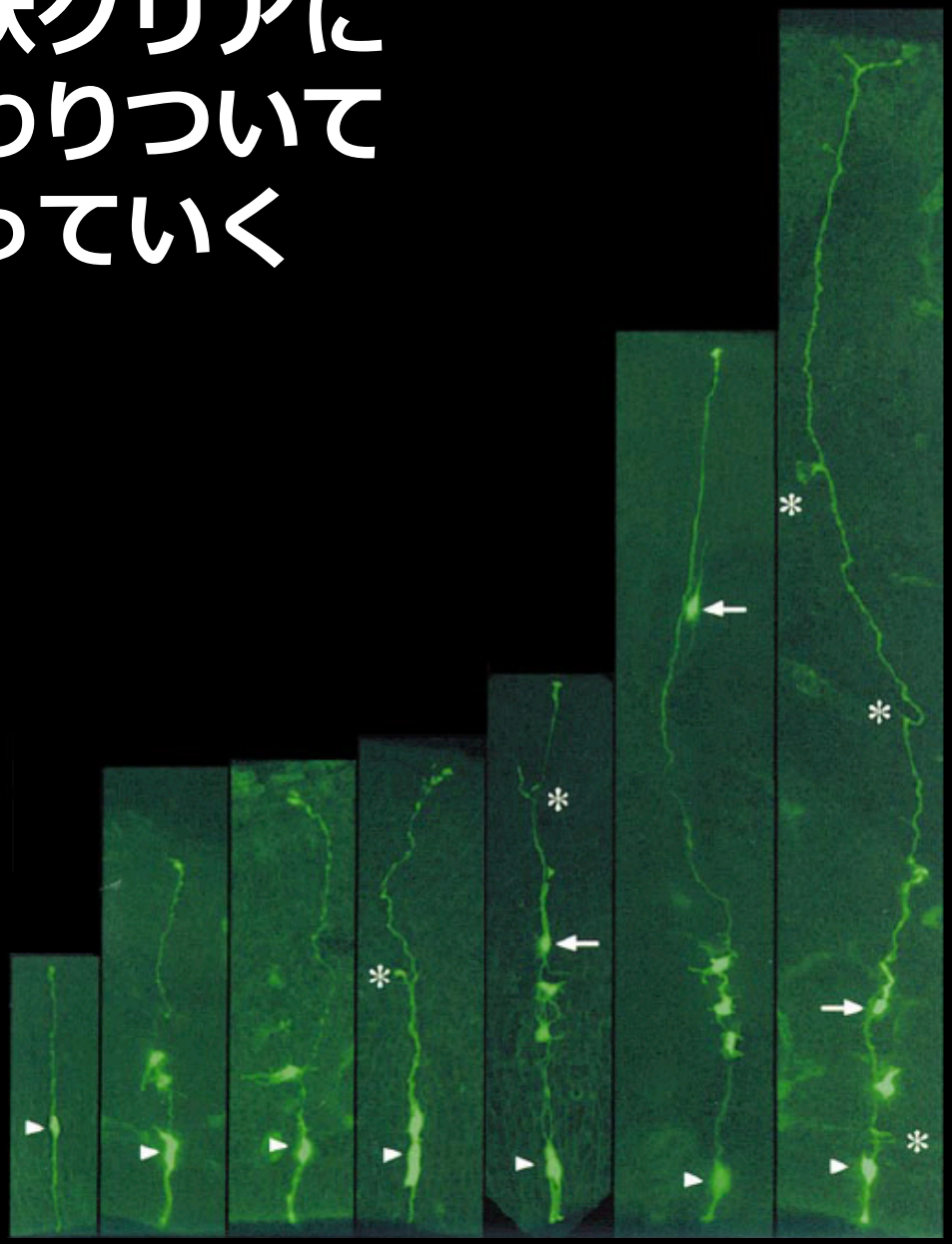
Prof. Stephen C
Noctor@UC Davis

神経幹細胞の分裂と神経細胞の移動

Movie from Noctor et al., Nature, 2001

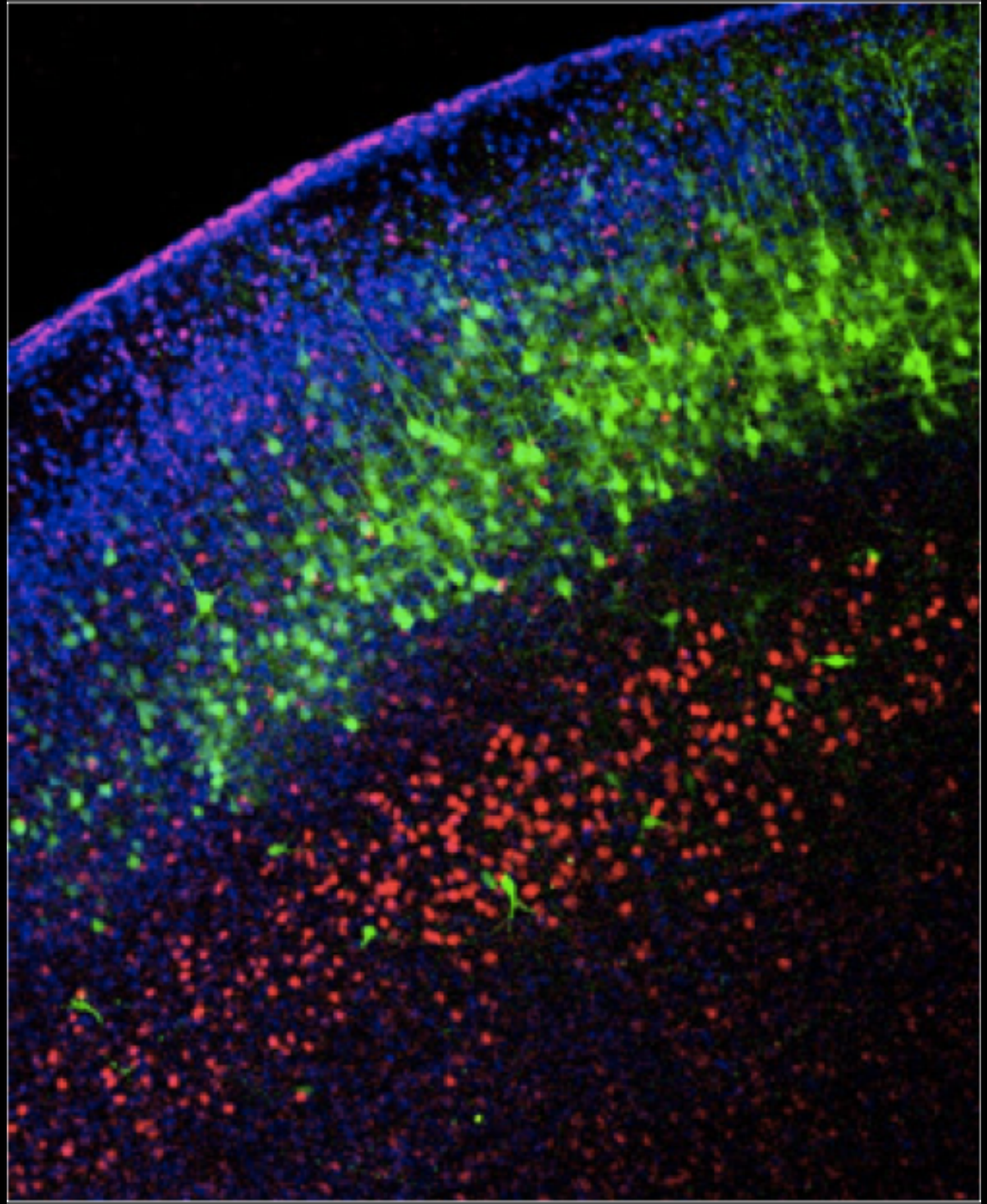
Prof. Stephen C Noctor@UC Davis

放射状グリアにまとわりついて登っていく



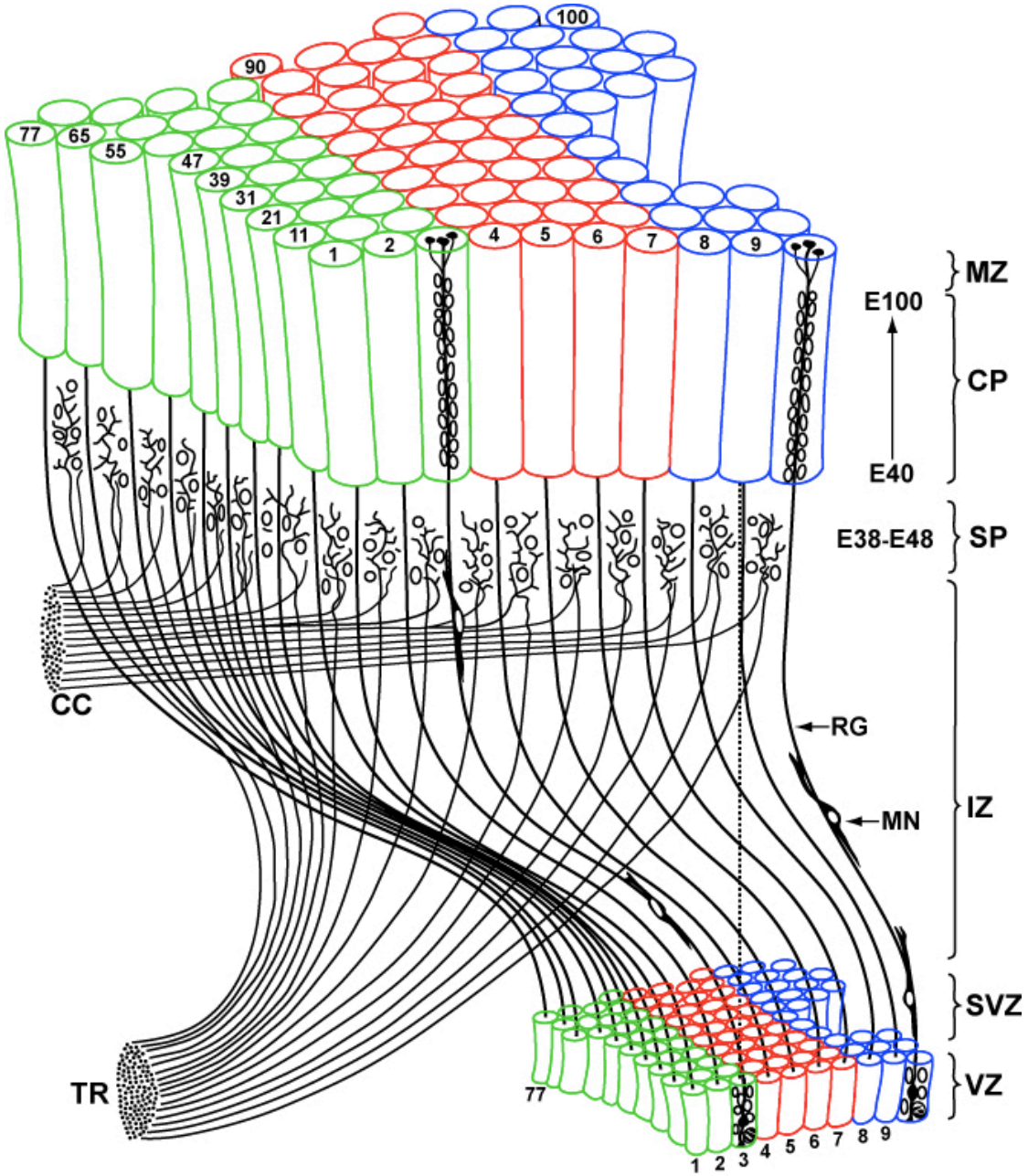
Noctor et al., Nature, 2001

大脳皮質の層構造



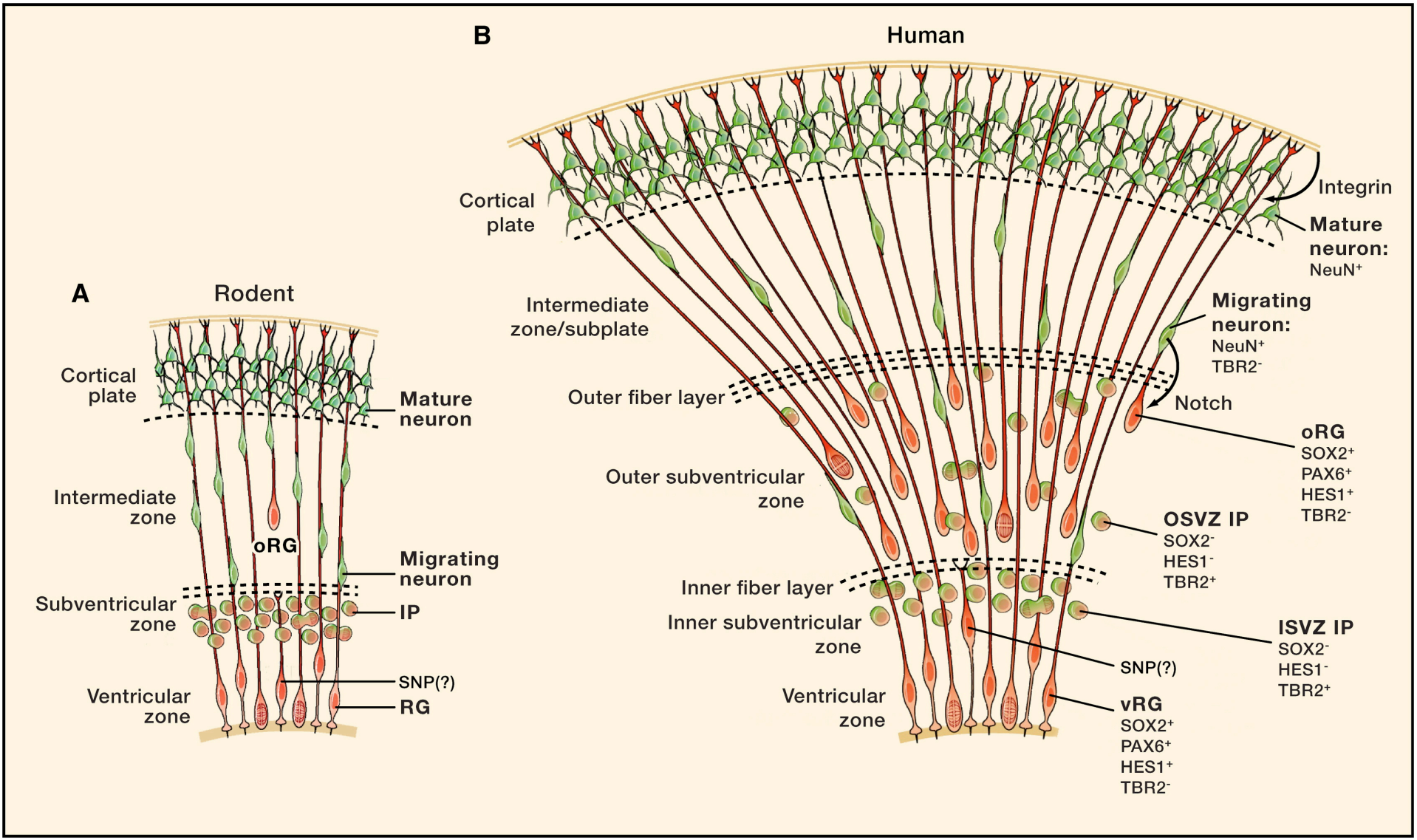
Michele Lab
@Institute Valrose

カラム構造構築？



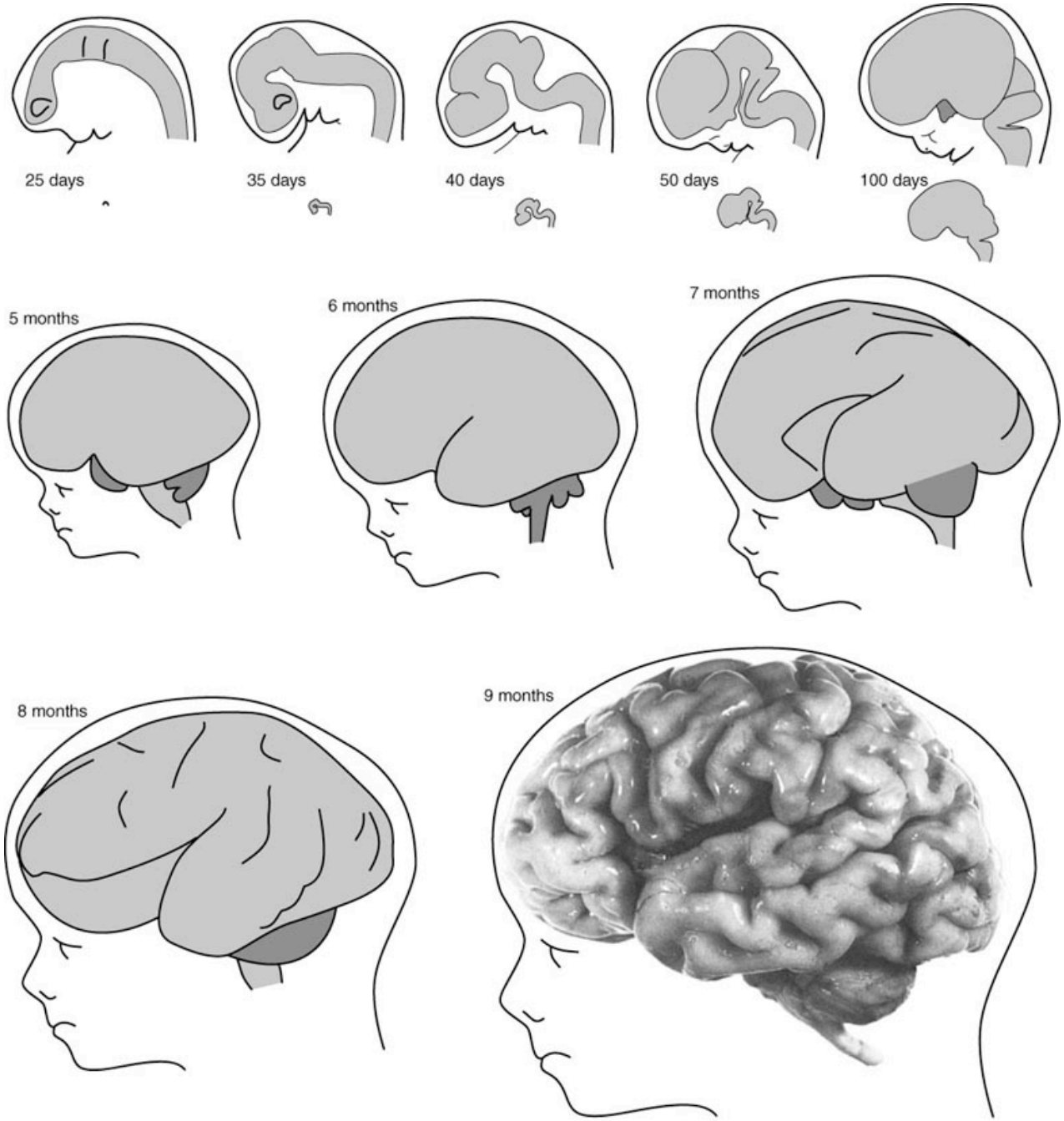
Rakic, Cerebral Cortexより改変：Rob Hevnerより

大きな霊長類型脳をつくるためのキーポイント！



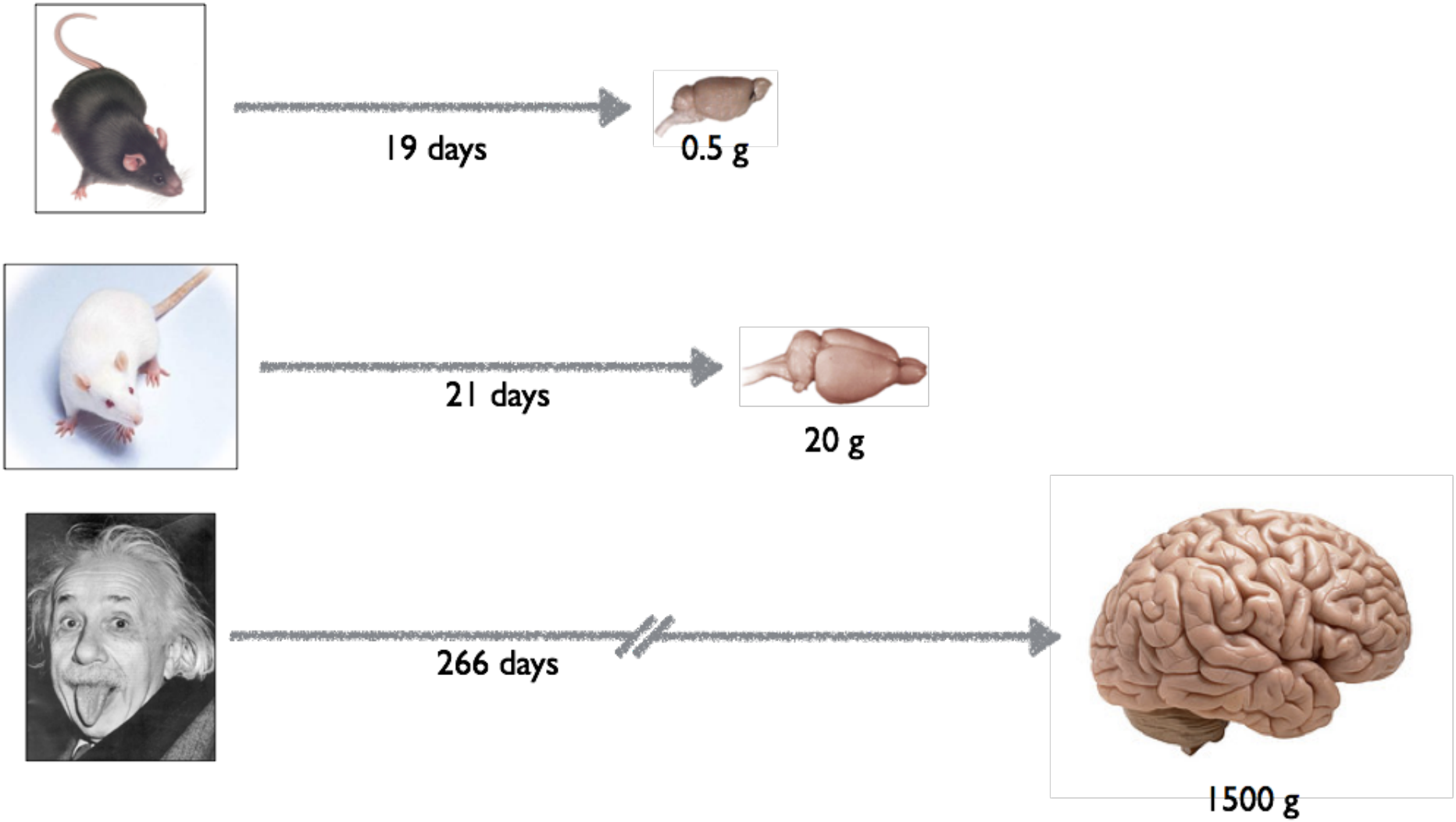
Lui et al.: Development and evolution of the human neocortex. Cell, 2011

ヒトの脳の発生



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

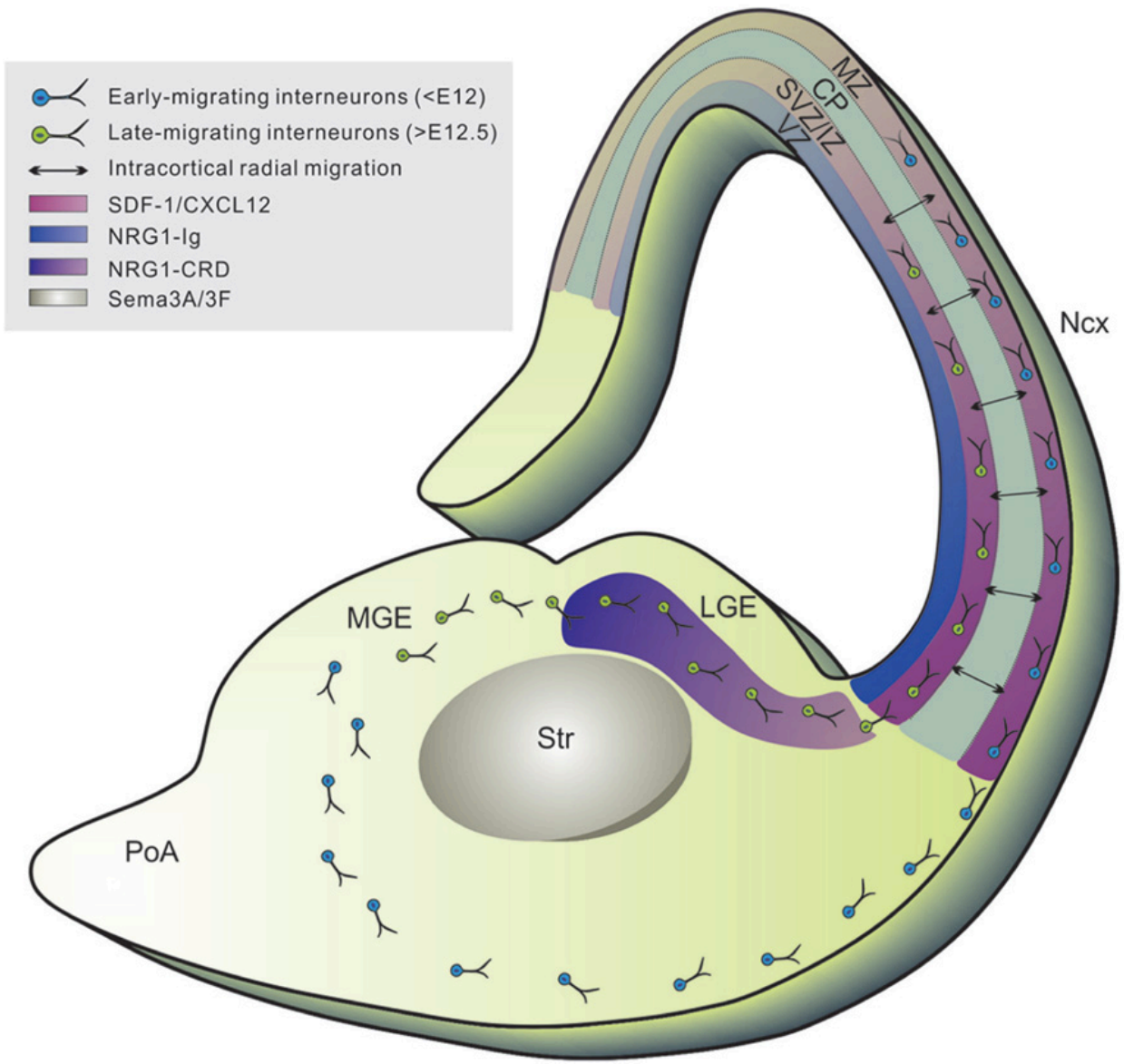
細長い神経幹細胞の持続的な神経新生が大きな脳を作るのに役立ったのでは？



Inside Out

Image: Walt Disney Studio

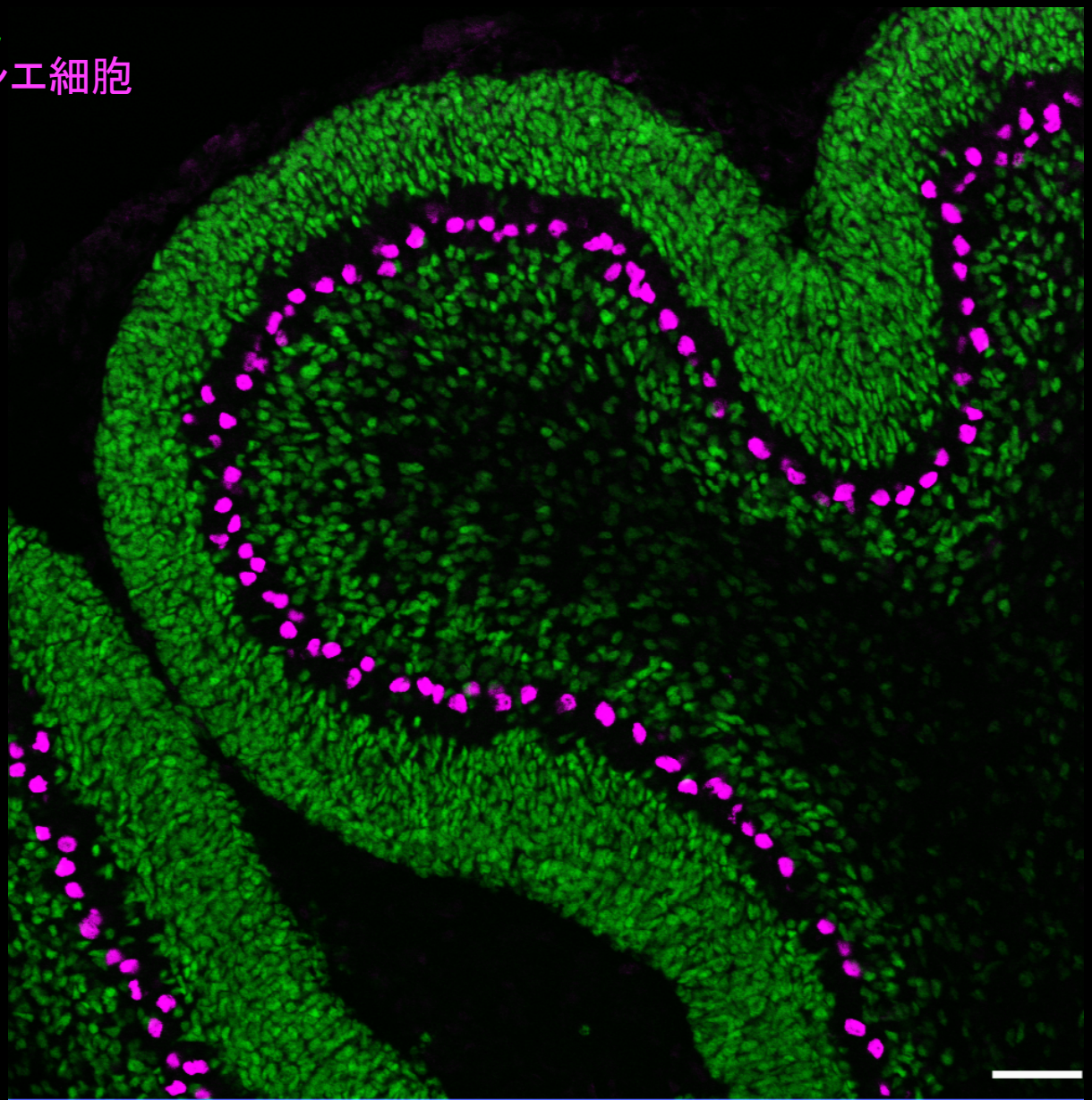
接線方向の移動（tangential migration）



Sultan et al.: Production and organization of neocortical interneurons. Front Cell Neurosci, 2013

小脳原基における神経細胞の移動

Pax6: 顆粒細胞
Foxp2：プルキンエ細胞



杉山（未発表）

キーワード

- 神経発生の分子メカニズム
  - 神経細胞産生 neurogenesis
  - 神経細胞移動 neuronal migration
  - 軸索伸張 axon extension
  - シナプス形成 synapse formation
  - 神経細胞の生存 neuronal survival
  - グリア細胞産生 gliogenesis
  - 髄鞘形成 myelin formation
- 神経発生の軽微な異常が精神疾患に関係