

# 医学部発生学(11):中枢神経系II



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

# 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

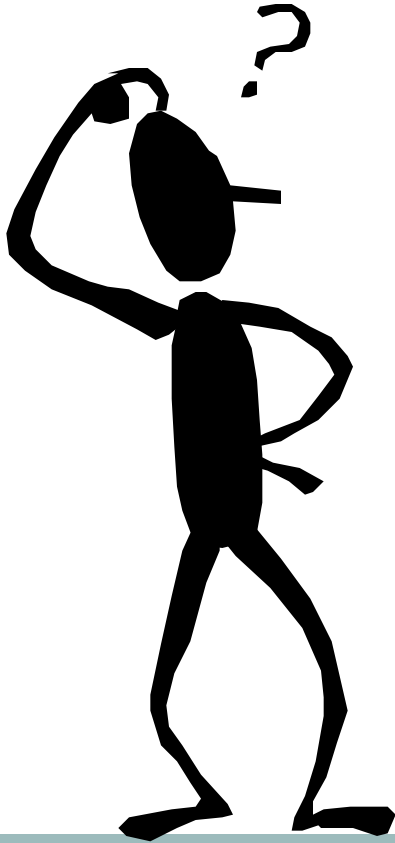
成長円錐と軸索誘導

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 = 100,000,000,000個  
1 個の神経細胞に1000個のシナプス  
100,000,000,000,000個の結合！！！！

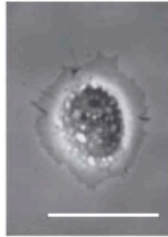


# 神経軸索伸張

A Developmental stages of a neuron grown in culture

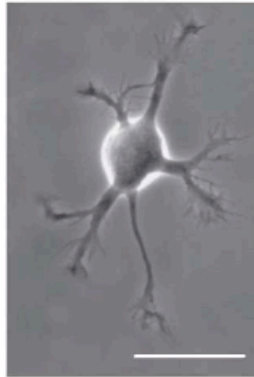
Stage 1

Lamellipodia formation



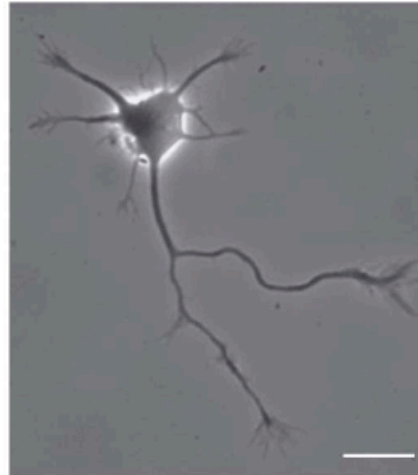
Stage 2

Neurite formation



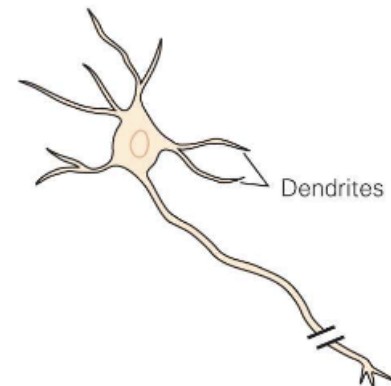
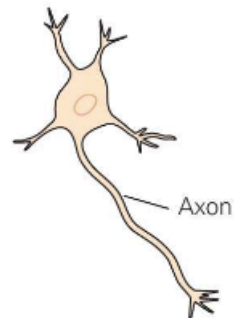
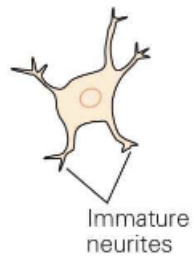
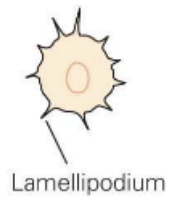
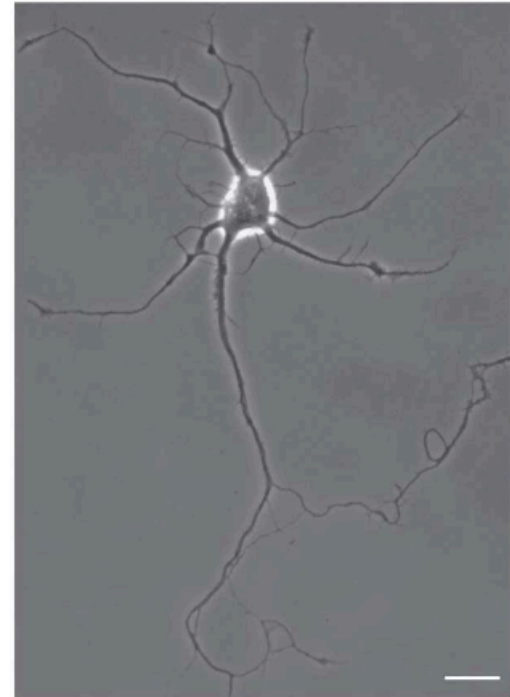
Stage 3

One neurite becomes an axon



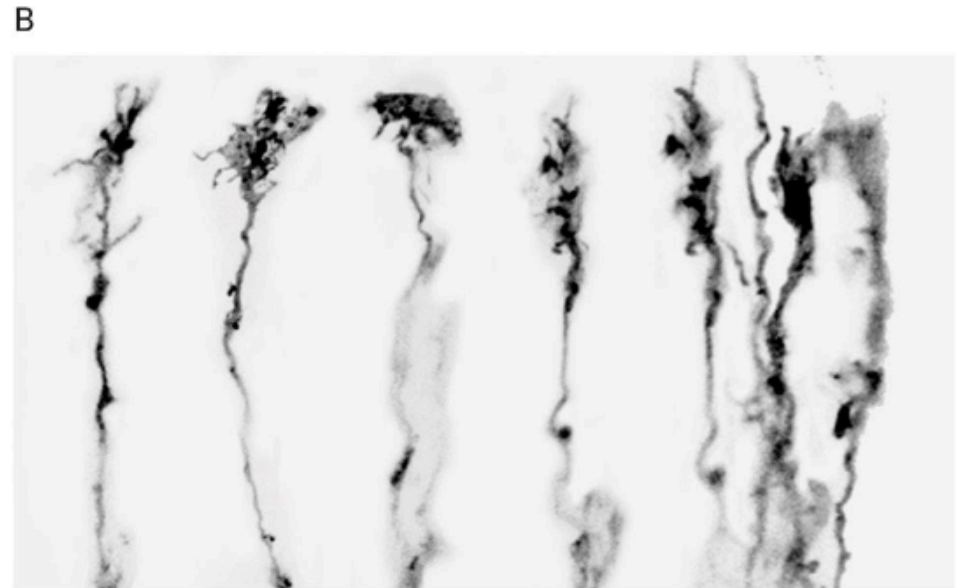
Stage 4

Other neurites become dendrites





# 神経軸索伸張

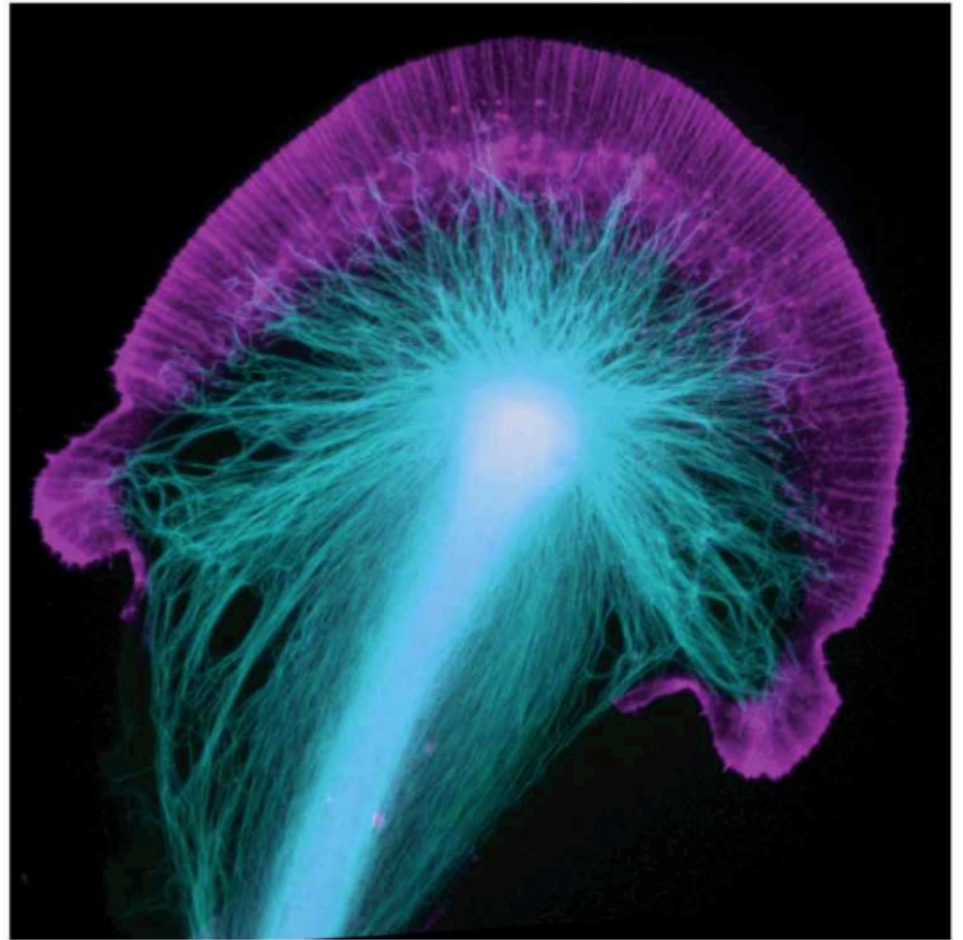
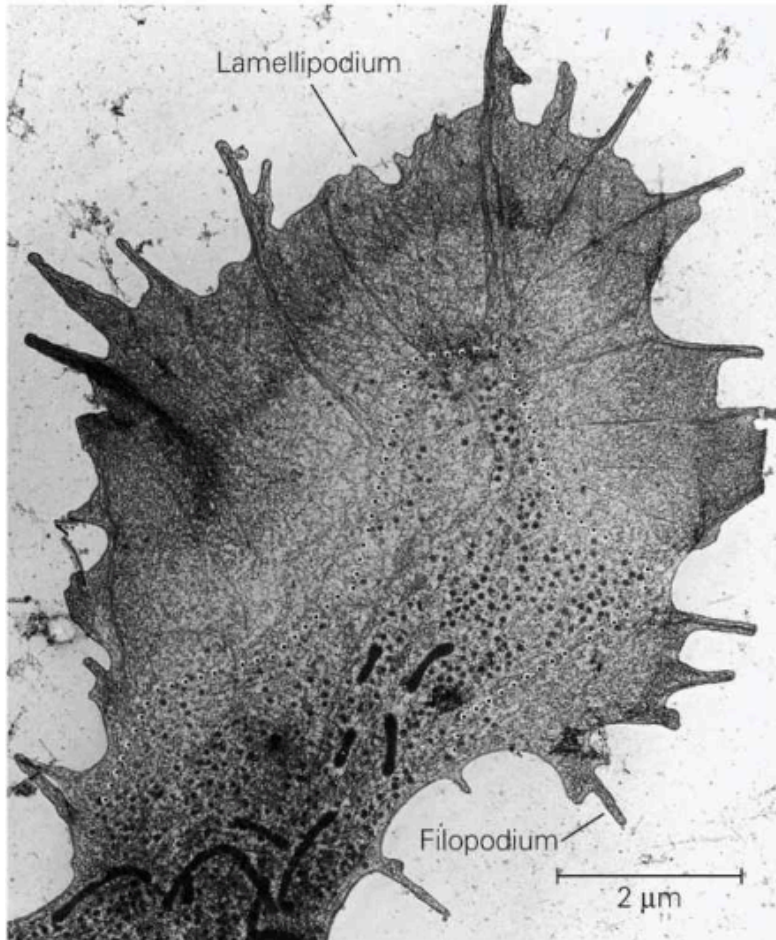


カンデル神経科学より



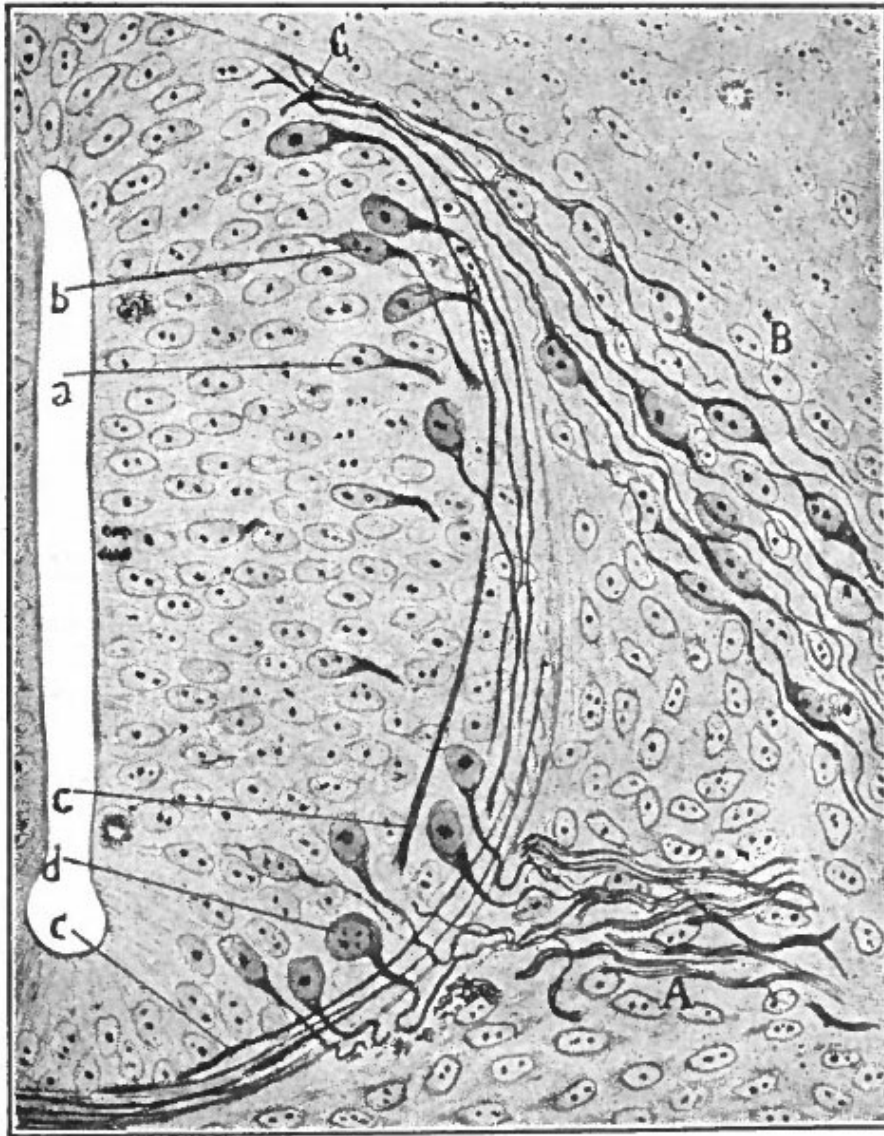
<http://jcb.rupress.org/content/213/2/261.full>

# 成長円錐



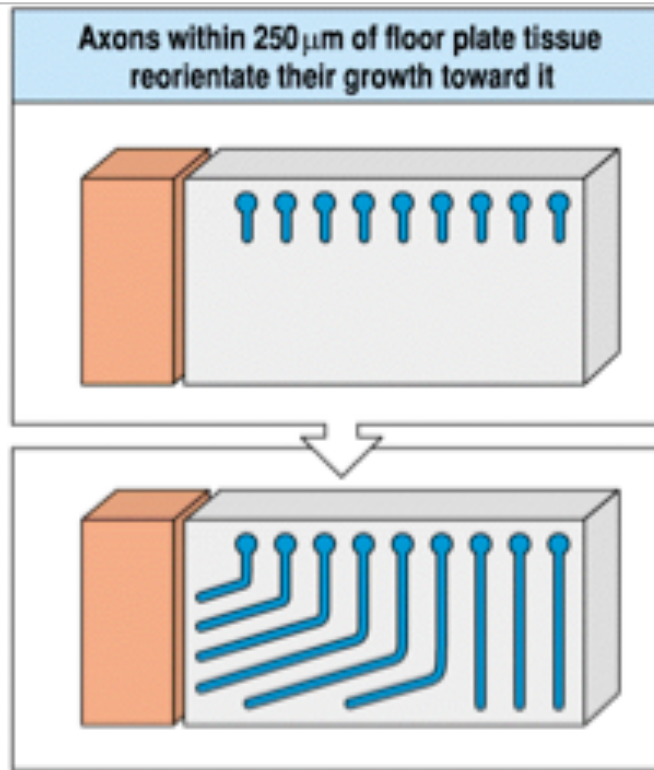
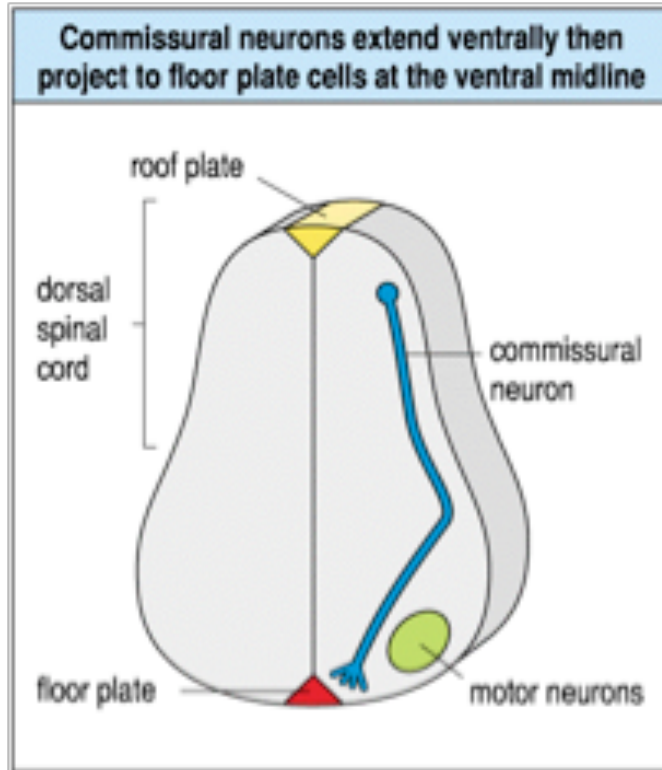


# カハールが考えたこと……

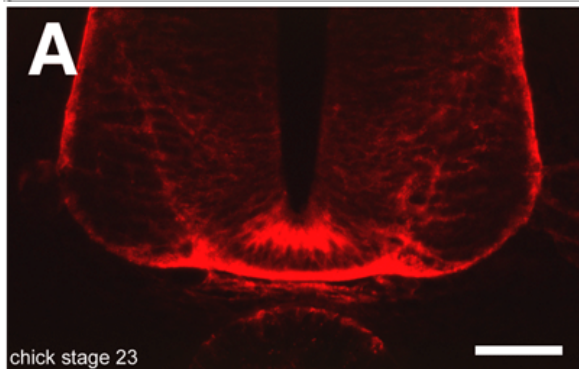




# 軸索誘引因子が発見



Marc Tessier-Lavigne

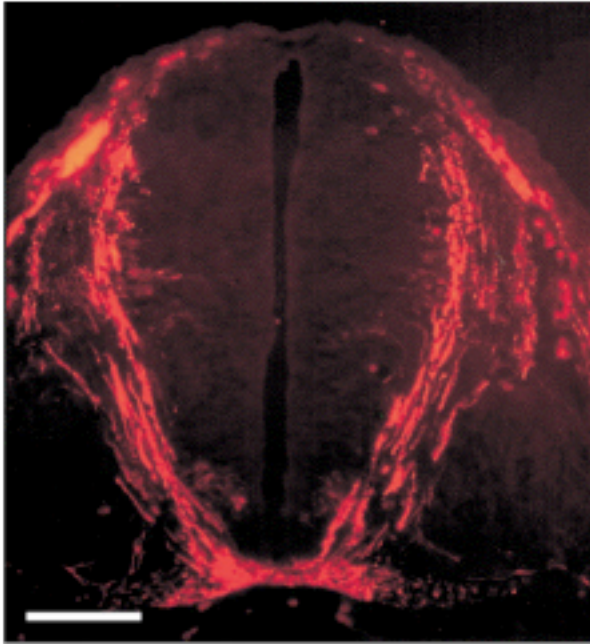


Tessier-Lavigne et al., nature, 1988; Kennedy et al., Cell, 1994; Kennedy et al., J Neurosci, 2006

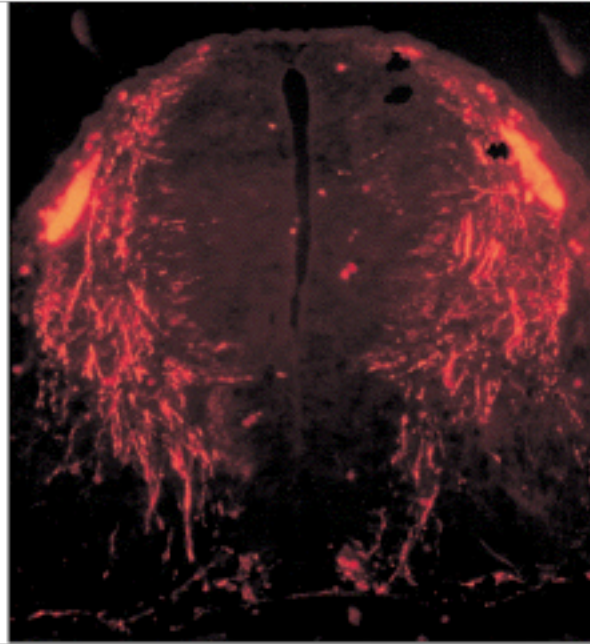


# KOマウスでも確認

野生型



Netrin KOマウス

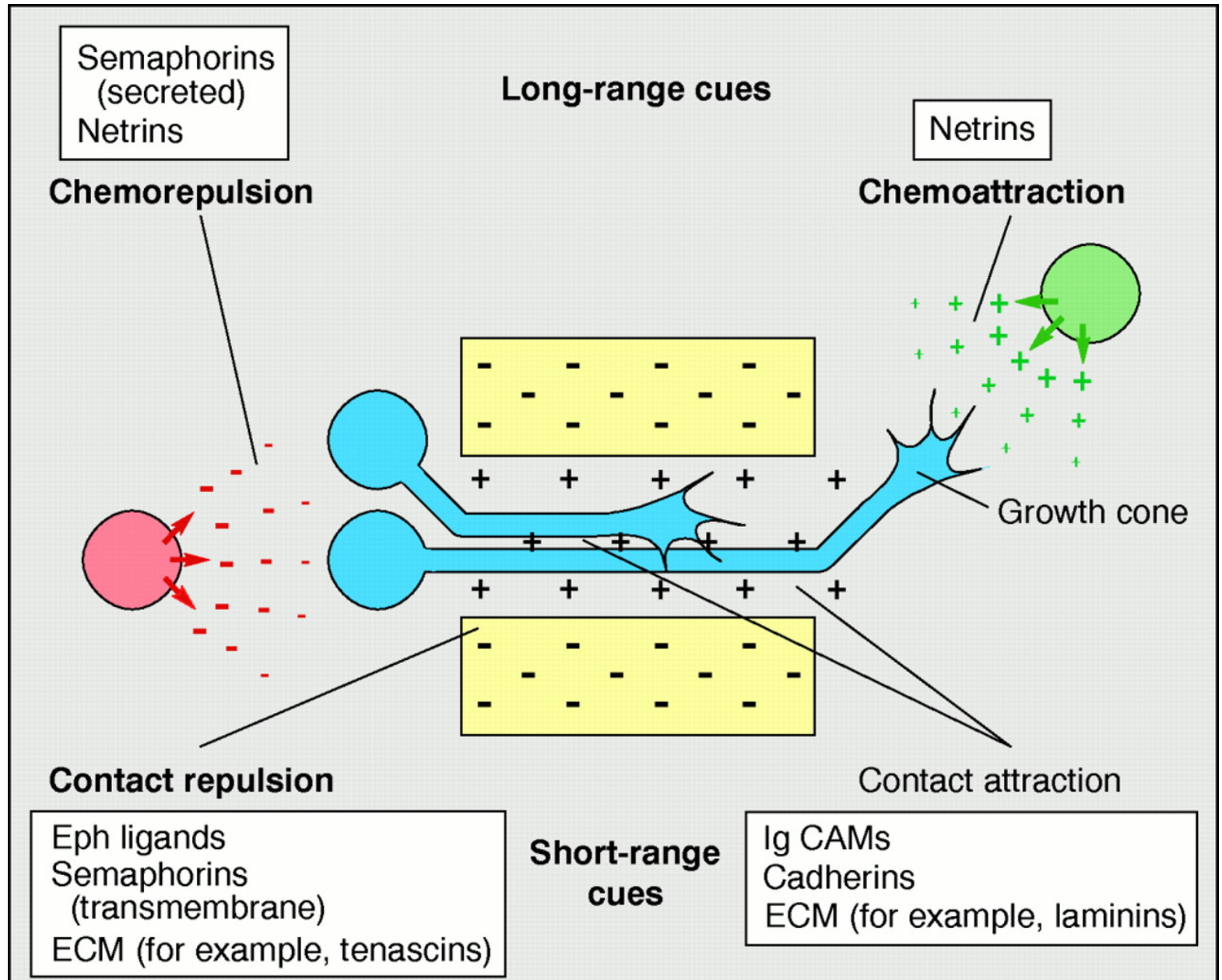


Serafini et al., Cell, 1996



Marc Tessier-Lavigne

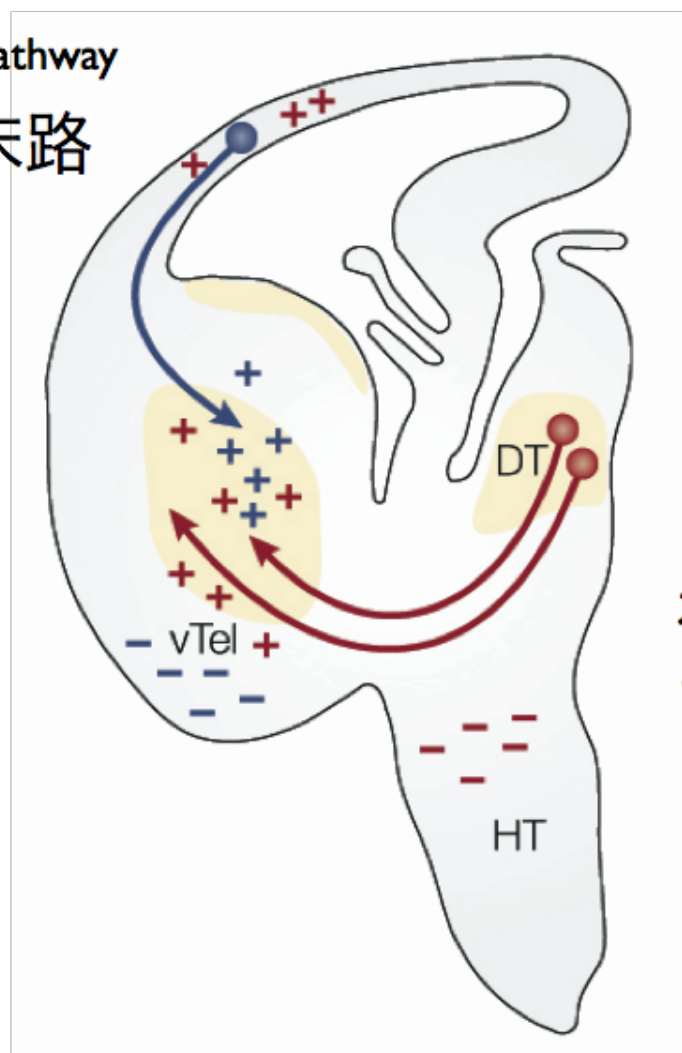
# 軸索ガイド因子



# 大脳皮質と視床の神経回路形成

Corticothalamic pathway

皮質視床路

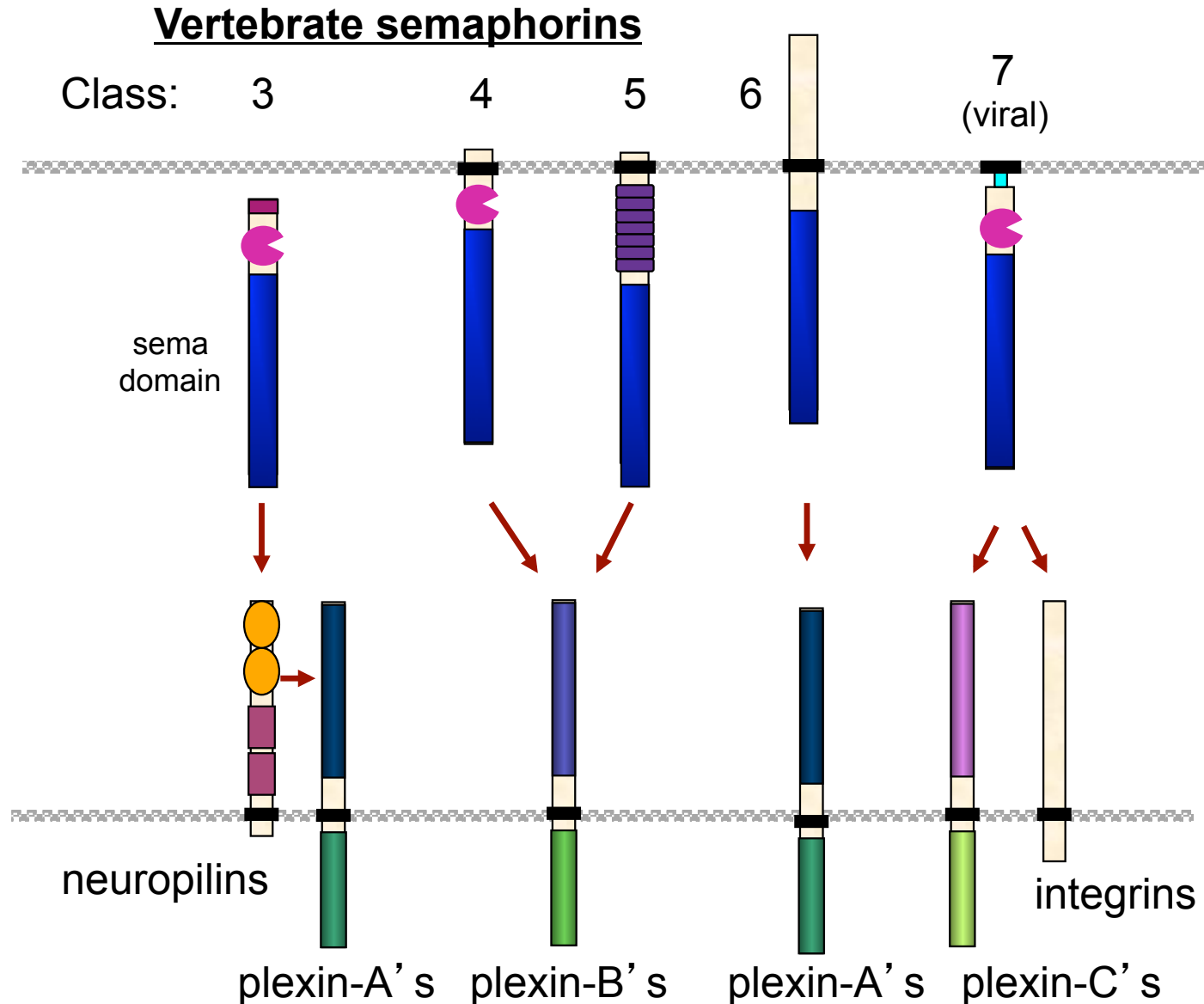


視床皮質路

Thalamocortical pathway

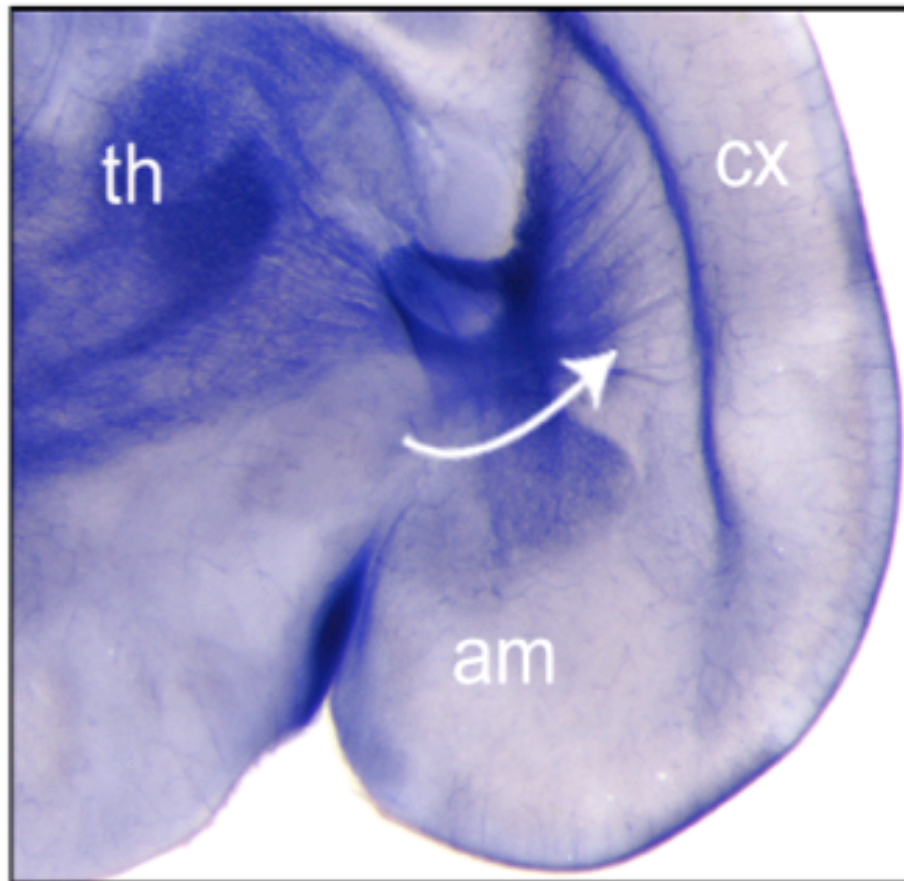


# セマフォリン・ファミリー

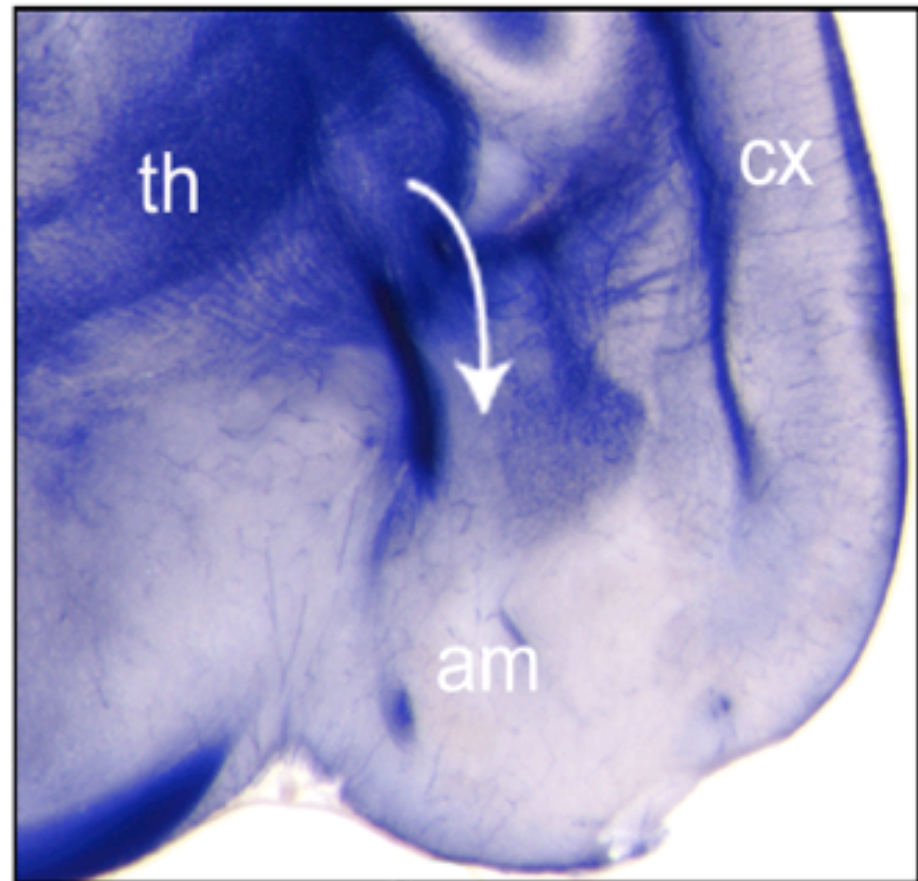


# *Sema6a* KOにおける視床皮質路形成異常

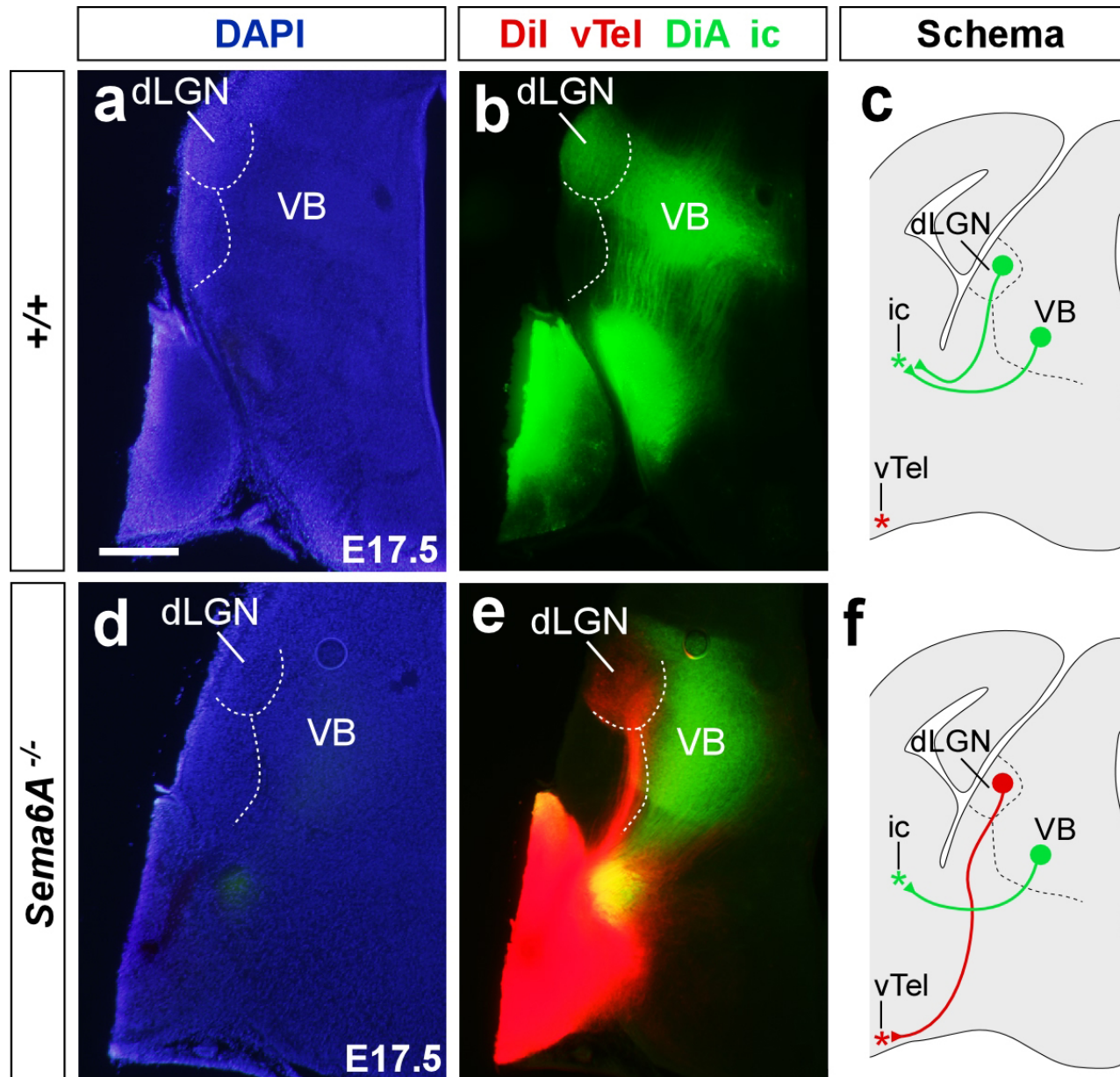
+/-



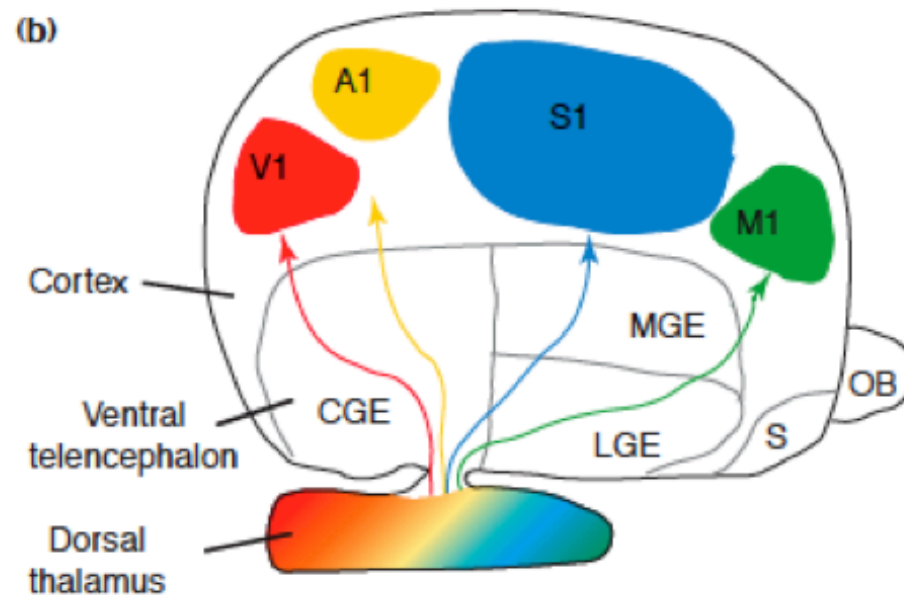
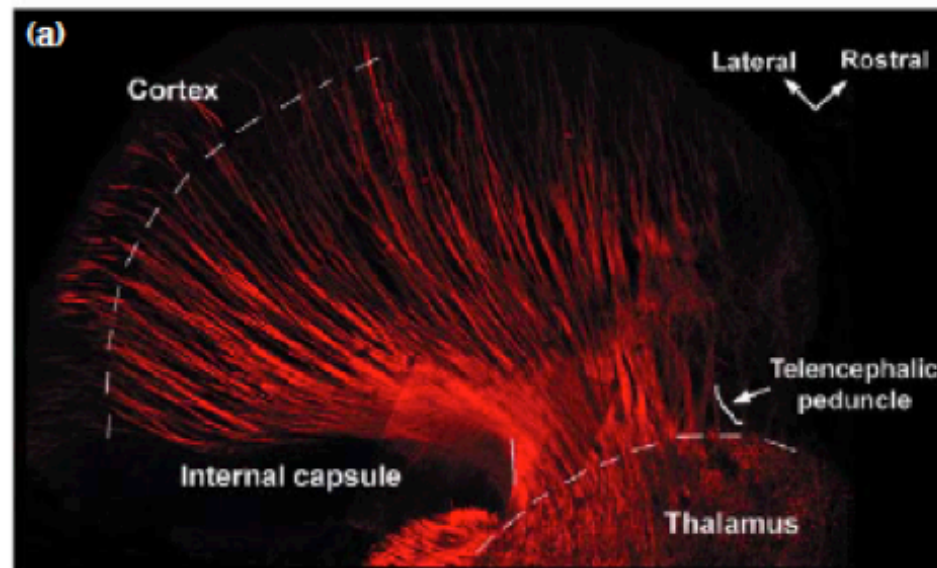
-/-



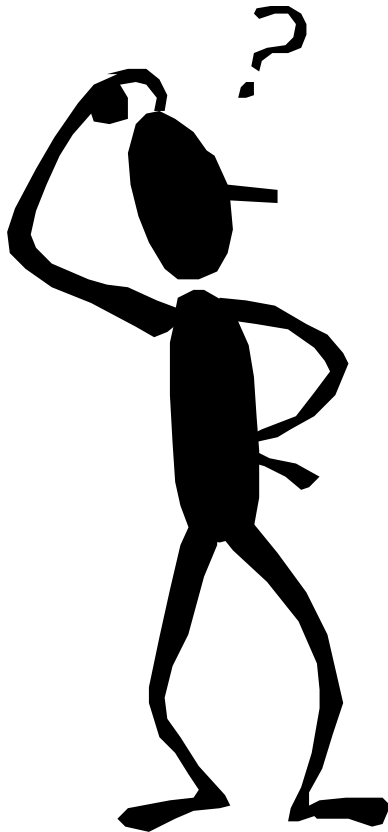
# *Sema6a* KOにおける視床皮質路形成異常



# 領域特異的な視床皮質路形成

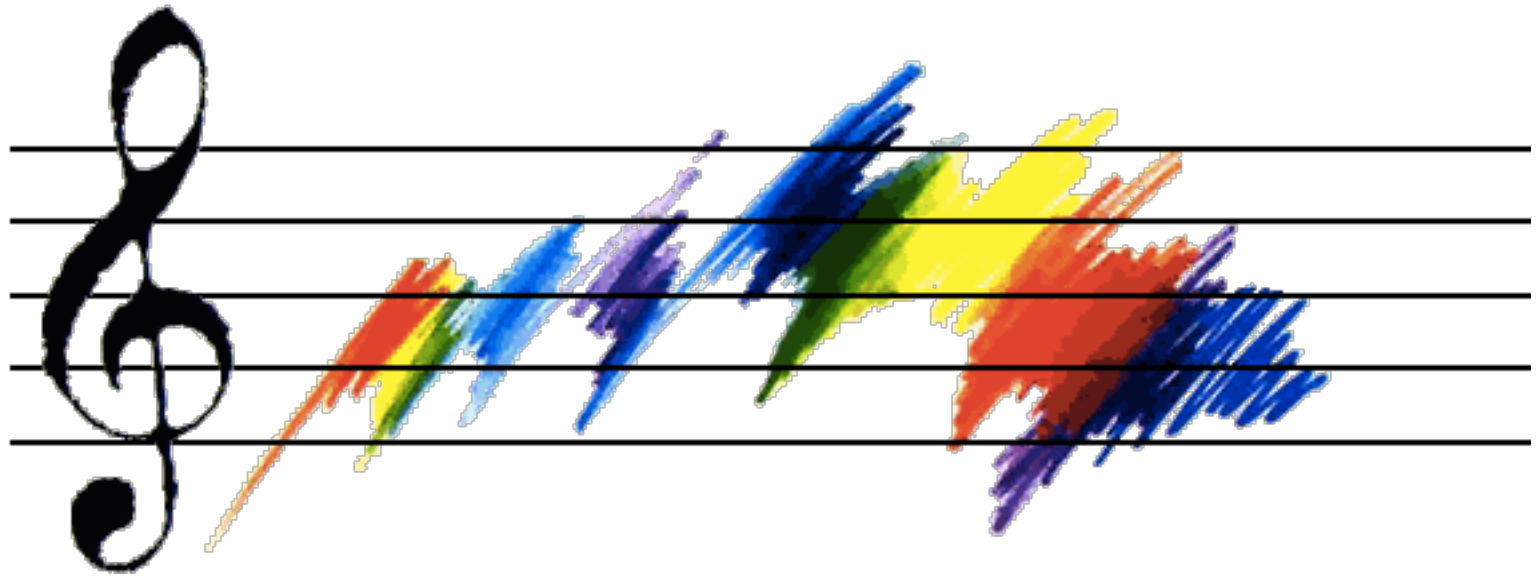


# 回路形成が異常になったら……？





回路形成が異常……？



共感覚 (synesthesia)

# 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

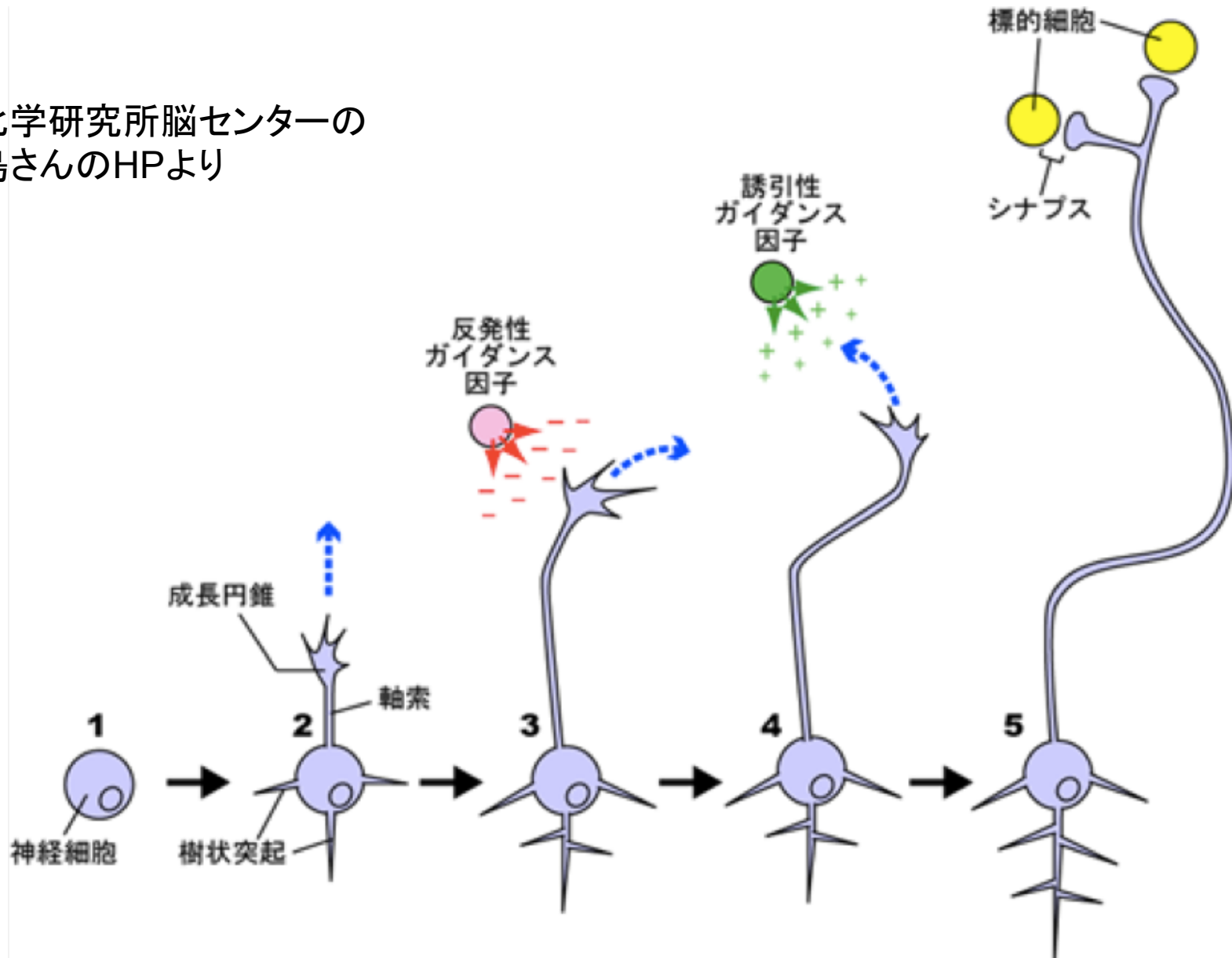
シナプス形成

忘れてはいけない  
グリア細胞

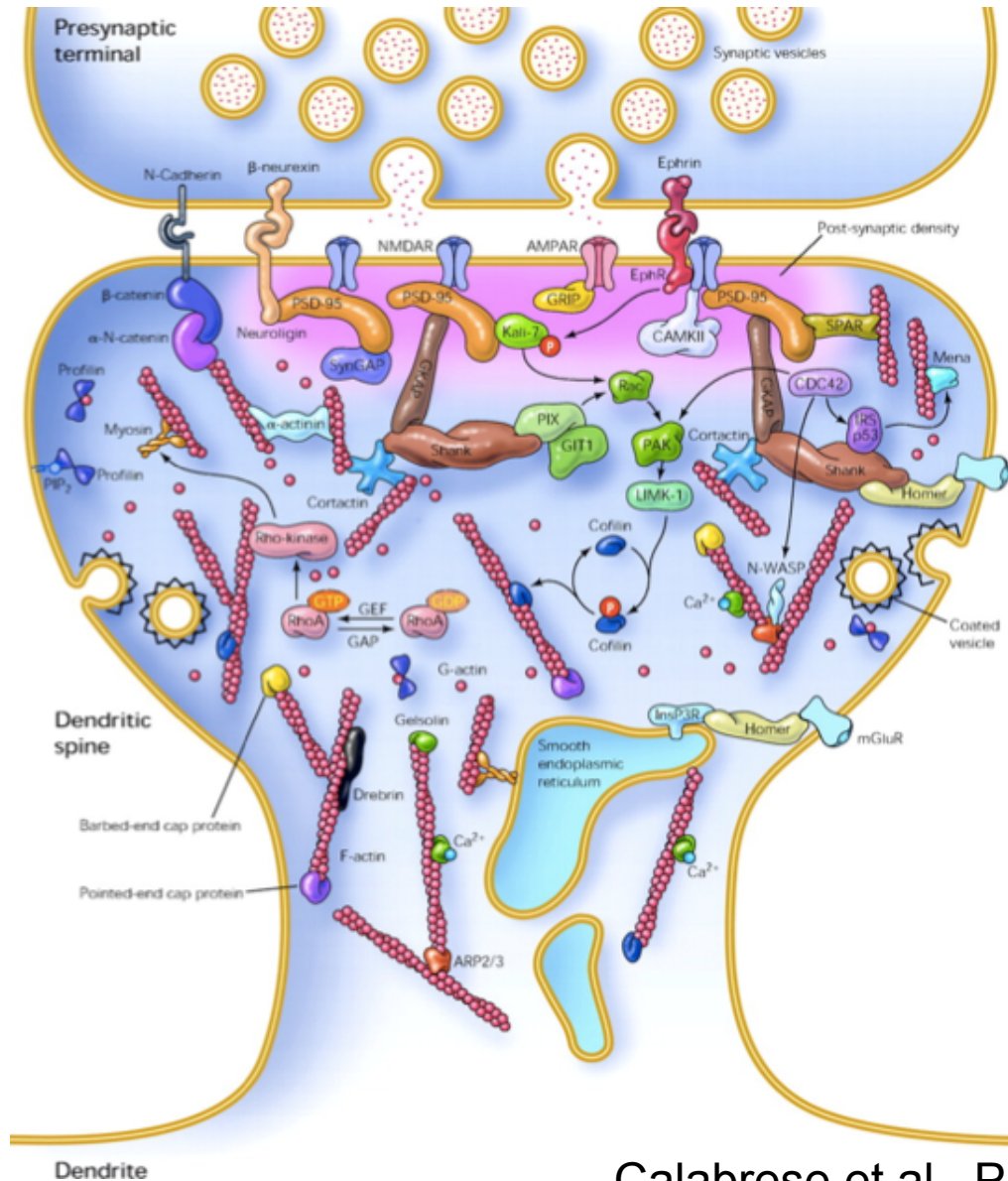
生後も続く神経新生

# 神経軸索伸張とシナプス形成

理化学研究所脳センターの  
戸島さんのHPより



# シナプスを構成する分子たち



# 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

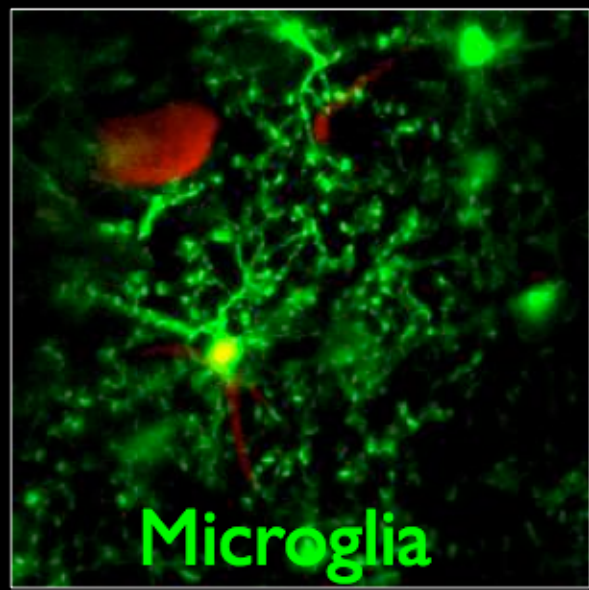
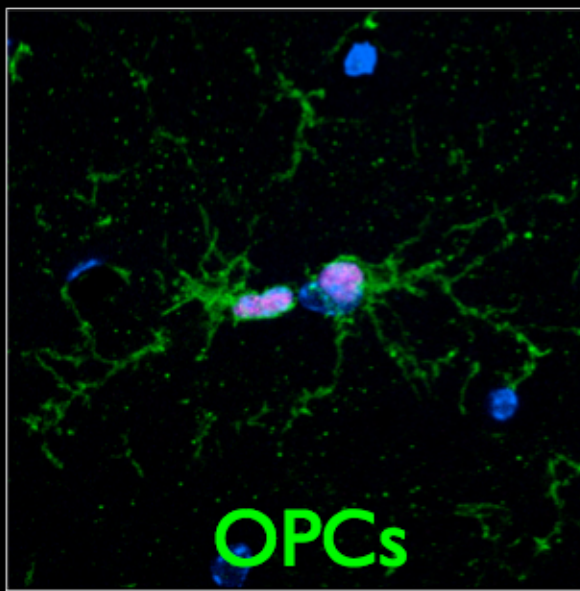
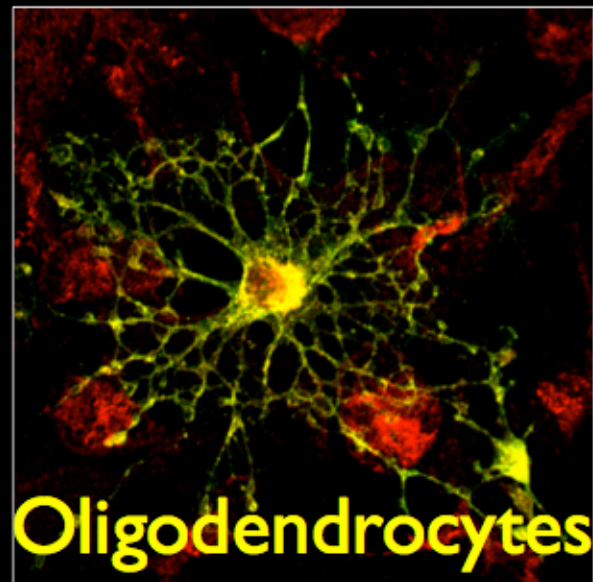
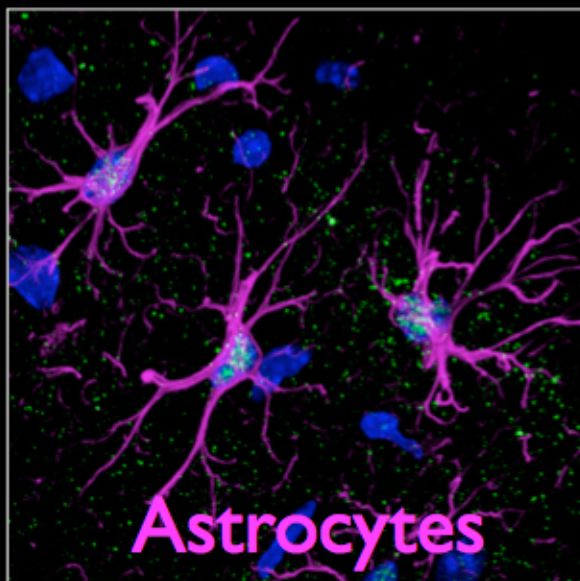
シナプス形成

忘れてはいけない  
グリア細胞

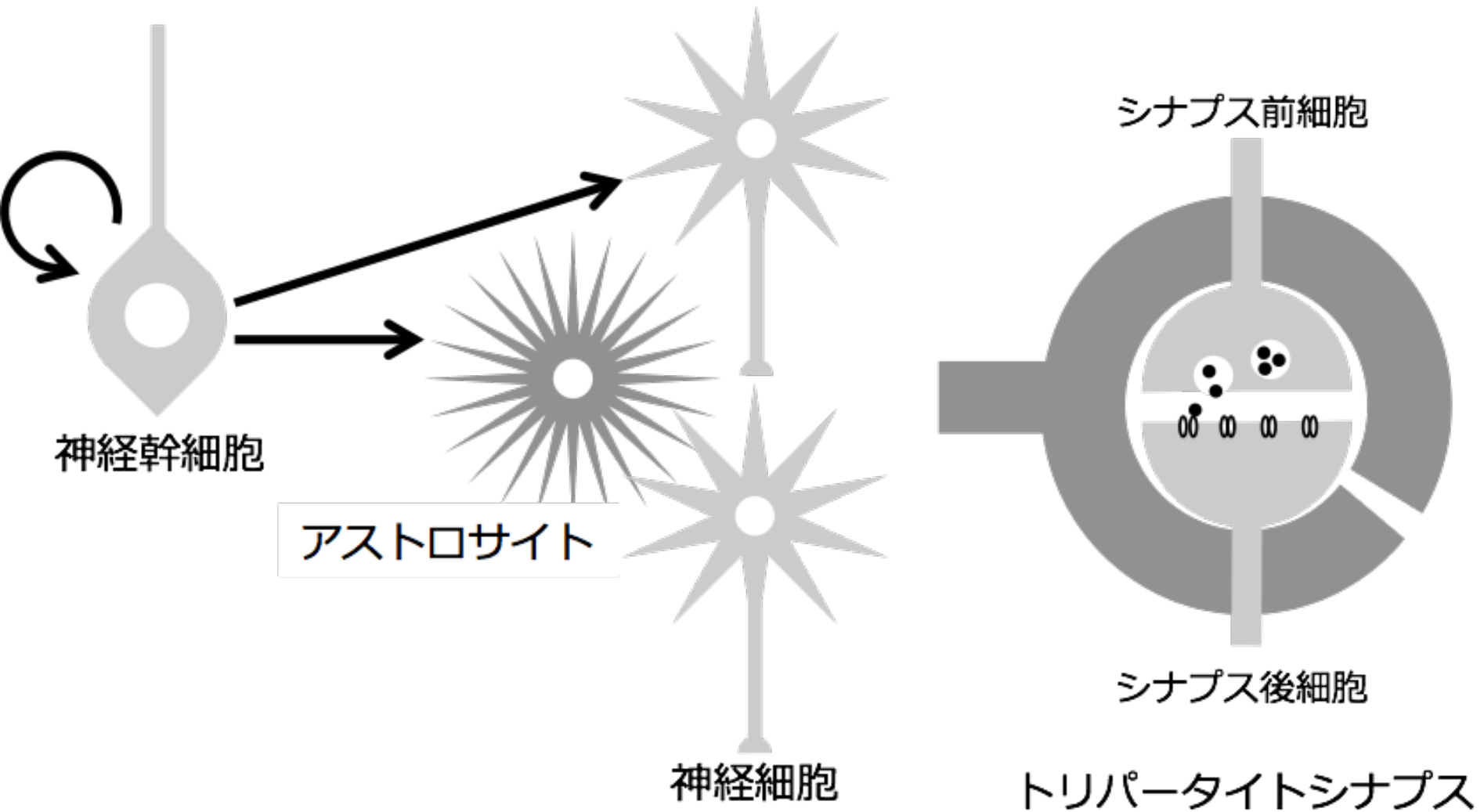
生後も続く神経新生



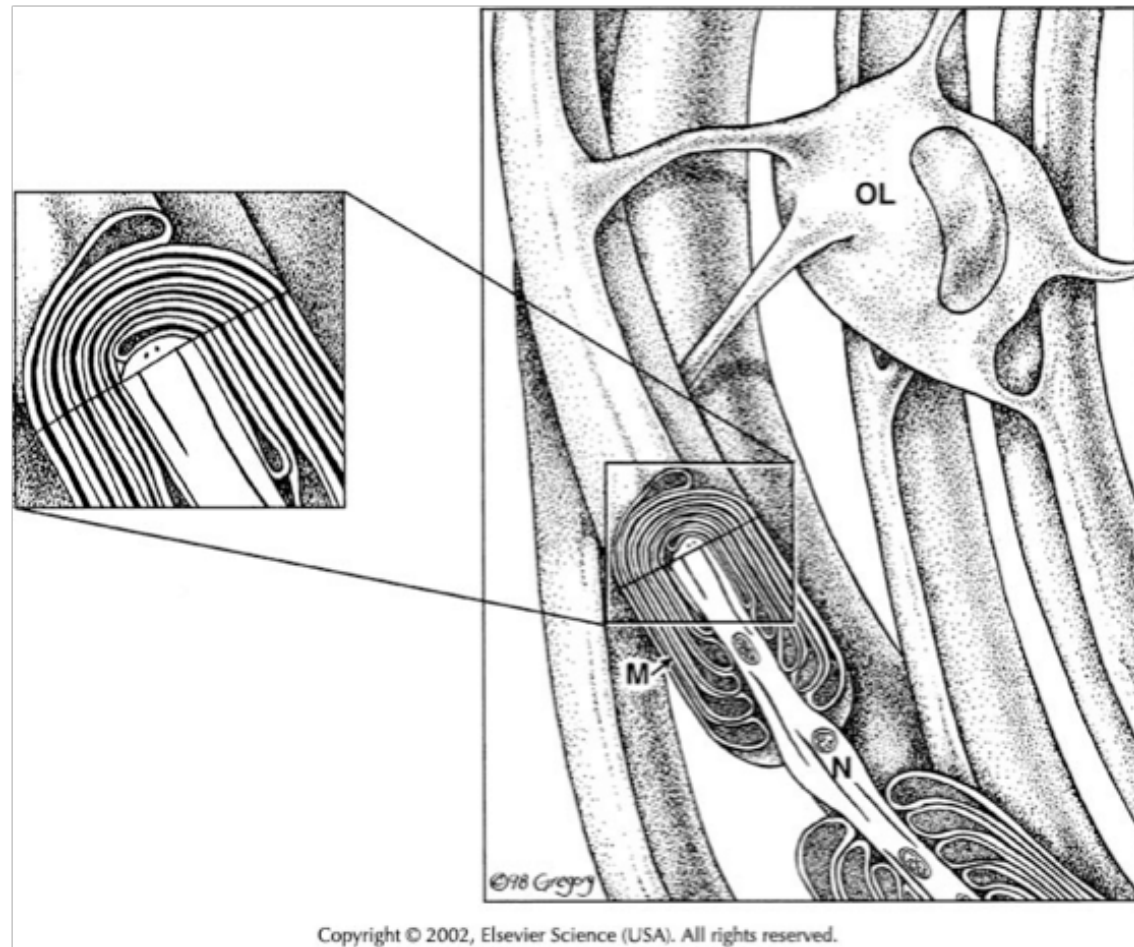
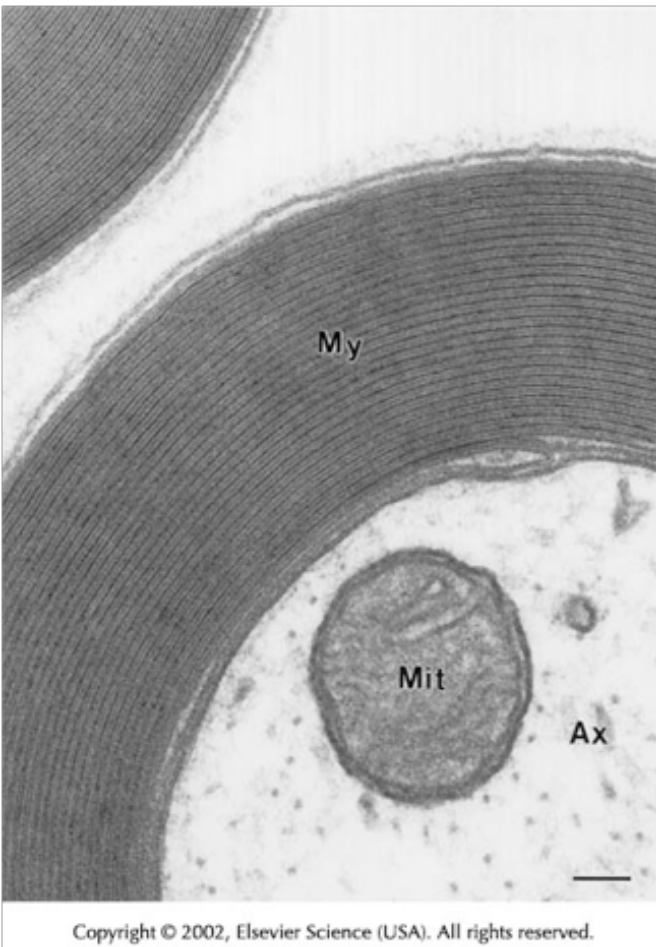
# 脳の中のグリア細胞



# アストロサイトの働き



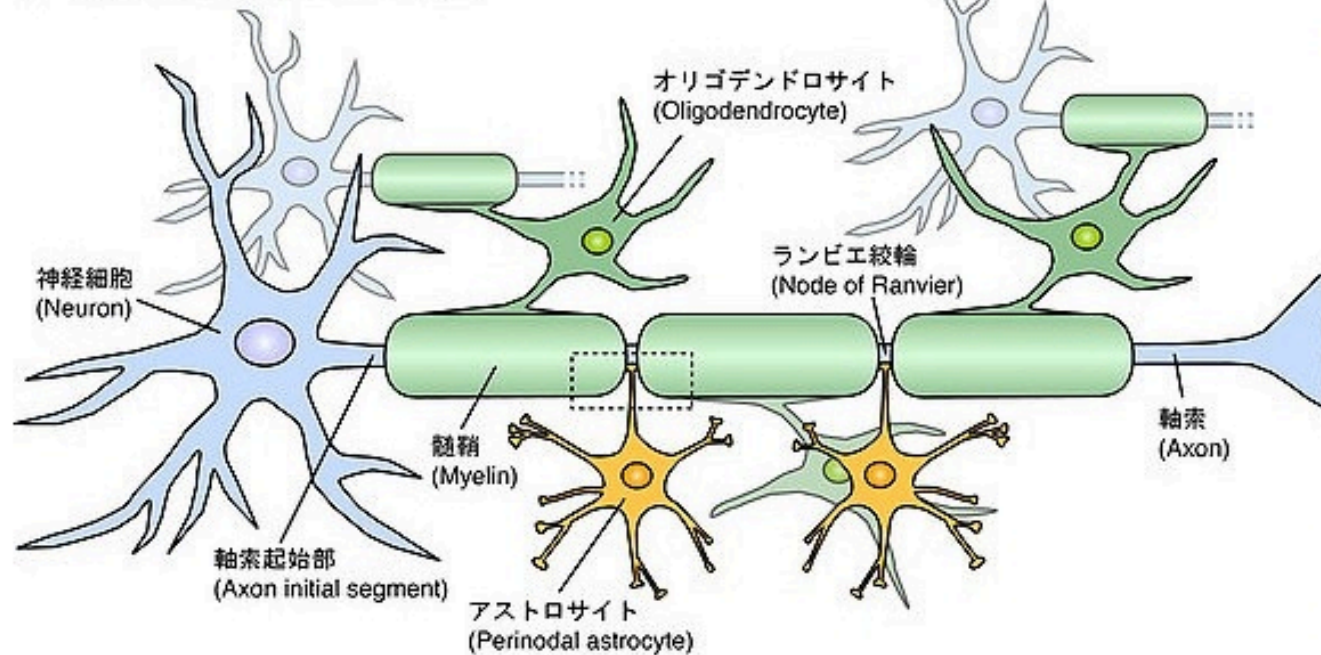
# オリゴデンドロサイトの働き



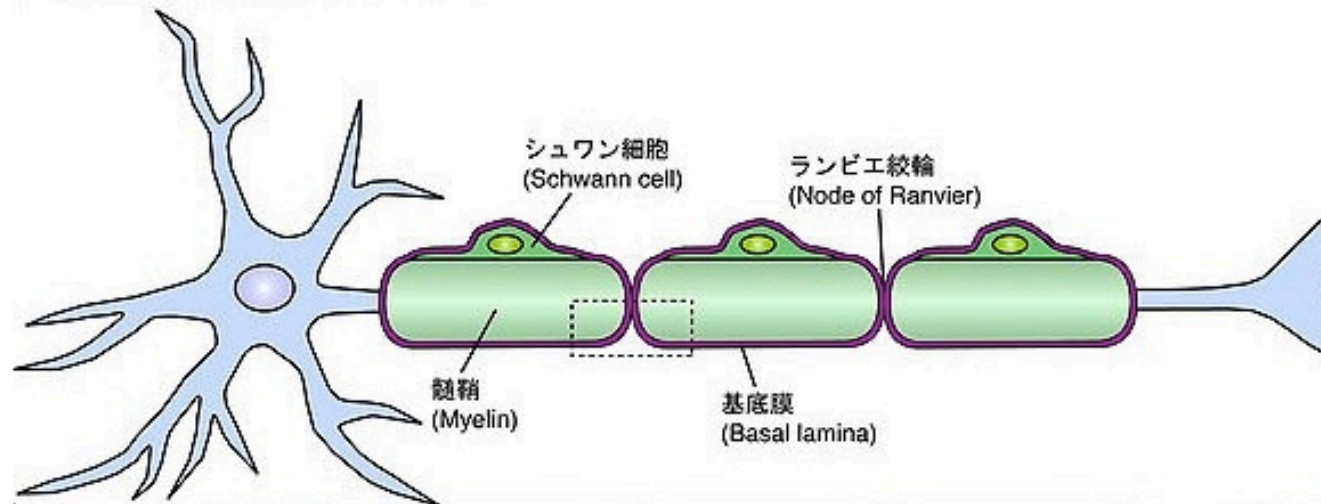


# 中枢と末梢の髄鞘：異なる細胞に注意！

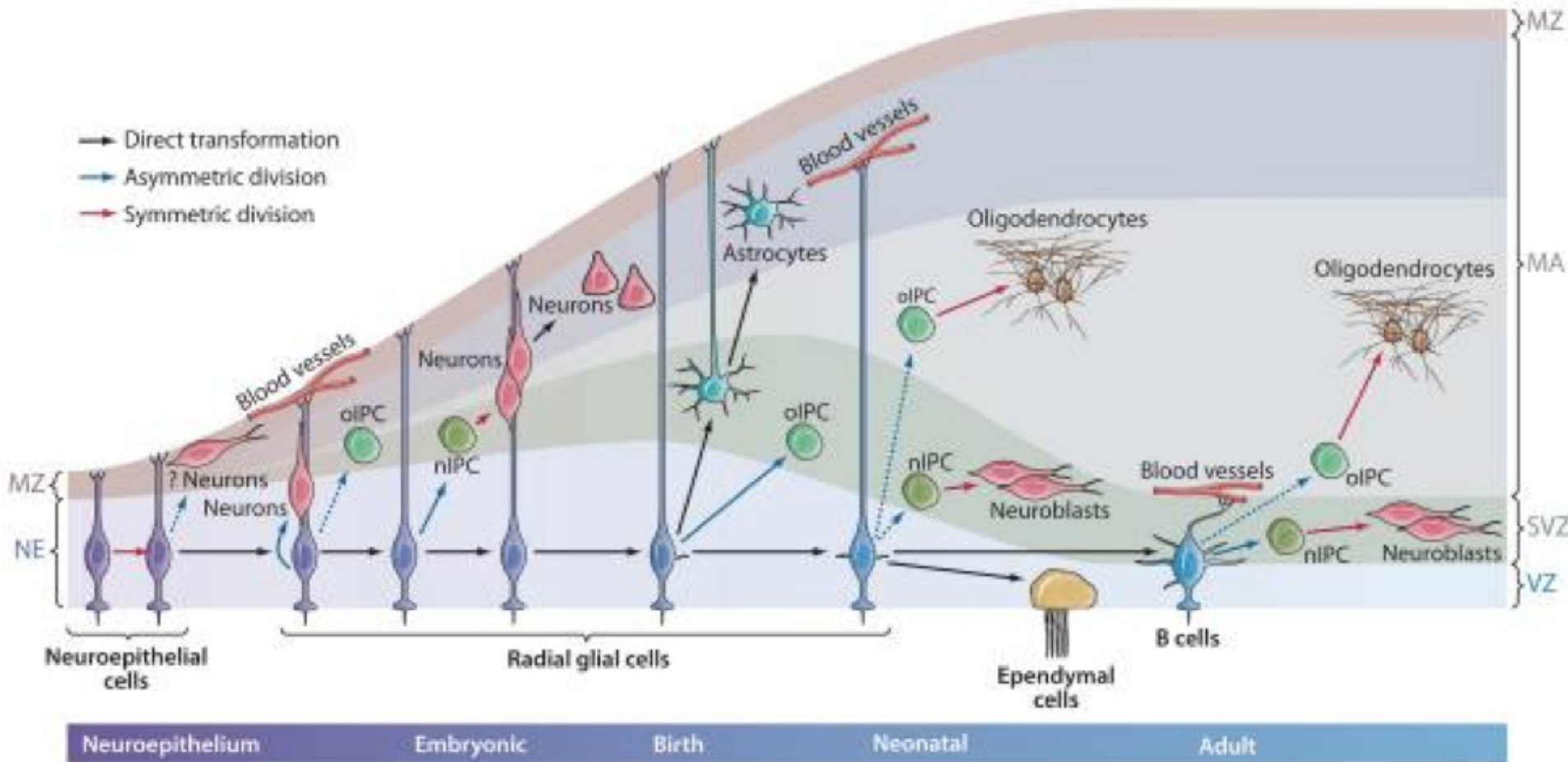
A 中枢神経系の髄鞘 (CNS myelin)



B 末梢神経系の髄鞘 (PNS myelin)



# 大脳皮質原基では 神経細胞の産生が先、グリア細胞が後



Kriegstein, A. and Alvarez-Buylla, A. (2009) The Glial Nature of Embryonic and Adult Neural Stem Cells. Annual Reviews Neuroscience 32, 149-184.



# 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

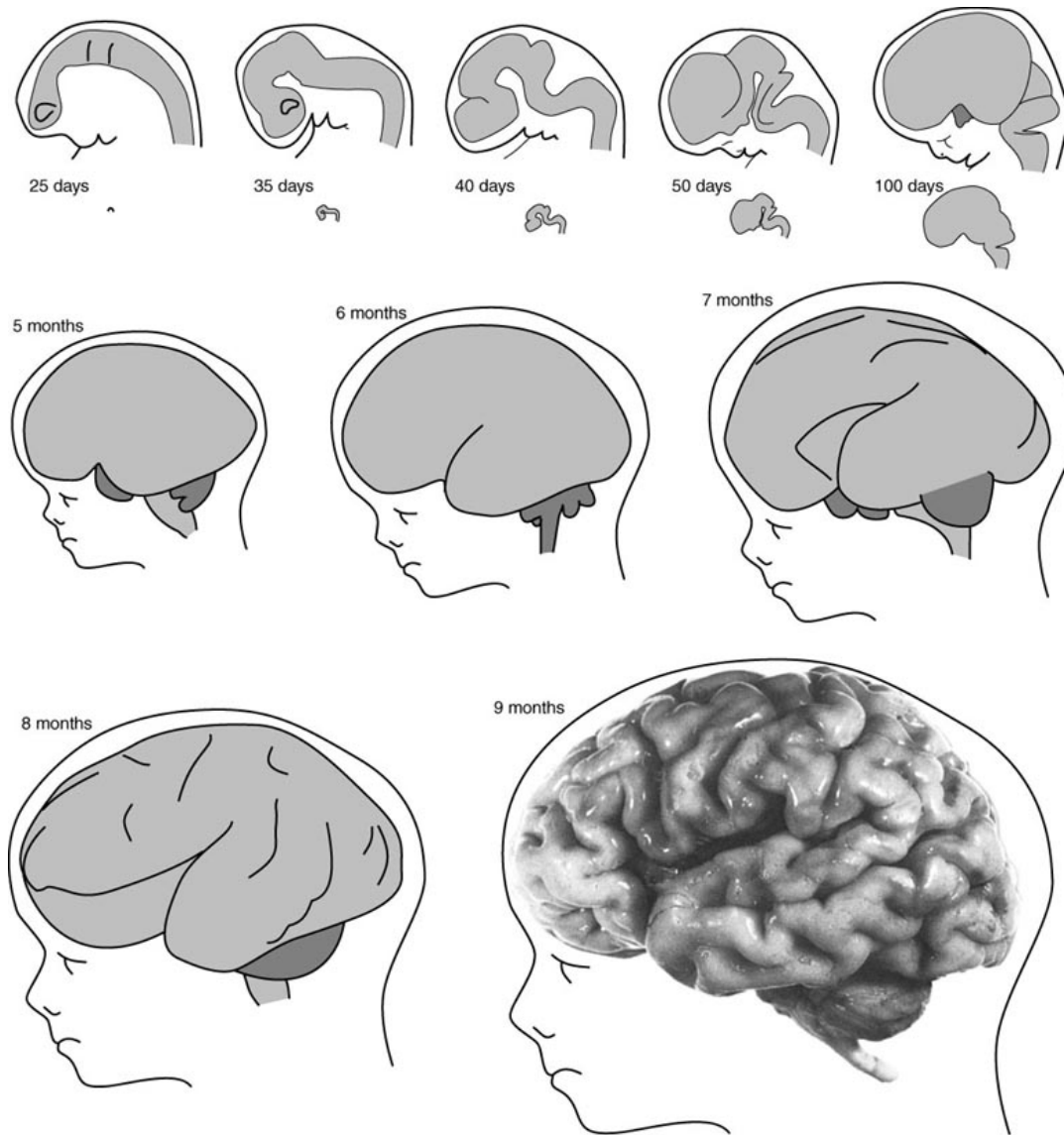
成長円錐と軸索誘導

シナプス形成

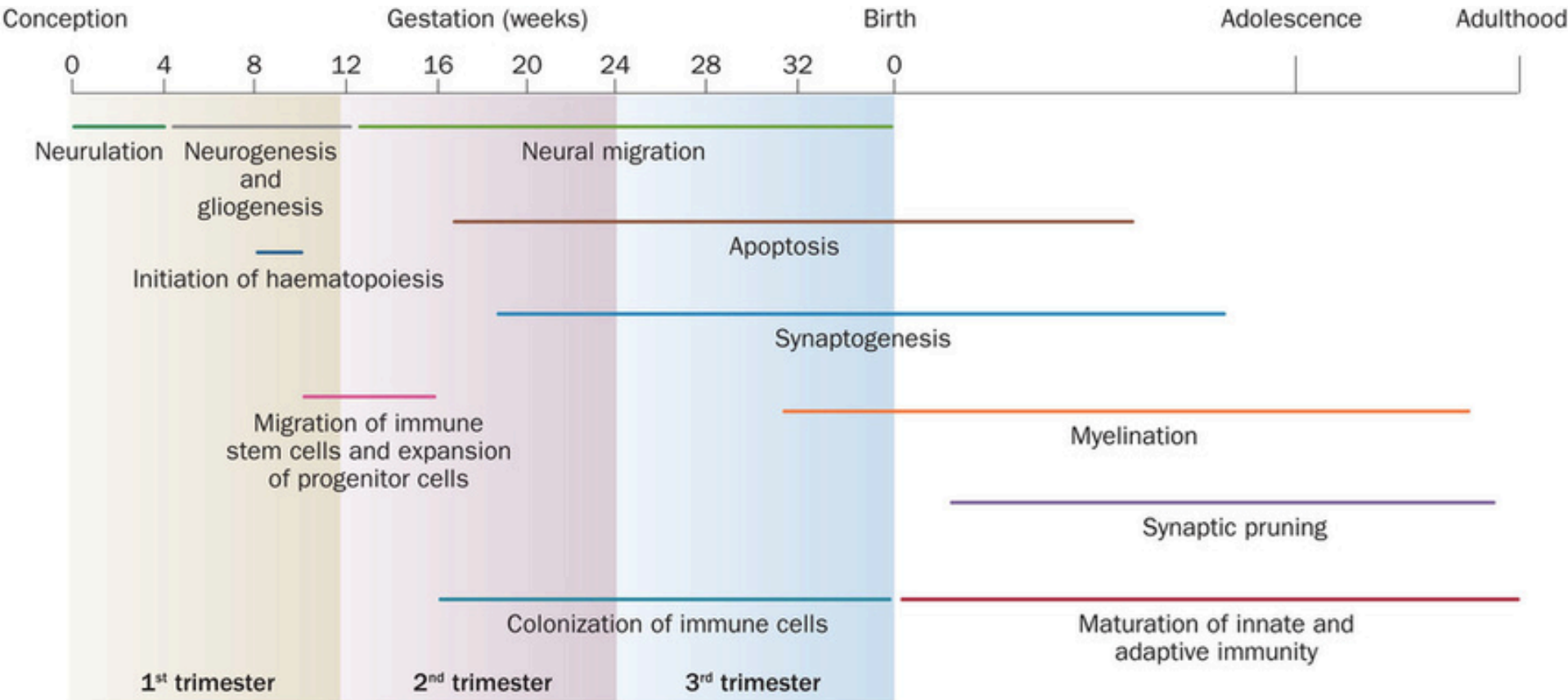
忘れてはいけない  
グリア細胞

生後も続く神経新生

# 神経系の発生は長く続く.....



# ヒトの脳および免疫系の発生・発達



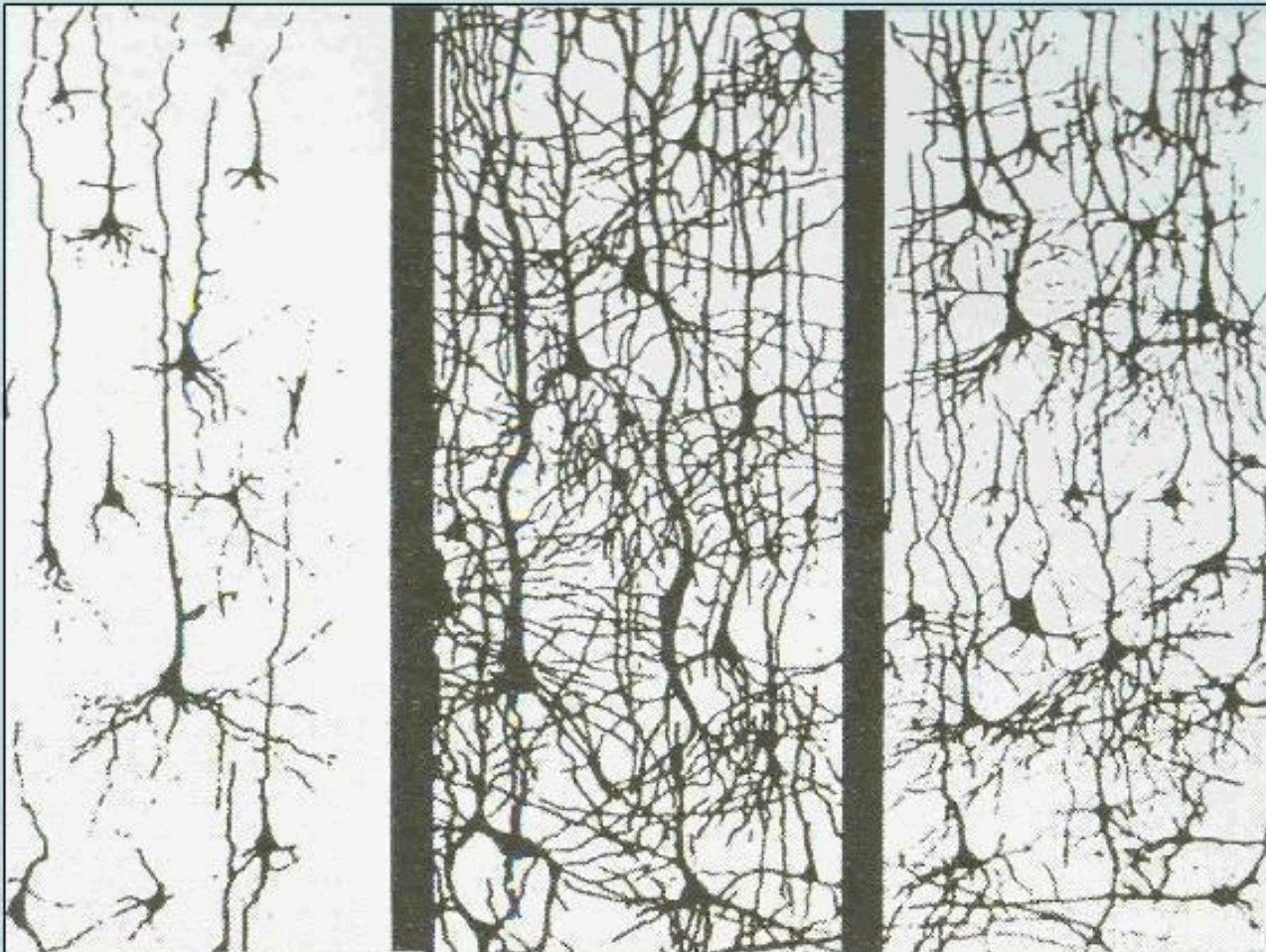
# シナプス刈り込み現象

## Synaptic Density

At birth

6 years old

14 years old

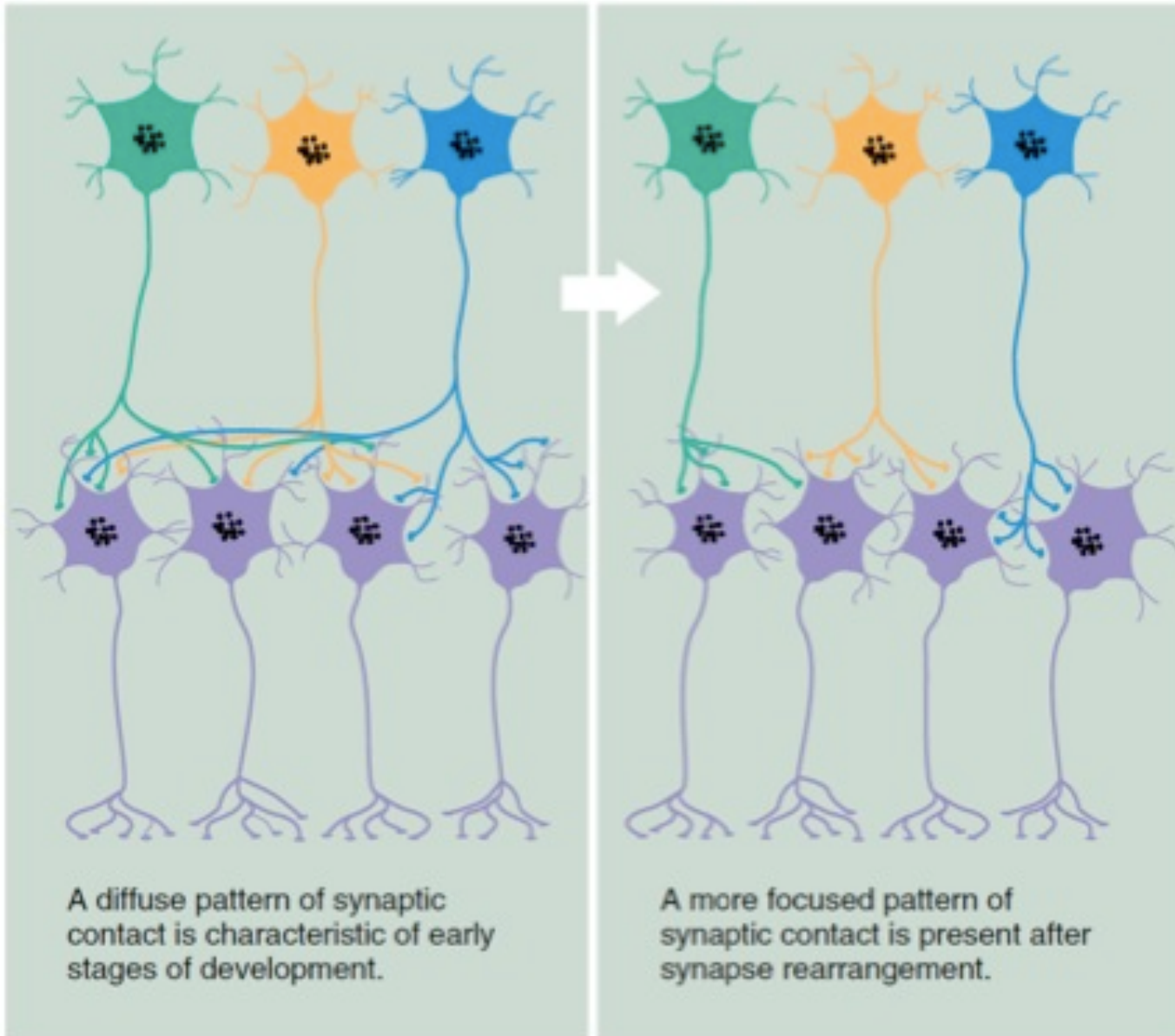


<http://mikeclaffey.com/psyc2/notes-organization.html>

Source: Rethinking the Brain, Families and Work Institute, Rima Shore, 1997; Founders Network slide

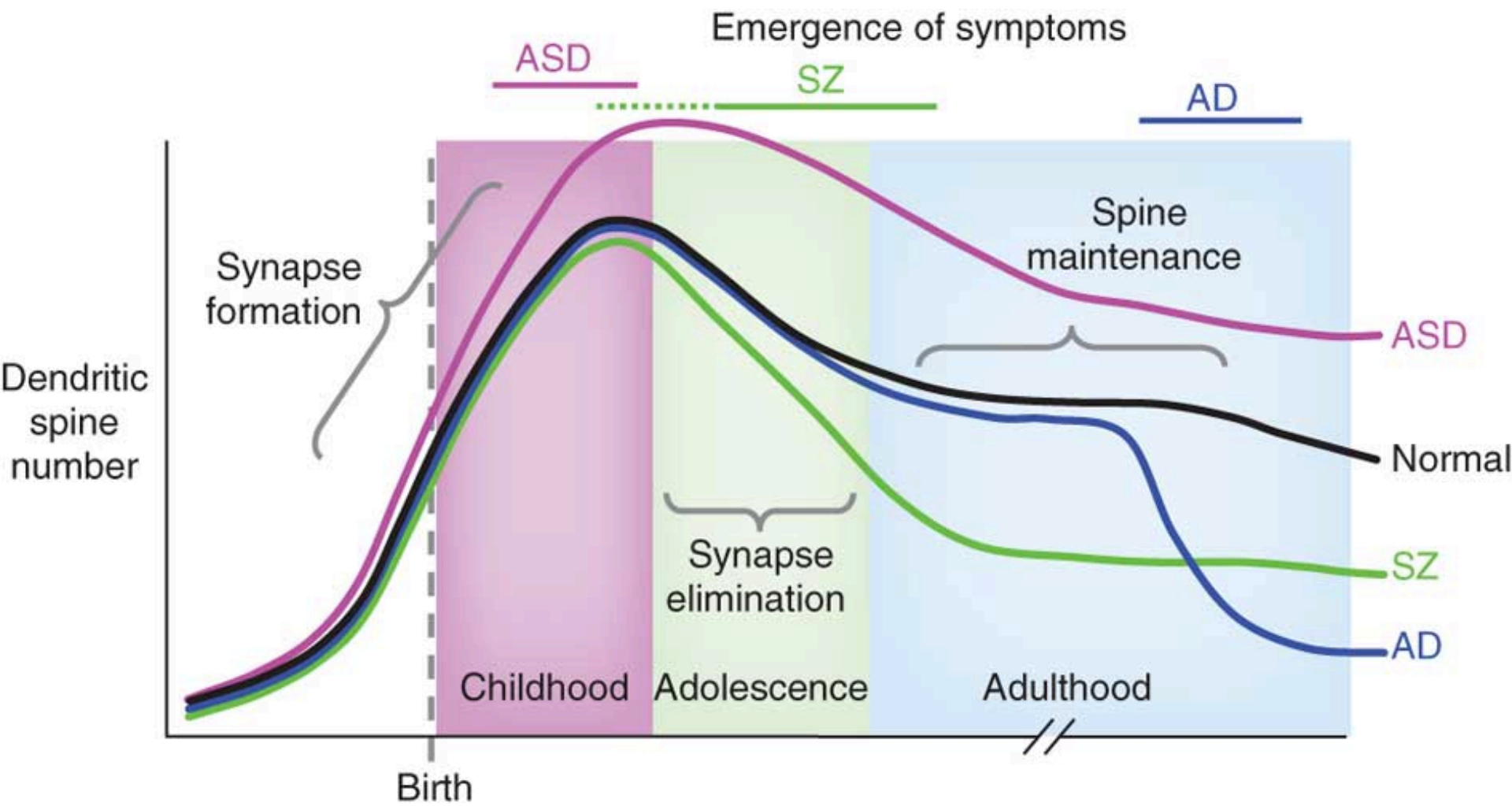


# シナプス刈り込み現象





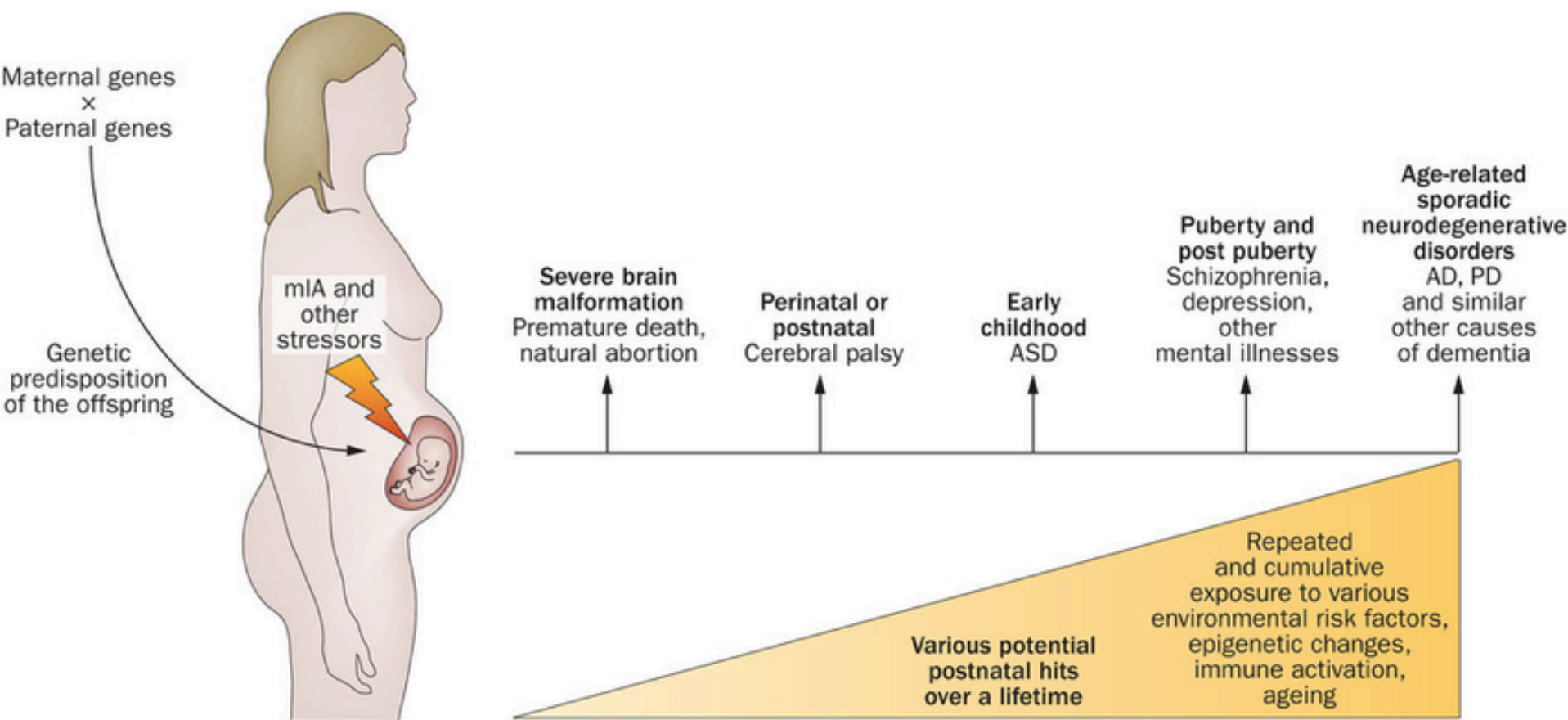
# 生涯にわたるシナプス数の推移



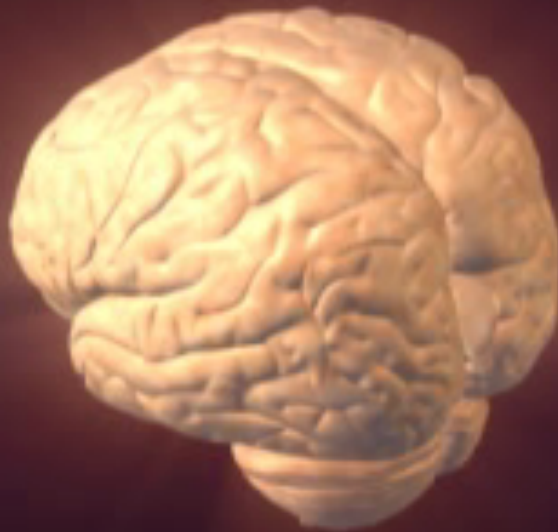
Penzes et al.: Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. Nature Neuroscience 14, 285–293 (2011)

少し臨床を先取り

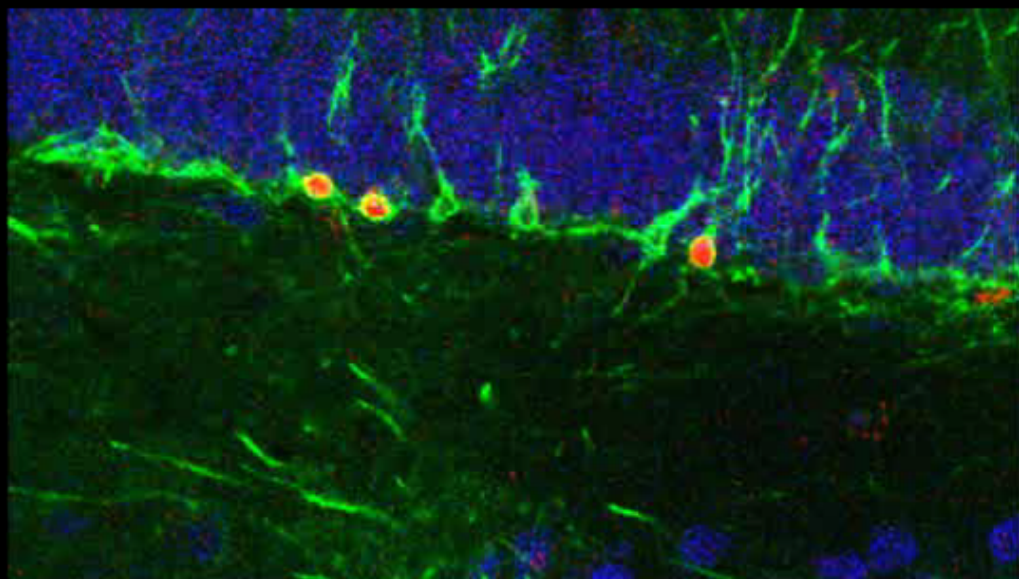
# ヒトの脳および免疫系の発生・発達



# 神経新生 Neurogenesis



# できたての神経細胞



緑：GFP（前駆細胞）

赤：増殖細胞

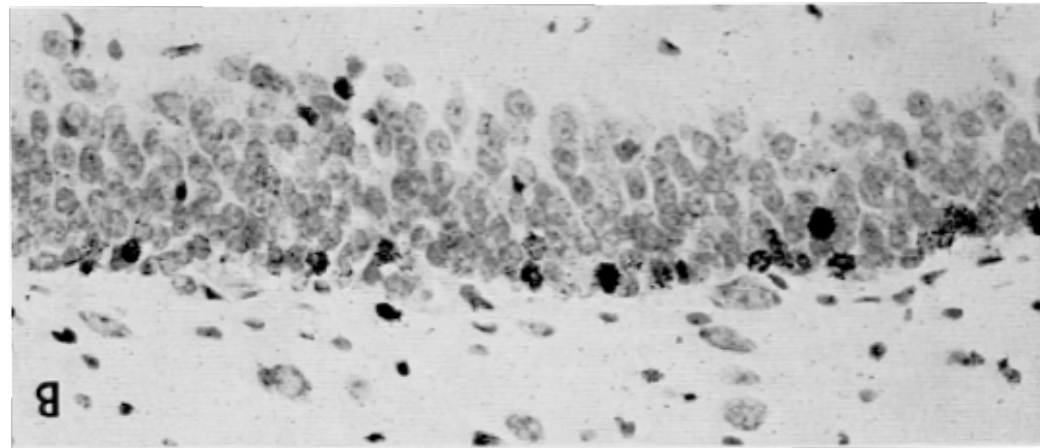
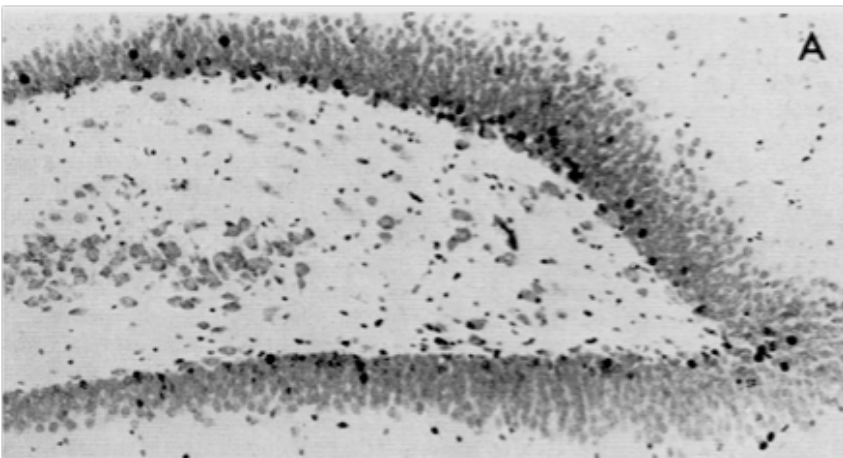
Seki & Arai, J Neurosci, 1993

できたての神経  
細胞から伸びる  
神経線維





# ラットで初めて生後の神経新生報告



Altman J, Das GD: Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats.  
J Comp Neurol. 1965



# 神経新生再発見の歴史



- 1926: No neurons are born after development (by Cajal)
- 1960's: Newborn neurons in the hippocampus of young rats (by Altman)
- 1980's: Neurogenesis during song learning (by Nottebohm)
- 1990's: Neurogenesis in primates including human beings
  - First in cancer patients
  - Then volunteers including healthy subjects

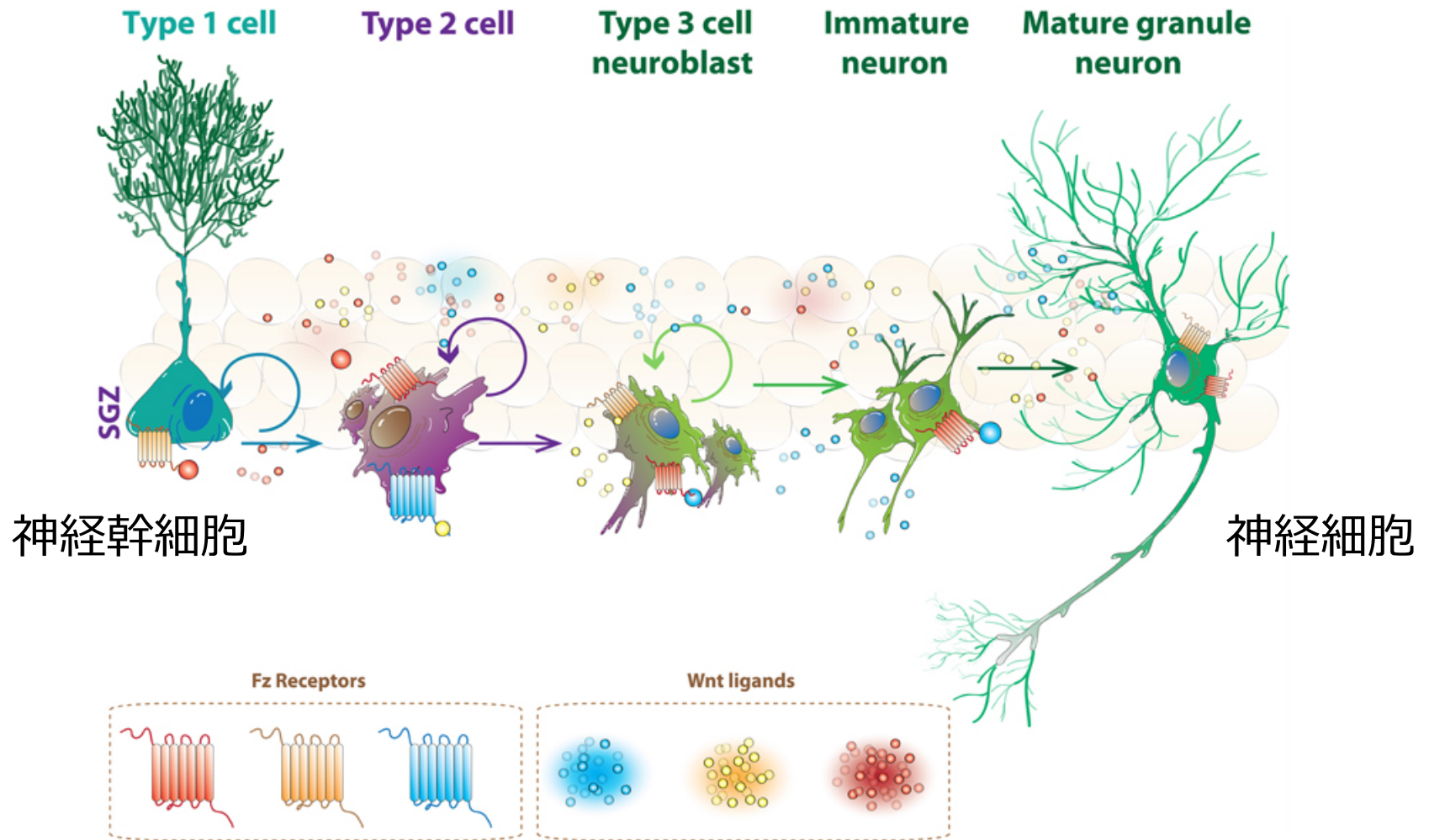
# ヒト脳でも生涯にわたってニューロン産生



Spalding et al.: Dynamics of neurogenesis in adult humans. Cell, 2013

- 原子爆弾実験により放出された $^{14}\text{C}$  を計測
- 海馬ニューロンの約1/3が置き換わっていく
- 大人では毎年1.75%がリニューアル

# 神経幹細胞から約 1 ヶ月で成熟ニューロンへ



# 神経新生は学習に必須！



影山龍一郎教授よりご供与

# 神経新生の臨界期





臨界期(～生後)6週

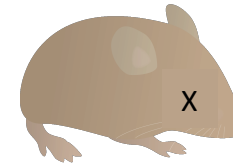
青年期(10週～)

神經新生低下  
薬剤投与



環境強化

環境強化



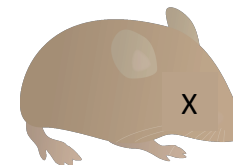
PPI低下  
不安  
多動



PPI正常  
多動無し  
不安無し



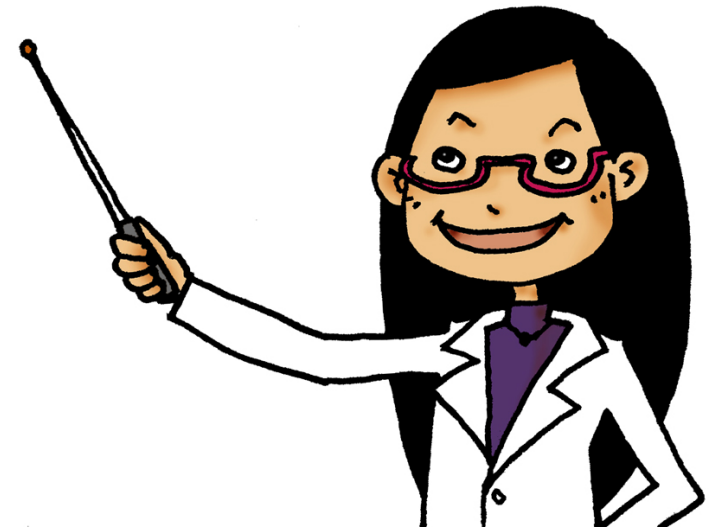
PPI正常  
多動無し  
不安無し



PPI低下  
不安  
多動無し

# 出席カードに記入

神経新生を良くするには、  
どうしたら良いと思いますか？



# アルトマン先生国際生物学賞受賞

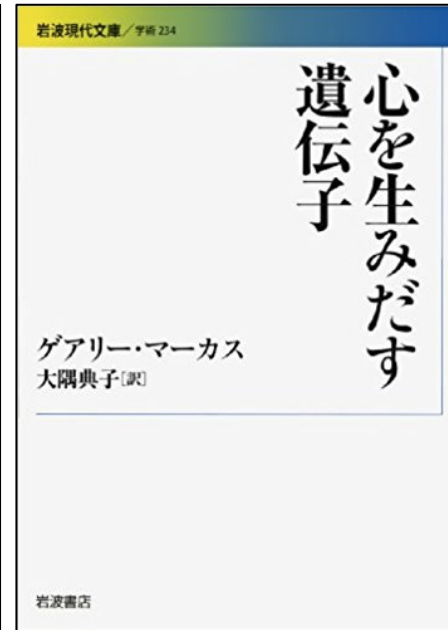
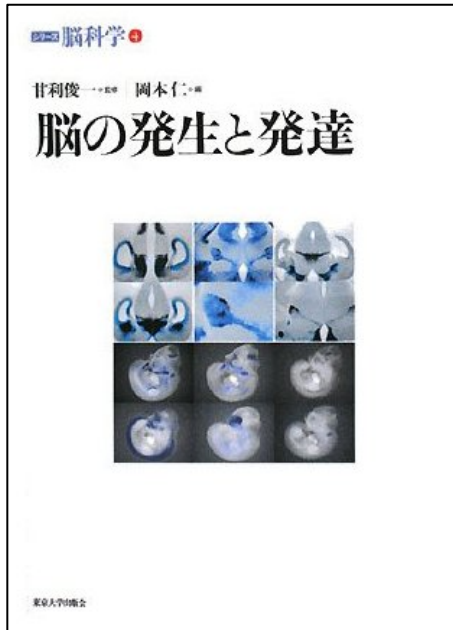


2012年11月27日@神戸



国際生物学賞：昭和天皇在位60周年を記念して  
恩賜により設立

# 神経発生参考書



神経発生は  
面白い！

