

医学部発生学(11)：末梢神経系



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

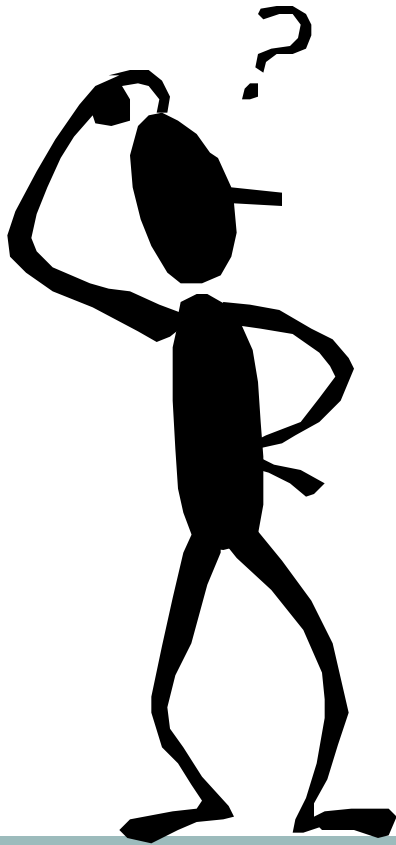


Center for
Neuroscience,
ART



TOHOKU
UNIVERSITY

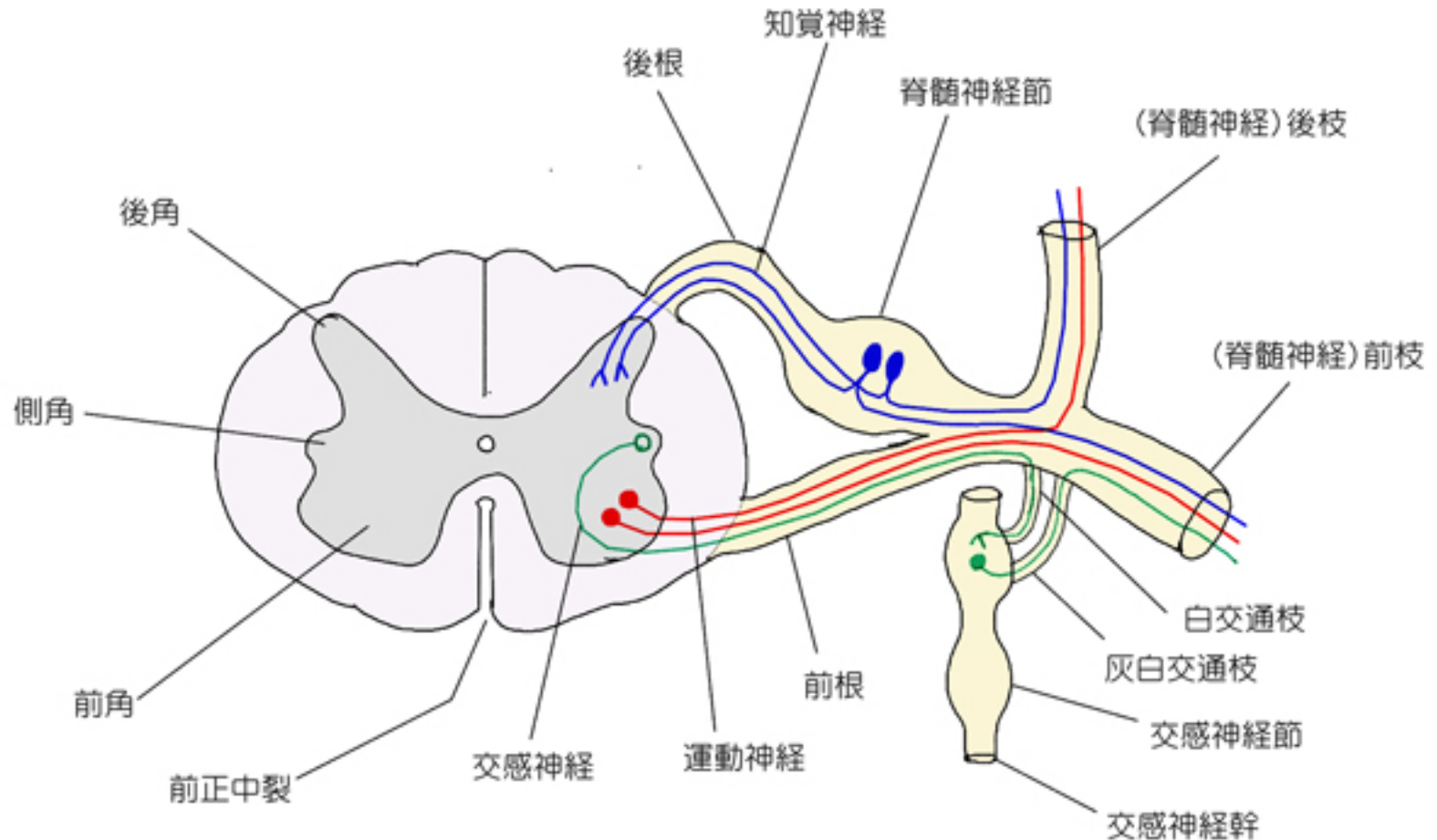
中枢 vs 末梢？



漢字を間違えないように！

抹消 X

脊髄と脊髄神経節の関係



「フィットネス」の勧めより

第10章まとめ（1）

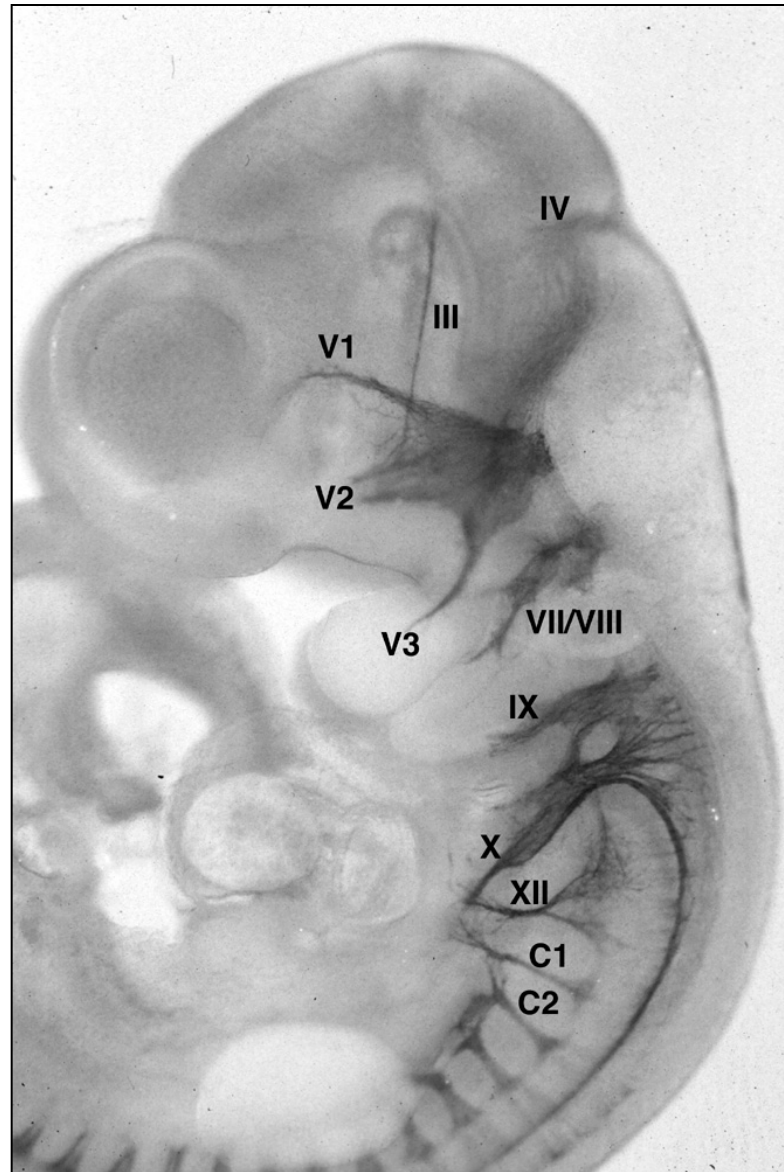


- 中枢神経系 central nervous system
 - 脳 + 脊髄
- 末梢神経系 peripheral nervous system
 - 解剖学的分類
 - ✦ 脳神経：12対
 - ✦ 脊髄神経：31対
 - 機能的分類
 - ✦ 体性神経系 somatic nervous system
 - ✦ 自律神経系 autonomic nervous system
 - 交感神経系 sympathetic nervous system
 - 副交感神経系 parasympathetic nervous system

脳神経核

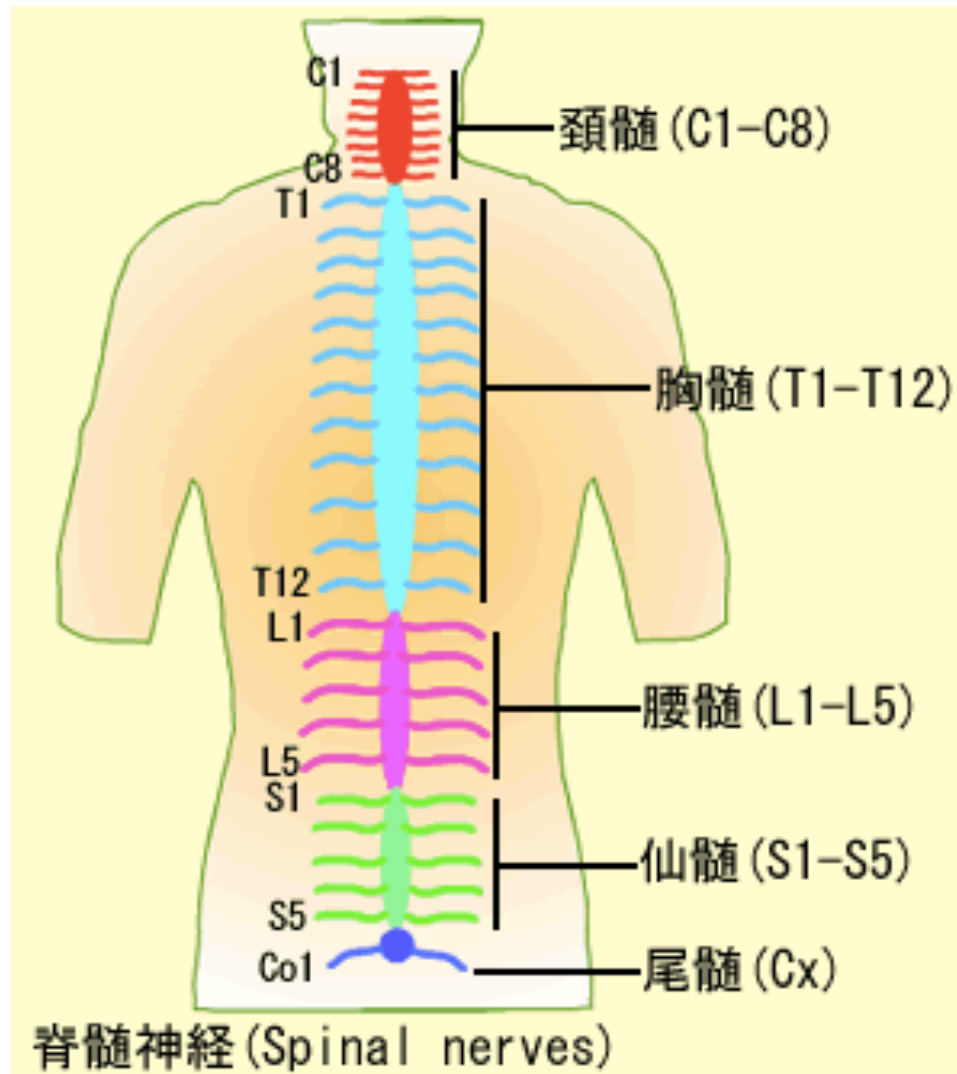
脳領域	関係する脳神経
終脳	嗅神経 (I)
間脳	視神経 (II)
中脳	動眼神経 (III)
後脳	滑車神経 (IV) : のちに中脳へ移動 三叉神経 (V) : のちに一部中脳へ移動 外転神経 (VI) 顔面神経 (VII) 内耳神経 (VIII)
髄脳	舌咽神経 (IX) 迷走神経 (X) 副神経 (XI) 舌下神経 (XII)

胎生初期の脳神経



胎齡12日ラット
(ヒト第5週に相当)

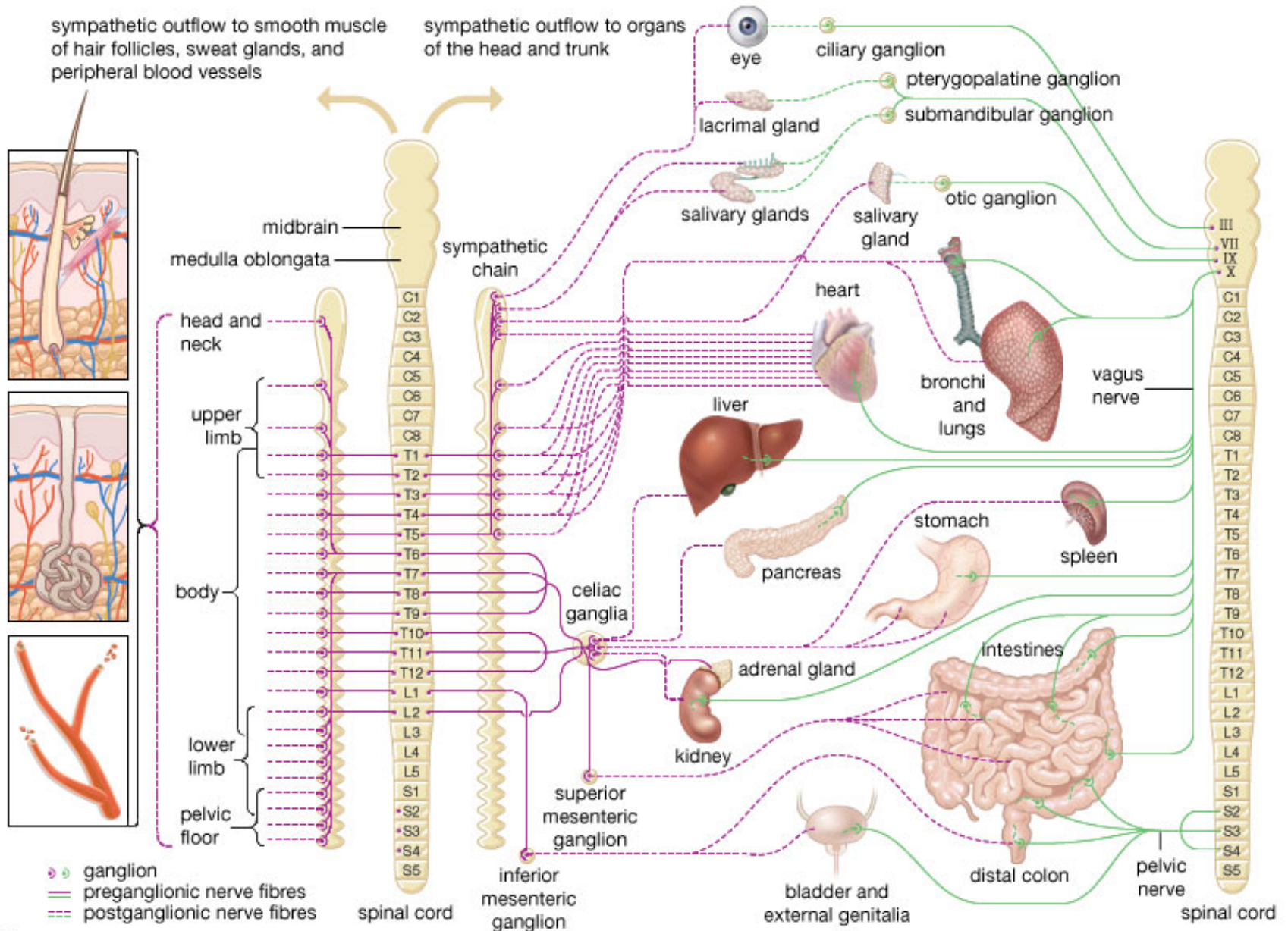
体性神経系の脊髄神経



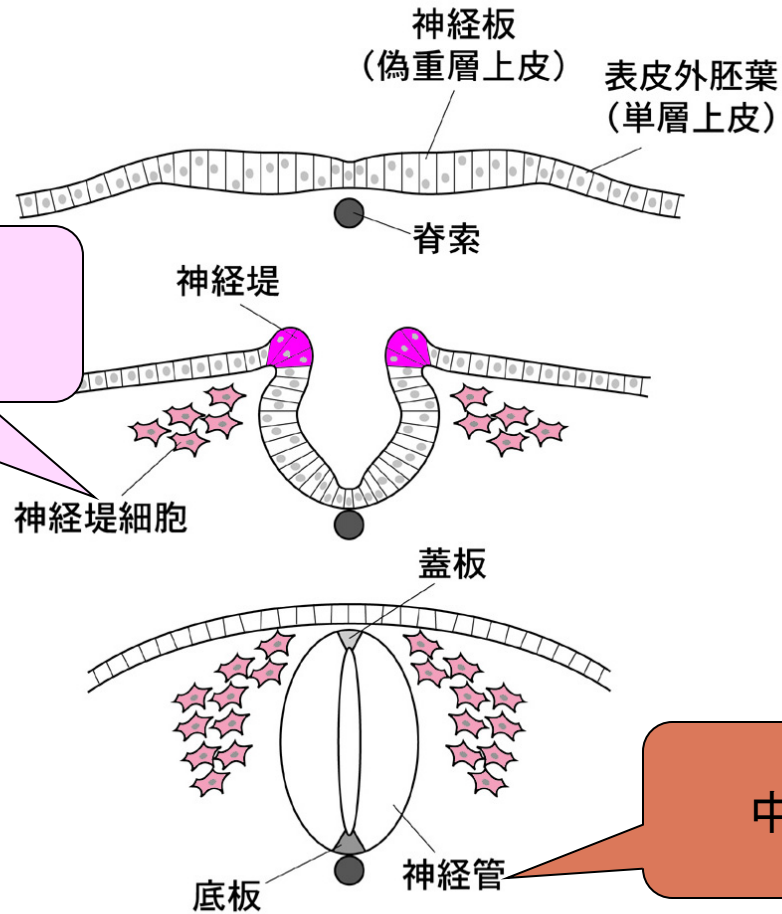
末梢神經系

Sympathetic nervous system

Parasympathetic nervous system



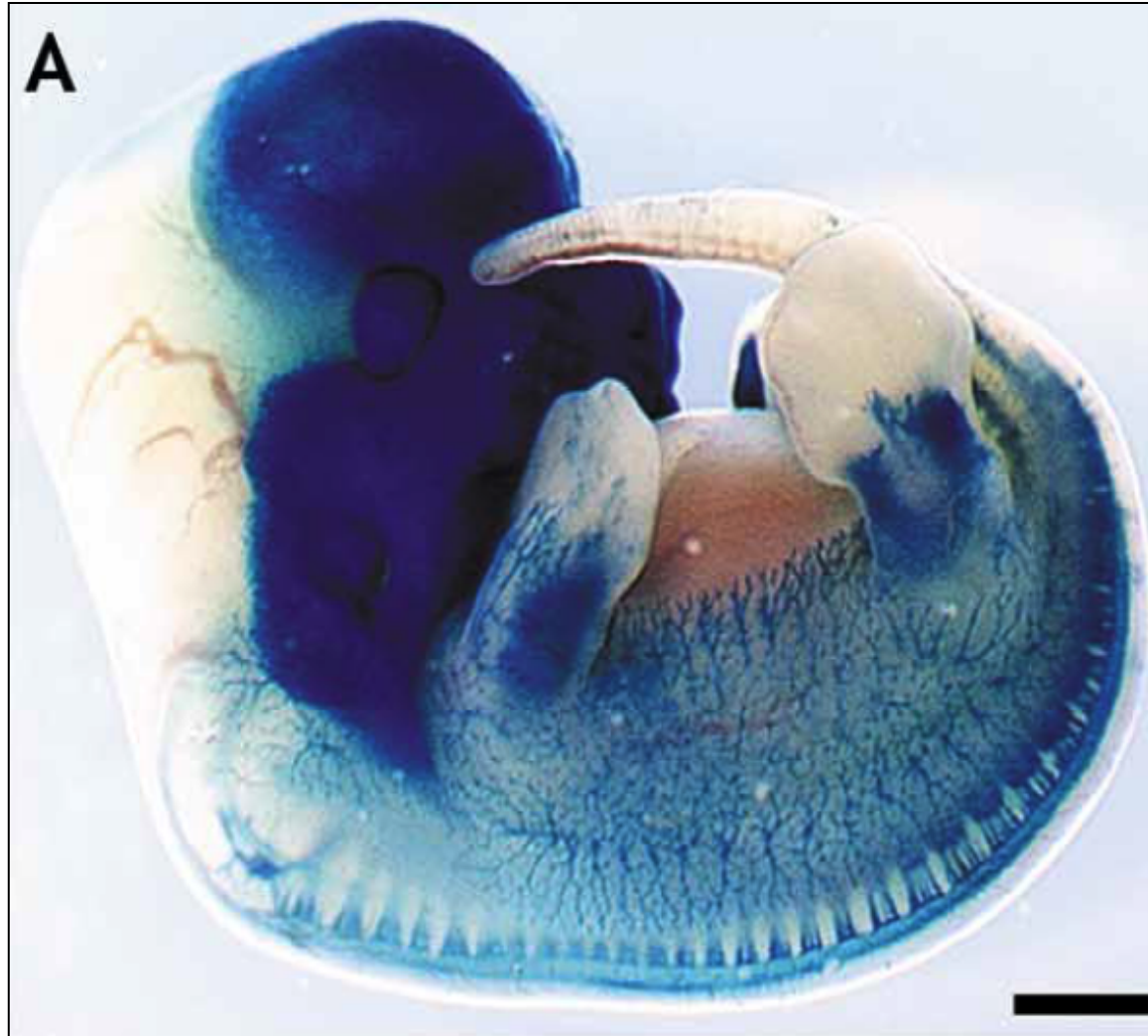
神経管形成



末梢神経系の原基

中枢神経系の原基

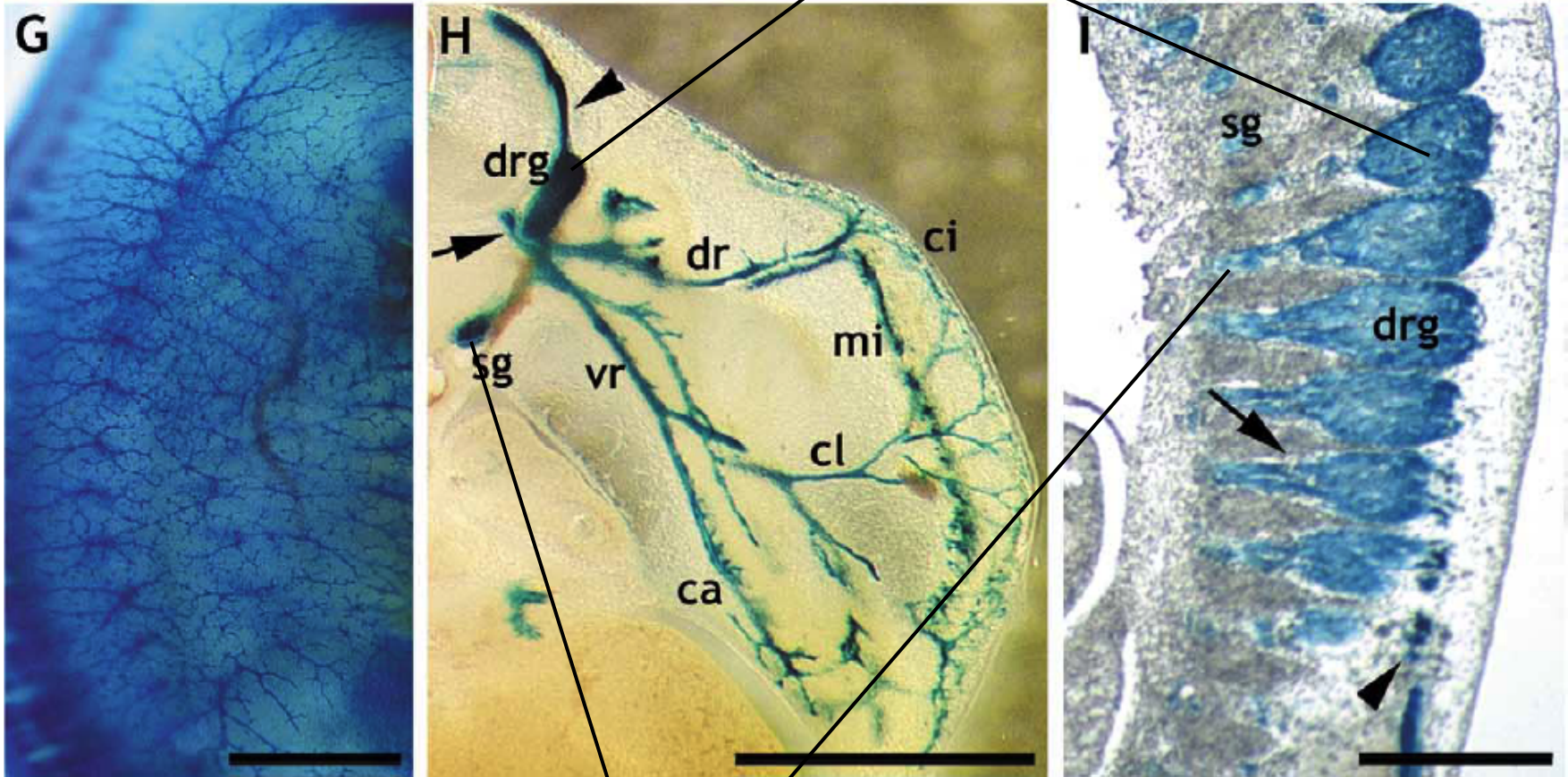
神経堤細胞の関与（第4の胚葉）



Pietri et al., Dev Biol, 2003

脊髄神経・自律神経の分節性！

脊髄神経節

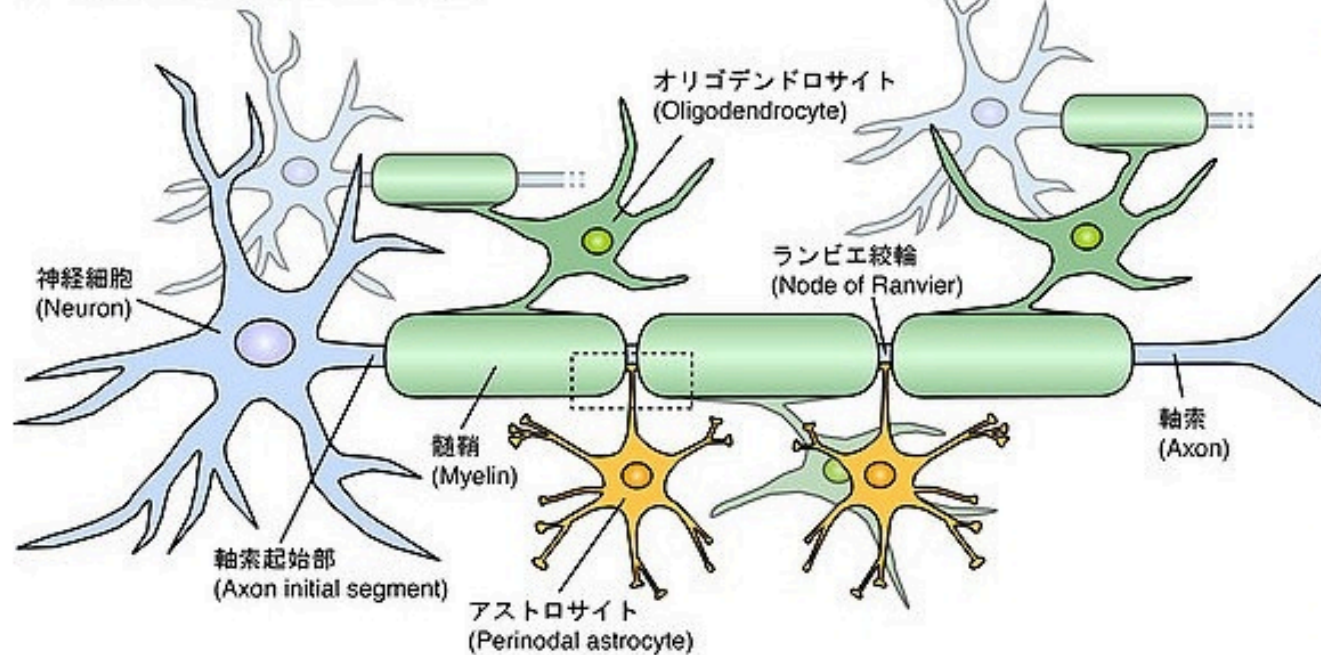


自律神経節

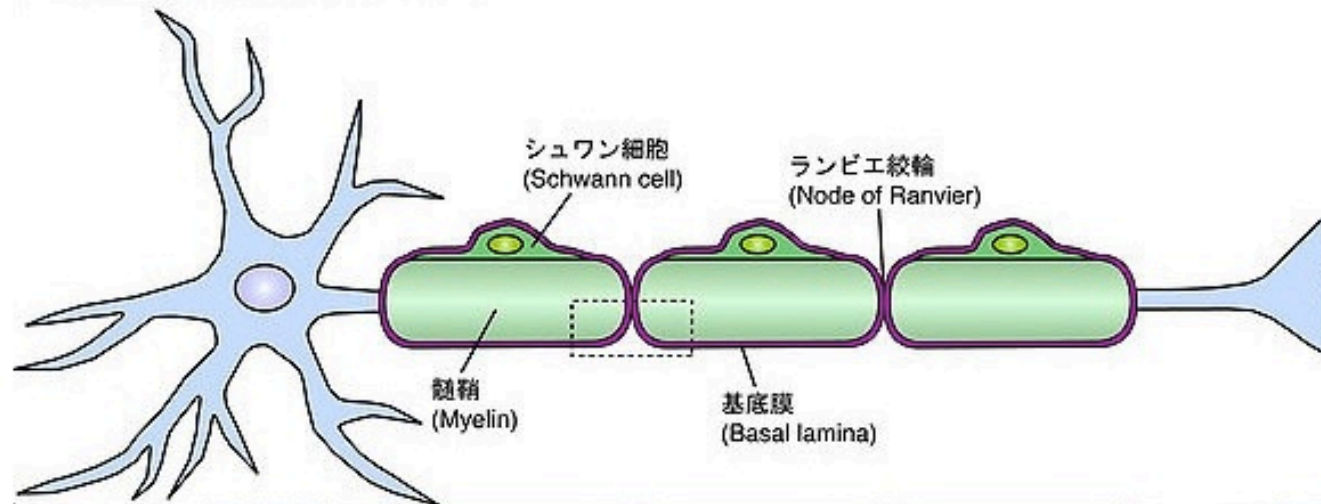
Pietri et al., Dev Biol, 2003

中枢と末梢の髄鞘：異なる細胞に注意！

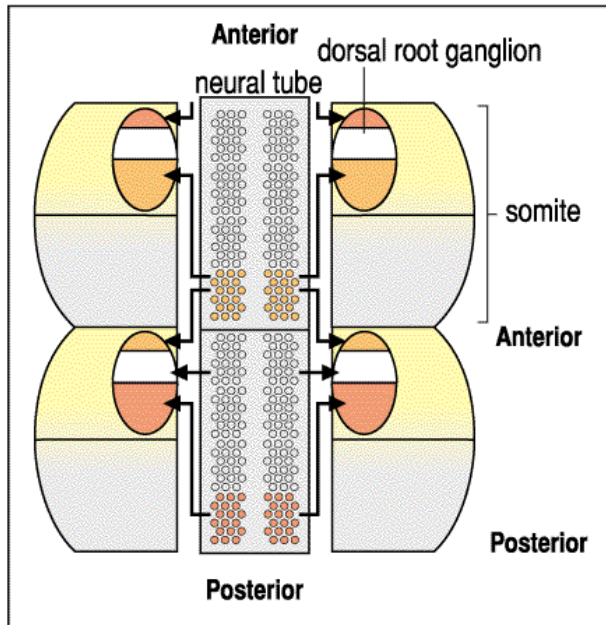
A 中枢神経系の髄鞘 (CNS myelin)



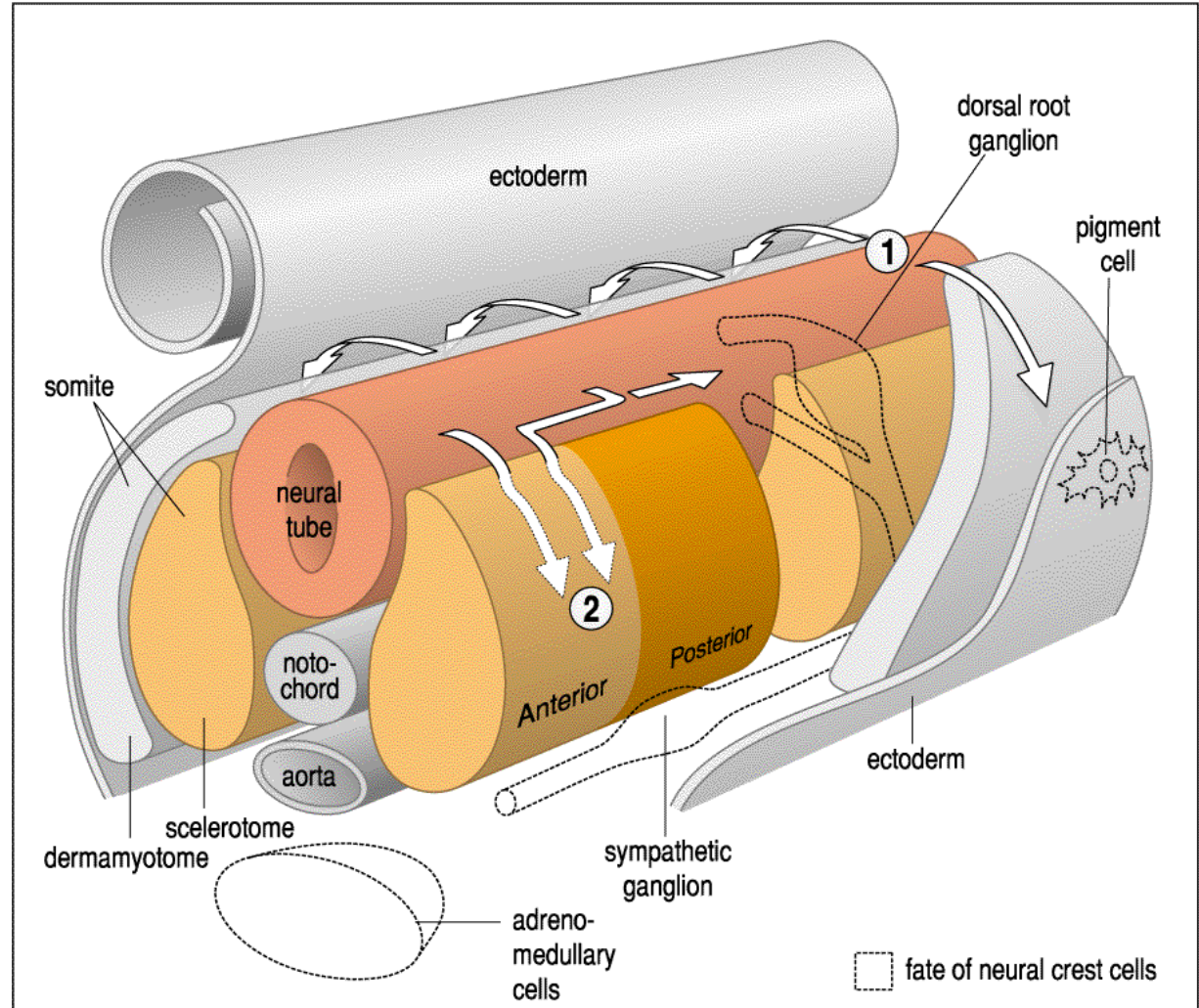
B 末梢神経系の髄鞘 (PNS myelin)



体幹部における神経堤細胞の遊走

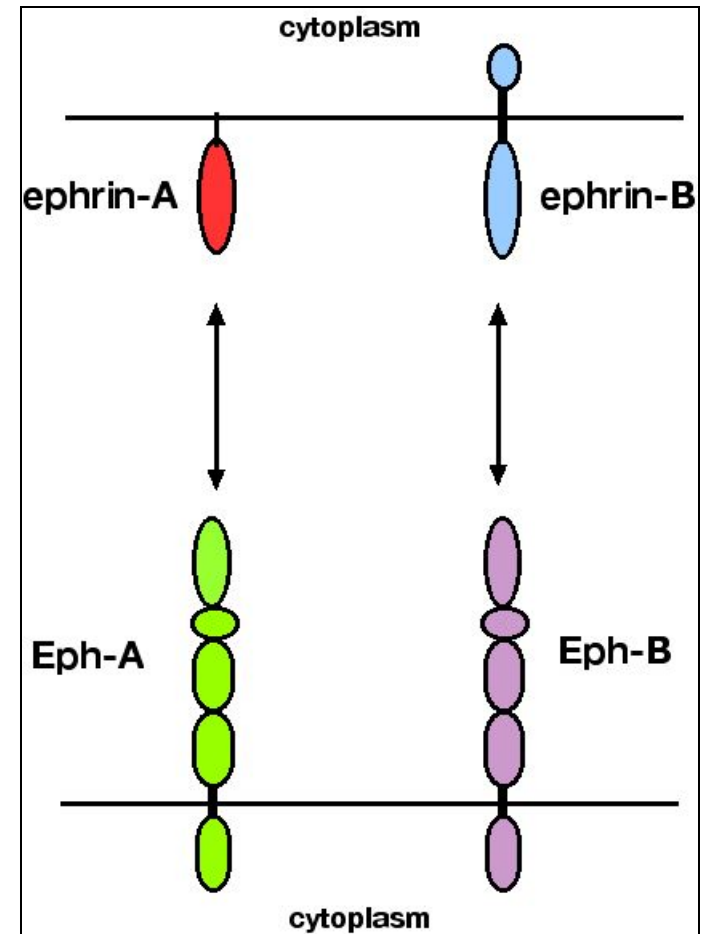


脊髄神経節の
分節性の基盤



神経細胞の移動のシグナル

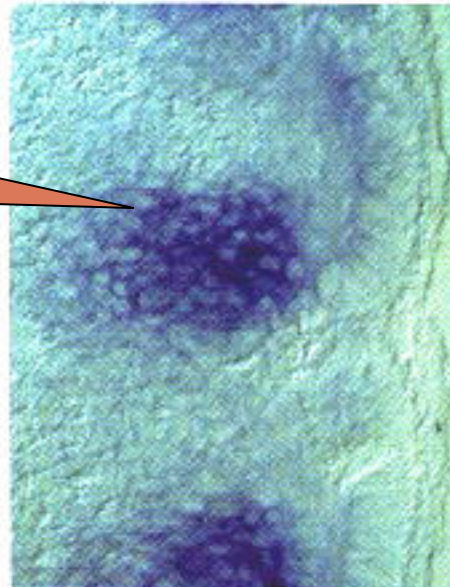
- 許容的シグナル
 - ECM
 - ✧ ファイブロネクチン
 - ✧ コラーゲン（I, IV, VI型）
 - ✧ ラミニン
- 反発シグナル
 - ECM
 - ✧ コンドロイチン硫酸
 - ✧ ピーナッツアグルチニン
 - Eph/ephrin



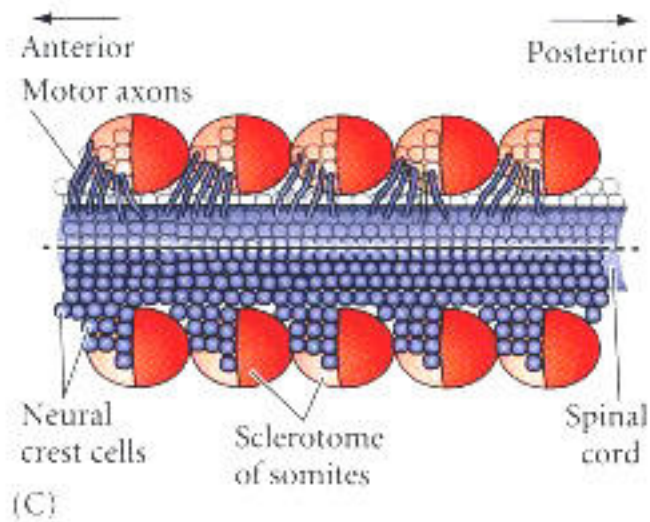
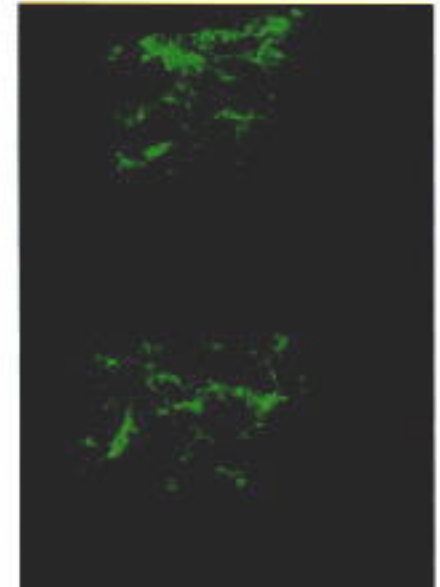
Flanagan and Vanderhaeghen, 1998

体節後半部における
ephrinB1の発現

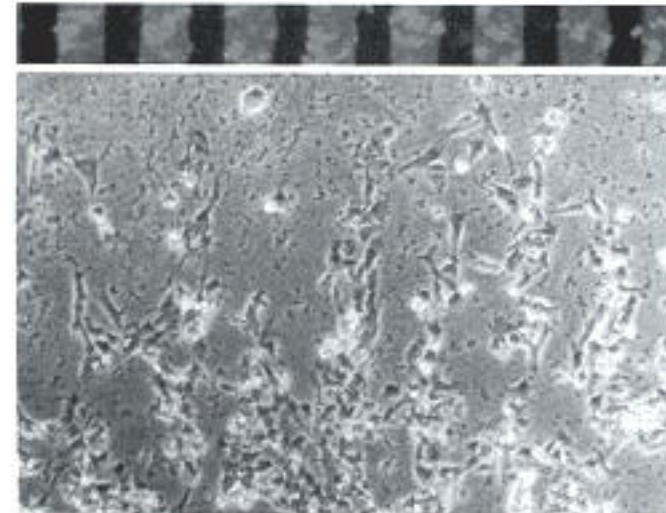
Ephrin



Neural crest cells

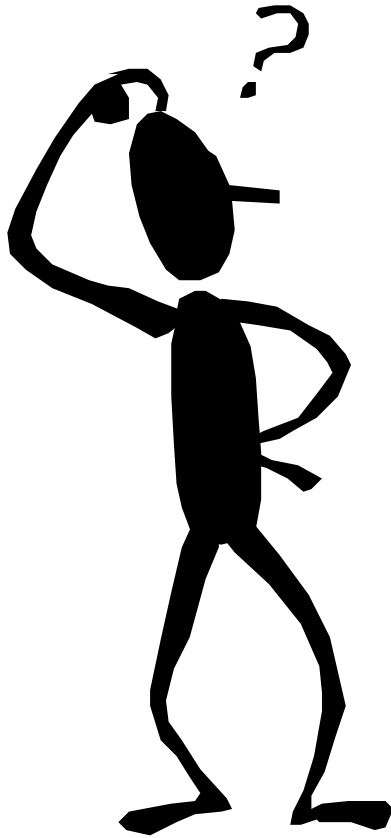


- + - + - + - + - + - + - + Ephrin

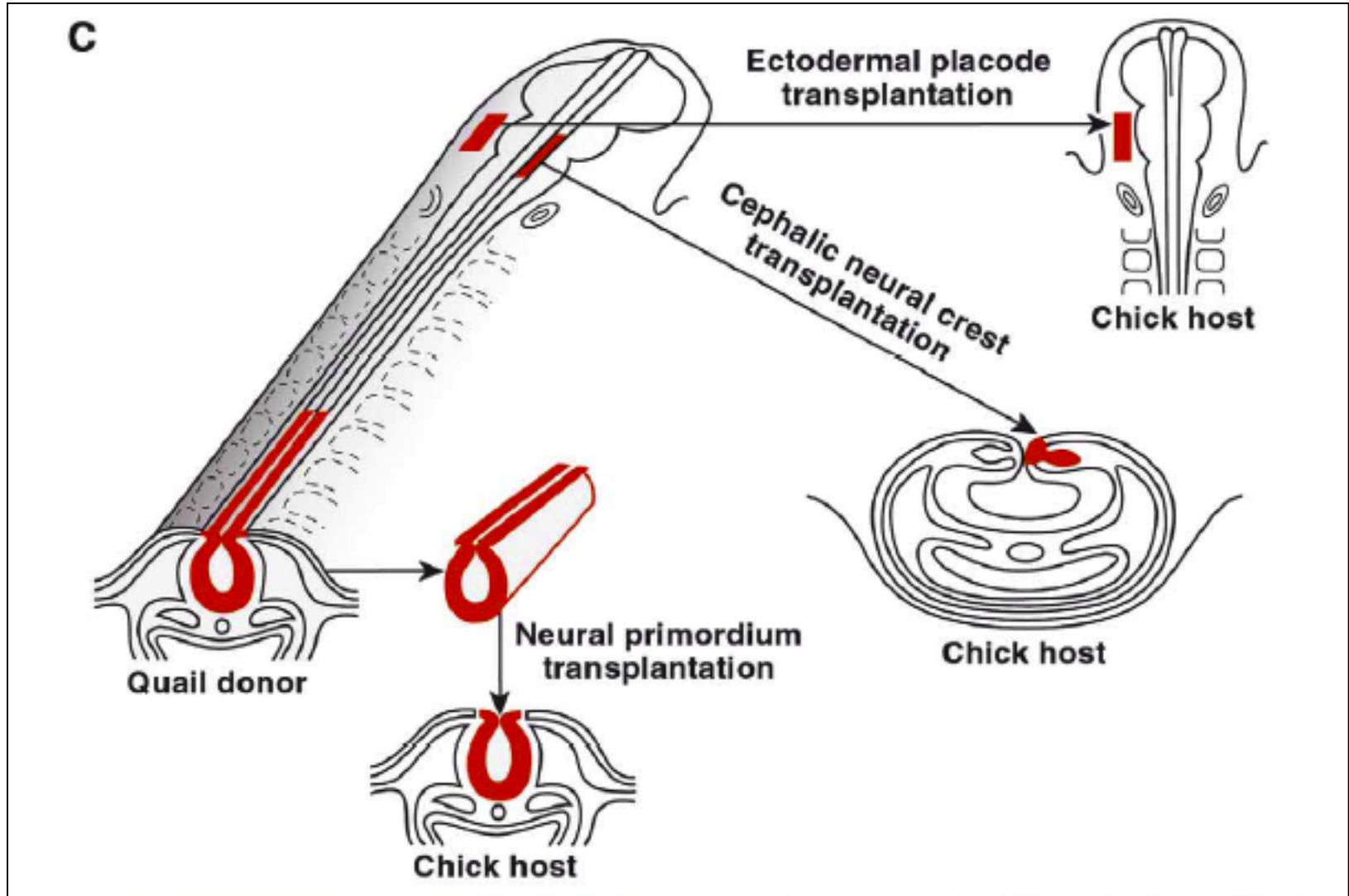


(B)

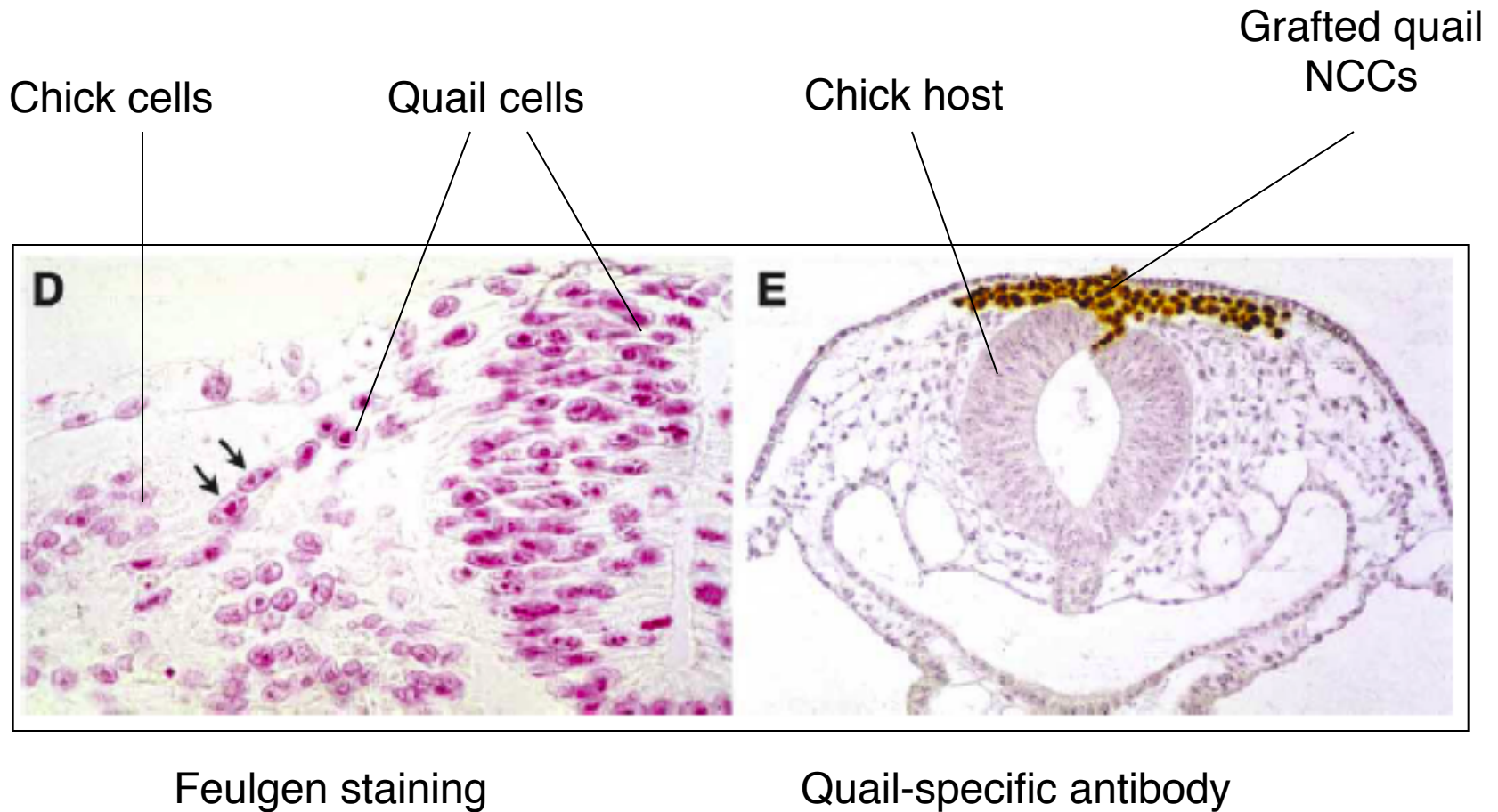
神経堤を可視化する？



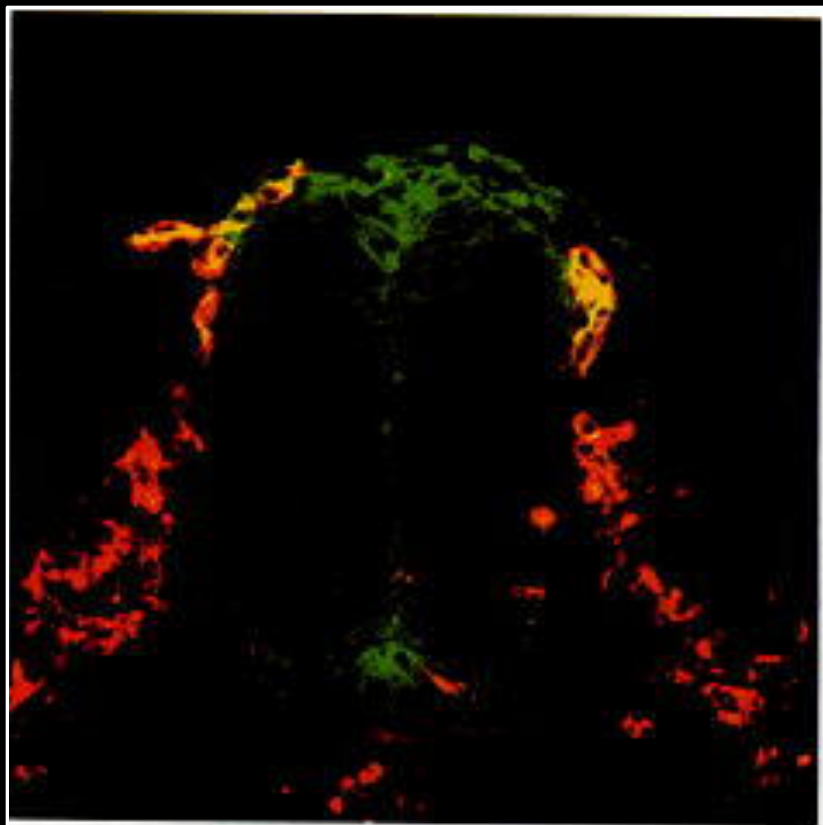
神経堤の移植



移植されたウズラ由来の神経堤細胞



神経堤細胞の可視化: HNK-1 染色

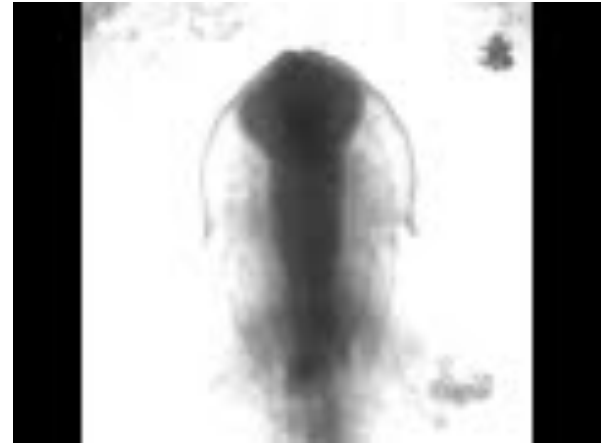
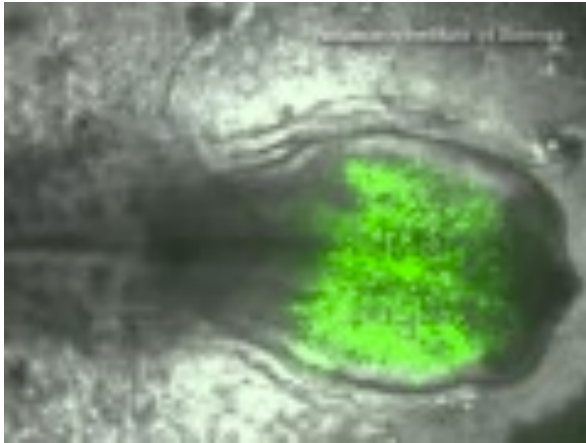


緑: 抗RhoB染色
赤: HNK-1染色

人生初の挫折……



神経堤細胞移動の動画



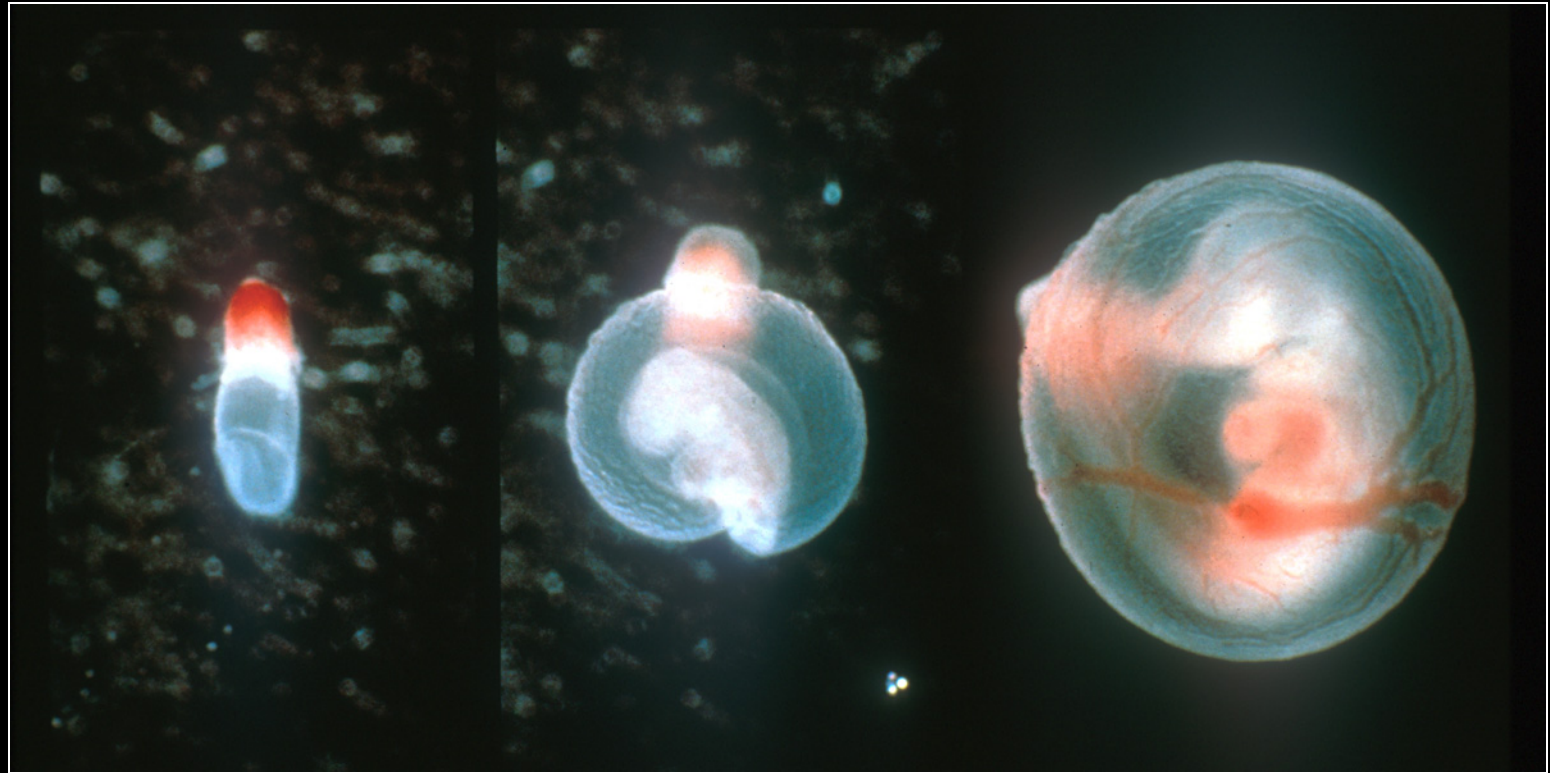
追記 : neural crest cell migrationでYouTubeをググって下さい

哺乳類全胚培養法



Takahashi & Osumi, J Vis Exp, 2010

全胚培養下における哺乳類の胚発生

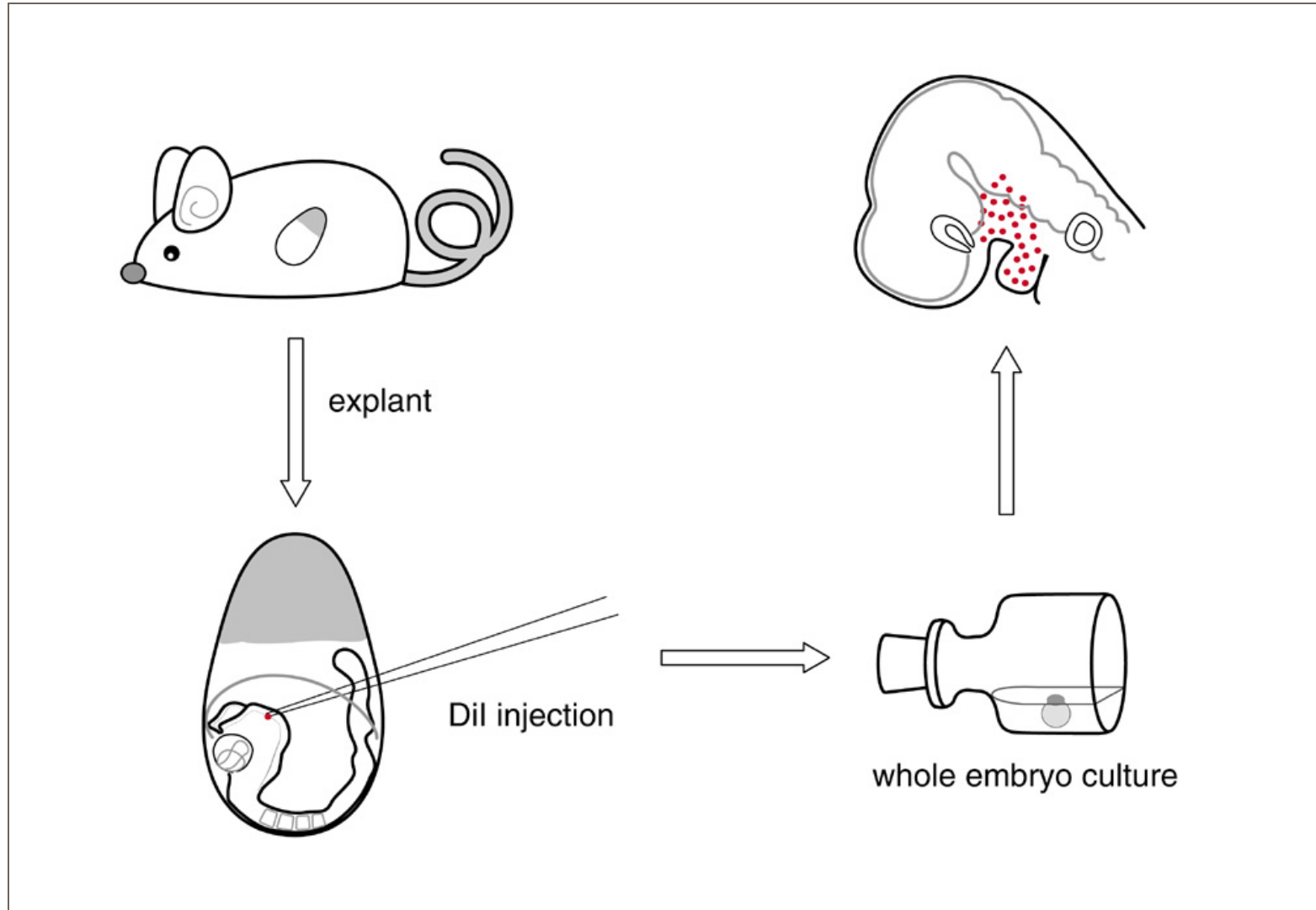


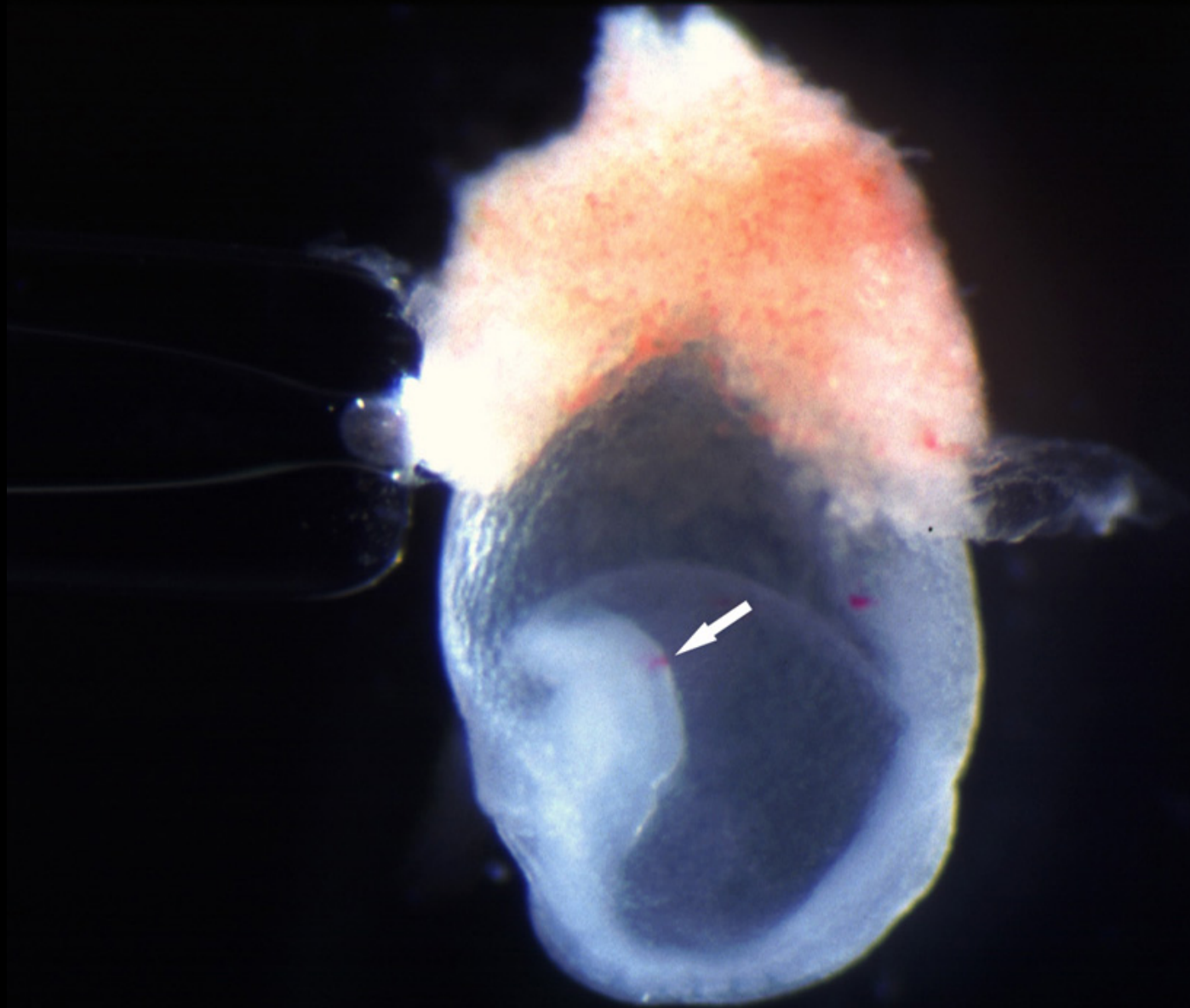
培養開始：
頭部ヒダ期

24時間後

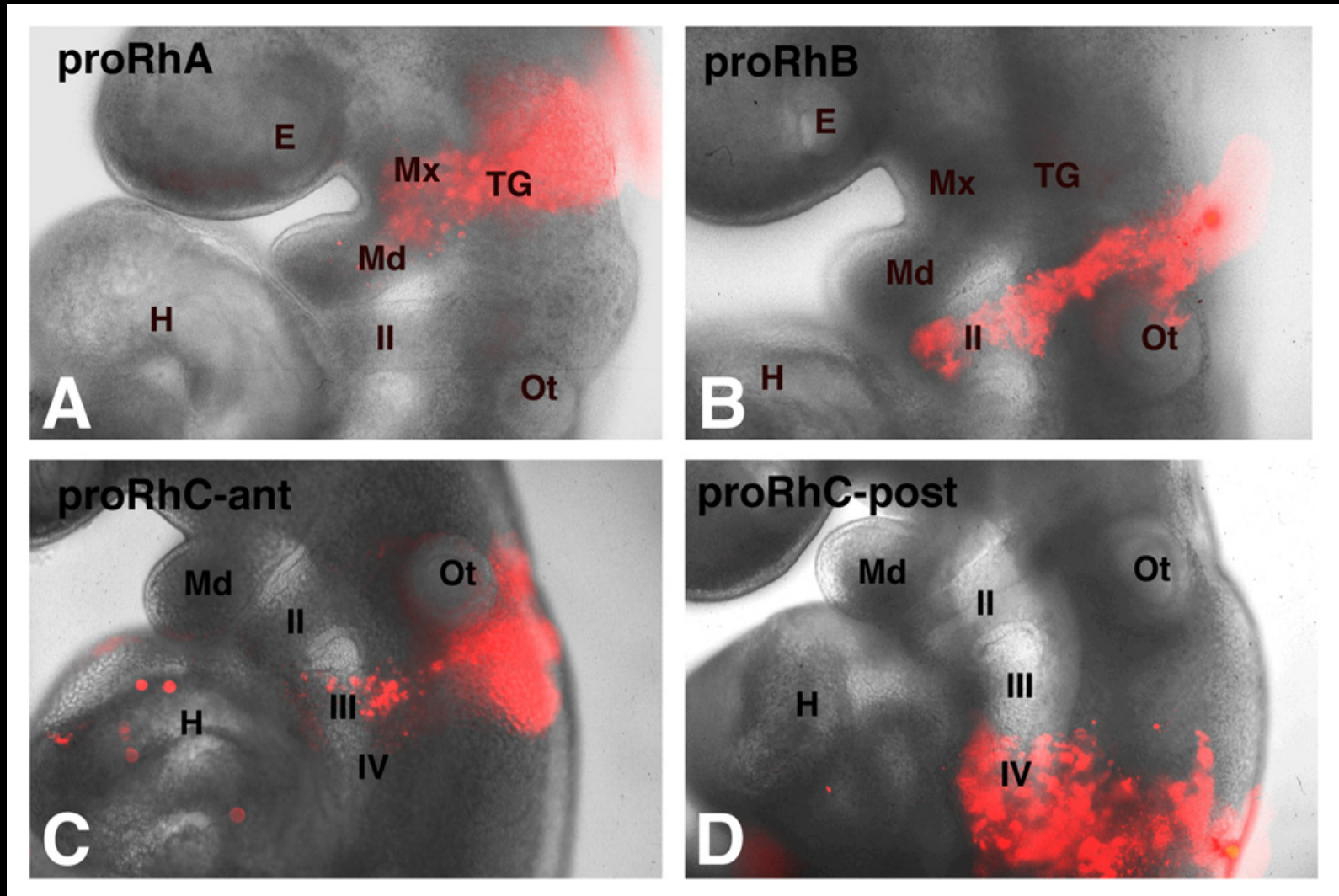
48時間後

全胚培養法による神経堤細胞の標識





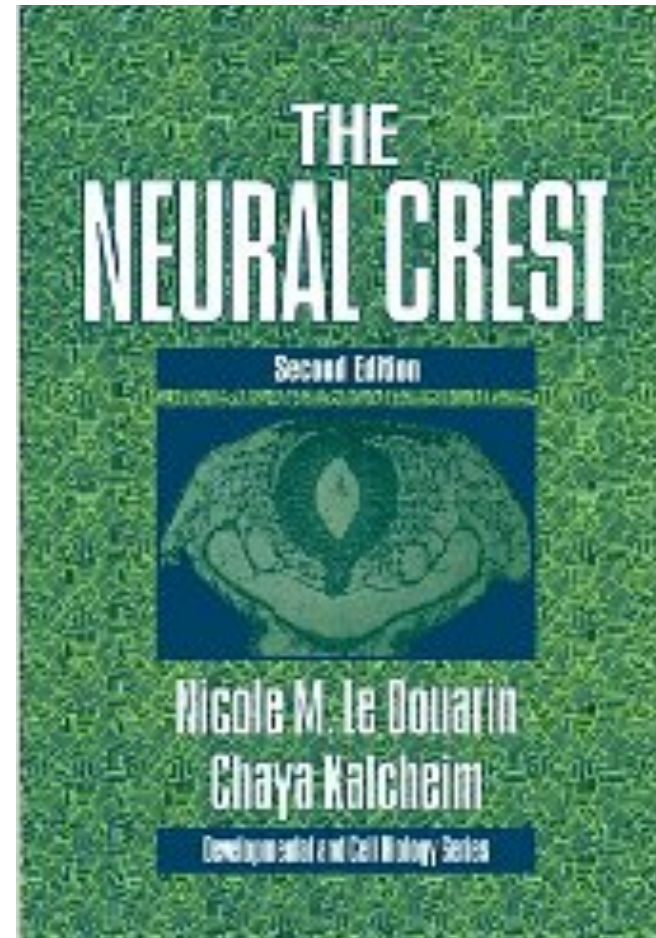
Dil標識による頭部神経堤細胞移動の追跡



専門書に長く引用される論文を書きたい



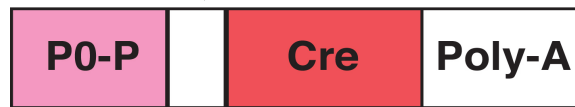
Scott Gilbert:
Developmental Biology, Sinauer
Associates, 2000



Le Douarin & Kalcheim:
The Neural Crest, Cambridge
University Press, 2009

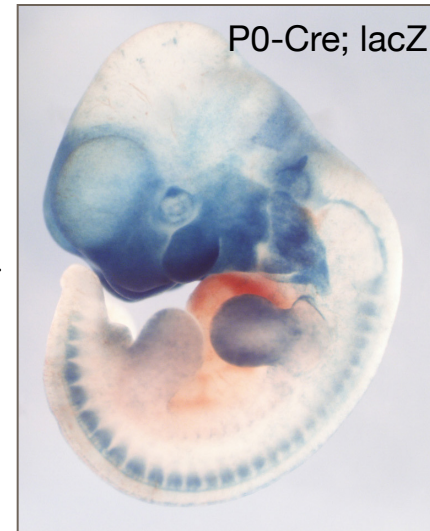
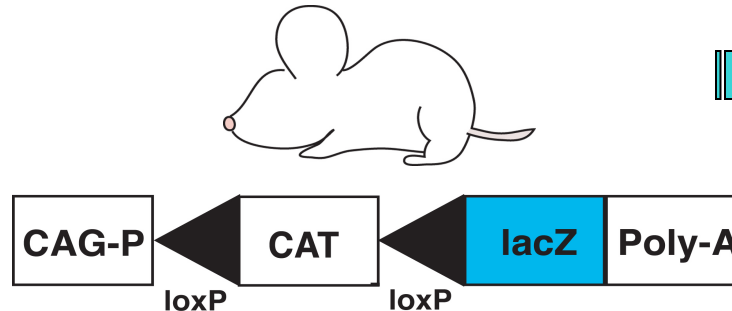
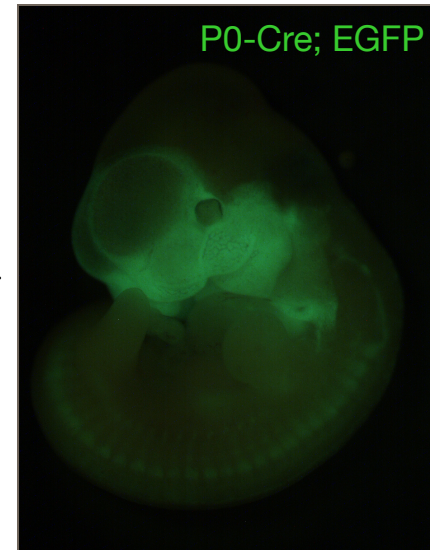
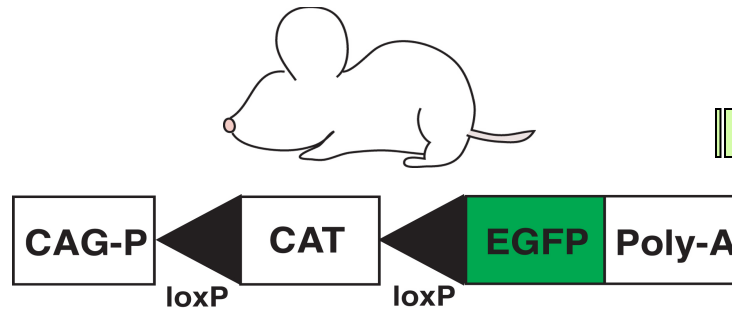
神経堤細胞の遺伝学的標識

P0: Schwann cell marker



X

Cre-mediated recombination



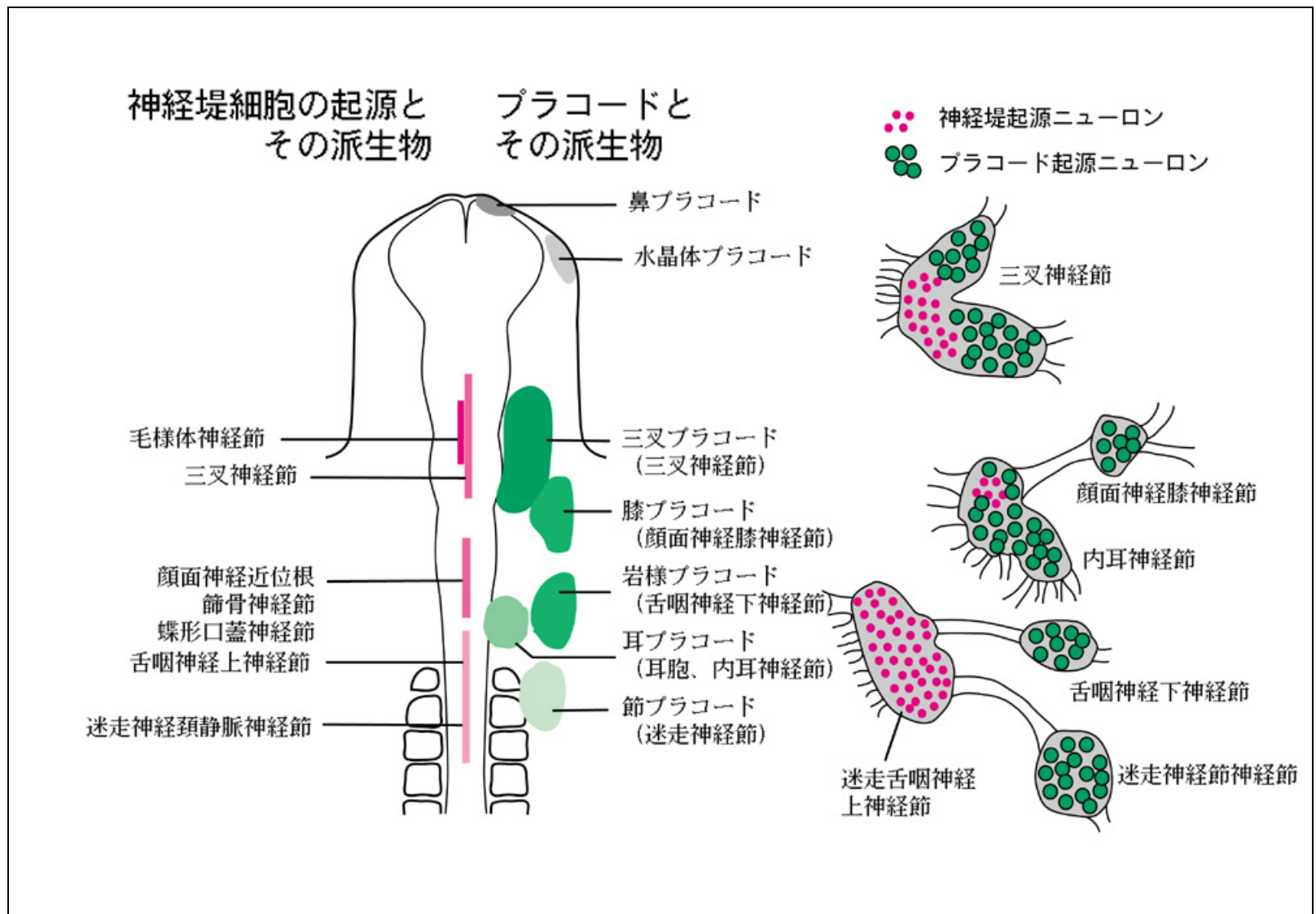
Yamauchi et al., Dev Biol, 1999
Kawamoto et al., FEBS Lett, 2000

第10章まとめ（2）



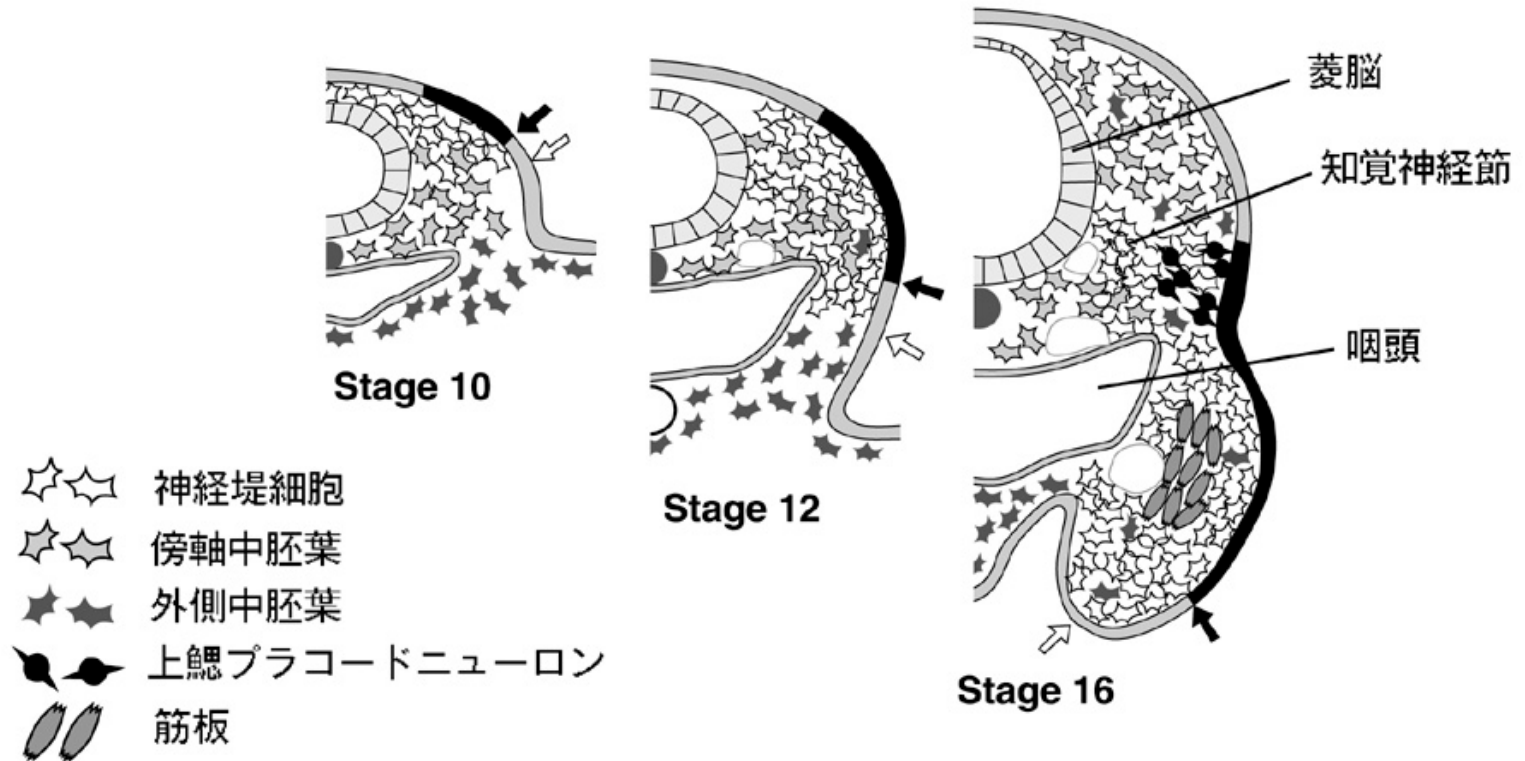
- ニューロンの起源
 - 神経上皮 neuroepithelium
 - 神経堤 neural crest
 - 外胚葉プラコード ectodermal placode

脳神経節は 外胚葉性プラコードと神経堤から作られる



神経堤細胞と外胚葉性プラコード

咽頭弓の形成

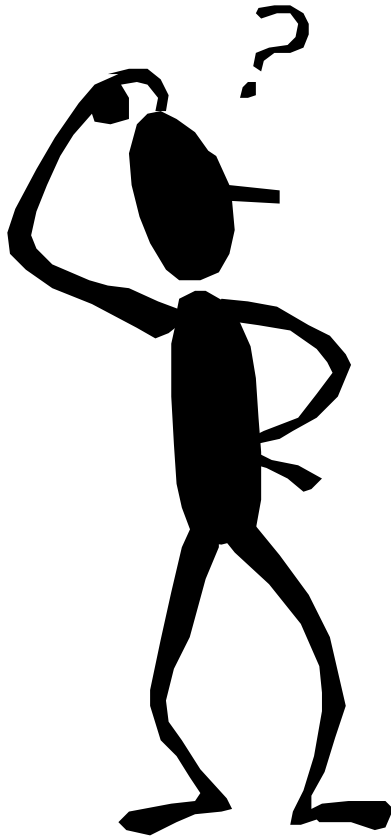


第10章まとめ（3）



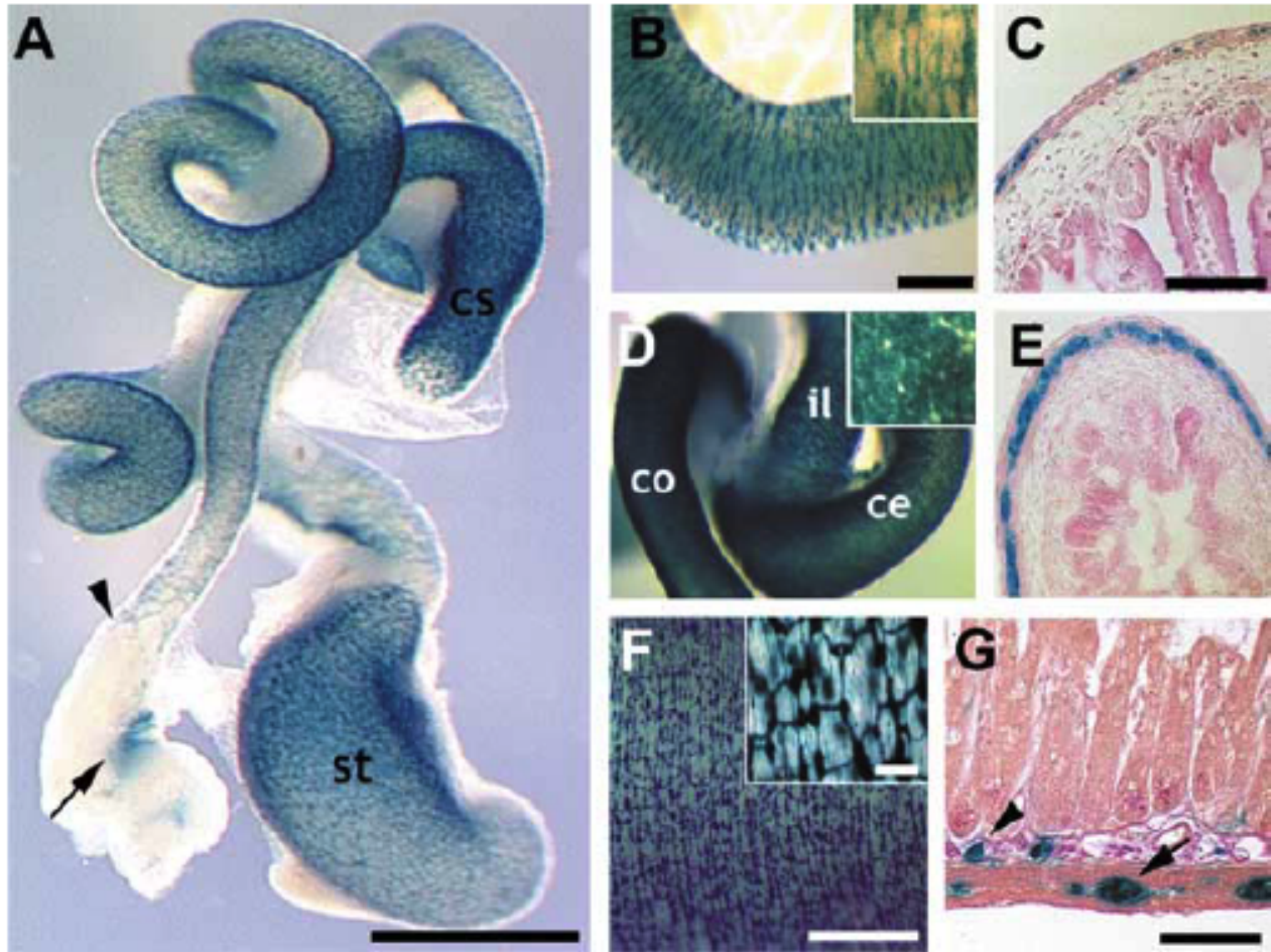
- 脊髄後根（背側）：感覚神経入力
- 脊髄前根（腹側）：運動神経出力
- 脊髄近傍の神経節
 - 脊髄後根神経節
 - ✦ 知覚ニューロン＋衛星細胞
 - 交感神経幹神経節、椎体前神経節
 - ✦ 節後ニューロン
 - 副交感神経節
 - ✦ 節後ニューロン

神経堤の発生異常



第4章も参照！

神經堤細胞→腸管神經叢



ヒルシュスプルング病



腸管神経を欠損する部位

通過障害のため拡張した大腸



正常



ヒルシュスプルング病

腸管神経を欠損する部位

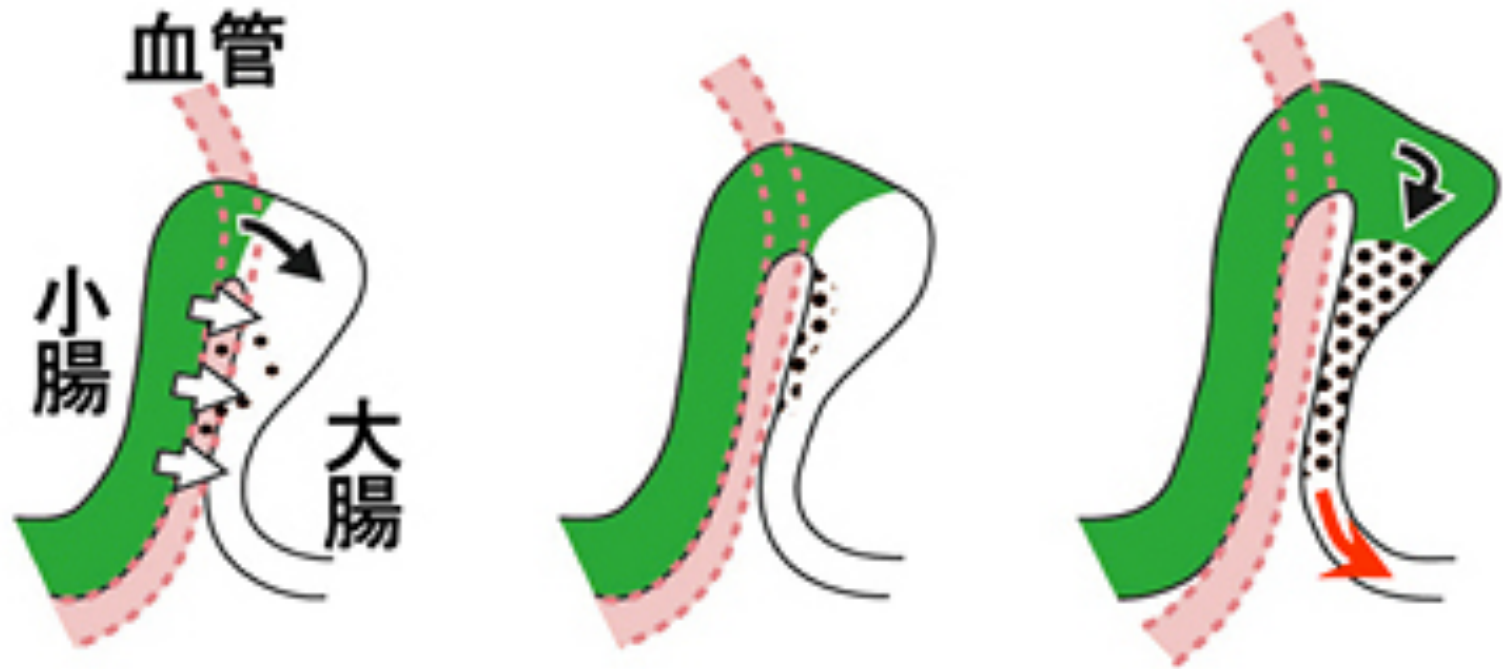


スキップエリア

腸管神経を欠損する部位

ヒルシュスプルング病

新たに明らかになった移動経路

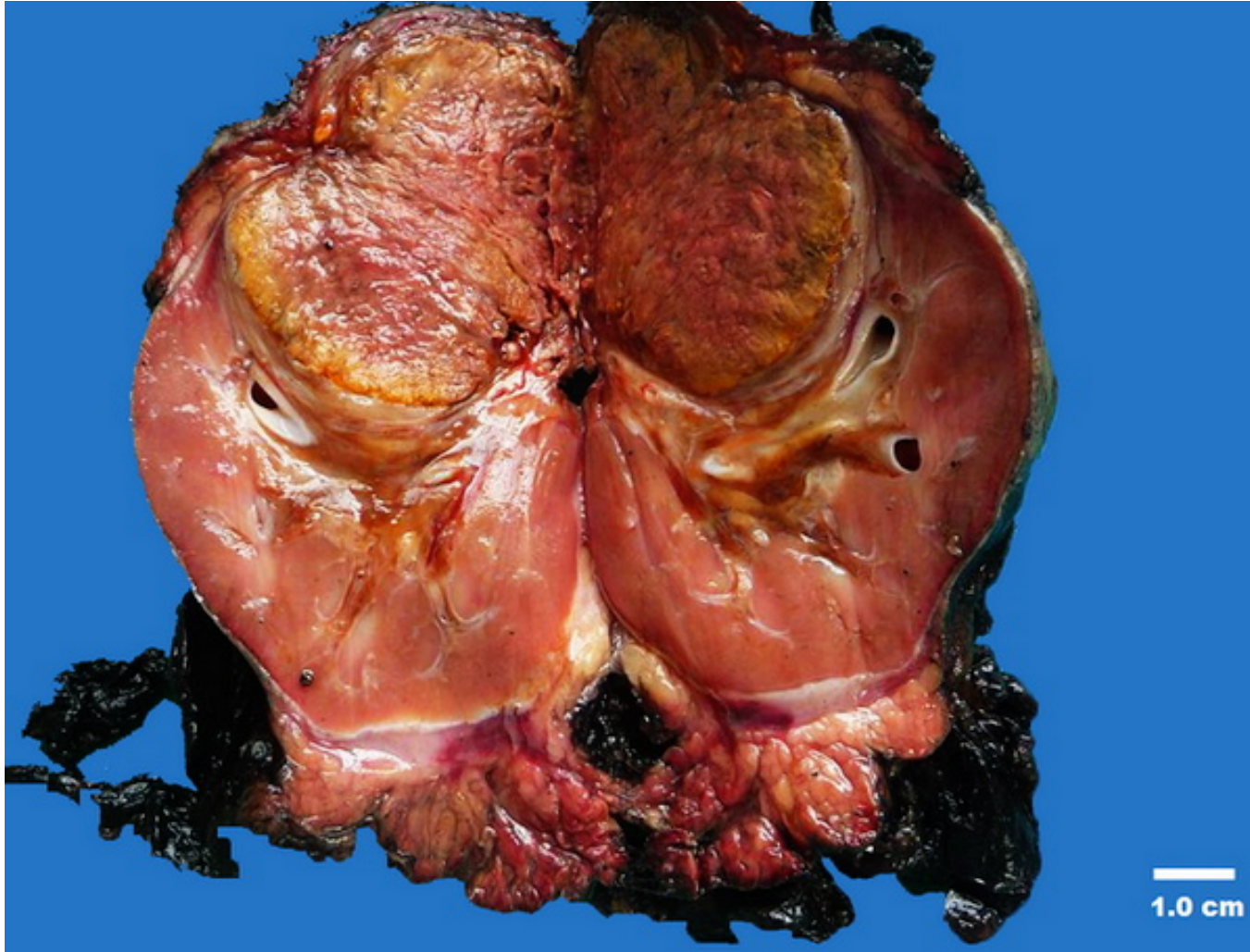


胎令10.5-12.5日



腸管膜を横断する
神経前駆細胞

副腎髓質の神経芽腫



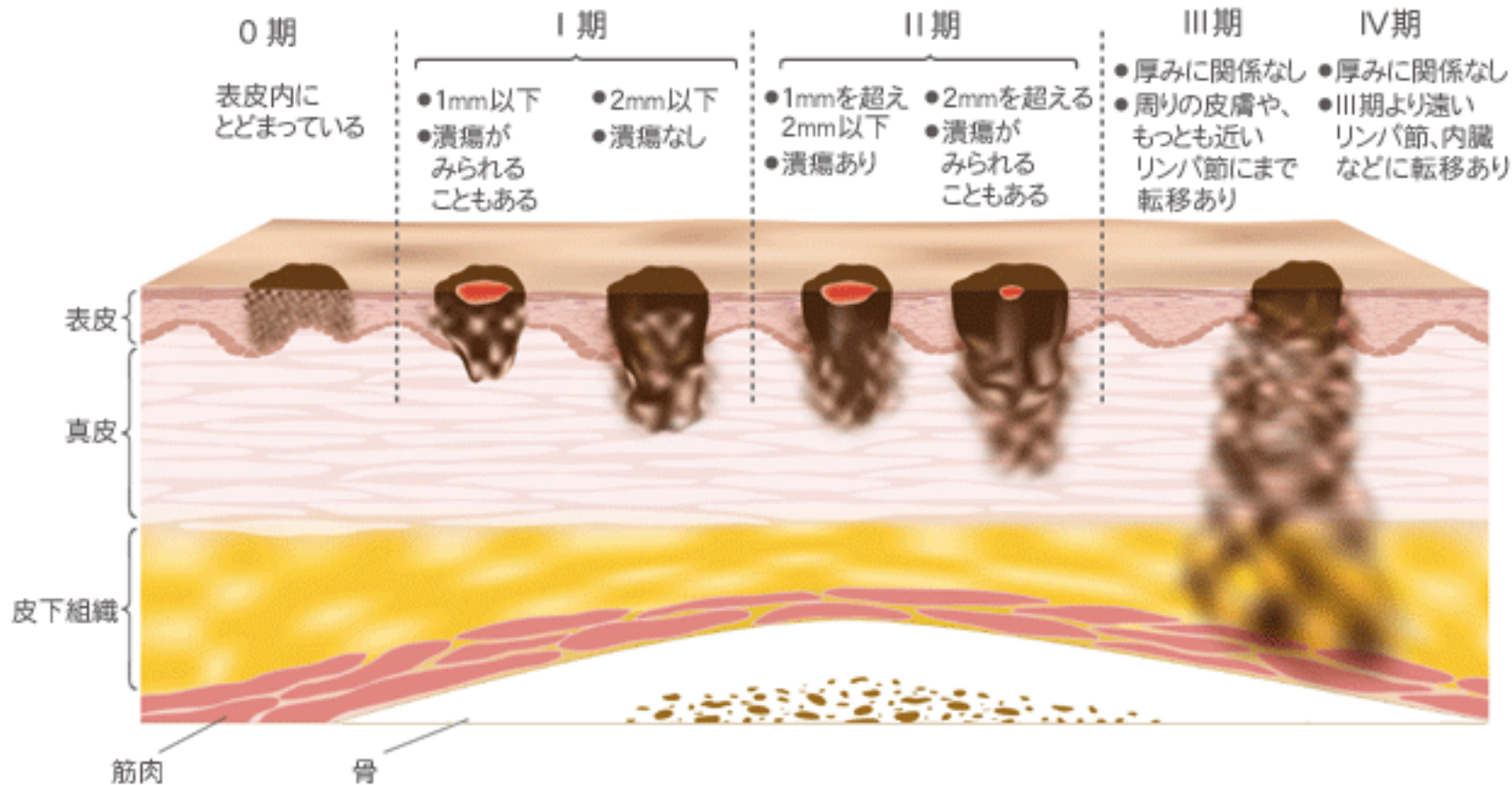
Comments:
Post-chemotherapy
specimen of an
adrenal neuroblastoma
from a 9 y/o boy.
Microscopic
examination showed
largely necrotic tumor
surrounded by a rim of
uninvolved adrenal
tissue. Case courtesy
of: Drs. Rouas Lamiaa
and Alhamany
Zaitouna, Children's
Hospital of Rabat,
Morocco.

神経堤由来の腫瘍

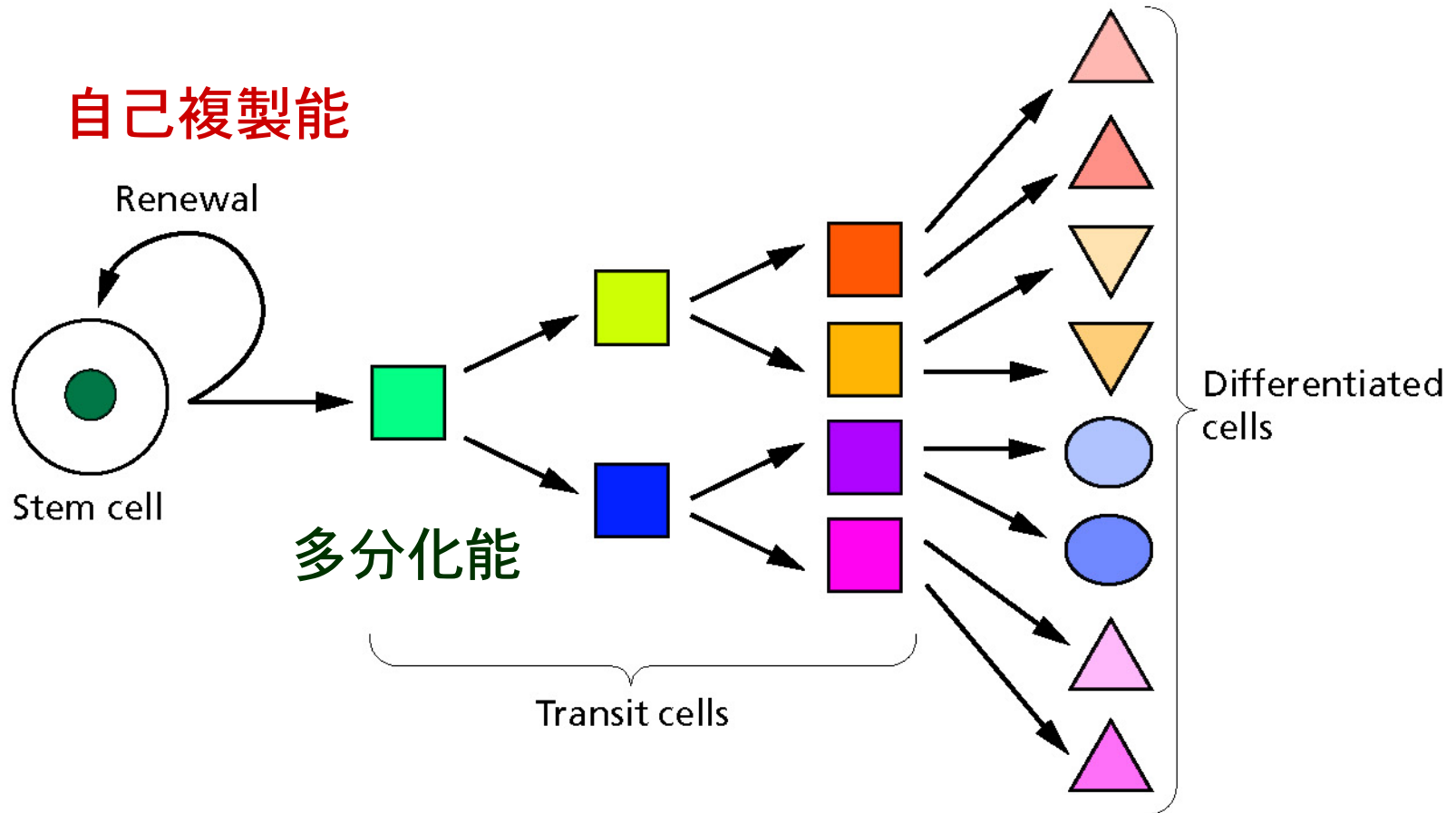
Minds
Medical Information Network Distribution Service

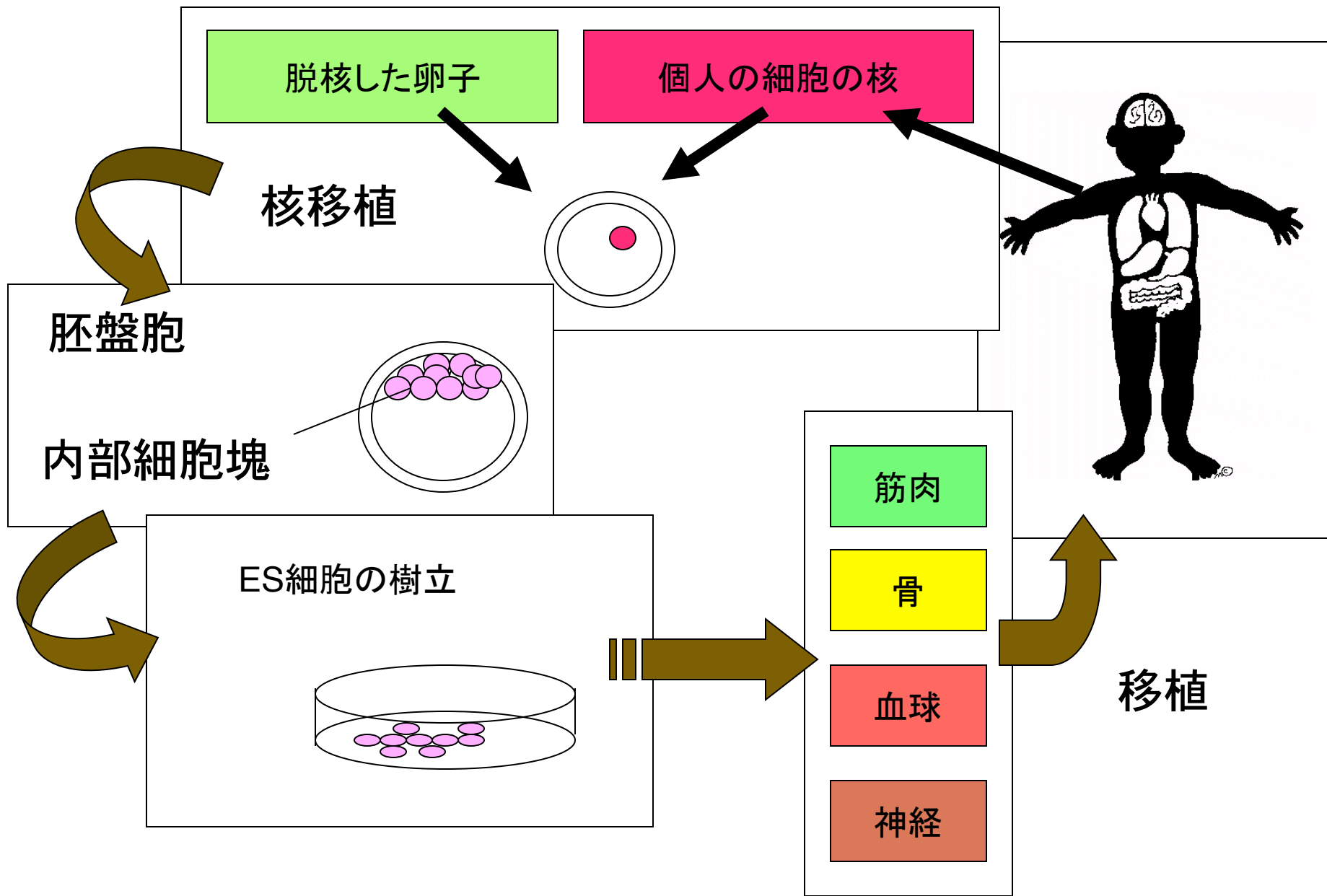
Minds(マインズ)ガイドラインセンター
厚生労働省委託事業により公開中

● メラノーマ(悪性黒色腫)

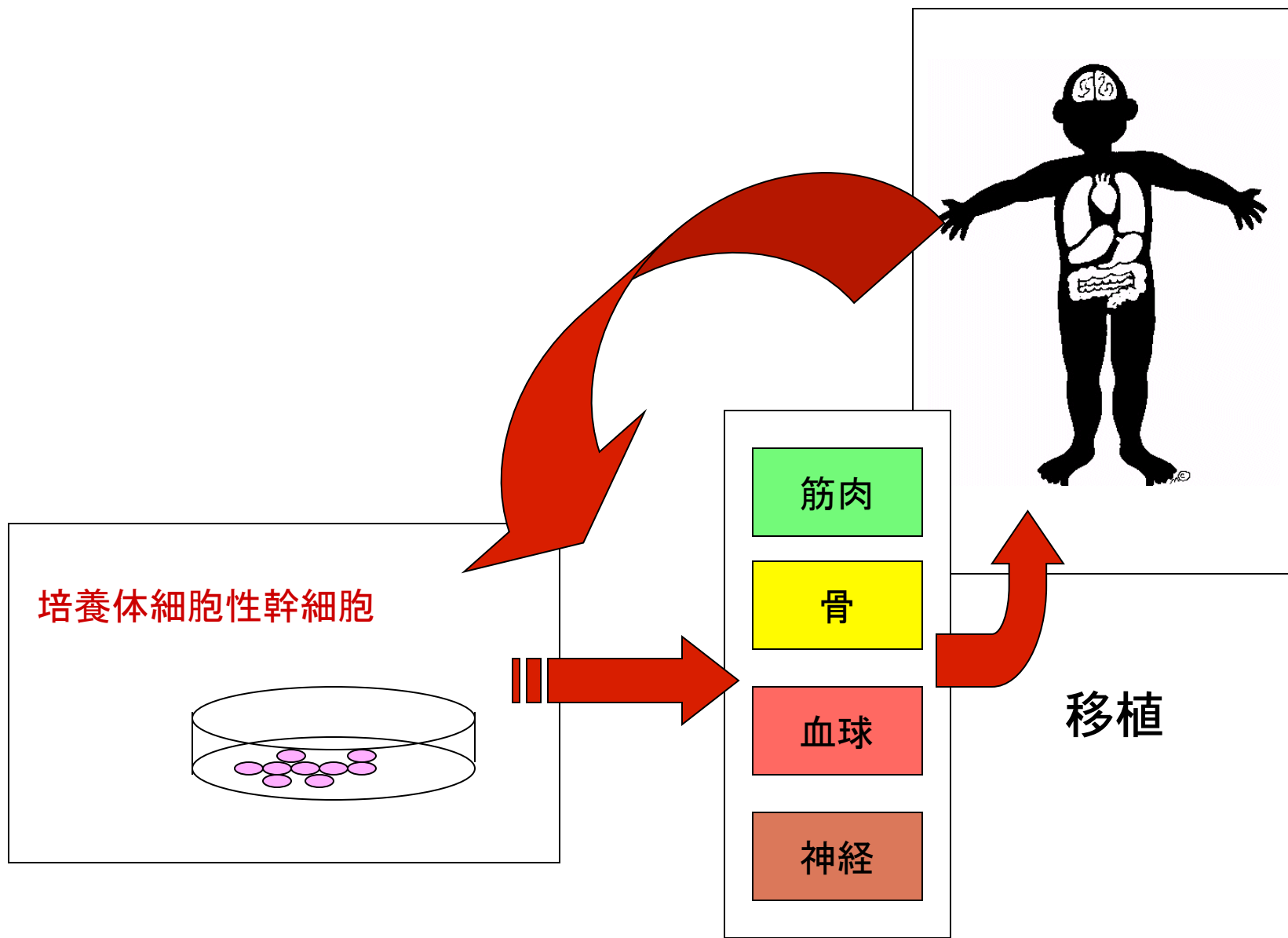


神經堤細胞 = 幹細胞





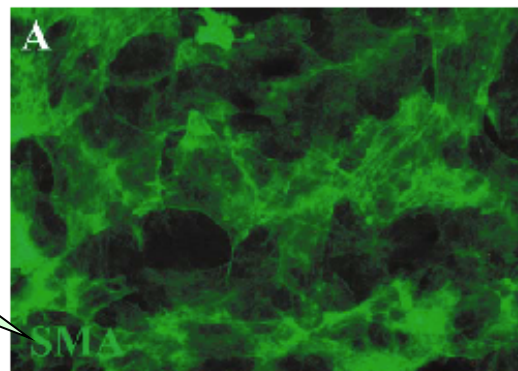
各種細胞・組織への分化



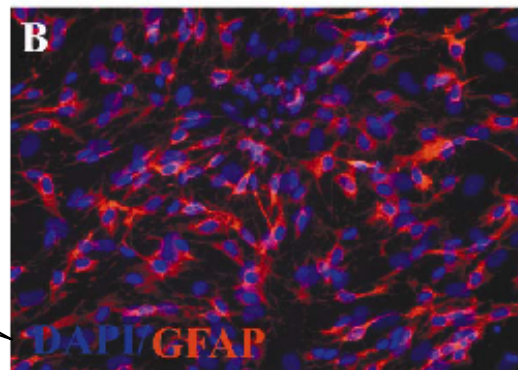
各種細胞・組織への分化

成体ラットの腸管から単離した細胞の培養

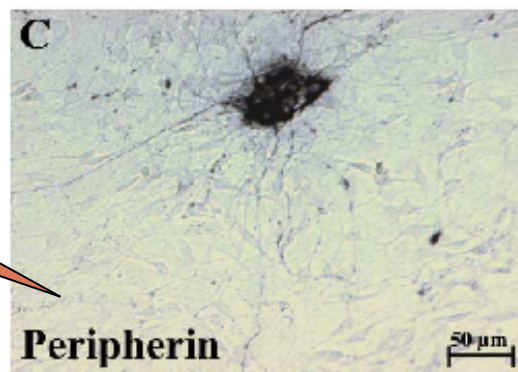
平滑筋のマーカ



グリア細胞の
マーカ



ニューロンの
マーカ



心臓の神経堤細胞のキャラクター？

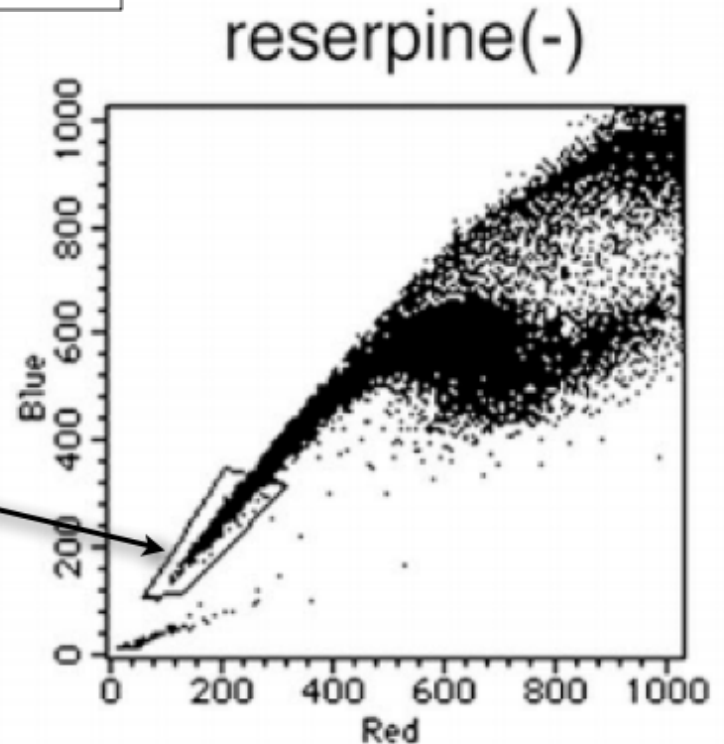
Published September 26, 2006

JCB: ARTICLE

Cardiac neural crest cells contribute to the dormant multipotent stem cell in the mammalian heart

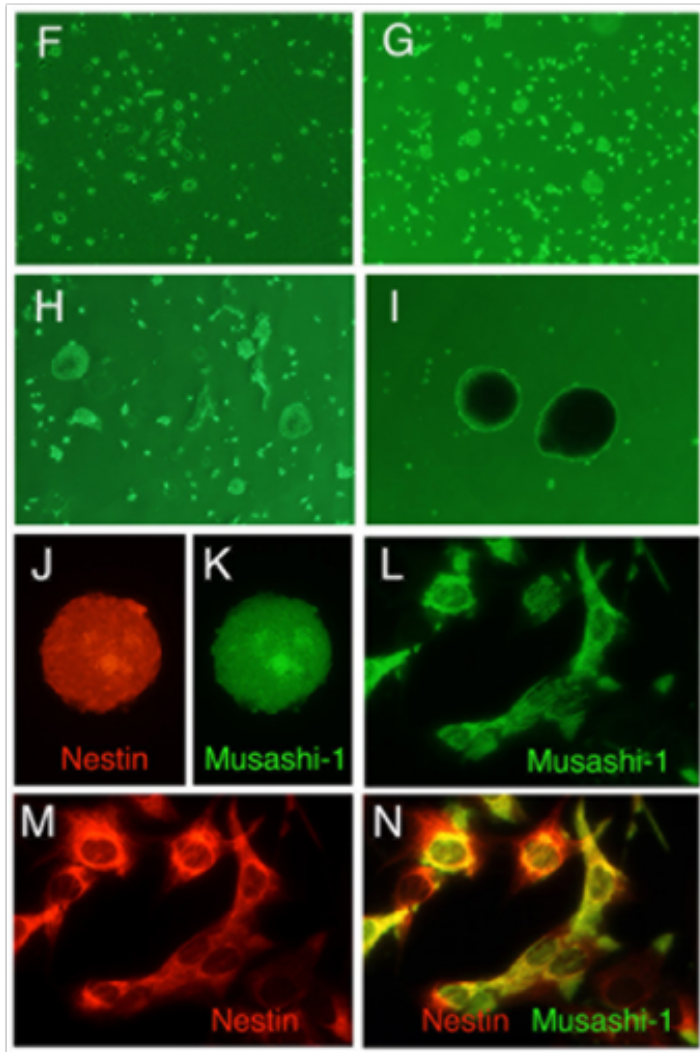
Yuichi Tomita,^{1,2} Keisuke Matsumura,^{1,2} Yoshio Wakamatsu,⁴ Yumi Matsuzaki,^{3,5} Isao Shibuya,¹ Haruko Kawaguchi,¹ Masaki Ieda,^{1,2} Sachiko Kanakubo,⁴ Takuya Shimazaki,^{3,5} Satoshi Ogawa,² Noriko Osumi,⁴ Hideyuki Okano,^{3,5} and Keiichi Fukuda¹

Side Population (SP) cells
by FACS sorting

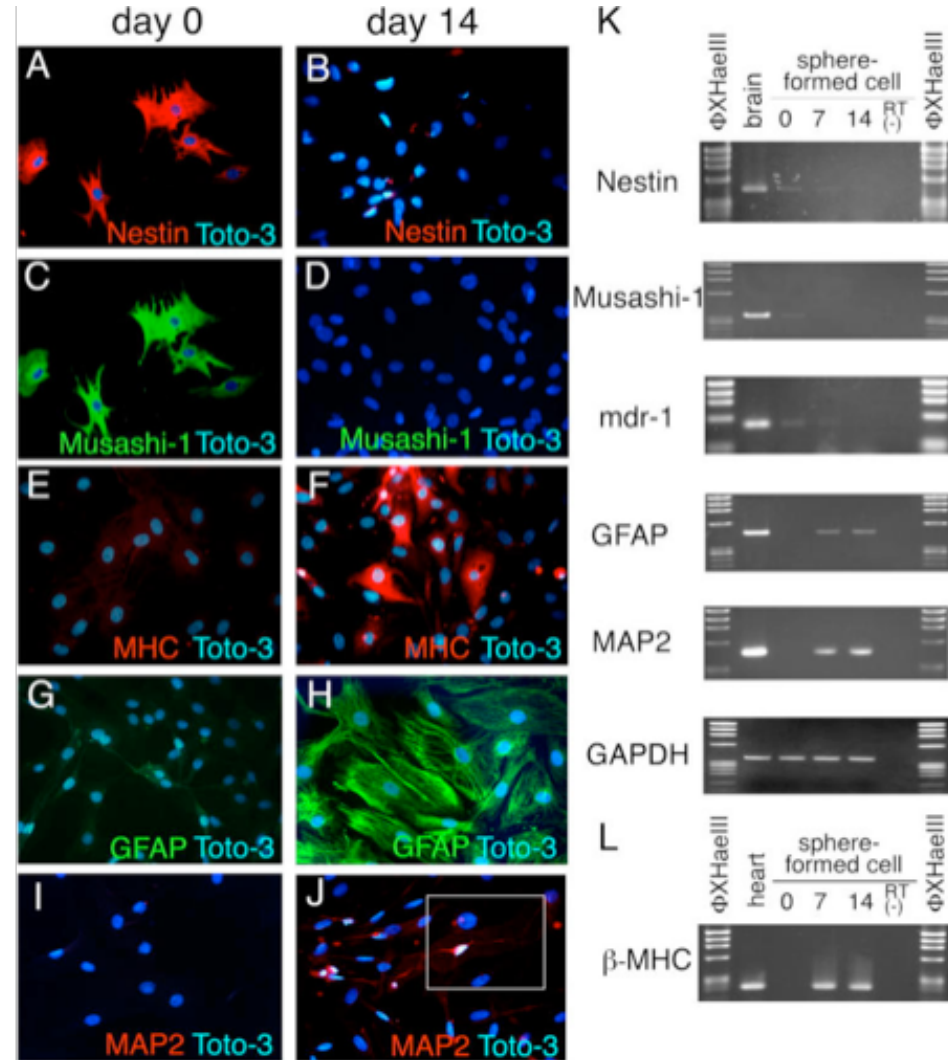


心臓の神経堤細胞のキャラクター？

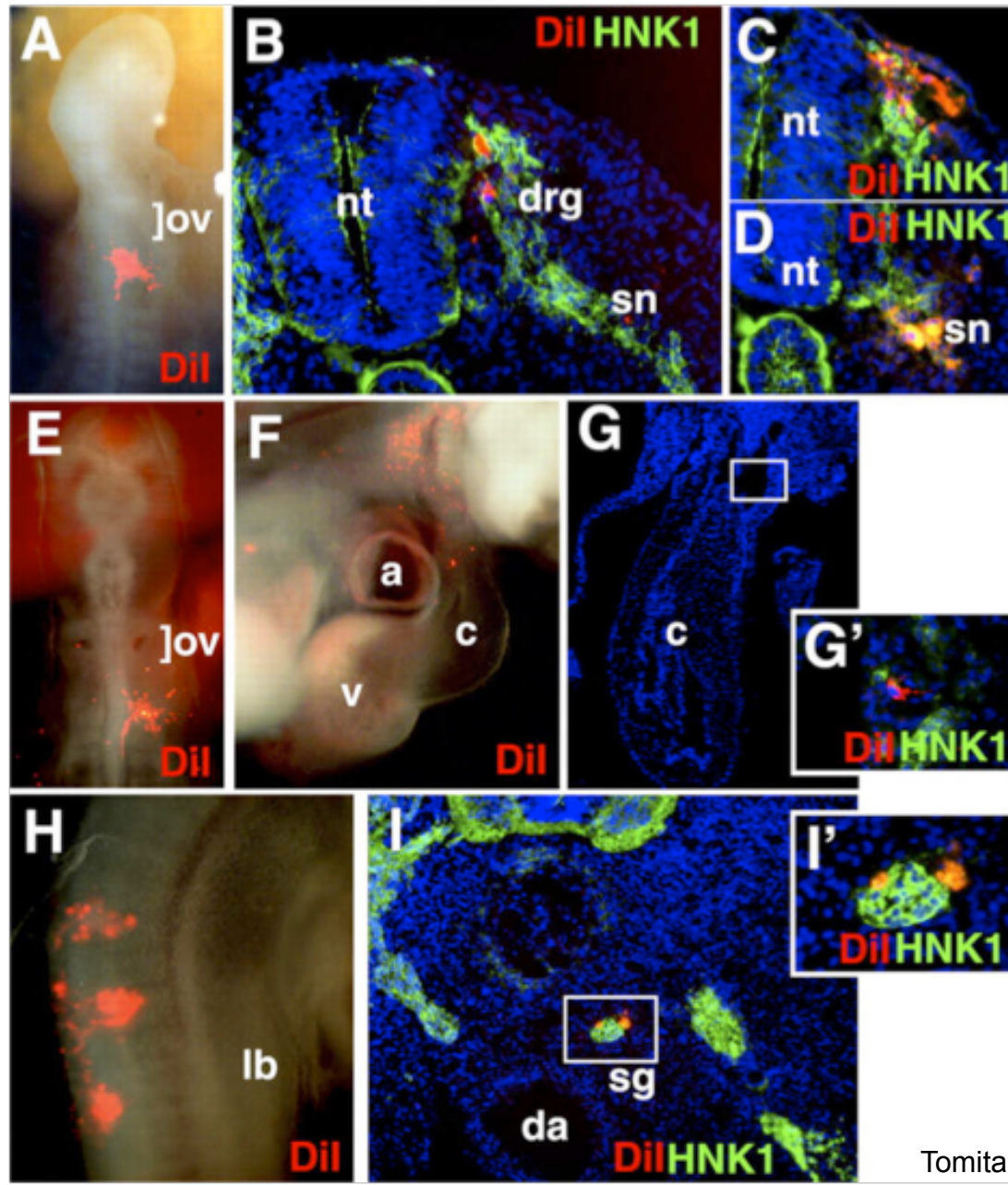
Cardiosphere formation



Multiple differentiation



心臓の神経堤細胞のキャラクター？



分子メカニズムの理解が重要

