

医学部発生学(20):中枢神経系



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

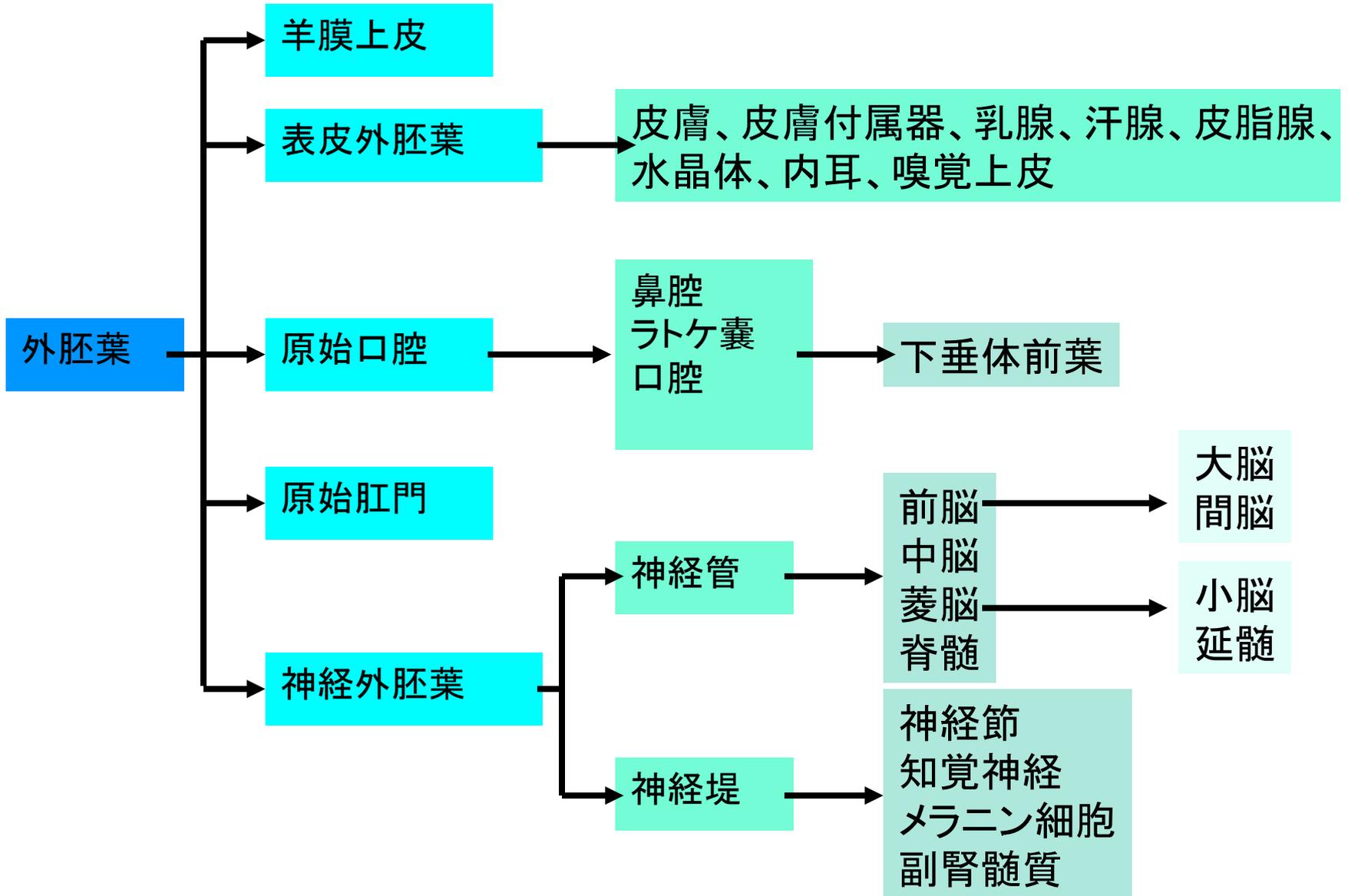


Center for
Neuroscience,
ART



TOHOKU
UNIVERSITY

外胚葉由来の主な組織・臓器



外胚葉由来組織まとめ



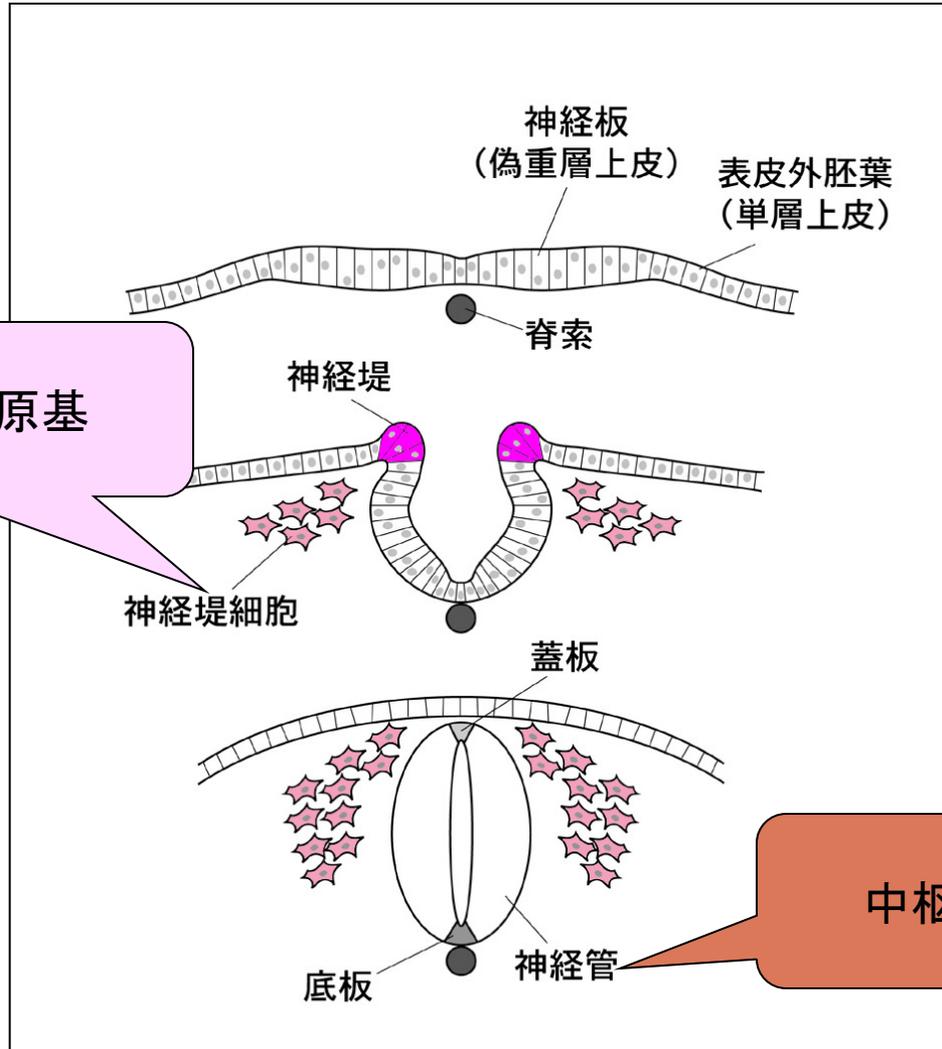
- 皮膚の表皮（第7章）
- 中枢神経系（第9章）
- 末梢神経系（第10章）
 - 腸管神経叢などにも寄与
- 顎顔面部（第16章）
 - 内胚葉・中胚葉由来組織も関与
- 感覚器（第17章）
 - 中胚葉由来組織も関与

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

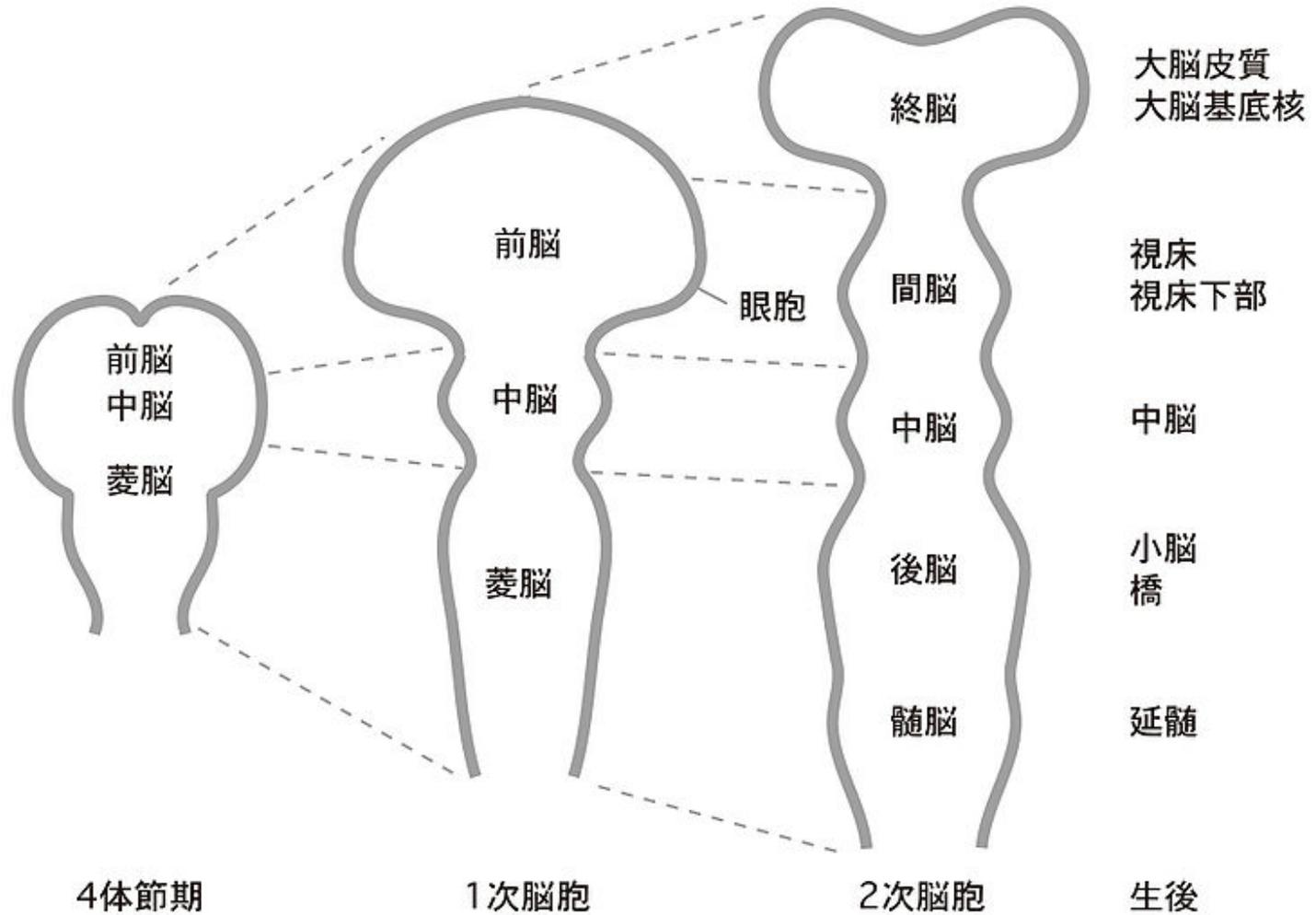
神経管形成



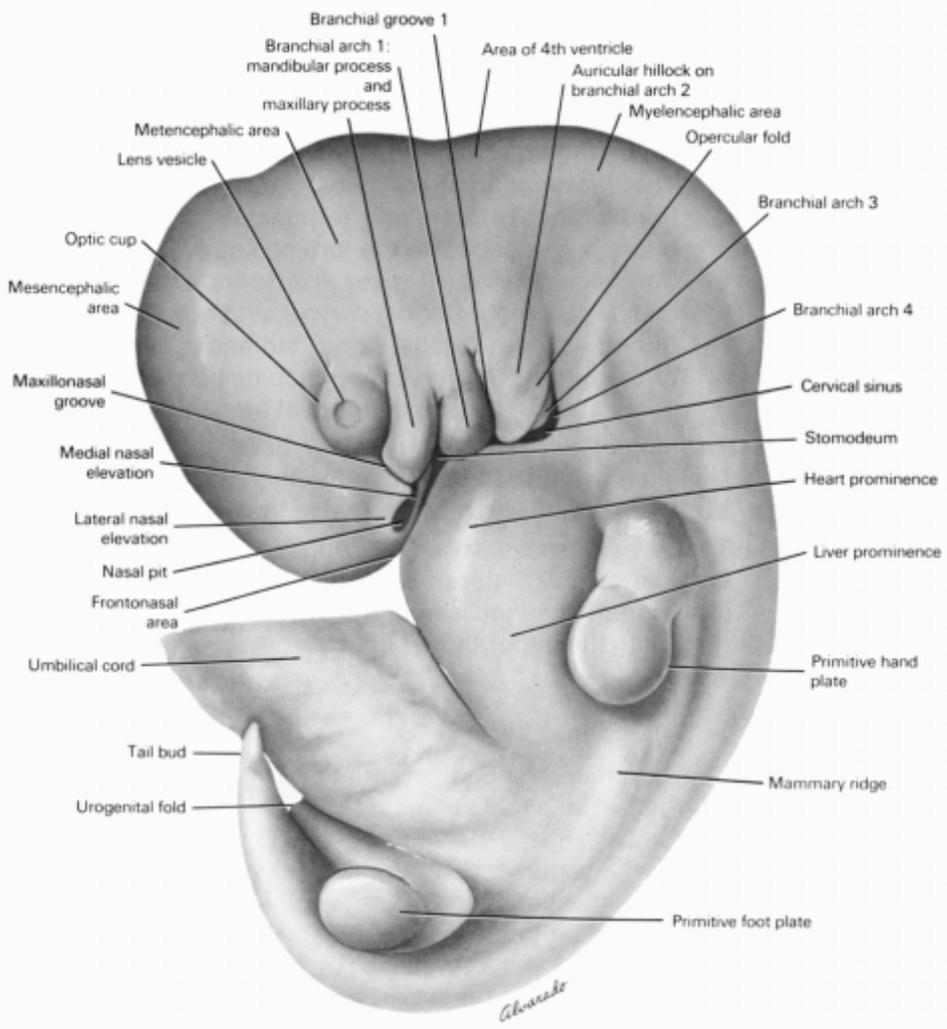
末梢神経系の原基

中枢神経系の原基

脳胞形成

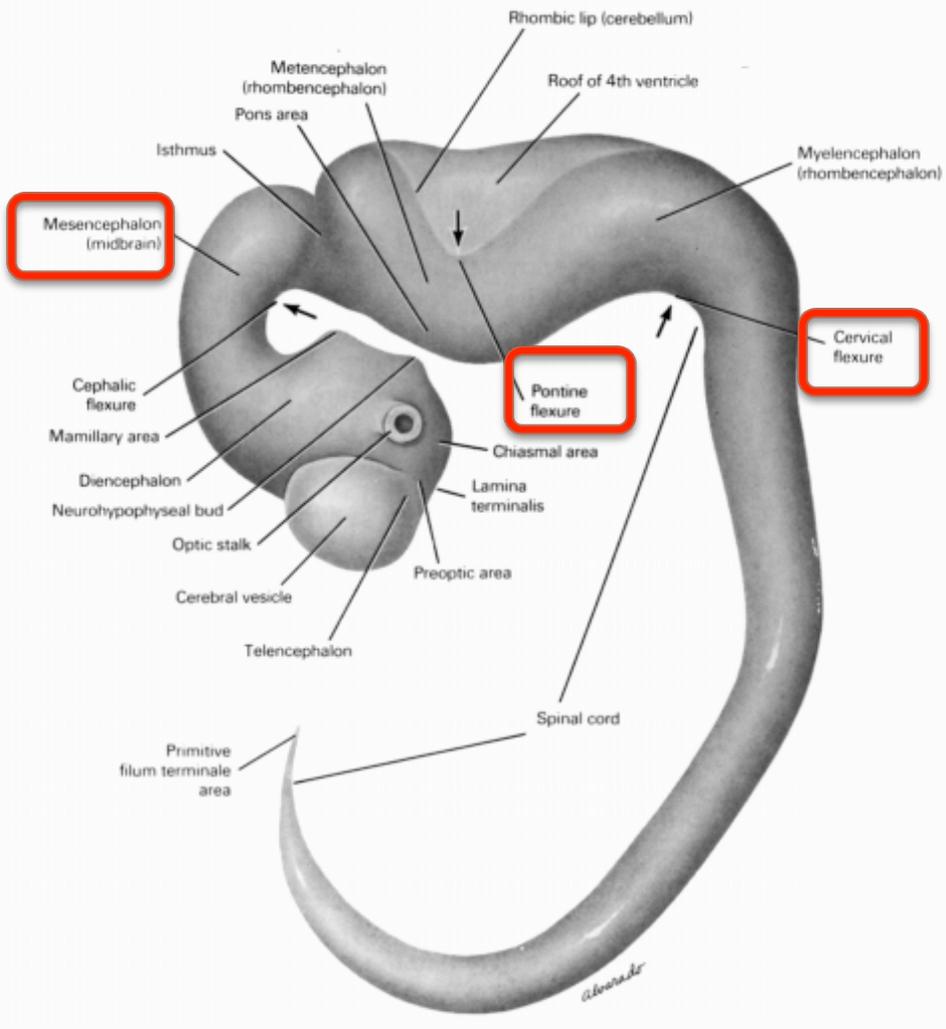


神経管には屈曲がある



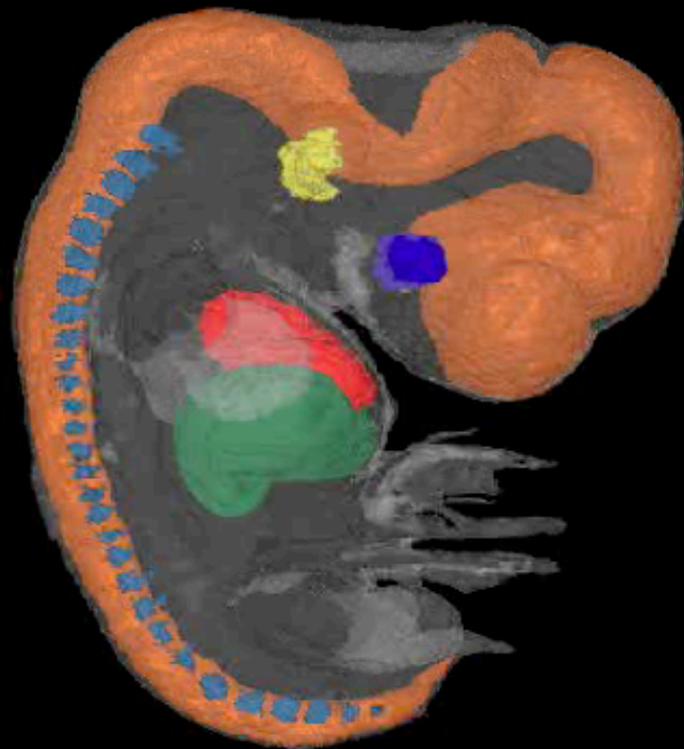
A

2 mm

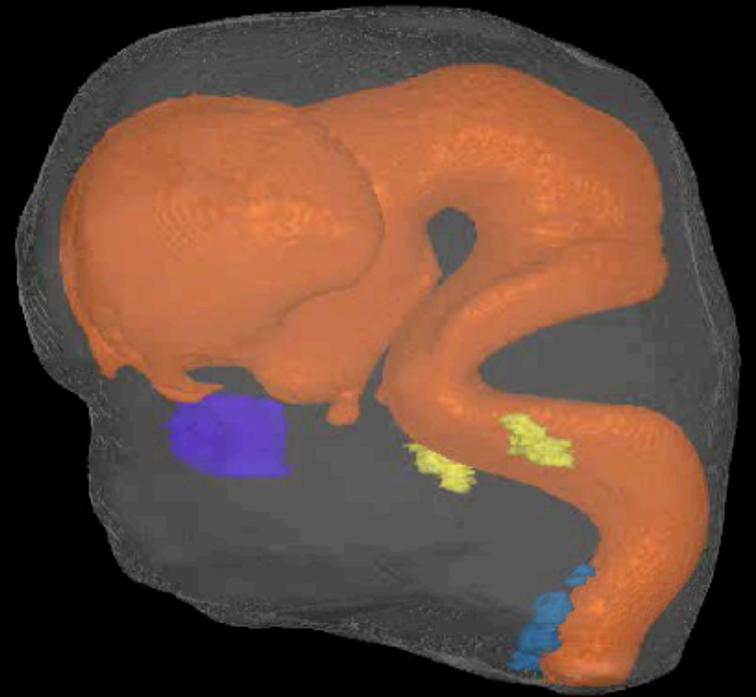
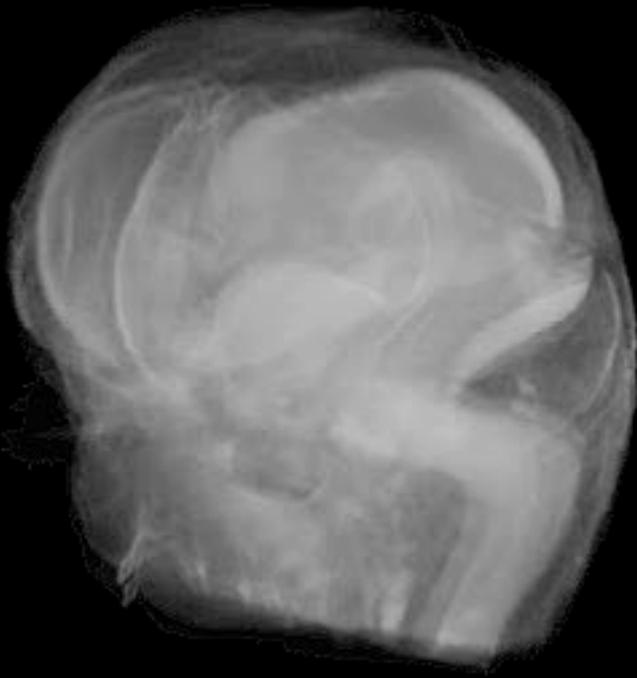


B

発生第6週



発生第8週



第9章のまとめ（2）



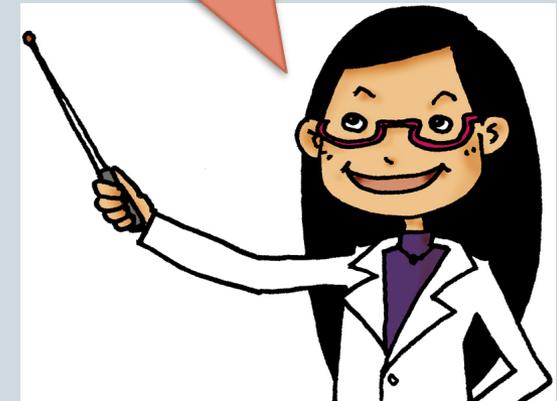
- 神経管の細胞分化
 - 神経幹細胞 neural stem cells
 - 神経細胞 neurons
 - グリア細胞 glia
- 神経管の構成：これが基本
 - 脳室帯 ventricular zone：幹細胞層
 - 外套層 mantle zone：神経細胞層
 - 辺縁層 marginal zone：将来の白質
 - 翼板 alar plate：背側
 - 基板 basal plate：腹側
 - 境界溝 sulcus limitans
 - 蓋板 roof plate
 - 底板 floor plate
 - カラム構造の神経核

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

脳解剖で詳しく
学んで下さい！



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

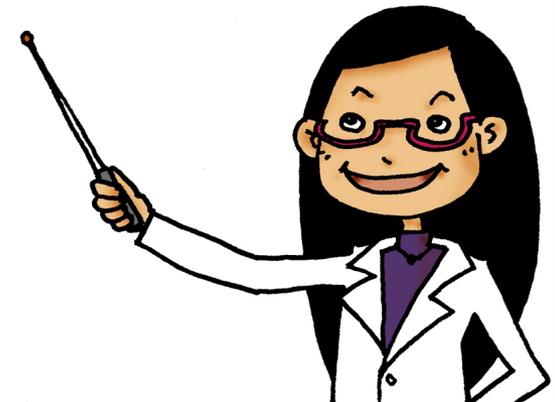
成長円錐と軸索誘導

シナプス形成

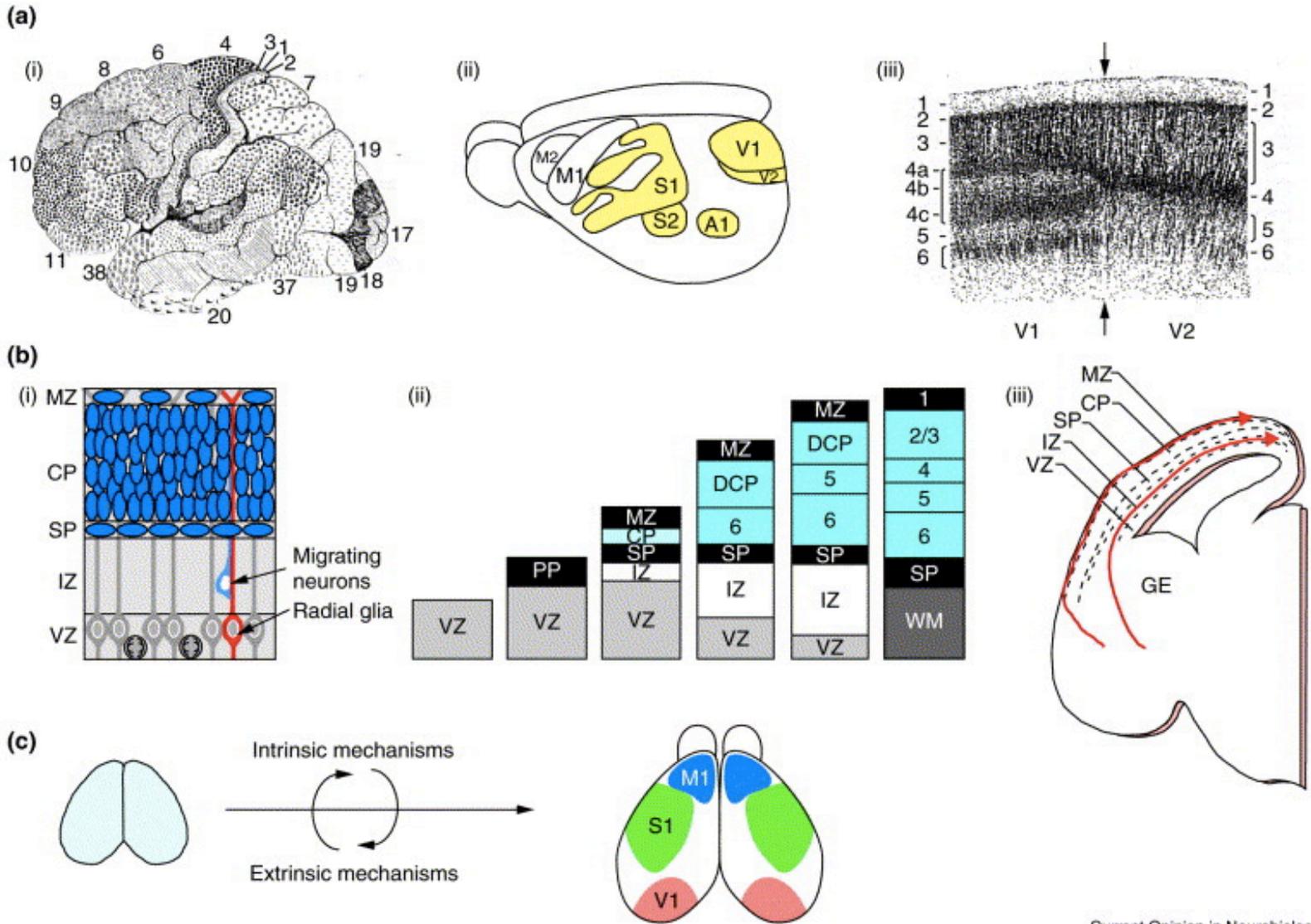
忘れてはいけない
グリア細胞

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



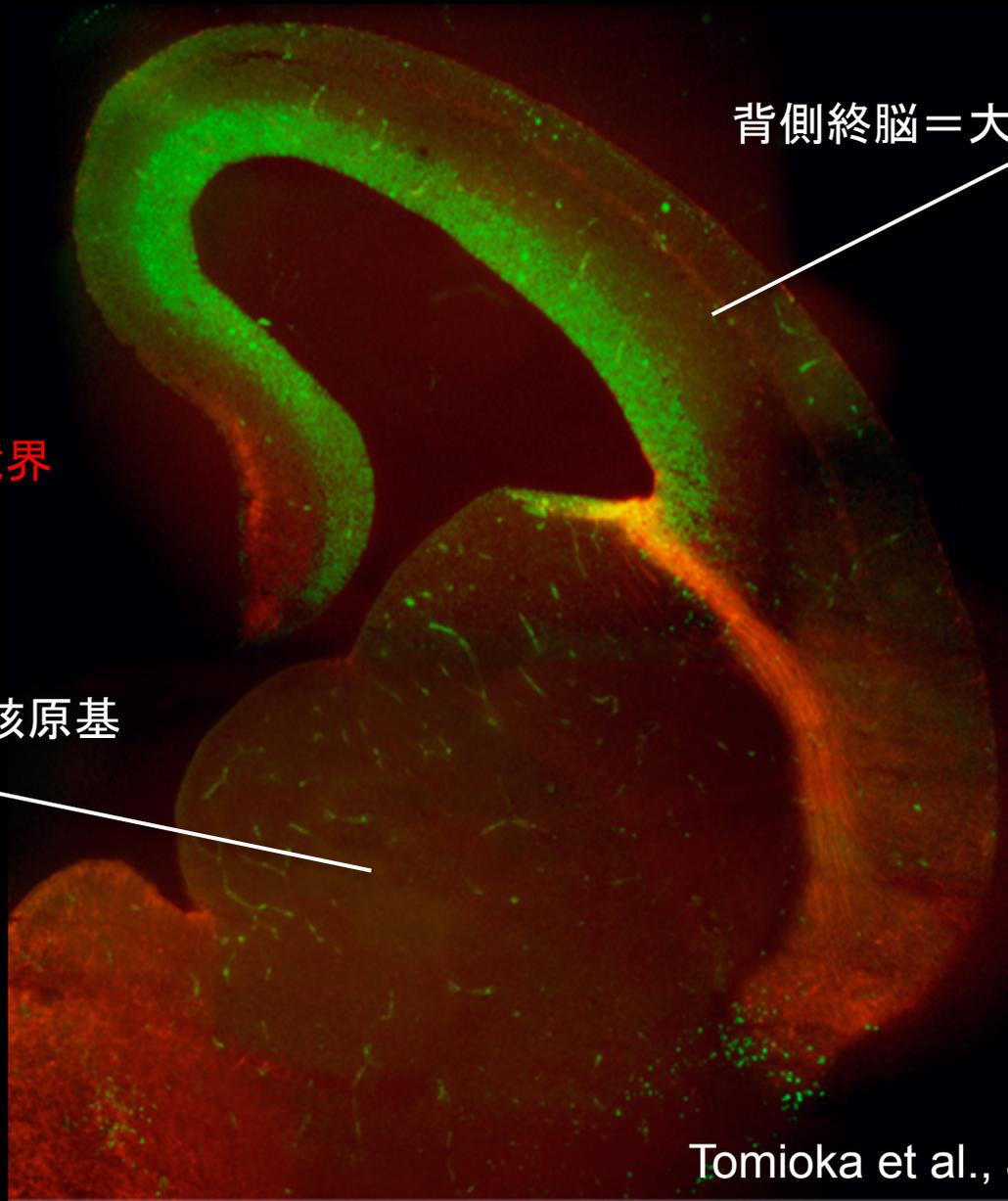
O'Leary & Nakagawa Y: Patterning centers, regulatory genes and extrinsic mechanisms controlling arealization of the neocortex. *Curr Opin Neurobiol*, 2002

発生途中の終脳

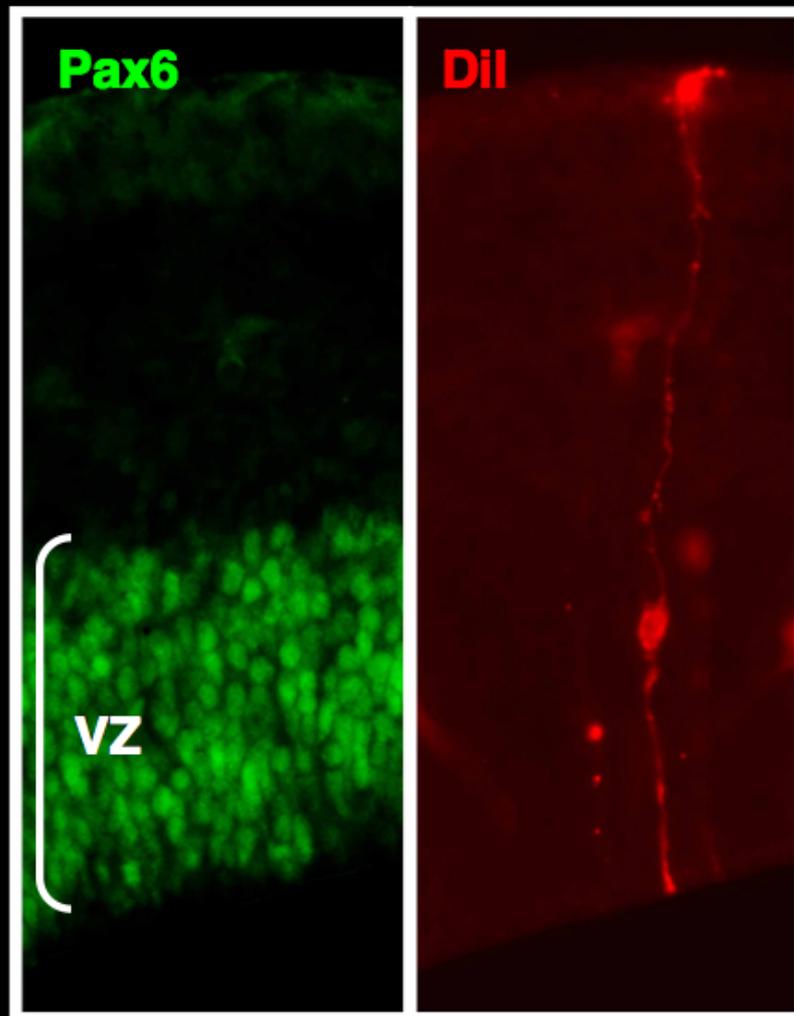
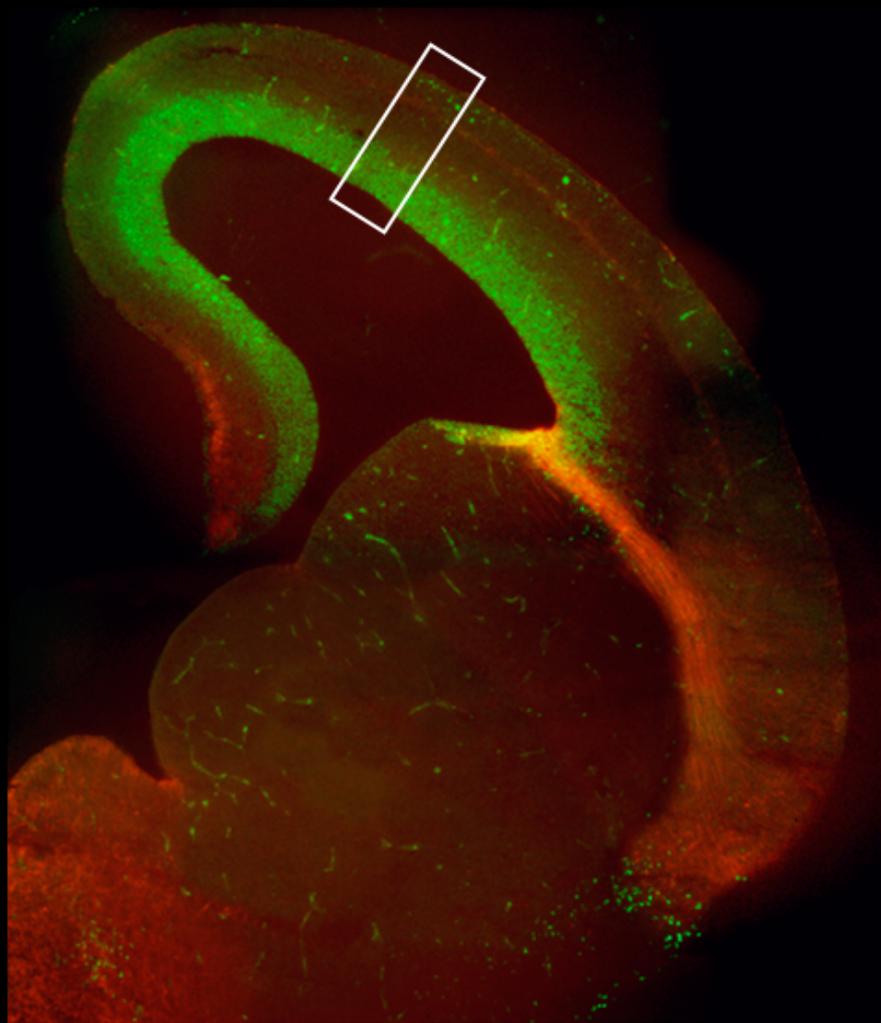
背側終脳＝大脳新皮質原基

Pax6: 神経幹細胞層
Reticulon1: 終脳背腹境界

腹側終脳＝大脳基底核原基

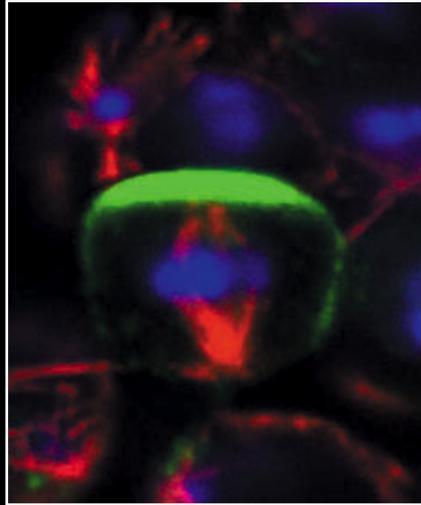


放射状グリア = 神経幹細胞



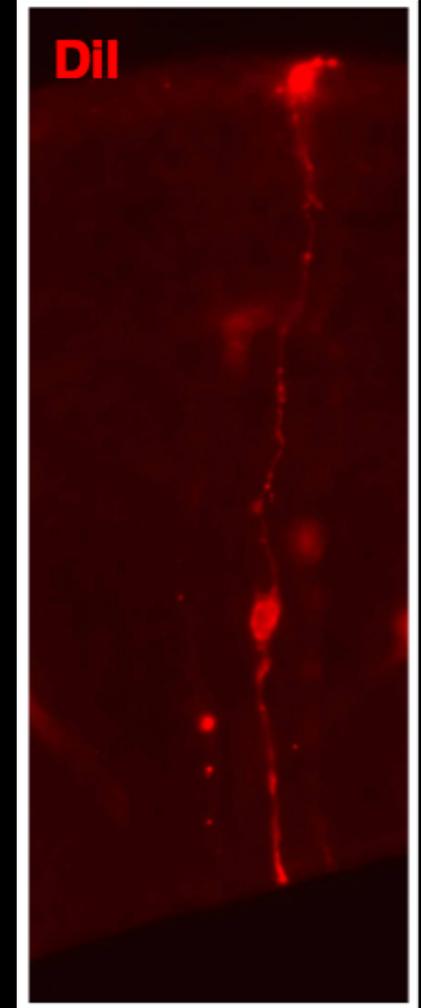
Taken by Dr. Miyata

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

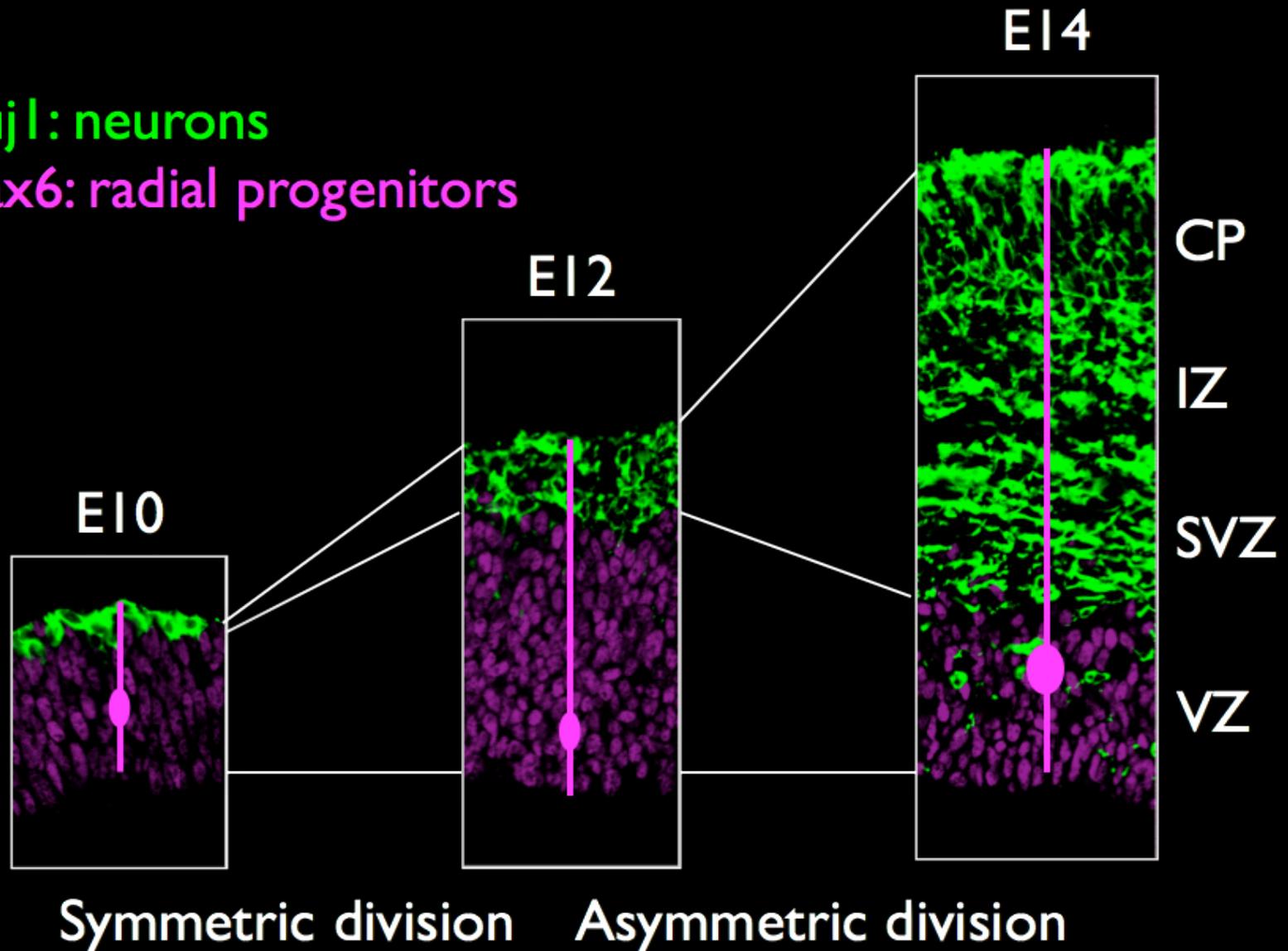


Taken by Dr. Miyata

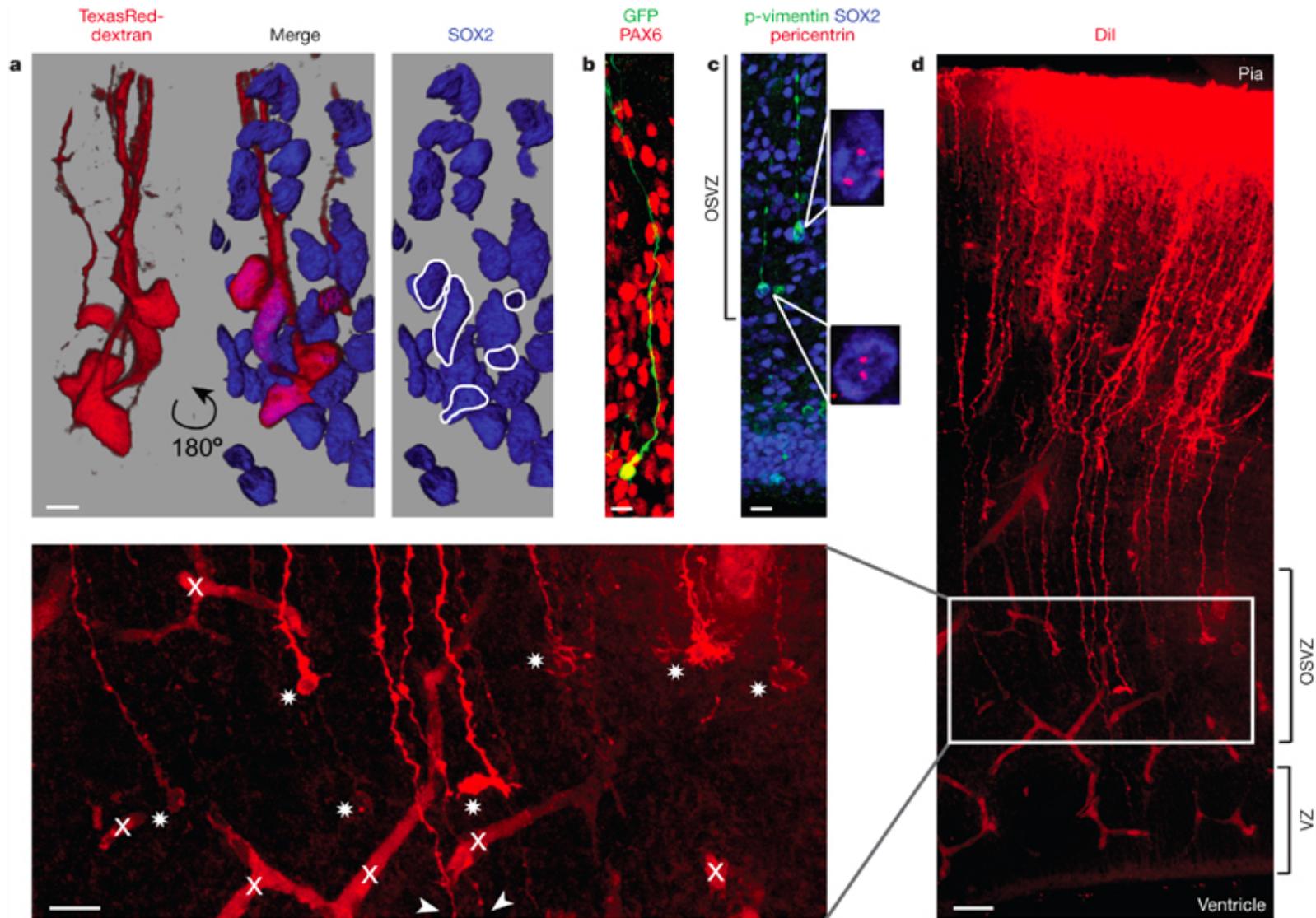
神経幹細胞は どんどん丈が長くなる

Tuj1: neurons

Pax6: radial progenitors

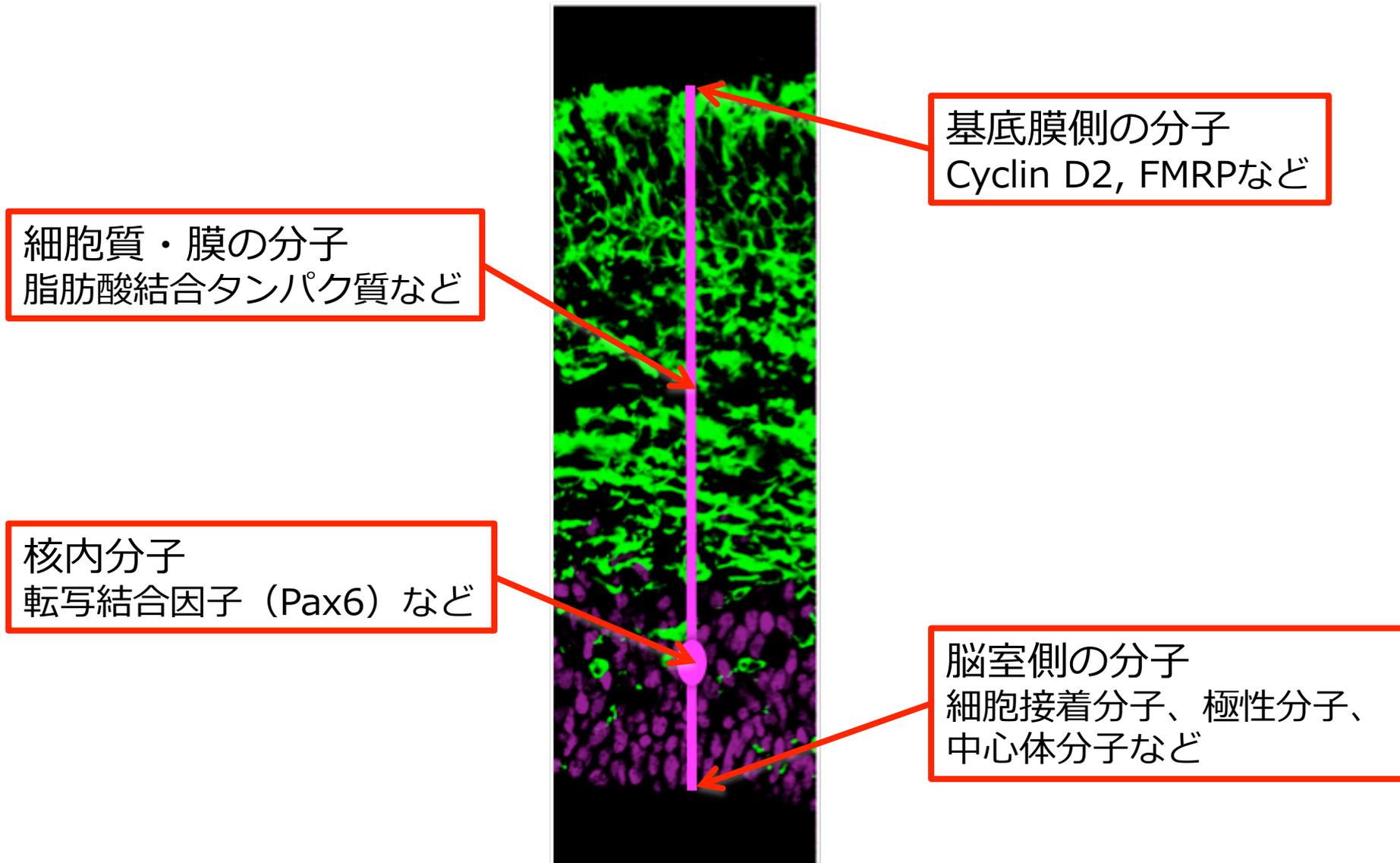


霊長類の神経幹細胞はもっと丈が長くなる



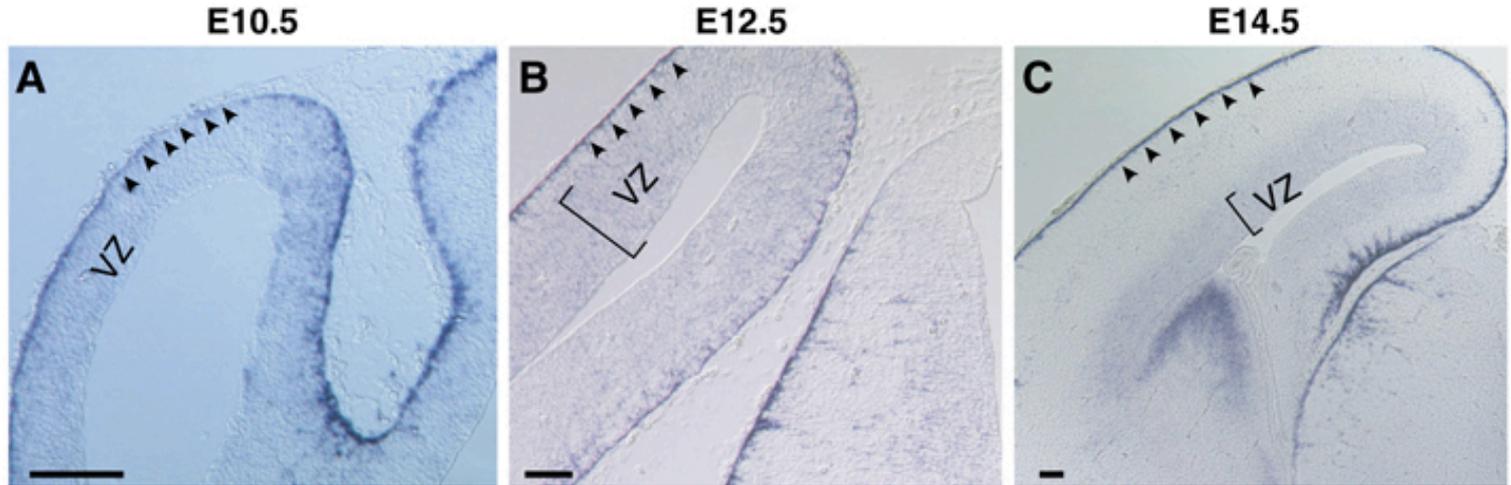
Hansen et al.: Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. Nature, 2010

丈が長い = 極性が強い = 種々の分子が局在

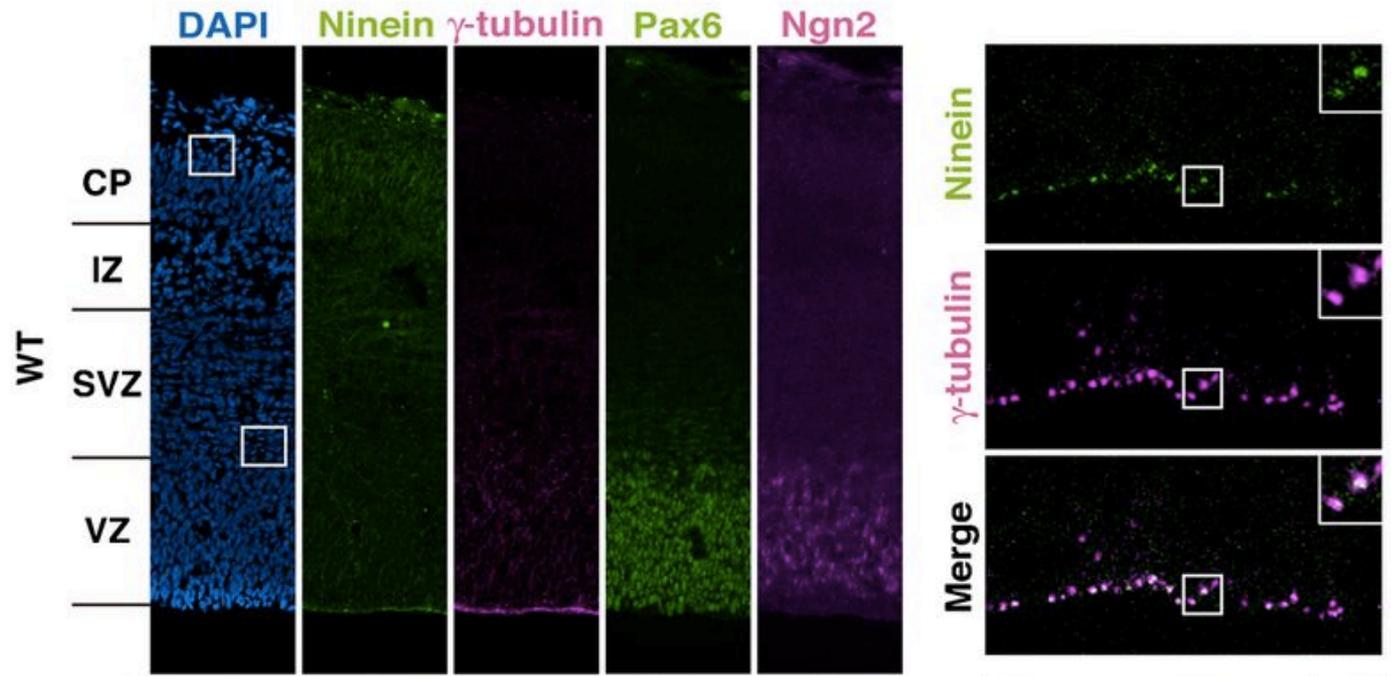


丈が長い = 極性が強い = 種々の分子が局在

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



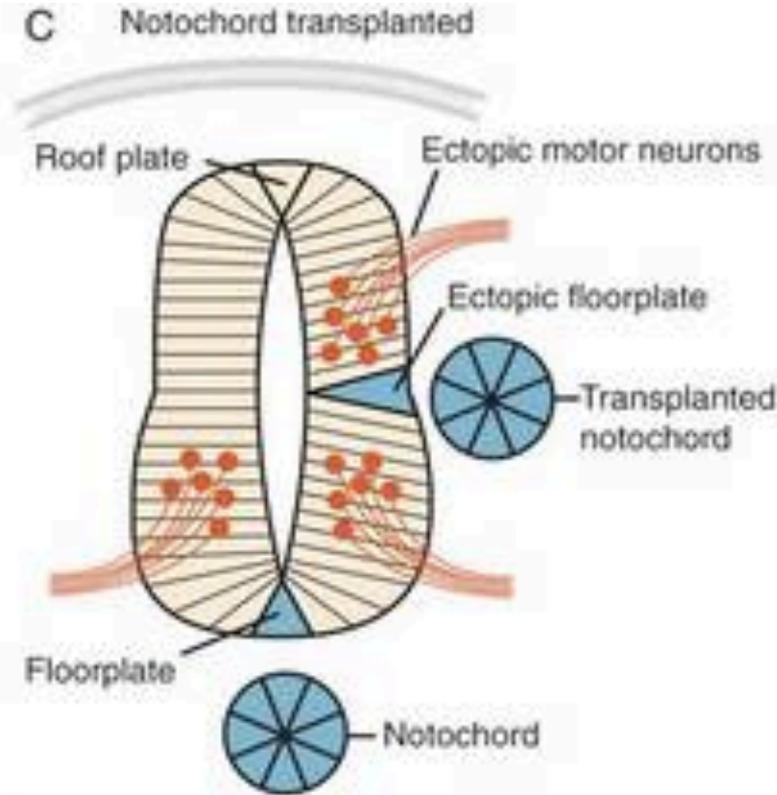
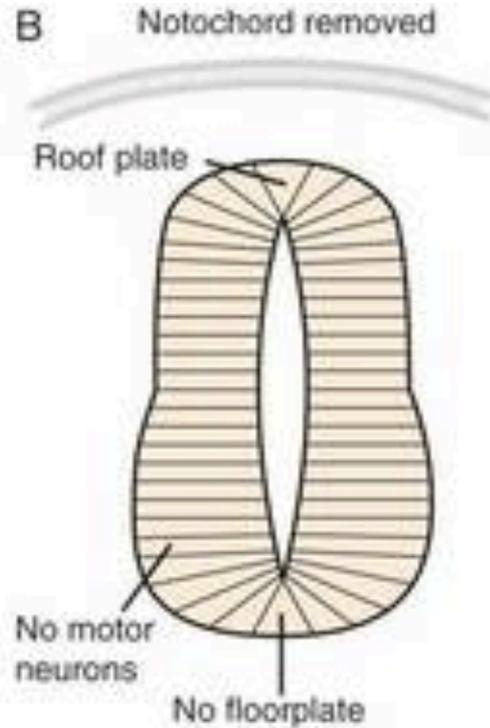
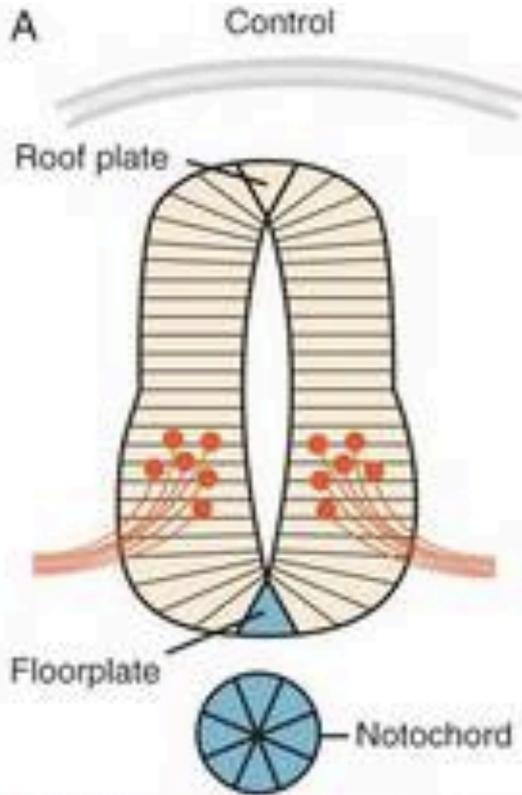
Centrosomal
proteins
(Shinohara et al.,
Biol Open, 2013)



正常

脊索除去

脊索移植



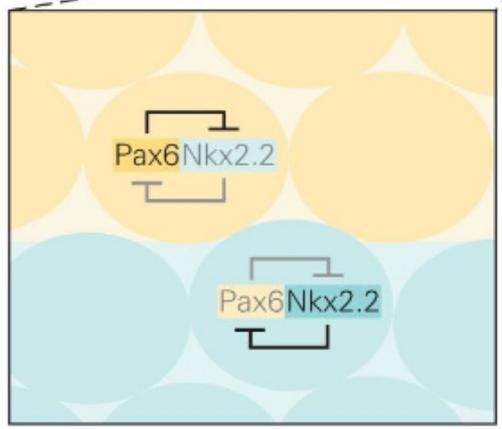
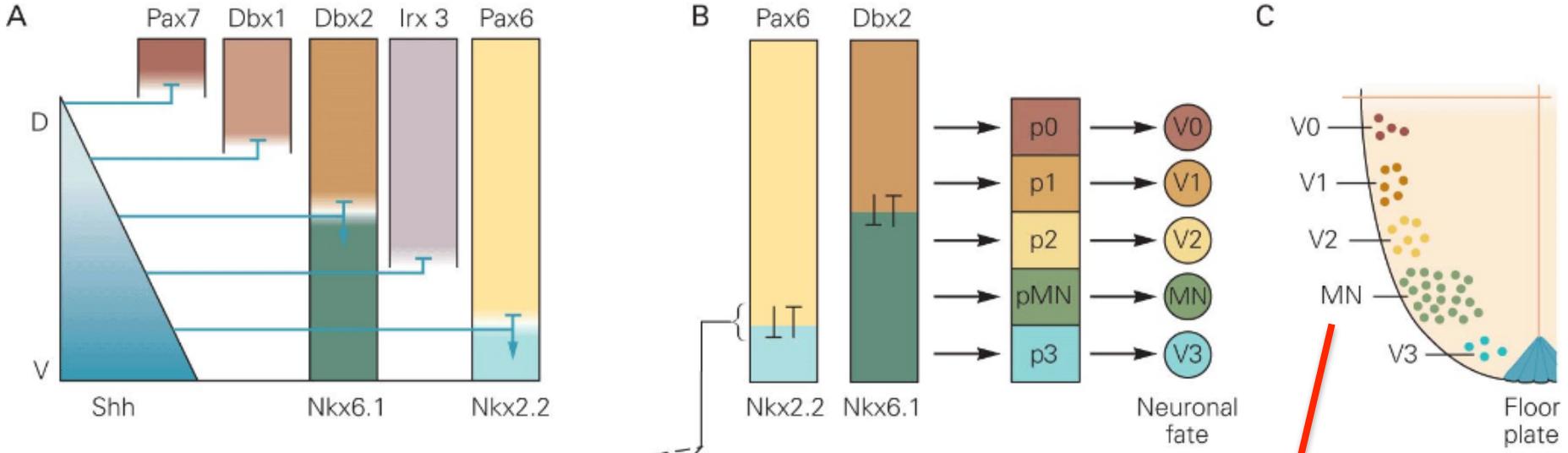
底板・運動ニューロン形成

底板・運動ニューロン無形成

底板・運動ニューロン異所性に形成

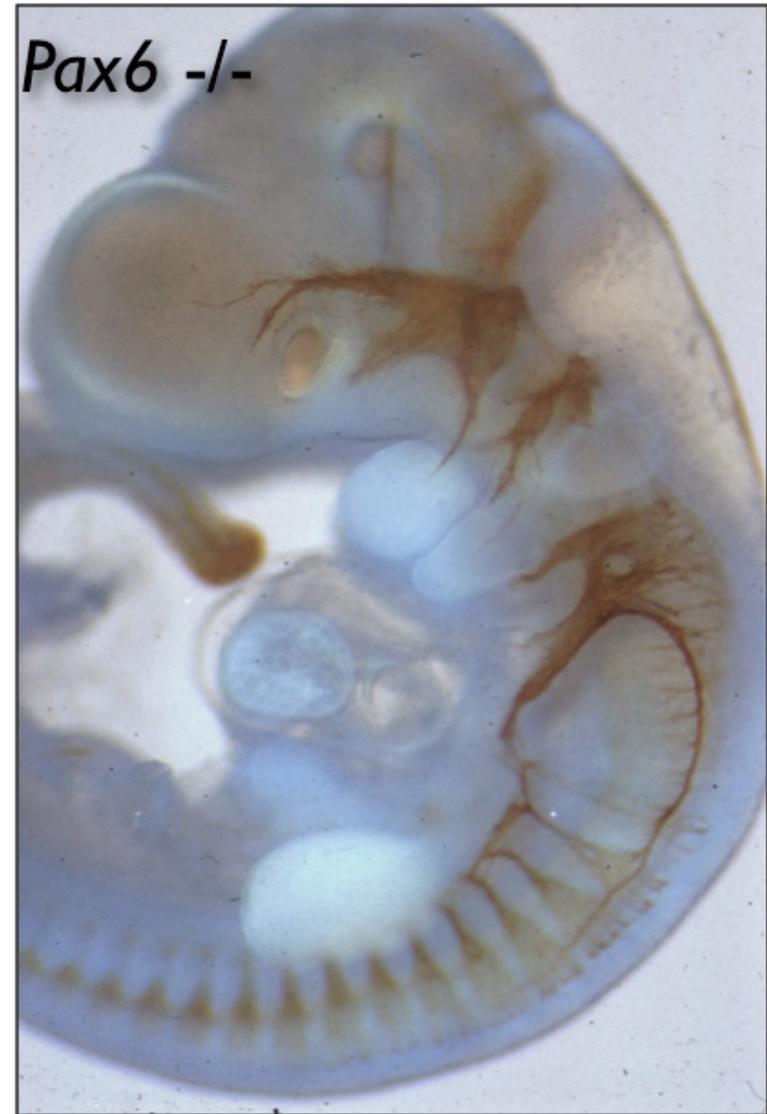
図17:ホルトフレーターの実験

SHH濃度勾配による神経管の背腹パターン化

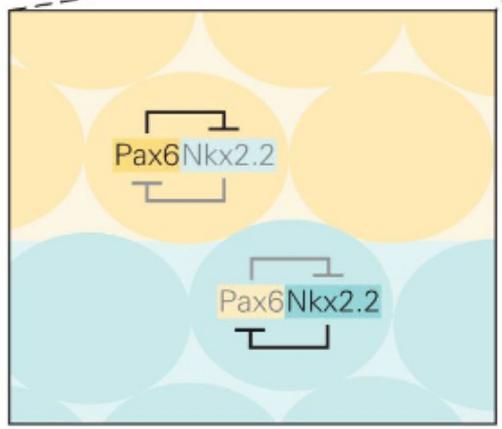
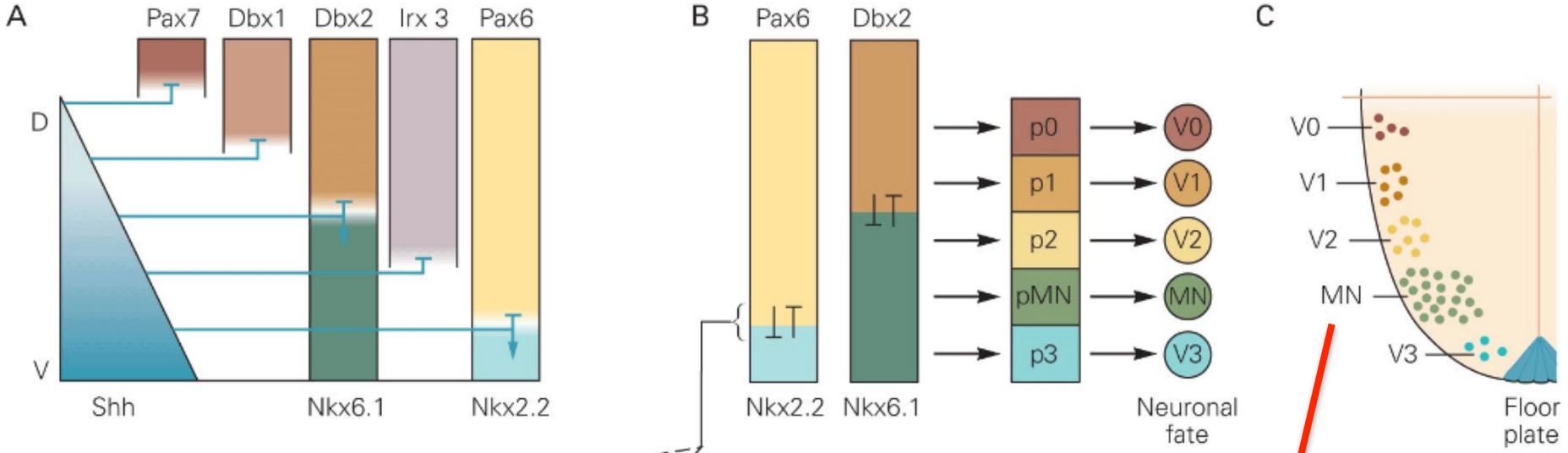


運動神経核を形成

クイズ：どこが違うでしょう？

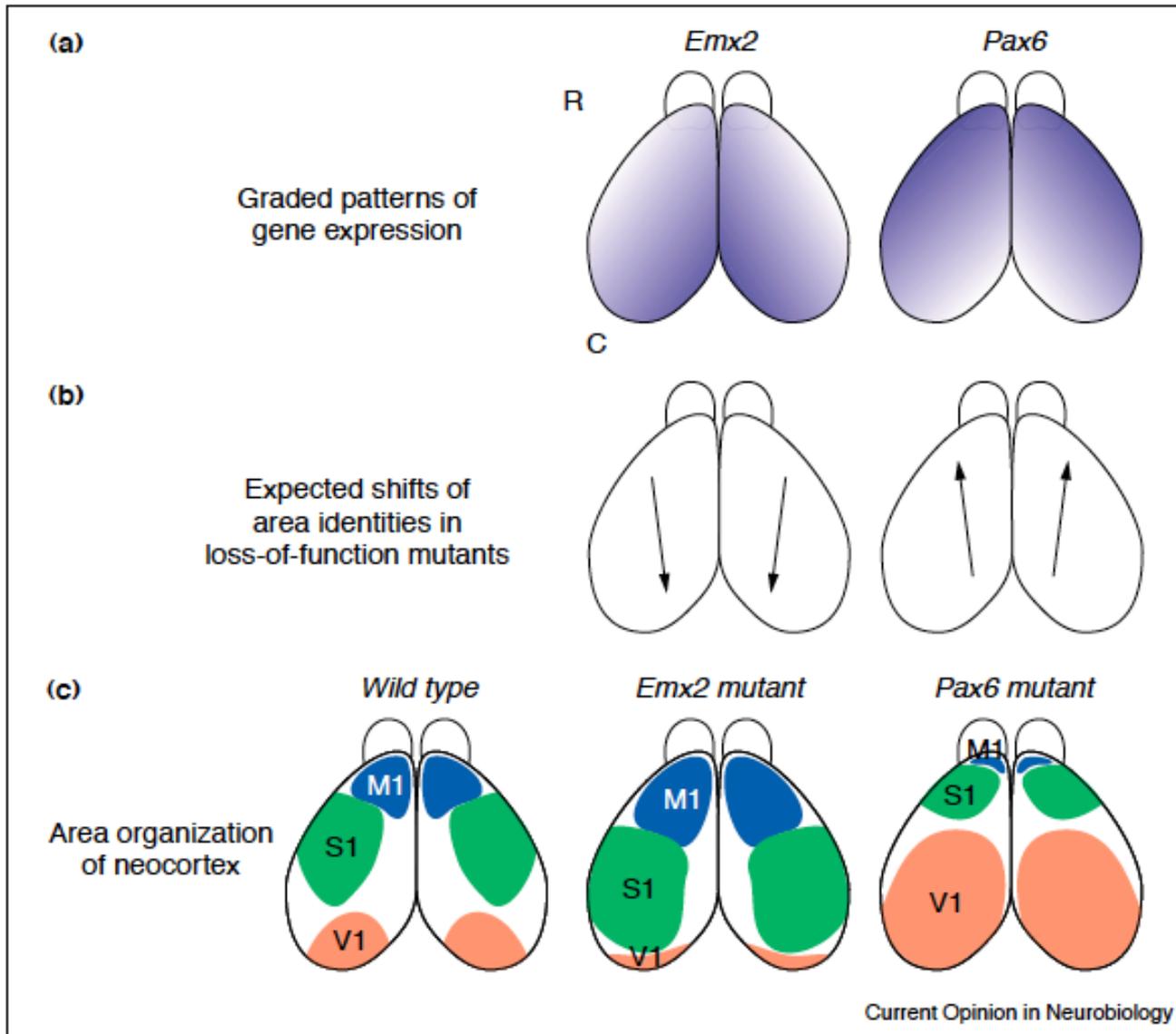


SHH濃度勾配による神経管の背腹パターン化



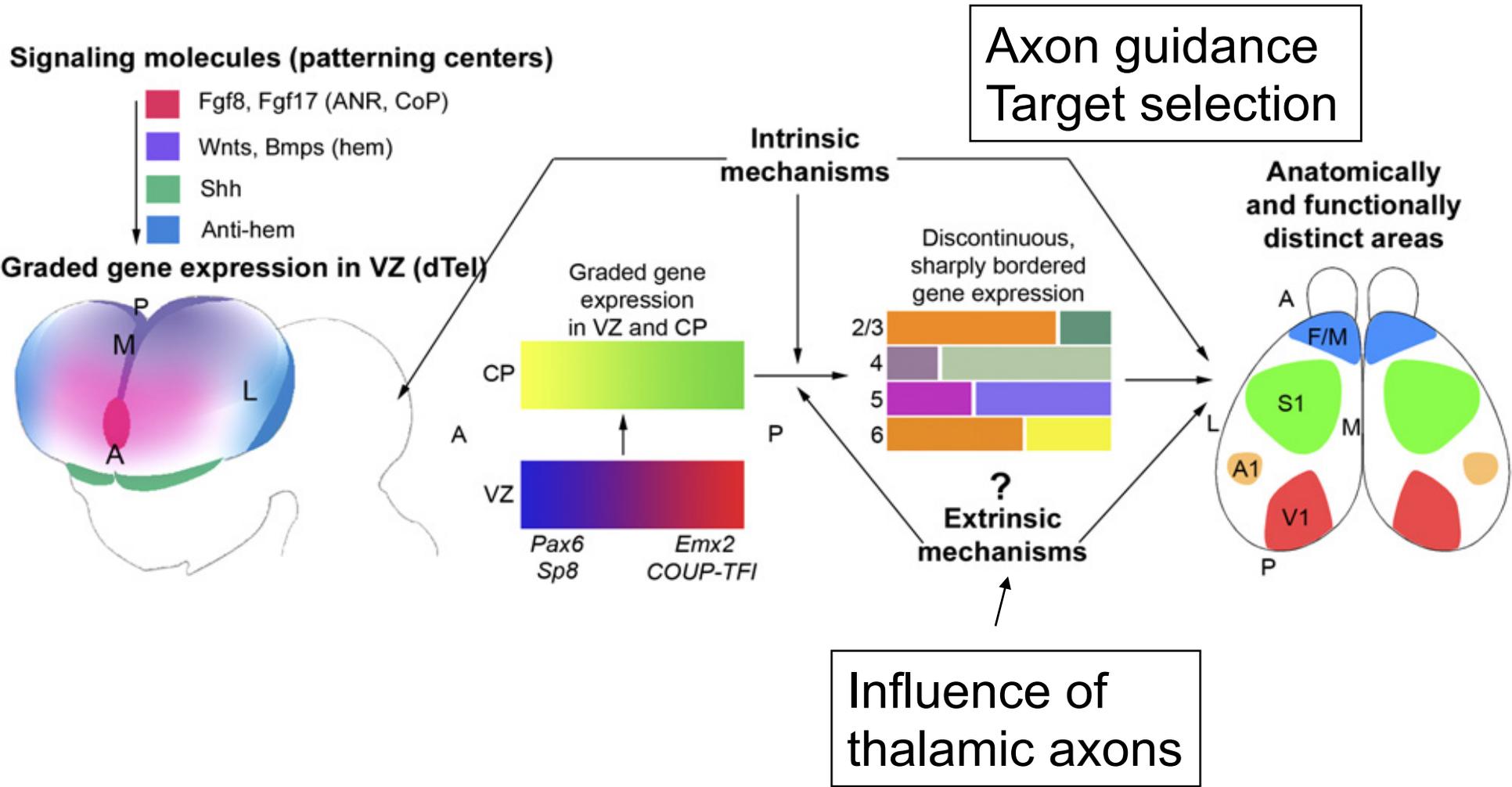
Pax6が働かないと
形成されなくなる
(V3領域が広がる)

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



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

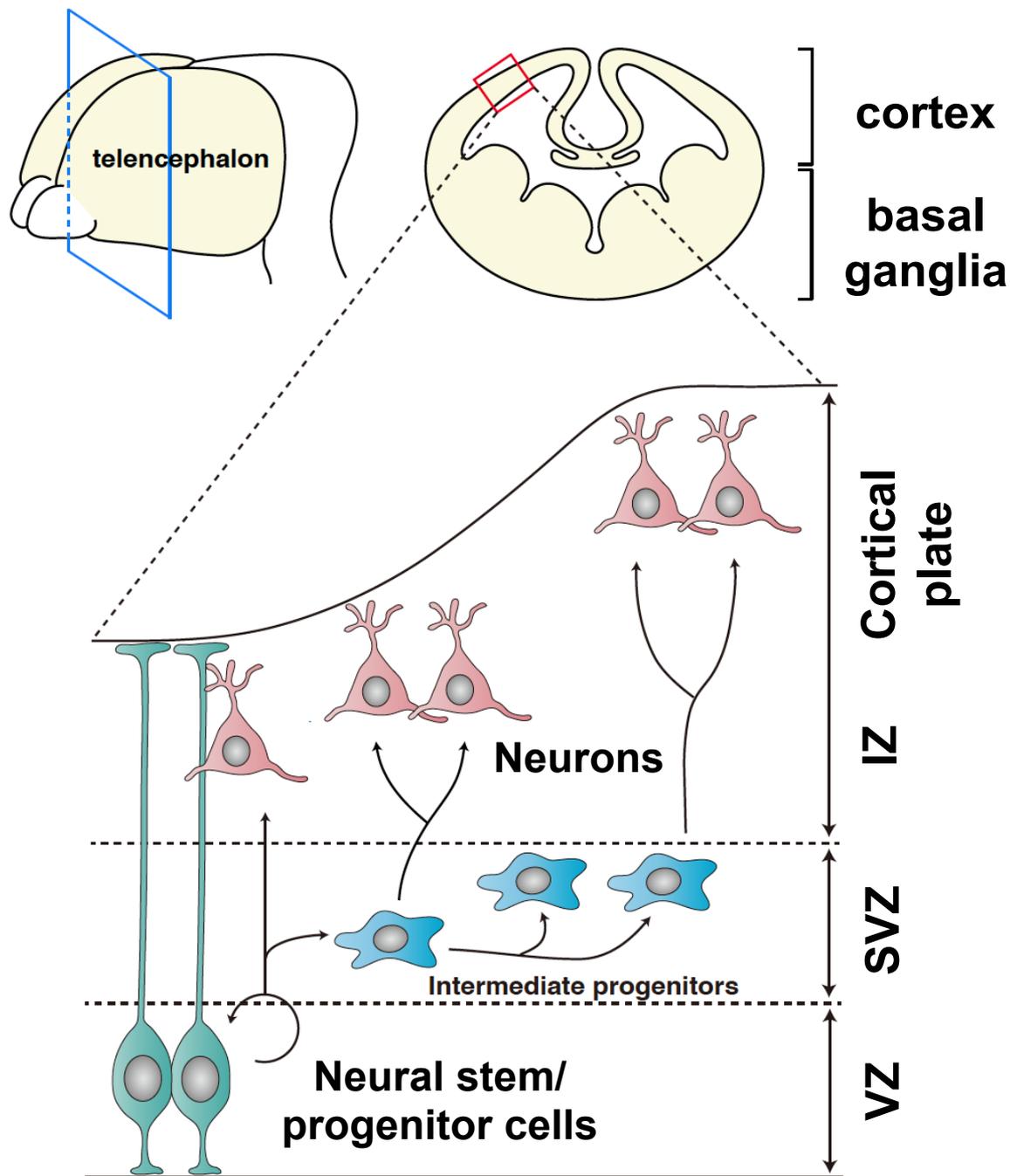
成長円錐と軸索誘導

シナプス形成

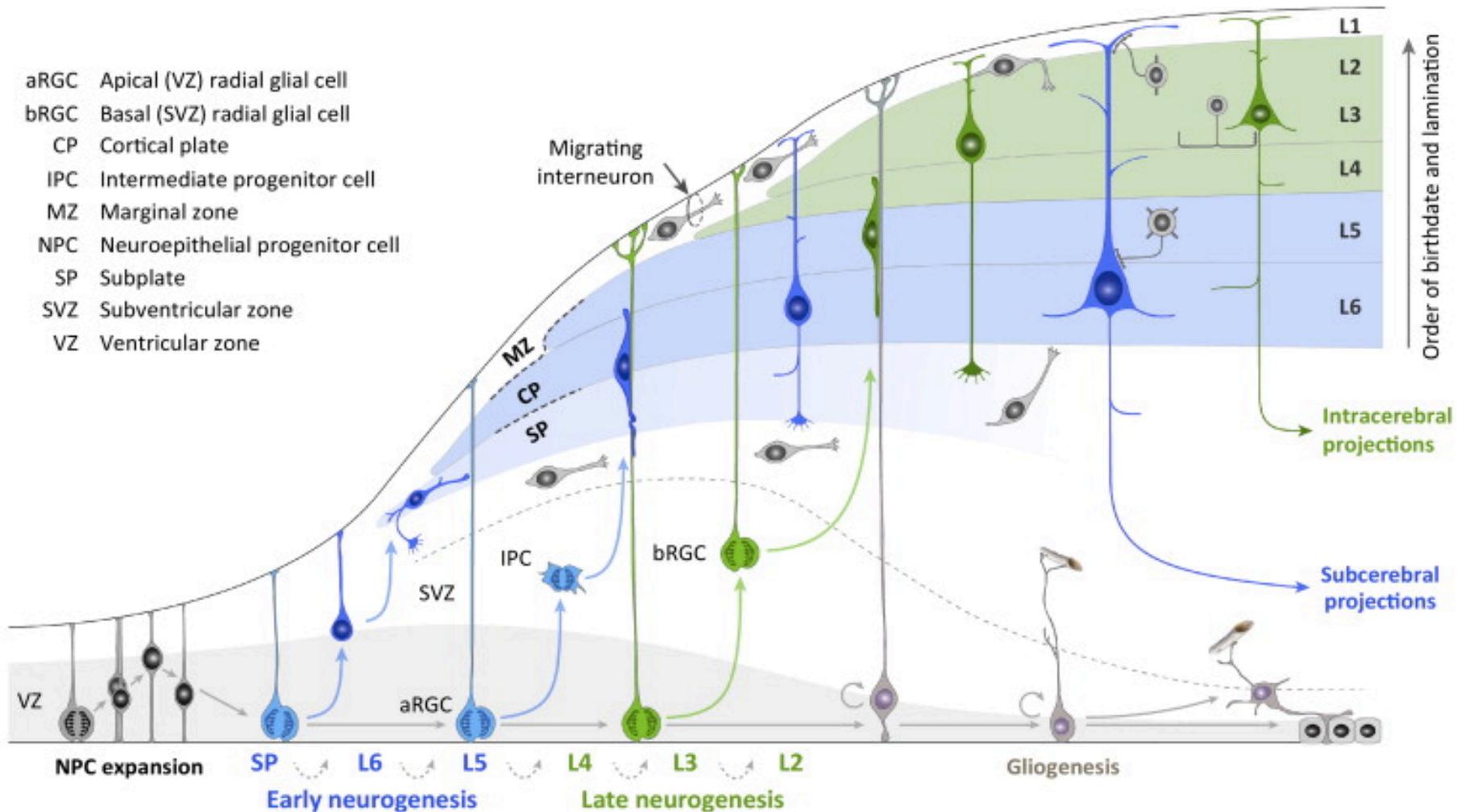
忘れてはいけない
グリア細胞

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

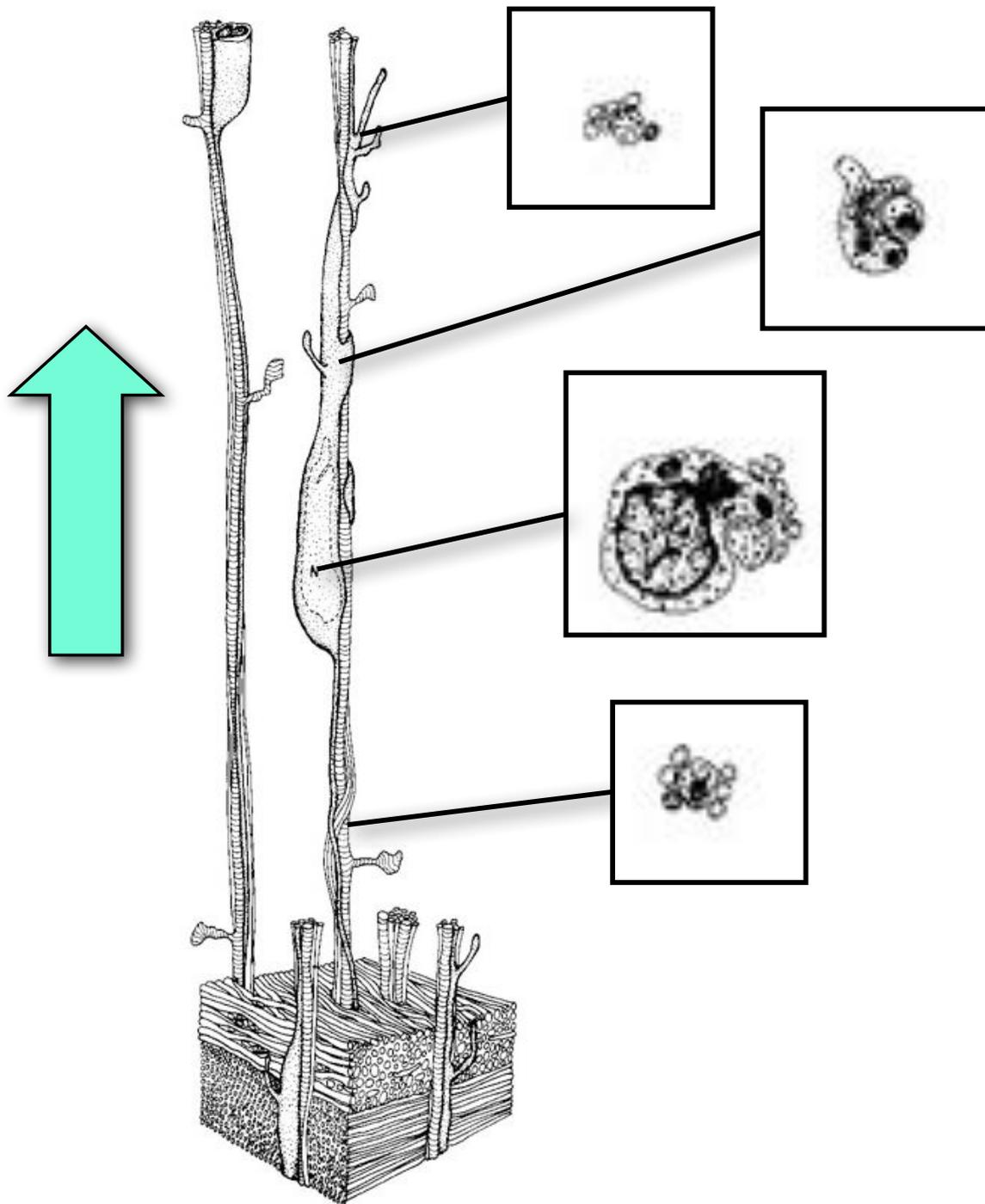


より詳しく描くと……



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





Prof. Stephen C
Noctor@UC Davis

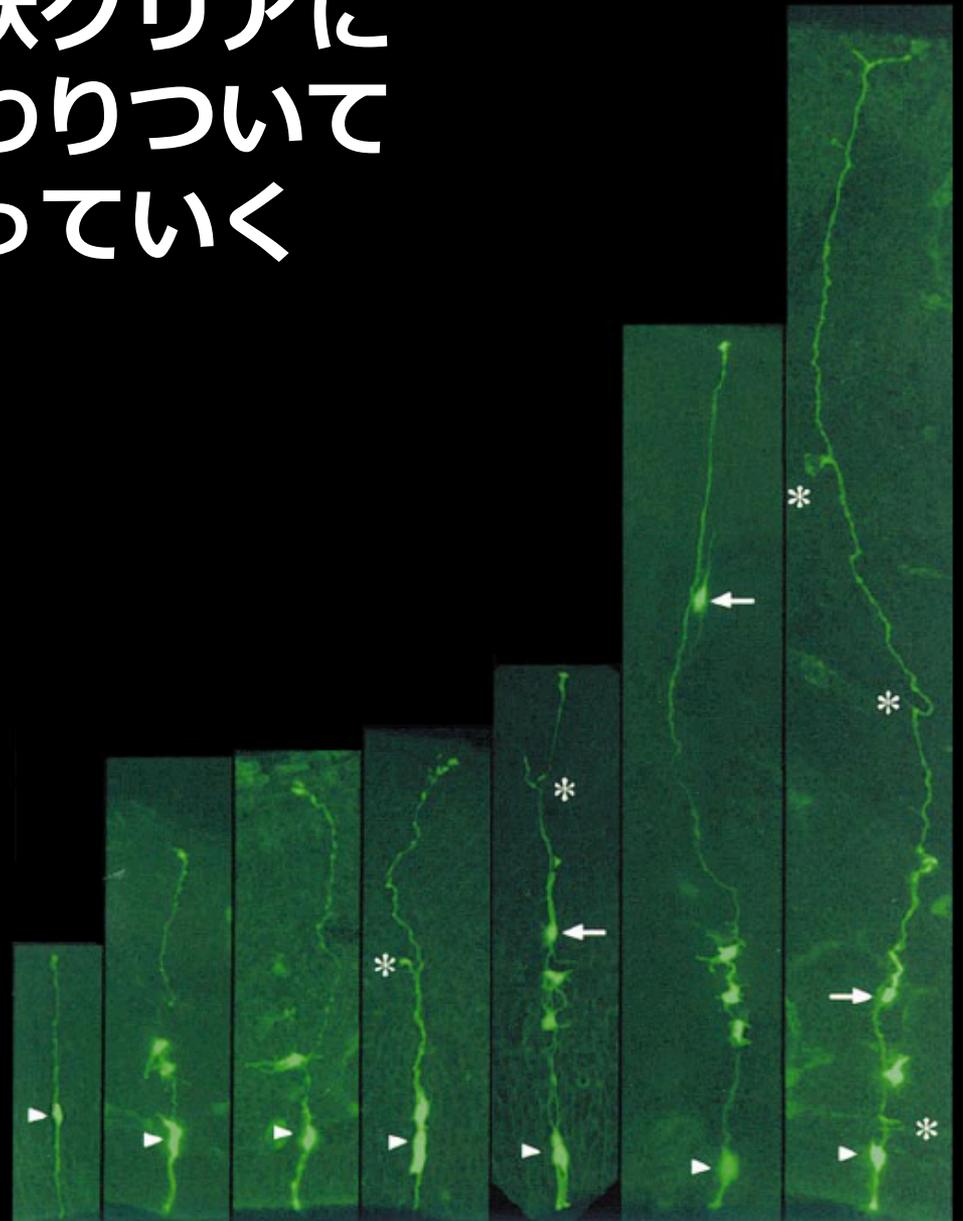
神経幹細胞の分裂と 神経細胞の移動

Movie from Noctor et al., Nature, 2001



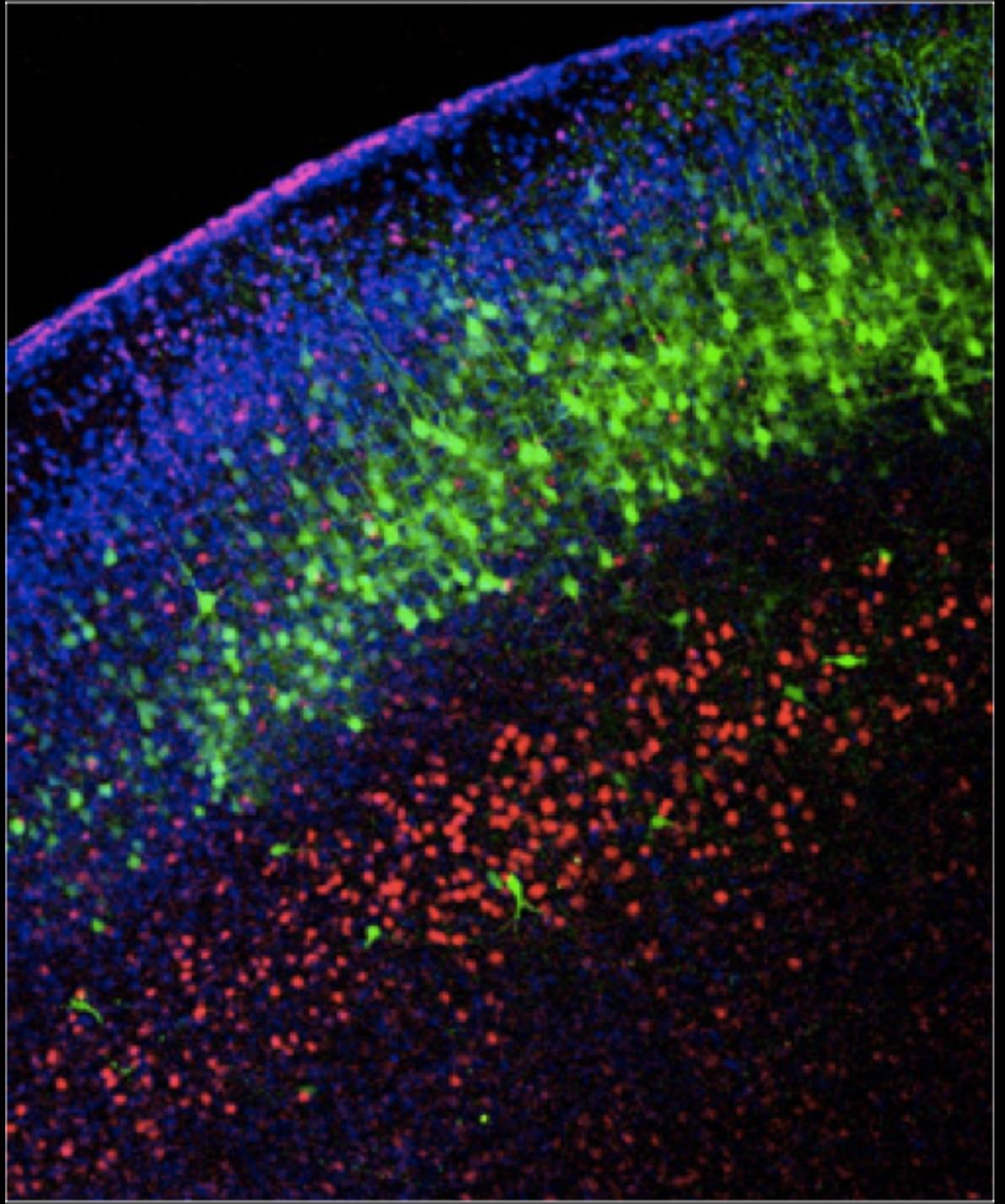
Prof. Stephen C
Noctor@UC Davis

放射状グリアに まとわりついて 登っていく

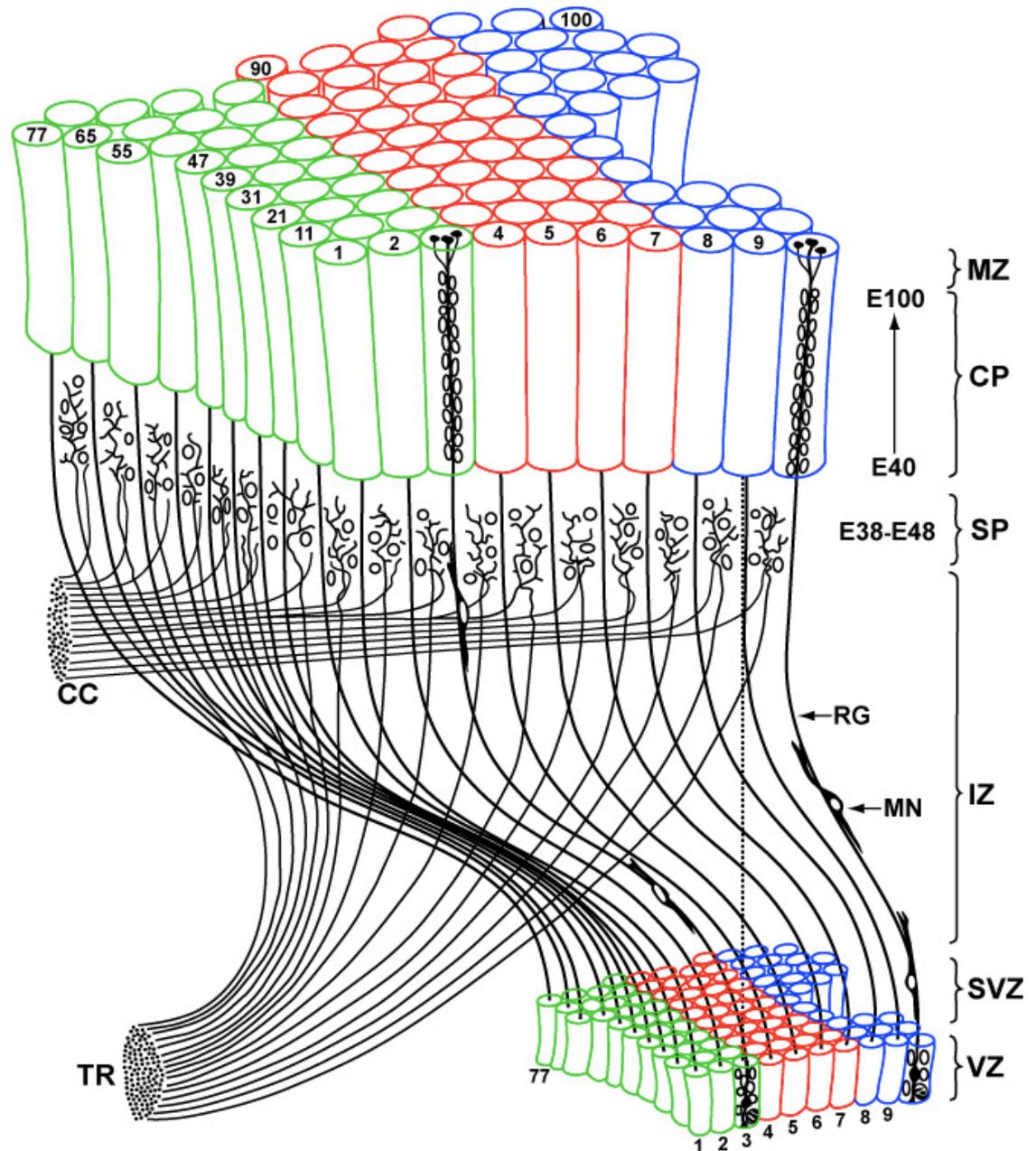


Noctor et al., Nature, 2001

大脳皮質の 層構造

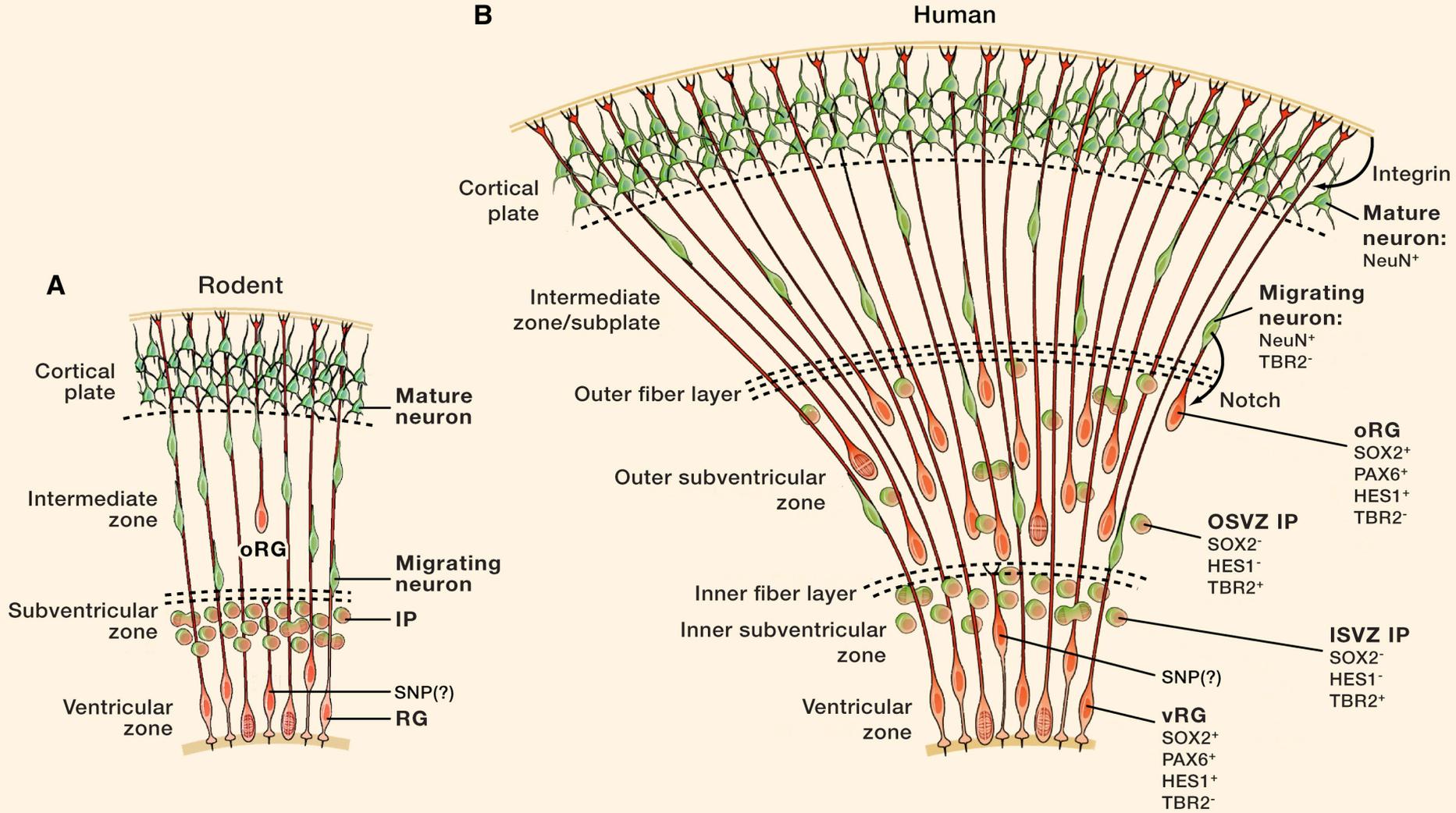


カラム構造構築？



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プイント！



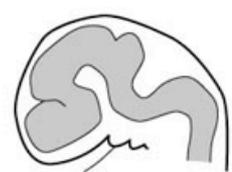
ヒトの脳の発生



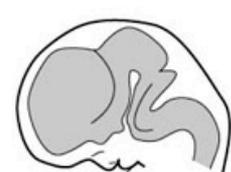
25 days



35 days



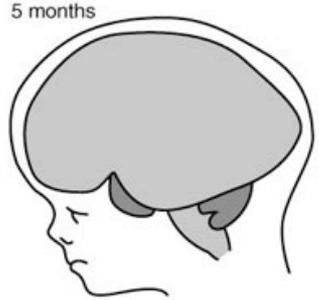
40 days



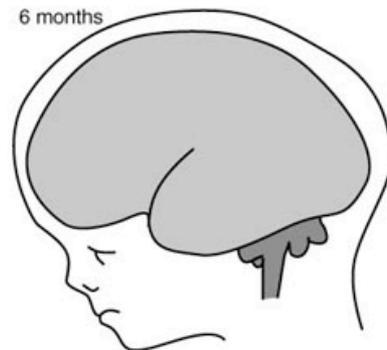
50 days



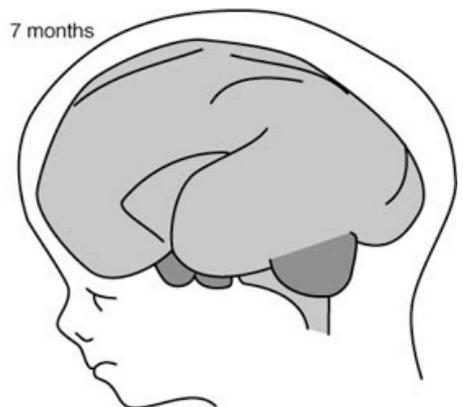
100 days



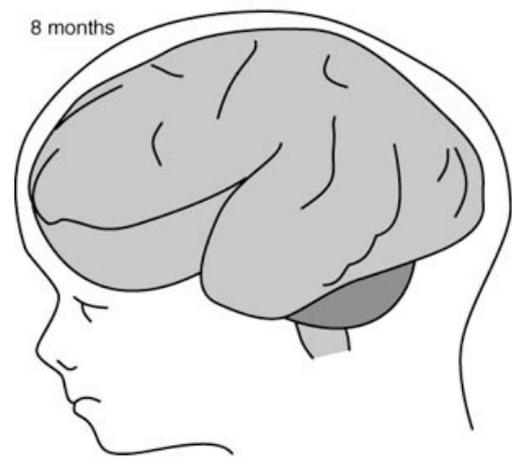
5 months



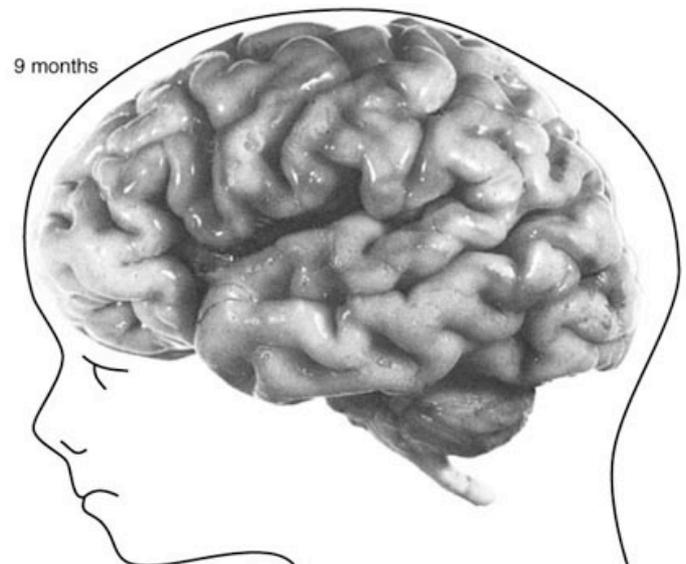
6 months



7 months



8 months

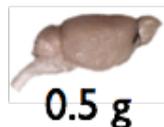


9 months

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？



19 days



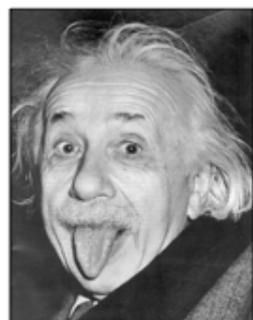
0.5 g



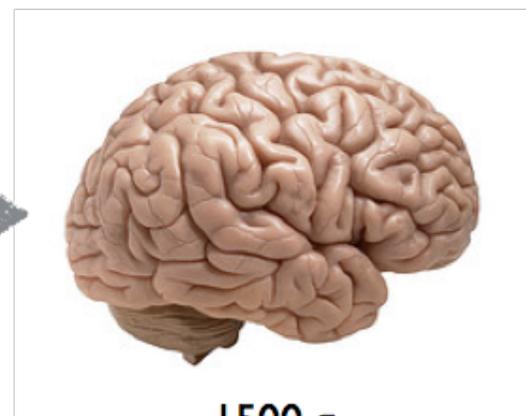
21 days



20 g

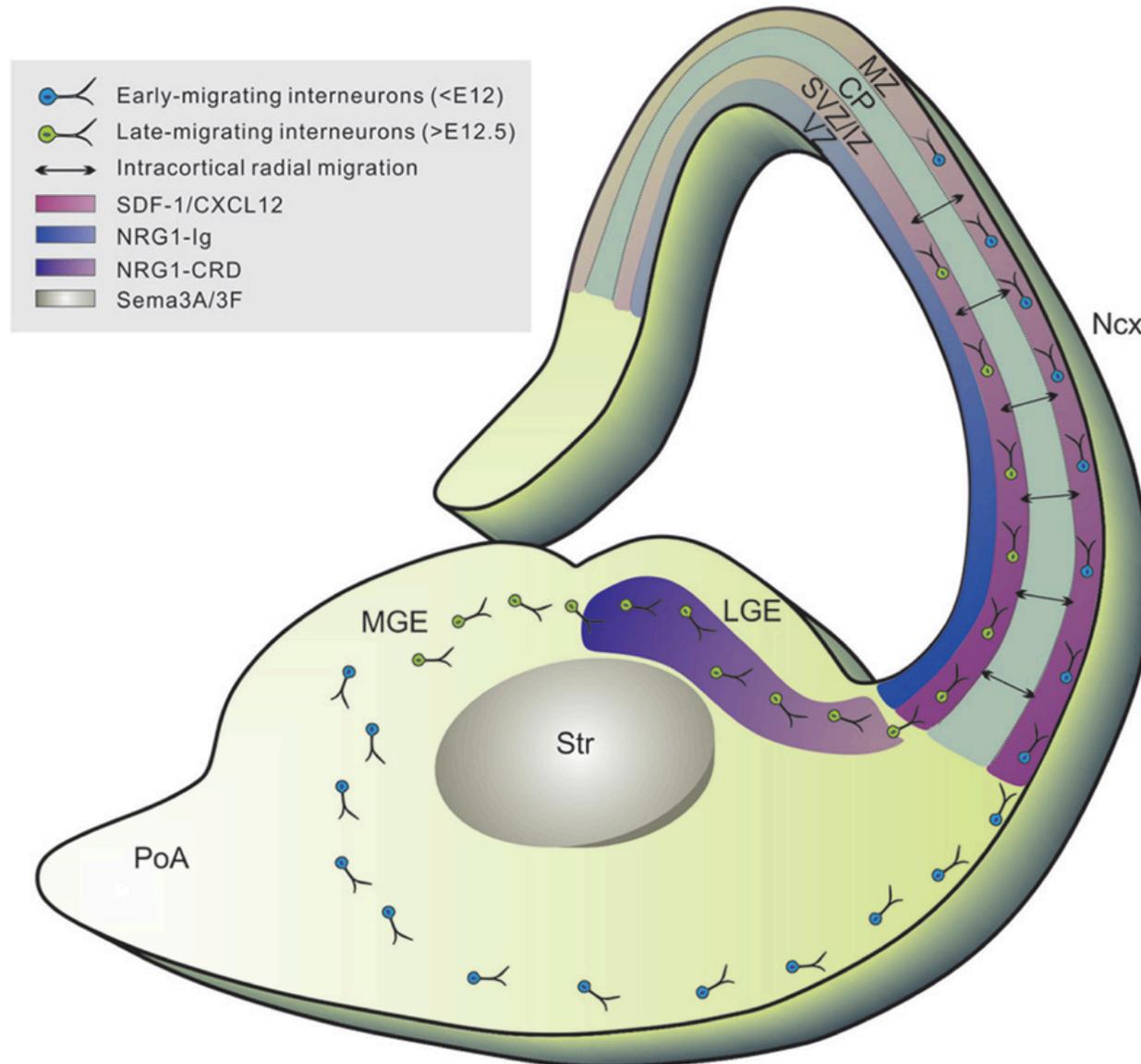


266 days



1500 g

接線方向の移動 (tangential migration)

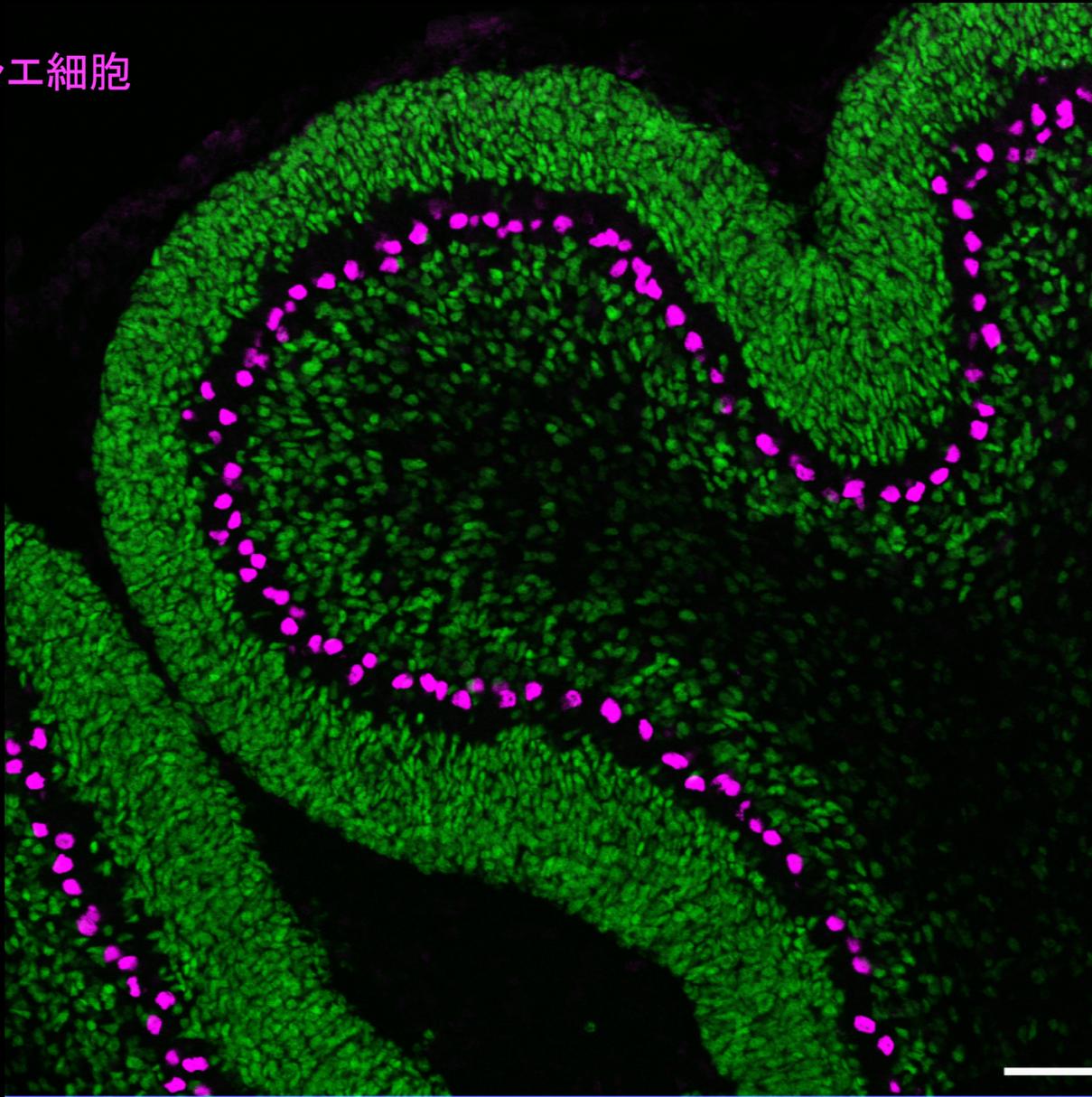


Sultan et al.: Production and organization of neocortical interneurons. Front Cell Neurosci, 2013

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



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

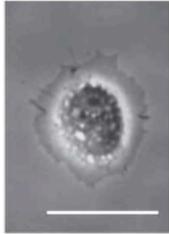
生後も続く神経新生

神経軸索伸張

A Developmental stages of a neuron grown in culture

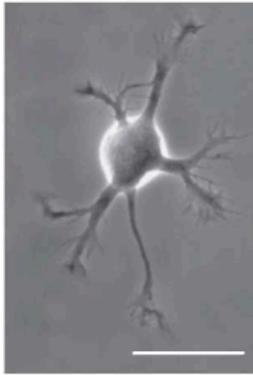
Stage 1

Lamellipodia formation



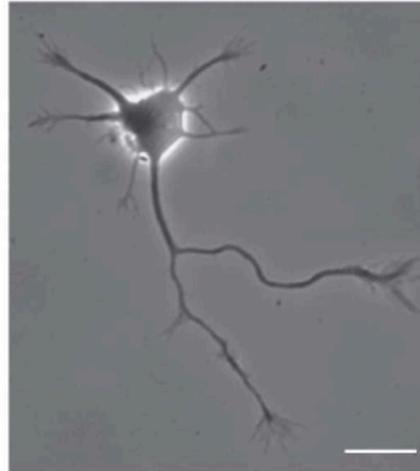
Stage 2

Neurite formation



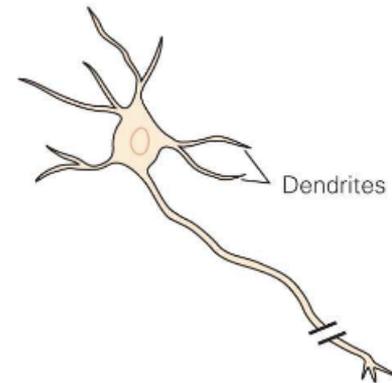
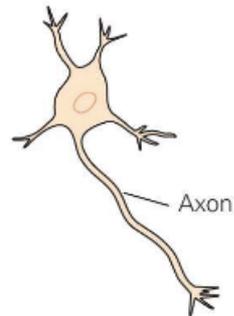
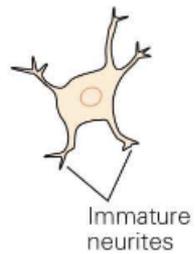
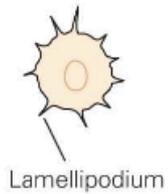
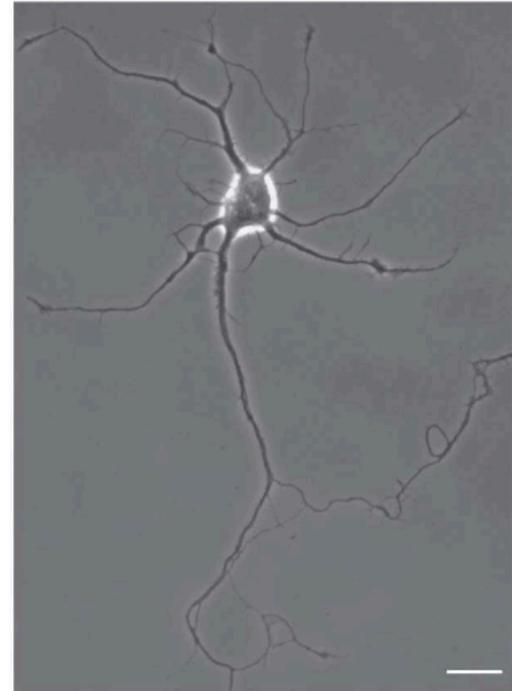
Stage 3

One neurite becomes an axon

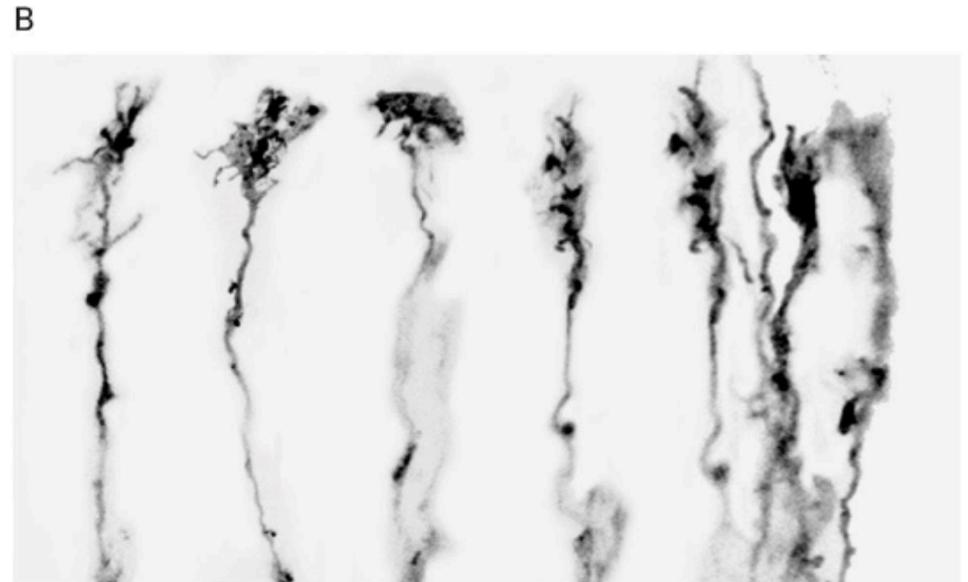


Stage 4

Other neurites become dendrites



神経軸索伸張

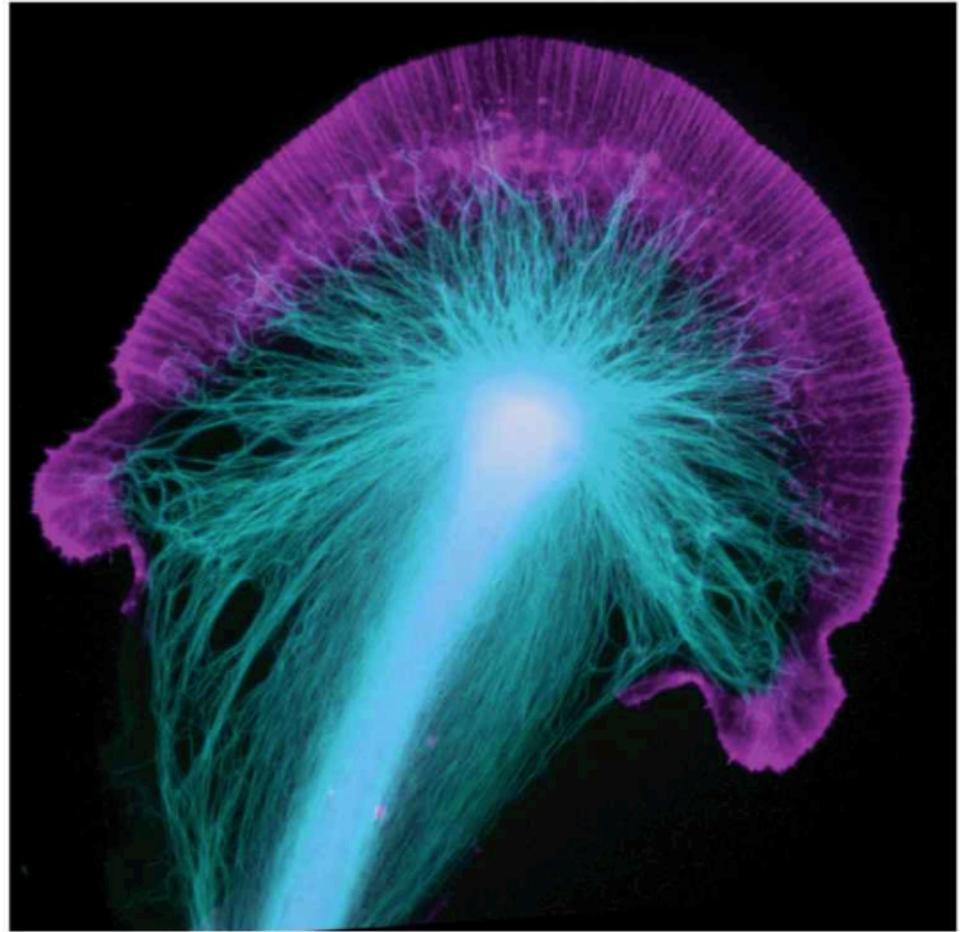
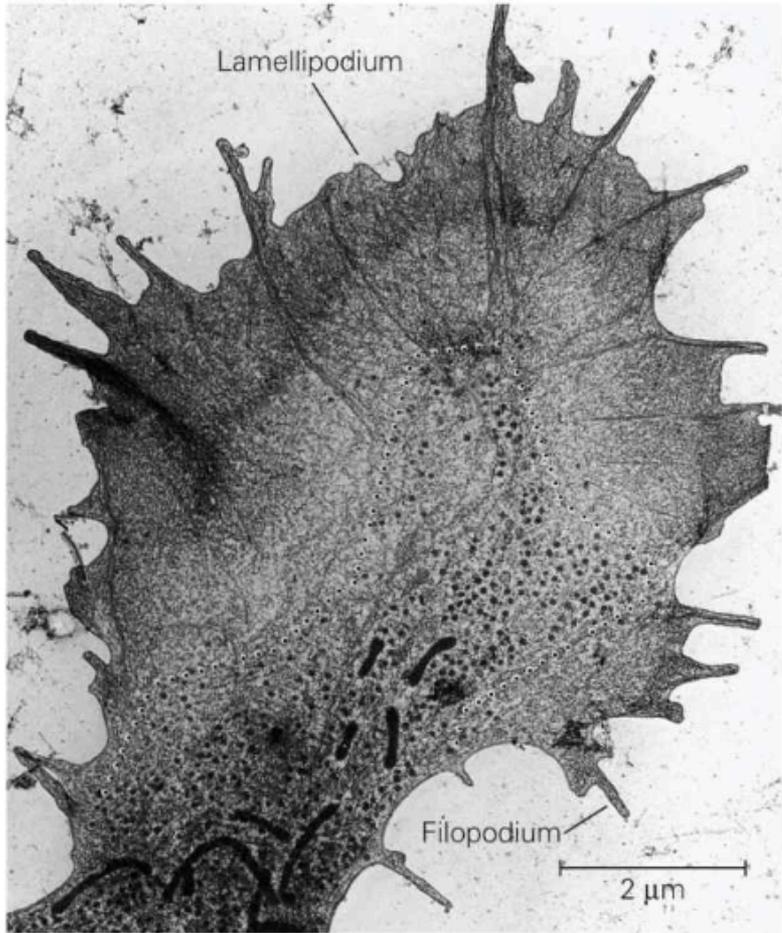


カンデル神経科学より

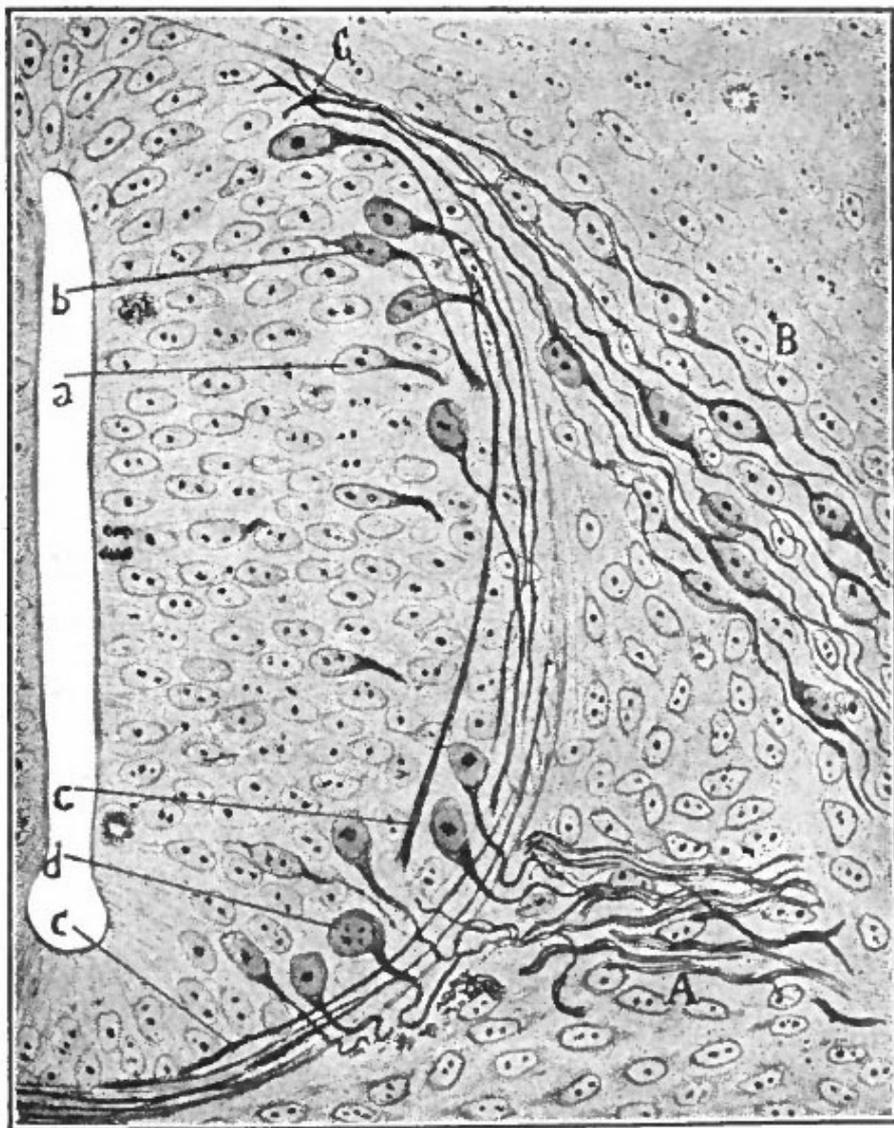


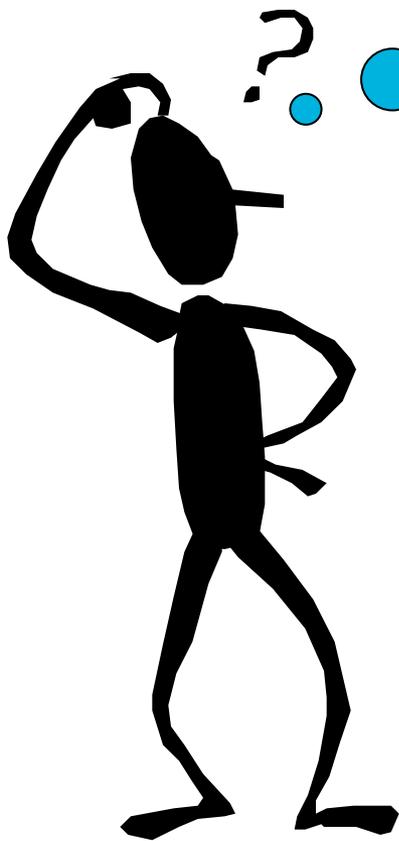
<http://jcb.rupress.org/content/213/2/261.full>

成長円錐

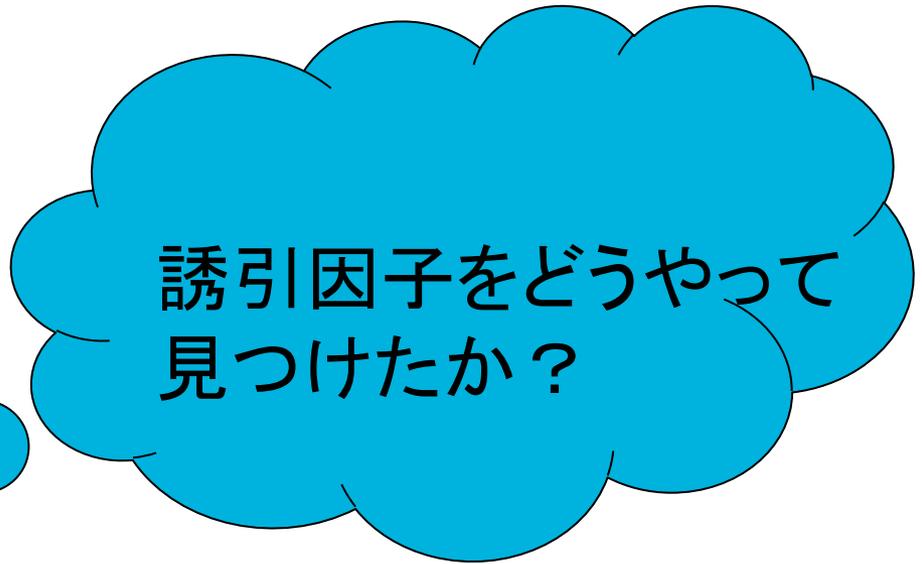
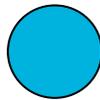


カハールが考えたこと……



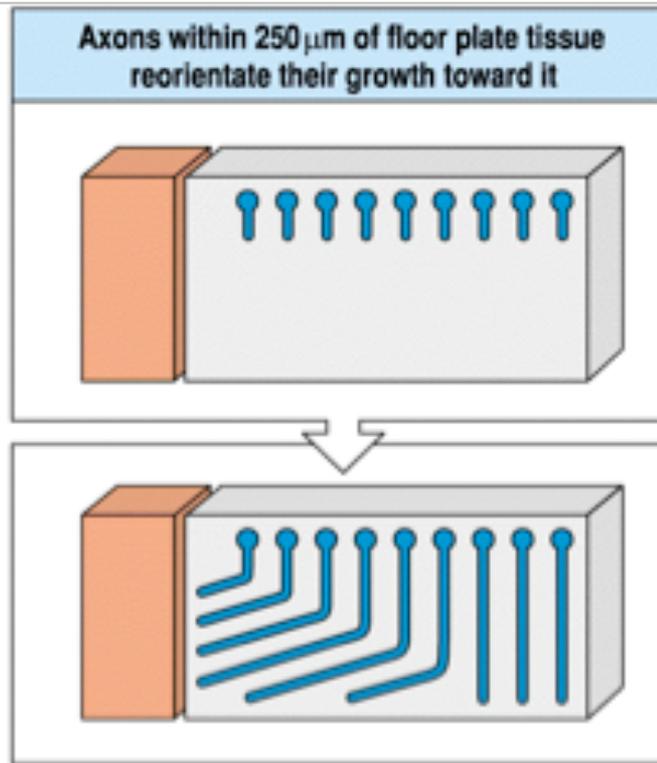
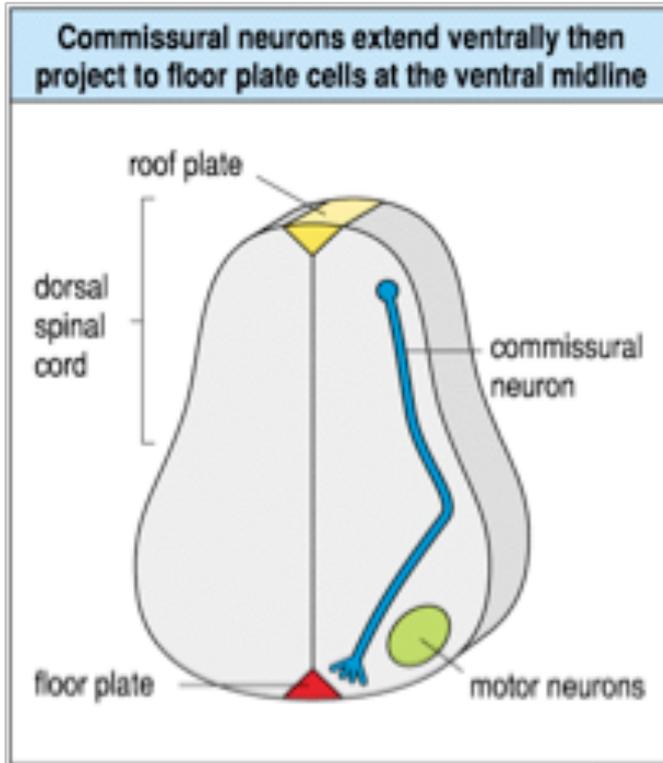


?

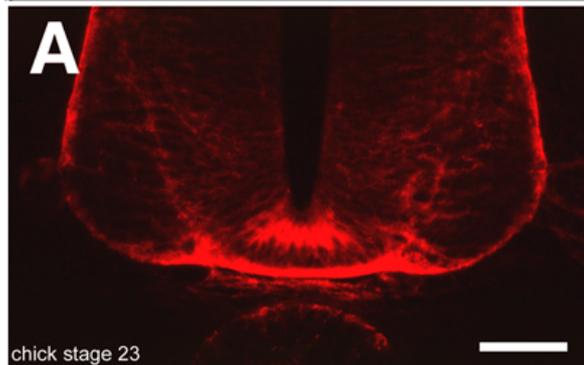


誘引因子をどうやって
見つけたか？

軸索誘引因子が発見



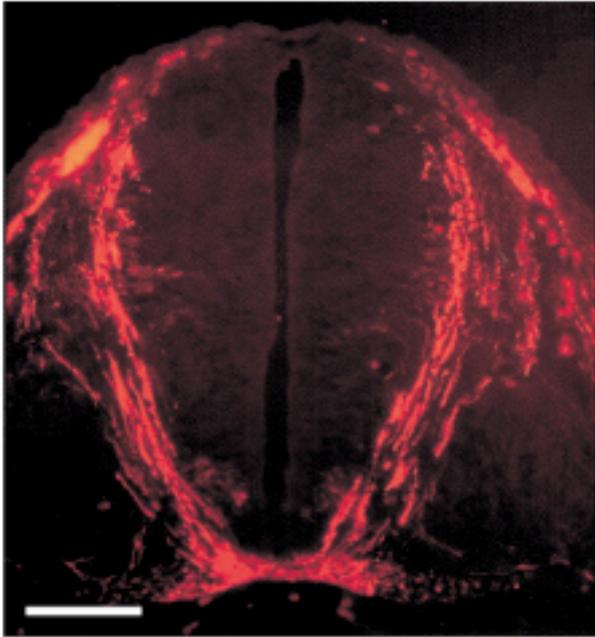
Marc Tessier-Lavigne



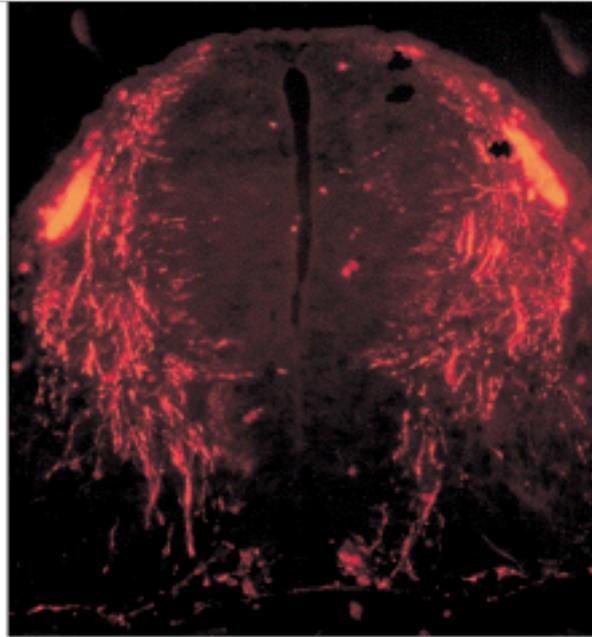
Tessier-Lavigne et al., nature, 1988; Kennedy et al., Cell, 1994; Kennedy et al., J Neurosci, 2006

KOマウスでも確認

野生型



Netrin KOマウス

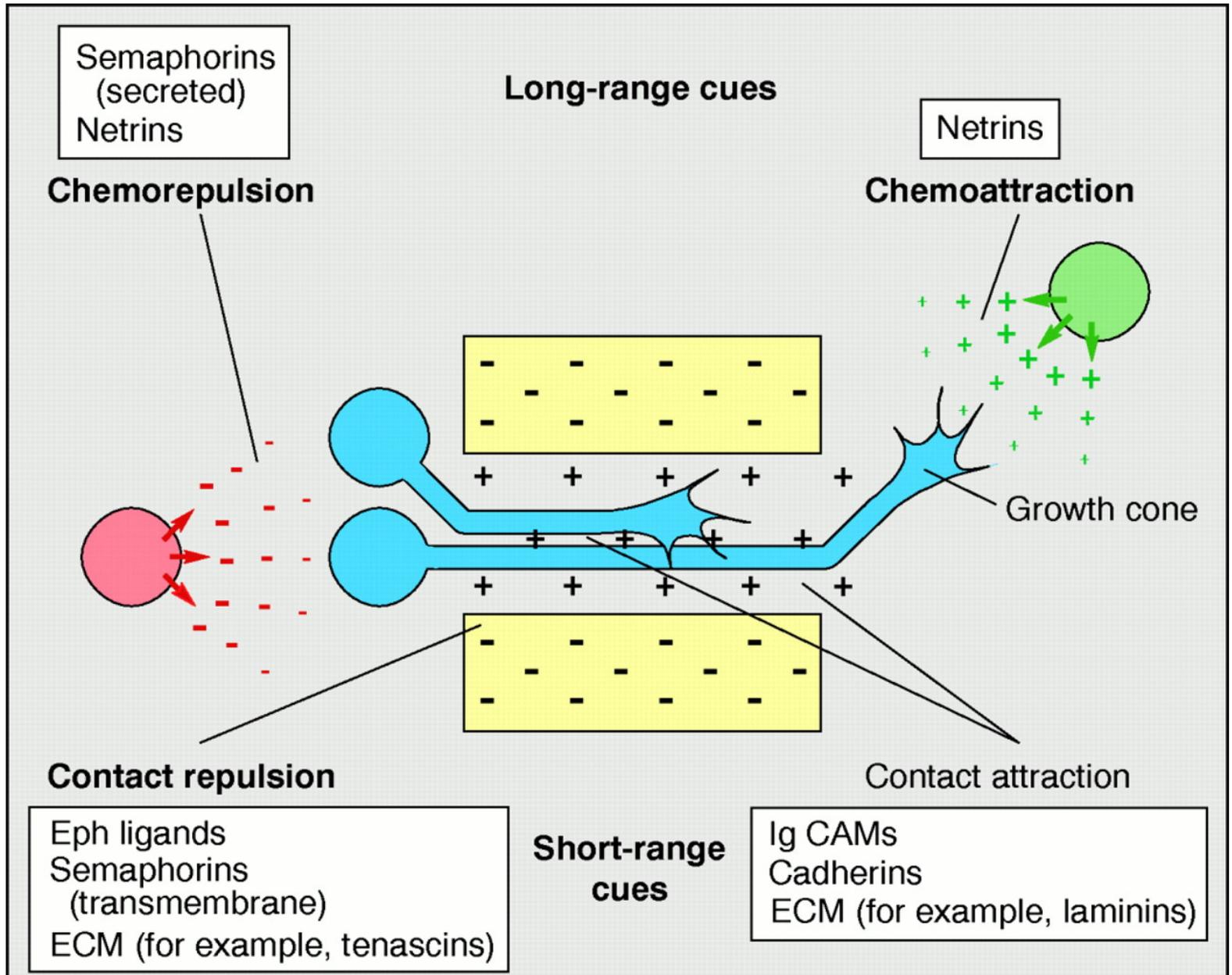


Serafini et al., Cell, 1996



Marc Tessier-Lavigne

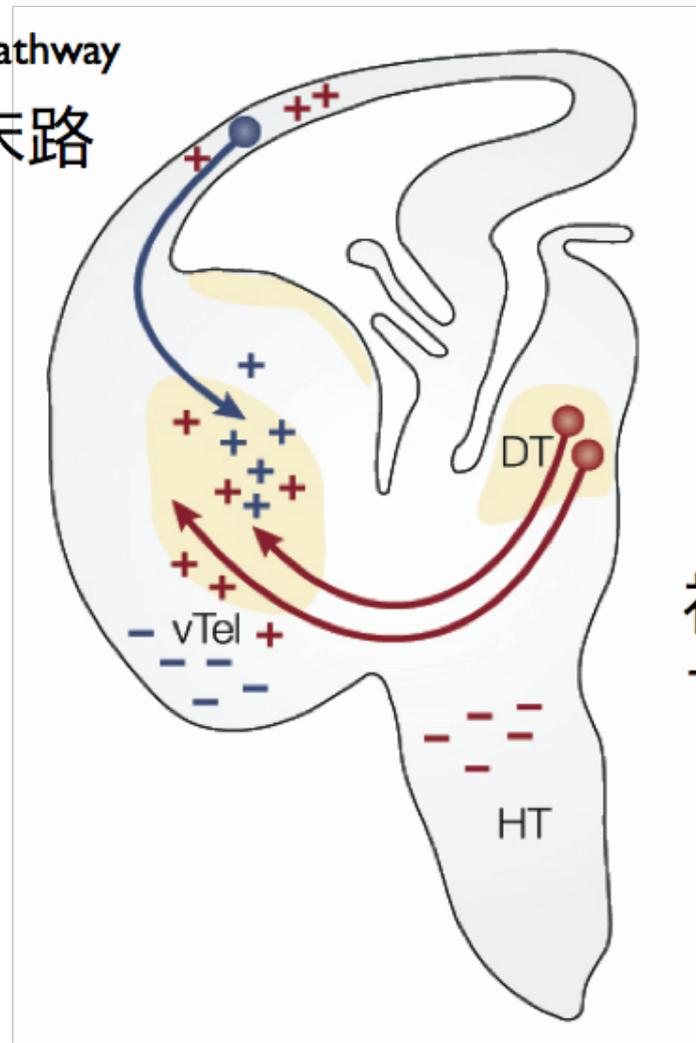
軸索ガイド因子



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

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