

# 医学部発生学(21)：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

# 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

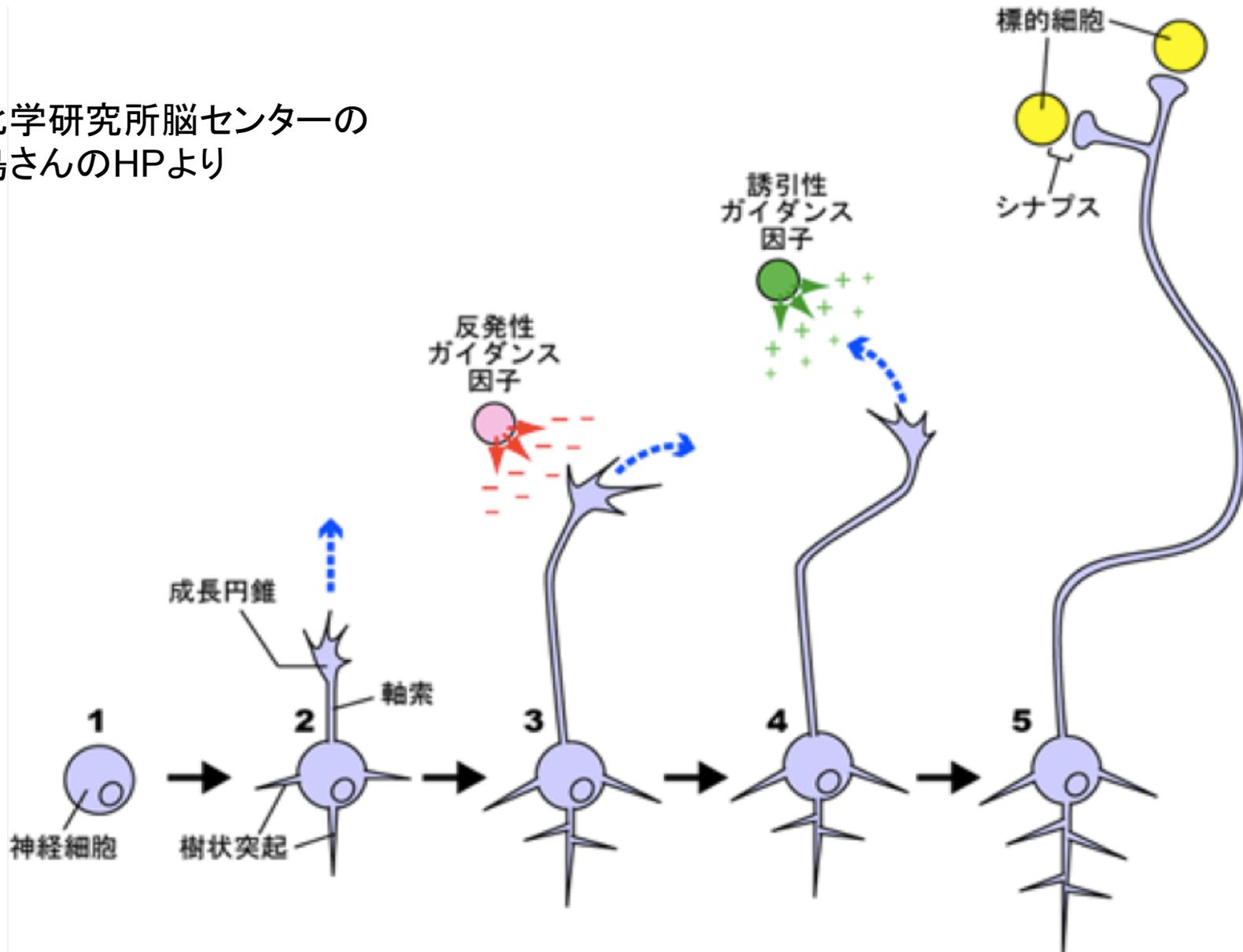
シナプス形成

忘れてはいけない  
グリア細胞

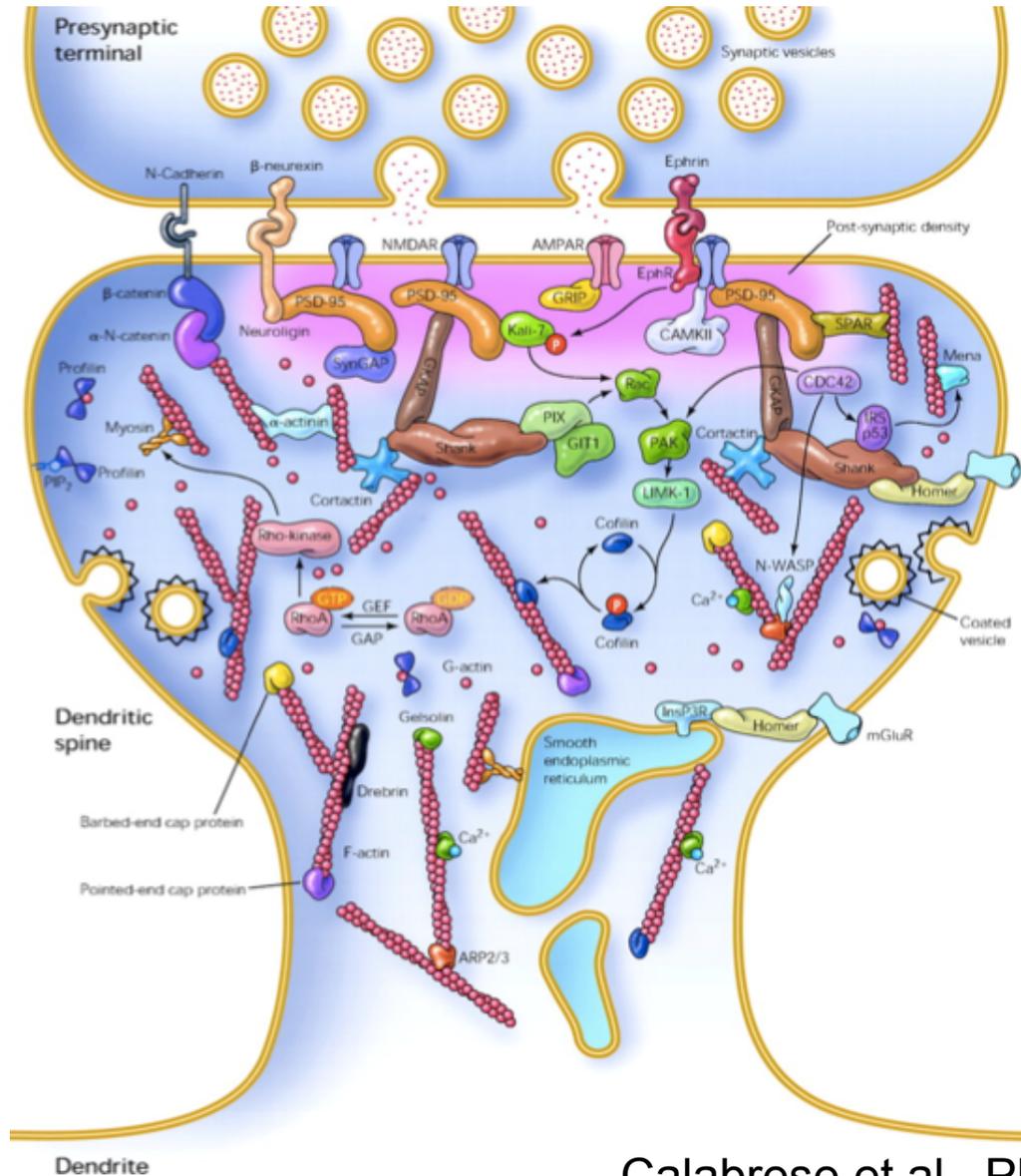
生後も続く神経新生

# 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

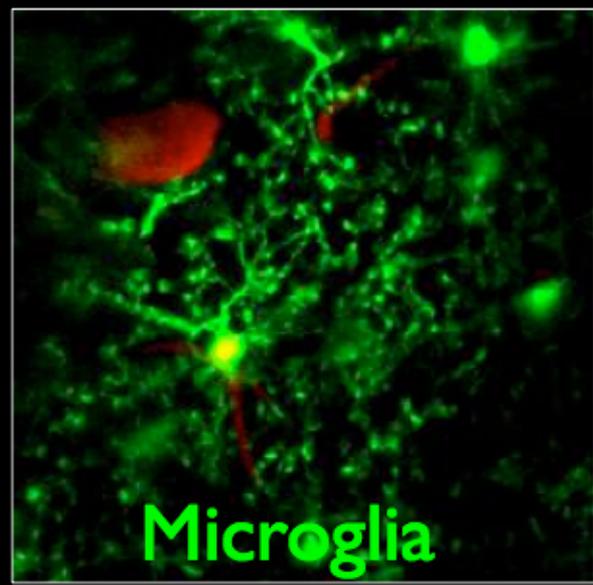
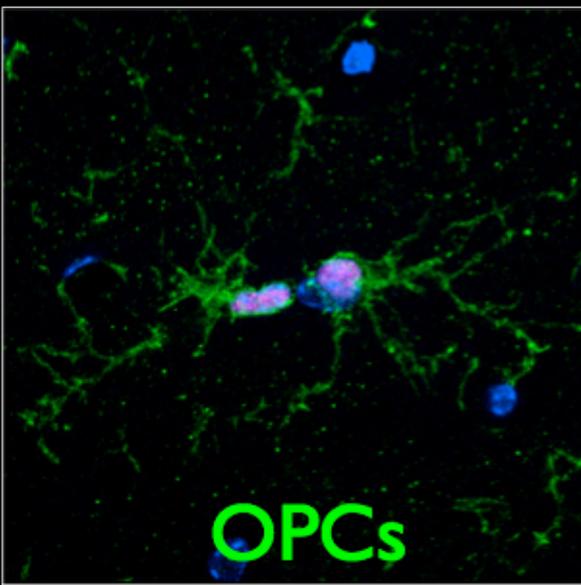
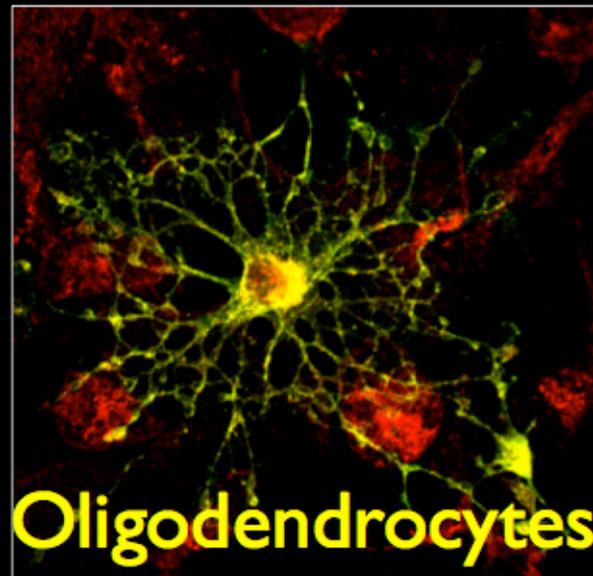
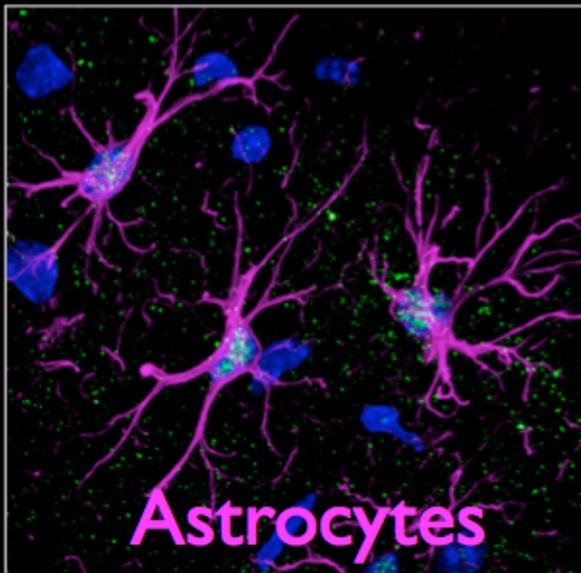
成長円錐と軸索誘導

シナプス形成

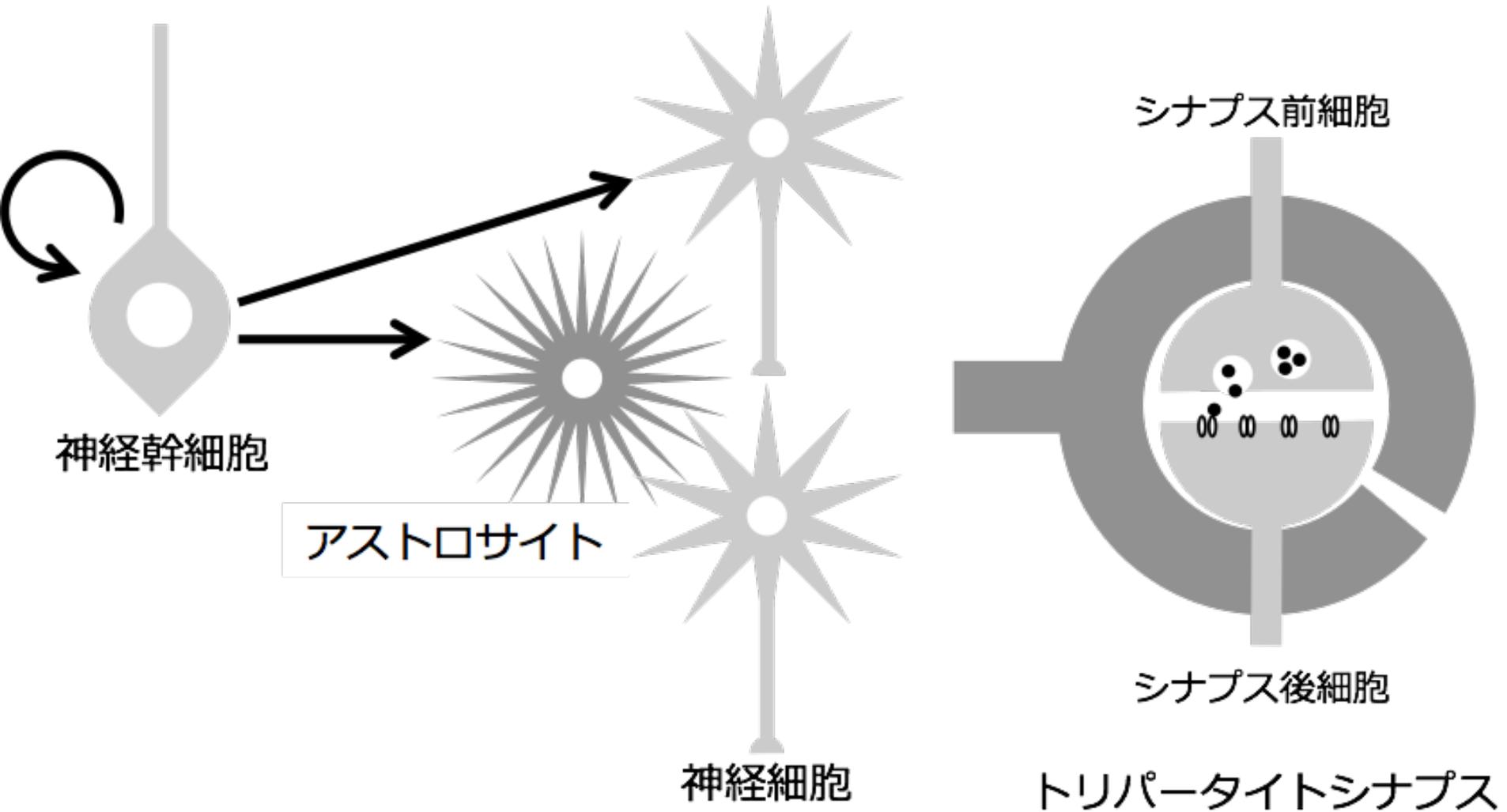
忘れてはいけない  
グリア細胞

生後も続く神経新生

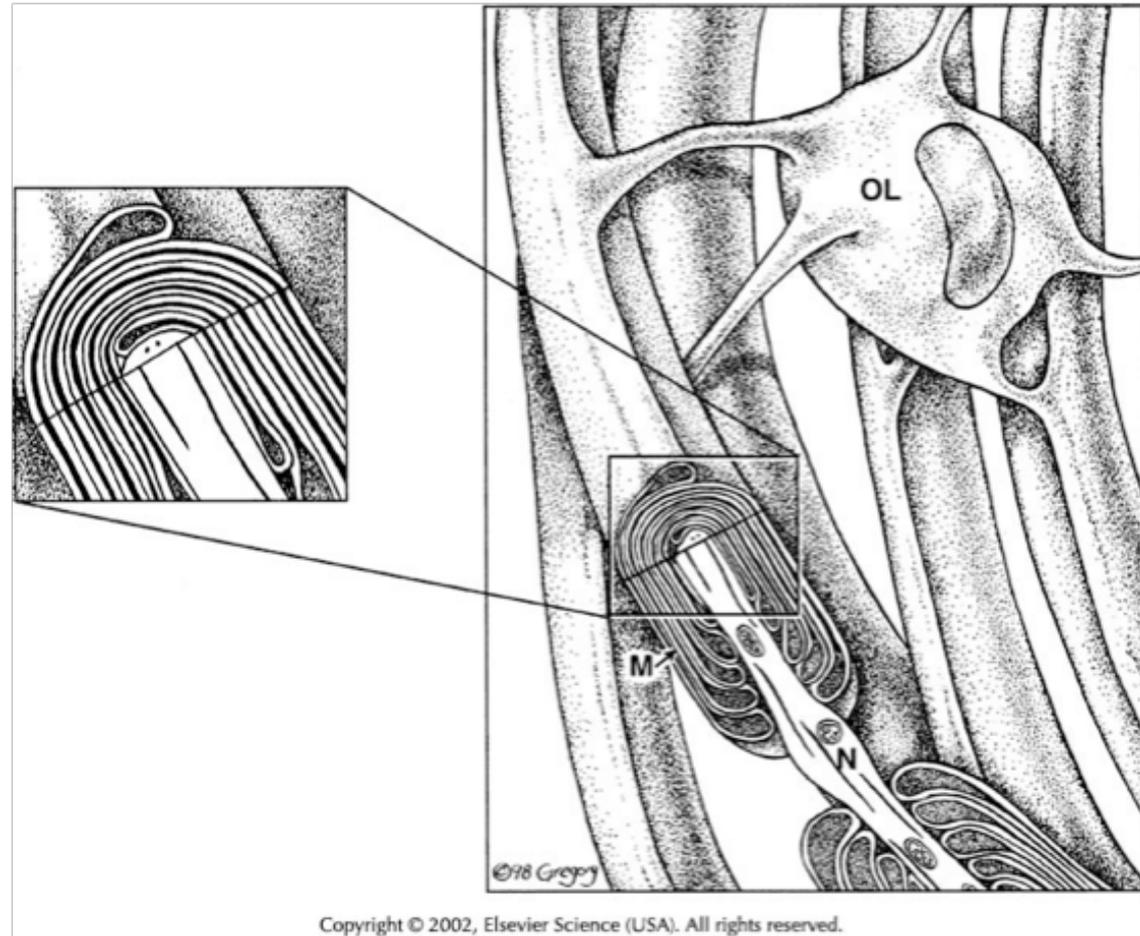
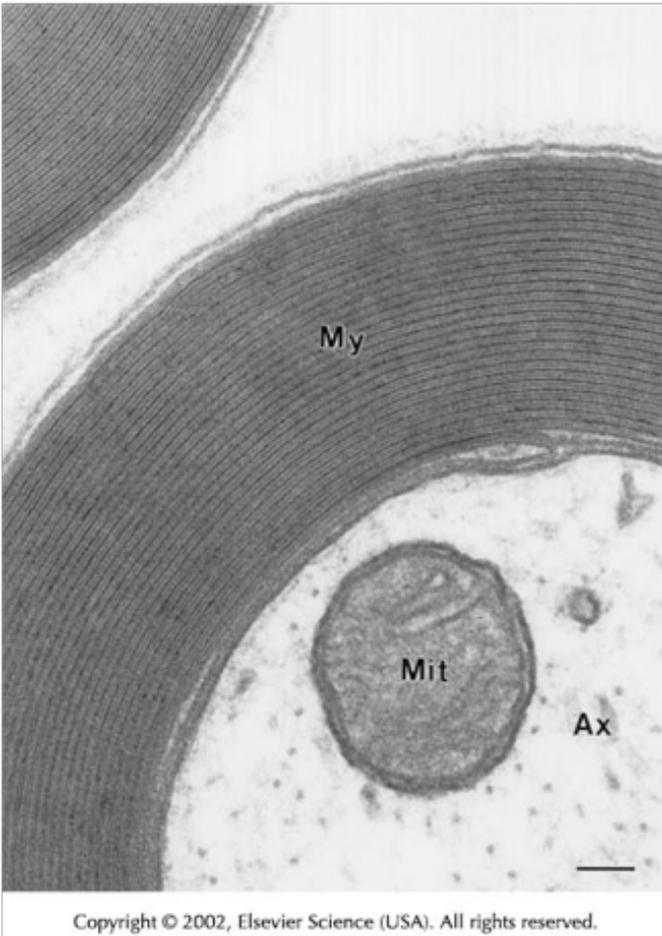
# 脳の中のグリア細胞



# アストロサイトの働き

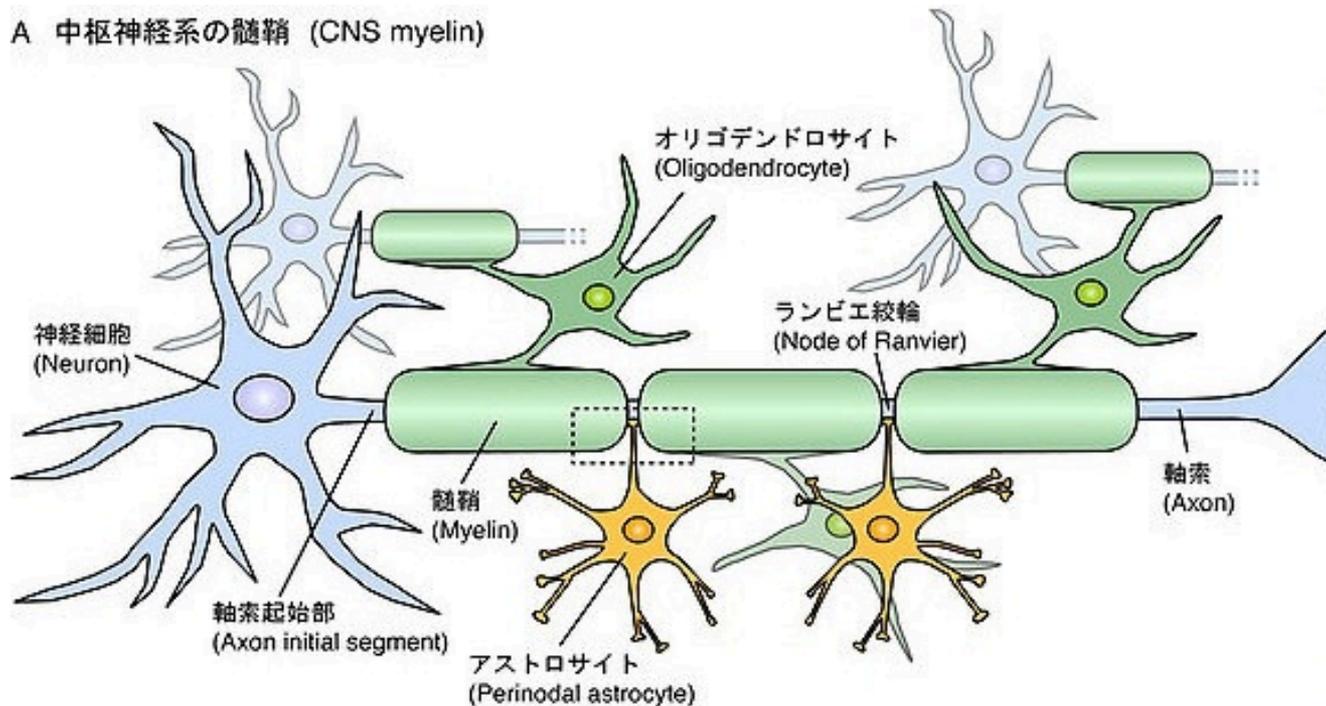


# オリゴデンドロサイトの働き

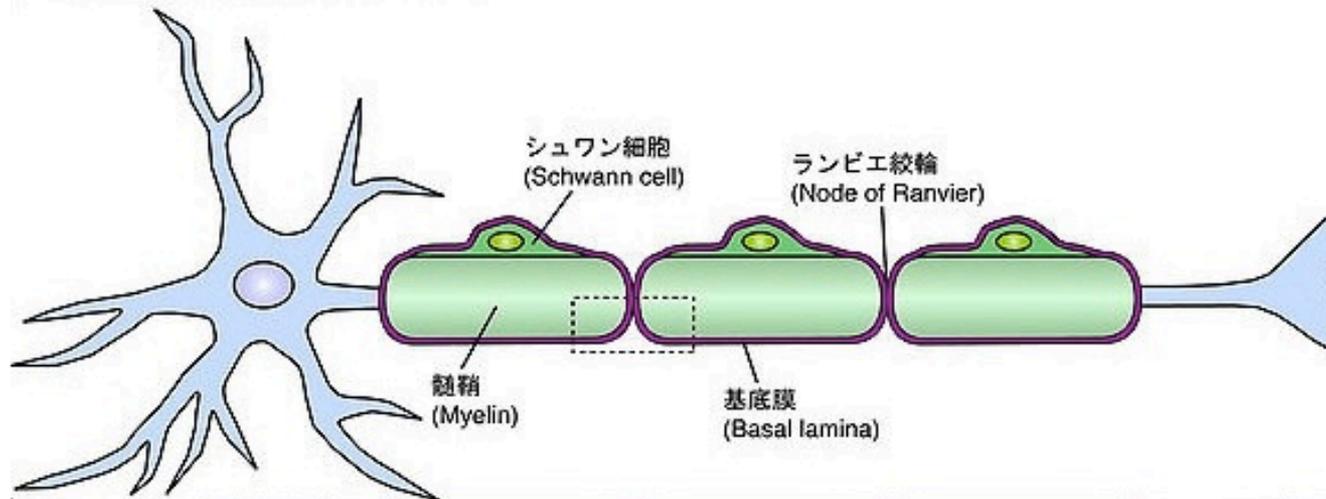


# 中枢と末梢の髄鞘：異なる細胞に注意！

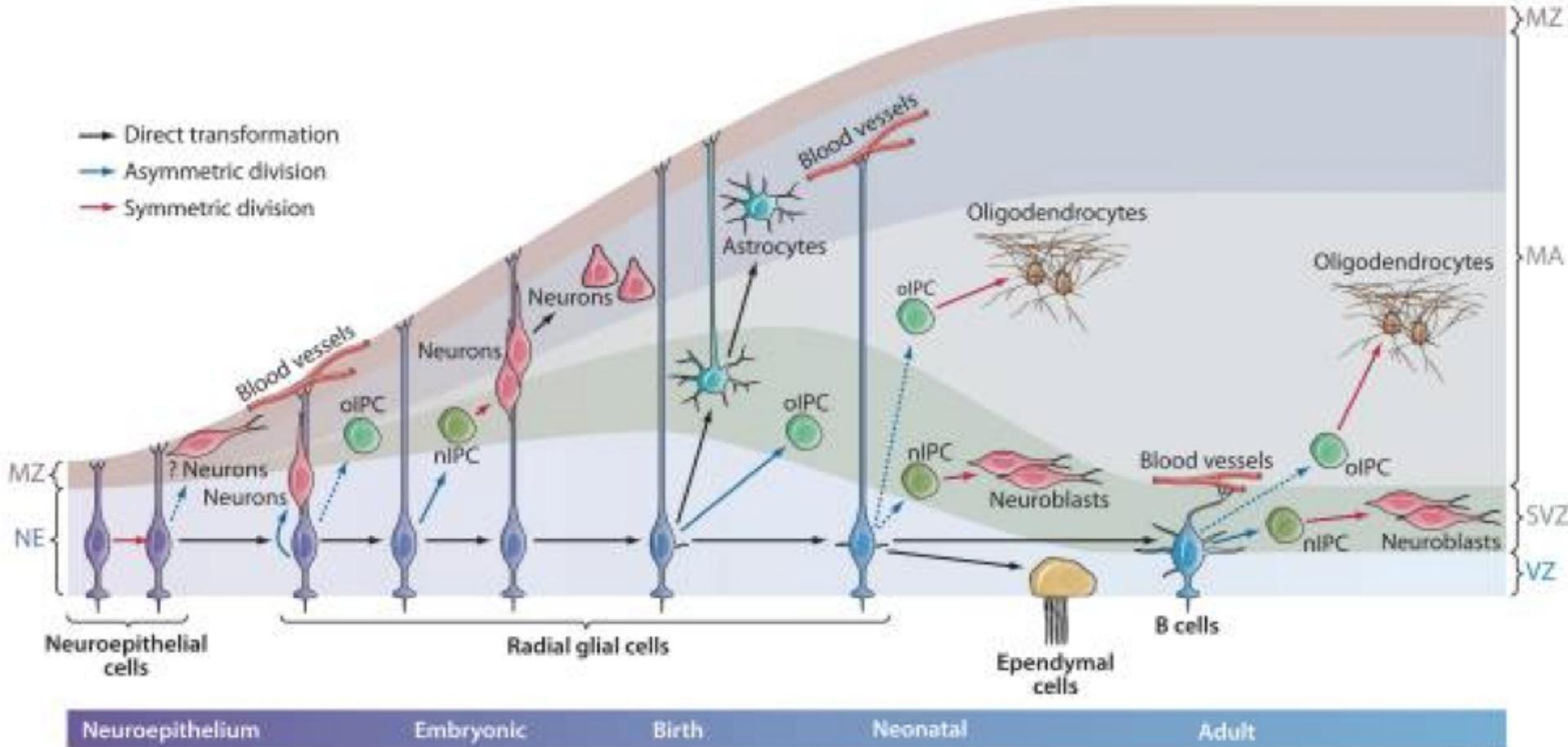
A 中枢神経系の髄鞘 (CNS myelin)



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

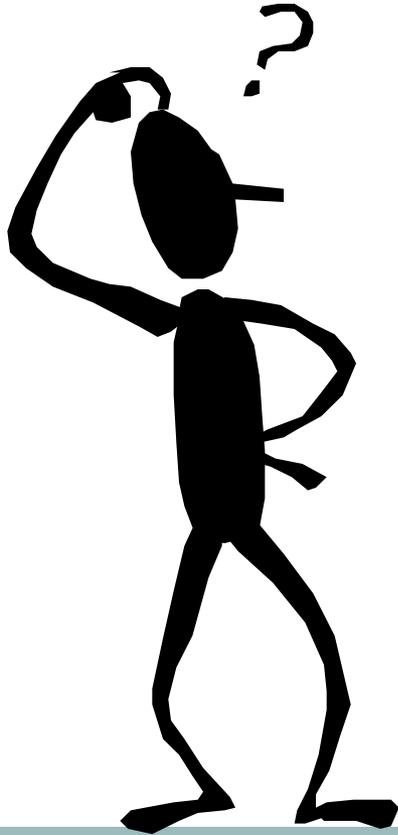
成長円錐と軸索誘導

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

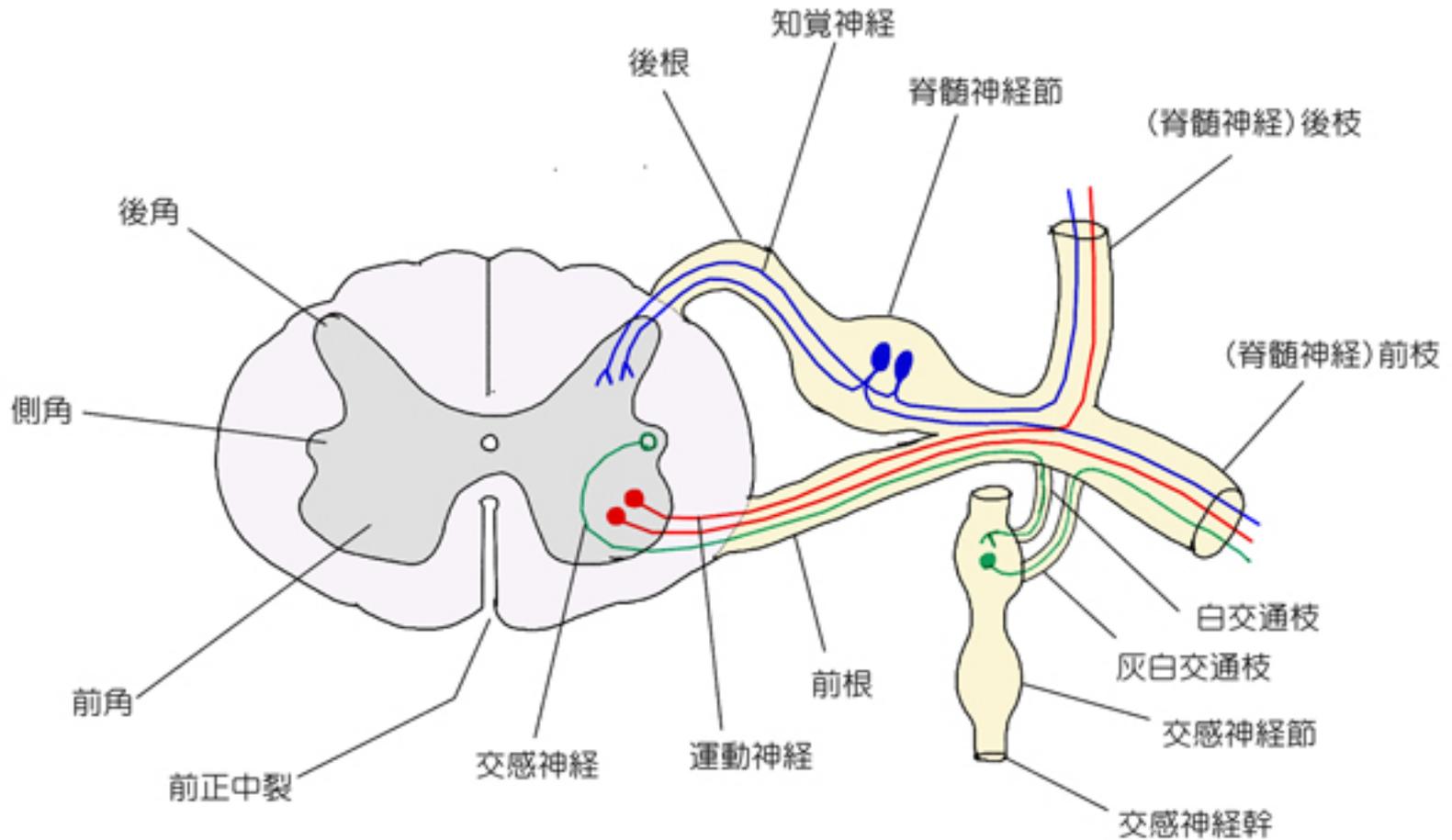
# 中枢 vs 末梢？



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）

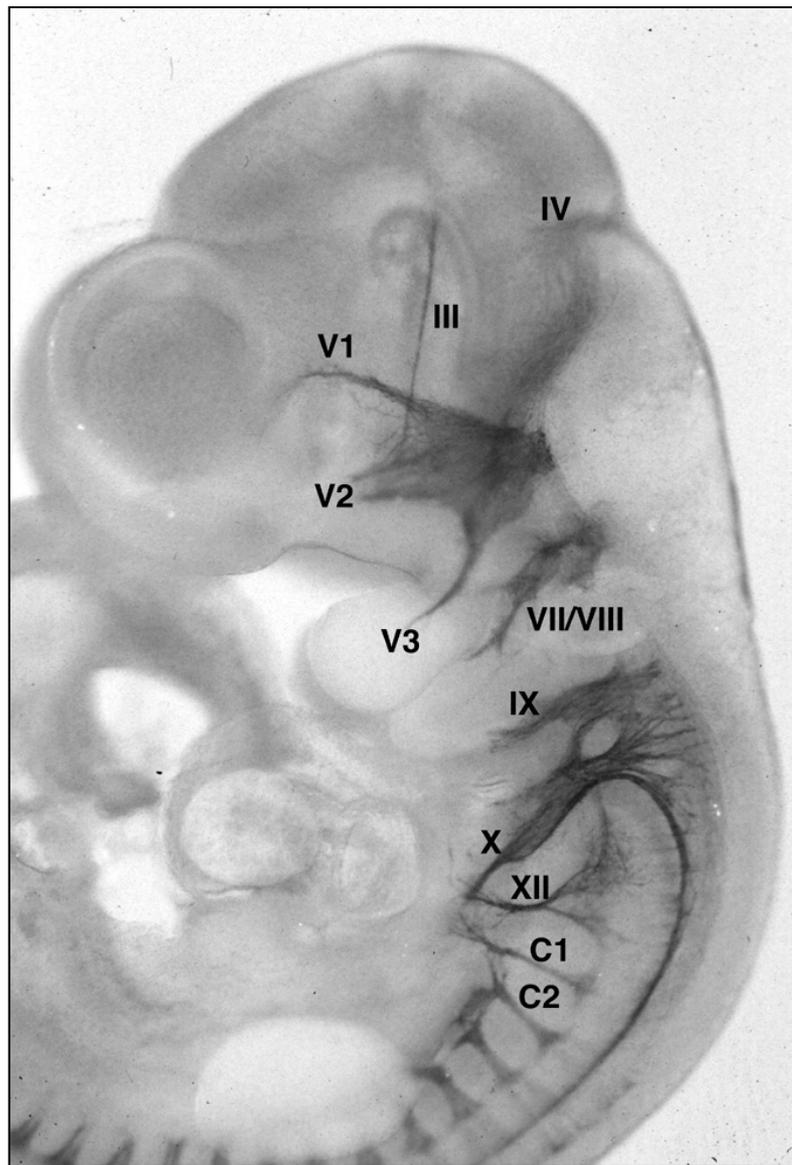


- 中枢神経系 central nervous system
  - 脳 + 脊髄
- 末梢神経系 peripheral nervous system
  - 解剖学的分類
    - ✦ 脳神経：12対
    - ✦ 脊髄神経：31対
  - 機能的分類
    - ✦ 体性神経系 somatic nervous system
    - ✦ 自律神経系 autonomic nervous system
      - 交感神経系 sympathetic nervous system
      - 副交感神経系 parasympathetic nervous system

# 脳神経核

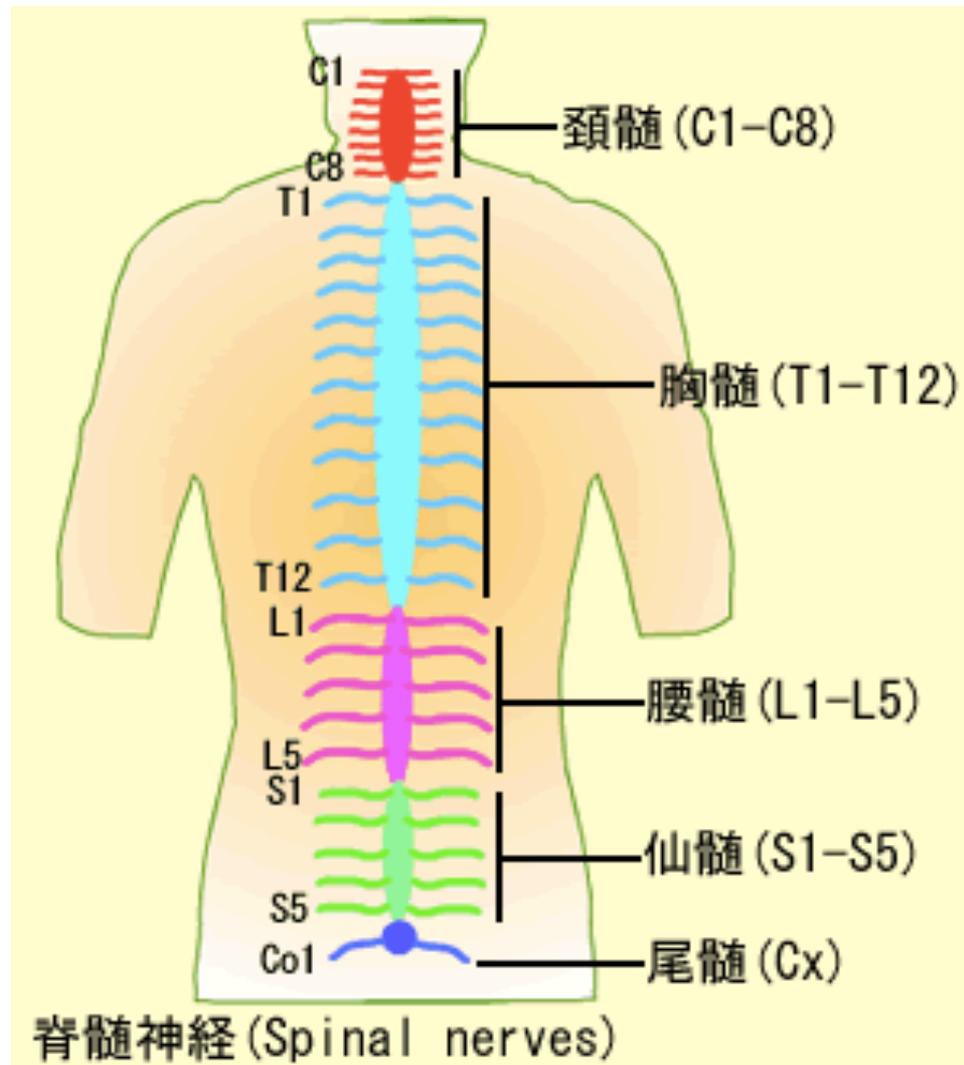
脳領域	関係する脳神経
終脳	嗅神経 (I)
間脳	視神経 (II)
中脳	動眼神経 (III)
後脳	滑車神経 (IV) : のちに中脳へ移動 三叉神経 (V) : のちに一部中脳へ移動 外転神経 (VI) 顔面神経 (VII) 内耳神経 (VIII)
髄脳	舌咽神経 (IX) 迷走神経 (X) 副神経 (XI) 舌下神経 (XII)

# 胎生初期の脳神経



胎齡12日ラット  
(ヒト第5週に相当)

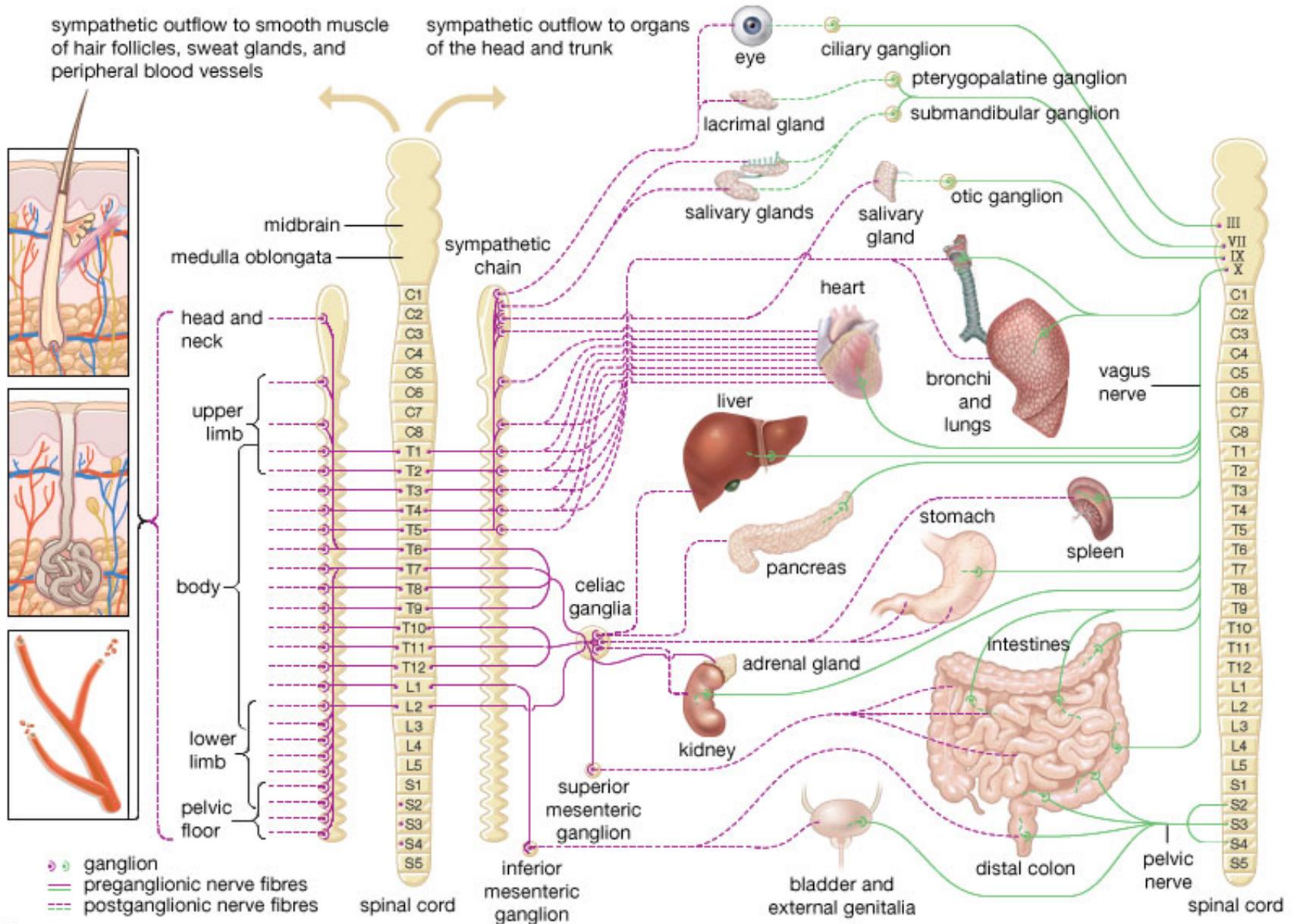
# 体性神経系の脊髄神経



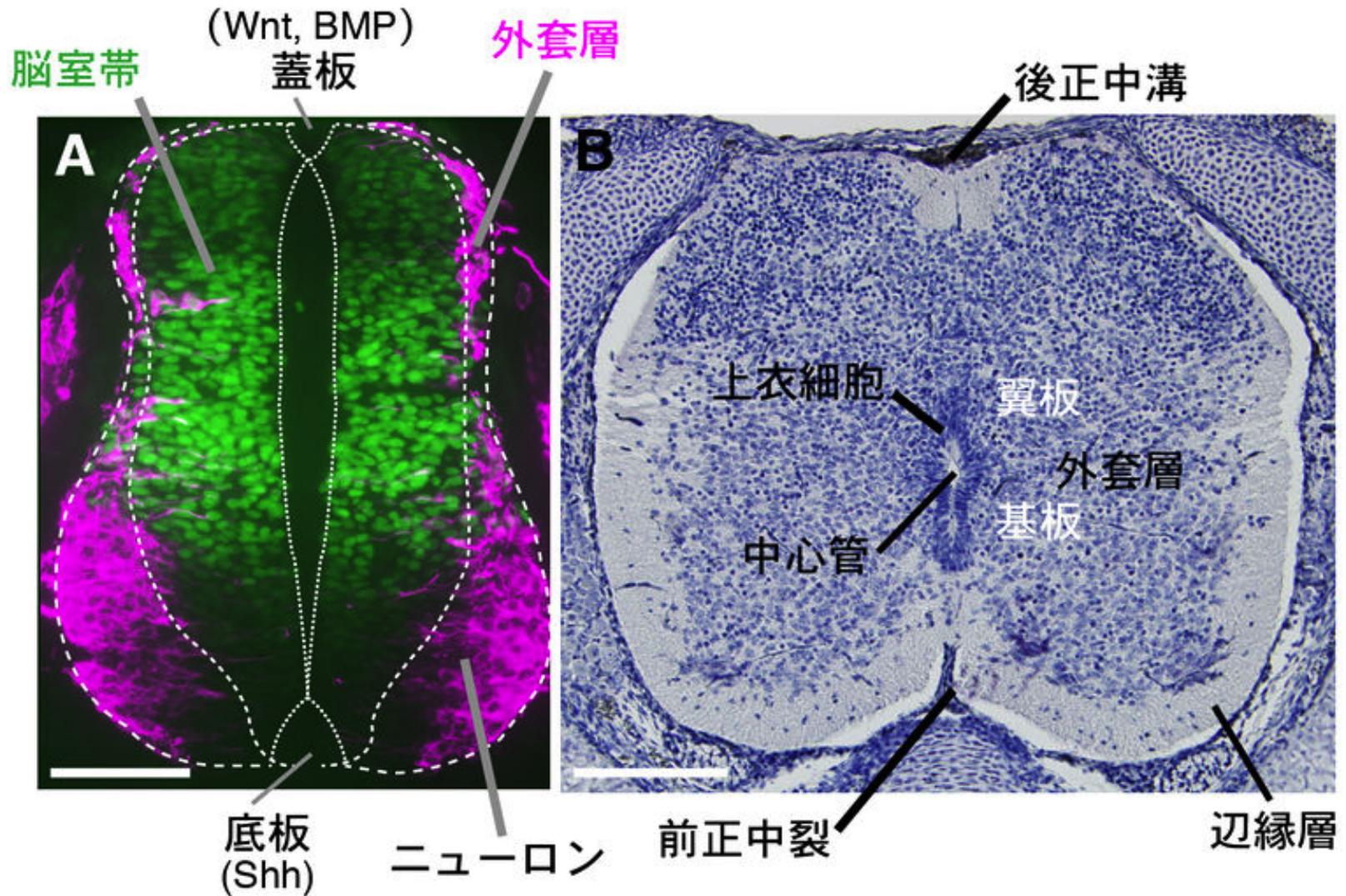
# 末梢神經系

## Sympathetic nervous system

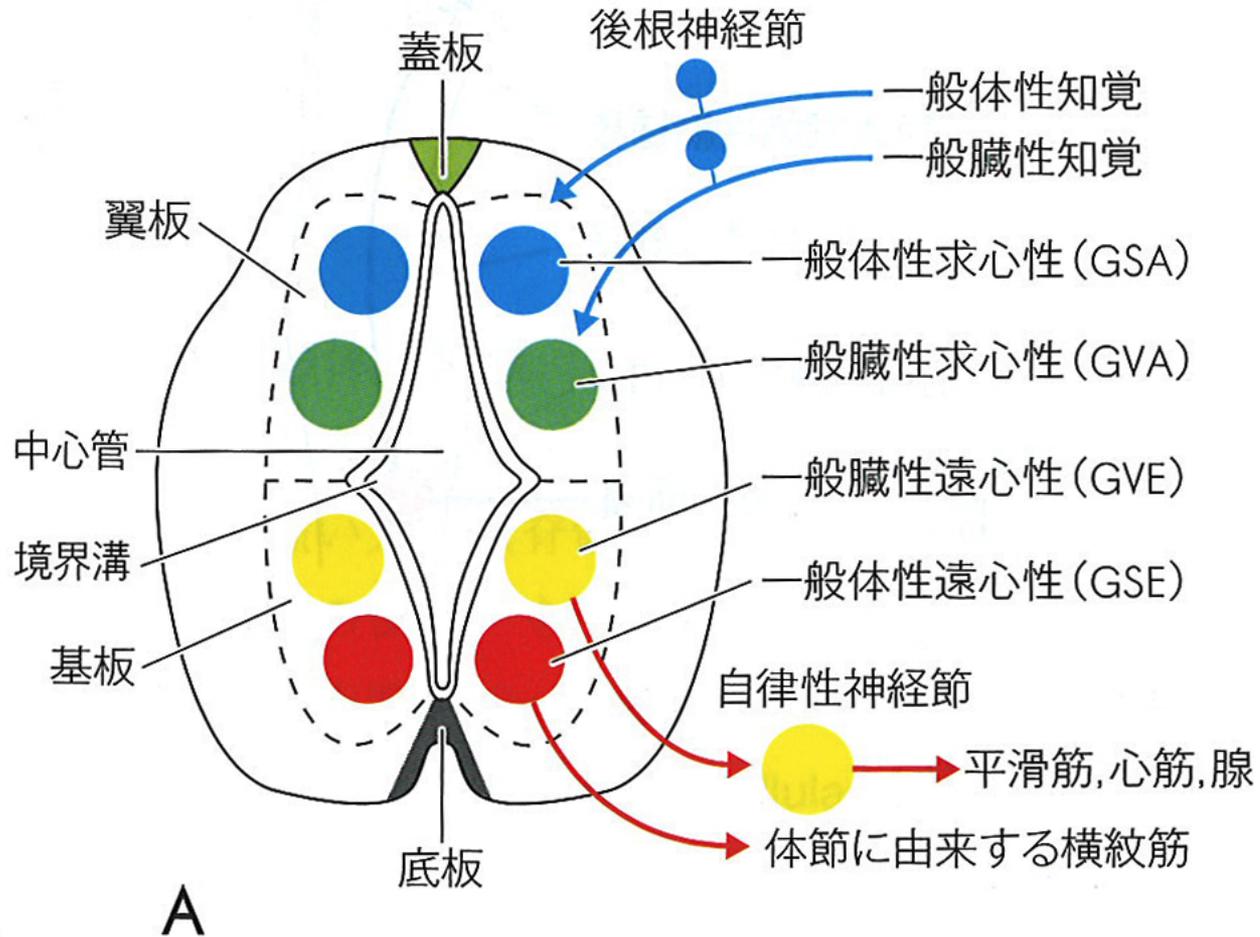
## Parasympathetic nervous system



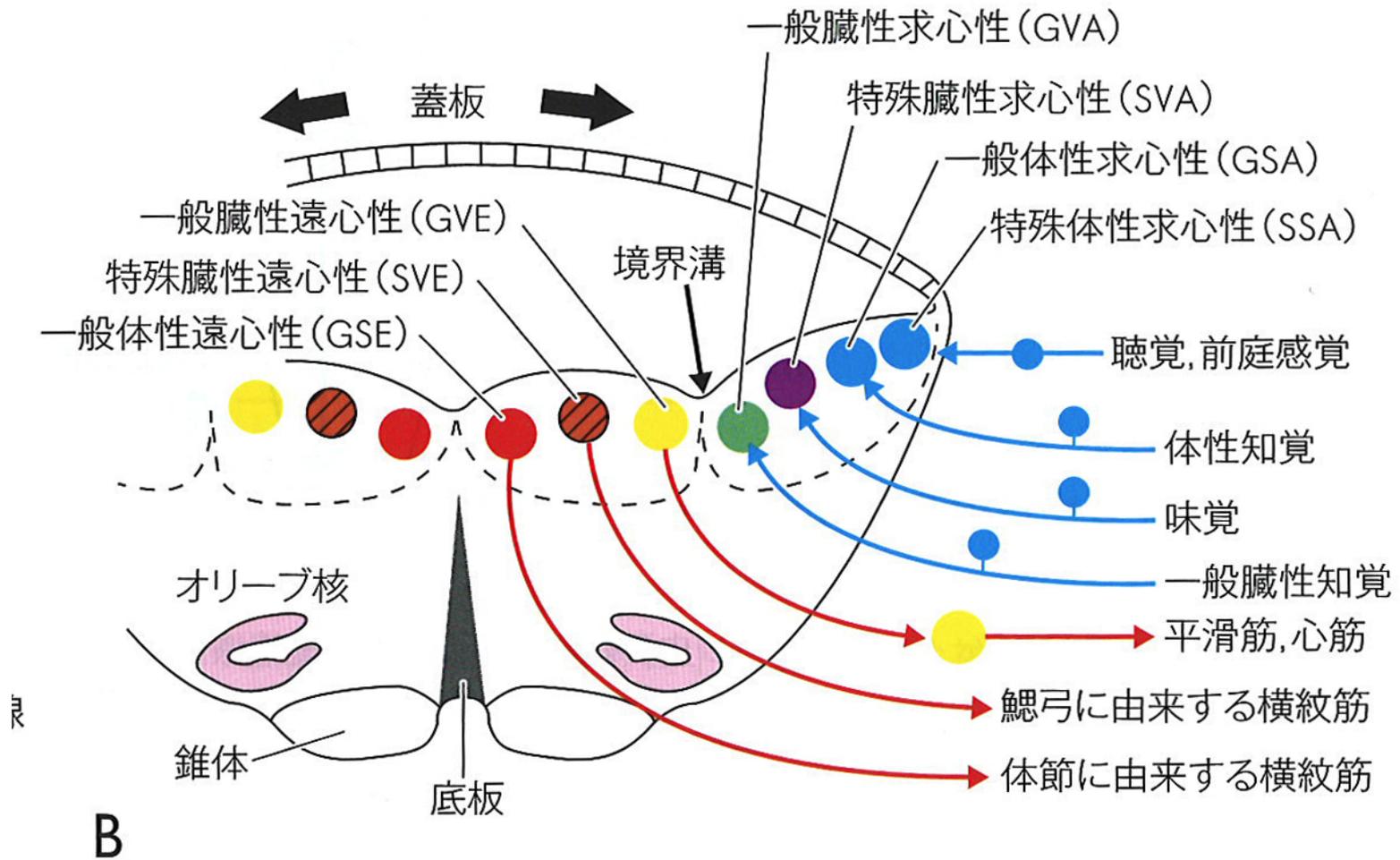
# ラット胎仔神経管（左）と成体脊髄（右）



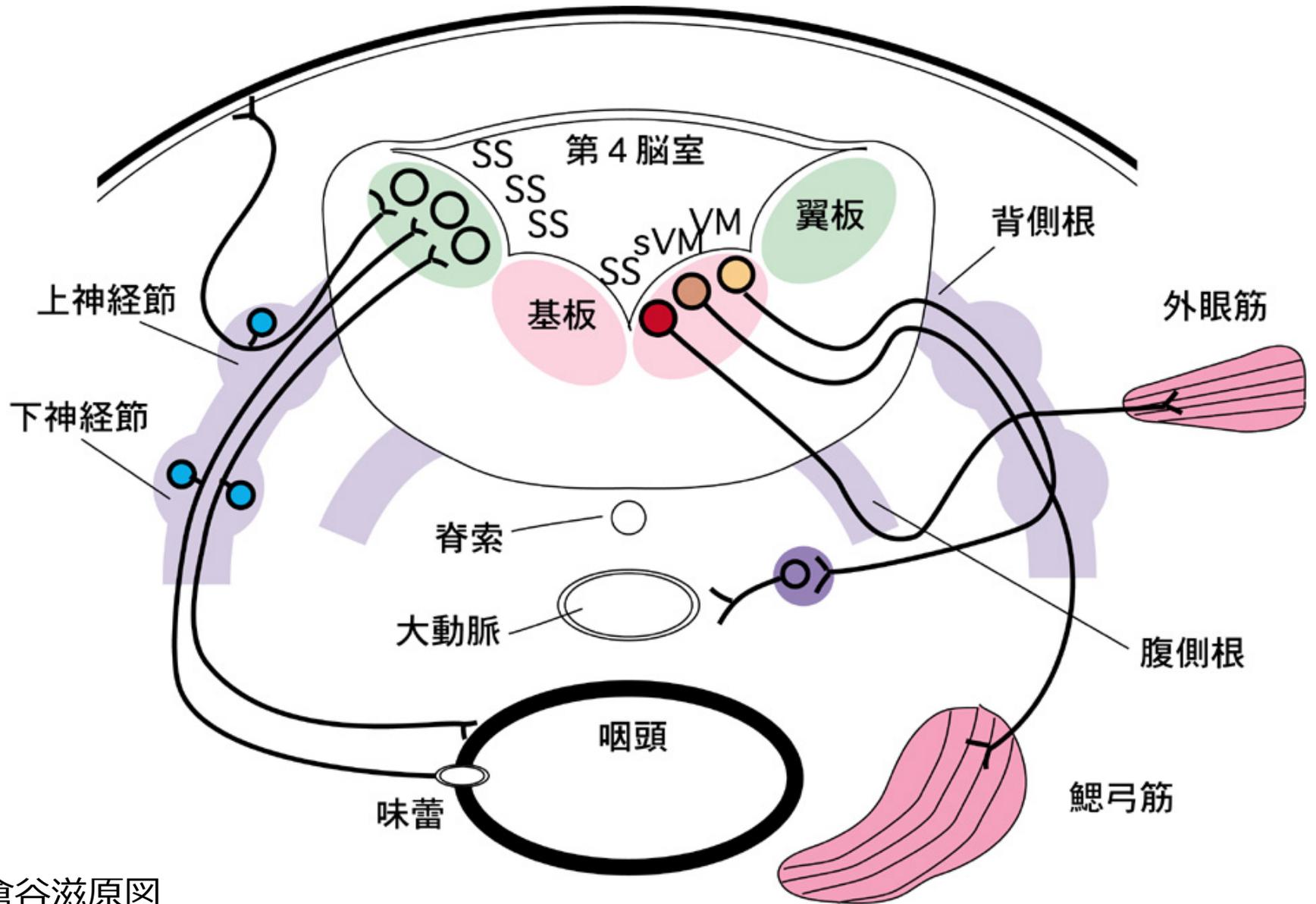
# 脊髄に発生する神経核のカラム構造



# 脳幹に発生する神経核のカラム構造



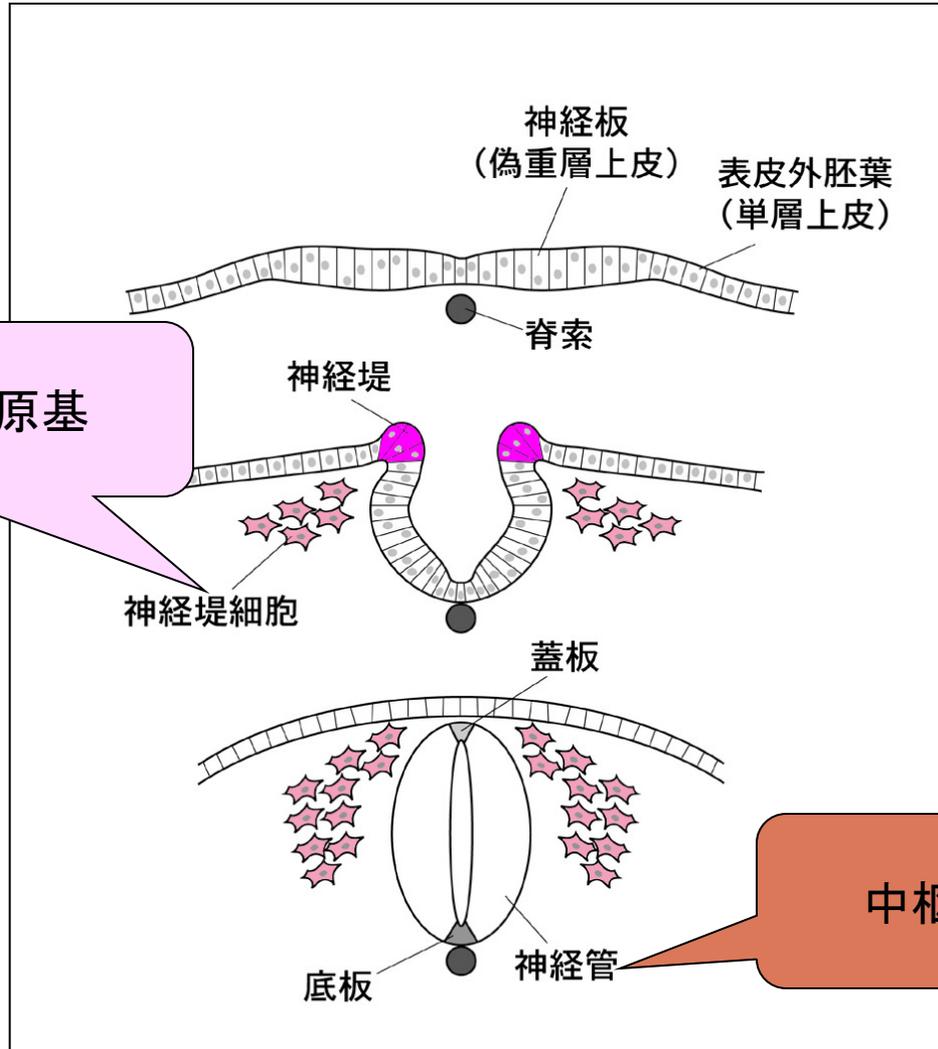
# 脳幹の脳神経核とその投射先



# 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）

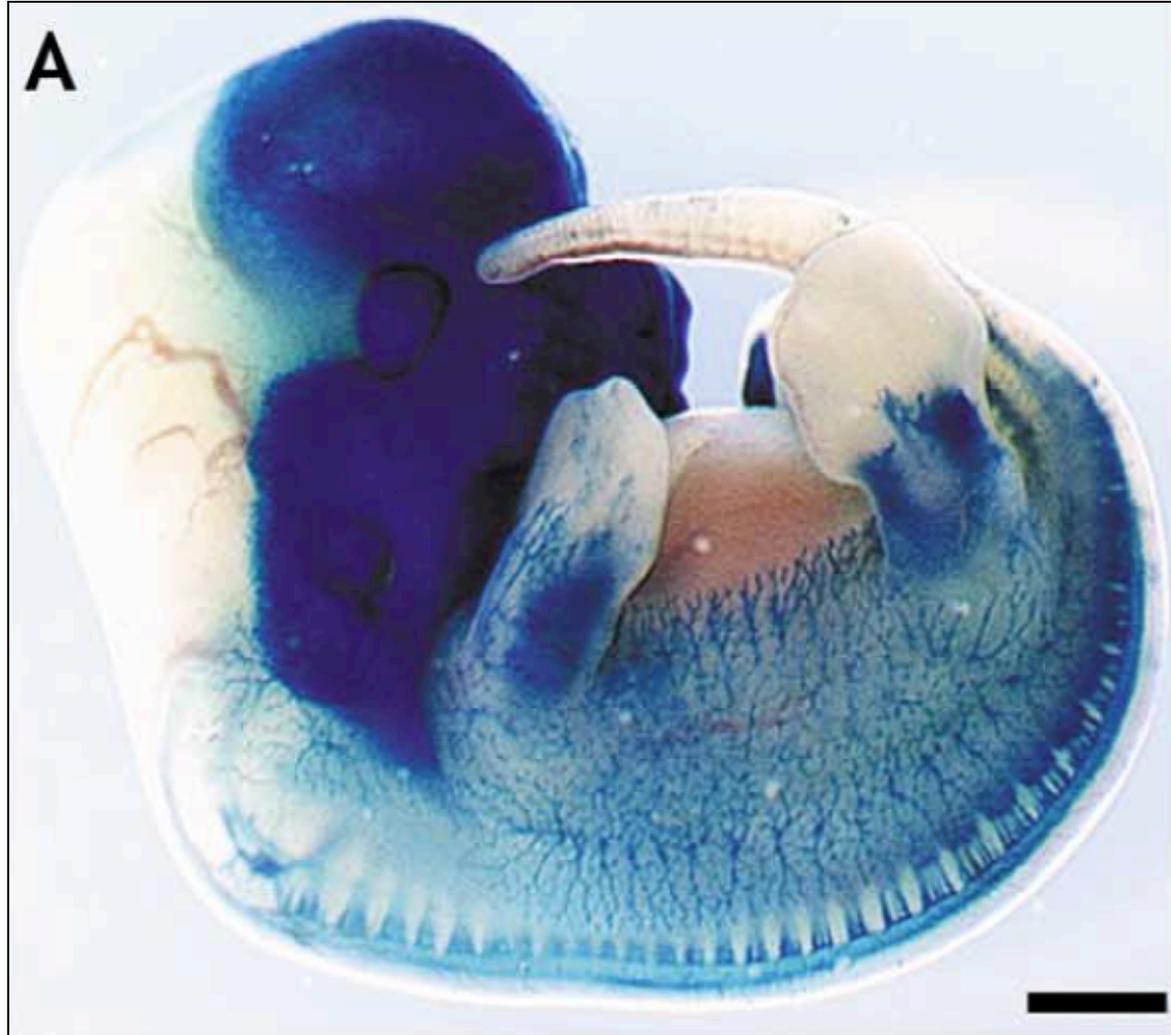
# 神経管形成



末梢神経系の原基

中枢神経系の原基

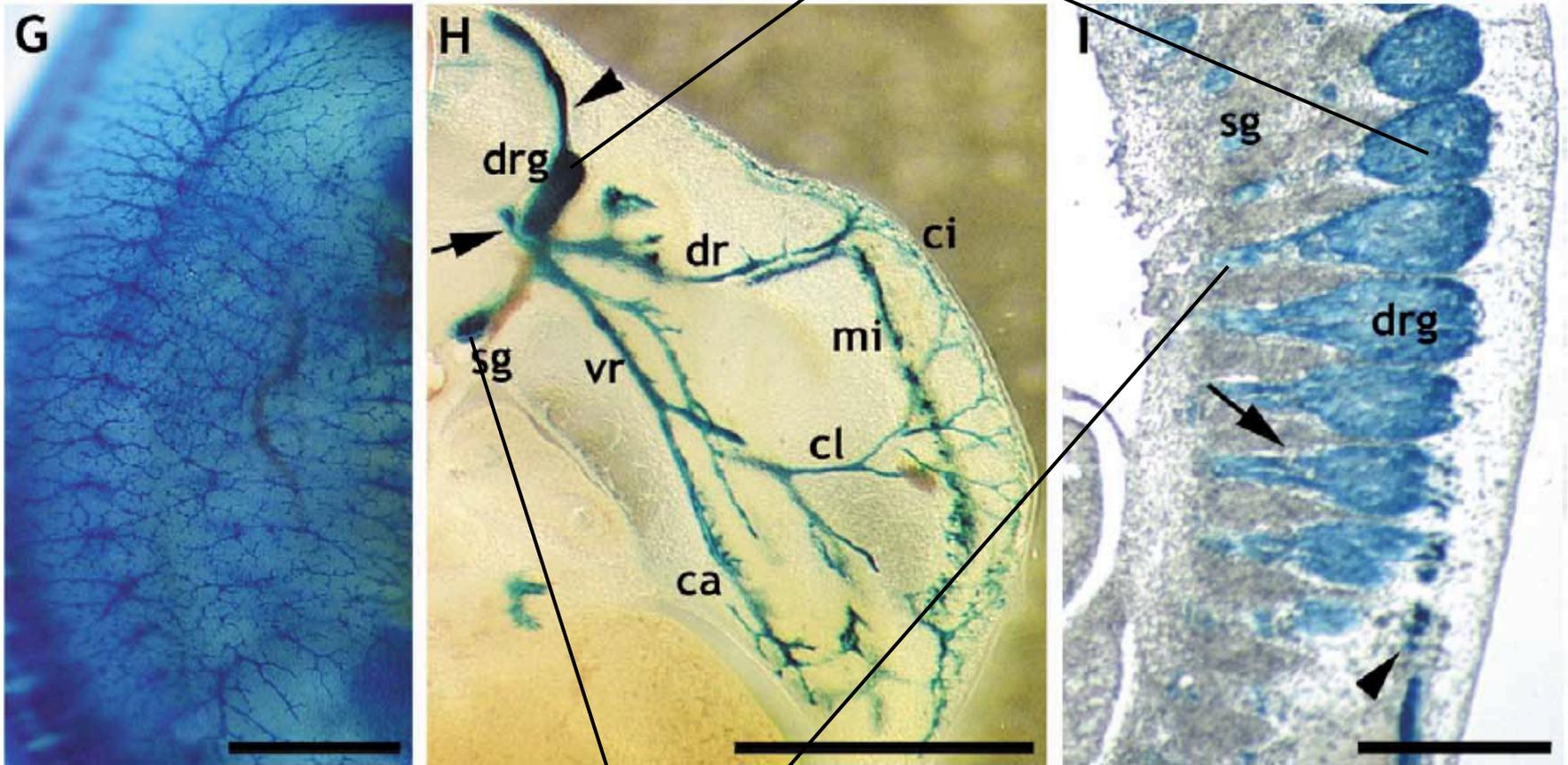
# 神経堤細胞の関与 (第4の胚葉)



*Pietri et al., Dev Biol, 2003*

# 脊髄神経・自律神経の分節性！

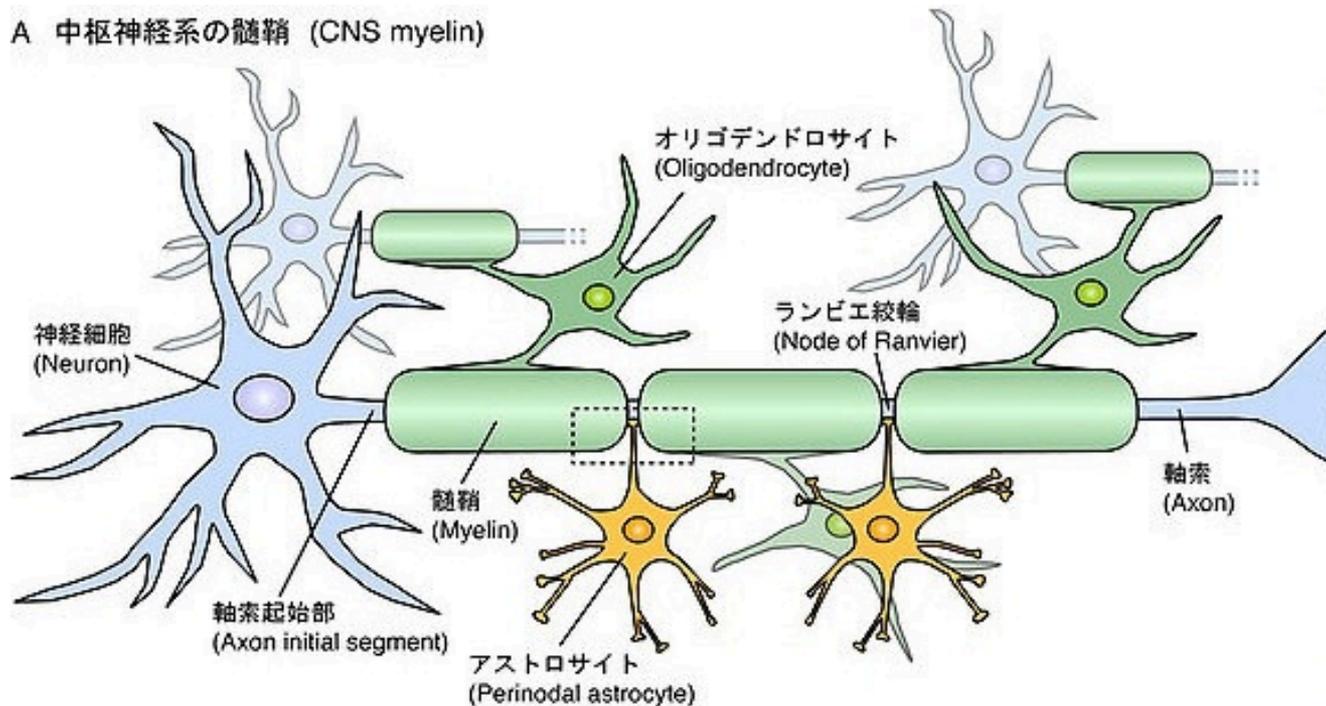
脊髄神経節



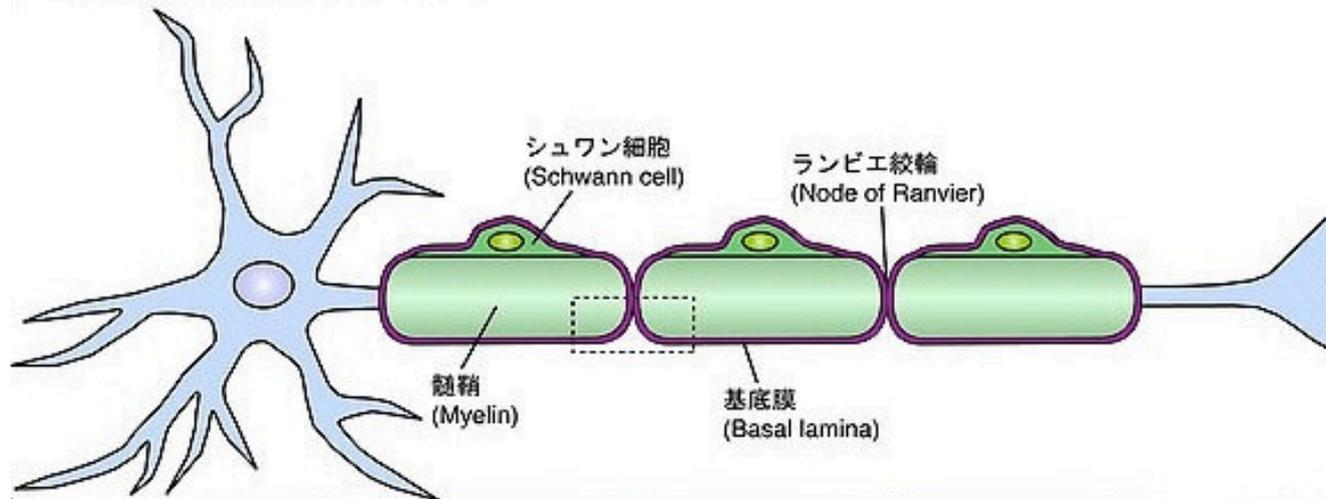
自律神経節

# 中枢と末梢の髄鞘：異なる細胞に注意！

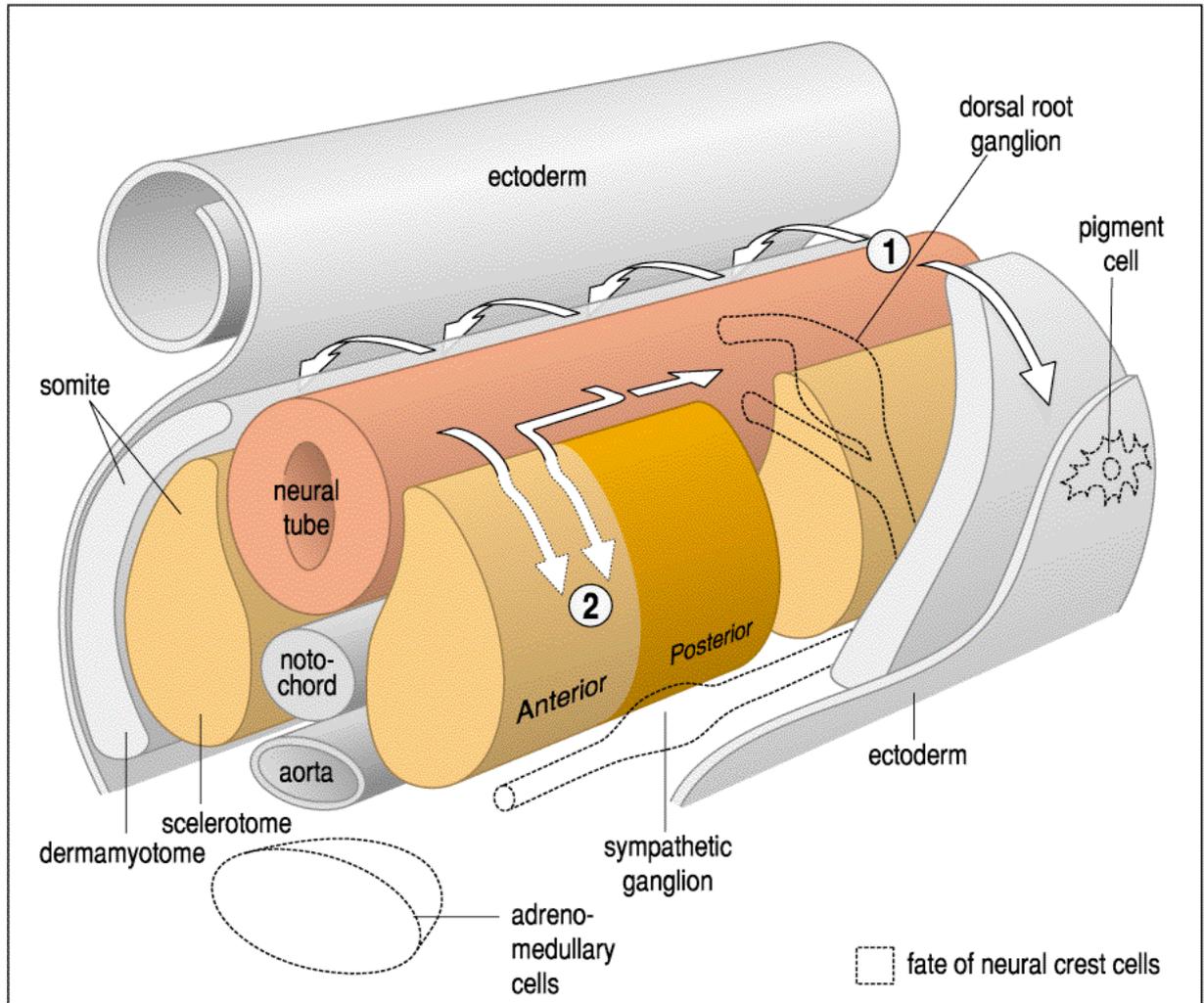
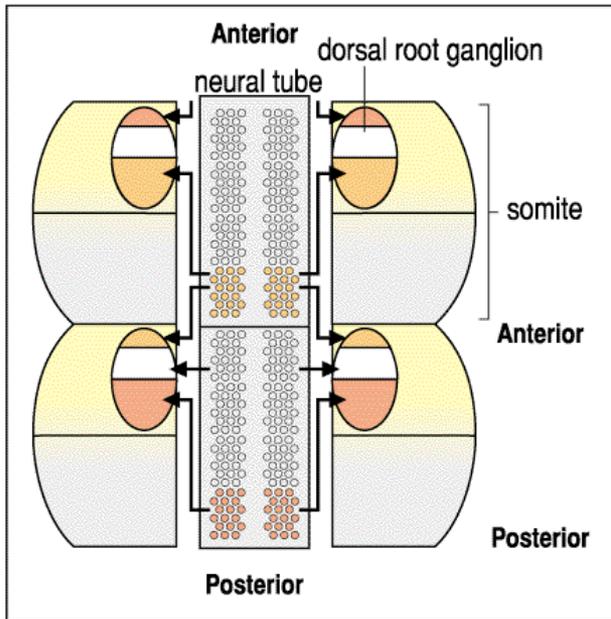
A 中枢神経系の髄鞘 (CNS myelin)



B 末梢神経系の髄鞘 (PNS myelin)



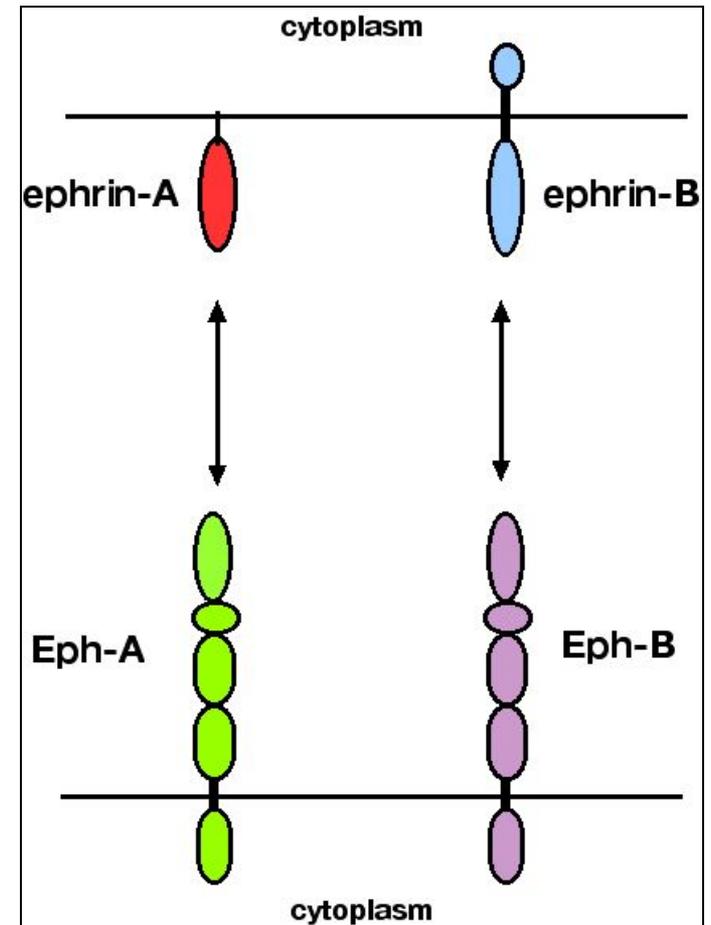
# 体幹部における神経堤細胞の遊走



脊髄神経節の  
分節性の基盤

# 神経細胞の移動のシグナル

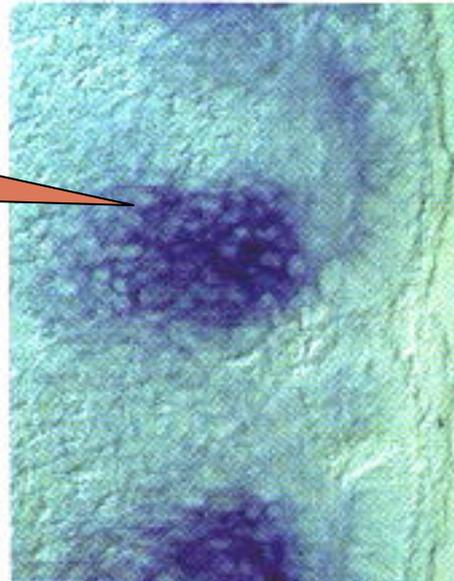
- 許容的シグナル
  - ECM
    - ✦ ファイブロネクチン
    - ✦ コラーゲン (I, IV, VI型)
    - ✦ ラミニン
- 反発シグナル
  - ECM
    - ✦ コンドロイチン硫酸
    - ✦ ピーナッツアグルチニン
  - Eph/ephrin



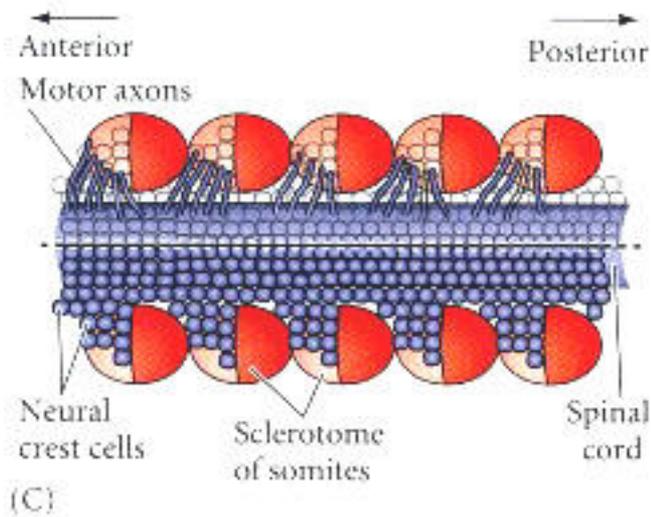
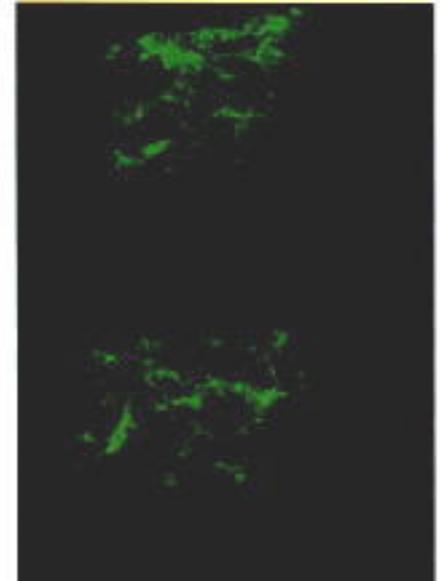
Flanagan and Vanderhaeghen, 1998

体節後半部における  
ephrinB1の発現

Ephrin

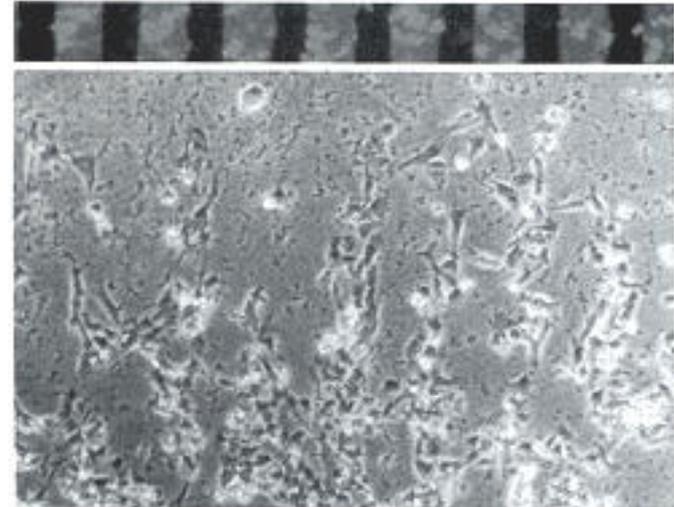


Neural crest cells



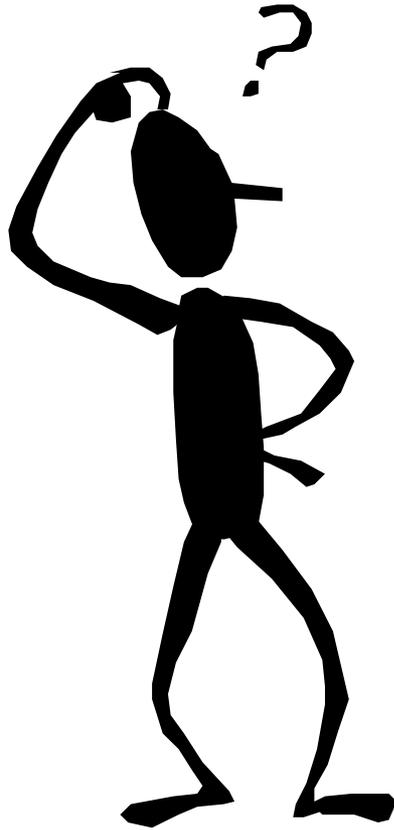
(C)

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

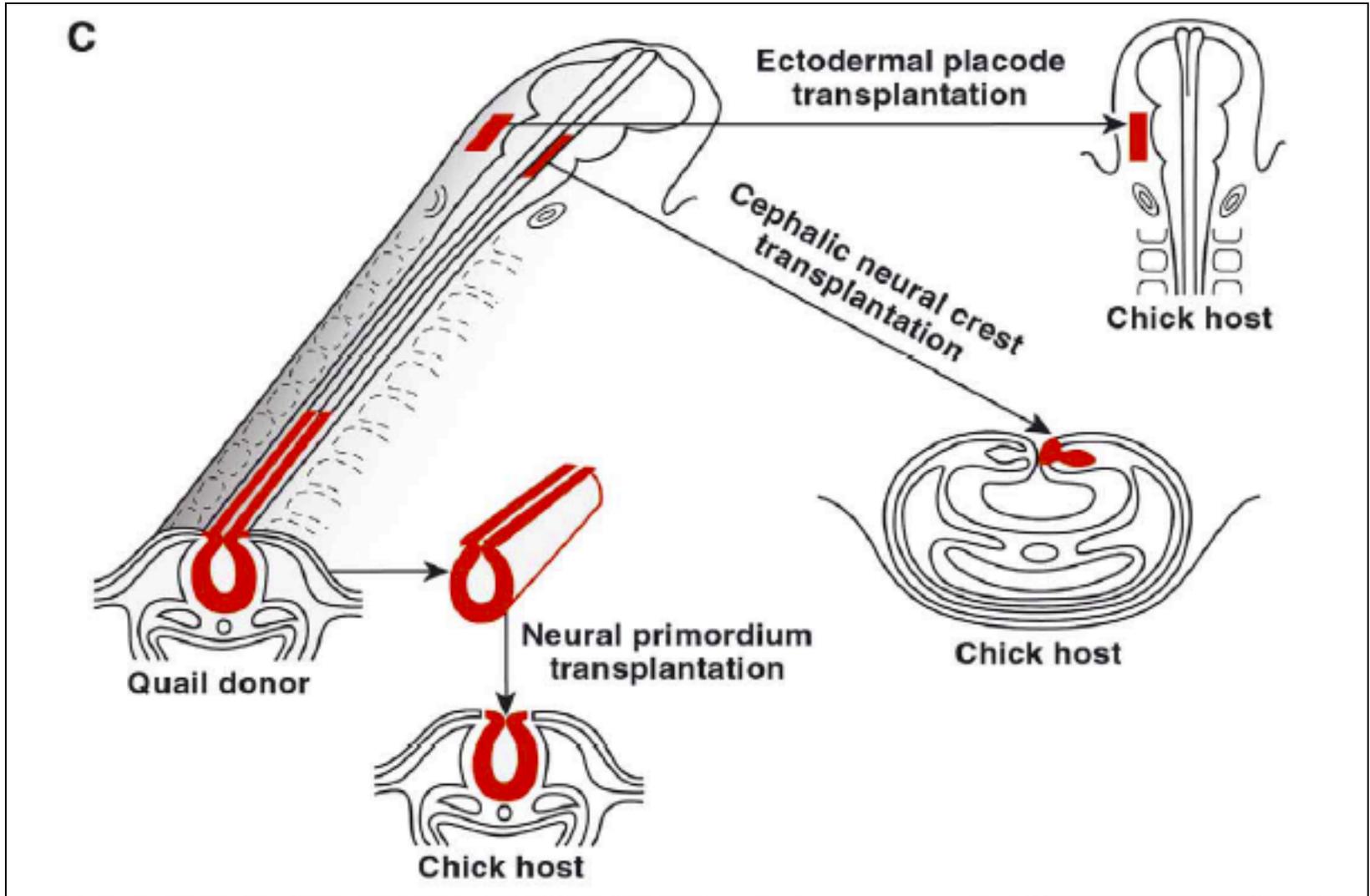


(B)

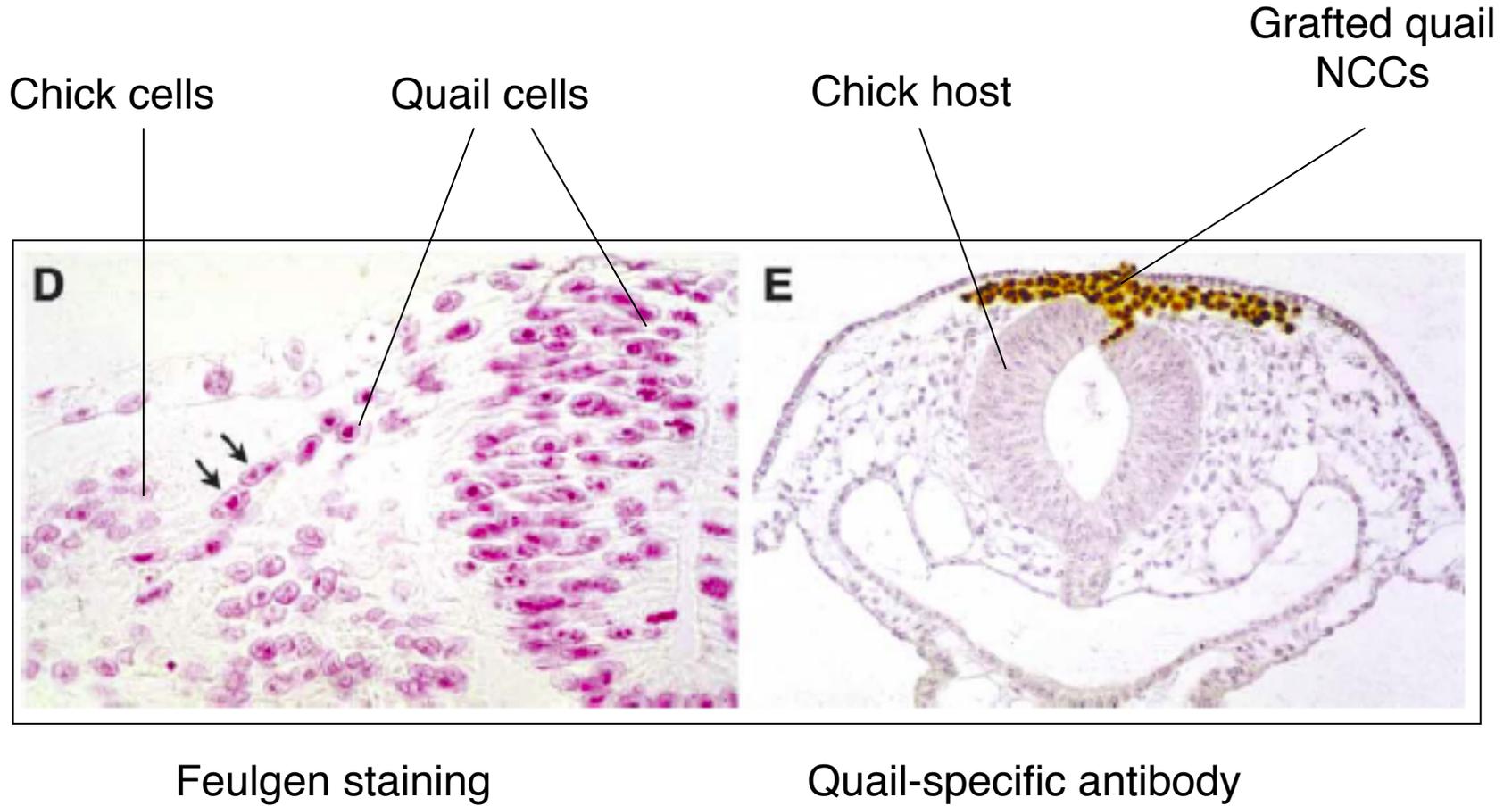
# 神経堤を可視化する？



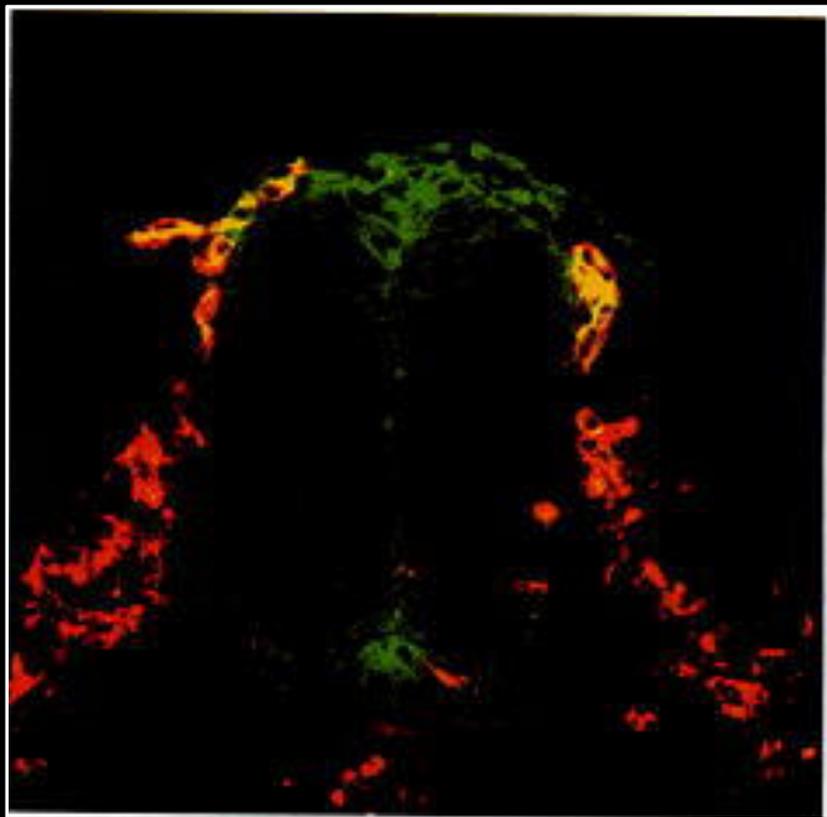
# 神経堤の移植



# 移植されたウズラ由来の神経堤細胞

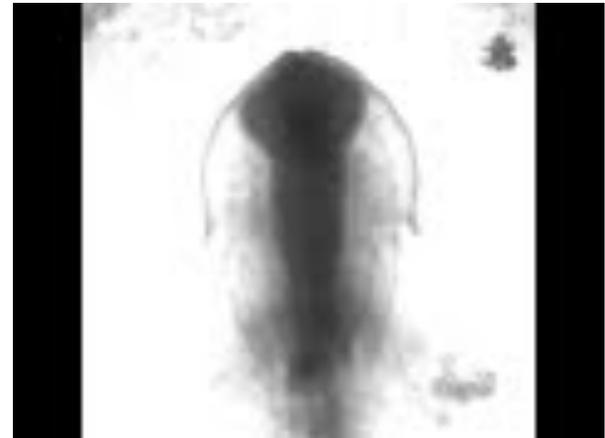
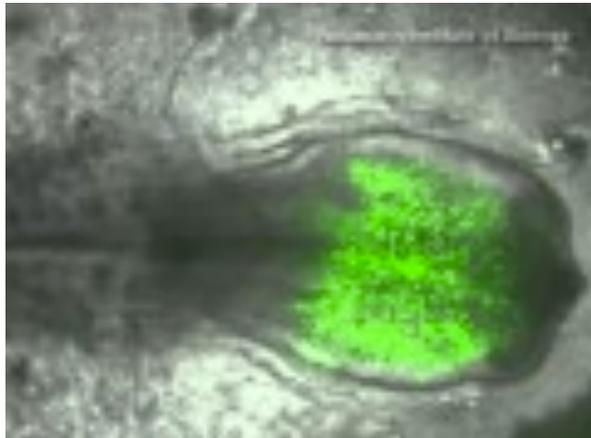


# 神経堤細胞の可視化: HNK-1 染色



緑: 抗RhoB染色  
赤: HNK-1染色

# 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



# 全胚培養下における哺乳類の胚発生

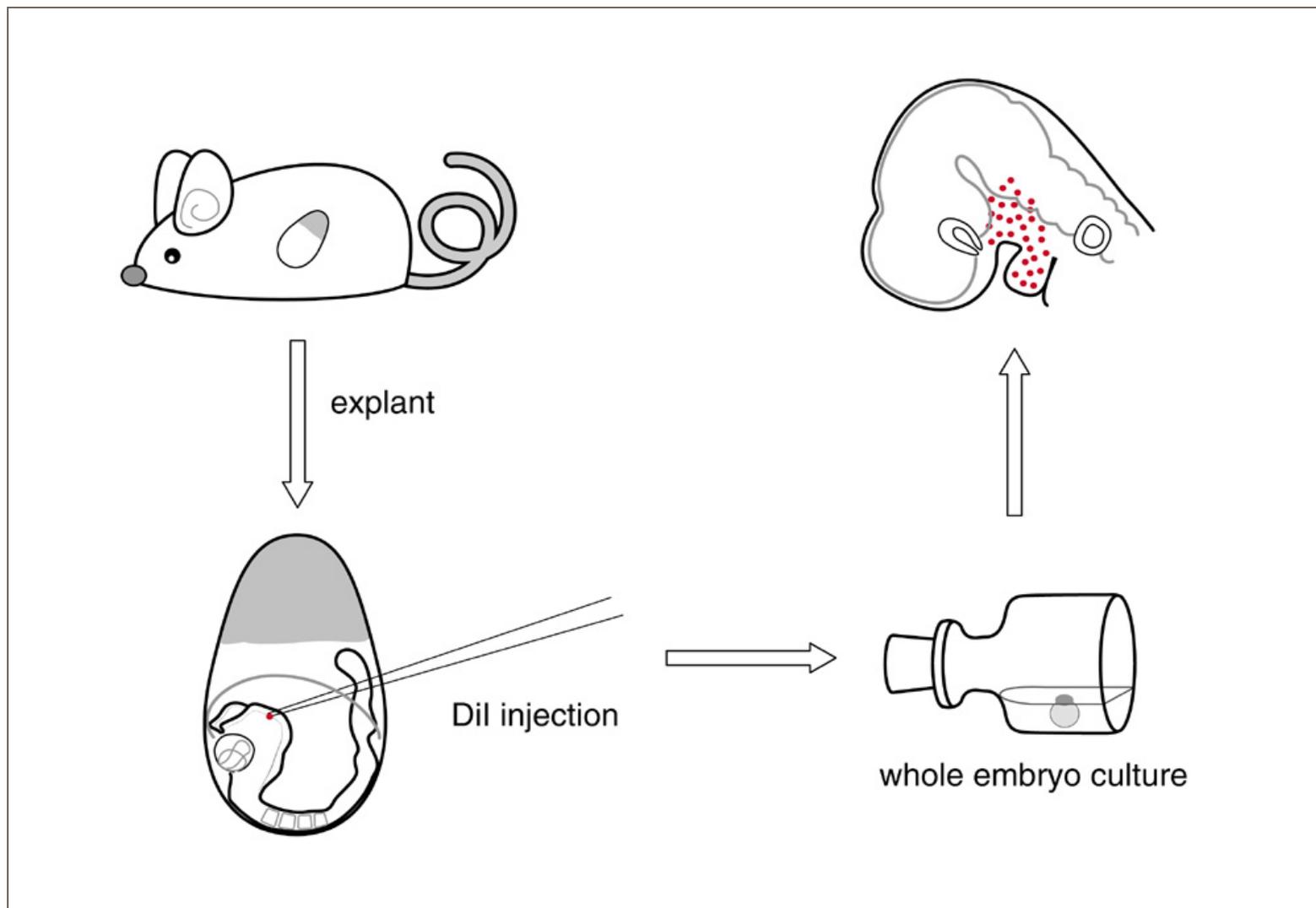


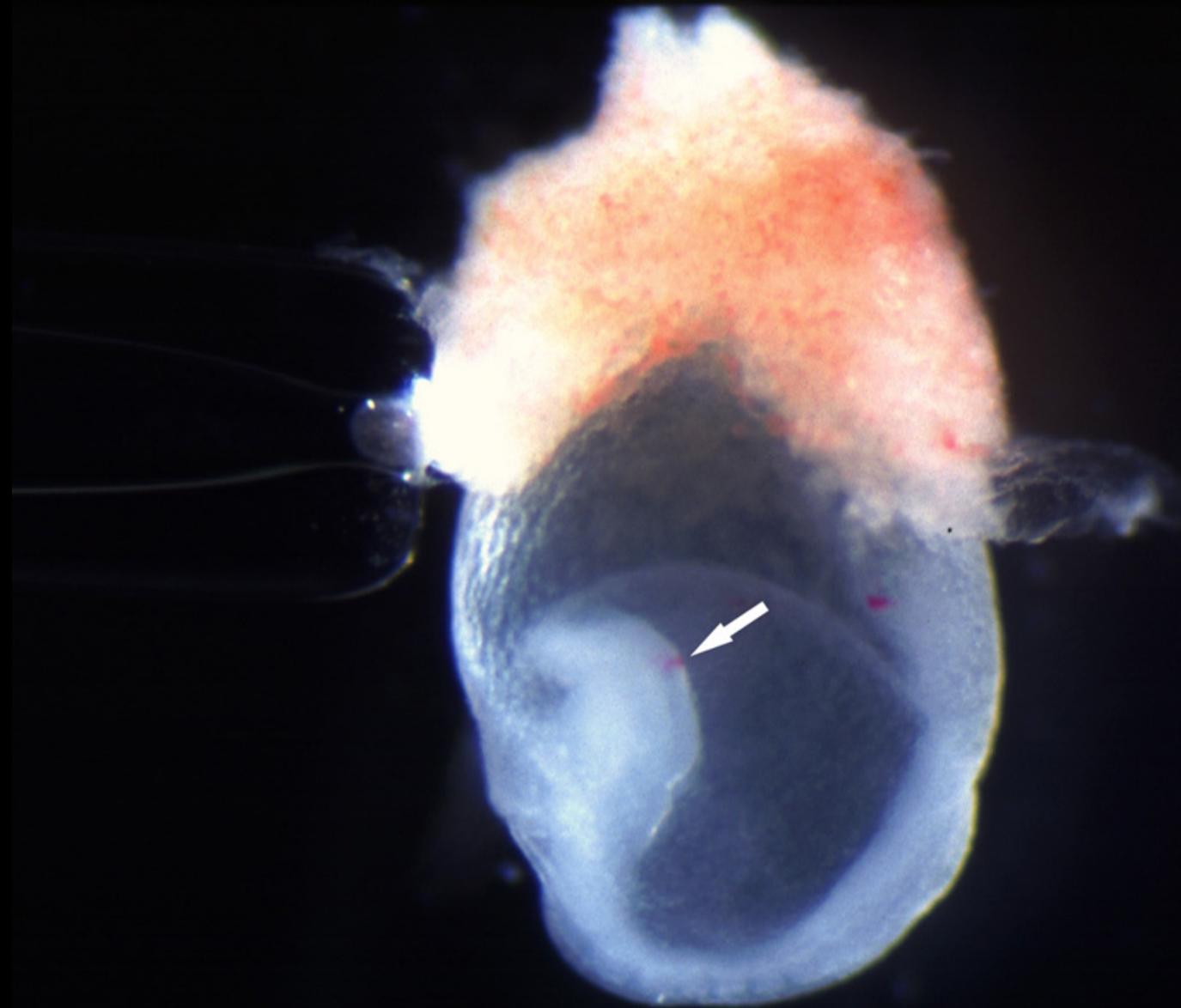
培養開始：  
頭部ヒダ期

24時間後

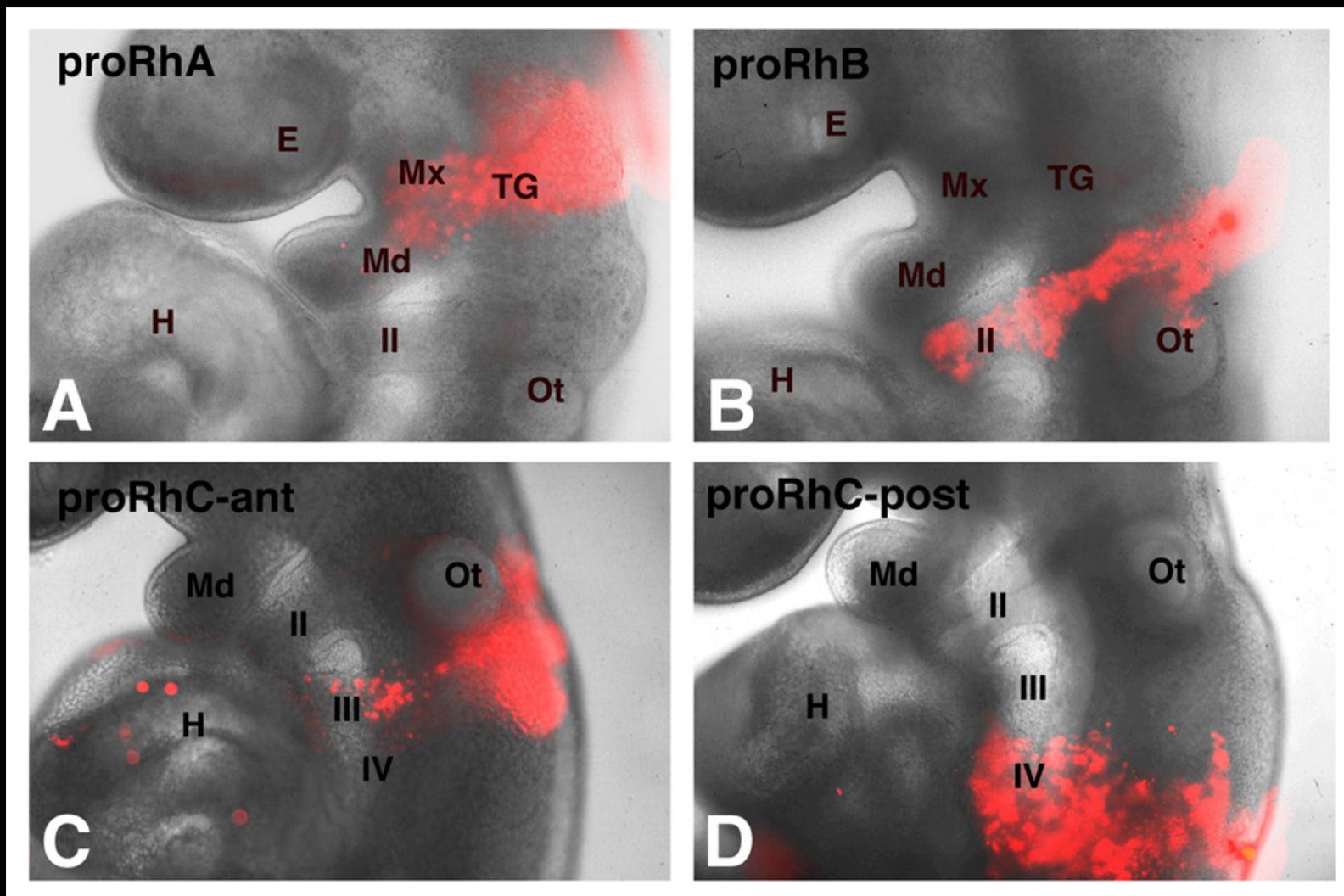
48時間後

# 全胚培養法による神経堤細胞の標識

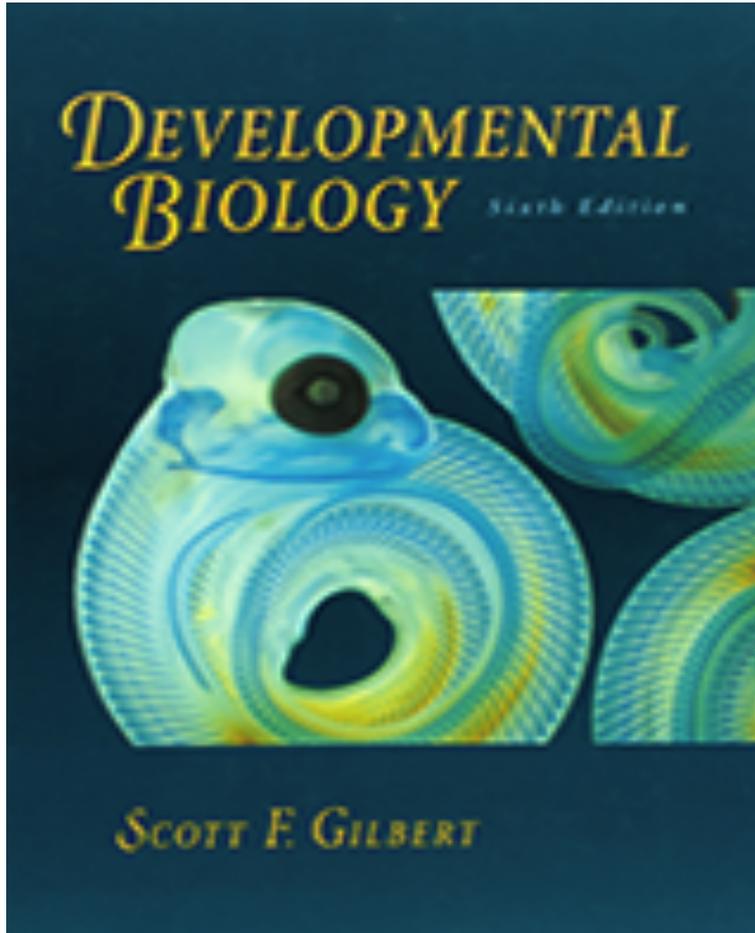




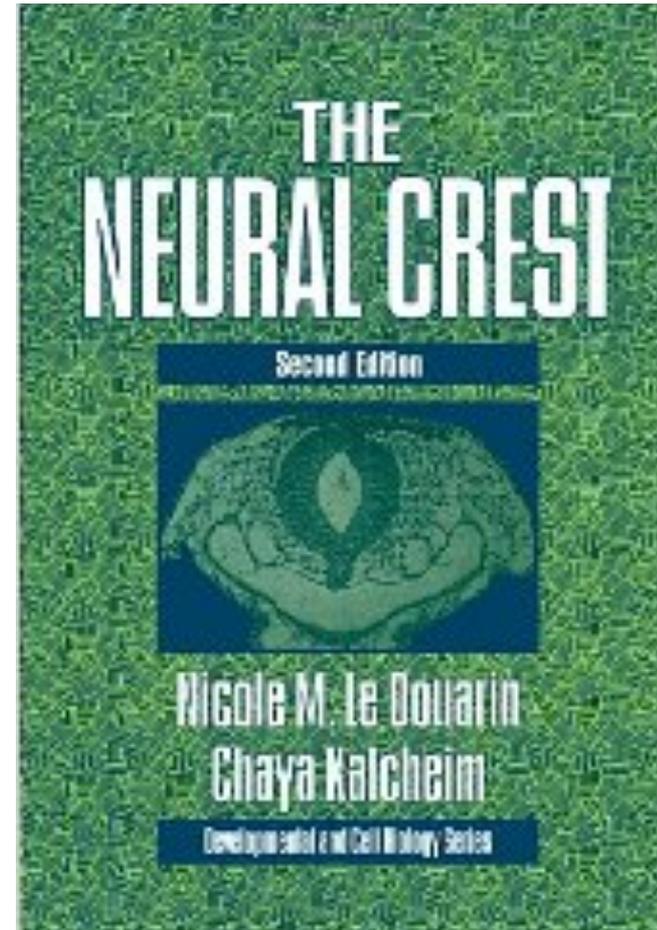
# Dil標識による頭部神経堤細胞移動の追跡



# 専門書に長く引用される論文を書きたい



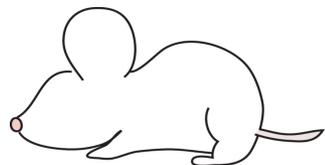
Scott Guilbert:  
Developmental Biology, Sinauer  
Associates, 2000



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

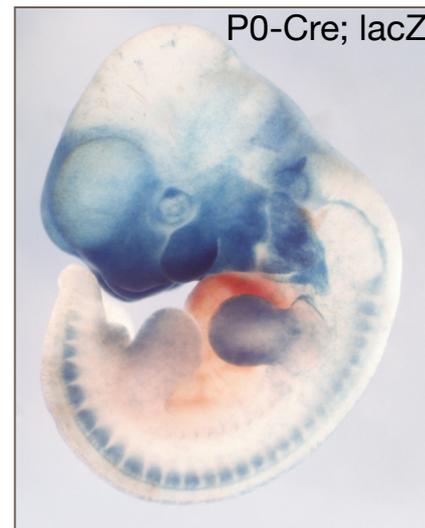
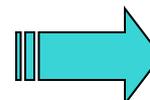
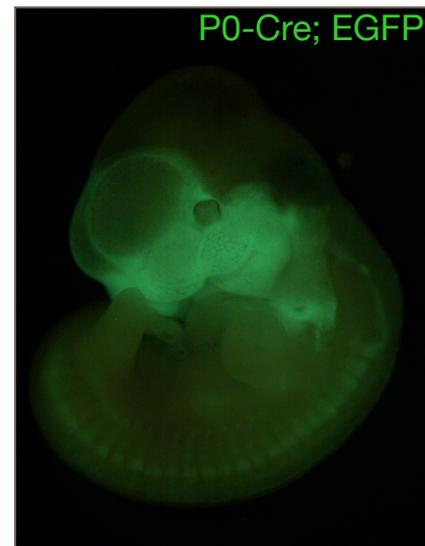
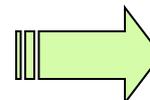
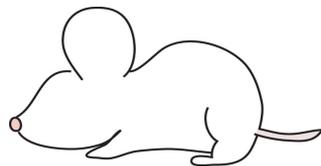


rabbit  $\beta$ -globin intron



**X**

**Cre-mediated  
recombination**



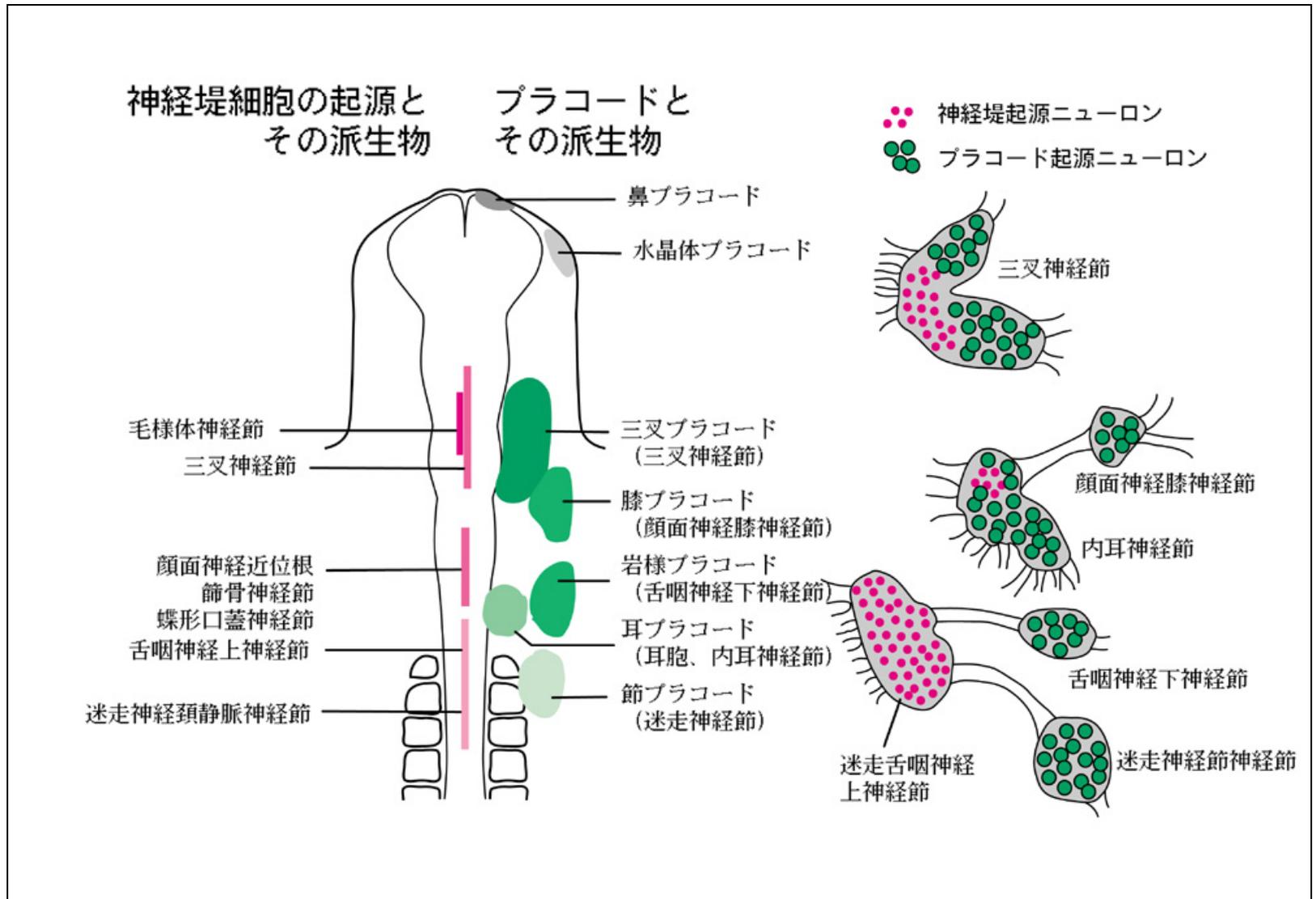
*Yamauchi et al., Dev Biol, 1999*  
*Kawamoto et al., FEBS Lett, 2000*

# 第10章まとめ（2）



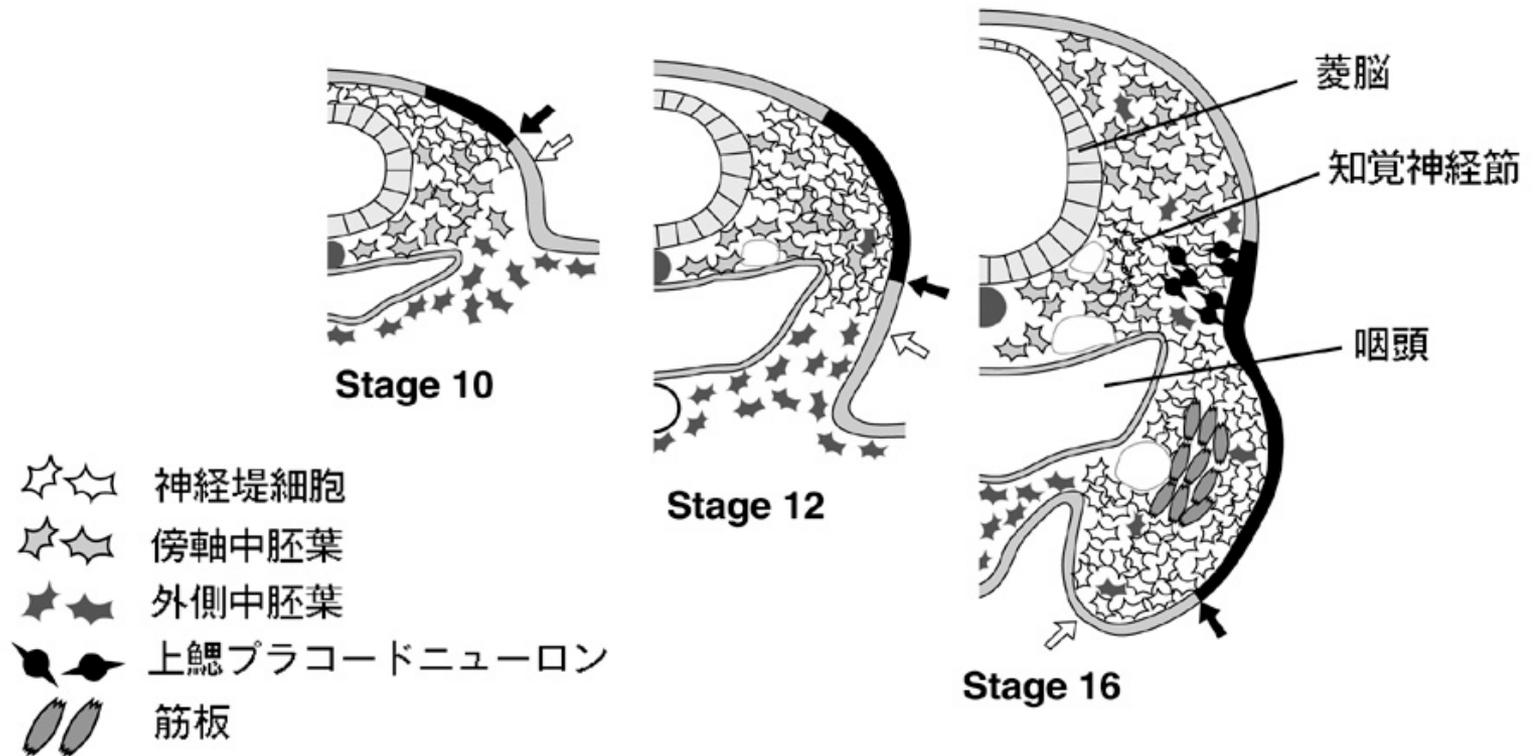
- ニューロンの起源
  - 神経上皮 neuroepithelium
  - 神経堤 neural crest
  - 外胚葉プラコード ectodermal placode

# 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

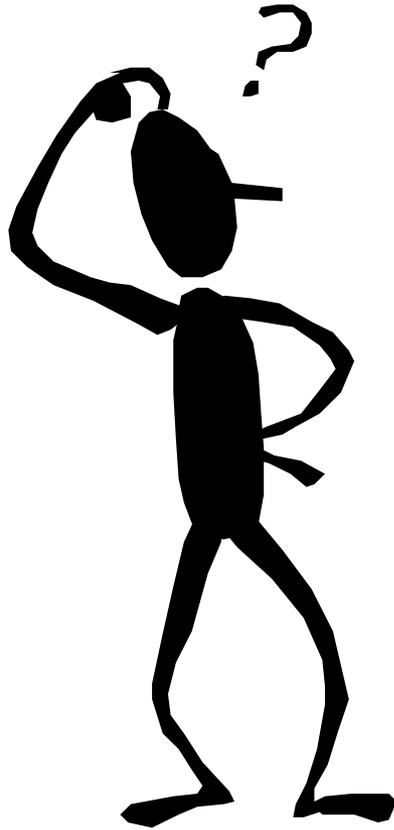


# 第10章まとめ（3）



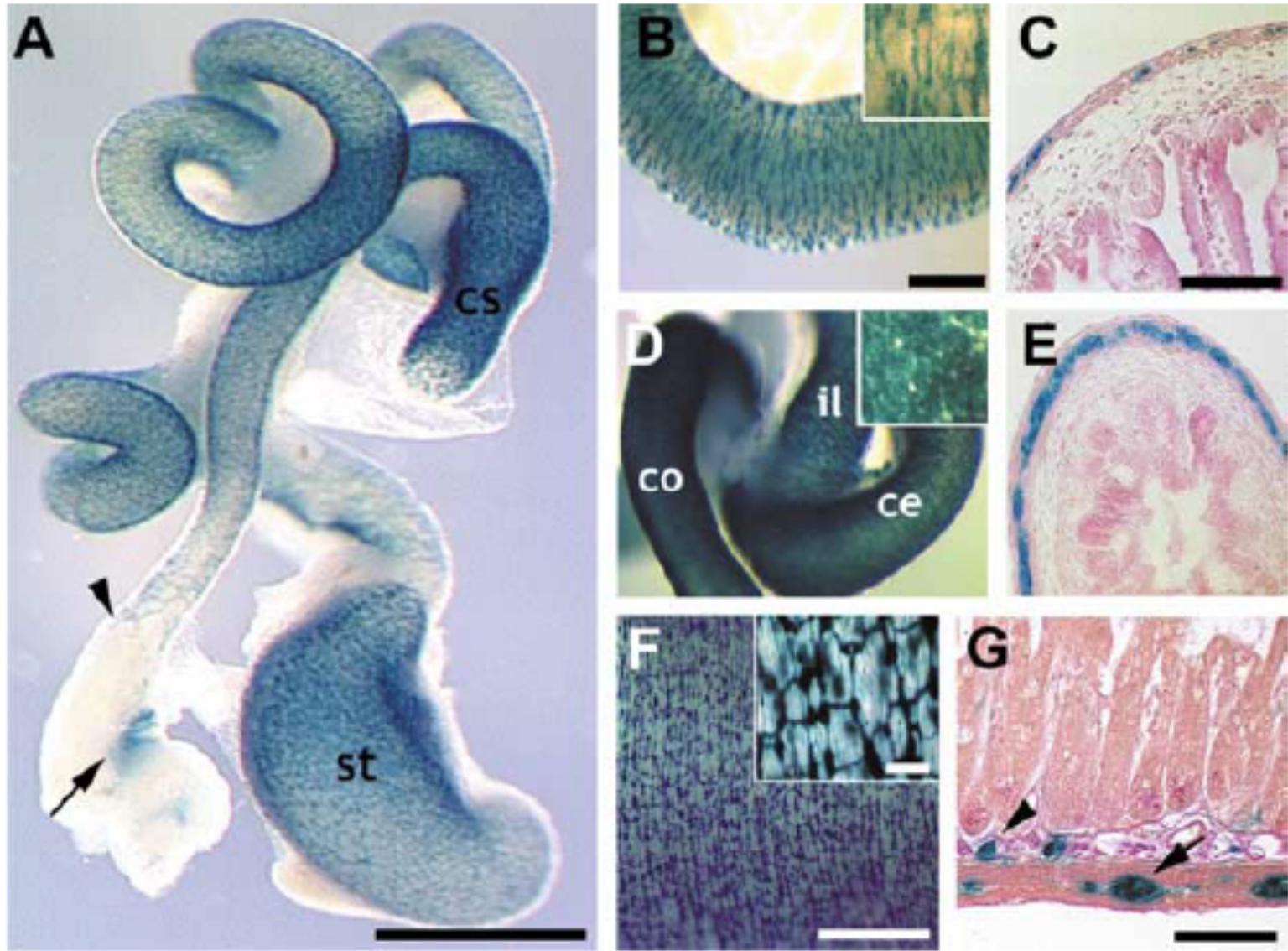
- 脊髄後根（背側）：感覚神経入力
- 脊髄前根（腹側）：運動神経出力
- 脊髄近傍の神経節
  - 脊髄後根神経節
    - ✦ 知覚ニューロン+衛星細胞
  - 交感神経幹神経節、椎体前神経節
    - ✦ 節後ニューロン
  - 副交感神経節
    - ✦ 節後ニューロン

# 神経堤の発生異常

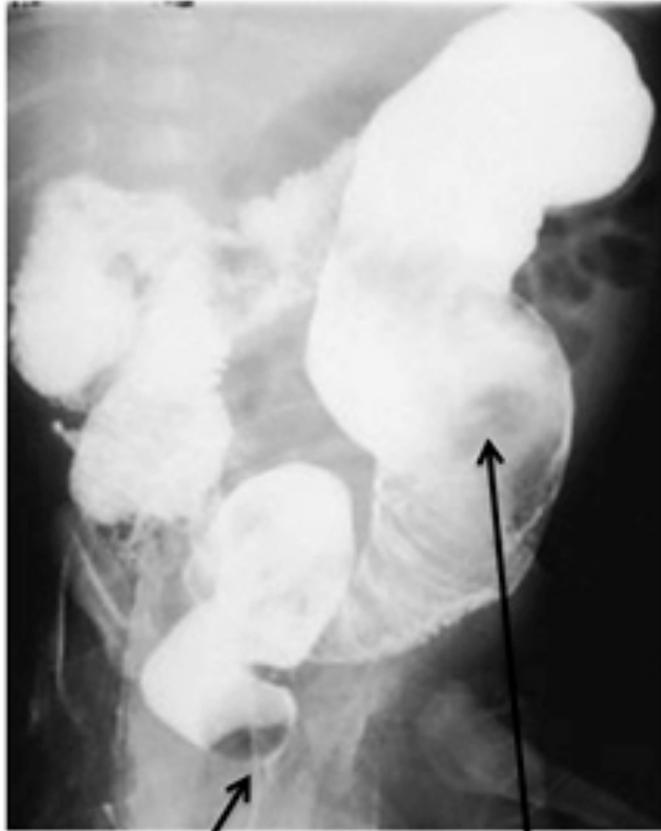


第4章も参照！

# 神經堤細胞→腸管神經叢

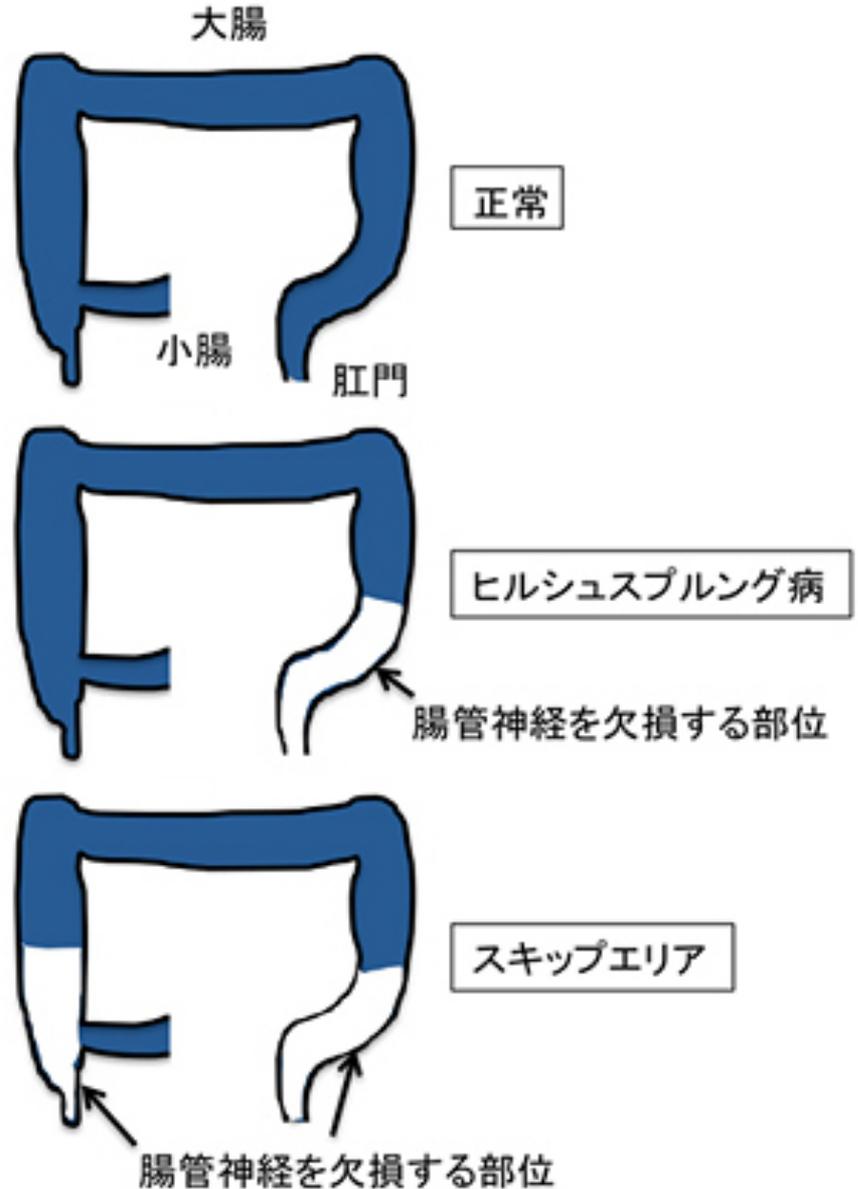


# ヒルシュスプルング病



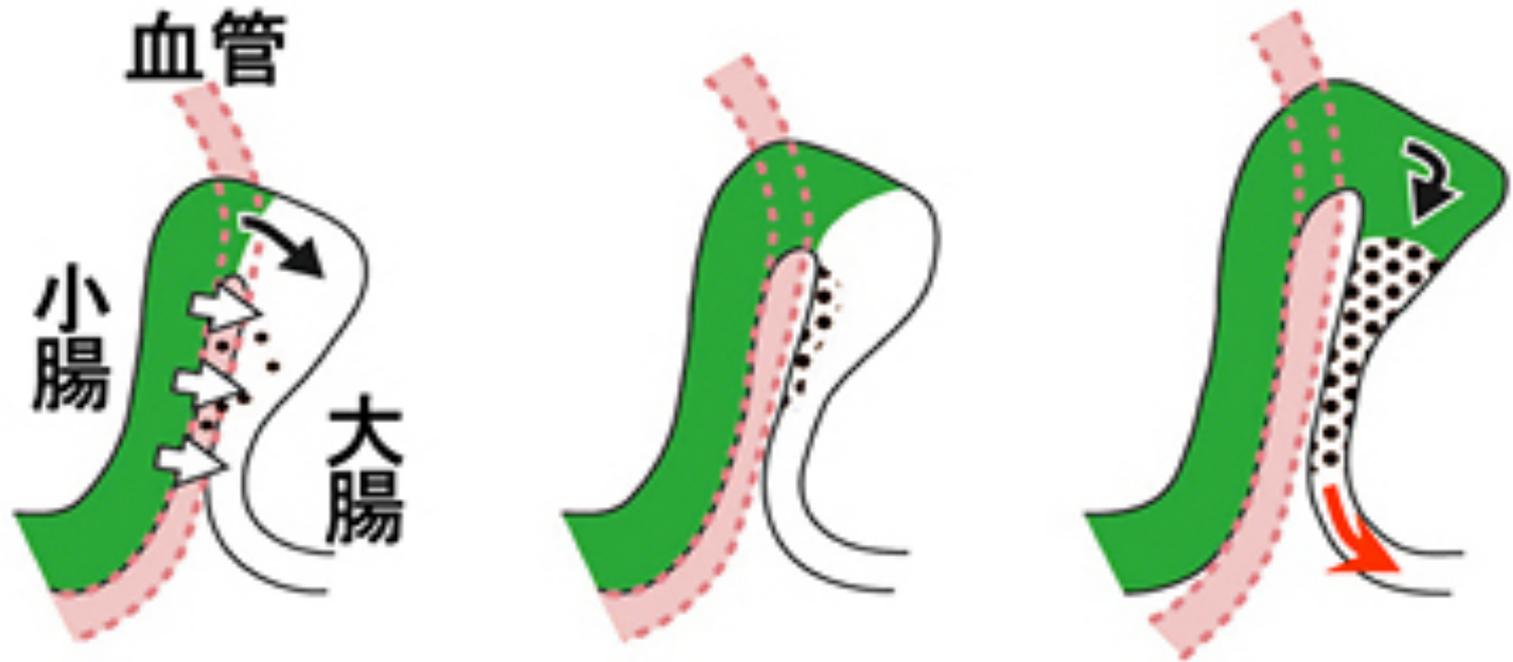
腸管神経を欠損する部位

通過障害のため拡張した大腸



# ヒルシュスプルング病

新たに明らかになった移動経路

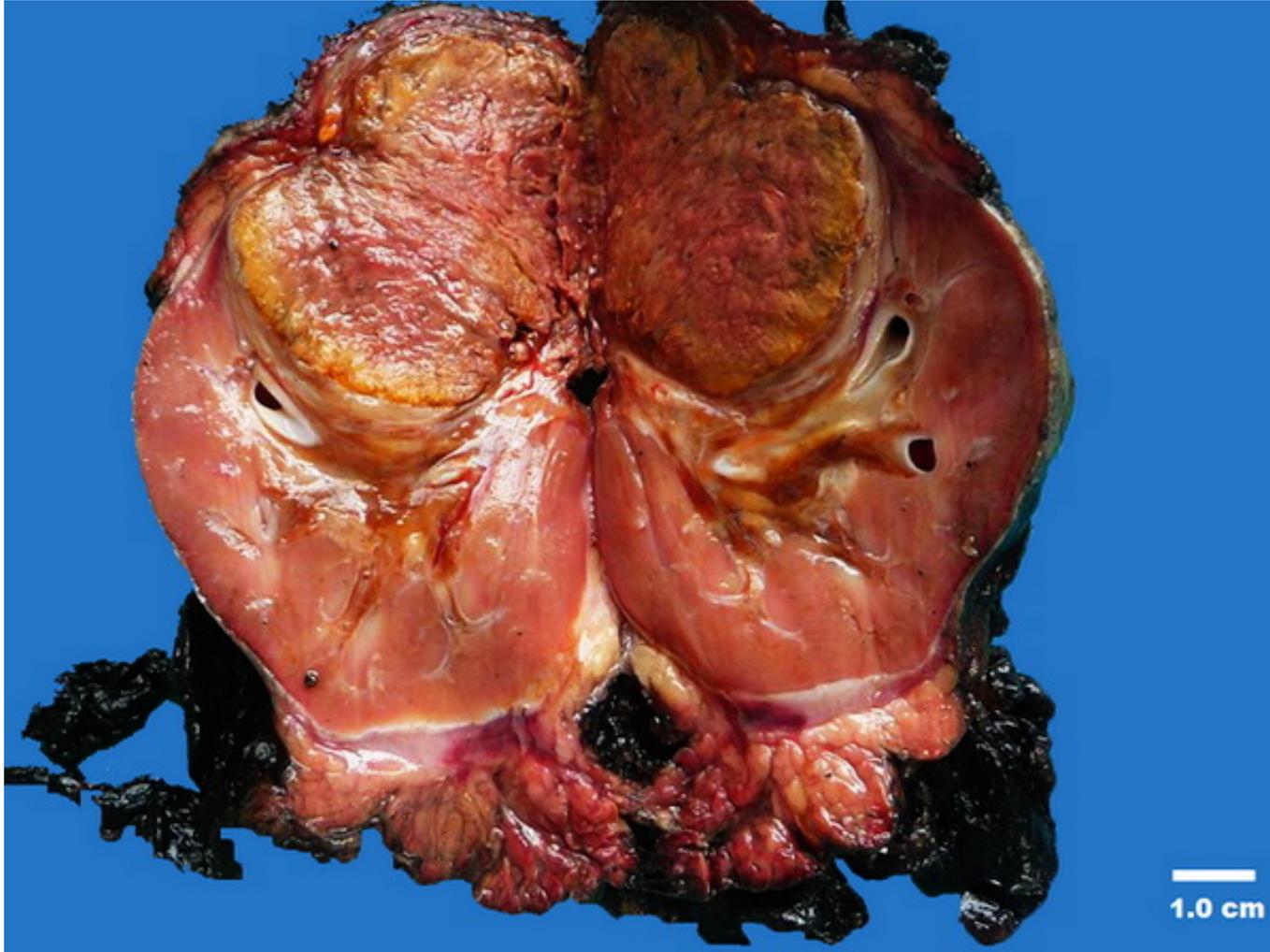


胎令10.5-12.5日



腸管膜を横断する  
神経前駆細胞

# 副腎髓質の神経芽腫



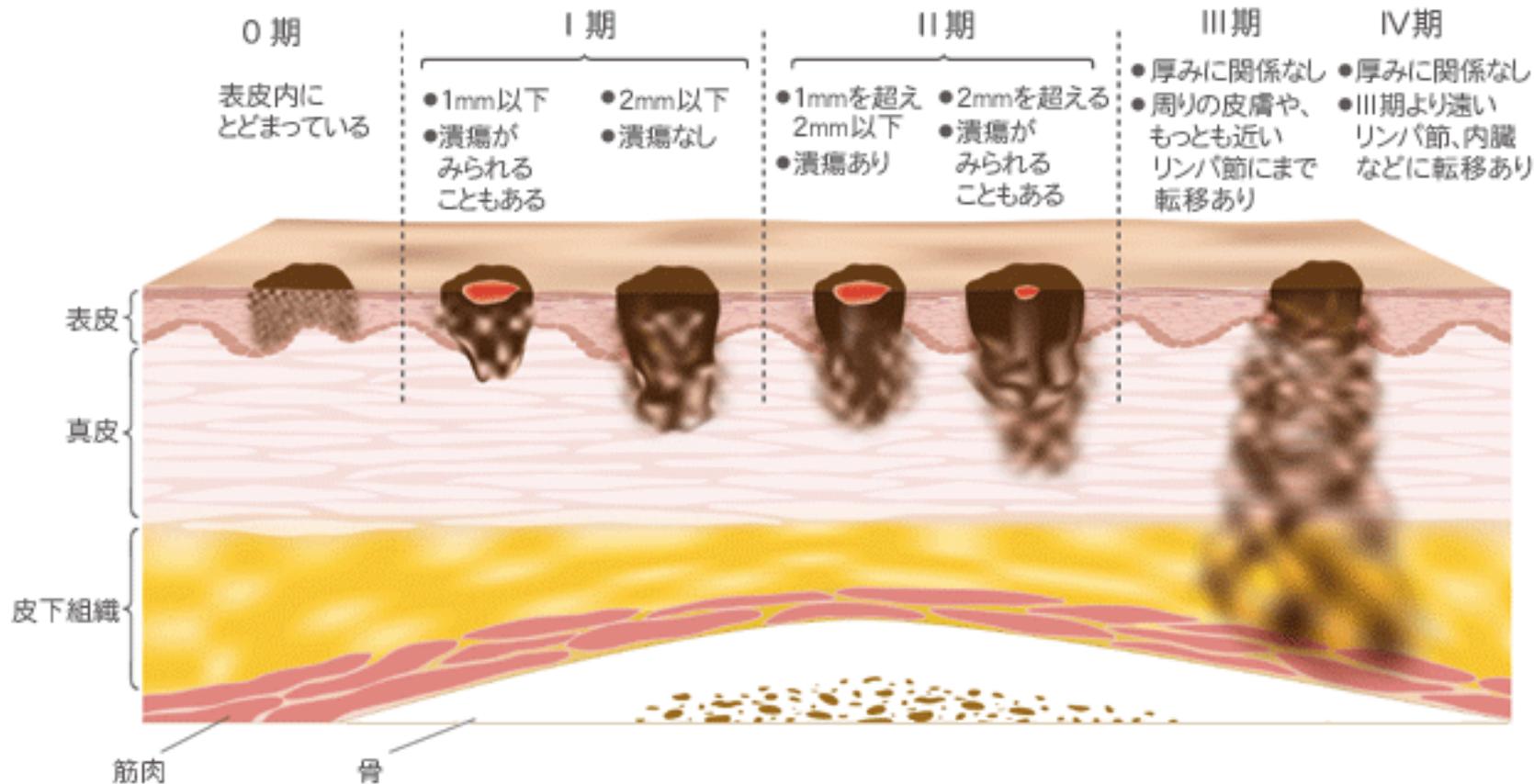
Comments:  
Post-chemotherapy specimen of an adrenal neuroblastoma from a 9 y/o boy. Microscopic examination showed largely necrotic tumor surrounded by a rim of uninvolved adrenal tissue. Case courtesy of: Drs. Rouas Lamiaa and Alhamany Zaitouna, Children's Hospital of Rabat, Morocco.

# 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

