

2019年6月19日

医学部発生学（5）

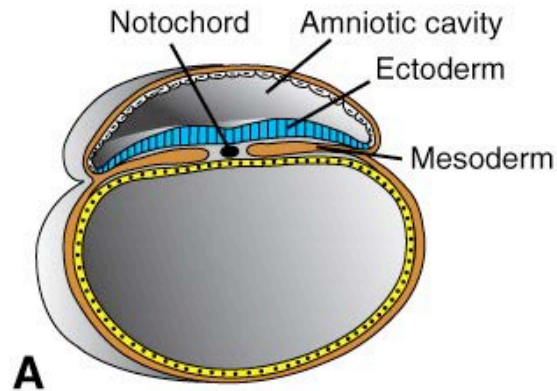
神経管形成－神経堤細胞

医学系研究科 発生発達神経科学分野 助教 吉川 貴子

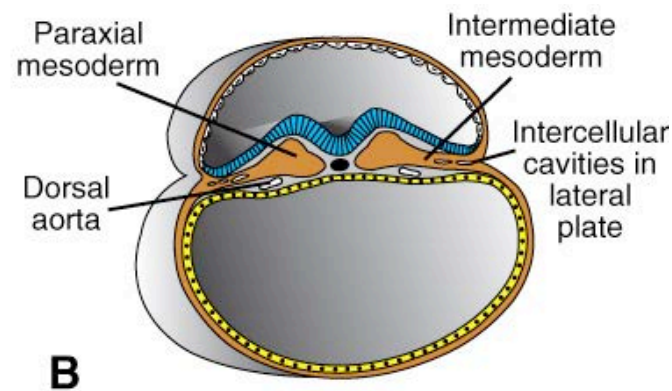
- 胚盤の折れたたまり
 - 入れ子状の管状構造 tube-within-a-tube body plan
- 腸管の領域化
 - 前腸 foregut
 - 中腸 midgut
 - 後腸 hindgut
- 胚内体腔の形成
 - 壁側中胚葉 somatic mesoderm
 - 臓側中胚葉 splanchnic mesoderm
- 神経管形成
 - 神経堤細胞の脱上皮、遊走

胚盤の折れたたまり

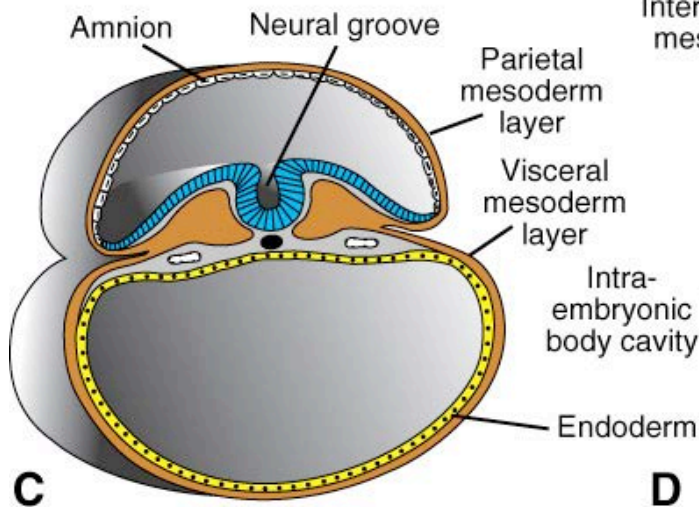
発生第17日



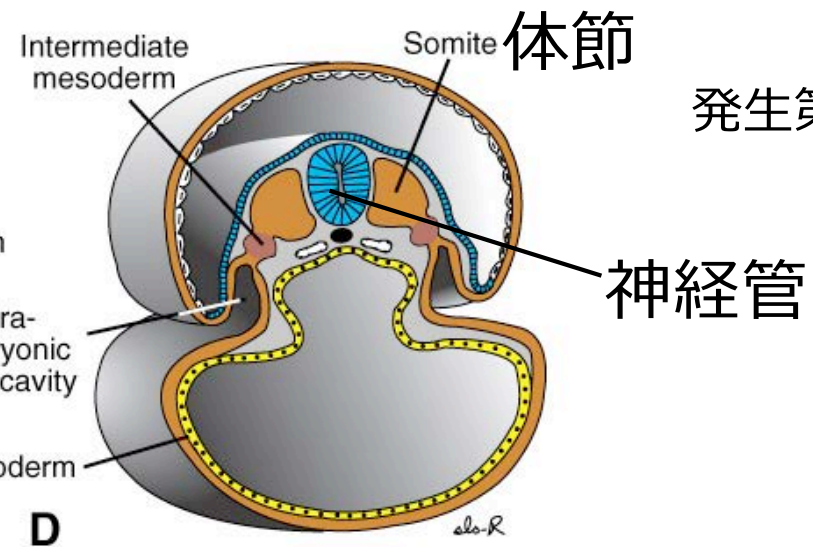
発生第19日



発生第20日



発生第21日



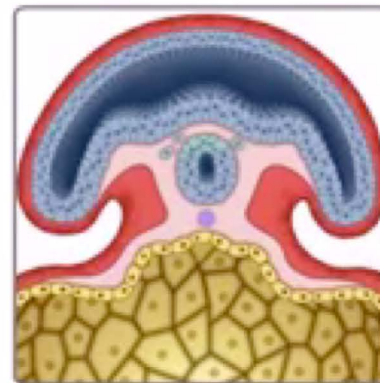
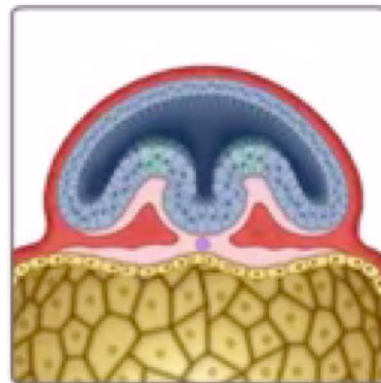
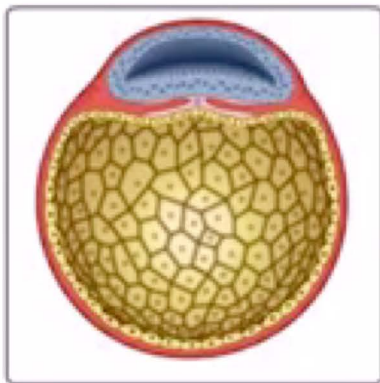
外胚葉

中胚葉

内胚葉

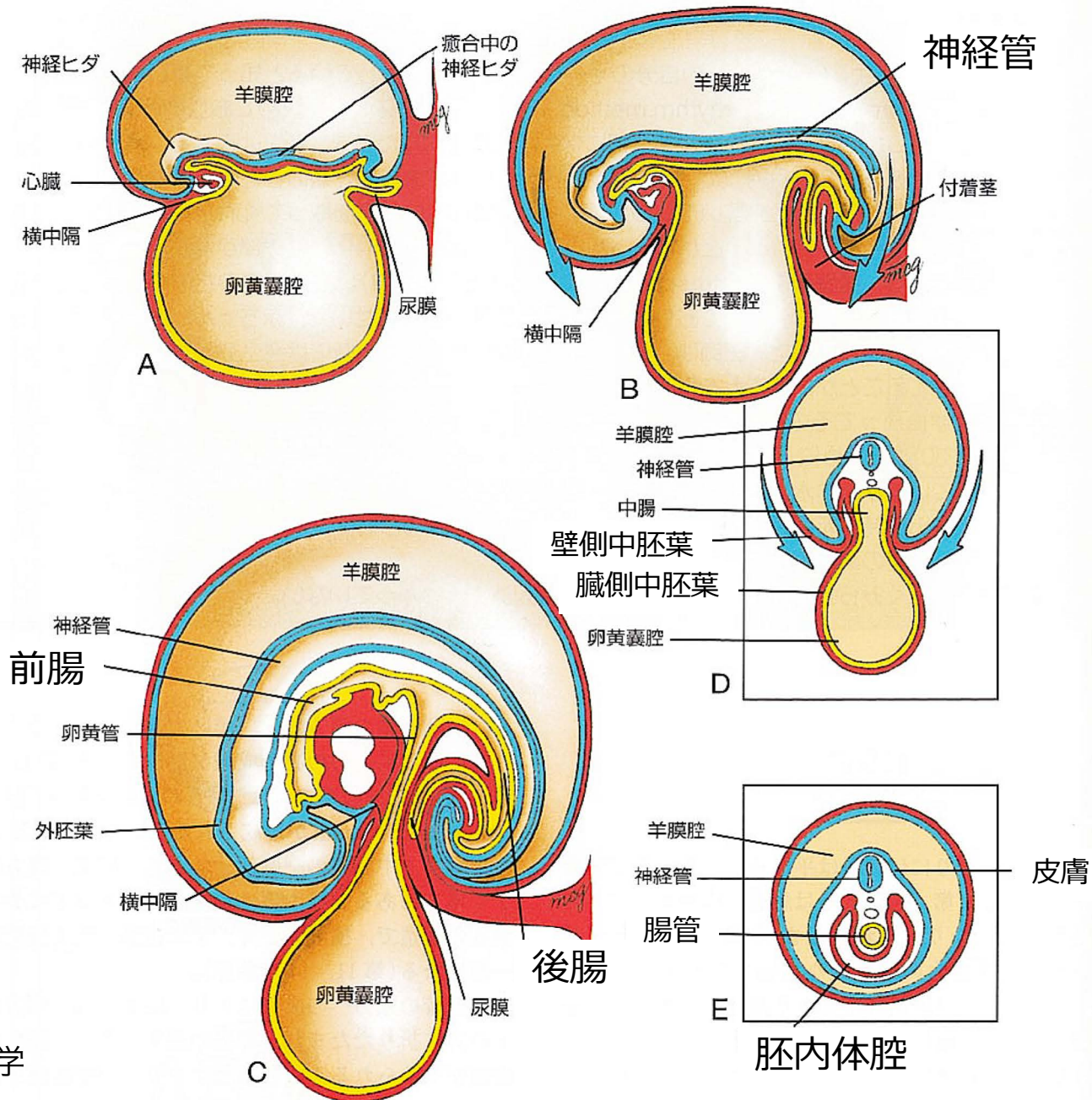
Neurulation

Neurulation marks the beginning of the formation of the central nervous system and is the process whereby the neural plate forms into a neural tube.



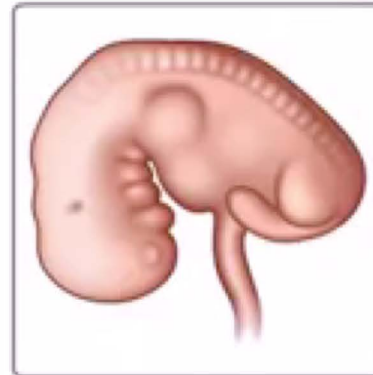
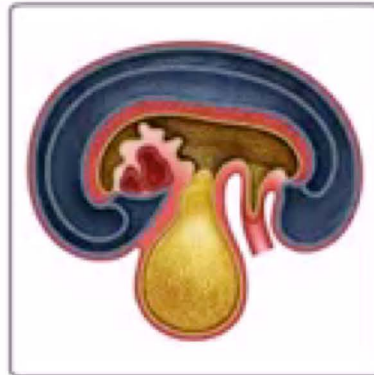
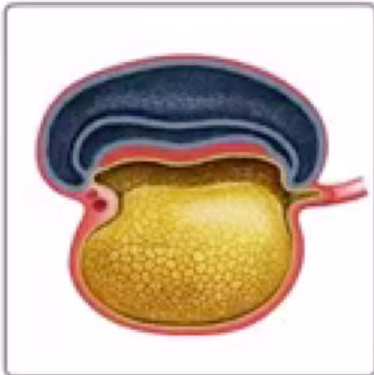
<https://www.youtube.com/watch?v=IGLexQR9xGs>

胚盤の折れたたまり



Embryonic folding

From the fourth week of development, the embryo undergoes a rapid development in size and shape. The trilaminar disc undergoes a process called embryonic folding to create a basic three dimensional human body plan.



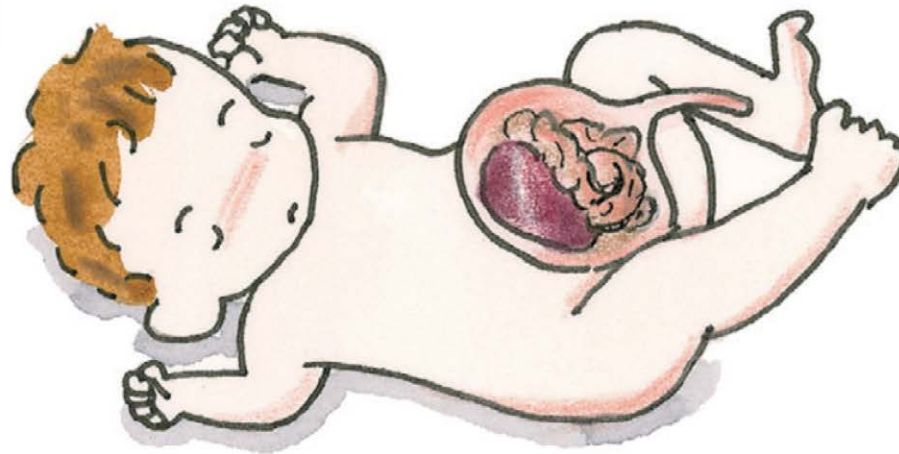
前体壁欠損

臍帯ヘルニア

- ヘその緒（臍帯）の中に腹腔内臓器（胃、腸、肝臓など）が脱出した状態である。50%以上で重症奇形の合併がみられる。

臍帯ヘルニアの特徴

ヘその緒の中に
内臓が脱出して
しまっている

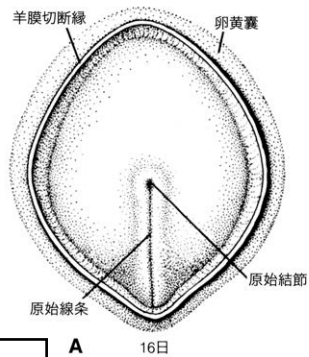


神経管形成

- 神経板・神経堤の誘導 neural plate/neural crest
- 神経板の巻き上がり
- 神経管閉鎖 neural tube closure
- 神経堤細胞の遊走 migration of neural crest cells

神経管の形成

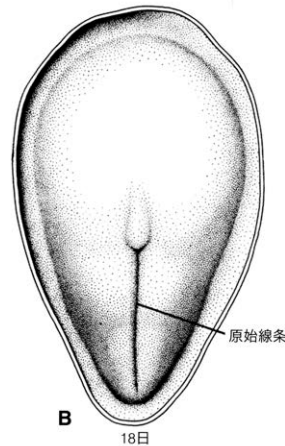
前



A

16日

後

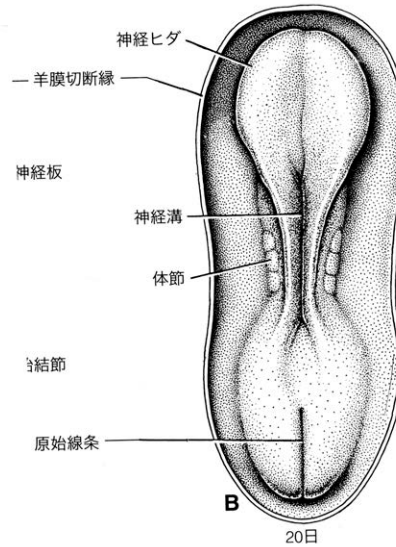


B

18日

胎生期 18日頃

原始線条の前側に神経板が形成される

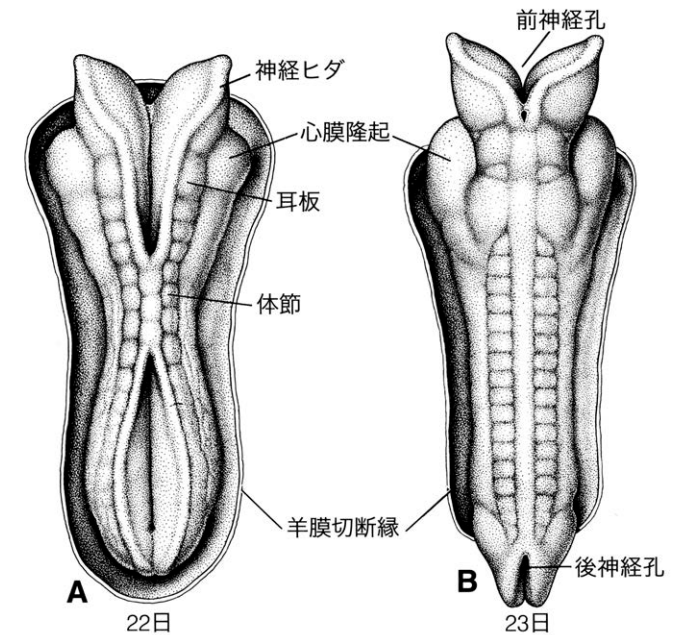


B

20日

胎生期 20日頃

神経板が陥入し、神経溝と神経ヒダが明瞭になる

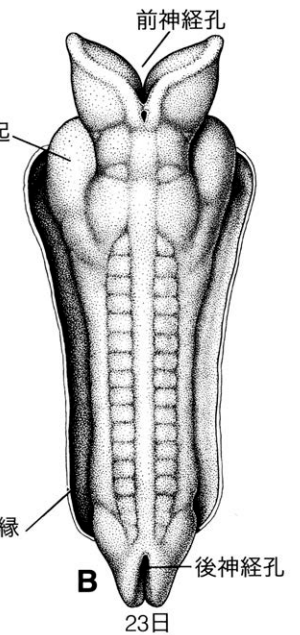


A

22日

胎生期 22日頃

神経ヒダの融合と神経管の形成が始まる



B

23日

胎生期 25日

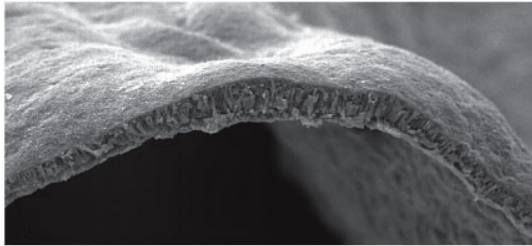
前神経孔が閉鎖

胎生期 27日

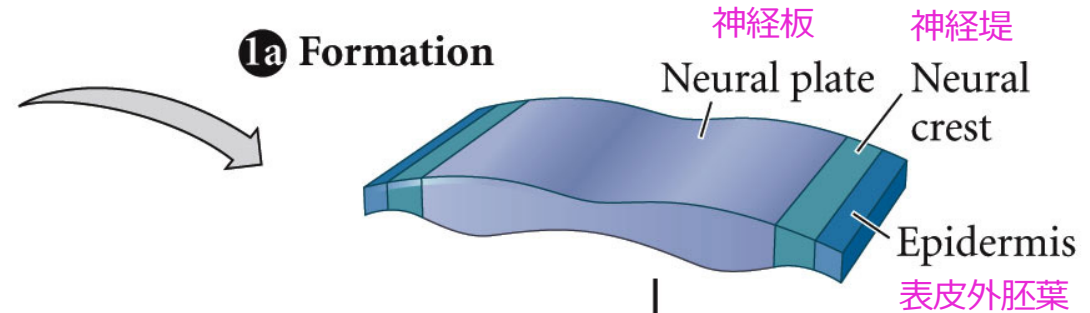
後神経孔が閉鎖

神経管の形成

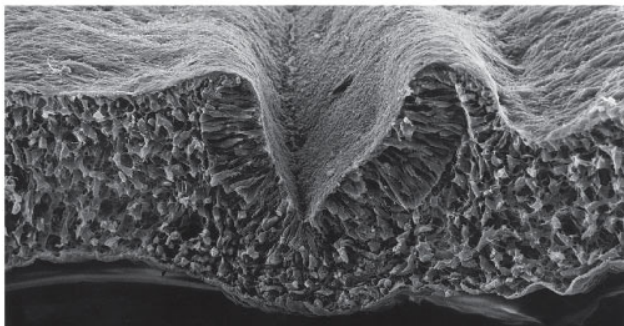
(A)



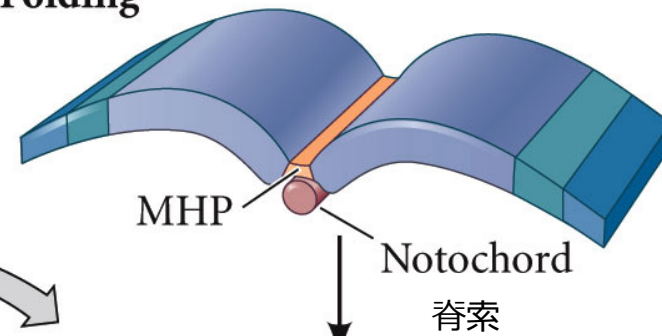
1a Formation



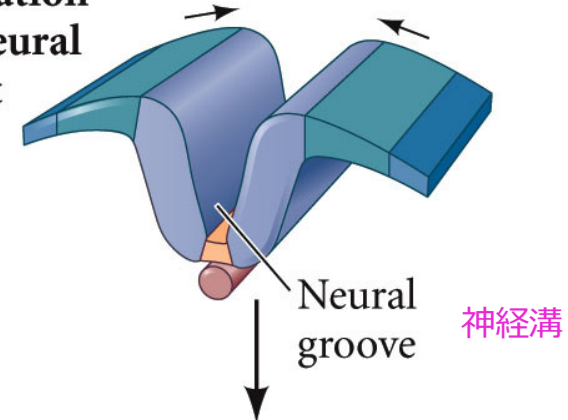
(B)



1b Folding

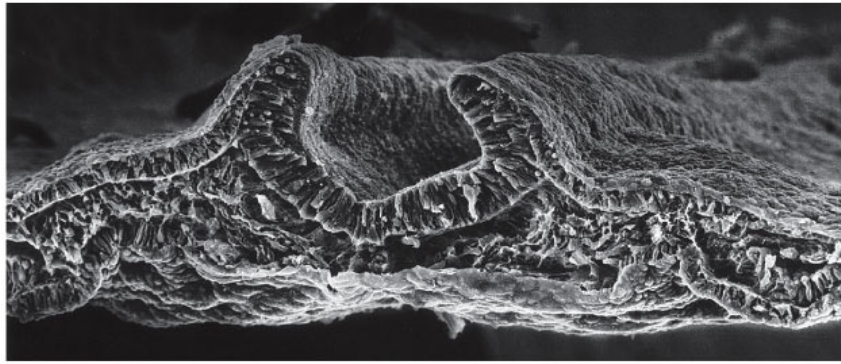


2 Elevation of neural crest

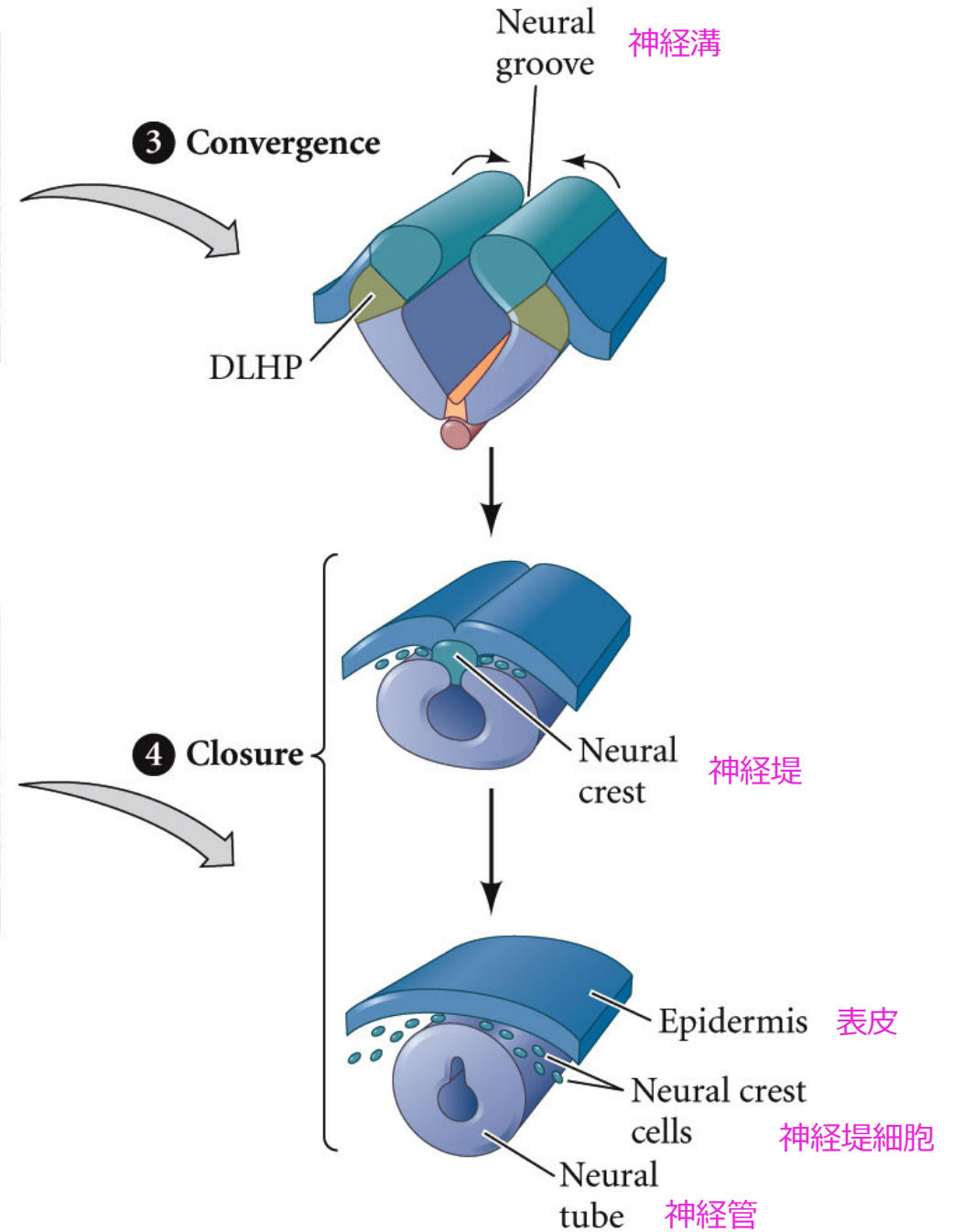
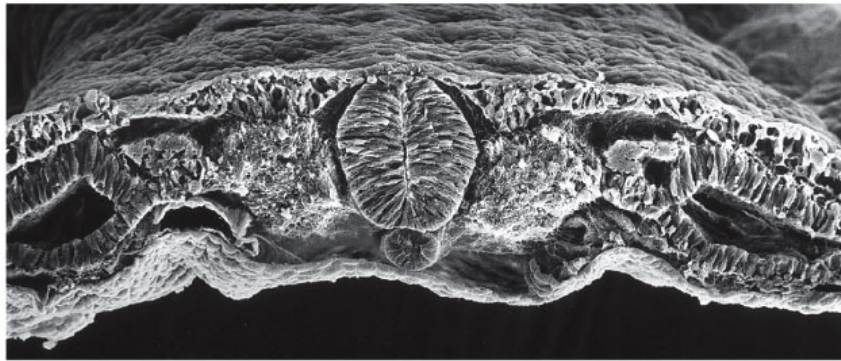


神経管の形成

(C)

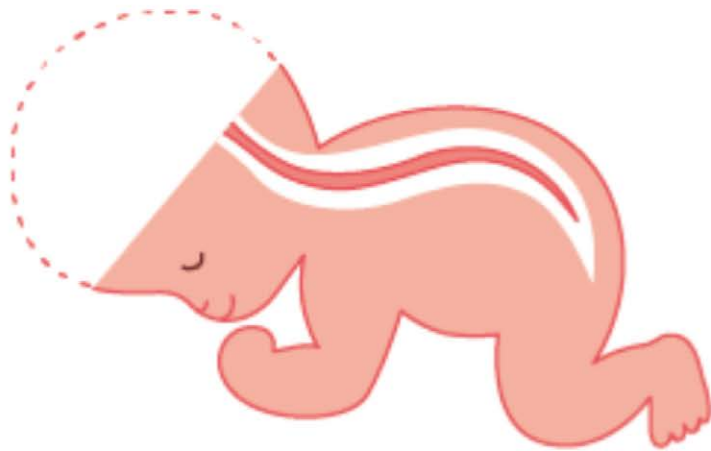


(D)



神経管閉鎖障害

無脳症



吻側(前側)の神経管閉鎖不全

二分脊椎症



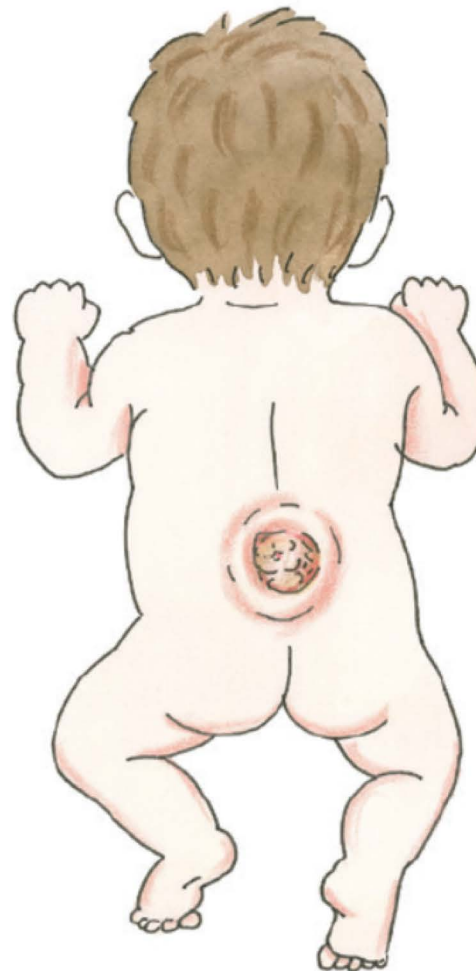
尾側(後側)の神経管閉鎖不全

二分脊椎症

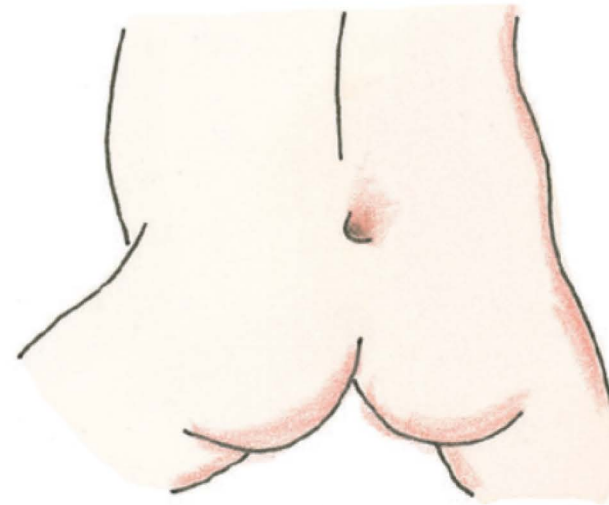
様々な二分脊椎

嚢胞性二分脊椎

脊髄や神経が外に出て嚢胞を形成している

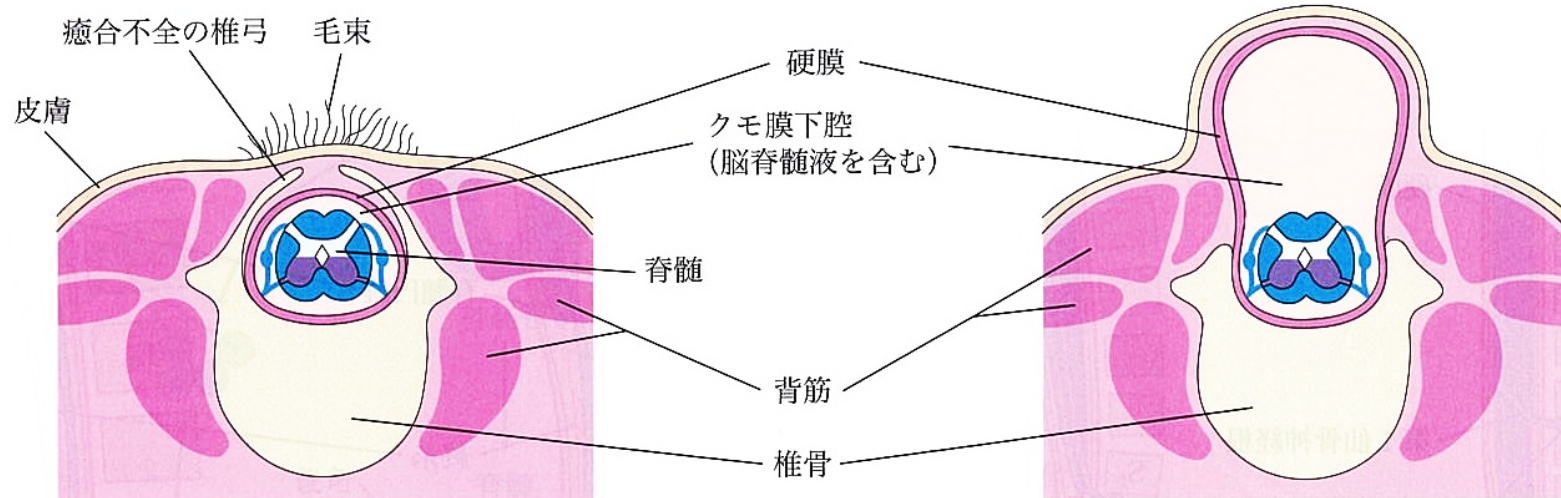


潜在性二分脊椎



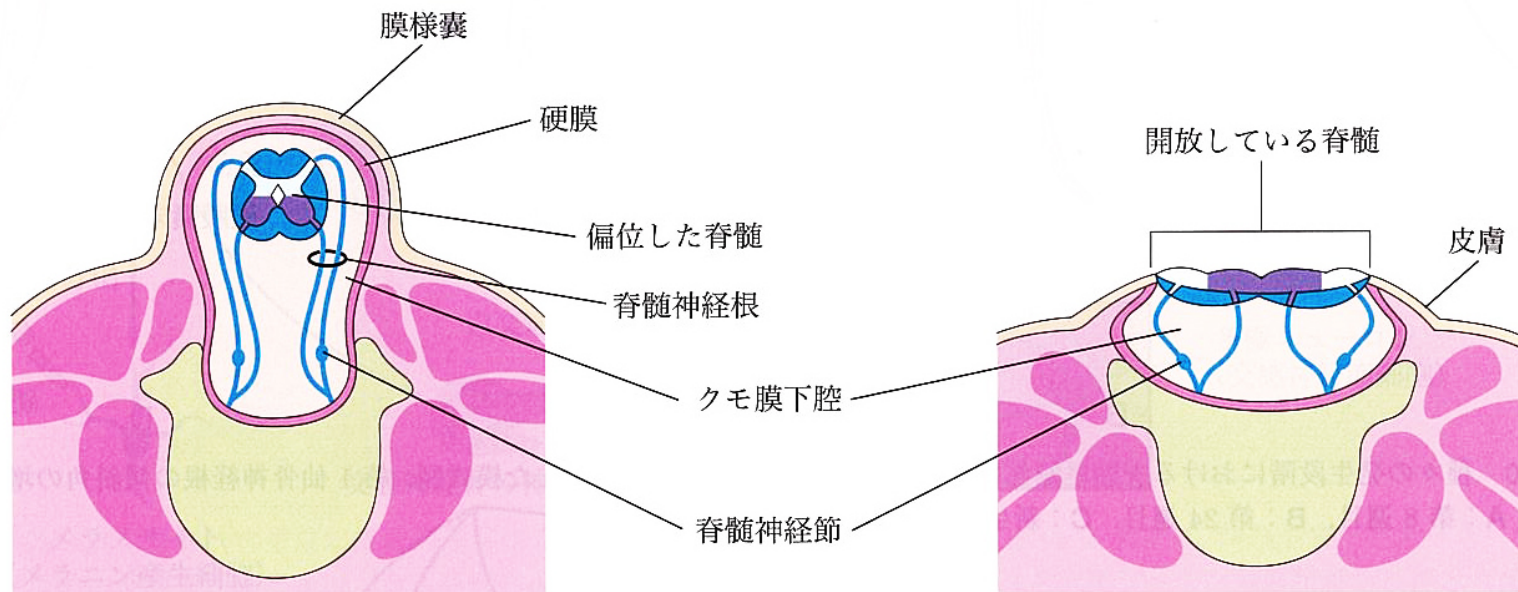
上図で、皮膚の凹みが脊髄腔までつながっているものを皮膚洞という

二分脊椎症



A 潜在性二分脊椎

B 髄膜瘤を伴う二分脊椎



C 髄膜脊髄瘤を伴う二分脊椎

D 脊髄裂を伴う二分脊椎

* B~D: 嚢胞性二分脊椎とよばれる

葉酸が神経管閉鎖障害の発症リスクを低減させる？



BENEFITS OF
FOLIC ACID
FOR
NEWBORNS



As much as

70%

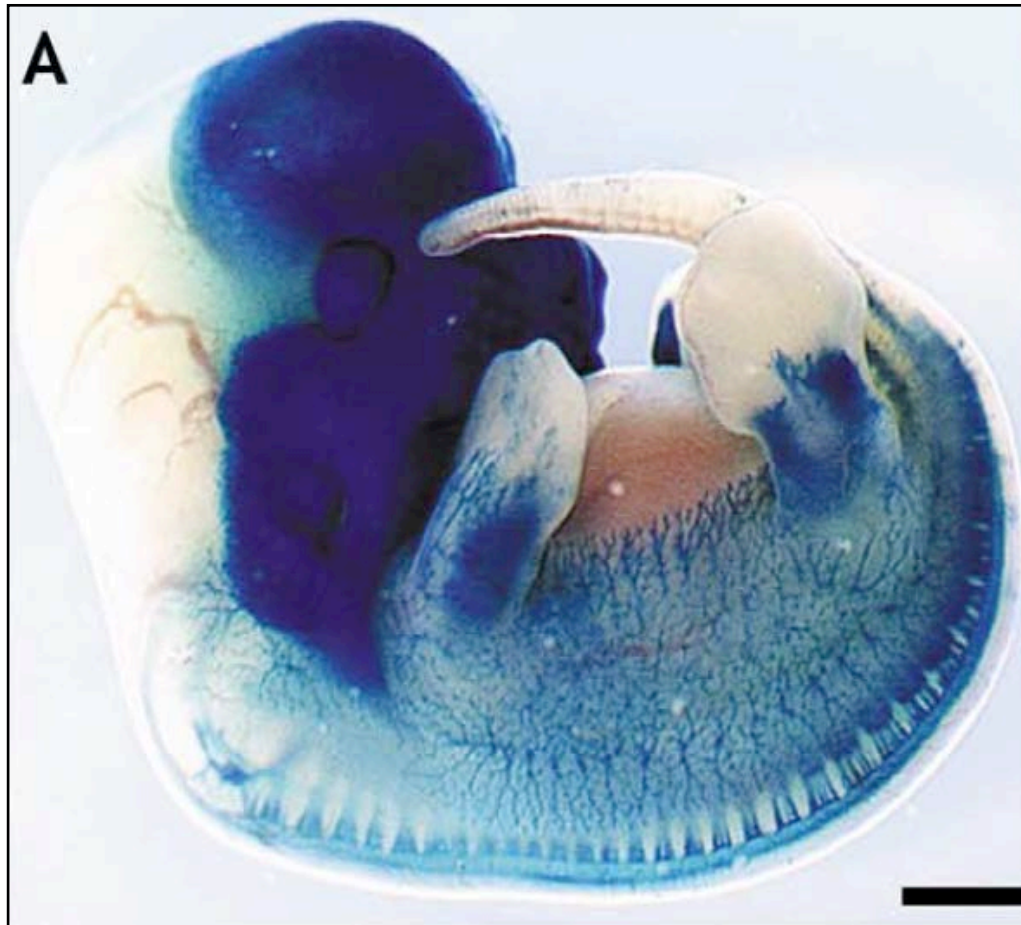
of neural tube
defects in
newborns could
be prevented if
all pregnant
women took
400mcg of
folic acid daily in
the early months
of pregnancy.

Centers for Disease Control and Prevention

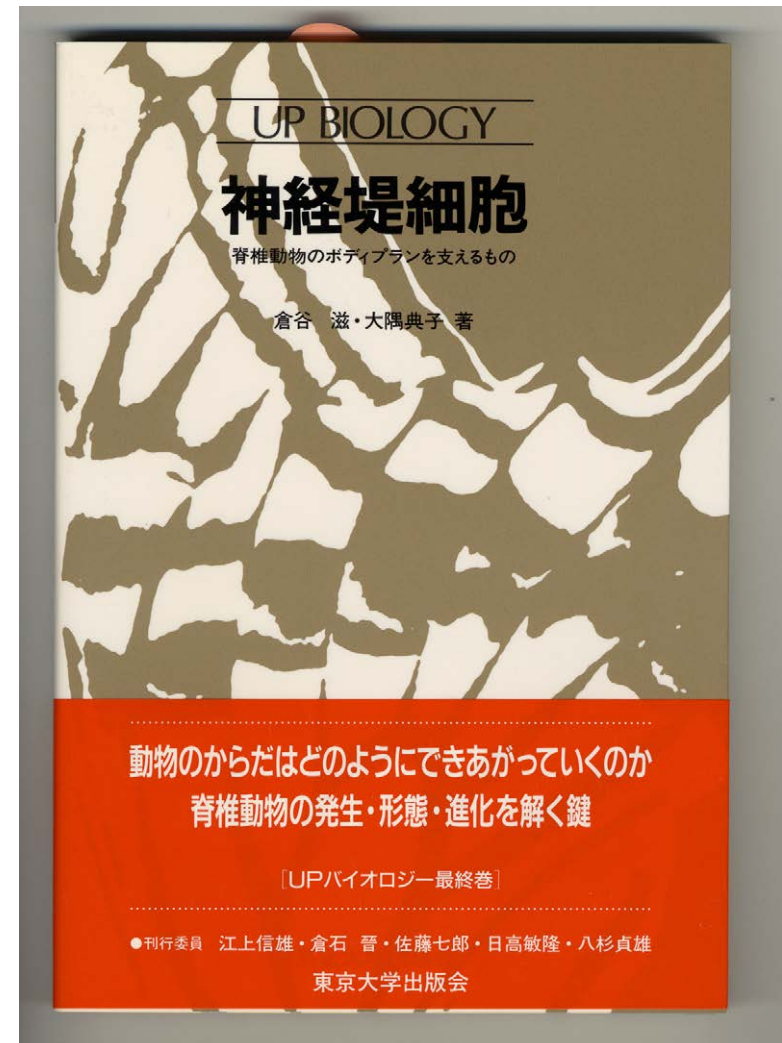
神經堤細胞

- 上皮—間葉轉換 epithelial-mesenchymal transition
- 遊走 migration
- 增殖 proliferation
- 多分化能 multi-differentiation

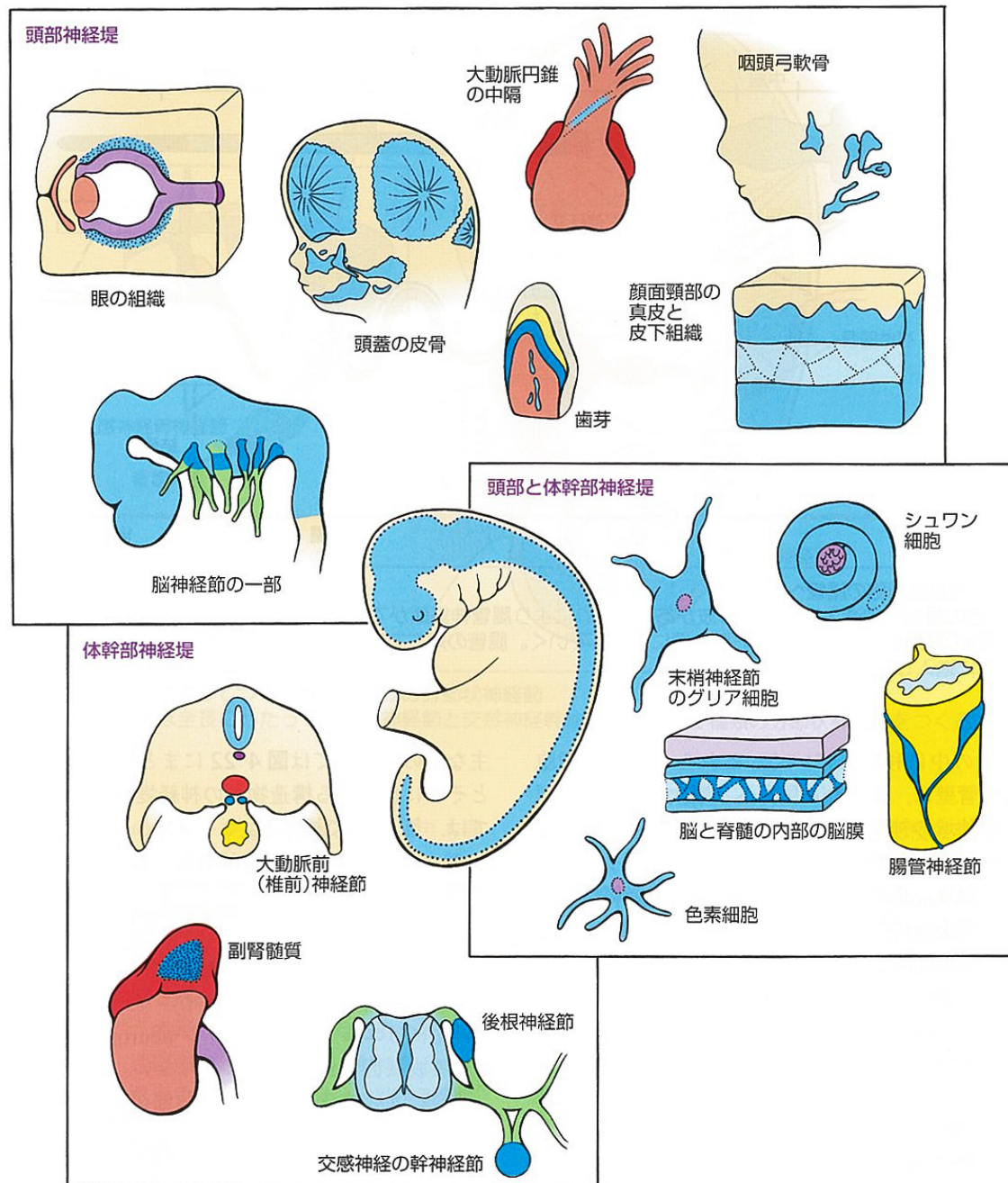
神経堤 = 第4の胚葉



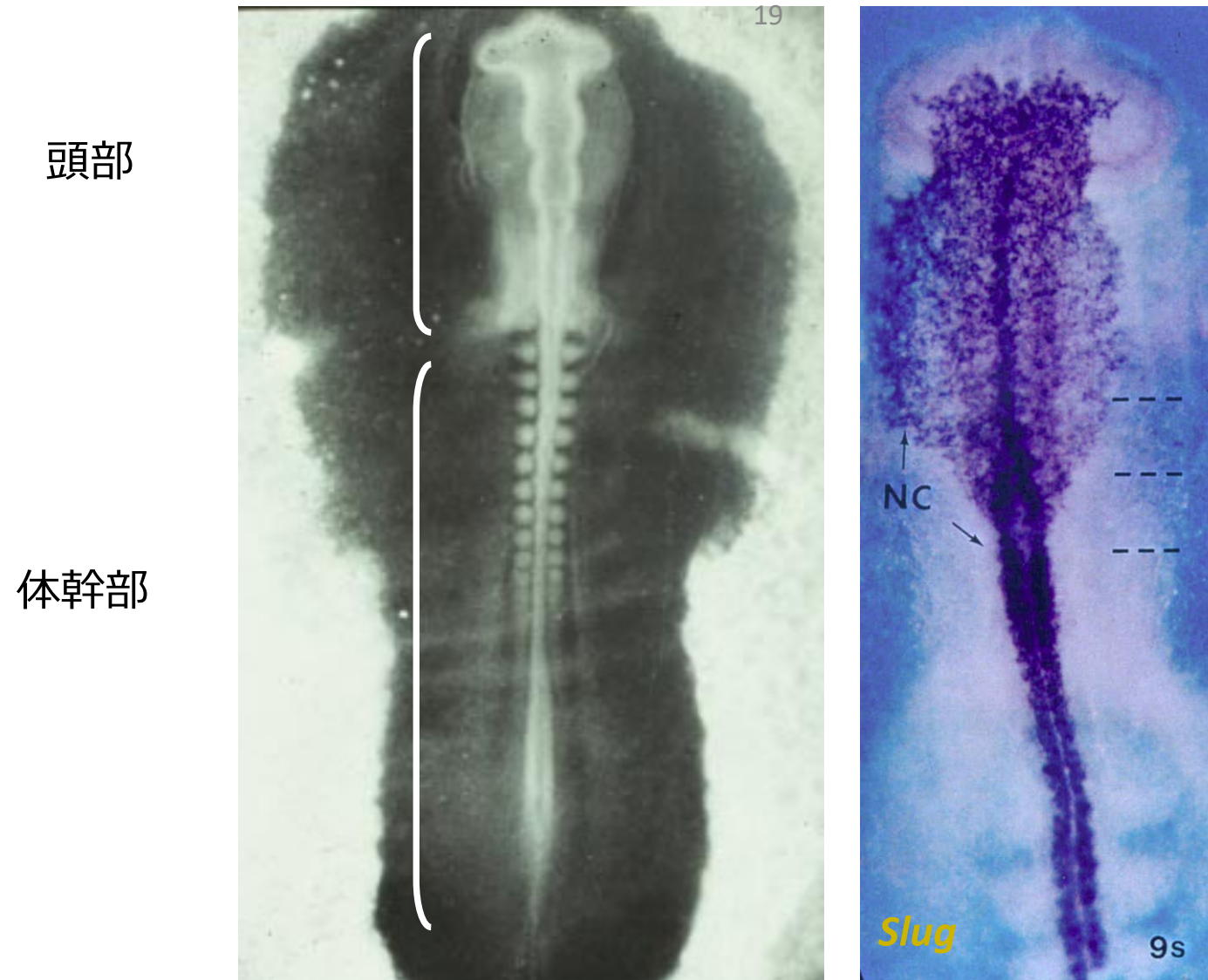
Pietri et al., Dev Biol, 2003



神経堤細胞の派生物



神経堤細胞の分子マーカー

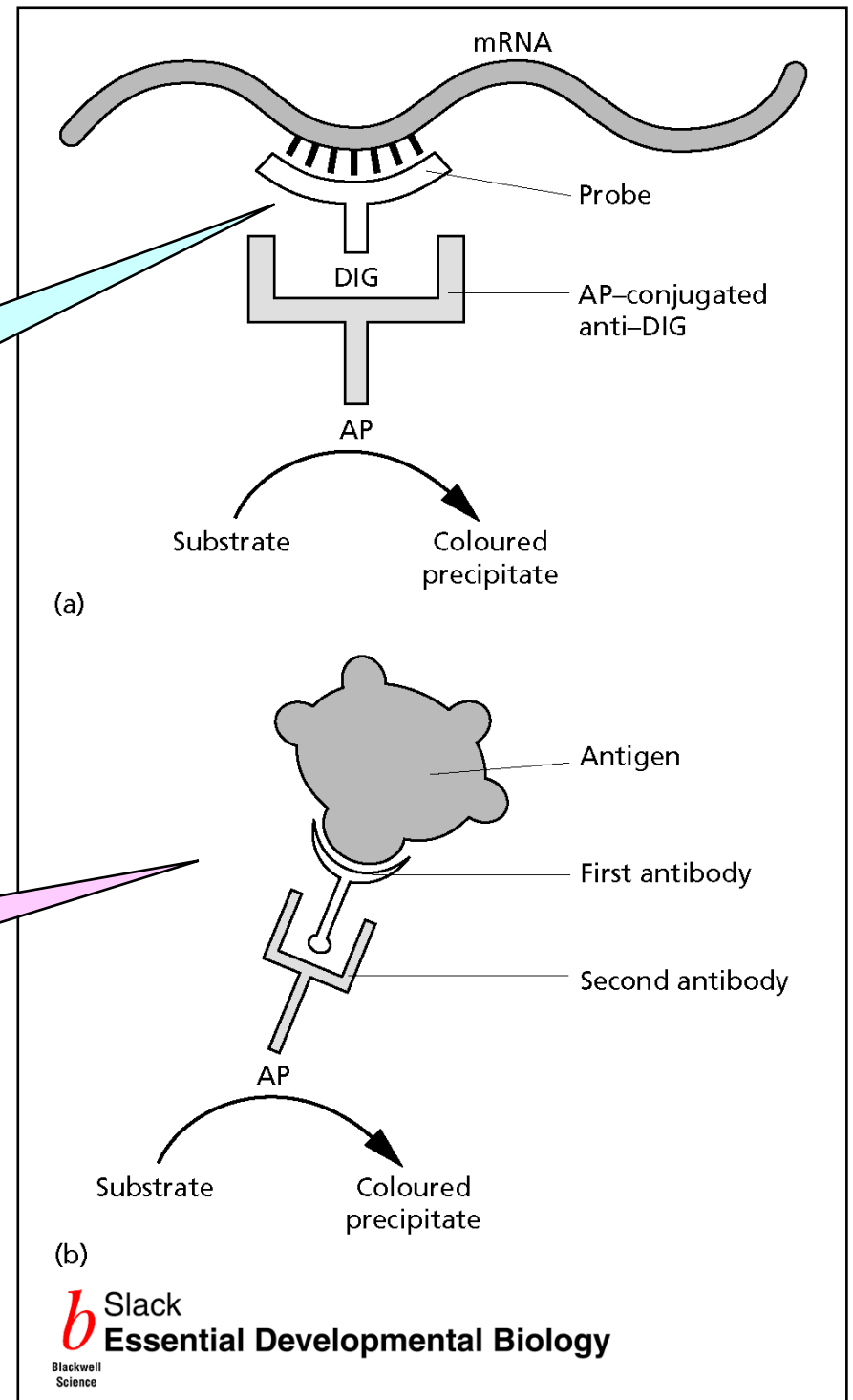


From Dr. Marianne Bronner-Fraser

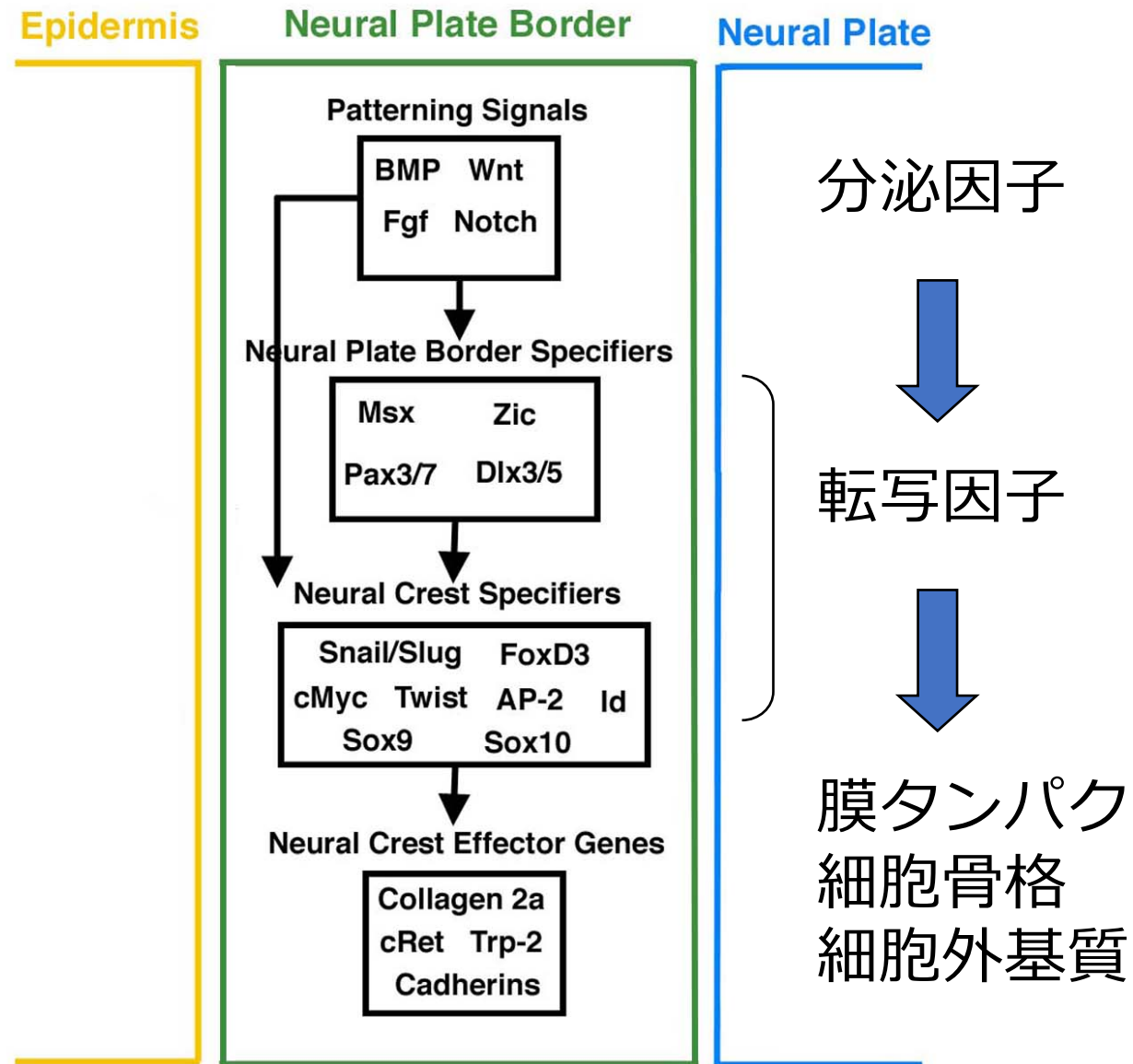
遺伝子可視化の方法

核酸の相補的結合
(*in situ*ハイブリダイゼーション)

抗原抗体反応
(免疫染色)

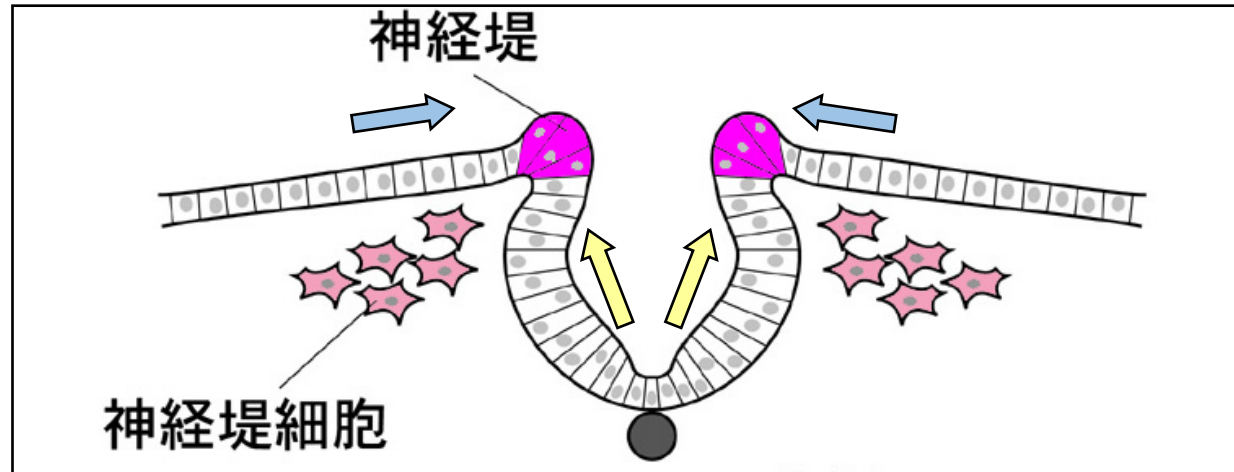


神経堤誘導の遺伝子ネットワーク



From Dr. Marianne Bronner-Fraser

神経堤を誘導するシグナル



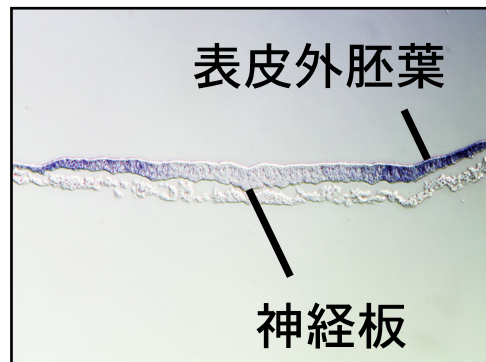
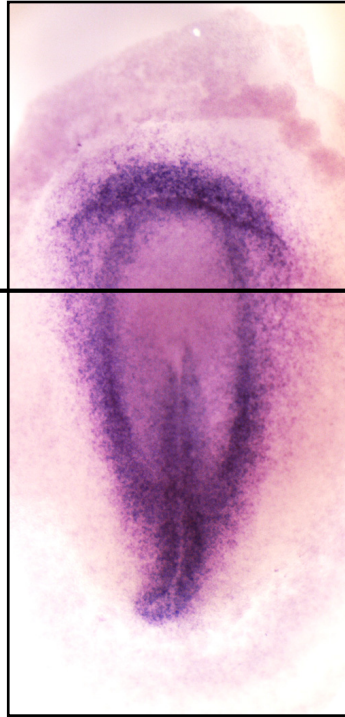
- ・ 外胚葉上皮からのシグナル
(BMPなど)

- ・ 神経上皮からのシグナル
(FGFなど?)

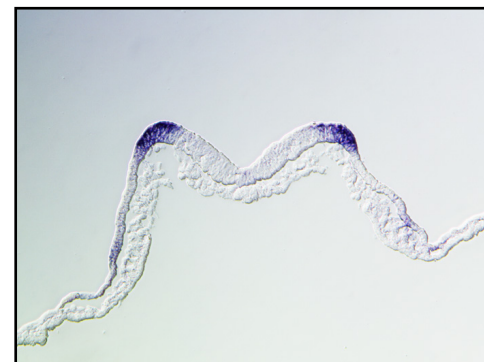
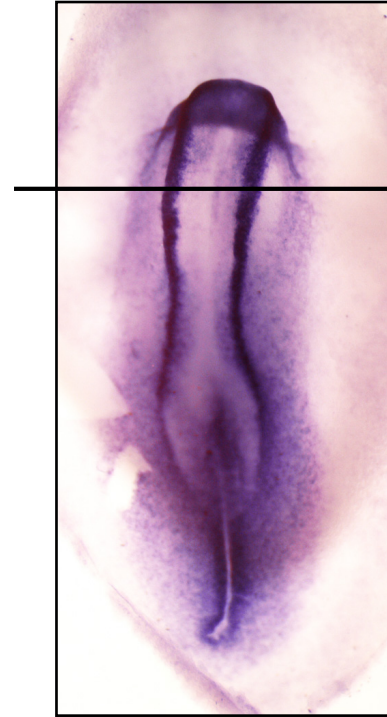
- ・ 細胞間相互作用
(Notchシグナル)

BMP4の発現

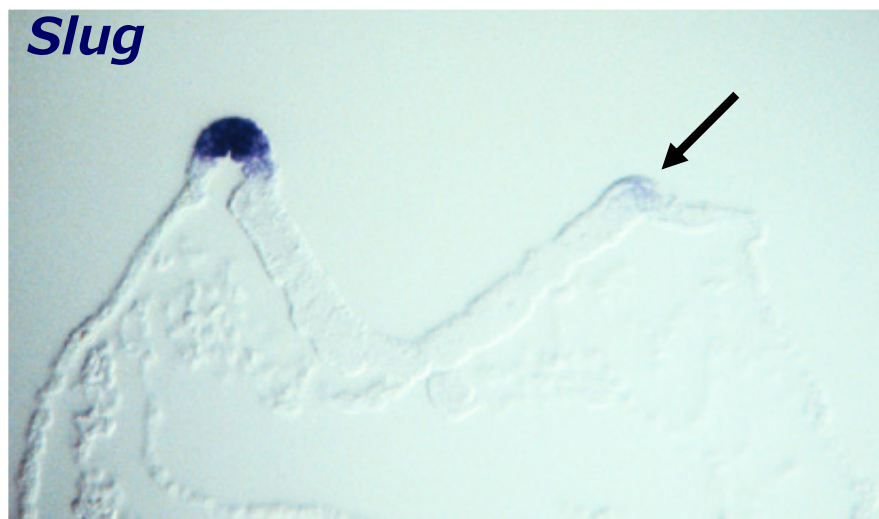
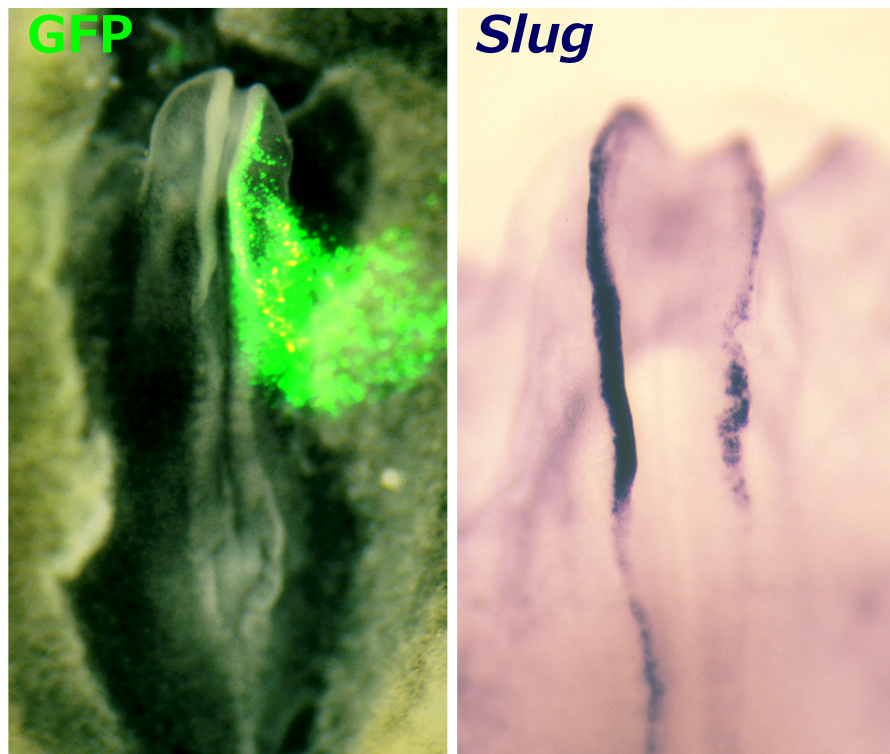
体節形成前



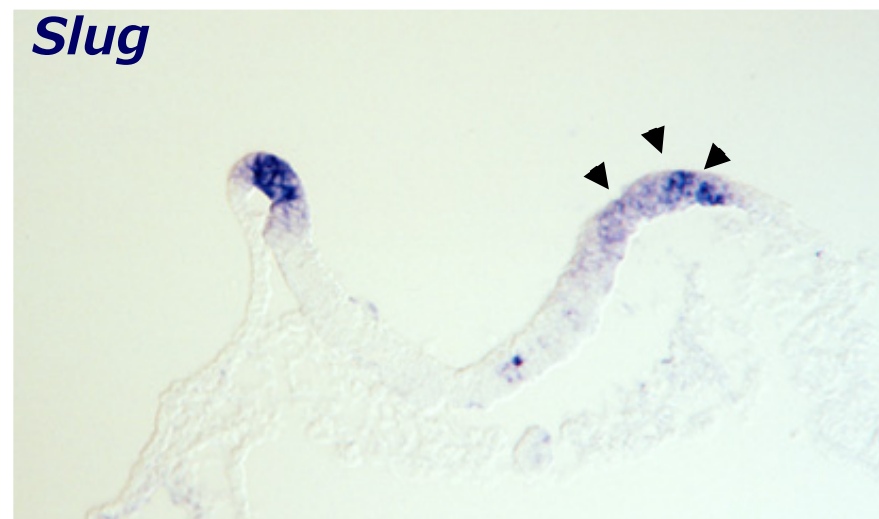
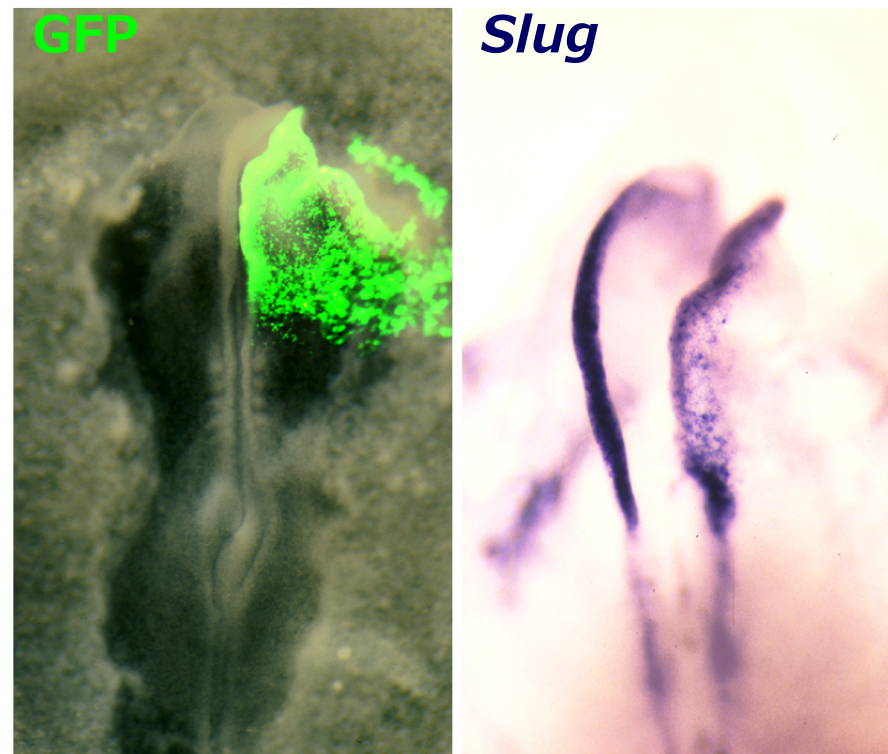
2体節期



Noggin導入



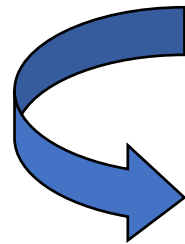
BMP4導入



Noggin: BMPのアンタゴニスト

神経堤誘導におけるBMP4の機能

- 1) 神経堤誘導期に表皮外胚葉で**発現**
- 2) Nogginにより**機能欠失**すると神経堤↓
- 3) BMP4を**過剰発現**すると神経堤↑

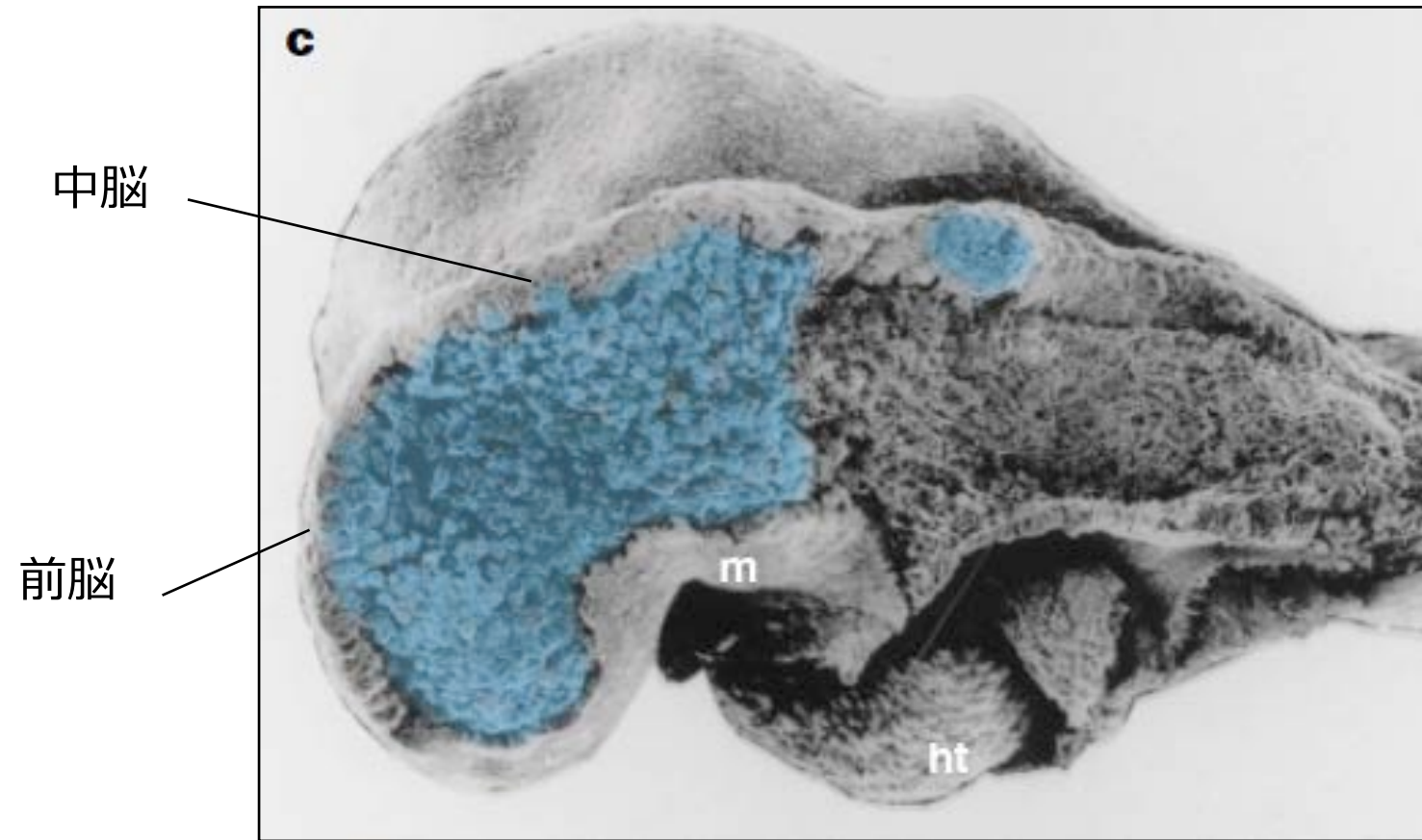


BMP4は神経堤を誘導する！

発生生物学における分子機構の3要件

- 1) 発現を調べる
- 2) 機能欠失 = 必要条件を調べる
- 3) 過剰発現 = 十分条件を調べる

神経堤細胞の脱上皮化



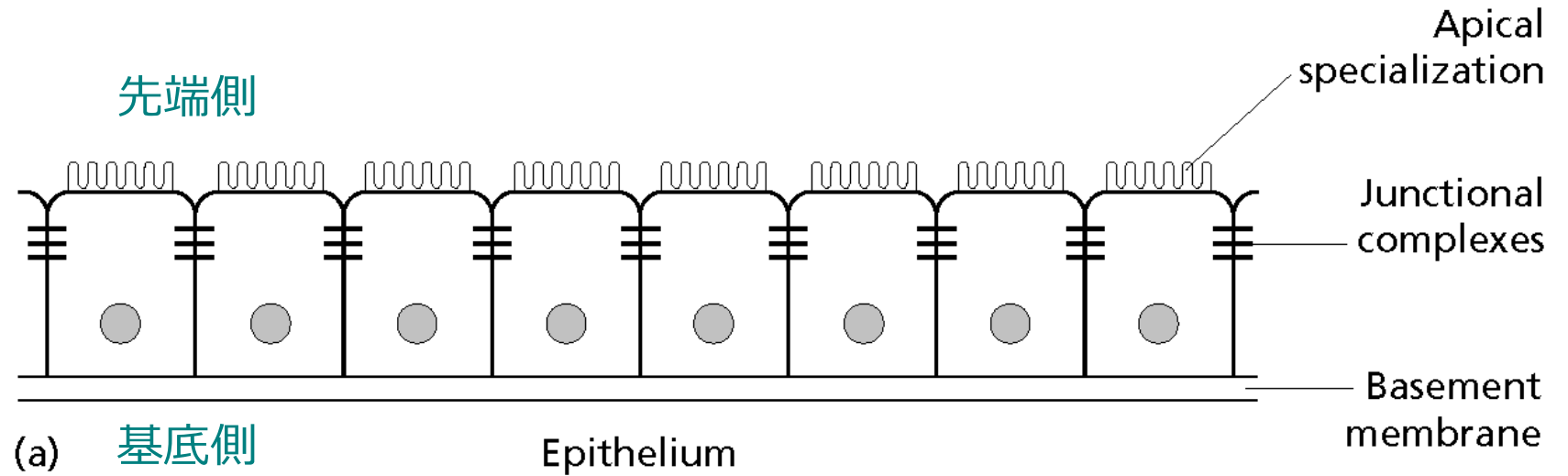
胎齡10日ラット胚神経堤細胞の走査電子顕微鏡像



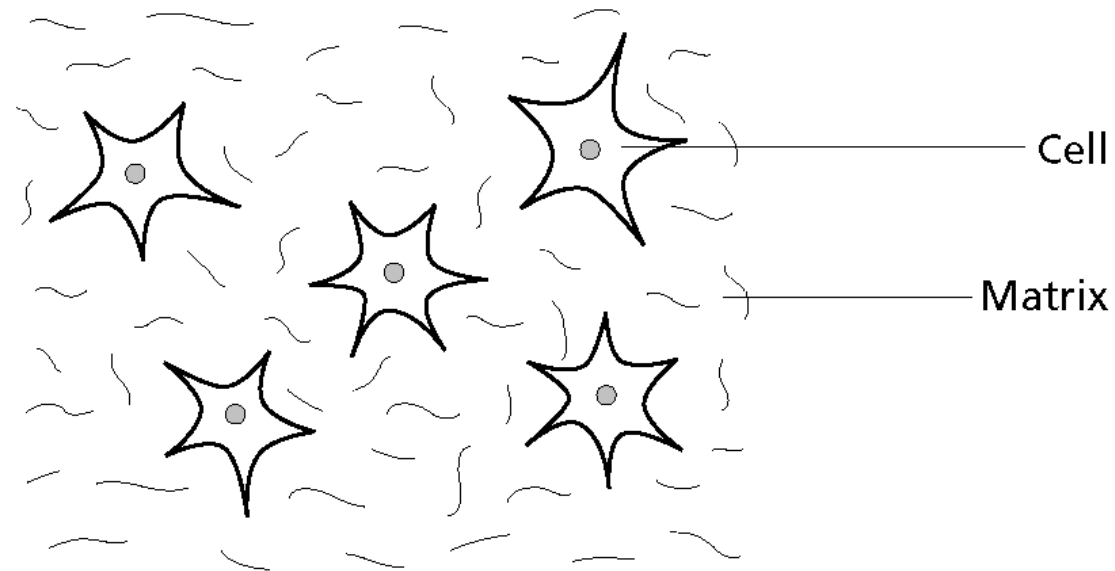
Tan & Morriss-Kay, 1985

上皮と間葉

上皮



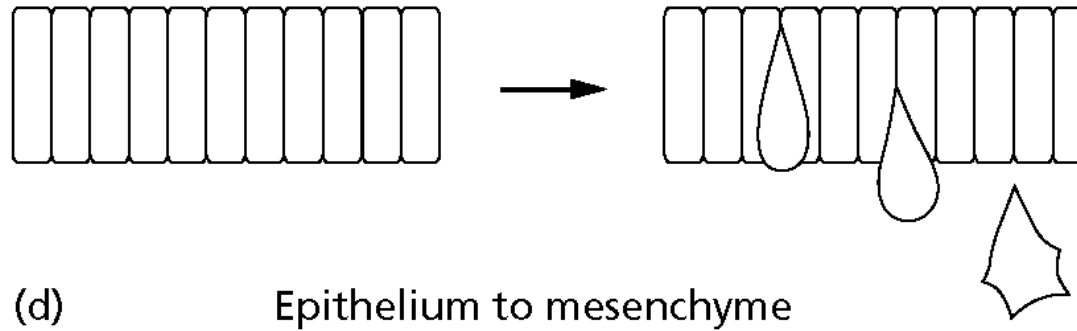
間葉



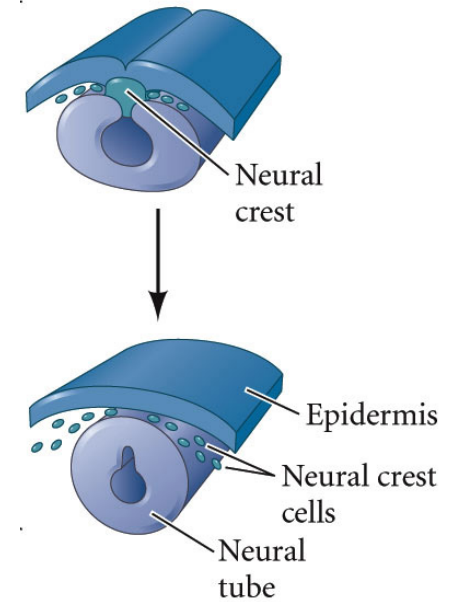
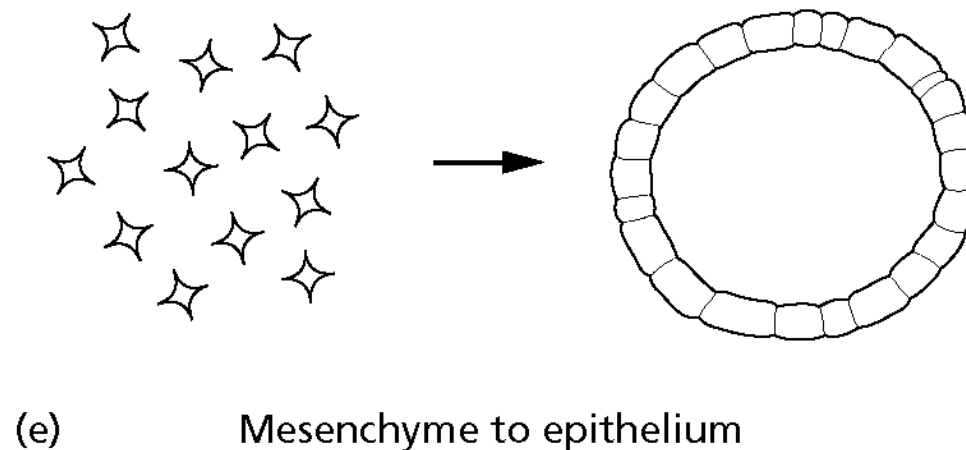
上皮と間葉

上皮-間葉転換

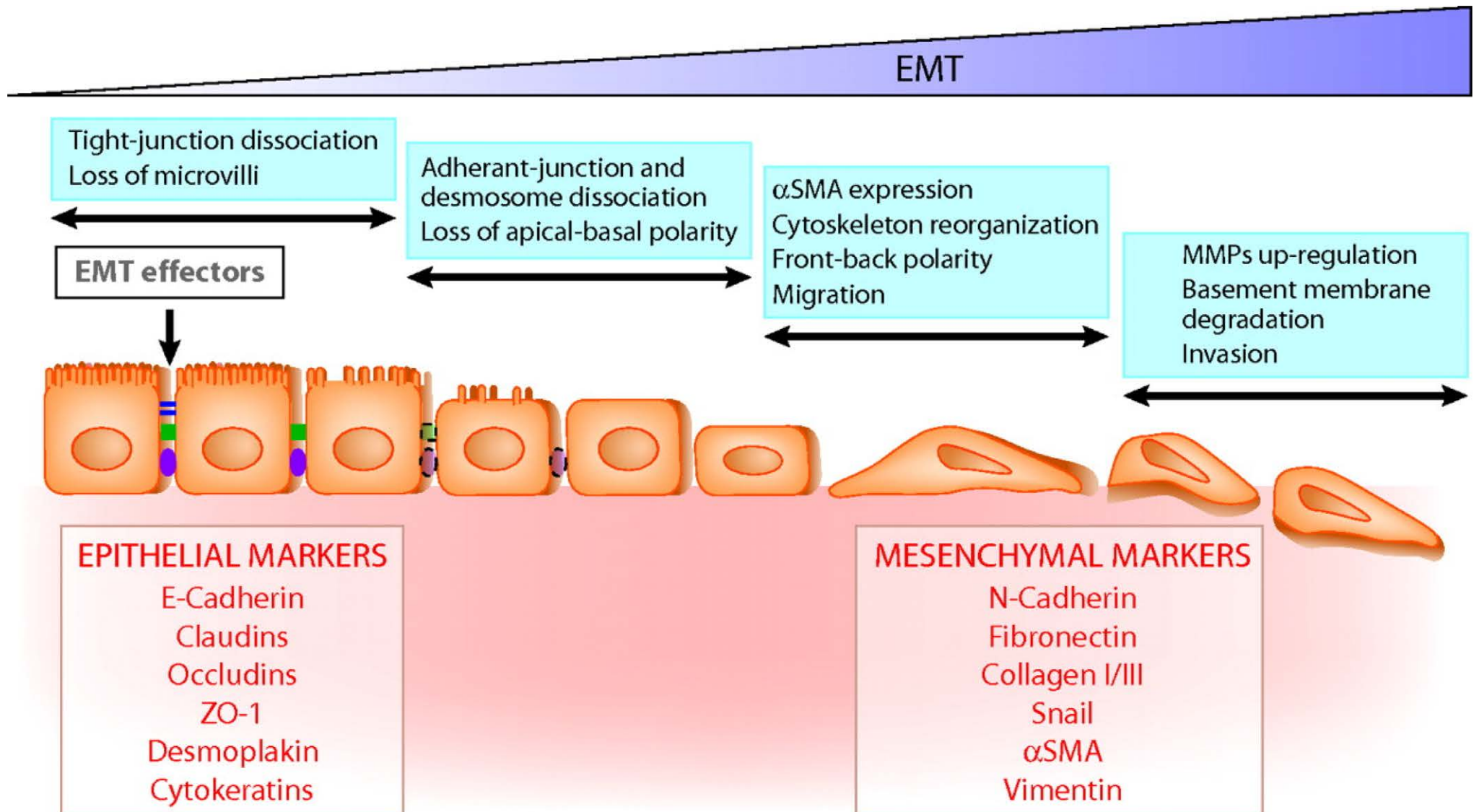
上皮から
間葉へ



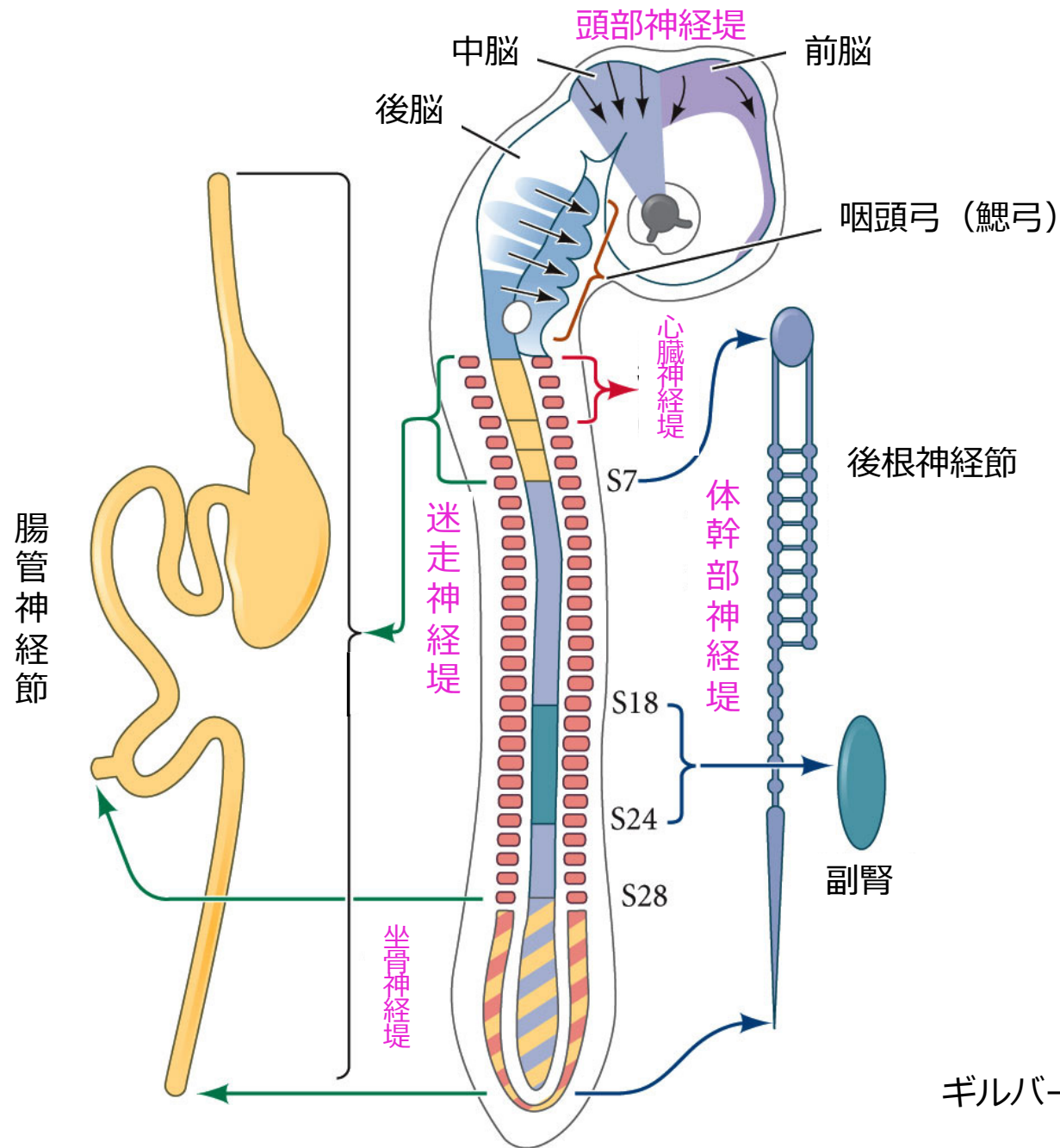
間葉から
上皮へ



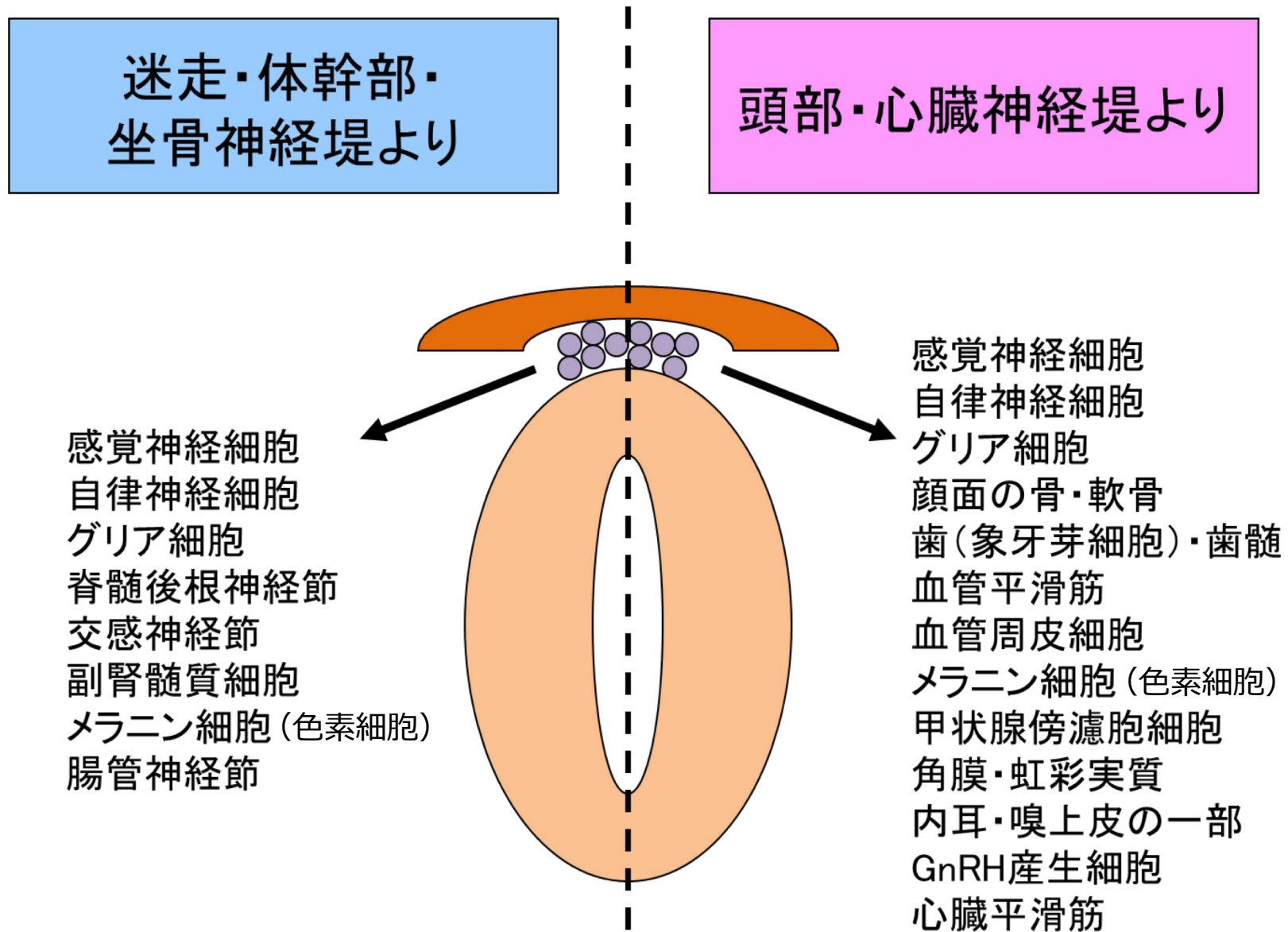
上皮—間葉轉換



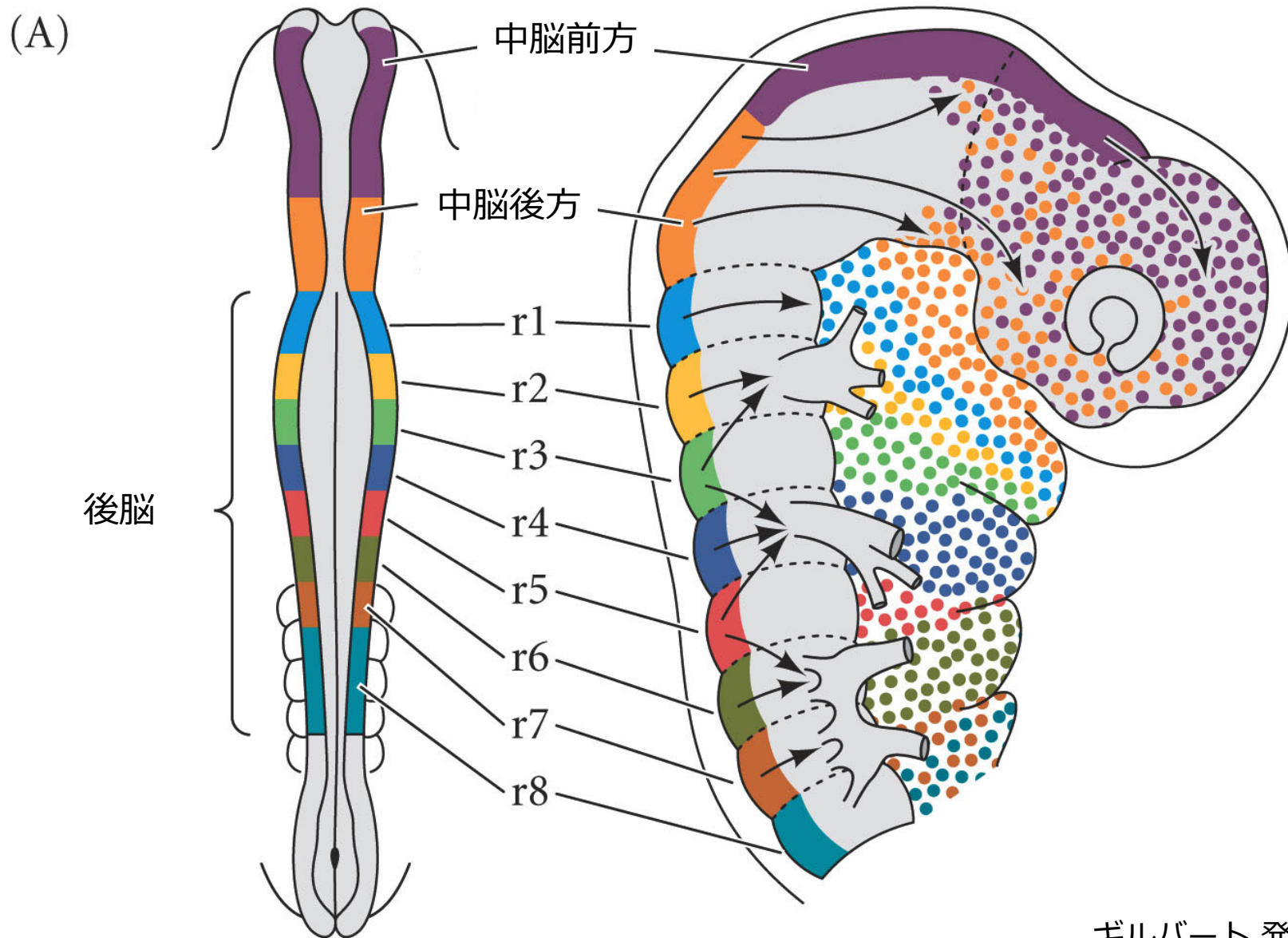
神経堤の領域



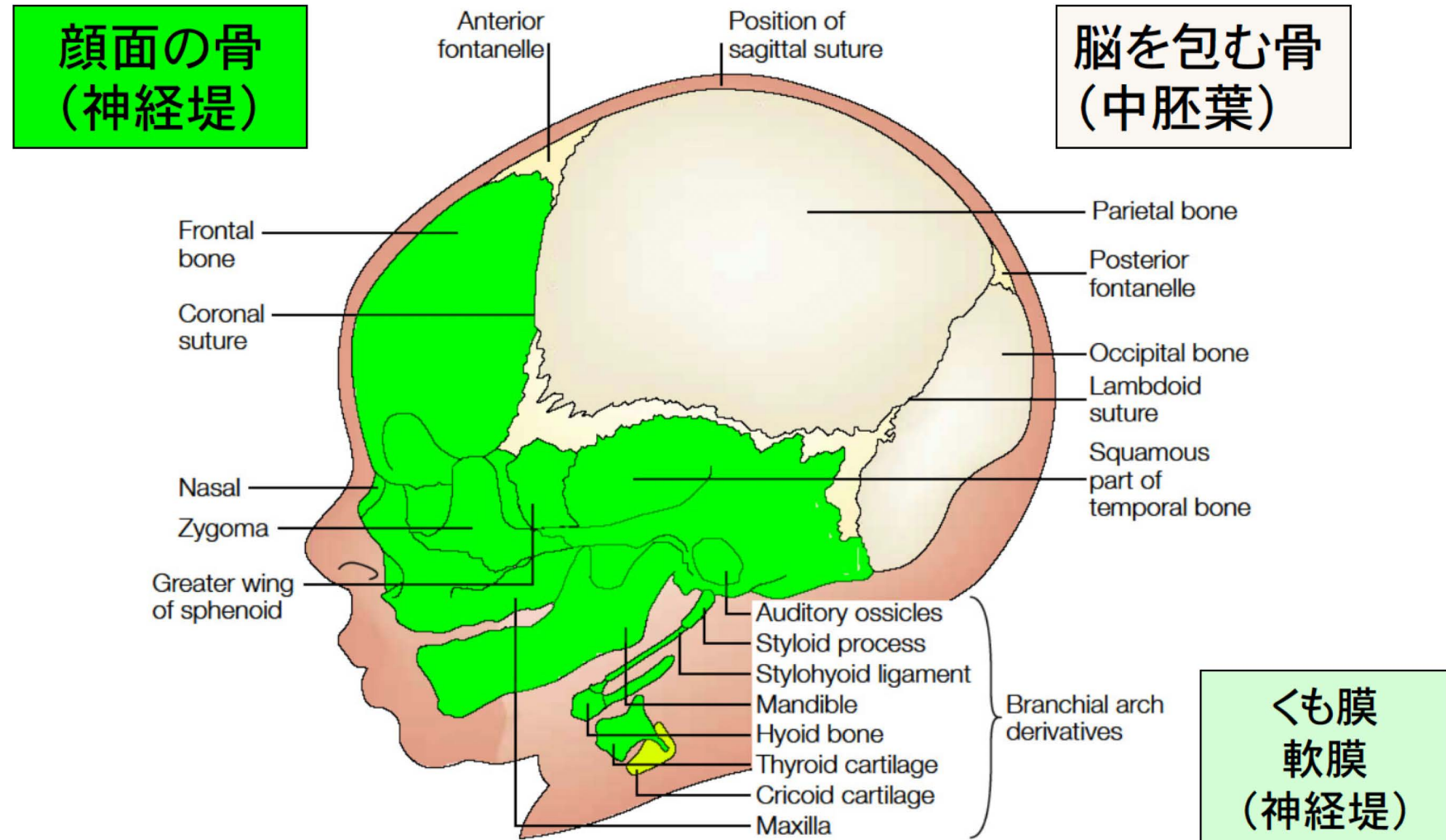
神経堤細胞の派生物



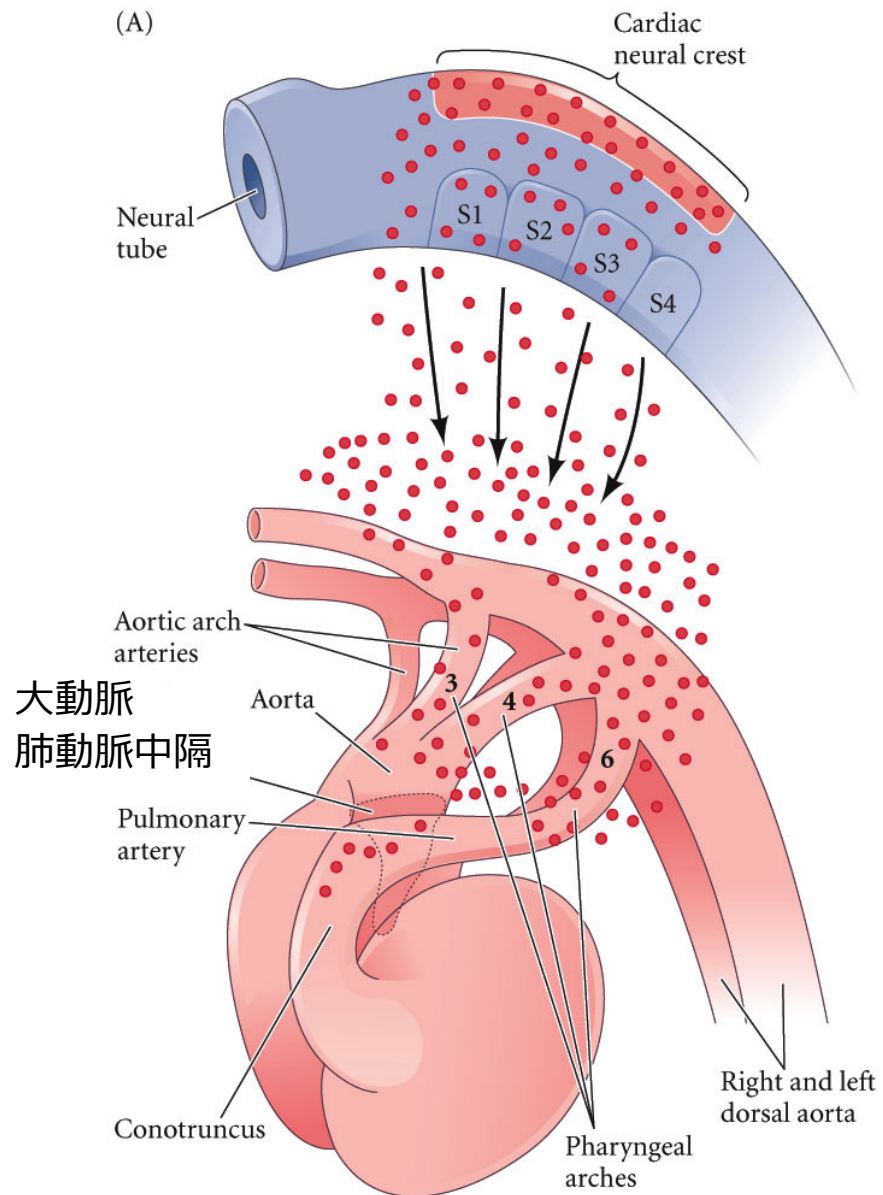
頭部神経堤細胞から咽頭弓への移動経路



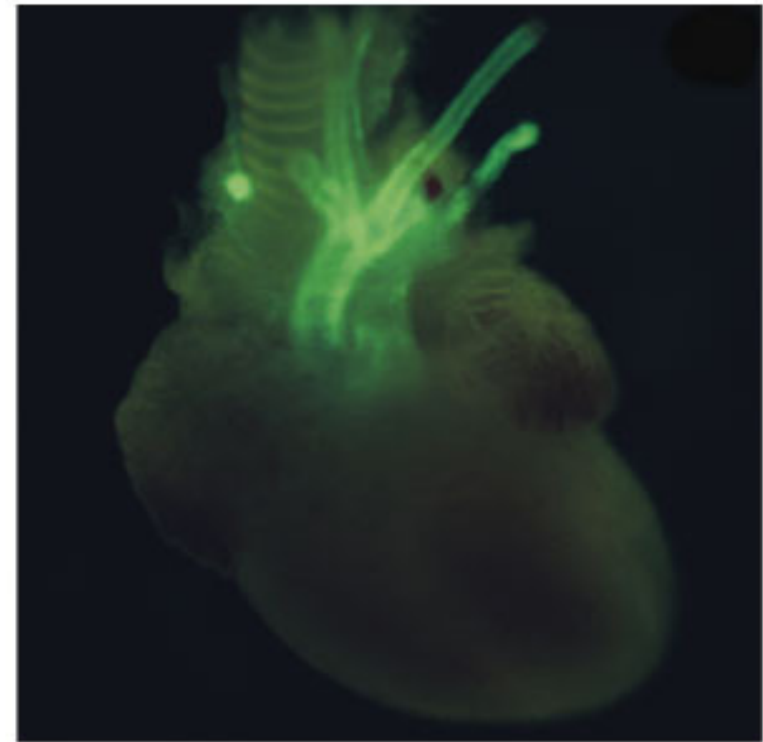
頭部神経堤由来の骨・軟骨



心臓神経堤細胞の移動経路

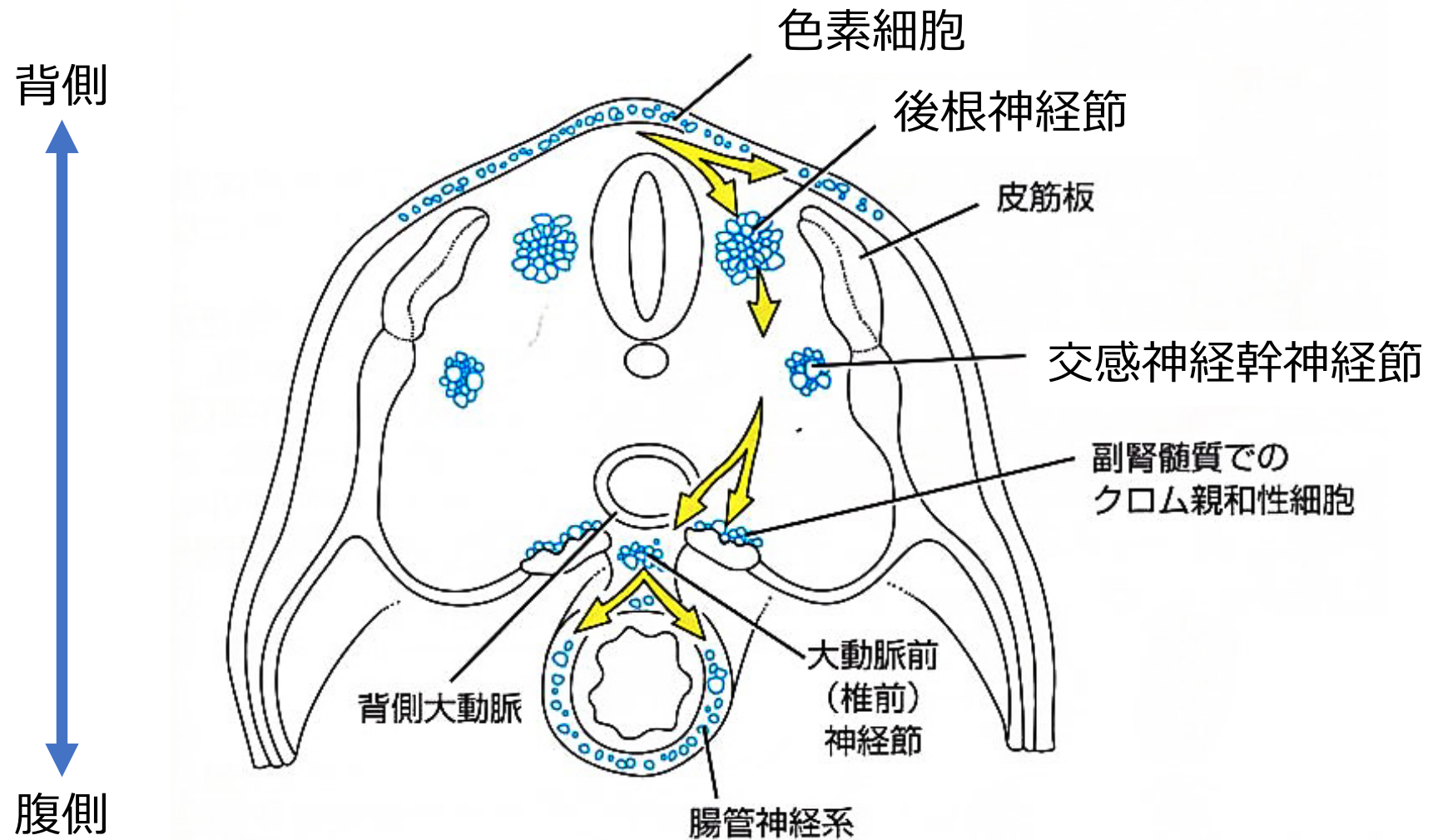


(B)

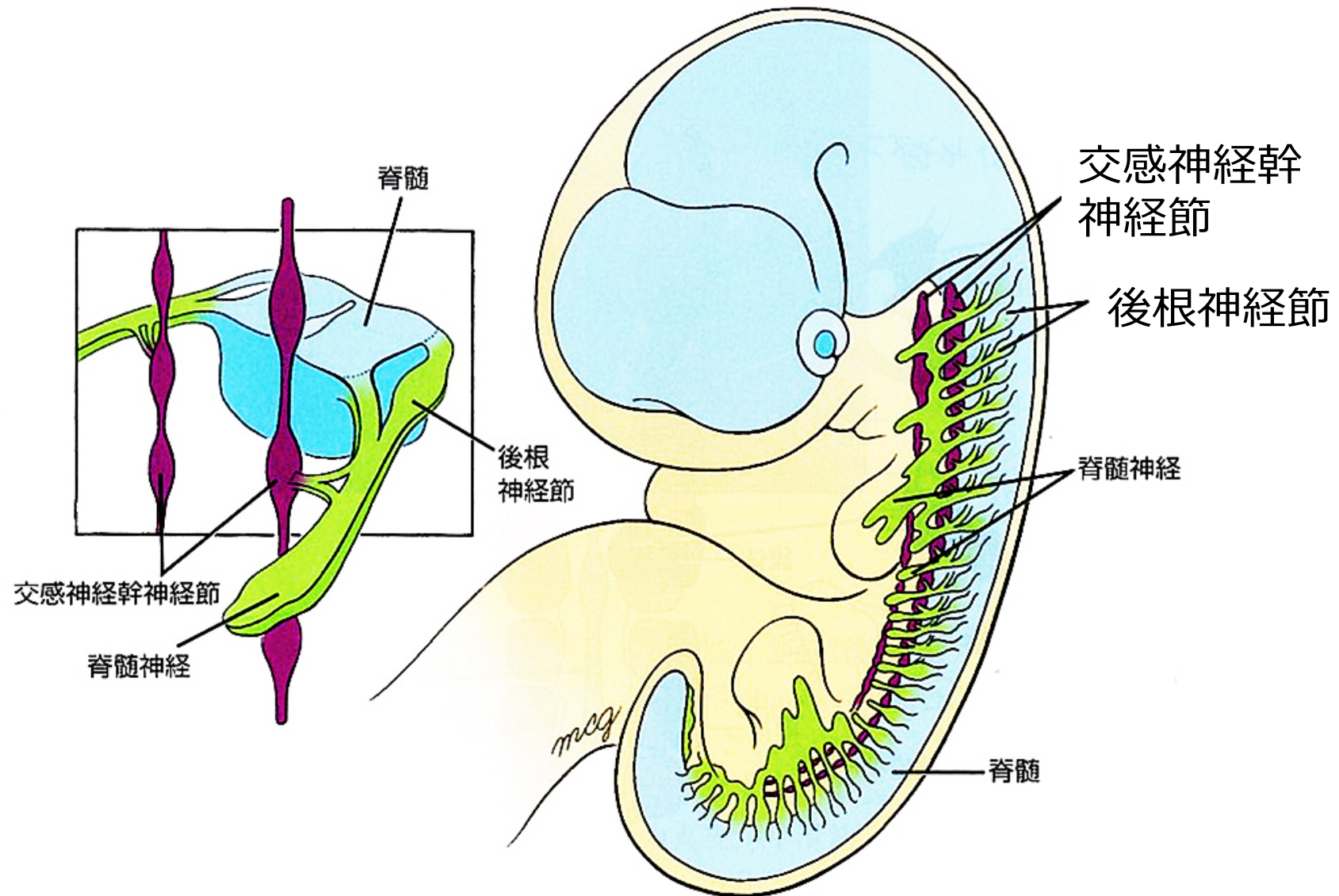


Pax3-GFP トランスジェニックマウス

体幹部神経堤細胞の移動経路

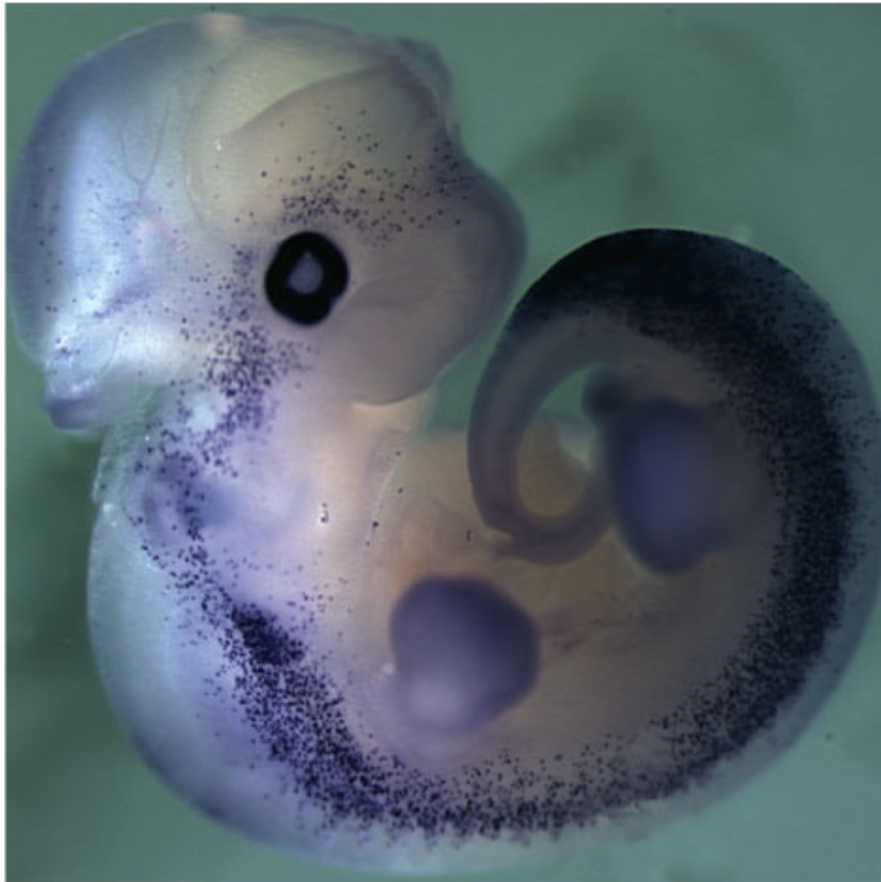


体幹部神経堤細胞によってつくられる神経節

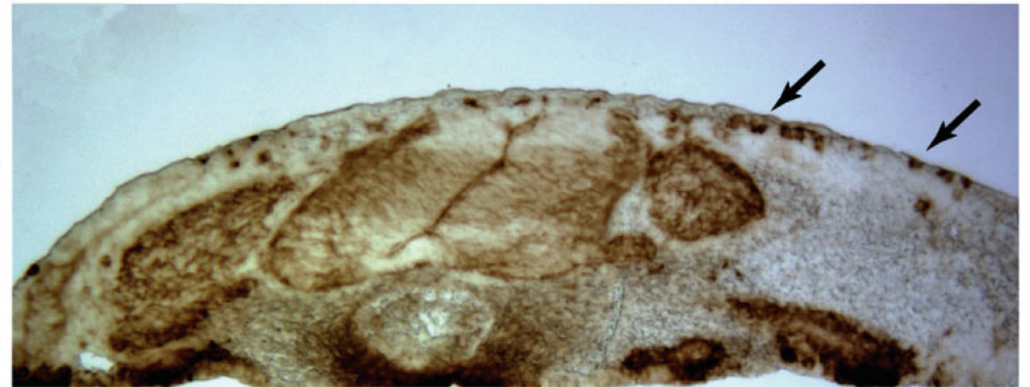


色素細胞（メラニン細胞、メラノサイト）

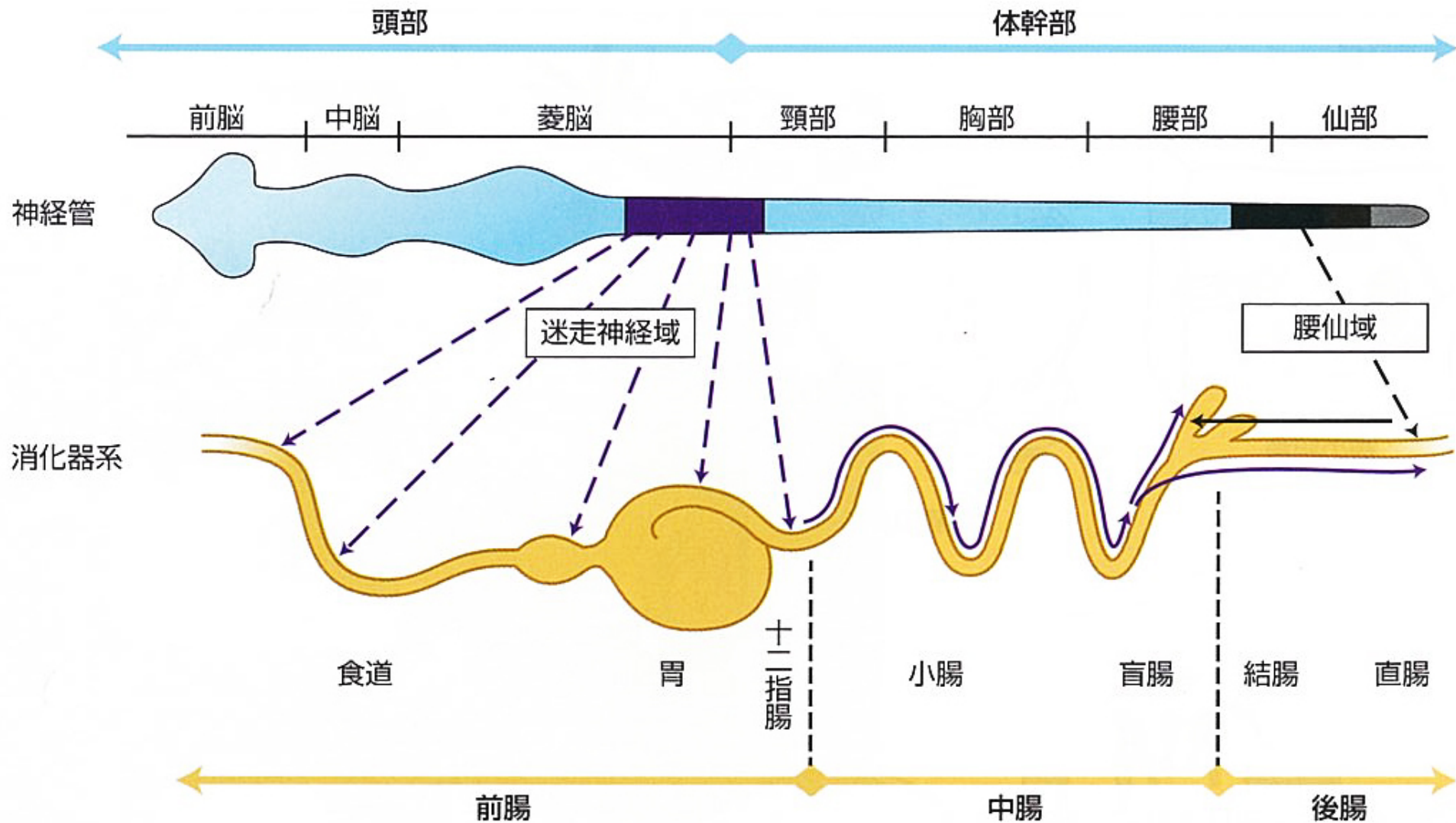
色素細胞の前駆細胞



色素細胞の前駆細胞が移動する様子



迷走・坐骨神経堤細胞によってつくられる腸管神経



神經堤症 (neurocristopathy)



神經線維腫症 (Wikiより)



Charcot Marie Tooth
Disease
(CMT Supportより)



Waardenburg syndrome
(Medical Roomより)

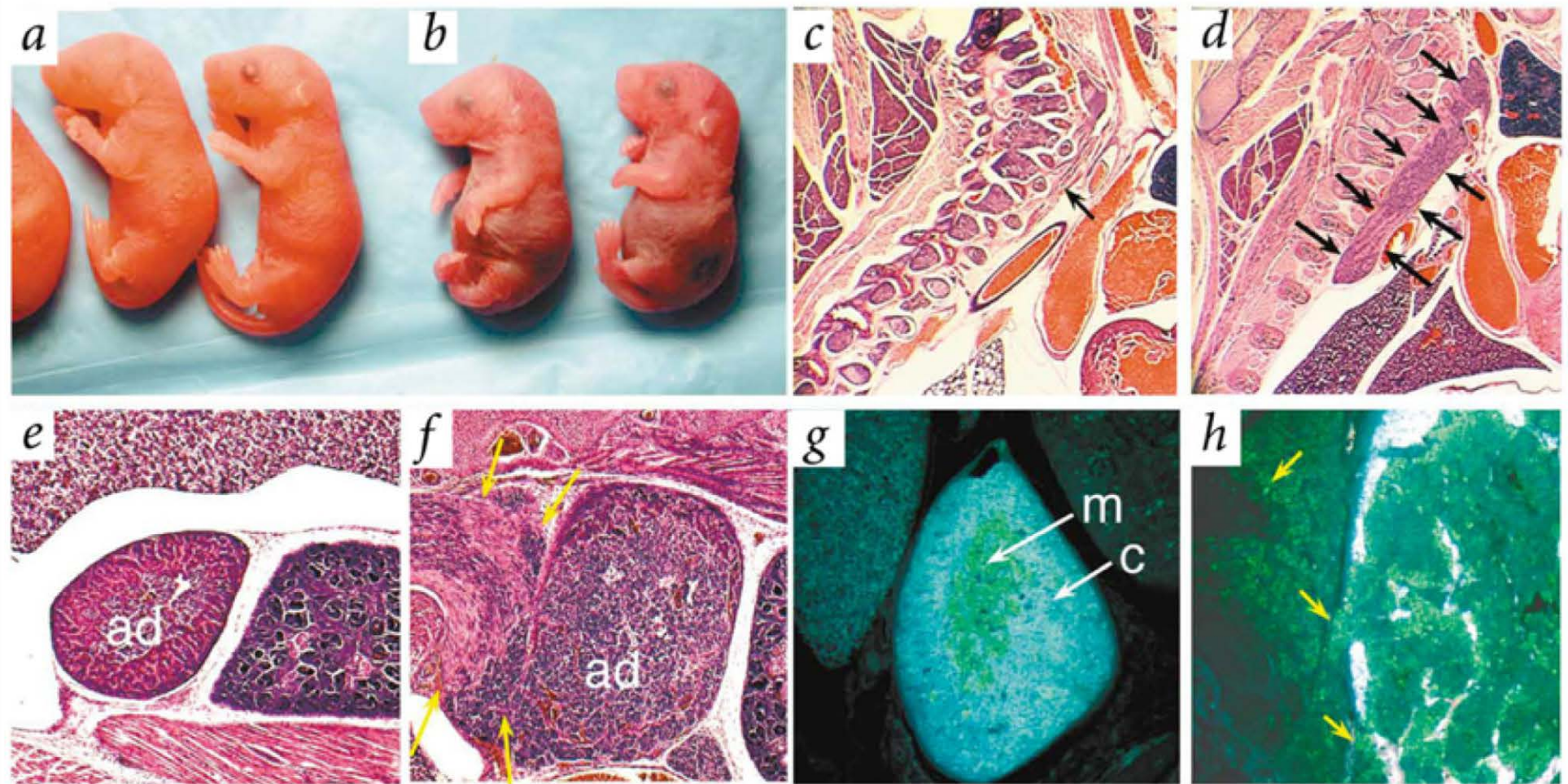
- 先天性巨大結腸症 (Hirschsprung病)
- CHARGE症候群
- DiGeorge症候群
- 褐色細胞腫

神経堤細胞と腫瘍

- メラノーマ
- 神経芽腫
- 褐色細胞腫
- 脳腫瘍？

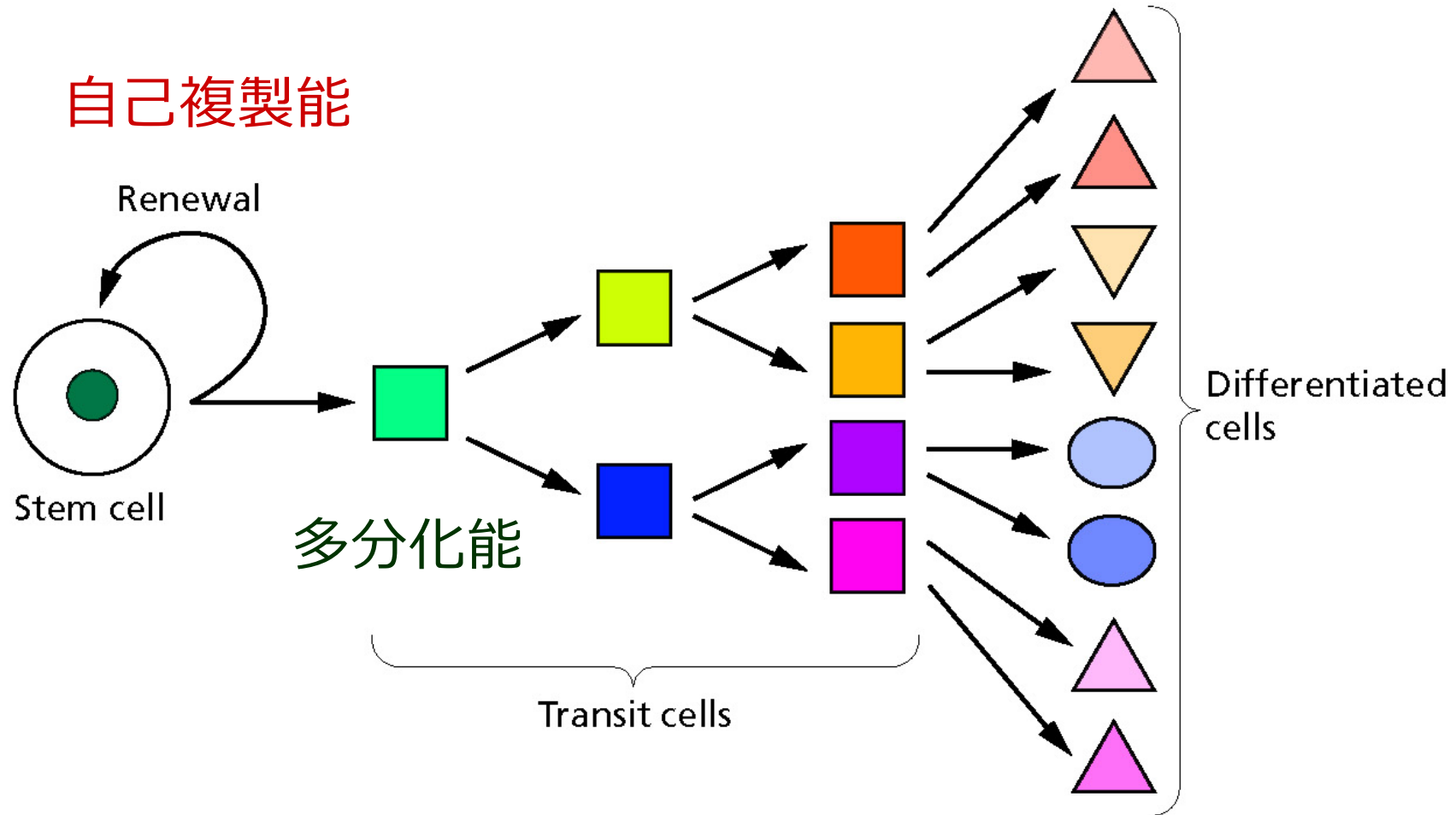


神経堤由来腫瘍のマウスモデル



Gitler et al., 2003, Nf1 has an essential role in endothelial cells.

神経堤細胞 = 幹細胞としての側面もある



神経堤細胞の陰と陽

- 脱上皮
- 高移動能
- 高増殖能
- 多分化能
- …癌幹細胞？

