

2019年7月10日

# 医学部発生学(22):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

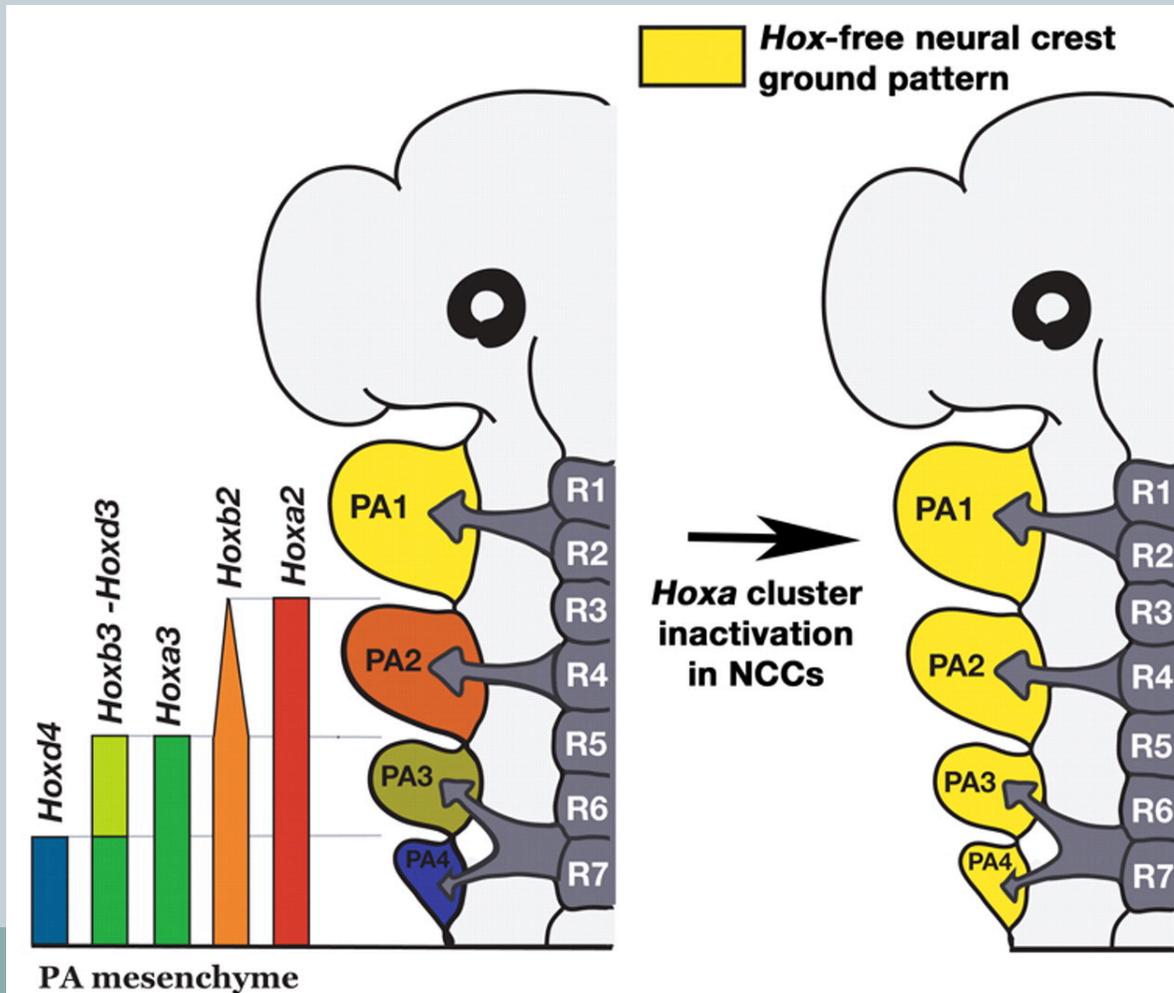


TOHOKU  
UNIVERSITY

# 質問：咽頭弓の位置によってできる構造が変化するのは？



- HOXコードを思い出そう！



Rijliらのグループ:  
Development, 2009

# 講義予定



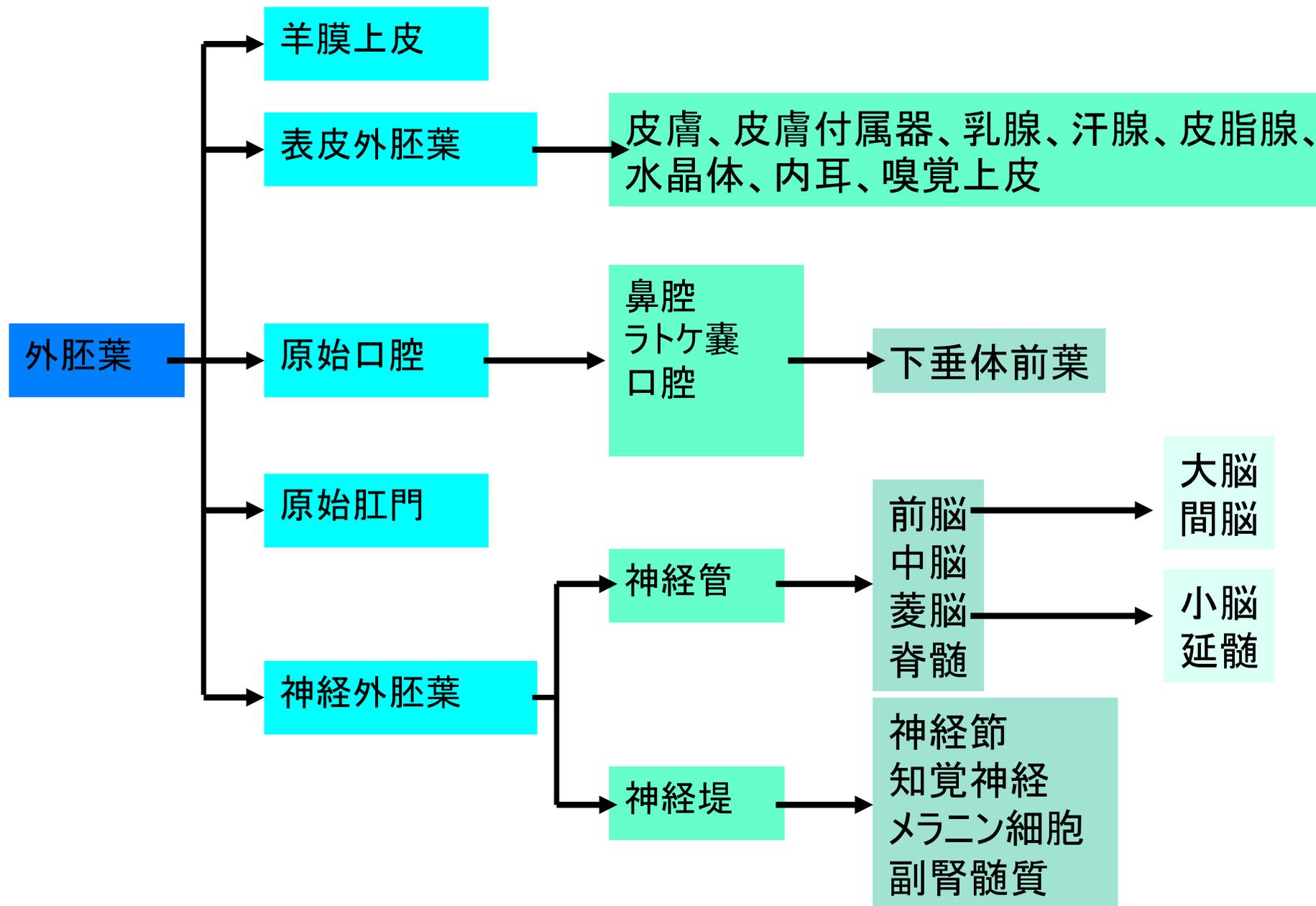
- 7/8(19) : 特別講義 (幹細胞) 松崎先生@島根大
- 7/8(20) : 第17章 (視覚聴覚器)
- 7/8(21) : 第16章 (顎顔面頸部)
- 7/10(22) : 第9章 (中枢神経系)
- 7/10(23) : 第10章 (末梢神経系)
- 7/10(24) : まとめ・DOHaD・進化医学

# 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

# 外胚葉由来の主な組織・臓器

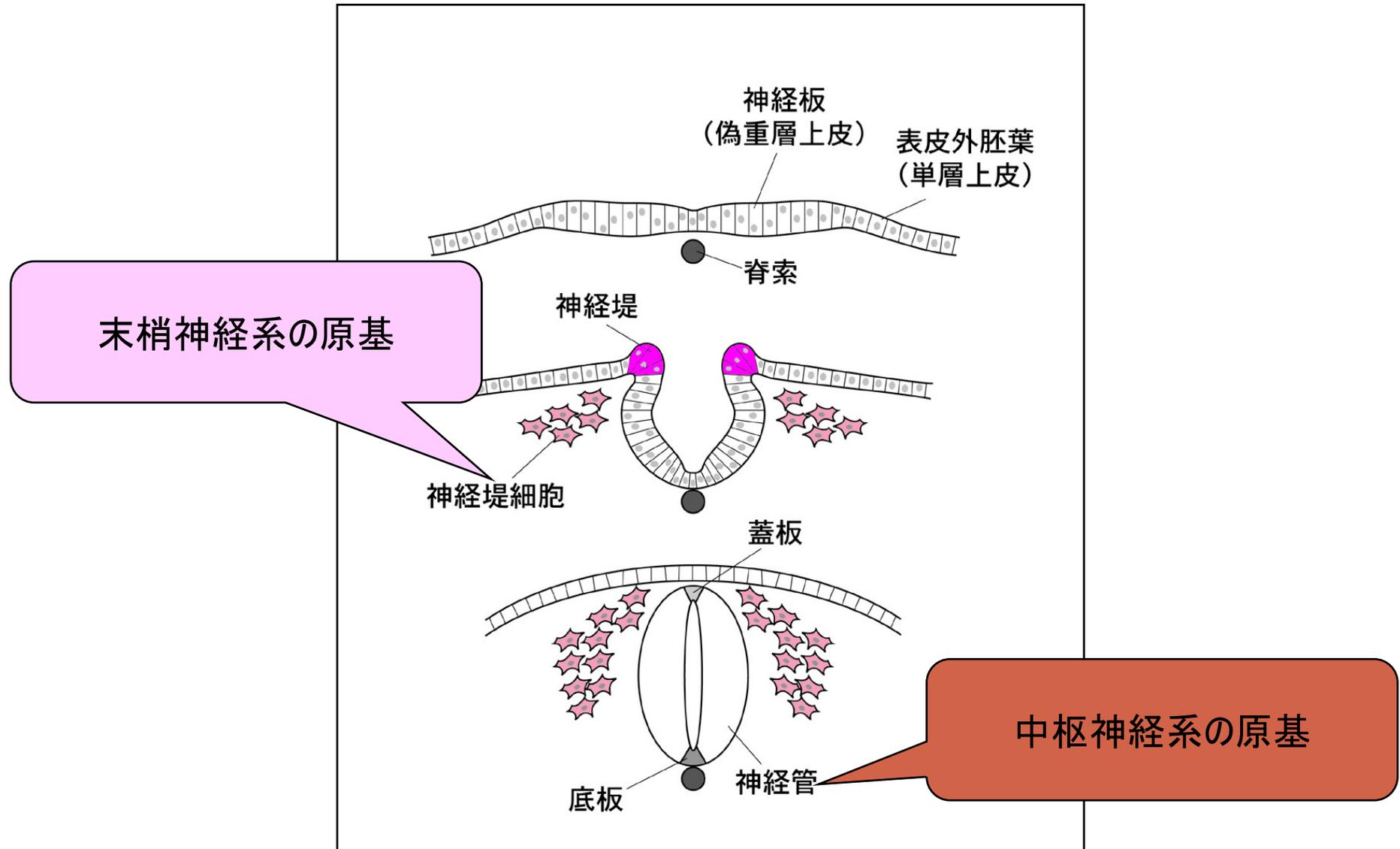


# 第9章まとめ（1）

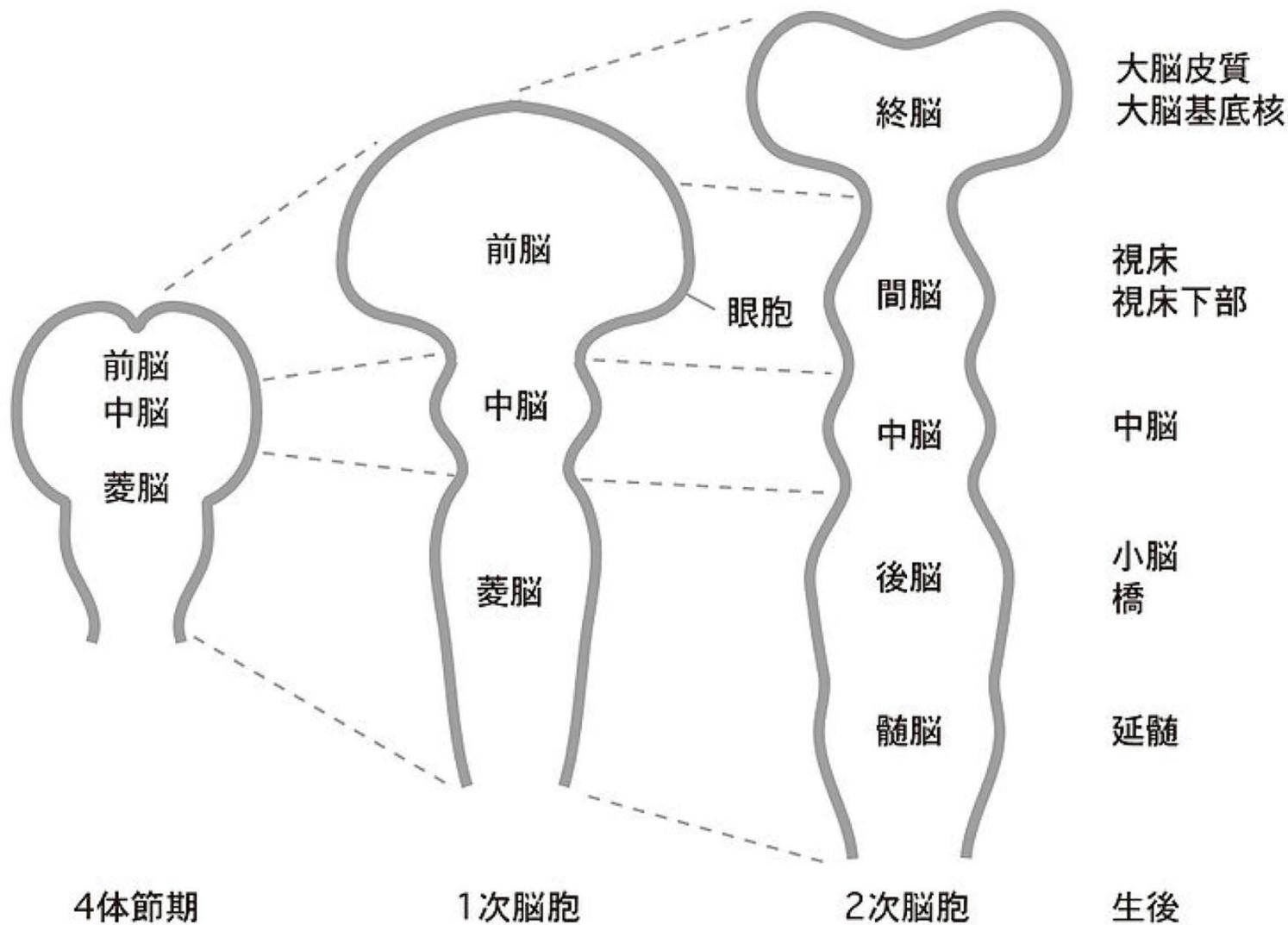


- 神経管形成→脳胞形成
- 一次脳胞（3脳胞）
  - 前脳 procencephalon, forebrain
  - 中脳 mesencephalon, midbrain
  - 菱脳 rhombencephalon
- 二次脳胞（5脳胞）
  - 前脳胞→終脳胞 telencephalonと間脳胞 diencephalon
  - 菱脳→後脳胞 metencephalonと髄脳胞 myelencephalon
- 神経管の屈曲
  - 中脳屈 mesencephalic flexure
  - 橋屈 pontine flexure
  - 項屈 cervical flexure

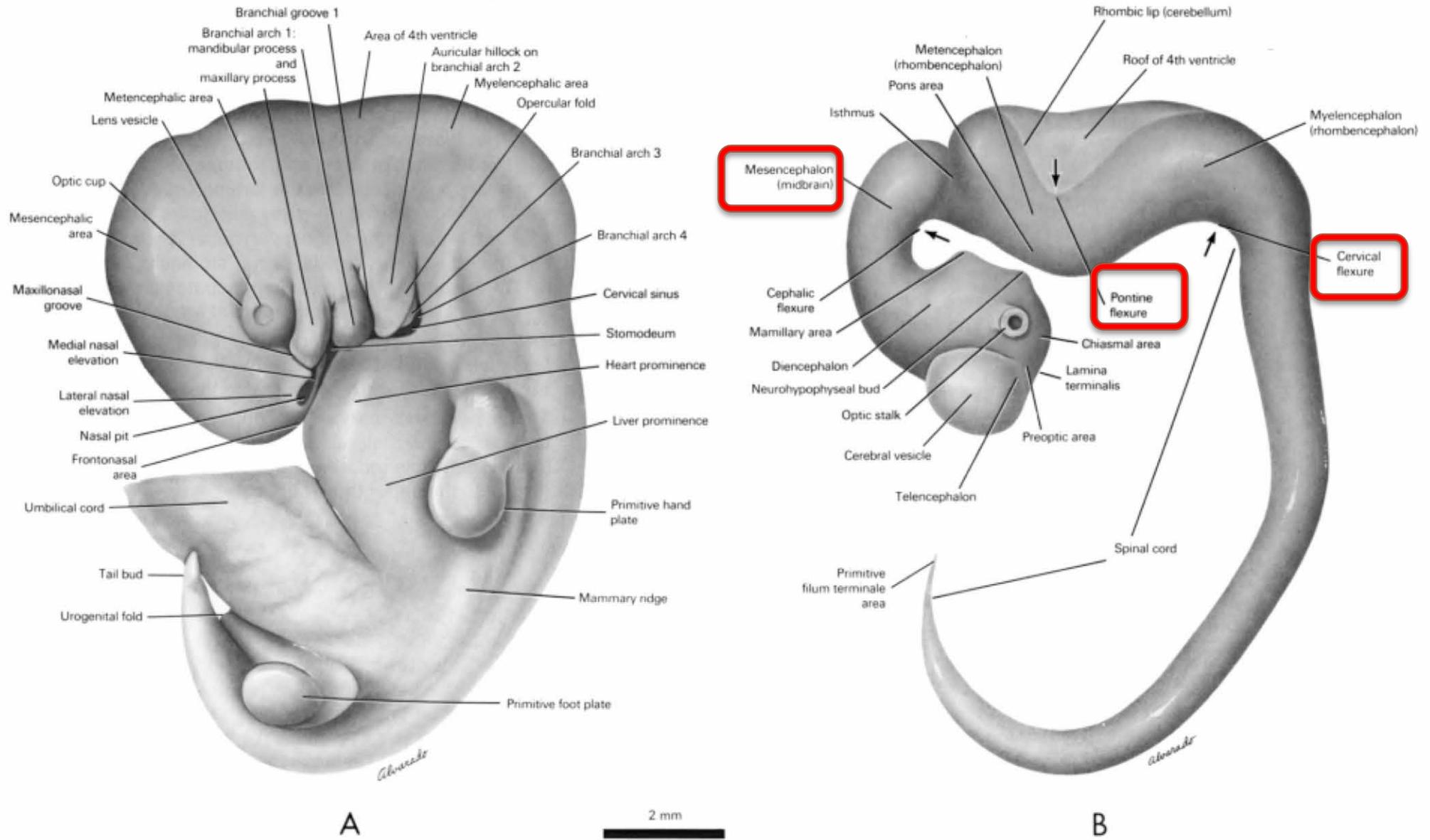
# 神経管形成



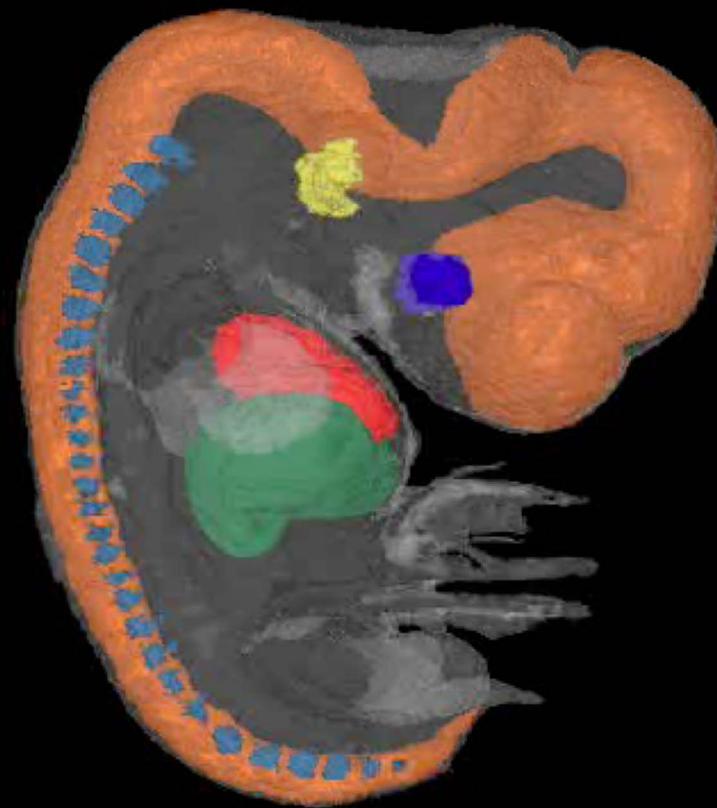
# 脳胞形成



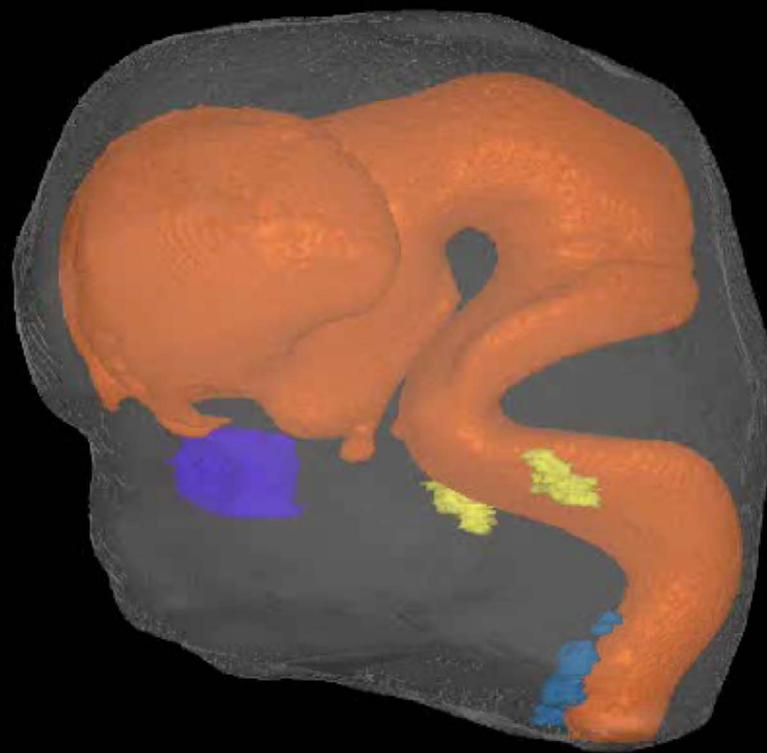
# 神経管には屈曲がある



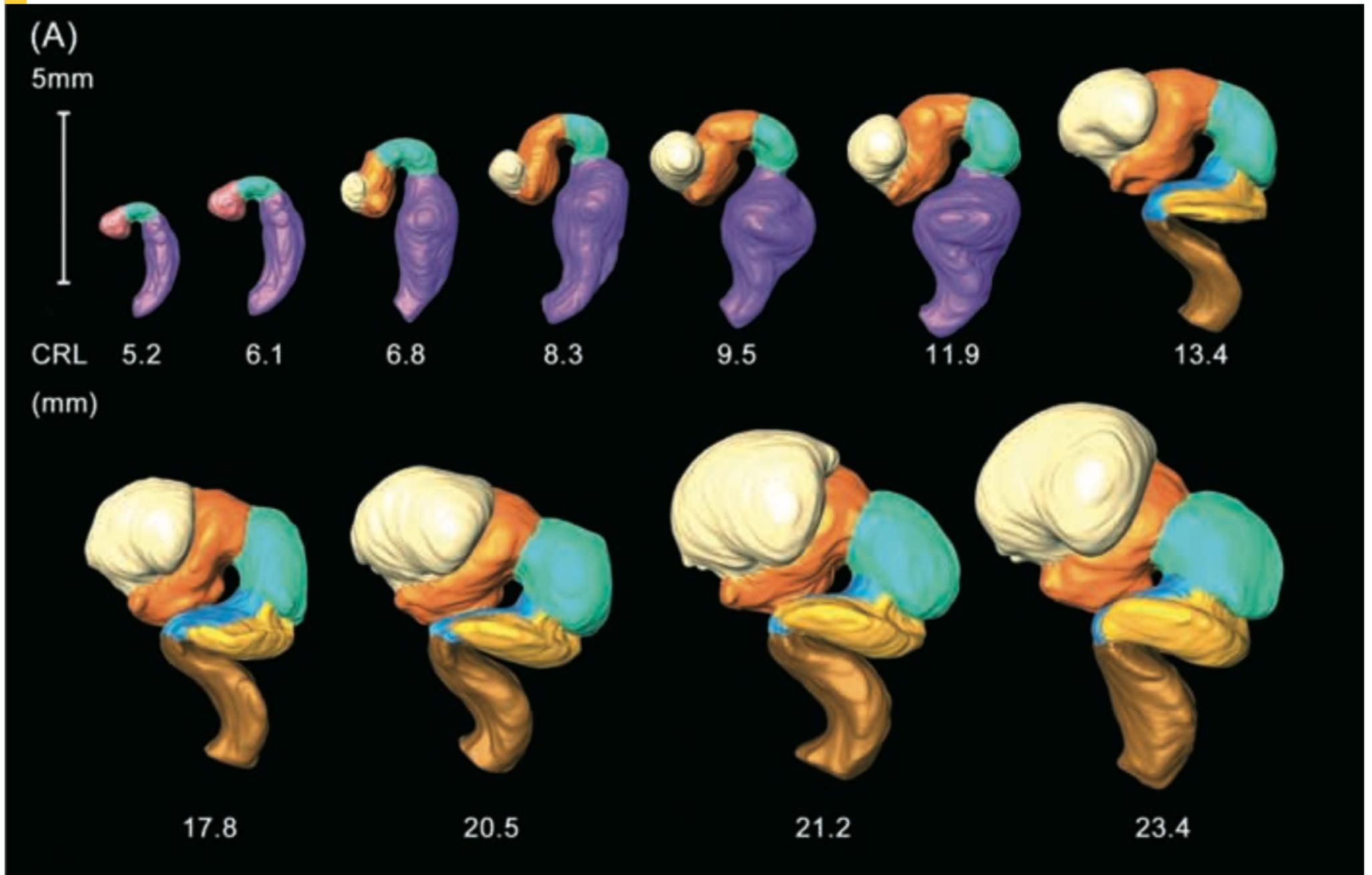
# 発生第6週



# 発生第8週

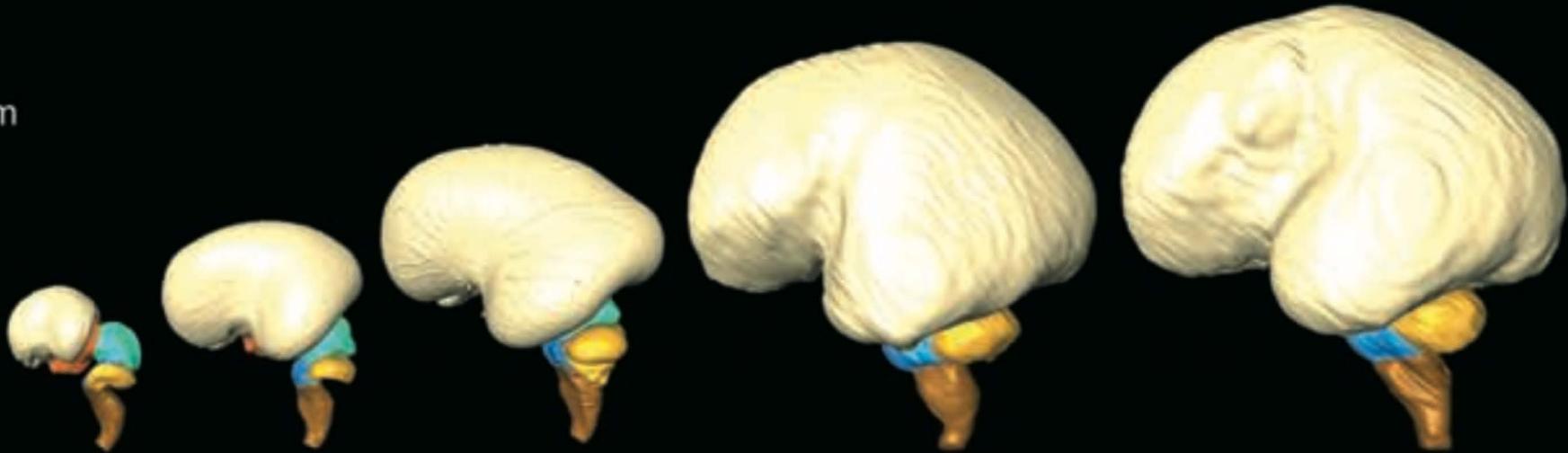


Three-dimensional models of the segmented human fetal brain generated by magnetic resonance imaging



(B)

20mm



CRL  
(mm)

37.2

56.5

86

116

145

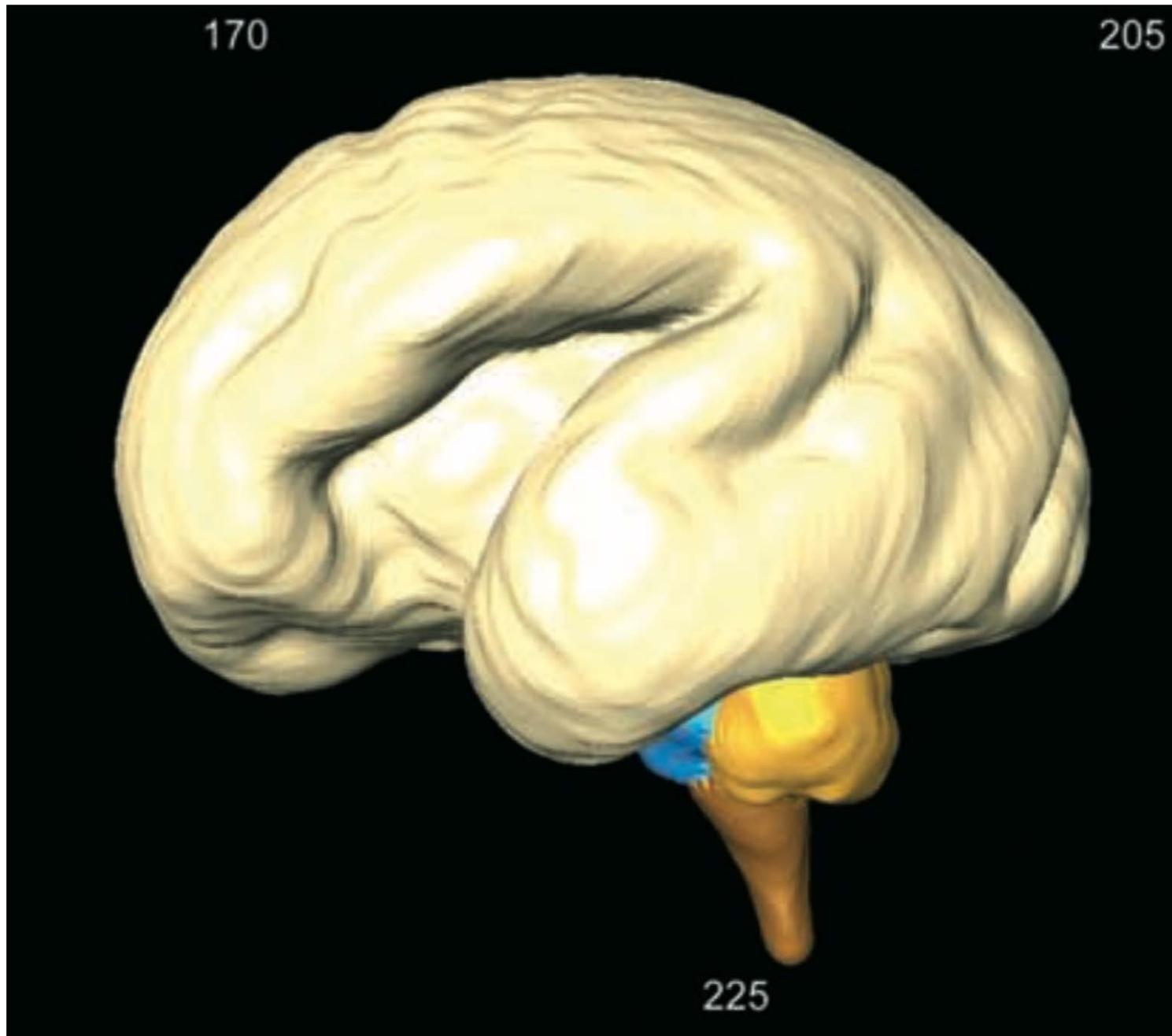


170

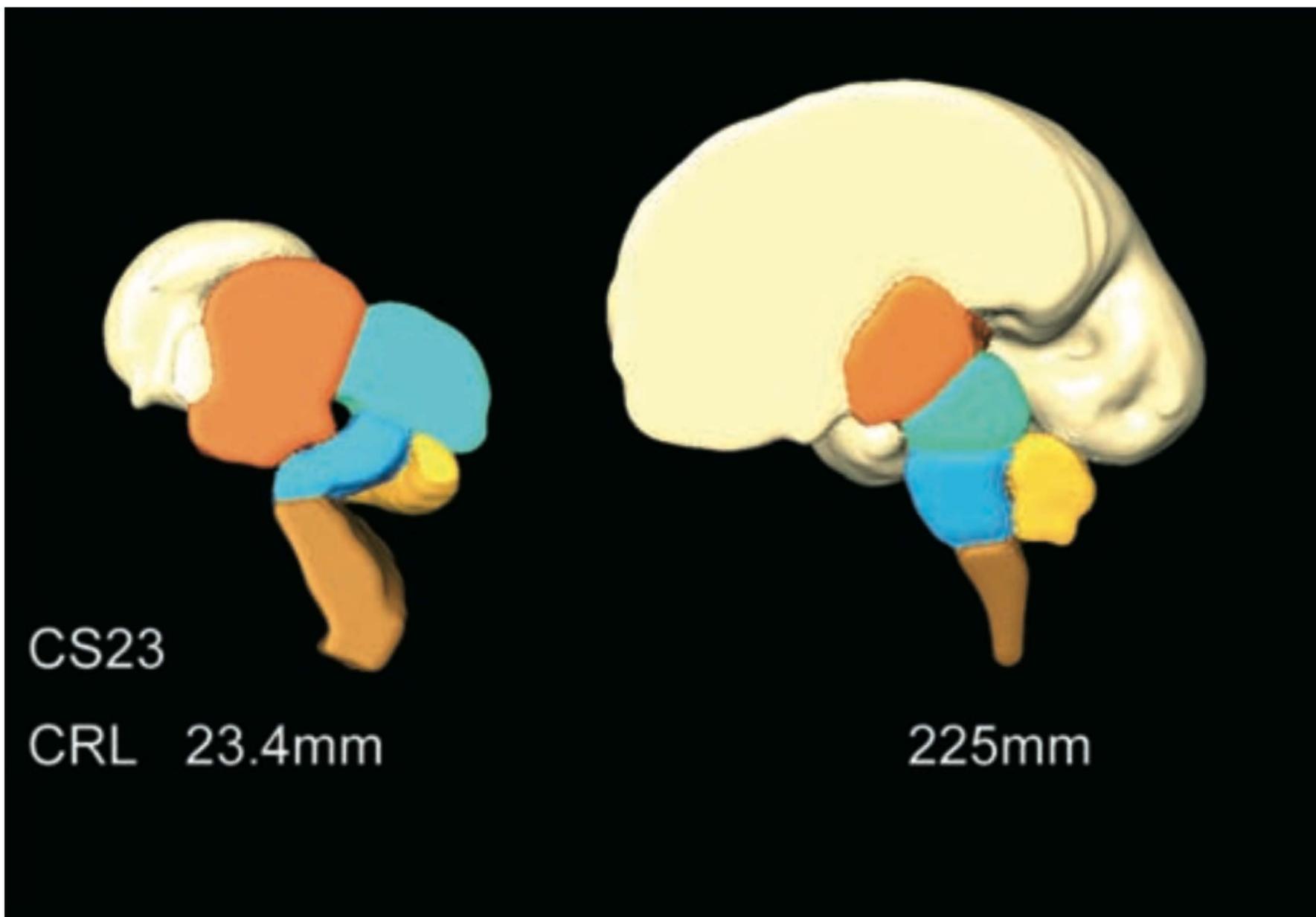


205

Three-dimensional models of the segmented human fetal brain generated by magnetic resonance imaging



Three-dimensional models of the segmented human fetal brain generated by magnetic resonance imaging



# 第9章のまとめ（2）

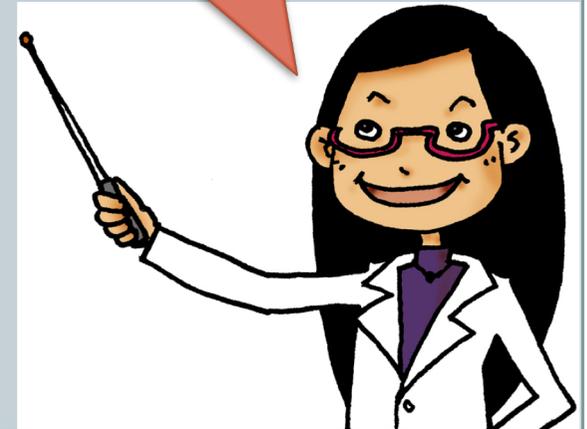


- 神経管の細胞分化
  - 神経幹細胞 neural stem cells
  - 神経細胞 neurons
  - グリア細胞 glia
- 神経管の構成：これが基本
  - 脳室帯 ventricular zone：幹細胞層
  - 外套層 mantle zone：神経細胞層
  - 辺縁層 marginal zone：将来の白質
  - 翼板 alar plate：背側
  - 基板 basal plate：腹側
  - 境界溝 sulcus limitans
  - 蓋板 roof plate
  - 底板 floor plate
  - カラム構造の神経核

## 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

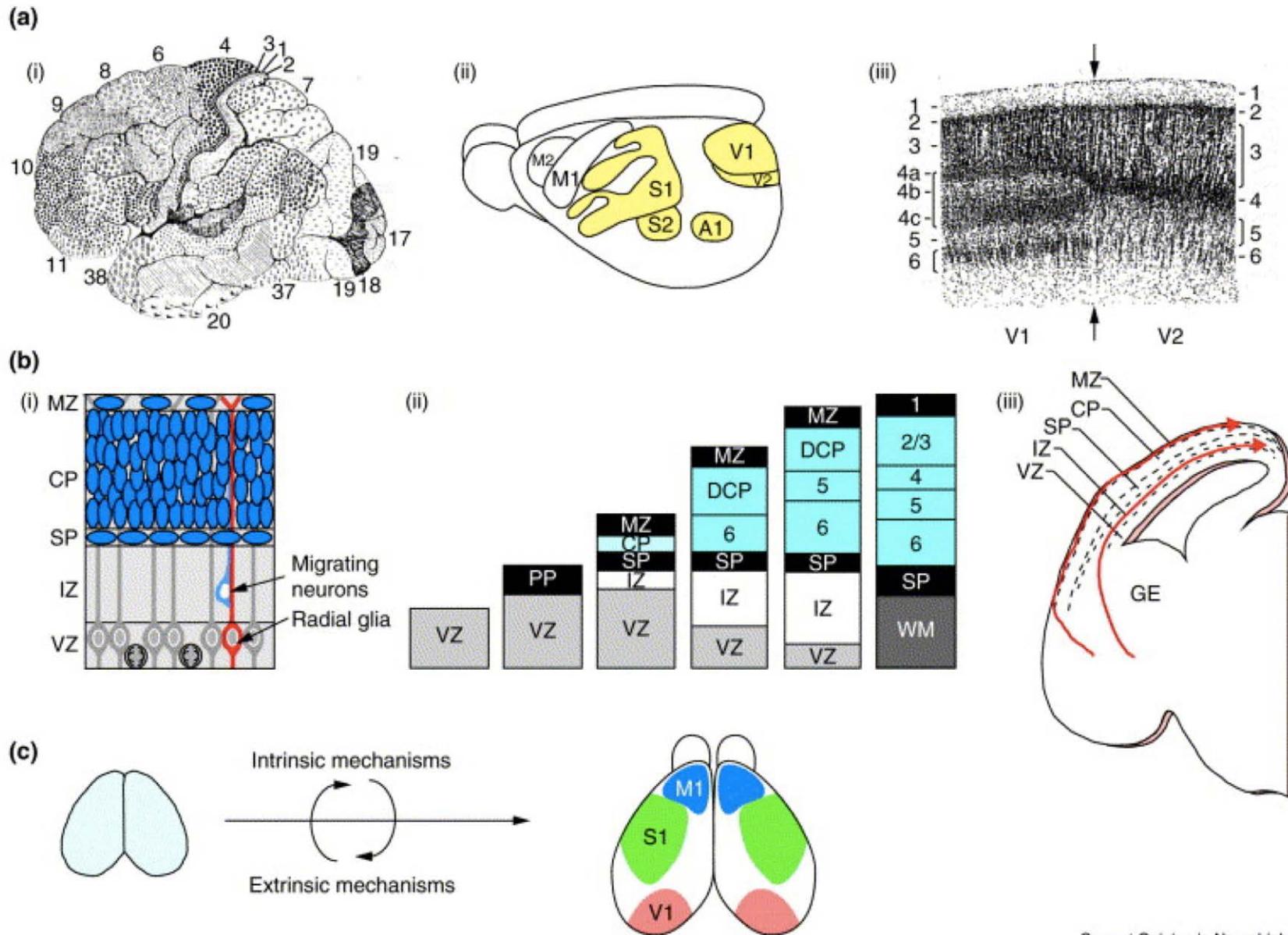
成長円錐と軸索誘導

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

# 大脳皮質の構造



Current Opinion in Neurobiology

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

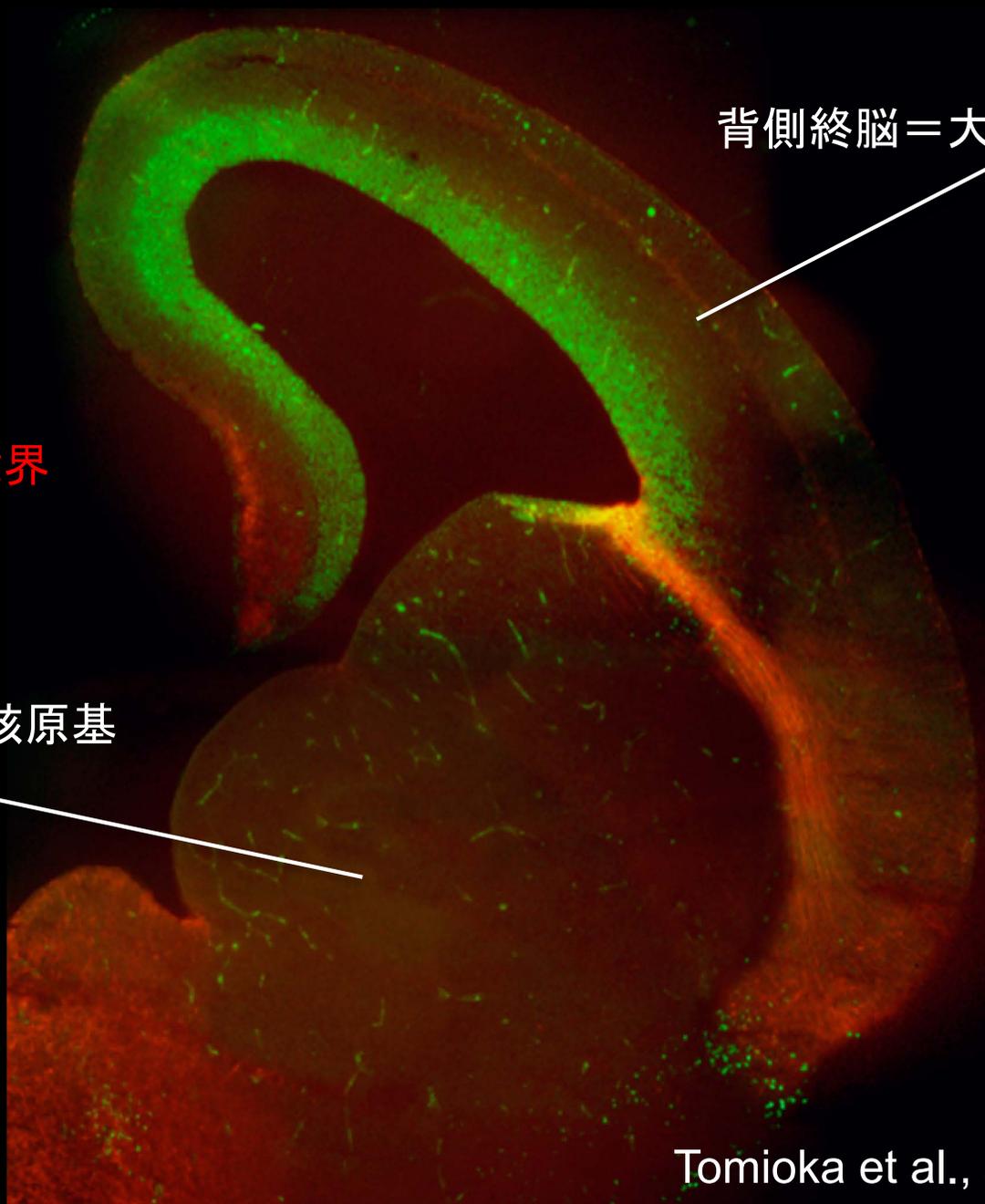
# 発生途中の終脳

Pax6: 神経幹細胞層

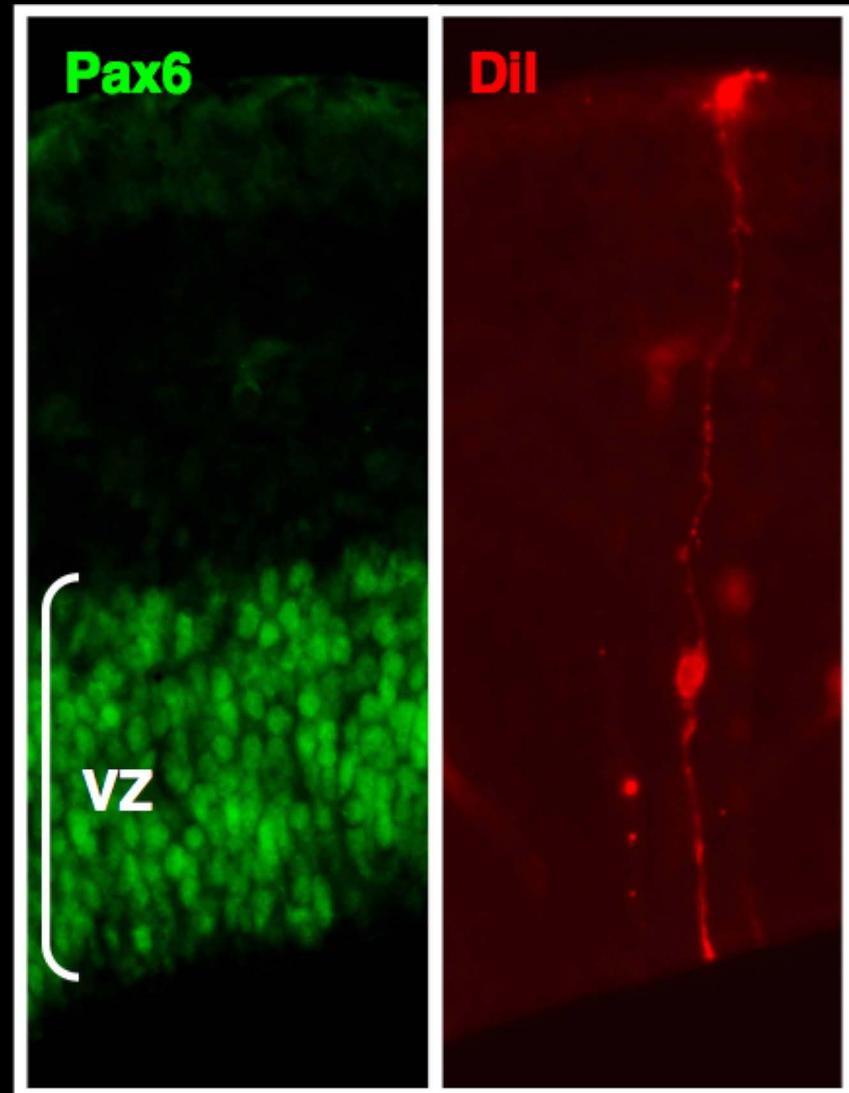
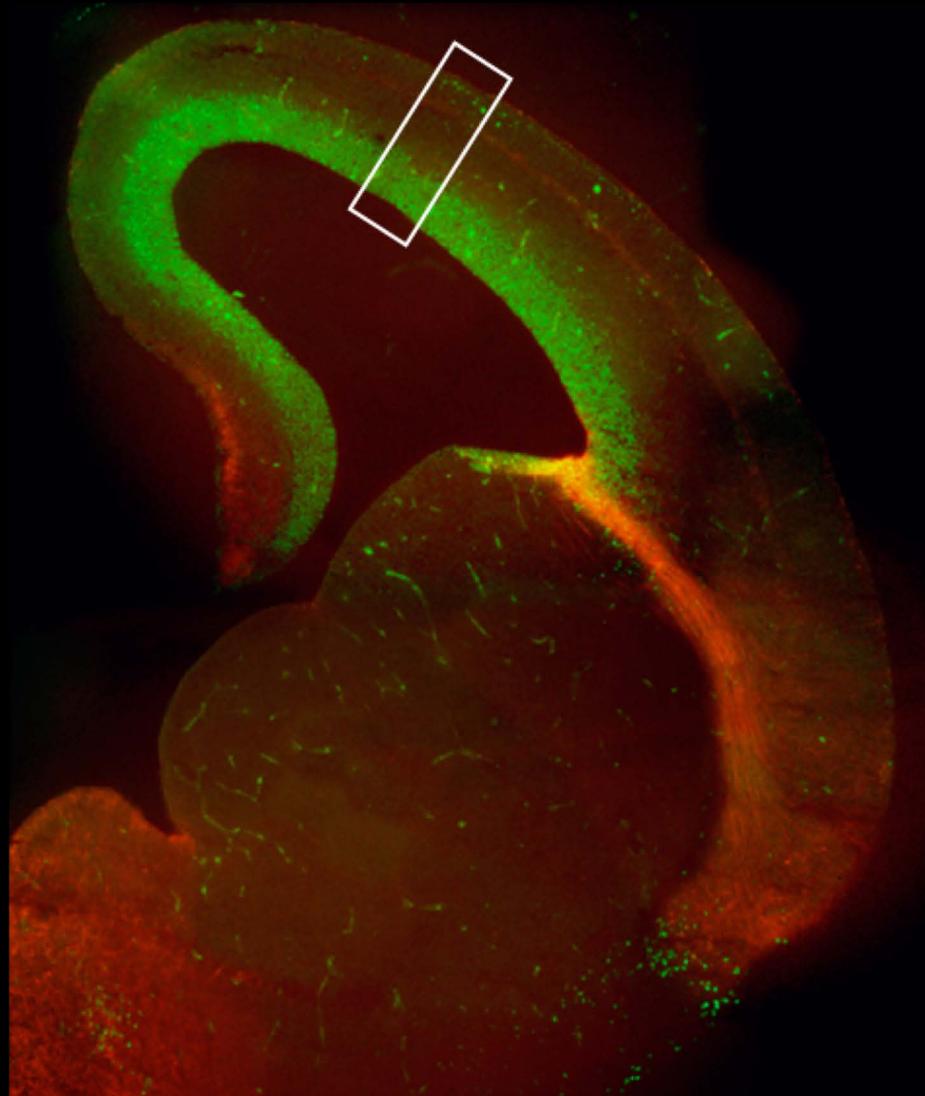
Reticulon1: 終脳背腹境界

背側終脳 = 大脳新皮質原基

腹側終脳 = 大脳基底核原基

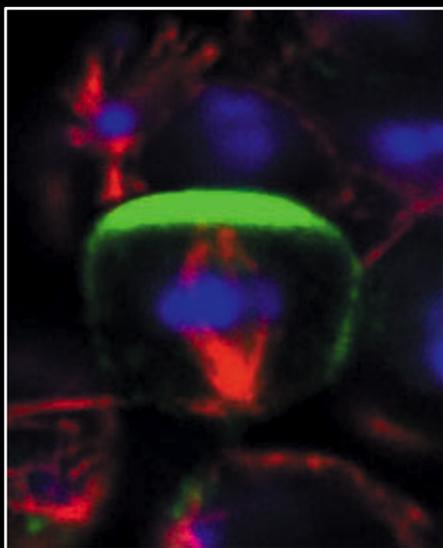


# 放射状グリア = 神経幹細胞



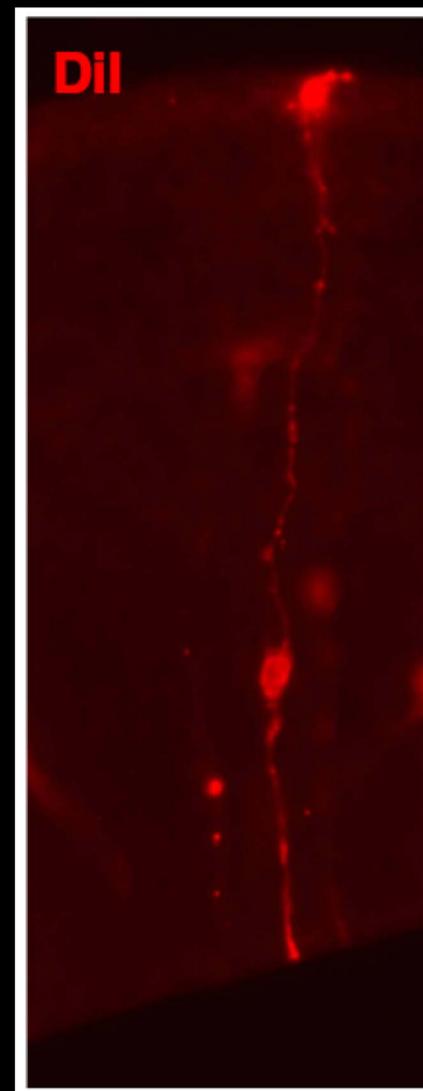
Taken by Dr. Miyata

# 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

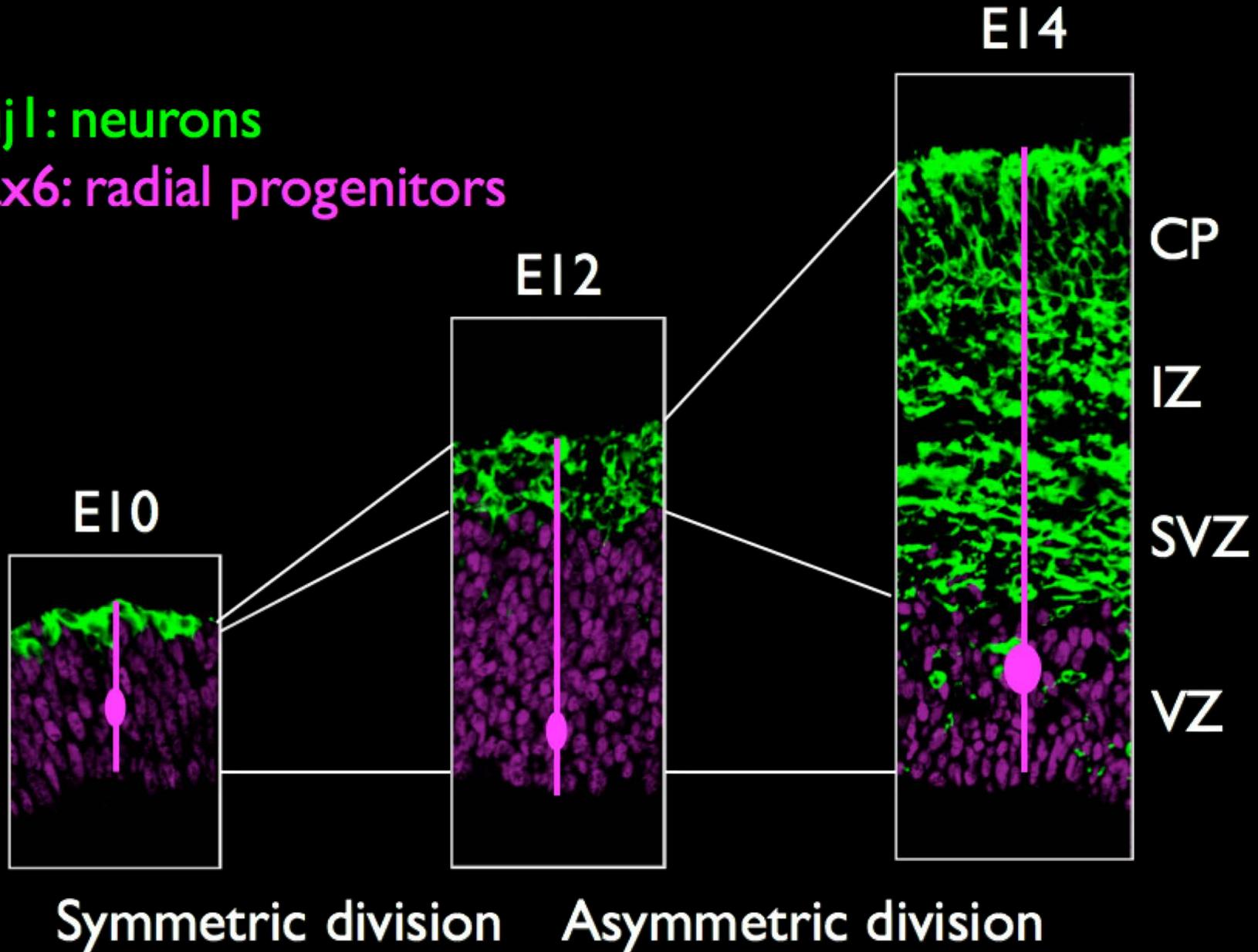


Taken by Dr. Miyata

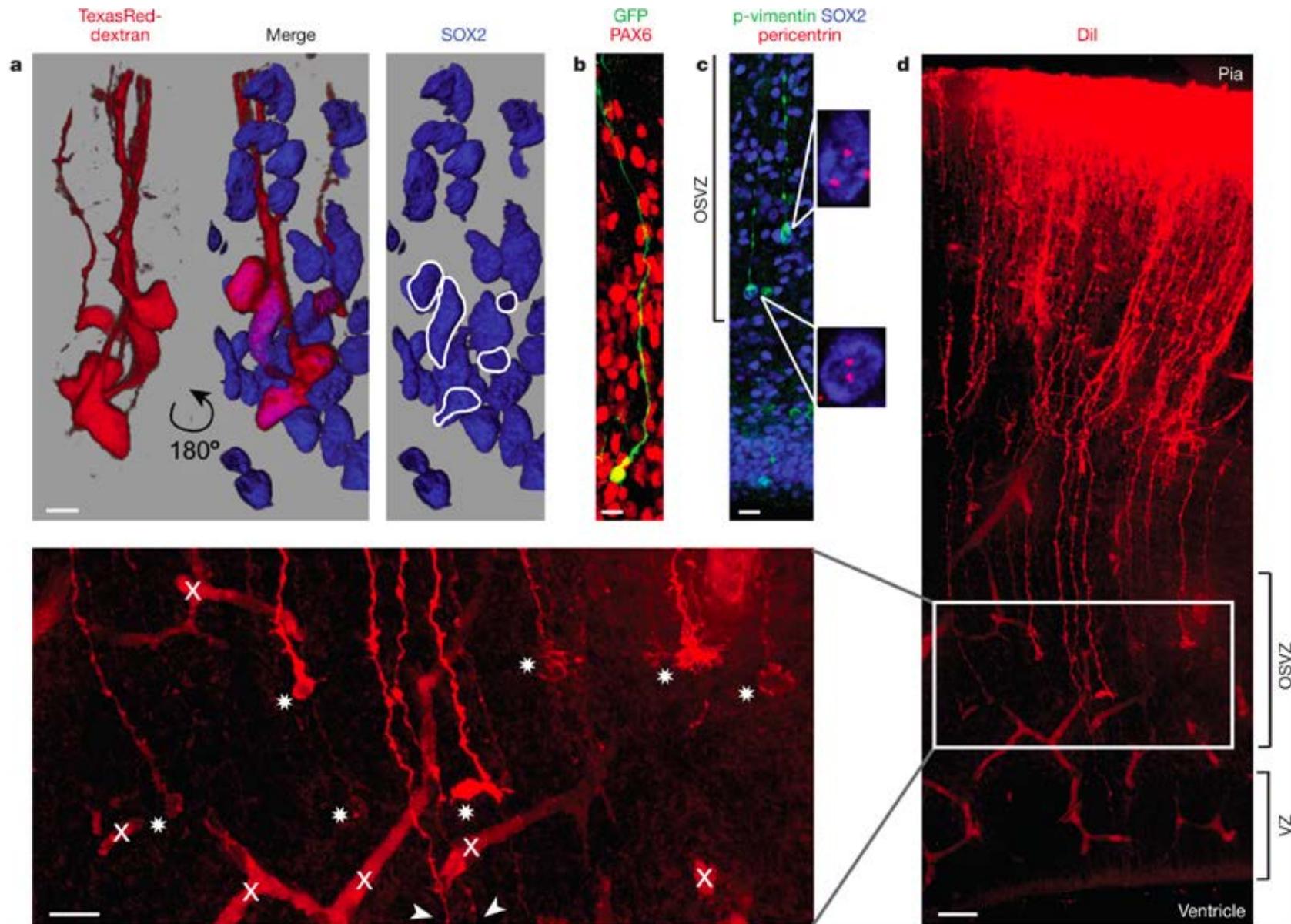
# 神経幹細胞は どんどん丈が長くなる

Tuj1: neurons

Pax6: radial progenitors

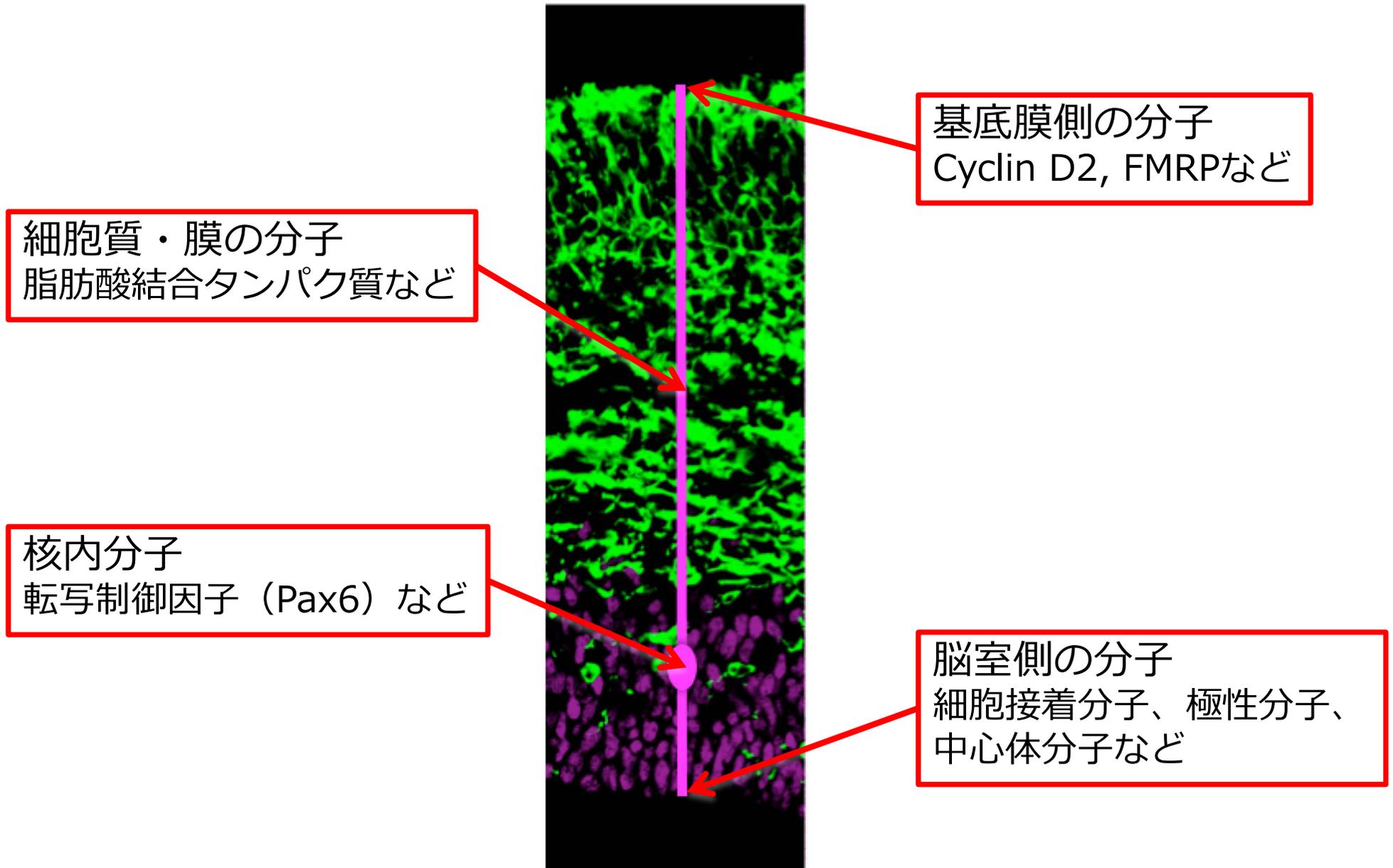


# 霊長類の神経幹細胞はもっと丈が長くなる

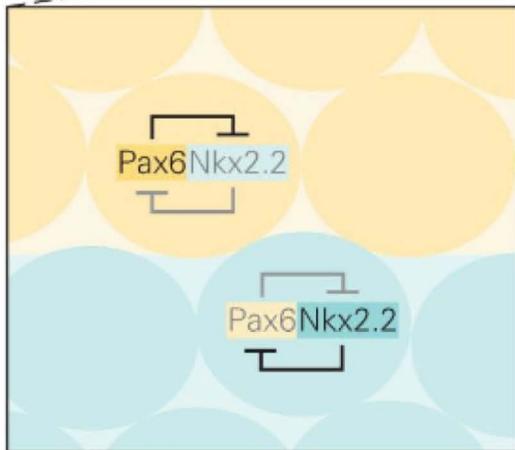
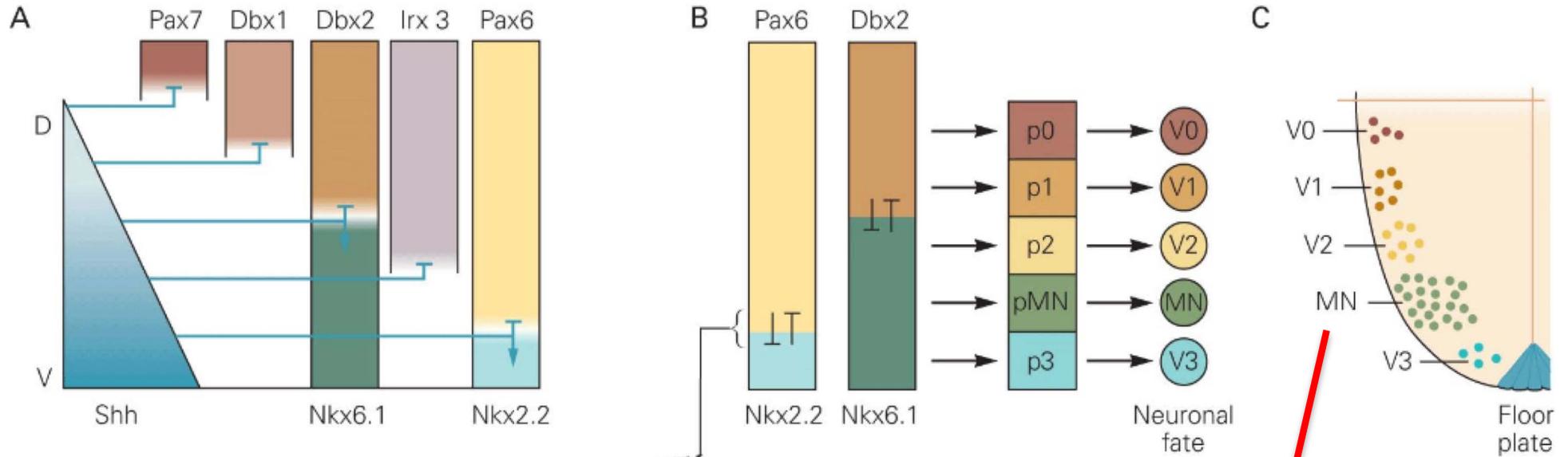


Hansen et al.: Neurogenic radial glia in the outer subventricular zone of human neocortex. Nature, 2010

# 丈が長い = 極性が強い = 種々の分子が局在

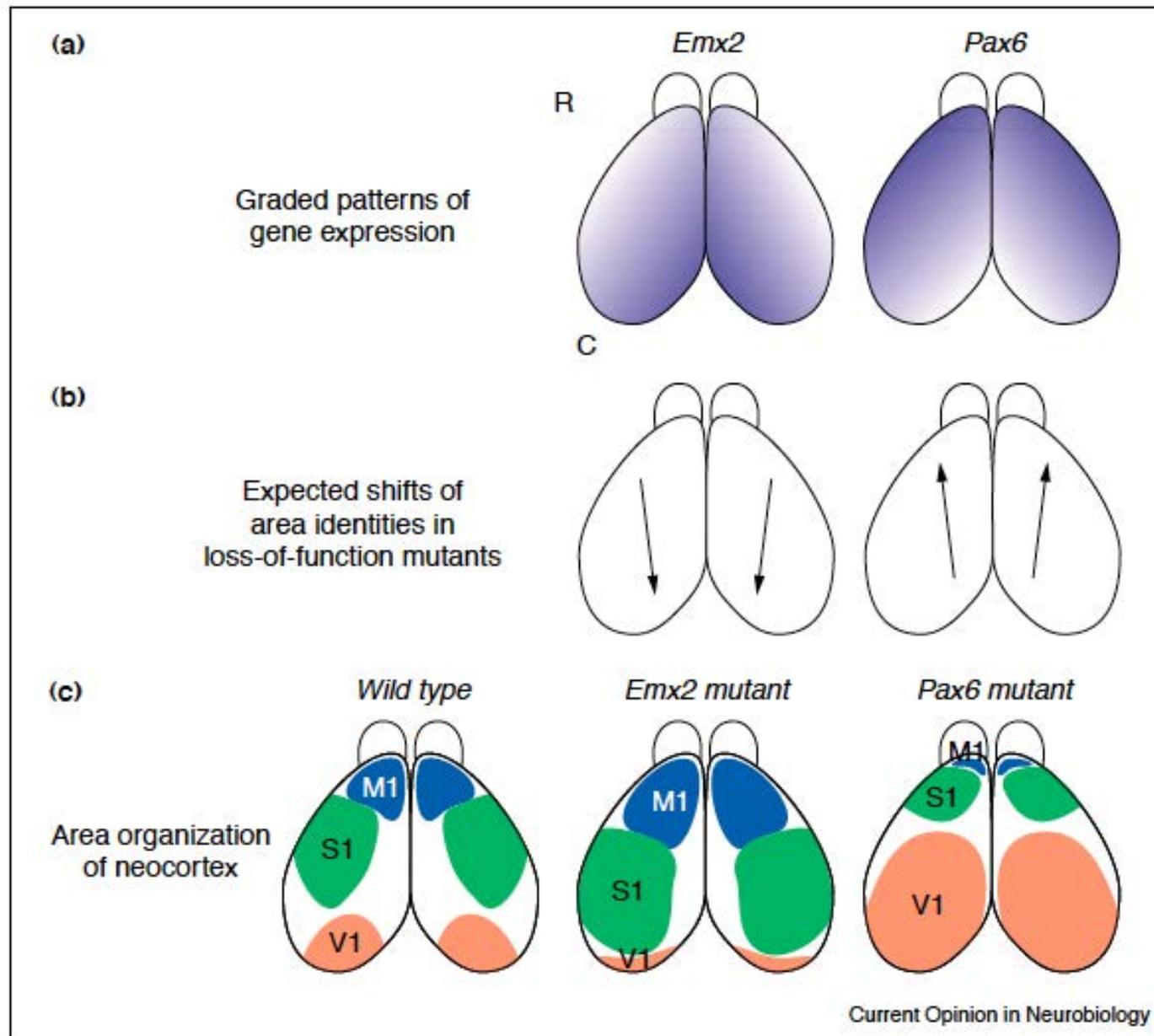


# SHH濃度勾配による神経管の背腹パターン化



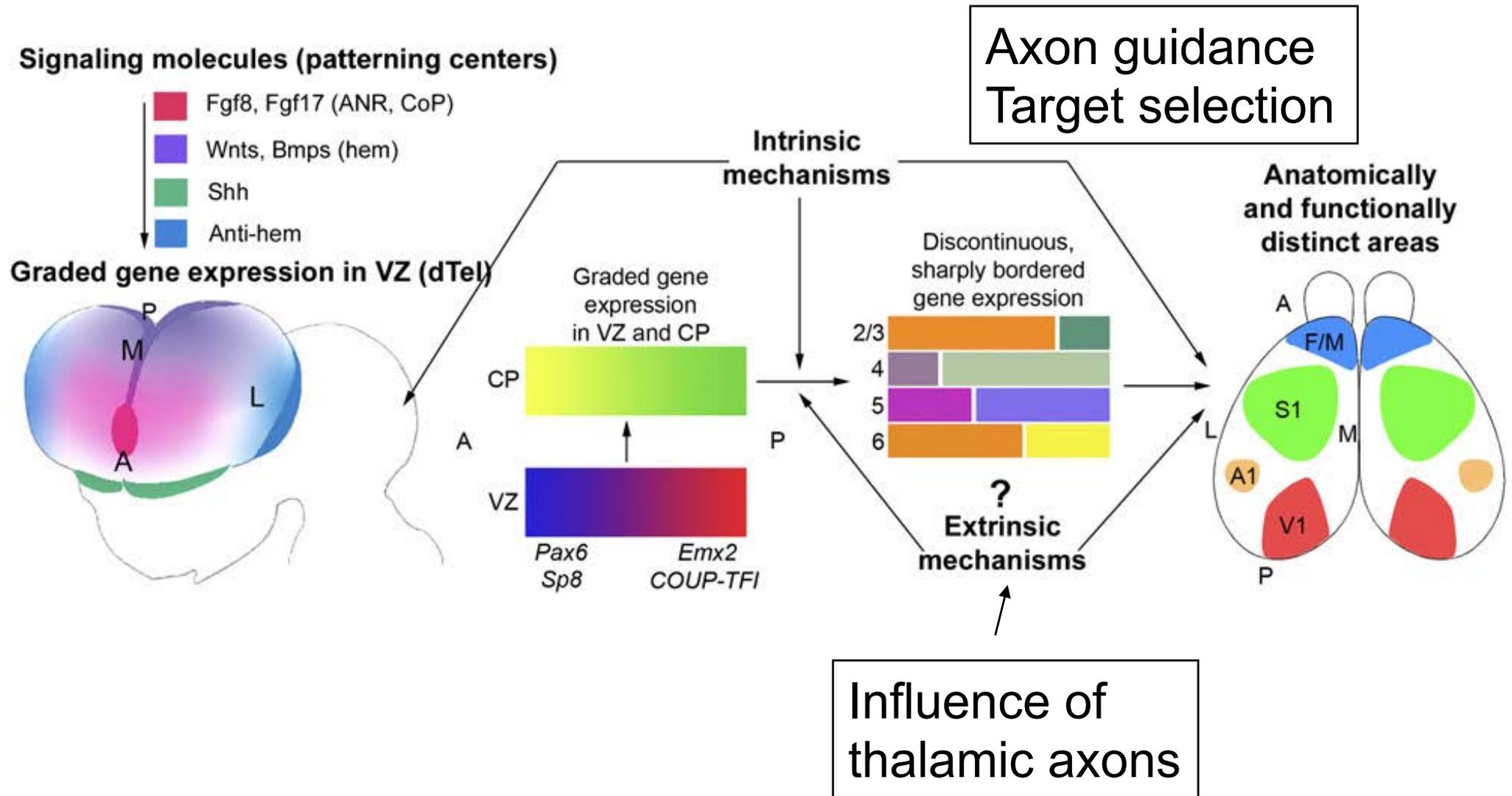
運動神経核を形成

# 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

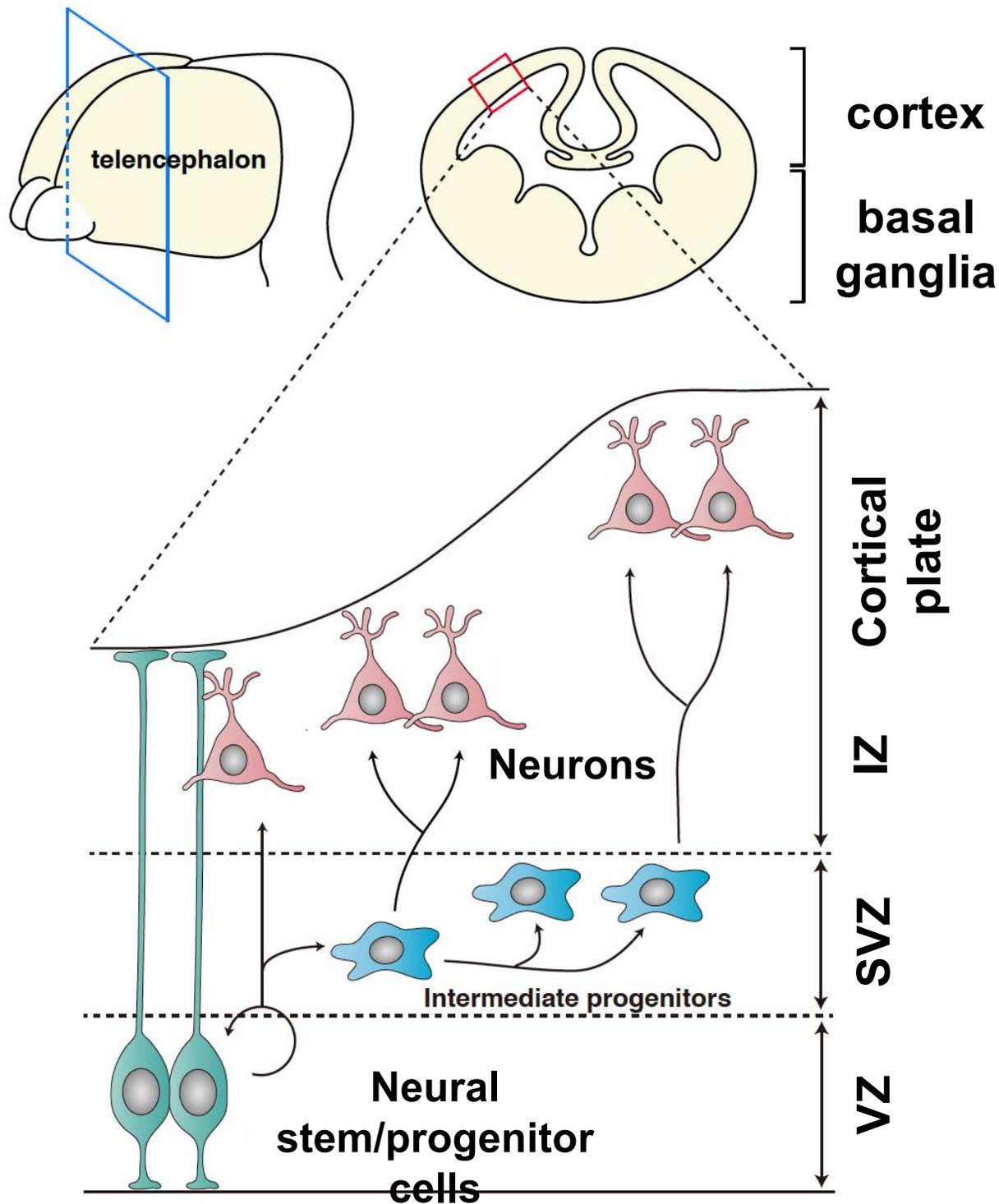
成長円錐と軸索誘導

シナプス形成

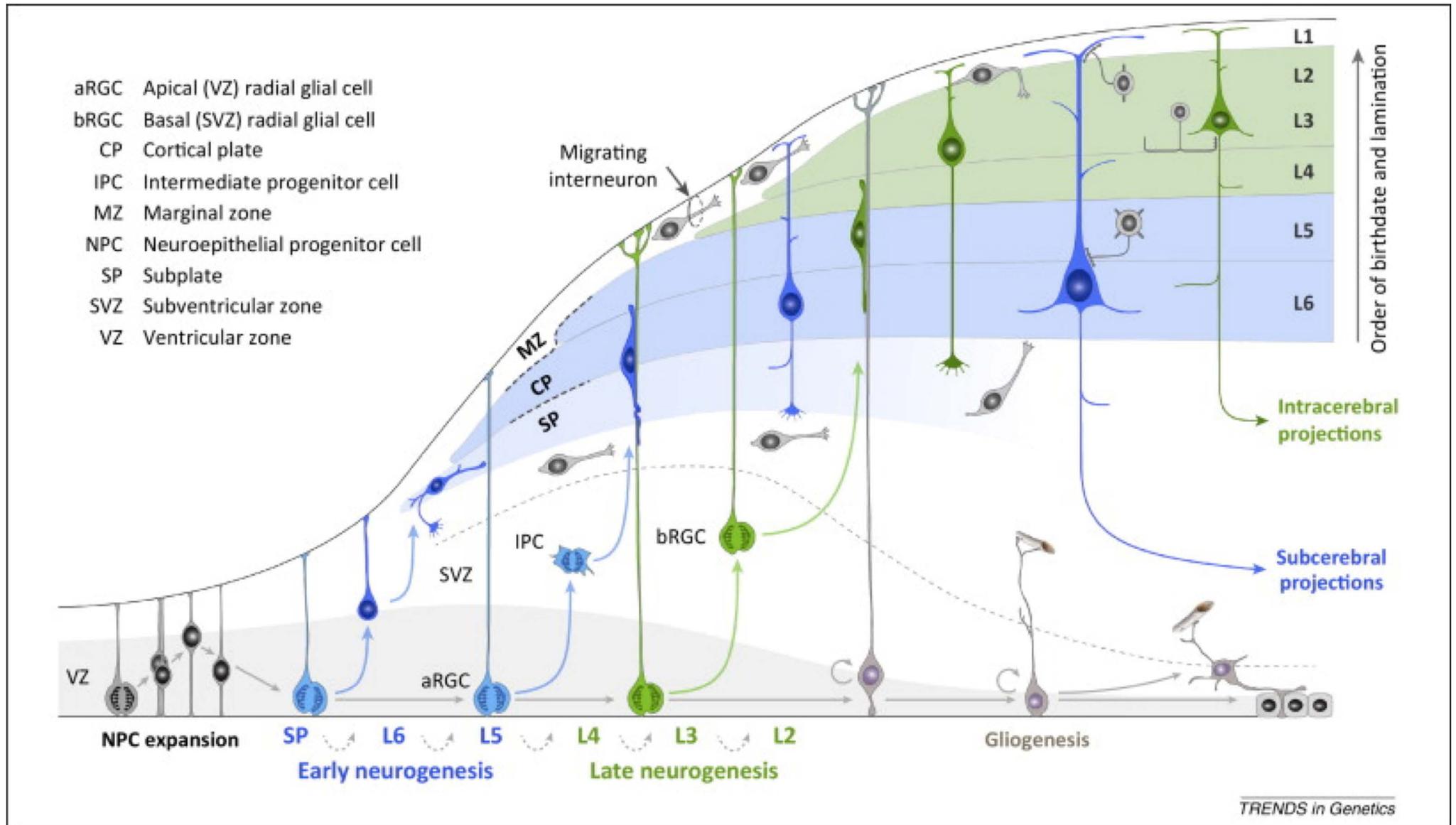
忘れてはいけない  
グリア細胞

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

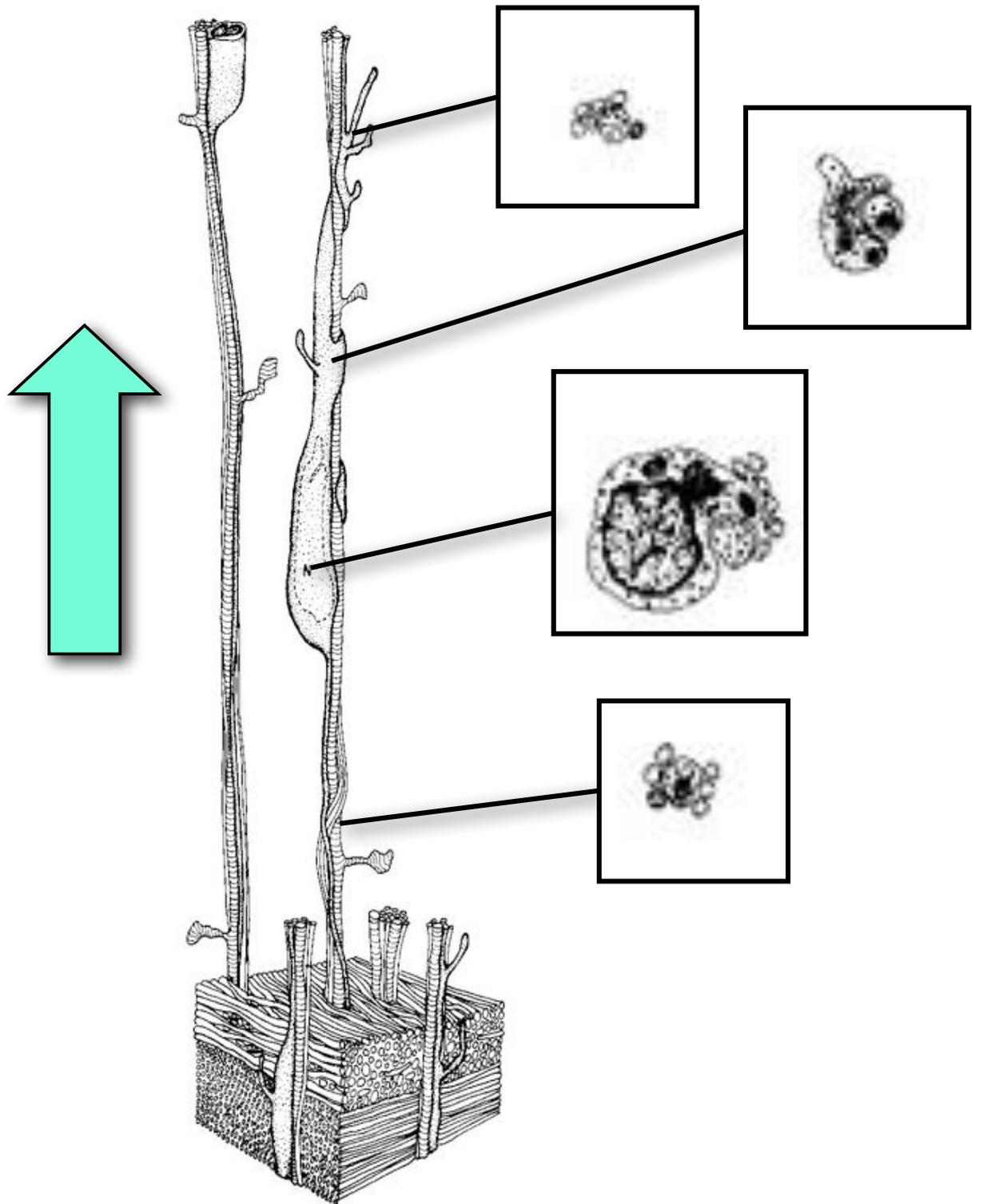


# より詳しく描くと……



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

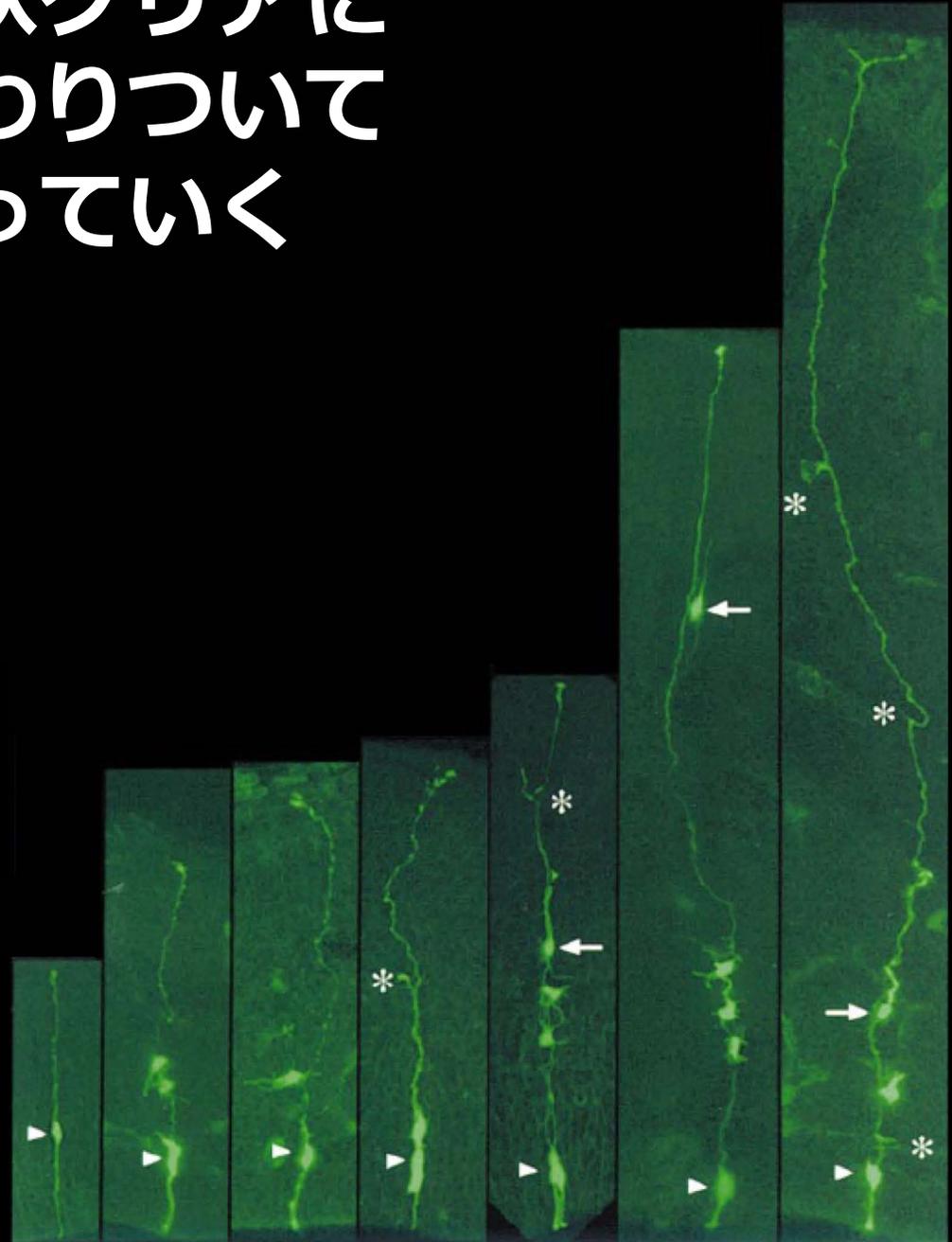
# 神経幹細胞の分裂と 神経細胞の移動

Movie from Noctor et al., Nature, 2001



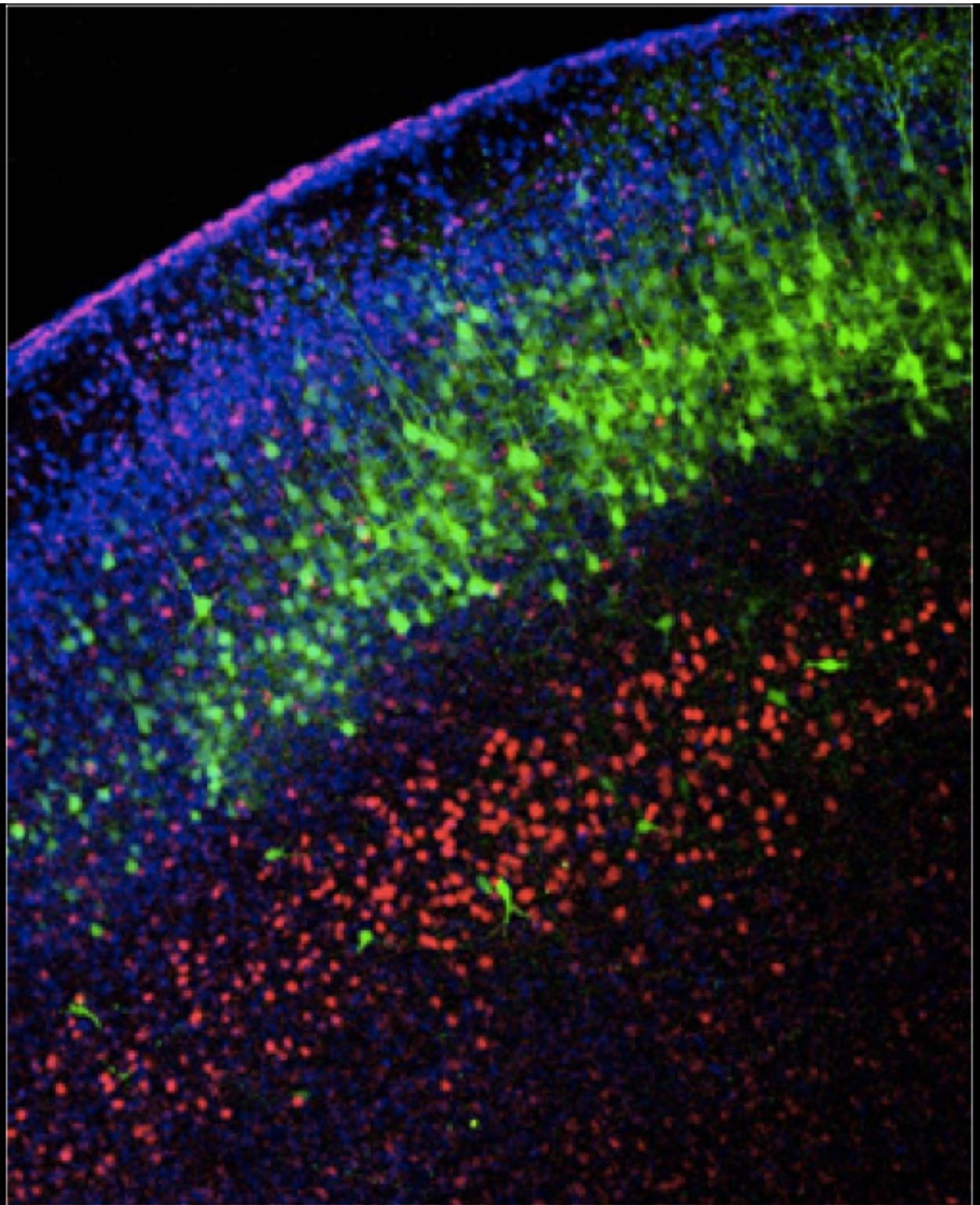
Prof. Stephen C  
Noctor@UC Davis

# 放射状グリアに まわりついて 登っていく



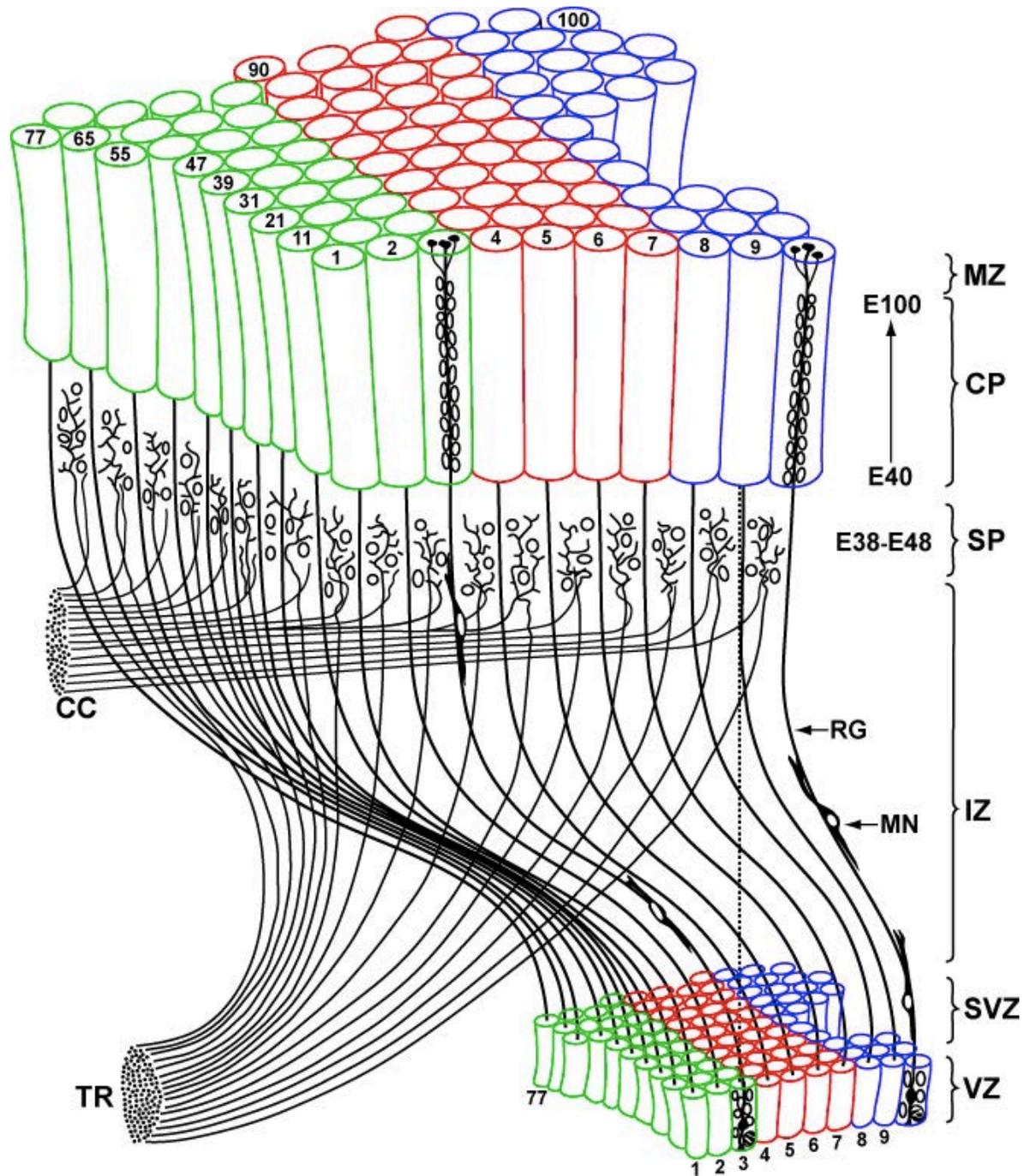
Noctor et al., Nature, 2001

# 大脳皮質の 層構造



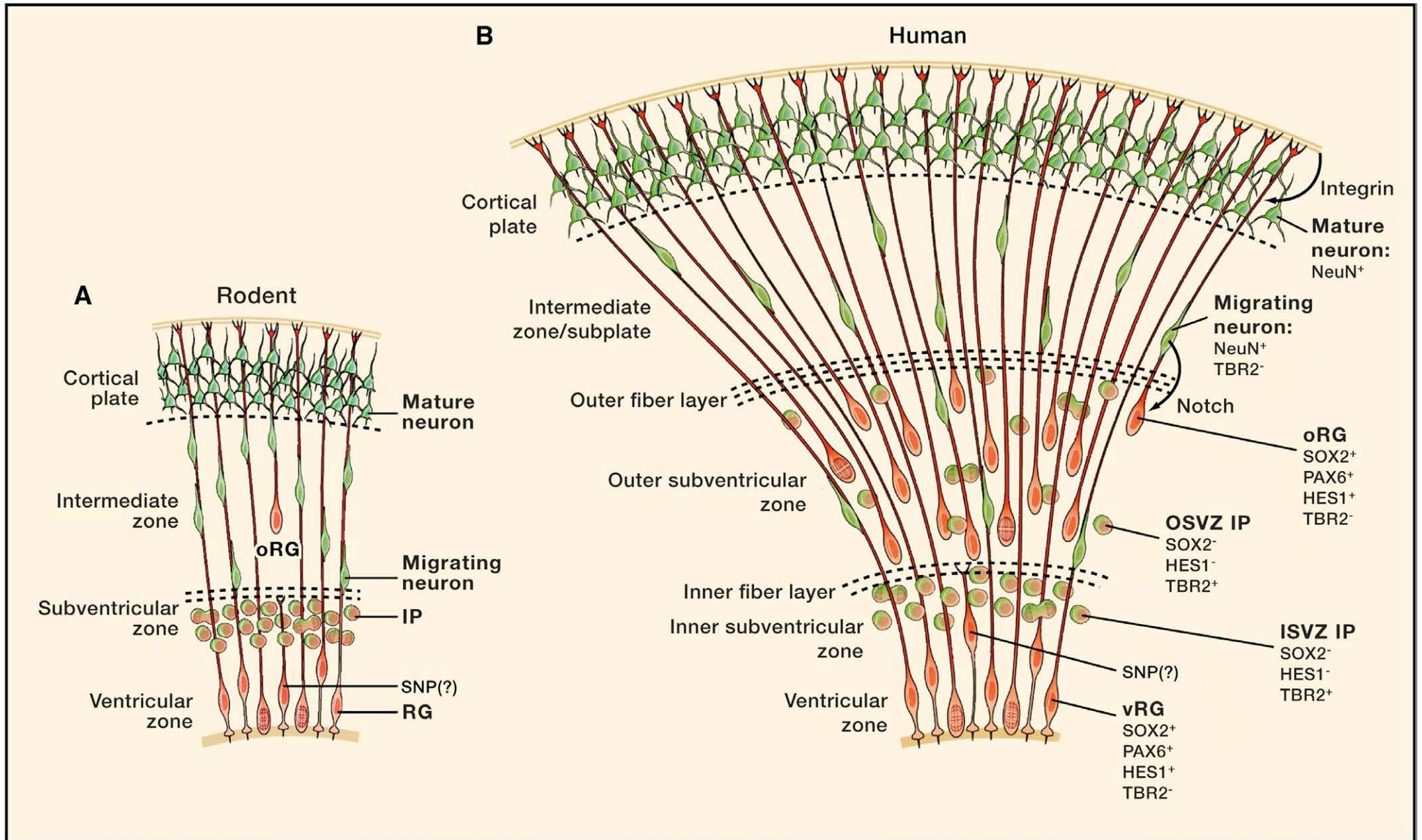
Michele Lab  
@Institute Valrose

# カラム構造構築？



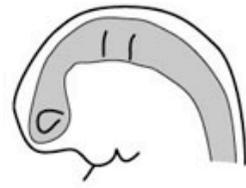
Rakic, Cerebral Cortexより改変: Rob Hevnerより

# 大きな霊長類型脳をつくるためのキーポイント！

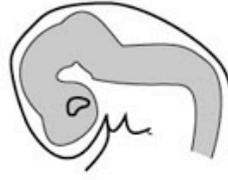


Lui et al.: Development and evolution of the human neocortex. Cell, 2011

# ヒトの脳の発生



25 days



35 days



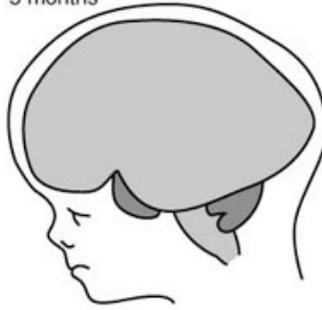
40 days



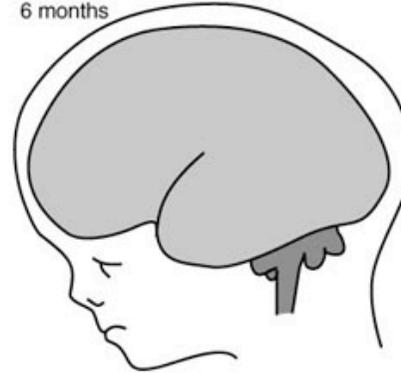
50 days



100 days



5 months



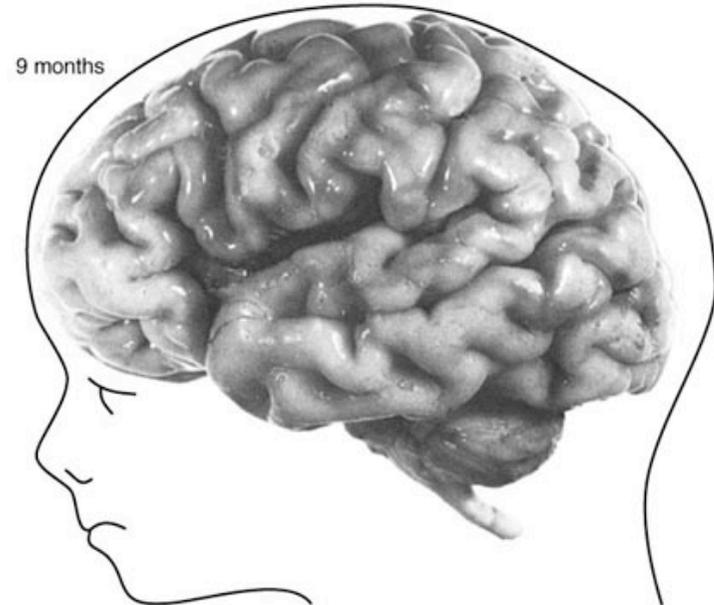
6 months



7 months



8 months



9 months

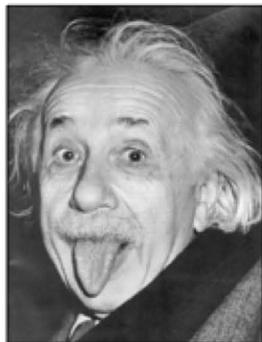
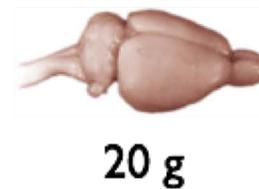
# 細長い神経幹細胞の持続的な神経新生が 大きな脳を作るのに役立ったのでは？



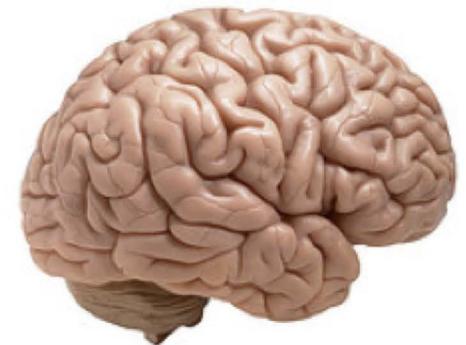
19 days



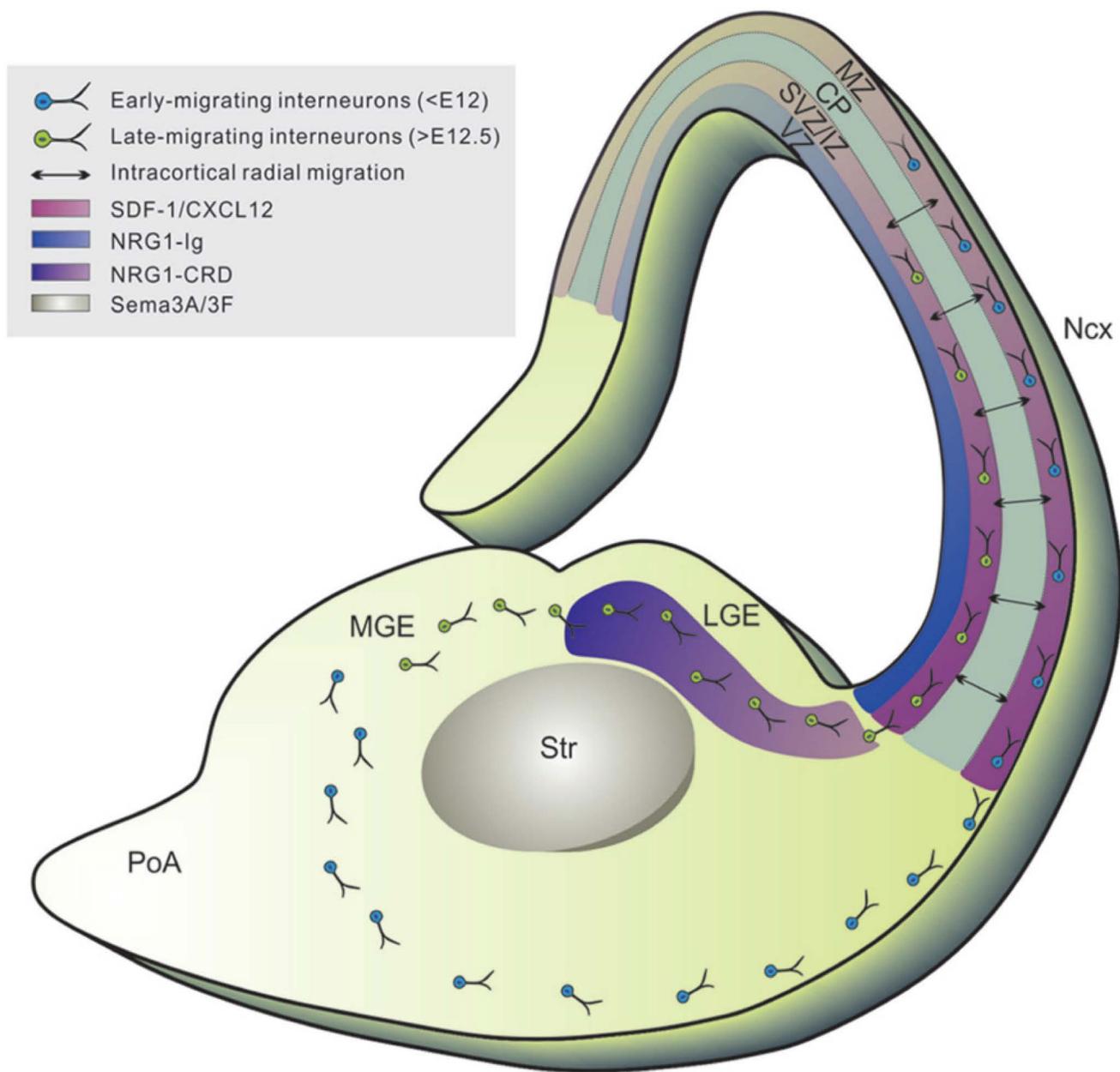
21 days



266 days



# 抑制性ニューロンの接線方向の移動 (tangential migration)



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

# 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

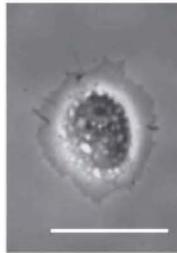
忘れてはいけない  
グリア細胞

生後も続く神経新生

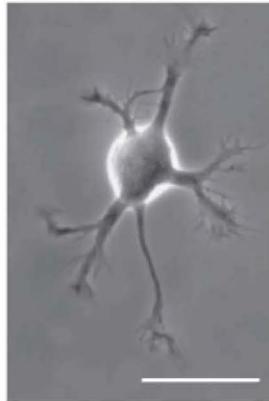
# 神経軸索伸張

A Developmental stages of a neuron grown in culture

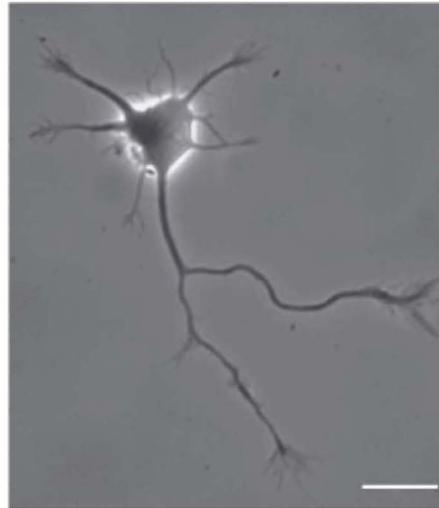
Stage 1  
Lamellipodia  
formation



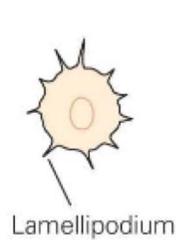
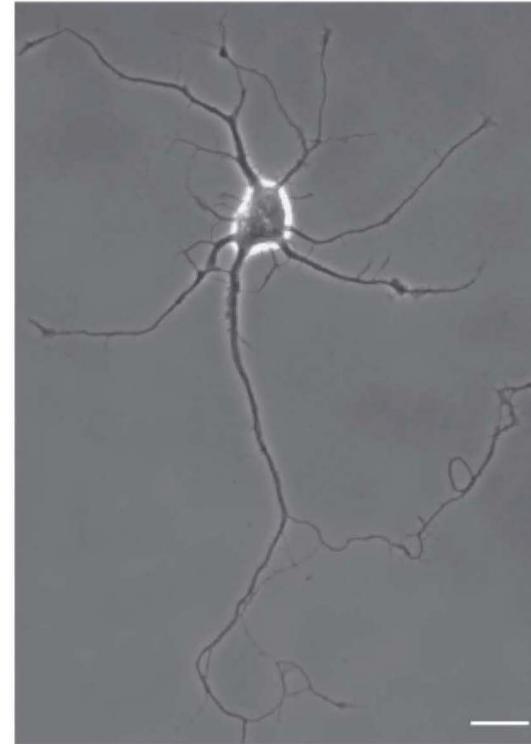
Stage 2  
Neurite formation



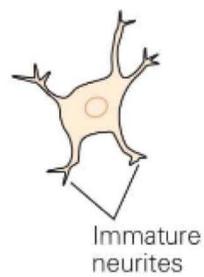
Stage 3  
One neurite becomes an axon



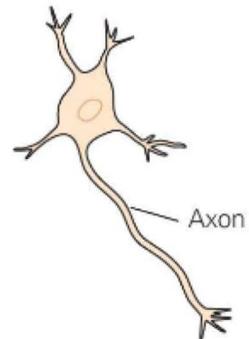
Stage 4  
Other neurites become dendrites



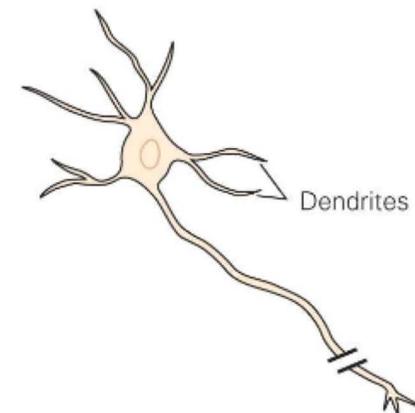
Lamellipodium



Immature  
neurites

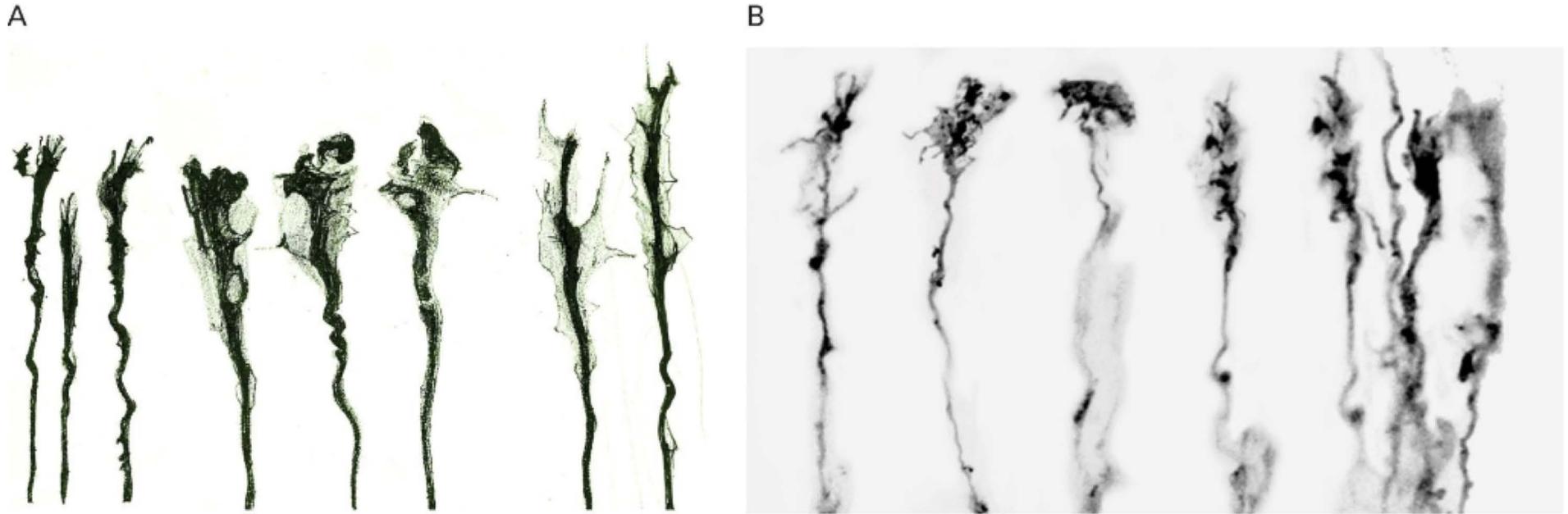


Axon



Dendrites

# 神経軸索伸張

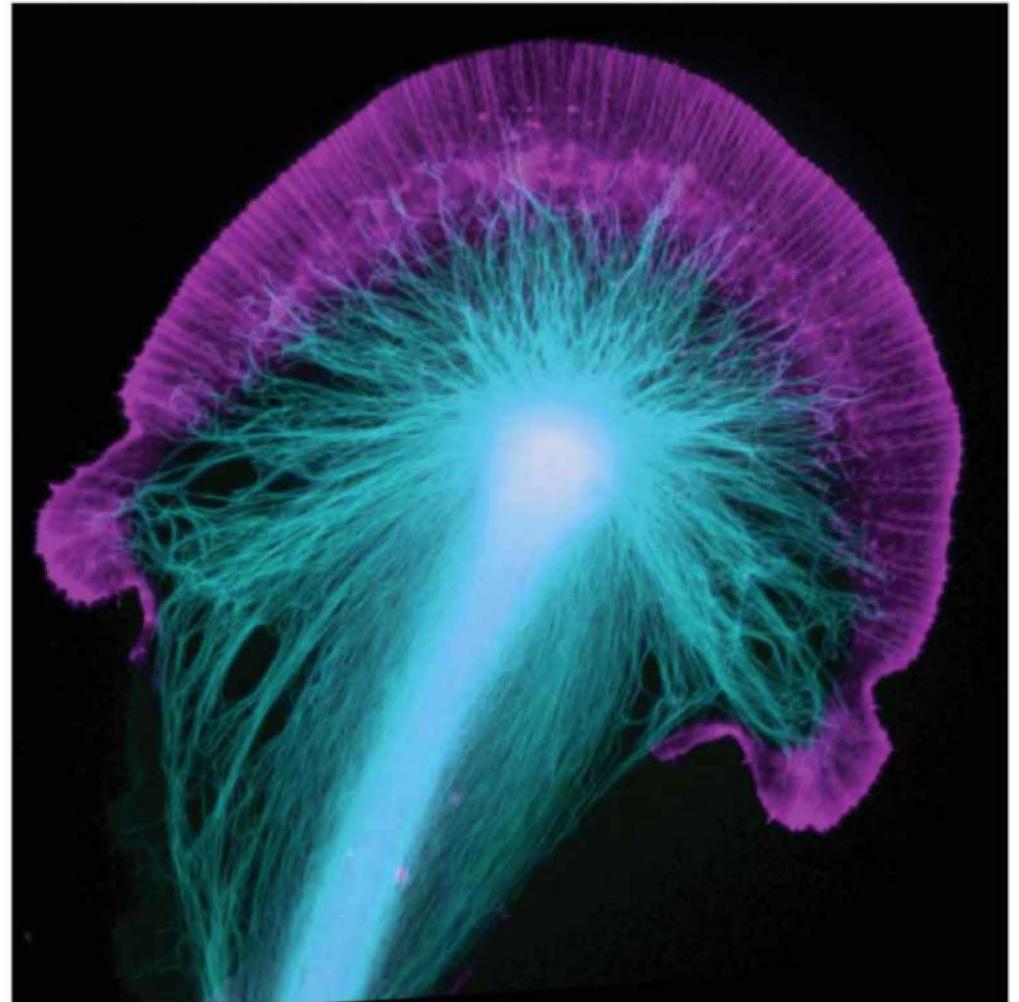
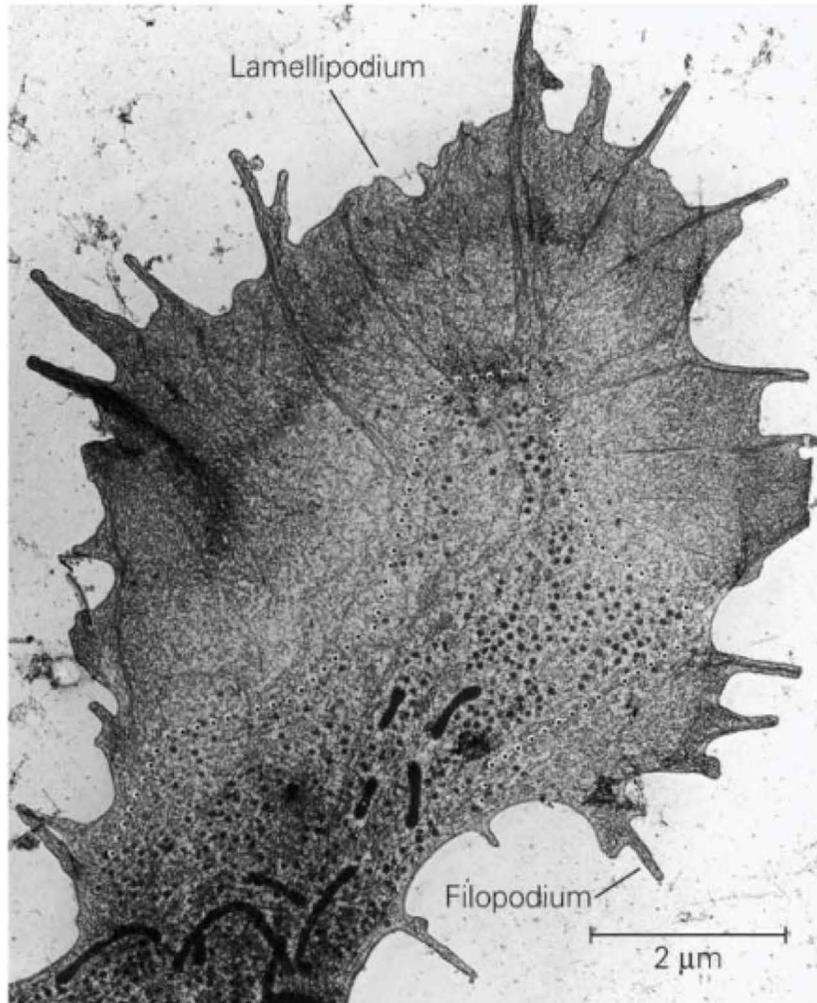


カンデル神経科学より



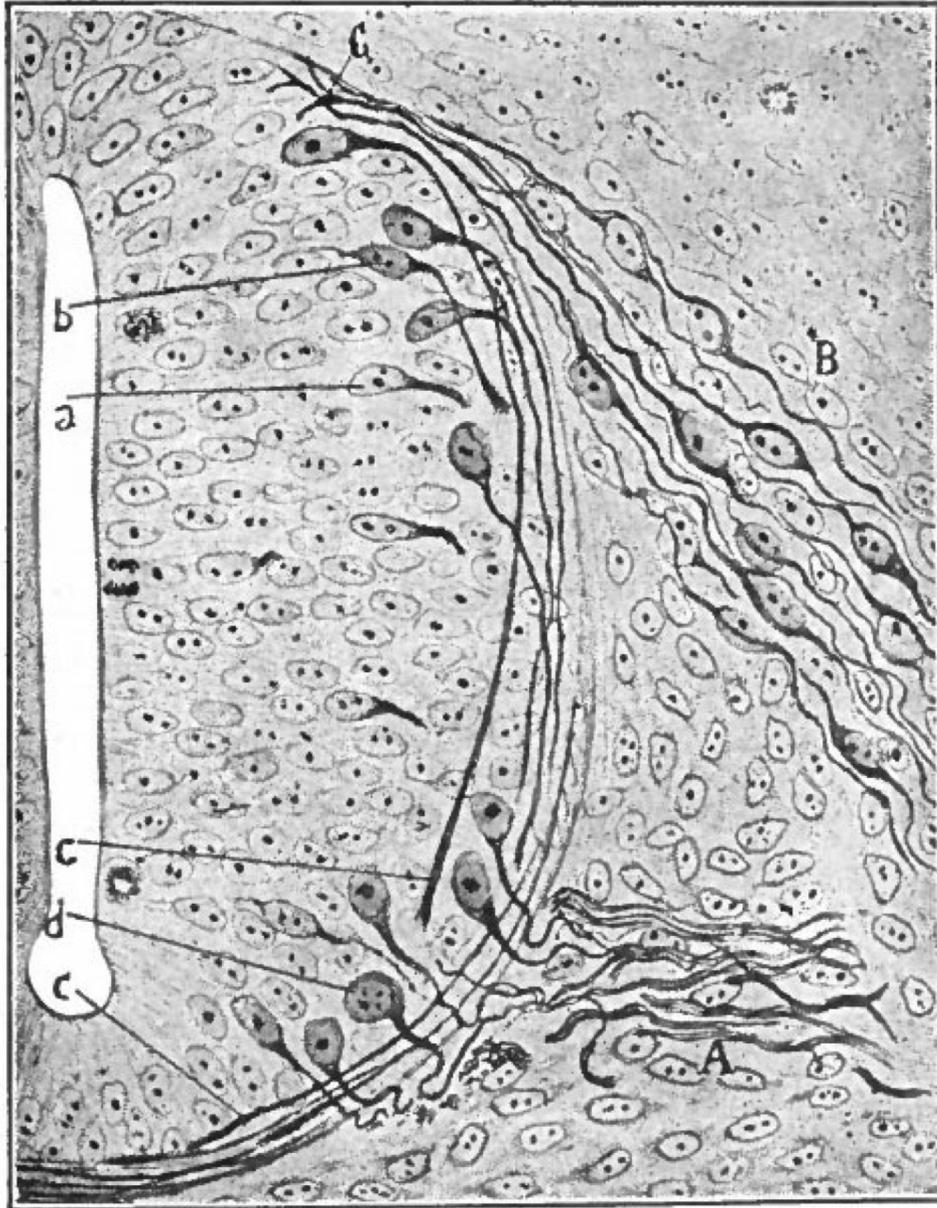
<http://jcb.rupress.org/content/213/2/261.full>

# 成長円錐



カンデル神経科学より

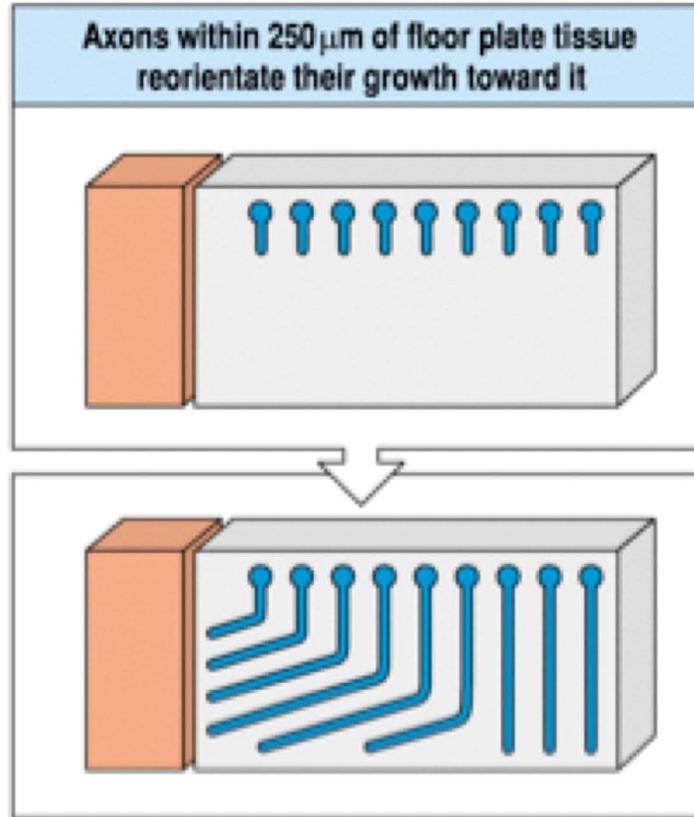
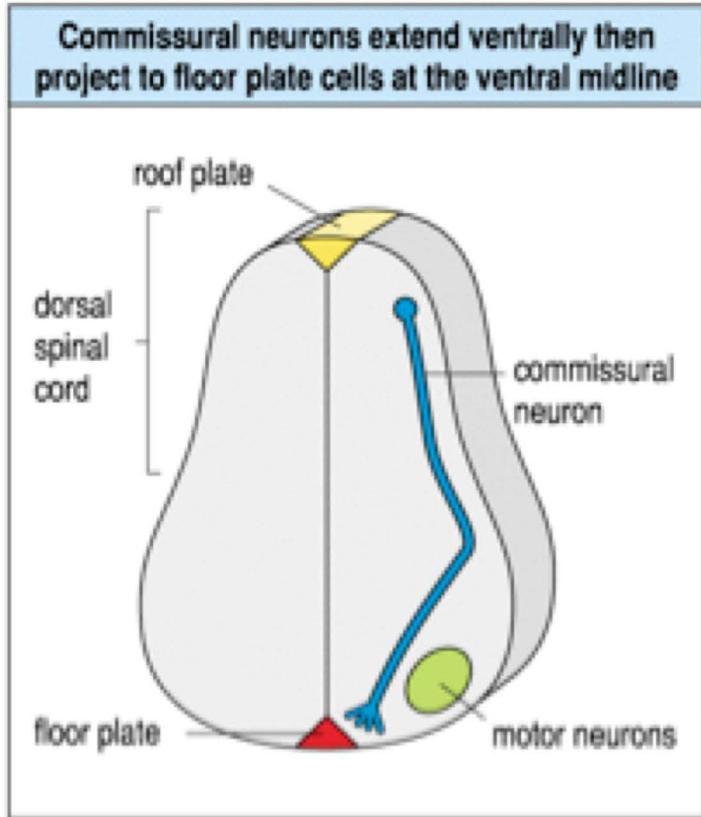
# カハールが考えたこと……



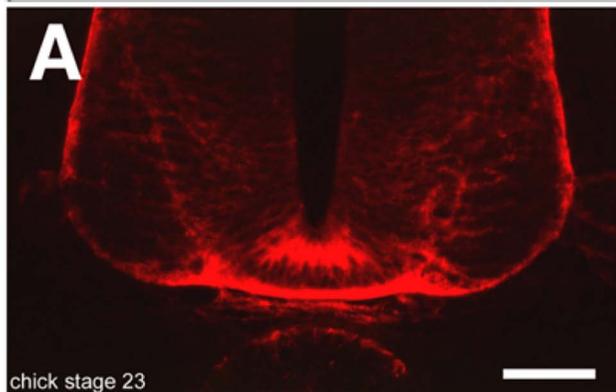


誘引因子をどうやって  
見つけたか？

# 軸索誘引因子が発見



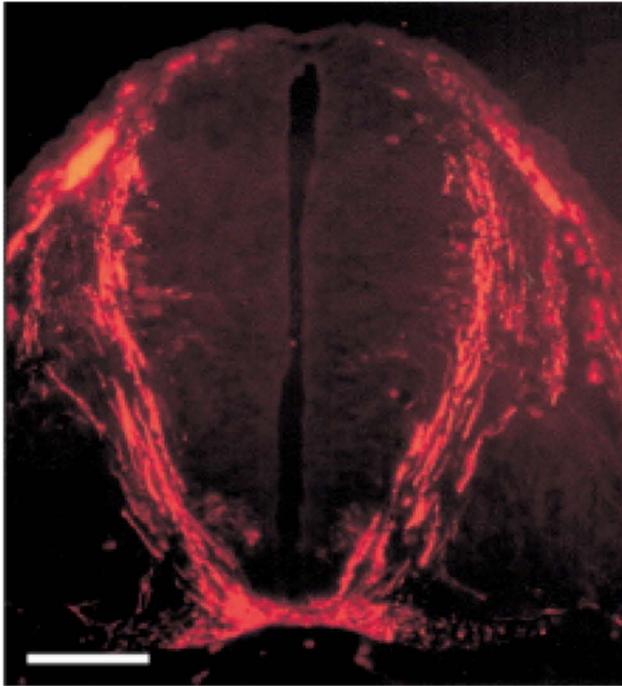
Marc Tessier-Lavigne



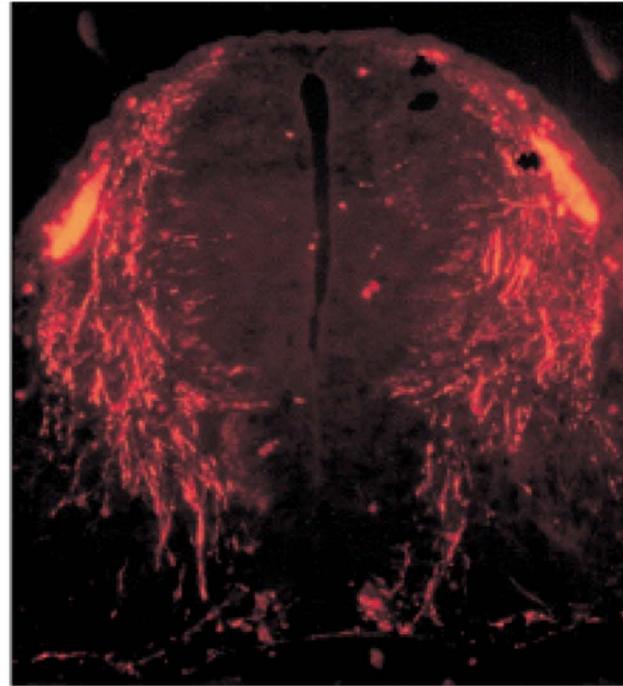
Tessier-Lavigne et al., nature, 1988; Kennedy et al., Cell, 1994; Kennedy et al., J Neurosci, 2006

# KOマウスでも確認

野生型



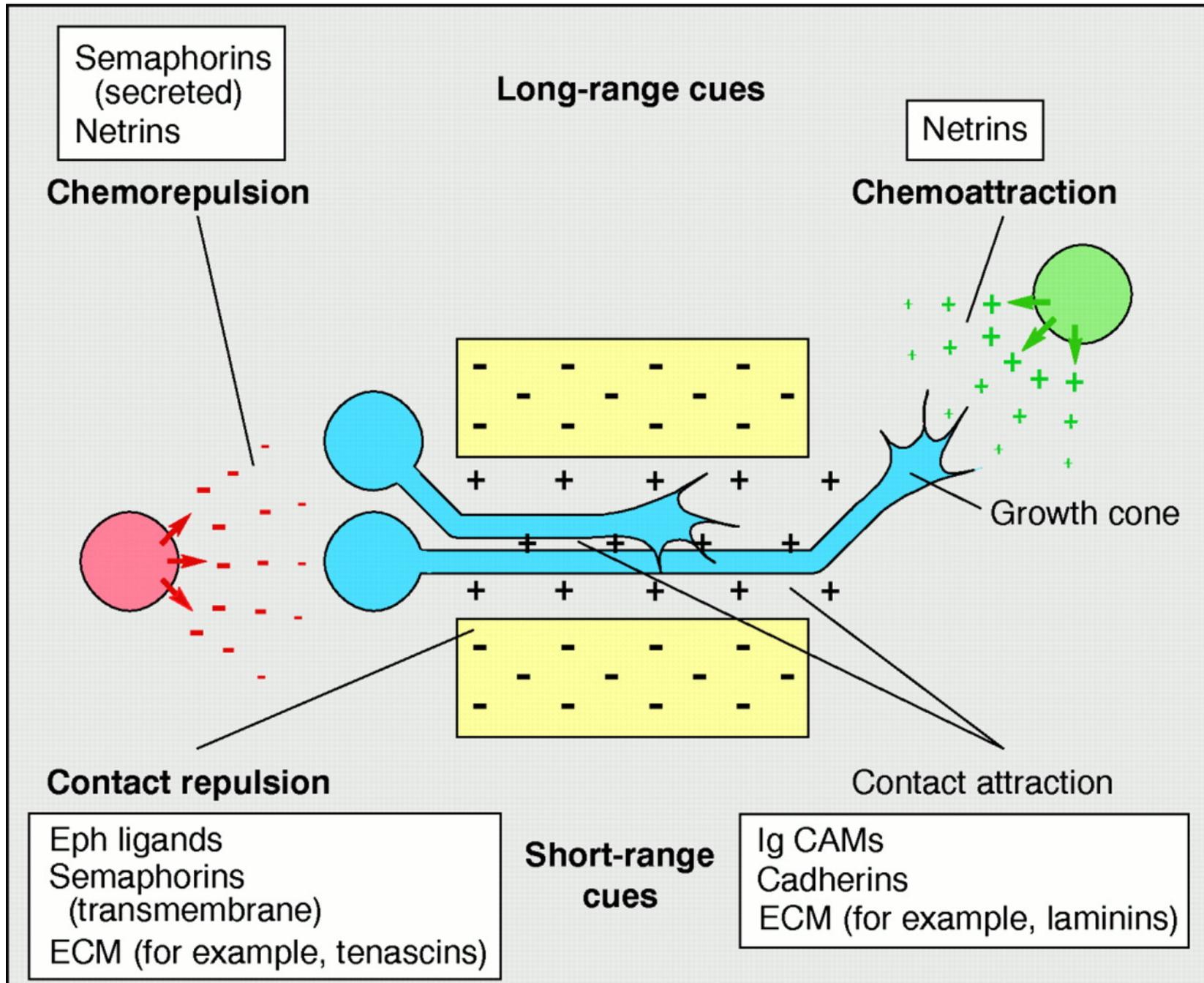
Netrin KOマウス



Marc Tessier-Lavigne

Serafini et al., Cell, 1996

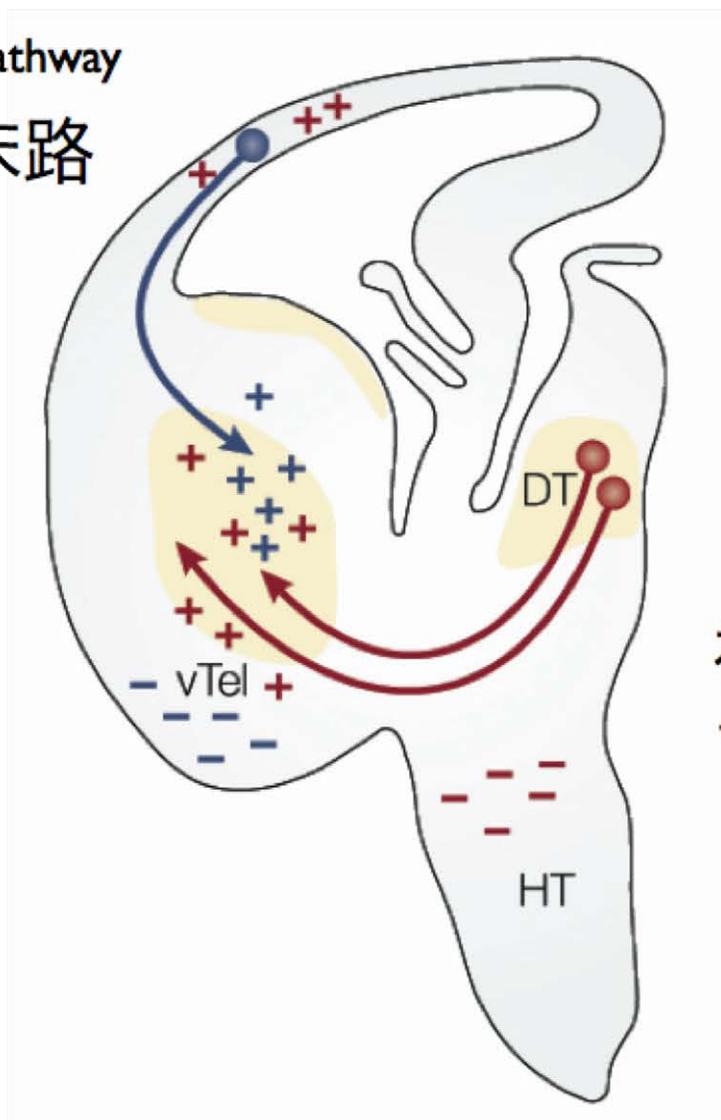
# 軸索ガイド因子



# 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