

医学部発生学(4)



医学系研究科附属創生応用医学研究センター長
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

平成29年度「発生学」授業の進め方

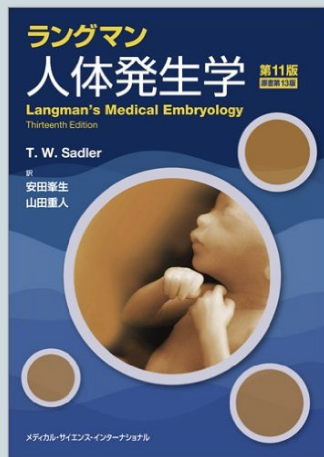


- 教科書『ラーセン人体発生学第4版』を予習
 - 昨年度の資料もHP掲載してあるので適宜参照
 - ✧ 大隅研→学生さんへ→講義：医学部発生学
 - ✧ http://www.dev-neurobio.med.tohoku.ac.jp/students/lecture/med_dev.html
- 講義：重要な点の説明、先端知見の補足
- 質問コーナー：講義中、講義終了時
- 出席カード：クイズ回答、感想・質問など記入して提出
- 復習：講義スライド資料をHP掲載
 - 必要に応じ、適宜ダウンロードして使用のこと
- 成績判定
 - 本試験点数（100点満点） × 出席率
 - 60点未満は再試験
 - 試験範囲：教科書＋講義で扱った内容

指定教科書・参考書



- 一昨年改訂版の和訳出版
- 東北大学名誉教授、現役教授が翻訳執筆に参画
- 分子レベルの内容が他書よりもわかりやすい



ヒトの初期発生



講義予定



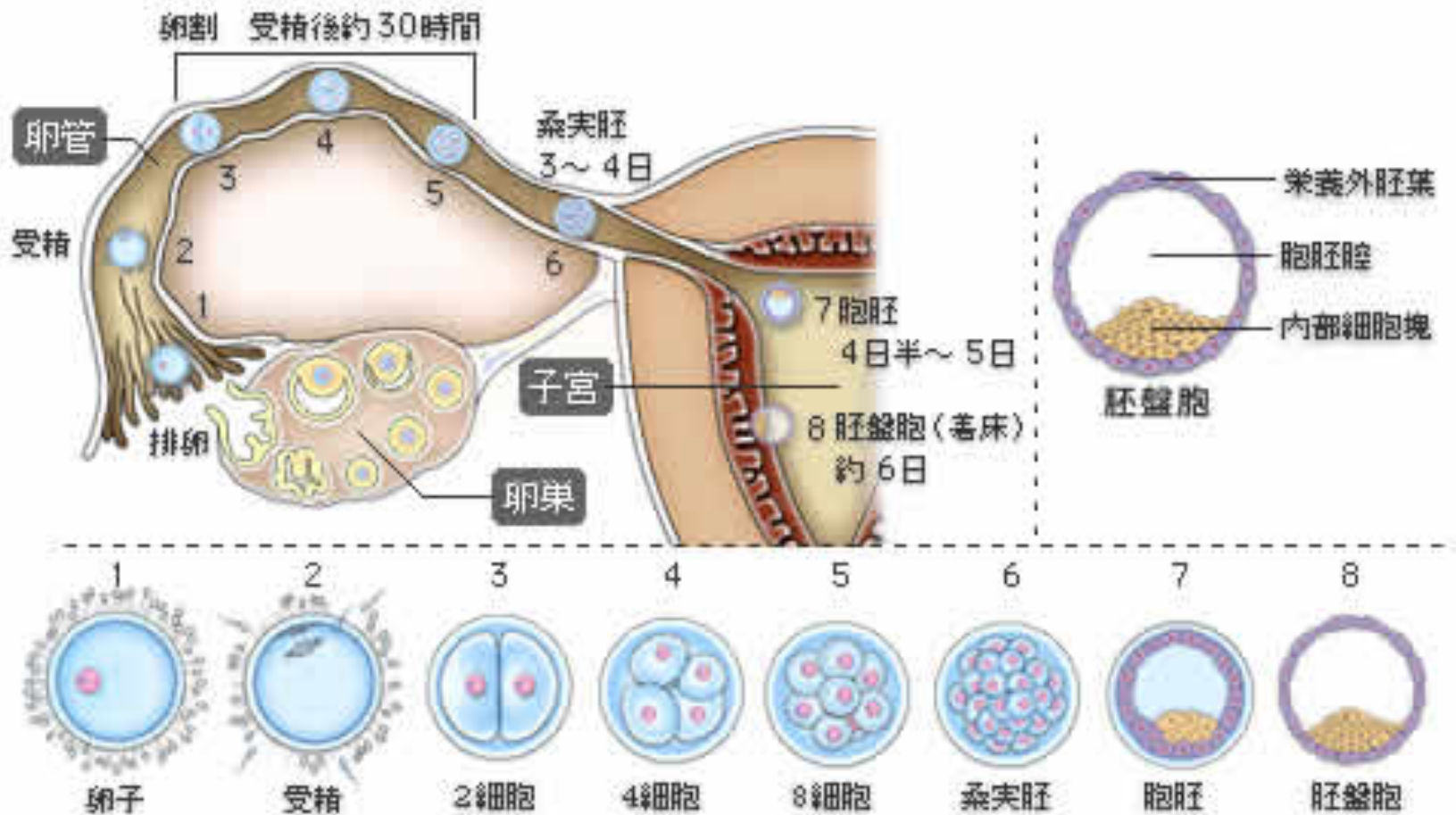
- 5/29(1) : ガイダンス、序章
- 5/29(2) : 第1章 (配偶子形成・受精・発生第1週)
- 5/29(3) : 第2章 (発生第2週 : 二胚葉)
- 6/5(4) : 第3章 (三胚葉～軸形成)
- 6/5(5) : 第4章 (神経管形成・神経堤細胞)
- 6/5(6) : 第5章 (形態形成・動物モデル)
- 6/12(7) : 第6章 (胎盤・羊水)
- 6/12(8) : 第7章 (皮膚・皮膚付属器)
- 6/12(9) : 特別講義「先天異常」 (安田先生)

卵割 cleavage

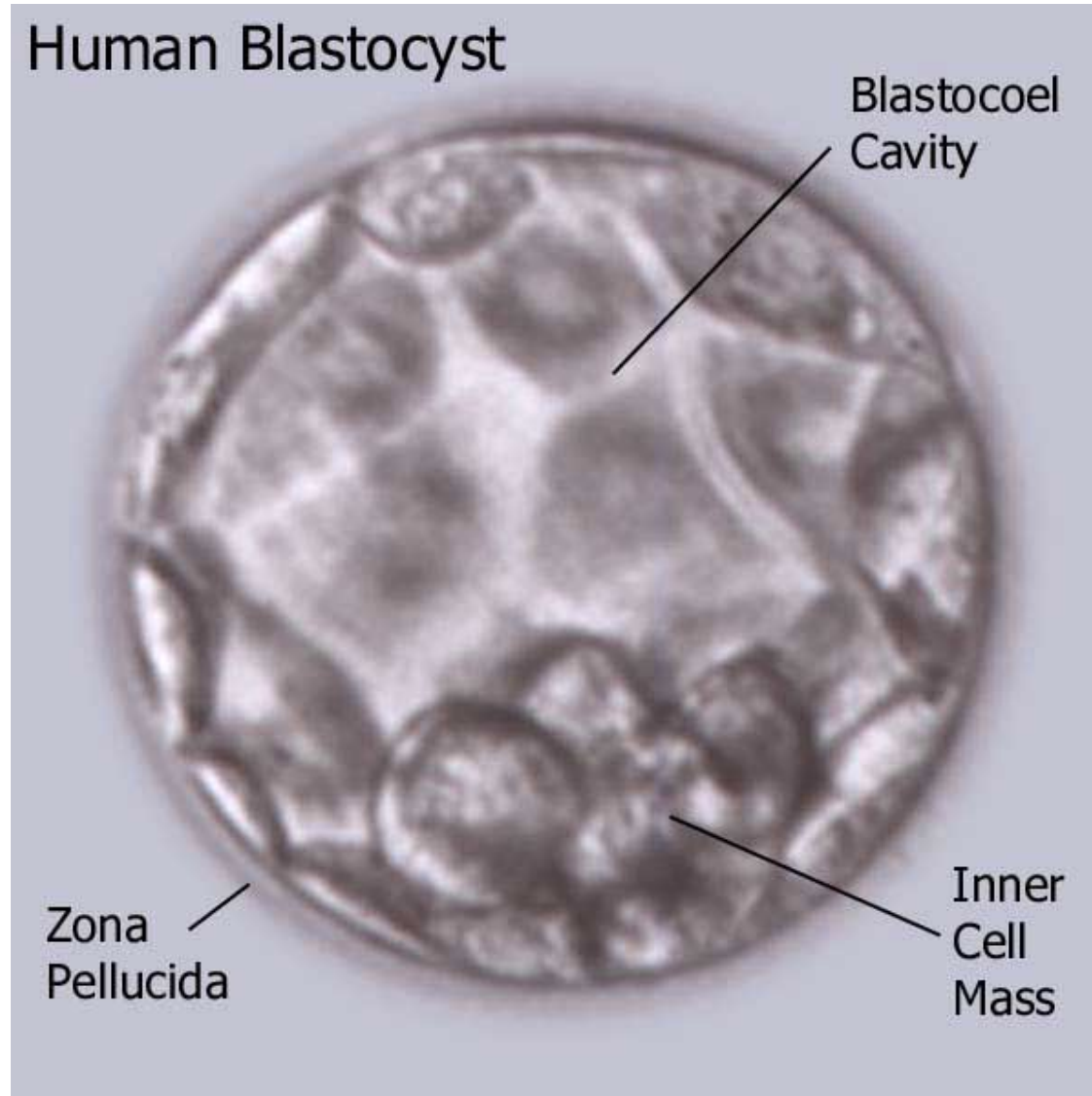


- 卵割：発生1～2日
 - 細胞は小さくなっていく
- 桑実胚 molura：発生3～4日
 - その後、コンパクション compaction が生じる
- 胚盤胞 blastocyst：発生5～8日
 - 外側：栄養膜 trophoblast
 - 内側：内部細胞塊 inner cell mass (ICM) = 胚芽 embryoblast
 - 胚盤胞腔 blastocyst cavity
 - 着床

ヒトの受精～着床まで



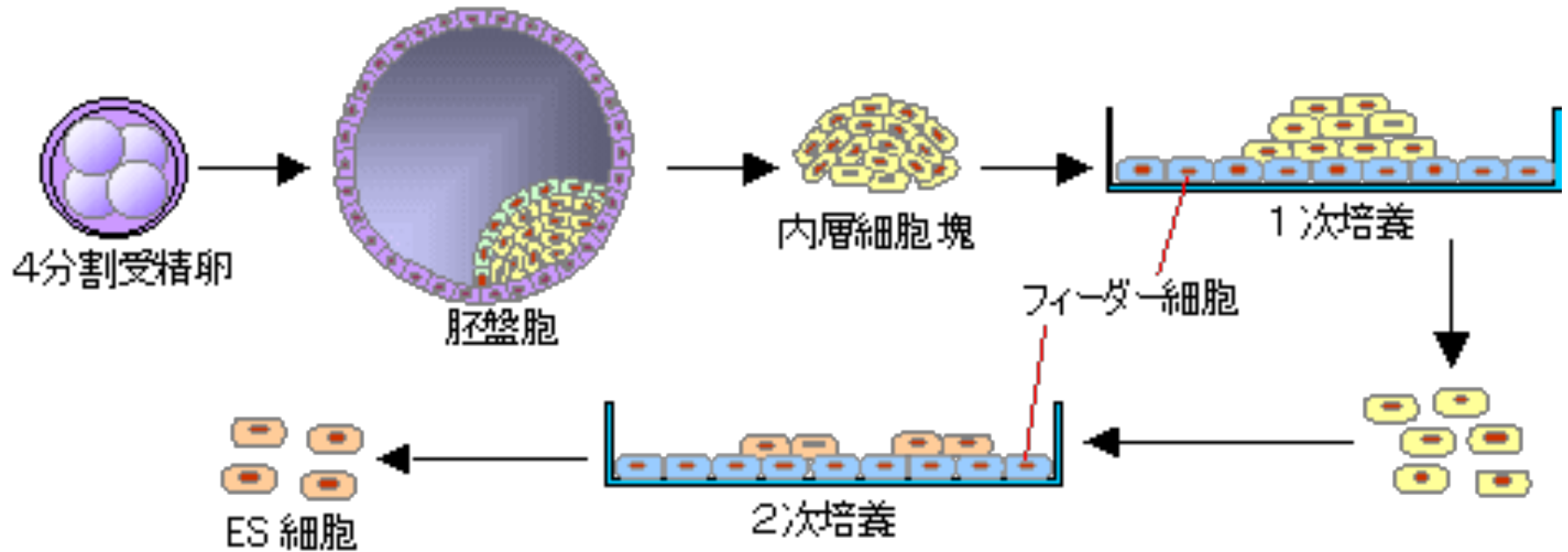
胚盤胞は初期発生で重要な時期



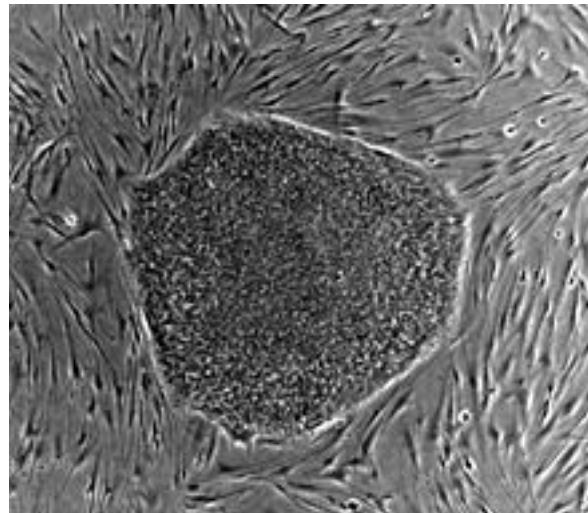
内部細胞塊

この時期に子宮
内膜に着床

ES細胞はICMから作られる



胚性幹細胞



発生学とノーベル賞

発見！
器官をつくる
「巧妙なしくみ」

イモリ・アフリカツメガエル

Urosalpinx vulgaris, *Triturus cristatus* / *Xenopus Laevis*



Hans Spemann

1935年ノーベル賞

発見！
からだの形づくりの
「設計図」

キイロショウジョウバエ

Drosophila melanogaster



Edward B. Lewis Christiane Nüsslein-Volhard Eric F. Wieschaus

1995年ノーベル賞

発見！
形づくりで
「なくなる細胞」

線虫

Caenorhabditis elegans



Sydney Brenner H. Robert Horvitz John E. Sulston

2002年ノーベル賞

発見！
「遺伝子改変マウス」
をつくる

ES細胞の発見とそれを使った
遺伝子ターゲティング技術の確立



Mario R. Capecchi Oliver Smithies Sir Martin J. Evans

2007年ノーベル賞

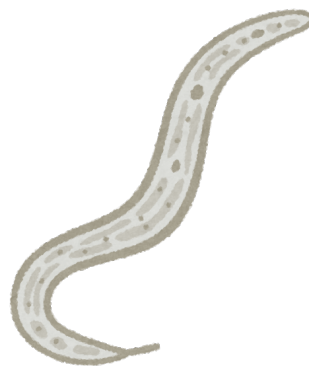
発見！
発生の時間を巻き戻せ

成熟細胞を発生のはじめに帰れる
多能性細胞へ戻すことができることを発見



Sir John B. Gurdon 山中 伸弥

2012年ノーベル賞



ES細胞を作った研究者



Photo: U. Montan

Sir Martin J. Evans



Photo: U. Montan

Prof. Gail Martin

2007年のノーベル賞：ノックアウトマウス



Photo: U. Montan

Mario R. Capecchi



Photo: U. Montan

Sir Martin J. Evans



Photo: U. Montan

Oliver Smithies



ノーベル賞受賞者と、この距離で。

**8th December,
2014**

オリヴァー・スミシース 先生
前田 信代 先生 講演会
会場：医学部6号館1階 講堂

Weatherspoon Eminent Distinguished Professor
The University of North Carolina at Chapel Hill
2007年 ノーベル生理学・医学賞受賞者

Dr. Oliver Smithies

"Where do ideas come from?"
10:00 - 10:50

Robert H. Wagner Distinguished Professor
The University of North Carolina at Chapel Hill

Dr. Nobuyo Maeda

"Genetic risk factors of atherosclerosis in mice"
11:00 - 11:50

発生第2週：二胚葉期

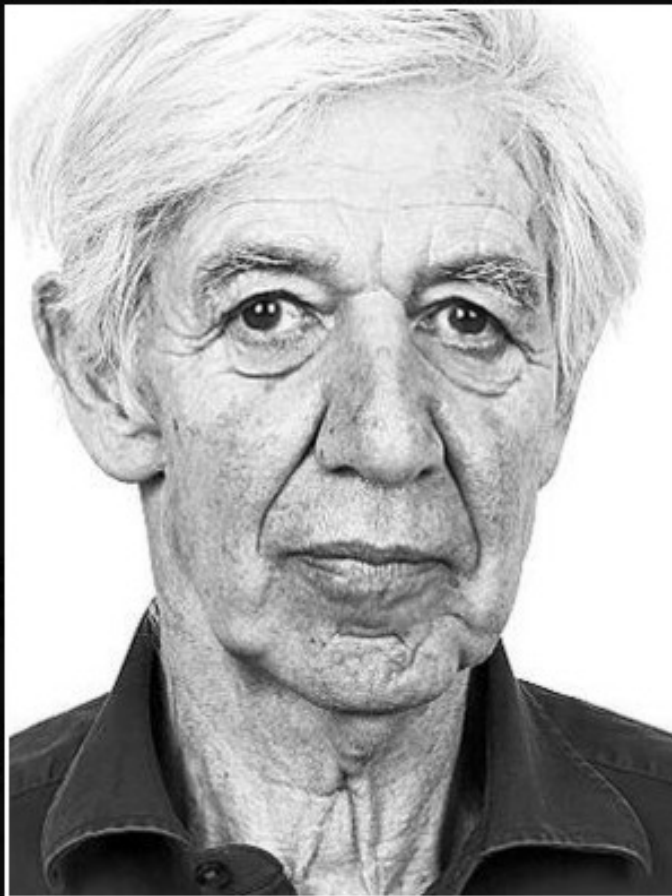


- 内部細胞塊が二層性になる
 - 上胚盤葉 epiblast
 - 下胚盤葉 hypoblast
 - 羊膜腔 amniotic cavity
 - 胚盤胞腔 blastocyst cavity
- 卵黄囊 yolk sac 形成
 - 下胚盤葉から胚盤胞腔への細胞移動による一次卵黄囊と二次卵黄囊
- 胚体外中胚葉 extraembryonic mesoderm
 - 胚体外体腔 extraembryonic coelom
- 絨毛膜 chorion
- 栄養膜から胎盤 placenta 形成へ
 - 栄養膜細胞層 cytotrophoblast
 - 栄養膜合胞体層 syncytiotrophoblast

發生第3週：三胚葉形成



- 原腸形成 gastrulation
 - 原始線条 primitive streak
 - 原始結節 primitive node
 - 原始窩 primitive pit
- 三胚葉
 - 外胚葉 ectoderm
 - 中胚葉 mesoderm
 - 內胚葉 endoderm
- 軸形成
 - 前後軸 anterior-posterior axis
 - 背腹軸 dorsoventral axis
 - 左右軸 left-right axis



It is not birth, marriage, or death,
but gastrulation which is truly the
most important time in your life.

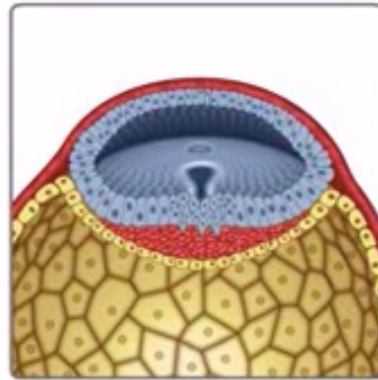
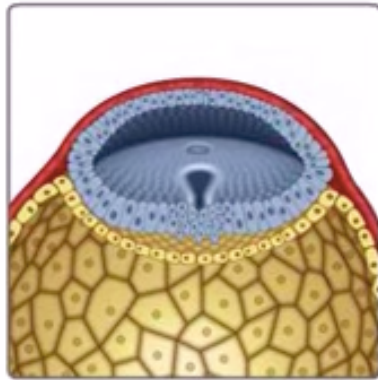
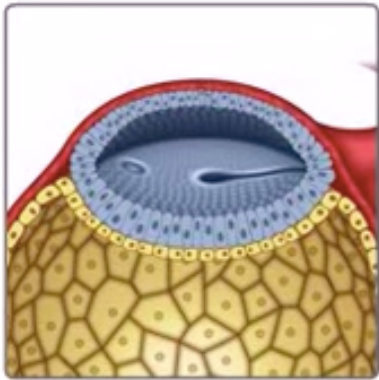
— *Lewis Wolpert* —

AZ QUOTES

原腸陷入

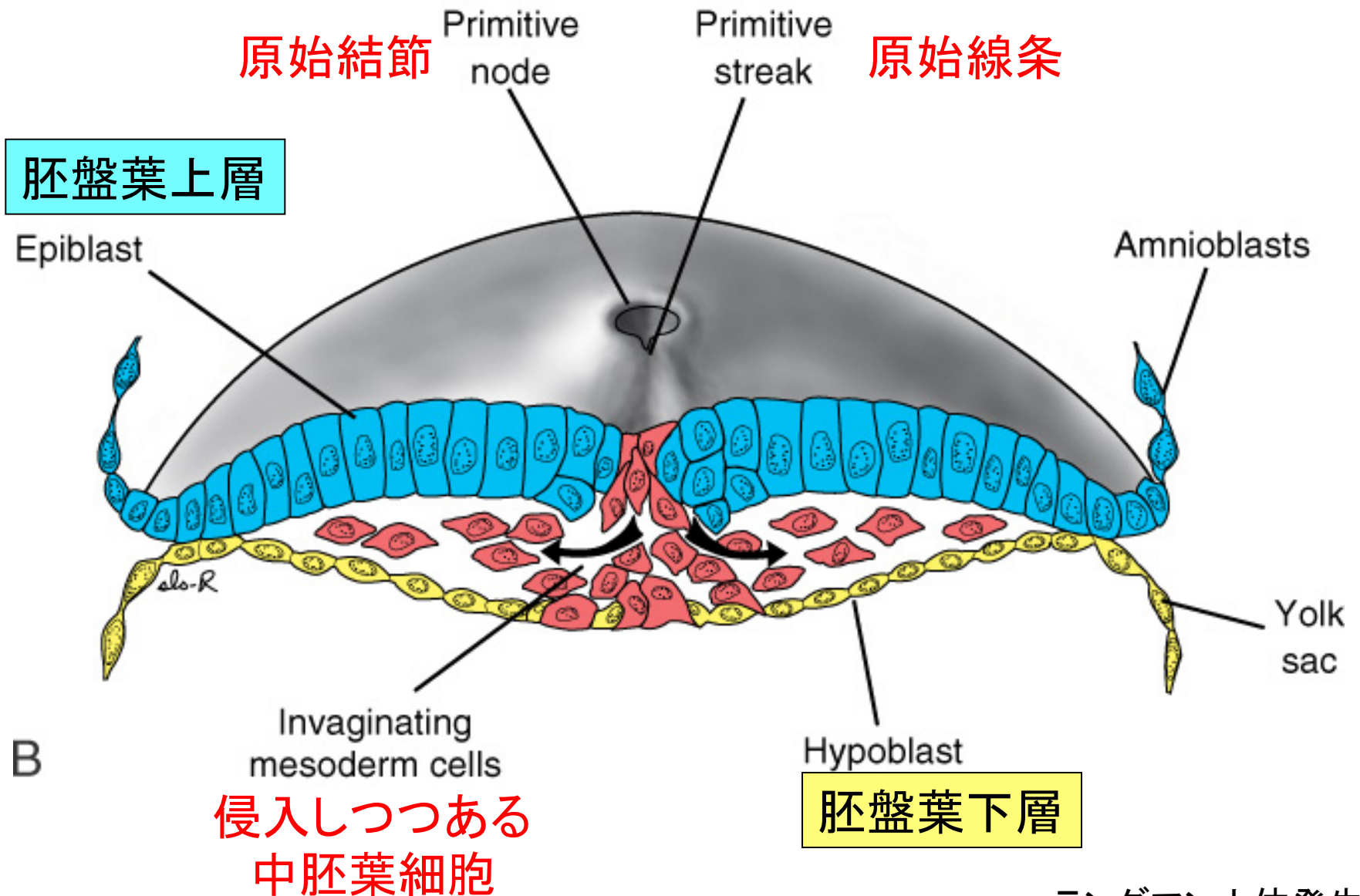
Gastrulation

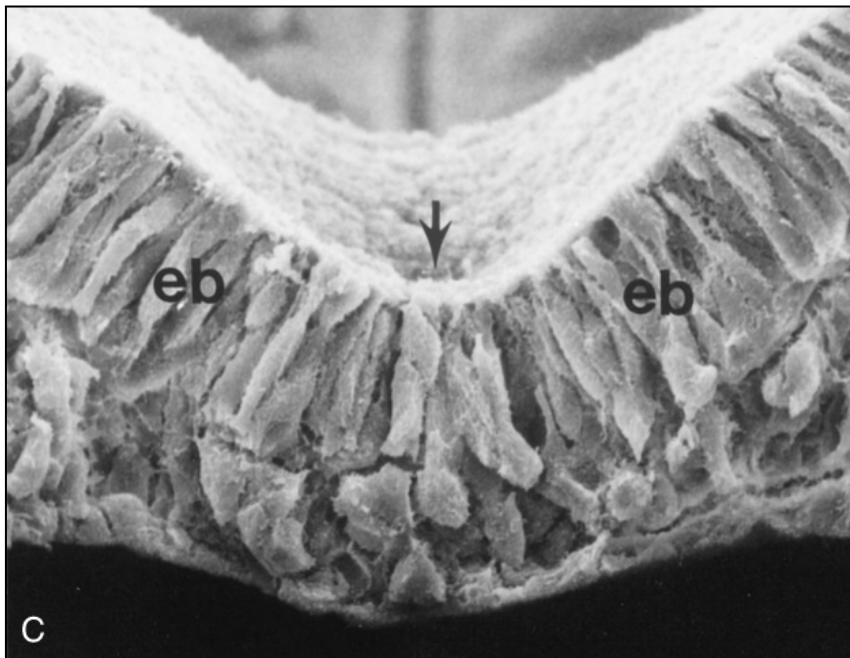
Gastrulation is the process whereby the bilaminar embryonic disc undergoes reorganization to form a trilaminar disc.



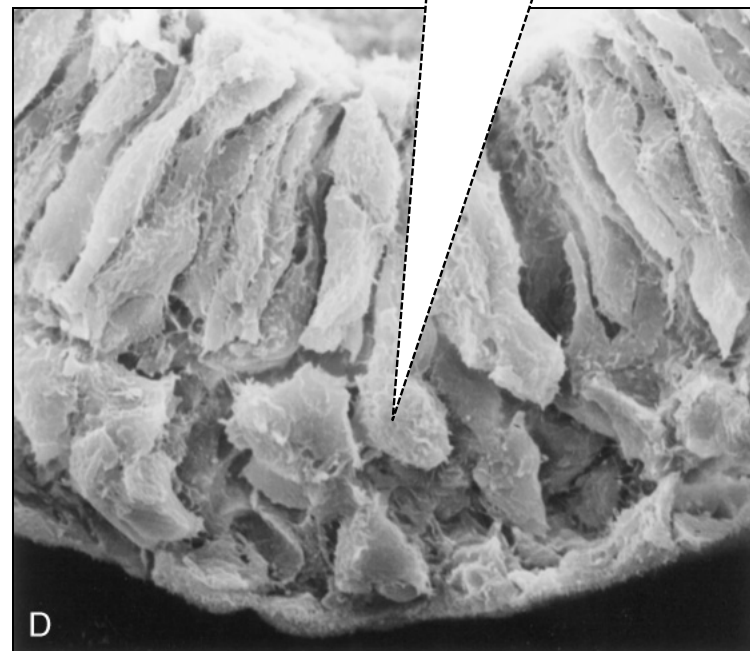
<https://www.youtube.com/watch?v=3AOoikTEfeo>

三胚葉形成





侵入しつつある
中胚葉細胞

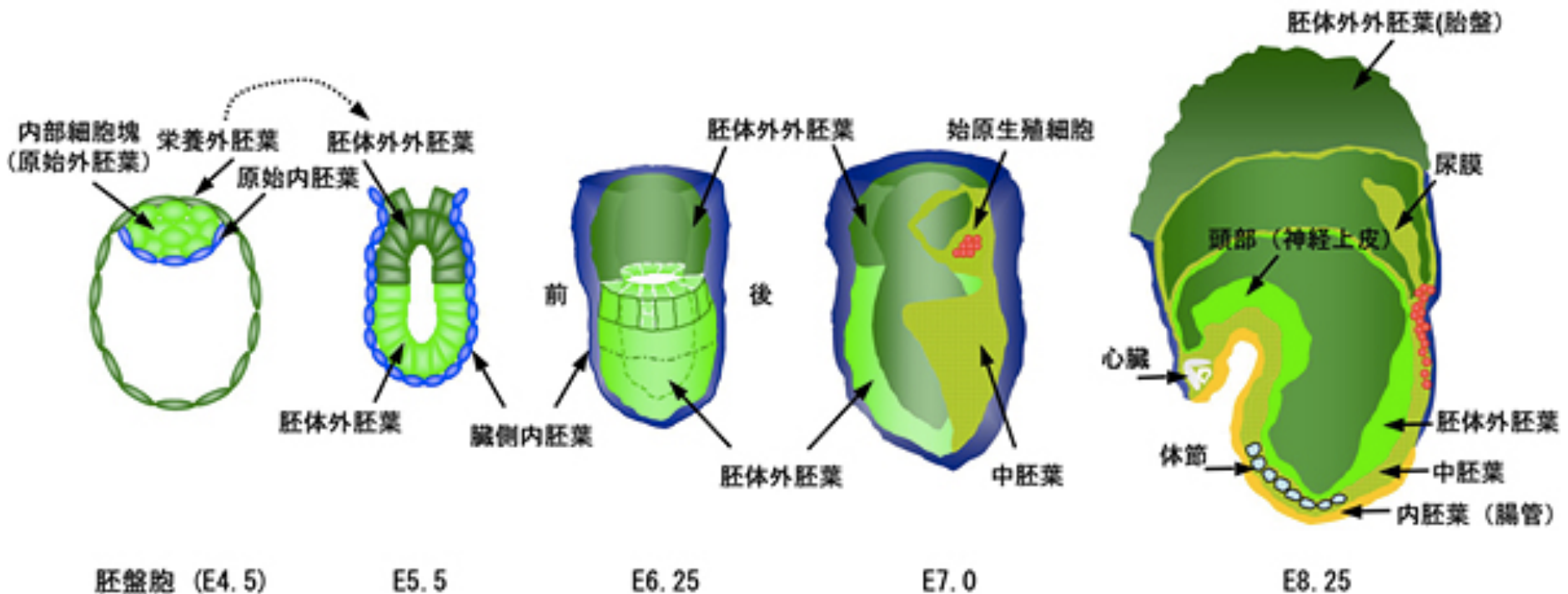


https://www.youtube.com/watch?v=iZbCXZh_fQs

原腸陥入 = 胚体内胚葉と
中胚葉が形成される！



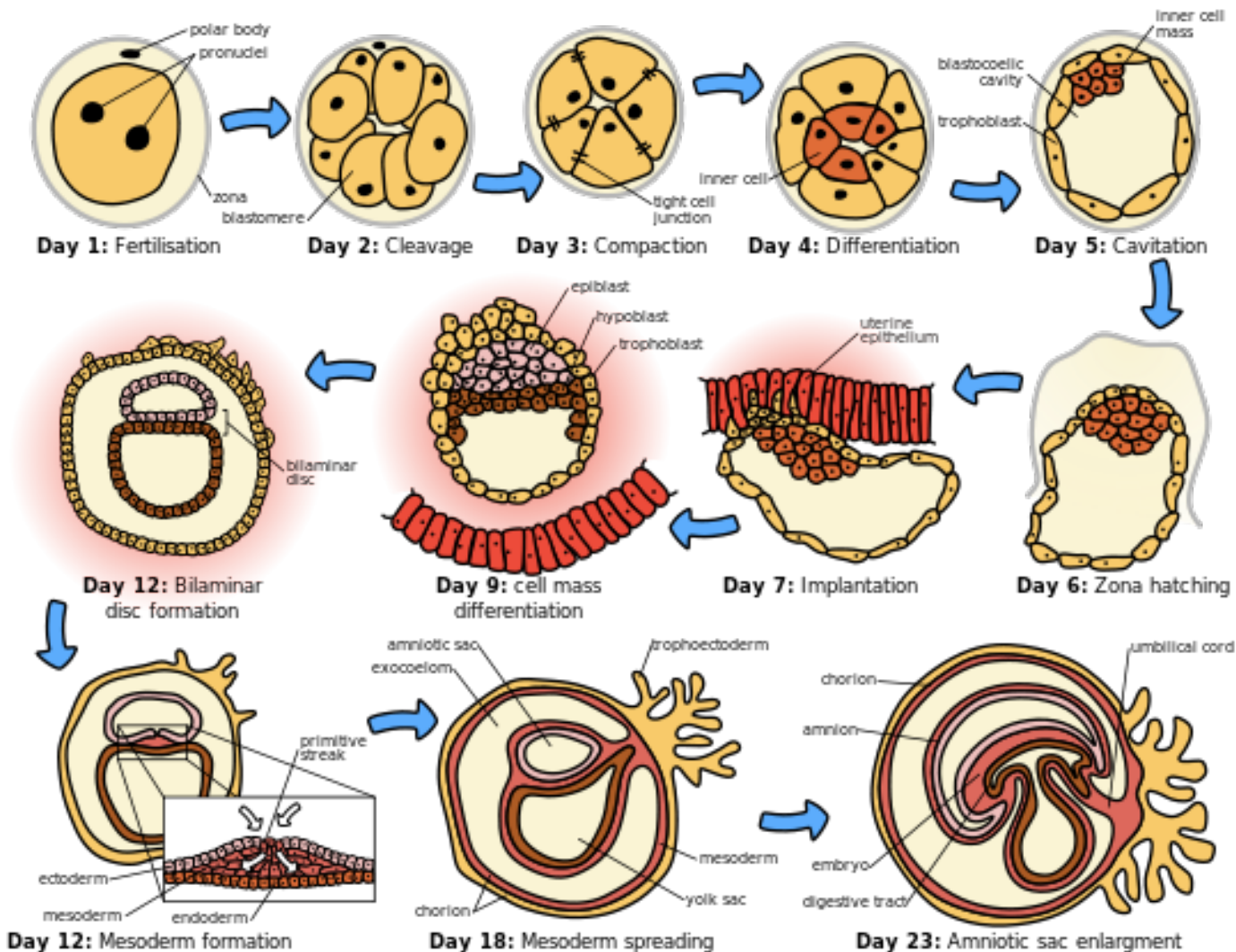
- ヒトとマウスの初期発生は案外似ていない
 - マウスの発生は卵黄嚢膜の中で行われる



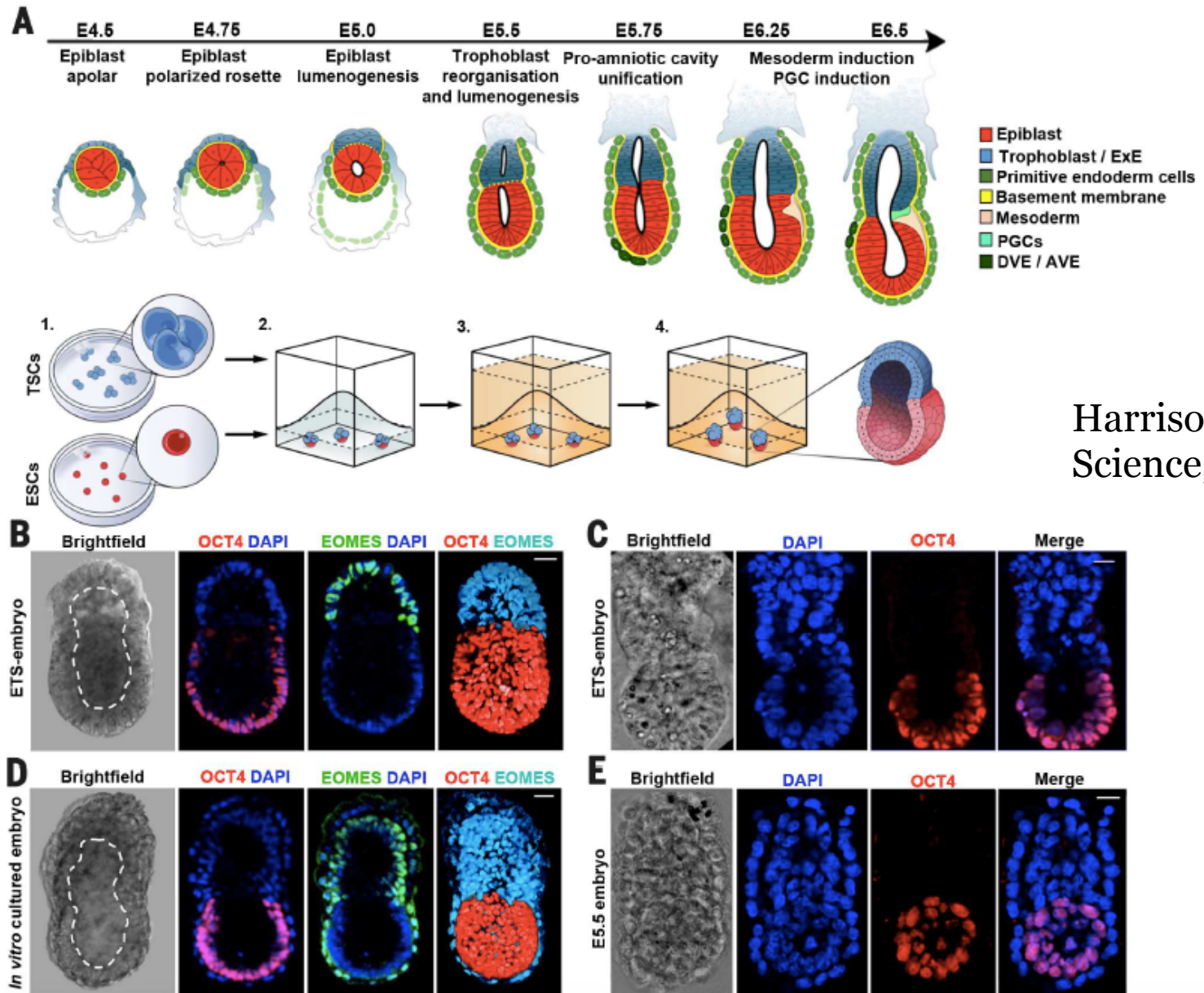
- ヒトとマウスの初期発生は案外似ていない

- マウスの発生は卵黄嚢膜の中で行われる
- ヒトの発生はフラット

Wikipedia: Human embryogenesis

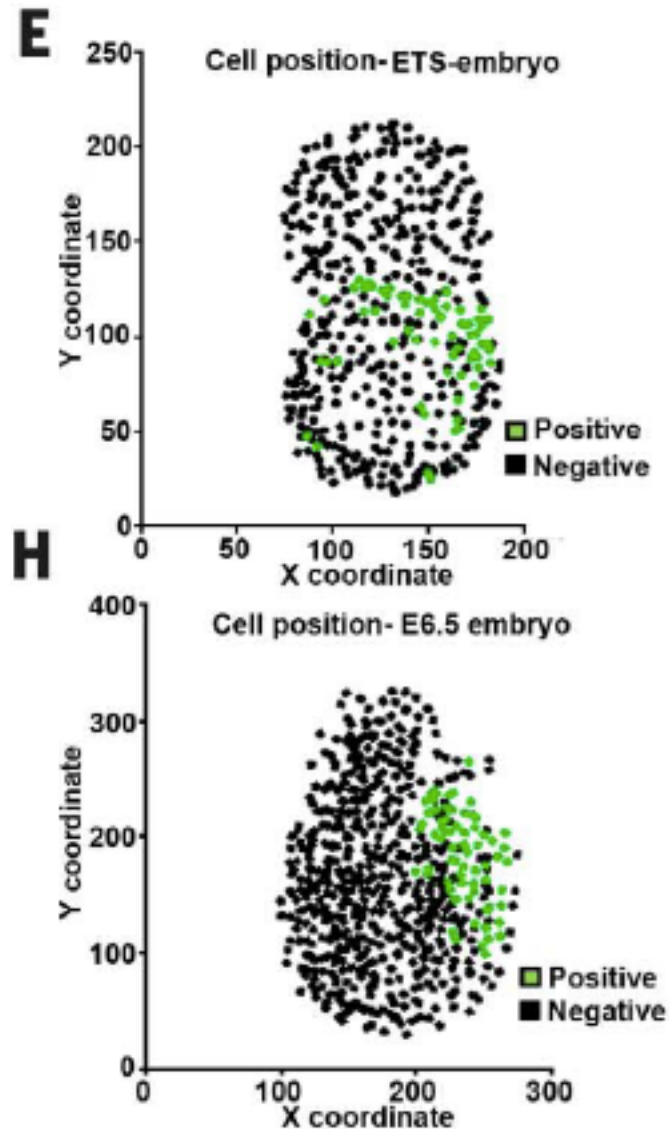
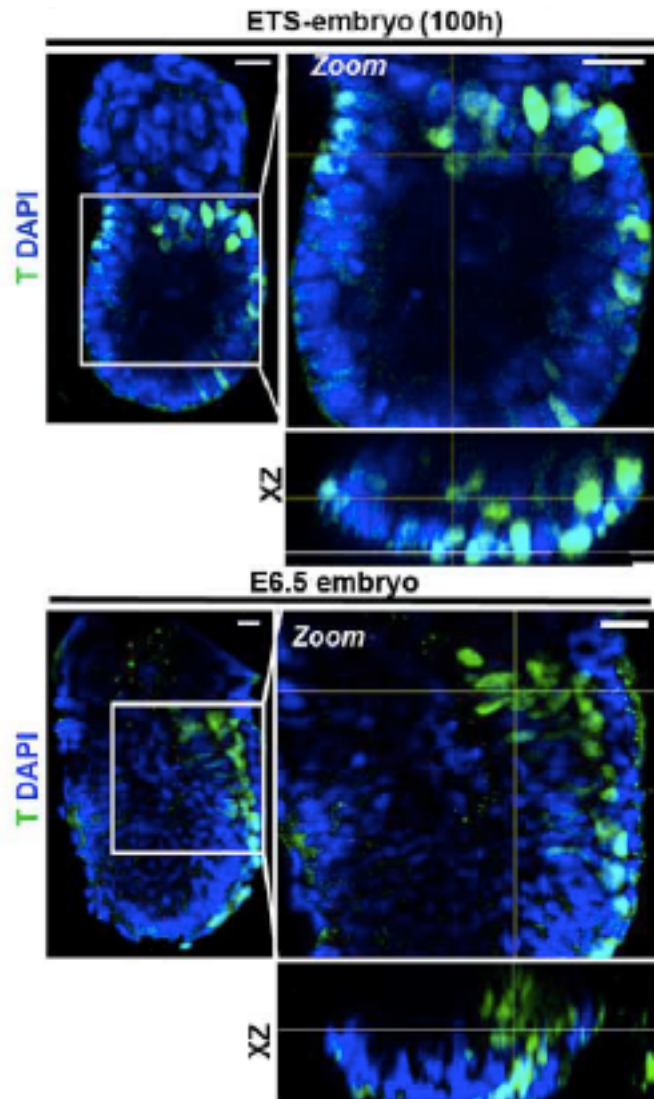


中胚葉形成まで成功！



Harrison et al.,
Science, 2017

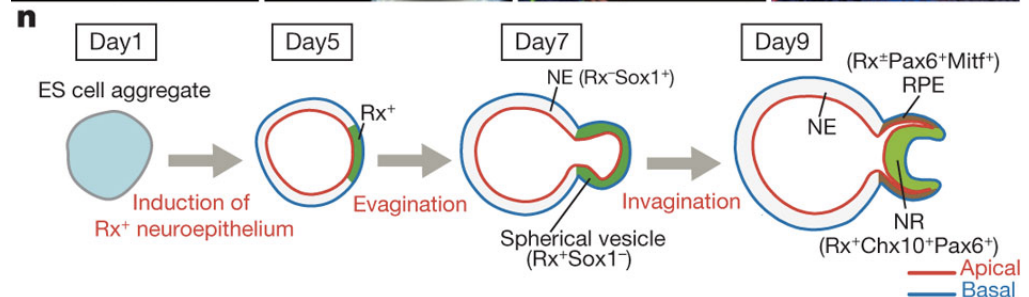
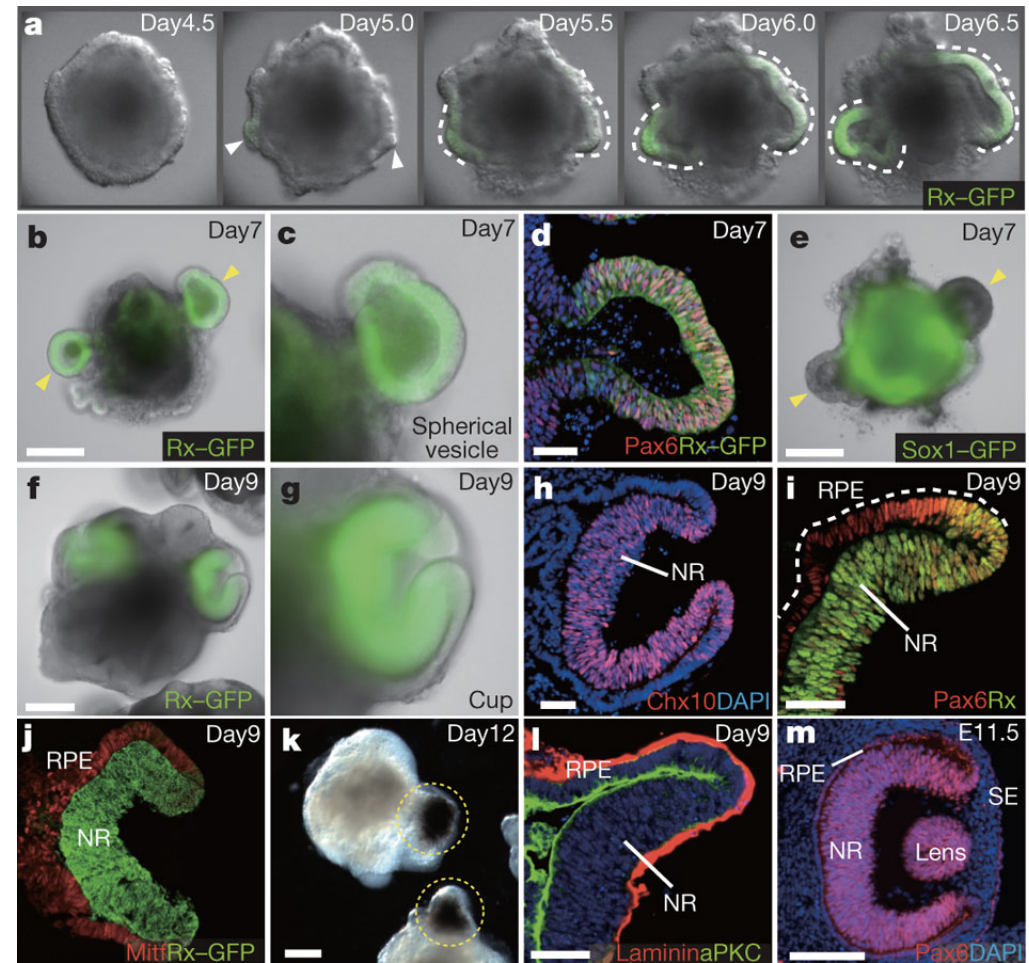
中胚葉形成まで成功！



Harrison et al.,
Science, 2017

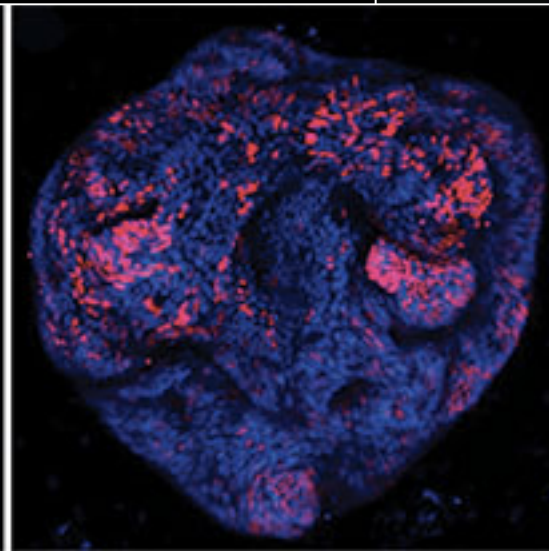
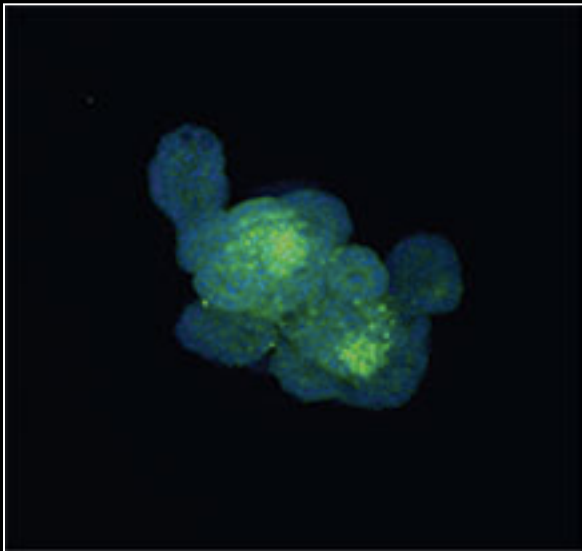
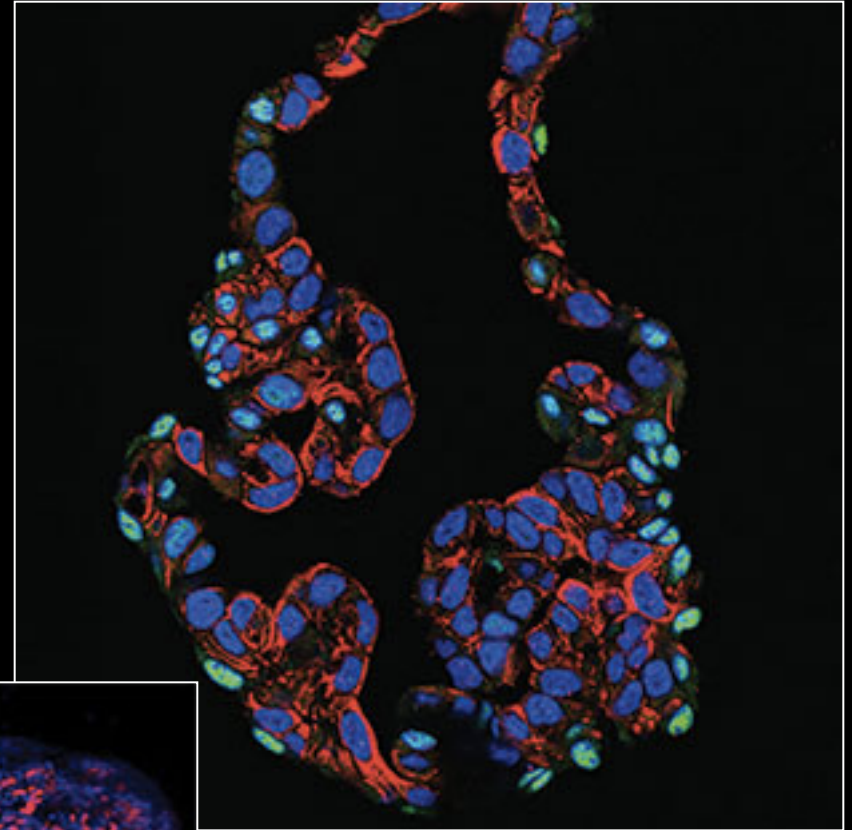
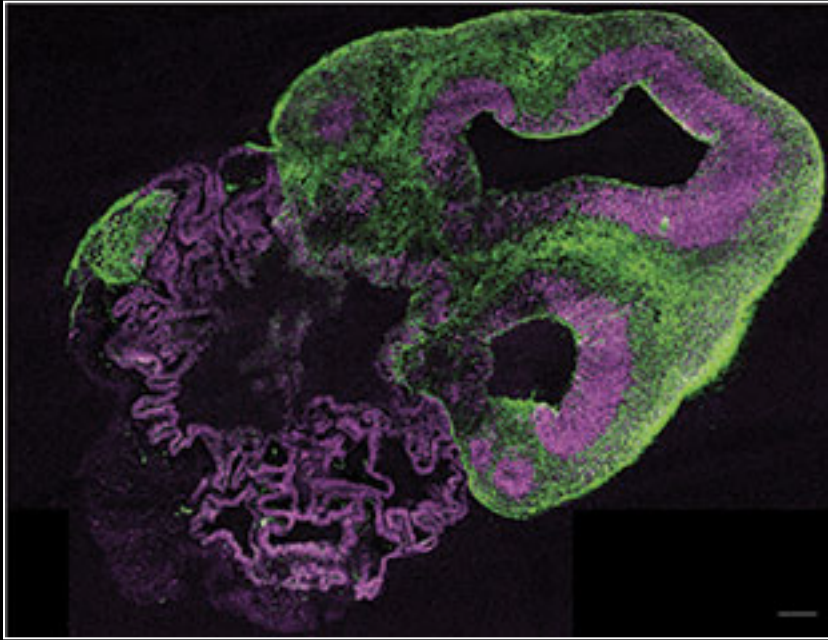
関連研究の動向

- 3D培養技術の向上
 - ES細胞、iPS細胞を用いて、自己組織化による三次元的な網膜・大脳皮質構造の構築が可能



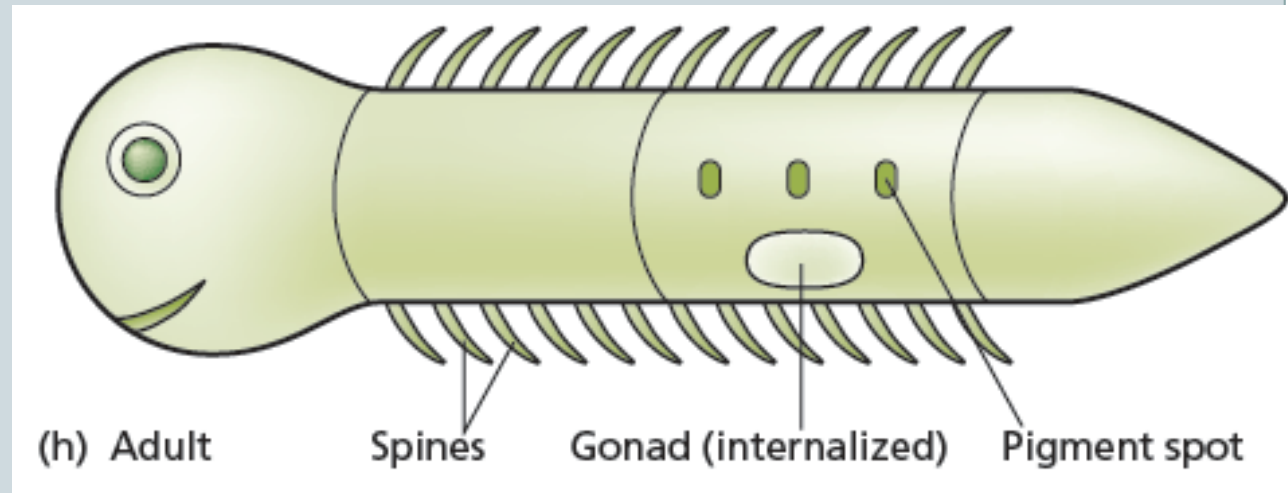
Eiraku et al. : Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. Nature, 2011

Organoids

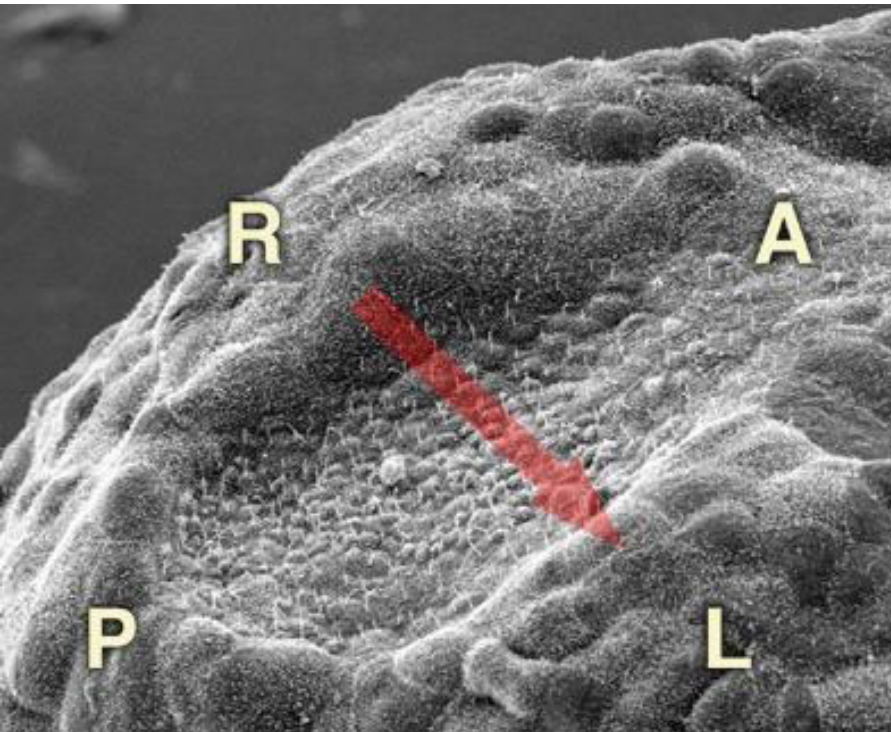


原腸陷入：体軸の決定

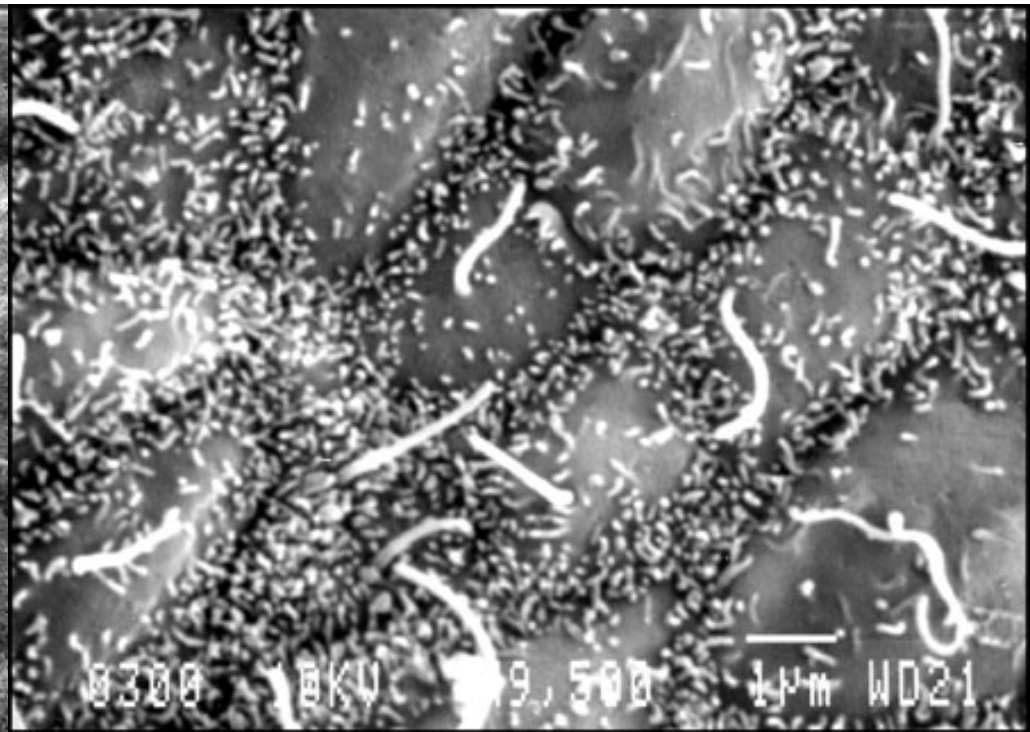
- 前後軸（吻尾軸）
- 背腹軸
- 左右軸



左右軸の形成と結節の線毛

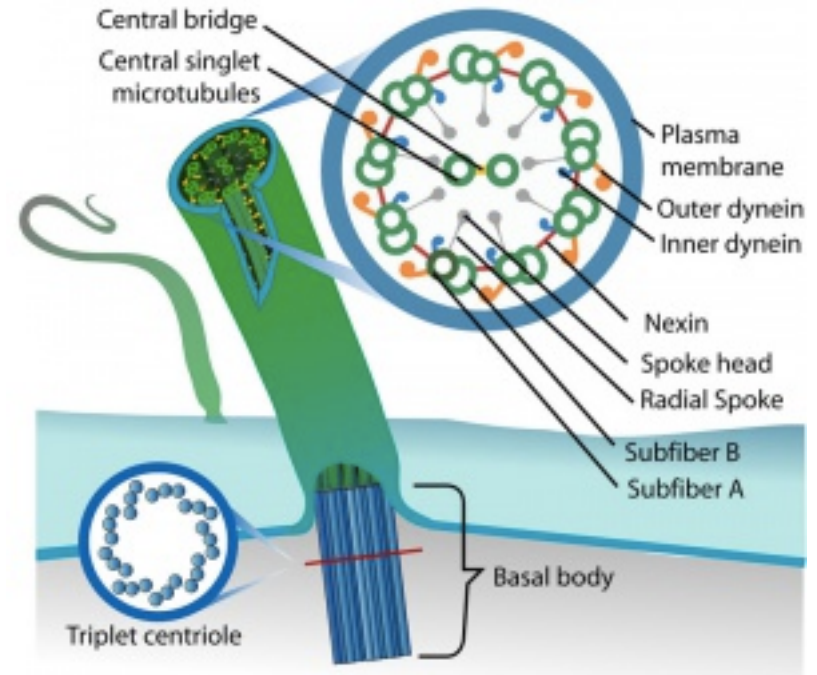
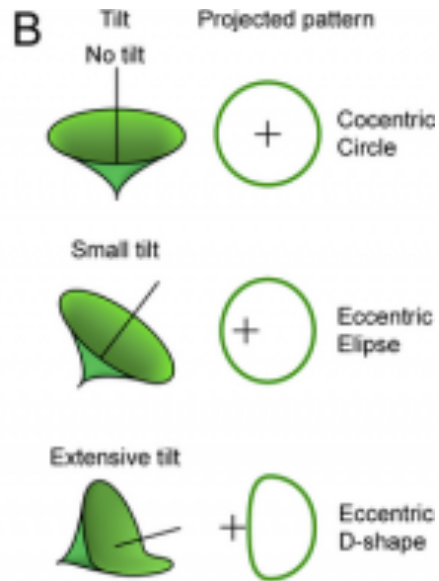
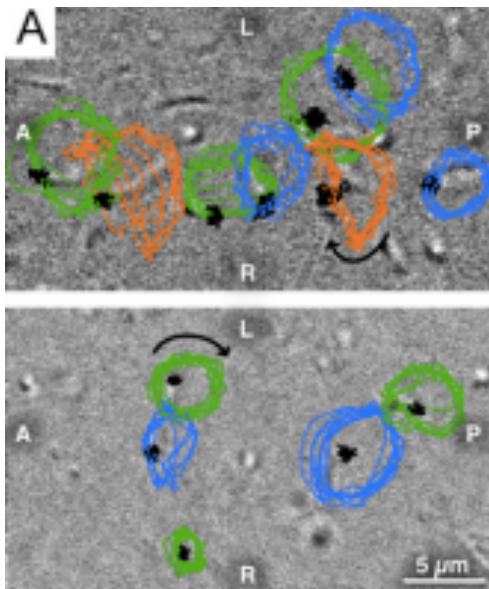


結節



線毛

結節の線毛が回転する



UNSW Embryologyより



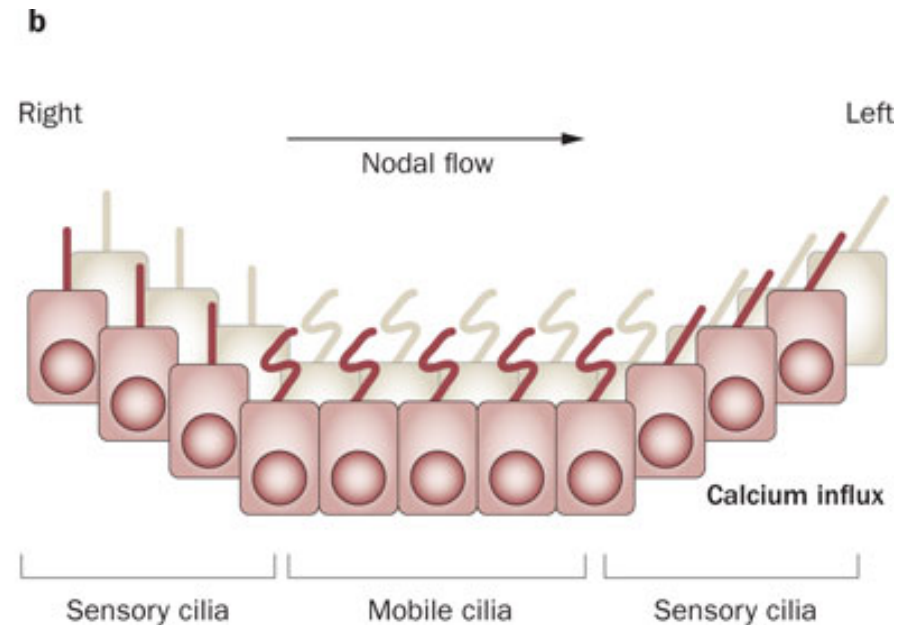
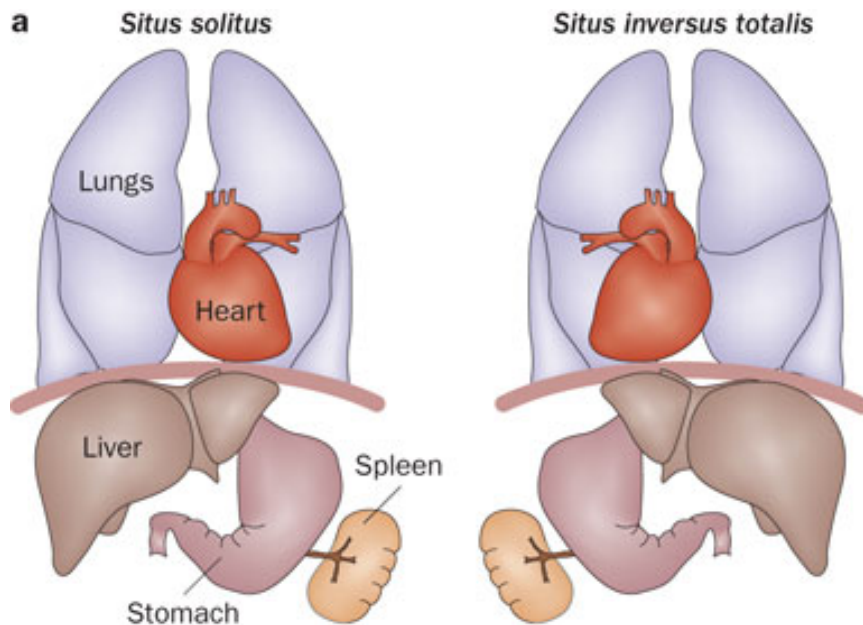
<https://www.youtube.com/watch?v=AVTG2ZfTw3I>

線毛の異常と内臓逆位

正常

完全逆位

結節での分子の流れ



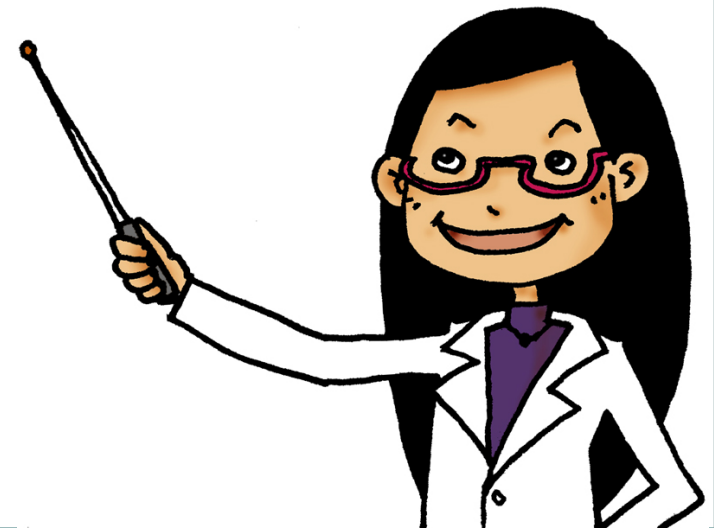
Patel & Honore, Nat Review Nephrol, 2010

- 線毛タンパク質遺伝子の変異
- 結節の左右で発現の異なる遺伝子の変異

クイズ！



左右対称な体のつくりよりも
左右非対称な体のつくりの方が
有利な点は何か？

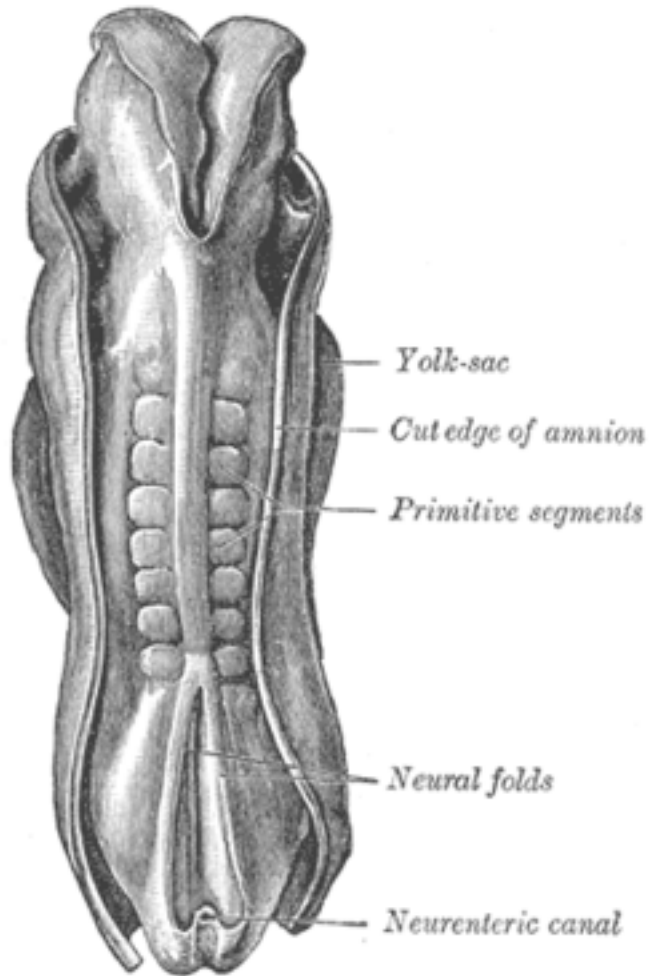


発生第3週：神経管形成と体節形成



- 外胚葉より
 - 神経誘導 neural induction
 - 神経管形成 neurulation
 - ✦ 神経板が巻き上がって神経管になる
 - ✦ 神経堤細胞 neural crest cells
- 中胚葉より
 - 脊索 notochord
 - 体節形成 somitogenesis
- 内胚葉より
 - 前腸 foregut
 - 中腸 midgut
 - 後腸 hindgut

体節形成



体節

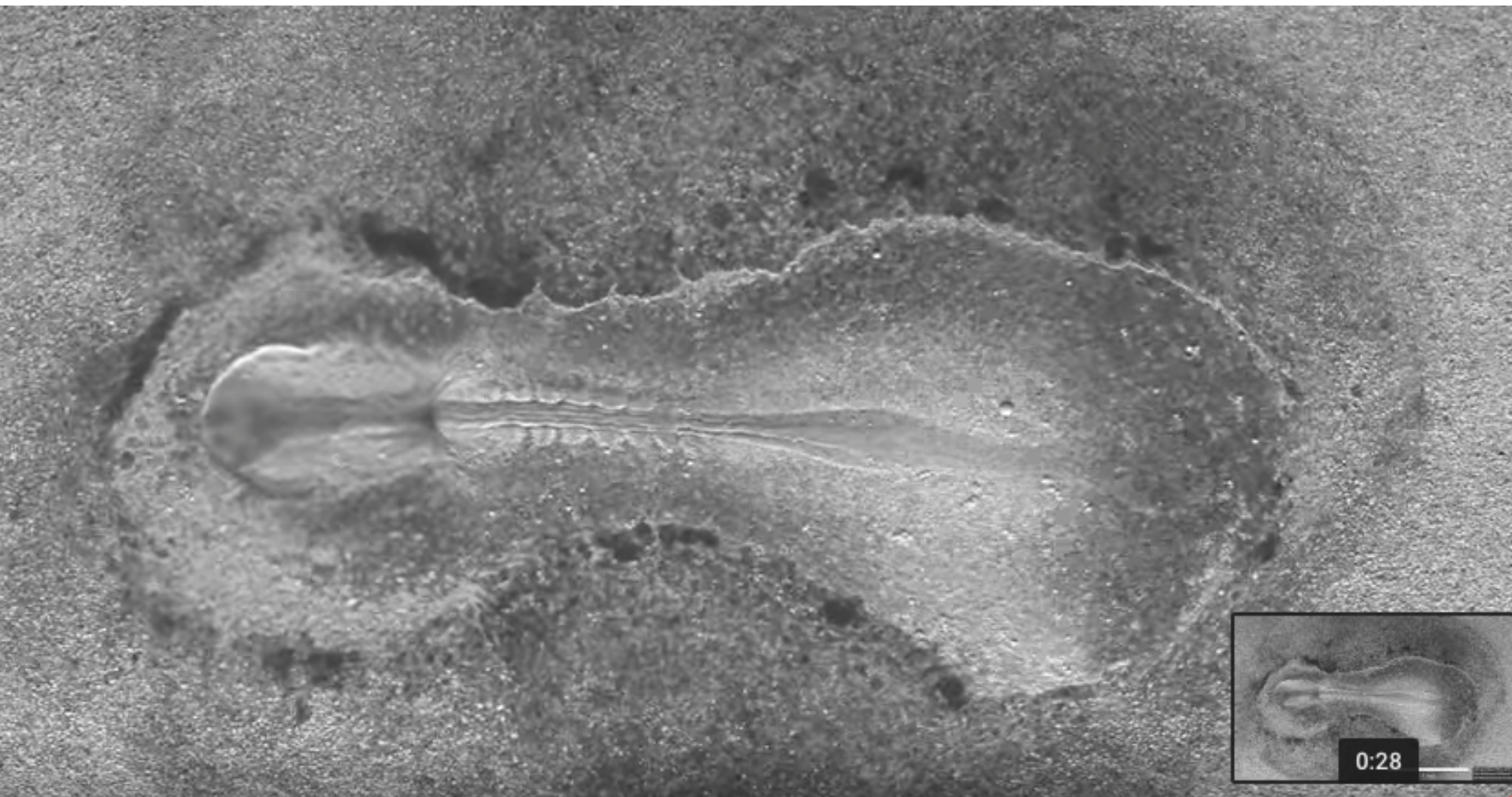
Wikipediaより

カンデル神経科学図52-2相当

体節

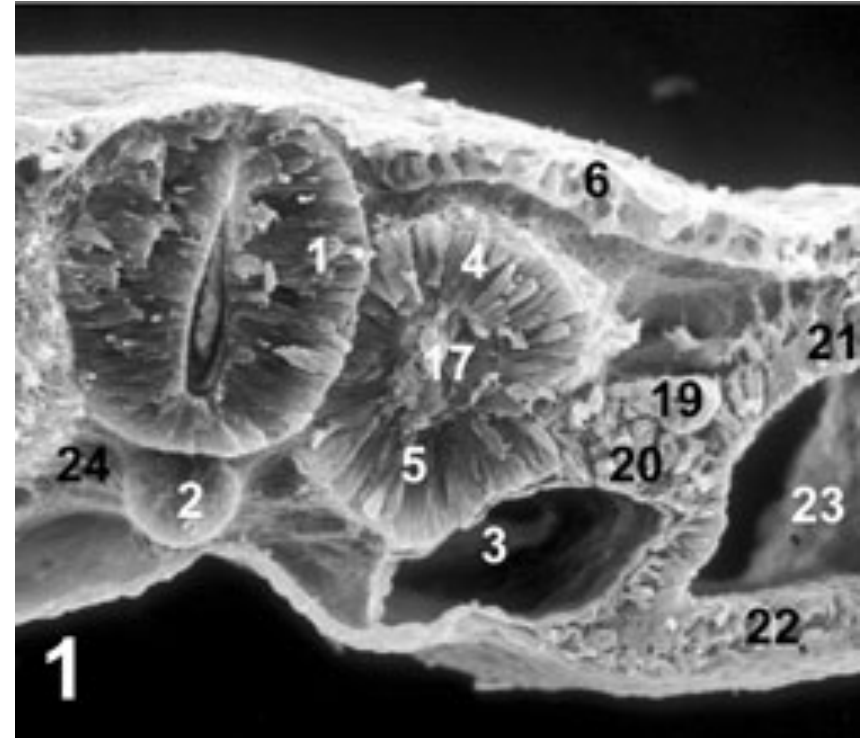
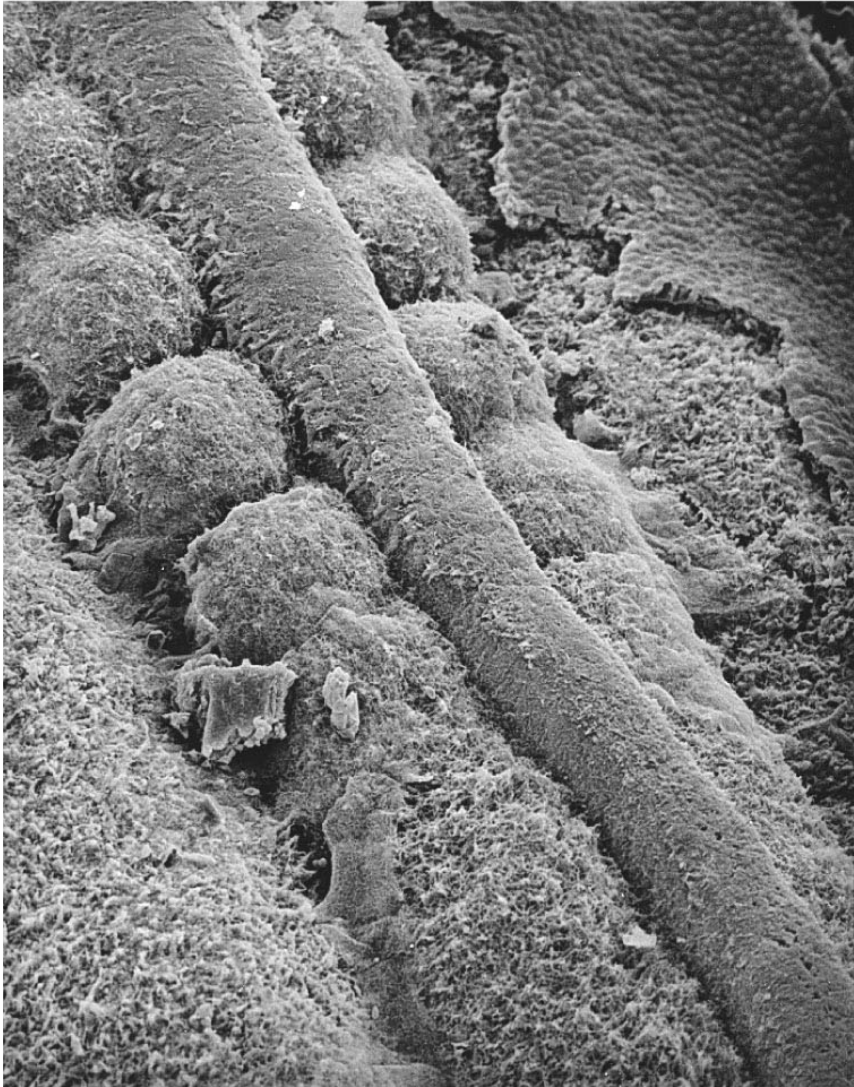


ニワトリの初期発生

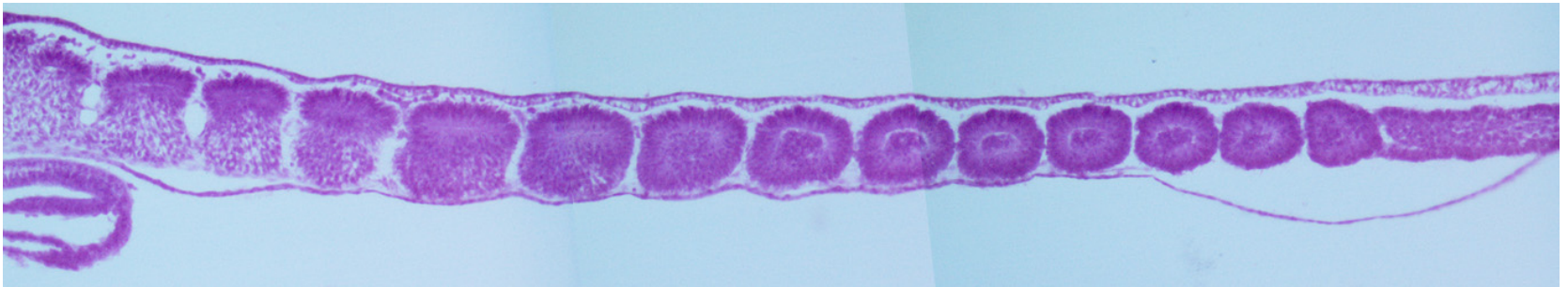


<https://www.youtube.com/watch?v=rO2JoENBOv0>

体節の走査電子顕微鏡像

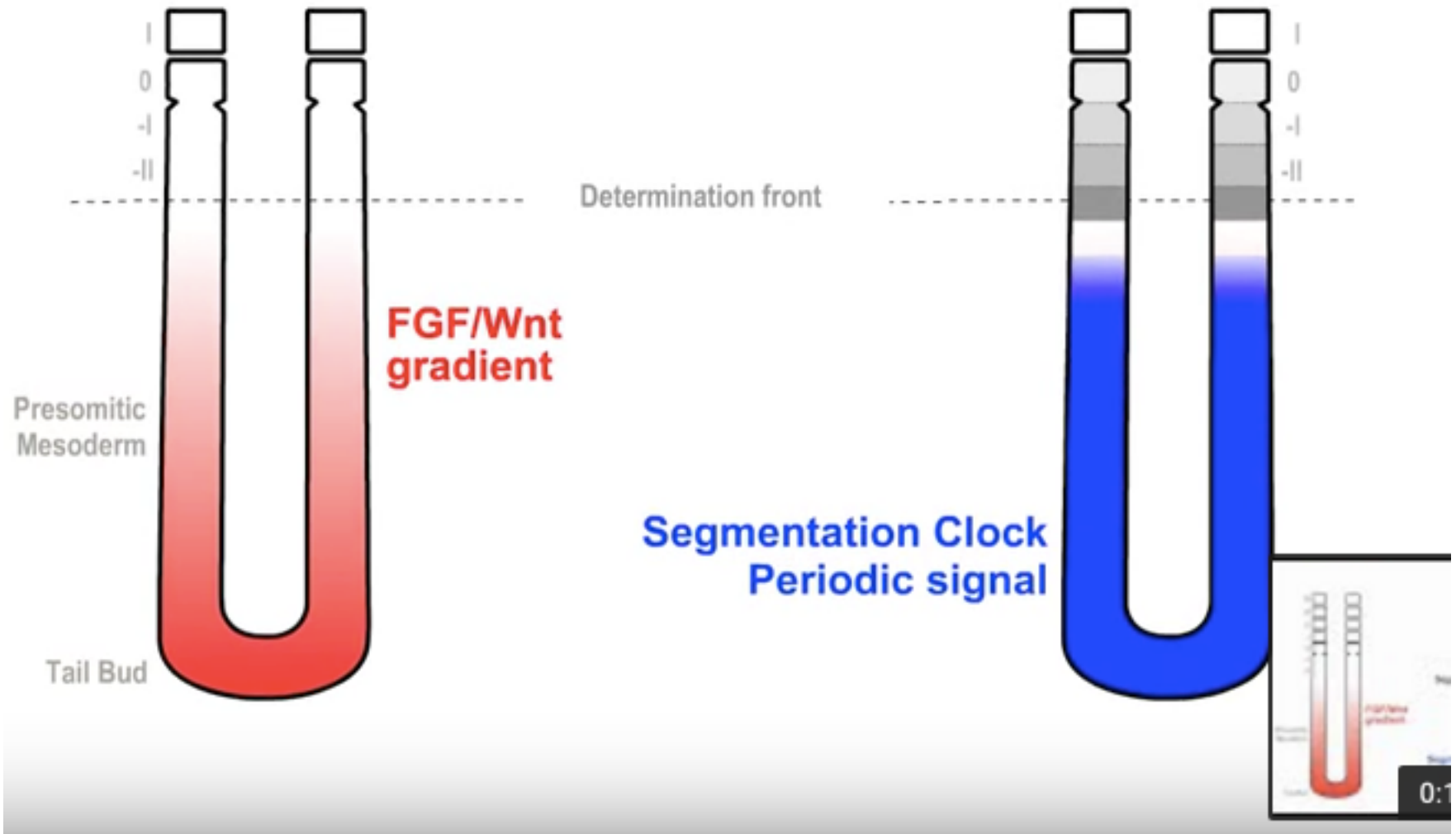


ニワトリの体節



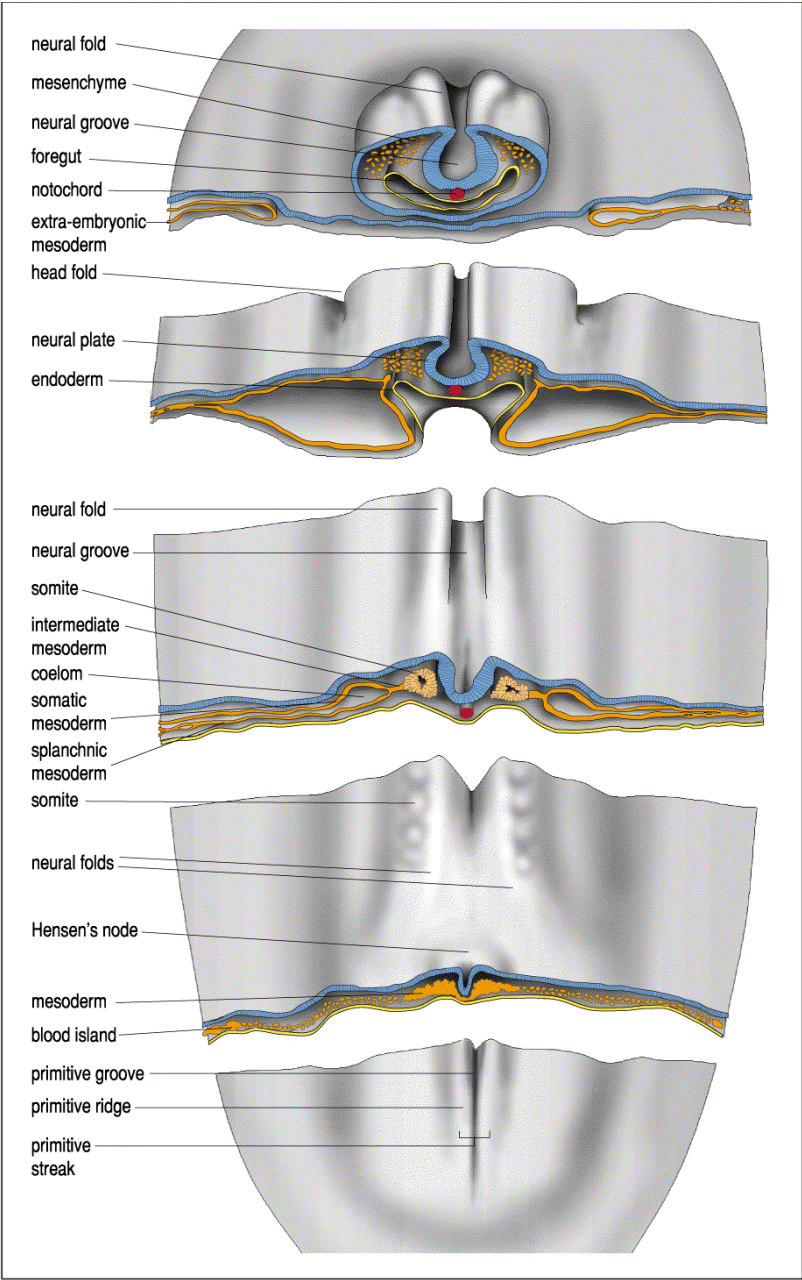
(ごめんなさい.....出典不明です.....orz)

体節形成の分子メカニズム

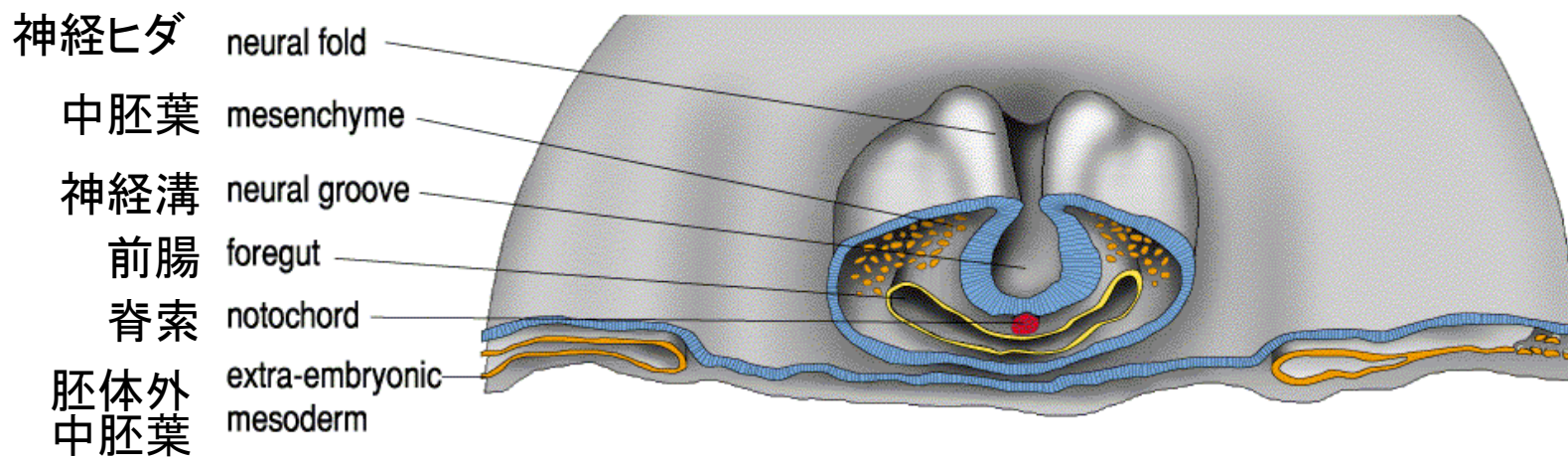


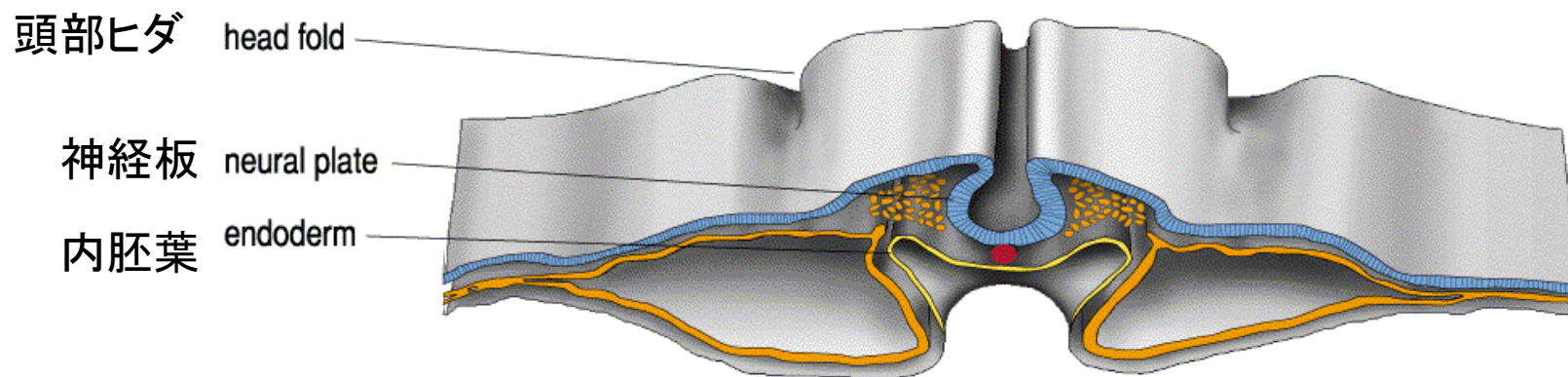
<https://www.youtube.com/watch?v=9wrBROwoRSk>

前後軸に沿った
神経管形成と
体節形成



ニワトリ胚

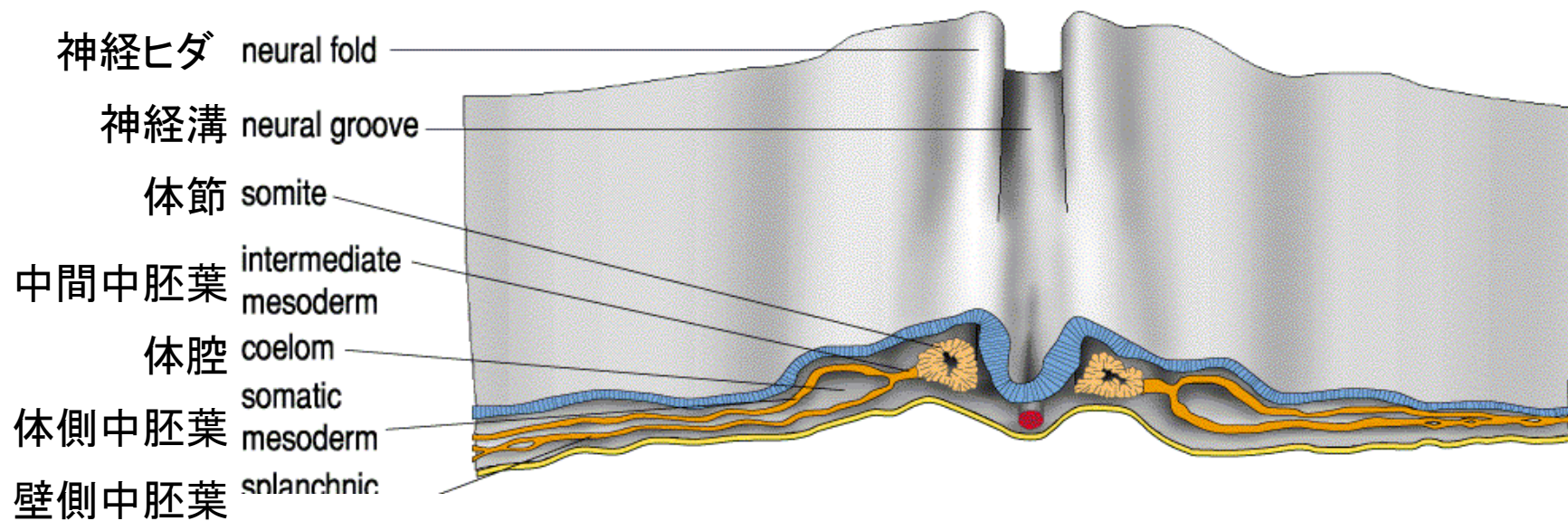




外胚葉

中胚葉

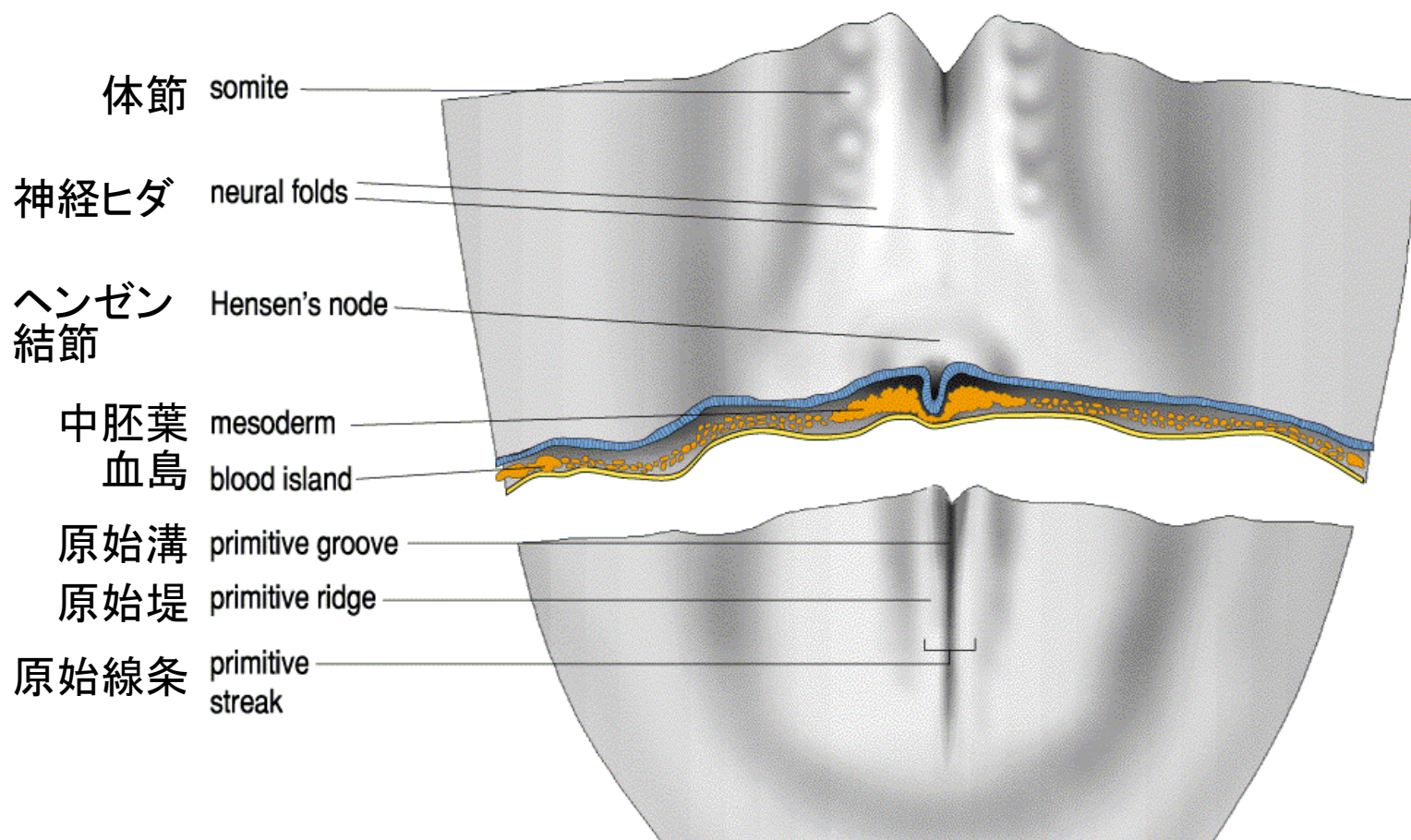
内胚葉



外胚葉

中胚葉

内胚葉



外胚葉

中胚葉

内胚葉

発生学とノーベル賞

発見！
器官をつくる
「巧妙なしくみ」

イモリ・アフリカツメガエル
Urosalpinx vulgaris, *Triturus cristatus* / *Xenopus Laevis*



Hans Spemann
1935年ノーベル賞

発見！
からだの形づくりの
「設計図」

キイロショウジョウバエ
Drosophila melanogaster



Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard, Eric F. Wieschaus

1995年ノーベル賞

発見！
形づくりで
「なくなる細胞」

線虫
Caenorhabditis elegans



Sydney Brenner, H. Robert Horvitz, John E. Sulston

2002年ノーベル賞

発見！
「遺伝子改変マウス」
をつくる

ES細胞の発見とそれを使った
遺伝子ターゲティング技術の確立



Mario R. Capecchi, Oliver Smithies, Sir Martin J. Evans

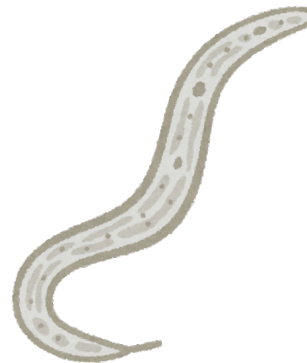
2007年ノーベル賞

発見！
発生時間を巻き戻せ
成熟細胞を発生のはじめに帰れる
多能性細胞へ戻すことができることを発見



Sir John B. Gurdon, 山中 伸弥

2012年ノーベル賞





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995

Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard, Eric F. Wieschaus

Share this: [f](#) [G+](#) [t](#) [+](#) [e](#) 18

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995



Edward B. Lewis

Prize share: 1/3



Christiane Nüsslein-Volhard

Prize share: 1/3



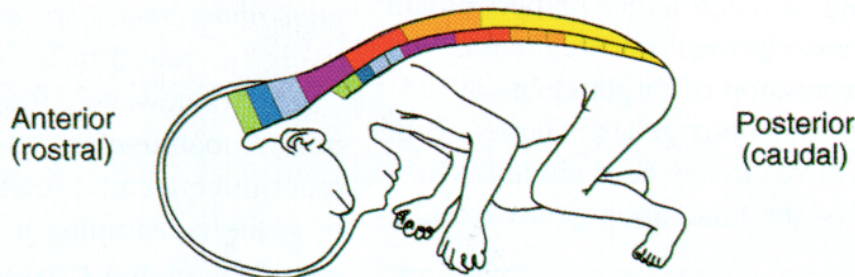
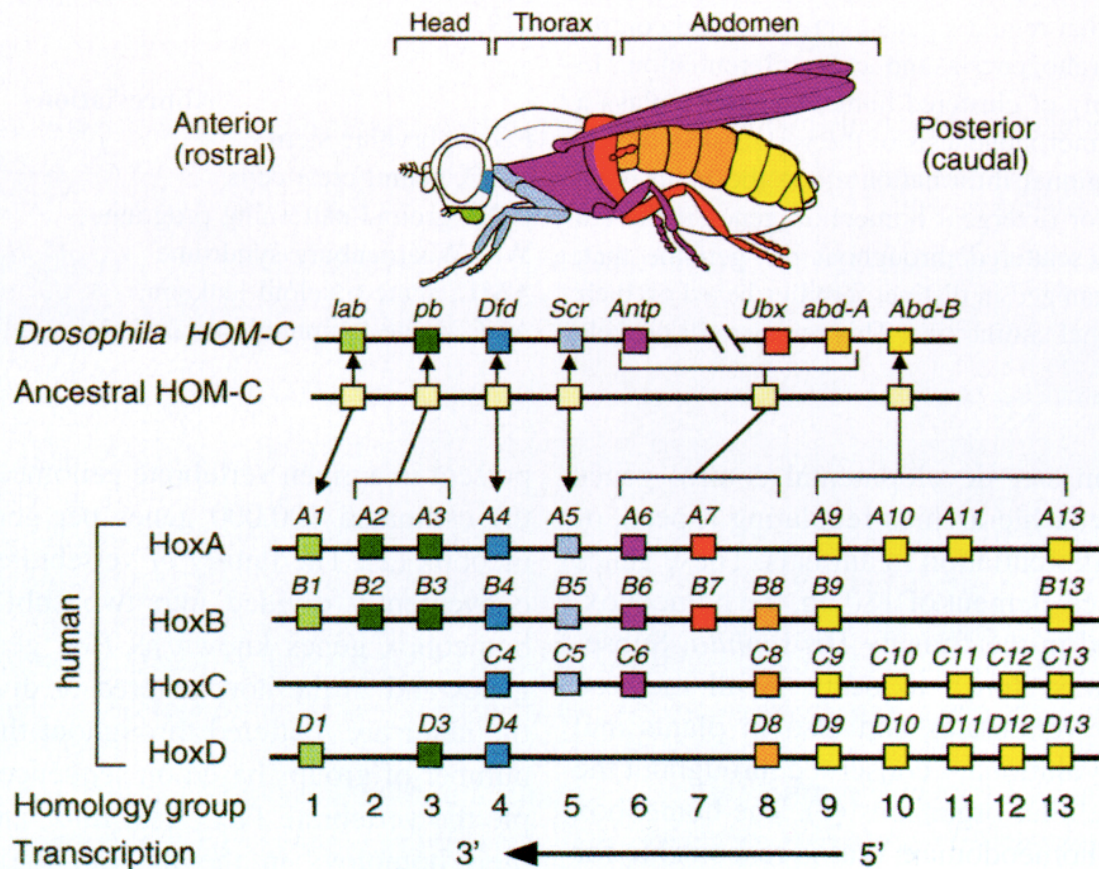
Eric F. Wieschaus

Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995 was awarded jointly to Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard and Eric F.

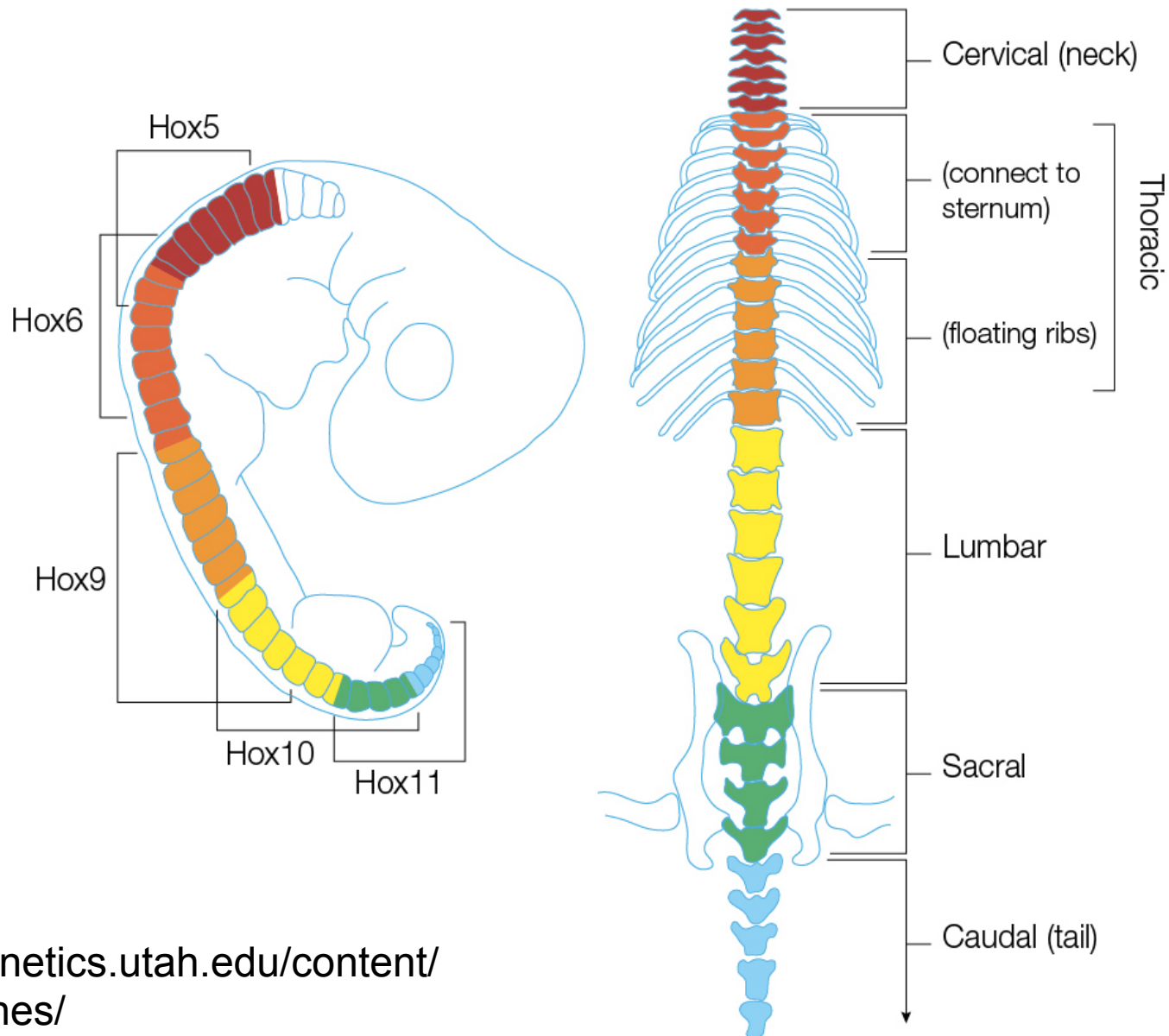
Wieschaus *"for their discoveries concerning the genetic control of early embryonic development"*.

ハエからヒトまで共通のメカニズム！

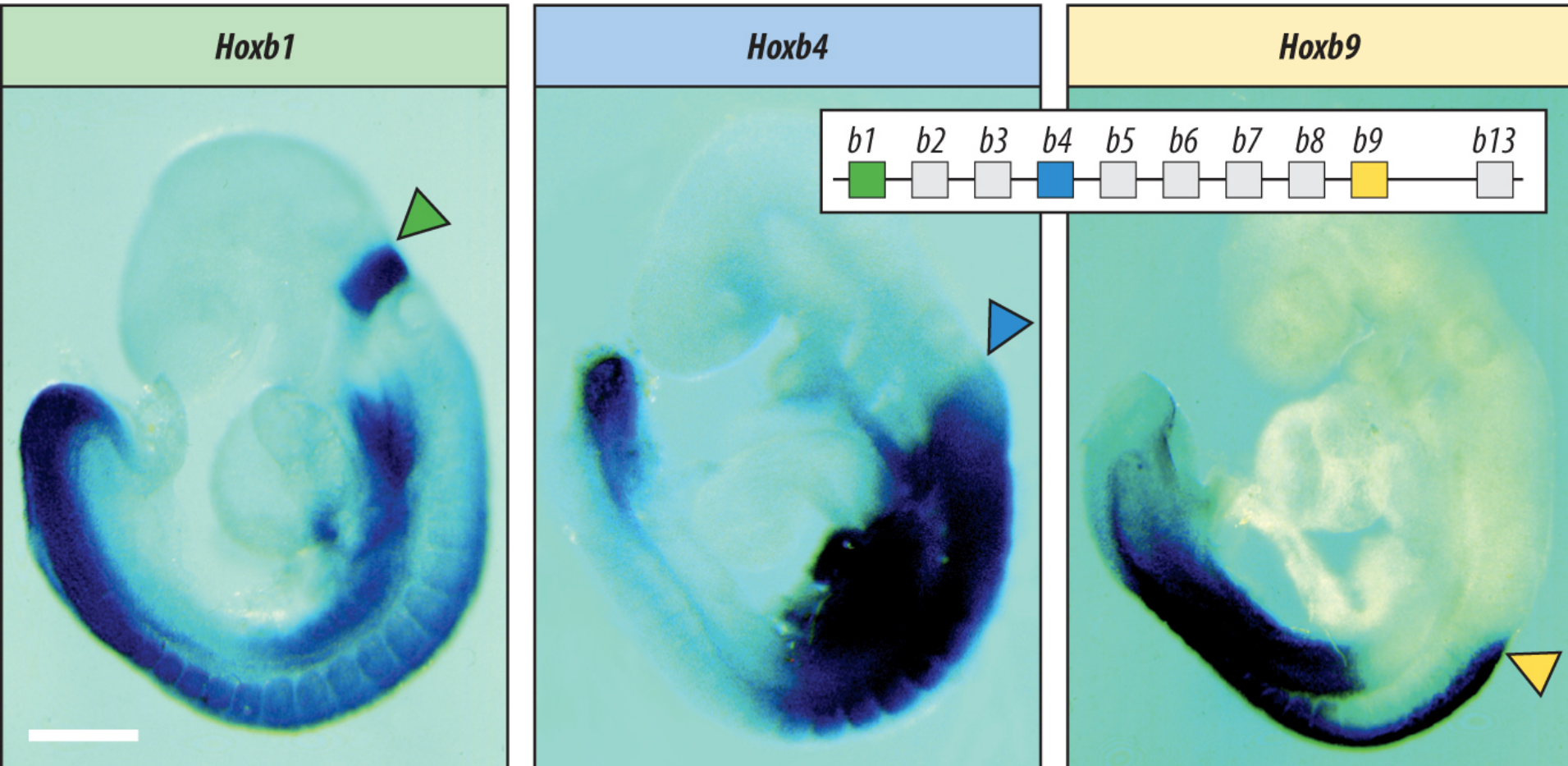


Homeobox Genes in Embryogenesis and Pathogenesis, Pediatric Research, 1997

前後軸に沿った位置情報に基づく形作り



実際の遺伝子発現



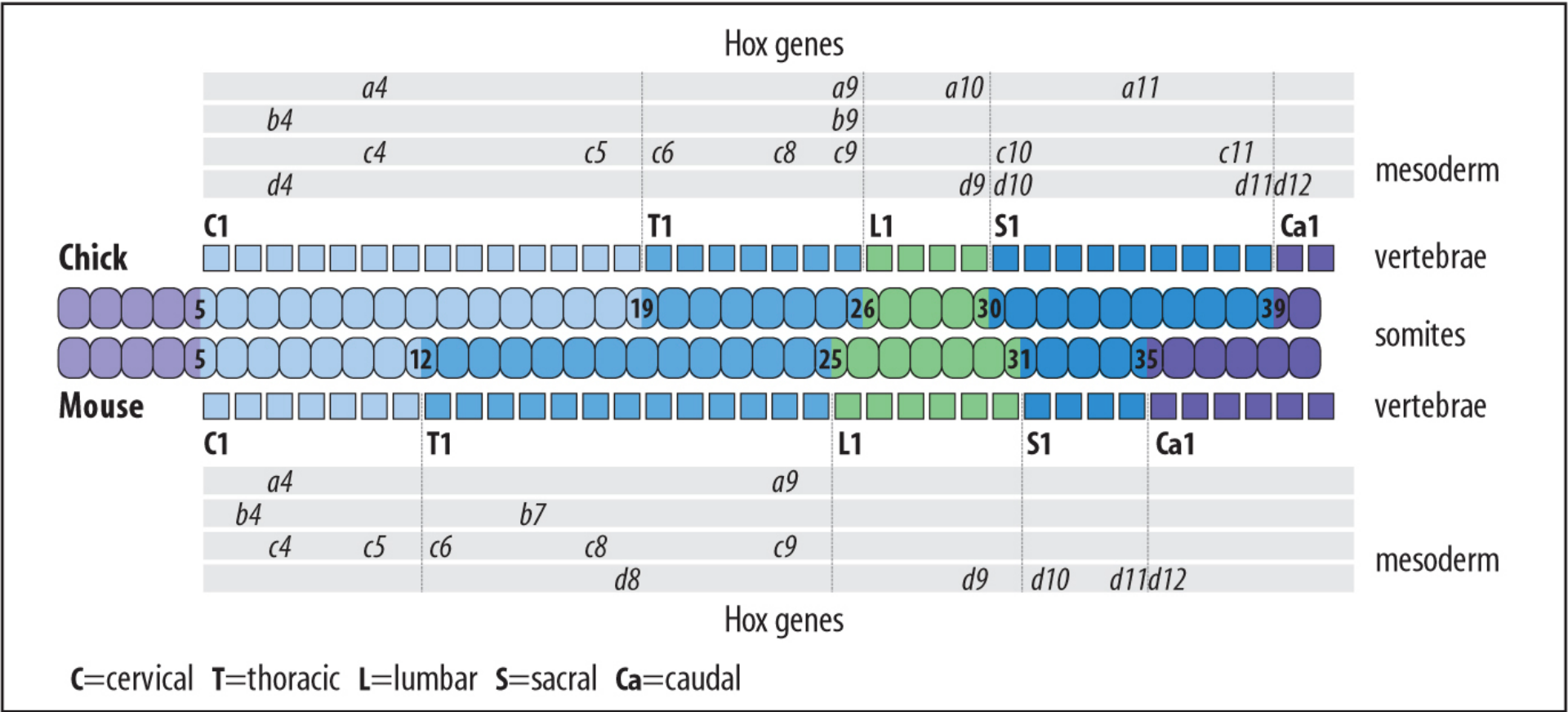
http://www.mun.ca/biology/desmid/brian/BIOL3530/DEVO_05/devo_05.html

正常なマウス

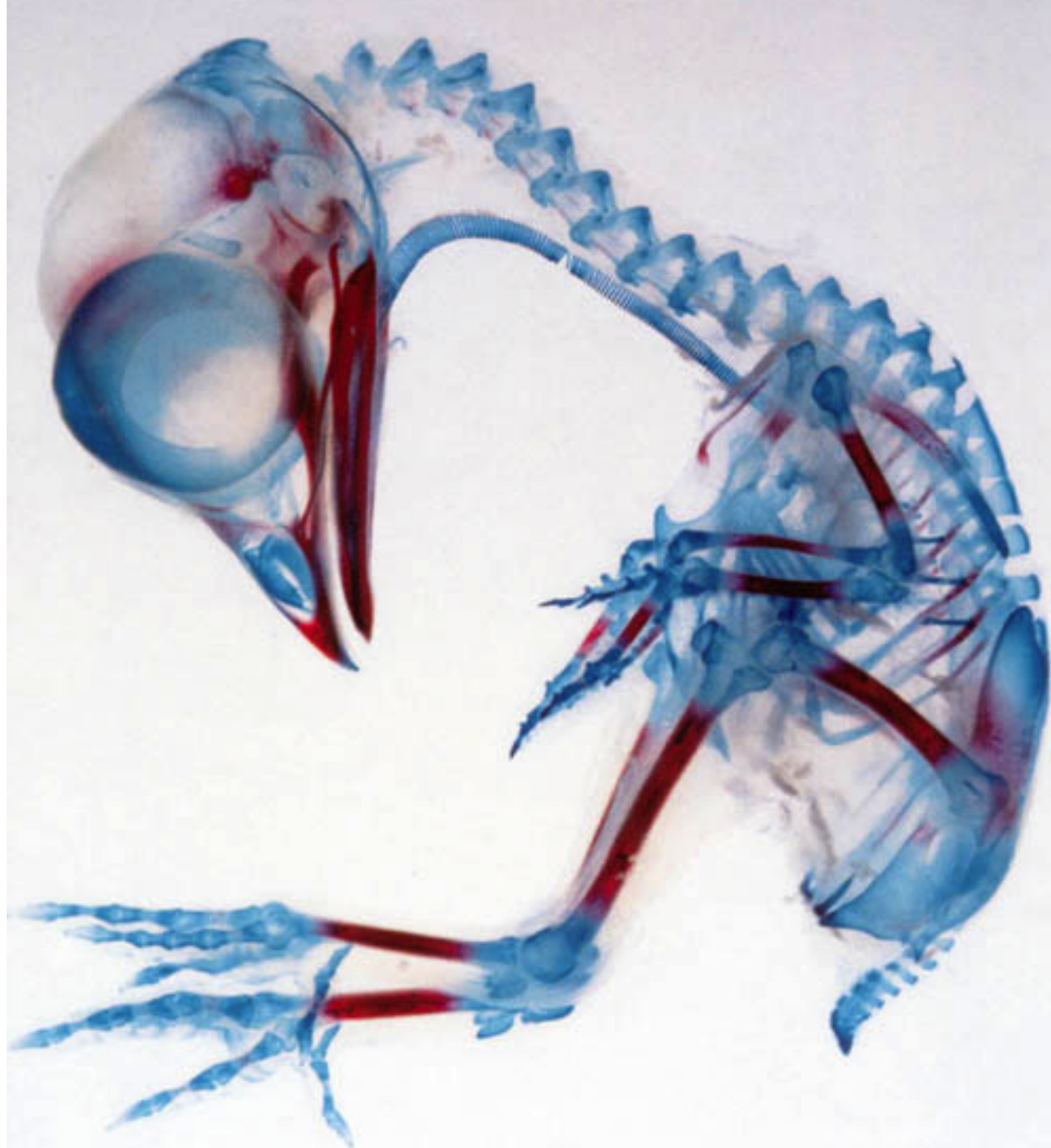
Hox6 遺伝子が
余計に働いたマウス



ニワトリとマウスの比較



追加



Credit to Dr. Thomas Caceci

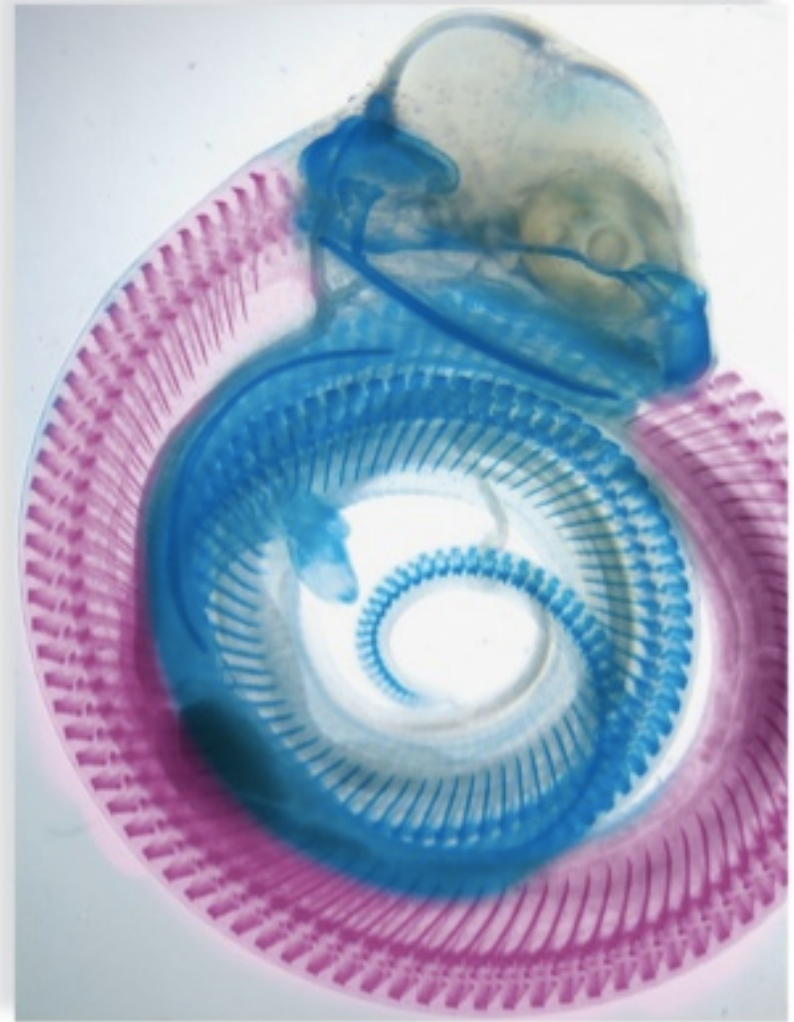
追加

Figure 14.7B Differential expression of a *Hox* genes causes (a) a chick to have fewer vertebrae than (b) a snake in a particular region (colored pink) of the spine

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



a.



b.

© A. C. Burke, 2000.

発生第3週：神経管形成と体節形成



- 外胚葉より →次章で詳しく
 - 神経誘導 neural induction
 - 神経管形成 neurulation
 - ✦ 神経板が巻き上がって神経管になる
 - ✦ 神経堤細胞 neural crest cells
- 中胚葉より →第8, 12, 13, 15, 18章も
 - 脊索 notochord
 - 体節形成 somitogenesis
- 内胚葉より →14章で詳しく
 - 前腸 foregut
 - 中腸 midgut
 - 後腸 hindgut