

医学部発生学(6)



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
発生発達神経科学分野助教
吉川貴子

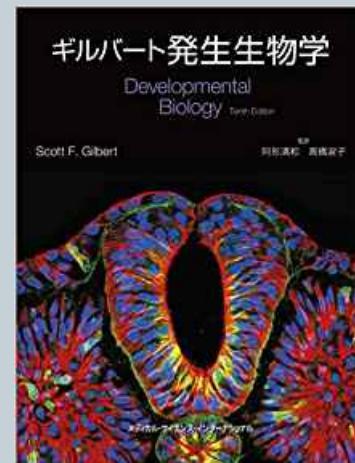
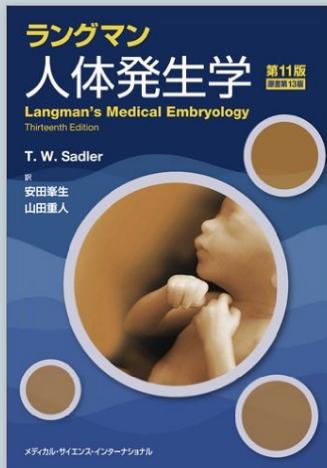
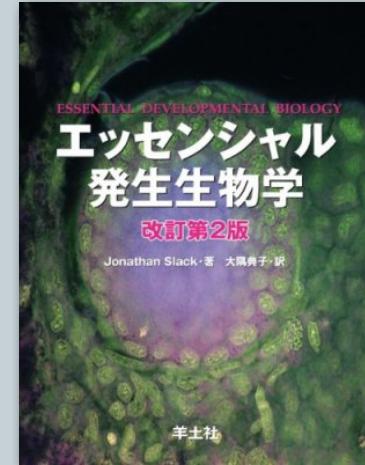
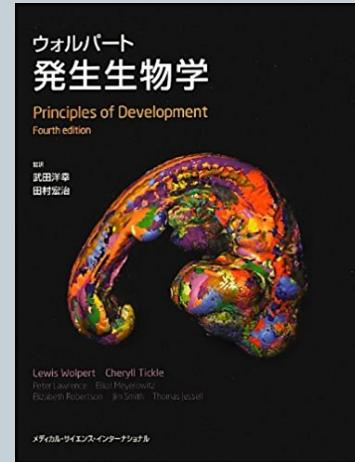


Center for
Neuroscience,
ART



TOHOKU
UNIVERSITY

参考書



発生に影響を与える要因は？

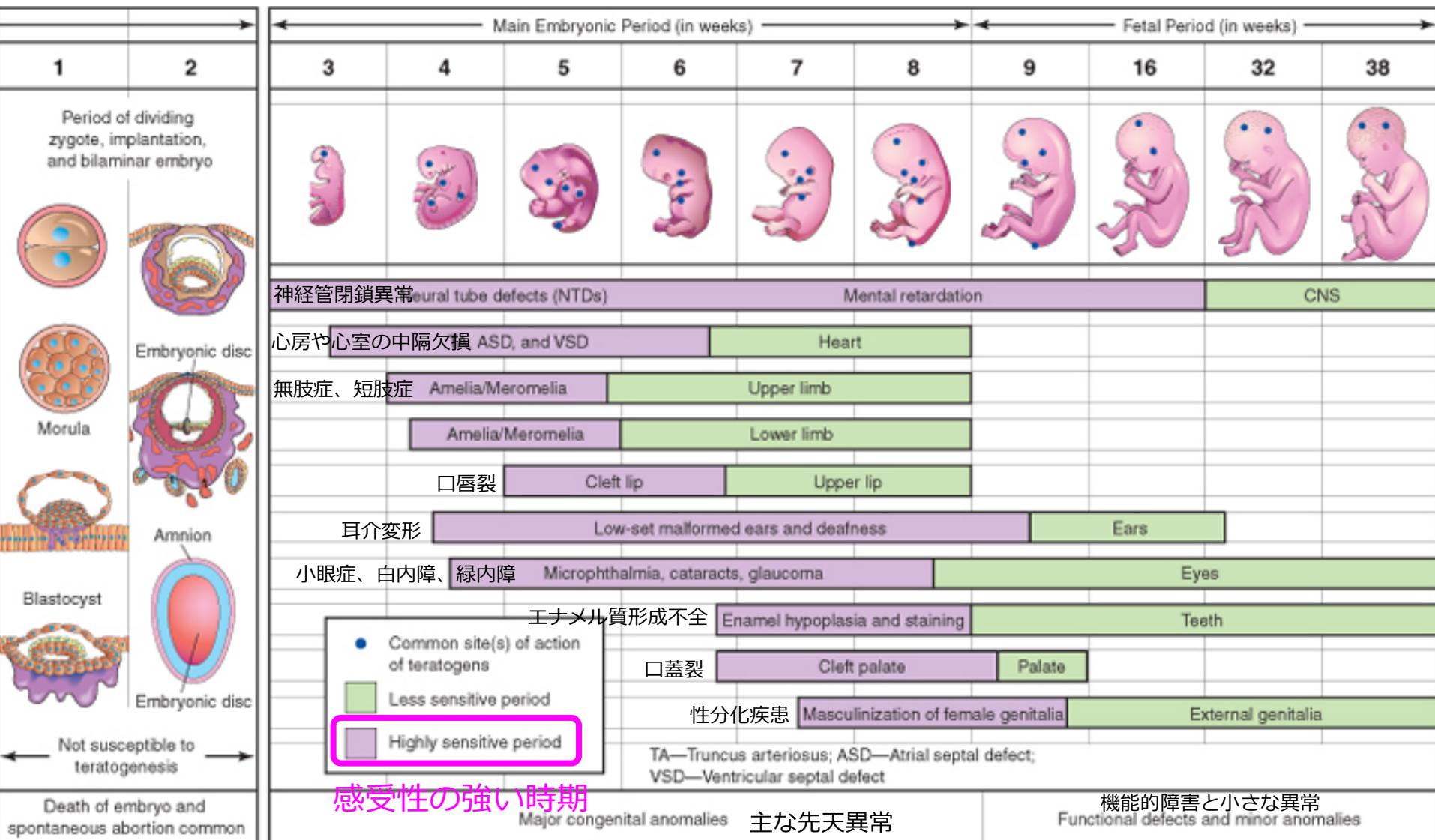


妊娠週数と催奇形因子が作用しやすい期間

卵期

胚子期

胎兒期



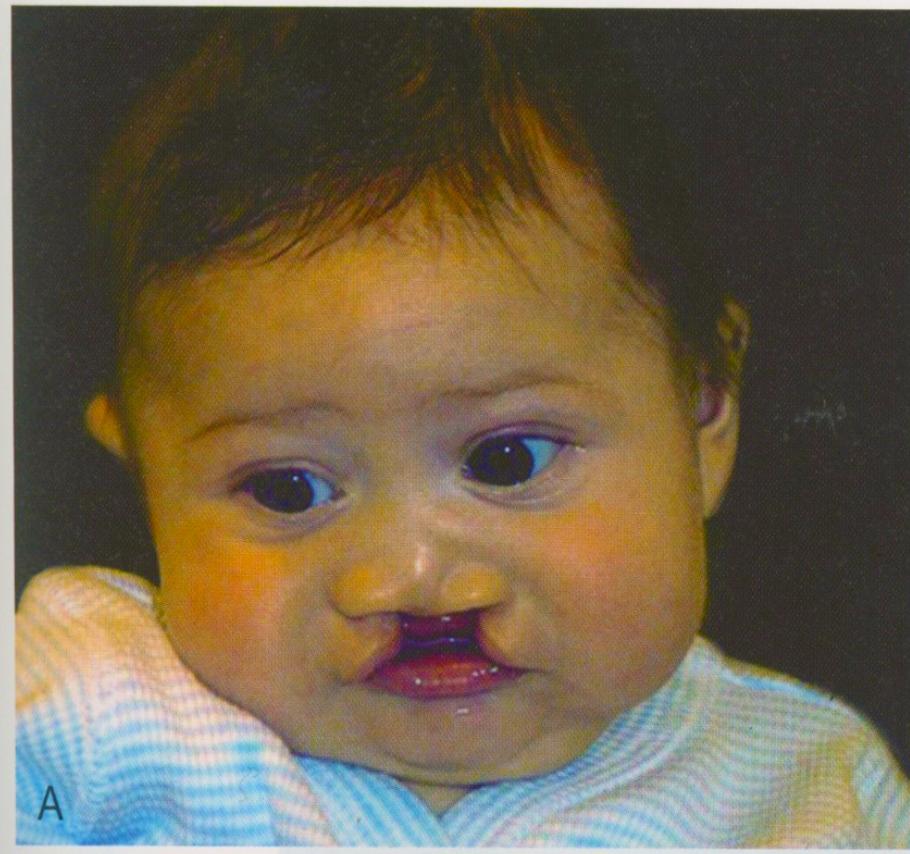
この時期の奇形は致死となる

© Elsevier. Moore & Persaud: The Developing Human 8e - www.studentconsult.com

注: ラーセン教科書では発生2週目から胚子期としている

遺伝子の異常による症状

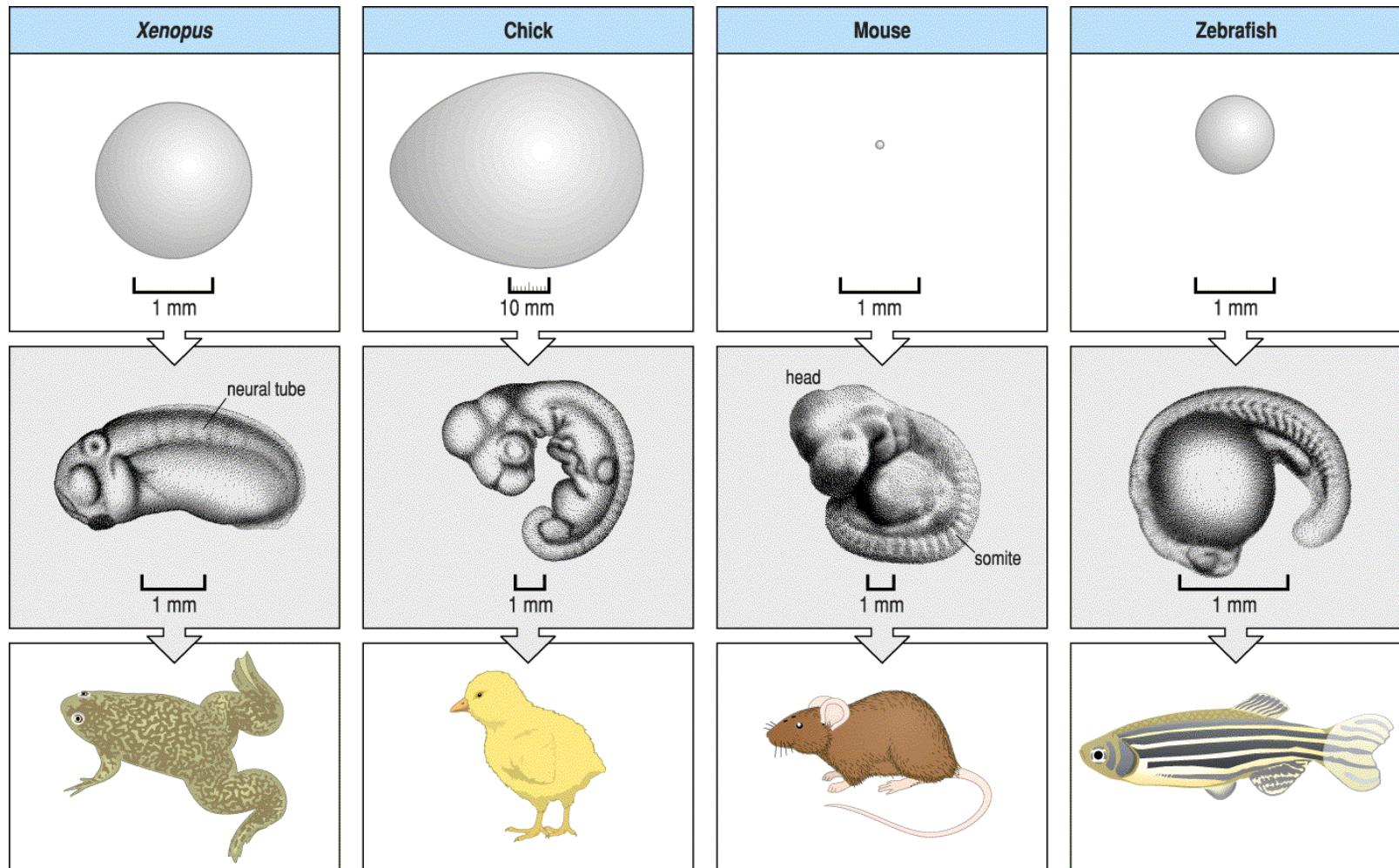
SONIC HEDGEHOG (SHH) の変異



A: 両側性の口唇裂と全前脳胞症を疑わせる顔貌

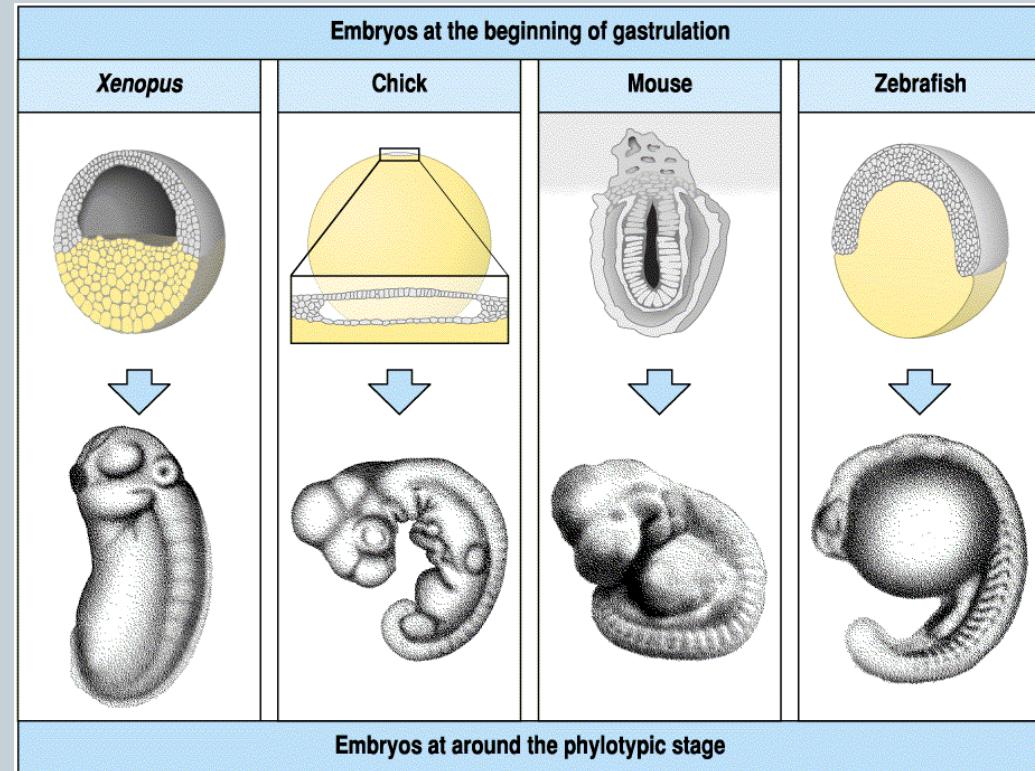
B: 軸前性多肢の足

初期の発生現象は脊椎動物に共通



ファイロティピックな発生段階

- 原腸陷入後（咽頭胚）
 - 脊椎動物胚特有のかたち
- 共通構造：
 - 1) 脊索
 - 2) 神経管
 - 3) 体節



モデル動物の利点

マウス



ニワトリ



ゼノパス



ゼブラフィッシュ



脊椎動物

無脊椎動物



ショウジョウバエ



線虫

発生学とノーベル賞

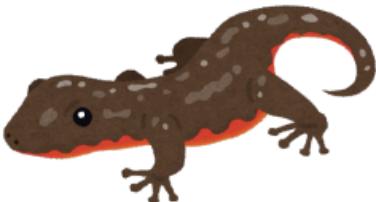
発見！

器官をつくる
「巧妙なしくみ」

イモリ・アフリカツメガエル
Urodeles vulgaris, Triturus cristatus / Xenopus laevis



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



1995年ノーベル賞

発見！

形づくりで
「なくなる細胞」

線虫
Caenorhabditis elegans



2002年ノーベル賞

発見！

「遺伝子改变マウス」
をつくる

ES細胞の発見とそれを使った
遺伝子ターゲッティング技術の確立



2007年ノーベル賞

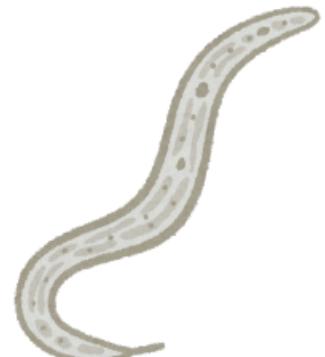
発見！

発生の時間を巻き戻せ
成熟細胞を発生のはじめに戻れる
多能性細胞へ戻すことができる



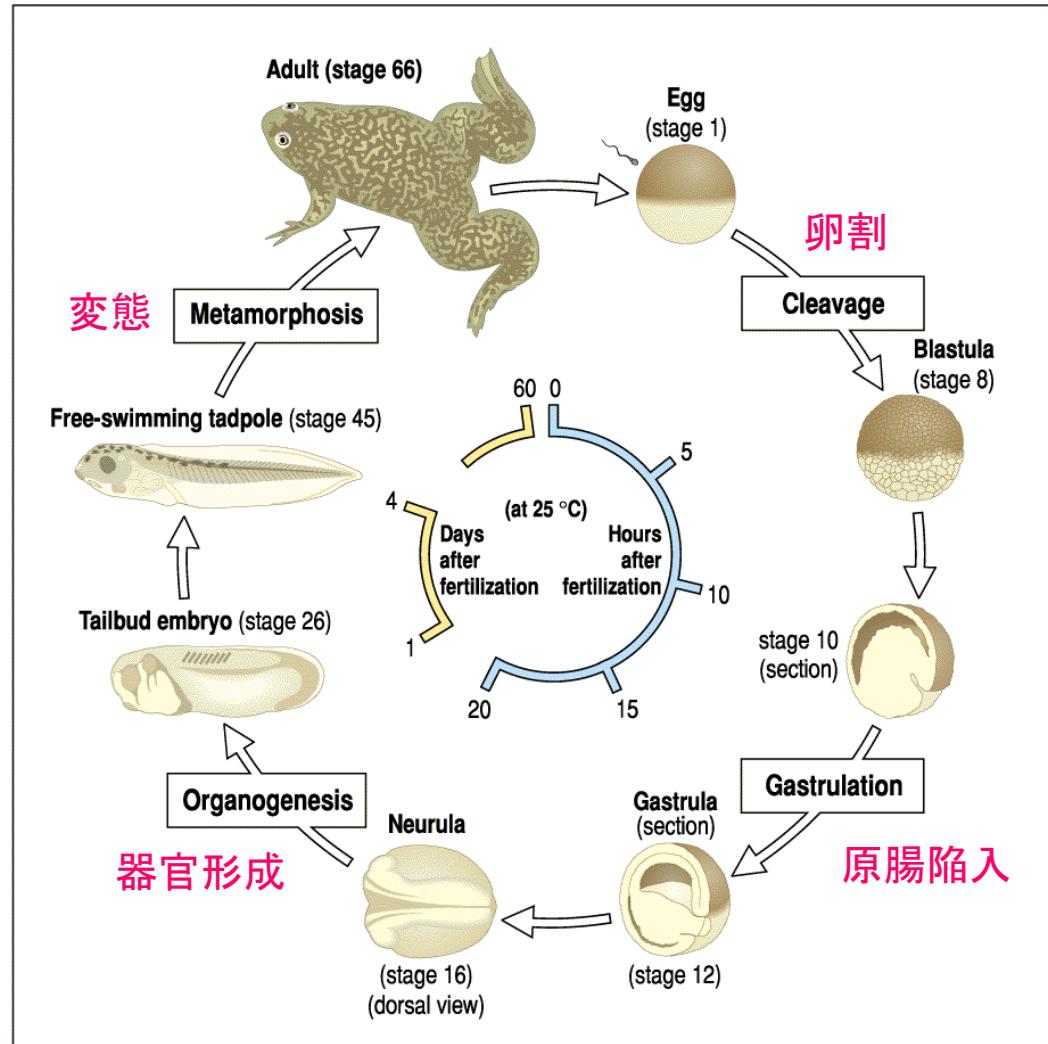
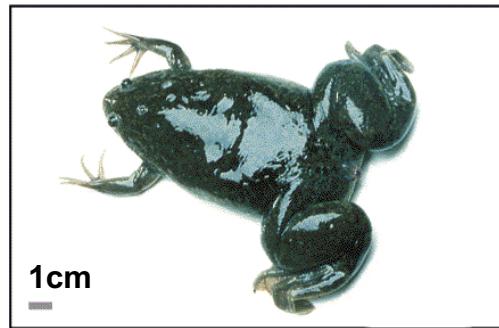
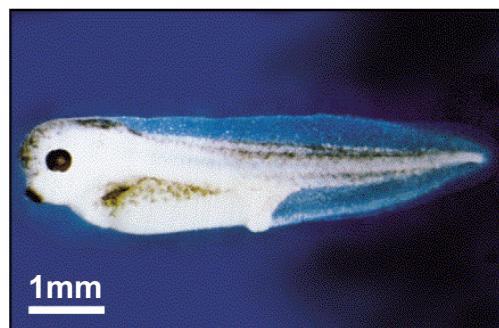
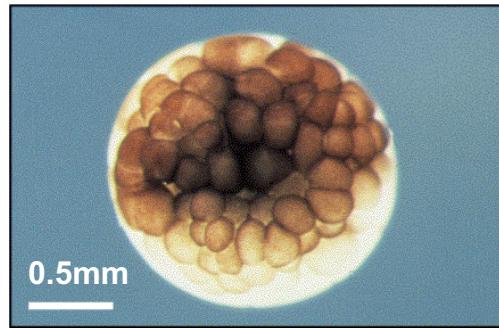
Sir John B. Gurdon
Shinya Yamanaka

2012年ノーベル賞



科博「卵からはじまる形づくり」より

ゼノパス (アフリカツメガエル)



ゼノパスの発生の動画↓ (基礎生物学研究所、ビデオギャラリー)
http://www.nibb.ac.jp/about/videogallery/index_2.html

アフリカツメガエル



- 利点

- 卵や胚が大きい
- 胚発生が親と独立
- 微小手術が容易
- 胚発生が早い

- 欠点

- 遺伝学がほとんど無い

現代の分子レベルの
発生生物学では
遺伝学が必須！



The Official Web Site of the Nobel Prize



MEDICINE
PRIZE
Shinya Yamanaka
Sir John B. Gurdon

9 oct
1 a.m.
CET
PHYSICS
PRIZE

10 oct
1 a.m.
CET
CHEMISTRY
PRIZE

11 oct
1 p.m.
CET
LITERATURE
PRIZE

12 oct
1 a.m.
CET
PEACE
PRIZE

15 oct
1 p.m.
CET
ECONOMIC
SCIENCES PRIZE

[Home](#) | [A-Z Index](#) | [FAQ](#) | [Press](#) | [Contact Us](#)

[Nobel Prizes](#)

[Alfred Nobel](#)

[Educational](#)

[Video Player](#)

[Nobel Organizations](#)

[Search](#) →

This file is licensed under the Creative Commons Attribution 2.0 Generic license.



2012 NOBEL PRIZE IN
PHYSIOLOGY OR MEDICINE
Sir John B. Gurdon & Shinya Yamanaka

Cell 126, 663-676, 2006

Cell

Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi¹ and Shinya Yamanaka^{1,2,*}

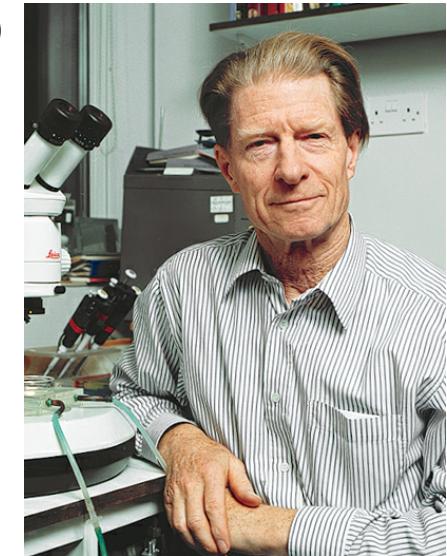
¹Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

²CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

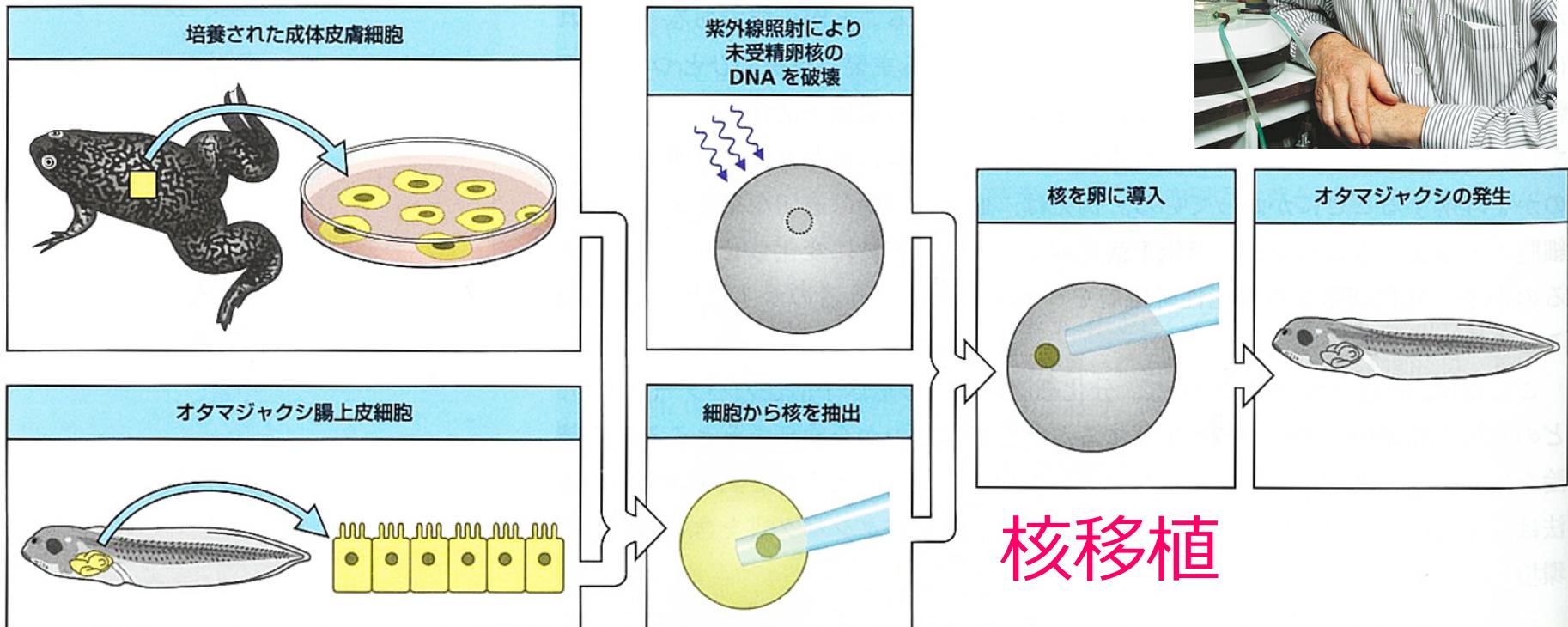
*Contact: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp

DOI 10.1016/j.cell.2006.07.024

John Gurdon (1933-)



ガードンの実験



核の中に遺伝情報の元がある！

(ウォルパート発生生物学 図10.28)

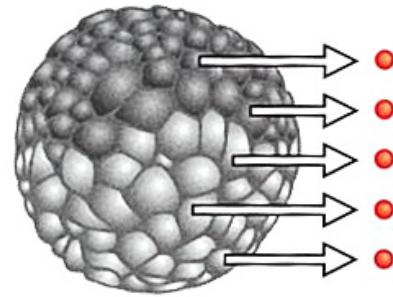
クローンカエル

胞胚

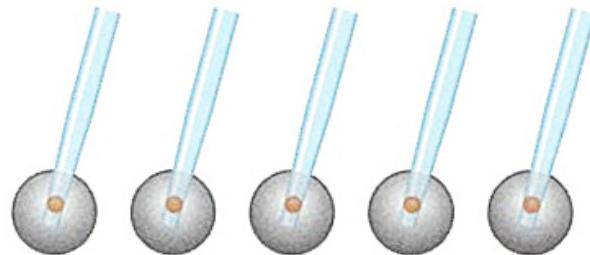
脱核した受精卵
への核移植

遺伝的に同一な
クローンカエル

胞胚からいくつかの核を抽出



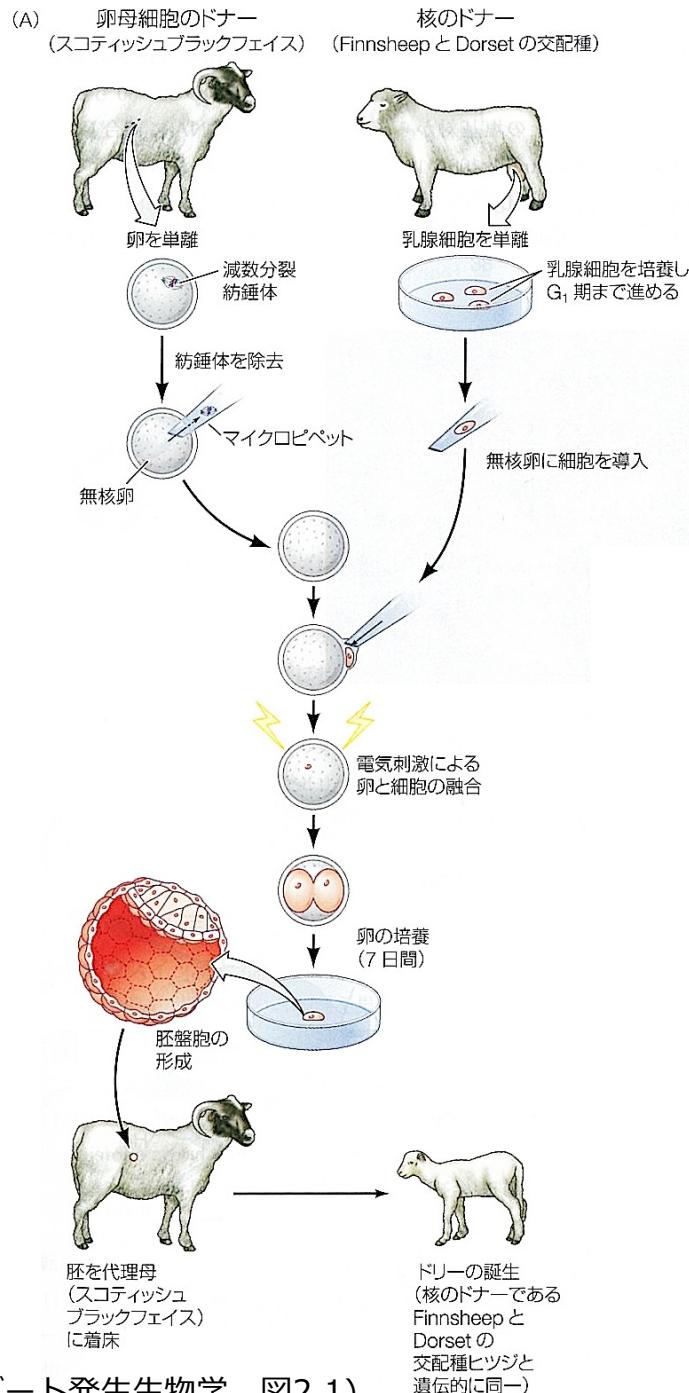
核を除核卵に移植



遺伝的に同一のカエルが発生

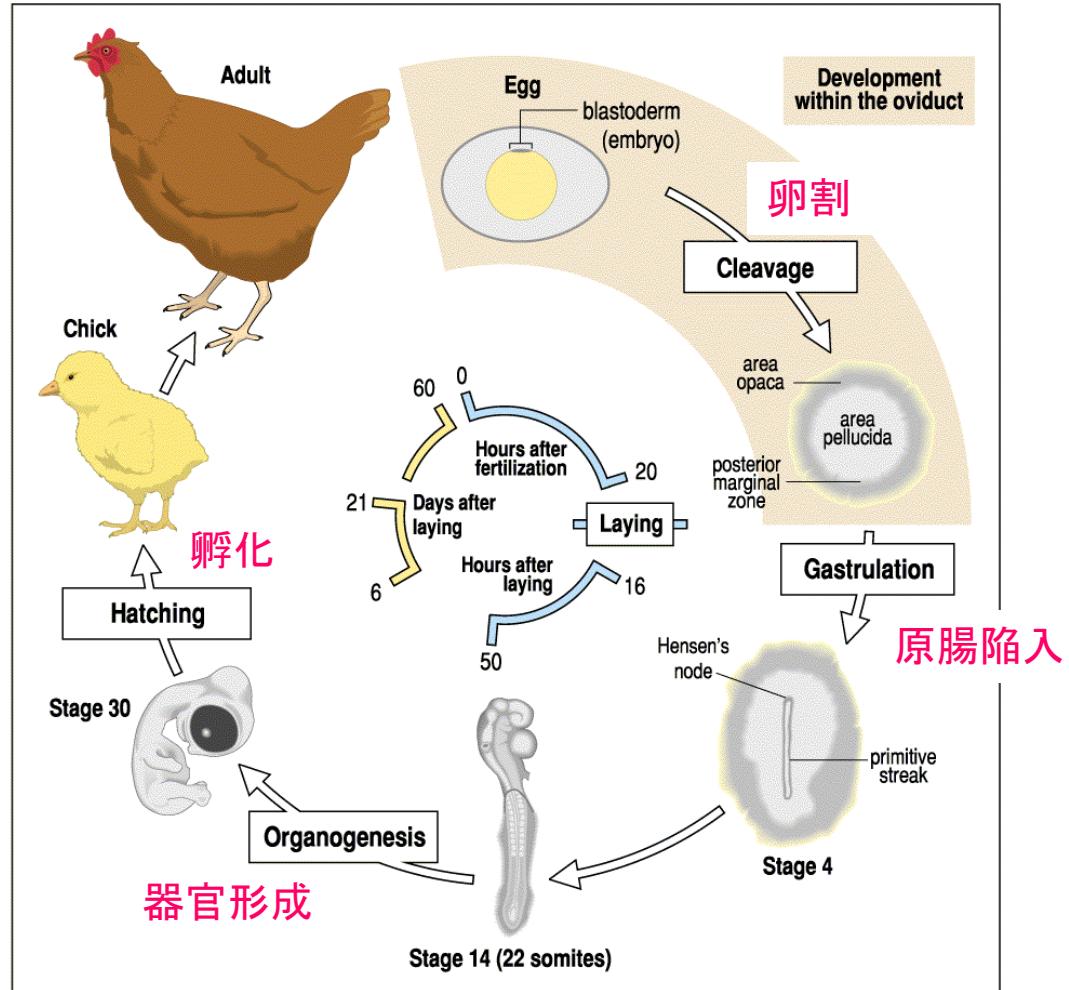
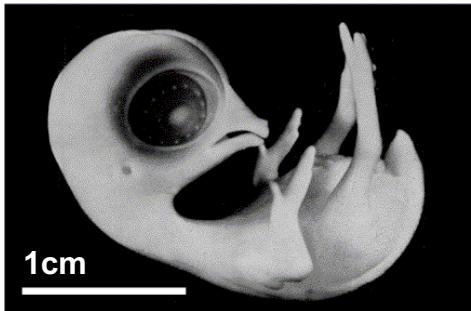
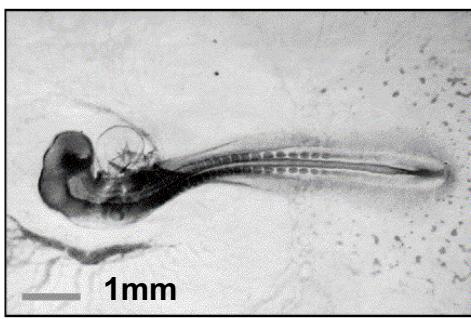
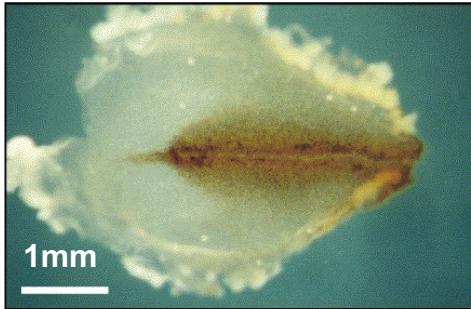


核移植による クローン羊ドリー



(Wilmut, I. et al., *Nature* 385, 810-813, 1997)

ニワトリ



ニワトリ



- 利点

- 実は初期はヒト胚に似ている
- 卵や胚が大きい
- 胚発生が親と独立
- 微小手術が容易
- 組織培養可能
- 安価

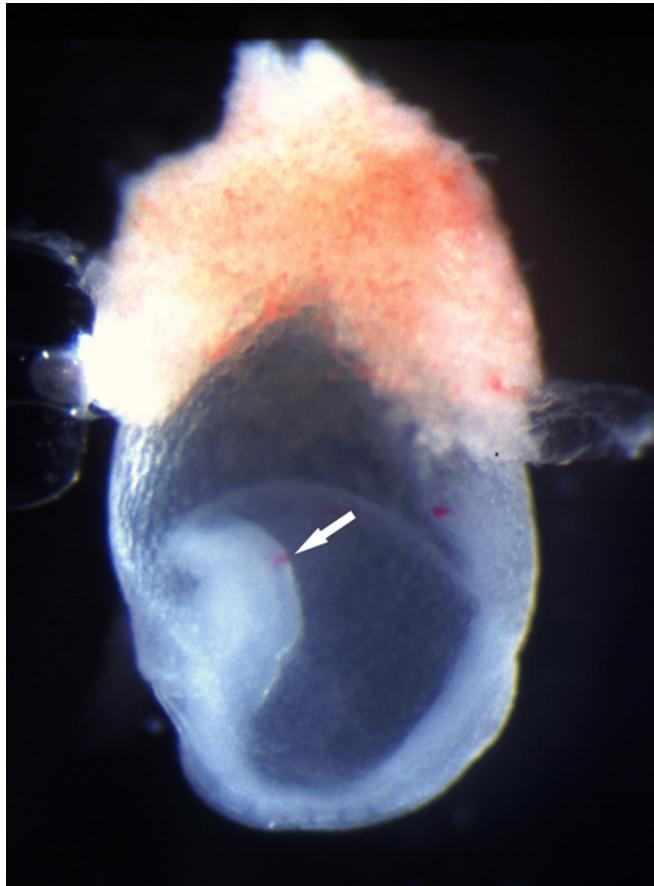
- 欠点

- 遺伝学がほとんど無い

ウズラ胚との
交換移植ができる！

現代の分子レベルの
発生生物学では
遺伝学が必須！

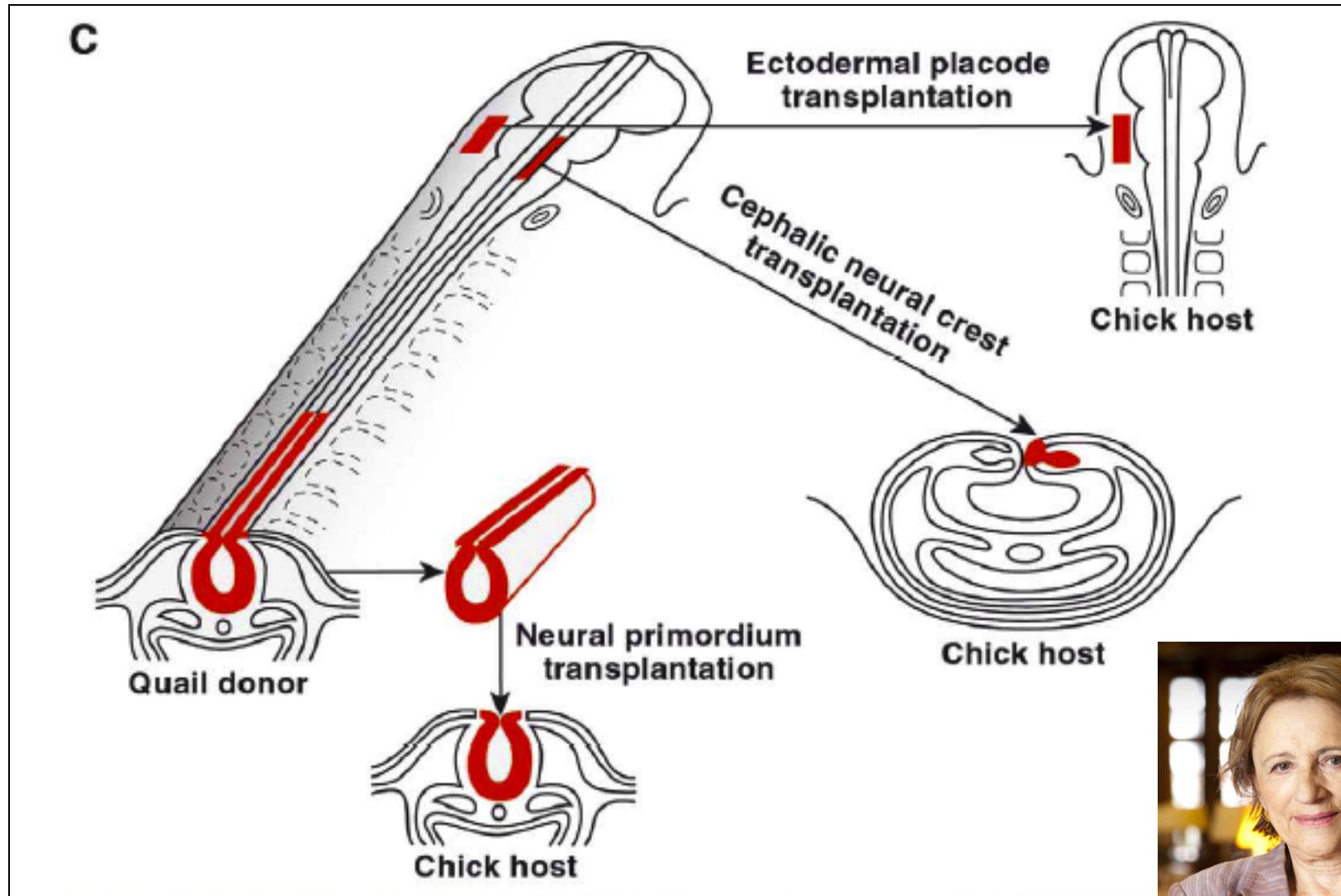
マウス胚



ニワトリ胚

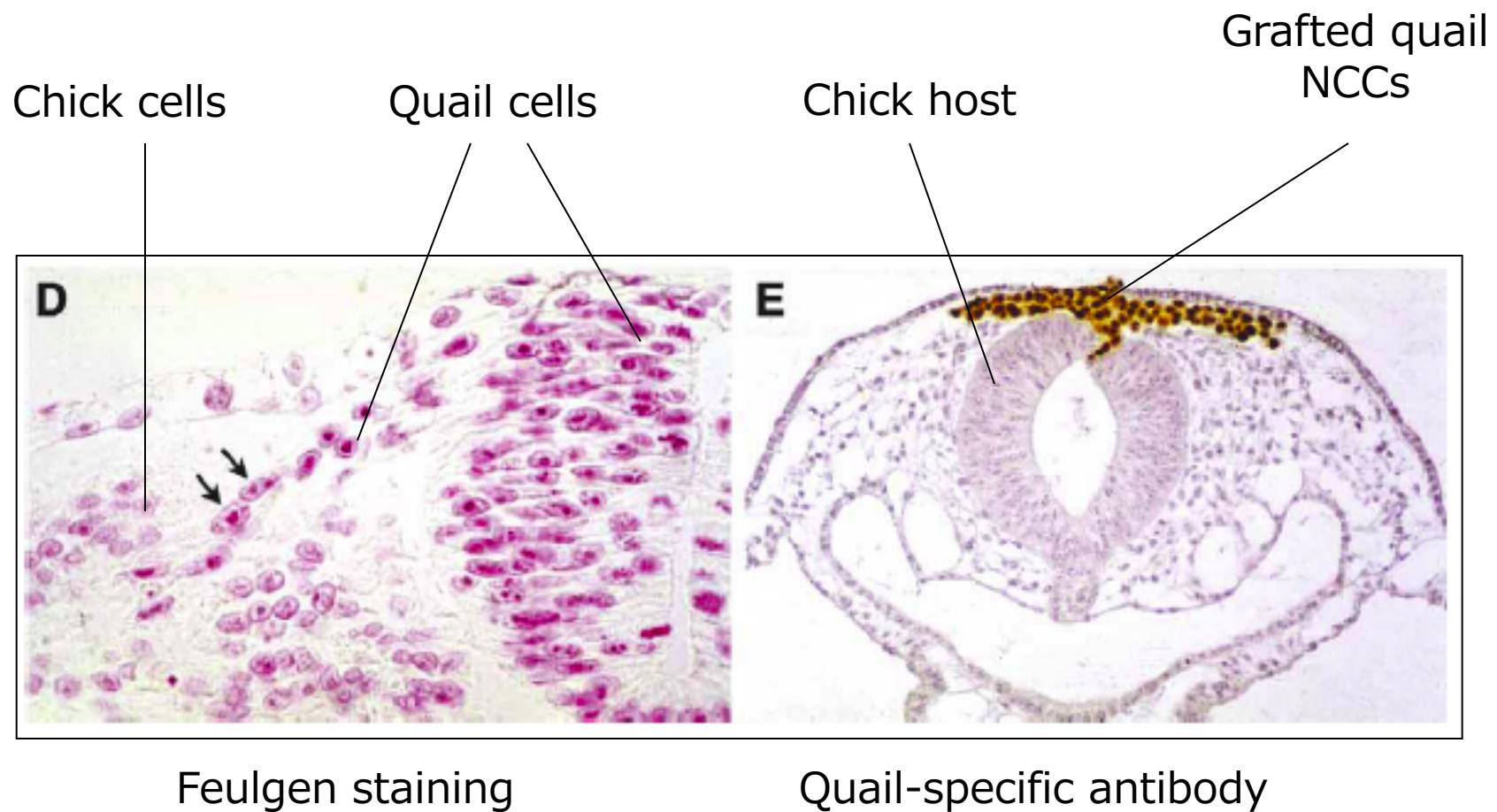


神経堤の移植



Le Douarin, Mech Dev, 2004

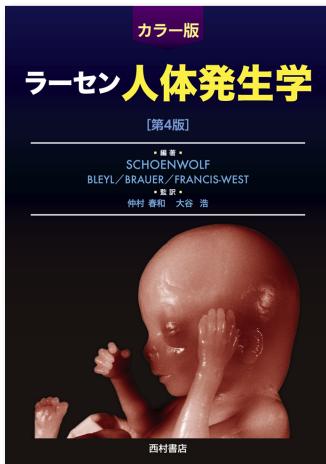
移植されたウズラ由来の神経堤細胞



ニワトリ胚への遺伝子導入



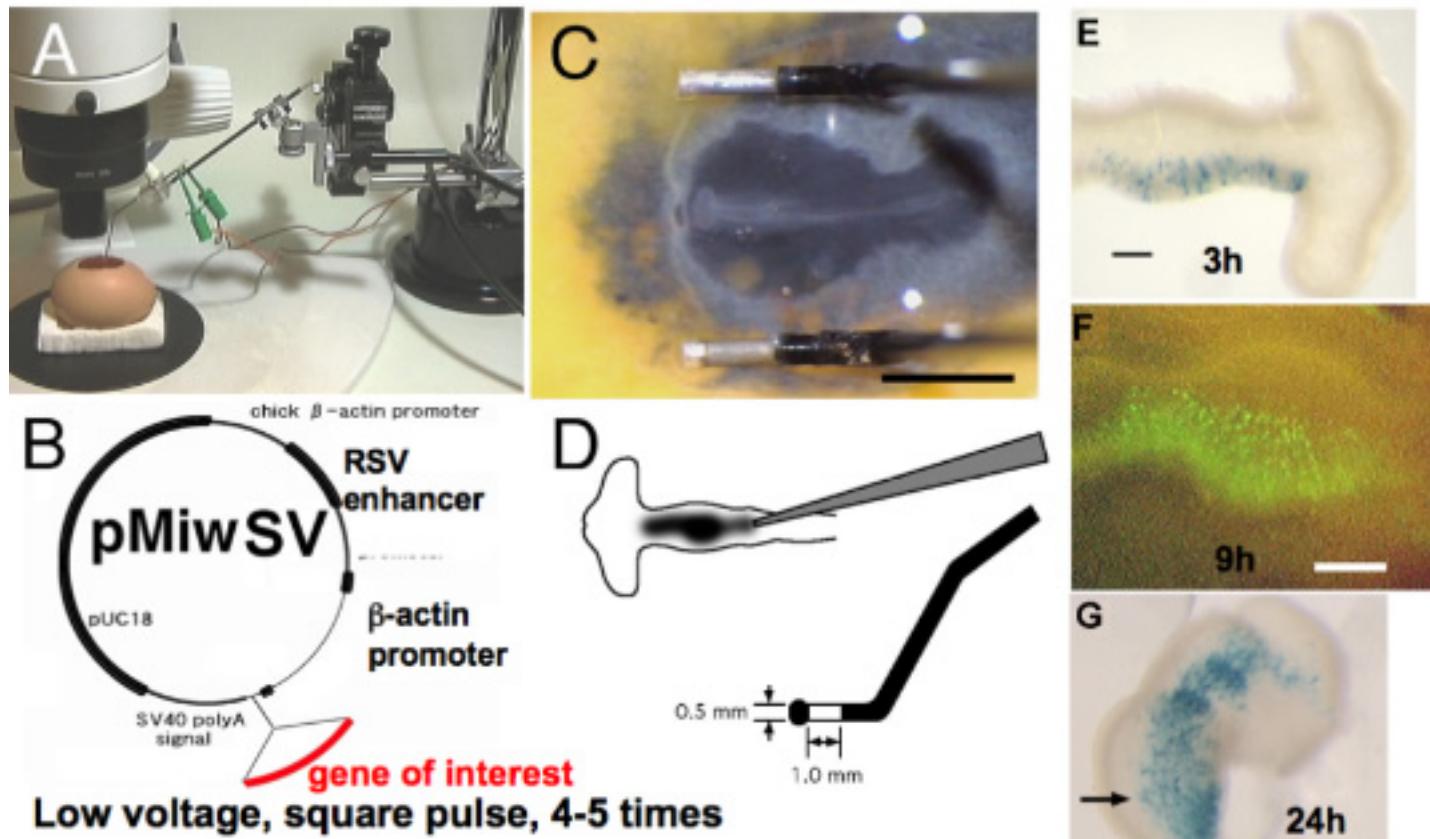
仲村春和 先生



IN OVO ELECTROPORATION

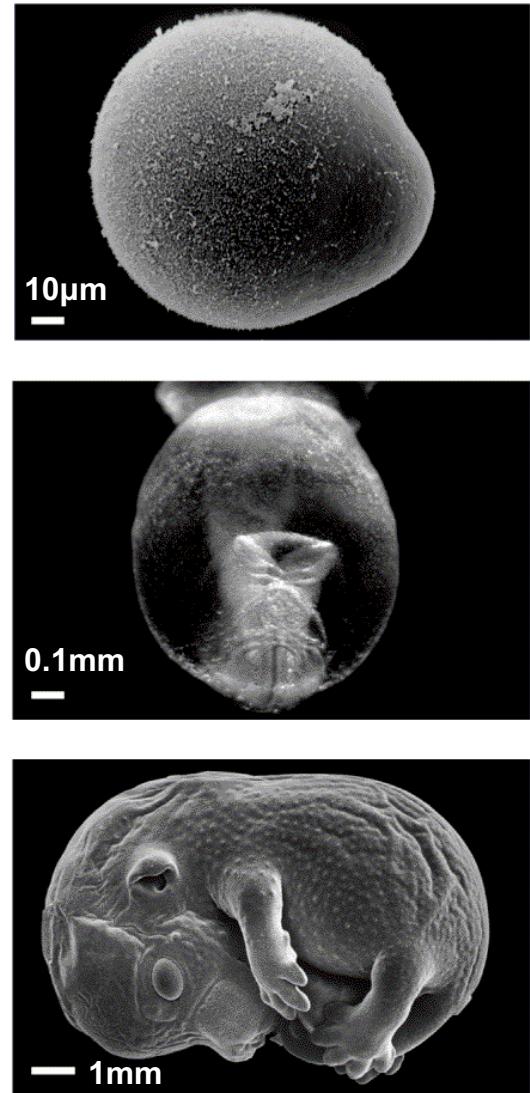
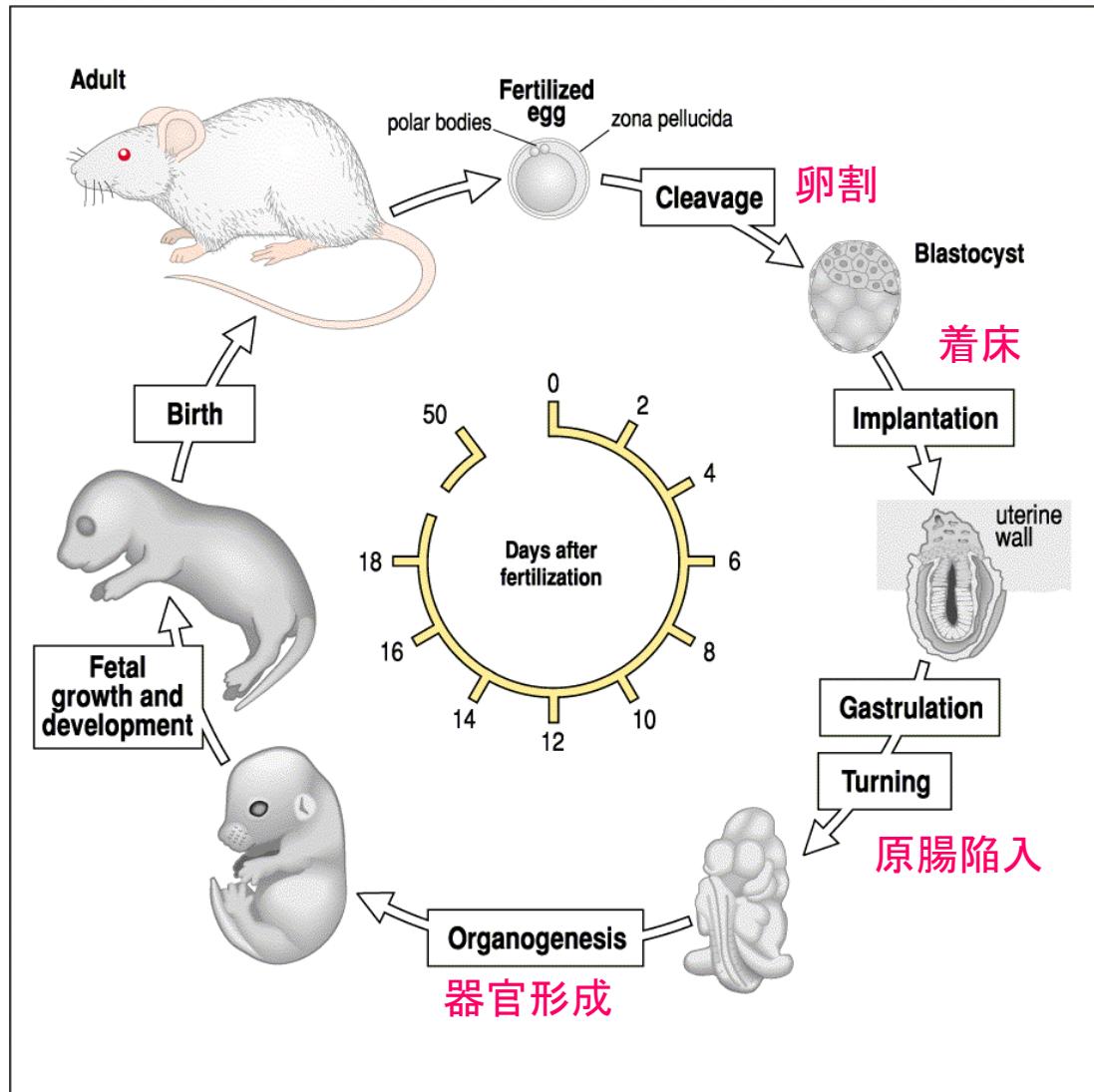
Over expression

Knock-down by siRNA



(東北大学脳科学グローバルCOE HPより)

マウス



マウスの発生の動画↓ (基礎生物学研究所、ビデオギャラリー)
http://www.nibb.ac.jp/about/videogallery/index_2.html

マウス



- 利点

- 遺伝学が発達
- 発生工学が可能
- 組織培養可能
- 系統維持容易 (精子凍結保存)

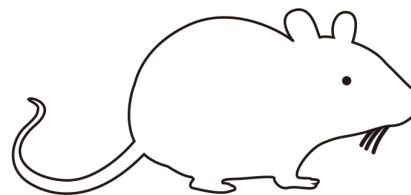
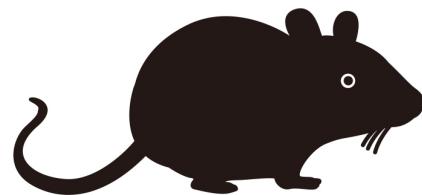
- 欠点

- 高価 (SPF施設、床敷交換など)
- 胚発生が子宮内
- 微小手術が困難

ノックアウトマウス
トランスジェニック
マウス作製
今はCRISPR/Cas9で迅速に！

マウスの遺伝学的解析アプローチ

表現型

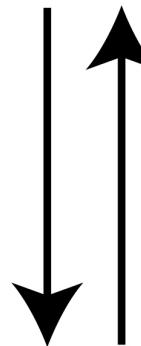


順遺伝学

例) 連鎖解析

逆遺伝学

例) 遺伝子ノックアウト



遺伝子型

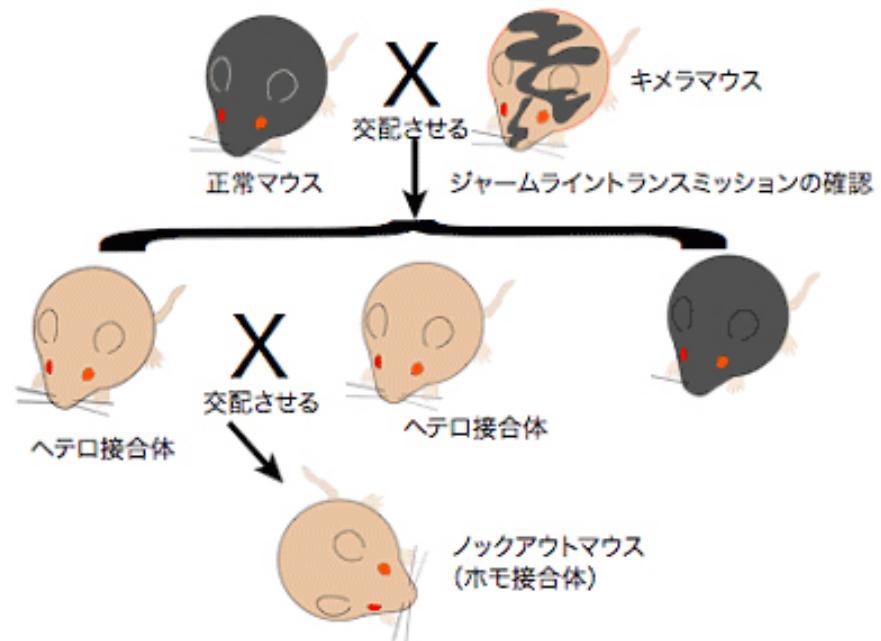
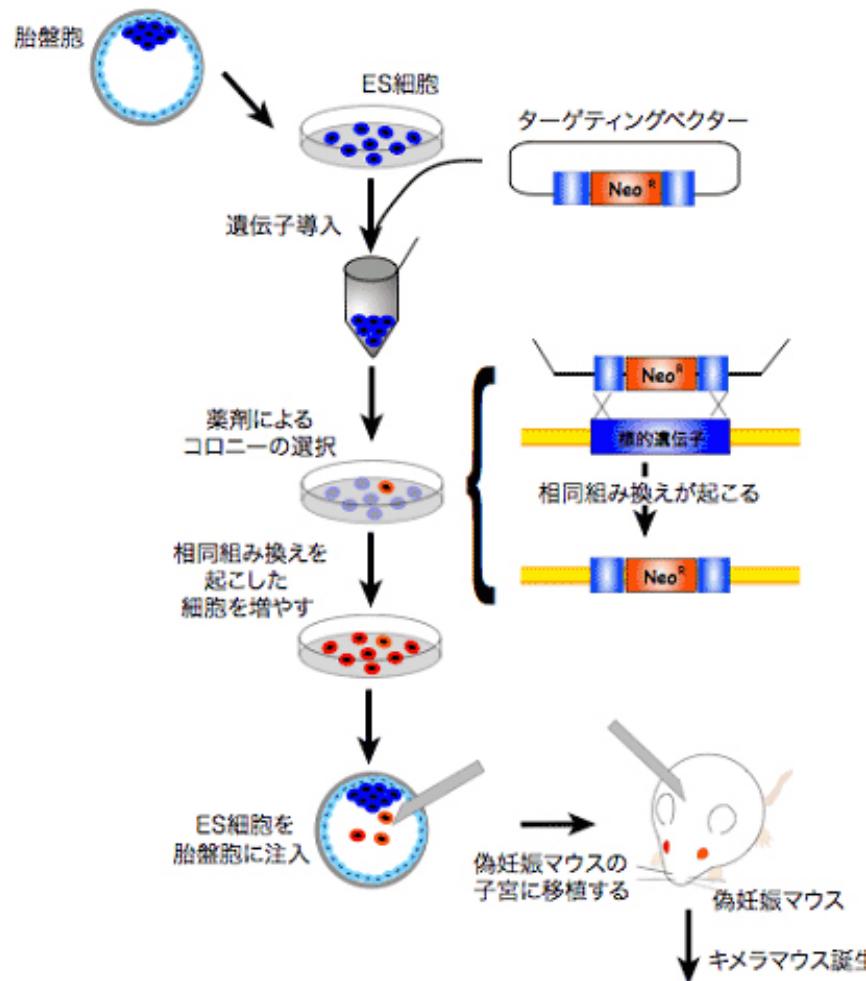
遺伝子 A

遺伝子 A

遺伝子 A

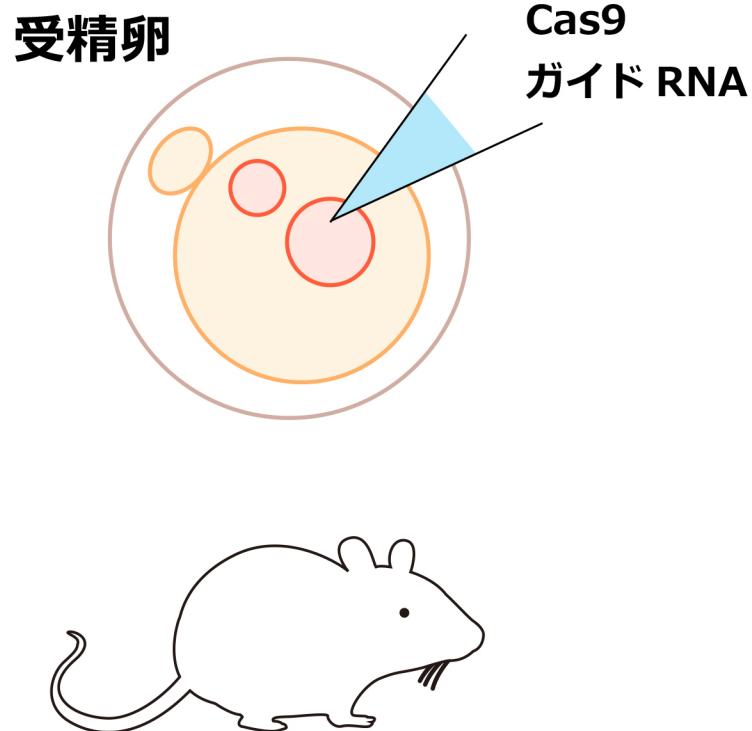
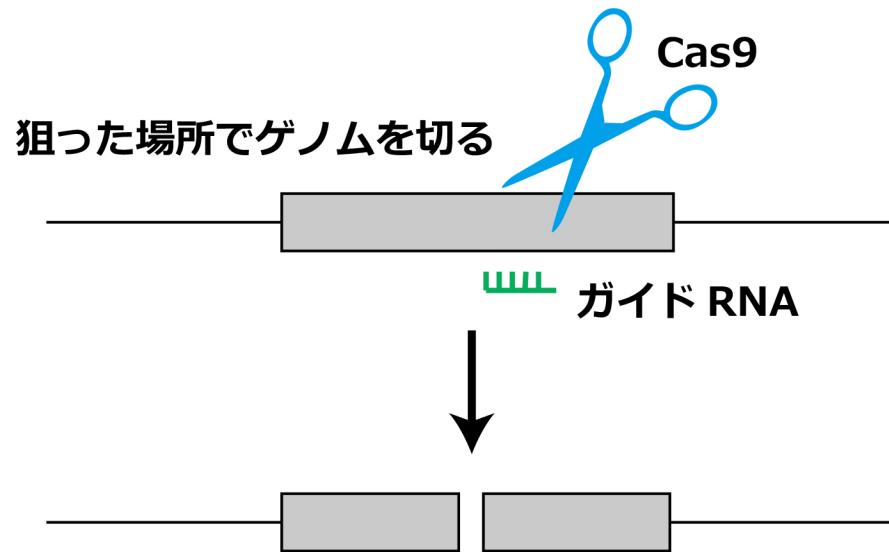
遺伝子 A

ノックアウトマウスの作製



作製には1～2年を要する

ゲノム編集技術 CRISPR-Cas9法



ゲノム編集技術によるマウス作製は1～2ヶ月程度！



ヒトの胚で
ゲノム編集技術を用いるのは
有り？無し？

その理由は？

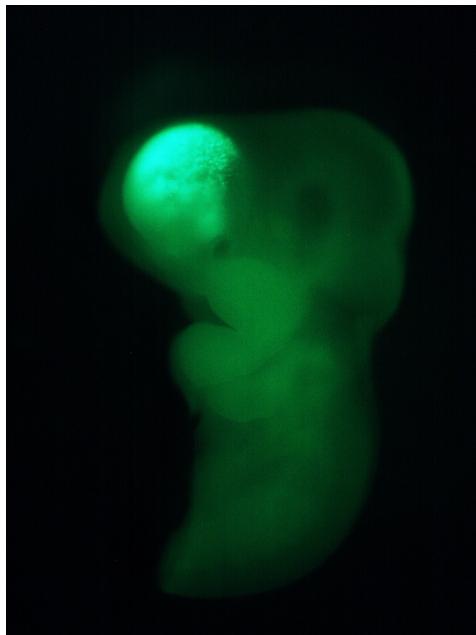
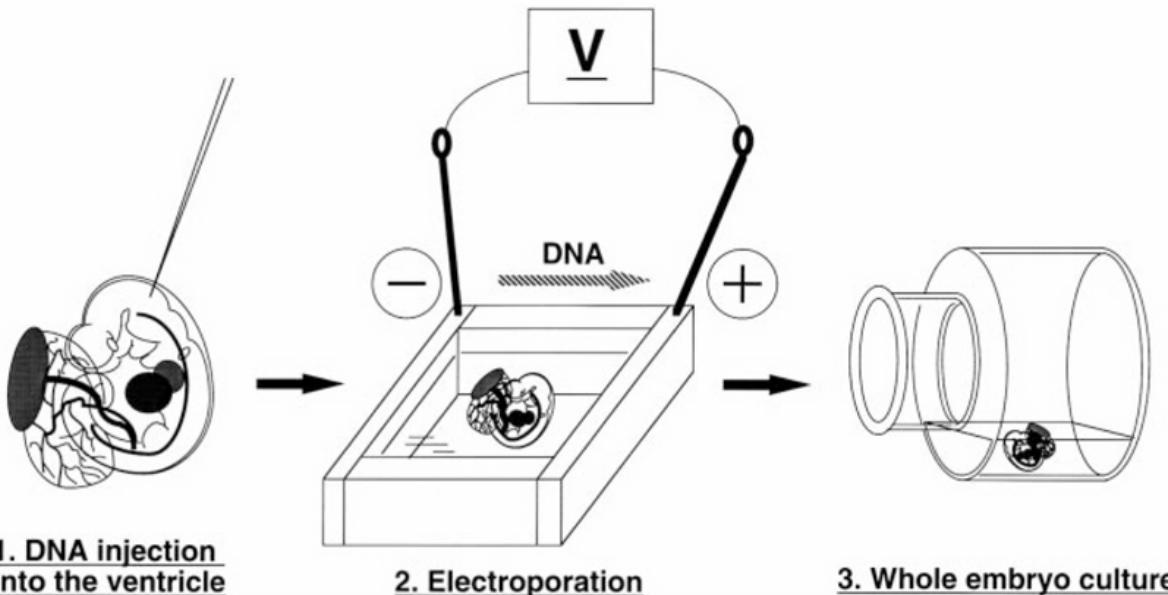
出席カードに意見を書いてみよう！

哺乳類全胚培養法



Takahashi & Osumi, J Vis Exp, 2010

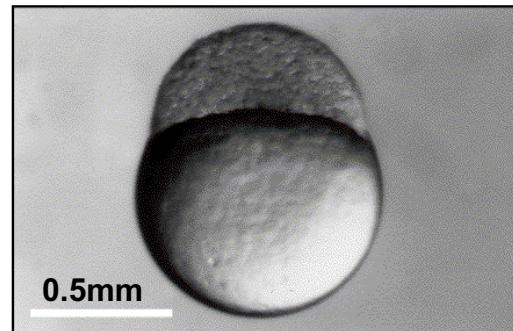
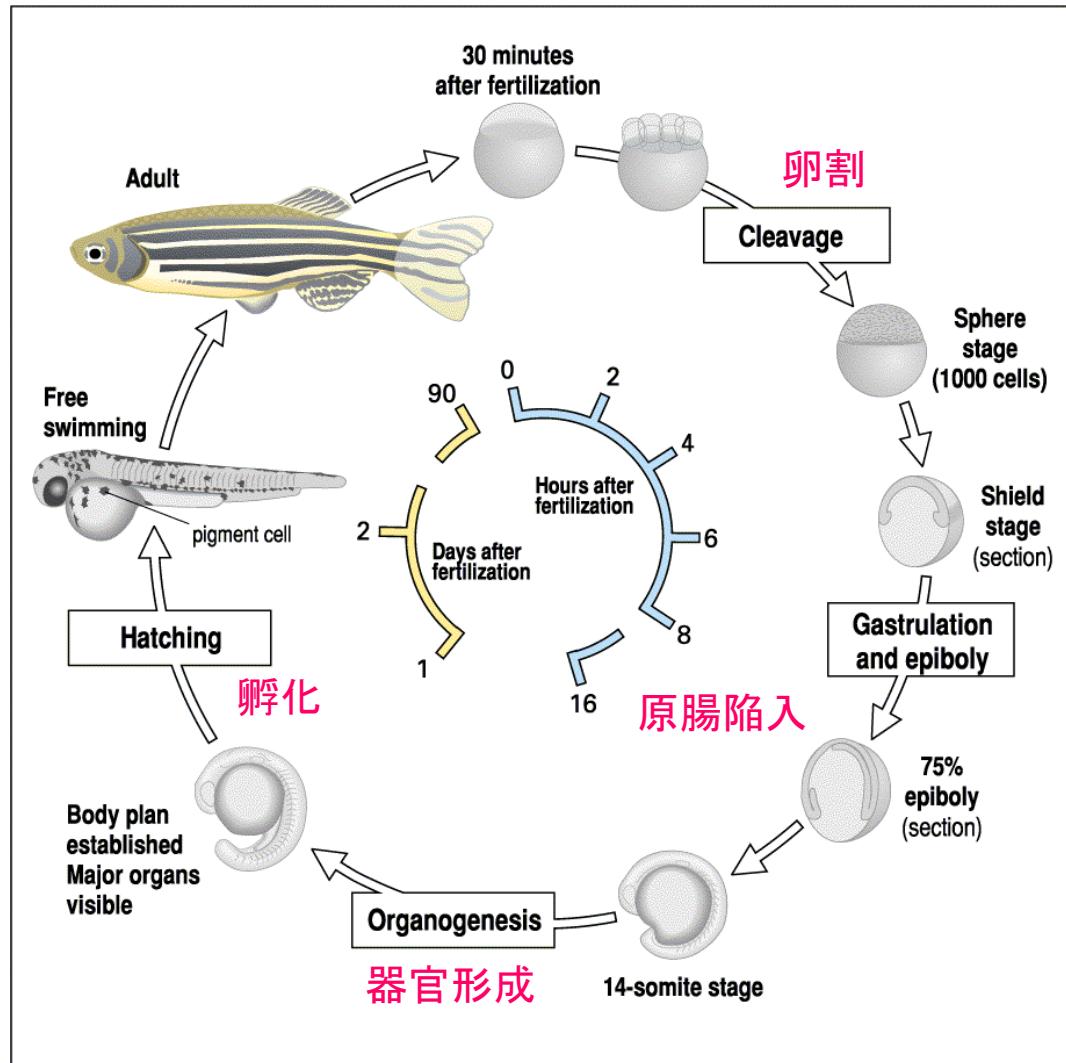
哺乳類全胚培養法と電気穿孔法を組み合わせた手法



特定の領域だけに遺伝子を導入することができる！

(Osumi and Inoue, 2001)

ゼブラフィッシュ



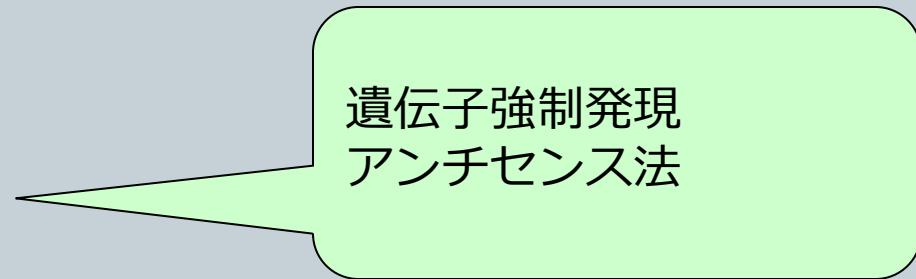
ゼブラフィッシュの発生の動画↓ (基礎生物学研究所、ビデオギャラリー)
http://www.nibb.ac.jp/about/videogallery/index_2.html

ゼブラフィッシュ



- 利点

- 遺伝学が発達
- 胚が透明
- 細胞数少ない
- 微小手術可能



- 欠点

- 特殊施設（水槽、定温室）
- 系統維持困難

ゼブラフィッシュのモデル動物としての重要性



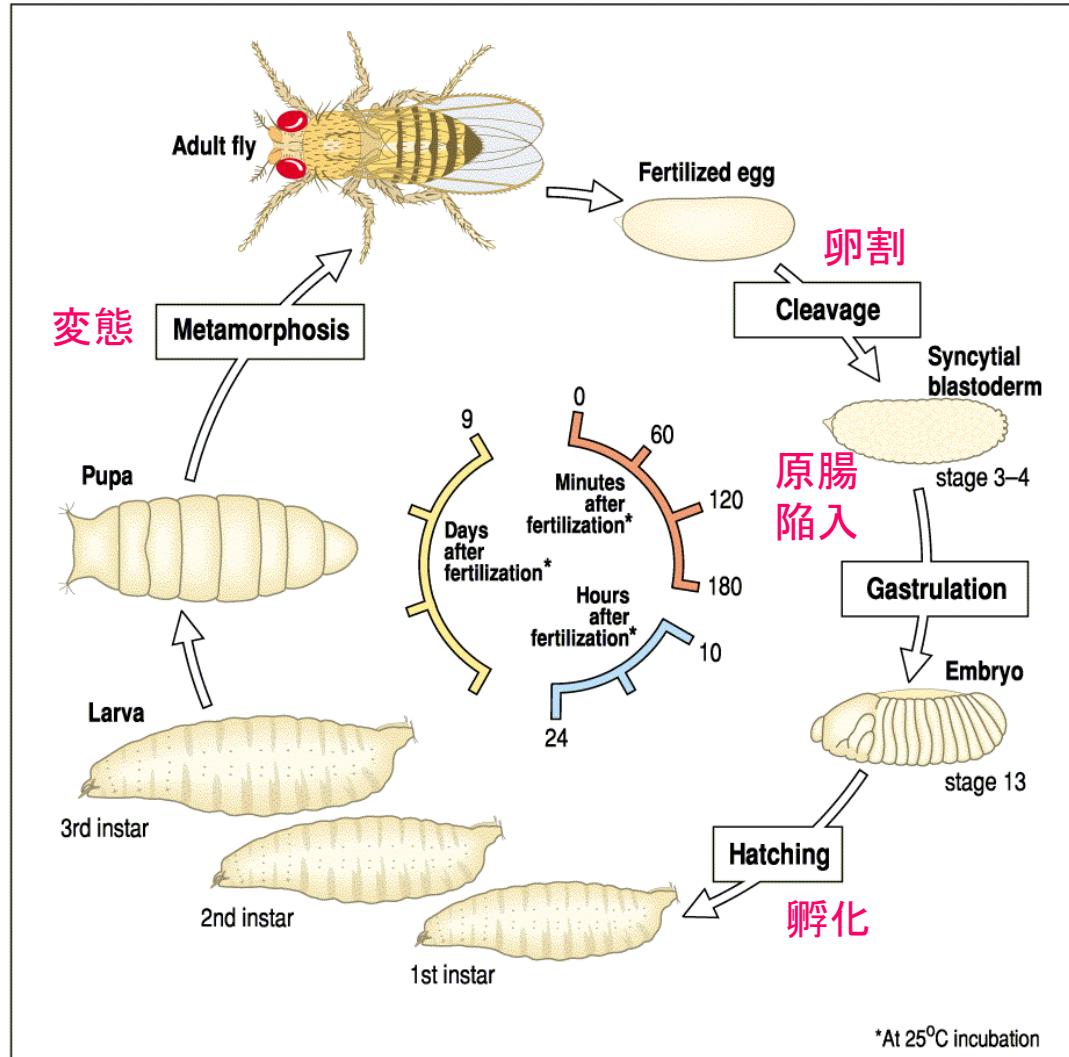
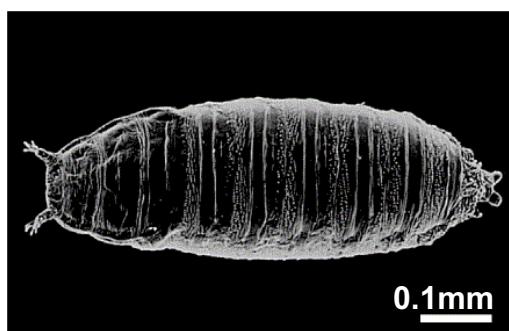
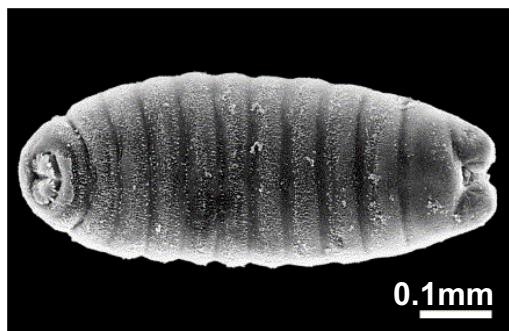
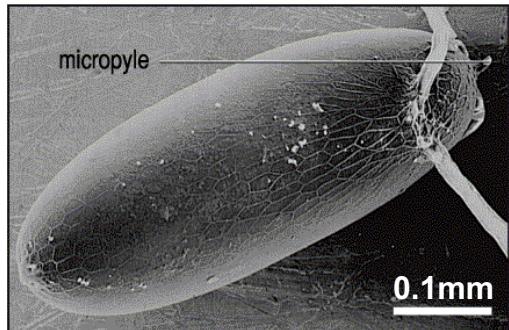
(研究をささえるモデル生物 4章)

脊椎動物 約40,000種
その48.1% 約19,000種が魚類

魚類と哺乳類の類似性

- 神経系（眼や脳）
- 循環器系（心臓や血管）
- 感覚器系（聴覚や嗅覚）
- 免疫系（生体防御）

ショウジョウバエ



ショウジョウバエの発生の動画↓ (基礎生物学研究所、ビデオギャラリー)
http://www.nibb.ac.jp/about/videogallery/index_2.html

ショウジョウバエ

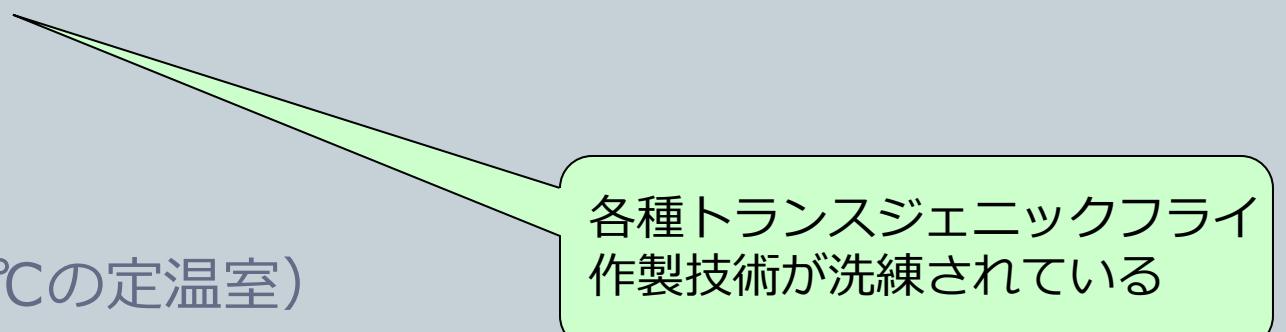


- 利点

- 遺伝学が発達
- 発生工学可能
- 細胞数少ない

- 欠点

- 特殊設備 (25°Cの定温室)
- 生化学的実験には不適



各種トランスジェニックフライ作製技術が洗練されている



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995

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

Share this: [f](#) [g+](#) [t](#) [+](#) 2 [e-mail](#)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995



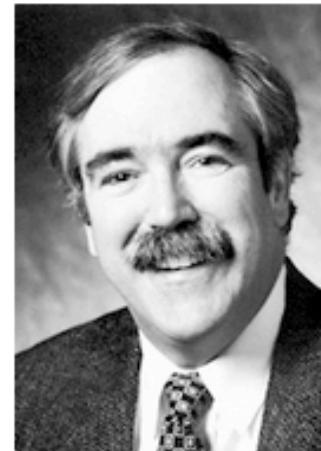
Edward B. Lewis

Prize share: 1/3



Christiane Nüsslein-Volhard

Prize share: 1/3

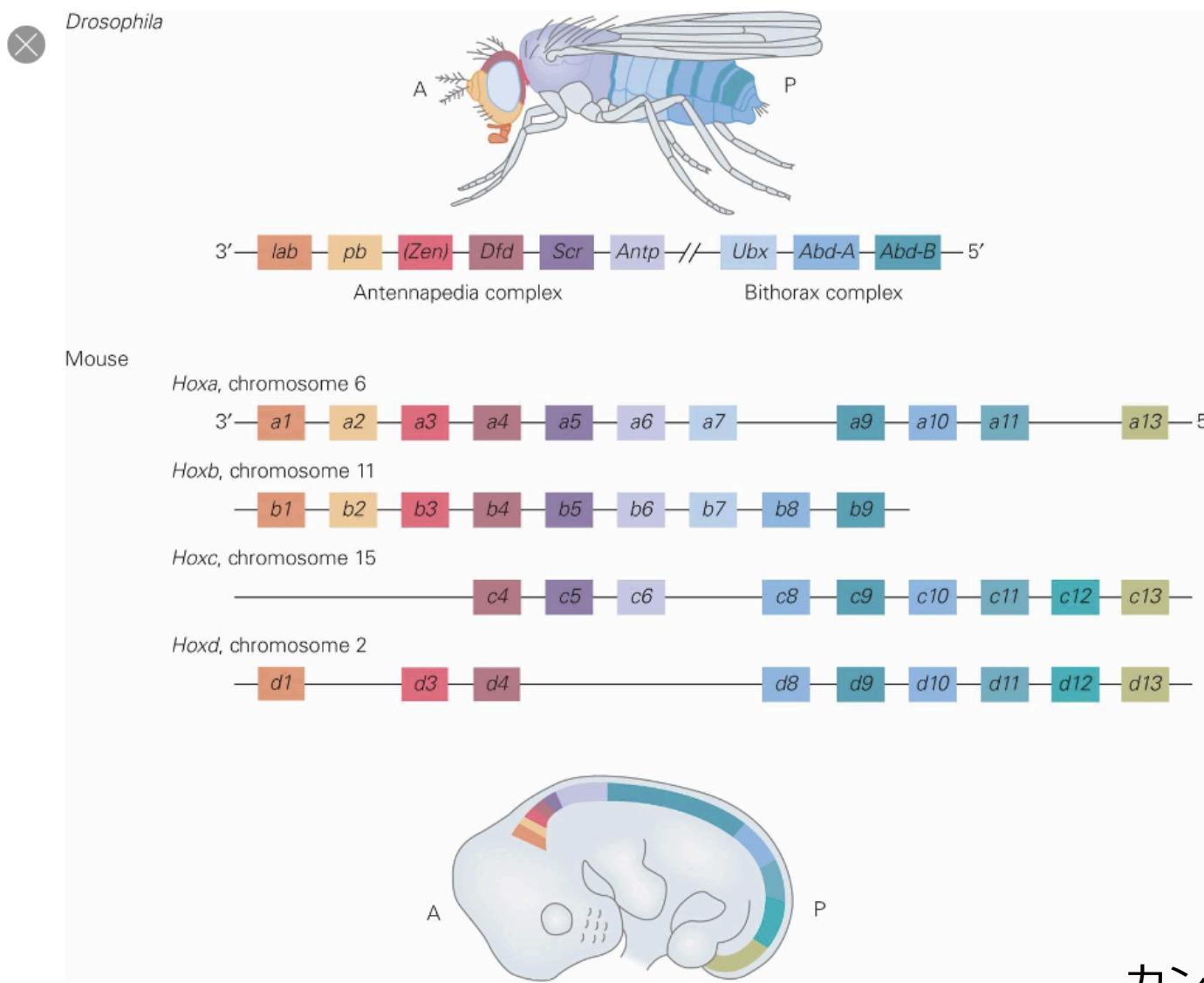


Eric F. Wieschaus

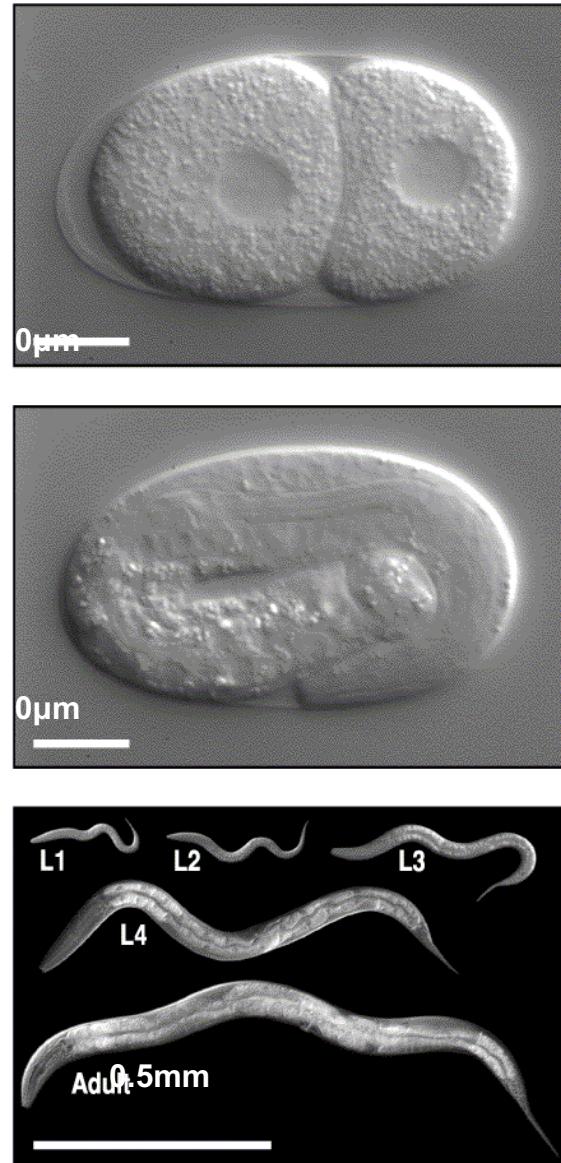
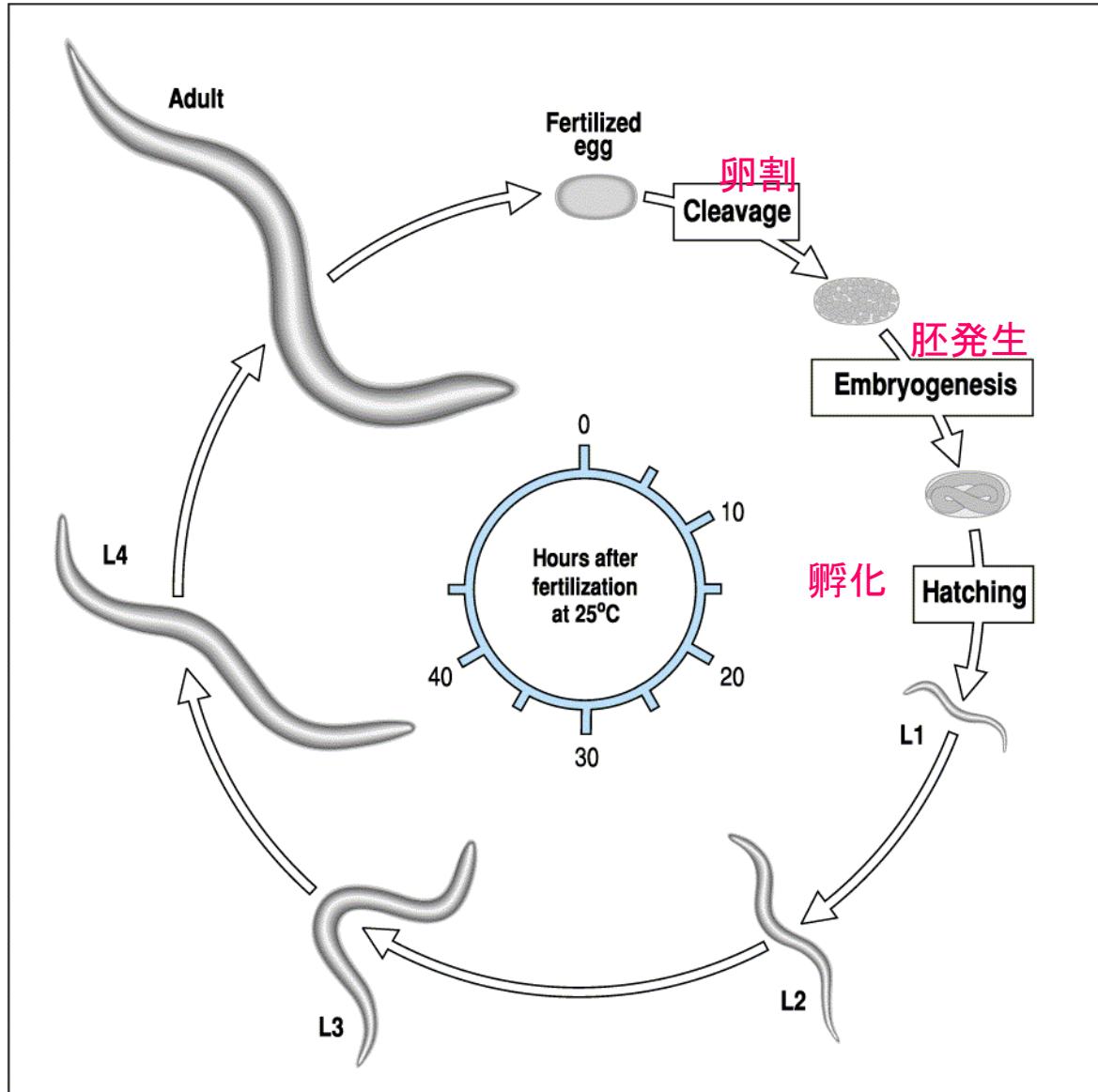
Prize share: 1/3

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"*.

身体の前後軸に沿ったパターン化



線虫



線虫の発生の動画↓ (東北大学生命科学研究科 杉本亜砂子 先生)
http://www.lifesci.tohoku.ac.jp/sugimoto_lab/gallery.html

線虫



- 利点

- 遺伝学が発達
- 発生工学可能
- 飼育容易かつ安価
- 胚が透明
- 細胞数少ない

- 欠点

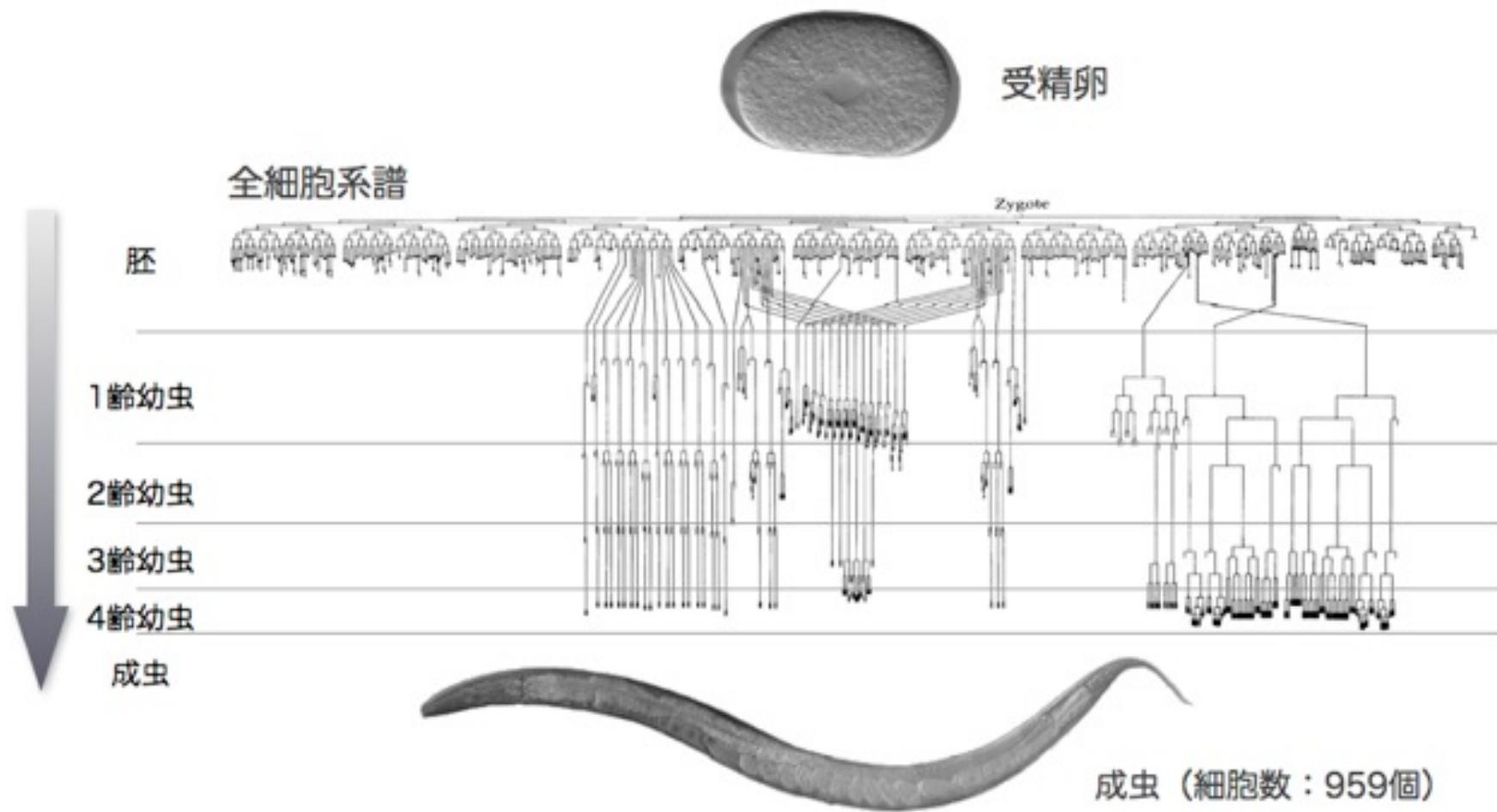
- 生化学的実験には不適

RNAiによる
簡易ノックアウト

観察容易

細胞系譜が完全

線虫の細胞系譜



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)