

医学部発生学(13)



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

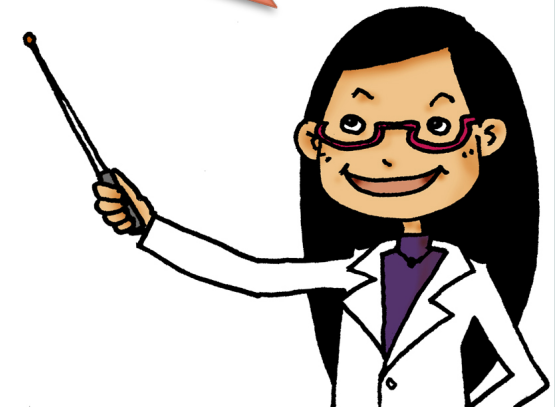


TOHOKU
UNIVERSITY

先週のクイズ！

①なぜ異なる領域で異なる種類の神経細胞を作ってから大脳皮質に移動させるのか？

②神経新生を向上させるには？



講義予定



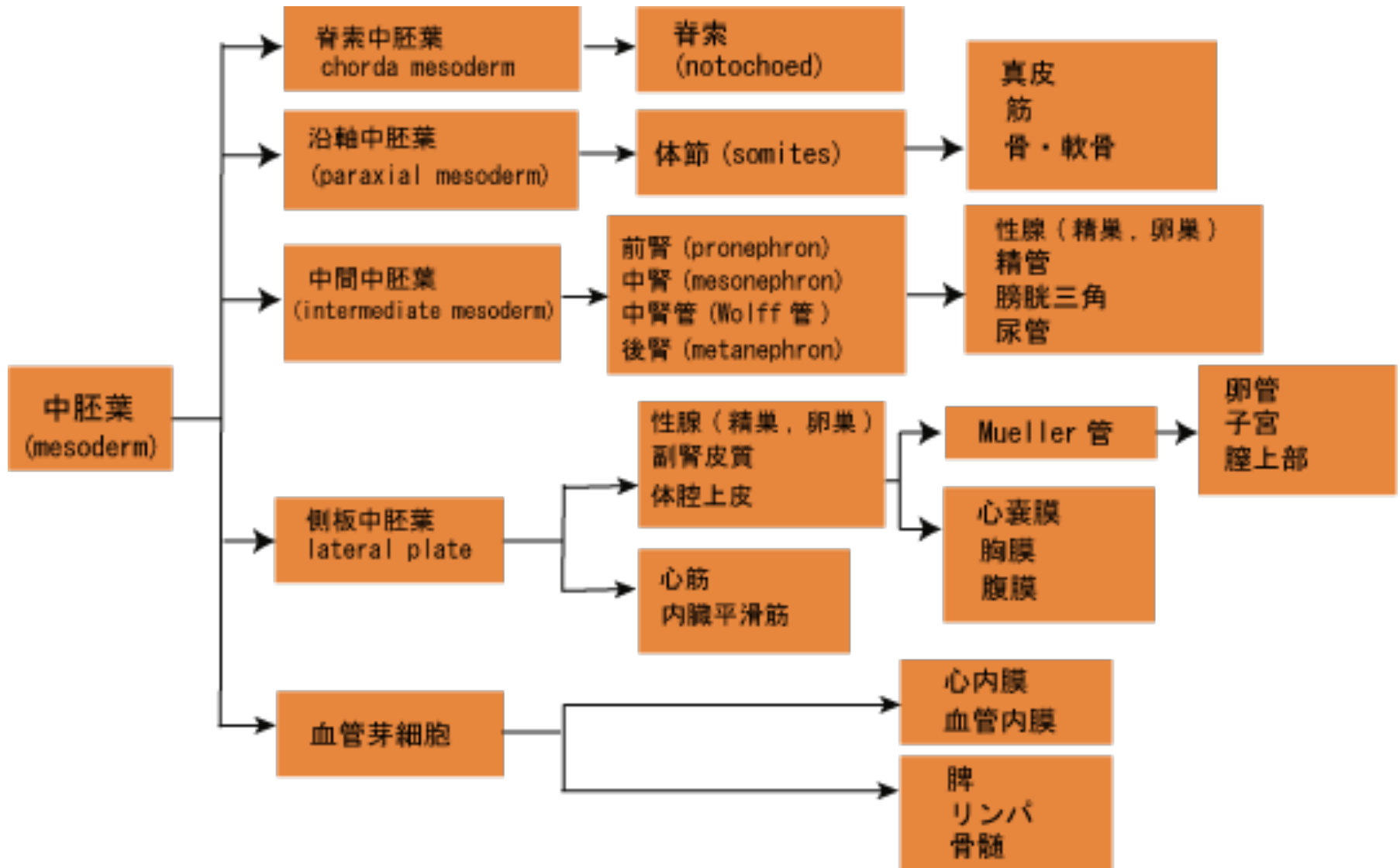
- 6/19(10) : 第9章 (中枢神経系) I
- 6/19(11) : 第9章 (中枢神経系) II
- 6/19(12) : 第10章 (末梢神経系)
- 6/26(13) : 第8章 (筋・骨格器)、第18章 (体肢)
- 6/26(14) : 第12章 (心臓) (小椋先生)
- 6/26(15) : 第13章 (脈管系) (小椋先生)
- 7/3(16) : 第17章 (視覚聴覚器)
- 7/3(17) : 第14章 (消化管)
- 7/3(18) : 第16章 (顎顔面頸部)

中胚葉由来組織まとめ



- 皮膚の真皮（第7章）
- 筋・骨格（第8章）
 - ただし、神経堤細胞由来の硬組織もあり
- 心臓（第12章：小椋先生特別講義）
- 脈管（第13章：小椋先生特別講義）
- 泌尿器・生殖器（第15章：柳田先生特別講義）
 - ただし、生殖細胞そのものは中胚葉由来ではない
- 四肢（第18章）

中胚葉由来組織・細胞



骨格標本



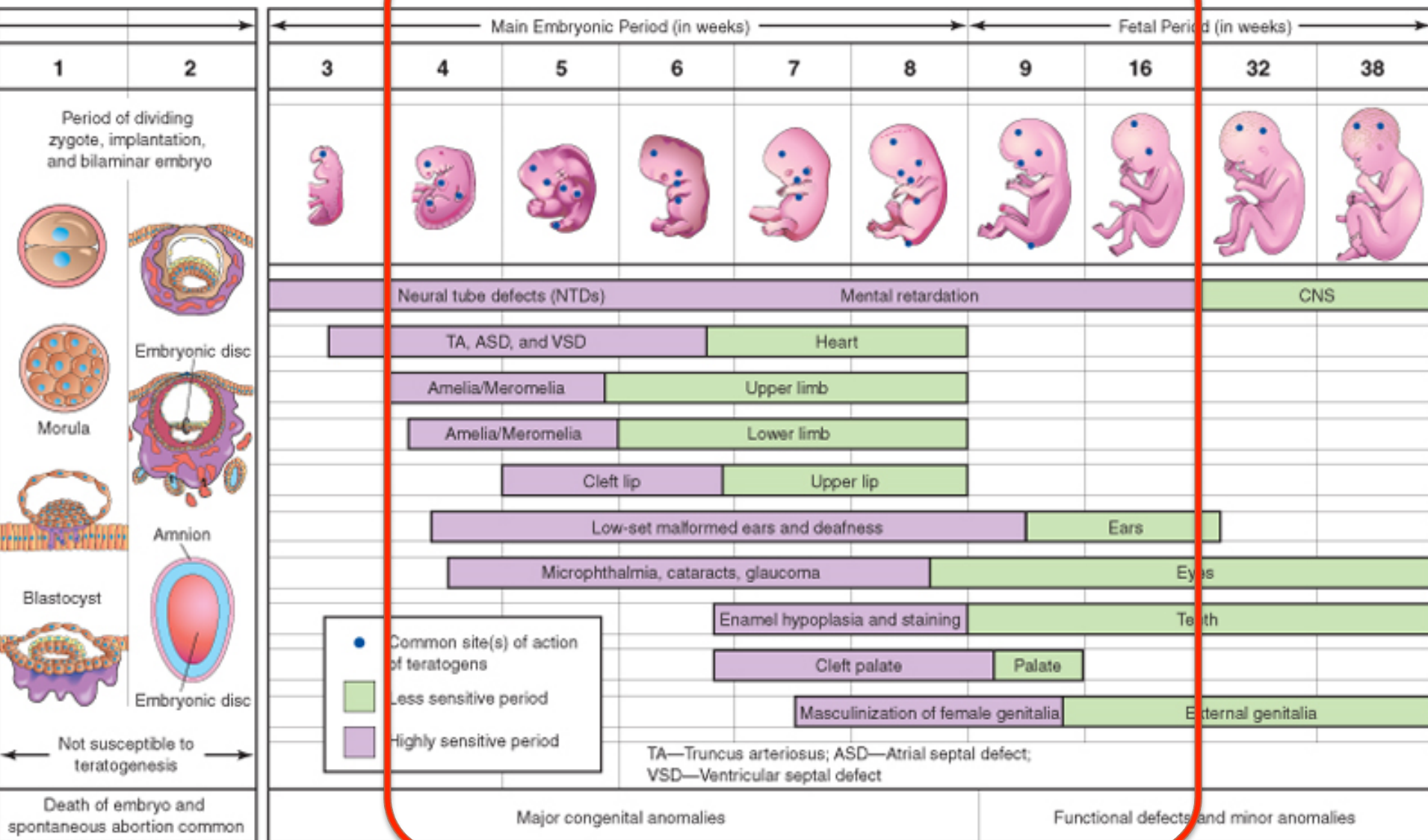
Alcian blue
Alizarin red

筋・骨格系の形成期

卵期

胚子期 = 臨界期 (3-8週)

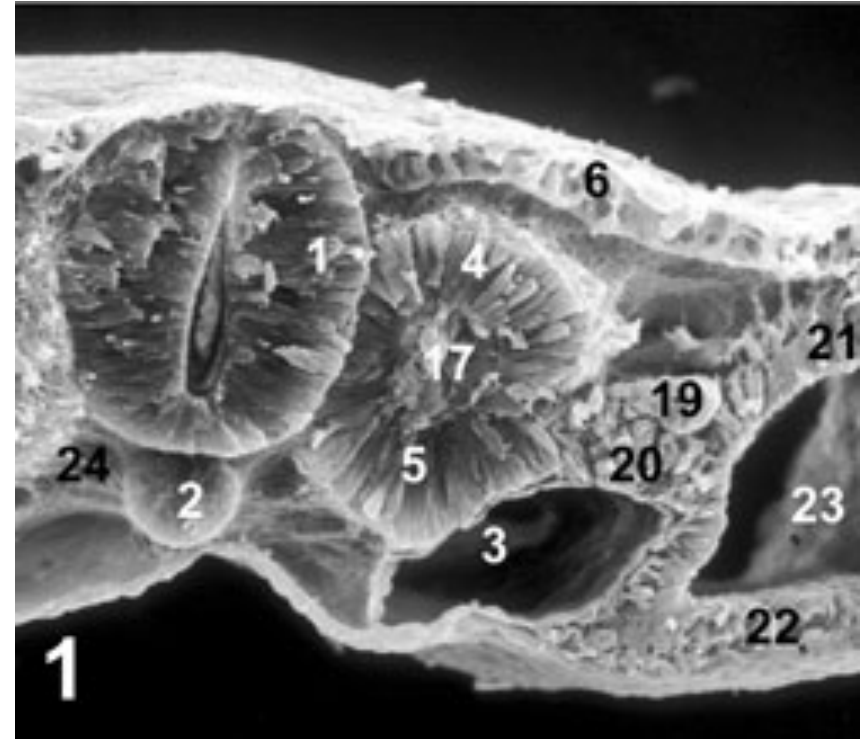
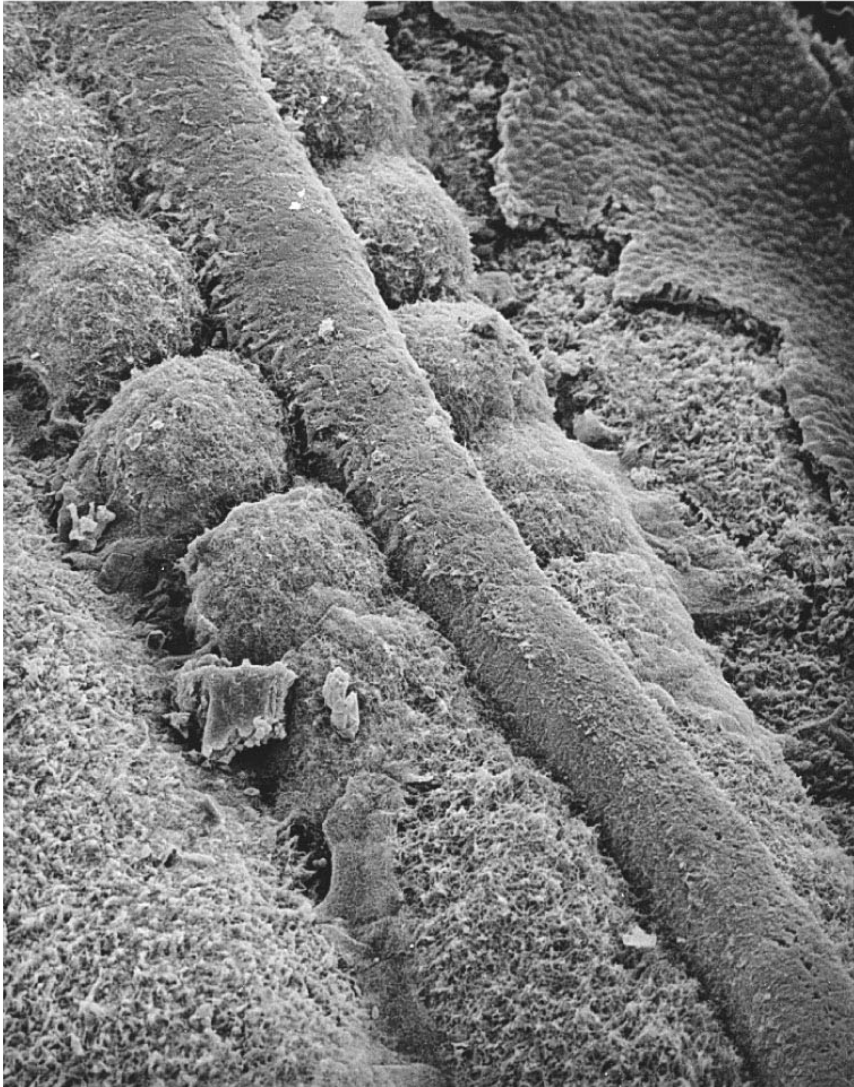
胎児期



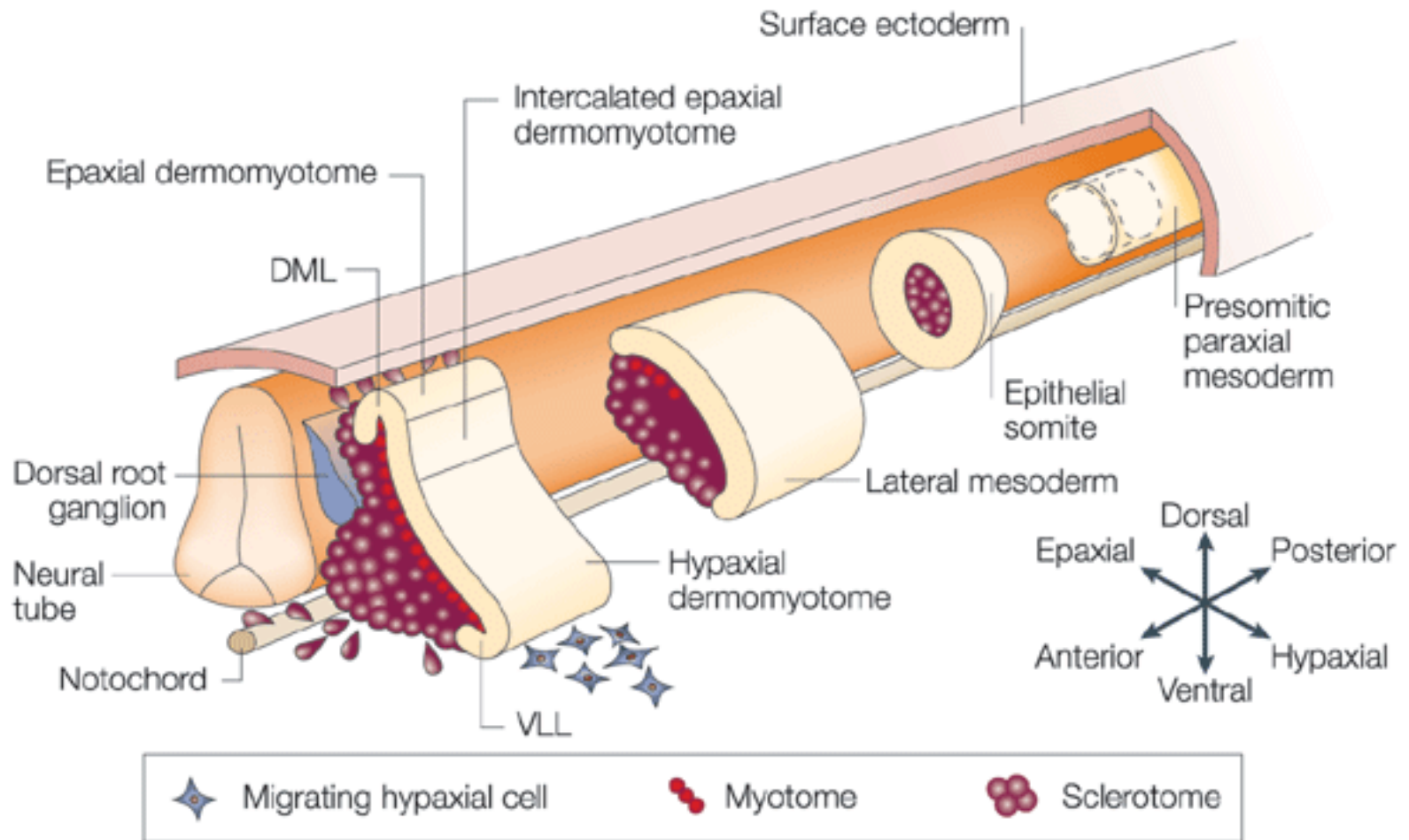
© Elsevier. Moore & Persaud: The Developing Human 8e - www.studentconsult.com

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

体節の走査電子顕微鏡像

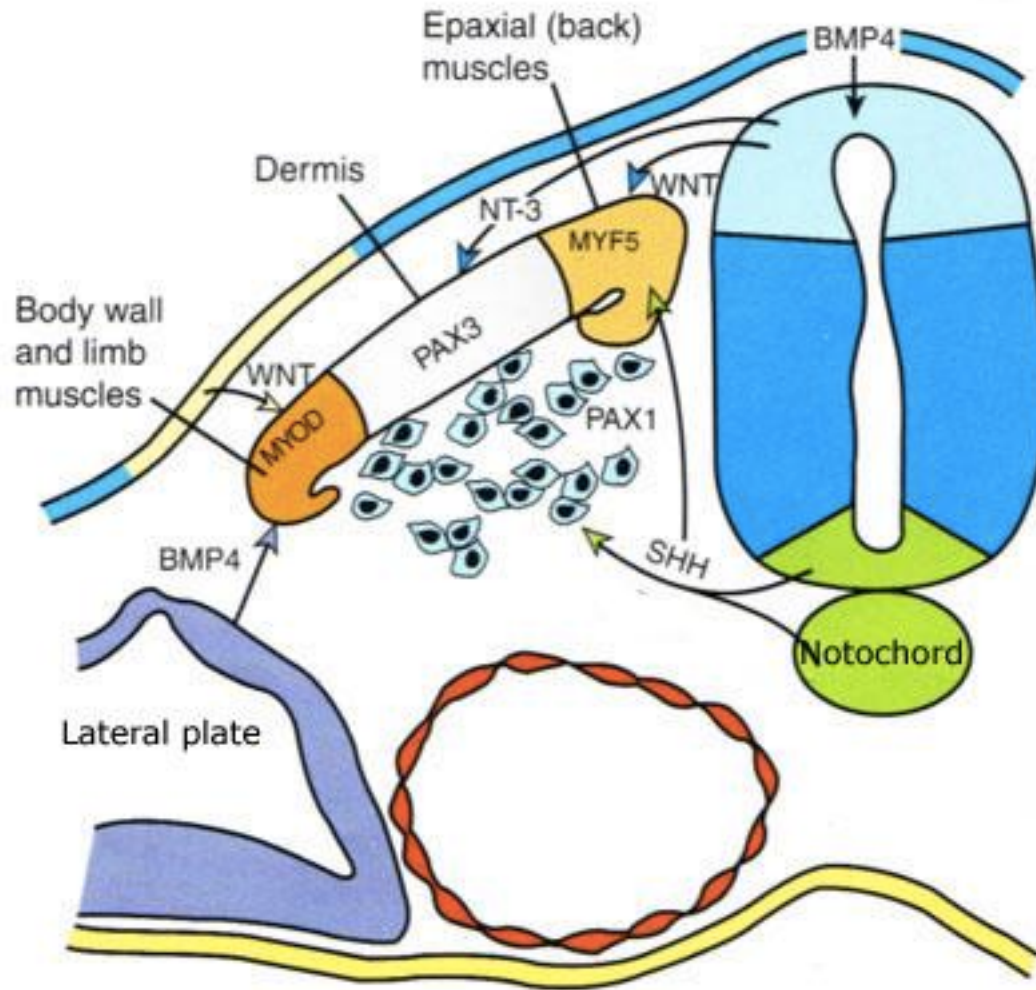


体節分化

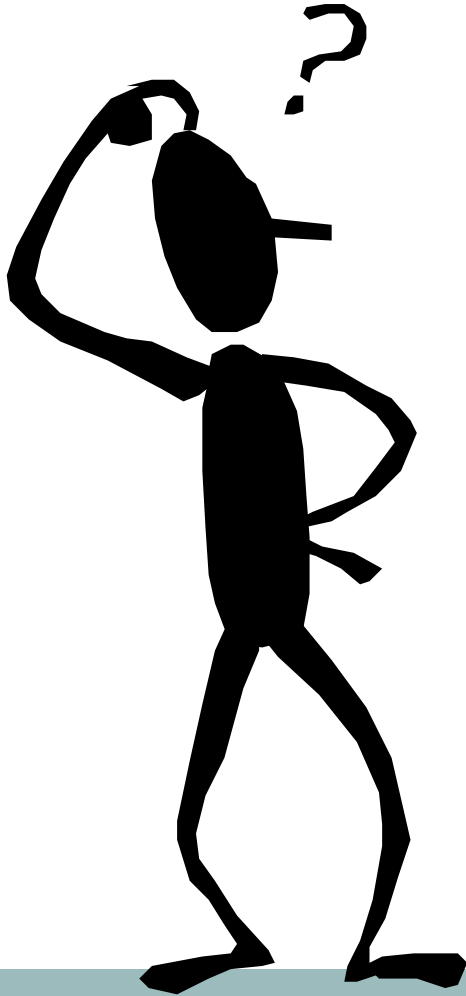


Nature Reviews | **Genetics**

体節分化に関わるシグナルと転写制御因子



MyoDの発見

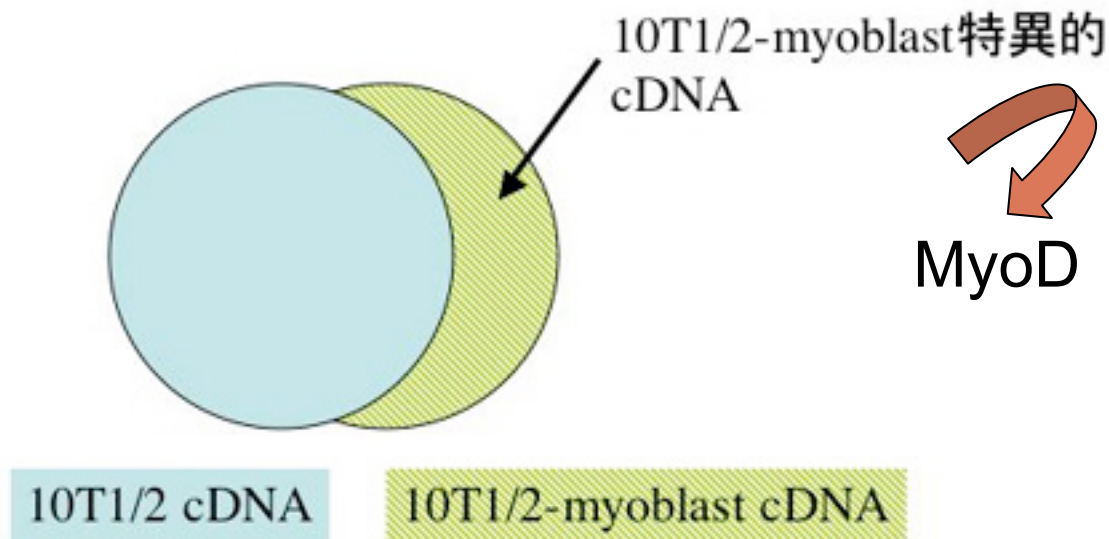
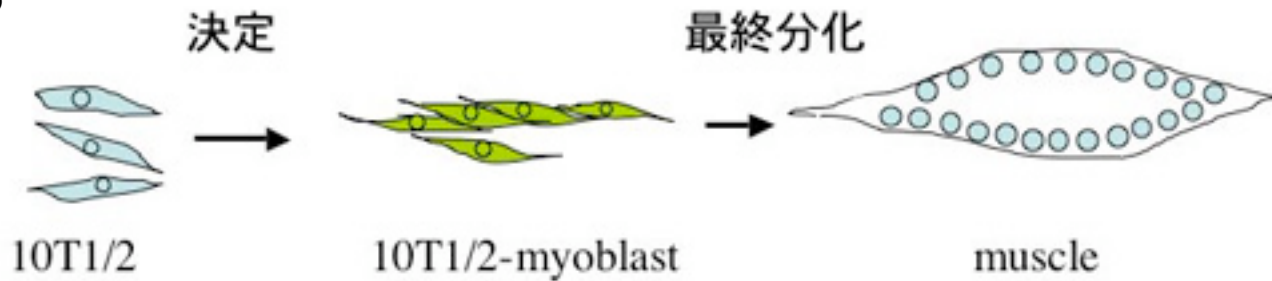




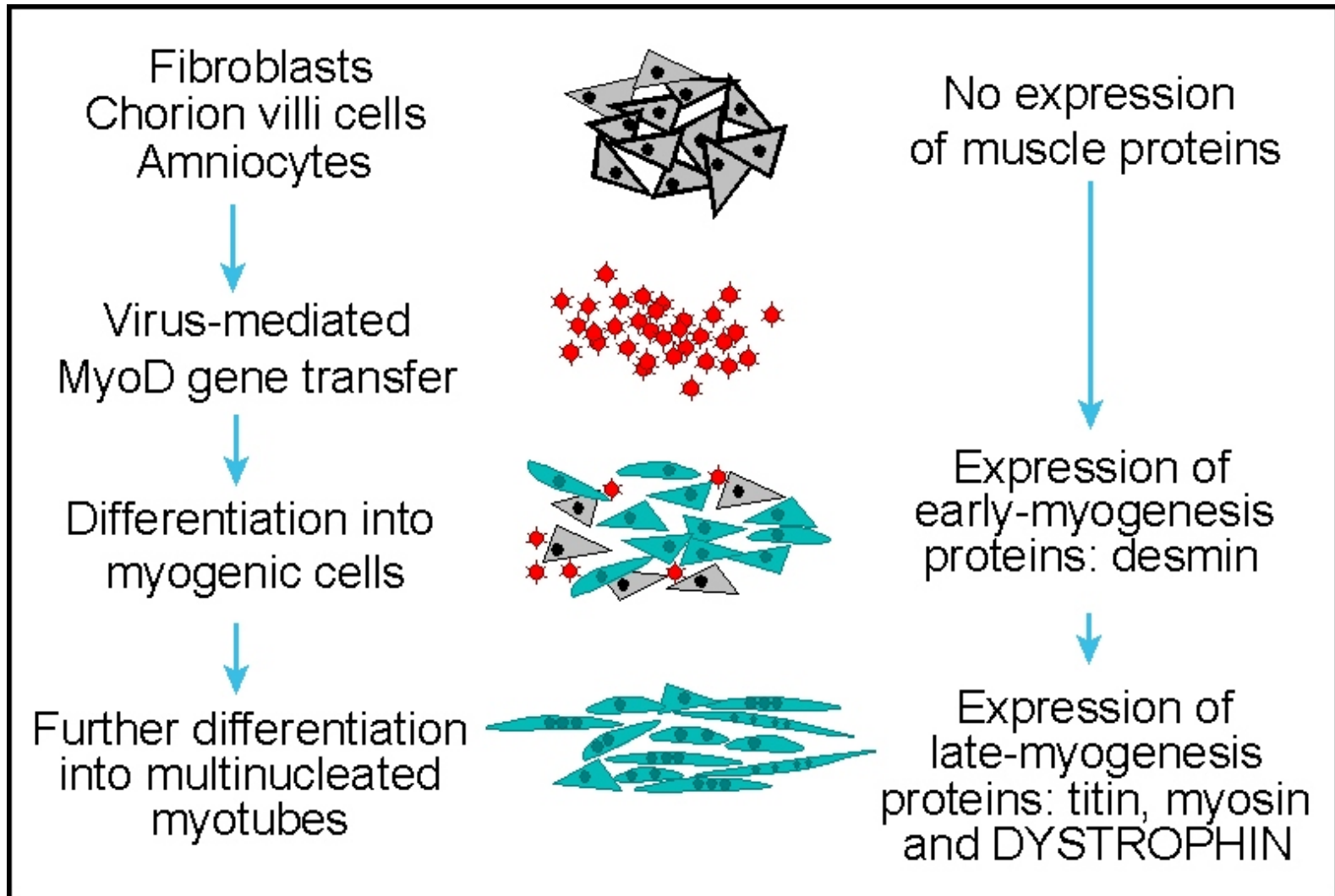
1946-1995

Weintraubが行った実験

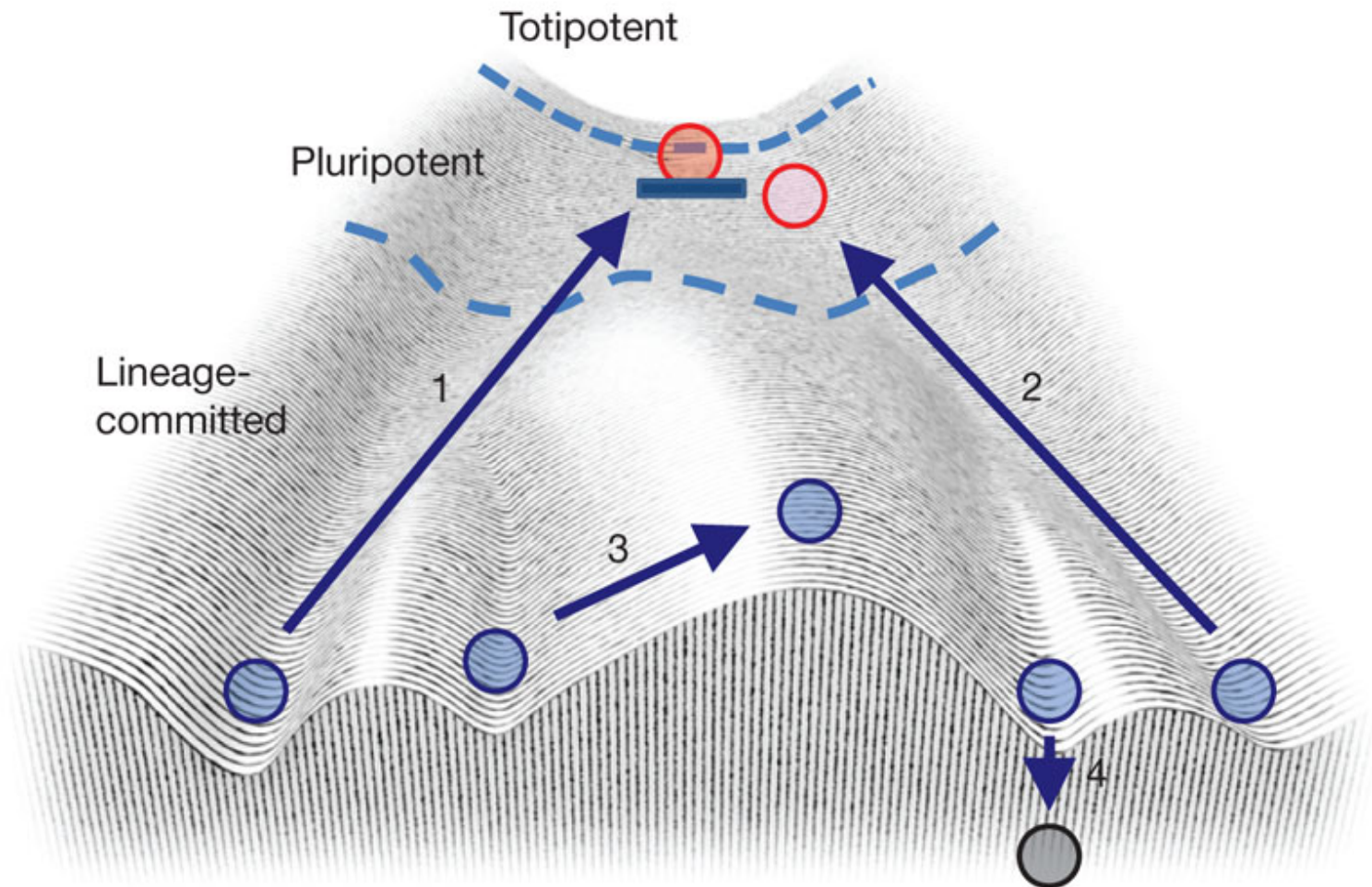
<http://www.geocities.jp/tkomtkomtkom/celldifgenes.htm>



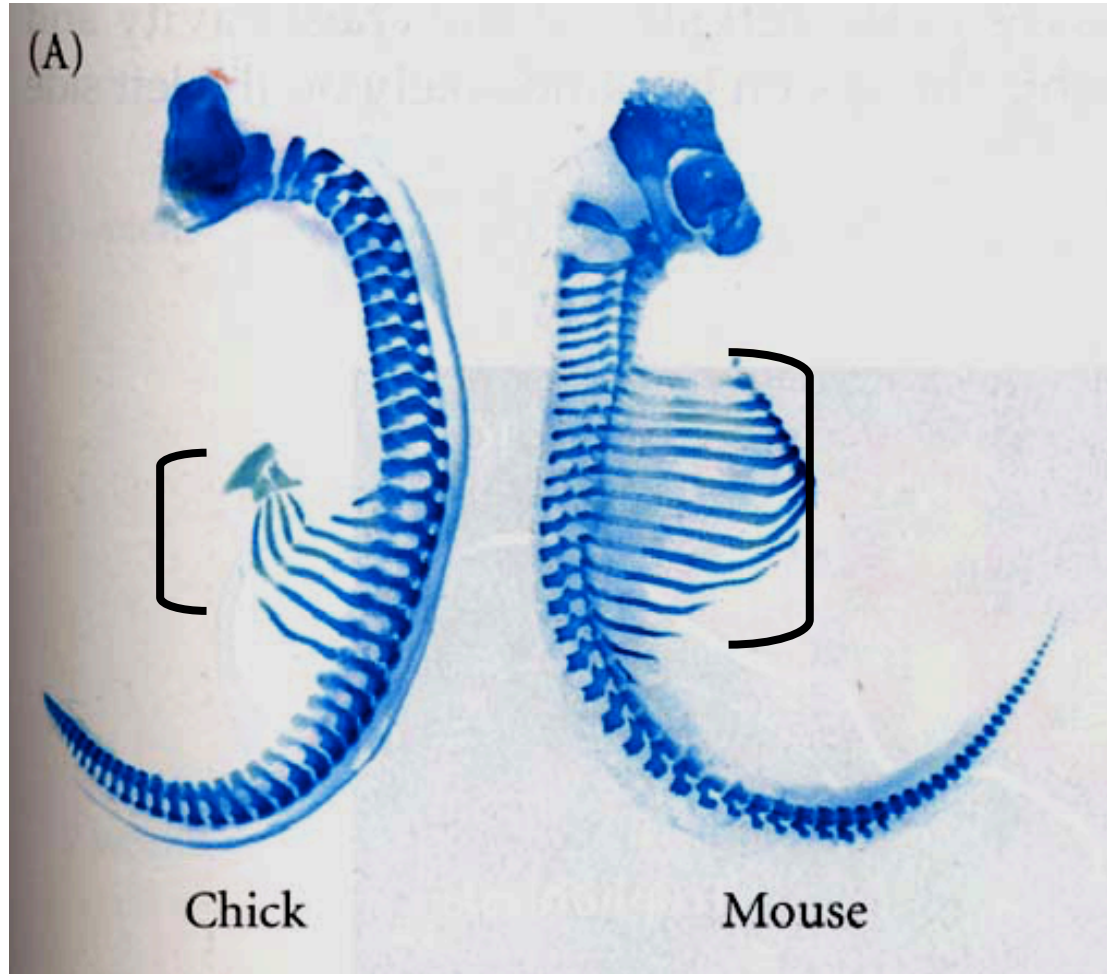
MyoDによる筋肉細胞の誘導



全能性～多能性～系譜決定



脊椎のパターニング



分節性

繰り返し構造

領域特異性

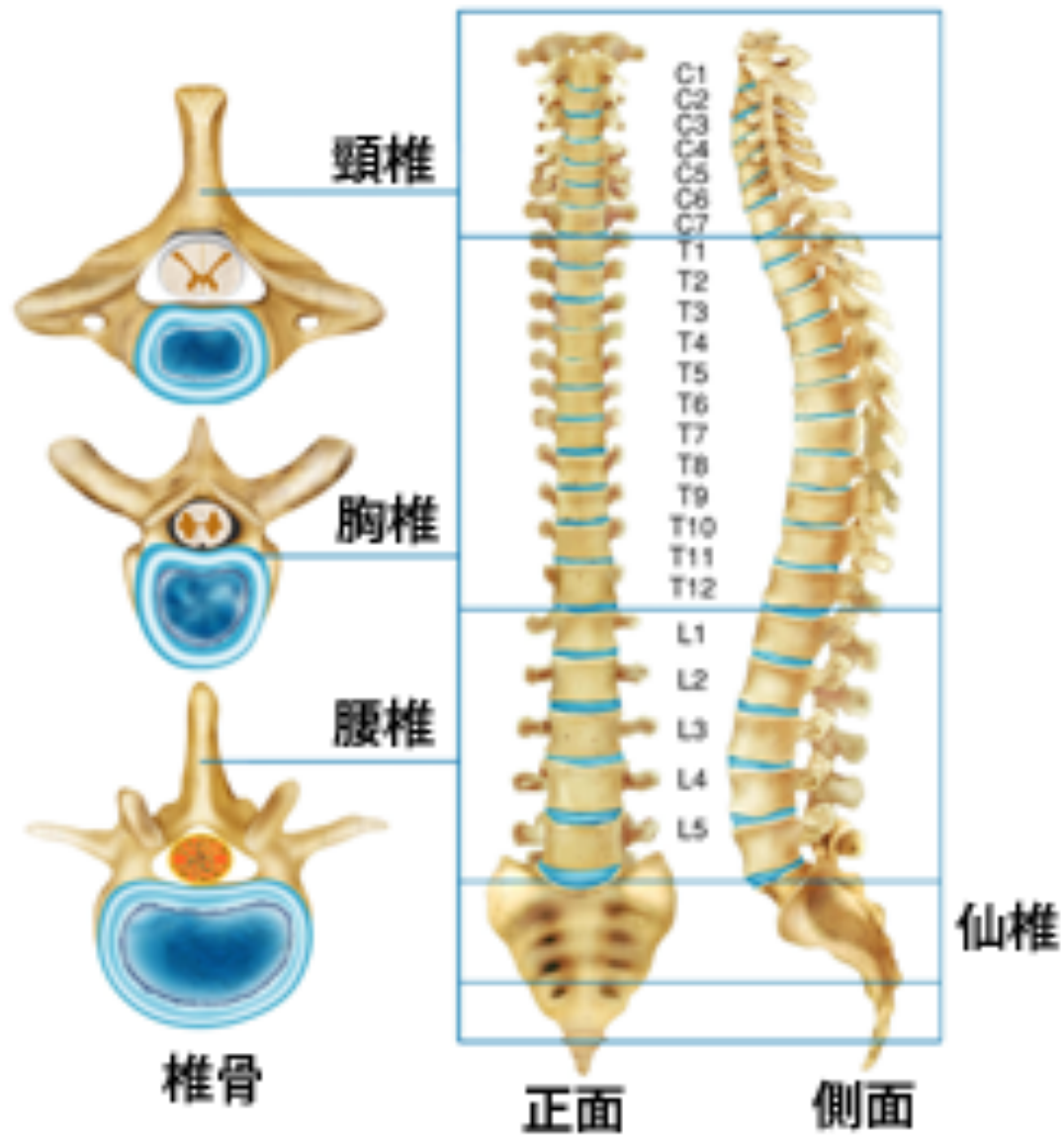
体節に由来

前後軸

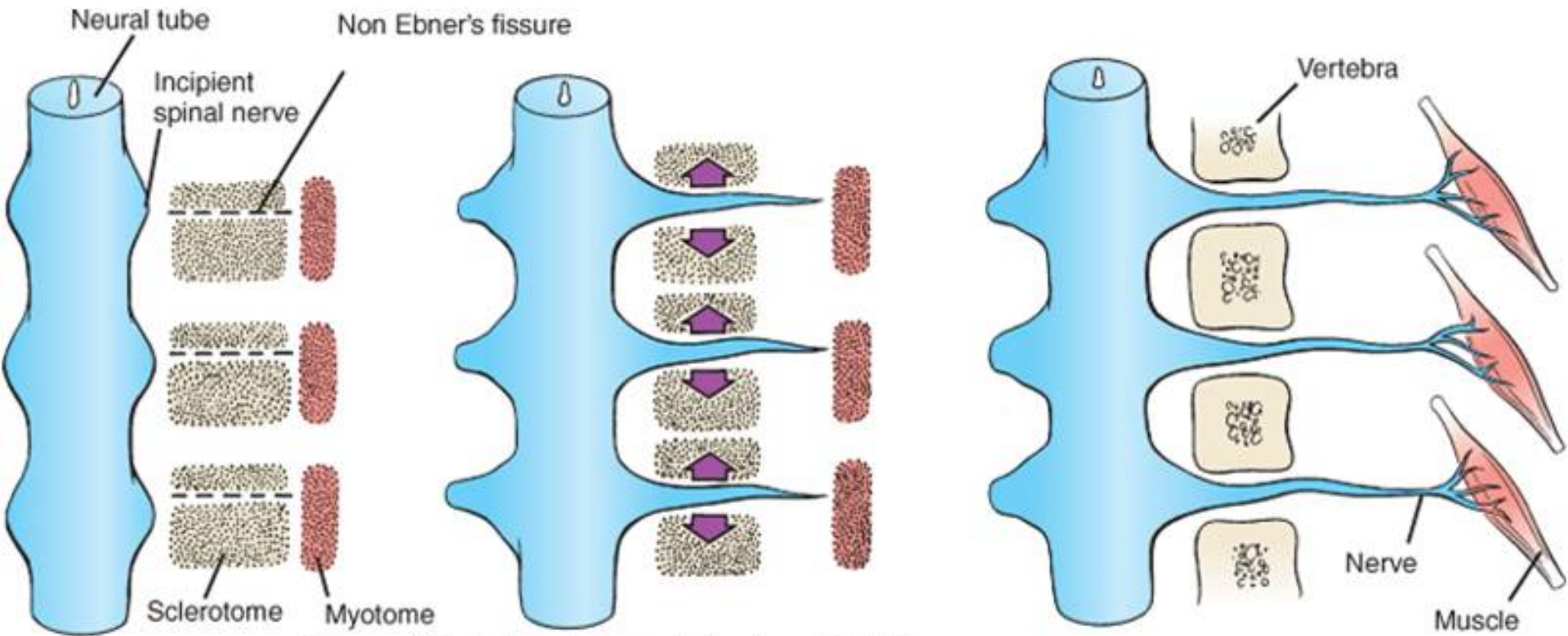
*Hox*遺伝子群の働き

(Gilbert SF, Developmental Biology, 8th ed.より)

椎骨



椎骨の形成

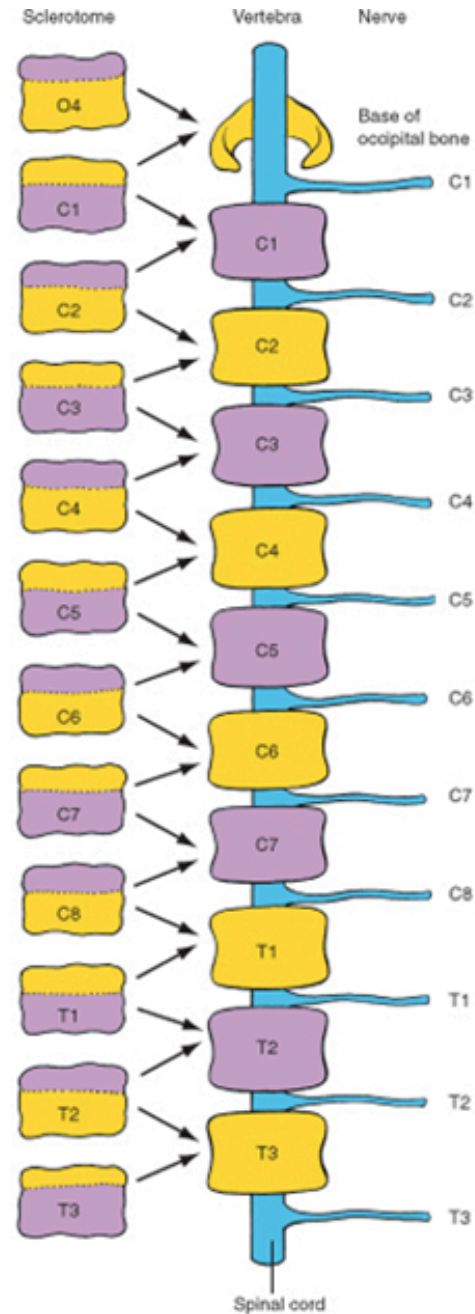


Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

頤椎と頤神経の関係



頤椎は7個



頤神経は8対

どのようにして異なるカタチの椎骨ができるか？



前後軸に沿った
位置情報？

クイズ：どこがヘンでしょう？



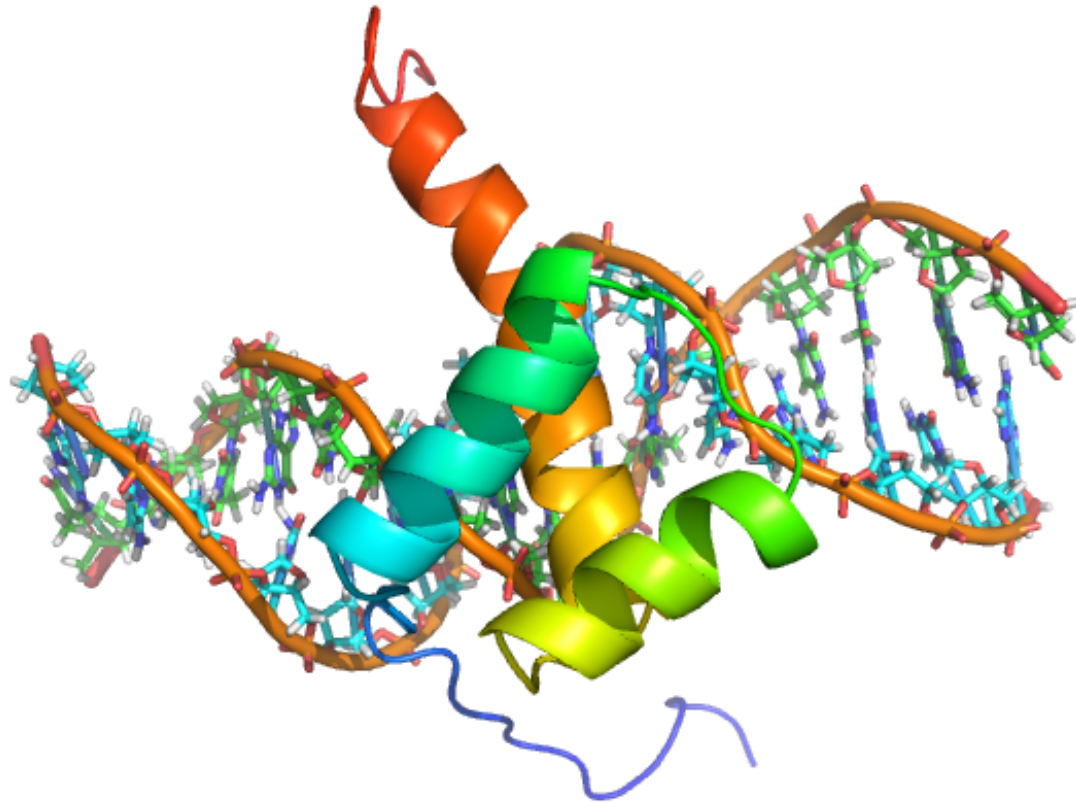
<http://www.tmd.ac.jp/artsci/biol/textlife/develop2.htm>

ホメオティック変異

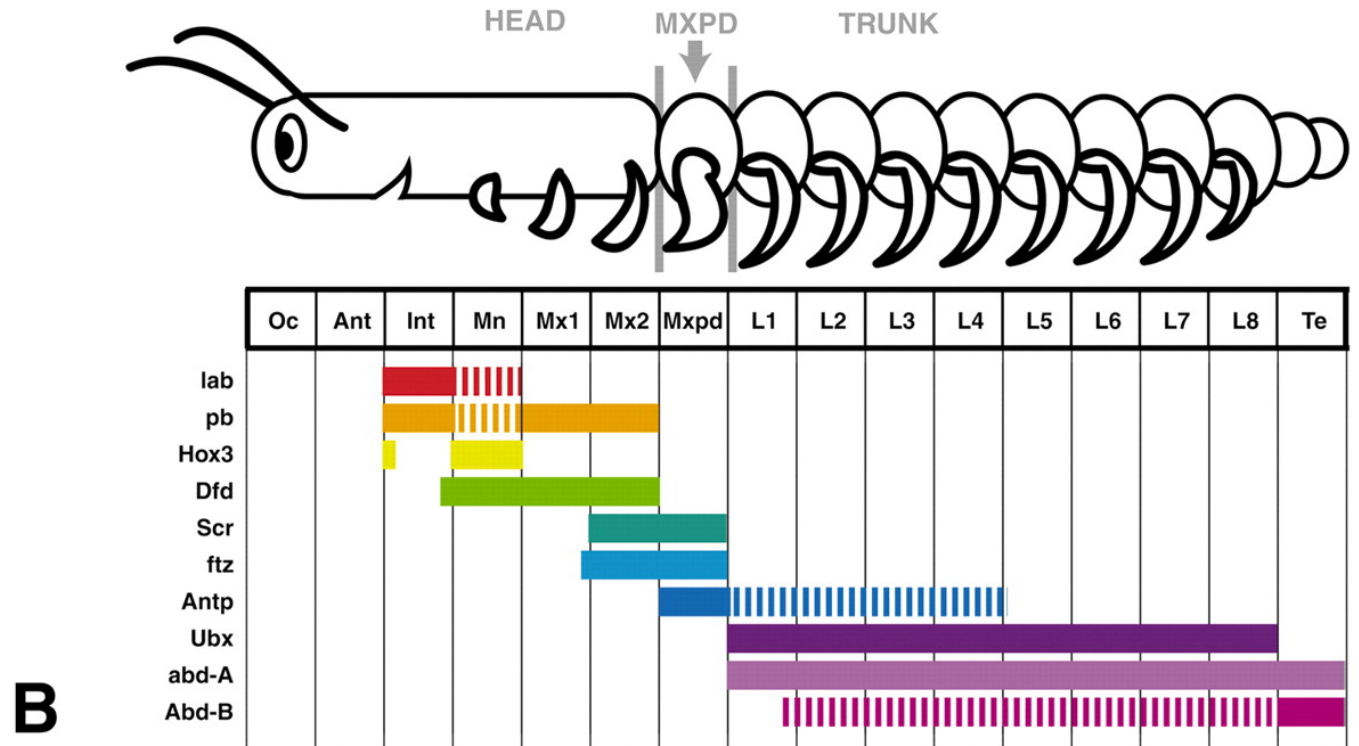
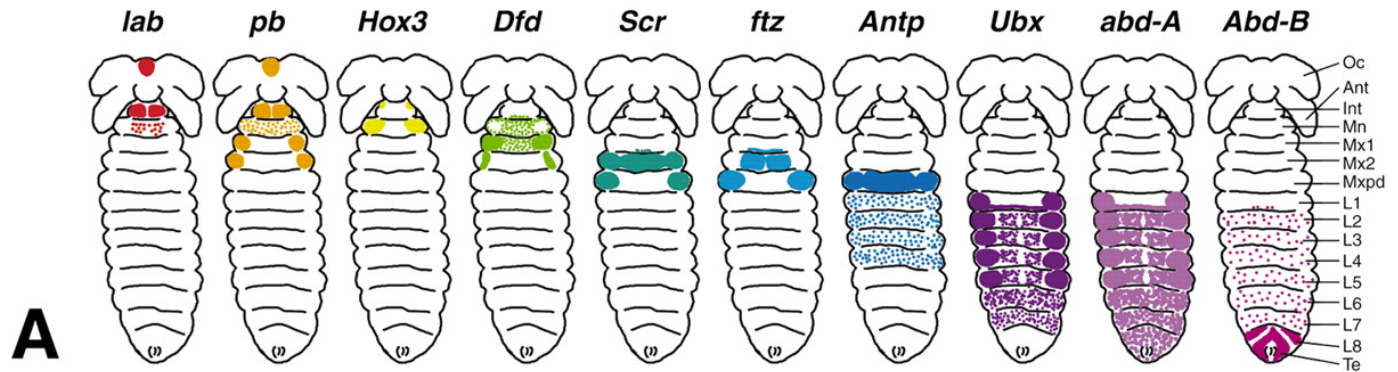


<http://www.tmd.ac.jp/artsci/biol/textlife/develop2.htm>

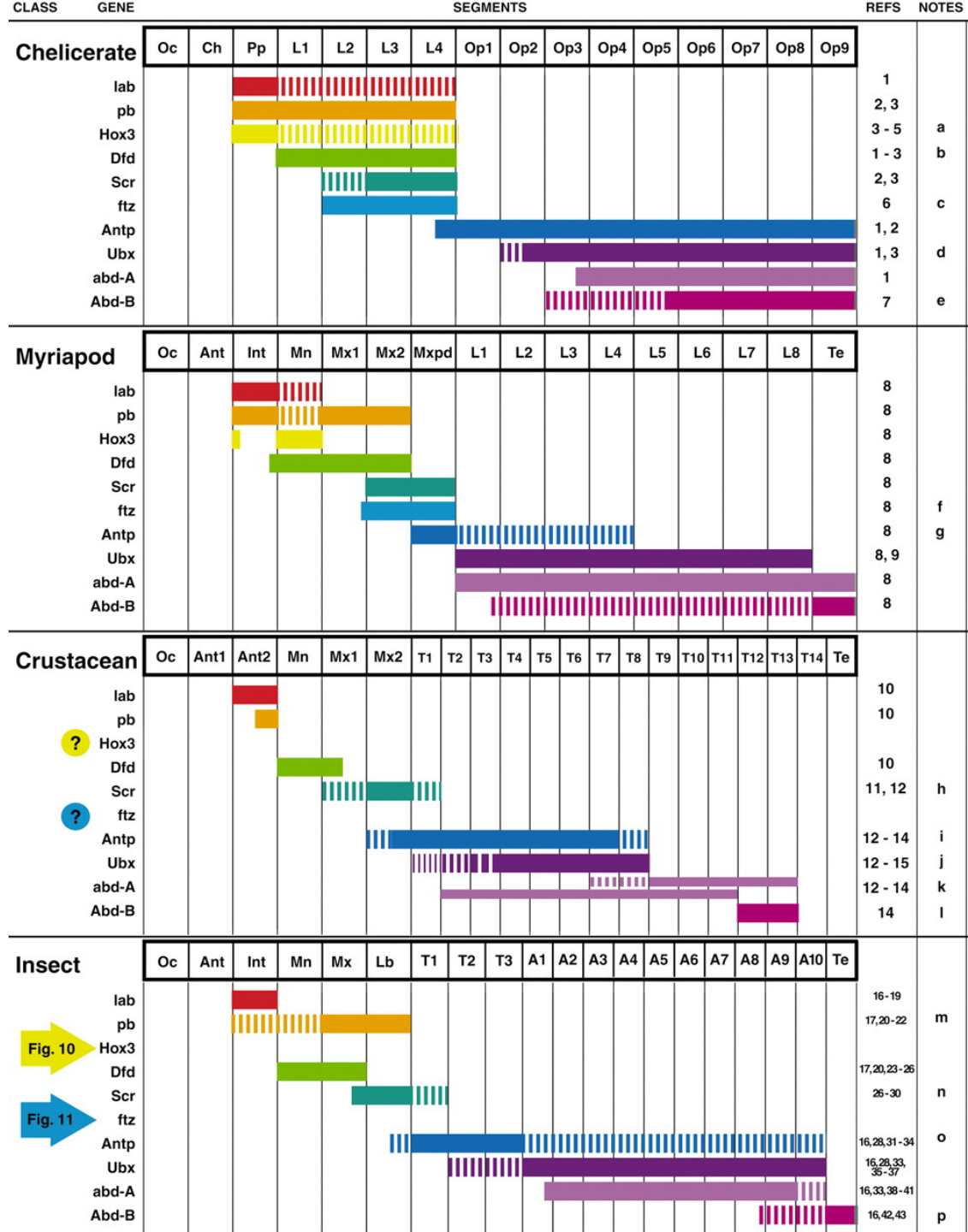
ホメオドメイン=DNA結合領域

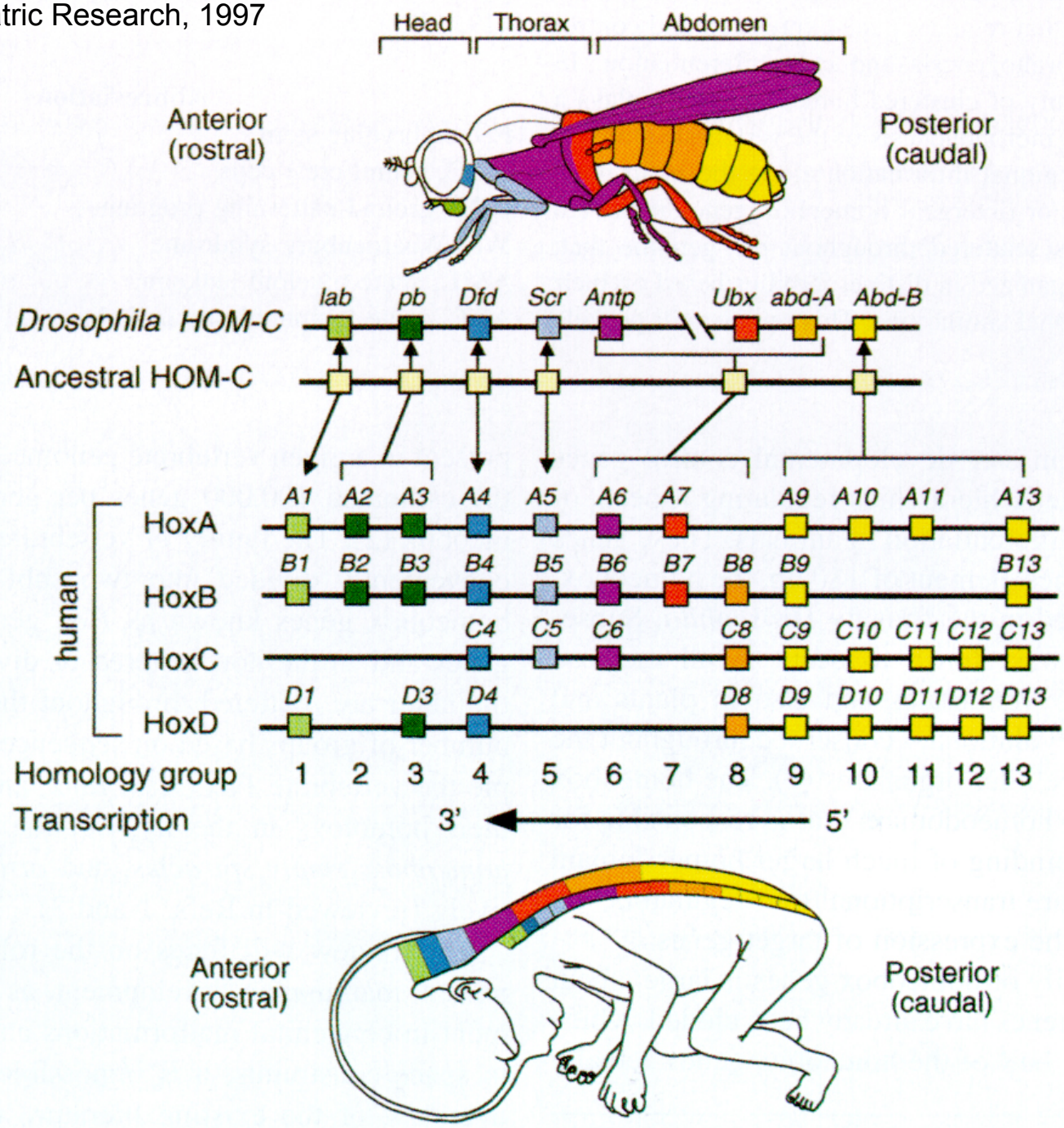


多足類

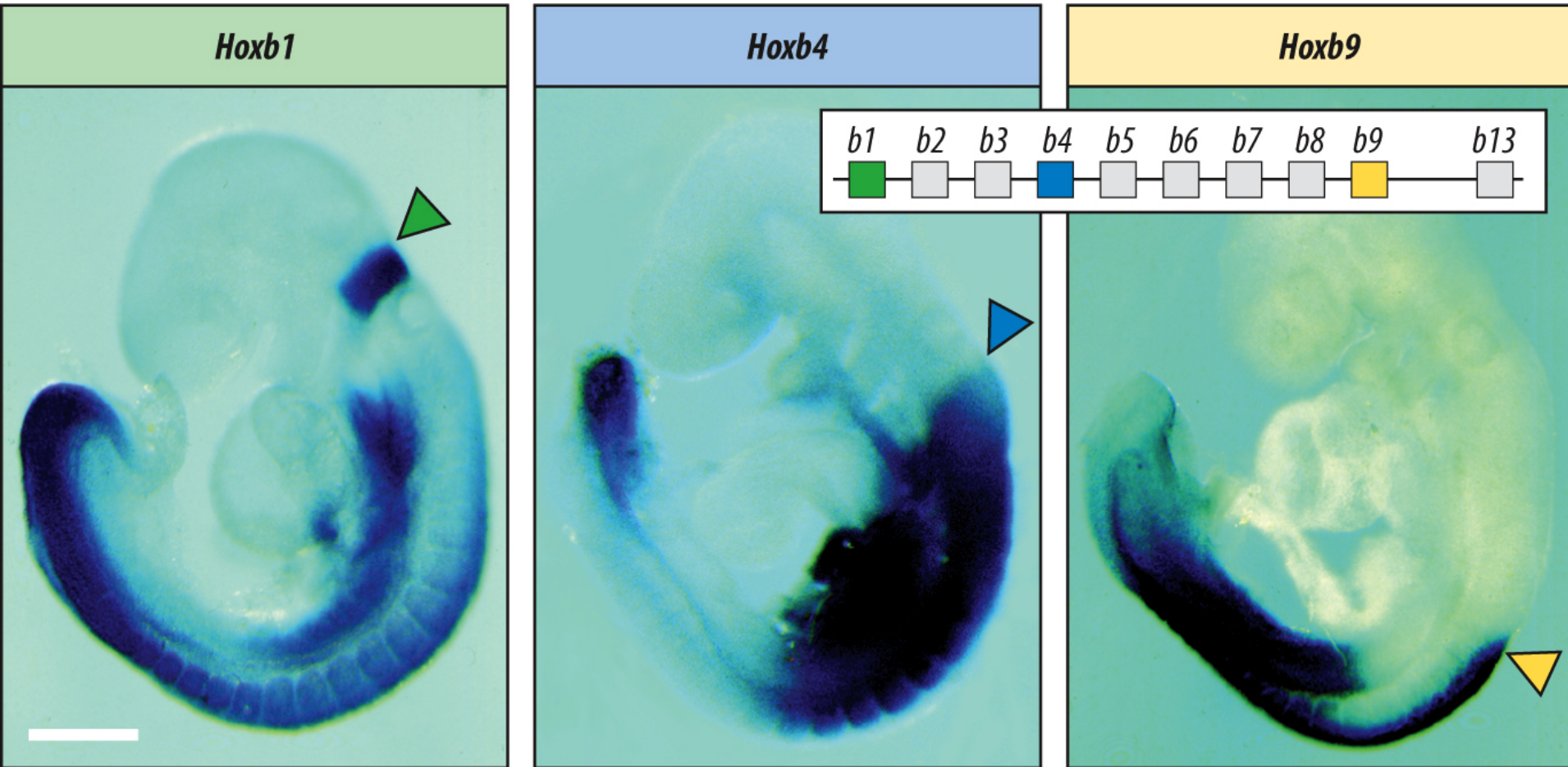


節足動物類

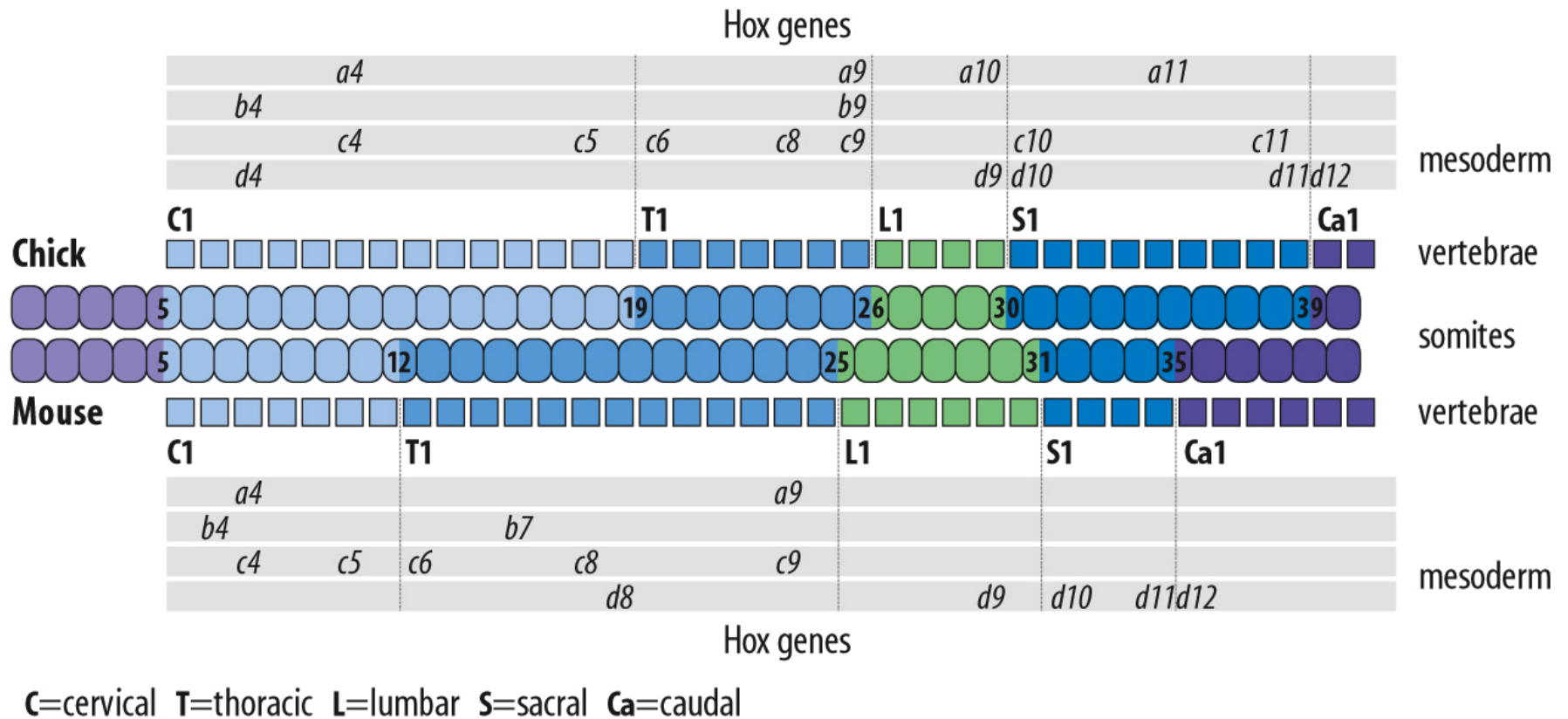




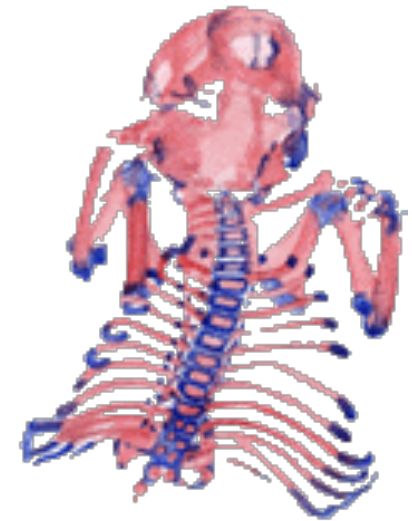
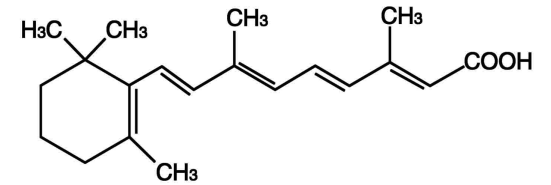
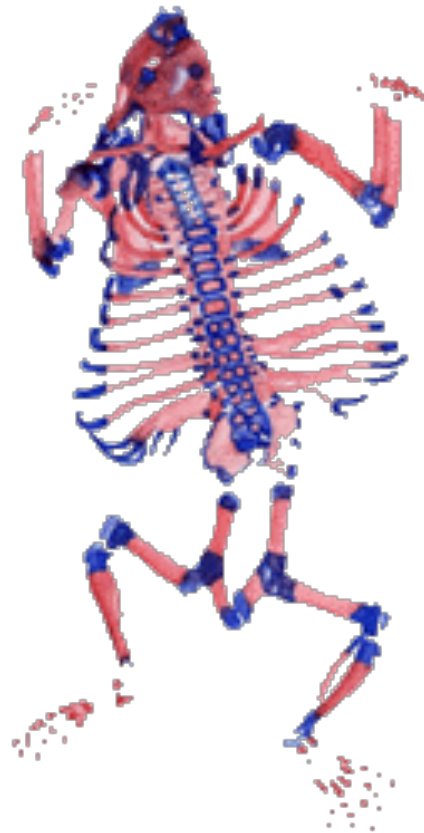
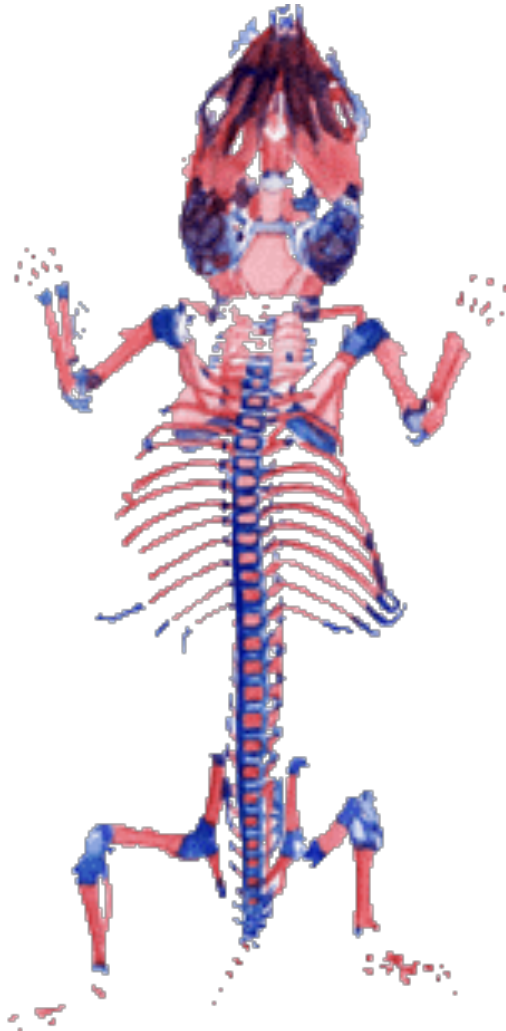
マウスHox遺伝子の発現



ニワトリの首はなぜ長い？



レチノイン酸の投与による骨格異常



第8章まとめ



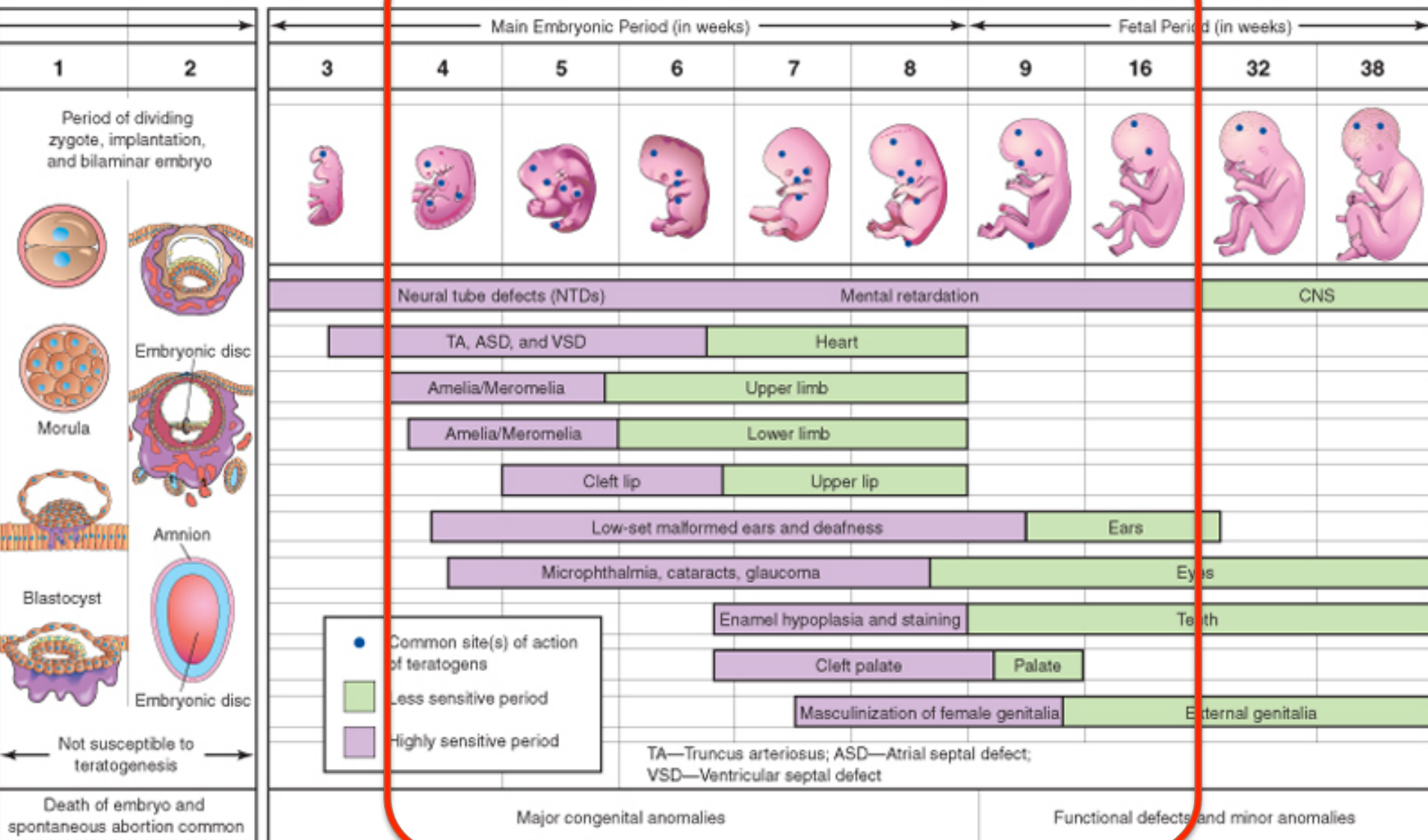
- 第4週くらいから骨・筋の発生開始
- 骨化
 - 軟骨内骨化 endochondral ossification
 - ✦ 脊柱、肋骨、四肢の骨格
 - 膜性骨化 intramembranous ossification
 - ✦ 顔面・頭蓋部分（神経堤由来＝外胚葉性間葉 ectomesenchyme）
 - ✦ 鎖骨
- 筋分化
 - 筋芽細胞 myoblast→筋細胞菱脳 myocyte→筋線維 myofibril
 - 筋衛星細胞 satellite cell＝幹細胞 stem cell
- 体節 somite からの分化
 - 椎板 sclerotome
 - 皮筋板 dermomyotome
 - ✦ 皮板 dermatome → 真皮
 - ✦ 筋板 myotome → 体幹と四肢の筋

筋・骨格系の形成期

卵期

胚子期 = 臨界期 (3-8週)

胎児期



© 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

無肢症（アザラシ肢症）



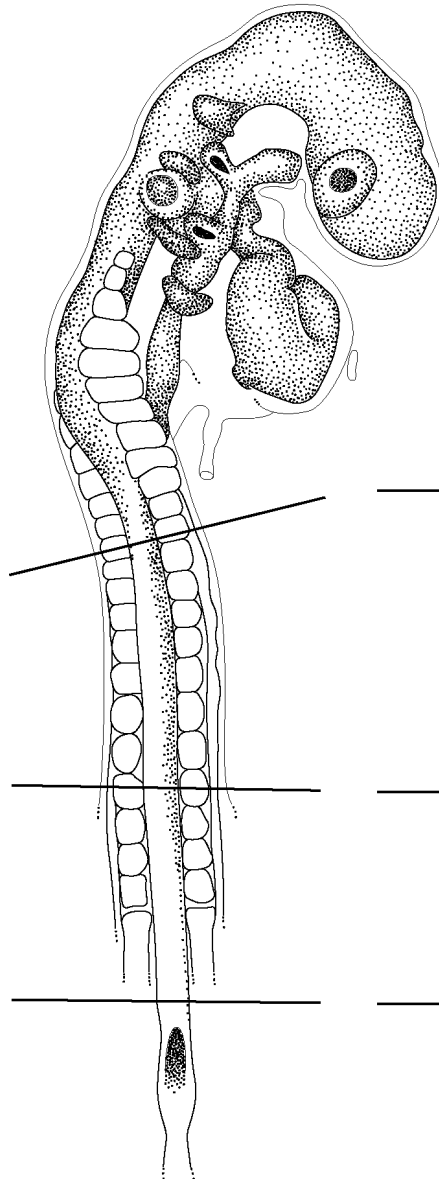
Magic 95.5より

Nick Vujicic氏のFlickerより



ラーセン図18-1参照

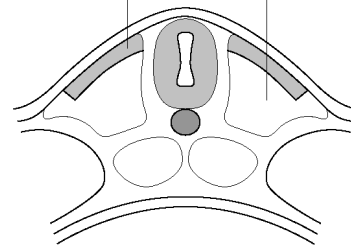
中胚葉の領域化と中胚葉派生組織



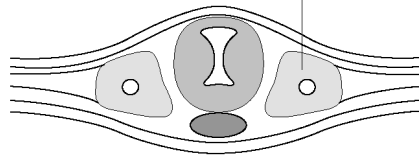
皮筋板 (皮筋節)
Dermamyotome

椎板 (硬節)
Sclerotome

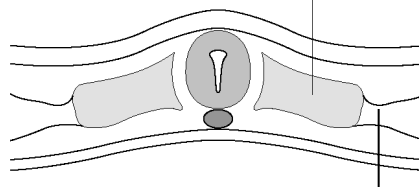
沿軸中胚葉



Epithelial somite 上皮性体節



Segmental plate 体節板



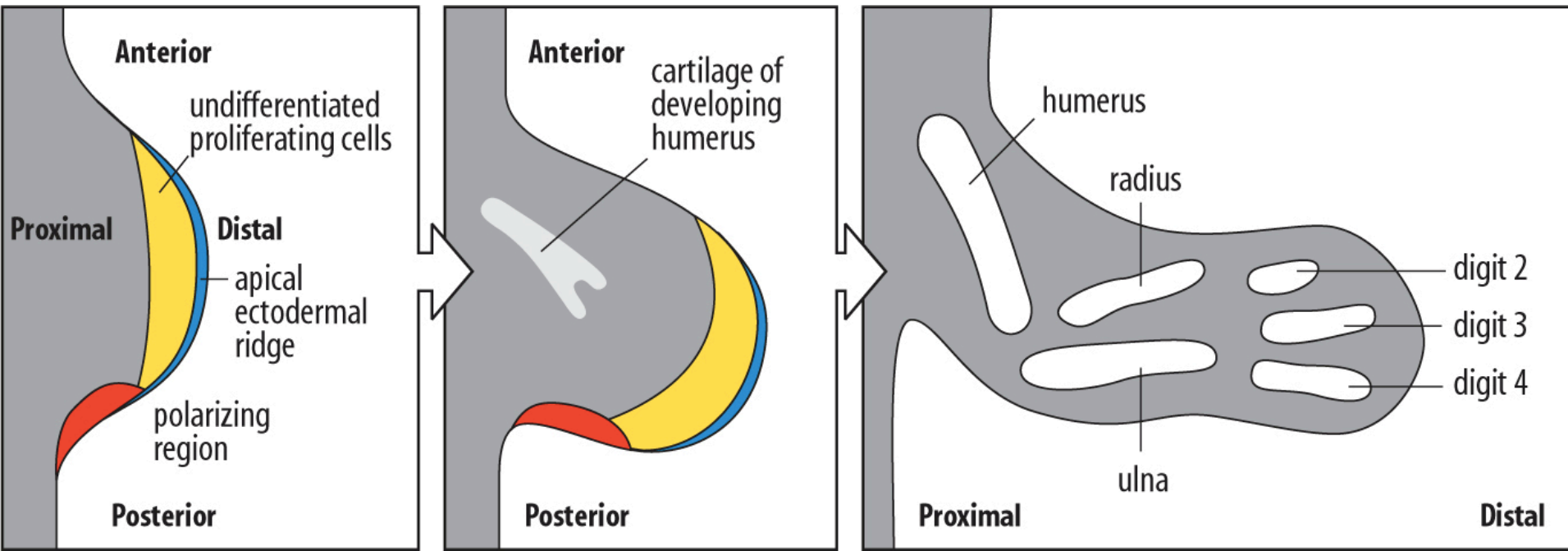
壁側中胚葉

臓側中胚葉

側板中胚葉

中間中胚葉

肢芽の発生 (ニワトリ胚)

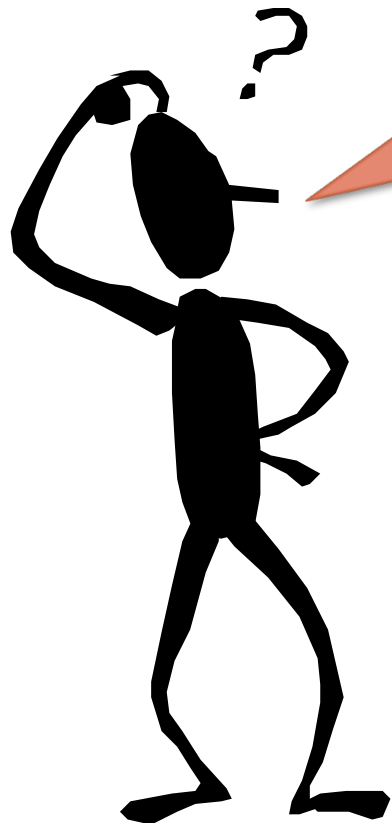


Principles of
Developmental
Biology

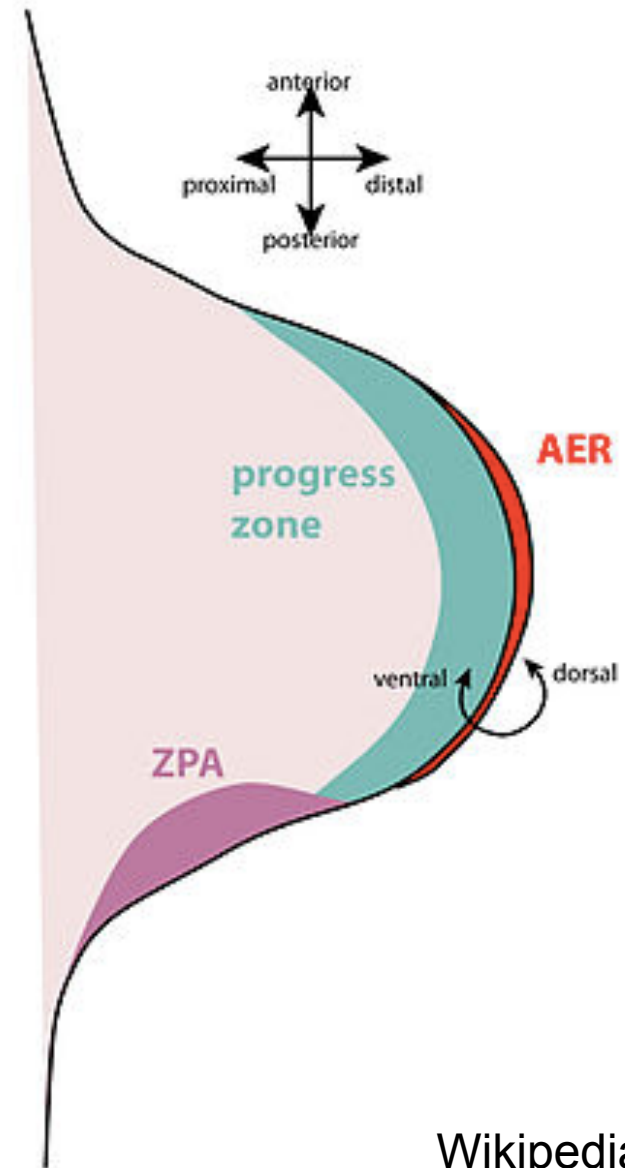


※写真は5人前です。

四肢形成分子メカニズム？

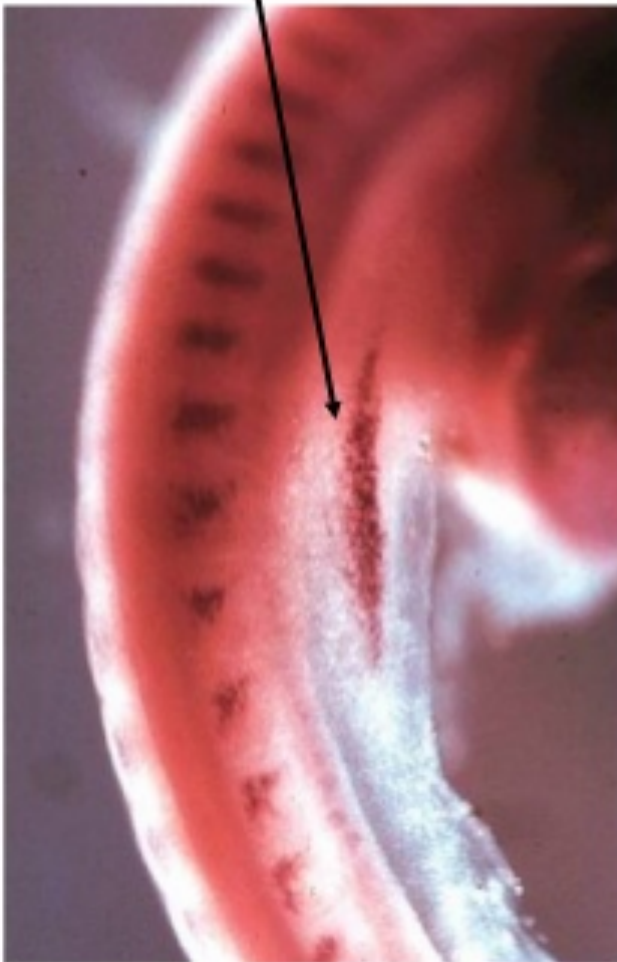


AERと
ZPA

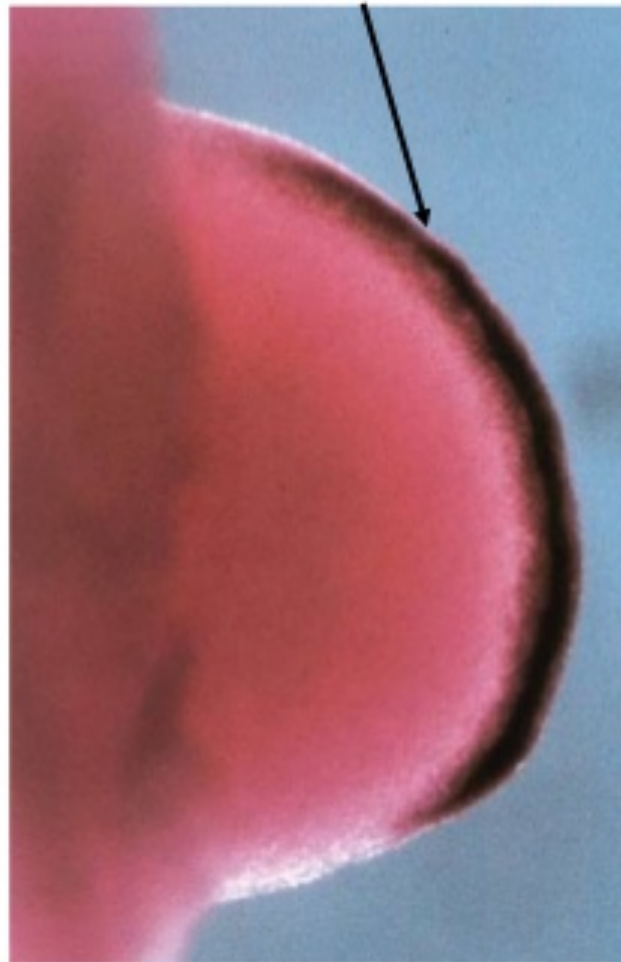


FGF8 in the AER

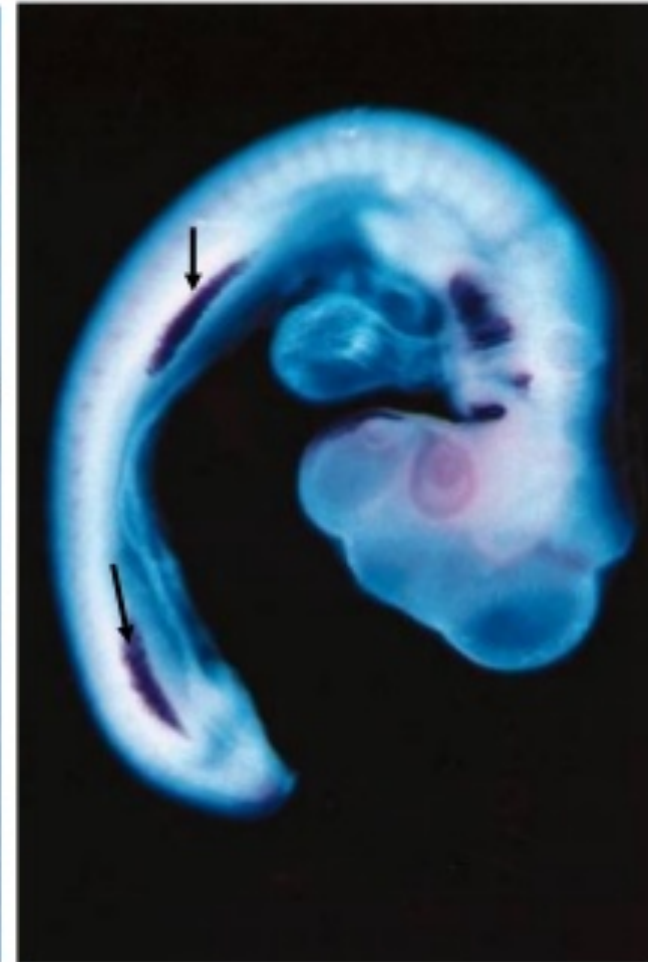
FGF in ectoderm



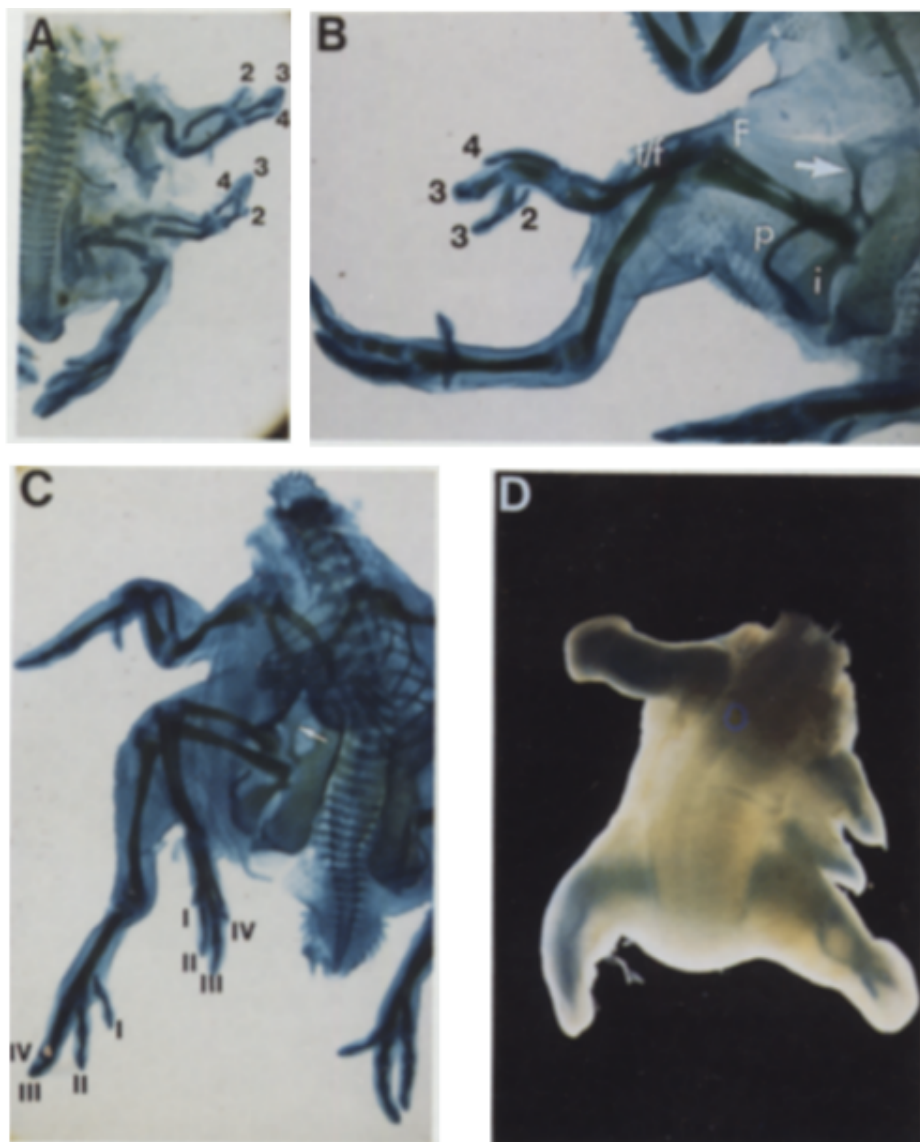
AER



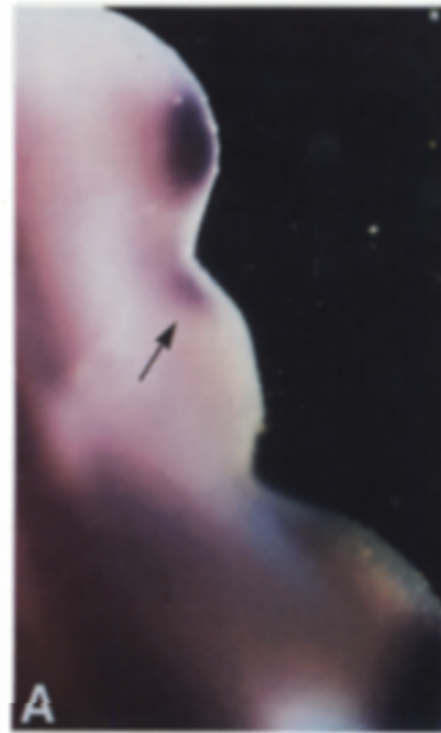
3 day embryo
limb buds



FGFビーズの移植



Hoxd-13

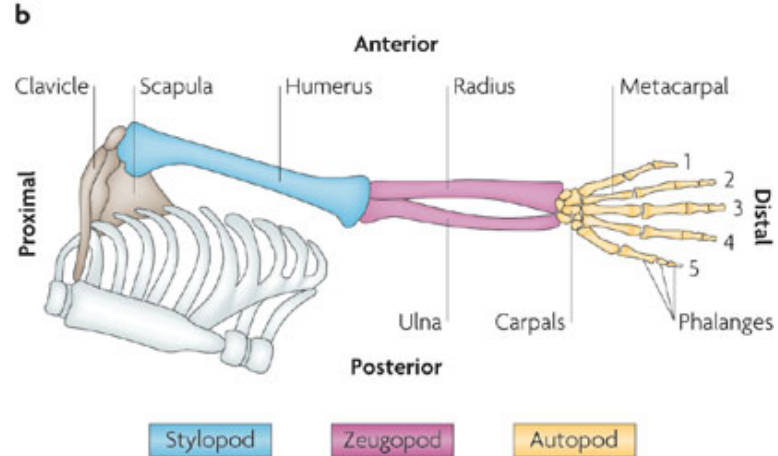
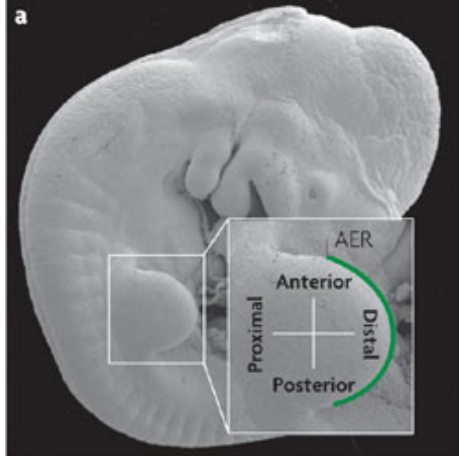


Shh



Cohn et al., Cell, 1995

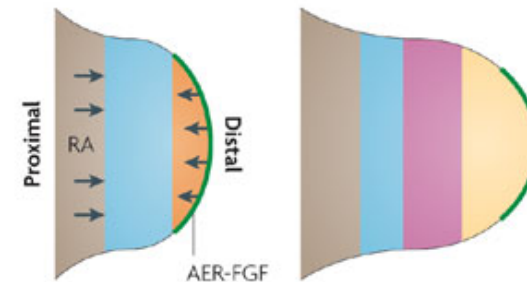
ラーセン図18-6参照



c Progress-zone model (clock-type specification)

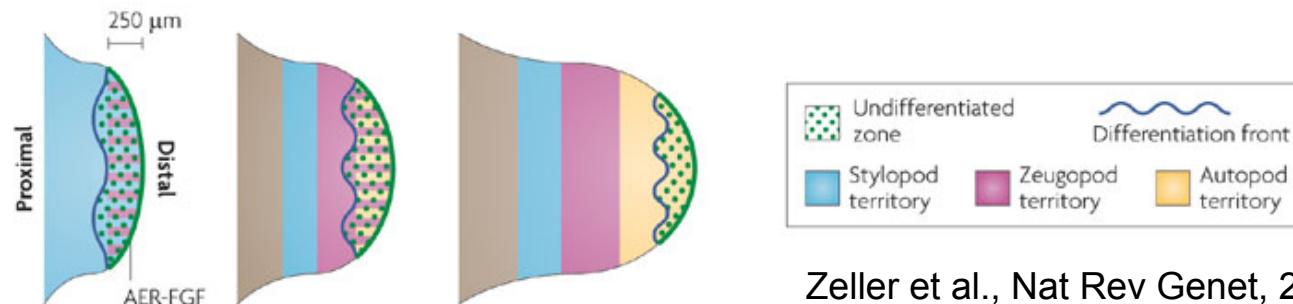


d Two-signal model



ラーセン図18-17参照

e Differentiation-front model



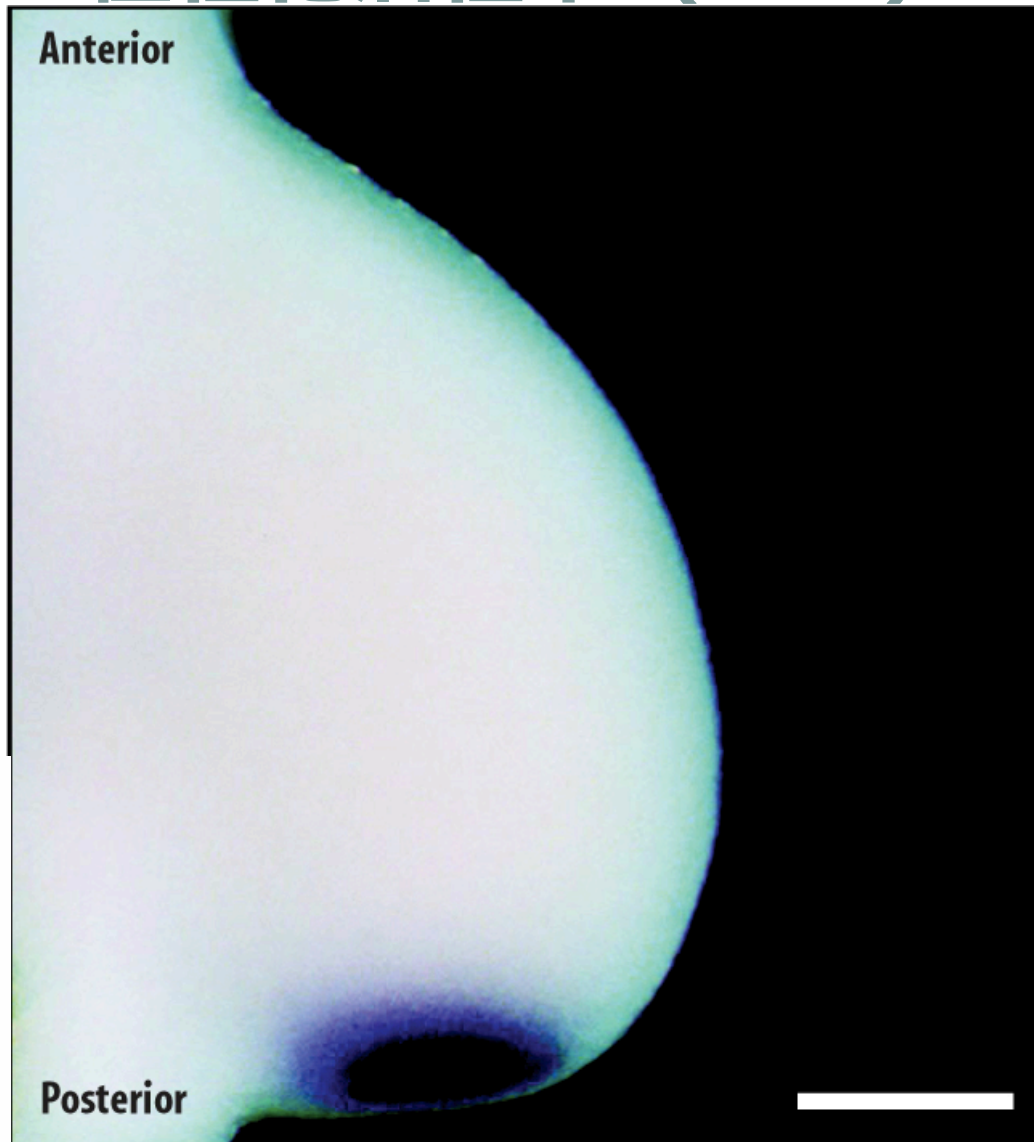
Zeller et al., Nat Rev Genet, 2009

上皮-間葉相互作用



板書します

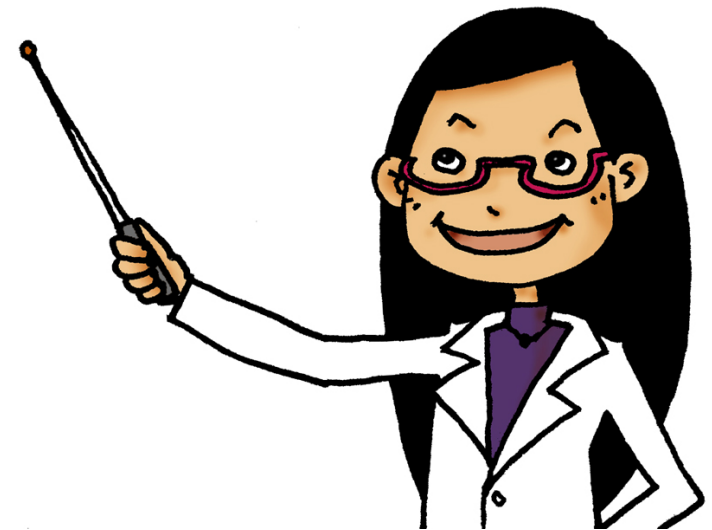
極性化活性帯 (ZPA)



Principles of
Developmental
Biology

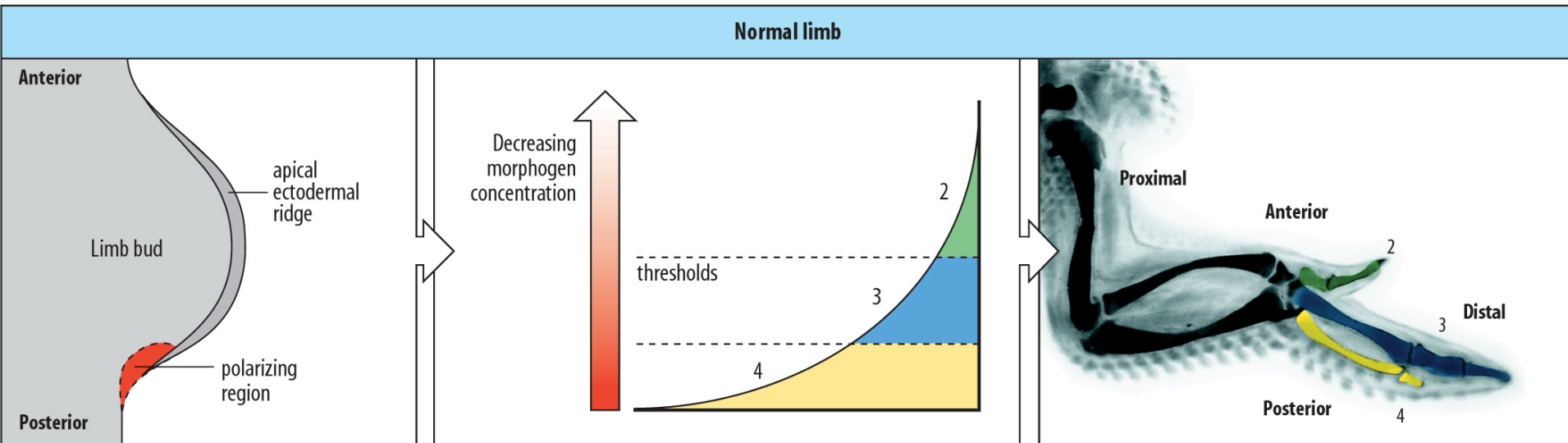
クイズ！

四肢形成におけるShhの役割は何か？
それを知るためにどのような実験を行えばよいか？



ZPAの働き

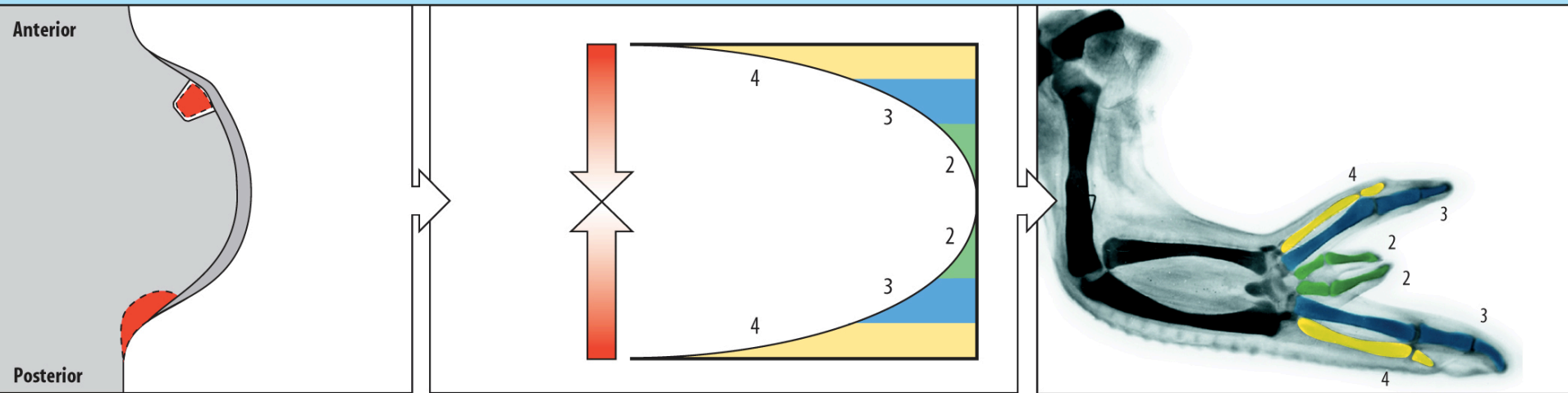
Shhの濃度勾配



Principles of
Developmental
Biology

ZPAの移植

Additional polarizing region grafted to anterior margin

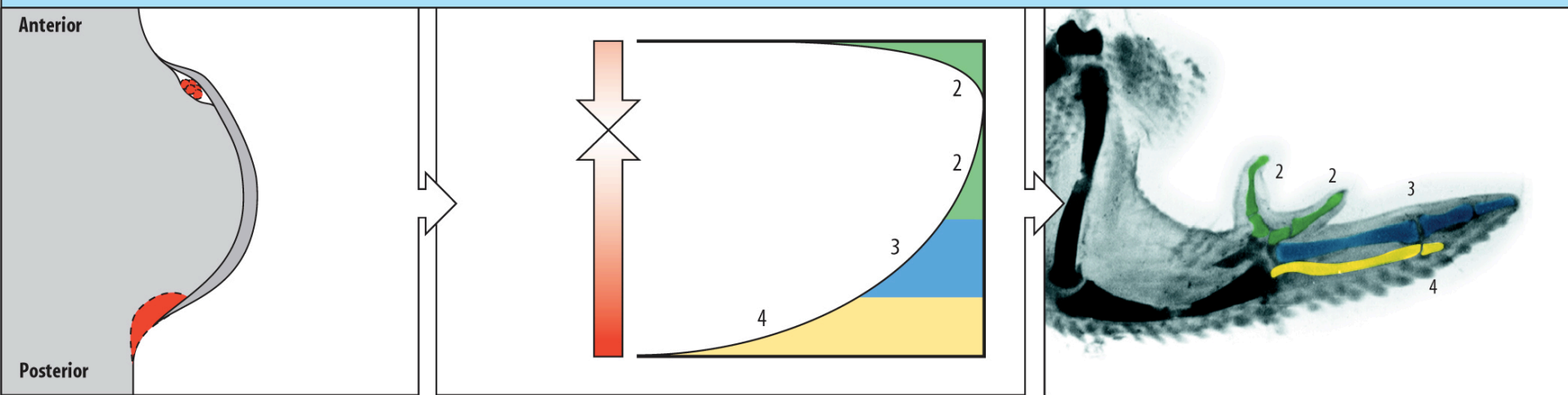


鏡像対称な指形成

Principles of
Developmental
Biology

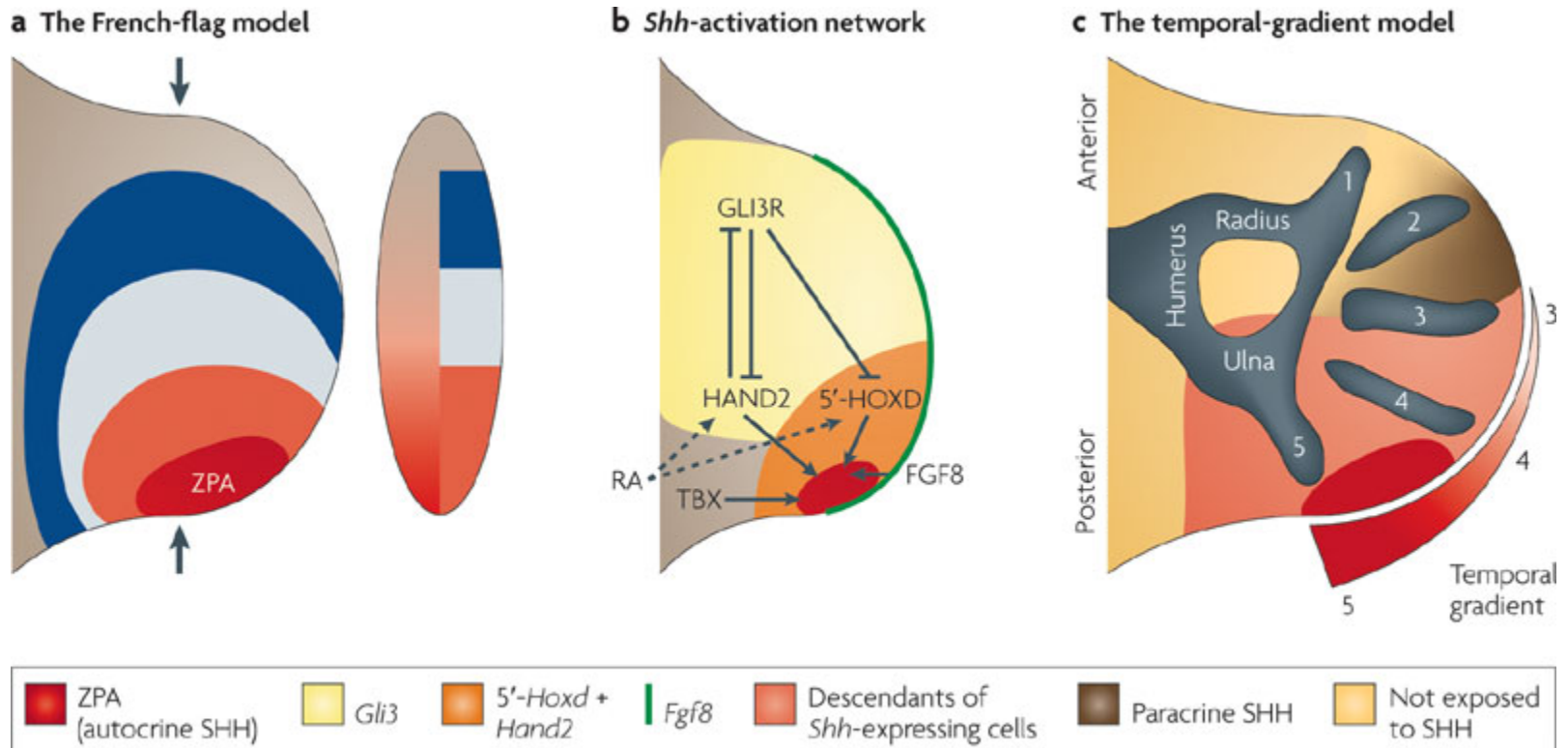
ZPAの移植

Small number of polarizing region cells grafted to anterior margin



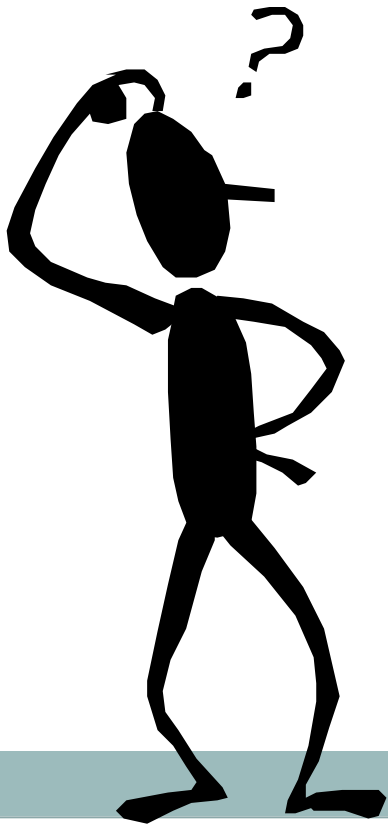
Principles of
Developmental
Biology

肢芽のパターン化に関わる因子



Nature Reviews | Genetics

パターン化が異常になると…？



多指症 polydactyly



指間のプログラム細胞死

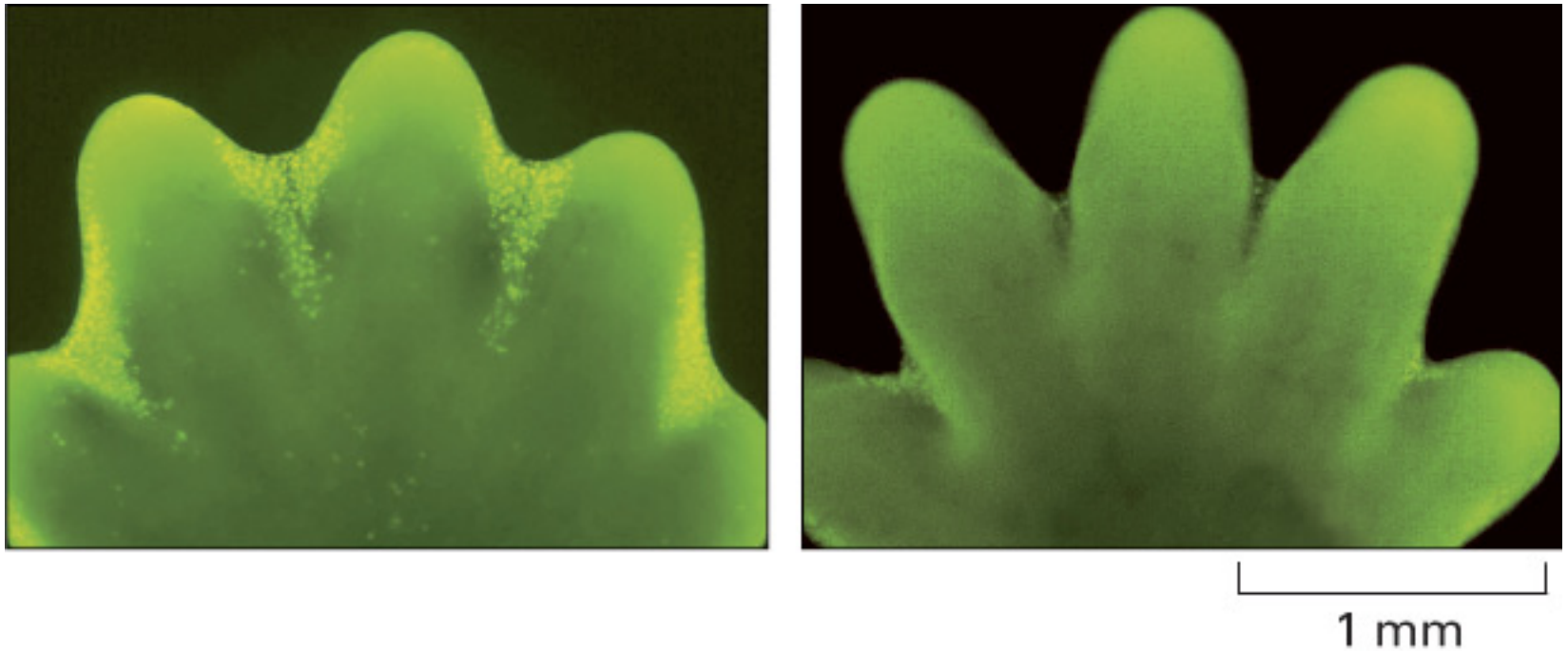
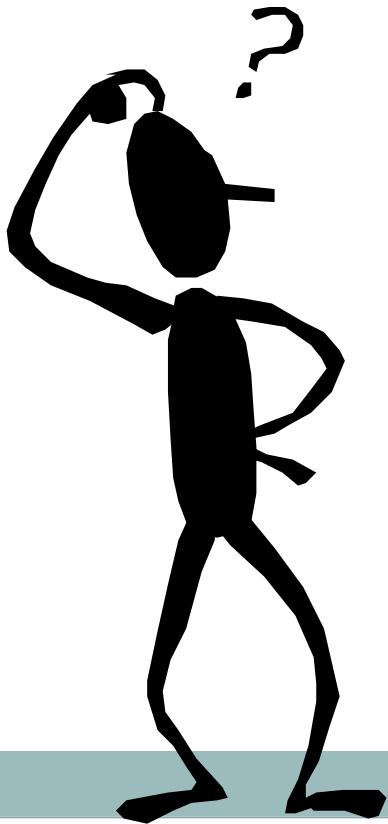


Figure 17–35. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

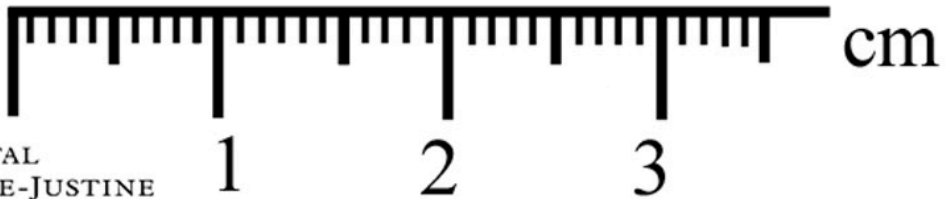
プログラム細胞死が起きないと…？



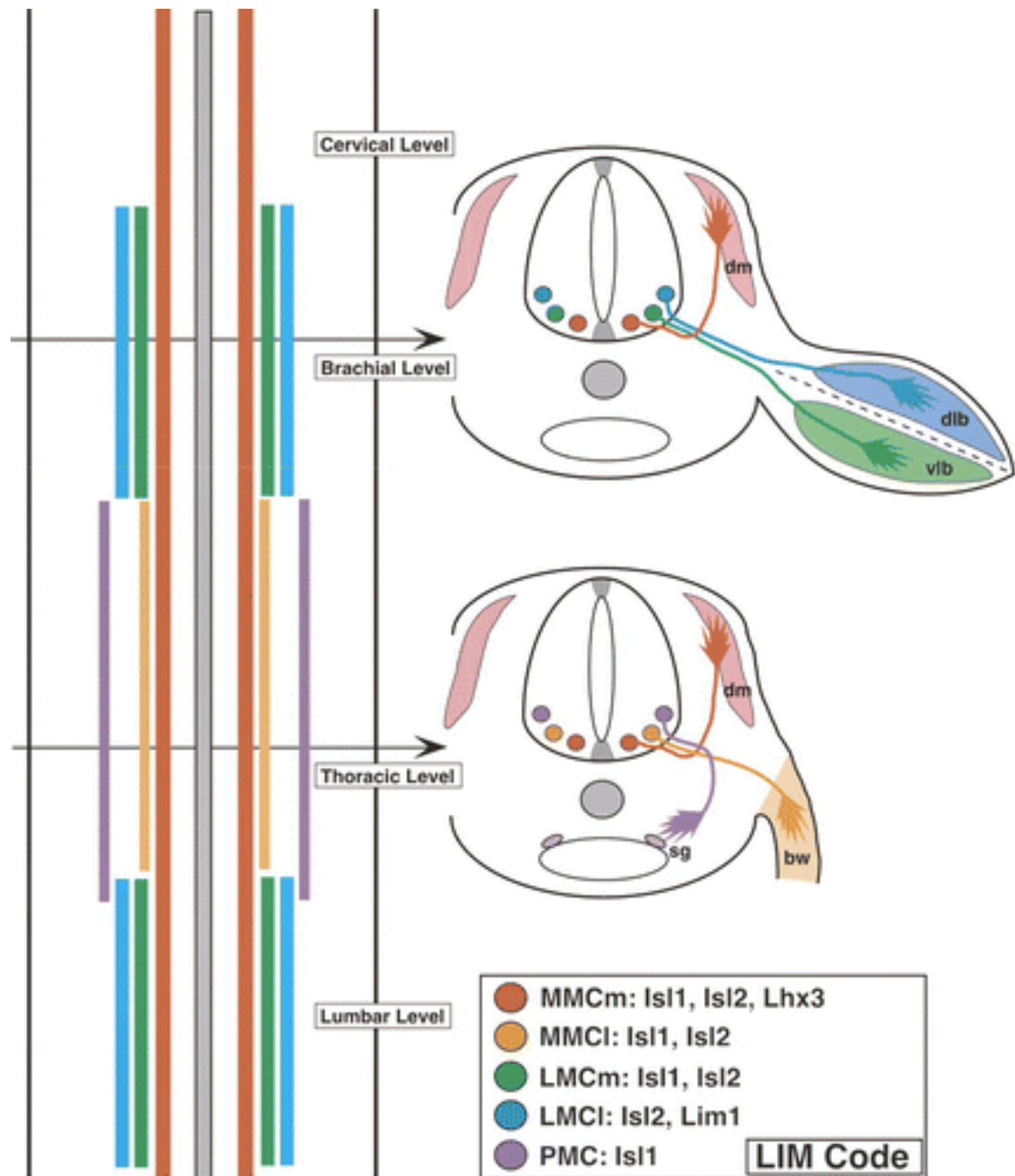
合指症 syndactyly



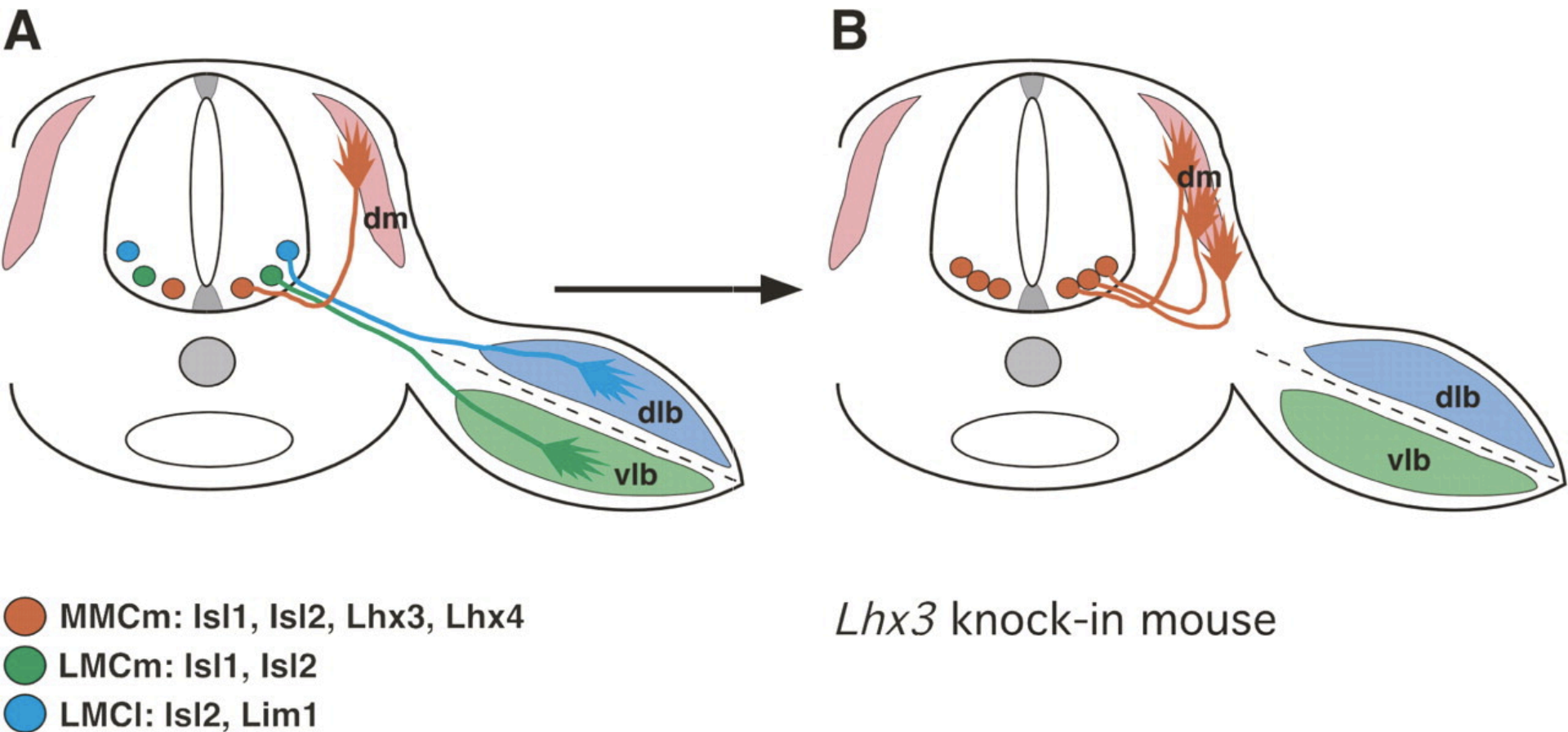
HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE



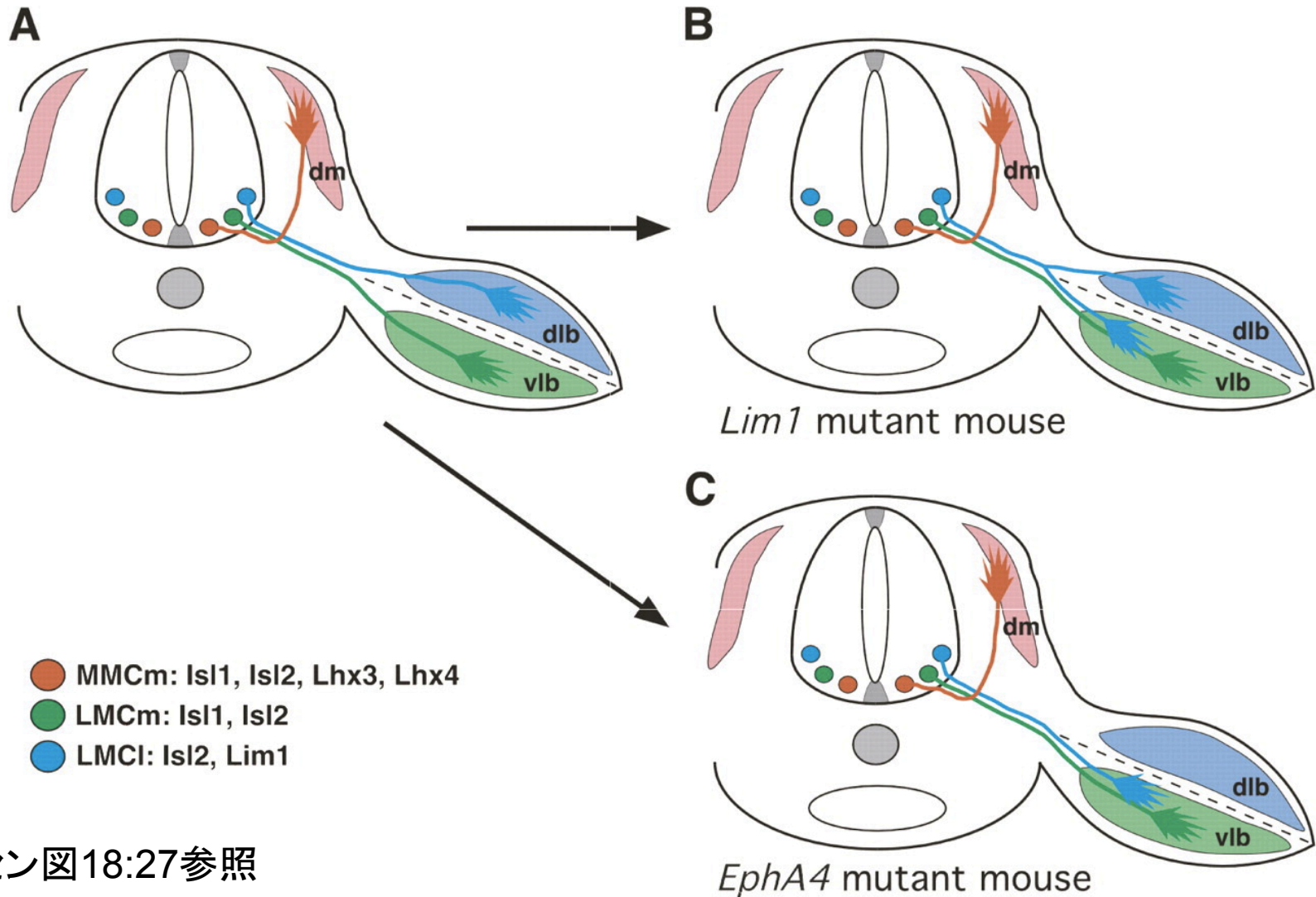
肢芽への 神経投射



肢芽への神経投射: Limコード



肢芽への神経投射: Limコード



ラーセン図18:27参照

第18章 「体肢の発生」 まとめ



- 肢芽形成：受精後 4 週から開始
 - 上肢芽 upper limb bud: C5～T1レベル
 - 下肢芽 lower limb bud: L1～L5レベル
- 外胚葉性頂堤 apical ectodermal ridge (AER)
 - 近位遠位軸方向への伸長 proximal-distal axis
 - 線維芽細胞増殖因子 FGFなど
- 極性化活性帯 zone of polarizing activity (ZPA)
 - ソニックヘッジホッグ Shhなど
- 四肢の筋肉は体節
 - 筋板からの細胞が流入
- 脊髄神経の伸長
 - LIMコードなど