

医学部発生学(18)



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

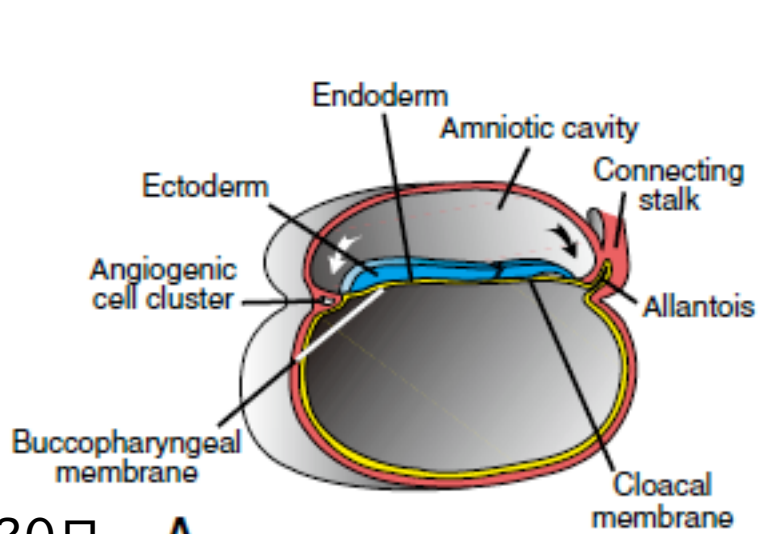
内胚葉由来組織まとめ



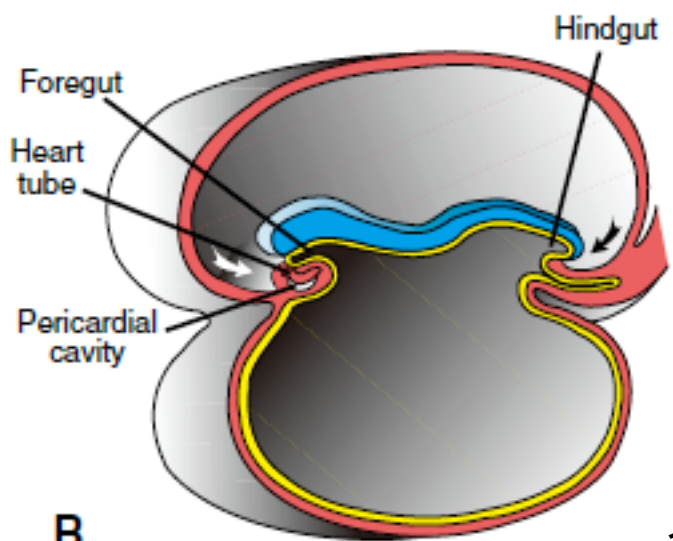
- 呼吸器（第11章）
 - 気管
 - 肺
- 消化管（第14章）
 - 前腸・中腸・後腸の区分：前後軸！
 - 消化管の回転
 - 消化管からの膨らみとして形成される実質臓器
 - ✦ 肝臓・胆嚢
 - ✦ 膵臓
 - ✦ 脾臓

発生第20日

A



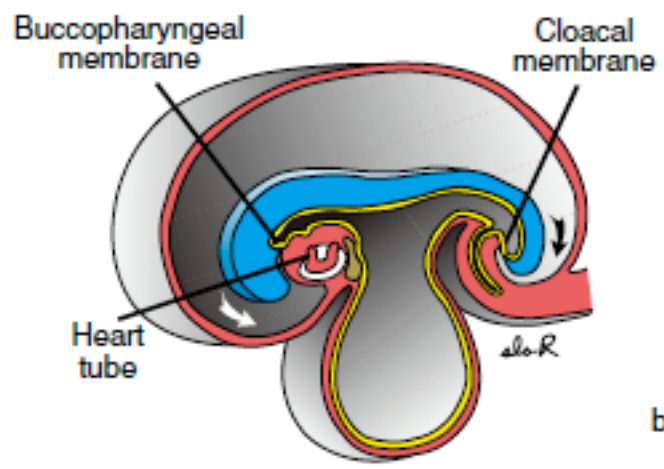
B



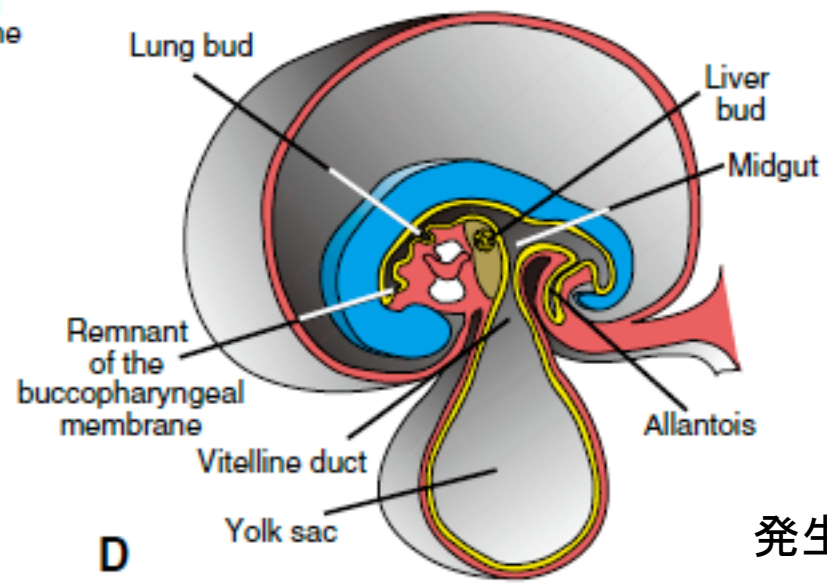
発生第22日

発生第24日

C

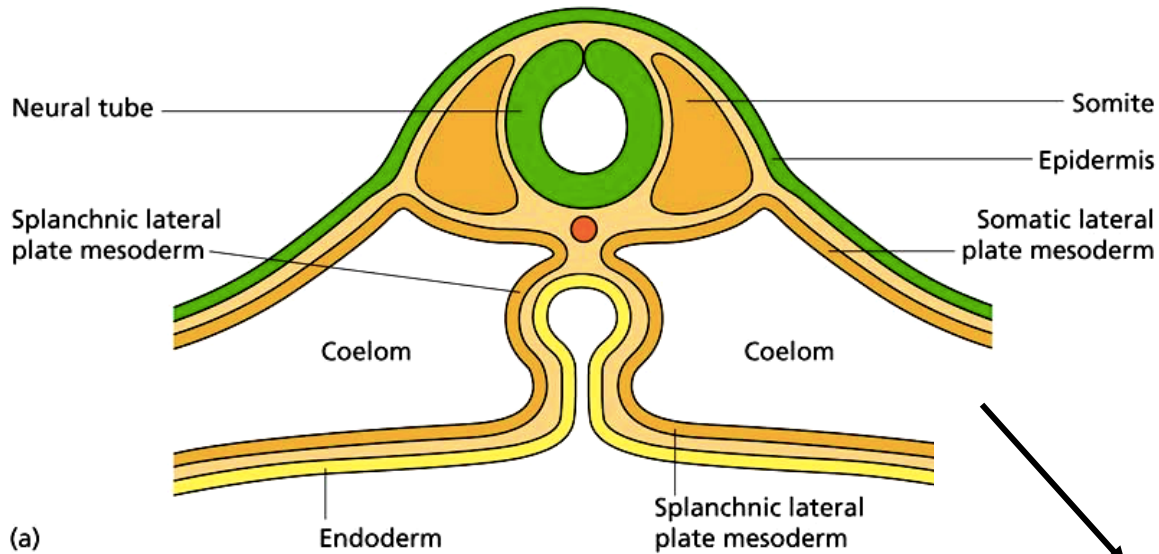


D

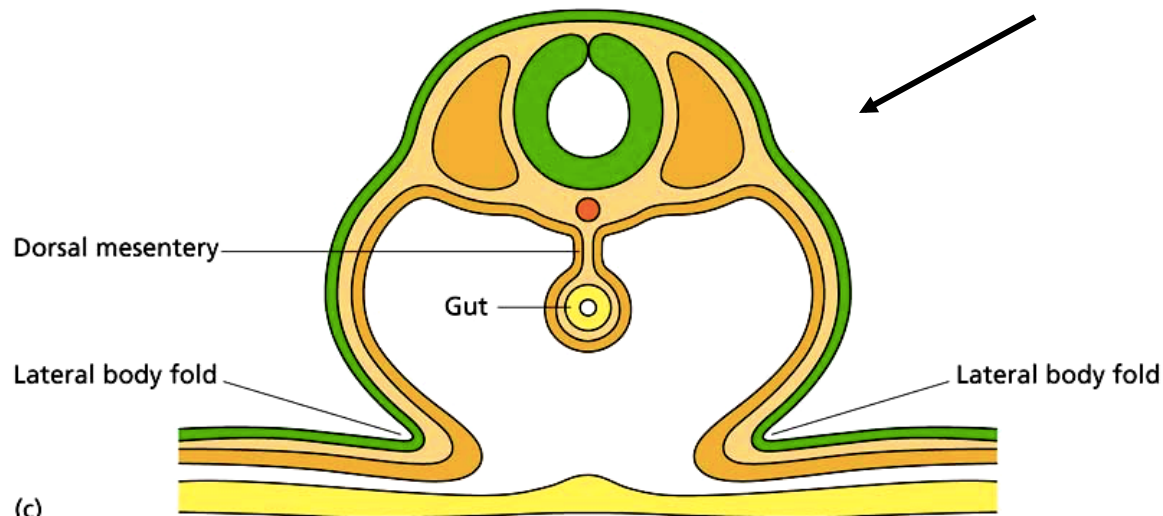
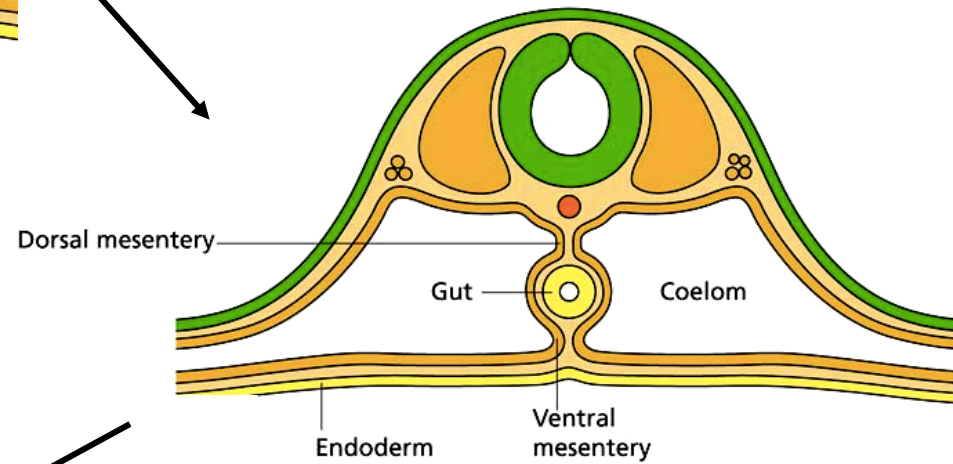


発生第30日

消化管の形成



(a)

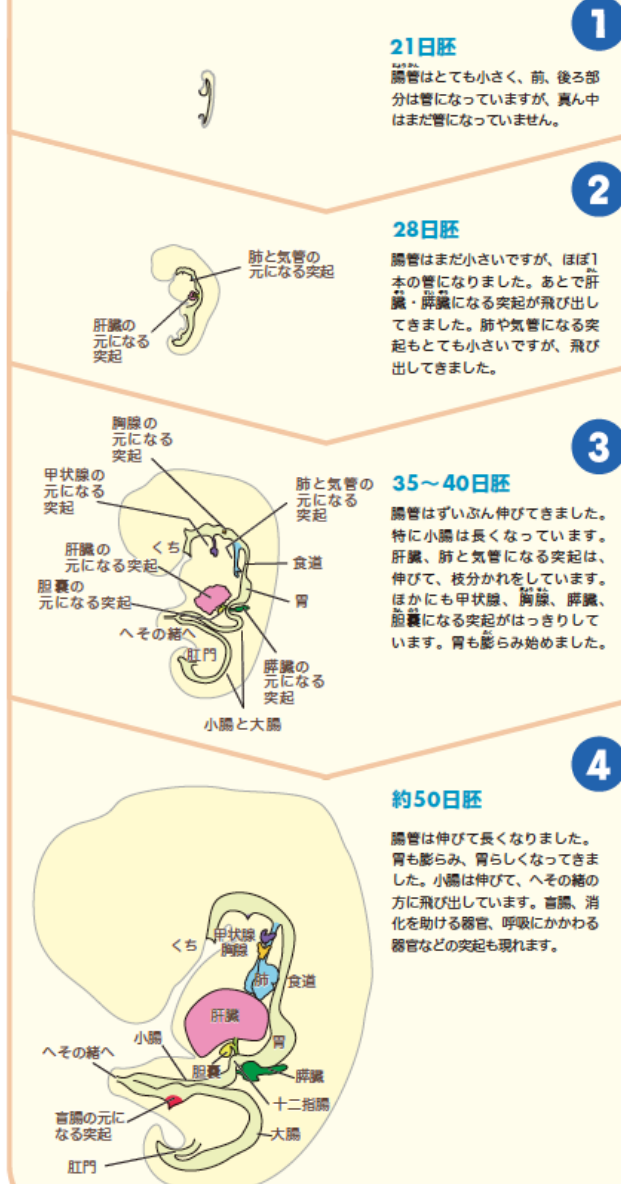
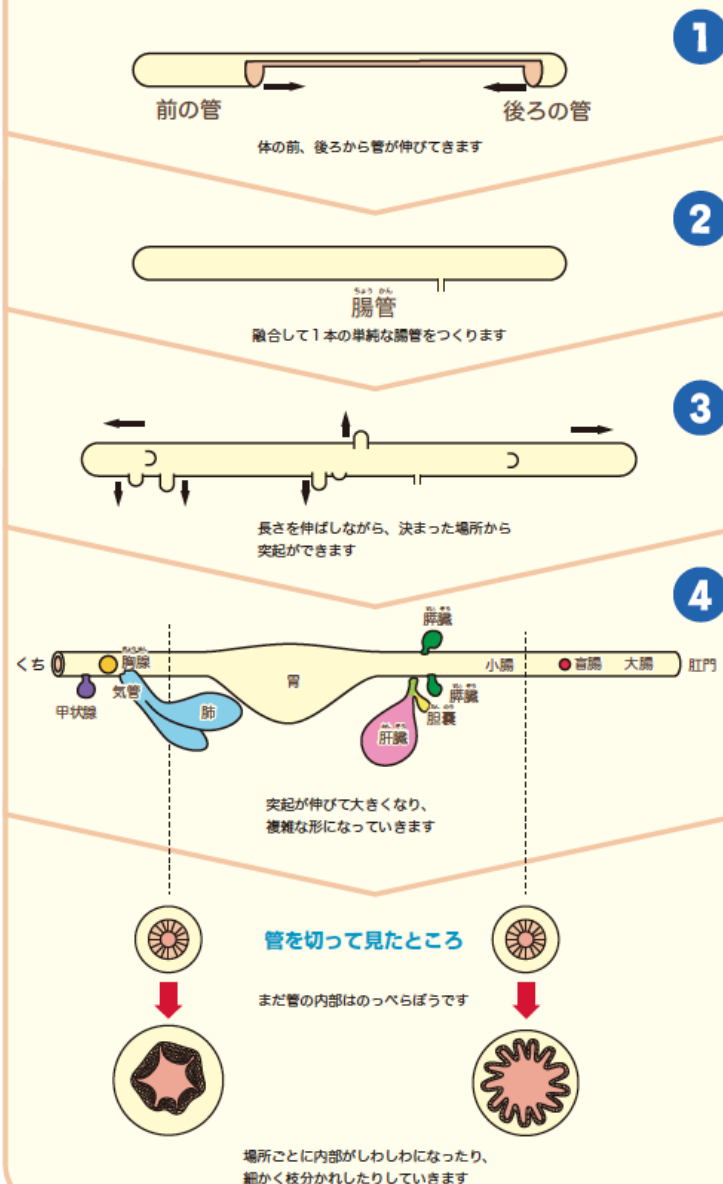


(c)

お腹の中は単純な管からできてる

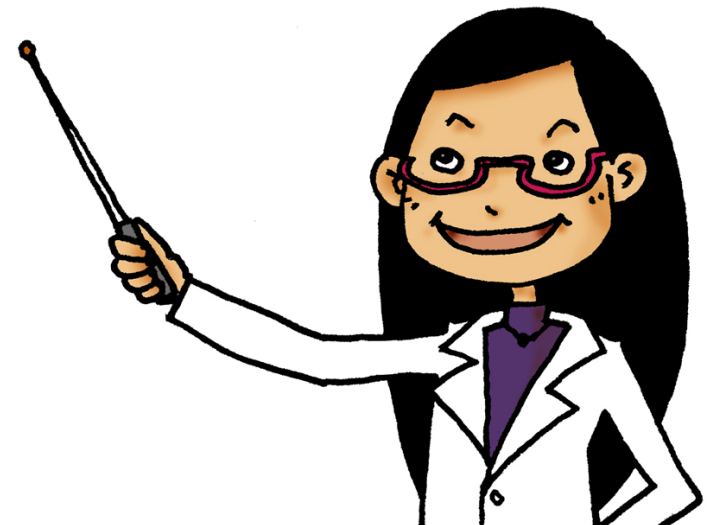
ヒトの腸管の作り方

整理すると……

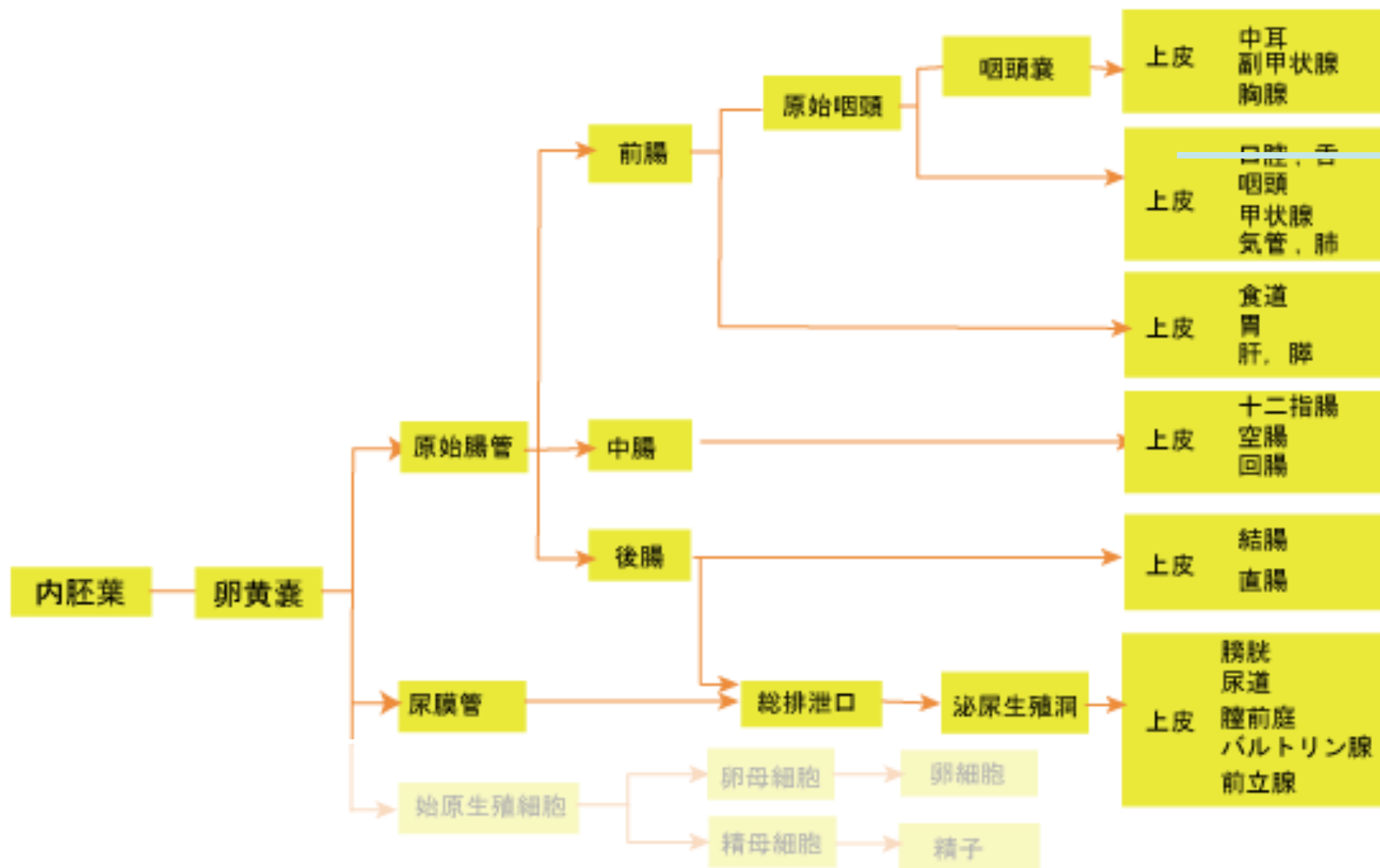


前後軸に沿った消化管の領域化

前腸・中腸・後腸

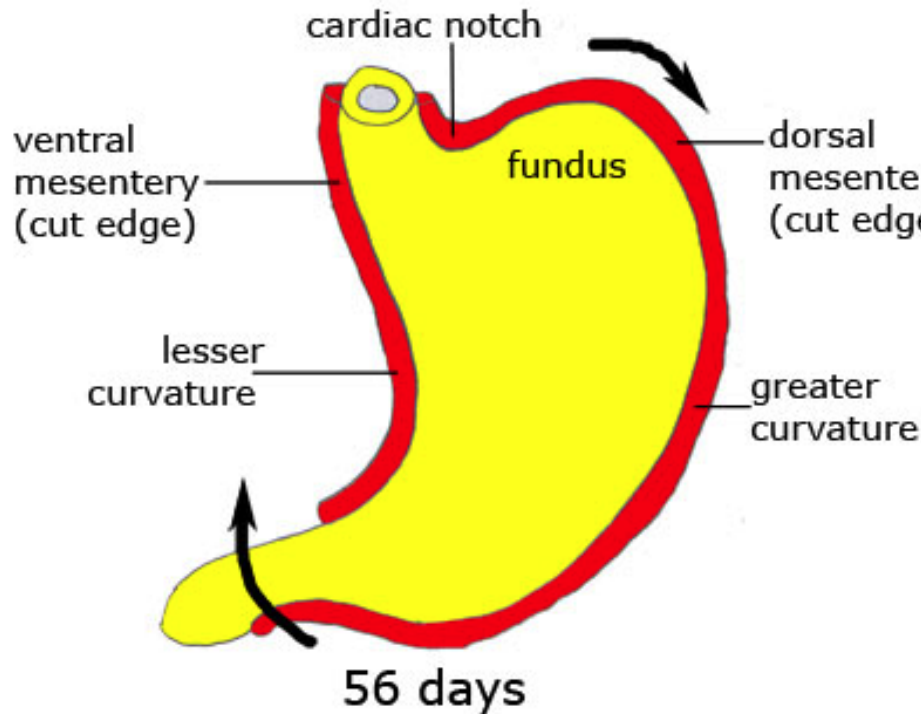
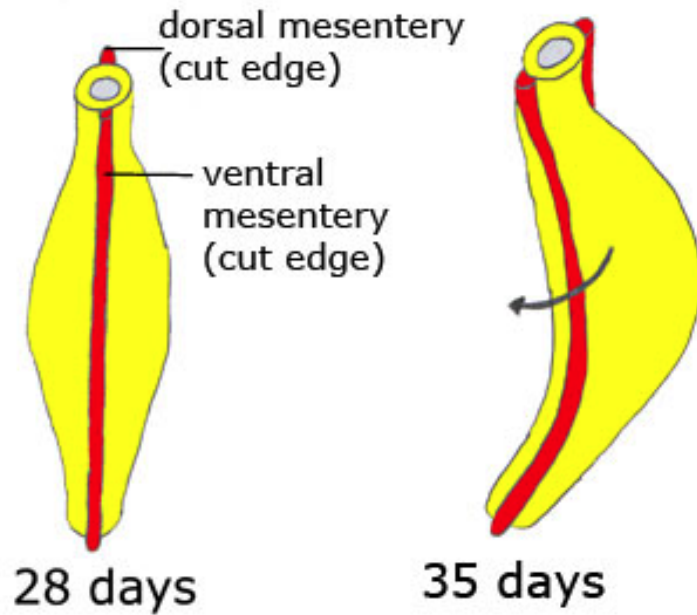


内胚葉由来組織のまとめ

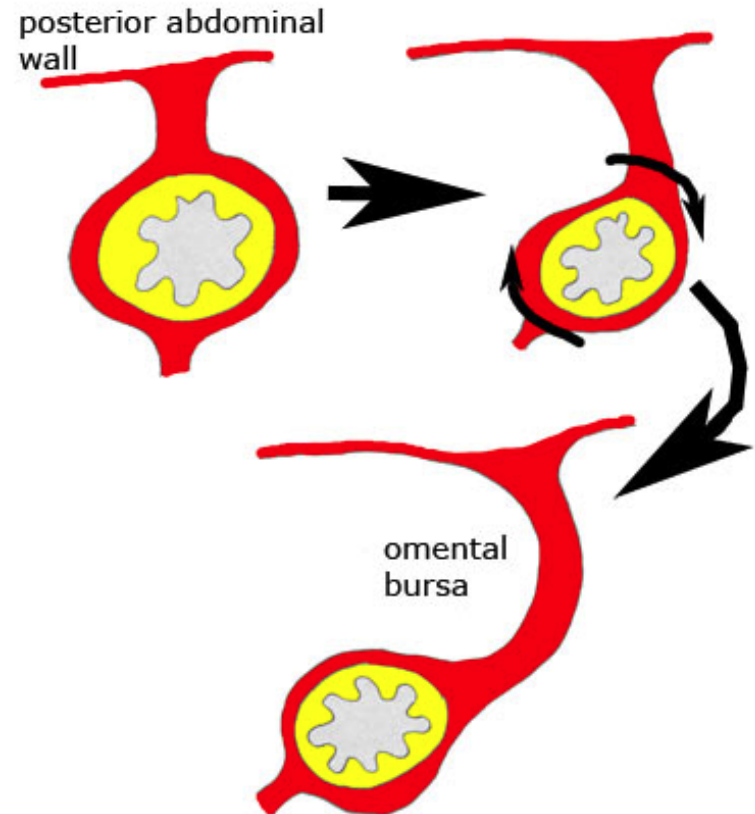


胃の回転

Abdominal Embryologyより

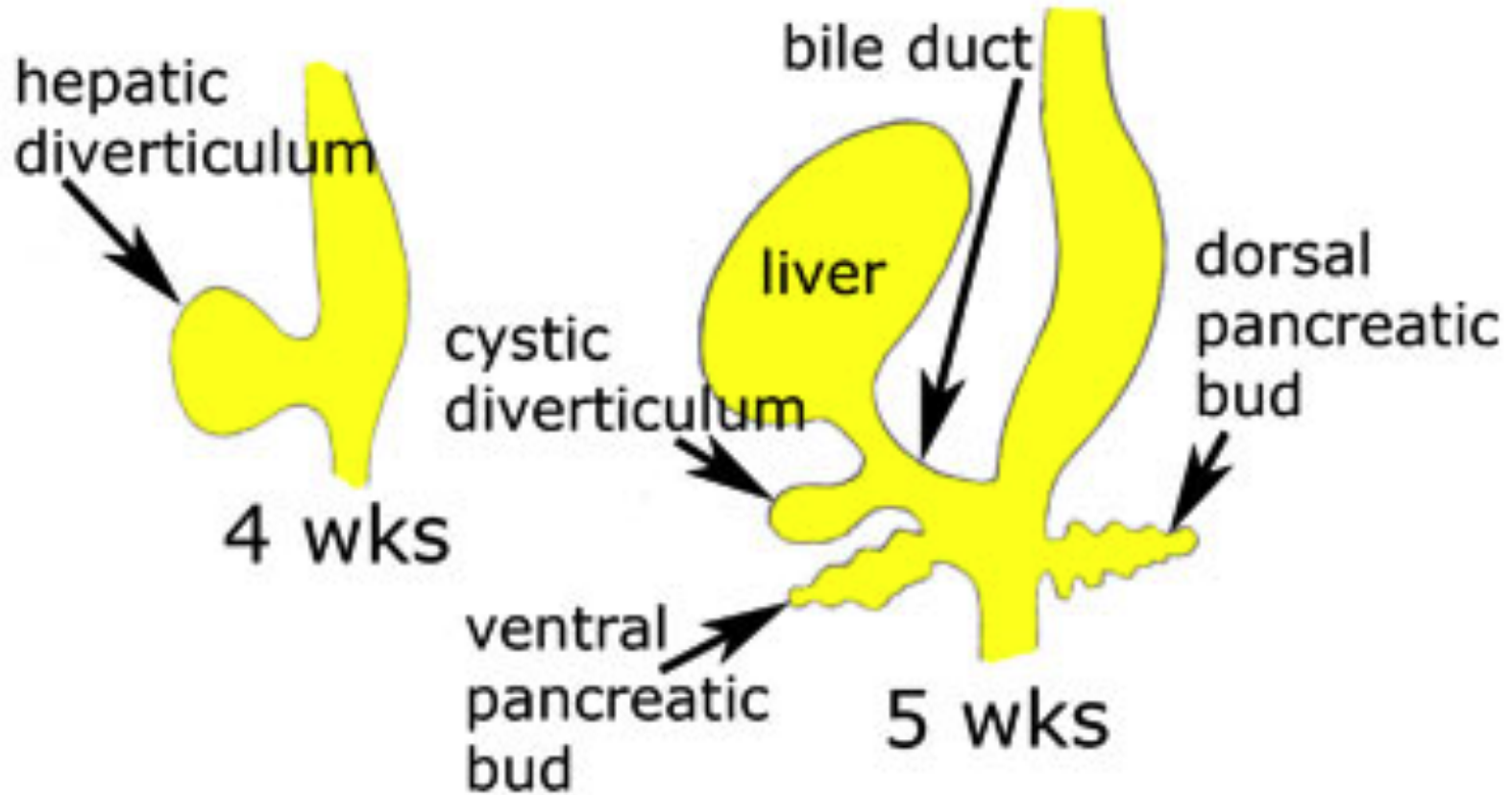


Transverse Section during week 4



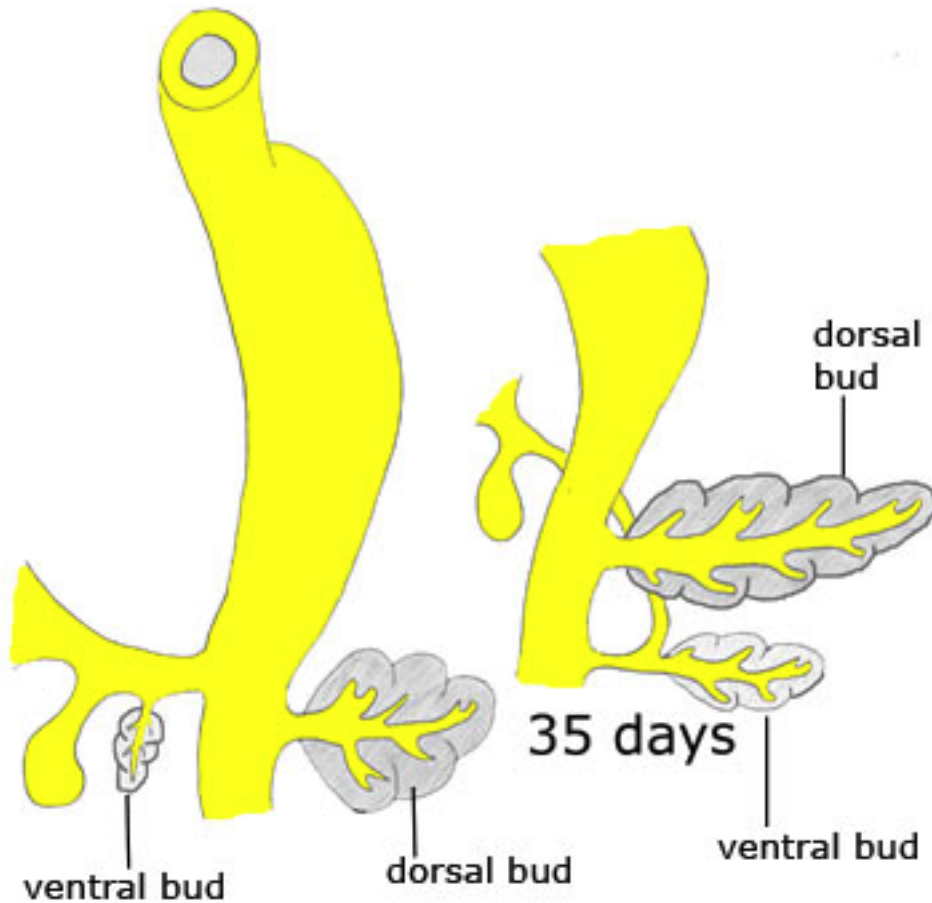
膵臓・胆嚢は前腸からの膨らみとして形成

Abdominal Embryologyより



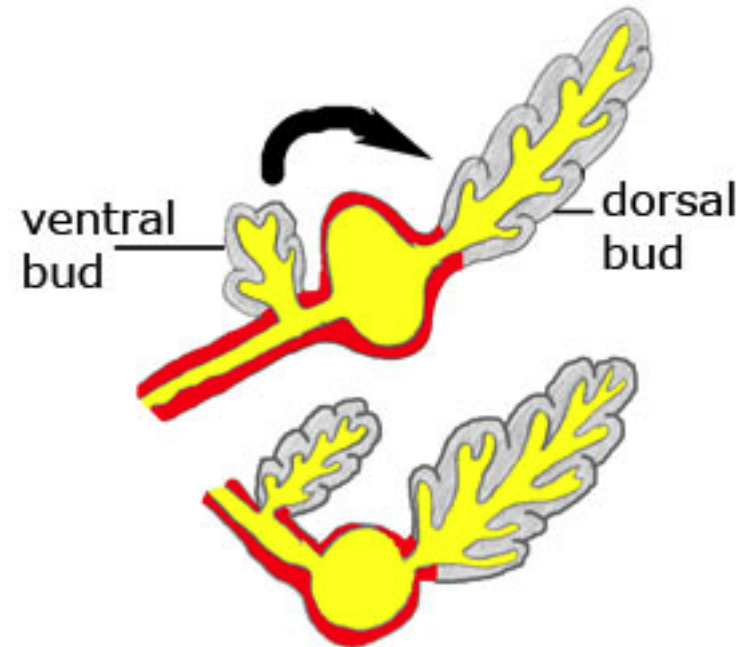
膵臓も前腸からの膨らみとして形成

Abdominal Embryologyより



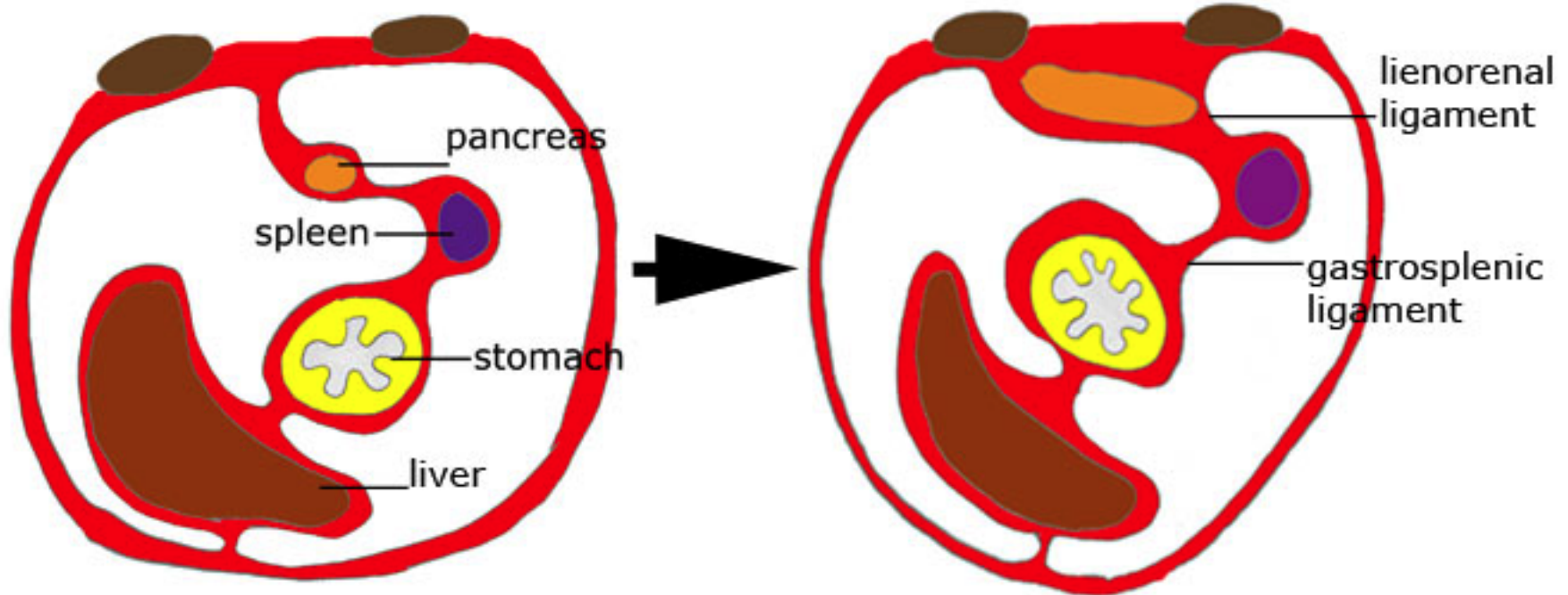
32 days

Transverse Section



脾臓も前腸からの膨らみとして形成

Abdominal Embryologyより



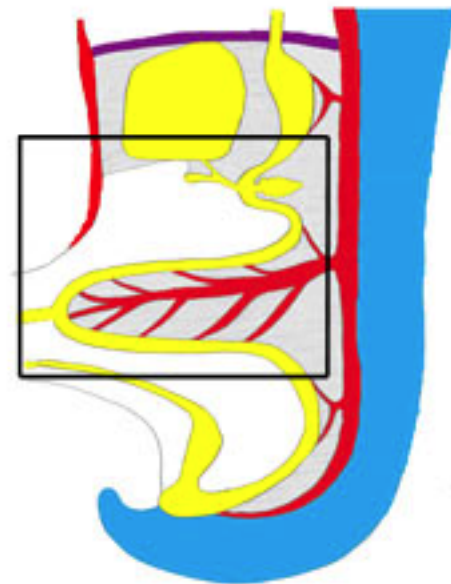
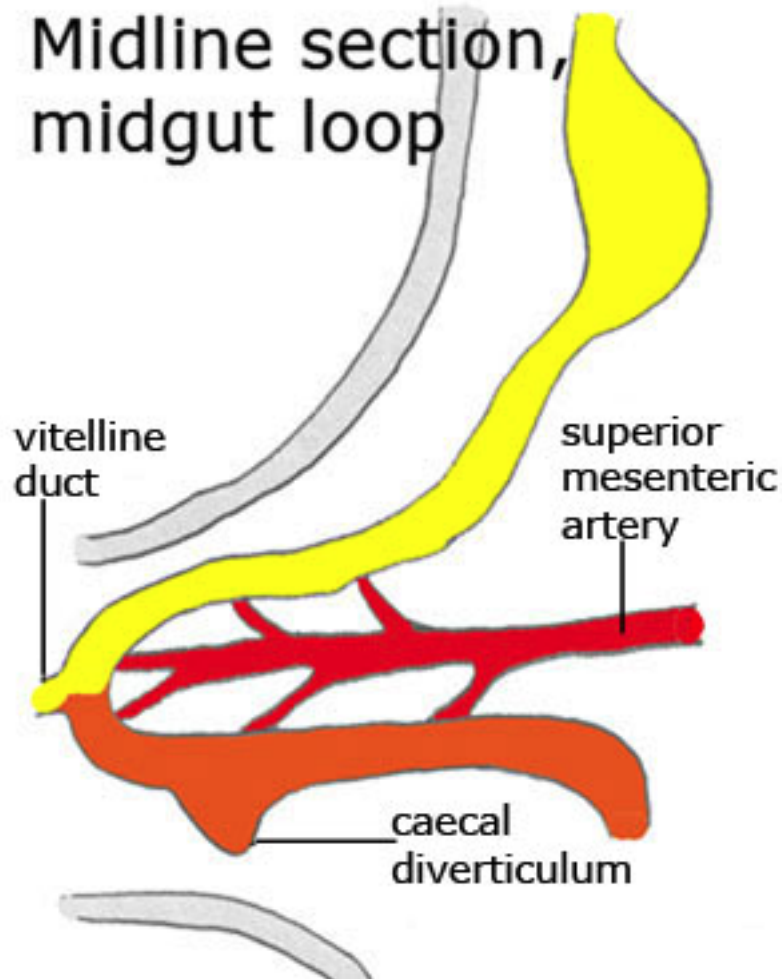
第14章まとめ（1）



- 第4週の折れたたまり→入れ子状の管状構造形成
 - 前腸 foregut
 - 中腸 midgut
 - 後腸 hindgut
- 前腸から
 - 咽頭（第16章で扱う）
 - 肺（第11章で扱った）
 - 食道 esophagus、胃 stomach、上部十二指腸 duodenum
- 上部十二指腸から
 - 肝憩室 hepatic diverticulum → 肝臓
 - 胆嚢憩室 cystic diverticulum → 胆嚢
 - 膵憩室 pancreatic diverticulum → 胆嚢管 + 膵臓
- 消化管の回転

中腸は一過性に体の外にある

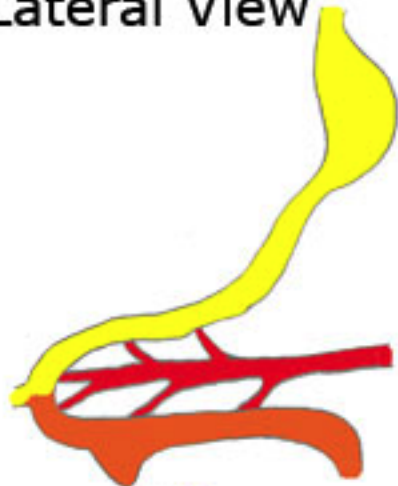
Abdominal Embryologyより



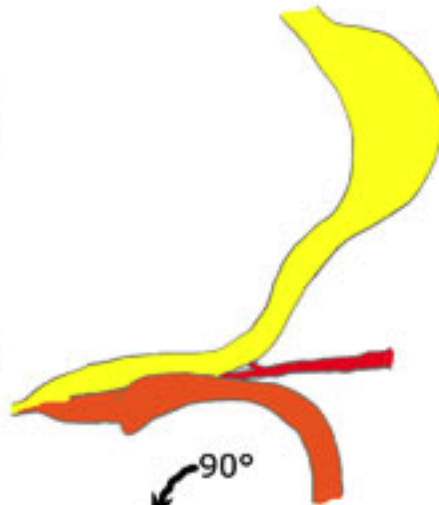
中腸も回転する

Abdominal Embryologyより

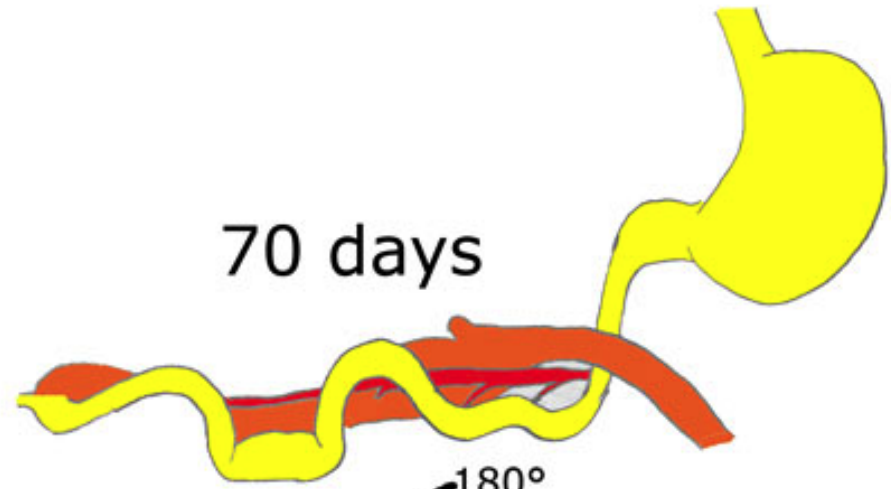
Lateral View



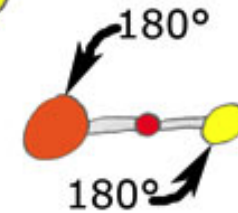
42 days



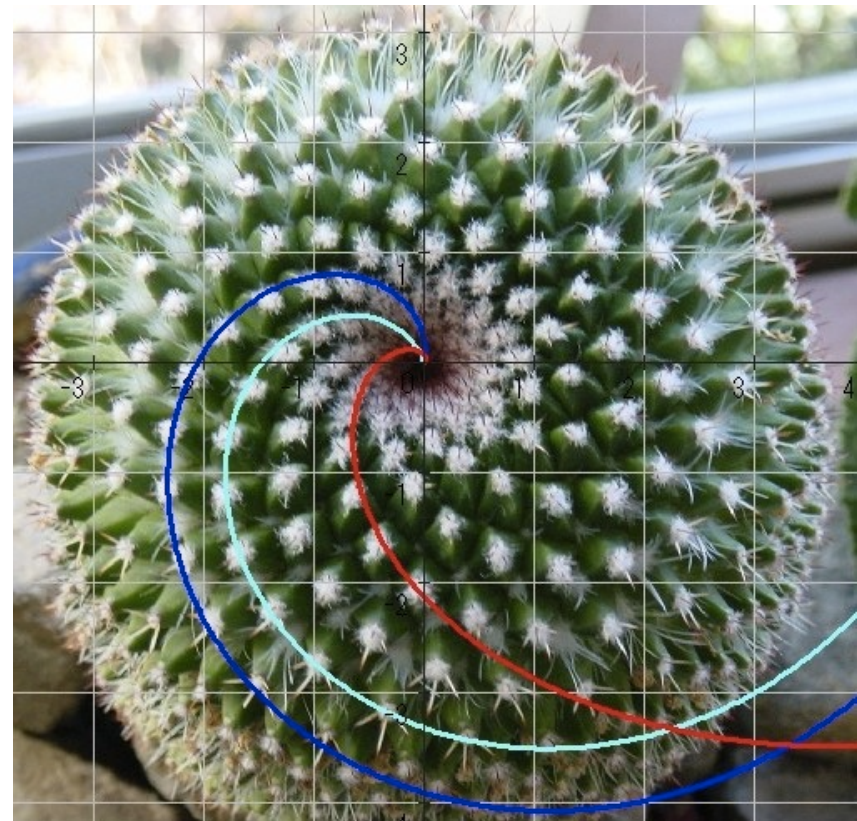
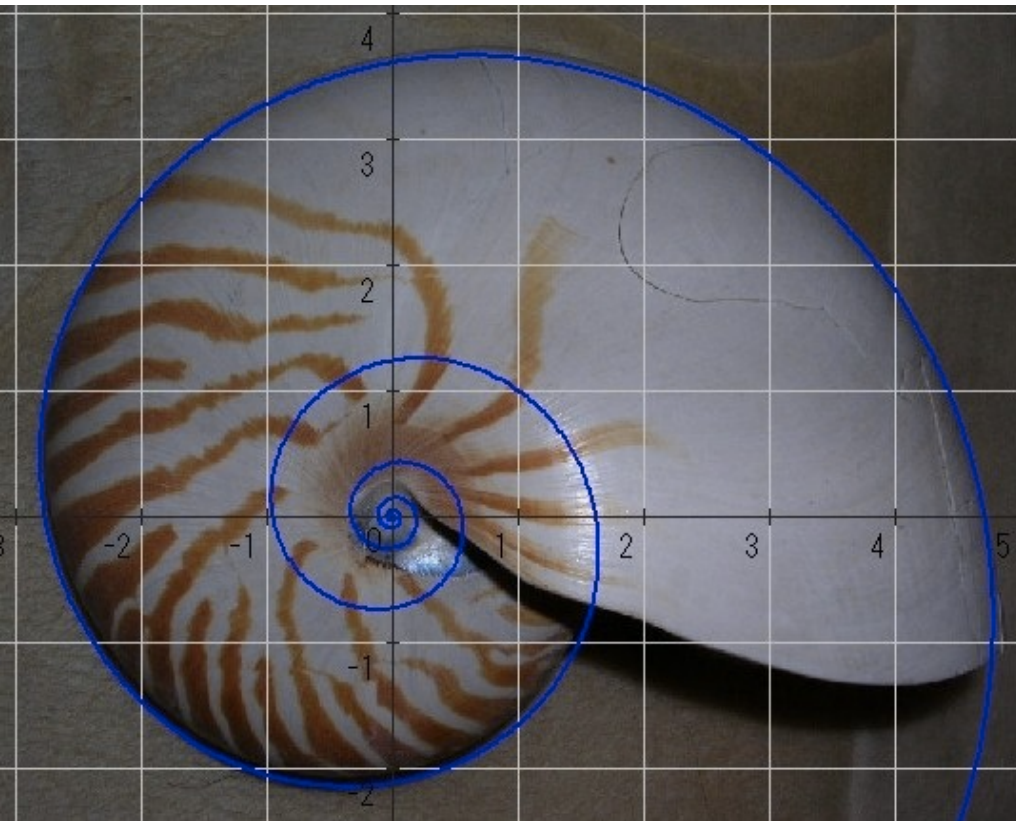
50 days



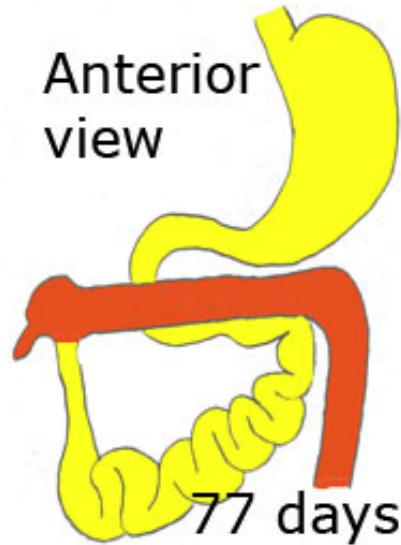
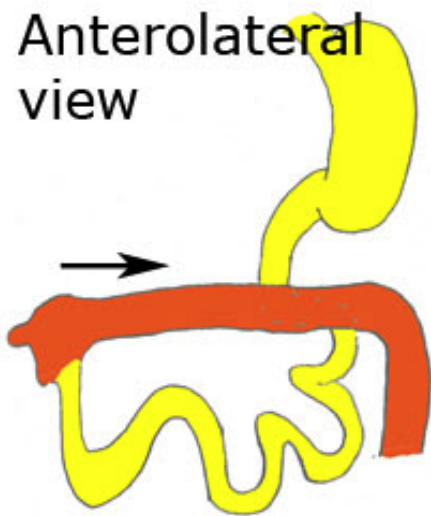
70 days



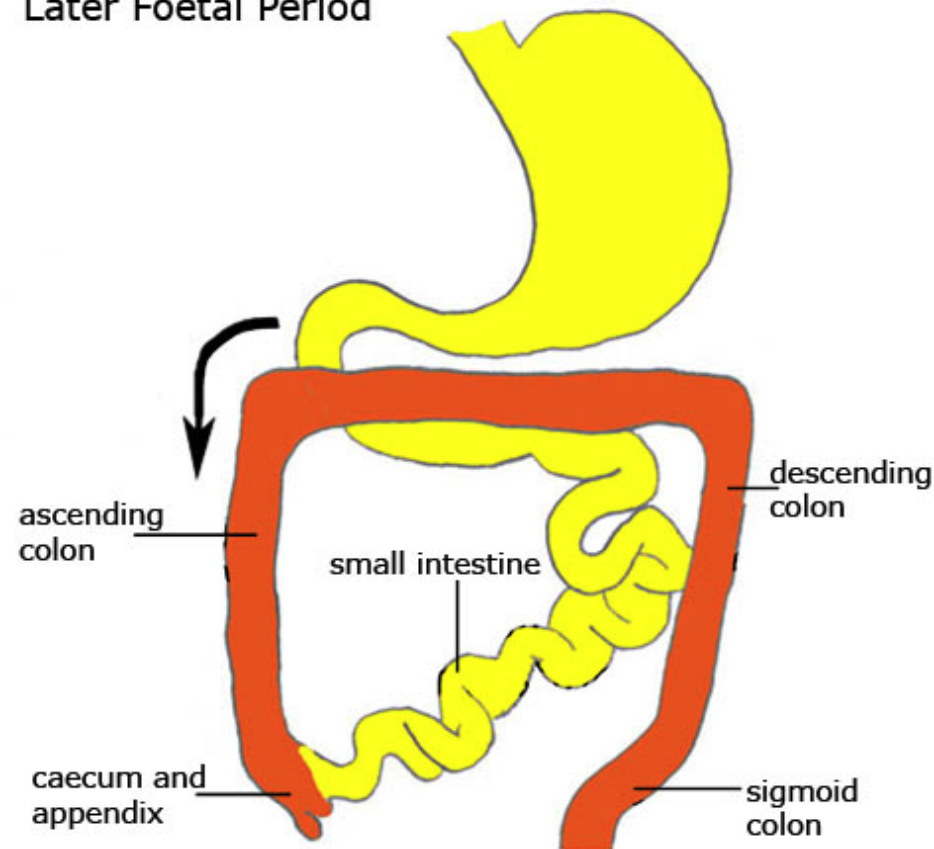
らせん＝生物のデザインの基本



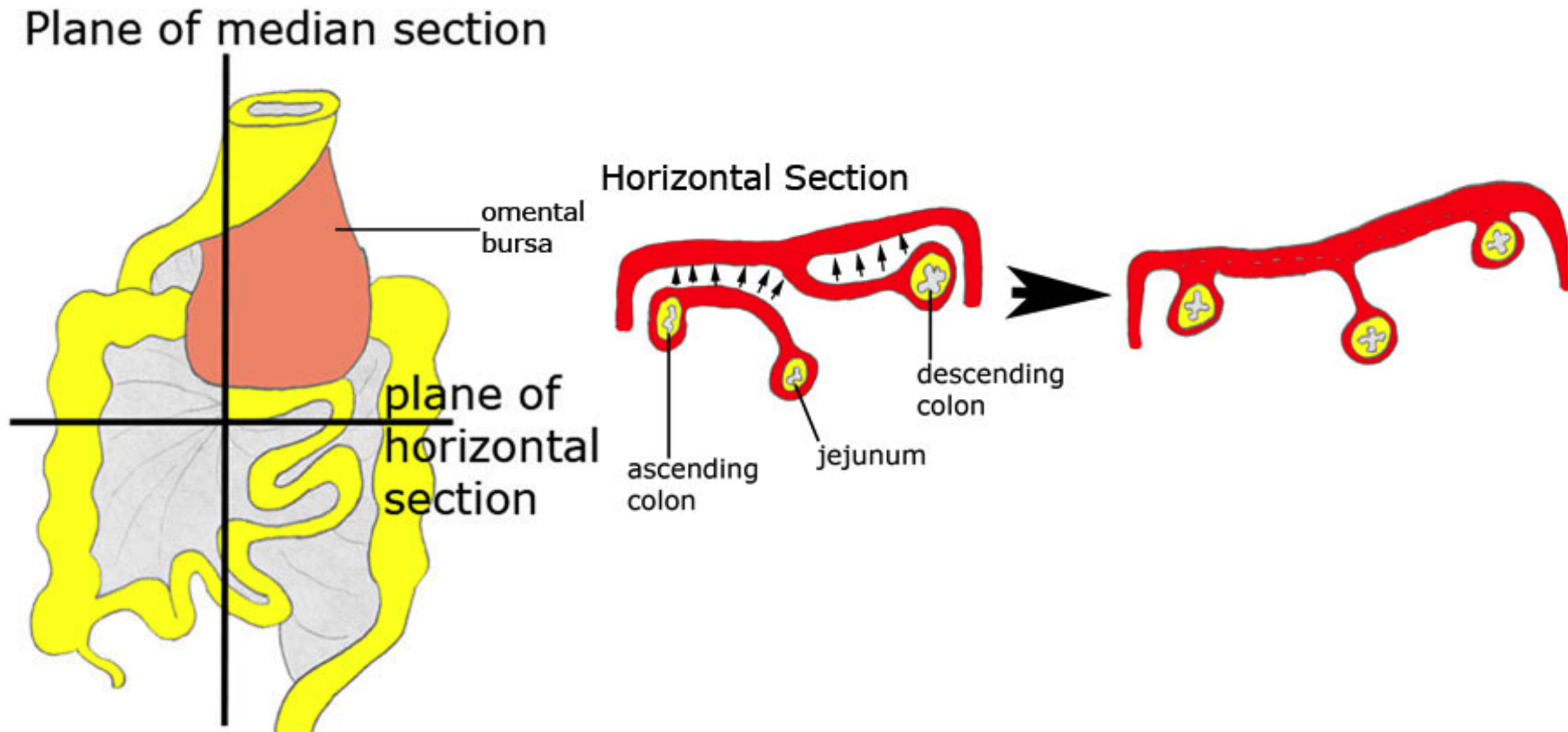
中腸も回転する



Later Foetal Period

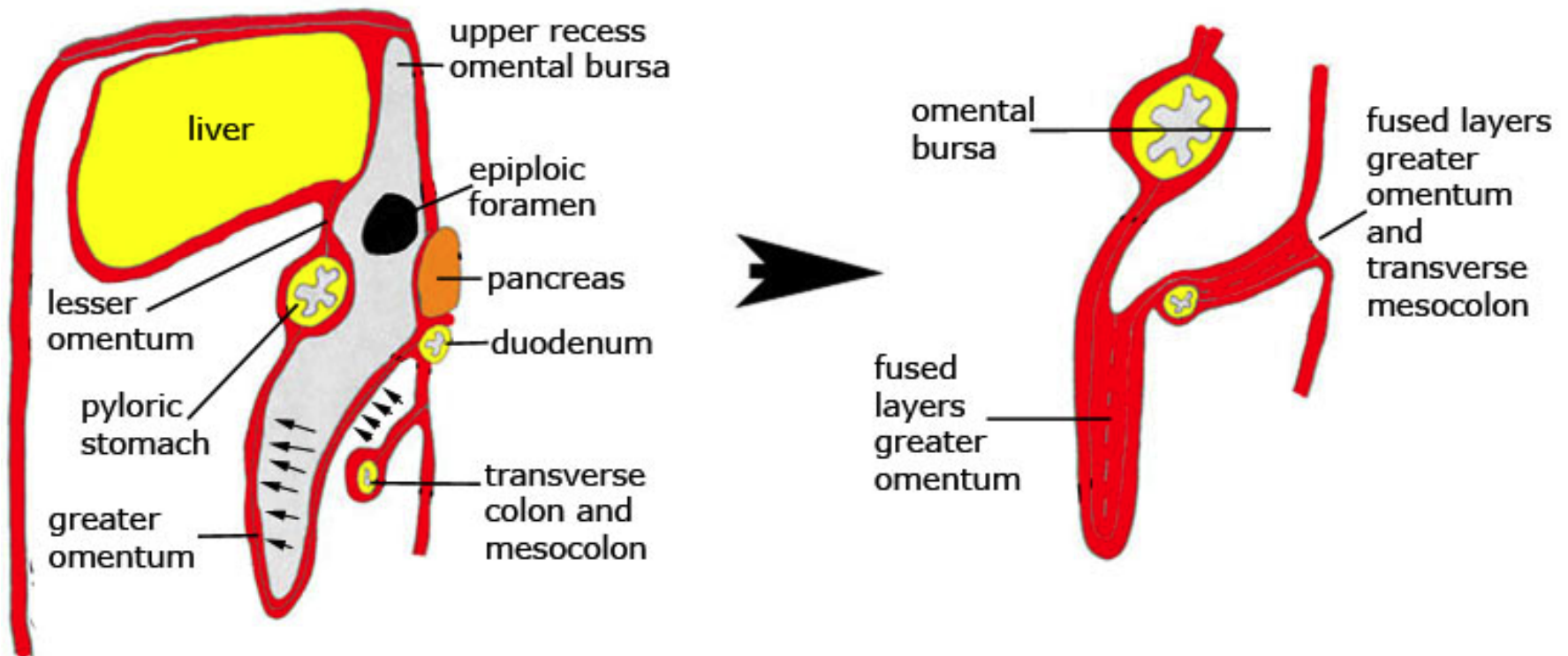


大網の形成

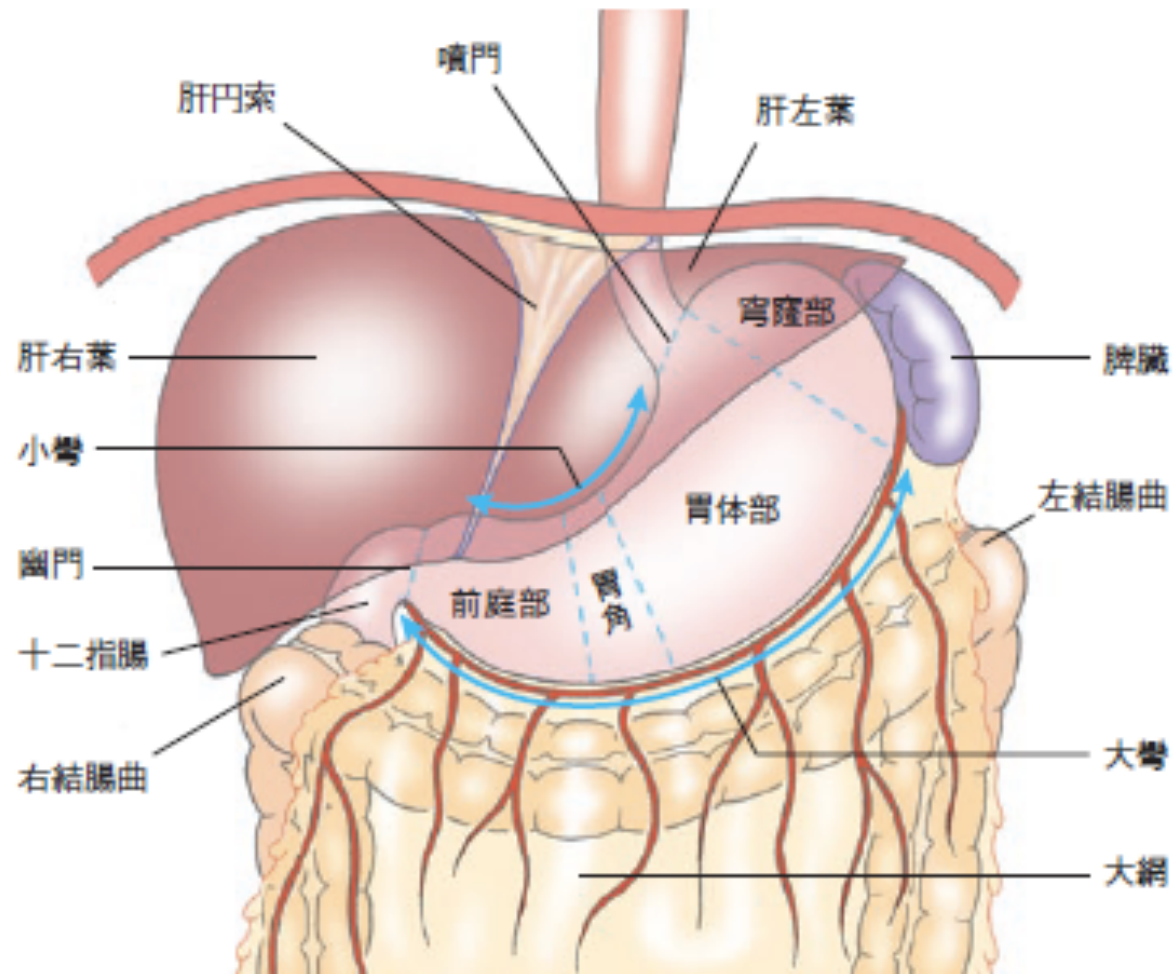
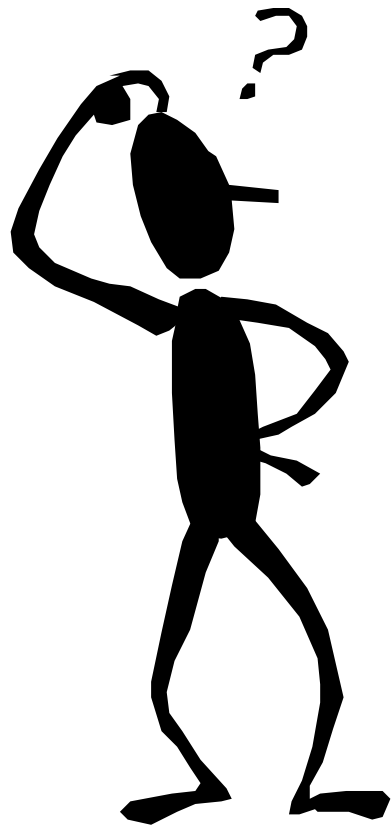


大網の形成

Median Section

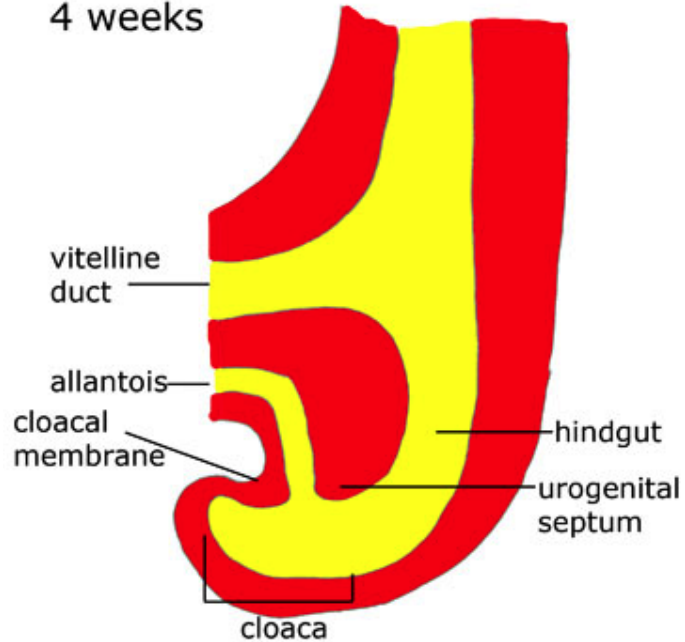


大網の意義？

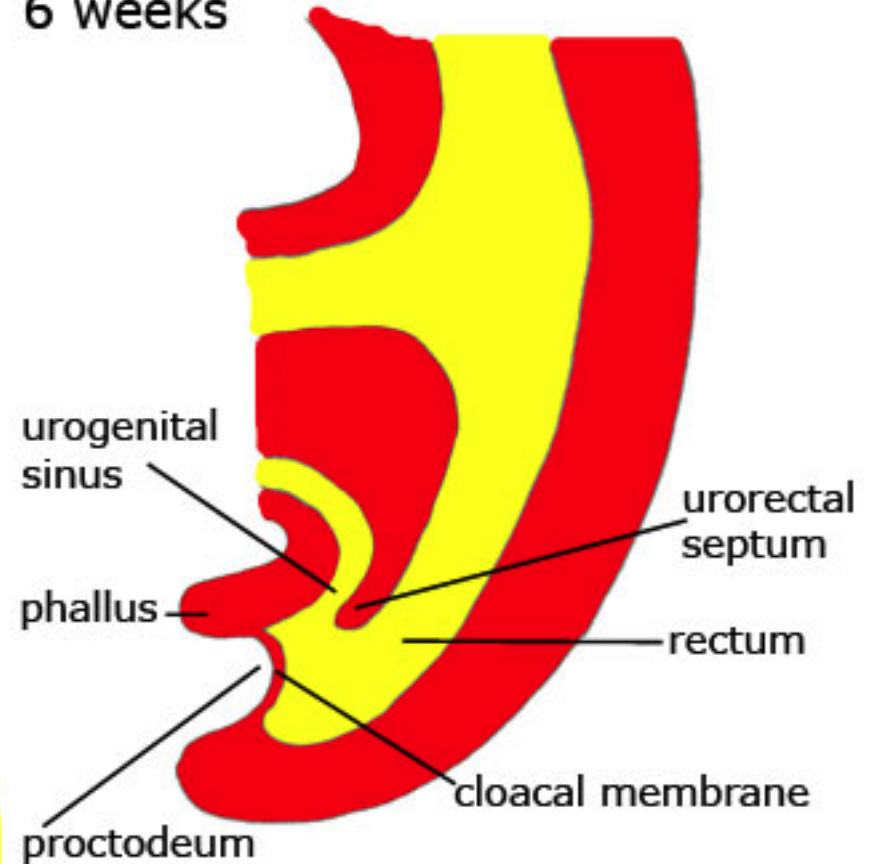


後腸の発生

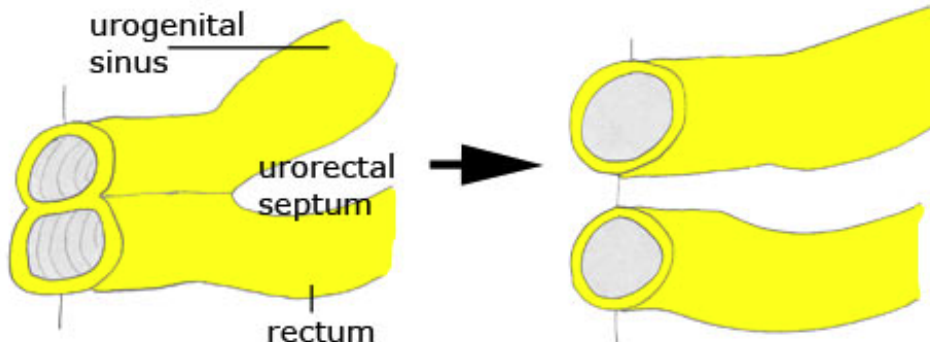
4 weeks



6 weeks



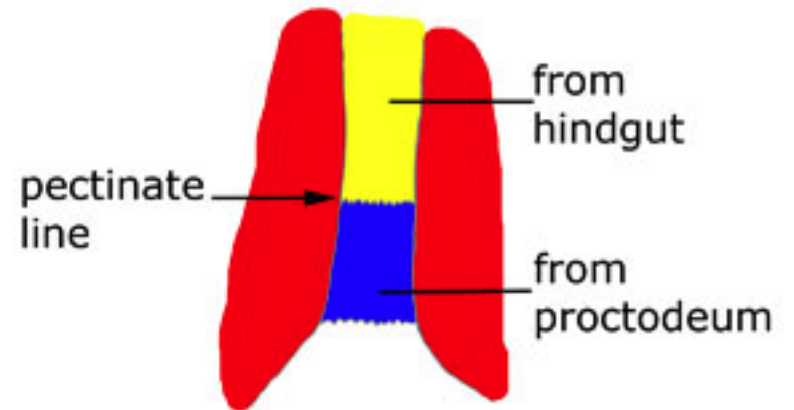
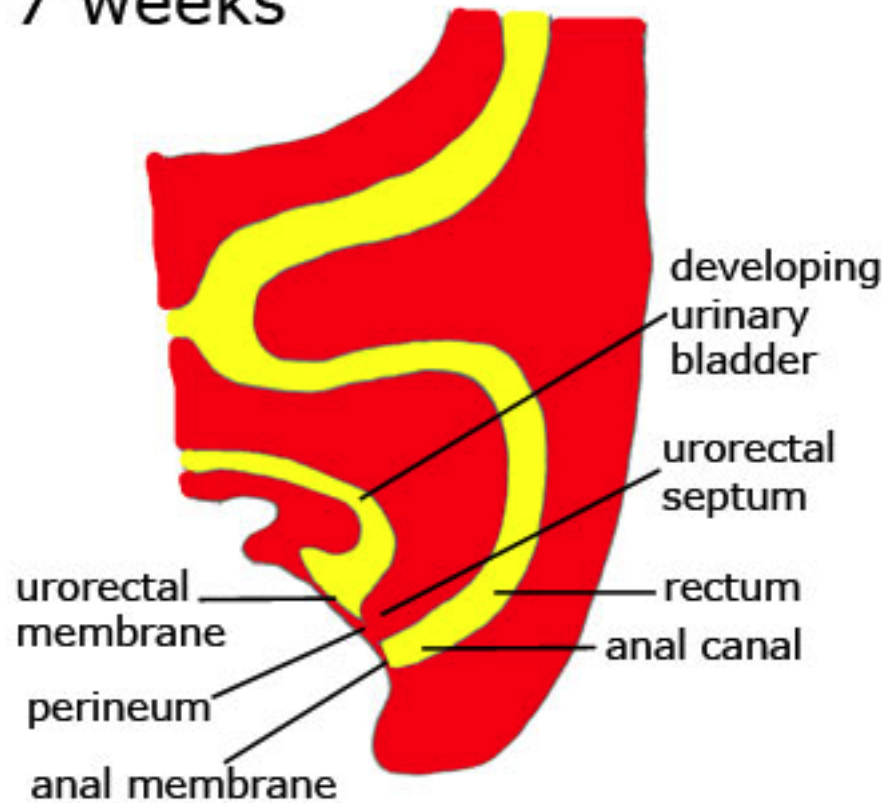
Partitioning at Cloacal Membrane



Abdominal Embryologyより

直腸と肛門

7 weeks



第14章のまとめ（2）



- 中腸から形成される器官
 - 下部十二指腸 duodenum
 - 空腸 jejunum
 - 回腸 ileum →回転
 - 盲腸 cecum
 - 上行結腸 ascending colon
 - 横行結腸 transverse colon (右2/3)
- 後腸から形成される器官
 - 横行結腸 transverse colon (左1/3)
 - 下行結腸 descending colon
 - S字結腸 sigmoid colon
 - 直腸 rectum
- 排泄腔 cloaca
 - 外胚葉との接点

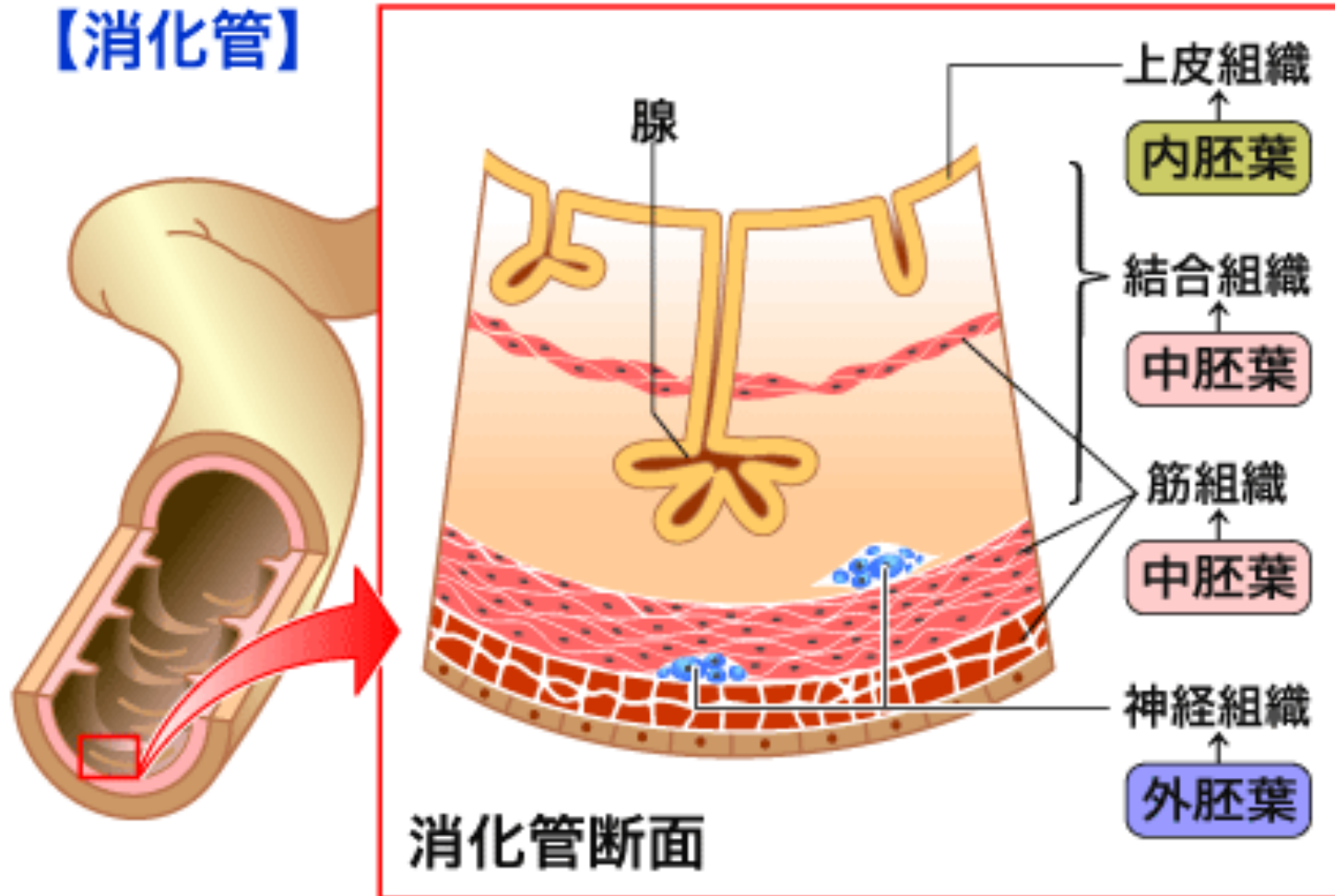
第14章のまとめ（3）



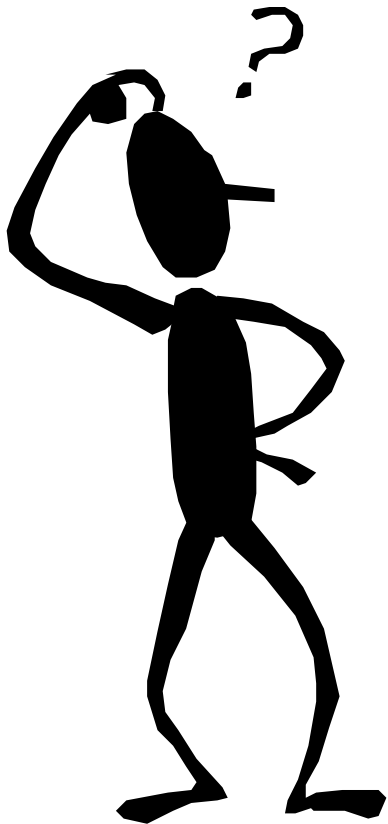
- 消化管の組織構築
 - 内胚葉と中胚葉の組織間相互作用
 - 前後軸に沿ったパターン化
 - 神経堤細胞により腸管神経叢形成



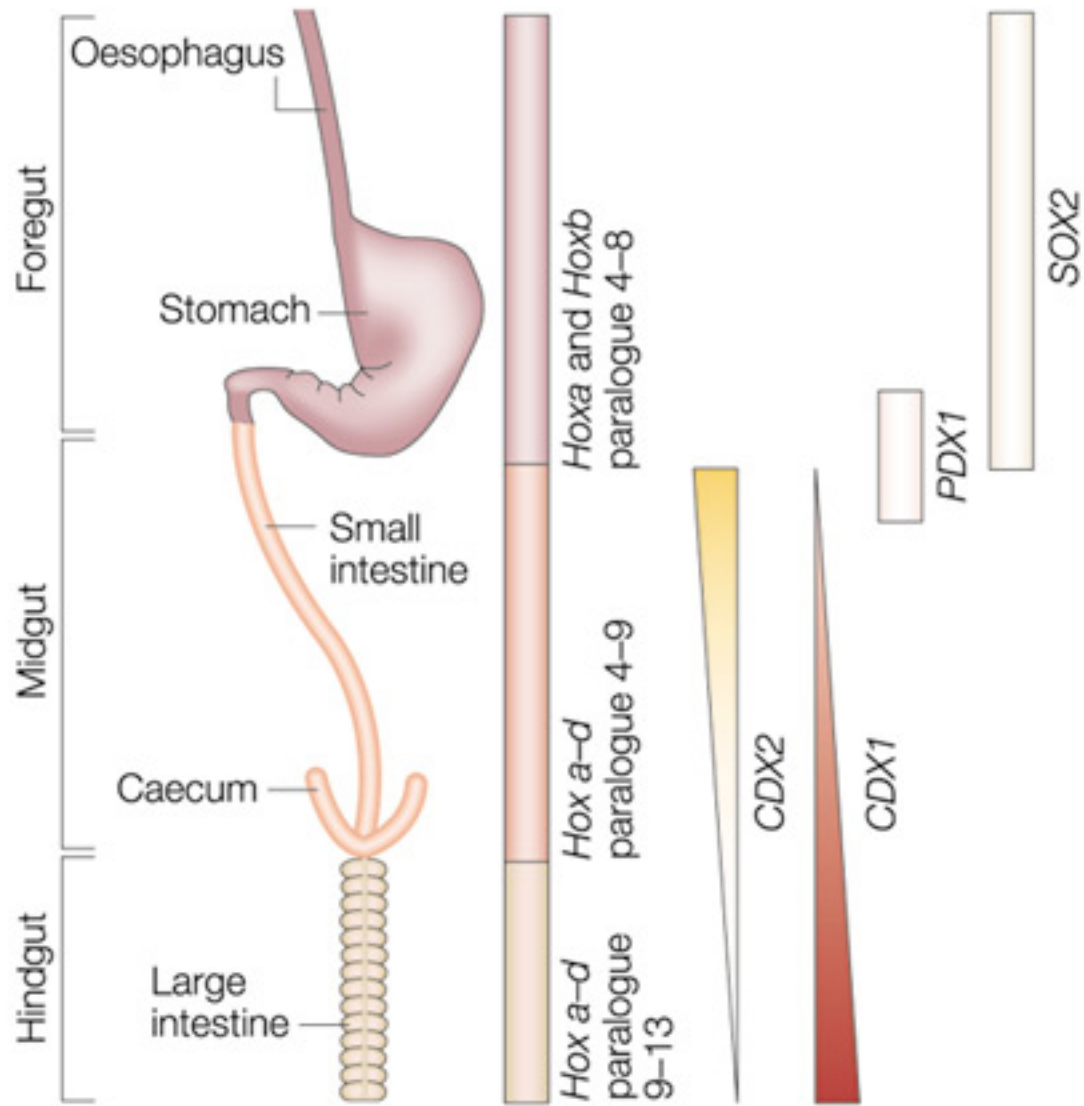
消化管は内胚葉（上皮）だけで構成される訳ではない



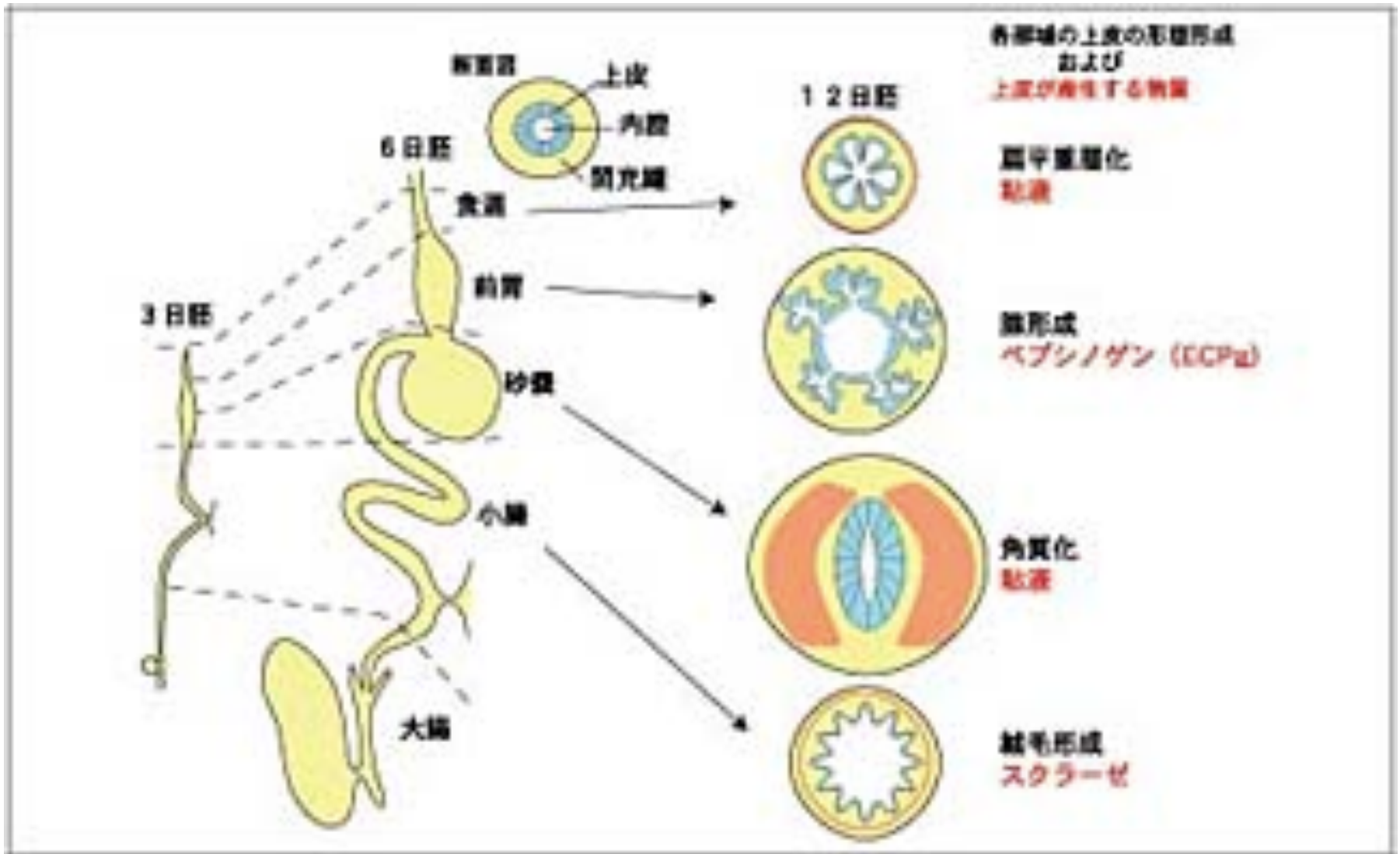
なぜ消化管の部位ごとに
組織構築が異なるのか？



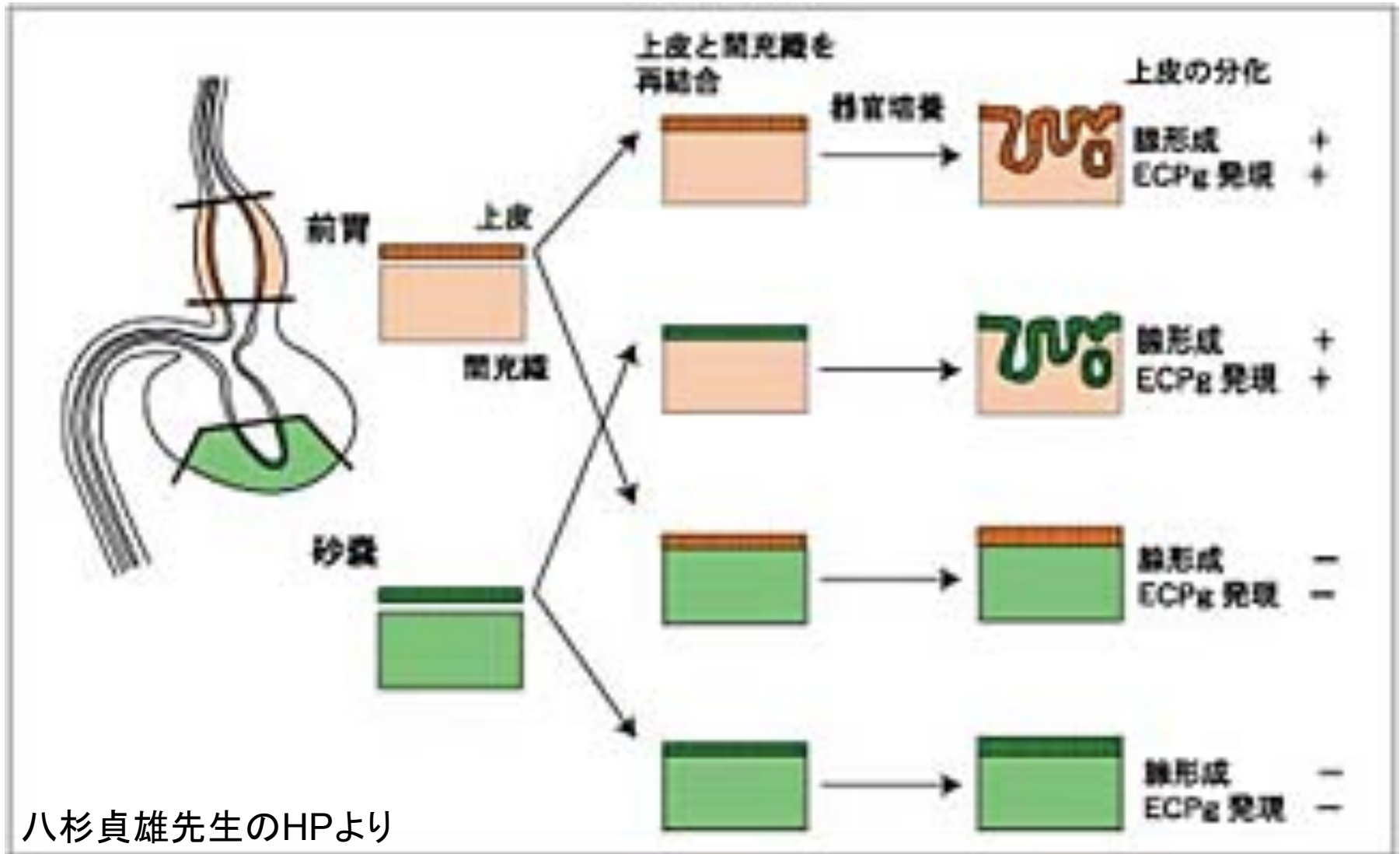
消化管の領域特異化に関わる遺伝子



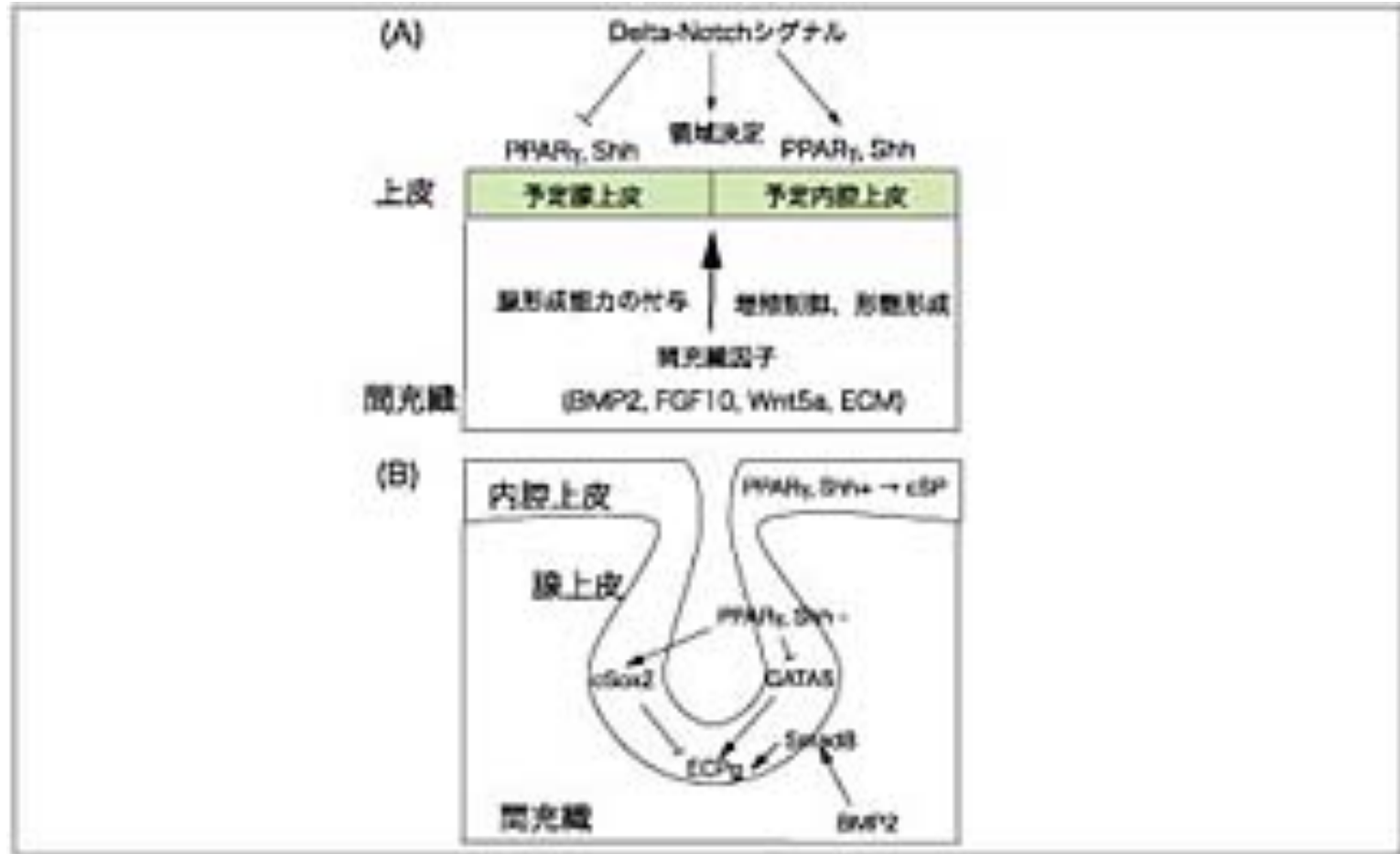
上皮の発生運命は間葉によって決定される



上皮の発生運命は間葉によって決定される



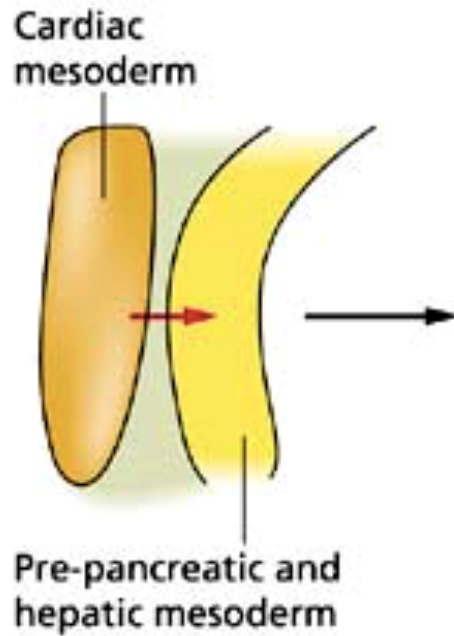
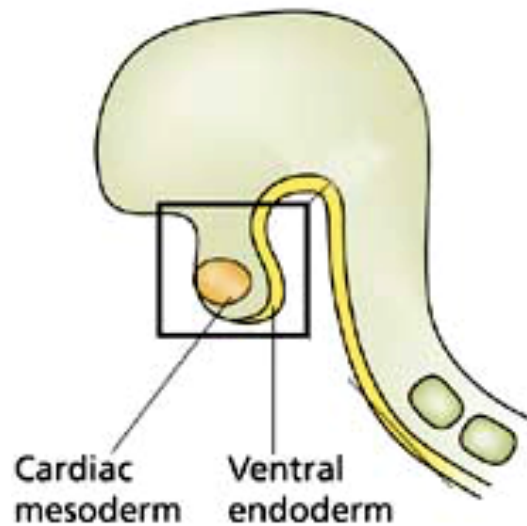
誘導に関わる因子たち



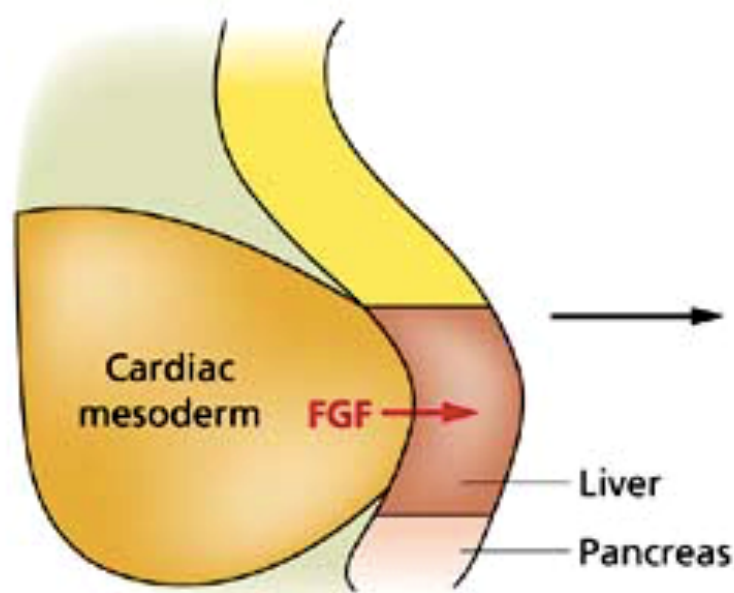
肝臓の発生

肝原基の形成

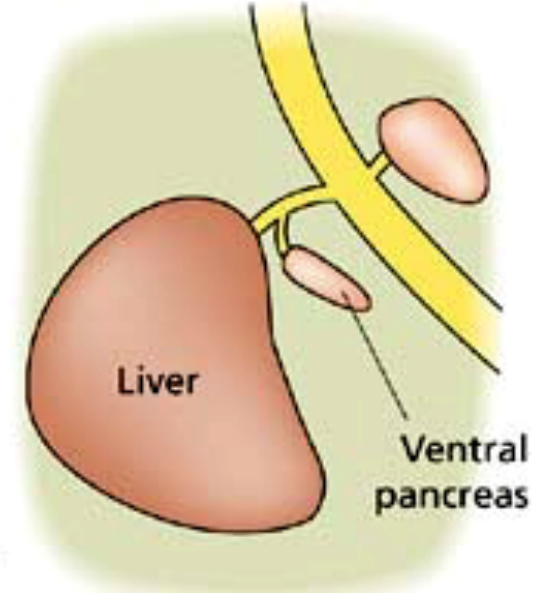
心臓中胚葉、横中隔間葉との相互作用



E7.5

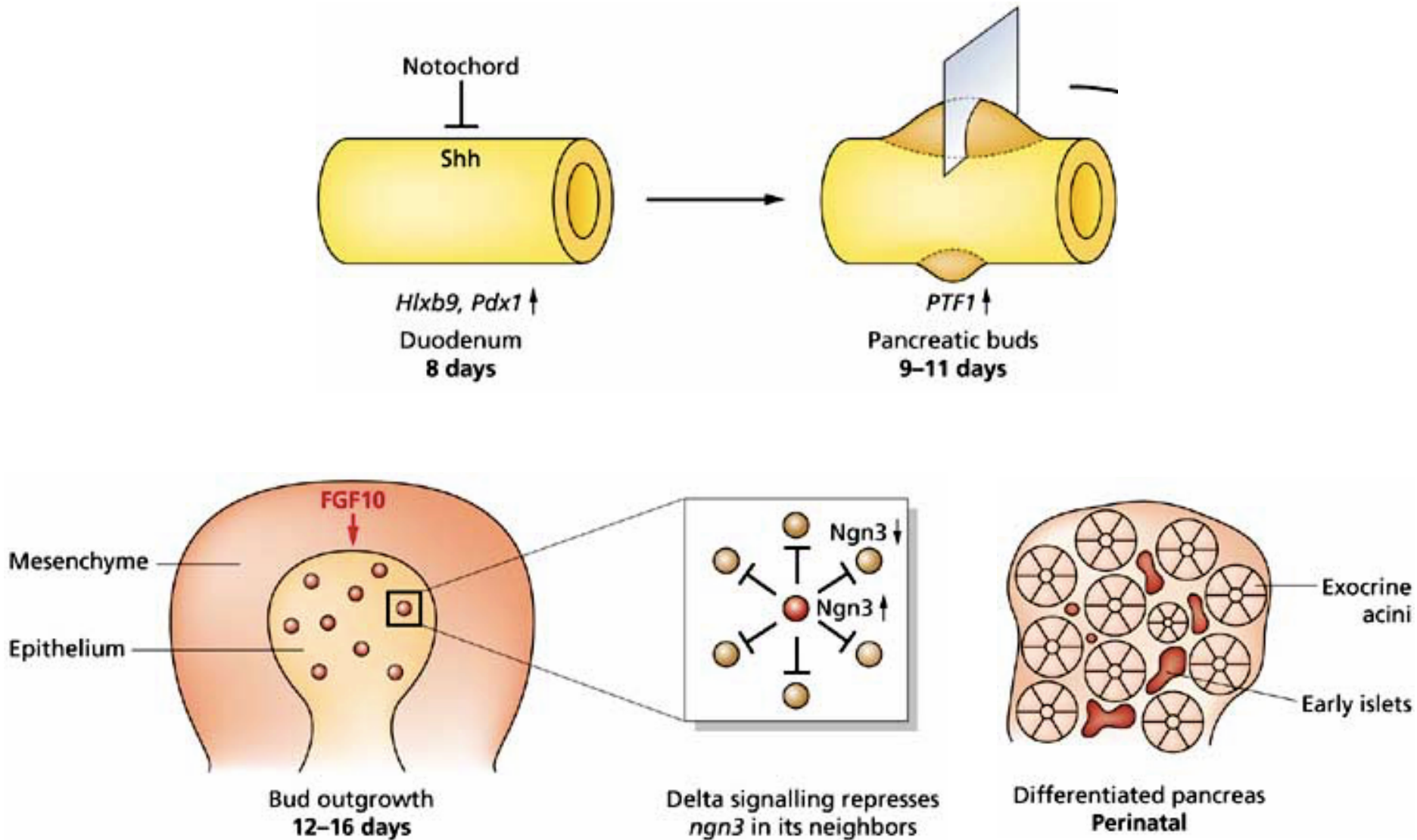


E8.5

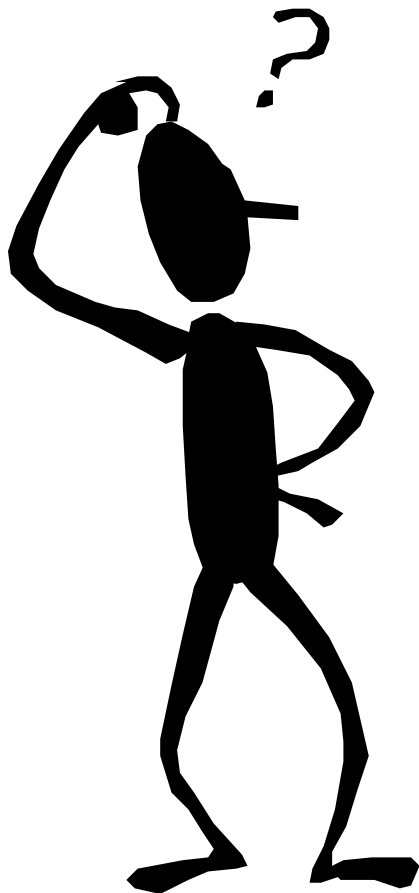


E11.5

膵臓の発生



人工臓器？



東北大学加齢医学研究所
山家智之先生のHPより

人工的な臓器をつくる！

こうしてiPS細胞がヒトの肝臓になる

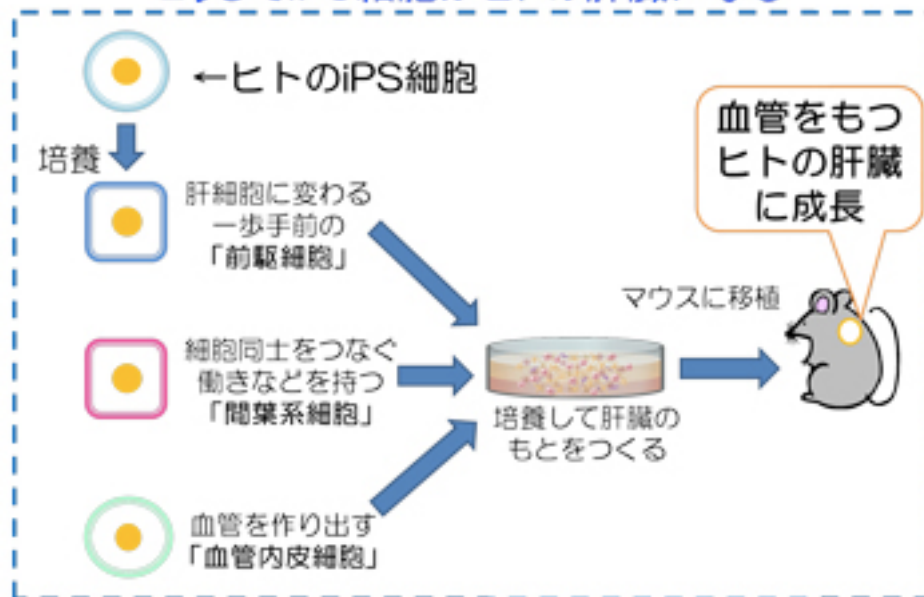


写真2 ミニ肝臓



写真提供：横浜市立大学・谷口英樹教授

横浜市立大学の谷口英樹教授はヒトのiPS細胞からミニ肝臓を作ること成功した

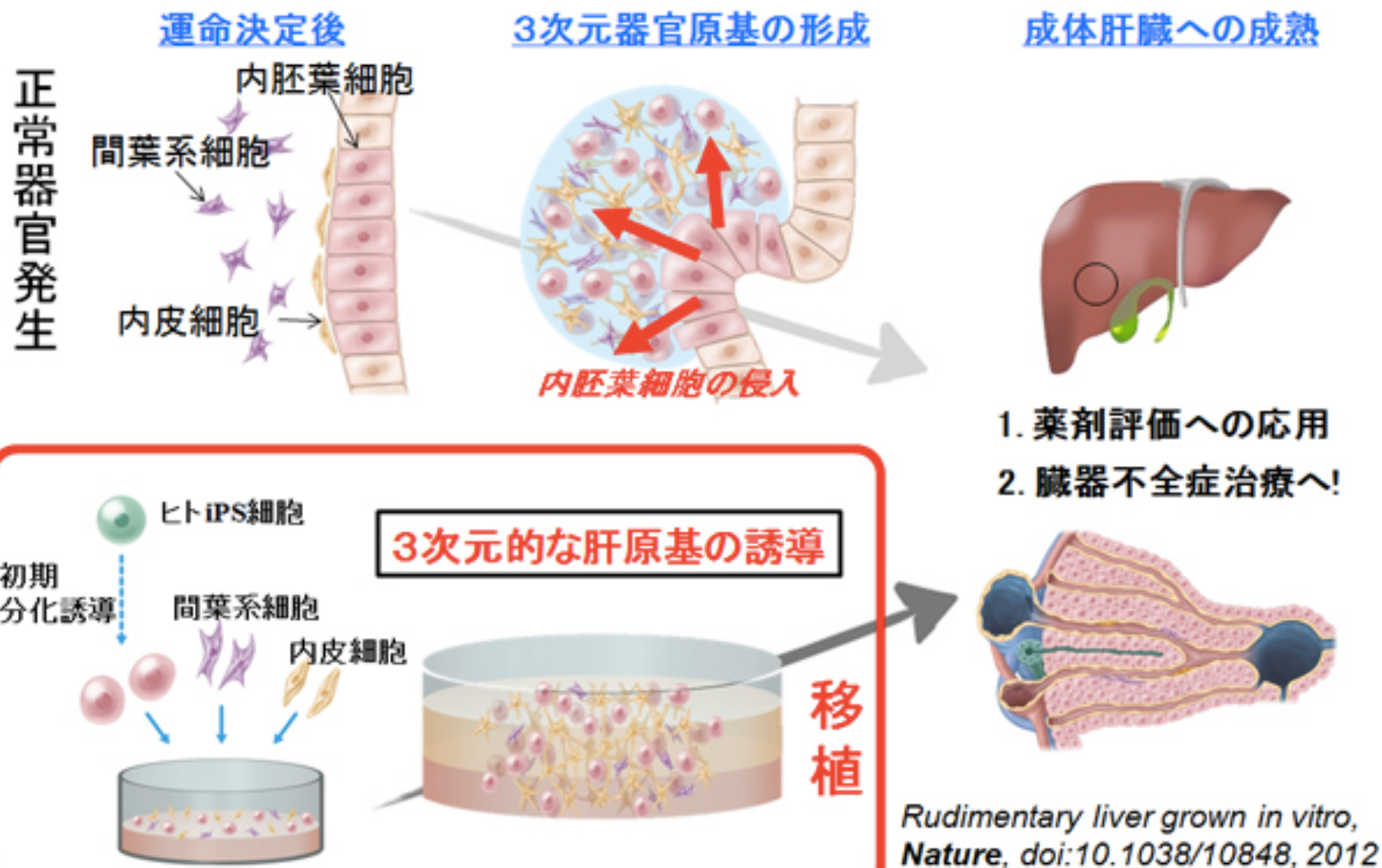
http://www.yokohama-cu.ac.jp/univ/pr/press/130701_ips.html

大人のための

最先端 理科



発生初期プロセスの再現によるヒト臓器構成系を開発

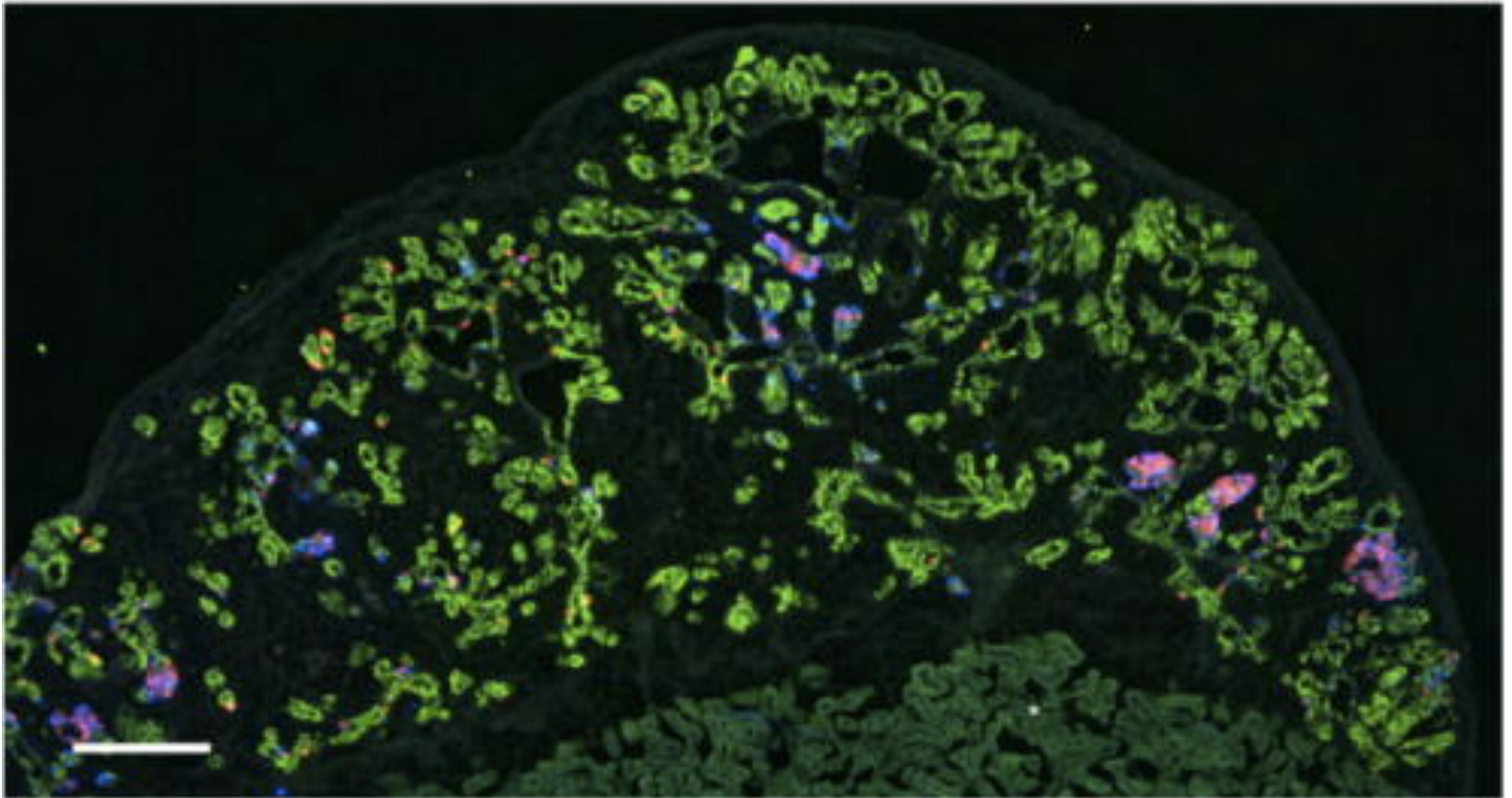


谷口英樹, 武部貴則「ヒト組織・臓器の作成方法」PCT出願: PCT/JP2012/074840

http://www.yokohama-cu.ac.jp/univ/pr/press/130701_ips.html

iPS細胞から膵臓を作る

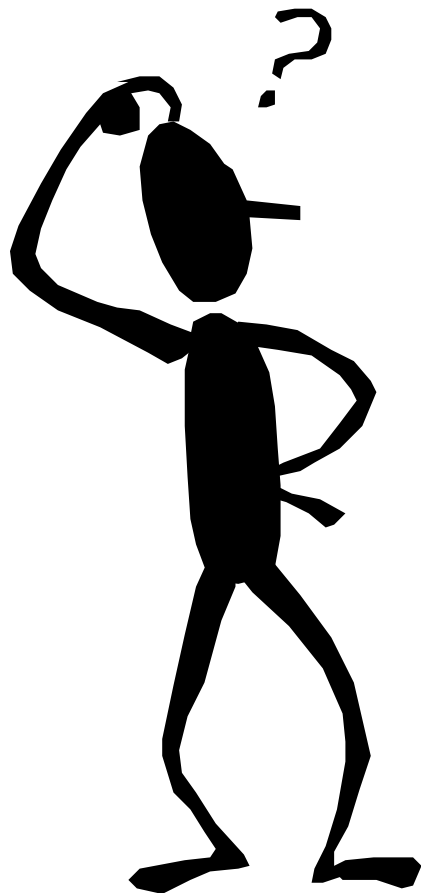
ヒトES細胞由来の膵組織



作製した膵芽細胞の移植30日後の膵臓組織

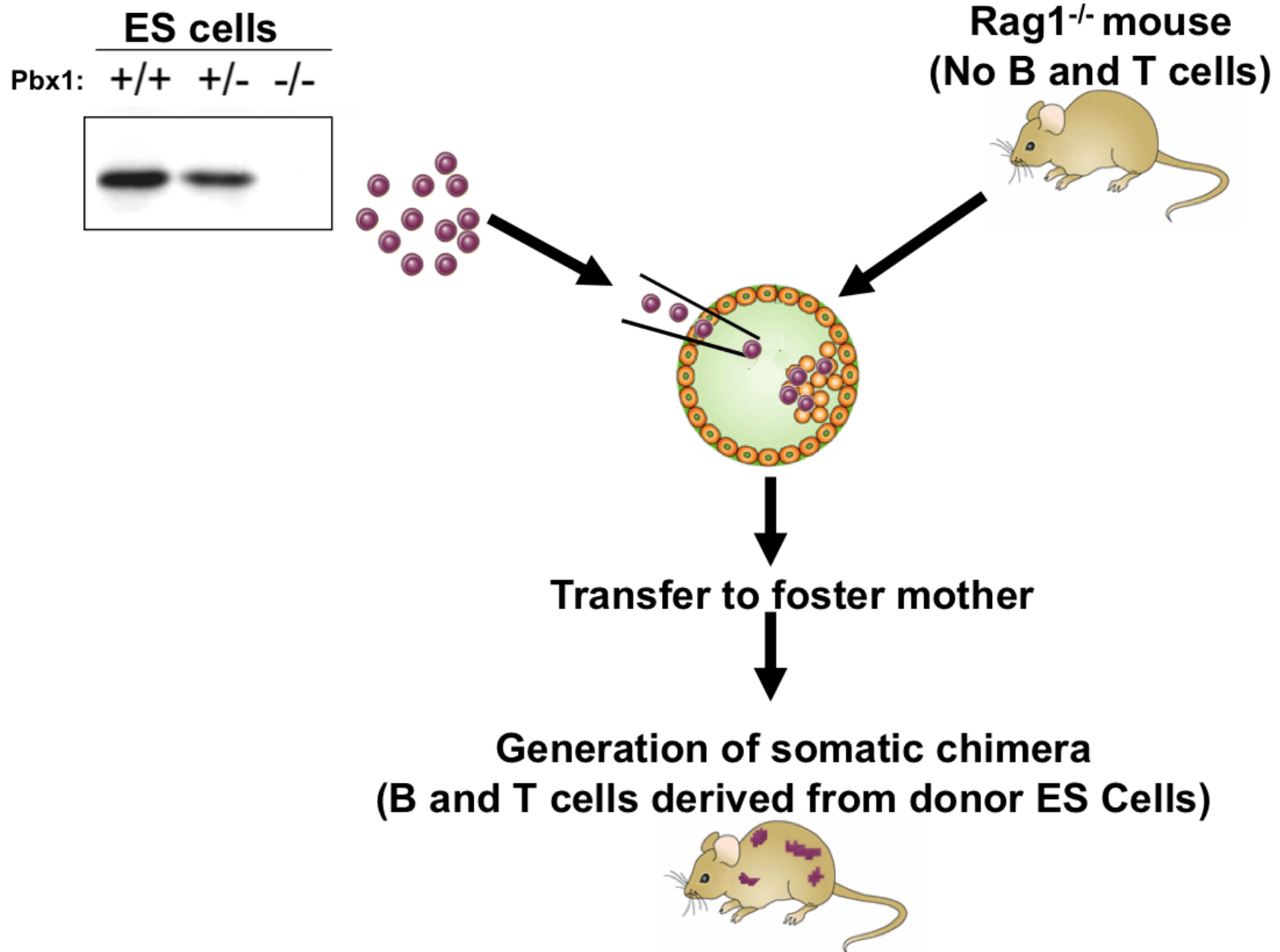
赤色: インスリン産生細胞、青色: グルカゴン産生細胞、緑色: 膵前駆細胞。

もっと大きな臓器を作れないか？



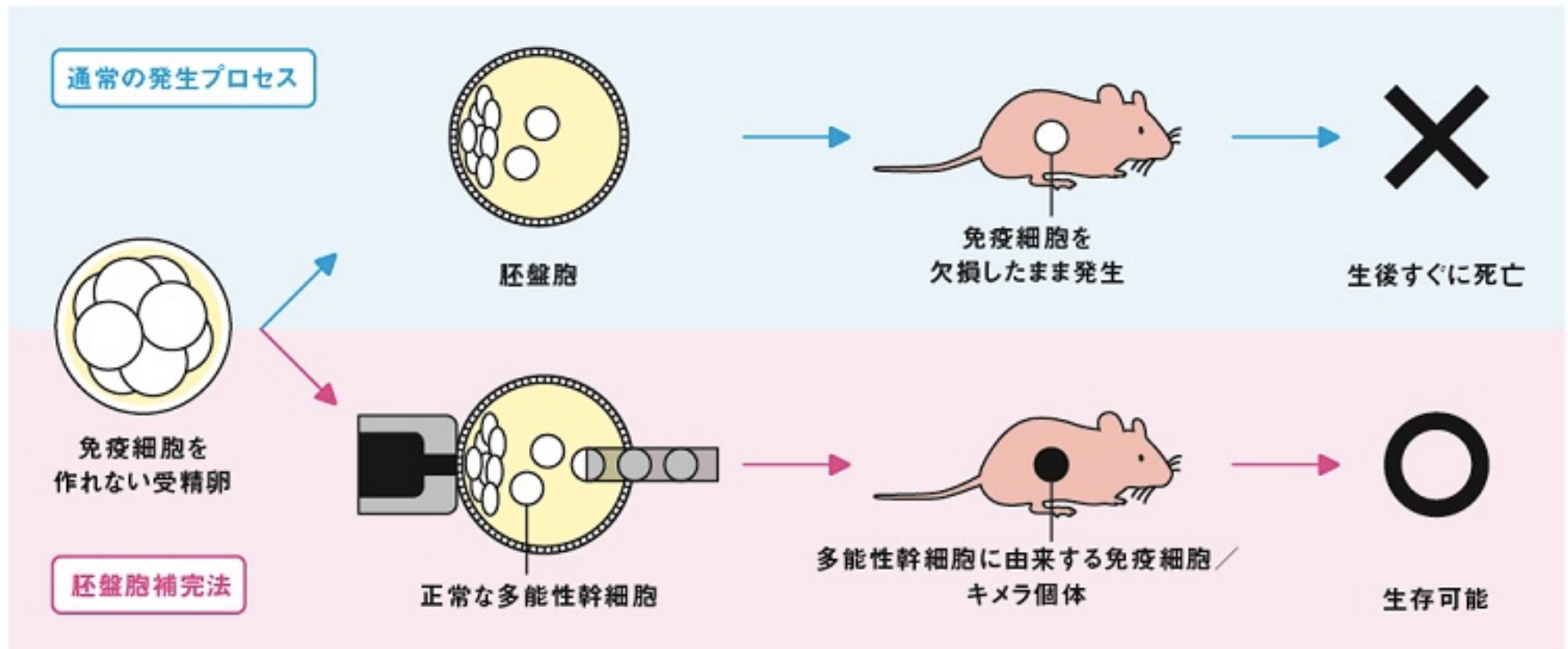
Howの研究？

胚盤胞補完法



胚盤胞補完法

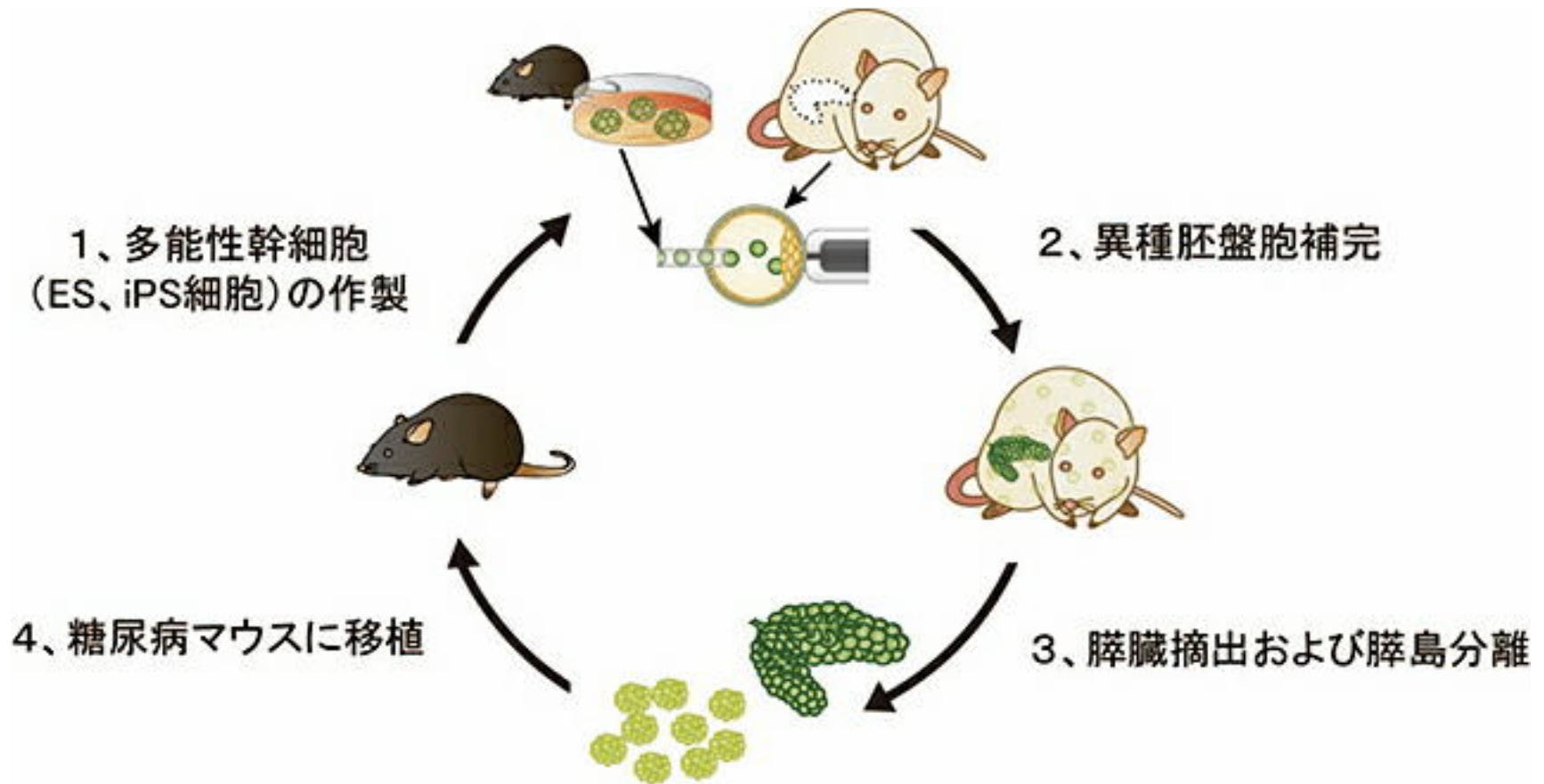
ES細胞／iPS細胞を用いてマウスの体内で膵臓を作る



U Tokyo Researchより
2016年4月15日

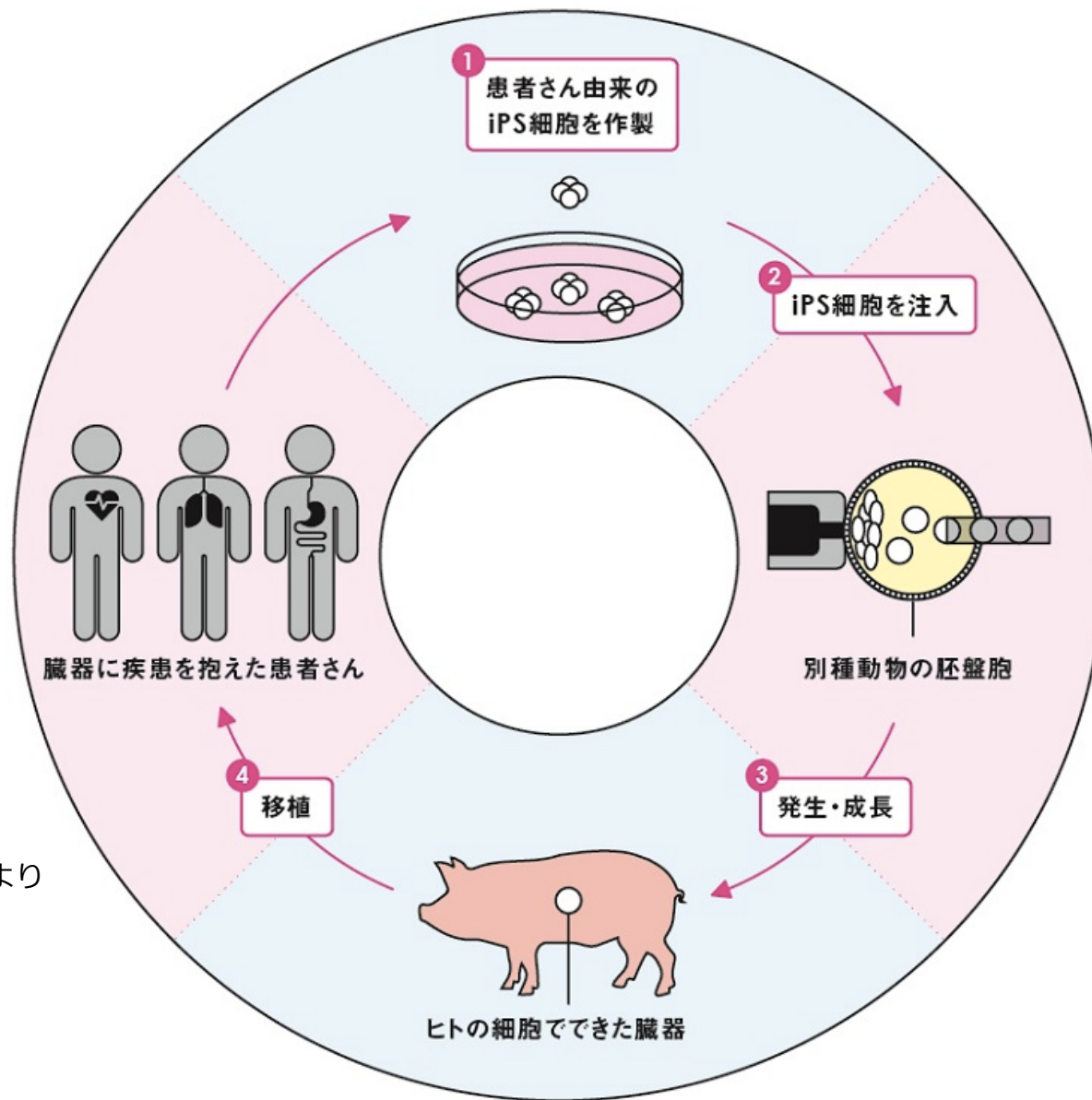
すでに糖尿病モデルマウスに正常な膵臓を作らせ治療成功

移植した膵臓でマウスの糖尿病を治す



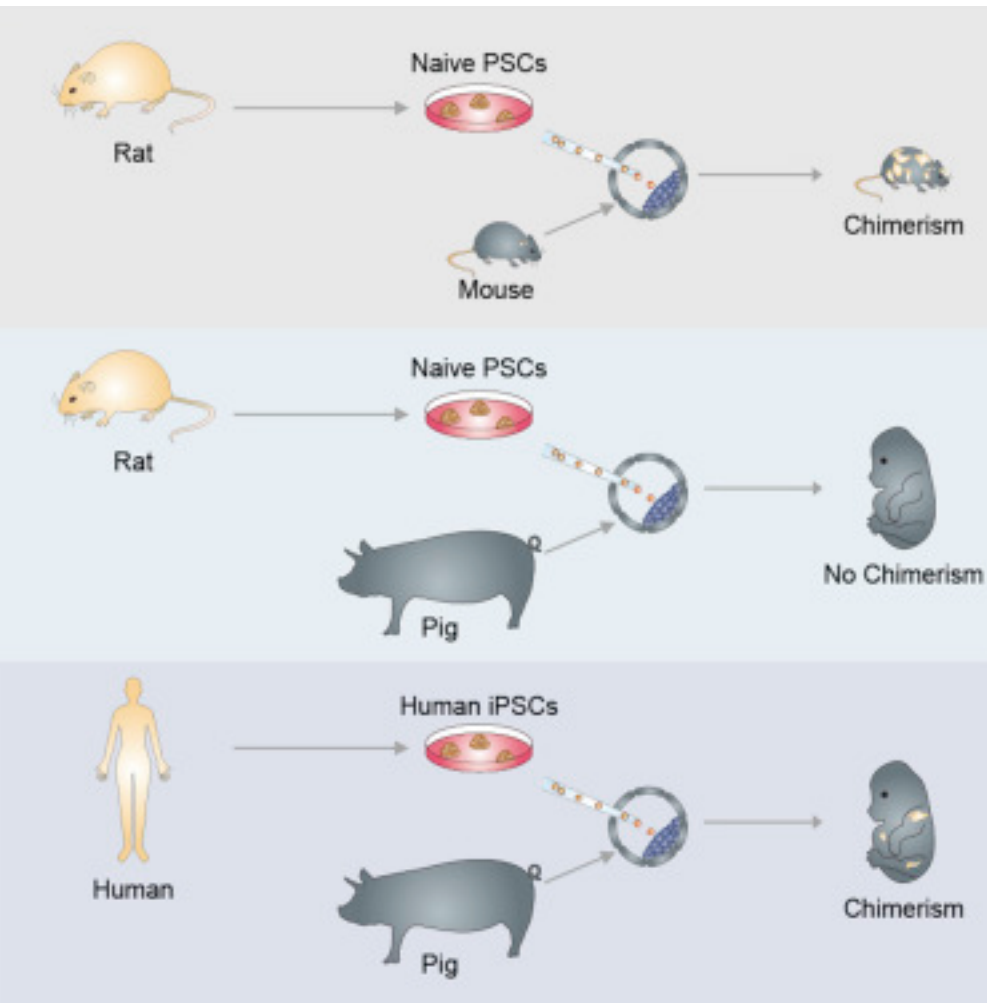
マウス(黒色)のiPS細胞などの多能性幹細胞を作製した後に、膵臓を欠損したラット(白色)の胚盤胞に注入し、ラット体内にマウスの多能性幹細胞から膵臓を作った(胚盤胞補完法)。この膵臓を摘出および膵島を分離し、糖尿病を発症したマウスに移植し治療を行った。

ブタの体内でヒトの臓器を作る

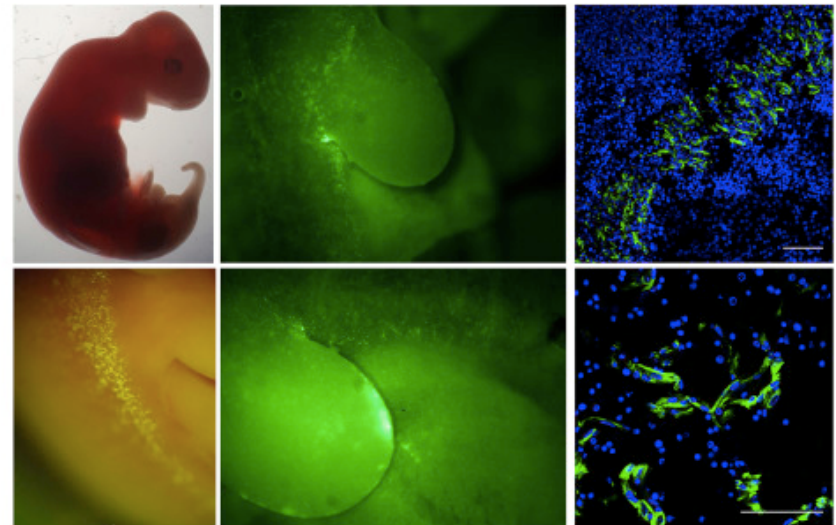


U Tokyo Researchより
2016年4月15日

ブタの体内でヒトiPS細胞由来の臓器を作るチャレンジ

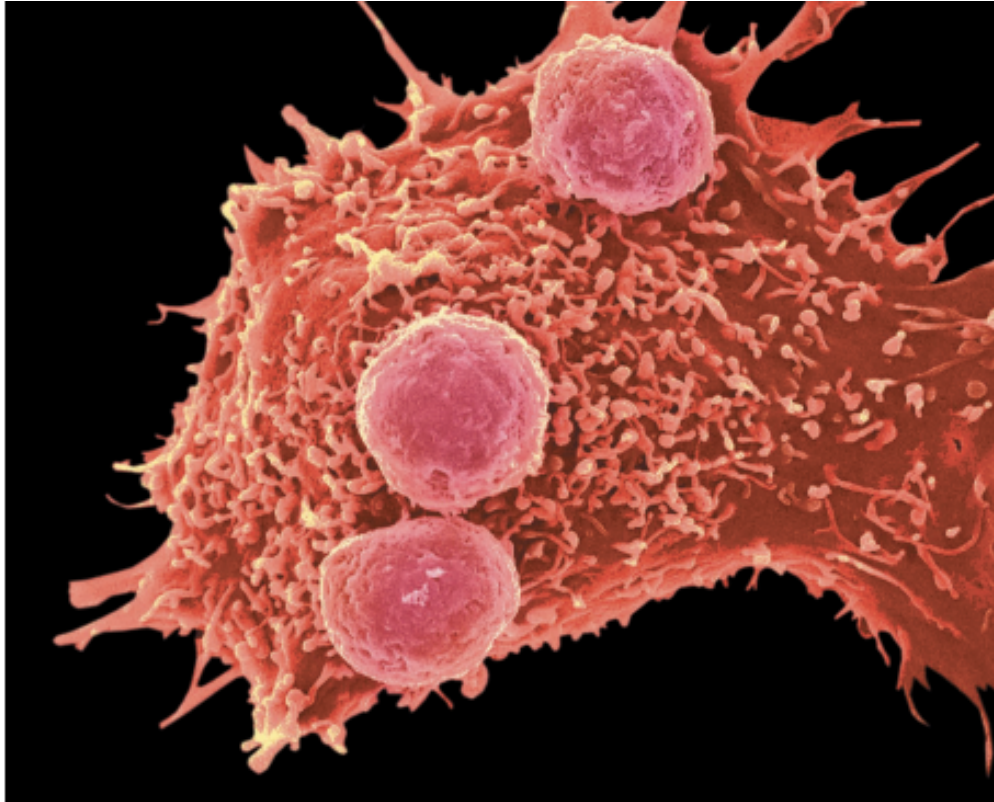


まだブターヒトキメラは成功とはいえない



Wu et al., Cell, 2017

ヒトへのゲノム編集技術の応用（中国の事例）



STEVE GSCHEISSNER/SP/L

Gene editing could improve the ability of immune cells (spherical) to attack cancer.

BIOTECHNOLOGY

CRISPR gene editing tested in a person

Trial could spark biomedical duel between China and US.

肺がん患者の免疫細胞にゲノム編集を施し、PD-1受容体遺伝子に変異を導入してから、患者体内に戻す試みが2016年8月に行われた。

2016年11月24日付Nature誌より

ヒトへの応用の倫理的問題

Nature ダイジェスト Vol. 12 No. 6 | doi : 10.1038/ndigest.2015.150625



「不老不死」「デザイナーベビー」

生命倫理についての議論が必須

ヒトiPS細胞からの生殖細胞作製、ヒト生殖細胞へのゲノム編集についての規制が必要ではないか？



<https://sites.google.com/a/jeffcoschools.us/designer-babies/history-of-designer-babies>

倫理的な問題？

- Whyの研究で確立された技術は、
- Howの研究・開発にも利用される
- Whyの研究を止めることはできないので（止めるべきではないが）
- その技術がHowの研究に用いられる場合には、
包含される倫理的課題にコンシャスであるべき