

医学部発生理学(1)：導入



東北大学副学長
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



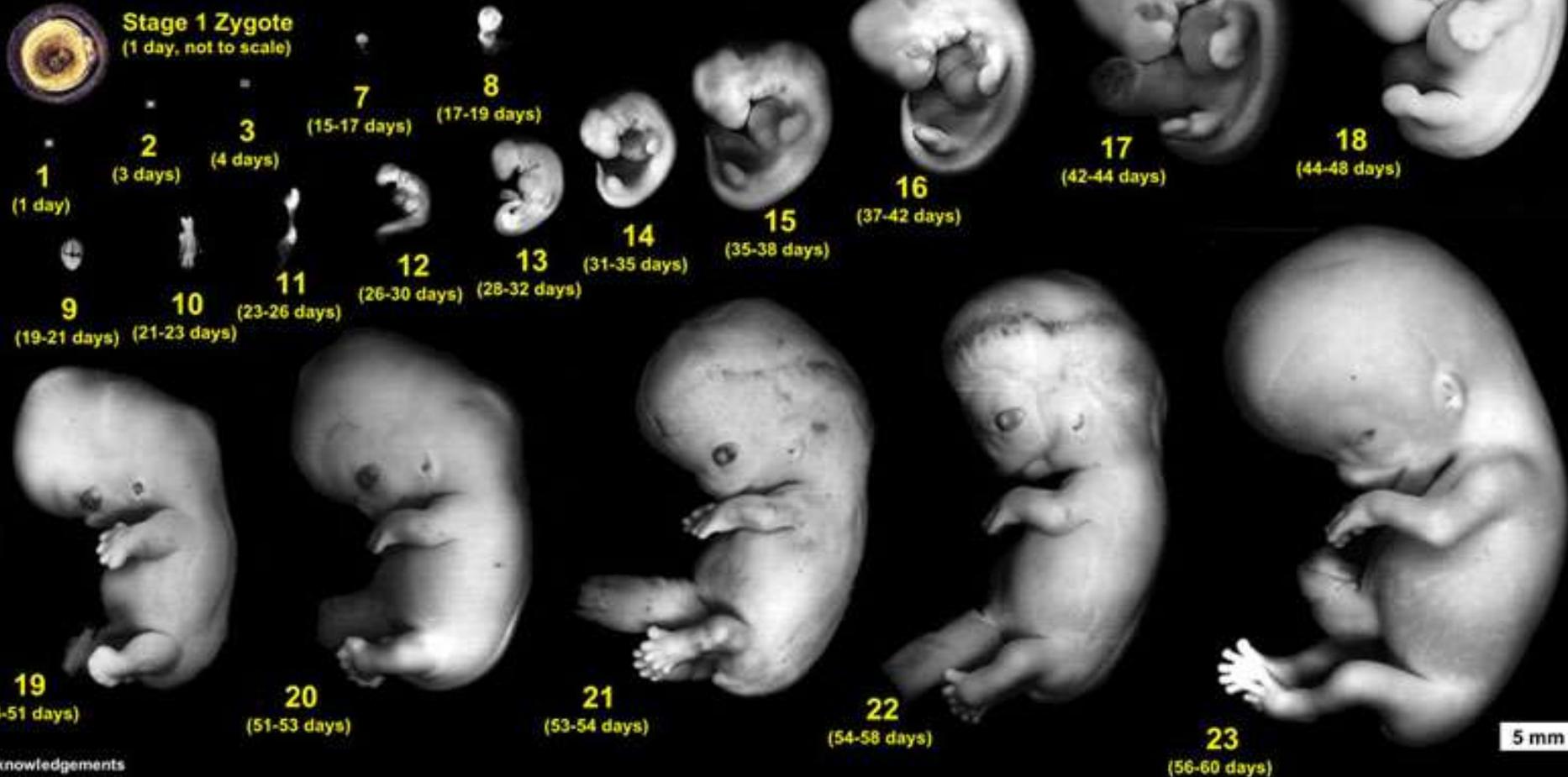
TOHOKU
UNIVERSITY

ヒトの初期発生



Carnegie Stages of Human Development

Dr Mark Hill, Cell Biology Lab, School of Medical Sciences (Anatomy), UNSW



Acknowledgements

Special thanks to Dr S. J. DiMarzo and Prof. Kohel Shiota for allowing reproduction of their research images and material from the Kyoto Collection and Ms B. Hill for image preparation.

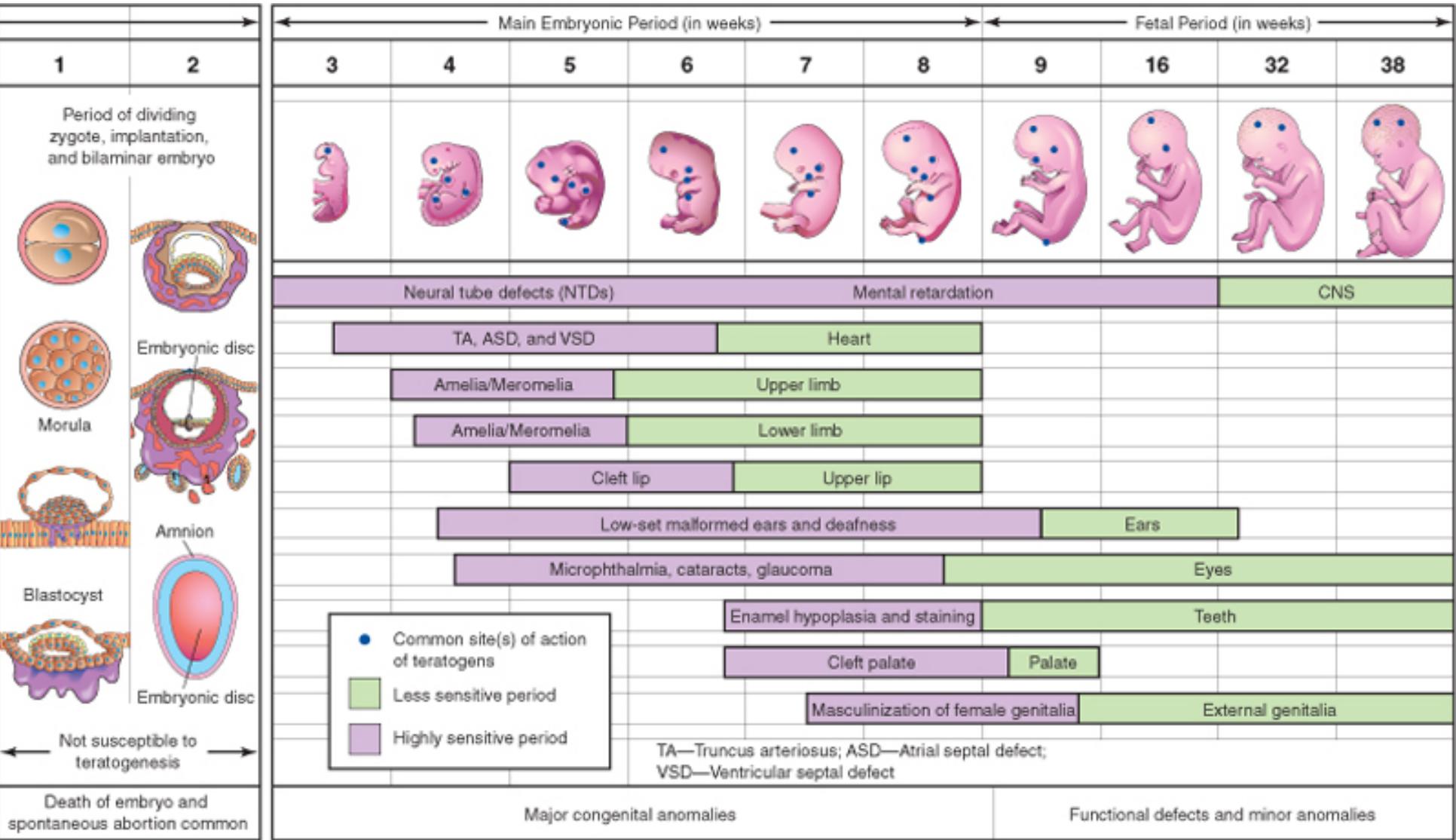
© M.A. Hill, 2004

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

卵期

胚子期

胎児期



月経後胎齡と受精後胎齡の関係（重要！）

三半期(トリメスター)		第1三半期								第2三半期										第3三半期																									
受精齡		胚子期								胎児期																																			
(発生学)	(数え週)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38						
月経齡	(満週)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
(産科)	(数え月)	1ヶ月		2ヶ月			3ヶ月			4ヶ月			5ヶ月			6ヶ月			7ヶ月			8ヶ月			9ヶ月			10ヶ月																	
	最終月経	受精								着床										流産						早産						正期産		過期産											

発生学基本用語



- 卵期：受精後～1週
 - 受精卵、卵割、桑実胚、着床
- 胚子期：2～8週
- 胎児期：9週以降（～38週で誕生）



受精後2週までを「卵期」とする考え方もあります。
ここではラーセンに従います。

クイズ！



いつからがヒトだと思えますか？
あなたが思う「時期」と
その「理由」を
出席カードに書いて下さい。



平成30年度「発生学」授業の進め方

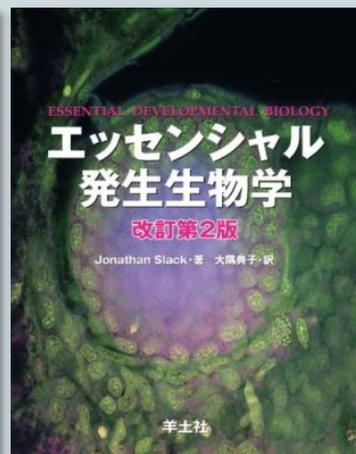
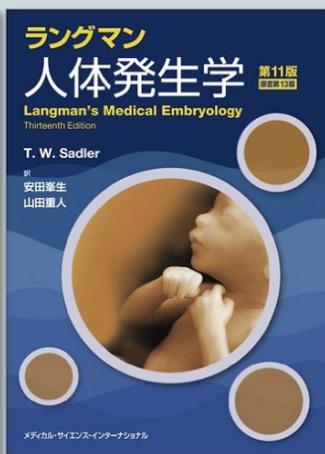


- 教科書『ラーセン人体発生学第4版』を予習
 - 昨年度の資料もHP掲載してあるので適宜参照
 - ✦ 大隅研→学生さんへ→講義：医学部発生学
 - ✦ http://www.dev-neurobio.med.tohoku.ac.jp/students/lecture/med_dev.html
- 講義：重要な点の説明、先端知見の補足
- 質問コーナー：講義中、講義終了時
- 出席カード：クイズ解答、感想・質問など記入して提出
- 復習：講義スライド資料をHP掲載
 - 必要に応じ、適宜ダウンロードして使用のこと
- 成績判定
 - 本試験点数（100点満点、出席点は考慮する）
 - 60点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

指定教科書



- 改訂版の和訳出版
- 東北大学名誉教授の仲村春和先生による監訳
- 分子レベルの内容が他書よりもわかりやすい



講義予定



- 6/29(1) : ガイダンス、序章
- 6/29(2) : 第1章 (配偶子形成・受精・発生第1週)
- 6/29(3) : 第2章 (発生第2週 : 二胚葉)
- 7/6(4) : 第3章 (三胚葉～軸形成)
- 7/6(5) : 第4章 (神経管形成・神経堤細胞)
- 7/6(6) : 第5章 (形態形成・動物モデル)
- 7/9(7) : 鳥類胚観察
- 7/9(8) : 鳥類胚観察
- 7/9(9) : 鳥類胚観察

※木村助教担当

※吉川助教担当

講義予定



- 7/10(10) : 第6章 (胎盤・羊水)
- 7/10(11) : 第7章 (皮膚・皮膚付属器)
- 7/10(12) : 特別講義「先天異常」 (安田先生)
- 7/18(13) : 第8・18章 (筋・骨格・体肢)
- 7/18(14) : 第12章 (心臓) (小椋先生)
- 7/18(15) : 第13章 (脈管系) (小椋先生)
- 7/20(16) : 第14章 (消化管)
- 7/20(17) : 第17章 (視覚聴覚器)
- 7/20(18) : 第16章 (顎顔面頸部)

講義予定



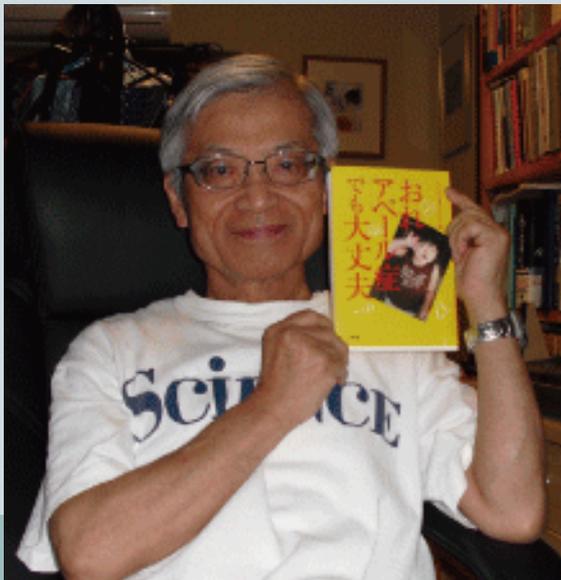
- 9/4(19) : 第11章 (呼吸器系・体腔)
- 9/4(20) : 特別講義 (幹細胞) 松崎先生
- 9/4(21) : 第15章 (泌尿生殖器)
- 9/5(22) : 第9章 (中枢神経系)
- 9/5(23) : 第10章 (末梢神経系)
- 9/5(24) : まとめ・DOHaD・進化医学

特別講義講師



- 7/10(12) : 先天異常 (安田先生 : 外部講師)
- 7/18(14) : 第12章 (小椋先生@加齡研)
- 7/18(15) : 第13章 (小椋先生@加齡研)
- 9/4(20) : 特別講義 (松崎先生@島根医)

安田峯生先生



小椋利彦先生

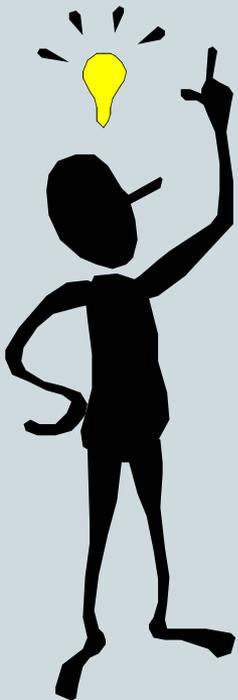


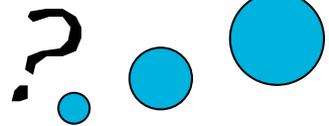
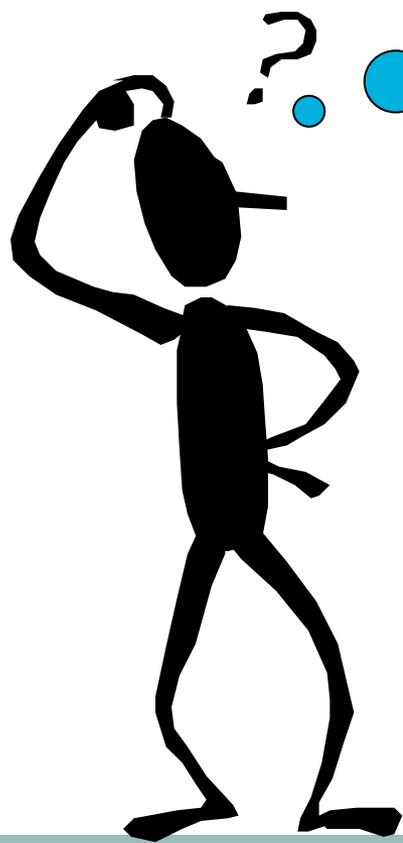
松崎有未先生



なぜ「発生学」を学ぶのか？

- 根源的な興味
 - アリストテレスも考えた！
- 先天異常の理解
 - 出生前診断への応用
- 発癌の理解
 - 細胞分裂・細胞分化の異常
- 再生医療への応用
 - 発生「本歌取り」
- DOHaD仮説
 - 病気の原因は胎児期にあり！
- 患者さんへの説明
 - 生殖補助医療、幹細胞
- 進化の理解
 - 進化医学への応用





ヒトの体は
どのようにして
できあがるの？

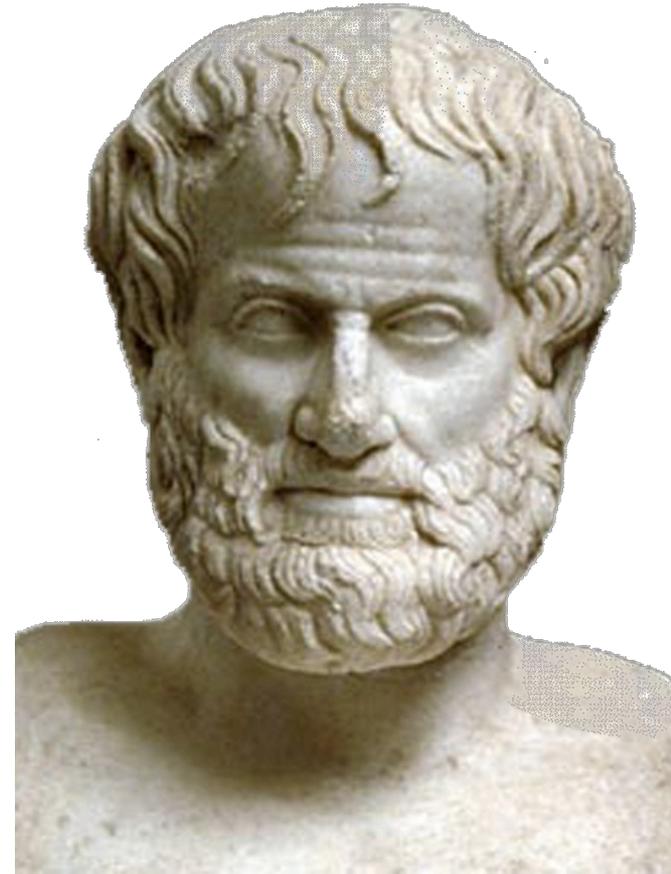
考え方の変遷



- ヒポクラテス（紀元前 5 世紀、ギリシア）
 - 熱と湿気と固体化によってできる
- アリストテレス（紀元前 4 世紀、ギリシア）
 - 説明 1：胚のすべての部分は最初から備わっていて、それが大きくなるだけ
 - 説明 2：徐々にそれまでにない新しい構造が生み出される

根源的な興味！

YouTube: Chicken Embryo Development



Wikipediaより

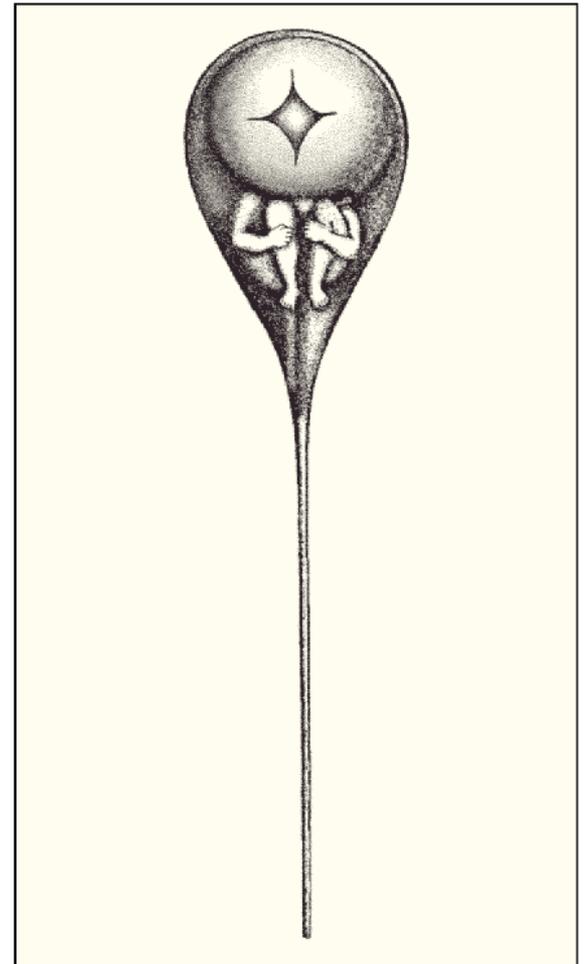
大隅にとっての「発生」の原点

18



ヒトの発生についての考え方

ホムンクルス

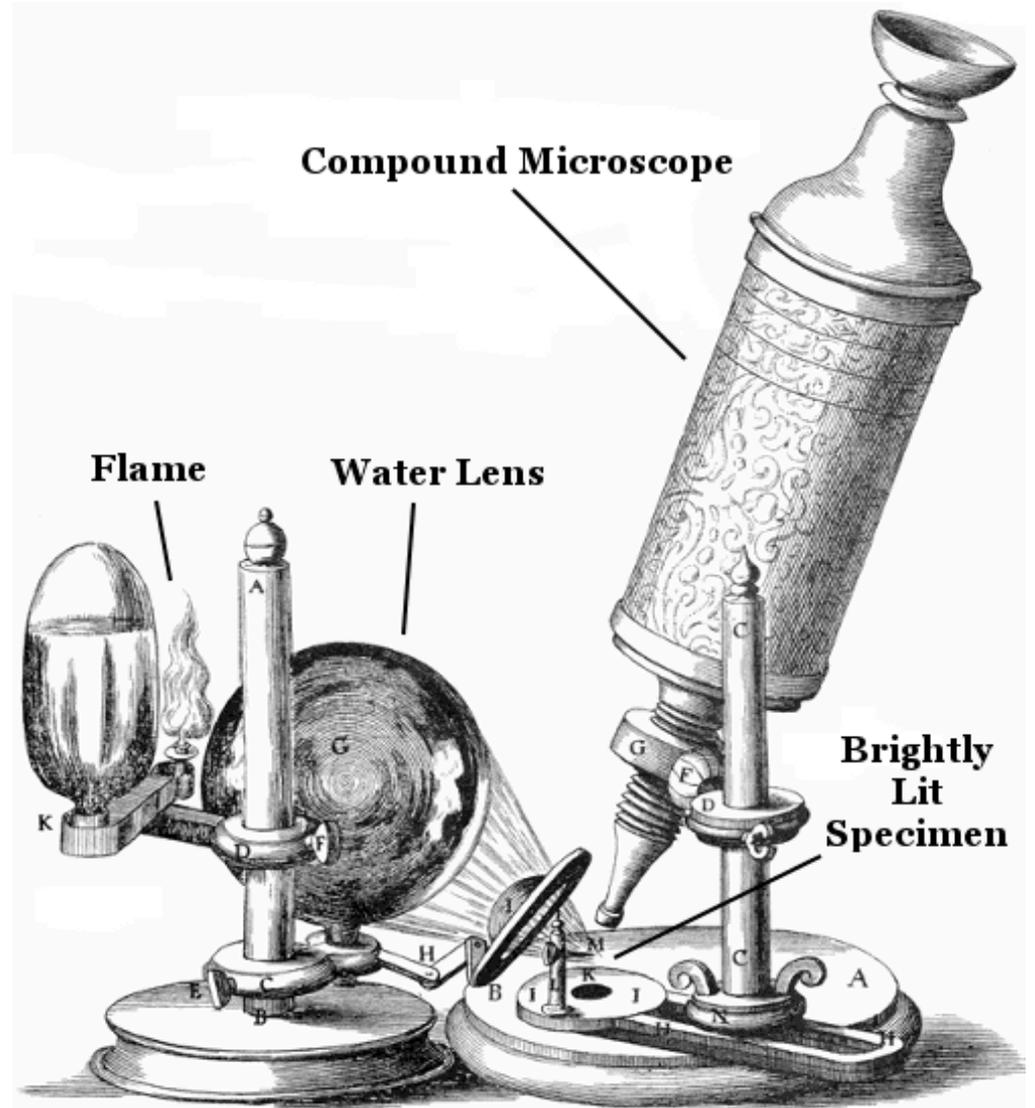


Nicolas Hartsoeker

"Robert Hooke." Famous Scientists.
famousscintists.org. 15 Oct. 2014. Web. 5/23/2015
<<http://www.famousscintists.org/robert-hooke/>>.



Rita Greer memorial paintings
of Robert Hooke

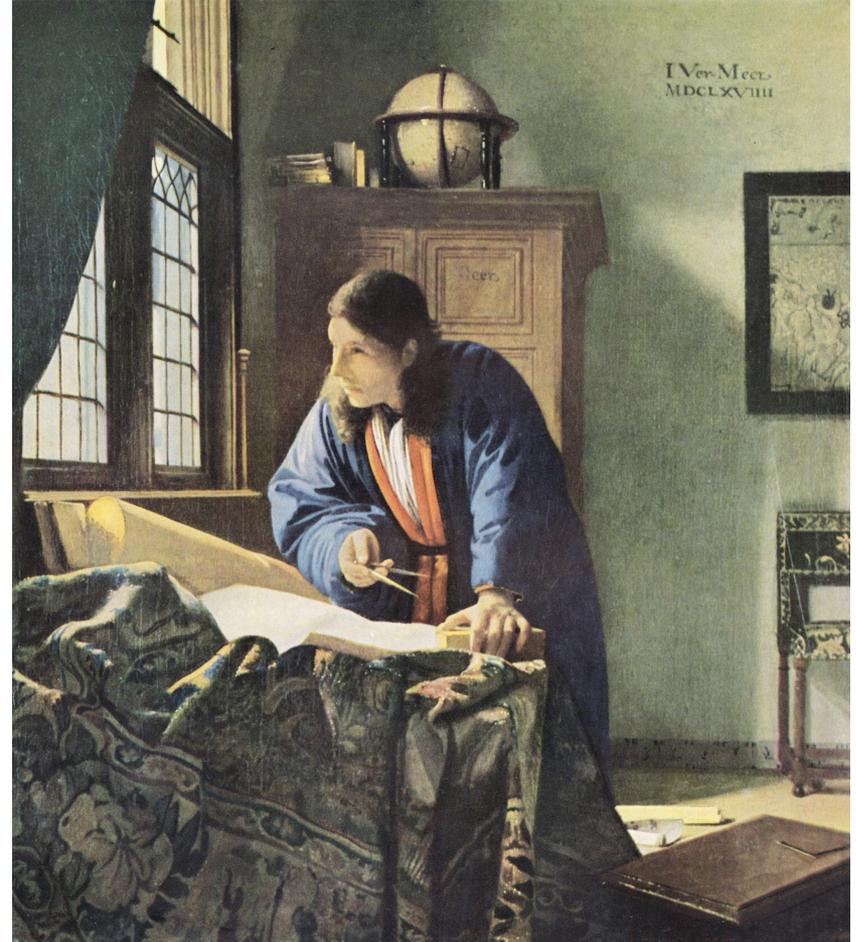


顕微鏡の開発

Wikipediaより

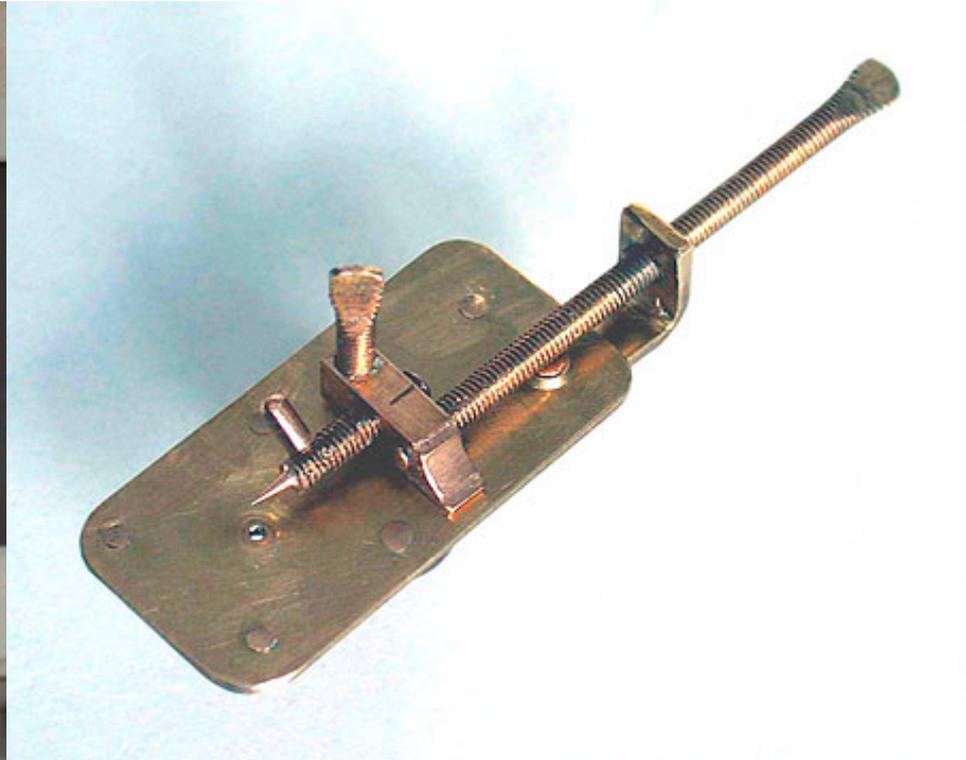
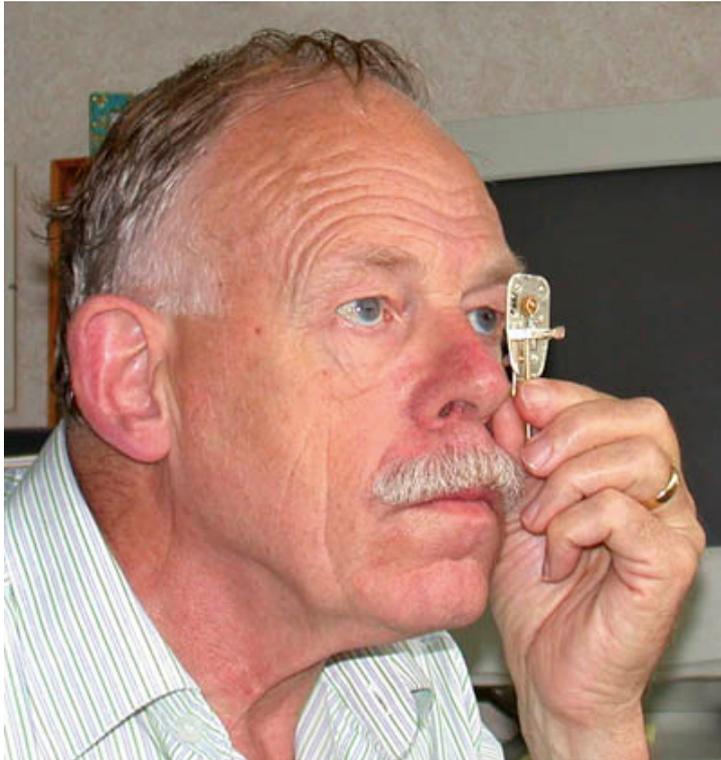


Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723)



地理学者 (1668)

レーウェンフックの手作りの顕微鏡



興味のある方はこの方のサイトを参照：

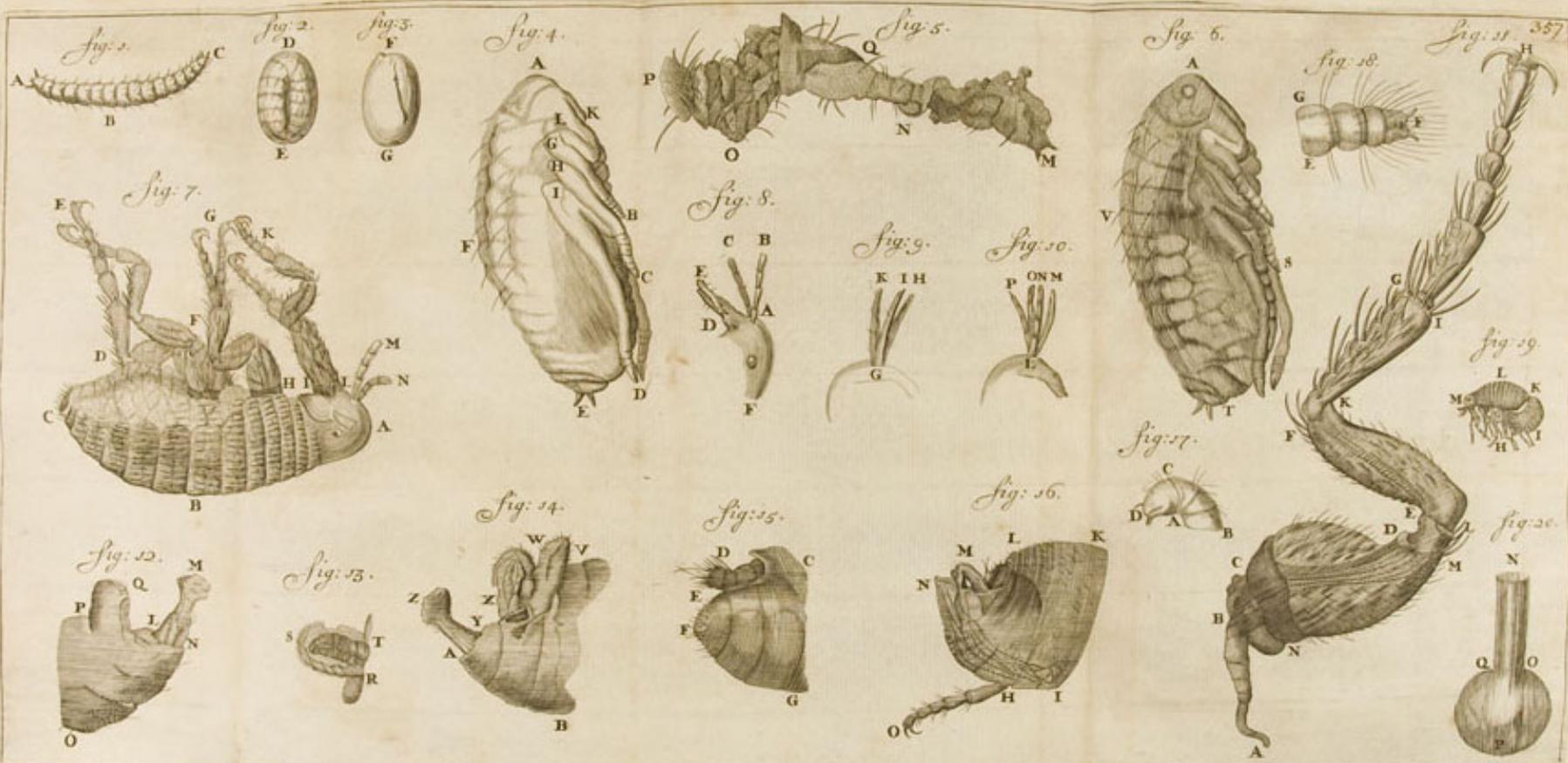
<http://www.microscopy-uk.org.uk/mag/indexmag.html?http://www.microscopy-uk.org.uk/mag/artjul07/hl-loncke2.html>

スマホ顕微鏡



見えないものが見えたとき

それは、創造の始まり。



蚕のスケッチ (1674年)

「観る」ことは科学のはじまり



考え方の変遷

26

- 細胞説（1820～1880）
 - 生物の体は「細胞」という単位から成る
 - ✦ Matthias Schleiden（植物学者）
 - ✦ Theodor Schwann（生理学者）



考え方の変遷

27

- 細胞説（1820～1880）
 - 生物の体は「細胞」という単位から成る
 - ✦ Matthias Schleiden（植物学者）
 - ✦ Theodor Schwann（生理学者）



前成説~~vs~~後成説

「細胞」は日本人が作った造語

28



宇田川榕菴 (1798-1864)

遺伝学の父：メンデル

29

- エンドウマメの交配実験
- メンデルの法則（1866年）
 - 優生の法則
 - 分離の法則
 - 独立の法則
- メンデルの法則再発見（1900年）

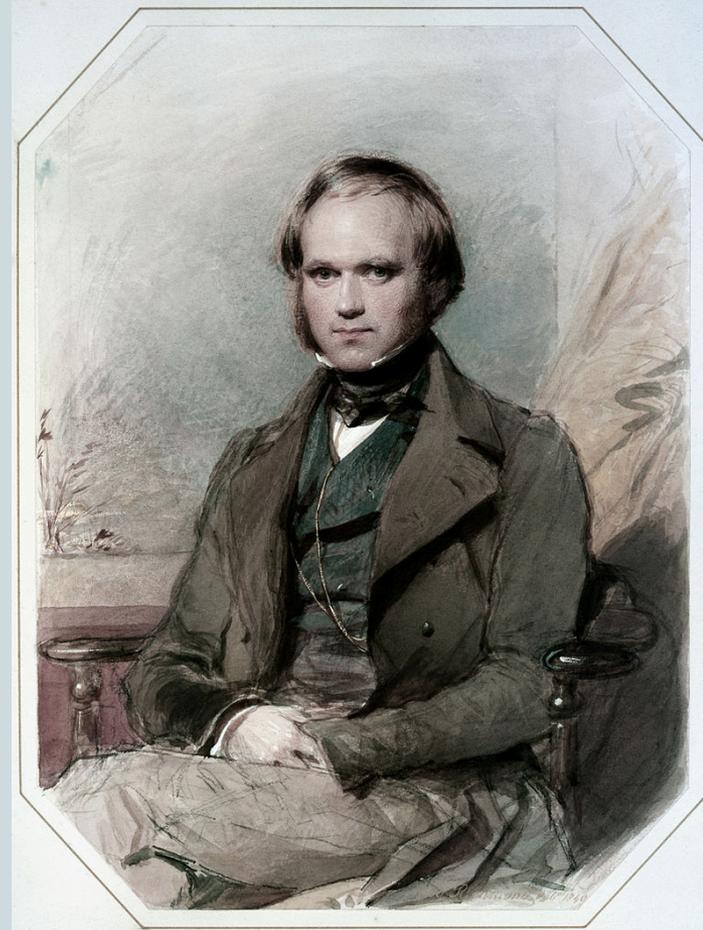


Gregor Mendel (1822-1884)

「進化論」のダーウィン

30

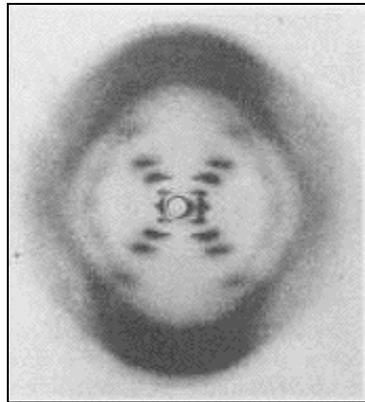
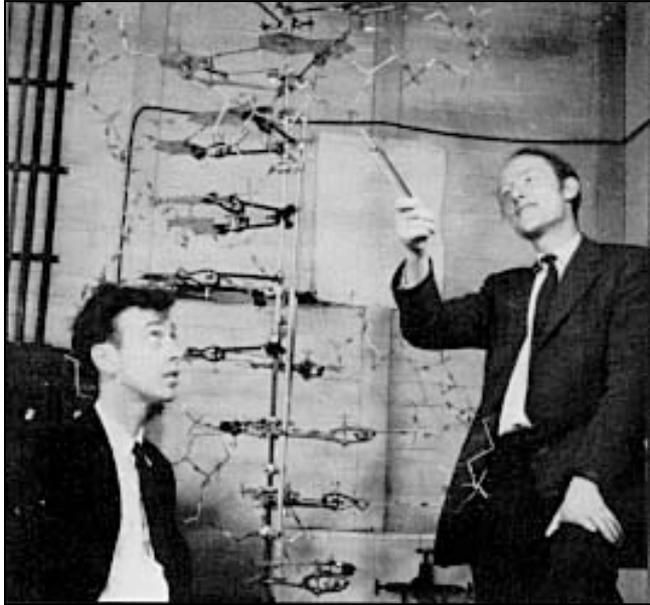
- ビーグル号による航海により、多様な生物の存在を知る
- 突然変異 + 自然選択



Gregor Mendel (1809-1882)

DNA二重らせんの発見(1953)

31



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



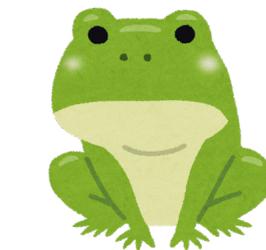
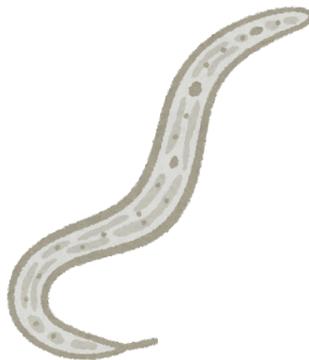
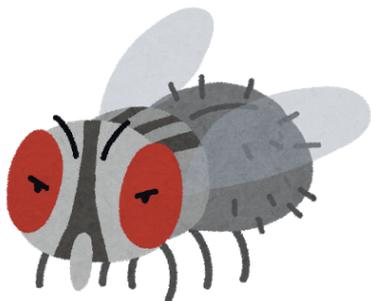
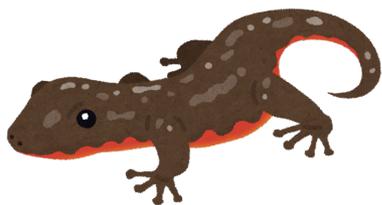
Mario R. Capecchi Oliver Smithies Sir Martin J. Evans
2007年ノーベル賞

発見！
発生の時間を巻き戻せ

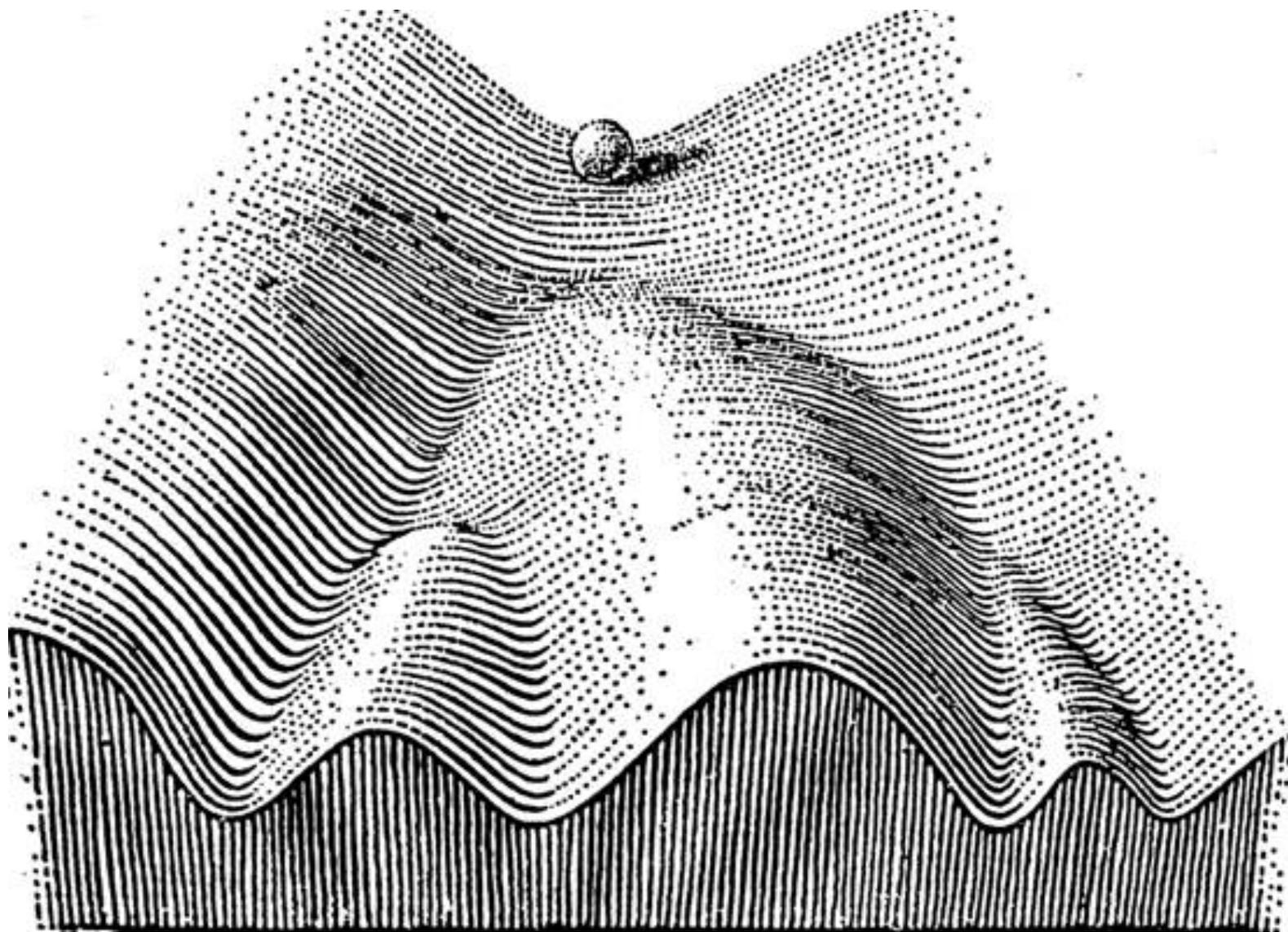
成熟細胞を発生のはじめに帰れる
多能性細胞へ戻すことができることを発見



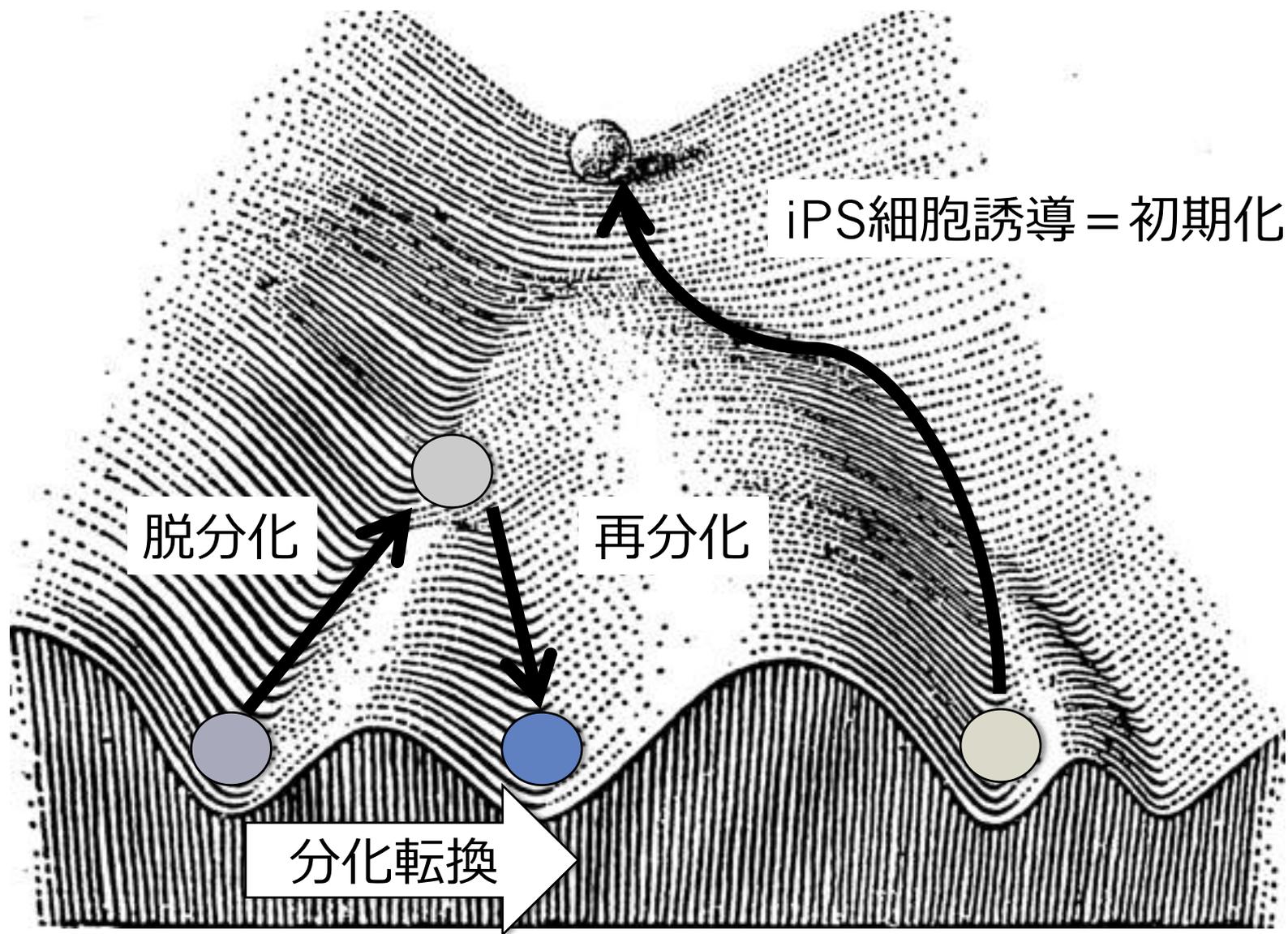
Sir John B. Gurdon 山中 伸弥
2012年ノーベル賞



山中さんの発見の意義



山中さんの発見の意義



岡田節人先生：発生生物学へのシフト



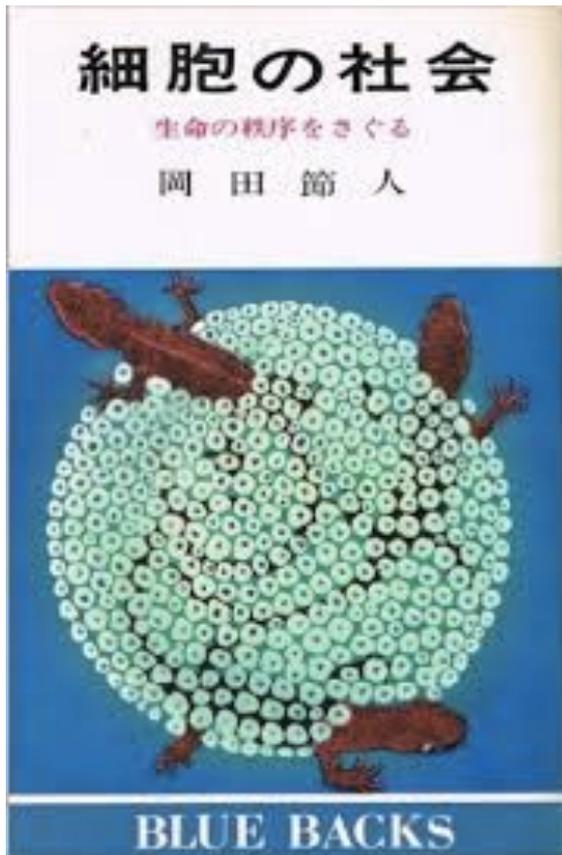
1927-2017



岡田節人先生：発生生物学へのシフト



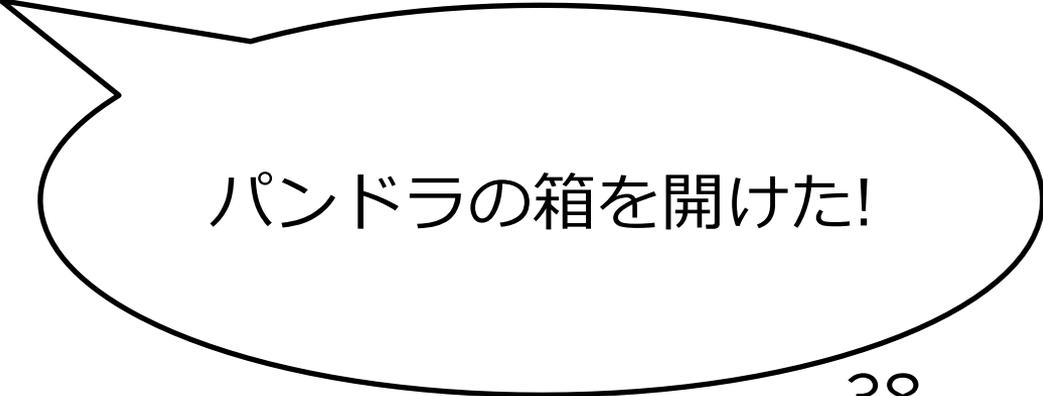
岡田節人先生：発生生物学へのシフト



科博「卵からはじまる形づくり」より

細胞・組織を操る技術の発展

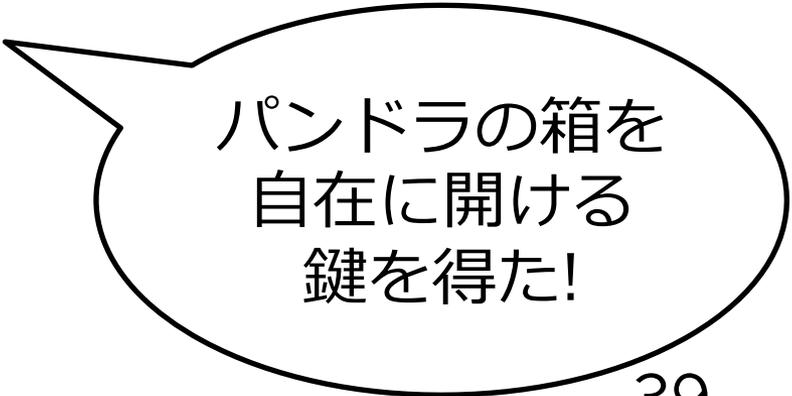
- 1920年代：両生類胚操作 (e.g., シュペーマンの二次胚)
- 1960年代：鳥類胚キメラ作製、マウス胚培養法
- 1981年：ES細胞技術
- 1997年：クローン技術、胚盤胞補完法
- 2000年：細胞融合による初期化
- 2006年：iPS細胞技術
- 2010年代：3D培養技術



パンドラの箱を開けた!

遺伝子・ゲノムを操る技術の発展

- 1865年：メンデルの法則、「遺伝子」の概念
- 1944年：アベリーの実験：遺伝物質はDNA
- 1953年：DNA二重らせんモデルの提唱
- 1970年代：遺伝子工学技術、バイオテクノロジー
- 1990年代：遺伝子増幅技術、ノックアウトマウス作製
- 2003年：ヒトゲノム解読
- 2010年代：ゲノム編集技術



パンドラの箱を
自在に開ける
鍵を得た!

2017年日本国際賞授与



Emmanuelle Charpentier, Ph.D
@Max Planck Institute



Jennifer A. Doudna, Ph.D
@UC Berkley



TOHOKU
UNIVERSITY

東北大学は、人が集い、学び、創造する、世界に開かれた知の共同体として、「ワールドクラスへの飛躍」と「復興・新生の先導」という2つの目標を達成すべく、建学以来の「研究第一」の伝統、「門戸開放」の理念および「実学尊重」の精神を基に、研究の成果を人類社会が直面する諸課題の解決に役立て、国際社会を先導する指導的グローバル人材の育成を目指しています。これらの目標を実現すべく、東北大学は、重点施策として国際的な頭脳循環のハブとして世界に飛躍することを掲げ、日本初の本格的訪問滞在型研究センターである知の創出センターを2013年に立ち上げ、「知のフォーラム」を推進することとしました。

The Tohoku Forum for Creativity (TFC) is an international visitor research institute which was established in 2013 at Tohoku University to facilitate collaborative research. In order to identify important problems across all of the sciences and humanities, the TFC brings together both junior and senior researchers in a stimulating environment that promotes creative approaches to new and interdisciplinary research areas. The TFC especially encourages junior researchers, such as graduate students and postdoctoral fellows, to participate in the thematic programs. Through discussions and close contact with distinguished researchers, including Nobel Laureates and Fields Medalists, junior researchers will be stimulated to develop their own original ideas and to eventually become pioneers in new research areas.



TOHOKU FORUM
for CREATIVITY

人類社会の共通課題解決に 貢献する「知の共同体」

知のフォーラムでは、人文・社会科学から自然科学までの全分野を対象にしたテーマプログラムを国際公募し、それにより採択された研究テーマについて3か月程度の集中的議論を行うために、世界第一級の国際的研究者を東北大学に招聘し、共同研究、国際シンポジウムの開催などを通じて、先駆的研究領域を創出し、人類社会の共通課題解決に貢献することを目的としています。また、高度で複雑化された社会での未解決問題に取り組むために、様々な研究分野が協働するための横断研究推進の場も提供します。

A Fellowship of Knowledge which Contributes to the Solution of the Major Issues Faced by Humanity

The TFC calls for thematic programs from throughout the world covering all academic domains, from the humanities and social sciences to the natural sciences. The TFC then selects themes for concentrated discussions over a three-month period, for which leading international researchers are invited to Tohoku University to develop new areas of research and to contribute to the solution of the major problems facing humanity, through joint research and the hosting of international symposiums. Furthermore, the TFC provides an ideal location for the promotion of interdisciplinary cooperation across a diverse range of research areas in order to tackle the increasingly advanced and complex issues facing society.

人類の未来を築くグローバル人材の育成

日本をはじめ、世界中からの若手研究者のプログラム参加を推進し、世界トップクラスの研究者と身近にふれあえる環境を醸成し、知のフォーラムを国際的な研究・人材育成拠点として確立します。

Educating Global Leaders to Build the Future of Humanity

The TFC will establish itself as a center for the cultivation of international research leaders, by promoting the participation of junior researchers from throughout the world in our thematic programs. In this way, the TFC will foster an environment in which young researchers can interact closely with world class researchers.

知の裾野を広げる社会貢献

知のフォーラムに参加する研究者と、一般の方々や未来を担う子供達とともに参加できる学術イベントなどを企画し、交流の機会を提供します。直に最先端の研究者と触れ合うことで、知の裾野を広げ、更なる国際化と、心豊かな社会づくりを目指します。

Contributing to Society by Sharing Academic Advances - The TFC provides opportunities for intellectual exchange between participating researchers and the general public, including the children who will lead society in the future, through the planning and hosting of public events. This initiative aims to promote the sharing of knowledge, further internationalization, and the development of a prosperous society, by providing opportunities for the public to interact directly with world-leading researchers.

Contact and more information www.tfc.tohoku.ac.jp **5th Anniversary**

Supported by **TEL** TOKYO ELECTRON

Genome Editing

Special Lecture on the 5th Anniversary
of the Tohoku Forum for Creativity

Invited Speakers

Jennifer A. Doudna

University of California, Howard Hughes Medical Institute

“CRISPR Systems: Biology and Applications of Gene Editing”

Dr. Doudna, a UC Berkeley professor of molecular and cell biology and chemistry and a Howard Hughes Medical Institute investigator, combines biochemistry and structural biology to understand the function of catalytic and other non-protein-coding RNAs, or ribonucleic acids. She has shown how these molecules carry out complex activities in cells and are uniquely capable of encoding and controlling the expression of genetic information.

Ongoing projects are focused on delivery of Cas9 protein-RNA complexes into specific tissues, as well as discovery of the mechanisms of target search and binding in live cells. We are also working on other aspects of CRISPR biology, including the pathway for acquisition of new sequences into CRISPR loci, and the structures and mechanisms of other CRISPR targeting complexes, including the RNA-targeting Cmr and Csm complexes.



Yoshizumi Ishino

Kyushu University

“Encounter with a mysterious
repeated DNA sequence
in 1986”



Mikiko Shiomi

University of Tokyo

“piRNA biogenesis in
Drosophila”



Asako Sugimoto

Tohoku University

“Revisiting the “multi-tubulin
hypothesis” using CRISPR/Cas9
genome editing”



Masanobu Morita

Tohoku University

“CRISPR/Cas system reveals
novel moonlight functions of
mitochondrial proteins”

Sun. 29 July, 2018 13:00-17:30

Venue: Tohoku University Centennial Hall (Kawauchi Hagi Hall)

Tohoku University, Kawauchi Campus | 40 Kawauchi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan 980-8576

- Hosted by: Tohoku Forum for Creativity, Tohoku University
- Supported by: United Centers for Advanced Research and Translational Medicine (IART), Tohoku University Graduate School of Medicine, Tohoku Medical Society, Tokyo Electron Limited

More details on

<http://www.tfc.tohoku.ac.jp/5th-anniv/doudna/>



Call for
poster
presentation
See the website

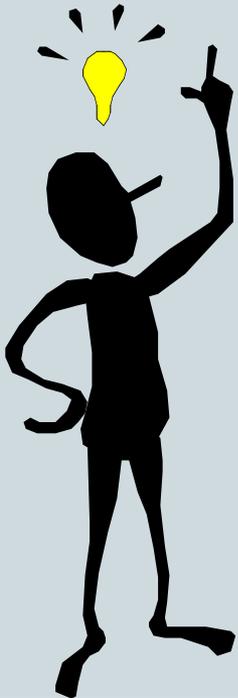


ゲノム編集について出題予定です！

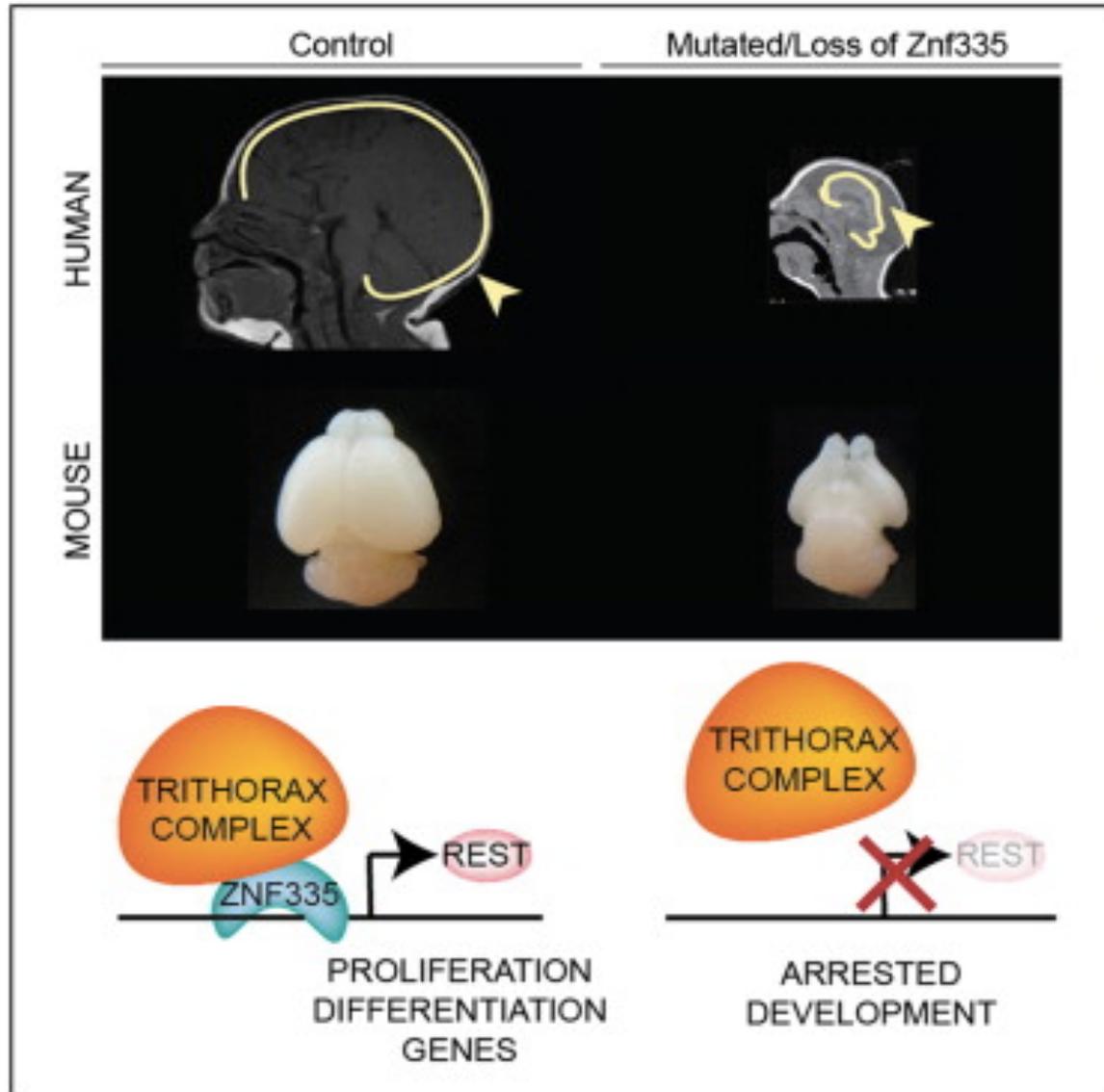
なぜ「発生学」を学ぶのか？



- 根源的な興味
 - アリストテレスも考えた！
- 先天異常の理解
 - 出生前診断への応用
- 発癌の理解
 - 細胞分裂・細胞分化の異常
- 再生医療への応用
 - 発生「本歌取り」
- DOHaD仮説
 - 病気の原因は胎児期にあり！
- 患者さんへの説明
 - 生殖補助医療、生殖補助医療、幹細胞
- 進化の理解
 - 進化医学への応用



発生異常（小脳症）



ジカウイルスによる小脳症



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

欲しい細胞をつくりだす



ES細胞

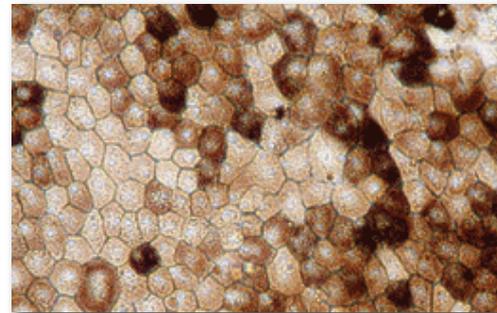
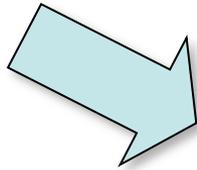
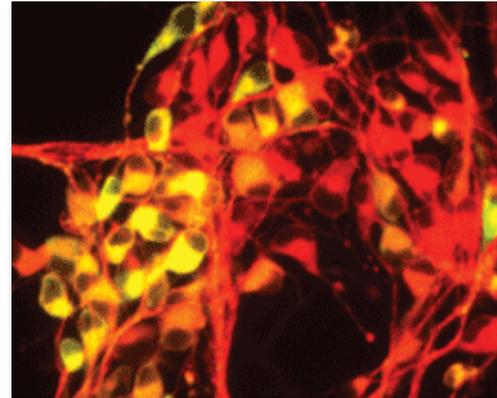
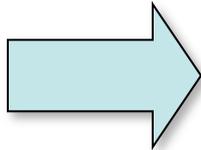
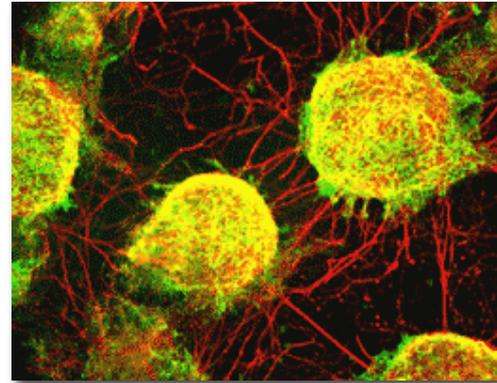
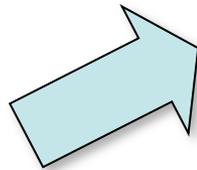
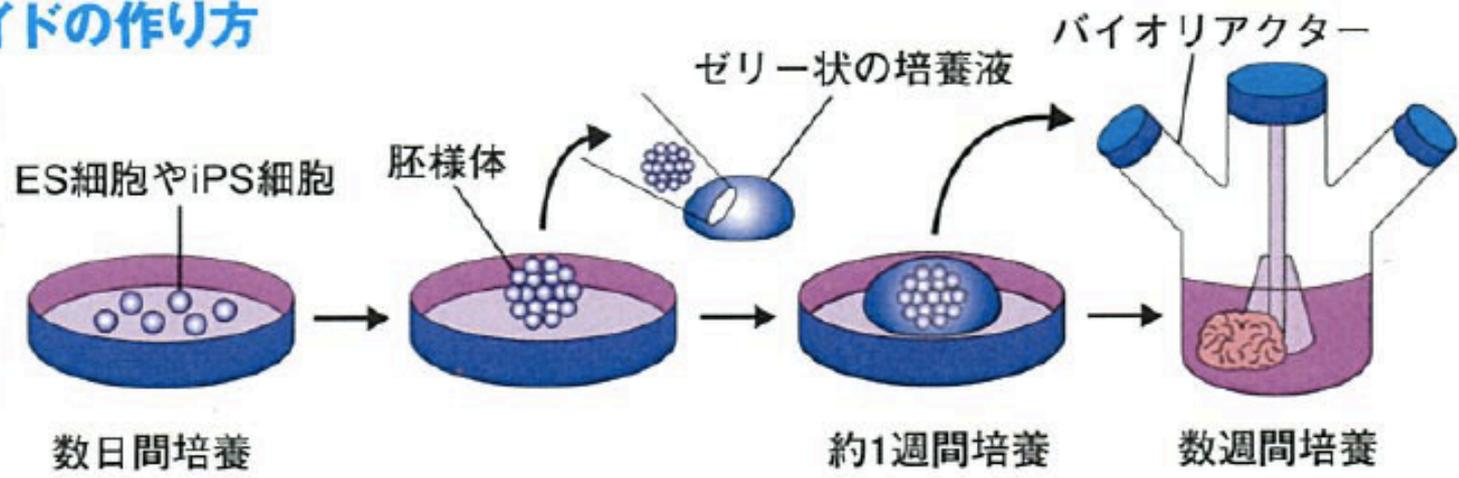


図1 脳オルガノイドの作り方

まずES細胞などを数日間培養し、胚様体を作る。ゼリー状の培養液で約1週間培養した後、攪拌しながら数週間培養を続けることで“ミニ脳”ができる



週刊ダイヤモンド連載コラム第171回より

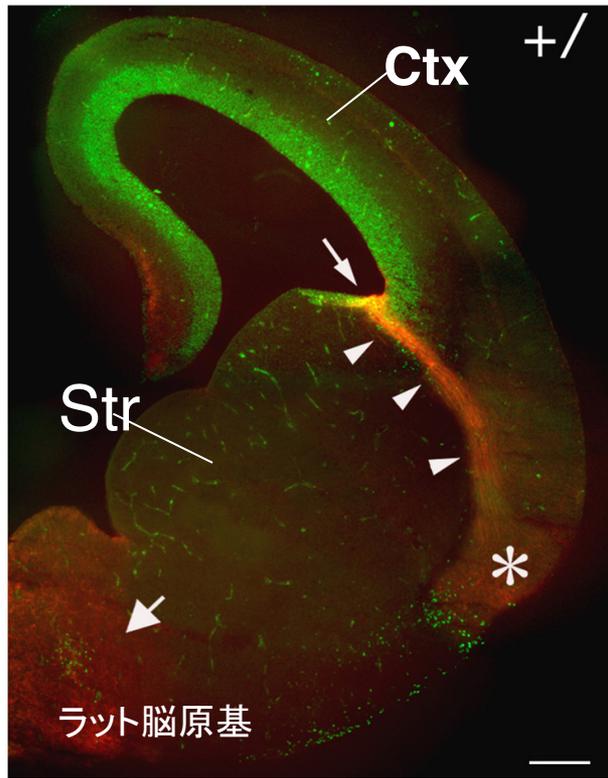
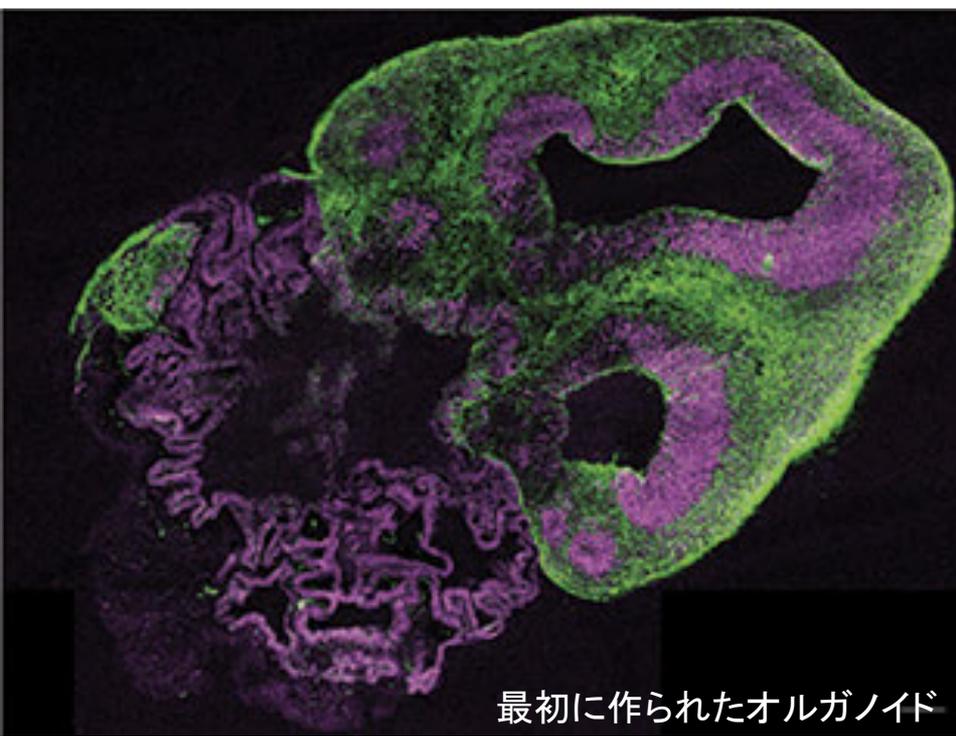


図2 脳オルガノイドの実験

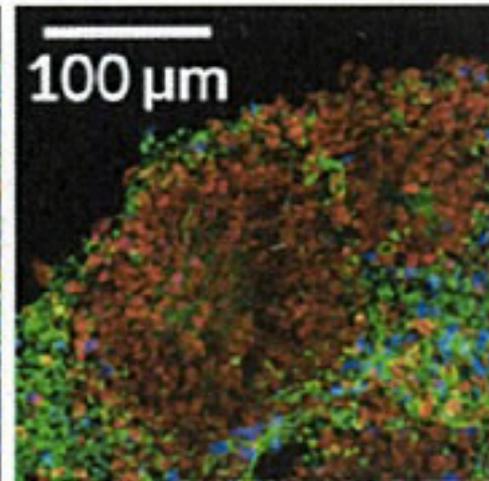
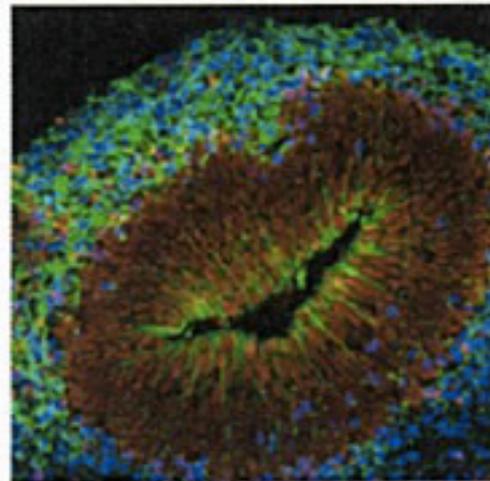
丁

通常の脳オルガノイド

ジカウイルスに
感染させた
脳オルガノイド



1 mm

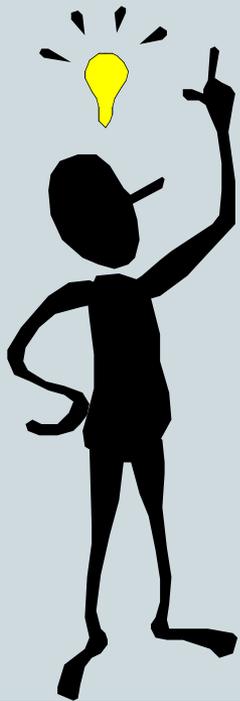


ジカウイルスに感染させた脳オルガノイド（右）は、通常の脳オルガノイドよりも小さく、内部の神経組織の構築も確認できない

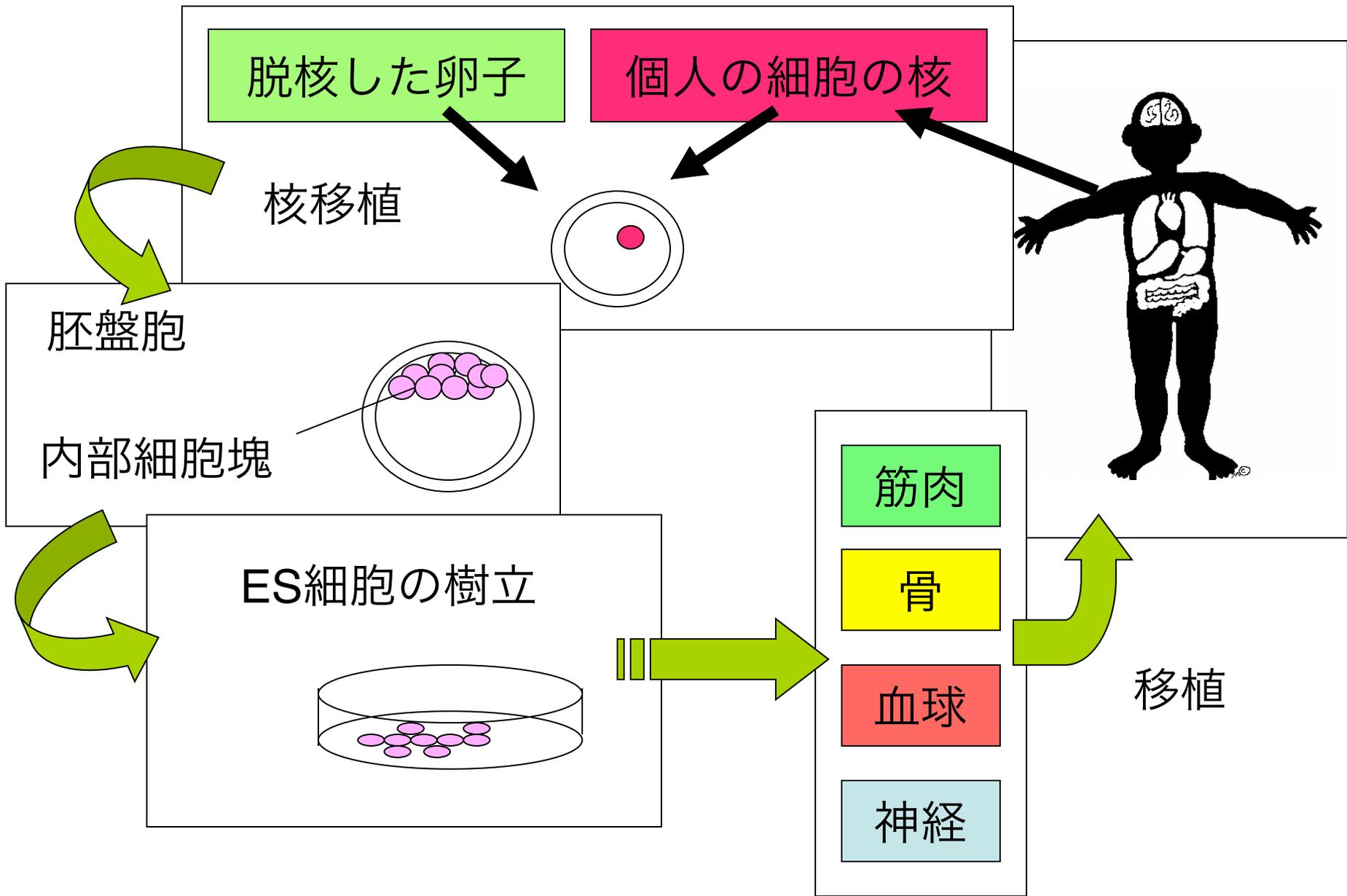
出所：明国莉教授の論文

週刊ダイヤモンド連載コラム第171回より

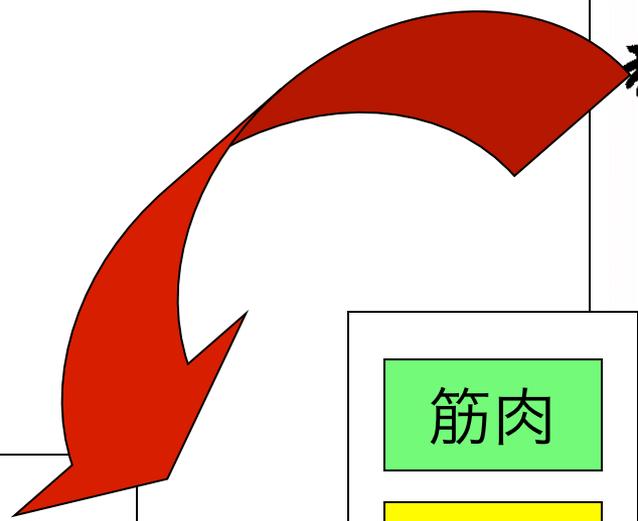
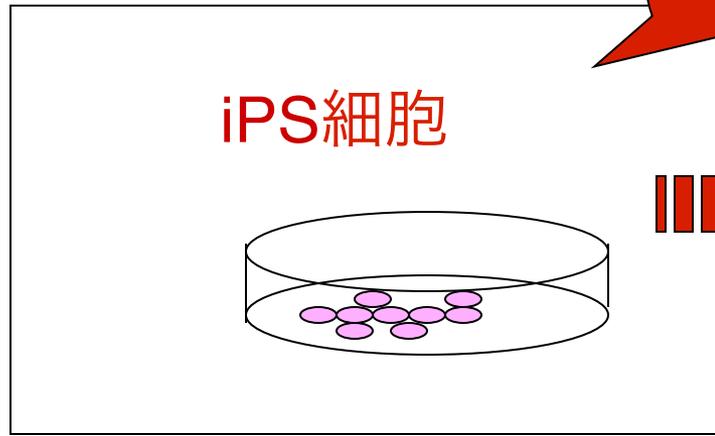
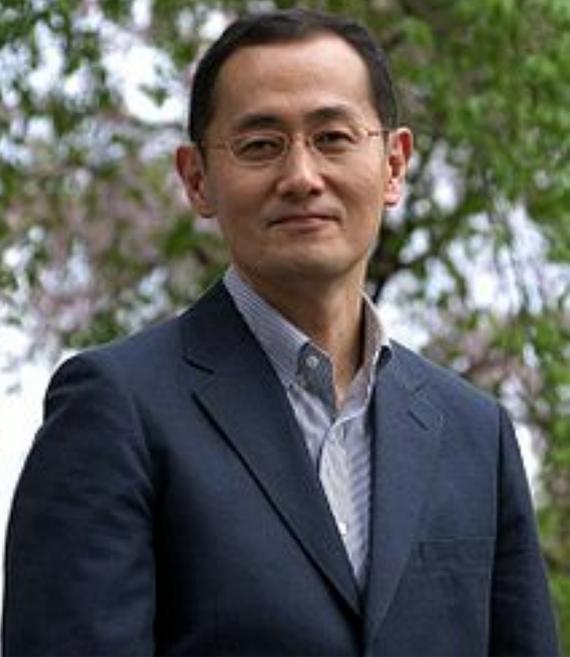
再生は発生メカニズムの本歌取り



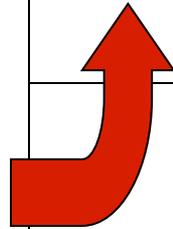
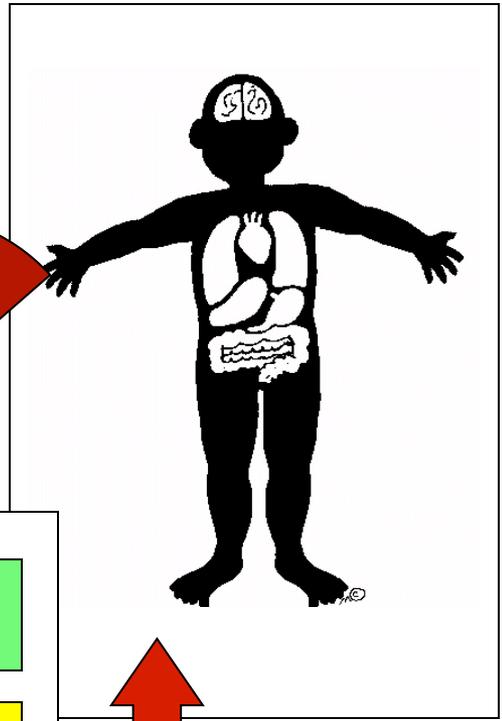
発生を学ぶことで
再生医学に応用



各種細胞・組織への分化



- 筋肉
- 骨
- 血球
- 神経



移植

各種細胞・組織への分化

正常発生と癌化

- 幹細胞の“明”と“暗”



舌に形成されたメラノーマ

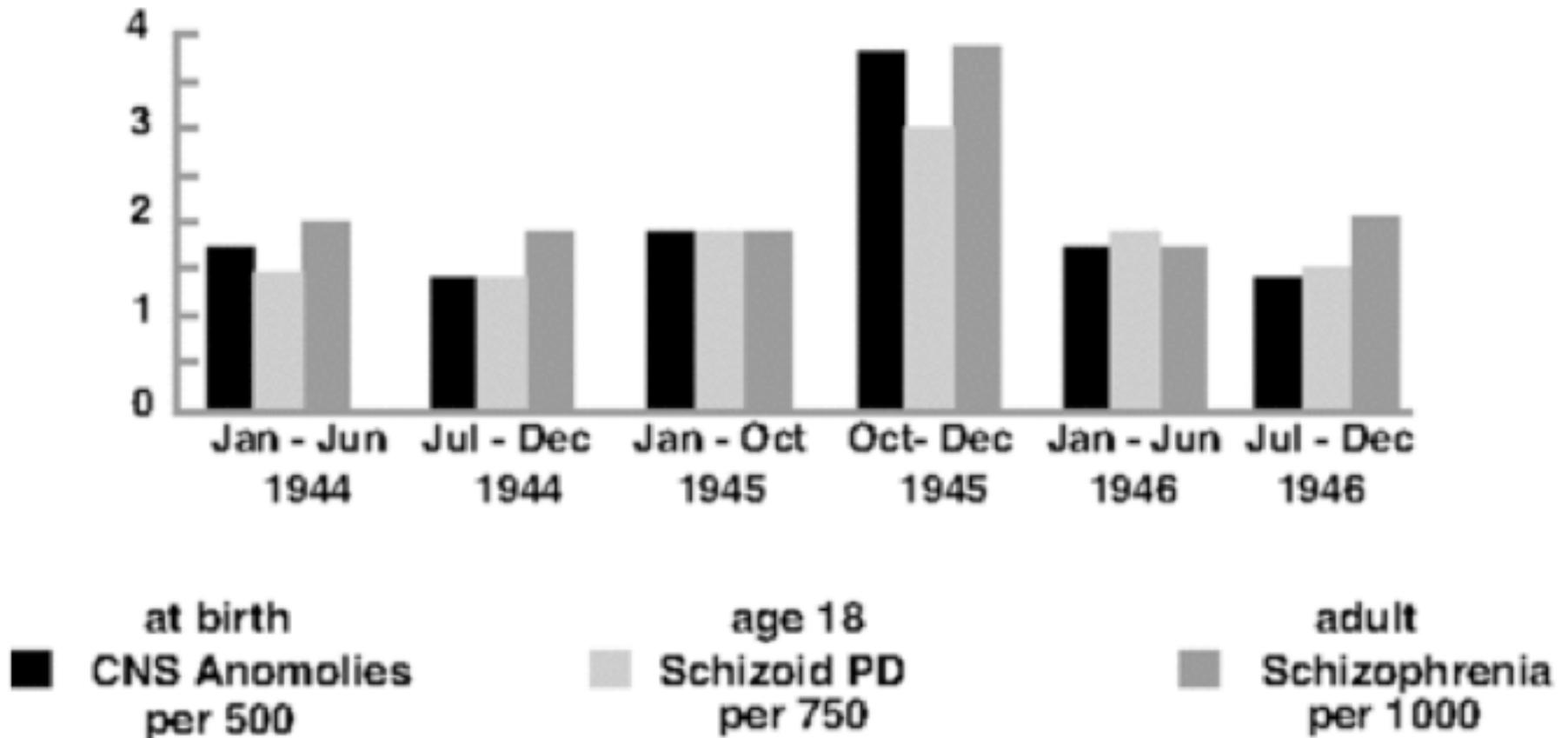
DOHaD仮説

オランダの
大飢饉
(1944)



成人になって
から代謝病の
発症率上昇

統合失調症患者の頻度も上昇！

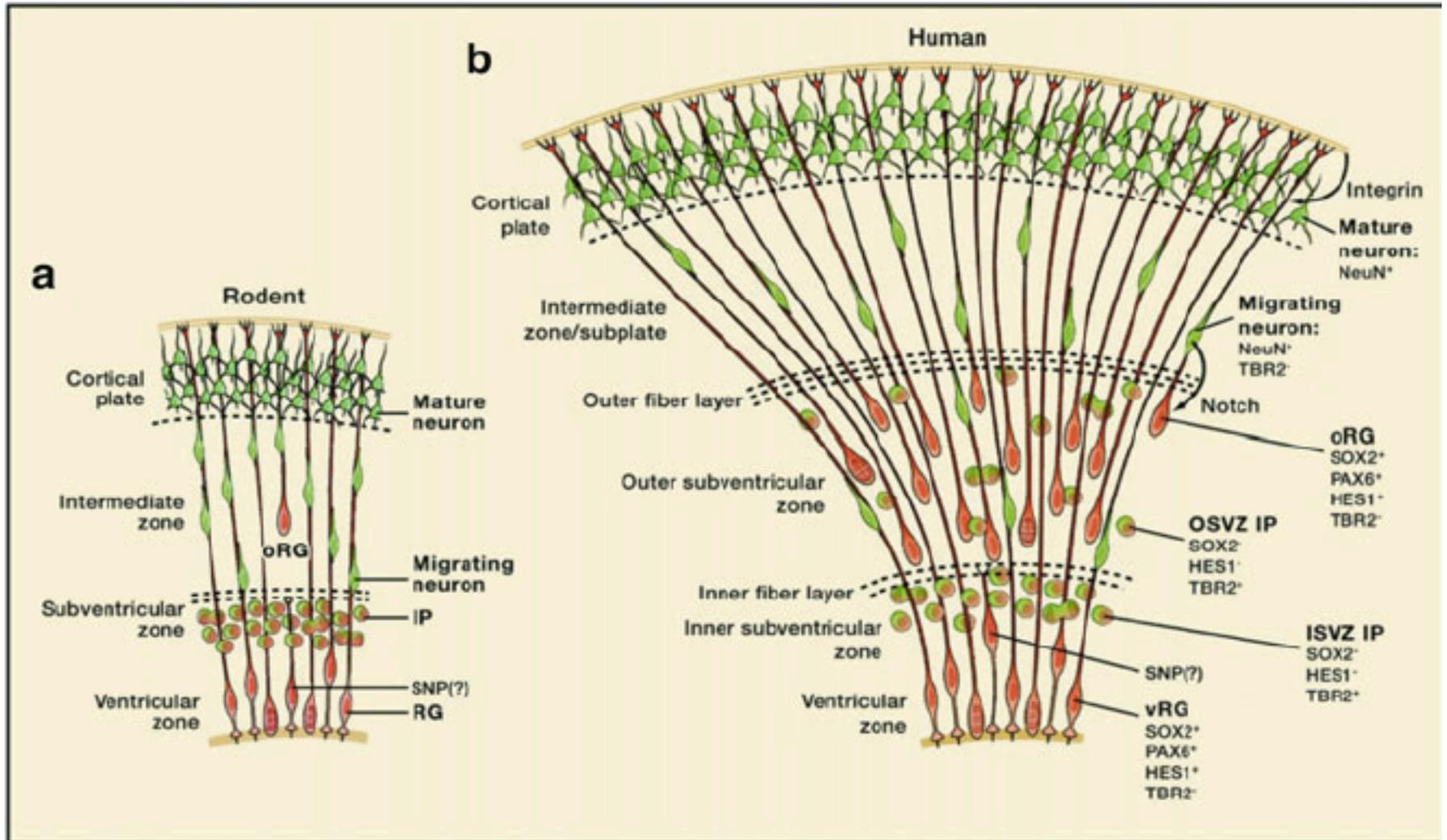


生殖補助医療



- ART: assisted reproductive technology
 - 試験管内受精 (IVF: in vitro fertilization)
 - 胚移植 (embryo transfer)
 - 細胞質内精子注入法 (ICSI)
 - 配偶子卵管移植法 (GIFT)
 - 接合子卵管移植法 (ZIFT)

発生メカニズムの理解から脳の進化の理解へ



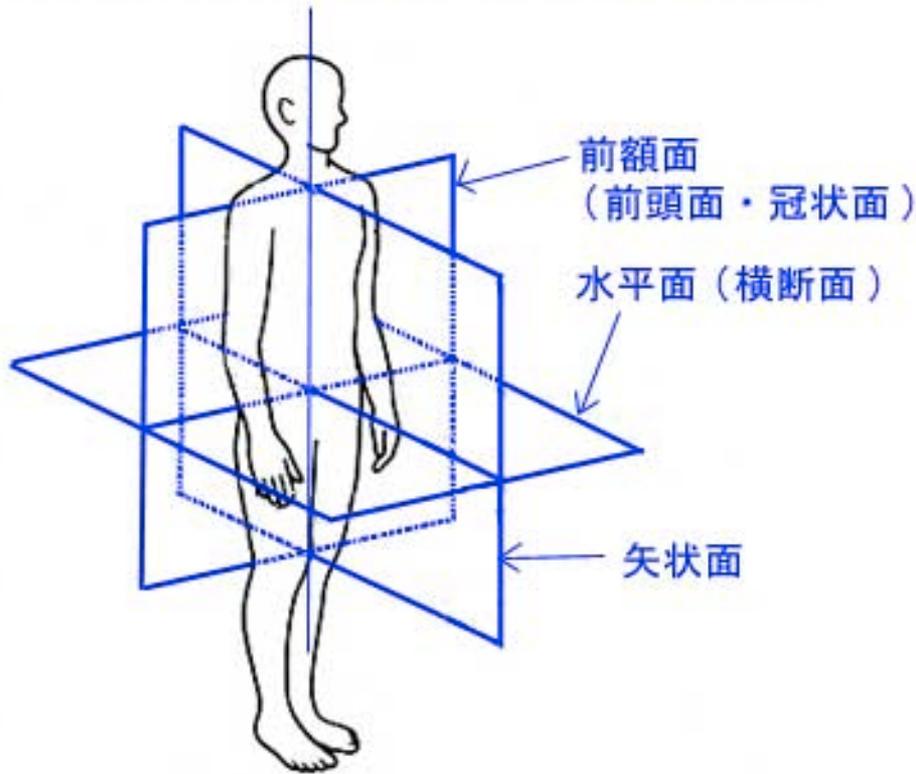
「発生学」は4次元の世界！



発生学基本用語：体軸

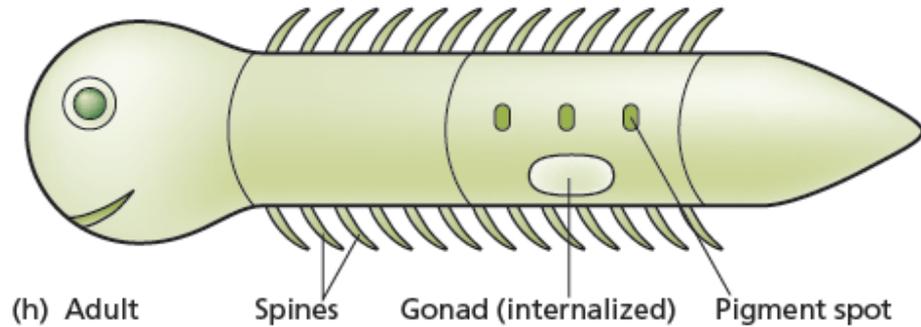
ヒト

解剖学で使う人体を横切る『面』の名称



www.takatsu-chiro.com

脊椎動物くん



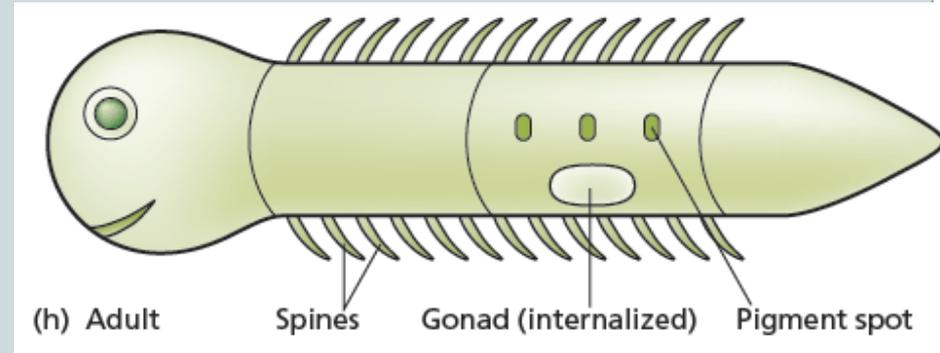
Slack, Essential
Developmental Biology

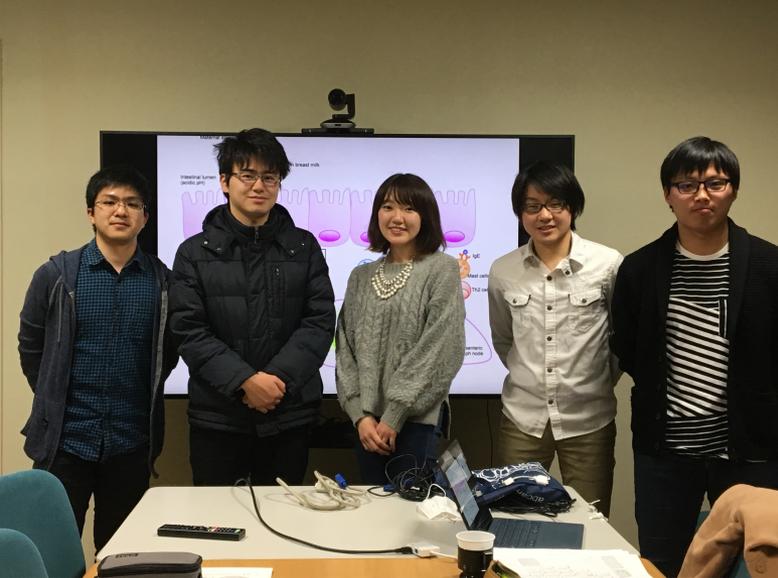
発生学基本用語：体軸と断面



- 前後軸（吻尾軸）
- 背腹軸
- 近遠軸

- 矢状断
- 冠状断
- 横断





「大隅ゼミ」
やっています！

- 基本的な知識や実験技術を学ぶ
- 科学論文の批判的な読み方を習得する
- 最先端の研究の世界に触れる
- 情報収集能力を身につける
- プレゼンテーション技術を磨く

