

医学部発生学(13): 筋・骨格(8章)・体肢(18章)



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

講義予定



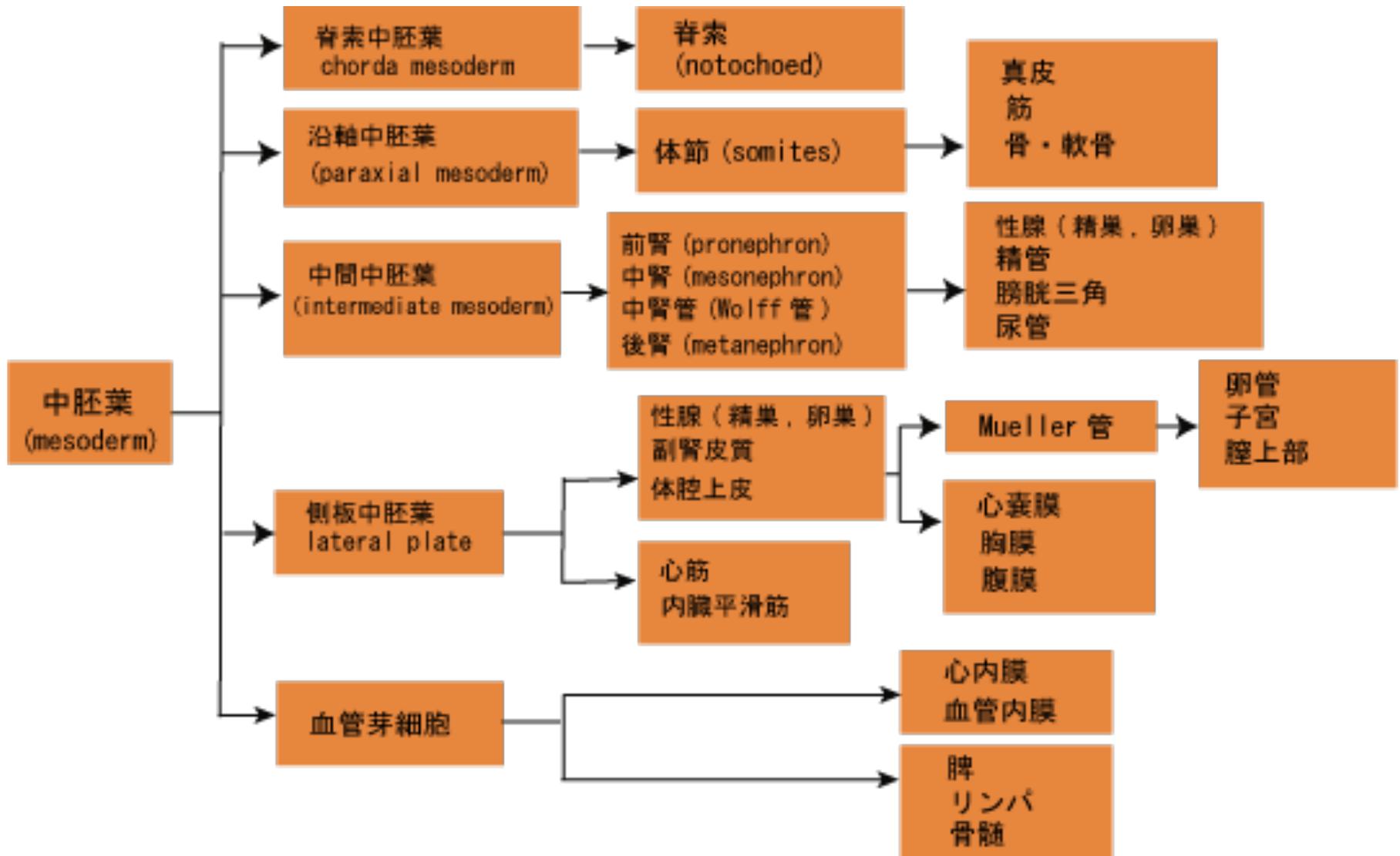
- 7/10(10) : 第6章 (胎盤・羊水)
- 7/10(11) : 第7章 (皮膚・皮膚付属器)
- 7/10(12) : 特別講義「先天異常」 (安田先生)
- 7/18(13) : 第8・18章 (筋・骨格・体肢)
- 7/18(14) : 第12章 (心臓) (小椋先生)
- 7/18(15) : 第13章 (脈管系) (小椋先生)
- 7/20(16) : 第14章 (消化管)
- 7/20(17) : 第17章 (視覚聴覚器)
- 7/20(18) : 第16章 (顎顔面頸部)

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）
 - 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



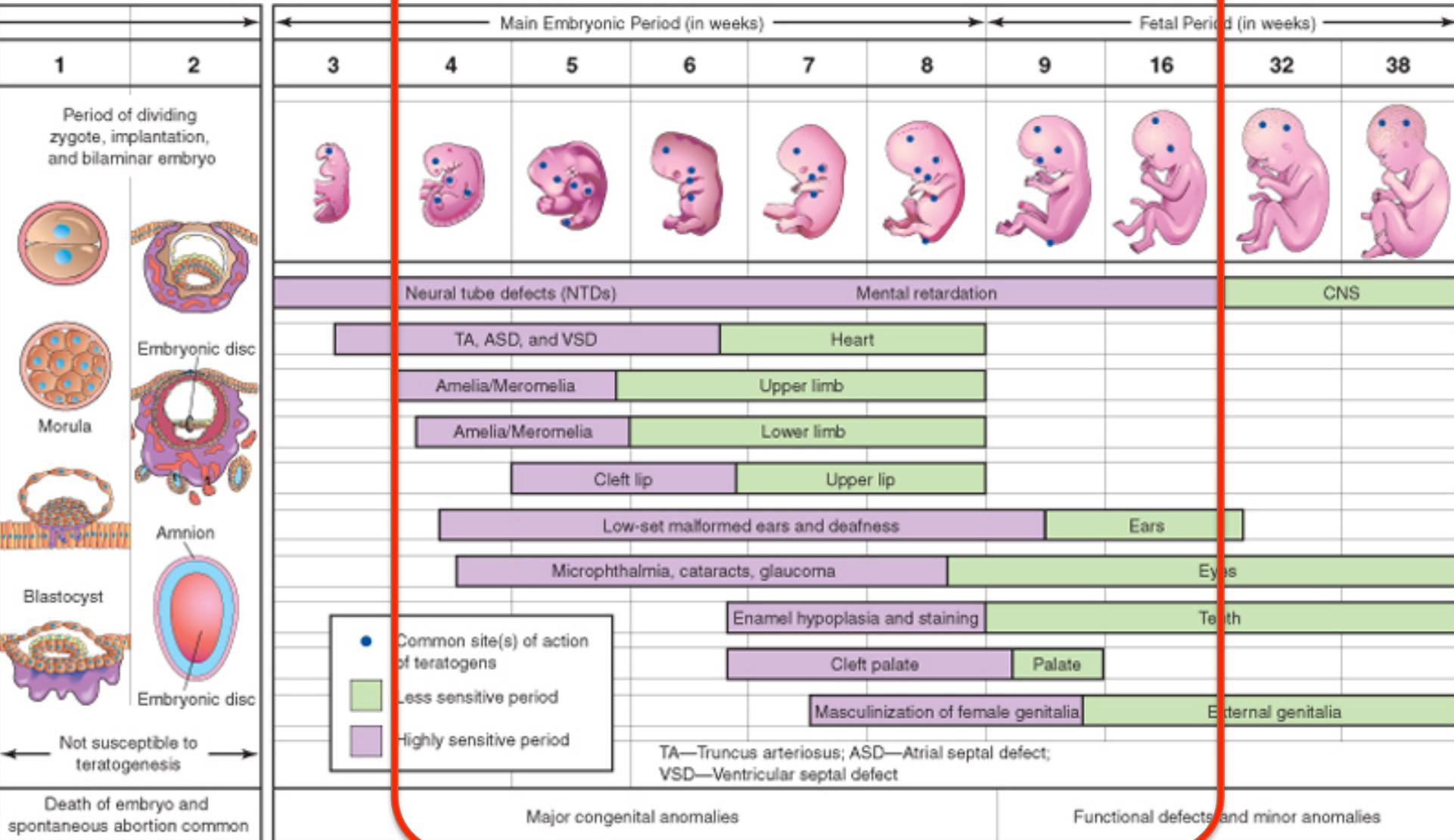
Alcian blue
Alizarin red

筋・骨格系の形成期

卵期

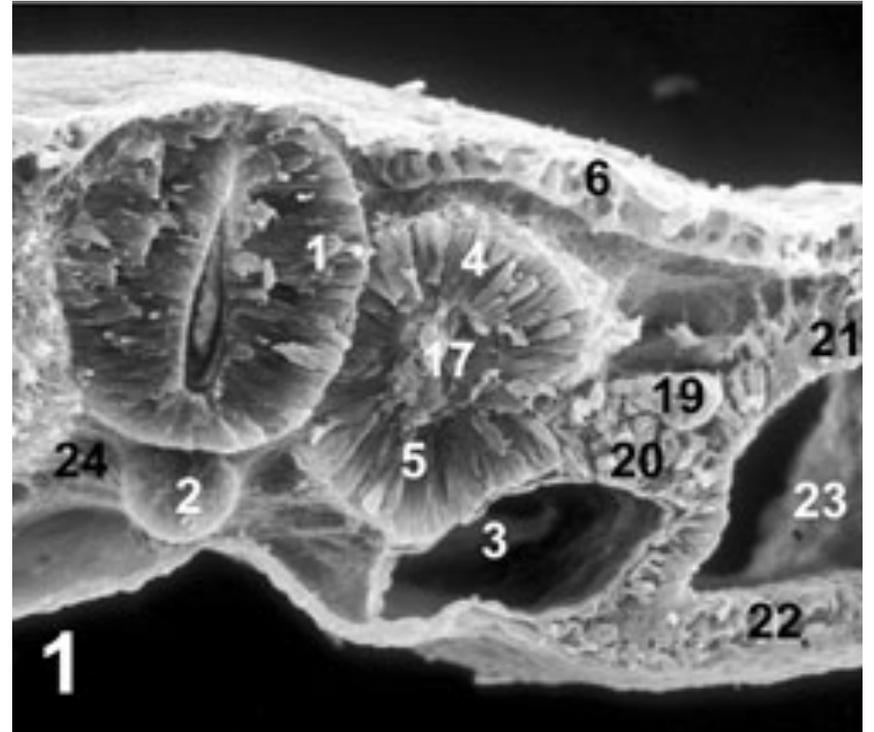
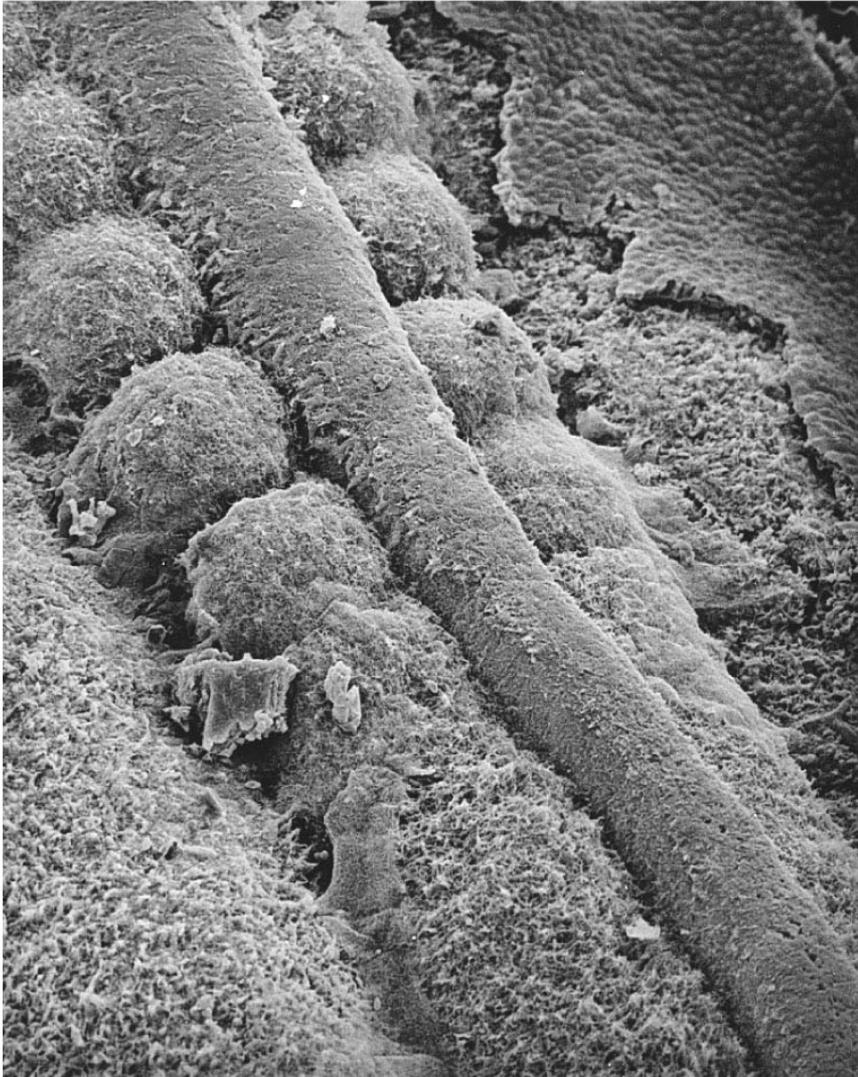
胚子期 = 臨界期 (3-8週)

胎児期

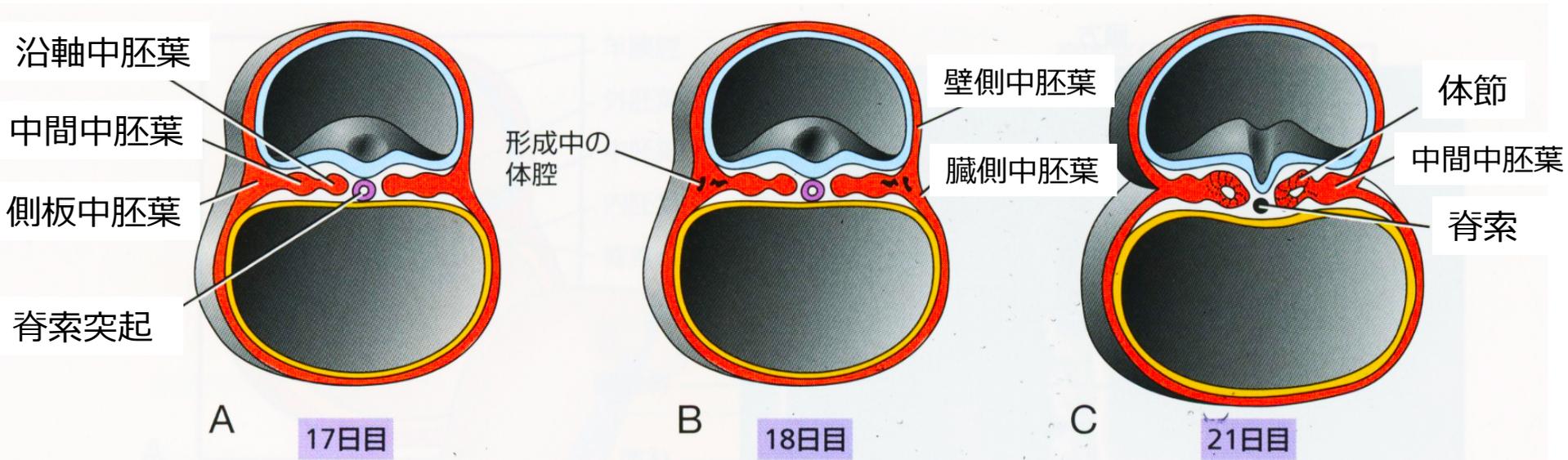


注: ラーセン教科書では発生2週目から胚子期としている

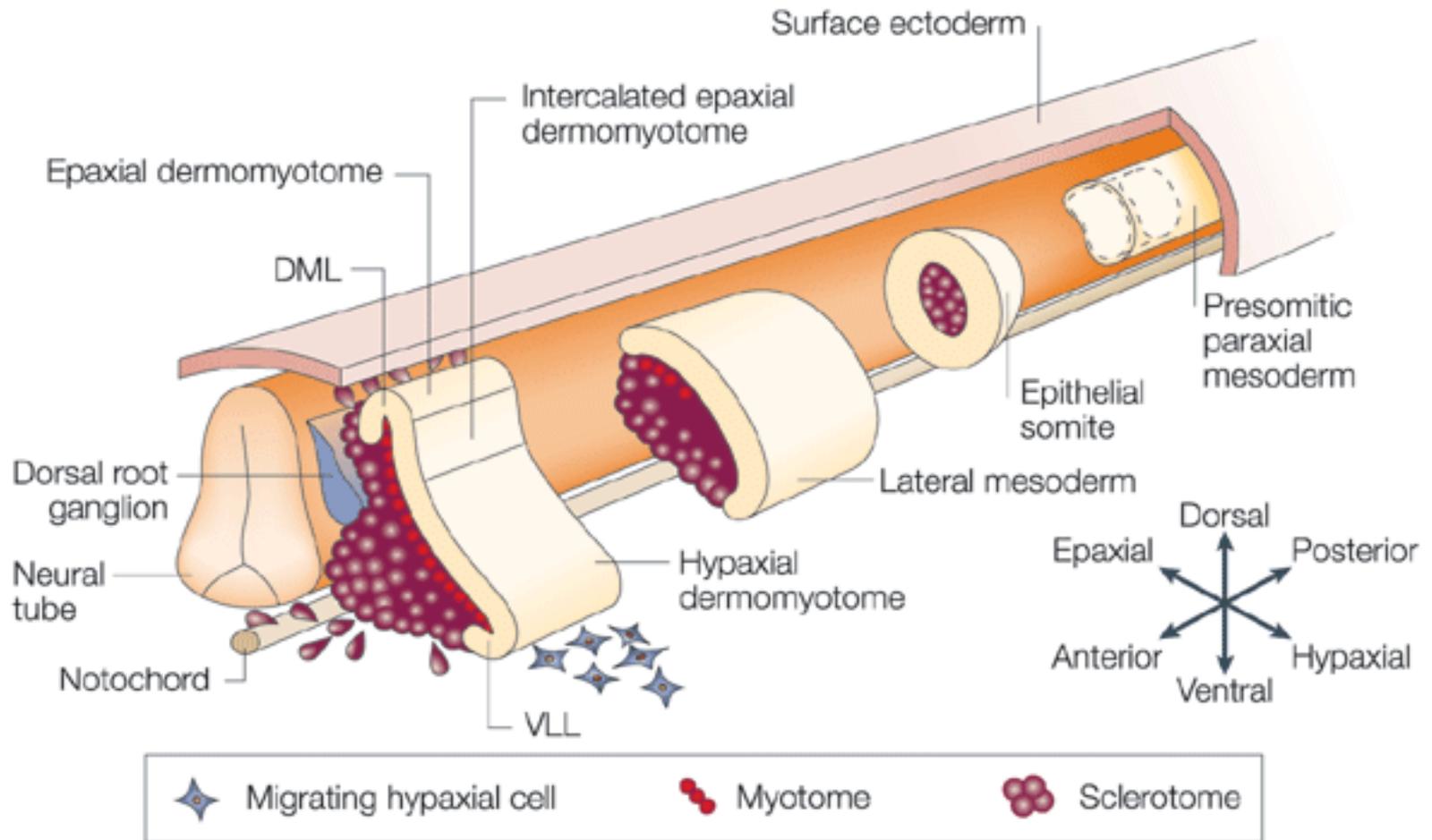
体節の走査電子顕微鏡像



沿軸中胚葉・中間中胚葉・側板中胚葉

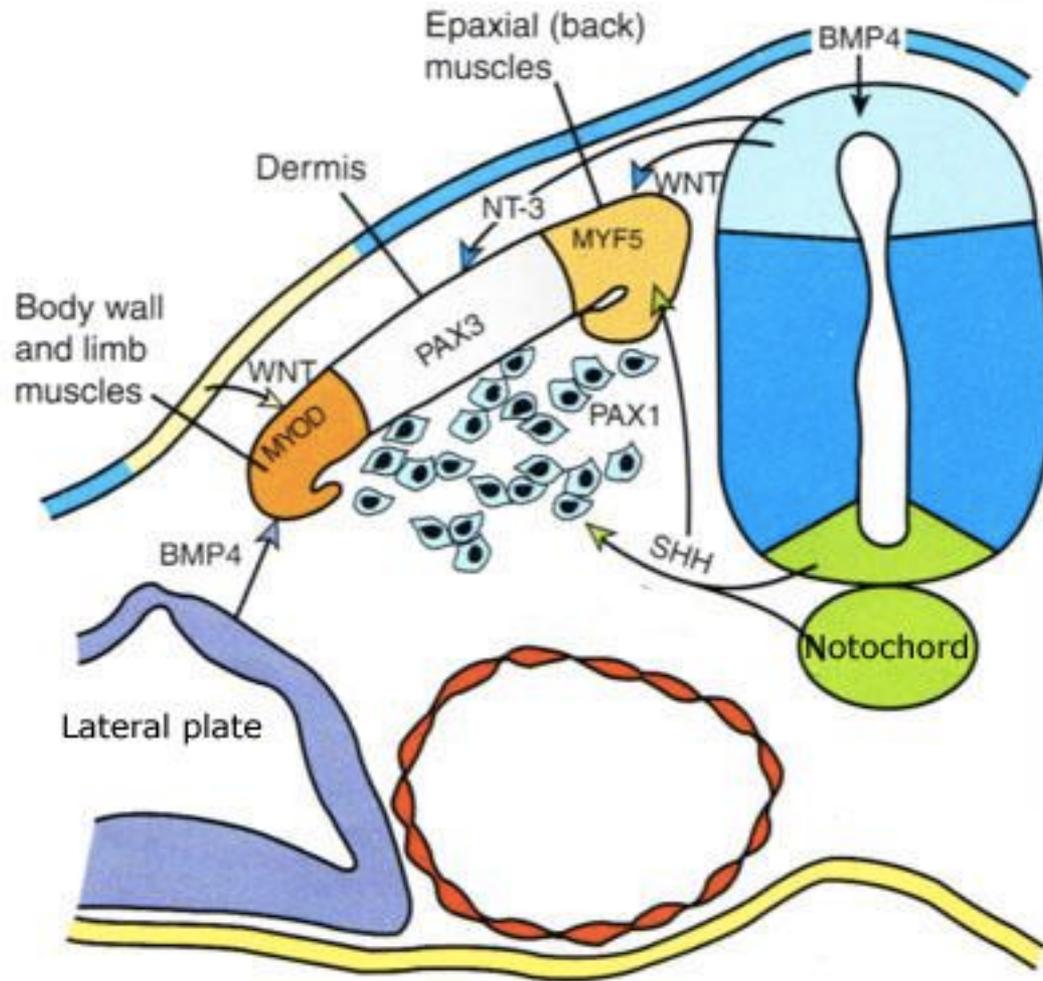


体節分化

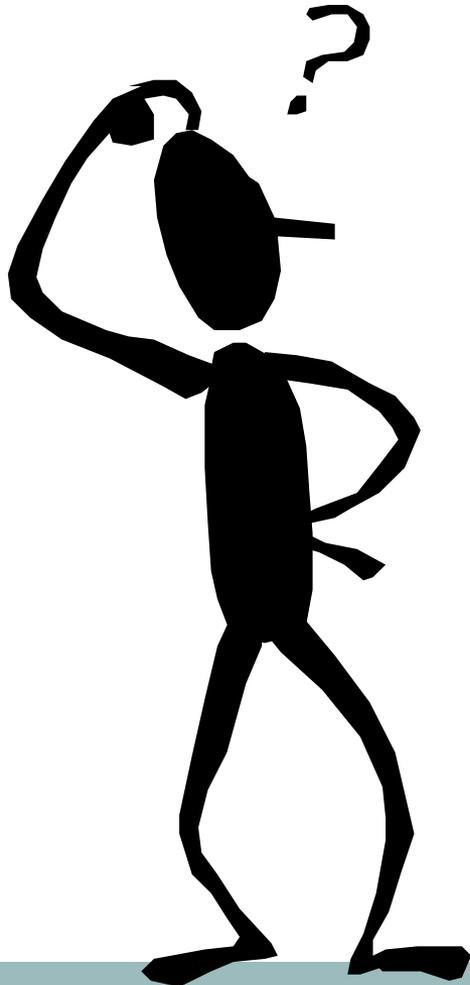


Nature Reviews | **Genetics**

体節分化に関わるシグナルと転写制御因子



MyoDの発見

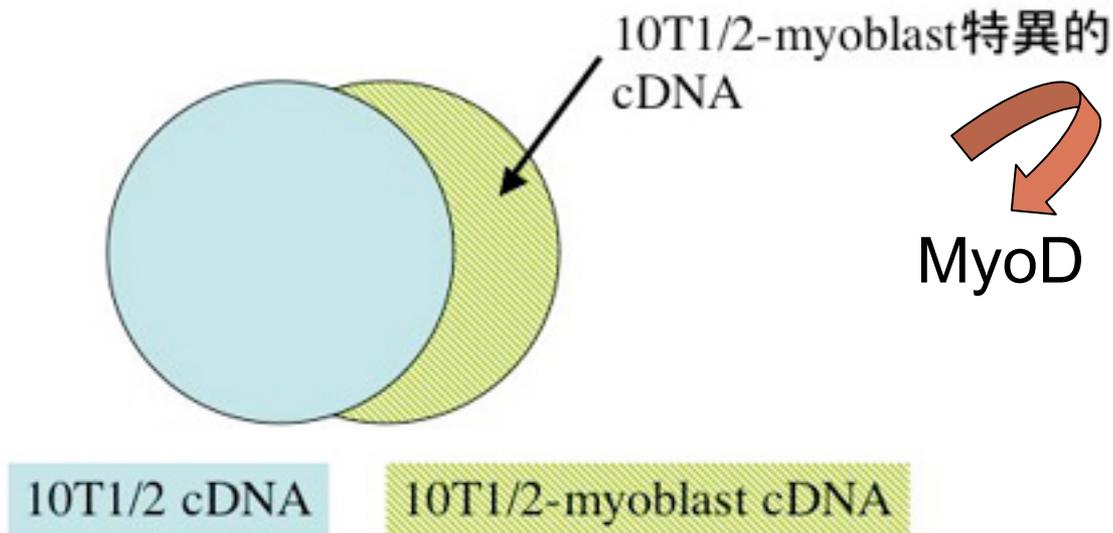
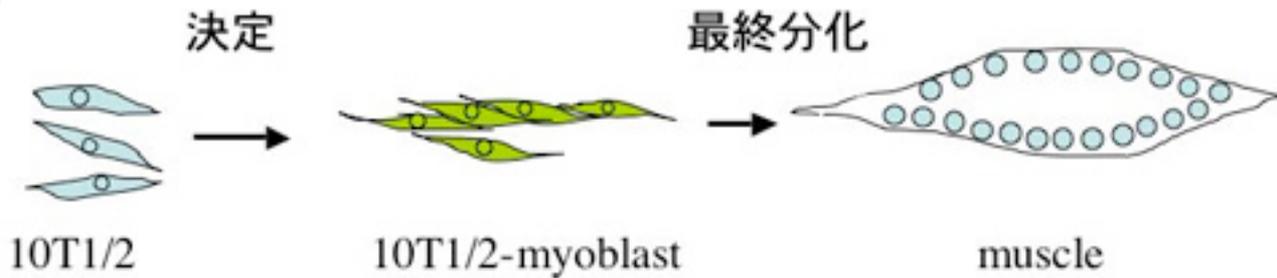




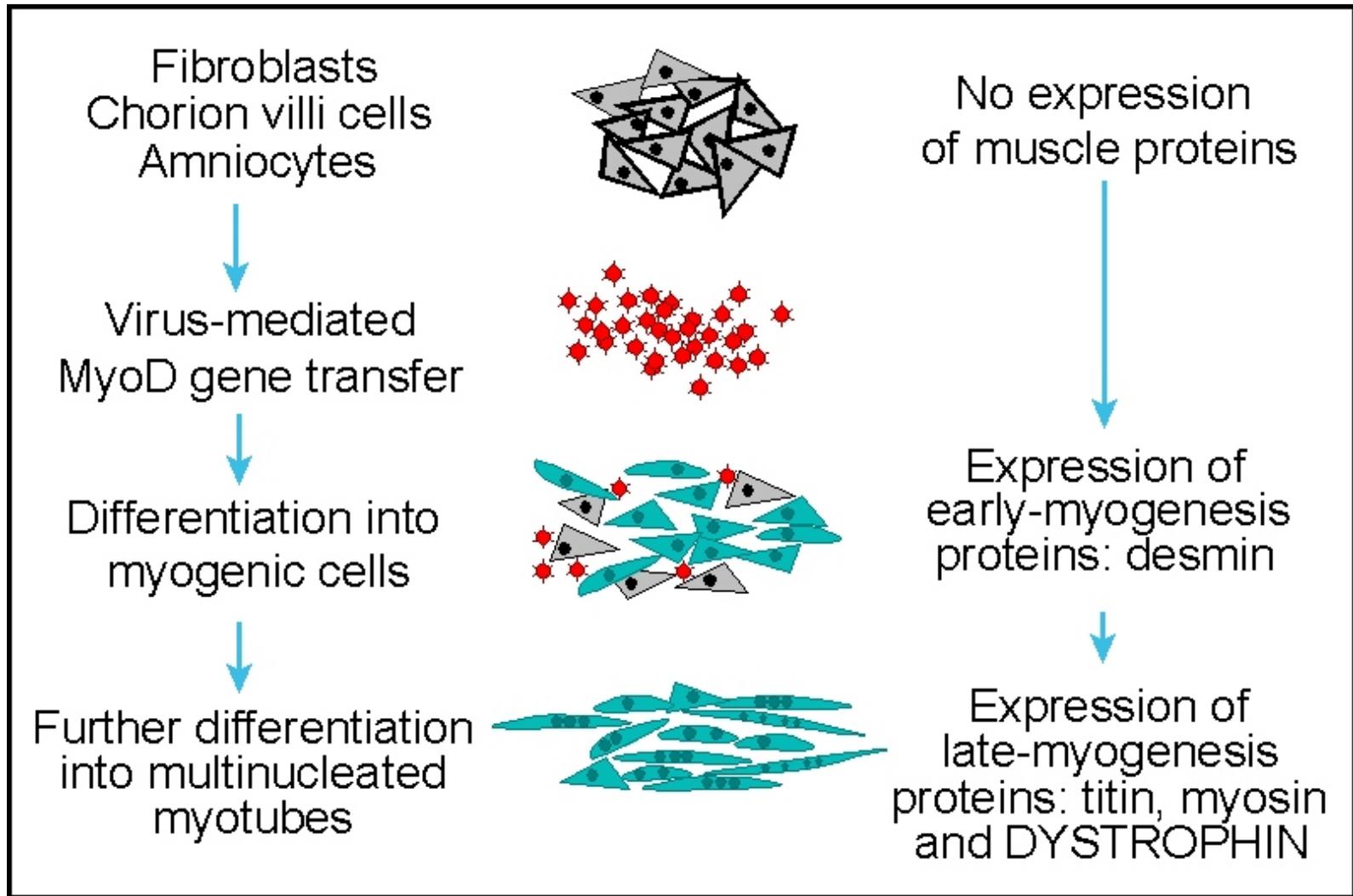
1946-1995

Weintraubが行った実験

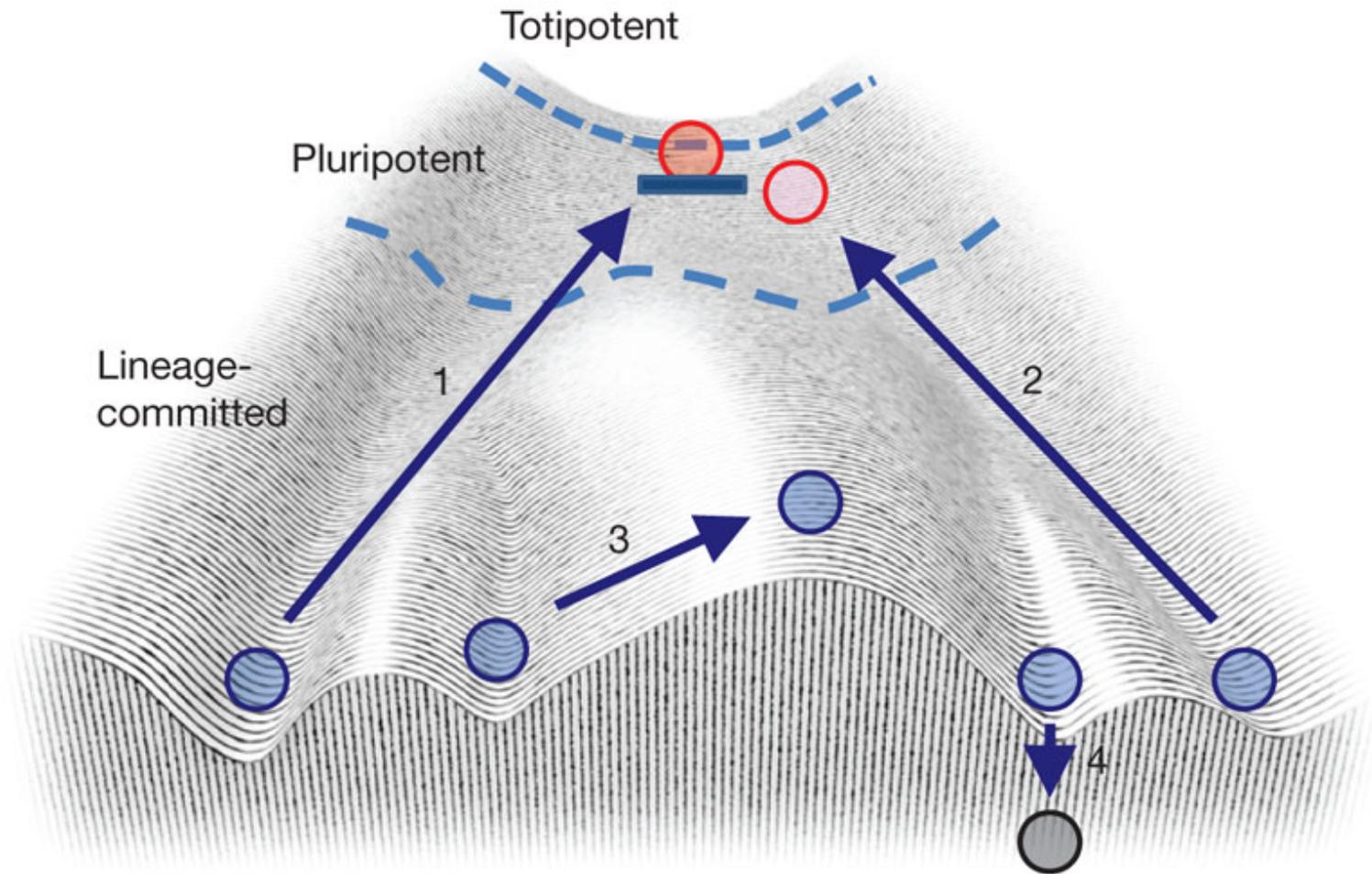
<http://www.geocities.jp/tkomtkomtkom/celldifgenes.htm>



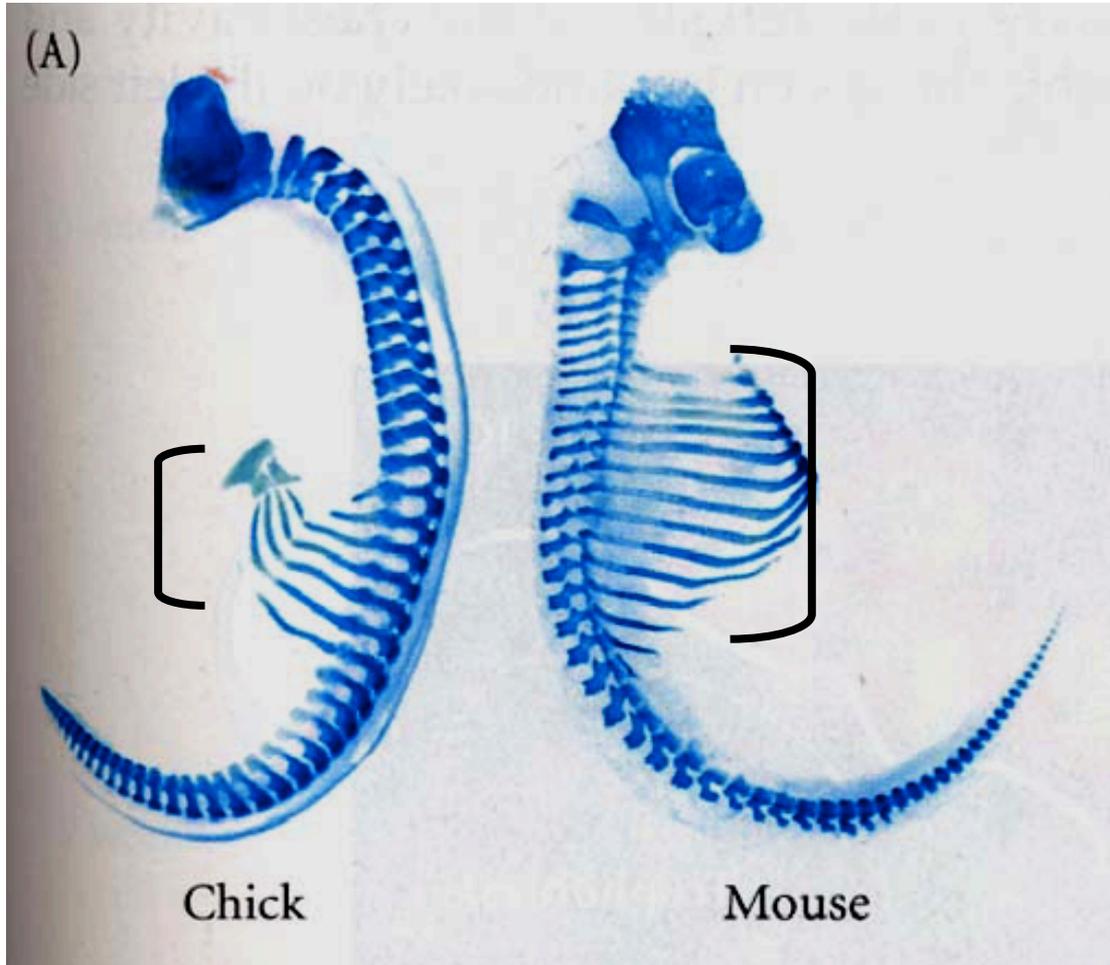
MyoDによる筋肉細胞の誘導



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

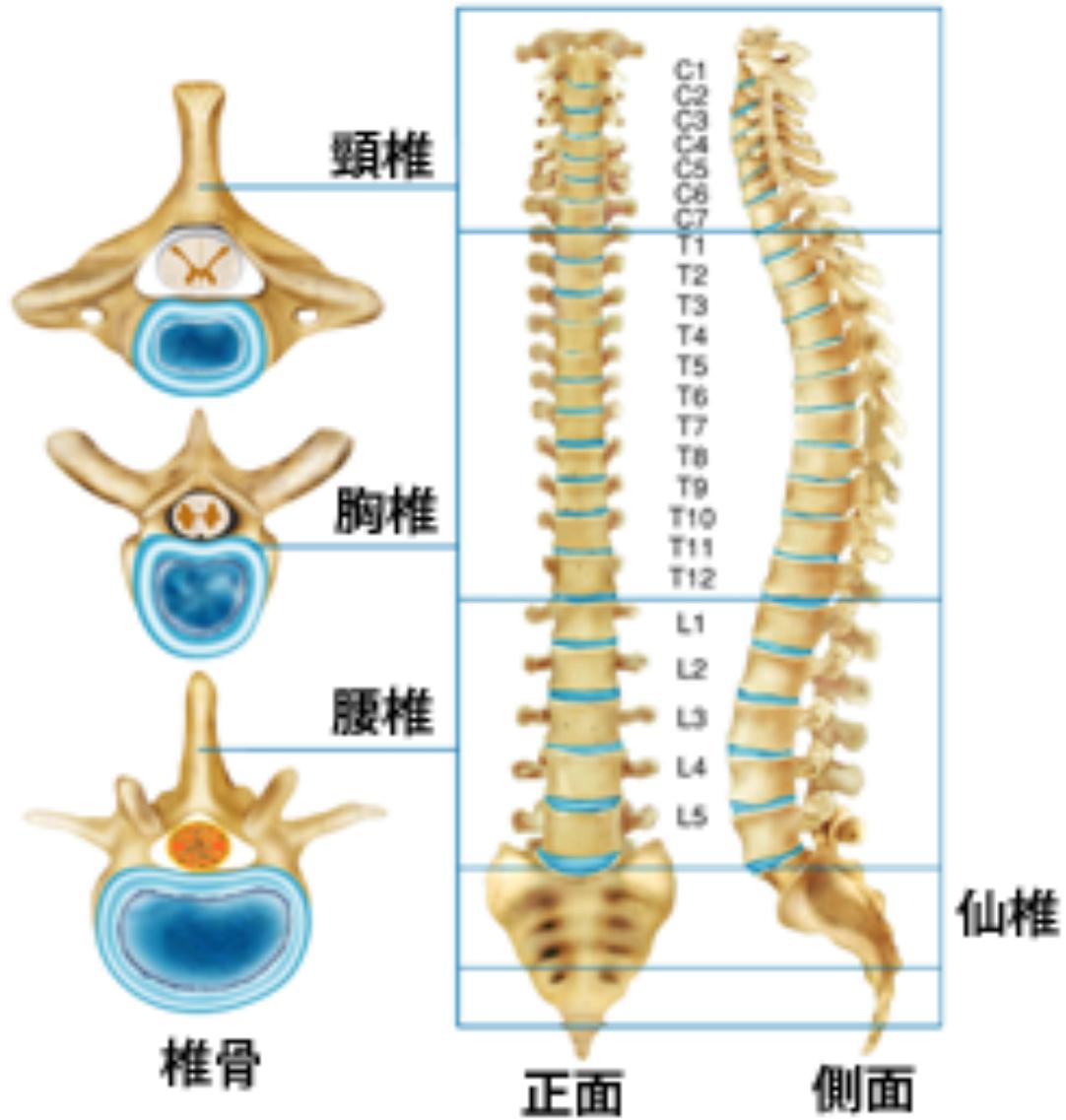
体節に由来

前後軸

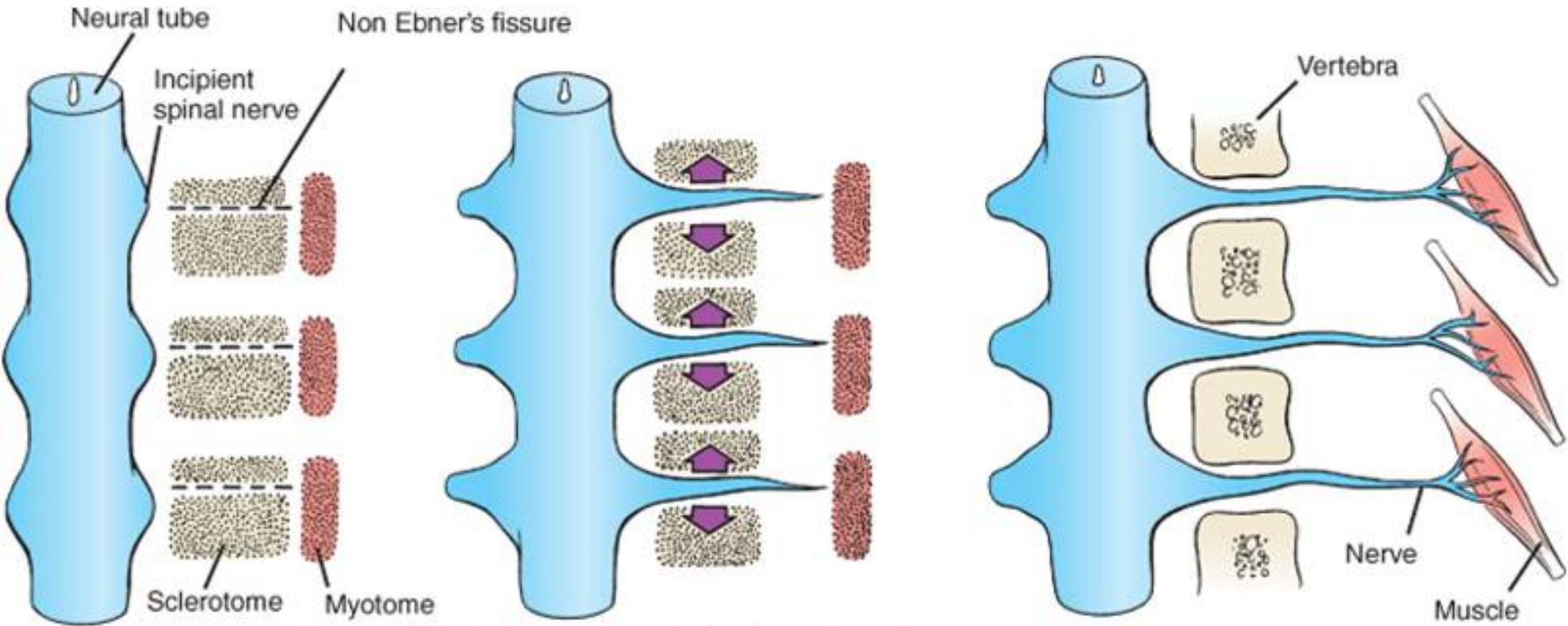
*Hox*遺伝子群の働き

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

椎骨



椎骨の形成

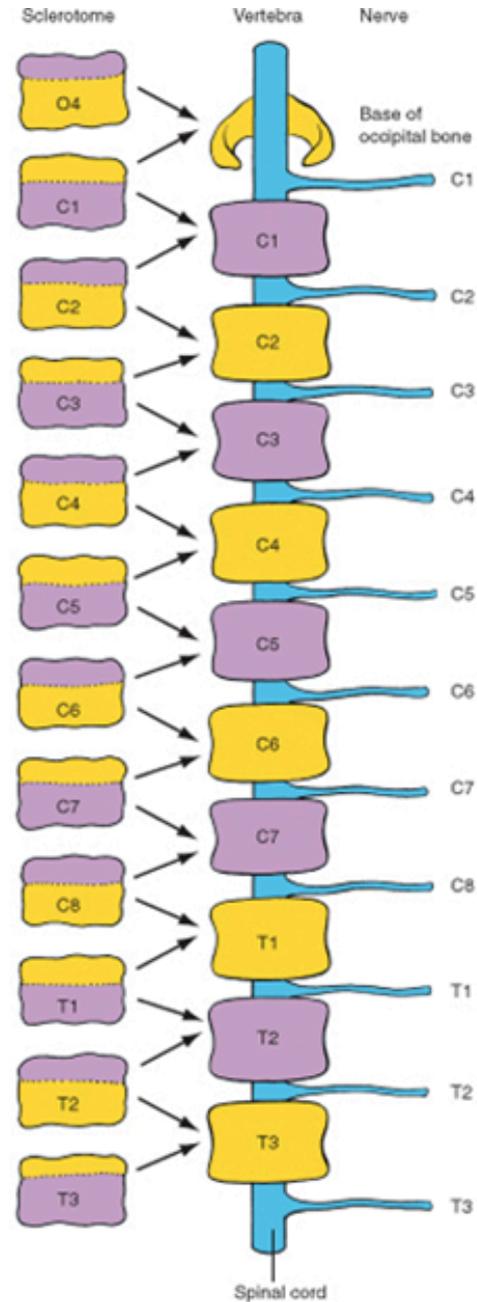


Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

頤椎と頤神經の関係



頤椎は7個



頤神經は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？

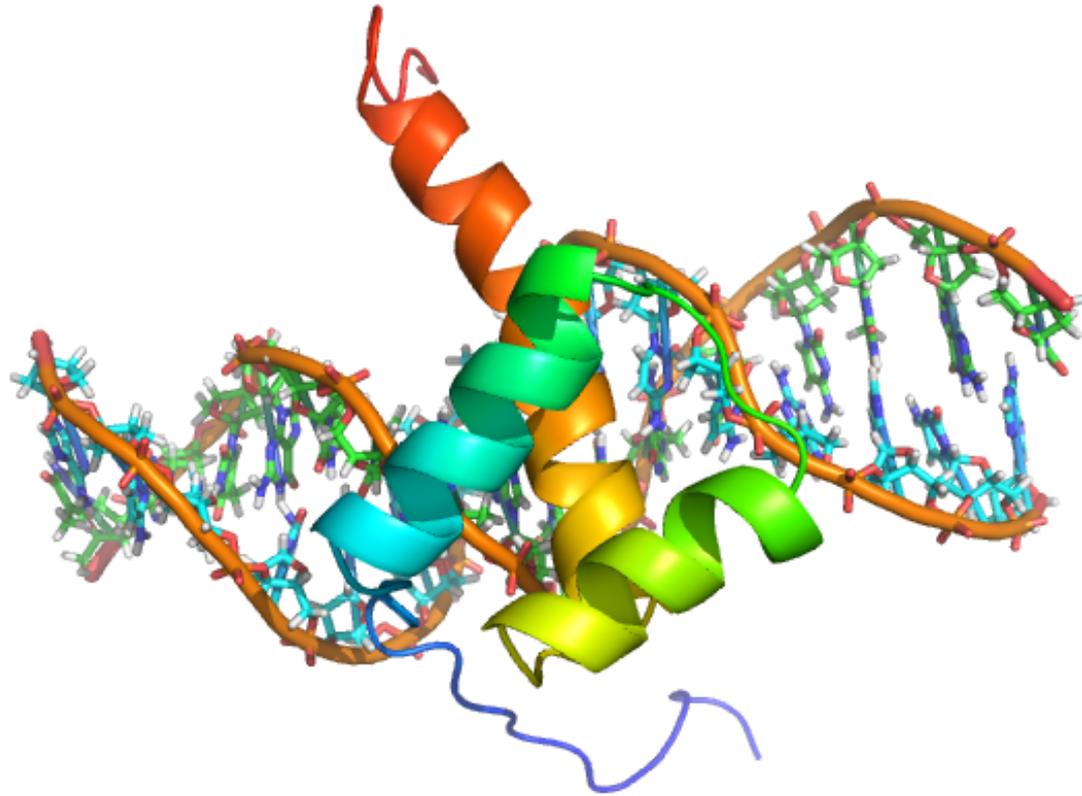
クイズ：どこがヘンでしょう？

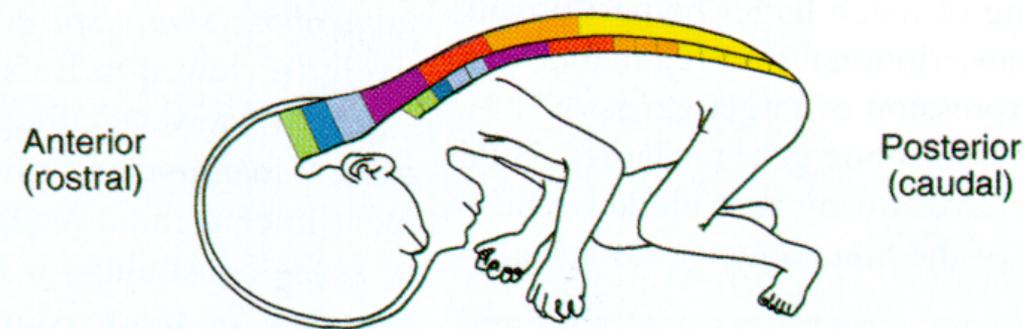
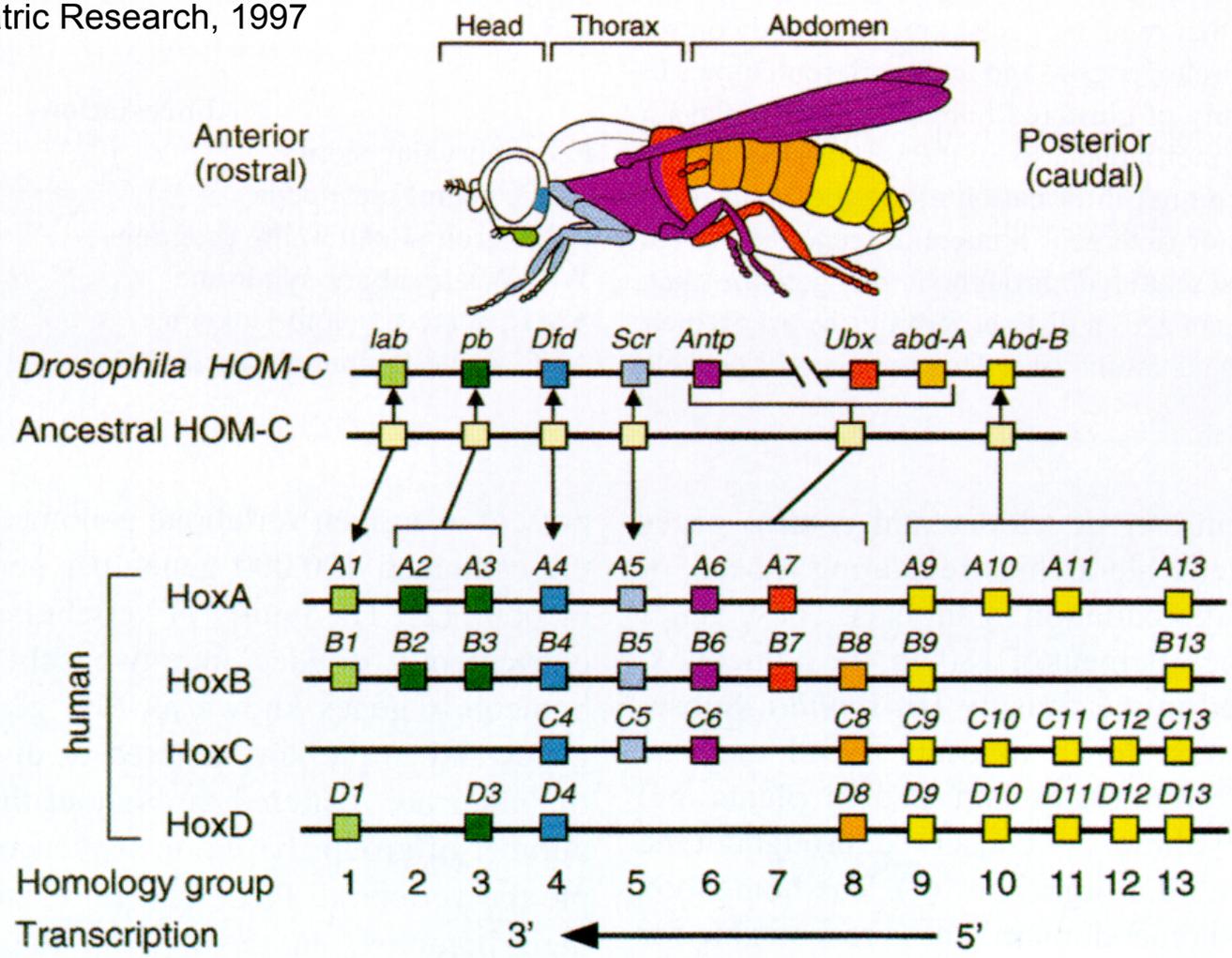


ホメオティック変異

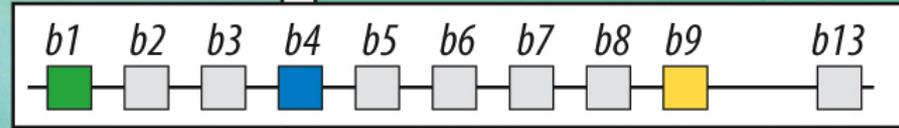
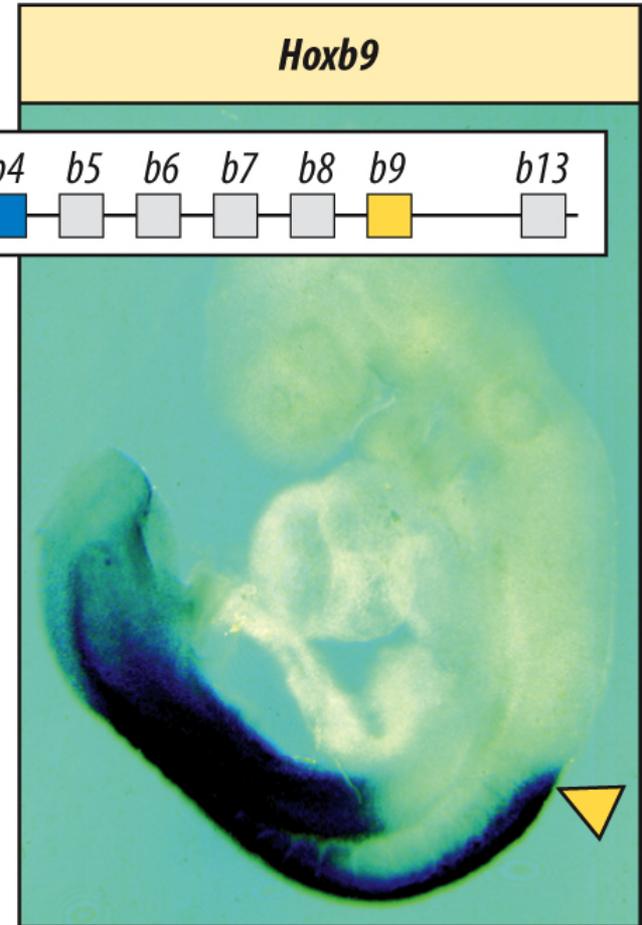
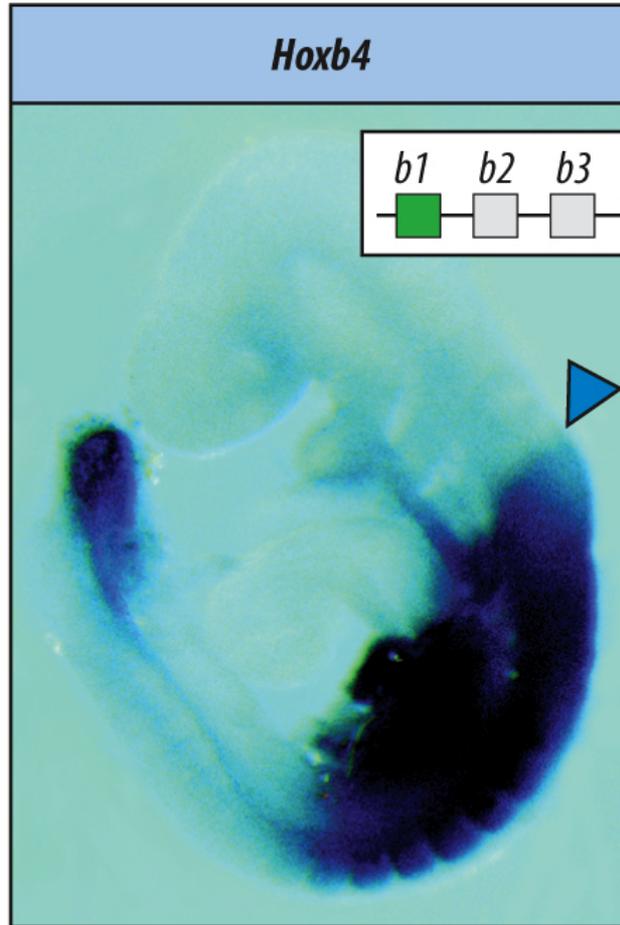
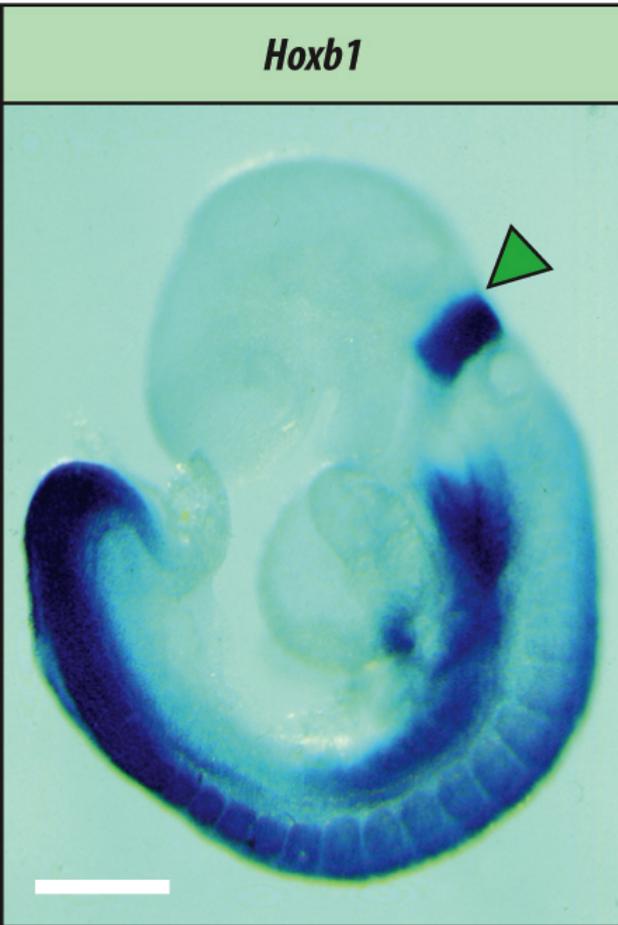


ホメオドメイン=DNA結合領域

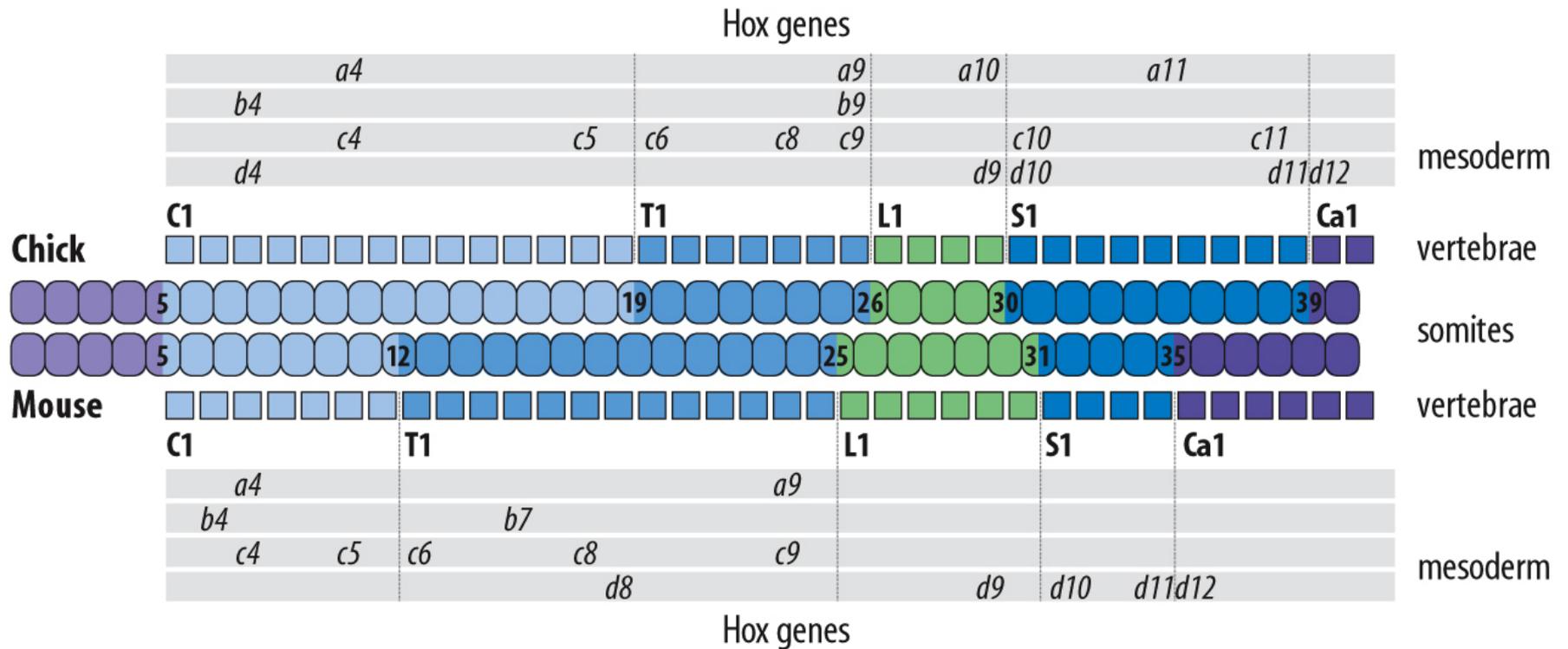




マウスHox遺伝子の発現

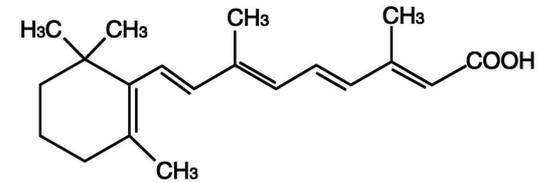
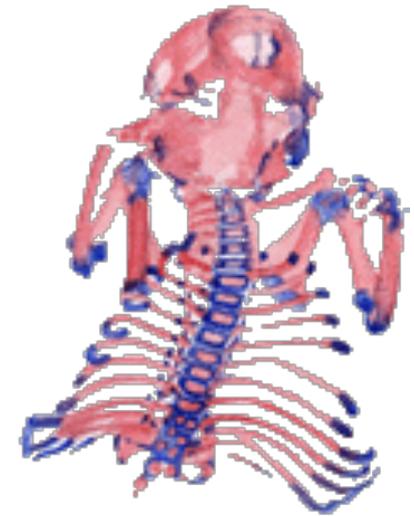
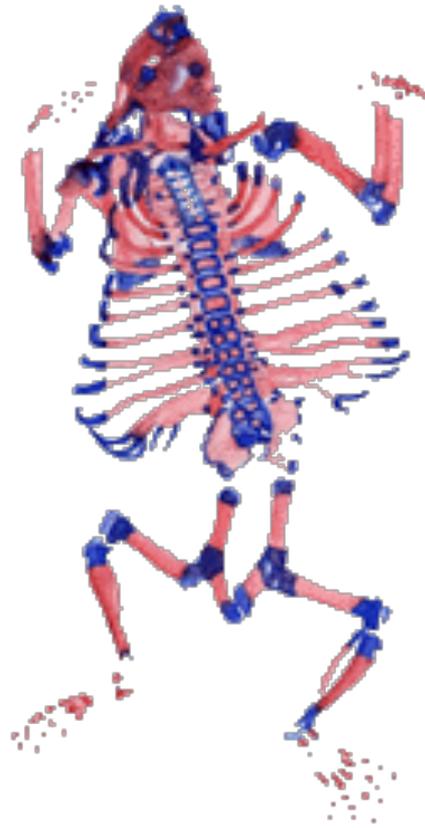
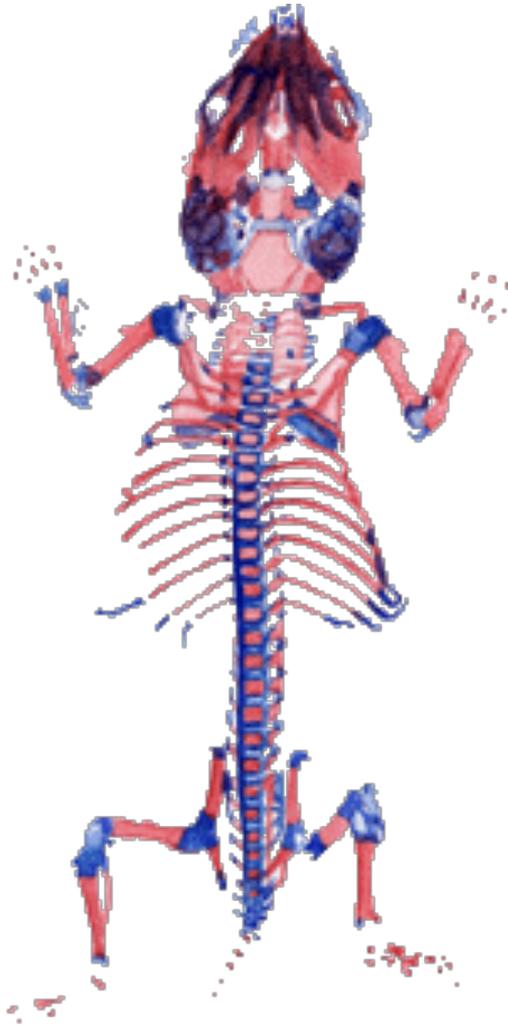


ニワトリの首はなぜ長いか？



C=cervical T=thoracic L=lumbar S=sacral Ca=caudal

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

無肢症（アザラシ肢症）



© Caters News Agency

Magic 95.5より

Nick Vujicic氏のFlickerより



WINNER OF FLORIDA'S BEST OVERALL MAGAZINE TWO YEARS IN A ROW!
—FLORIDA MAGAZINE ASSOCIATION—
HEALTHY LIVING

What
does
healthy
look like?

Nick Vujicic (right)
and Taylor Roukey
will change your
definition

PLUS
Living
with
gratitude

Bill Miller lives life
to the fullest

ALSO

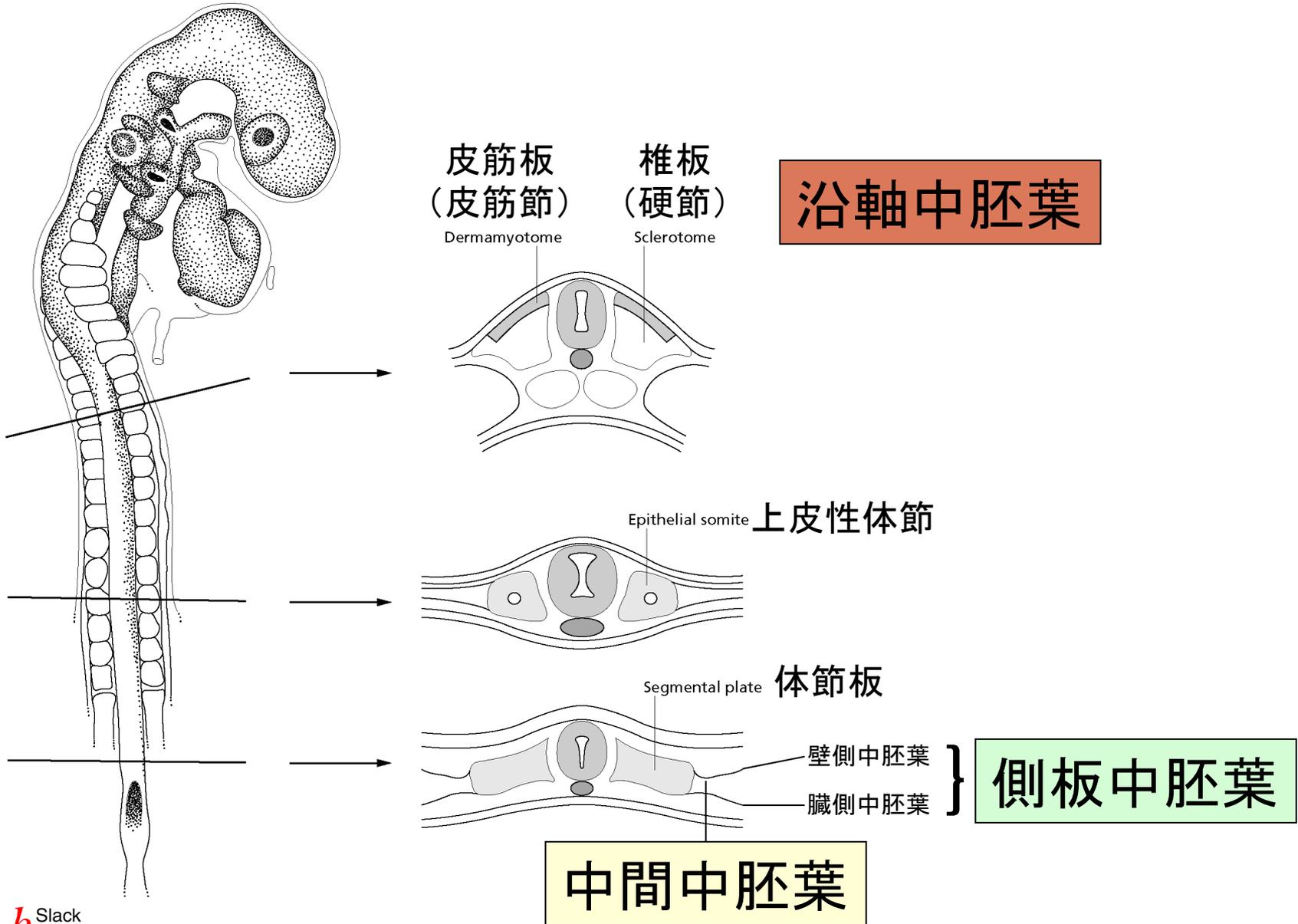
Getting to the root
Holiday hair care

Raising the bar
A great upper body workout

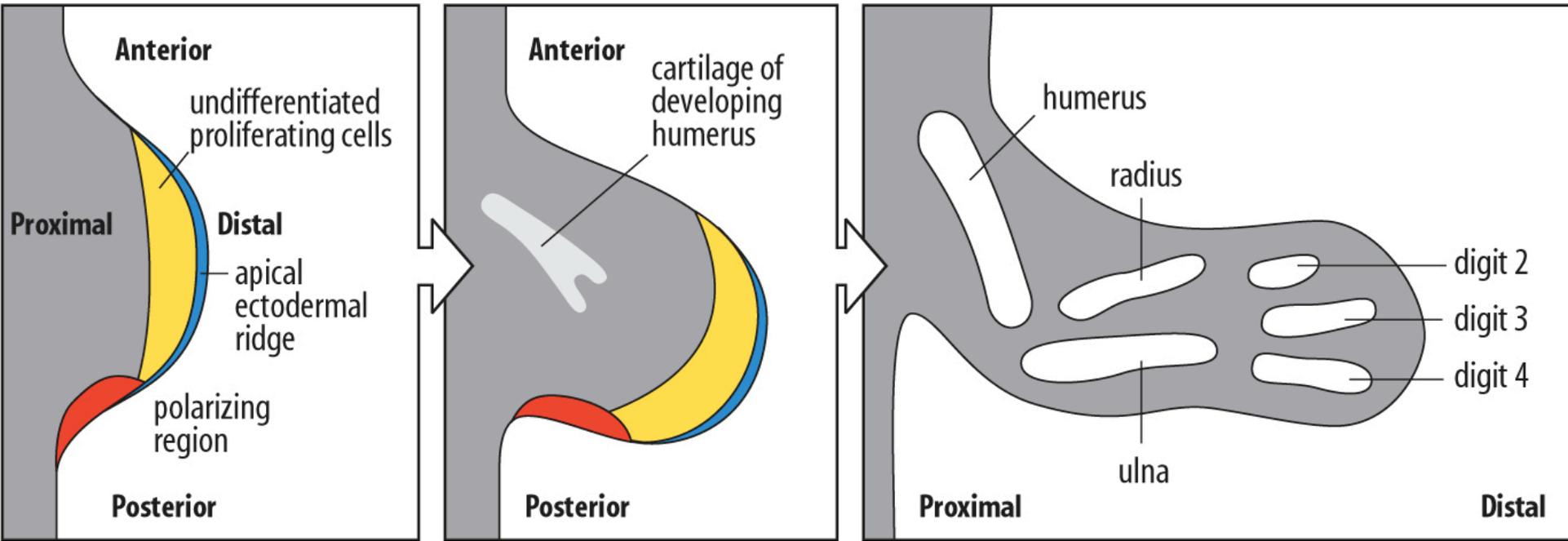
Take a slice off
Outrageous turkey prices

ラーセン図18-1参照

中胚葉の領域化と中胚葉派生組織



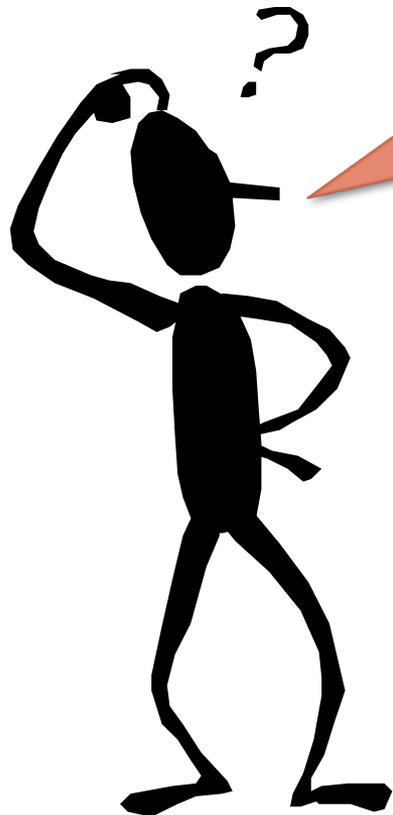
肢芽の発生 (ニワトリ胚)



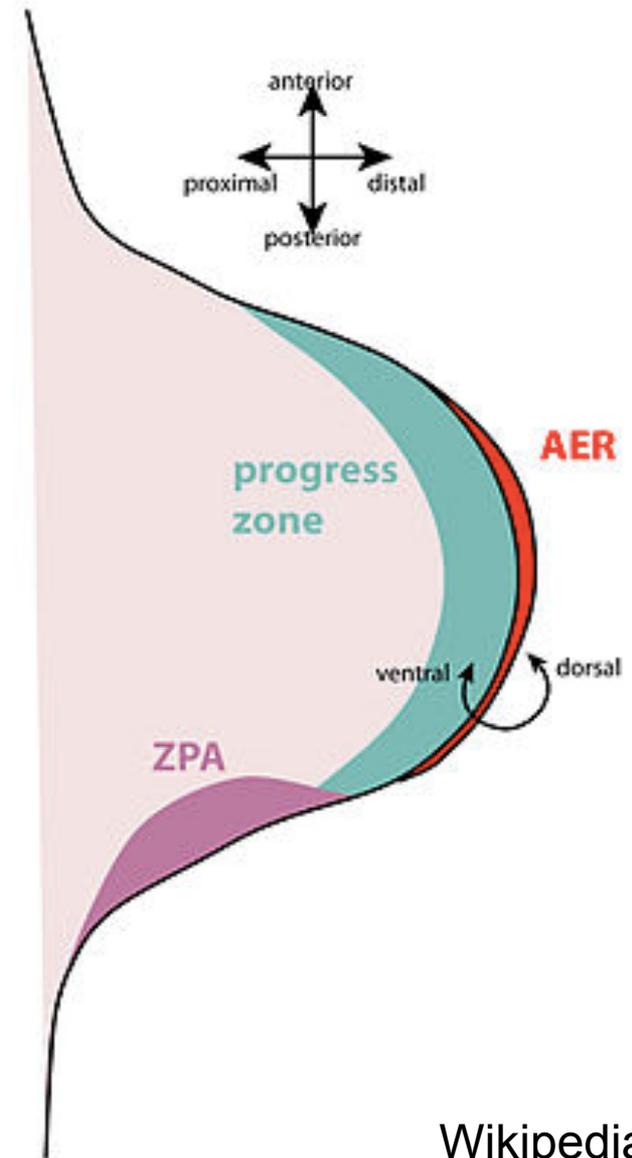
Principles of
Developmental
Biology



四肢形成分子メカニズム？



AERと
ZPA

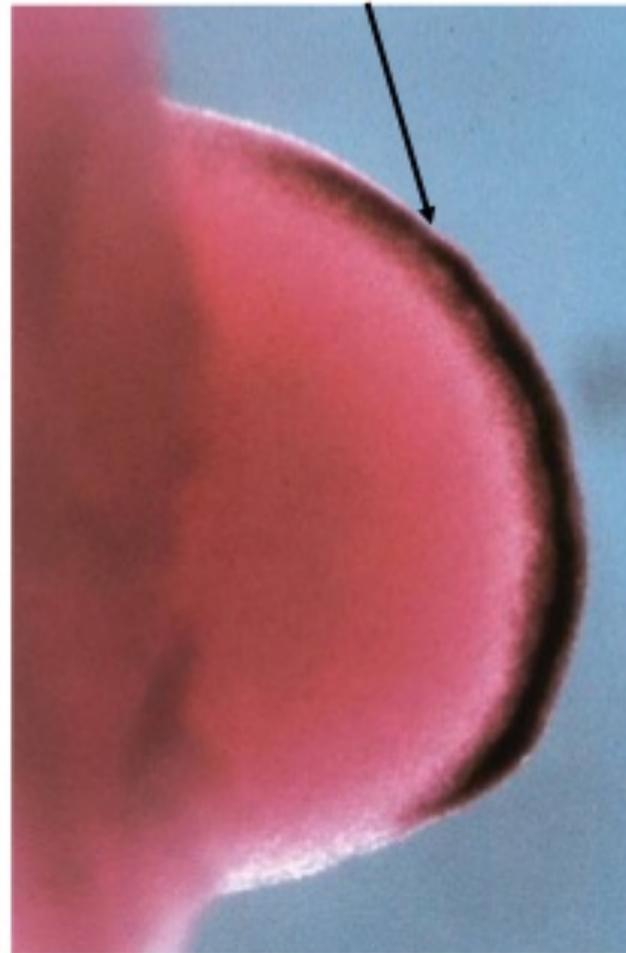


FGF8 in the AER

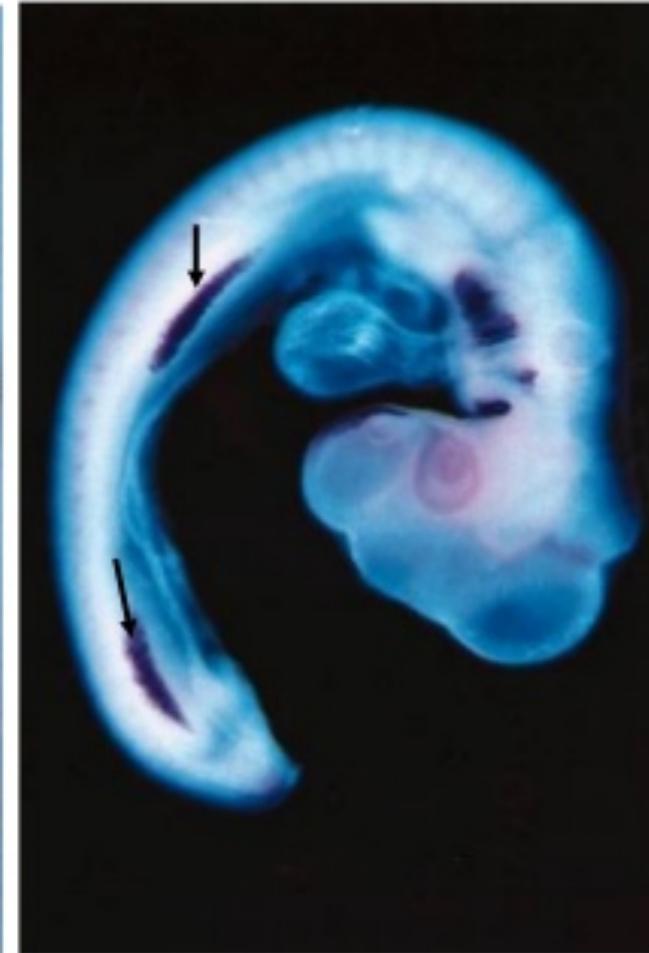
FGF in ectoderm



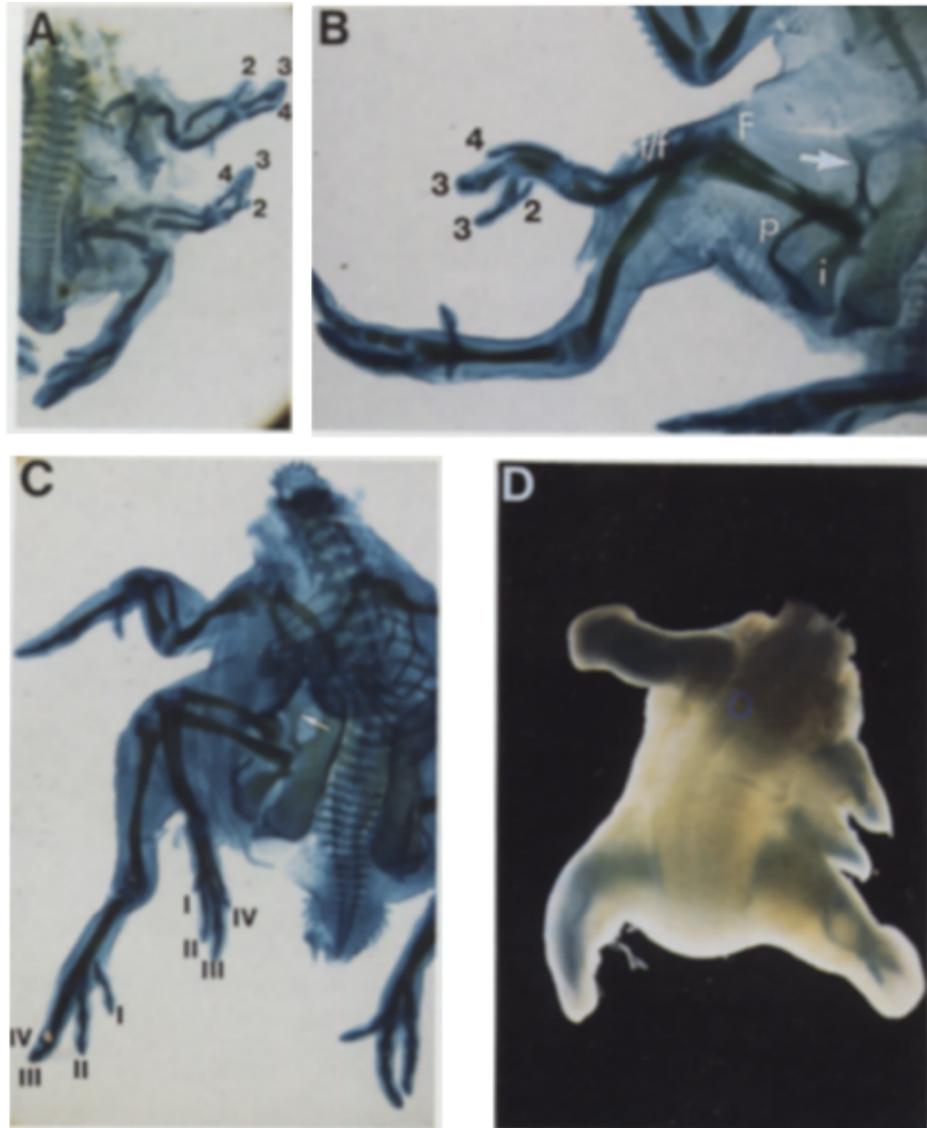
AER



3 day embryo
limb buds



FGFビーズの移植



Hoxd-13

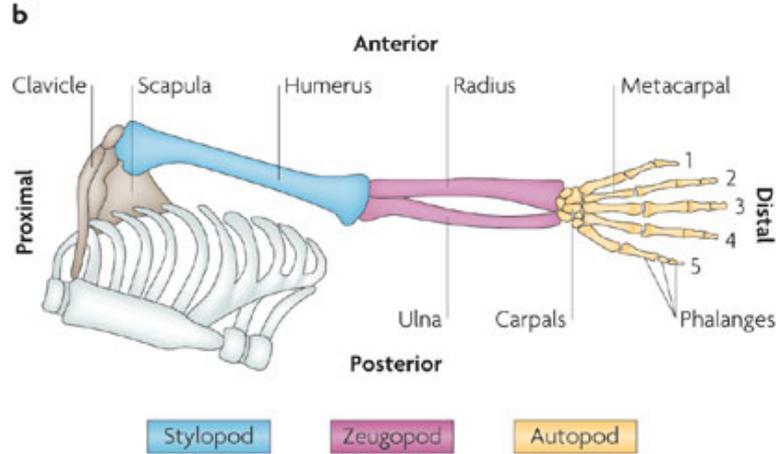
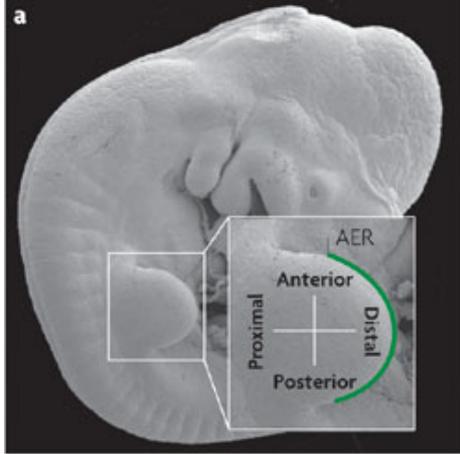


Shh

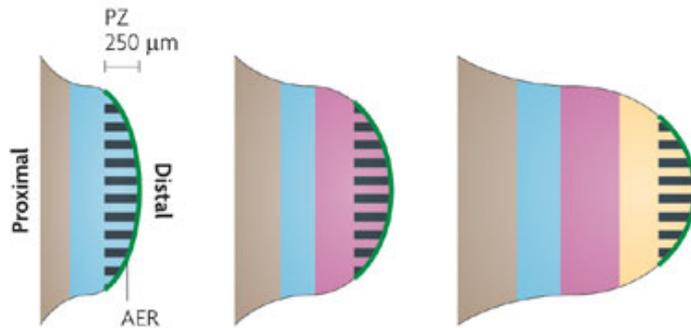


Cohn et al., Cell, 1995

ラーセン図18-6参照

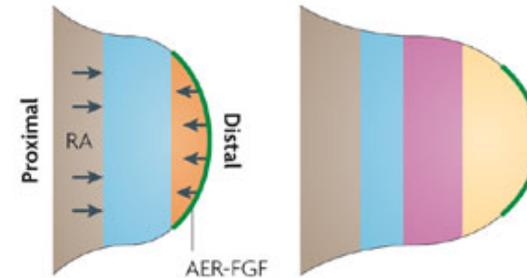


c Progress-zone model (clock-type specification)

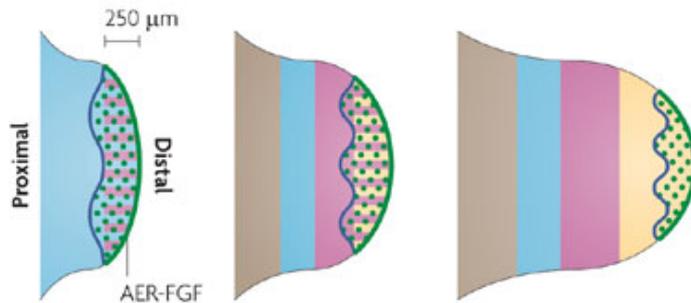


d Two-signal model

ラーセン図18-7, 8参照

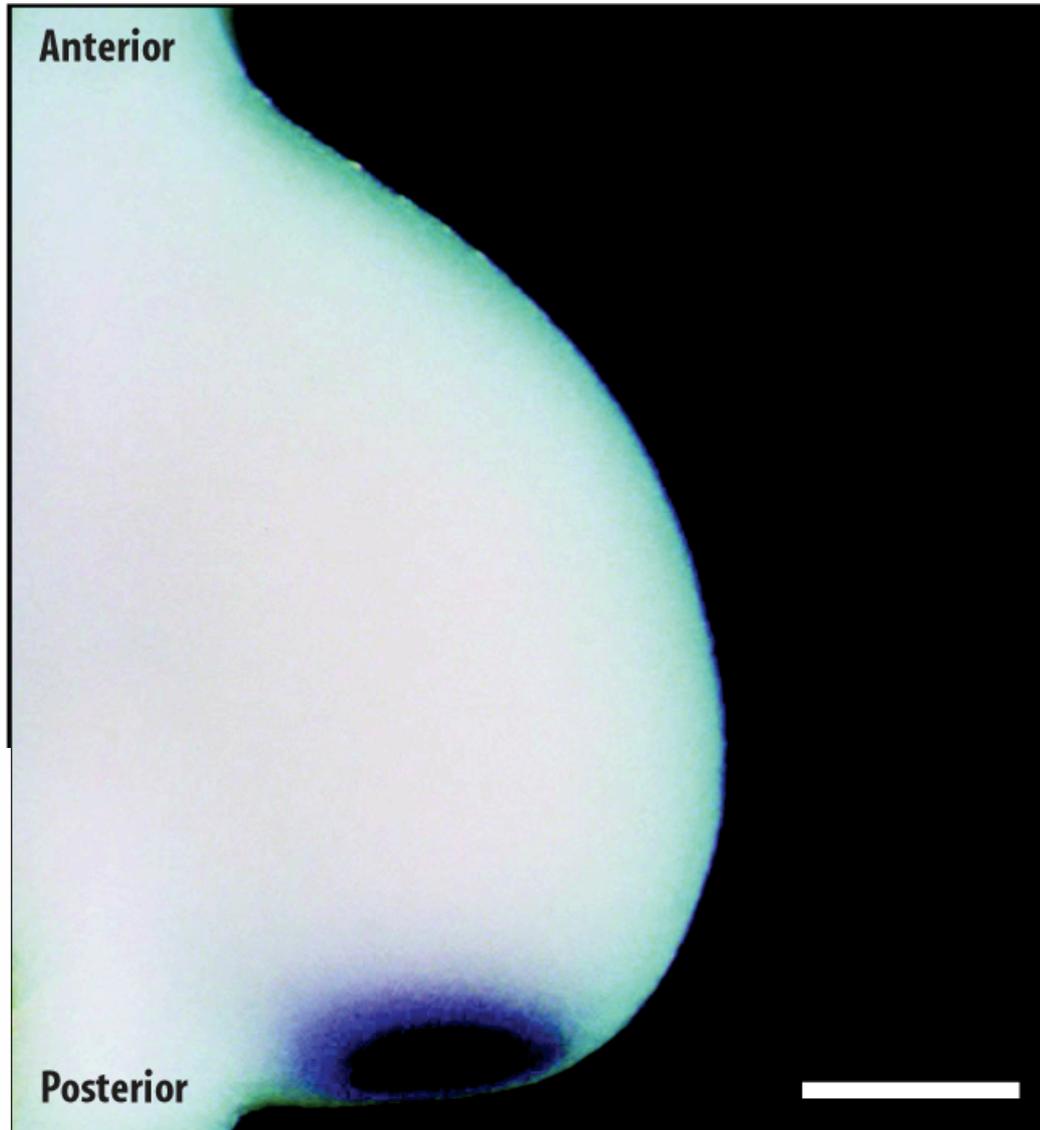


e Differentiation-front model



Zeller et al., Nat Rev Genet, 2009

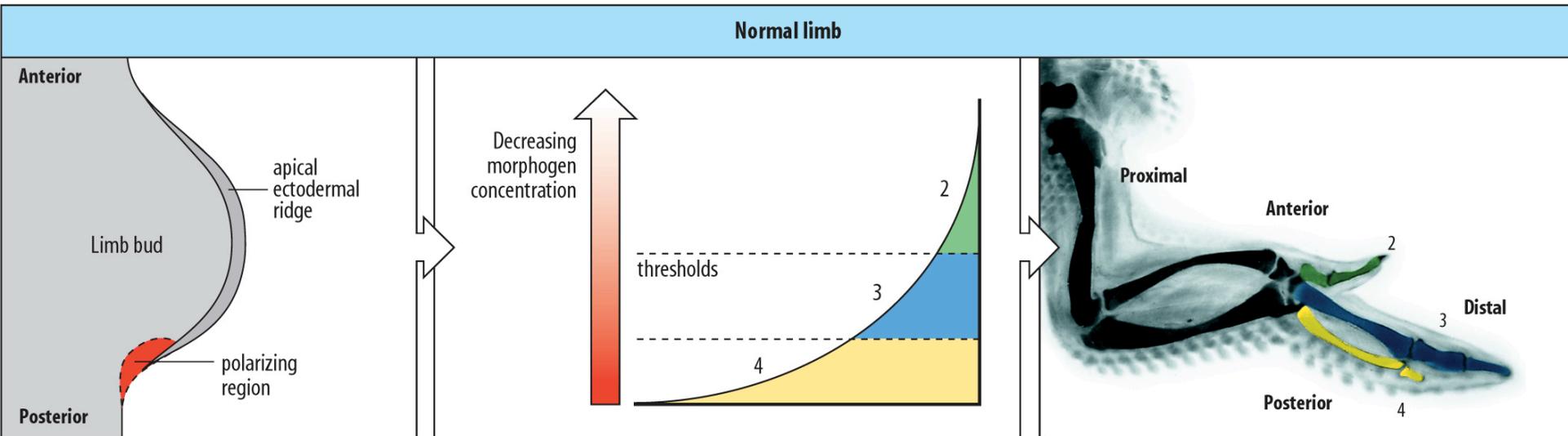
極性化活性帶 (ZPA)



Principles of
Developmental
Biology

ZPAの働き

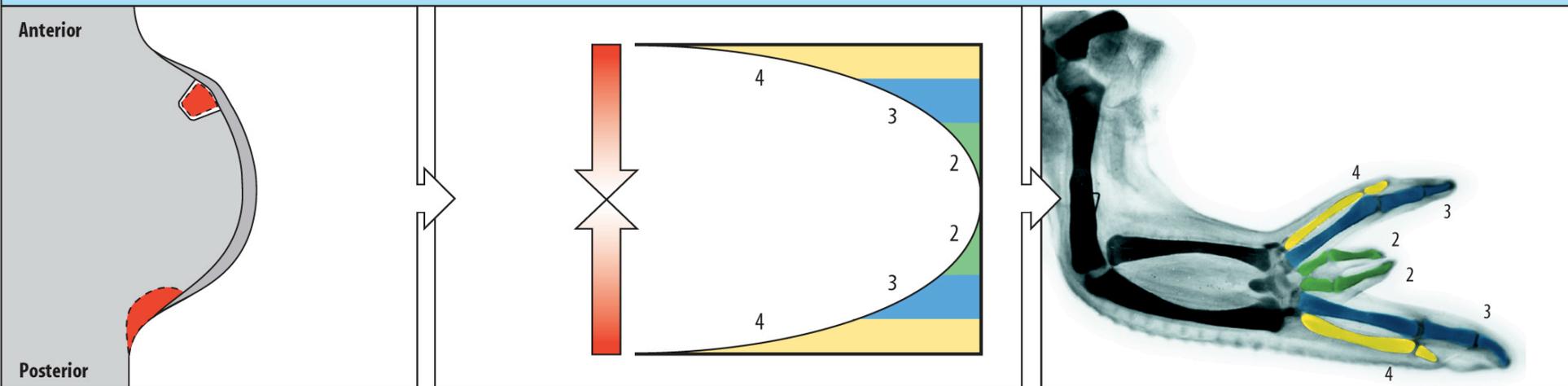
Shhの濃度勾配



Principles of
Developmental
Biology

ZPAの移植

Additional polarizing region grafted to anterior margin

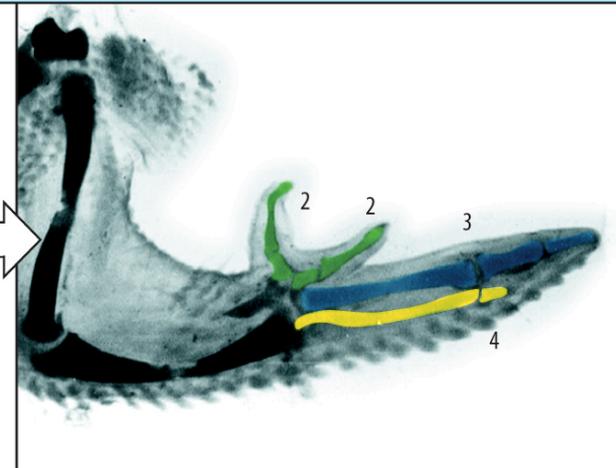
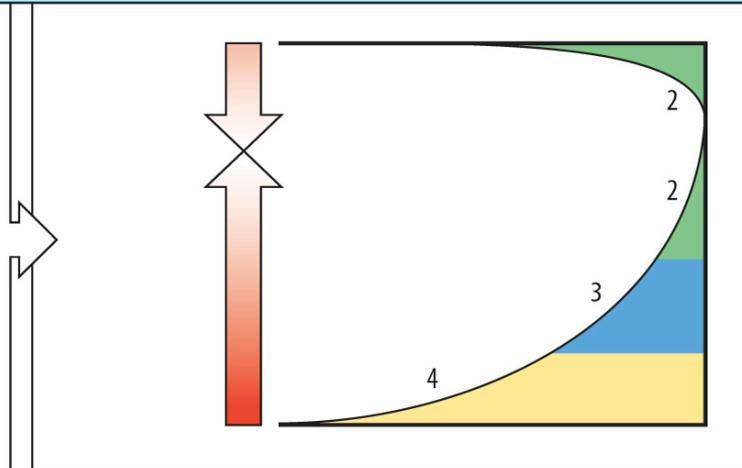
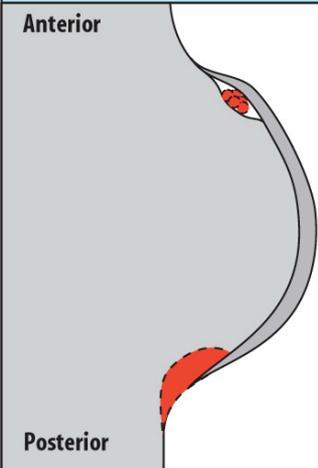


鏡像対称な指形成

Principles of
Developmental
Biology

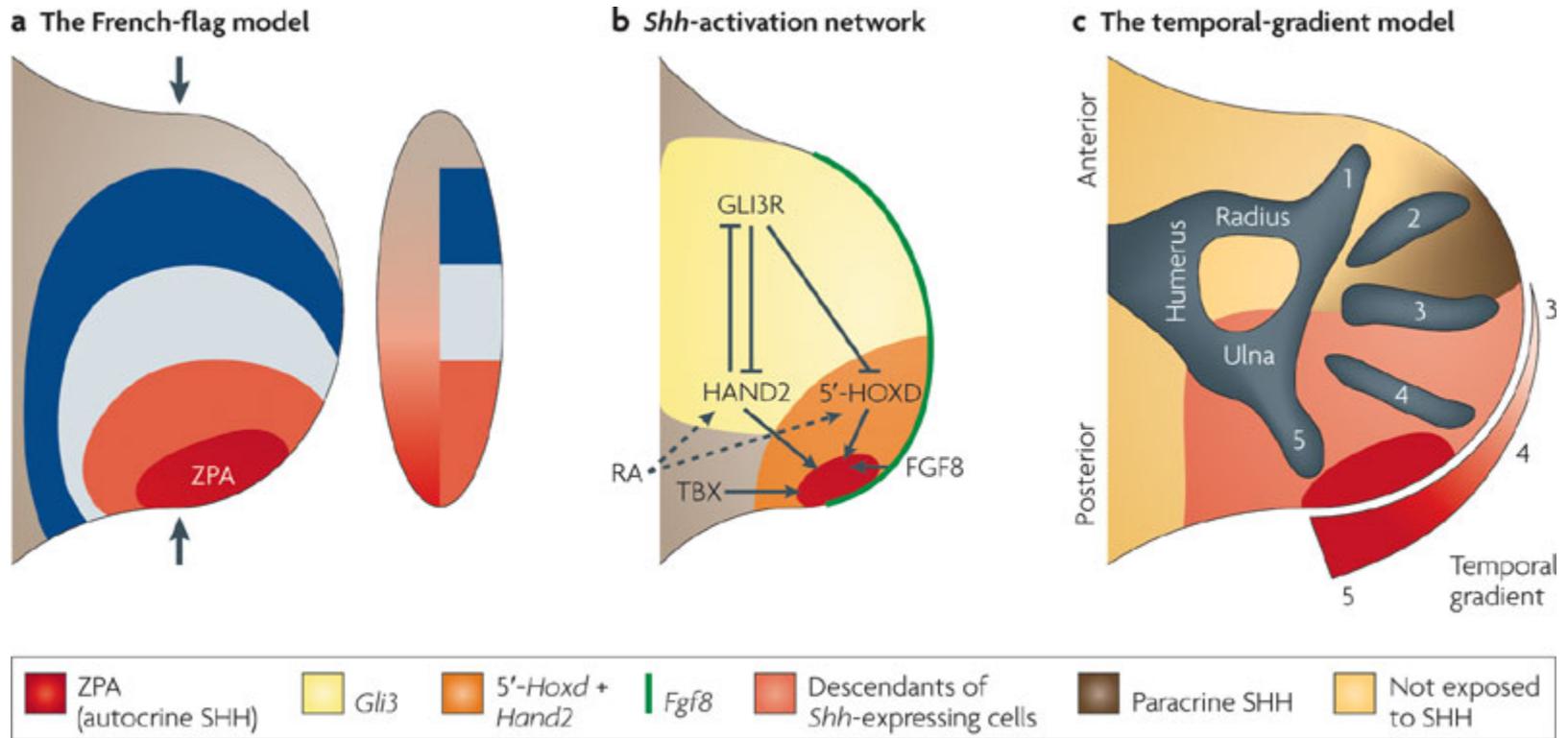
ZPAの移植

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

多指症 polydactyly



指間のプログラム細胞死

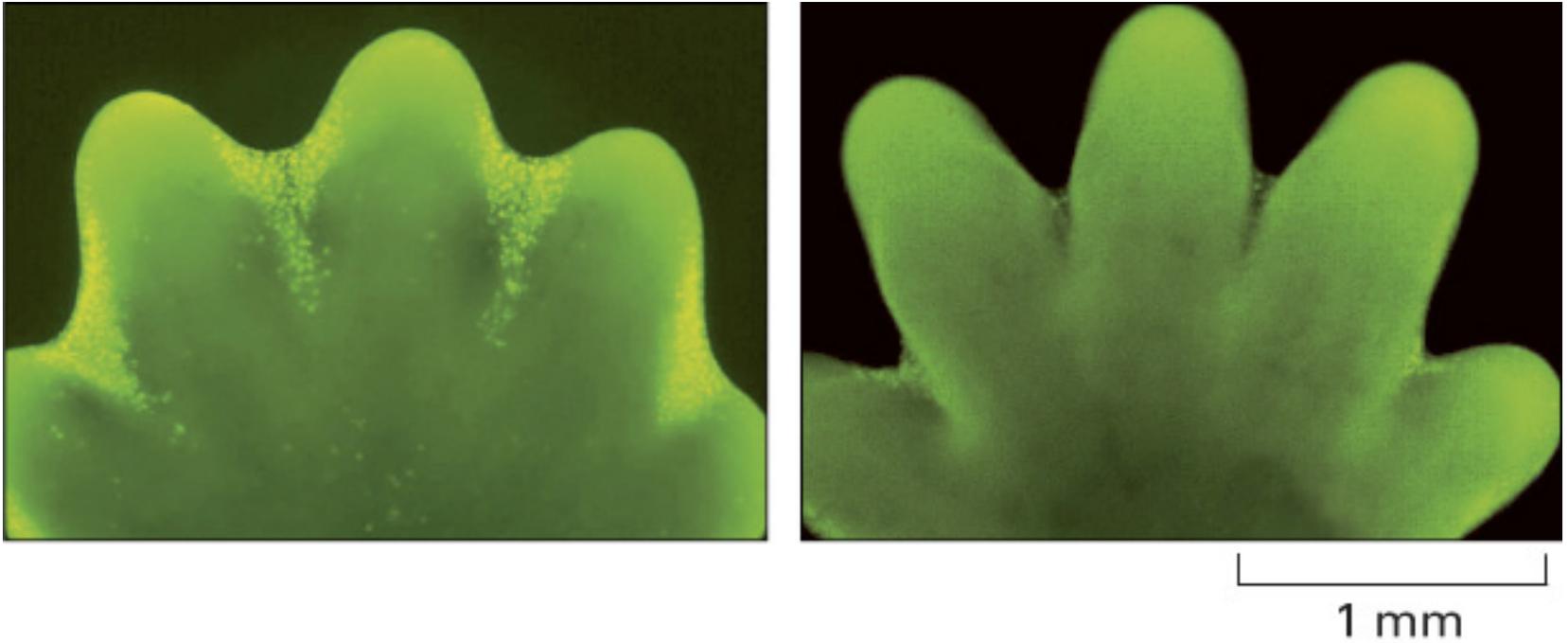
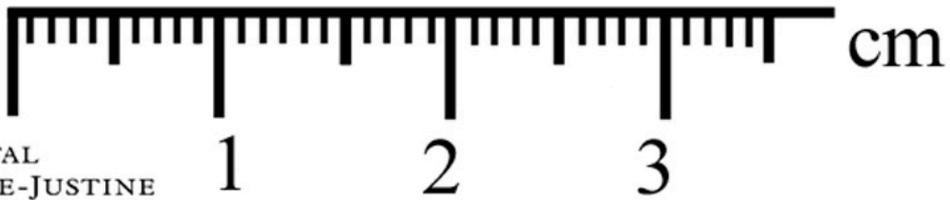


Figure 17–35. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

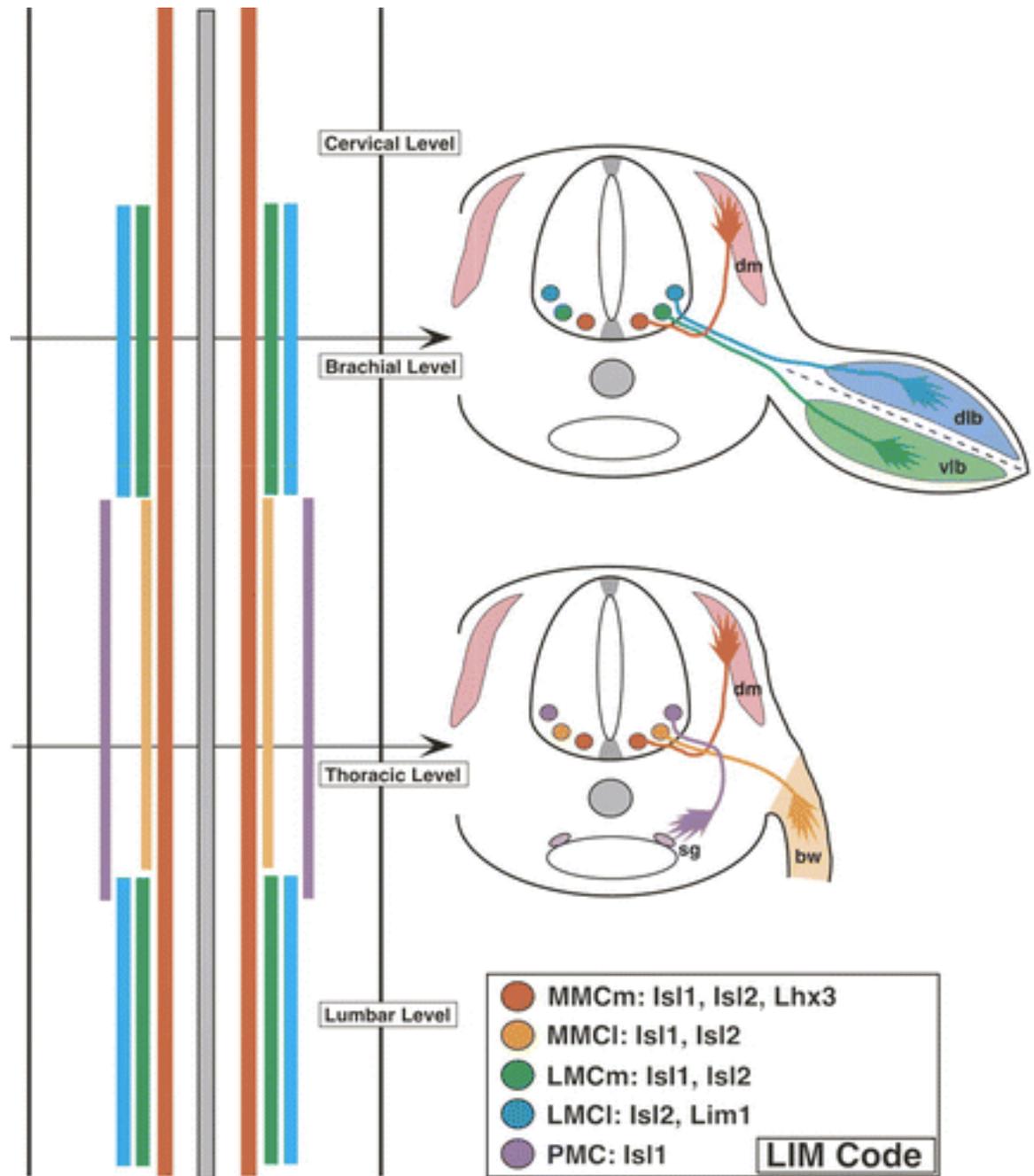
合指症 syndactyly



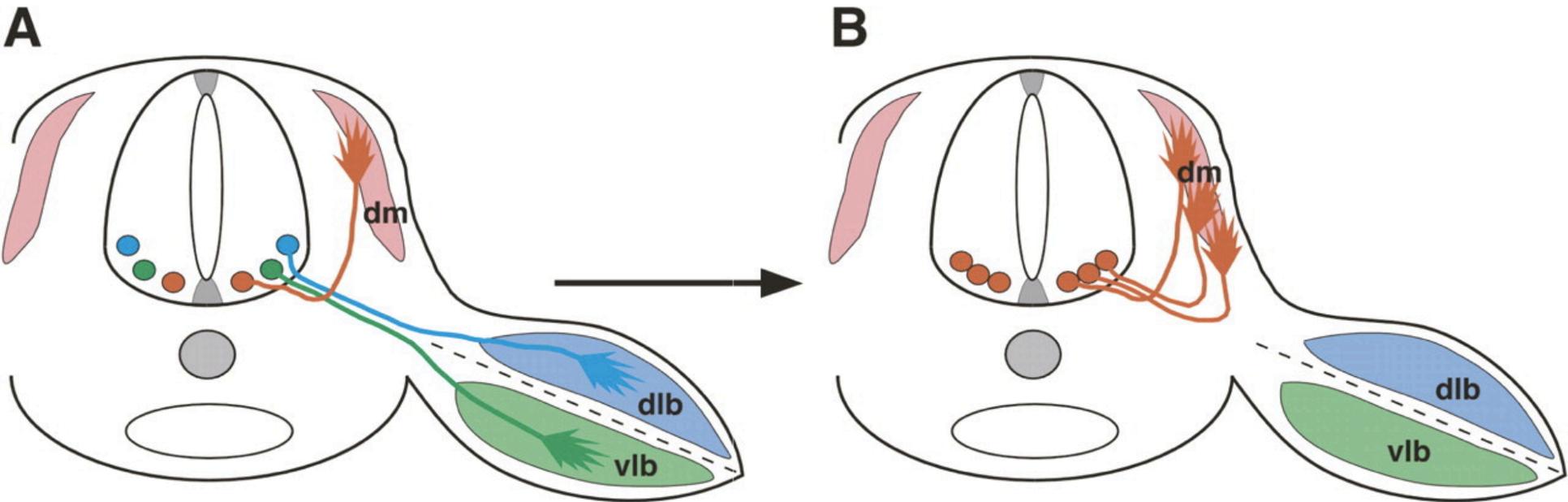
HÔPITAL
SAINTE-JUSTINE



肢芽への 神経投射



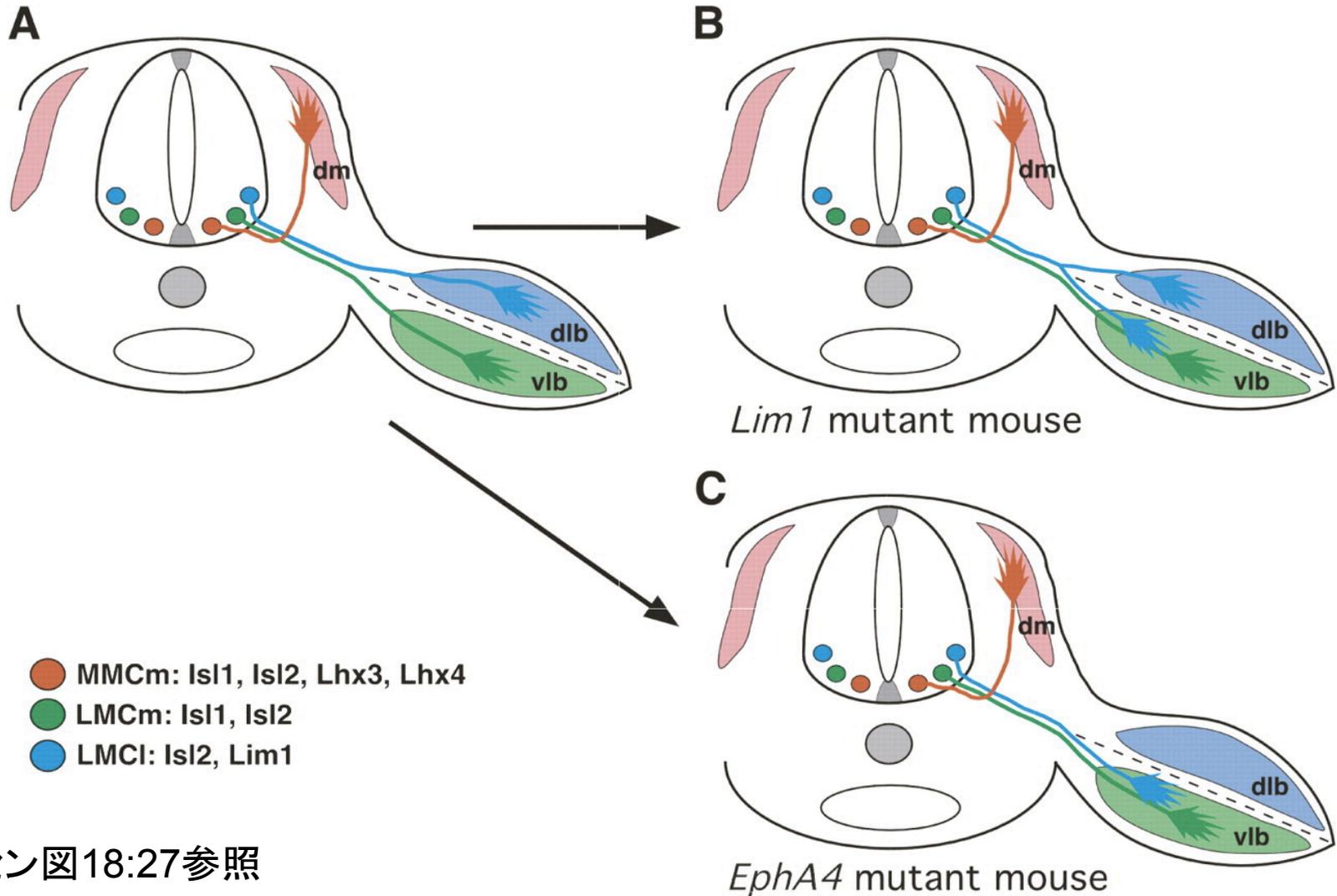
肢芽への神経投射: Limコード



- MMCm: Isl1, Isl2, Lhx3, Lhx4
- LMCm: Isl1, Isl2
- LMCI: Isl2, Lim1

Lhx3 knock-in mouse

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