

# 医学部発生学(16): 消化器 (第14章)



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

# 講義予定

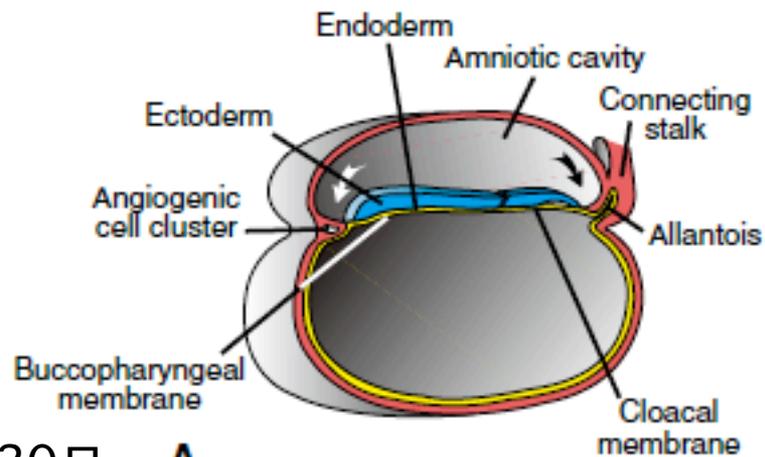


- 7/10(10) : 第6章 (胎盤・羊水)
- 7/10(11) : 第7章 (皮膚・皮膚付属器)
- 7/10(12) : 特別講義「先天異常」 (安田先生)
- 7/18(13) : 第8・18章 (筋・骨格・体肢)
- 7/18(14) : 第12章 (心臓) (小椋先生)
- 7/18(15) : 第13章 (脈管系) (小椋先生)
- 7/20(16) : 第14章 (消化管)
- 7/20(17) : 第17章 (視覚聴覚器)
- 7/20(18) : 第16章 (顎顔面頸部)

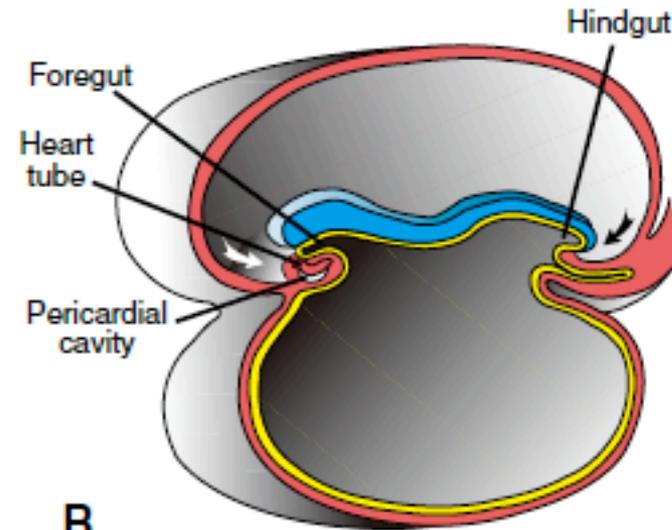
# 内胚葉由来組織まとめ



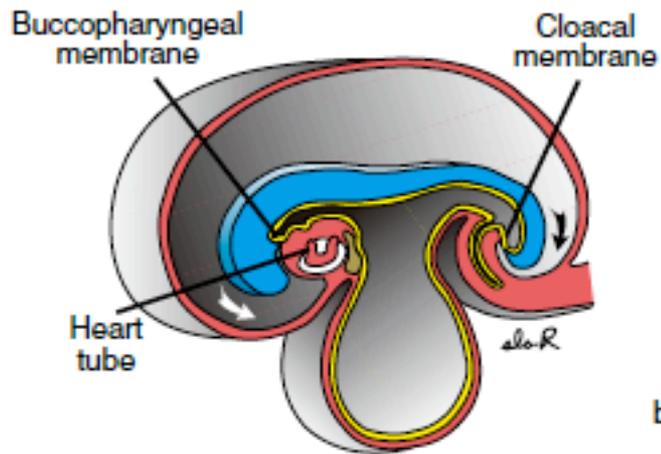
- 呼吸器（第11章）
  - 気管
  - 肺
- 消化器（第14章）
  - 前腸・中腸・後腸の区分：前後軸！
  - 消化管の回転
  - 消化管からの膨らみとして形成される実質臓器
    - ✦ 肝臓・胆嚢
    - ✦ 膵臓
    - ✦ 脾臓



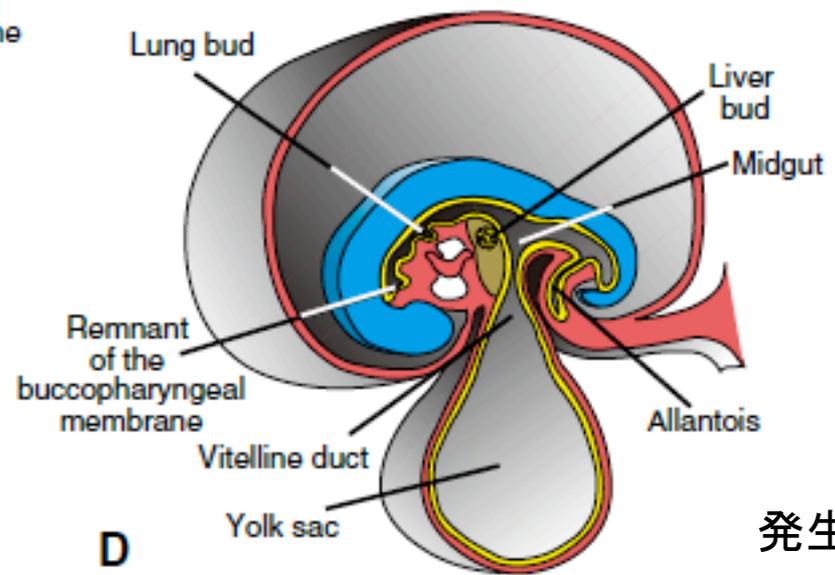
発生第20日 A



発生第22日 B

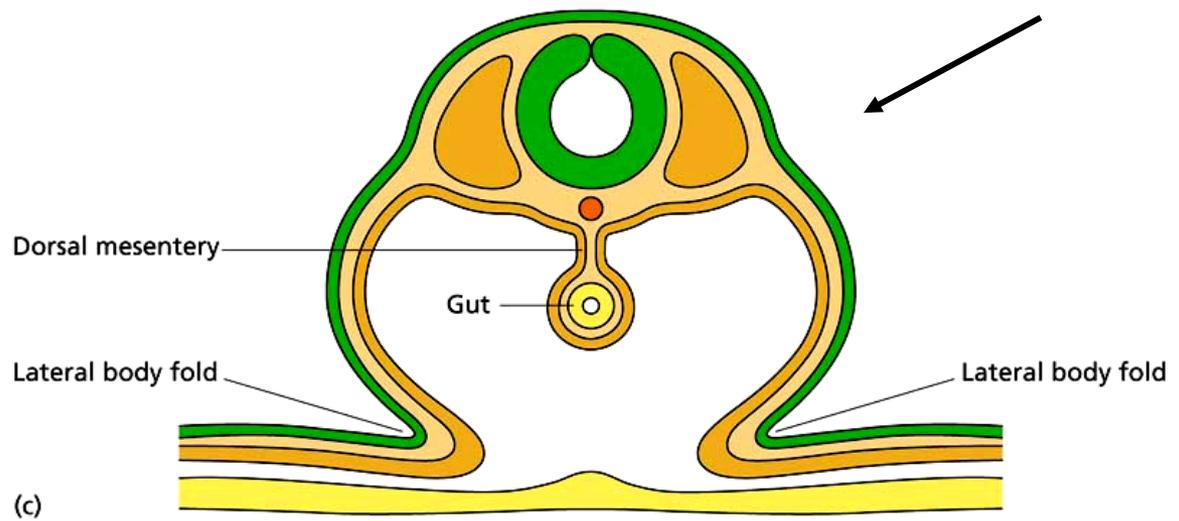
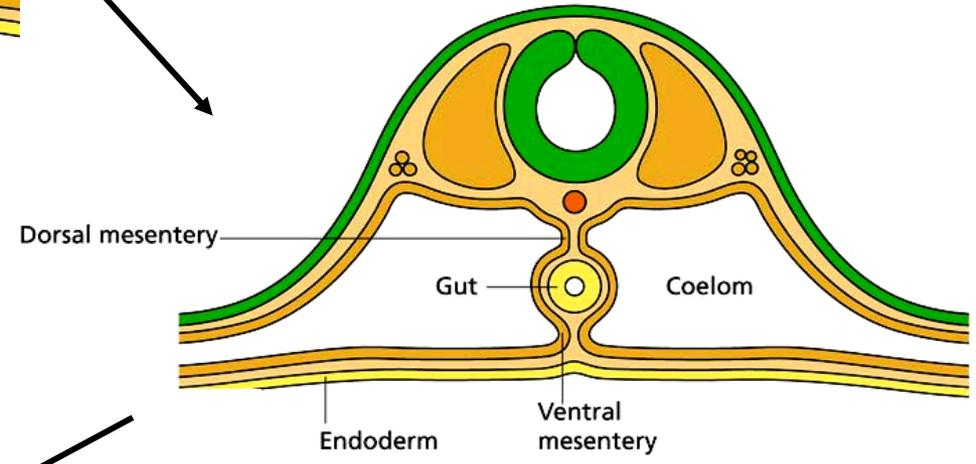
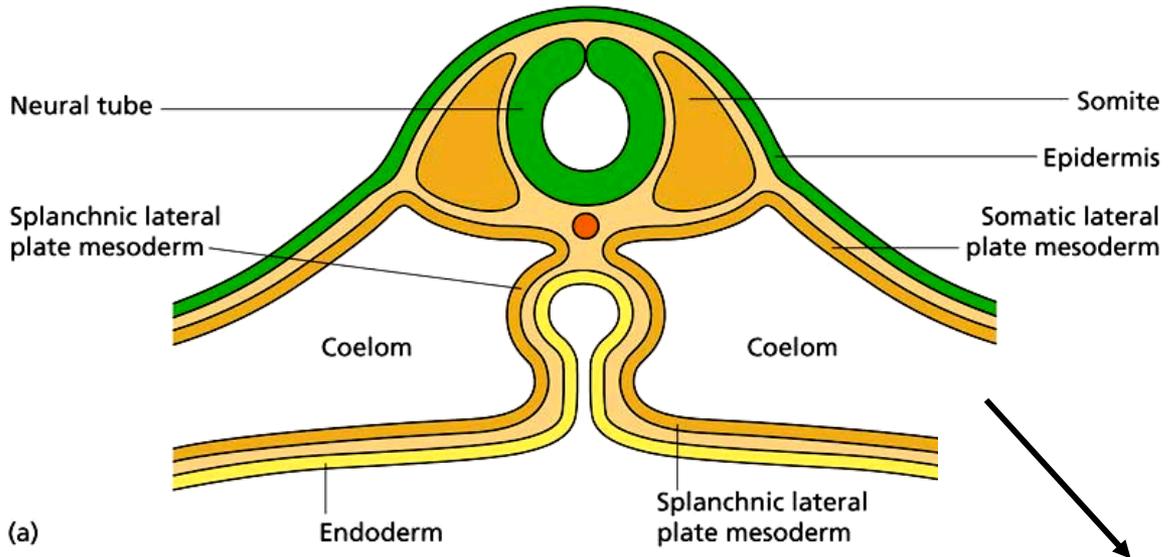


発生第24日 C



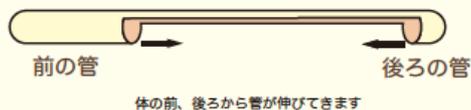
発生第30日 D

# 消化管の形成

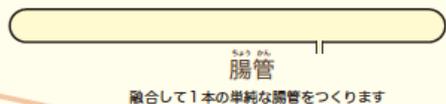


## 整理すると……

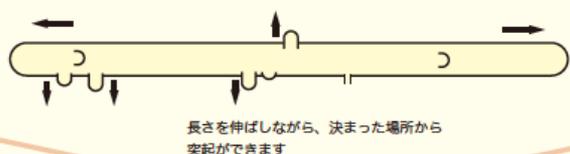
1



2



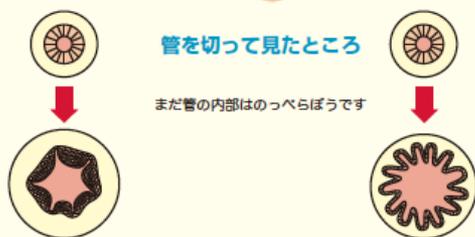
3



4



### 管を切って見たところ



場所ごとに内部がしわしわになったり、細かく枝分かれしたりしていきます

## ヒトの腸管のでき方

1



### 21日胚

腸管はとても小さく、前、後ろ部分は管になっていますが、真ん中はまだ管になっていません。

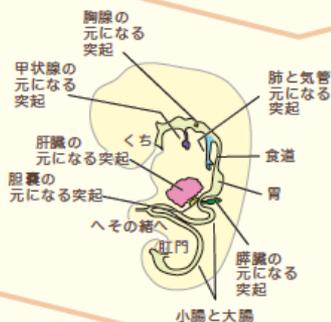
2



### 28日胚

腸管はまだ小さいですが、ほぼ1本の管になりました。あとで肝臓・膵臓になる突起が飛び出してきました。肺や気管になる突起もとても小さいですが、飛び出してきました。

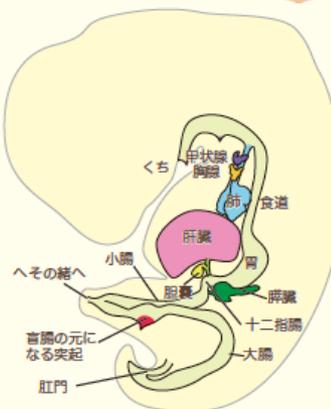
3



### 35～40日胚

腸管はずいぶん伸びてきました。特に小腸は長くなっています。肝臓、肺と気管になる突起は、伸びて、枝分かれをしています。ほかにも甲状腺、胸腺、膵臓、胆嚢になる突起がはっきりしています。胃も膨らみ始めました。

4



### 約50日胚

腸管は伸びて長くなりました。胃も膨らみ、胃らしくなってきました。小腸は伸びて、へその緒の方に飛び出しています。盲腸、消化を助ける器官、呼吸にかかわる器官などの突起も現れます。

## Zone 2

### 腸 - ①

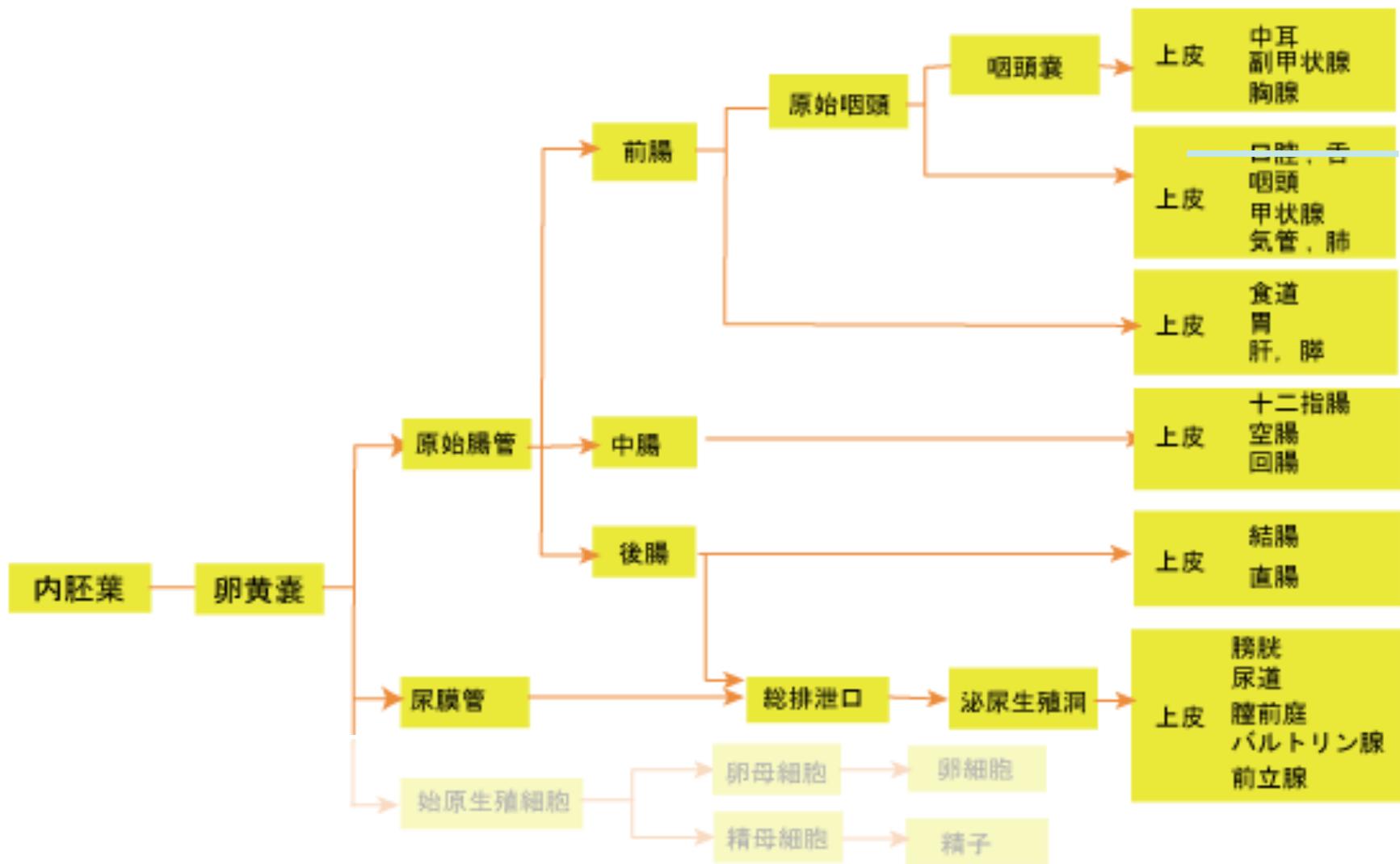
お腹の中は単純な管からできてくる

# 前後軸に沿った消化管の領域化

前腸・中腸・後腸

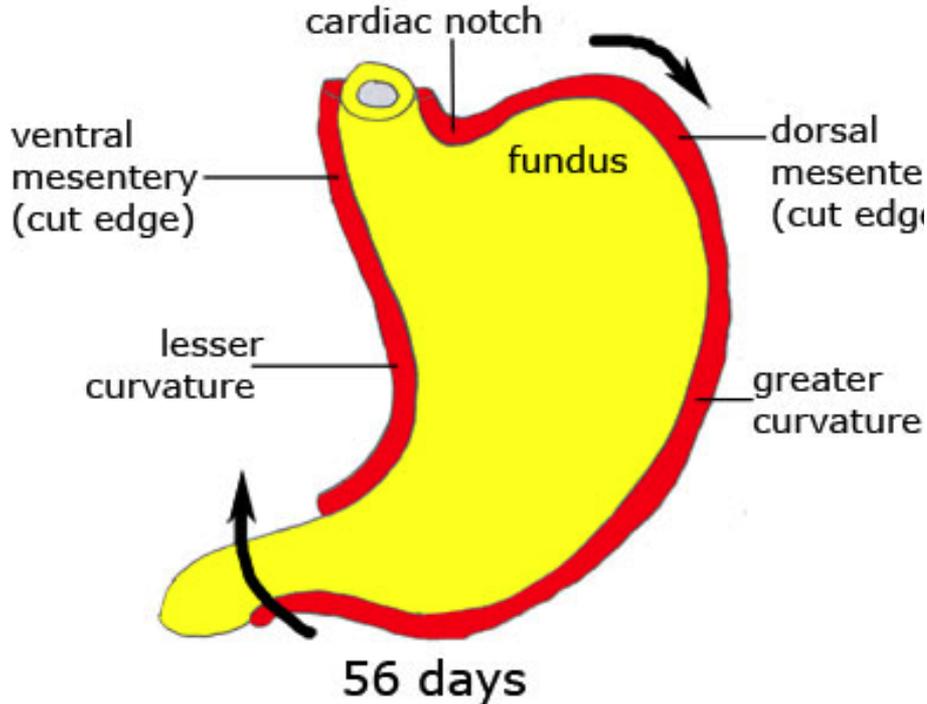
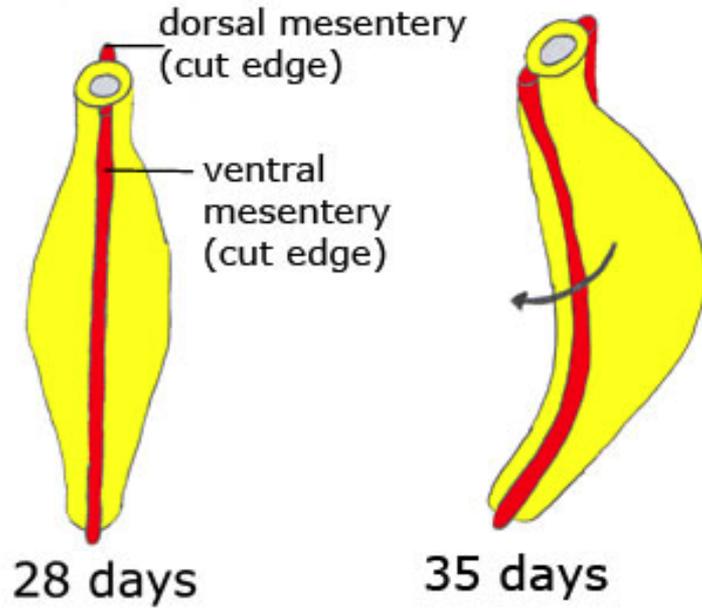


# 内胚葉由来組織のまとめ

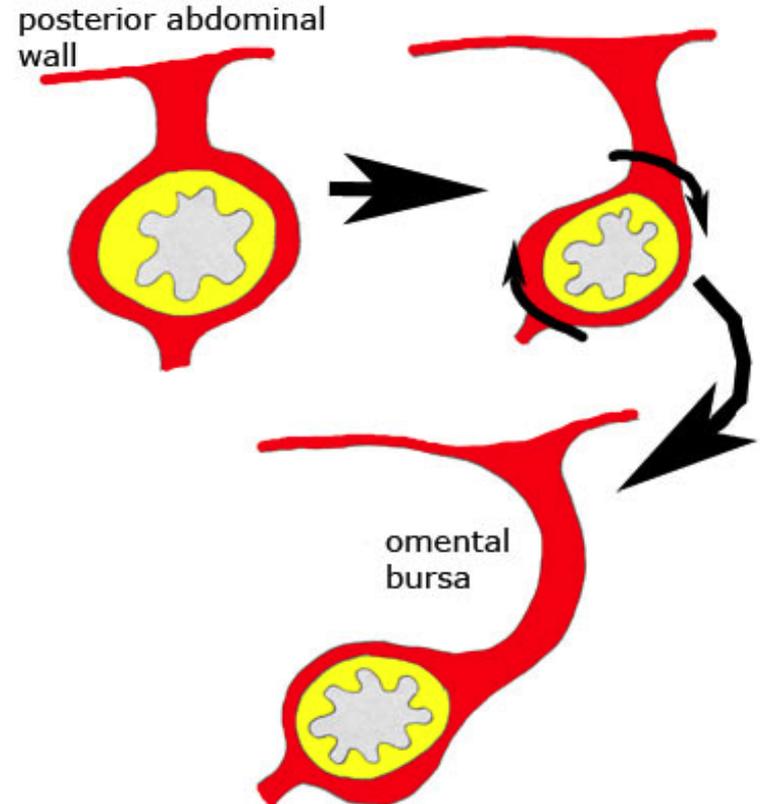


# 胃の回転

Abdominal Embryologyより

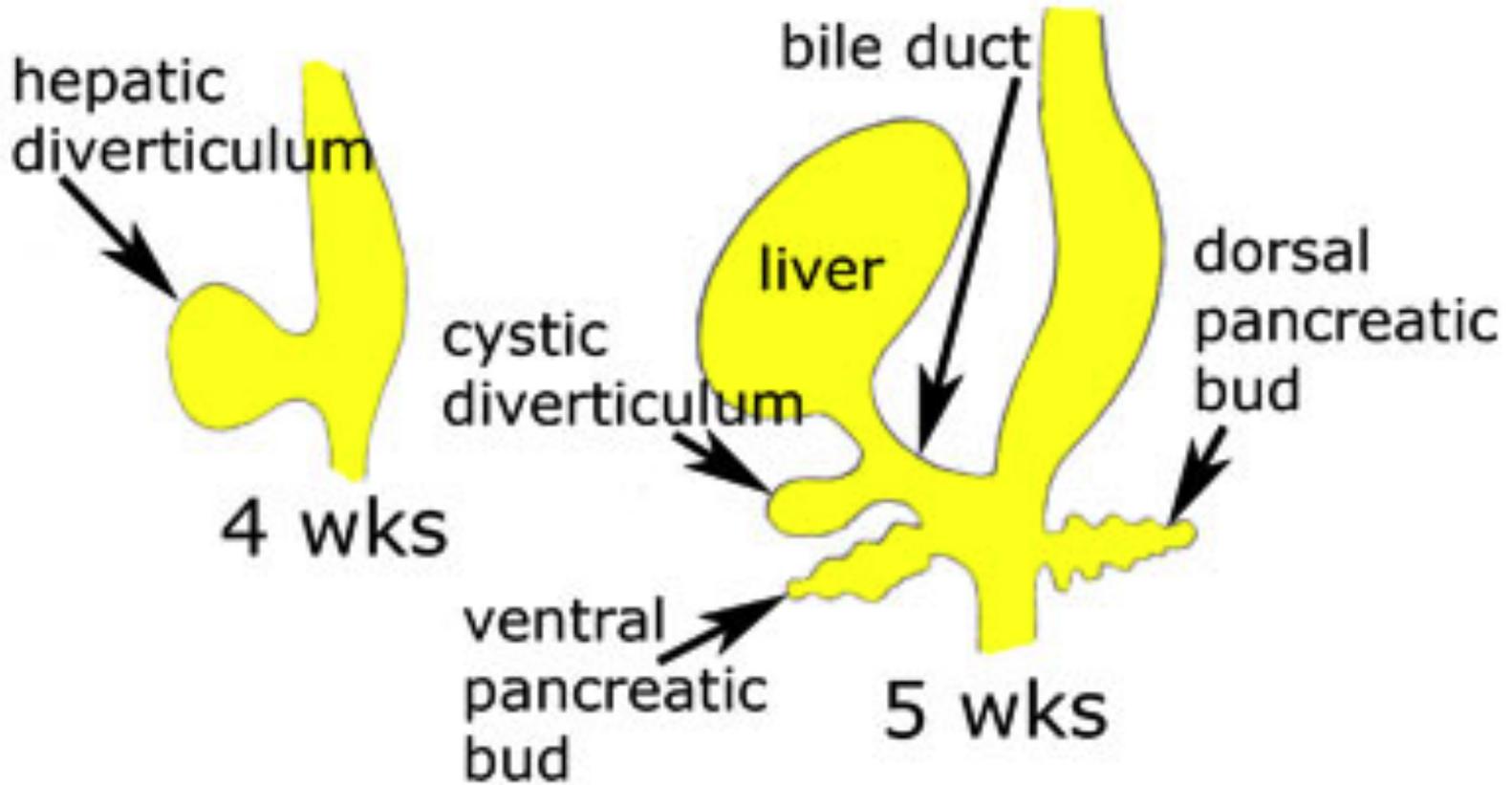


Transverse Section during week 4



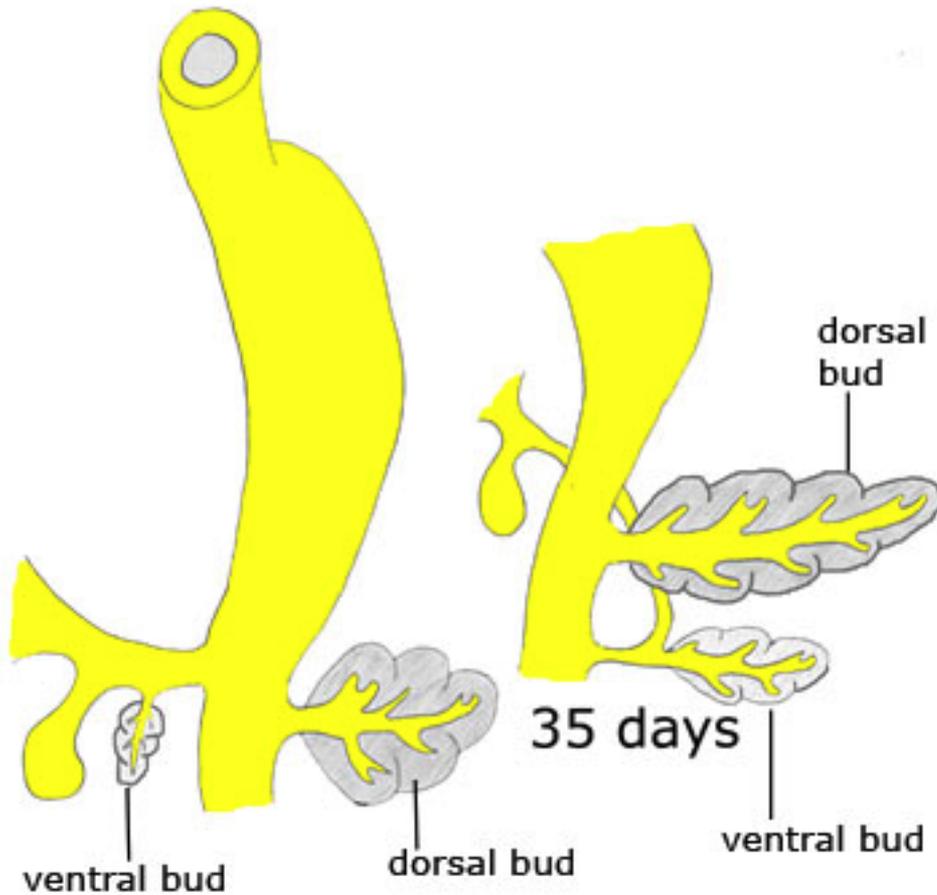
# 膵臓・胆嚢は前腸からの膨らみとして形成

Abdominal Embryologyより



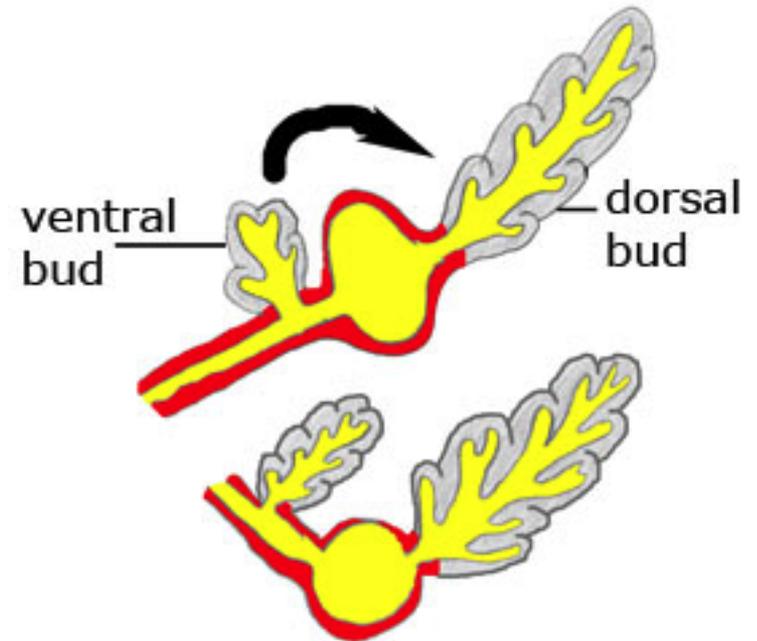
# 膵臓も前腸からの膨らみとして形成

Abdominal Embryologyより



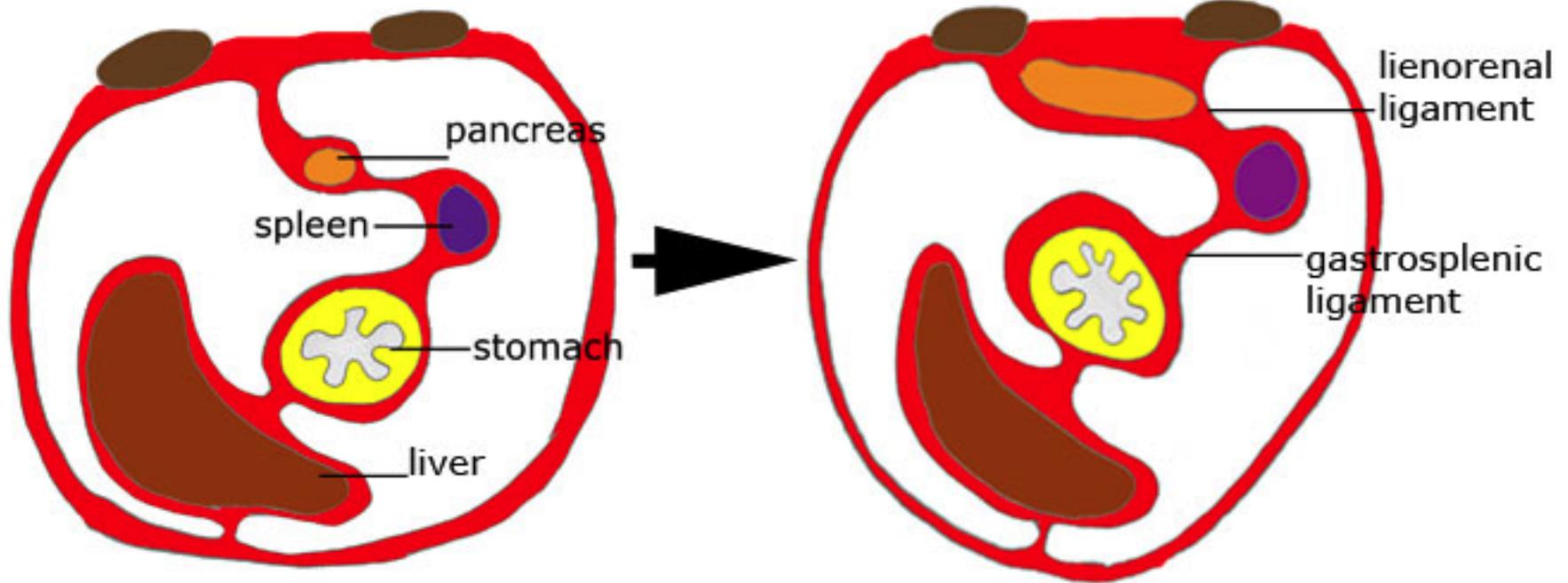
32 days

## Transverse Section



# 脾臓も前腸からの膨らみとして形成

Abdominal Embryologyより

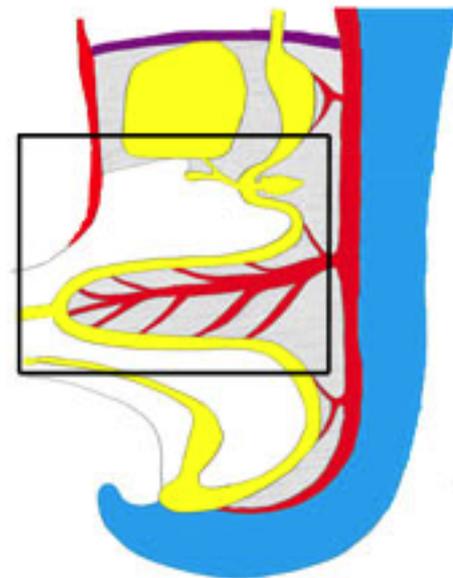
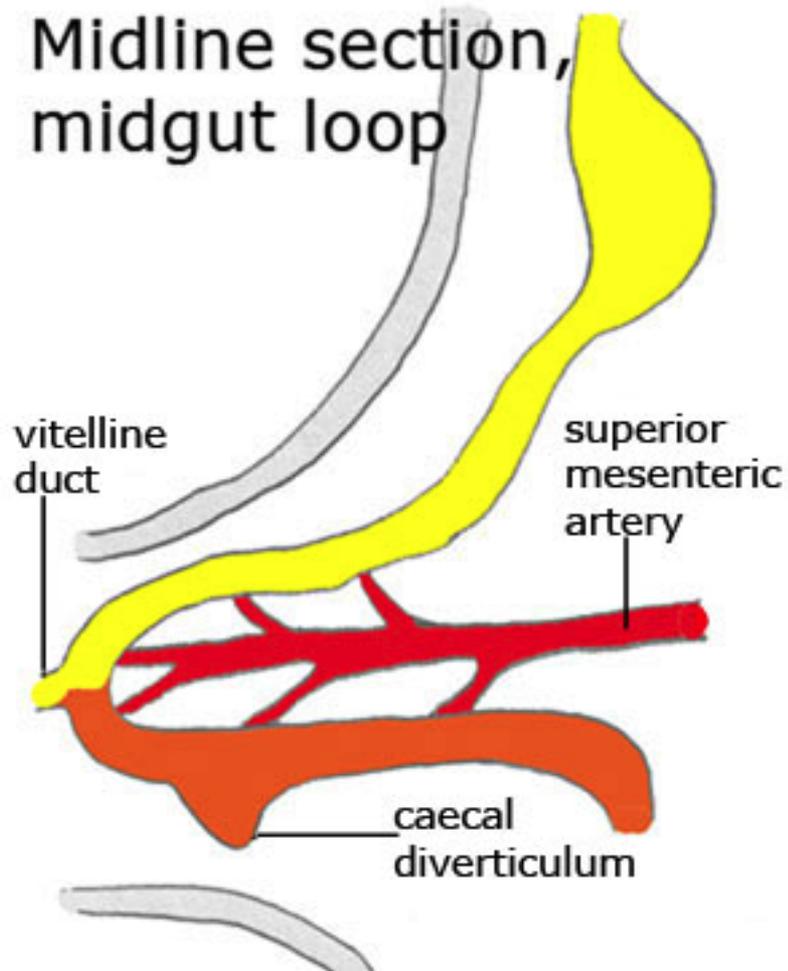


# 第14章まとめ（1）



- 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

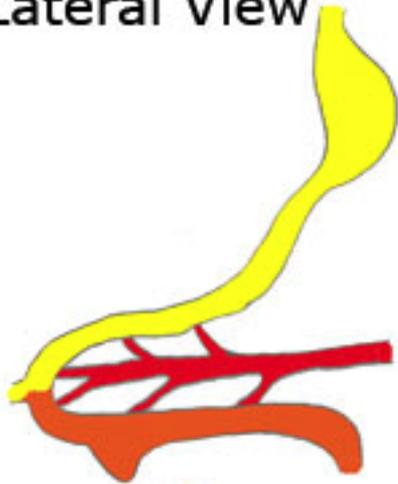
# 中腸は一過性に体の外にある



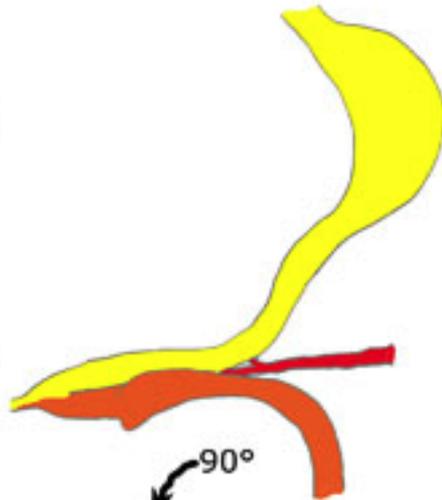
Abdominal Embryologyより

# 中腸も回転する

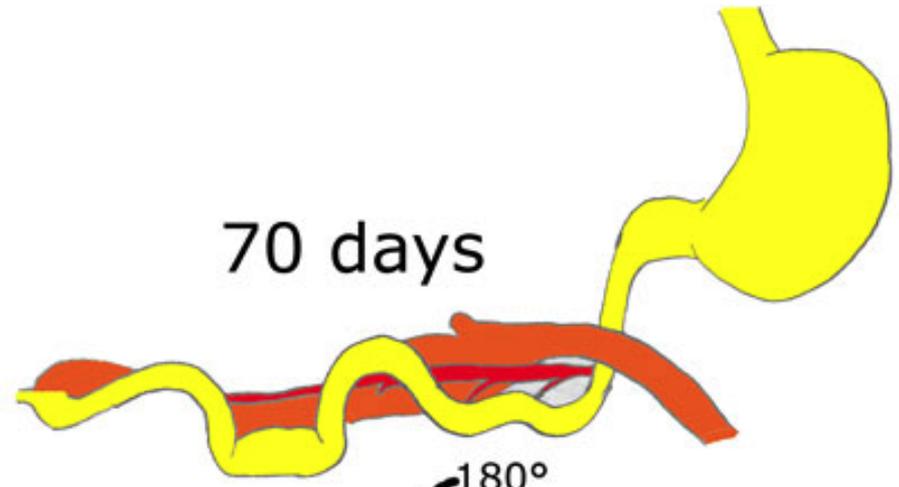
Lateral View



42 days



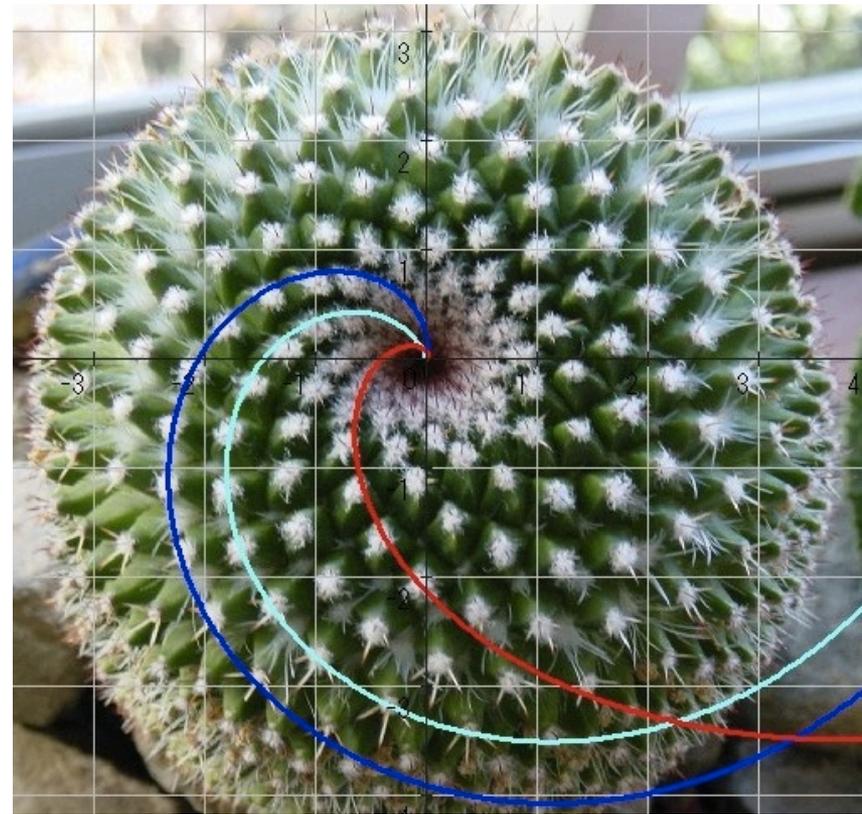
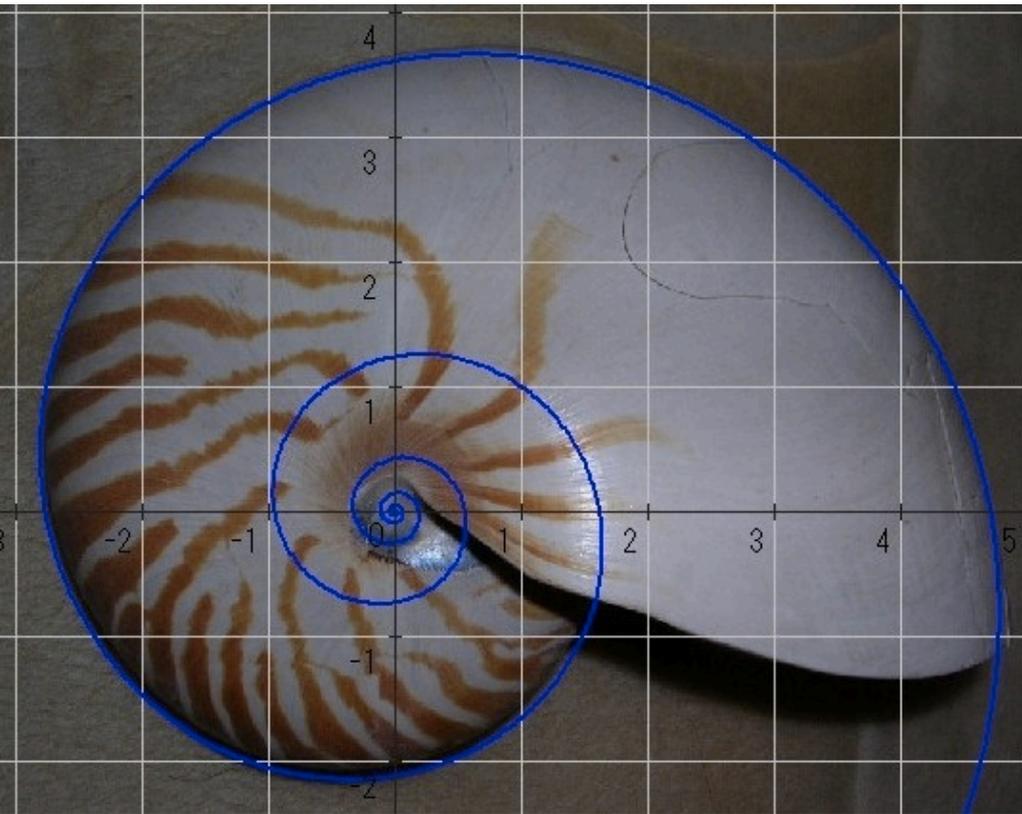
50 days



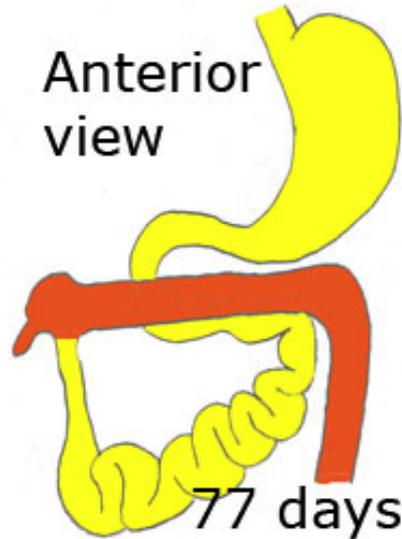
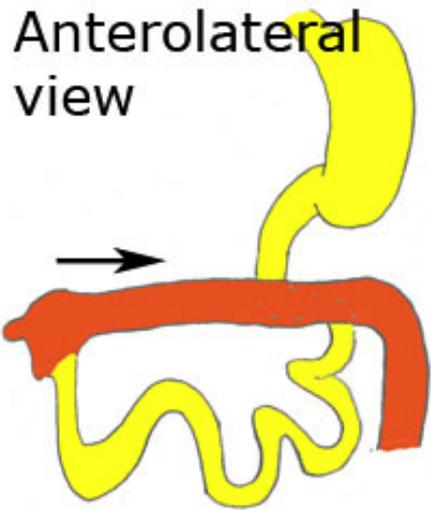
70 days

Abdominal Embryologyより

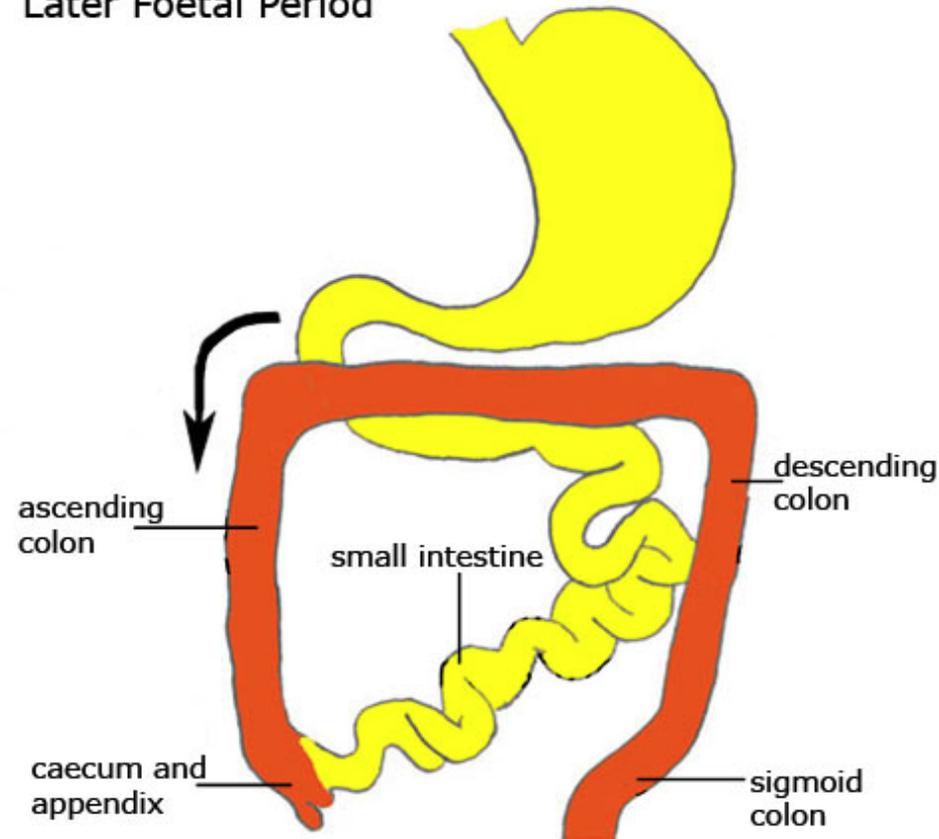
# らせん=生物のデザインの基本



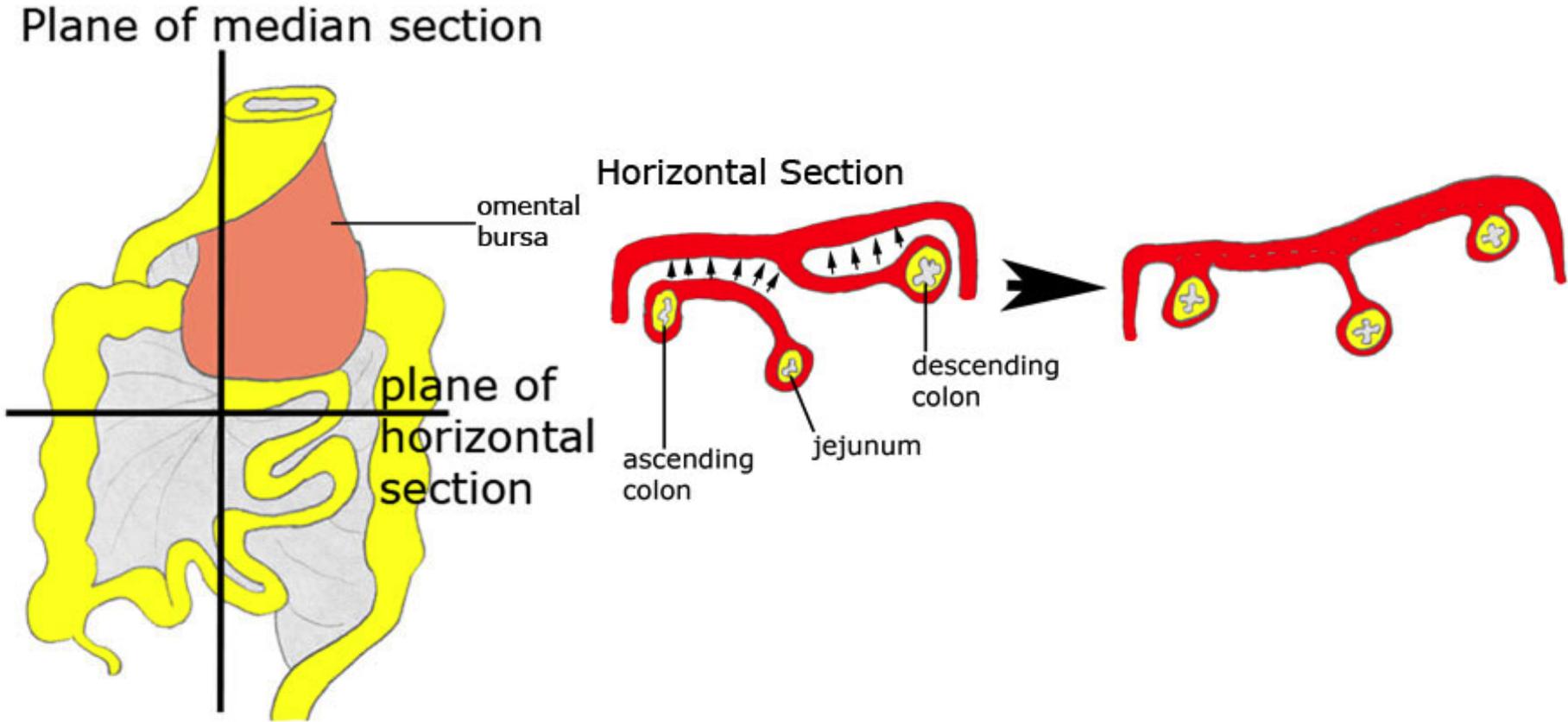
# 中腸も回転する



Later Foetal Period

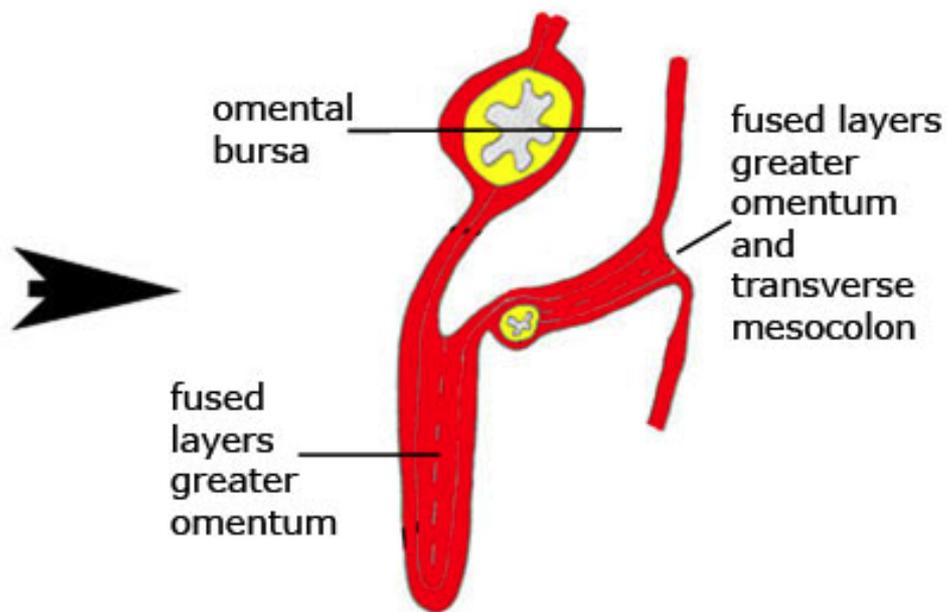
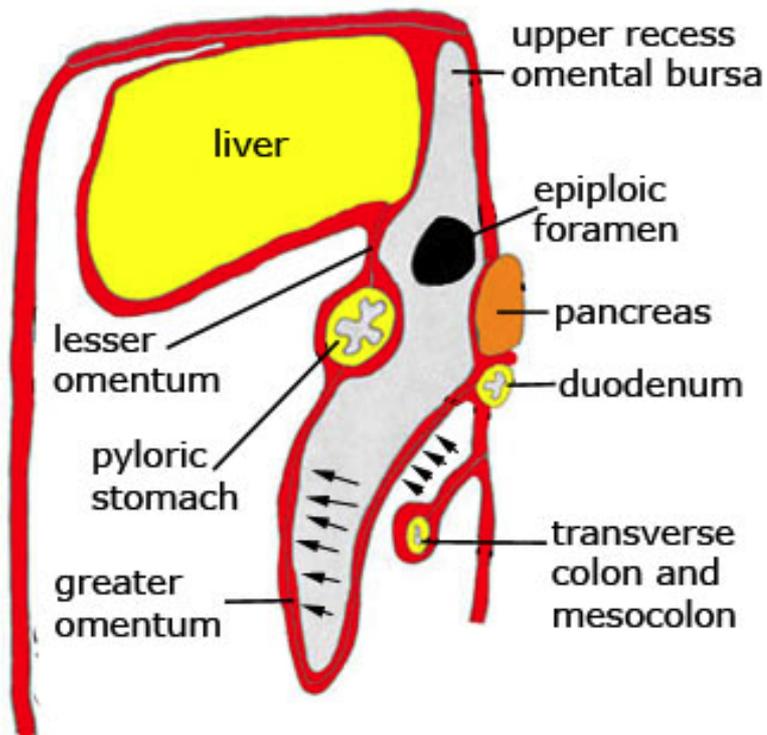


# 大網の形成

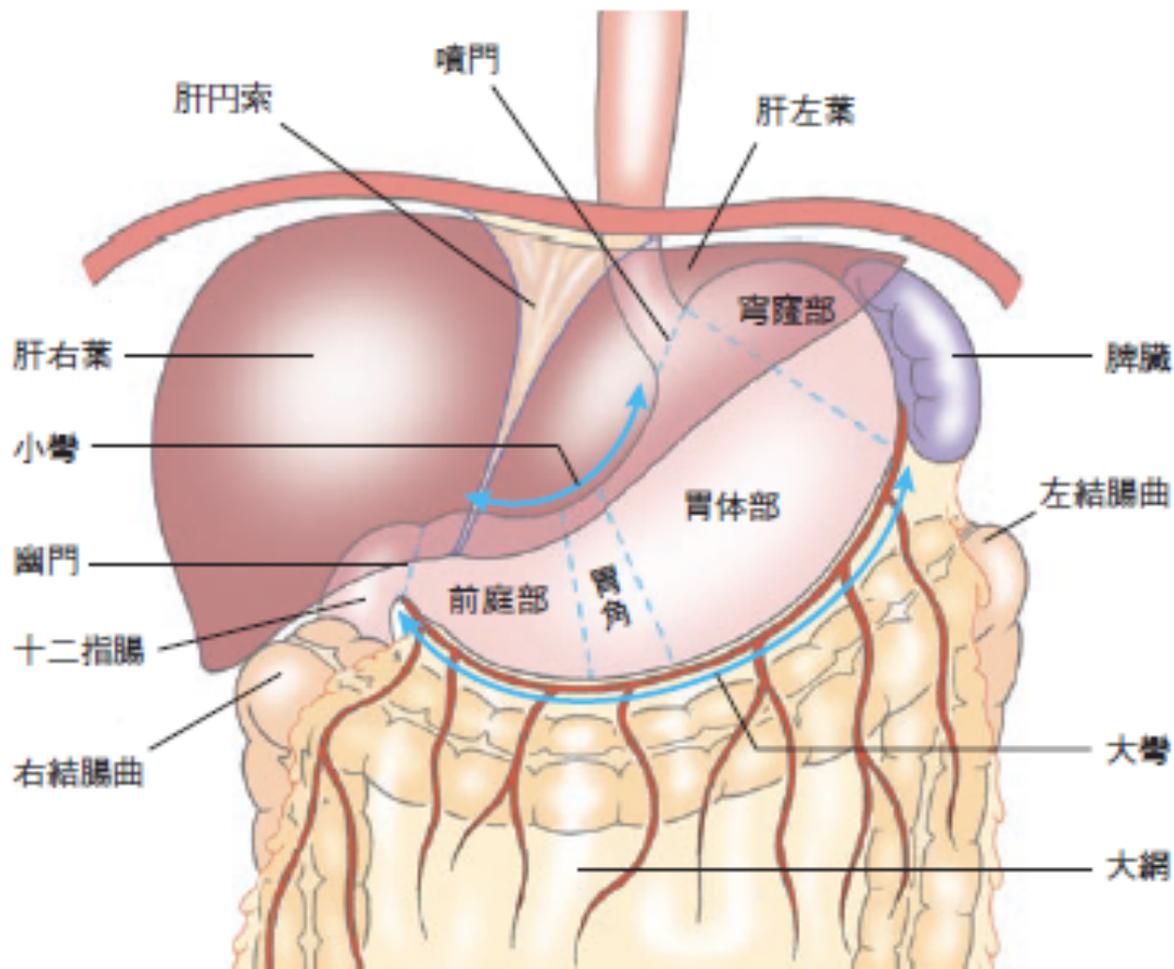
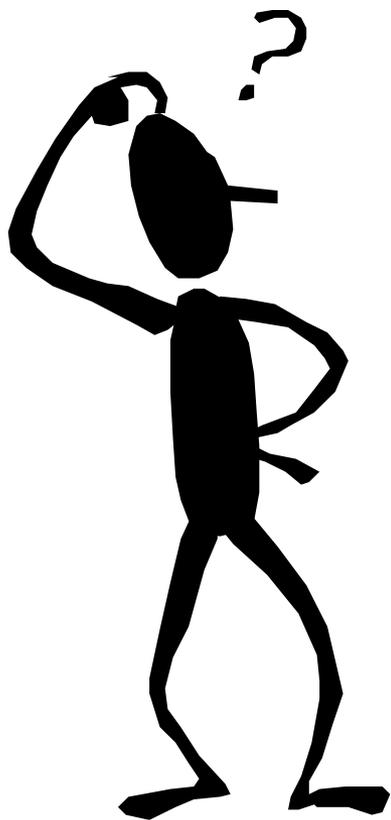


# 大網の形成

## Median Section

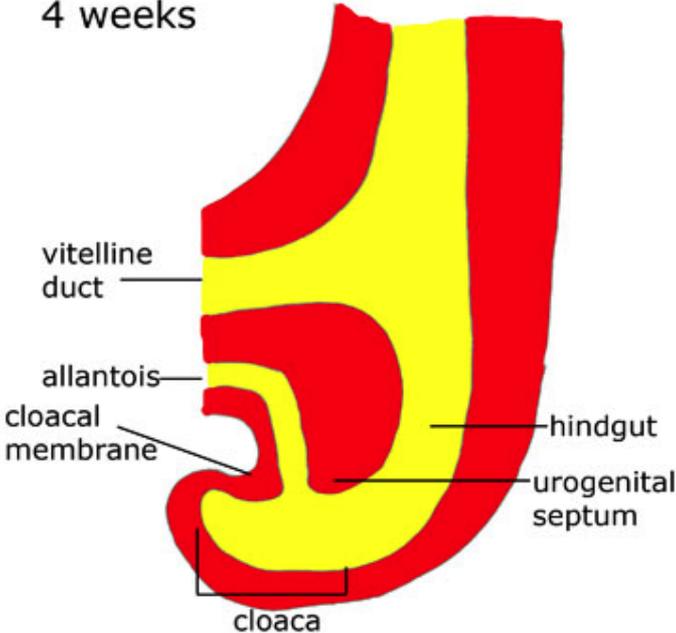


# 大網の意義？

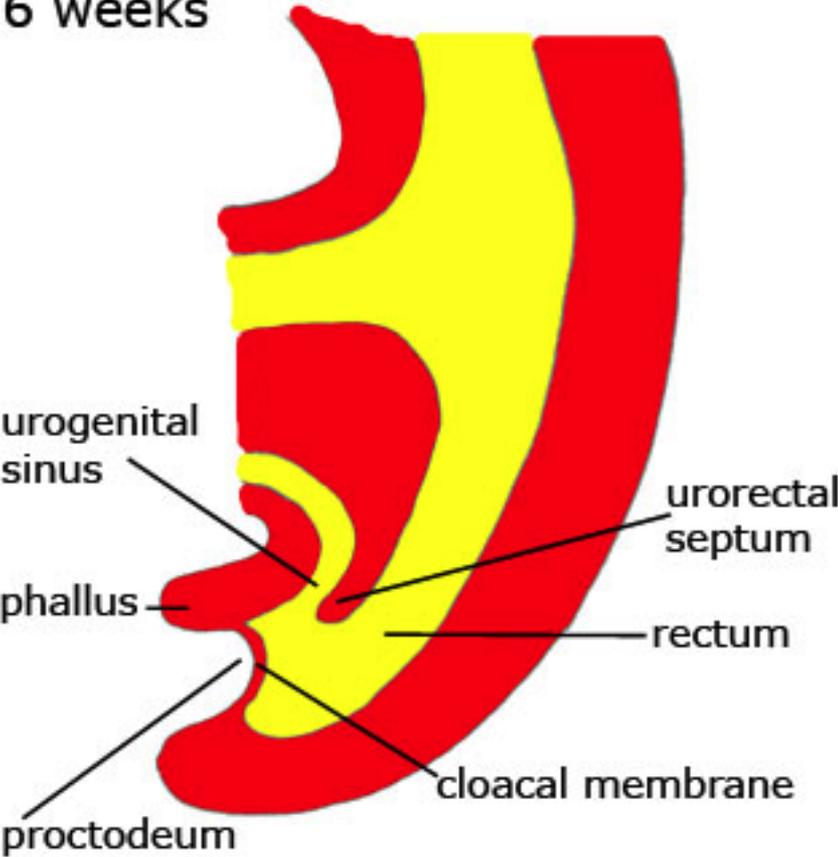


# 後腸の発生

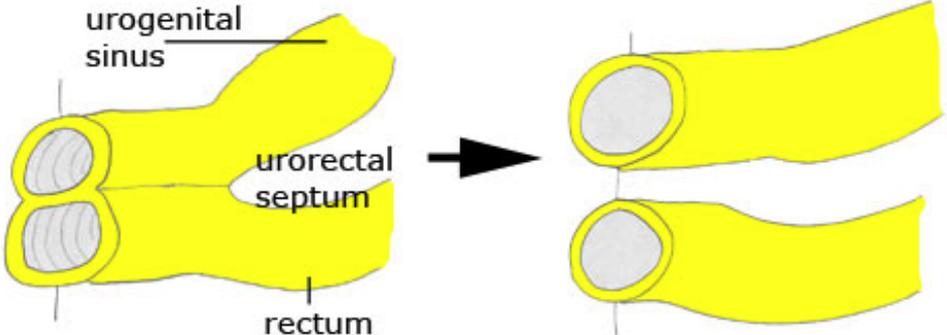
4 weeks



6 weeks



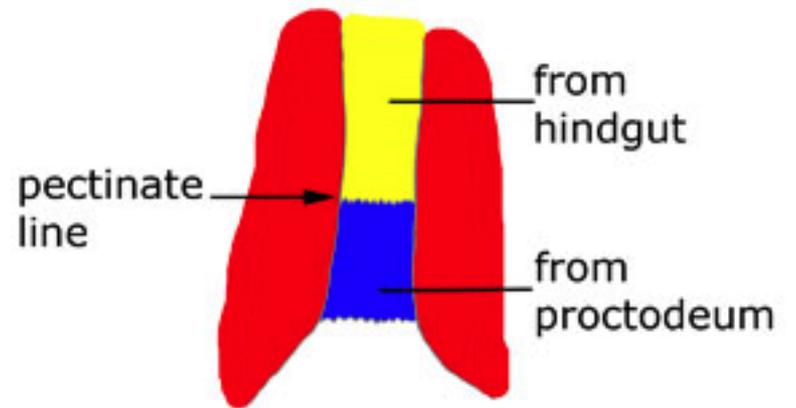
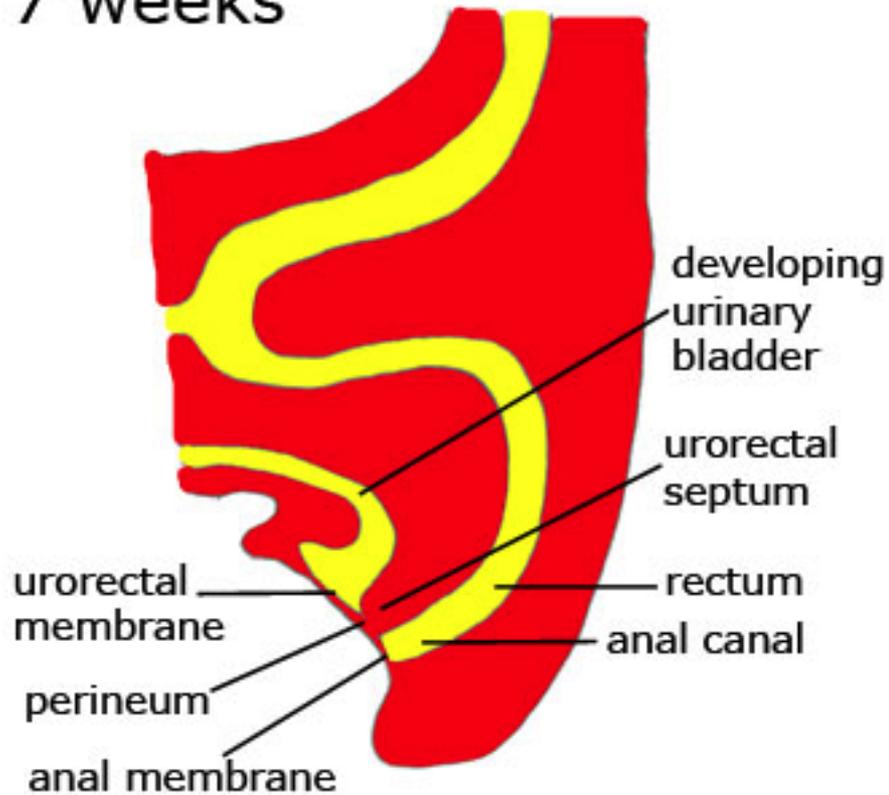
## Partitioning at Cloacal Membrane



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

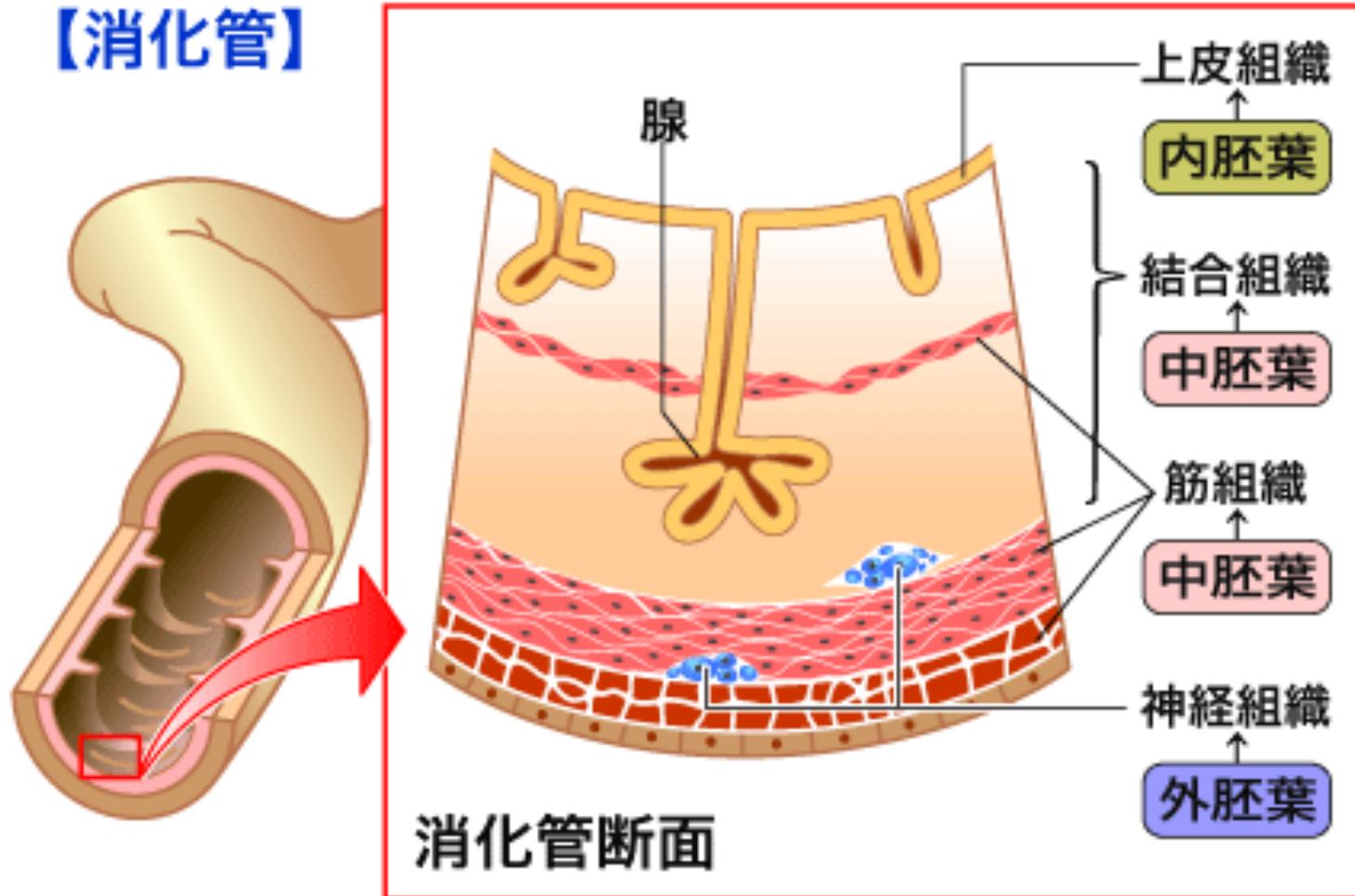
# 第14章のまとめ（3）



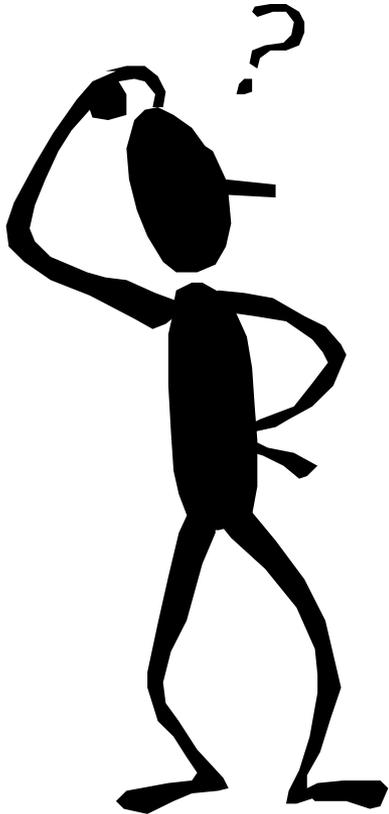
- 消化管の組織構築
  - 内胚葉と中胚葉の組織間相互作用
  - 前後軸に沿ったパターン化
  - 神経堤細胞により腸管神経叢形成



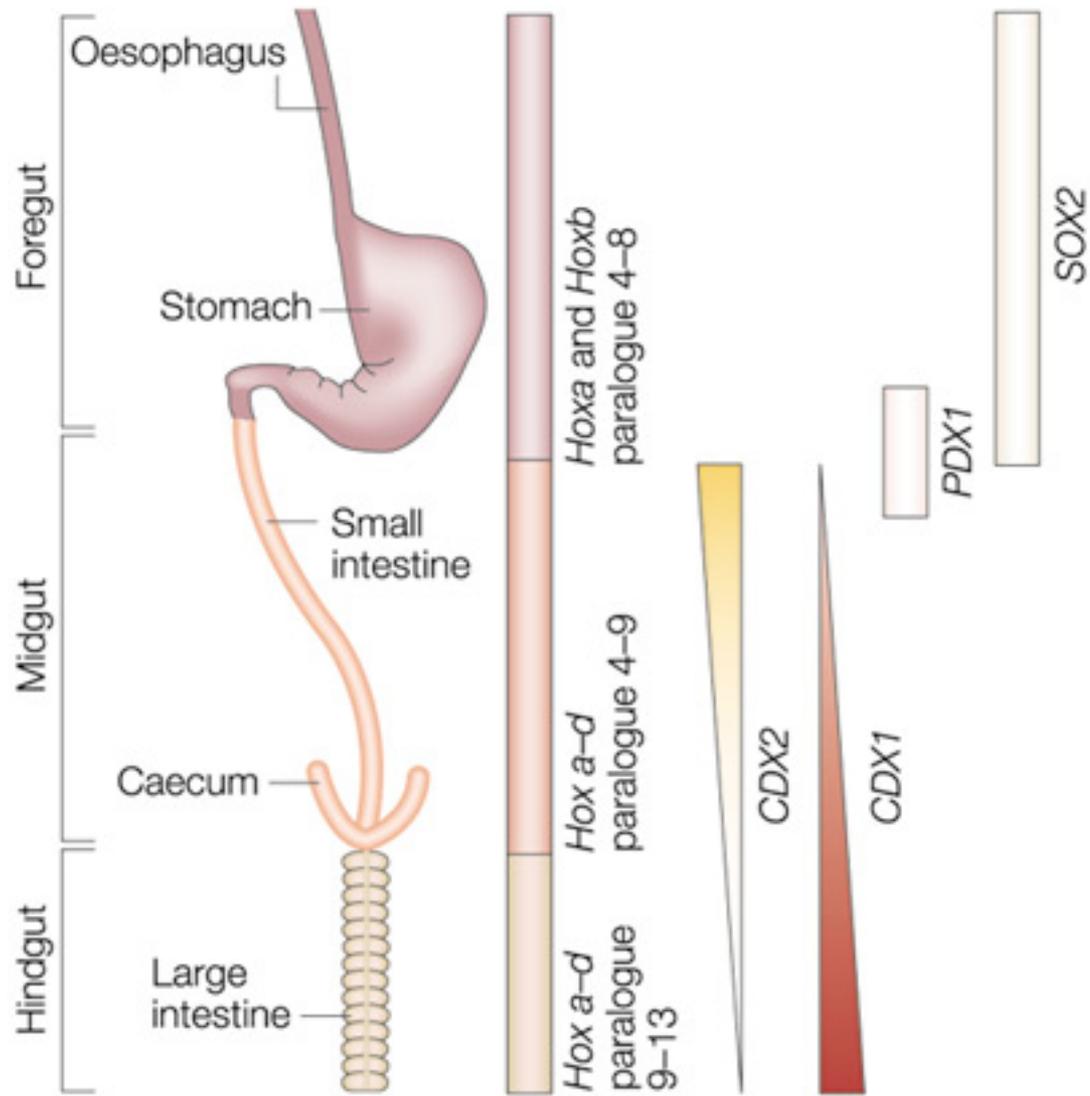
# 消化管は内胚葉（上皮）だけで構成される訳ではない



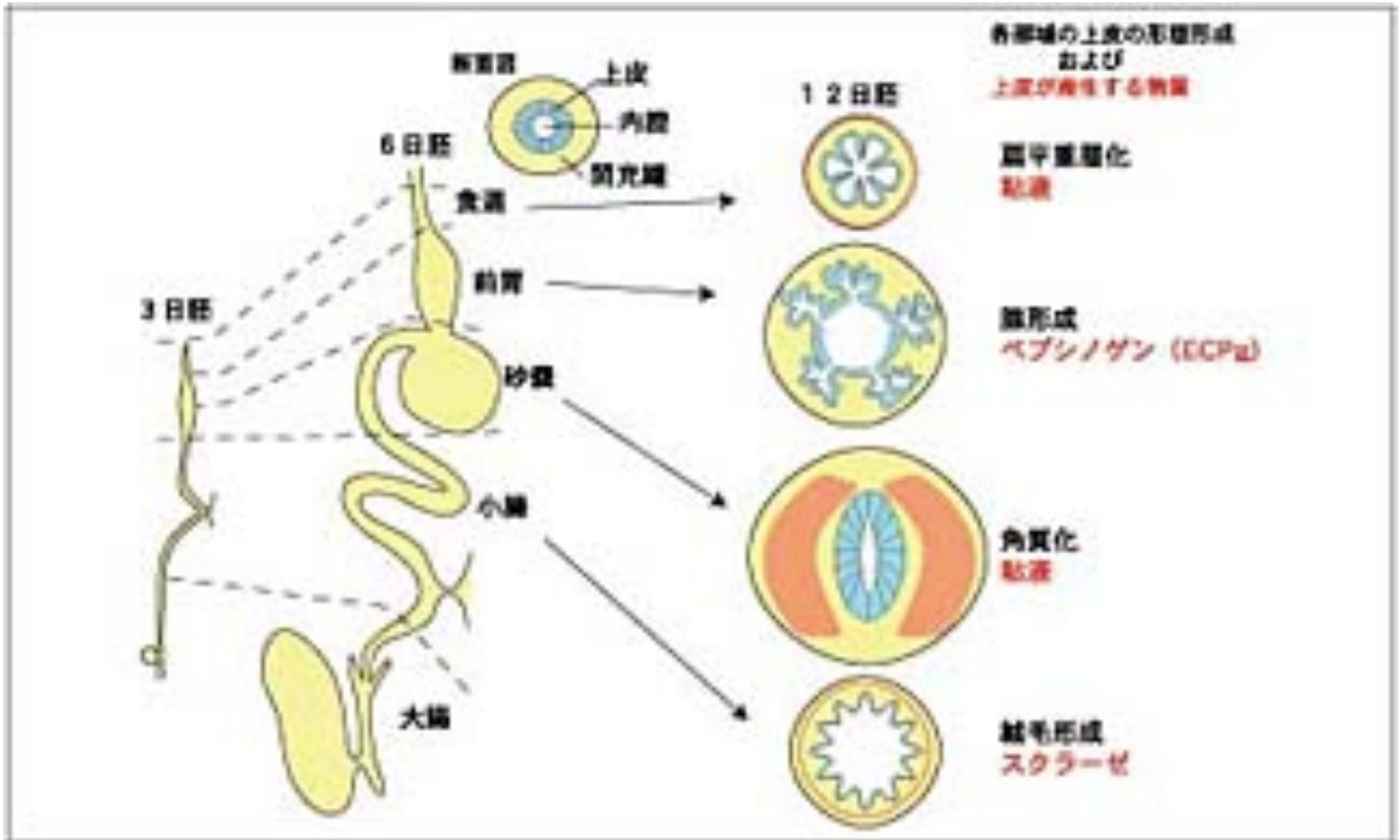
なぜ消化管の部位ごとに  
組織構築が異なるのか？



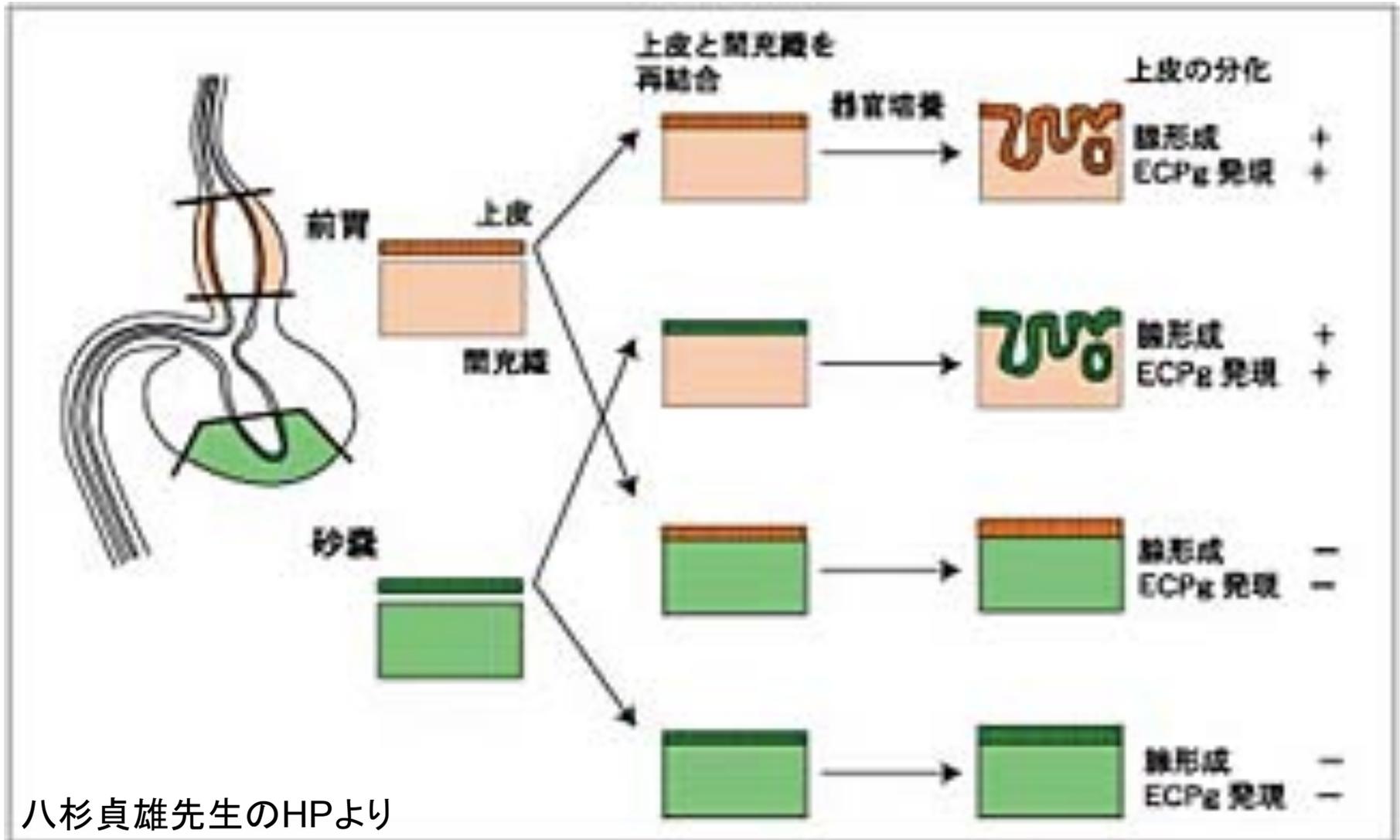
# 消化管の領域特異化に関わる遺伝子



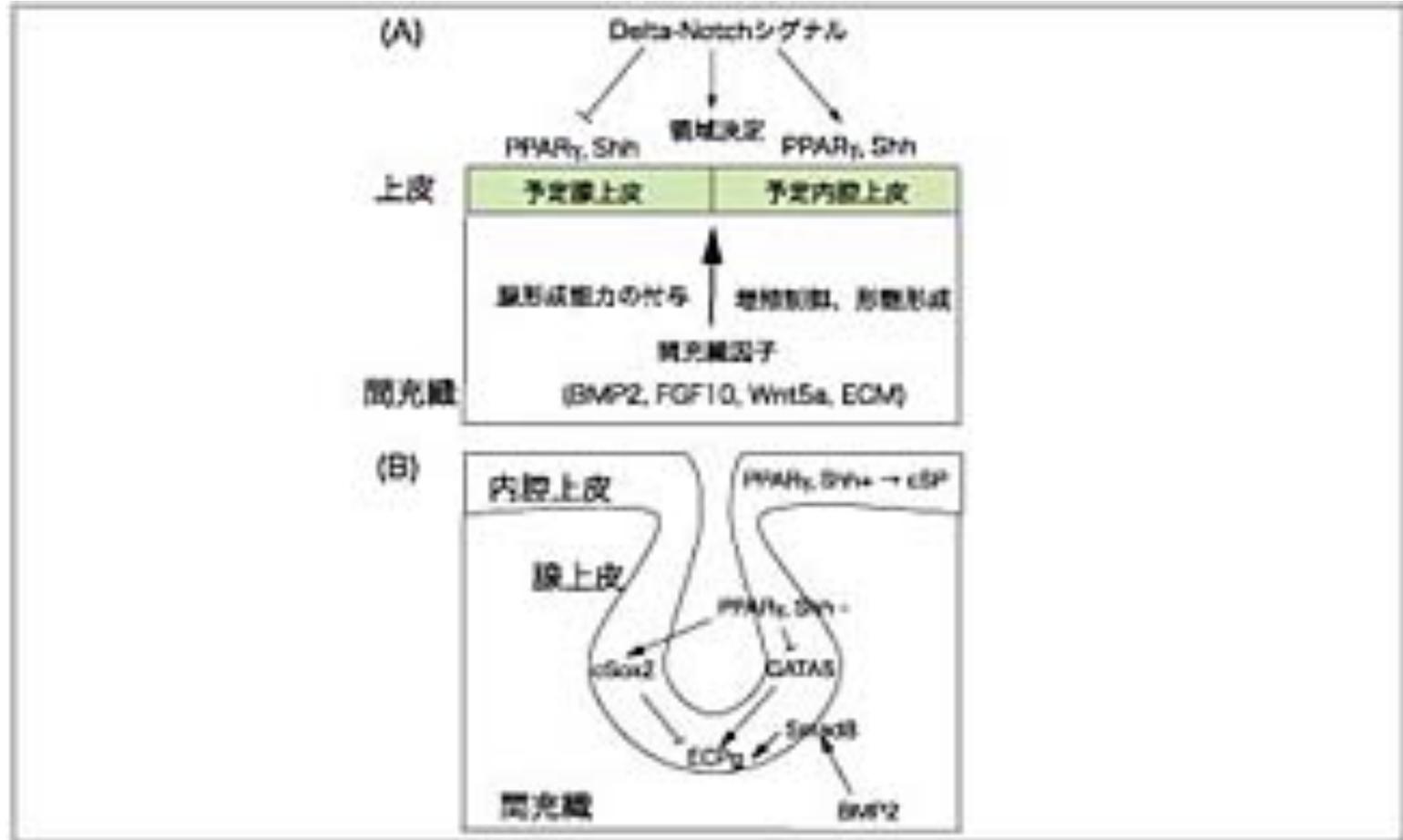
# 上皮の発生運命は間葉によって決定される



# 上皮の発生運命は間葉によって決定される



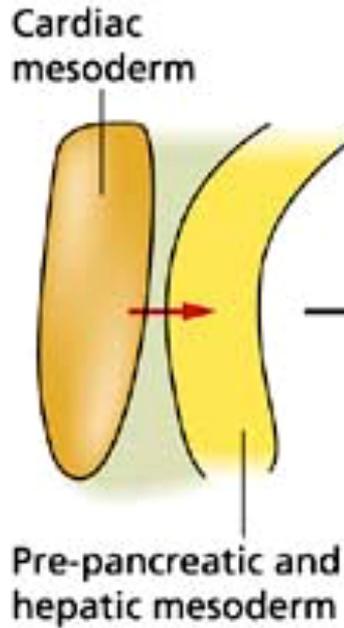
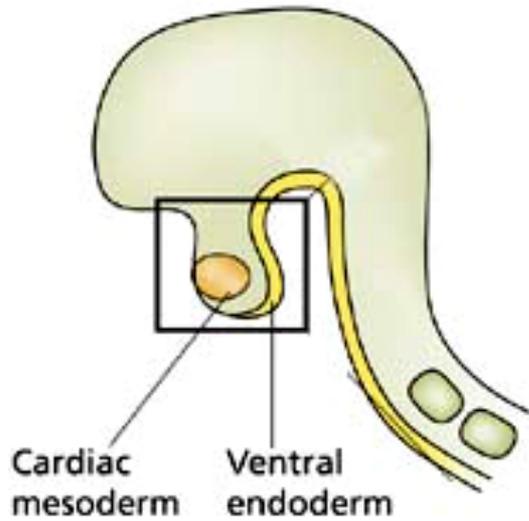
# 誘導に関わる因子たち



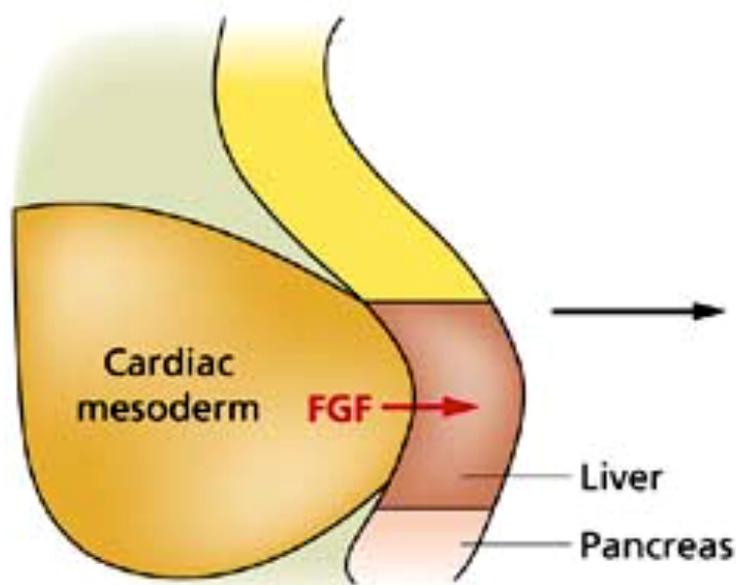
# 肝臓の発生

## 肝原基の形成

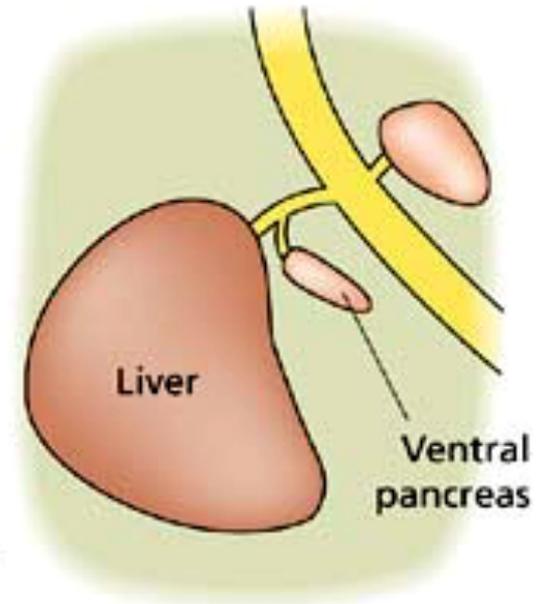
心臓中胚葉、横中隔間葉との相互作用



E7.5

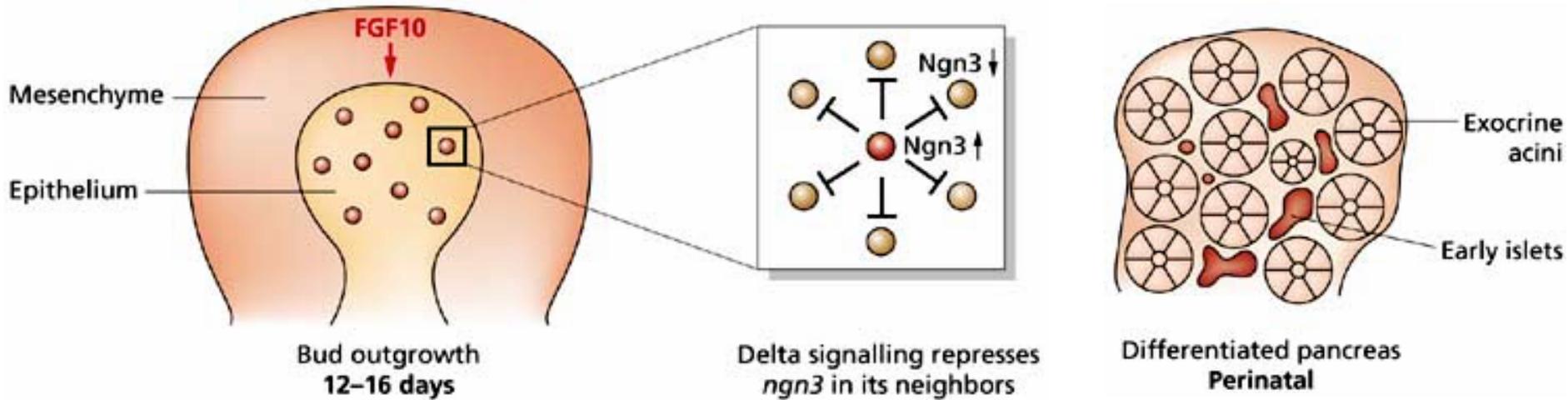
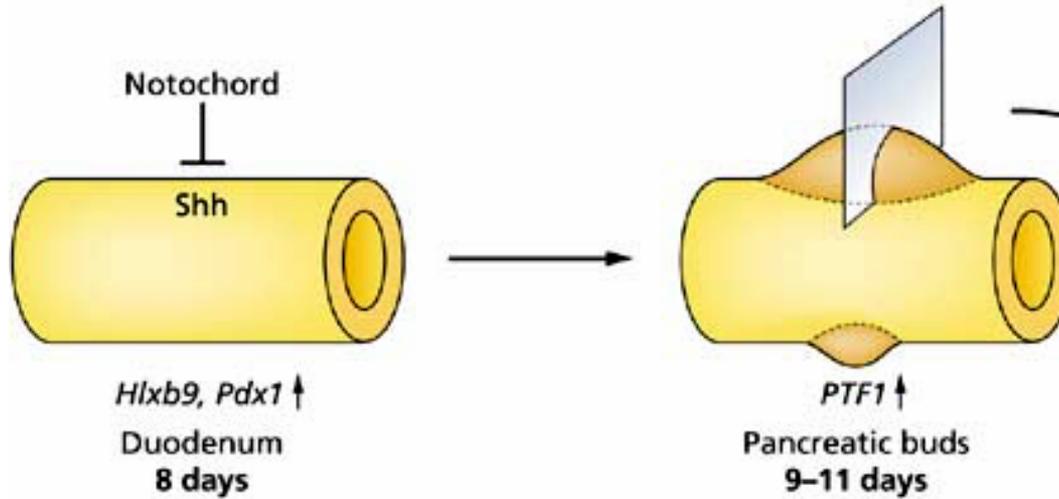


E8.5

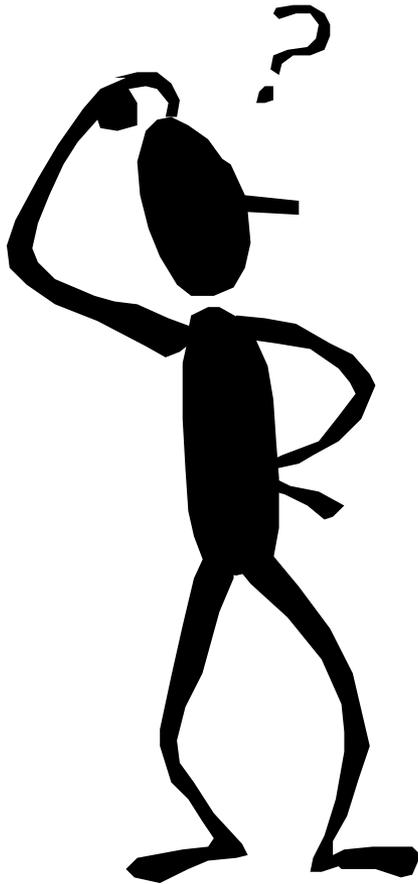


E11.5

# 膵臓の発生



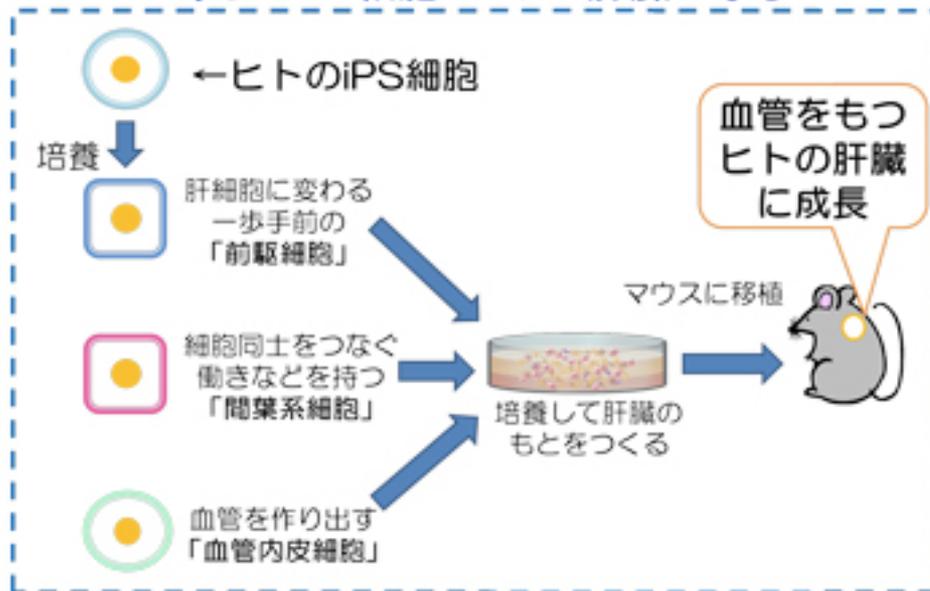
# 人工臓器？



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に成功した

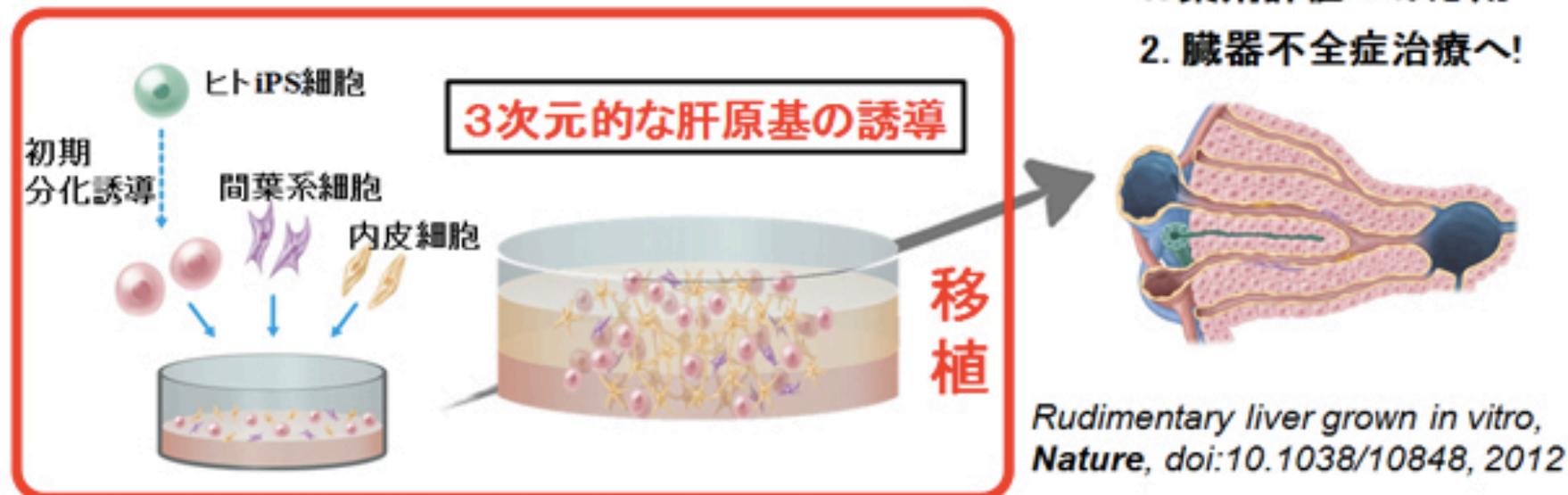
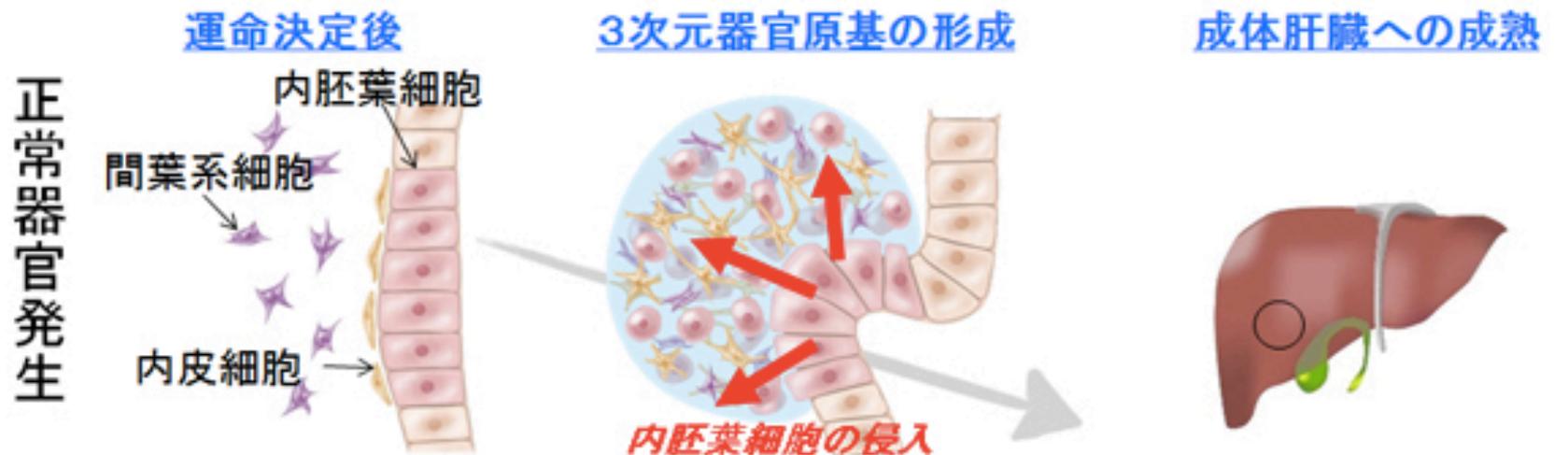
[http://www.yokohama-cu.ac.jp/univ/pr/press/130701\\_ips.html](http://www.yokohama-cu.ac.jp/univ/pr/press/130701_ips.html)

大人のための

最先端 理科



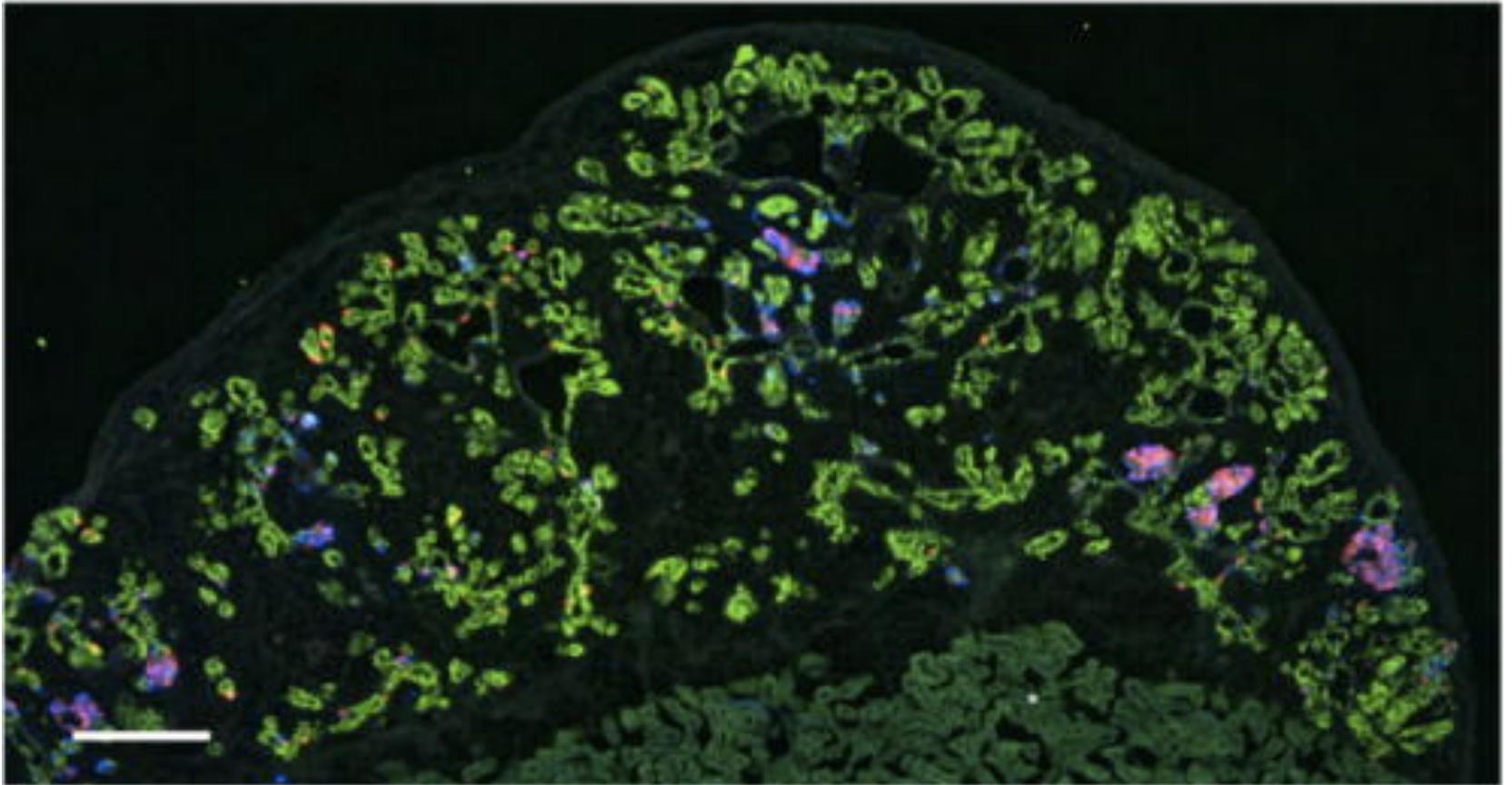
# 発生初期プロセスの再現によるヒト臓器構成系を開発



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

# 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。

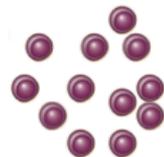
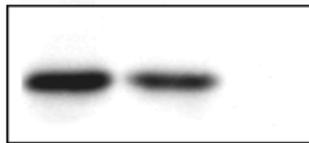
# もっと大きな臓器を作れないか？



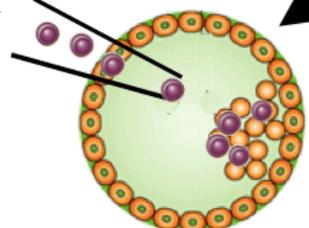
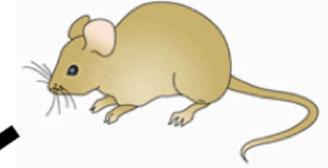
Howの研究？

# 胚盤胞補完法

**ES cells**  
Pbx1: +/+ +/- -/-



**Rag1<sup>-/-</sup> mouse  
(No B and T cells)**



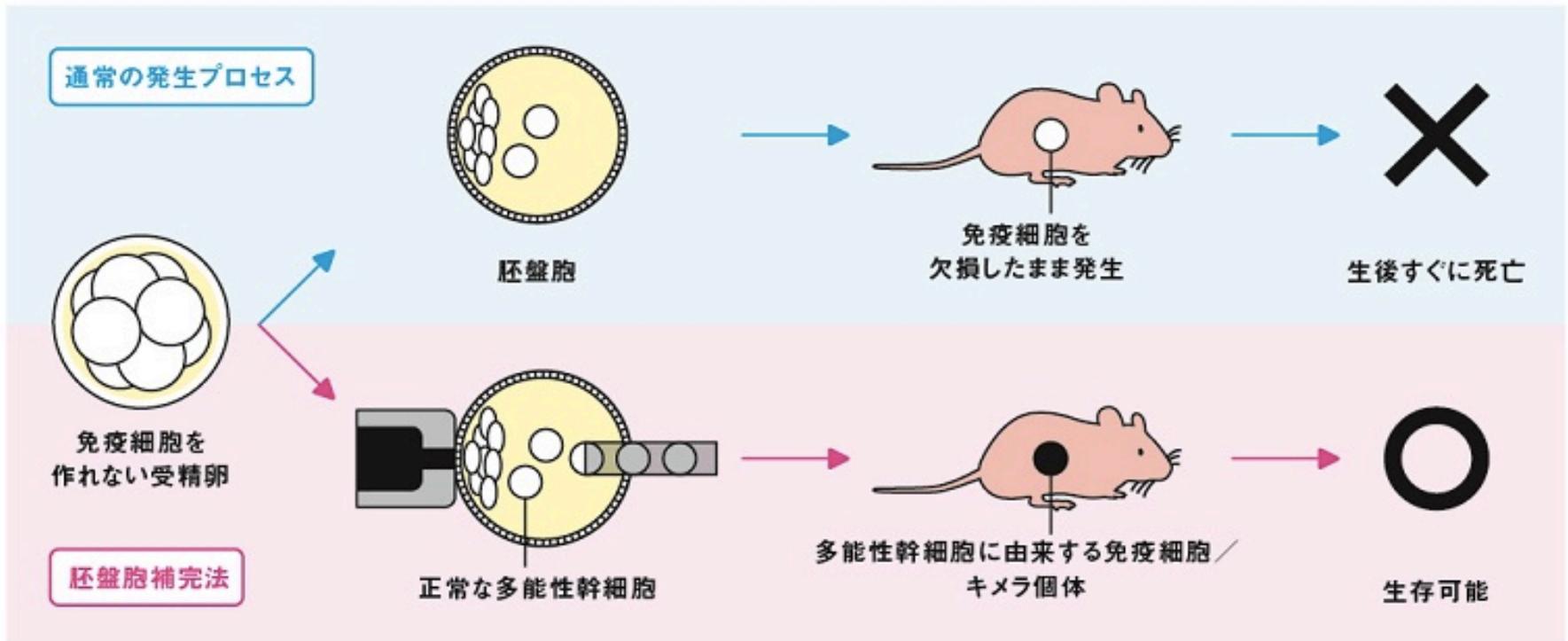
**Transfer to foster mother**

**Generation of somatic chimera  
(B and T cells derived from donor ES Cells)**



# 胚盤胞補完法

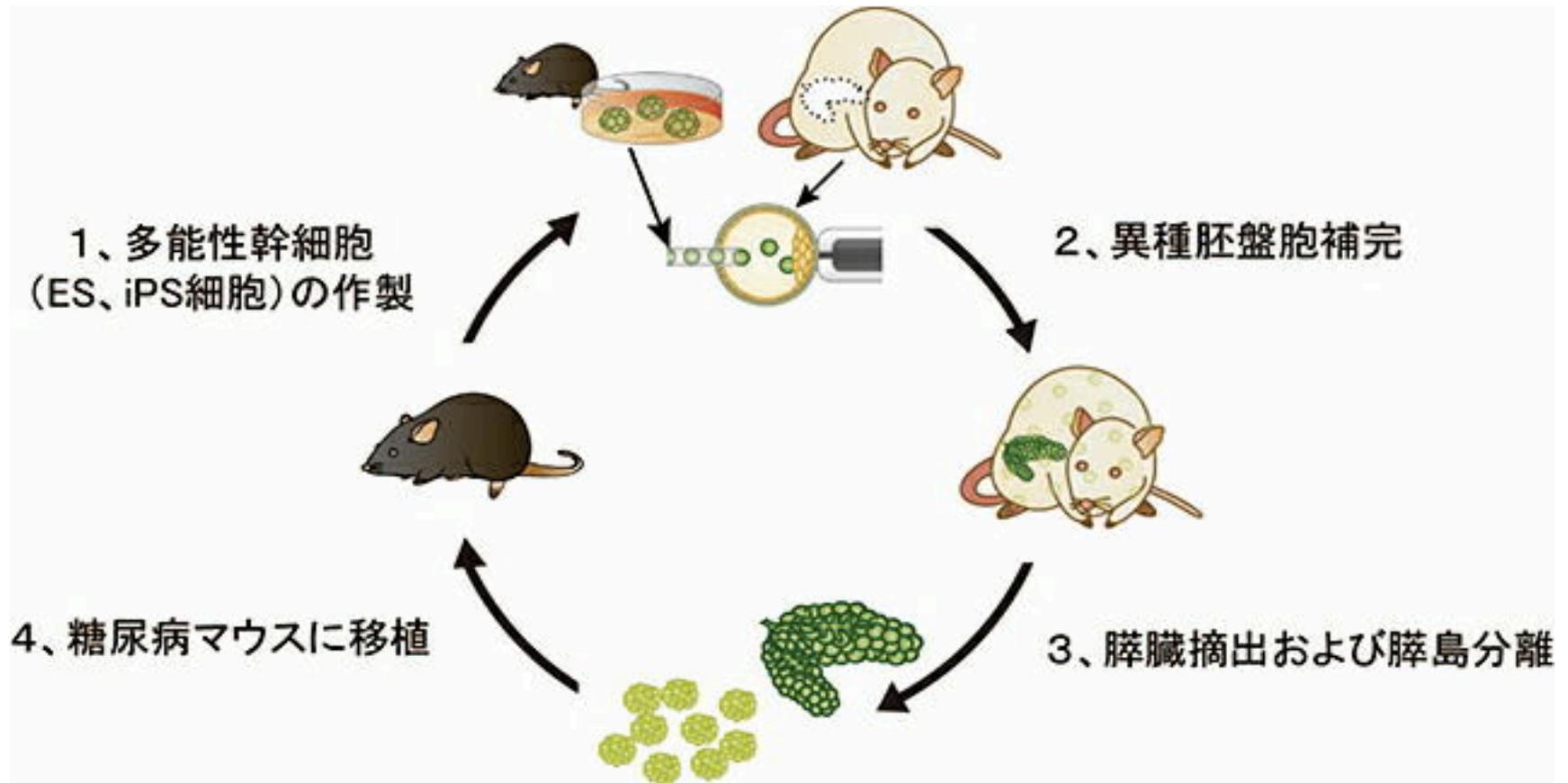
ES細胞／iPS細胞を用いてマウスの体内で膵臓を作る



U Tokyo Researchより  
2016年4月15日

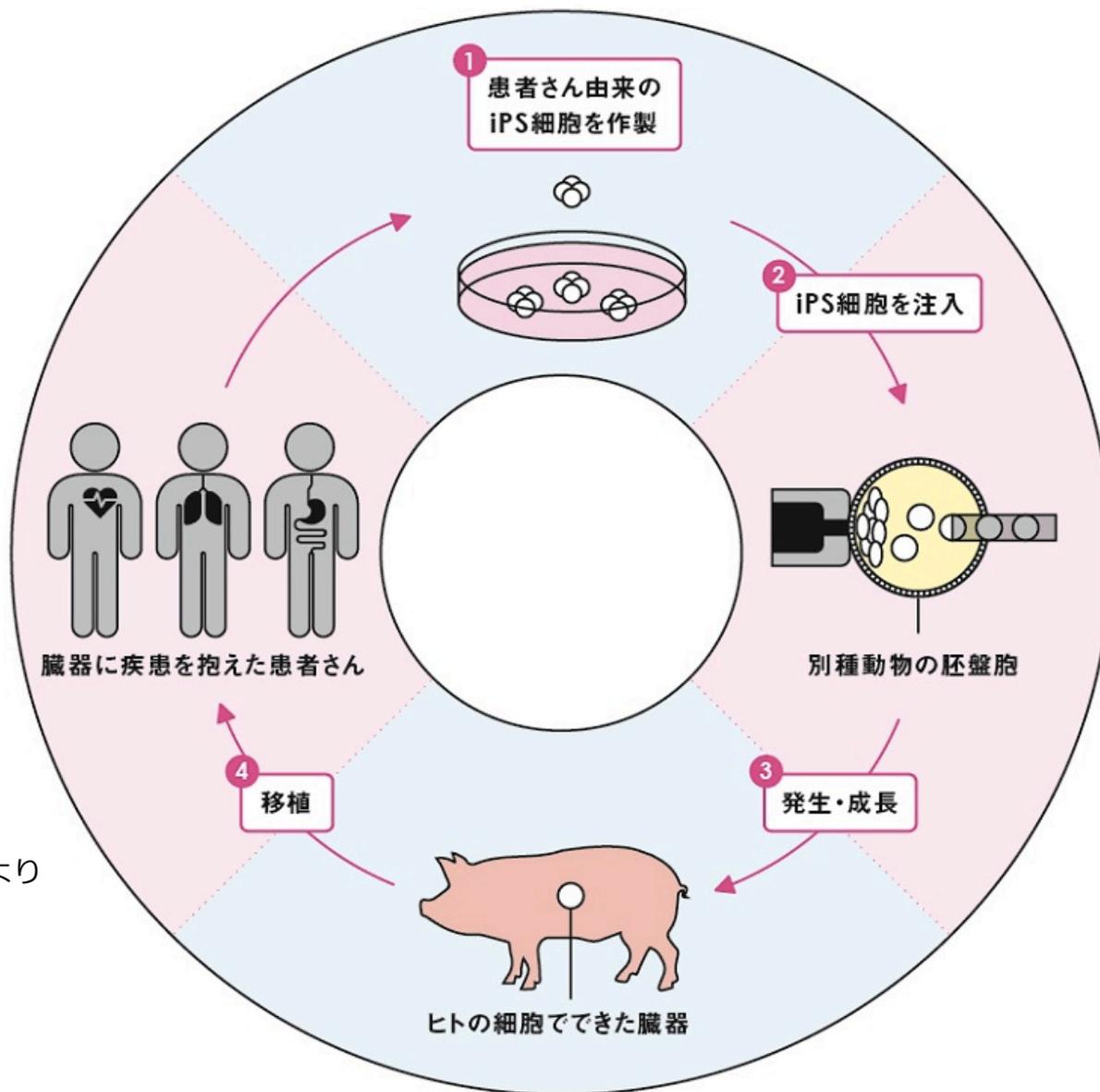
すでに糖尿病モデルマウスに正常な膵臓を作らせ治療成功

# 移植した膵臓でマウスの糖尿病を治す



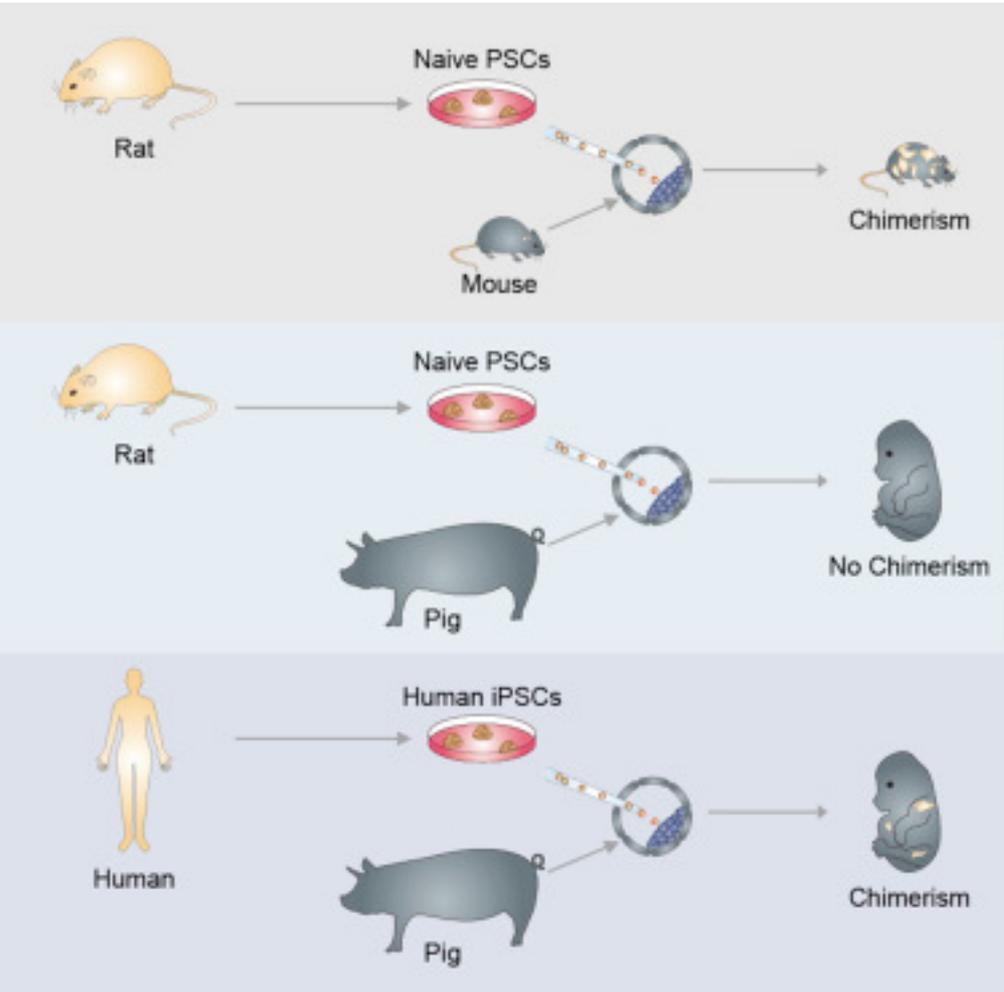
マウス(黒色)のiPS細胞などの多能性幹細胞を作製した後に、膵臓を欠損したラット(白色)の胚盤胞に注入し、ラット体内にマウスの多能性幹細胞から膵臓を作った(胚盤胞補完法)。この膵臓を摘出および膵島を分離し、糖尿病を発症したマウスに移植し治療を行った。

# ブタの体内でヒトの臓器を作る

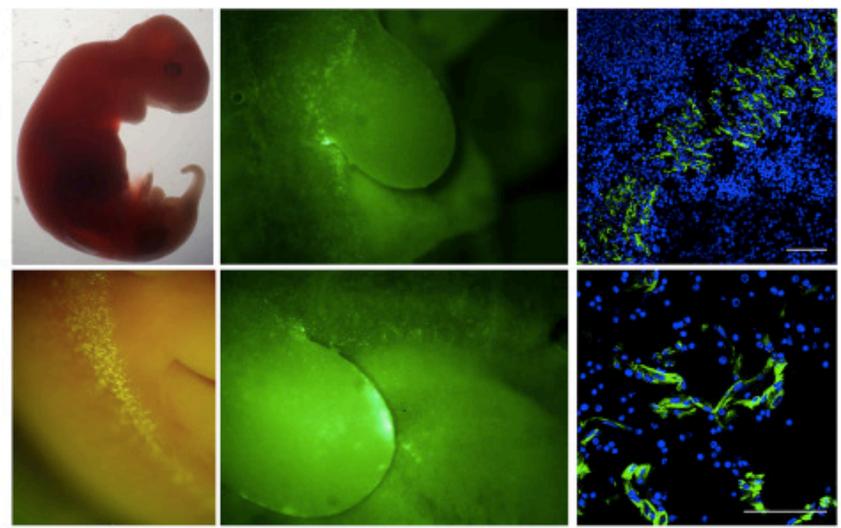


U Tokyo Researchより  
2016年4月15日

# ブタの体内でヒトiPSC細胞由来の膵臓を作るチャレンジ

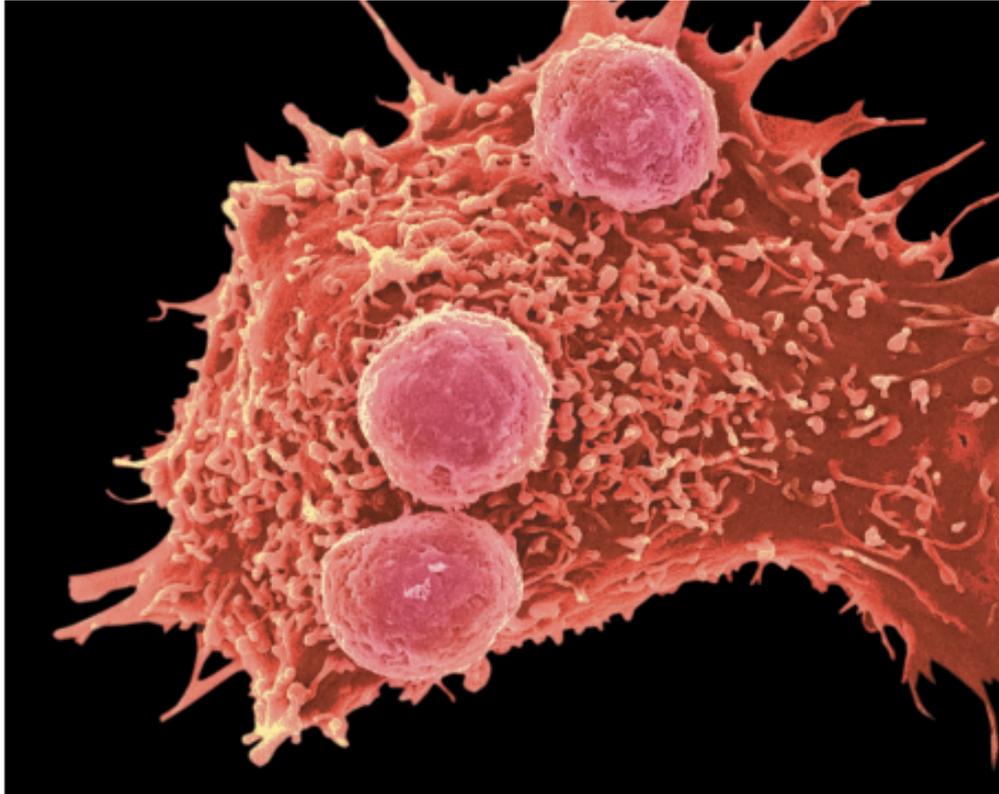


まだブタ-ヒトキメラは成功とはいえない



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/SPL

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

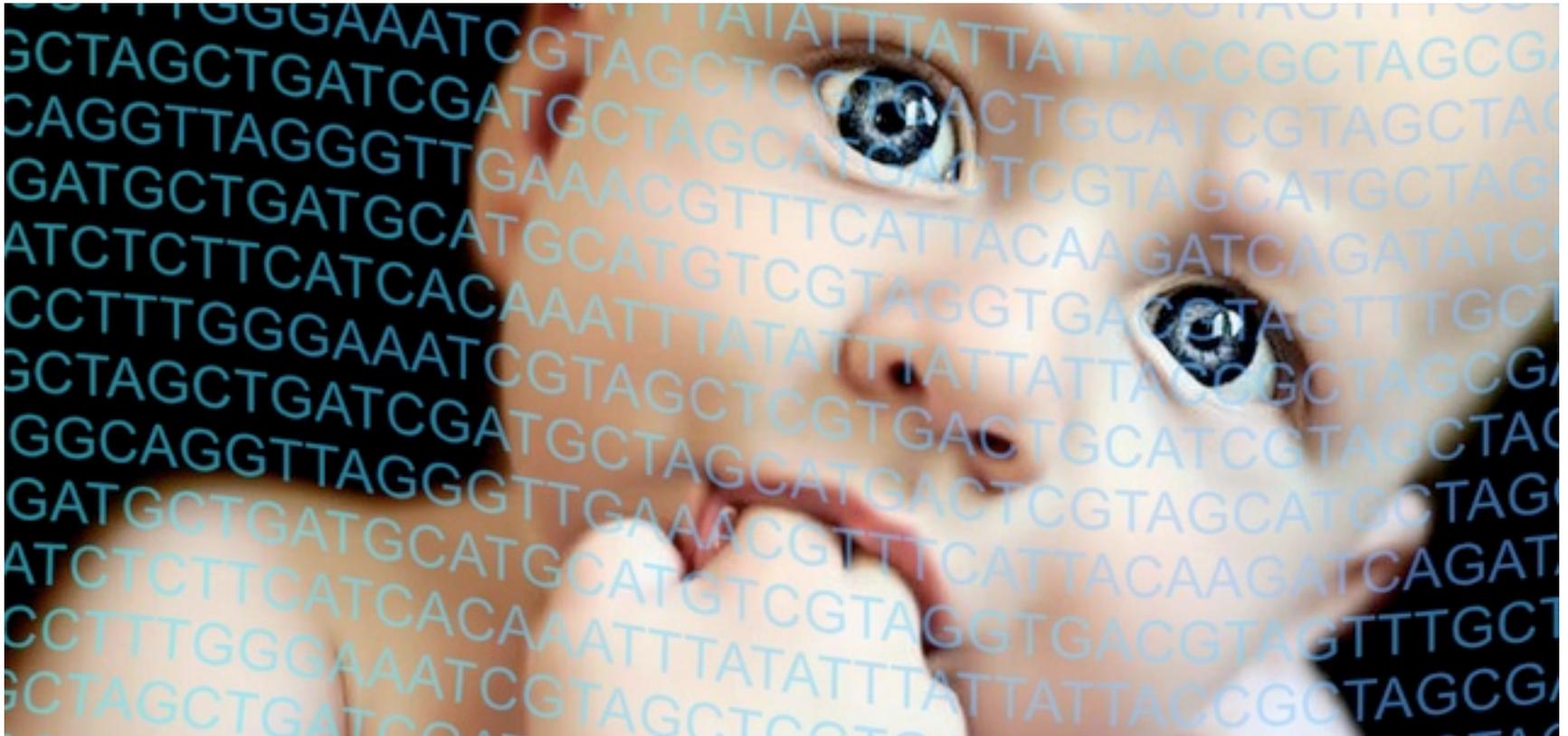
Nature ダイジェスト Vol. 12 No. 6 | doi : 10.1038/ndigest.2015.150625



「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



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脳神経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](http://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!