

医学部発生学(17) : 感覚器 (第17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

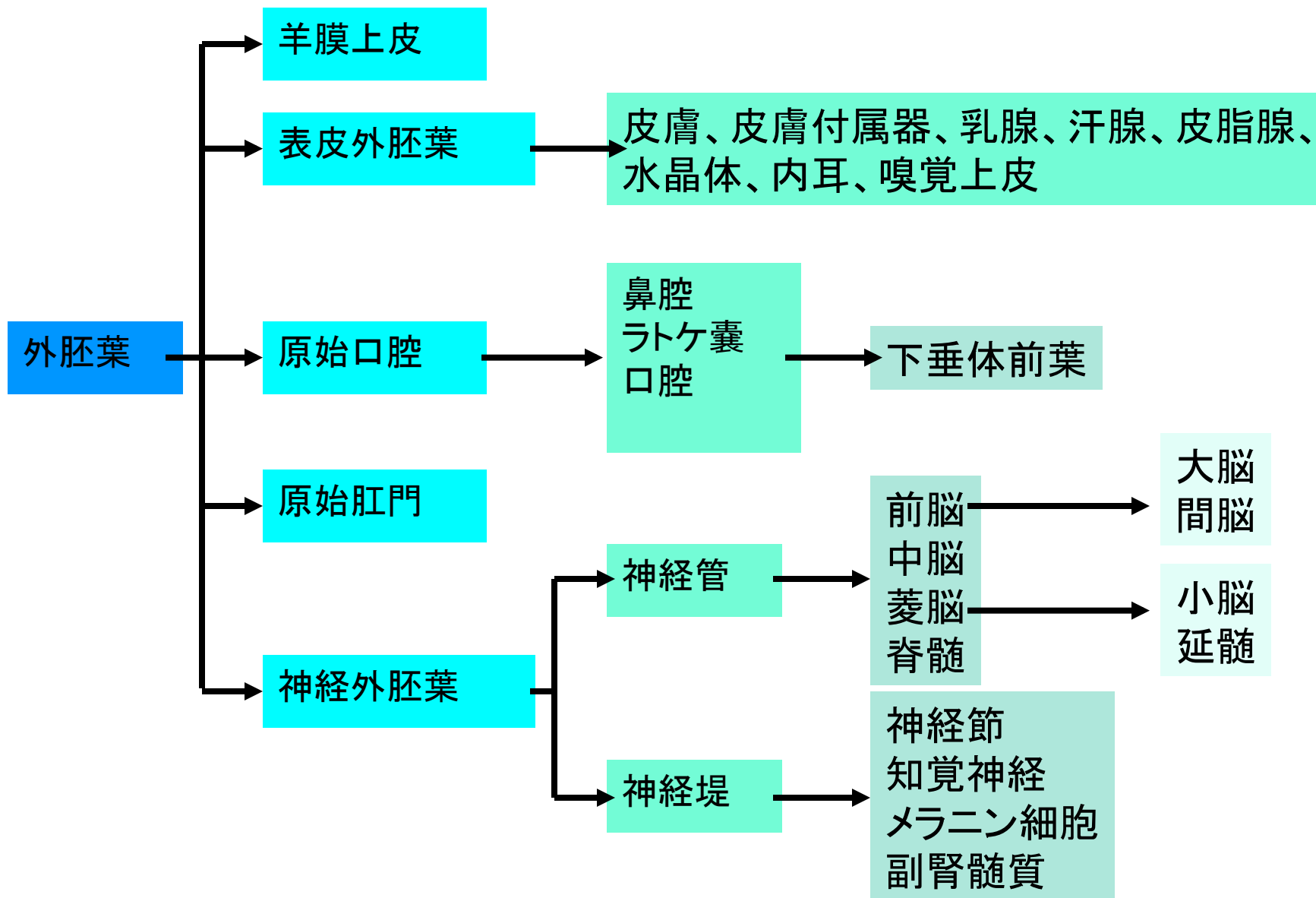


Center for
Neuroscience,
ART



TOHOKU
UNIVERSITY

外胚葉由来の主な組織・臓器



第17章まとめ（1）



- 感覚器プラコード
 - 耳プラコード otic placode
 - 水晶体プラコード lens placode
- 聴覚器の発生
 - 耳胞 otic vesicle
 - 内リンパ管 endolymphatic duct
 - 耳管 auditory tube
 - 外耳道 external auditory tube : 咽頭弓との関係
 - ✦ 鼓膜: 第一咽頭溝（裂）と第一咽頭嚢を隔てる膜に由来
 - 外胚葉 + 内胚葉 + 神経堤

感覚器はプラコードから形成される

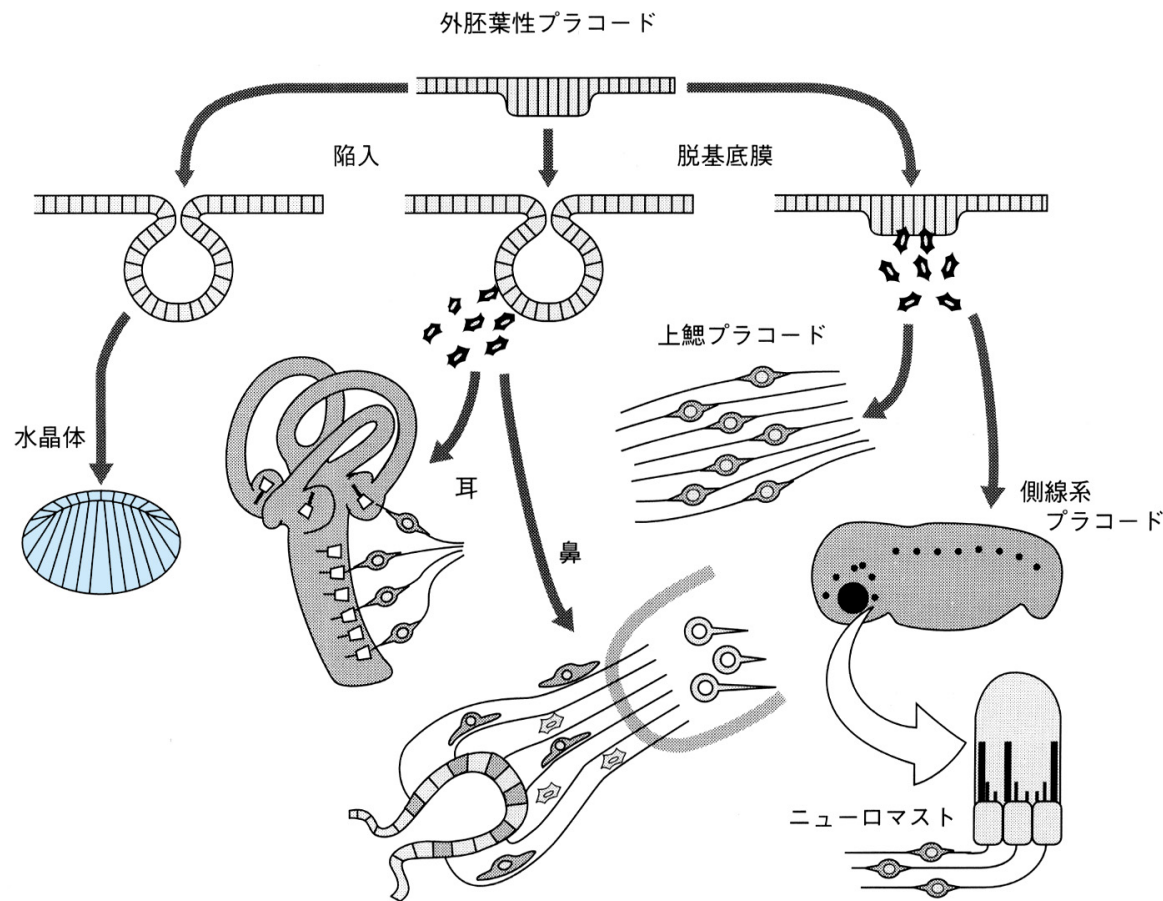
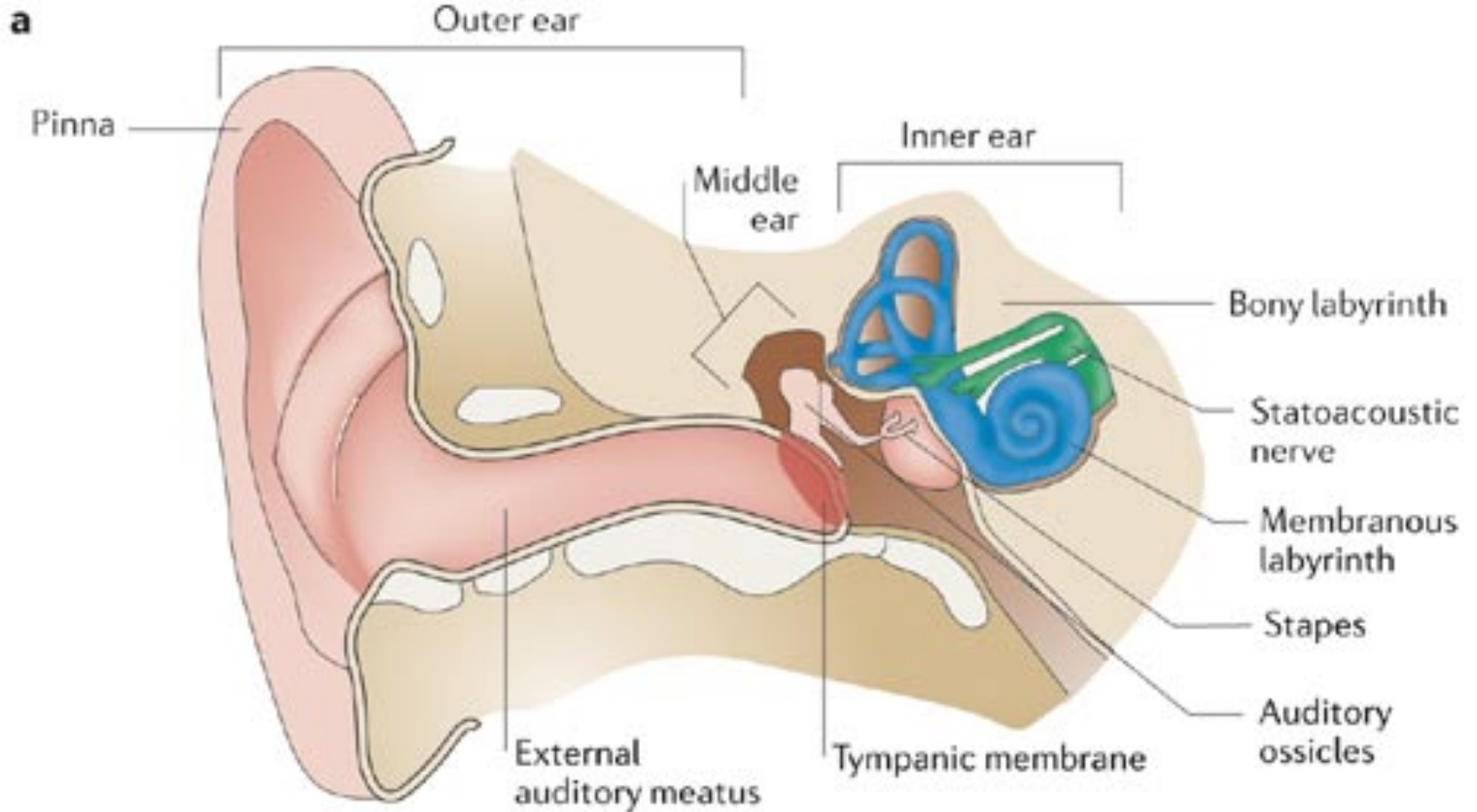
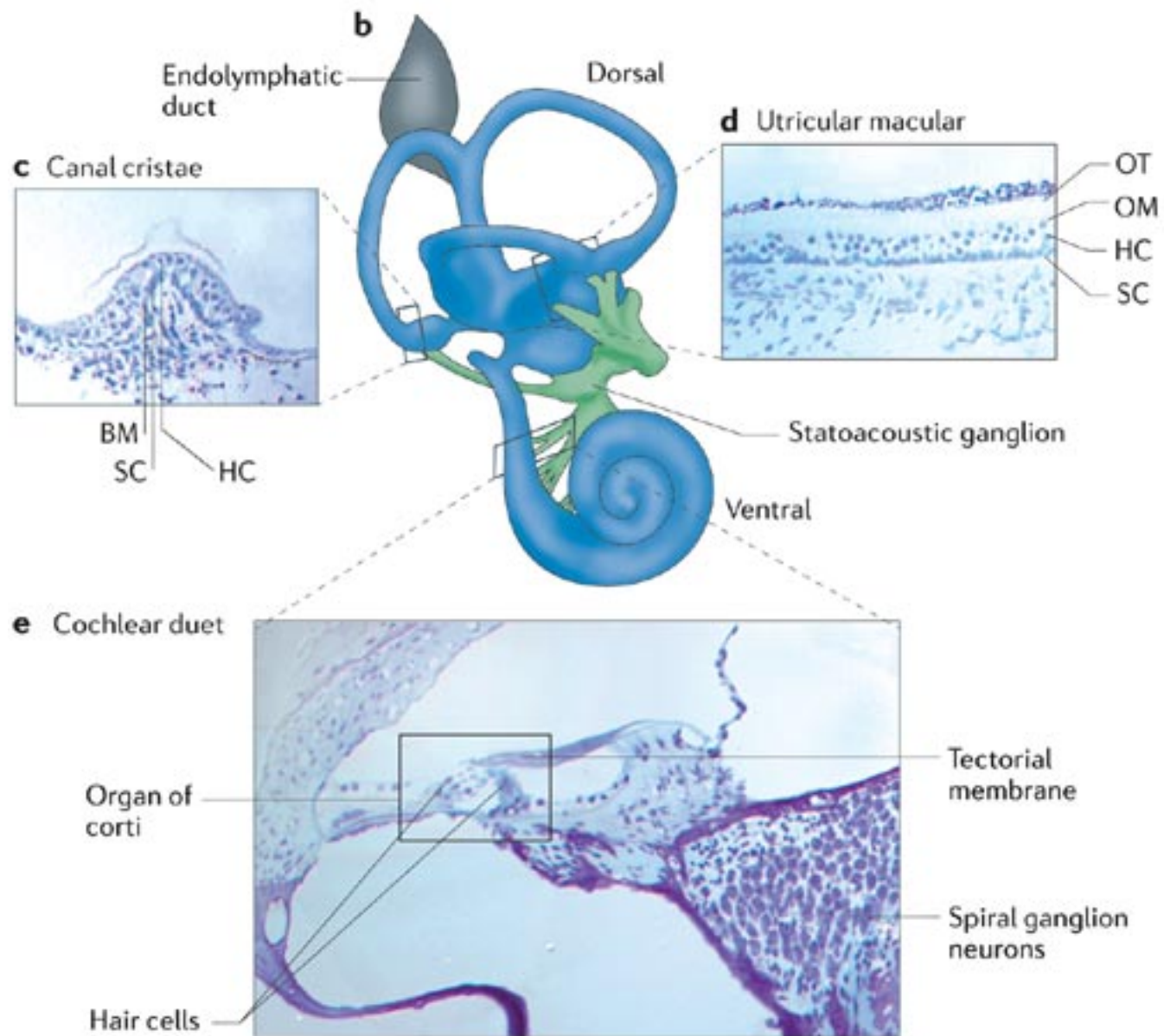


図1 脊椎動物における外胚葉性プラコードに由来する組織 (文献25より改変)

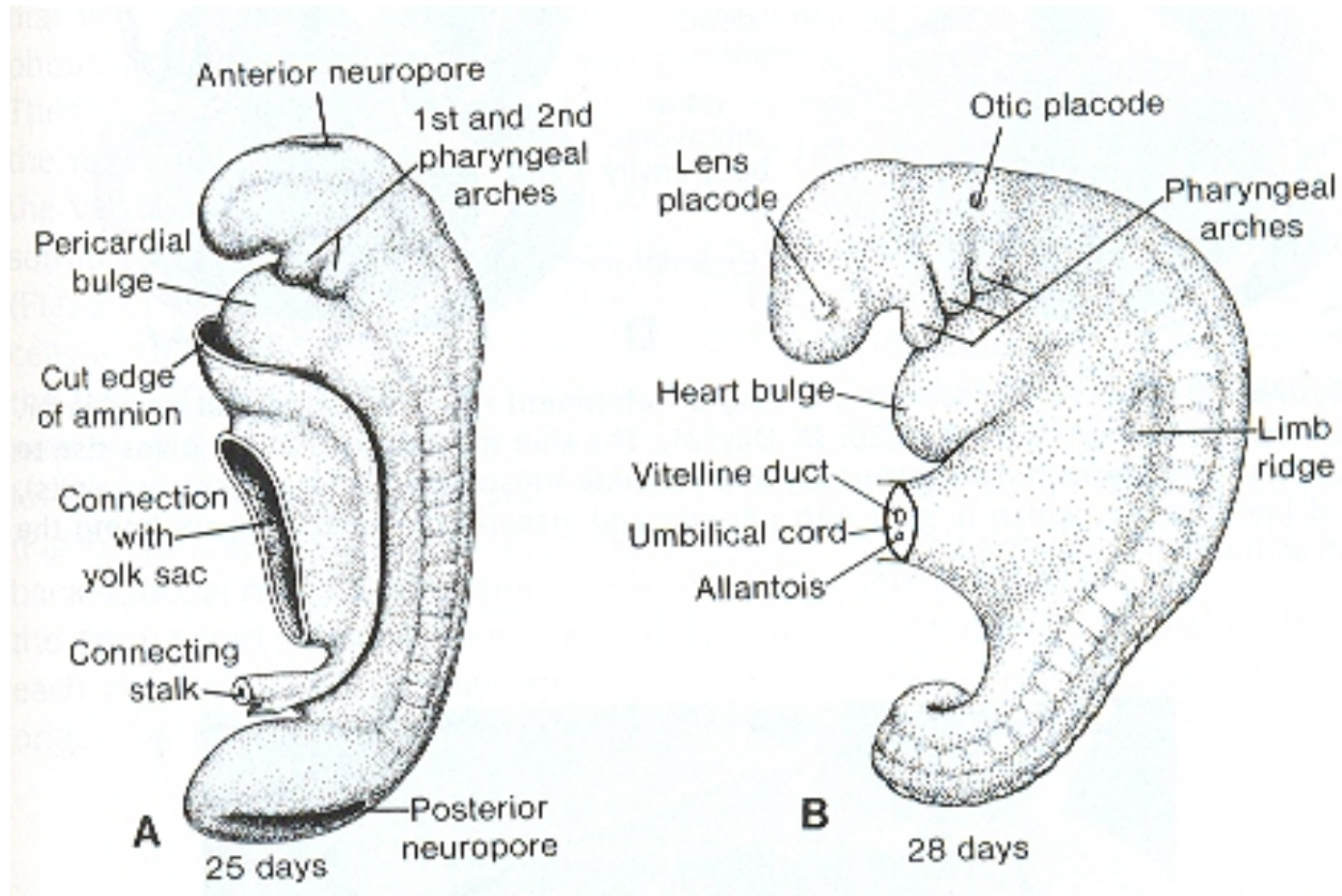
 : グリア細胞,
  : 有毛細胞,
  : LHRH ニューロン,
  : 感覚ニューロン,
  : 嗅細胞,
  : 移動中のプラコード細胞

耳の構造

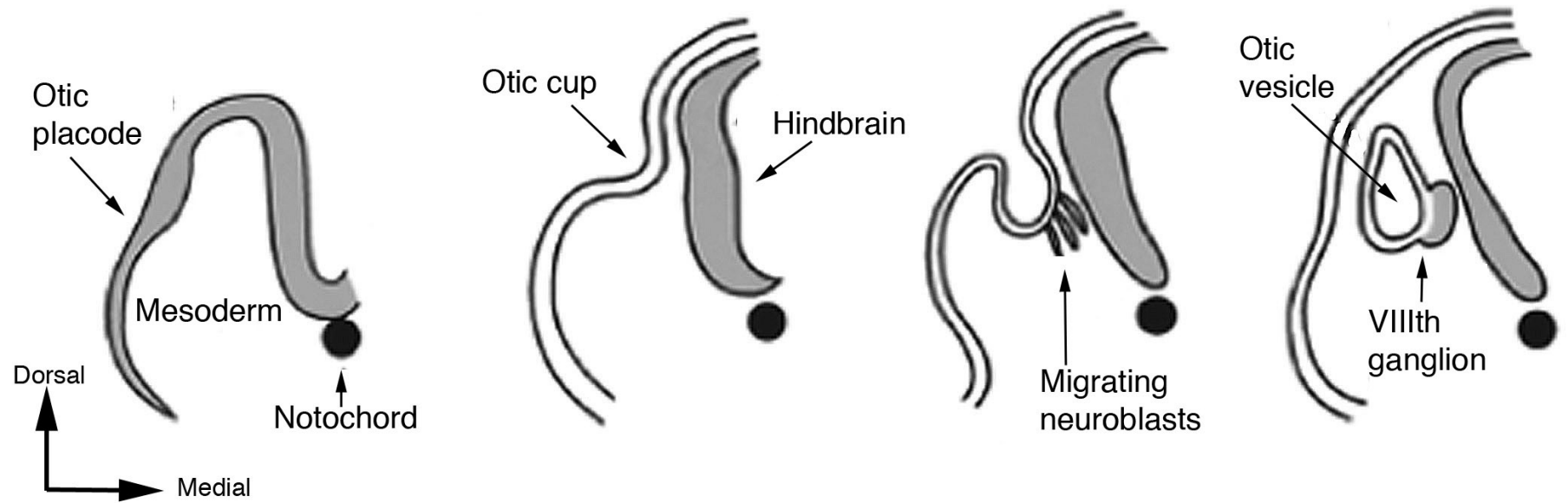




耳プラコード外観

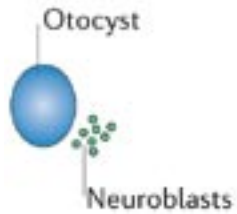


耳胞の形成

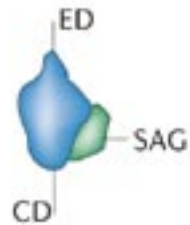


内耳の発生 (マウス)

E9.5



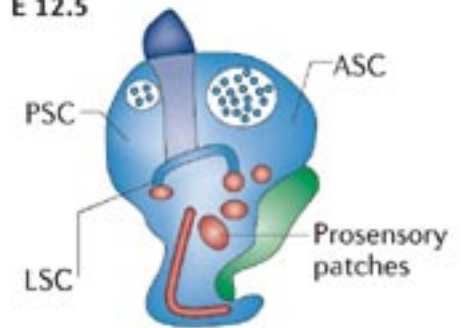
E10.5



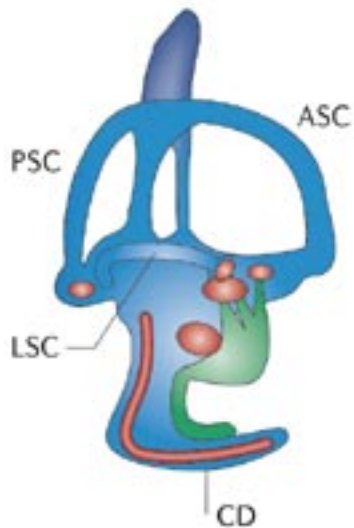
E11.5



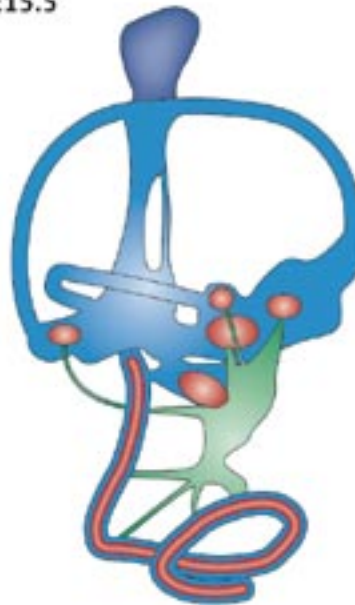
E 12.5



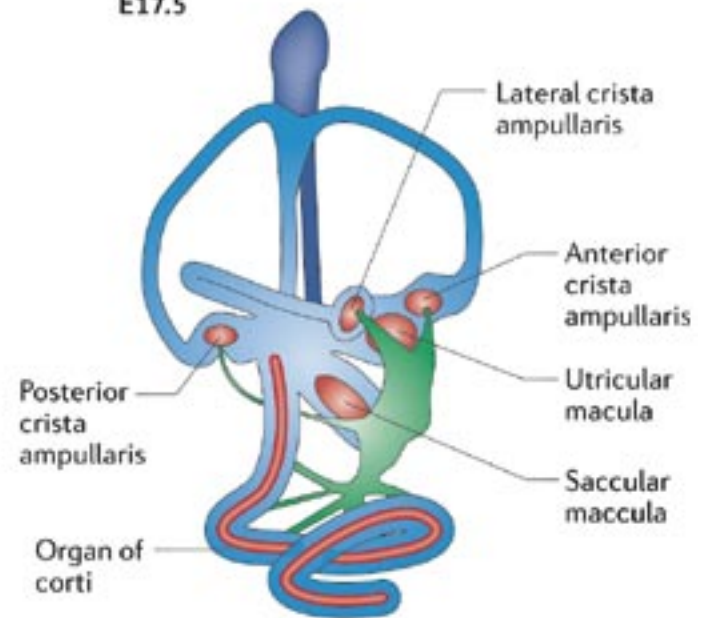
E13.5



E15.5



E17.5

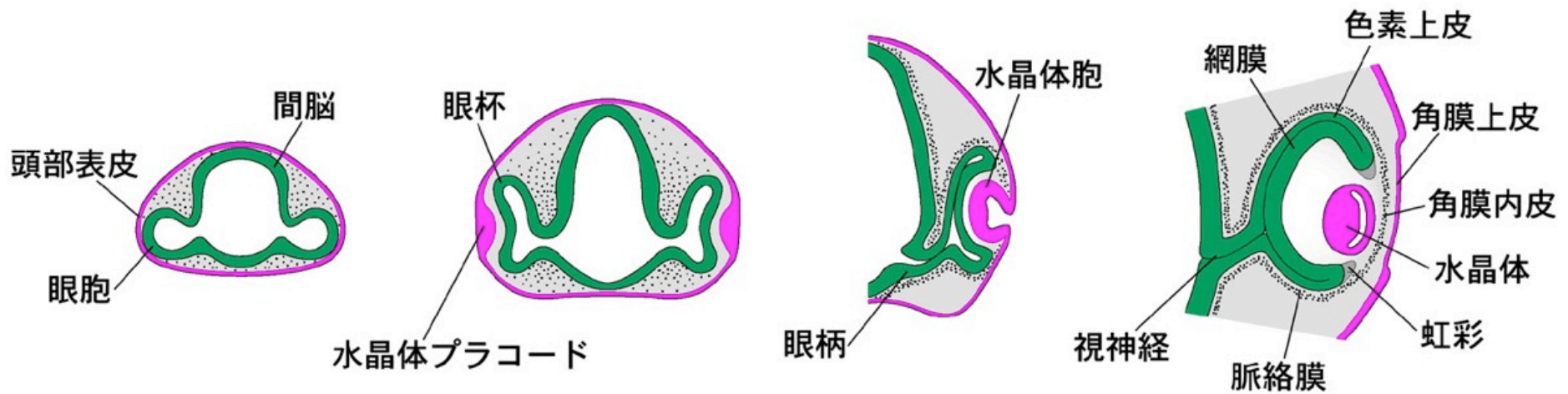


第17章まとめ（2）



- 眼の発生
 - 視溝 optic sulcus
 - 眼胞 optic vesicle
 - ✦ 網膜神経層 neural retina
 - ✦ 網膜色素上皮 pigment epithelium
 - 水晶体プラコード lens placode→水晶体胞 lens vesicle
 - ✦ 水晶体
 - 角膜上皮
 - 前眼部：神経堤細胞の関与
 - ✦ 角膜実質・角膜内皮
 - ✦ 虹彩

眼の形成過程



どんな分子が関わるか？



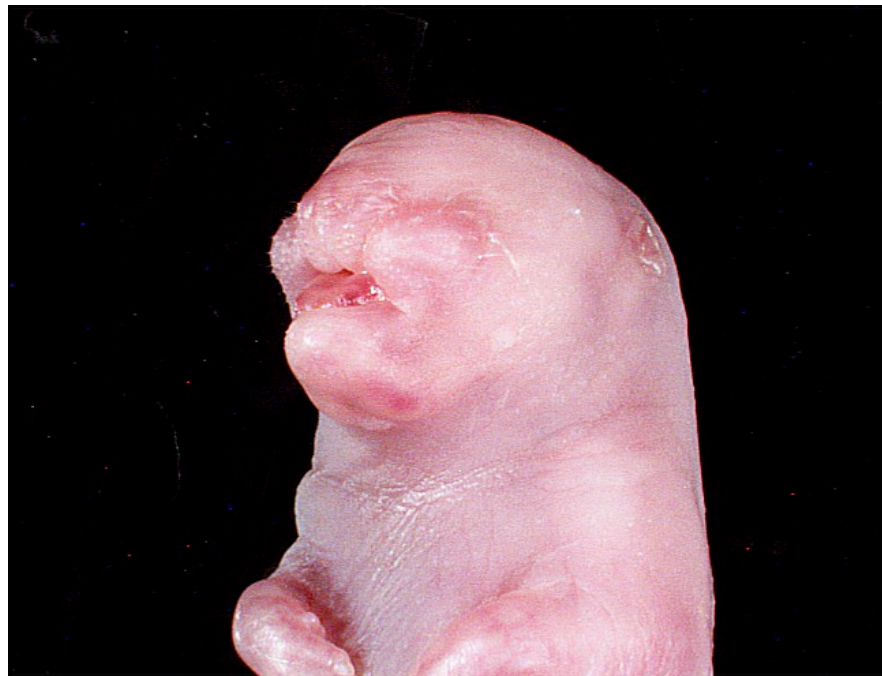
小眼症ラット

*Matsuo, Osumi-Yamashita et al.,
Nat Genet, 1993; Osumi et al.,
Development, 1997*

*Pax6*変異ホモ接合個体における顔面形成異常



野性型ラット新生仔



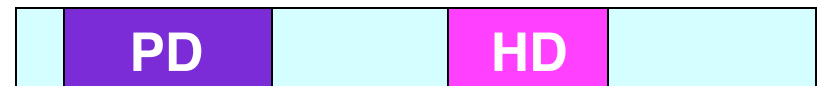
*Pax6*変異ラット新生仔

原因遺伝子の解明

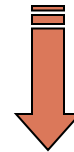


Matsuo, Osumi-Yamashita et al., Nat Genet, 1993; Osumi et al., Development, 1997

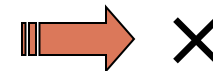
Normal Pax6



One-base insertion
Abnormal stop codon

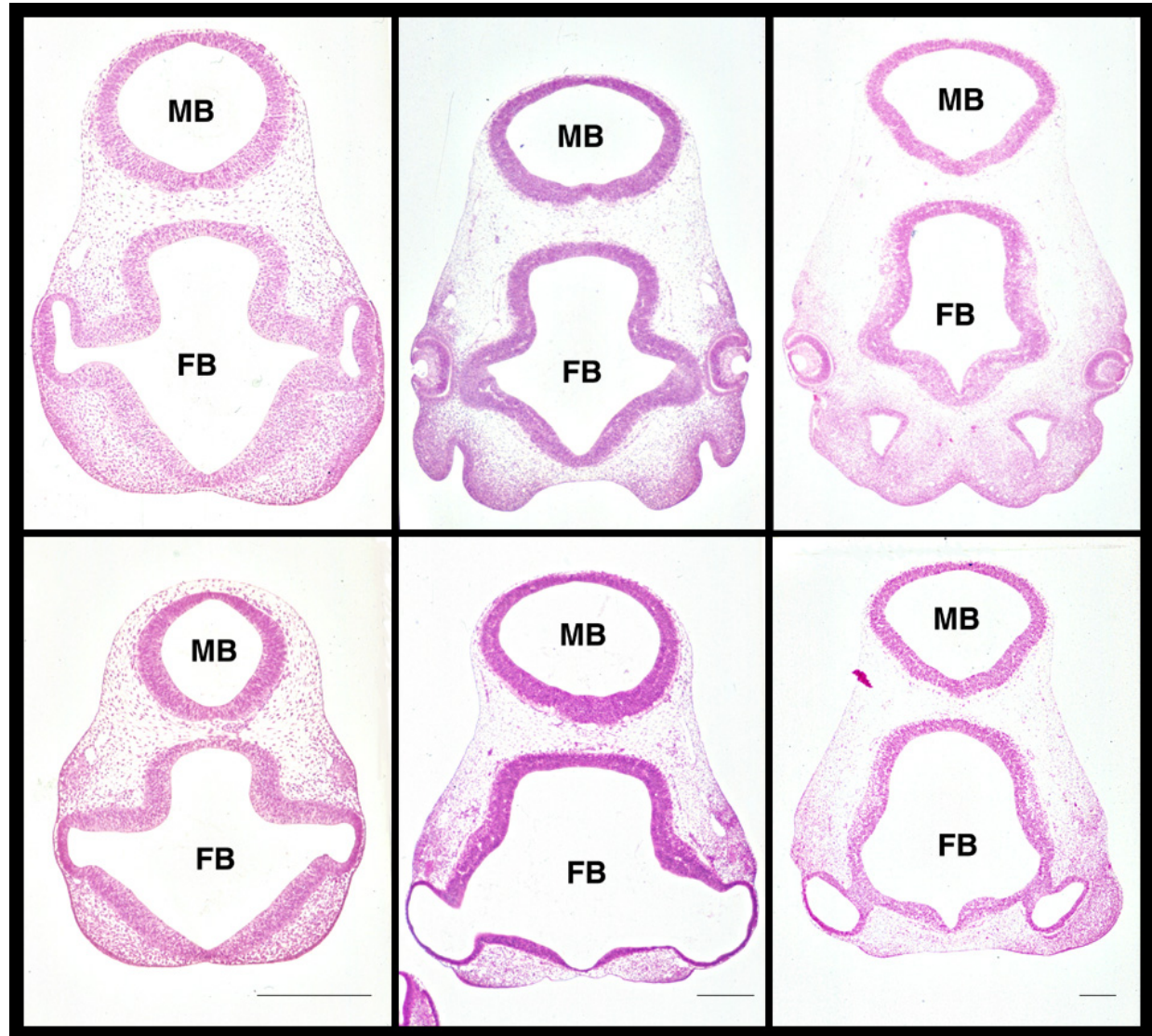


Mutant Pax6



*Pax6*変異胚における眼の形成異常

野性型
ラット胚



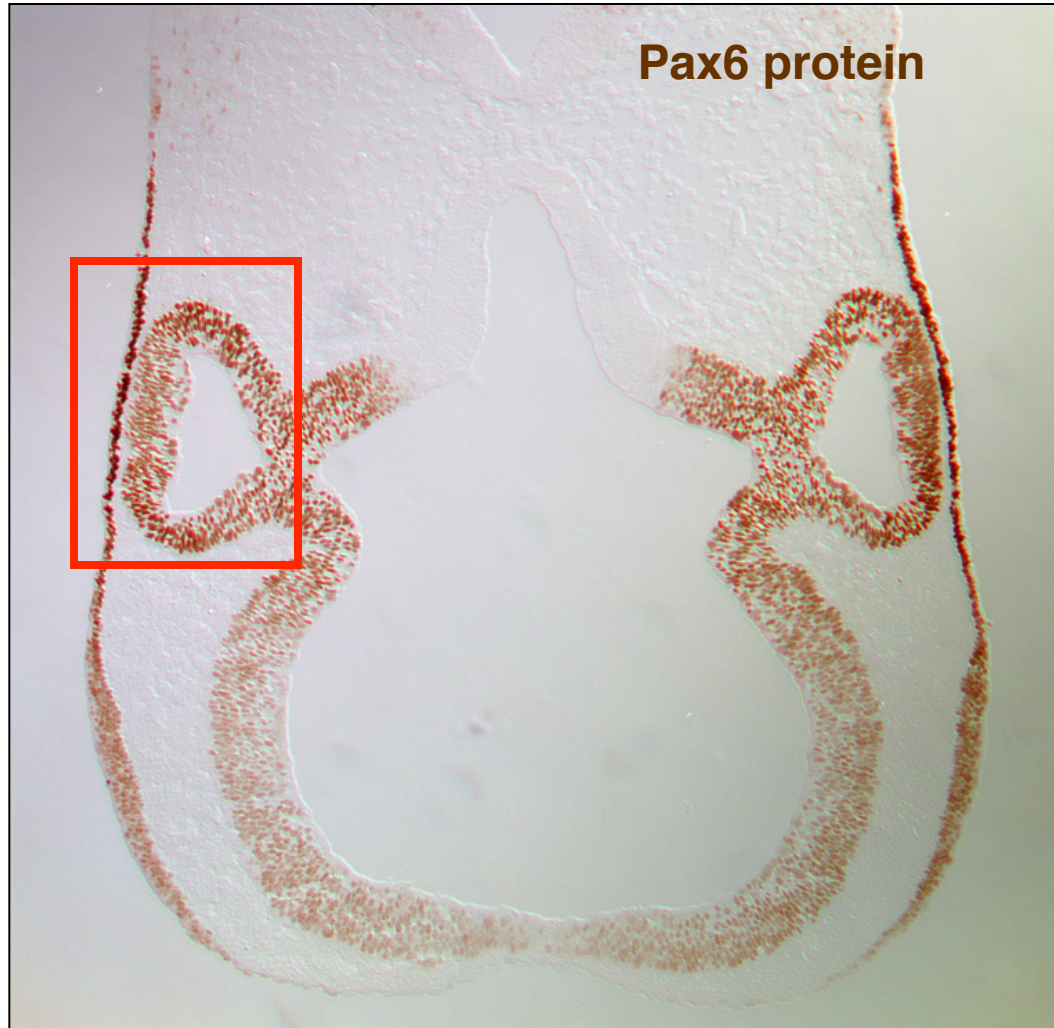
*Pax6*変異
ラット胚

E11

E12

E13

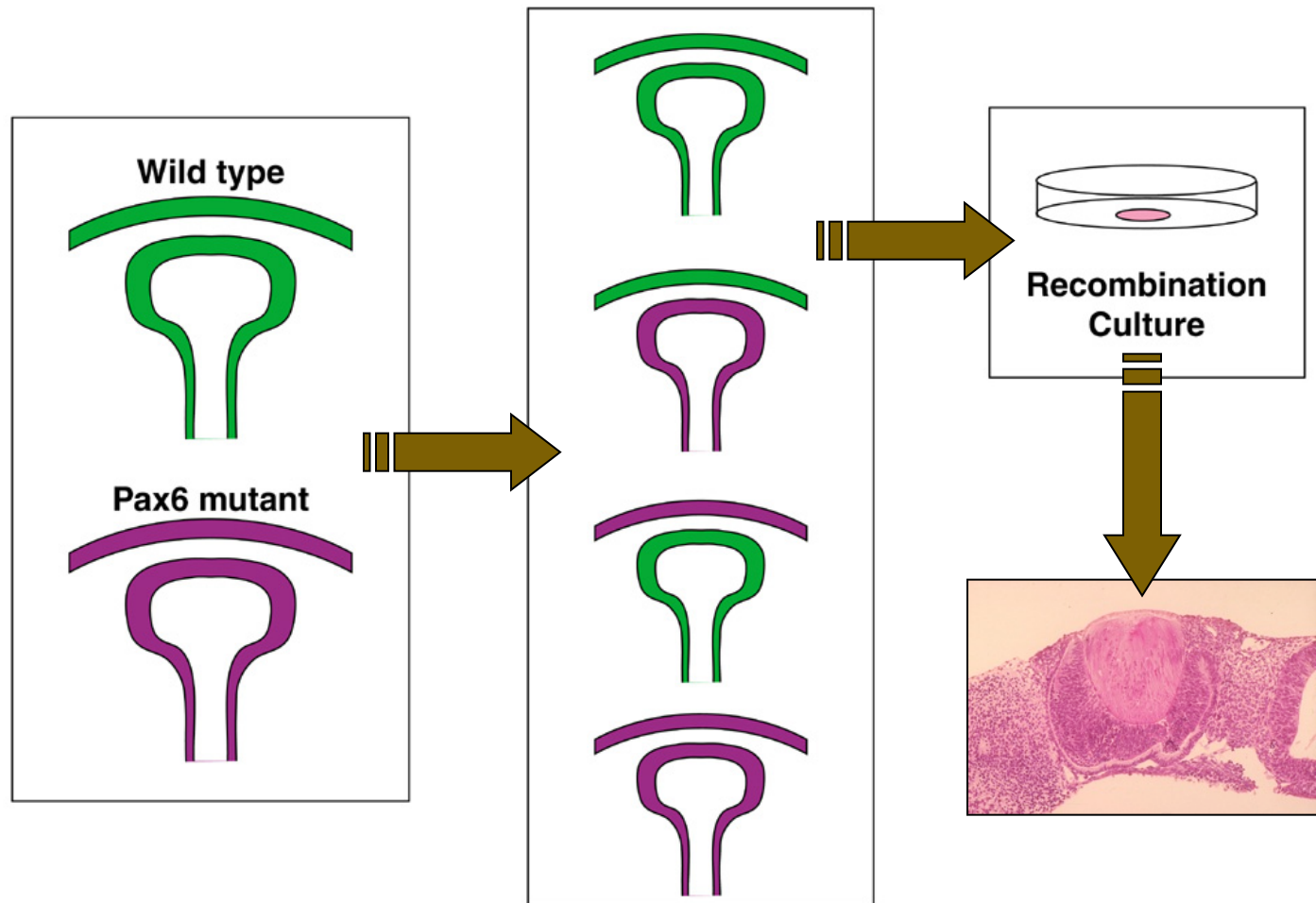
Pax6タンパクの発現部位



E11.5 rat

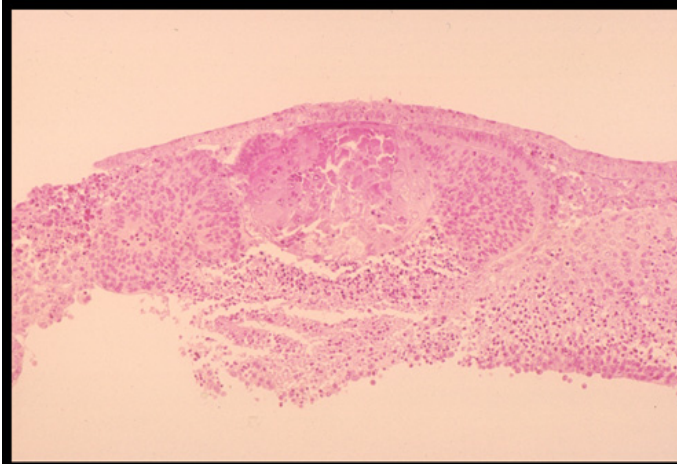
*Pax6*変異胚における眼の形成異常の原因 外表上皮か眼杯か？

組み合わせ培養による解析

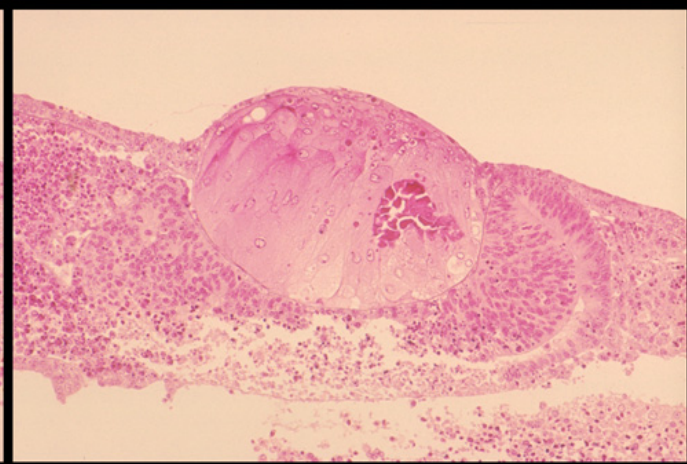


誘導能・被誘導能を調べる実験

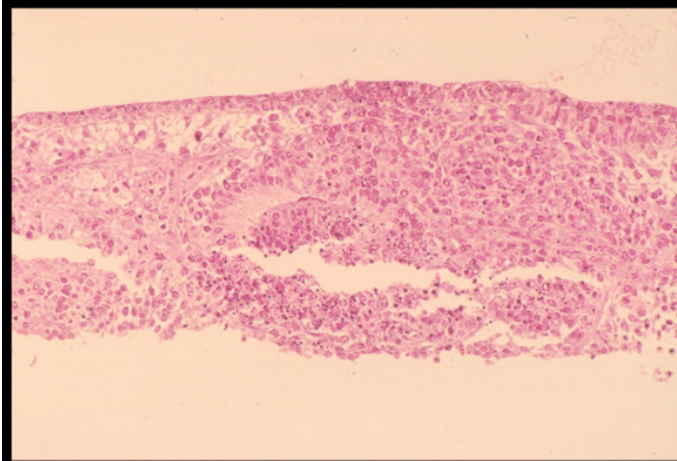
上皮: +/+
眼杯: +/+



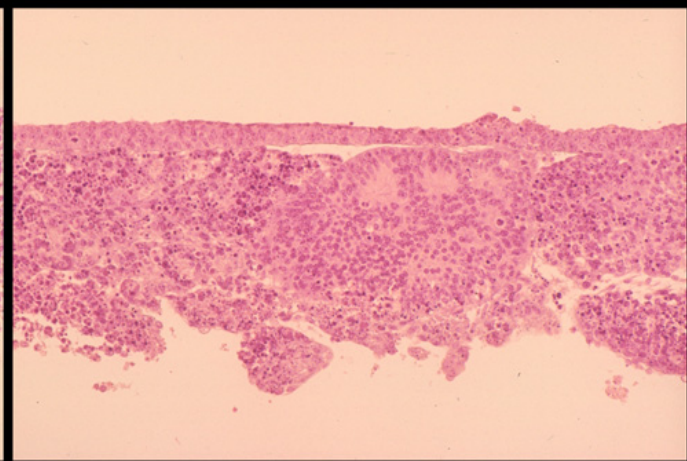
上皮: +/+
眼杯: -/-



上皮: -/-
眼杯: +/+

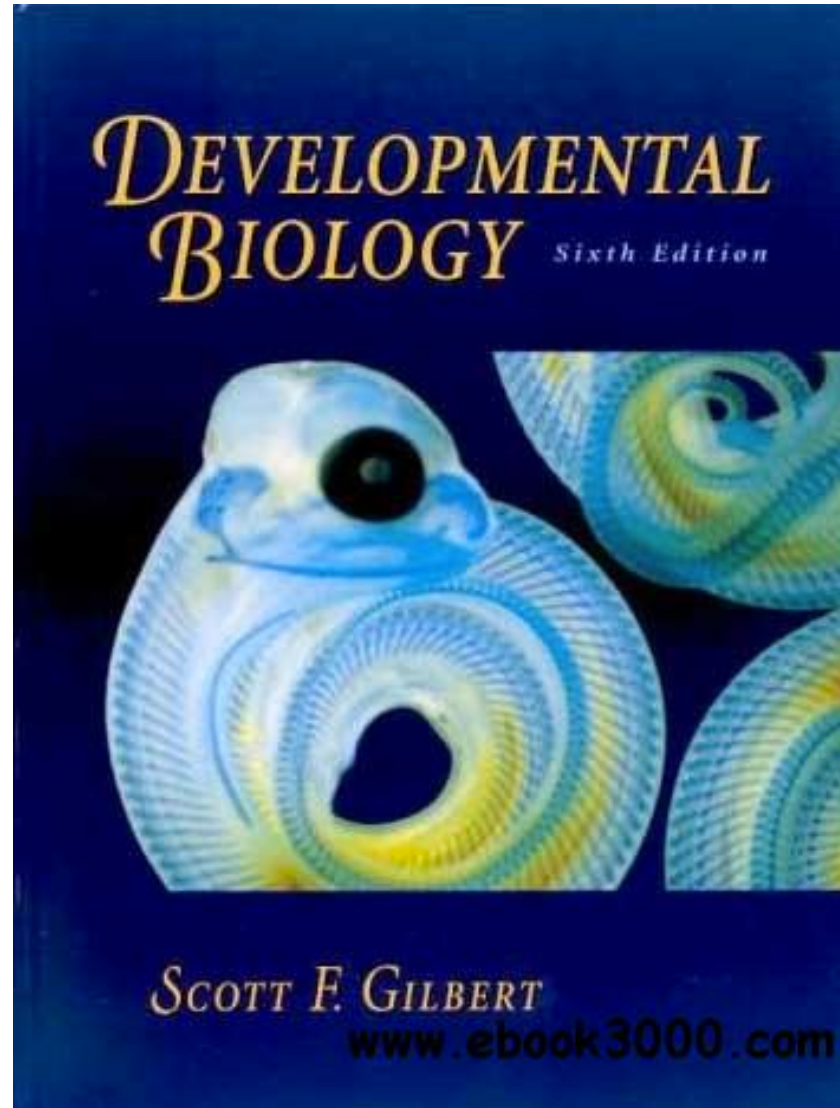


上皮: -/-
眼杯: -/-



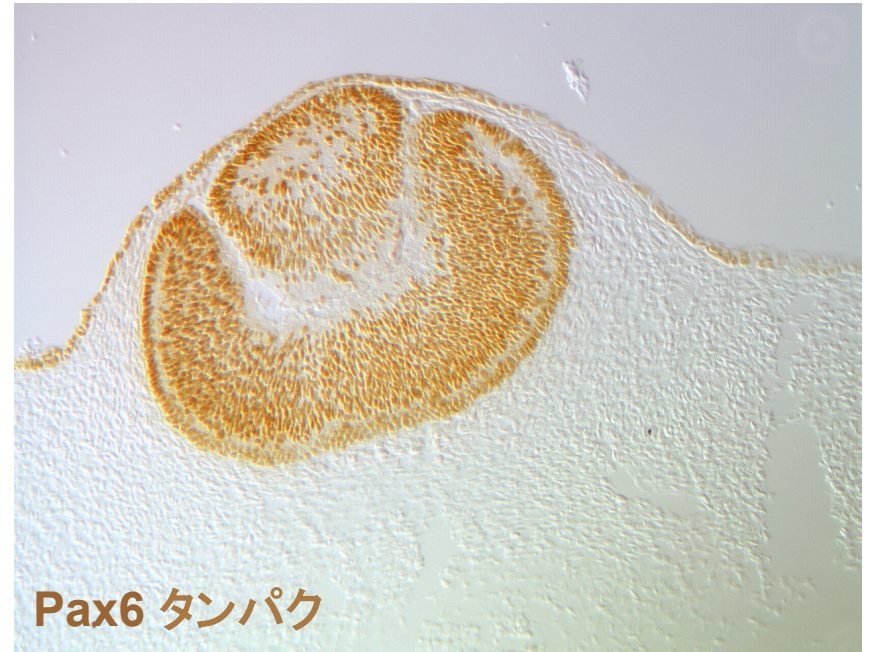
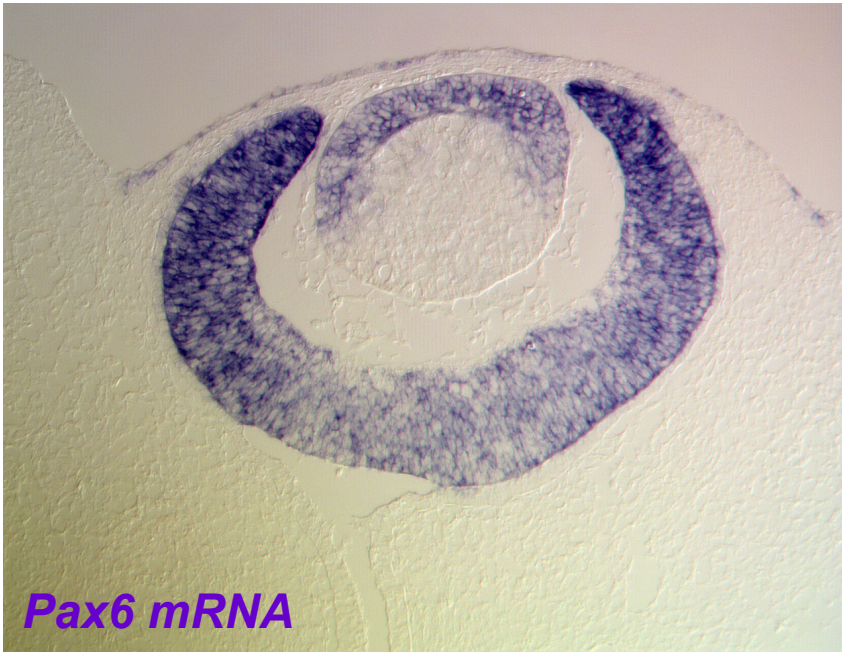
Fujiwara et al., Differentiation, 1994; quoted in Guibert Textbook

長く引用される喜び



眼の発生とPax6

- Pax6は眼の原基で発現（局在）
- Pax6は水晶体の誘導に必要（必要条件）
- Pax6は水晶体の誘導に十分か？

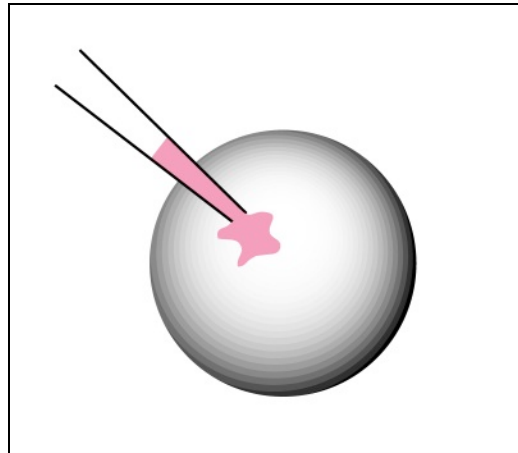


眼の発生とPax6

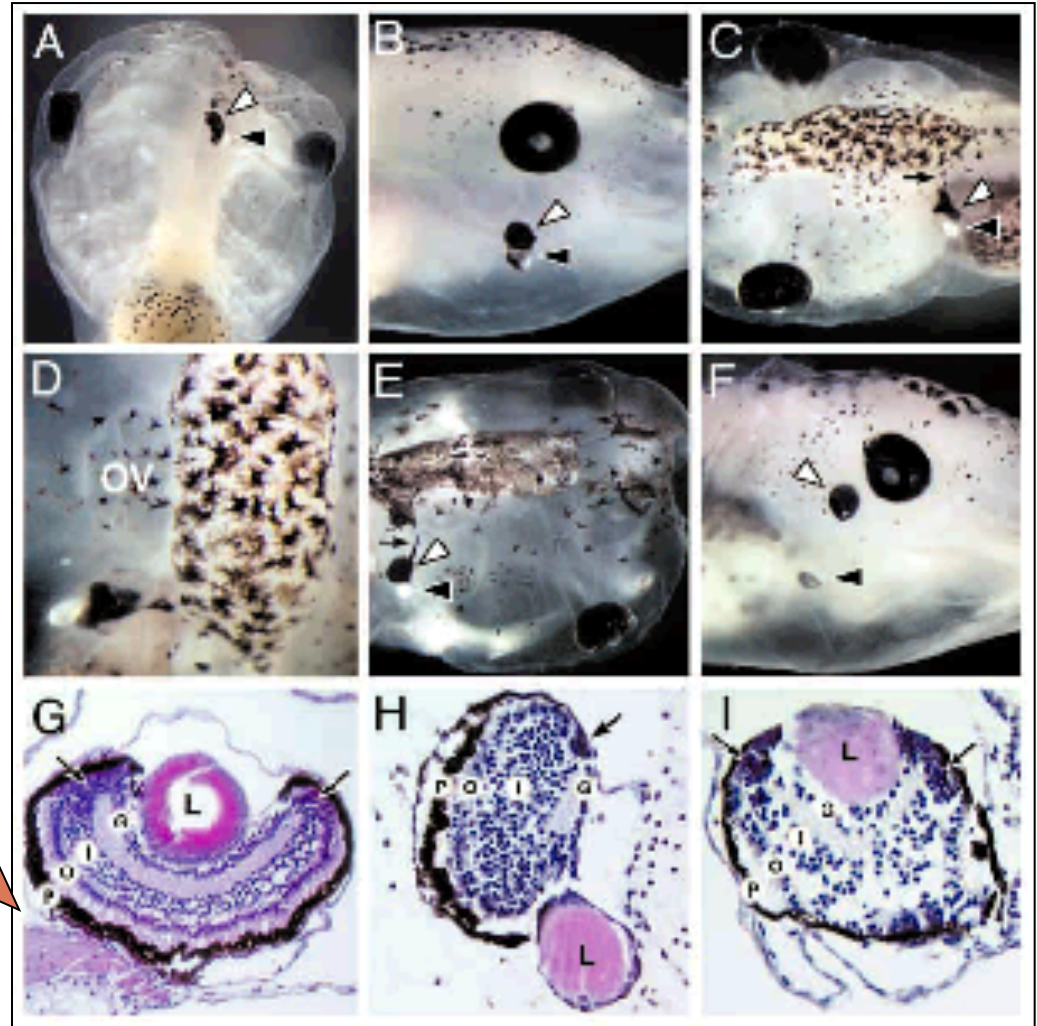
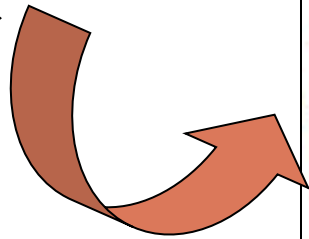
- Pax6は眼の原基で発現（局在）
- Pax6は水晶体の誘導に必要（必要条件）
- Pax6は水晶体の誘導に十分か？



十分条件をゼブラフィッシュで検証する

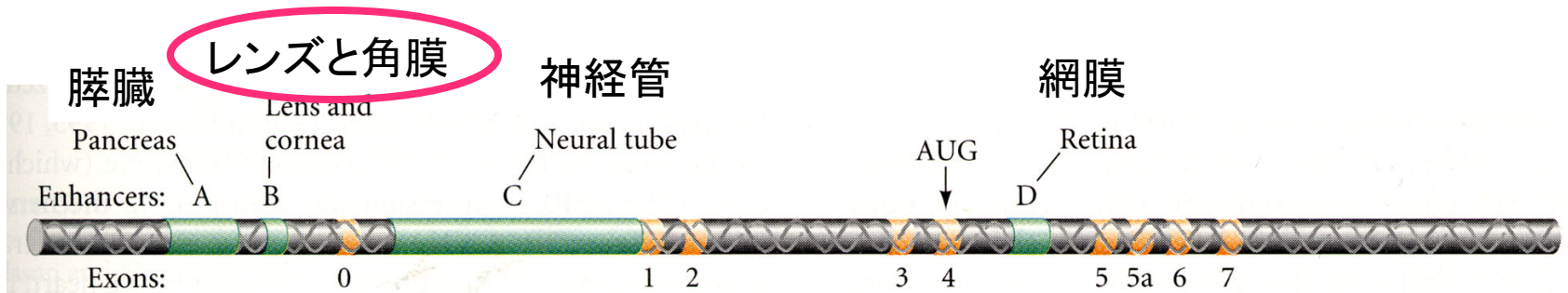


Pax6 mRNAを合成
し受精卵に注入



Chow et al., Development 1999

遺伝子発現のcis制御領域



*Pax6*遺伝子の発現



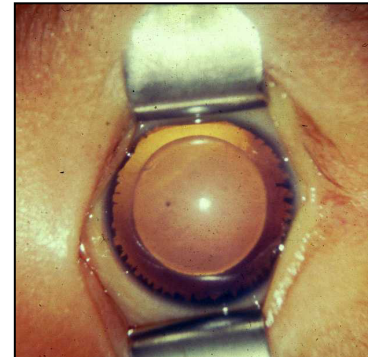
*Pax6*遺伝子のレンズ
予定域での発現



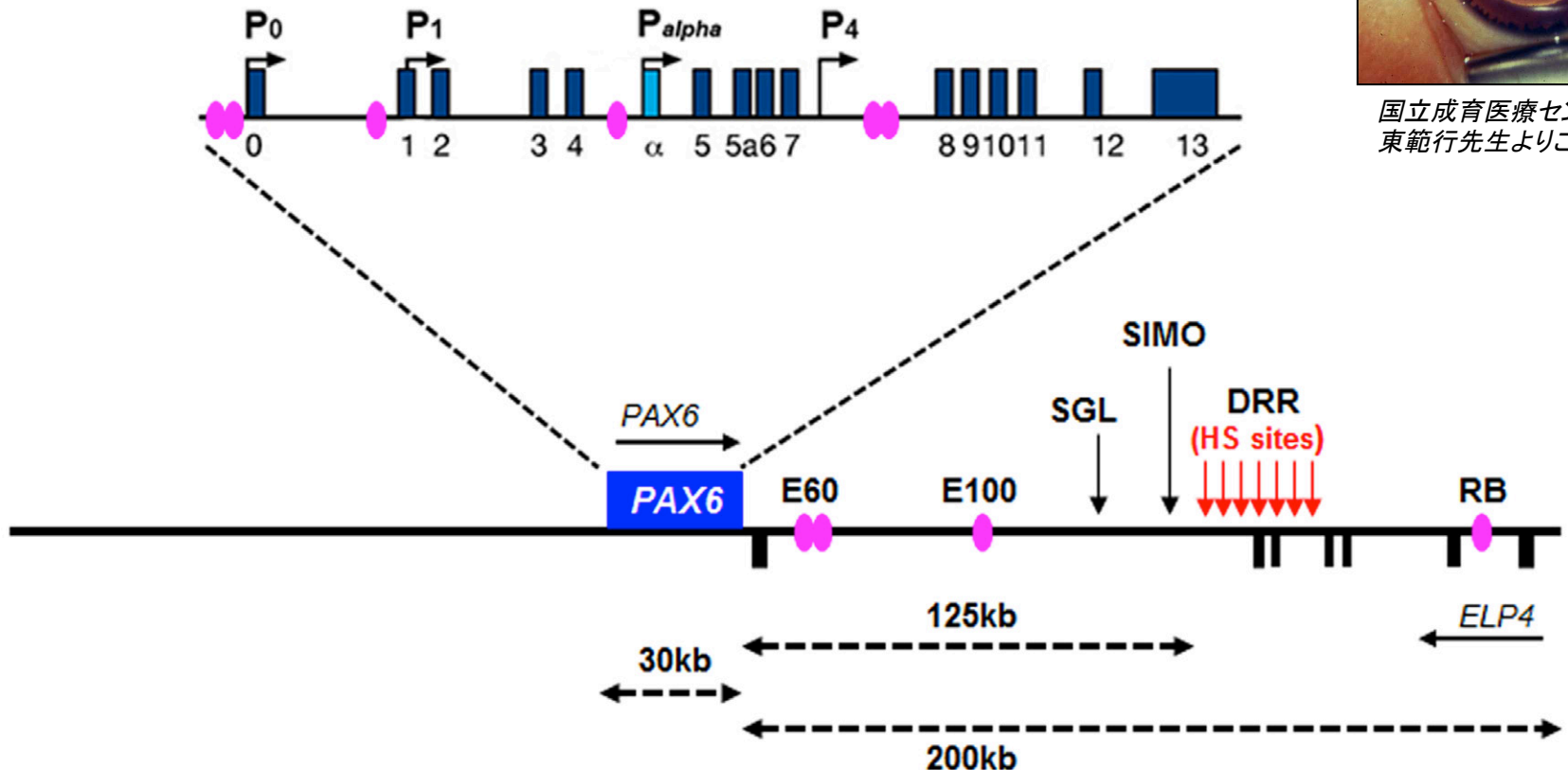
遺伝子 = 調節領域 + 鋳型と捉えるべき

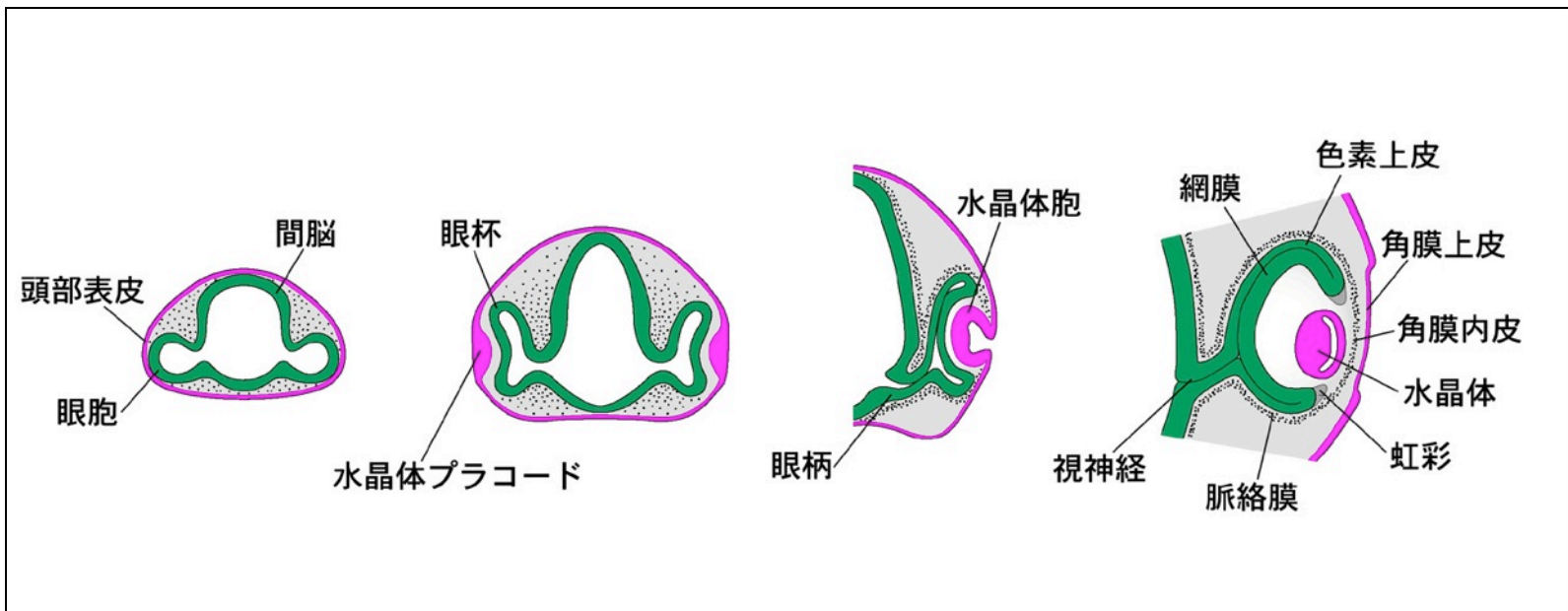
鋳型以外の部分の変異による先天異常もある

ヒト無虹彩症



国立成育医療センター
東範行先生よりご供与





Otx2 _____

Pax6 _____

Sox2 _____

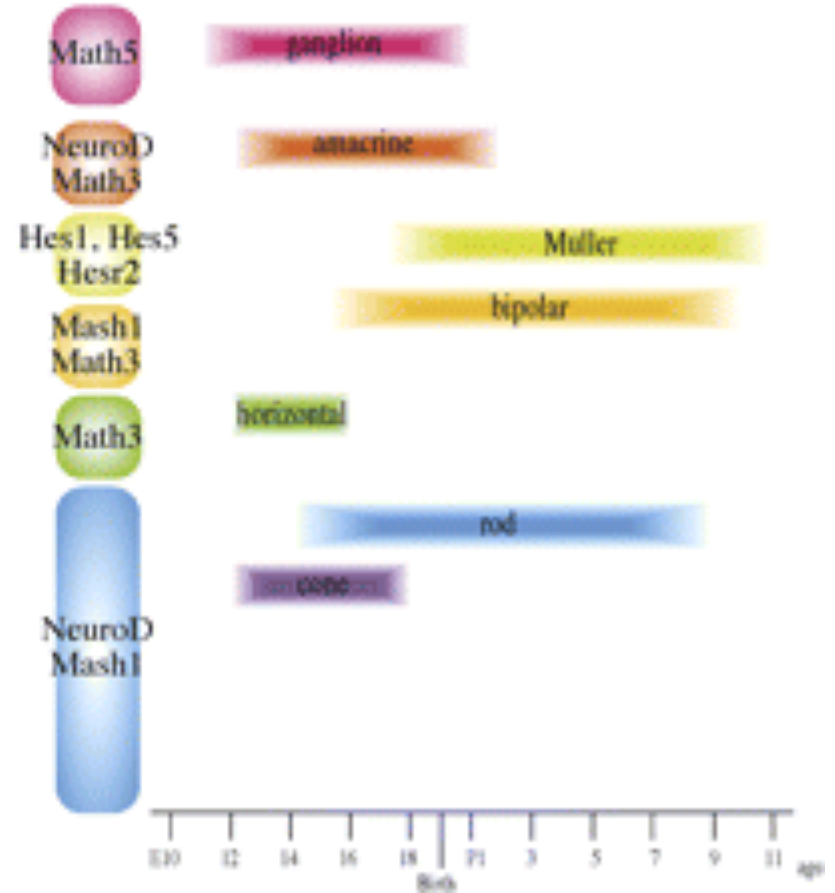
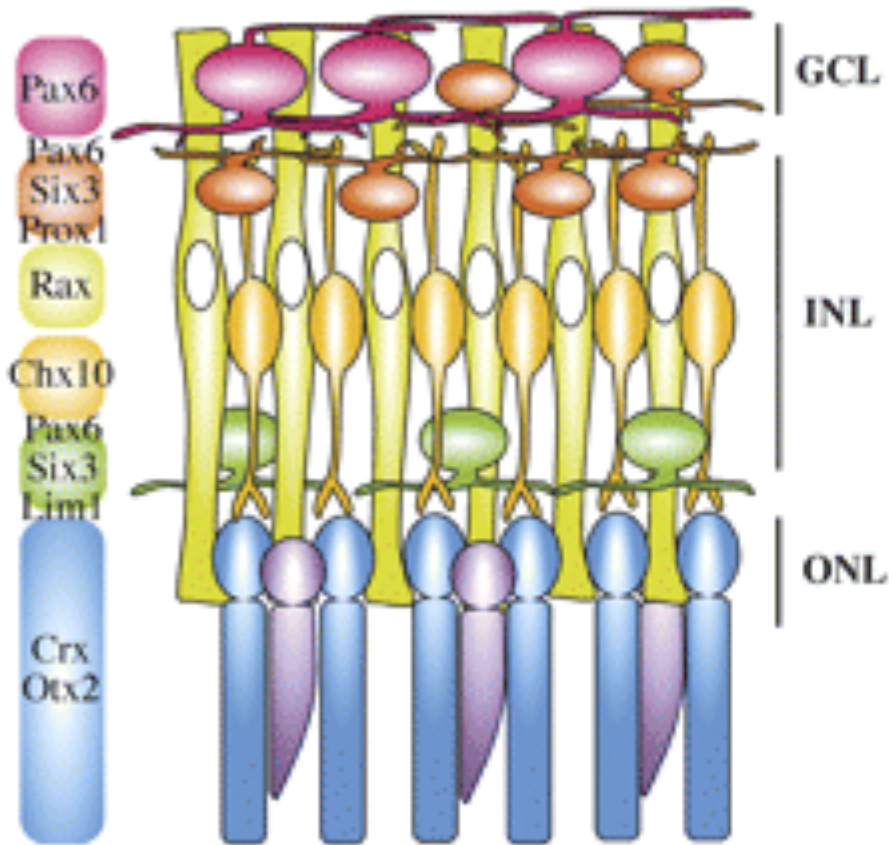
Prox1 _____

CMaf _____

網膜層構造と転写因子

homeobox

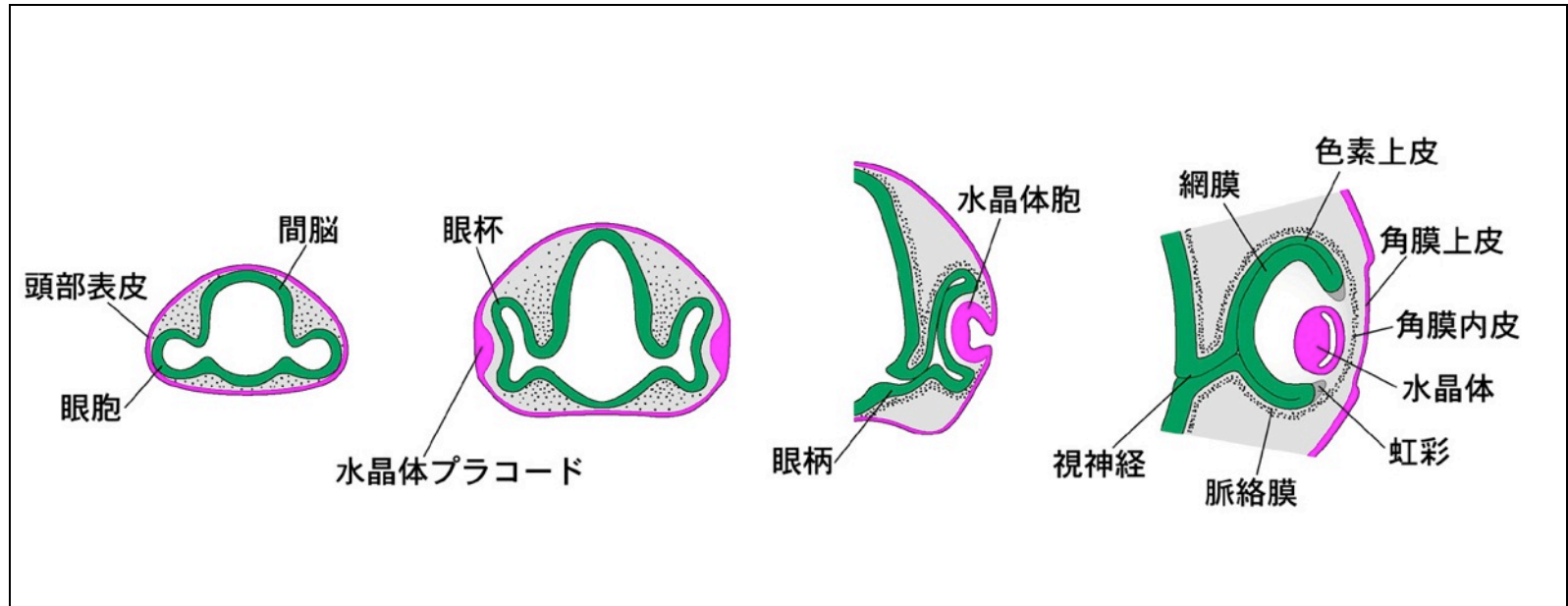
bHLH



Pax6 変異体



水晶体形成阻害・網膜無形成



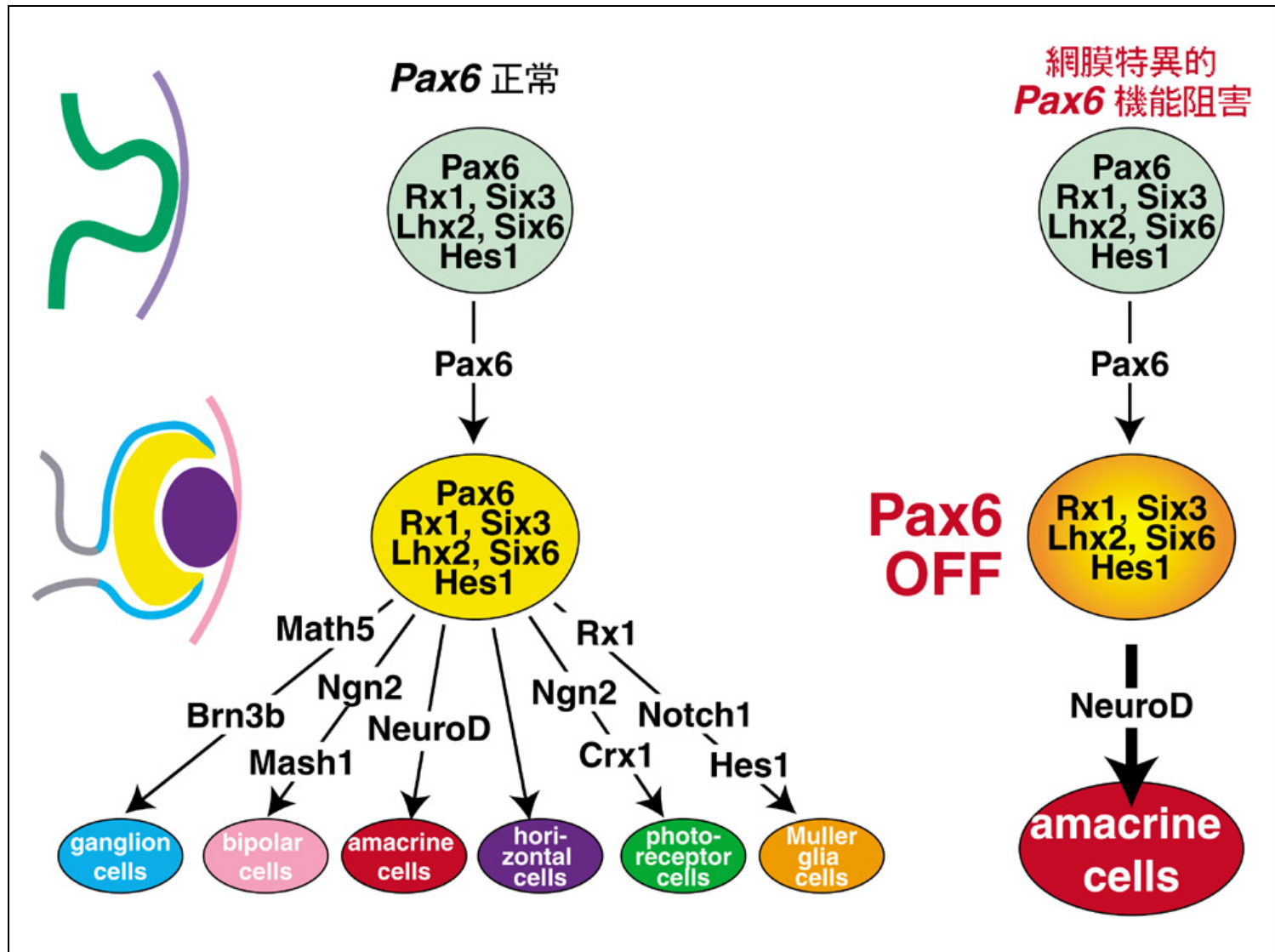
網膜特異的*Pax6*変異体



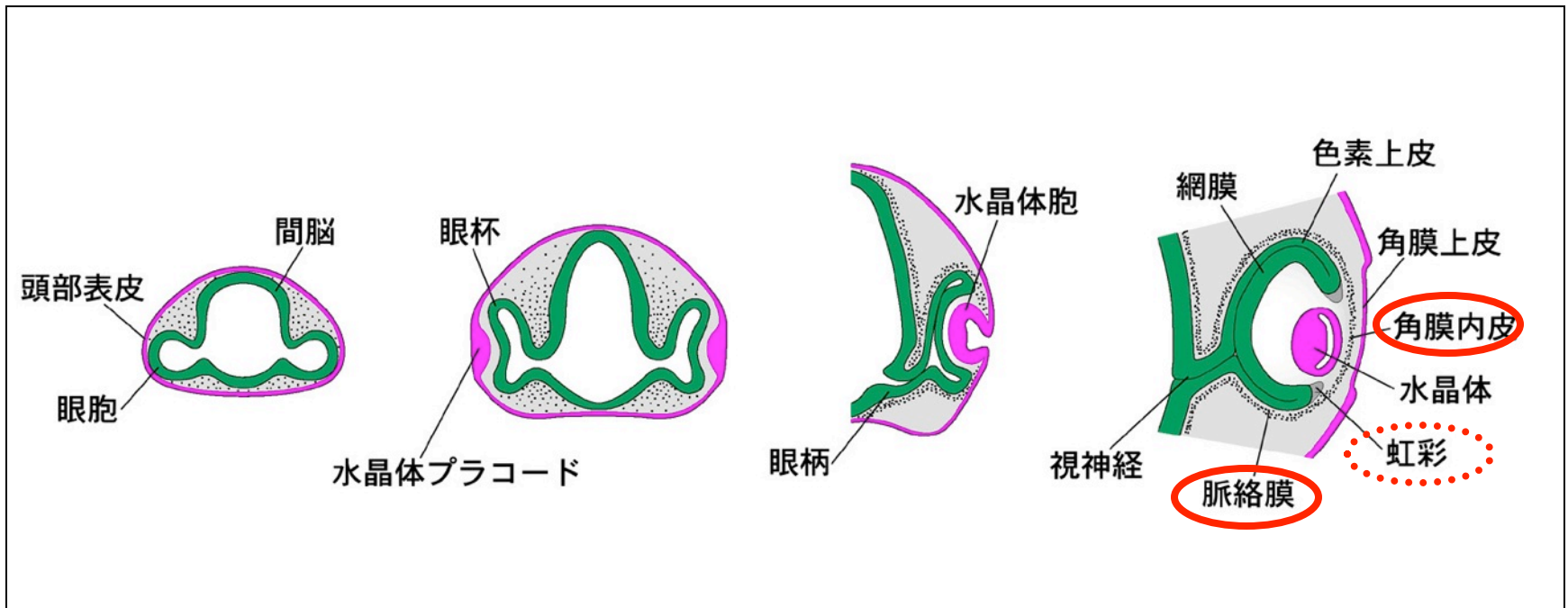
?

条件付きノックアウトマウス作製(板書)

Pax6は網膜神経前駆細胞の多分化能維持に関わる



眼の形成には間葉系も関与する



表皮

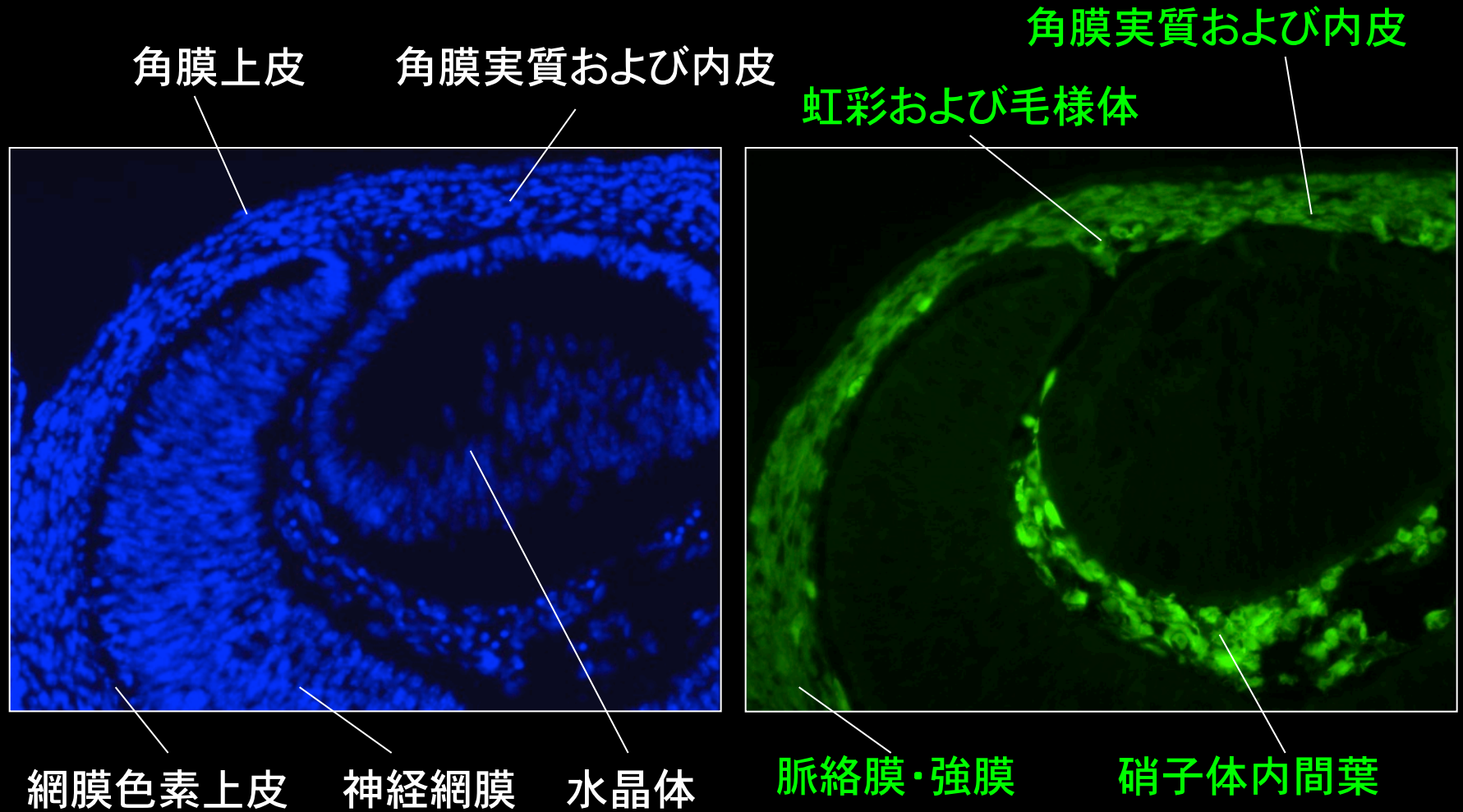


神経上皮

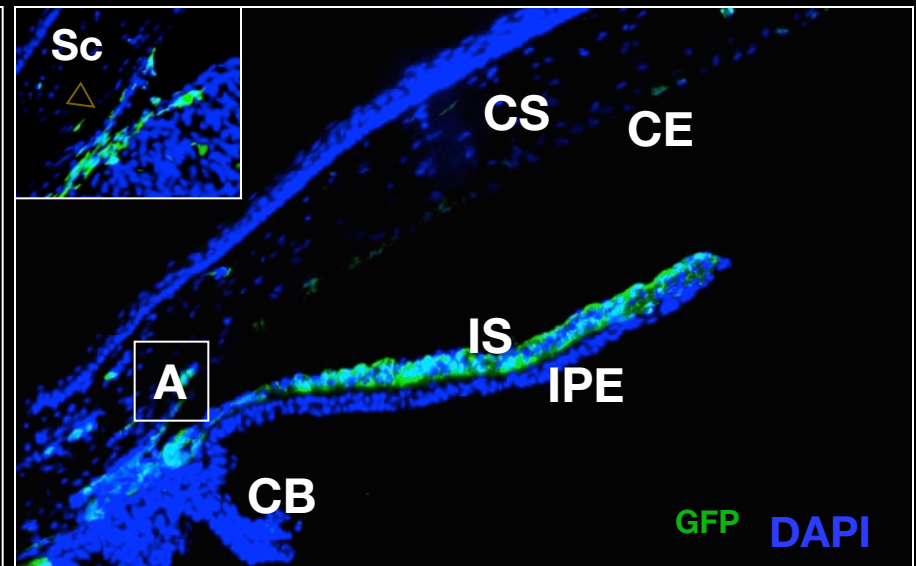
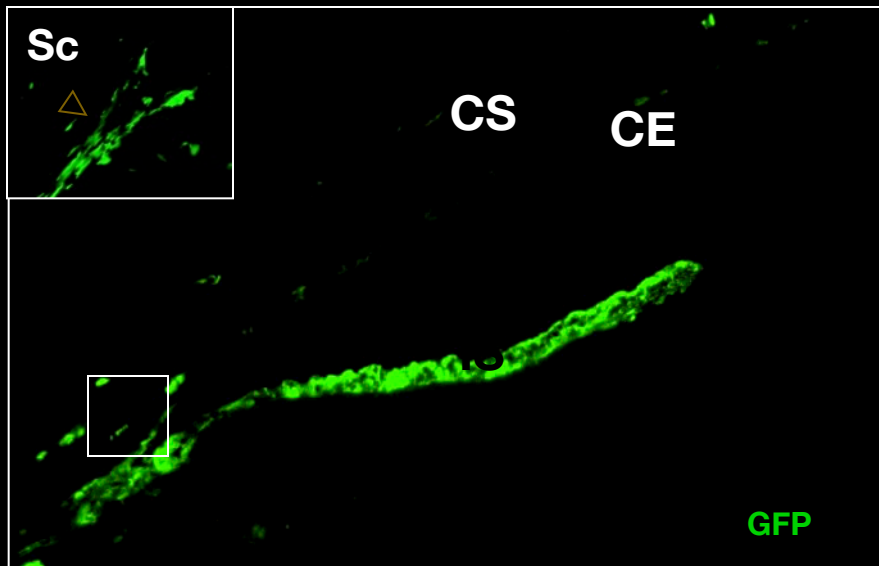
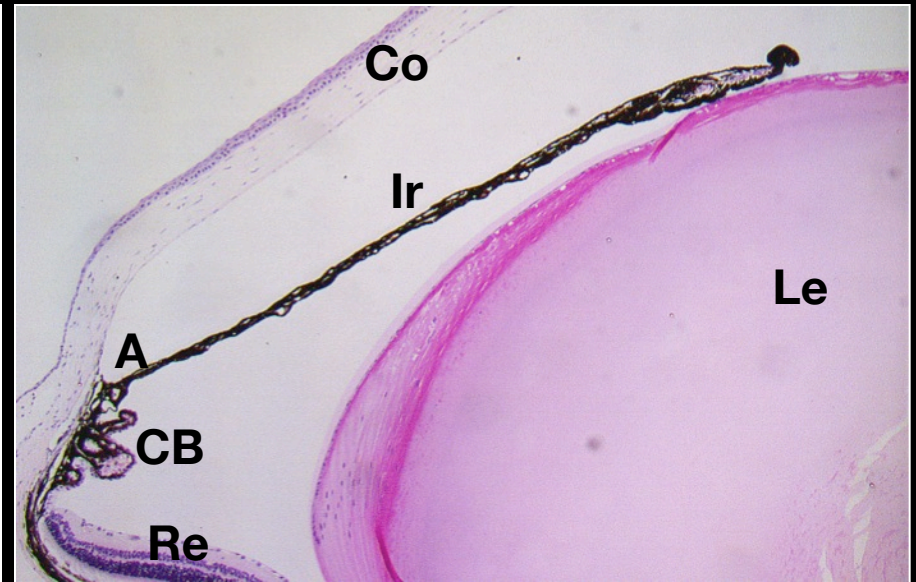
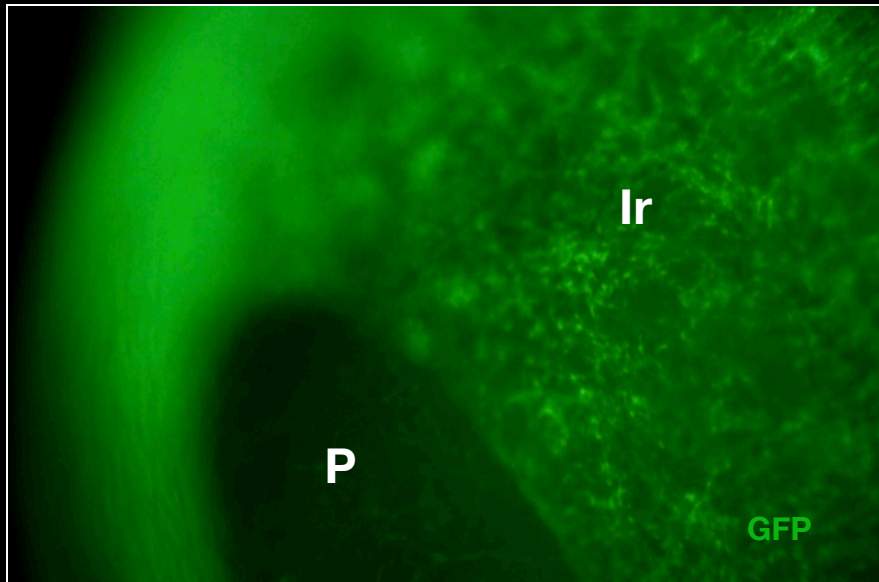


中胚葉と神経堤細胞

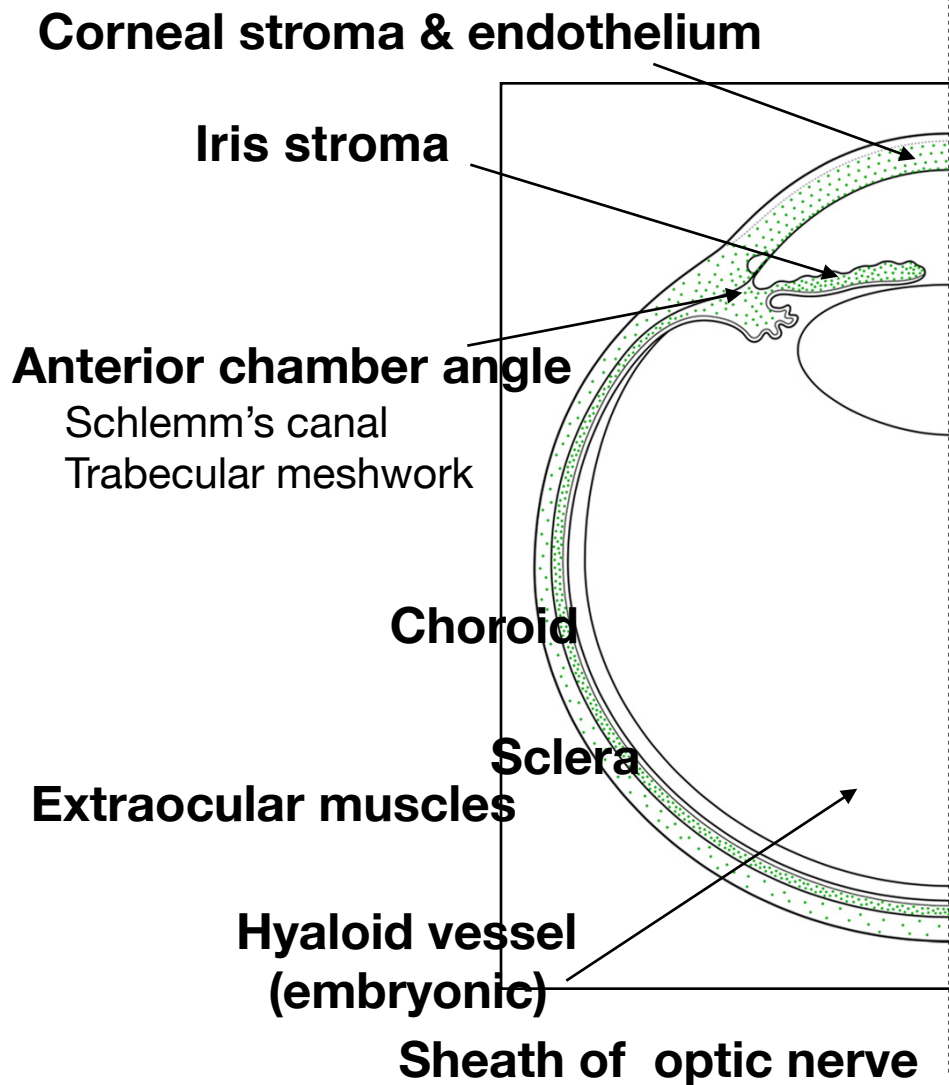
神経堤細胞特異的遺伝学的**蛍光**標識



成体マウス前眼部組織の神経堤由来細胞



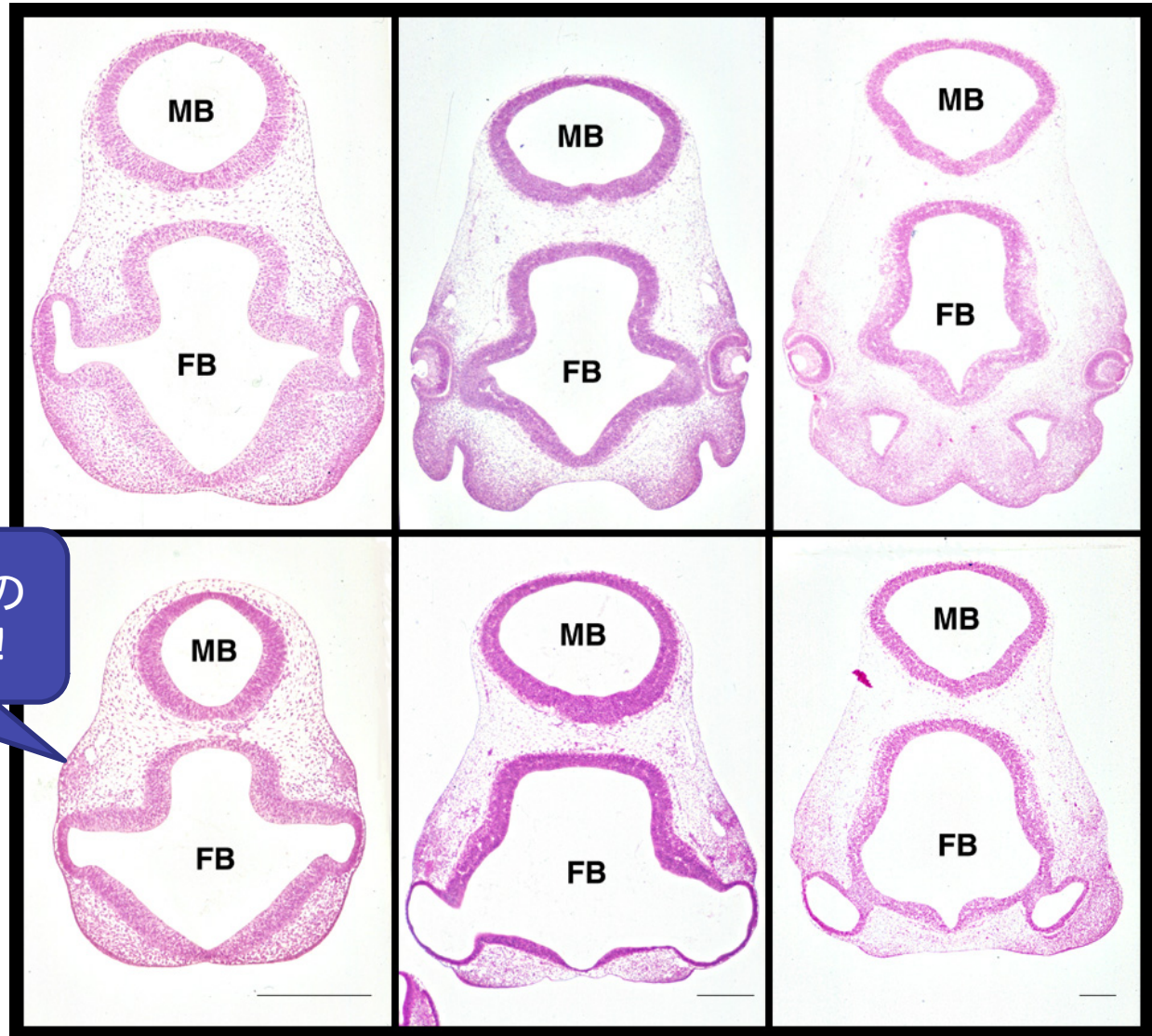
成体眼組織の神経堤由来細胞



Small eye mouse:
a spontaneous
Pax6 mutant

*Pax6*変異胚における眼の形成異常

野性型
ラット胚



実は神経堤細胞の
移動異常がある!

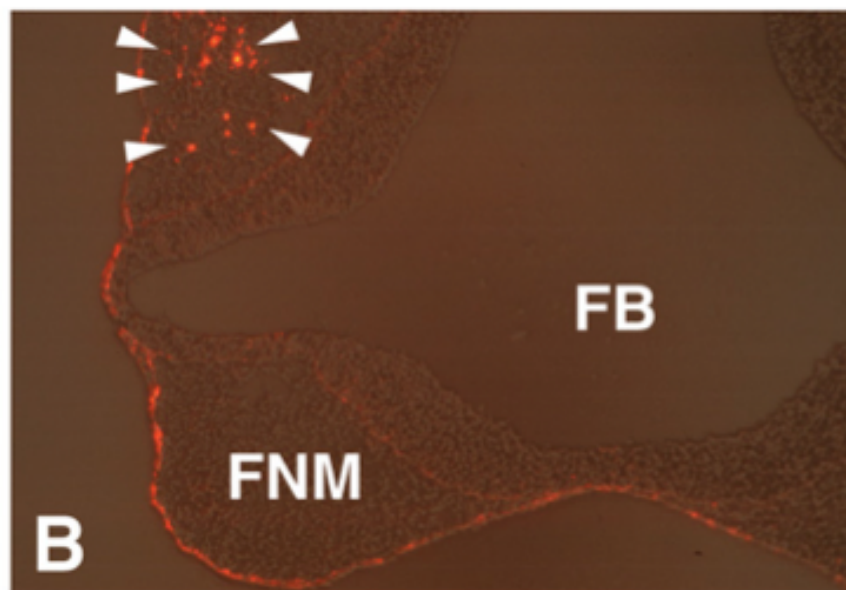
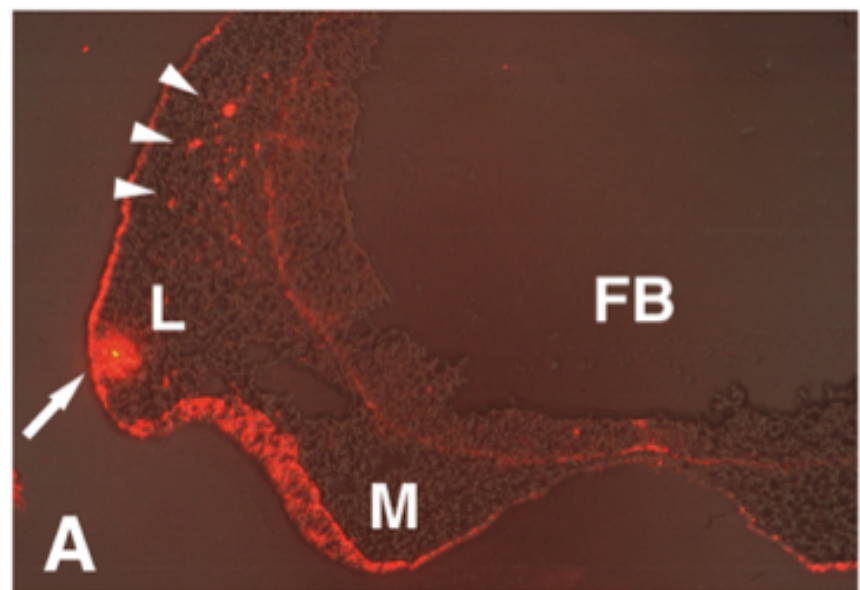
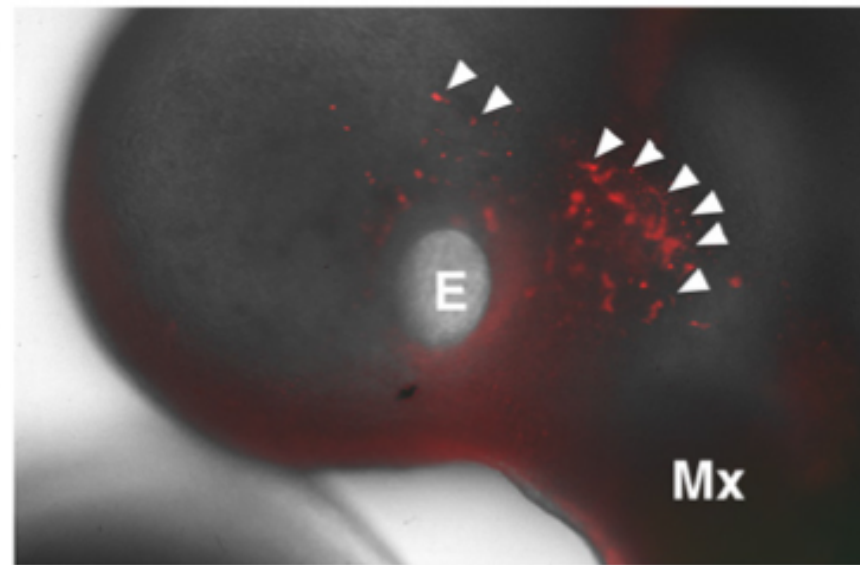
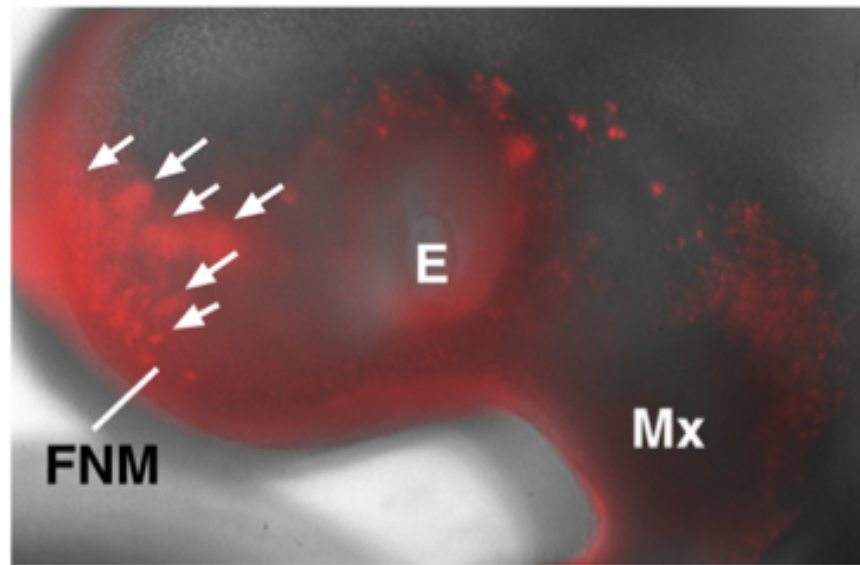
*Pax6*変異
ラット胚

E11

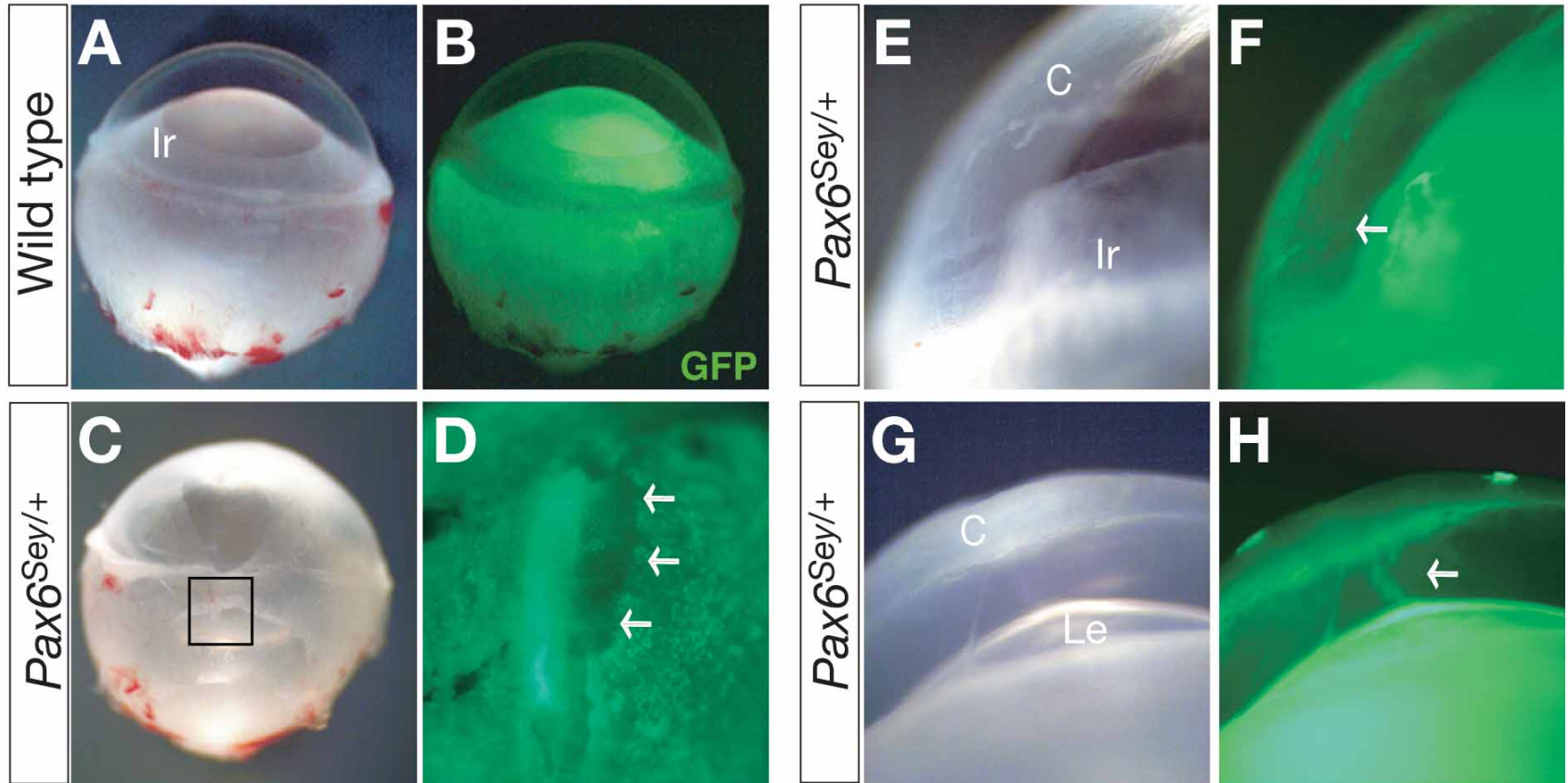
E12

E13

*Pax6*変異胚における 中脳神経堤細胞移動異常(木毛接合胚)



*Pax6*変異胚における 中脳神経堤細胞移動異常(ヘテロ接合胚)



Adult

神経堤細胞の流入過剰による前眼部形成異常

Variation of *Sey* phenotype

A

Eye Sample	Axial length (mm)	Corneal opacity	Peripheral vascularization	Sclero-cornea	Endothelium defect	Kerato-lenticular strands	Cornea - Lens adhesion	Synechia	Coloboma	Cataract	Vitreous cell accumulation	Retinal fold
No. 1	1.3	+	-	+	-	-	-	NI	-	NL	+	+
2	1.9	+	-	+	-	-	-	+NA	-	NL	+	+
3	2.2	+	+	+	-	-	-	+NA	+	+	+	+
4	2.4	+	+	+	-	-	-	+NA	-	+	+	+
5*	2.9	+	+	-	+	-	+	+NA	-	+	-	+
6	3.0	+	+	-	-	-	-	+NA	-	+	+	+
7*	3.0	+	+	-	+	-	-	+NA	+	+	+	-
8	3.0	+	+	-	-	-	-	+NA	+	+	+	-
9	3.1	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+
10	3.1	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	+
11*	3.1	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-
12	3.1	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+
13	3.2	+	+	-	-	-	-	+NA	+	+	+	+
14	3.2	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-
15	3.2	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-
16	3.2	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-
17*	3.3	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
18	3.3	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-
19	3.3	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
20	3.3	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-
21	3.3	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
22*	3.4	+	-	-	+	-	+	+	-	+	-	-
23	3.4	+	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-
24	3.4	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-
25	3.4	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26*	3.4	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
27	3.5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	3.5	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total		28/28	14/28	4/28	6/28	9/28	3/28	20/28	9/28	22/28	10/28	10/28
(%)		(100)	(50.0)	(14.3)	(21.4)	(32.1)	(10.7)	(71.4)	(32.1)	(78.6)	(35.7)	(35.7)

NI: No Iris

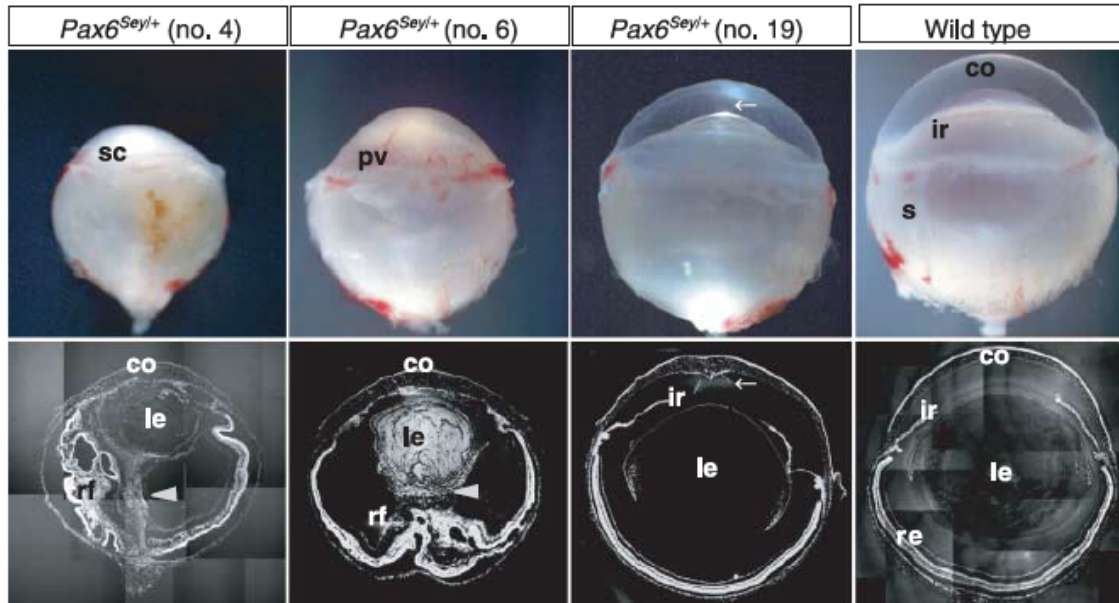
NA: No Angle

NL: No Lens

* Peters' anomaly

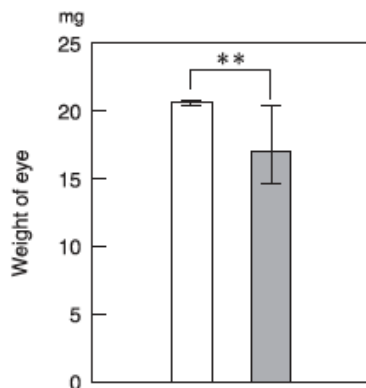
これからは「バラつき」の理解の時代へ！

A

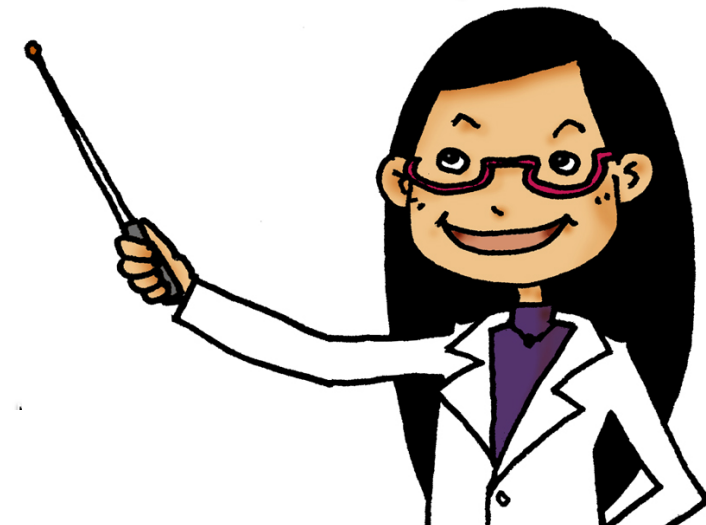
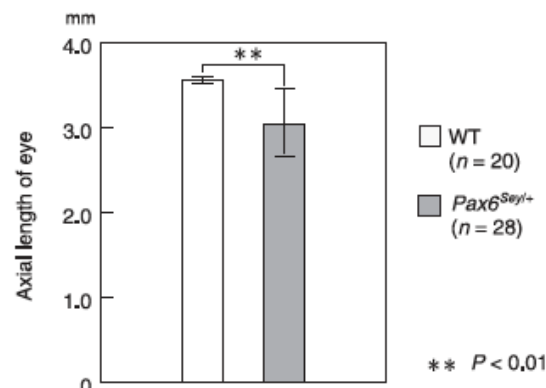


Epigeneticsが
鍵！

B

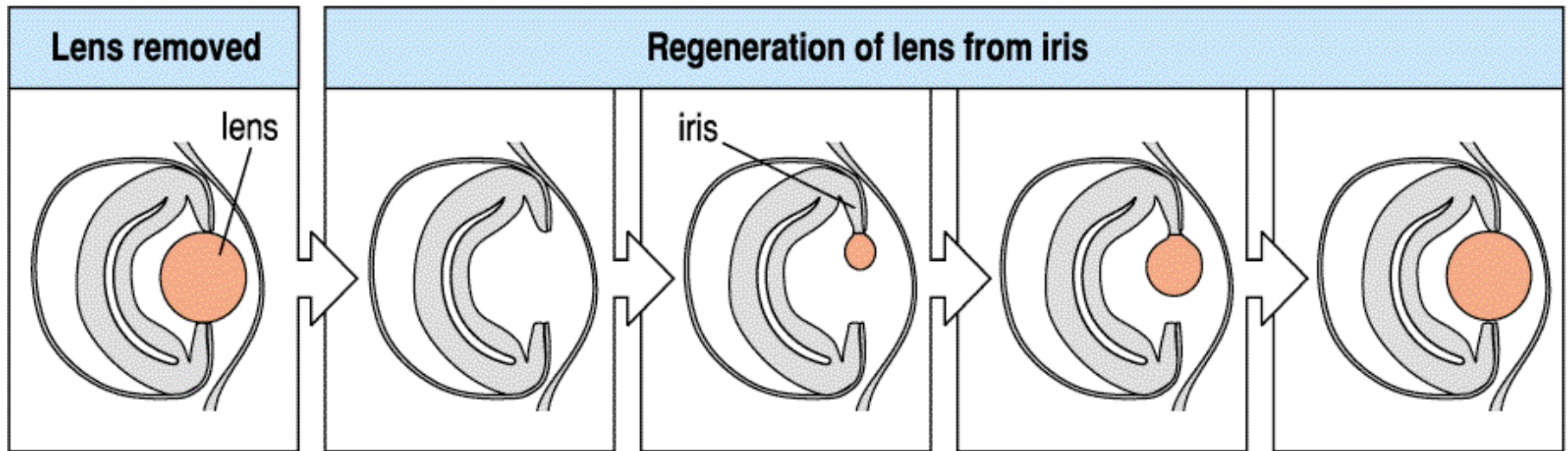


C



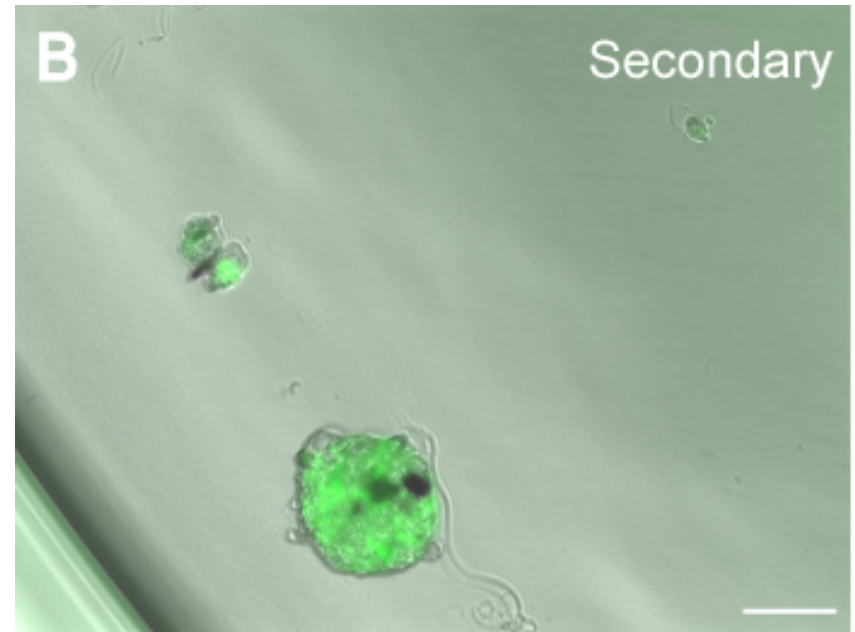
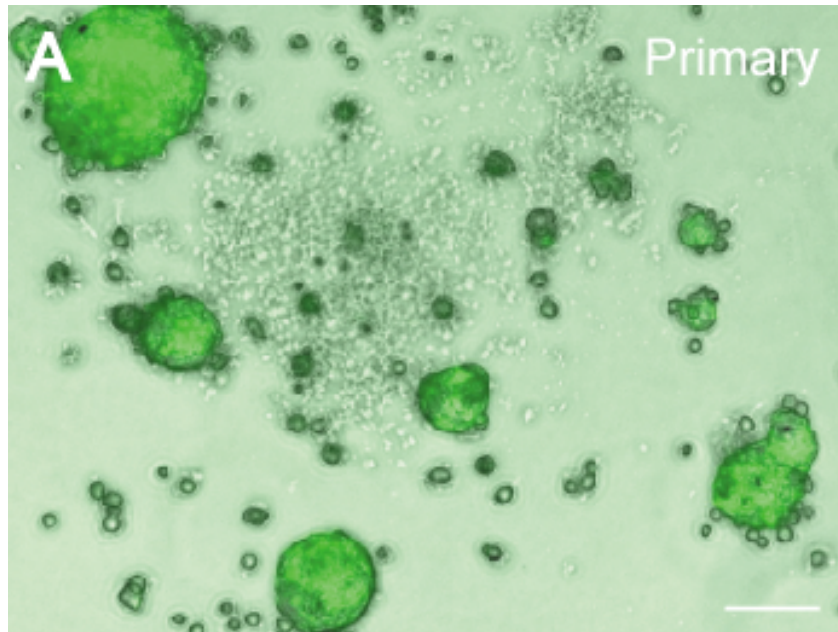
再生能力の高い脊椎動物：両棲類

イモリの水晶体再生



From Principles of Development 2nd ed. by Wolpert

P0-Cre;EGFPマウスの虹彩細胞におけるsphere培養

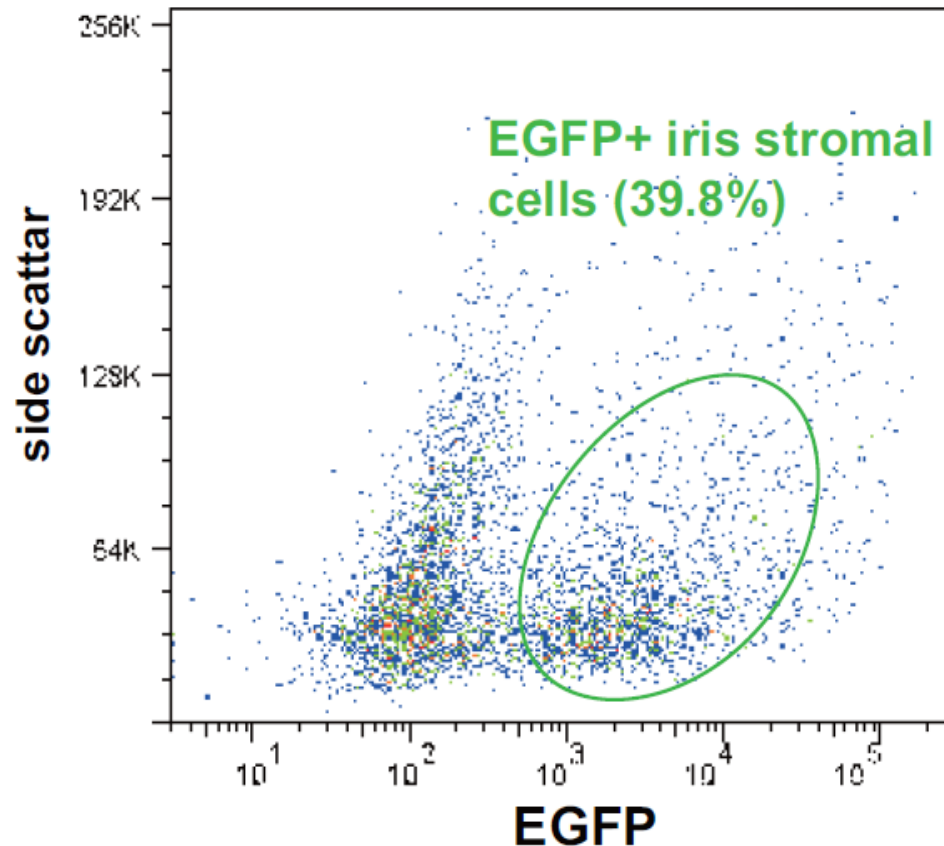


Scale bar: 100μm

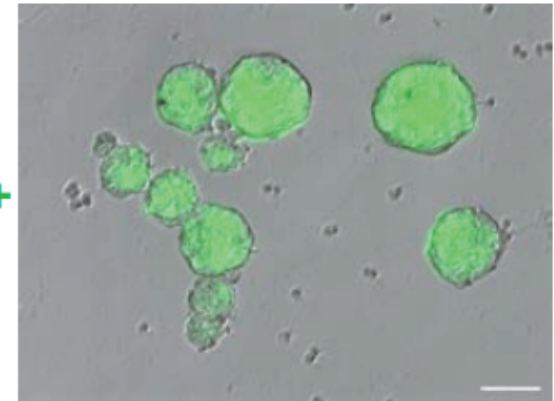
培養3日目以降においてsphere形成が多数認められ、大部分のsphereはEGFP陽性であった(A)。
EGFP陽性sphereの少なくとも一部は2次sphereも形成可能であった(B)。

虹彩の神経堤由来細胞によるsphereが形成された

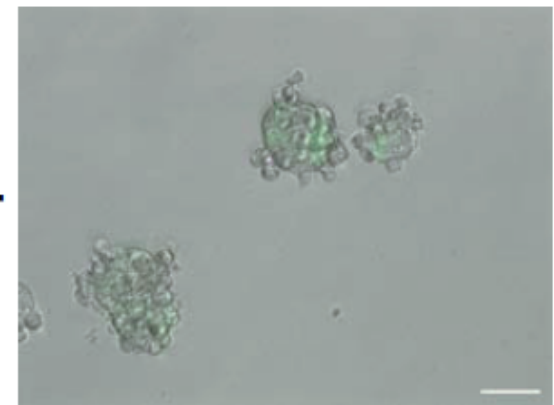
P0-Cre;EGFPマウス虹彩におけるEGFP陽性細胞のフローサイトメトリー解析とsphere培養



EGFP+

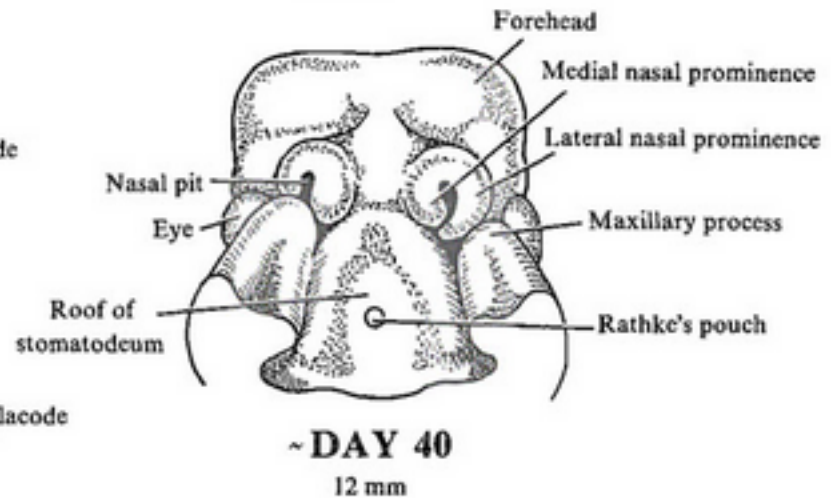
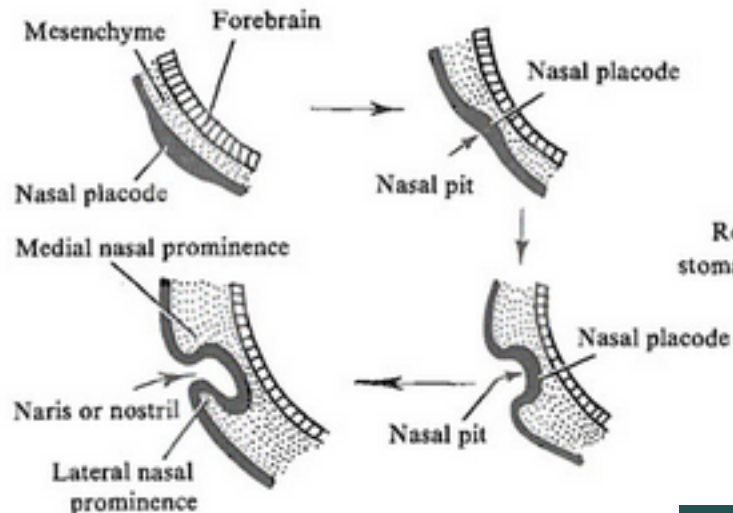
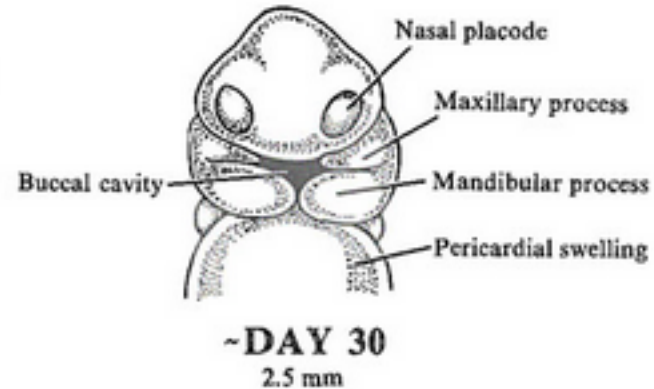
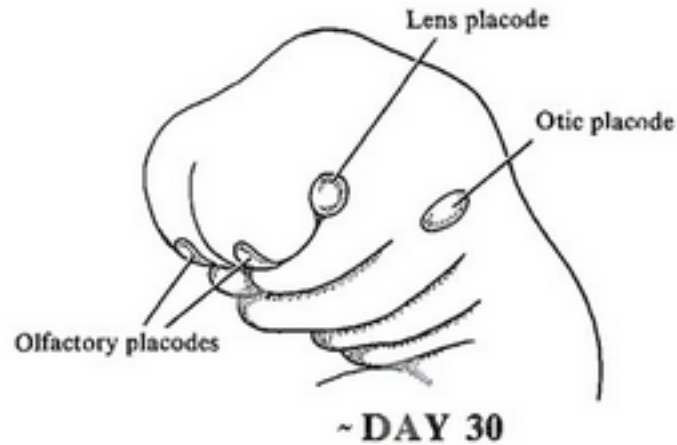


EGFP-

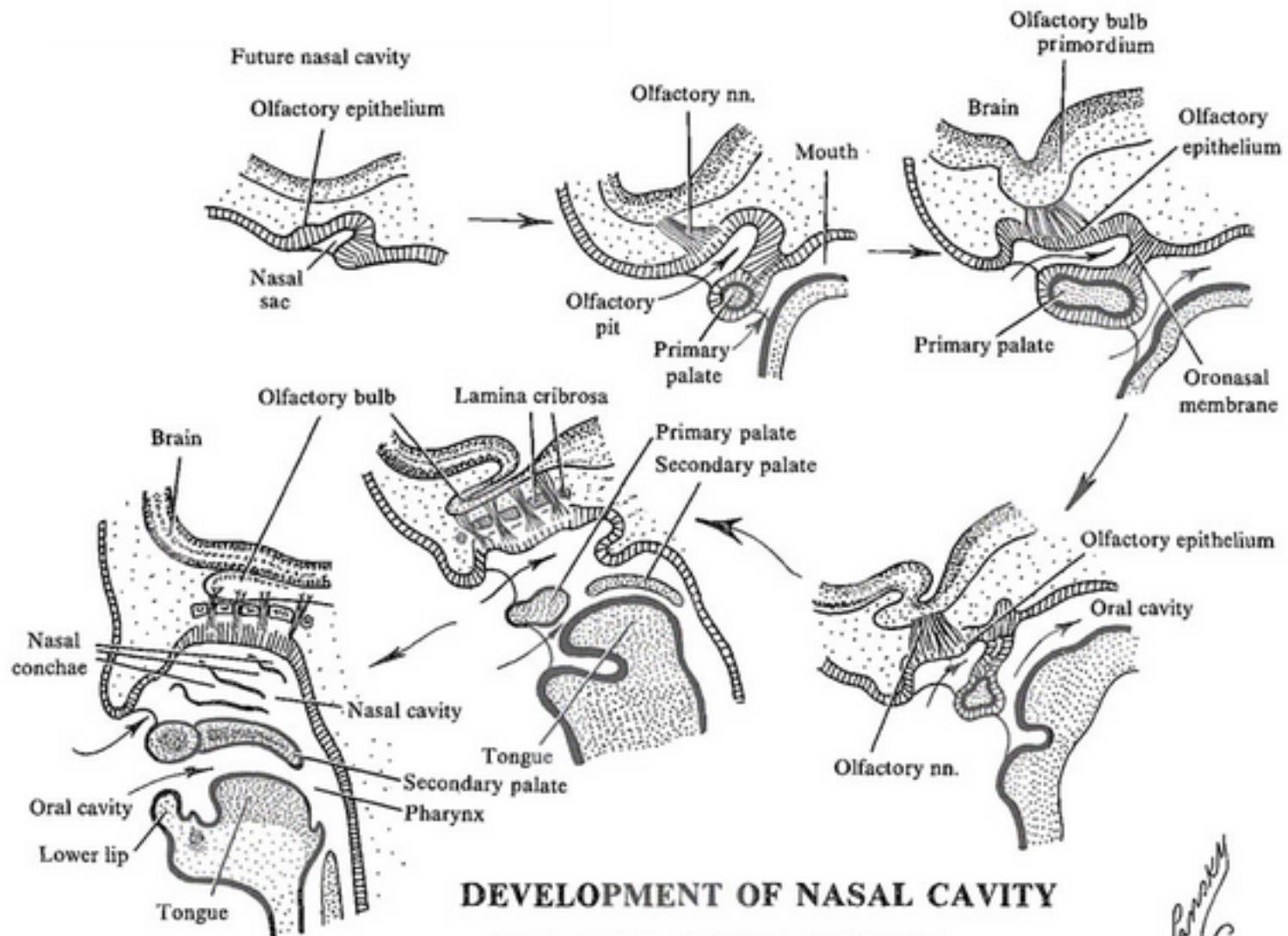


EGFP陽性である虹彩実質細胞は全虹彩細胞の約40% ($39.8 \pm 2.3\%$, $n=6$) であり、単離したEGFP陽性細胞は陰性細胞に比較して高いsphere形成能を有していた。

嗅覚器の発生：嗅上皮→鼻窩



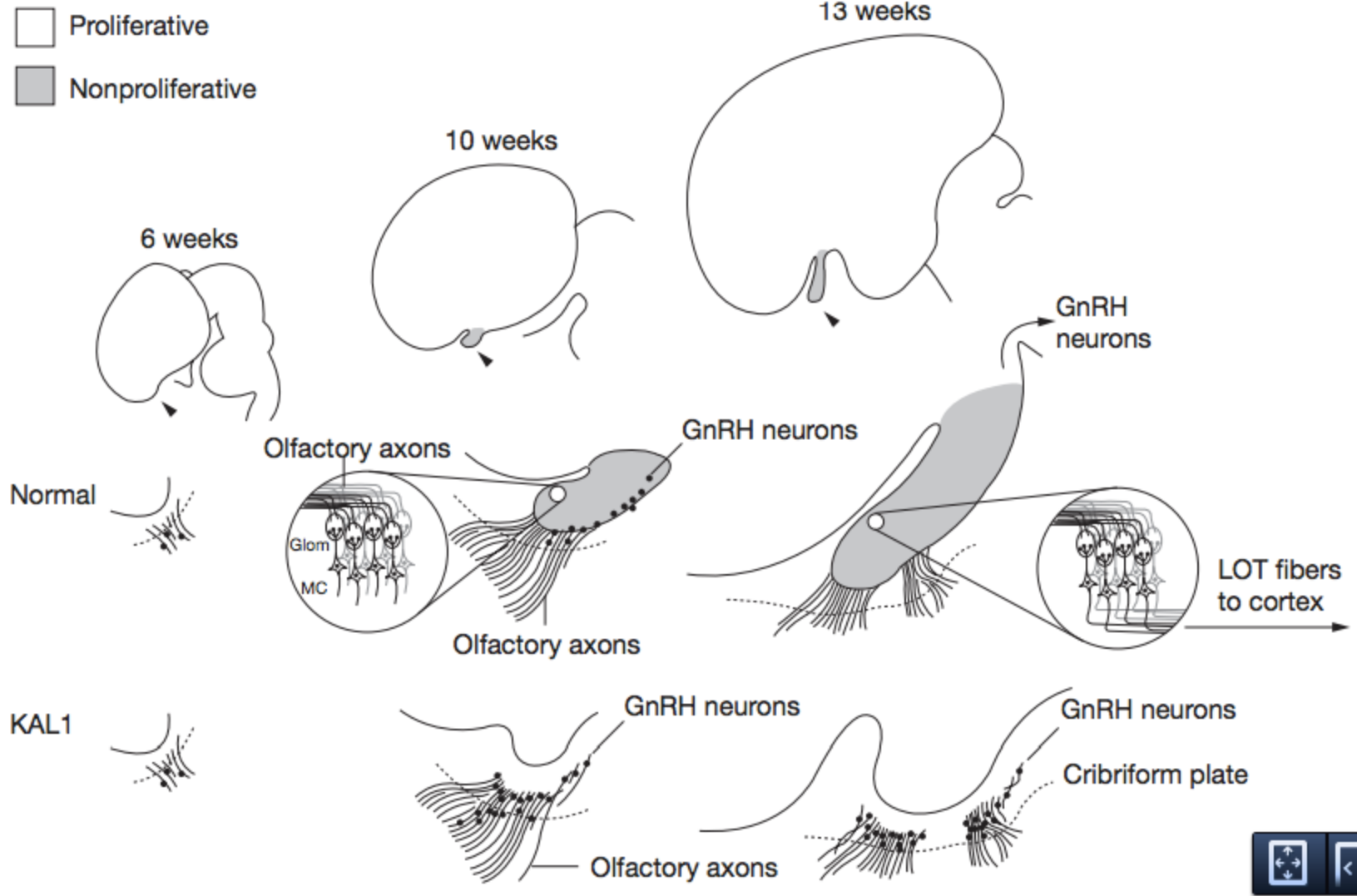
嗅覚器の発生：嗅上皮→鼻窩



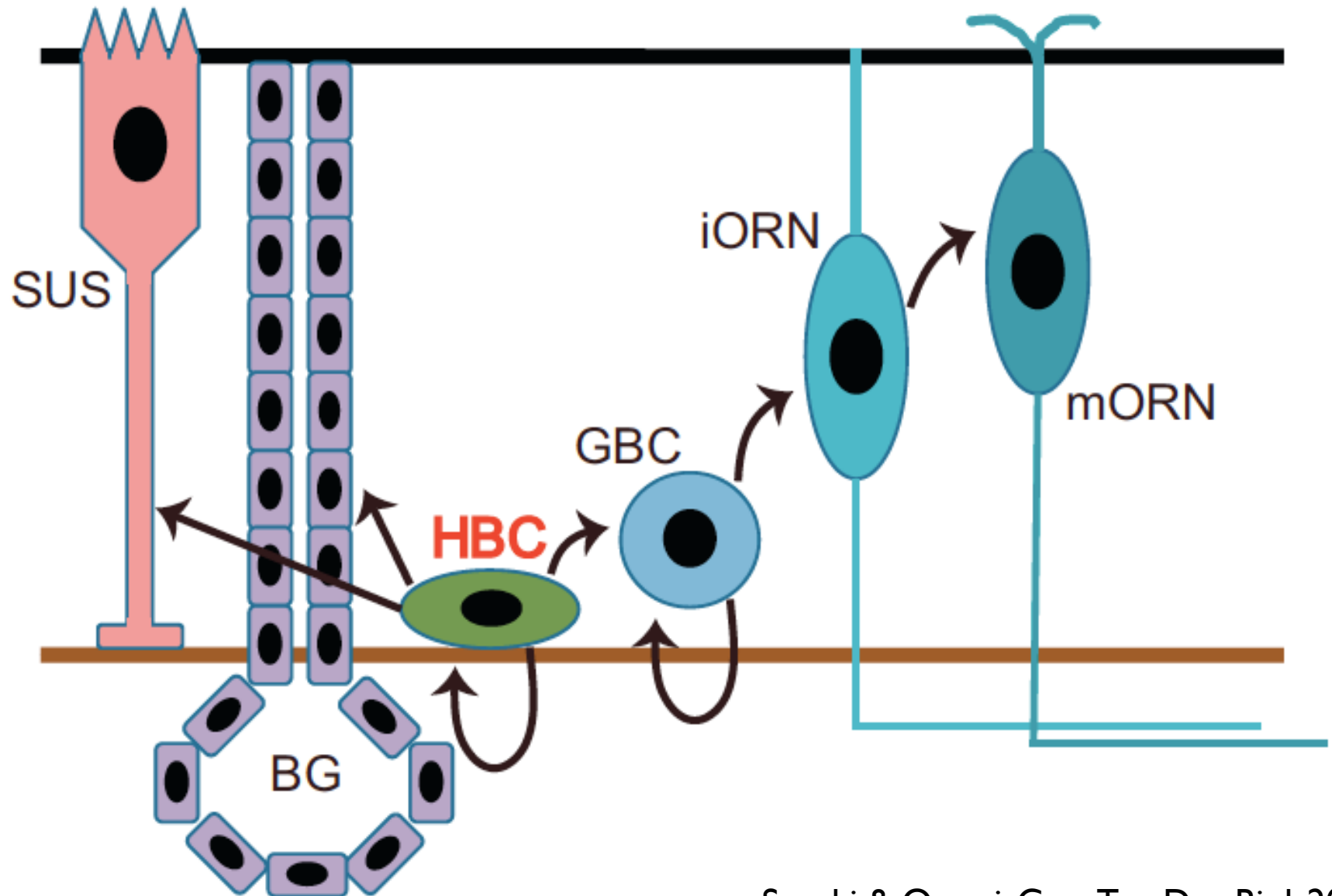
DEVELOPMENT OF NASAL CAVITY
AND OLFACTORY REGION

Handwritten signature

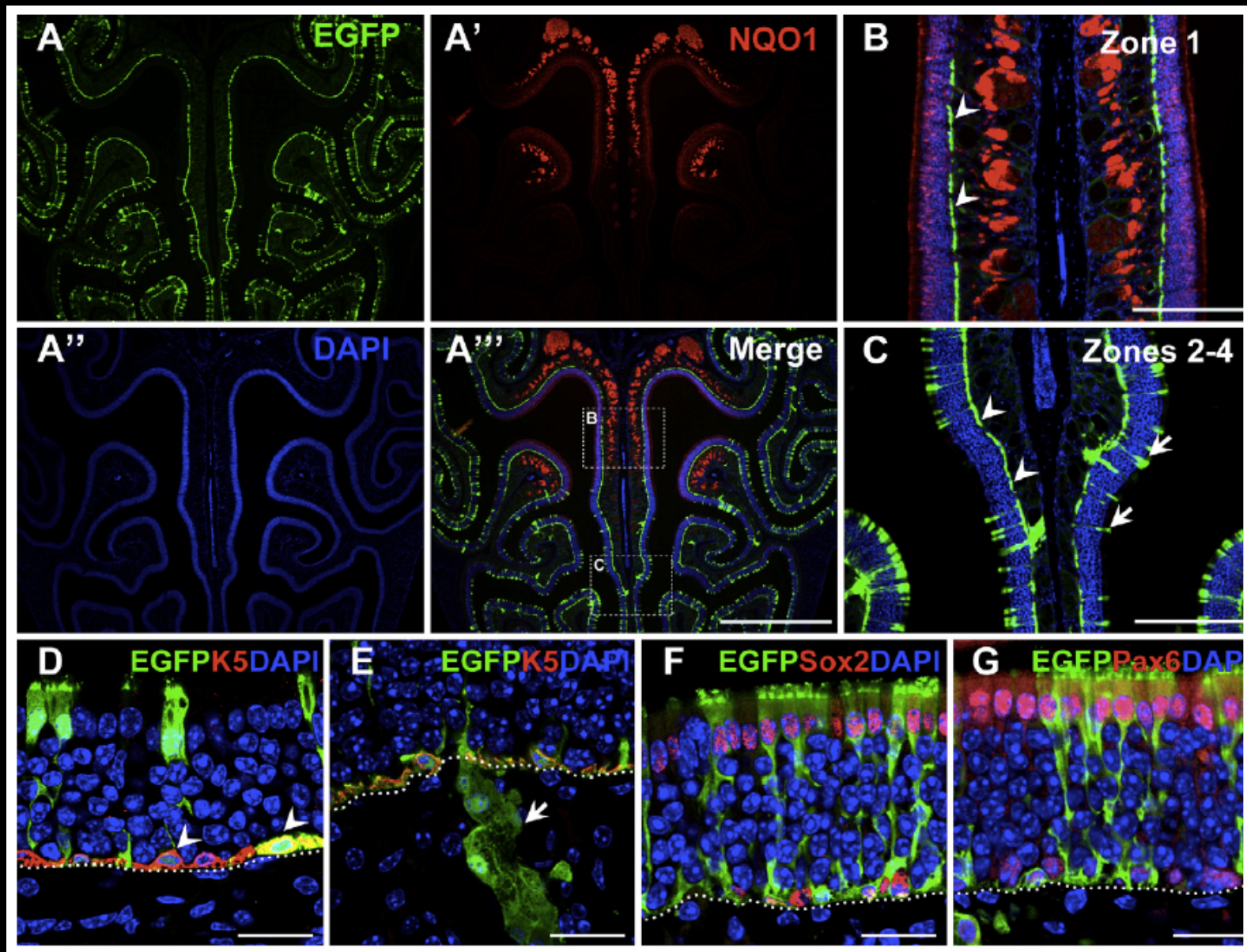
嗅覚器の発生：嗅上皮から移動するニューロン



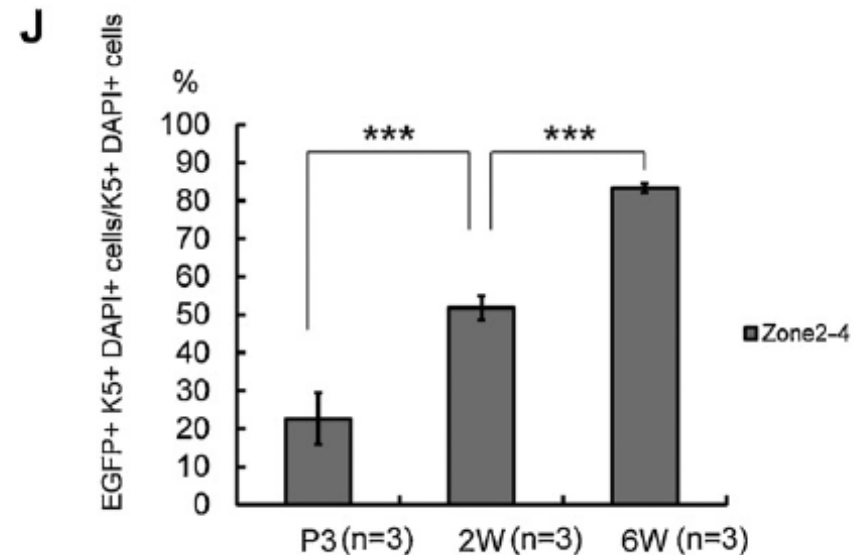
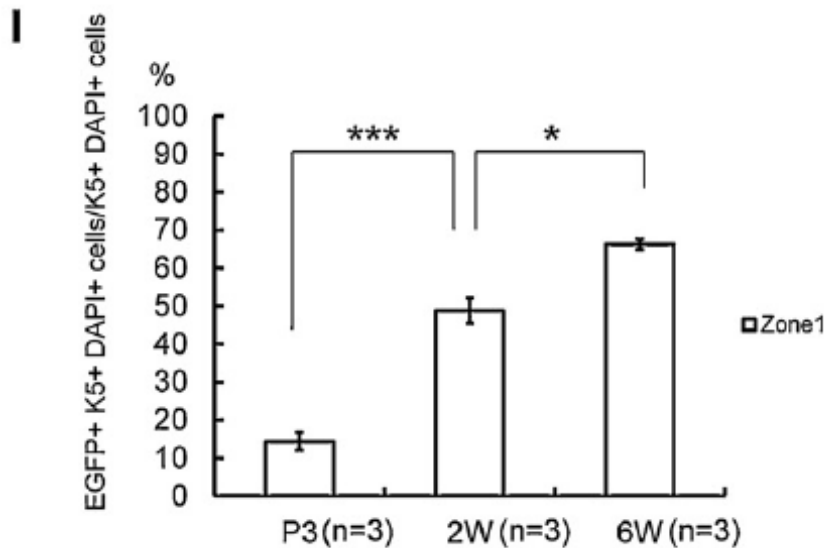
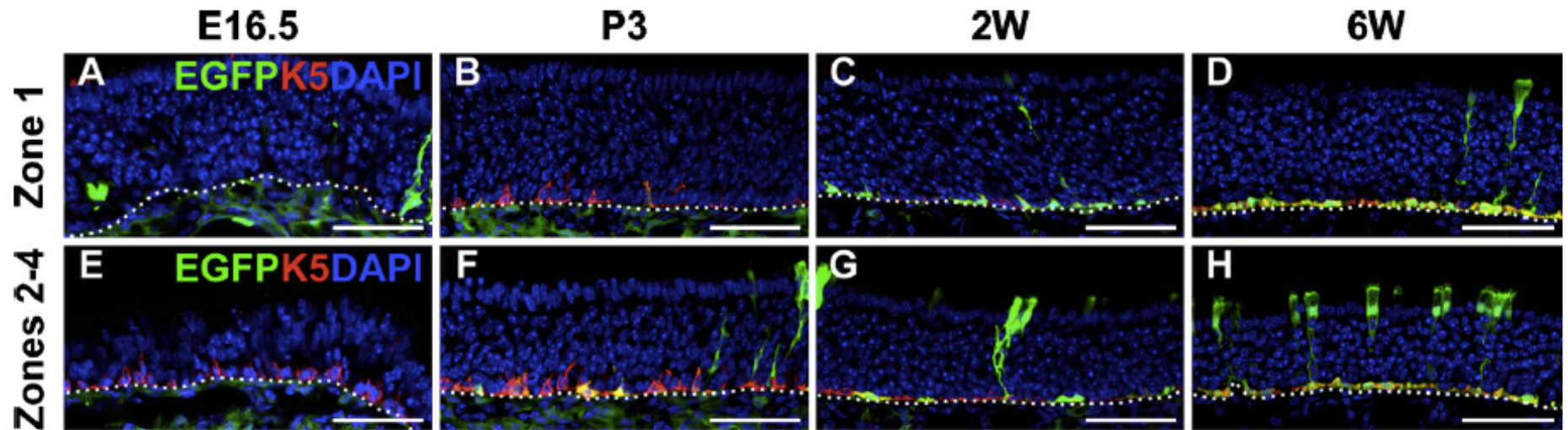
A The recruitment of HBCs after a severe OE injury



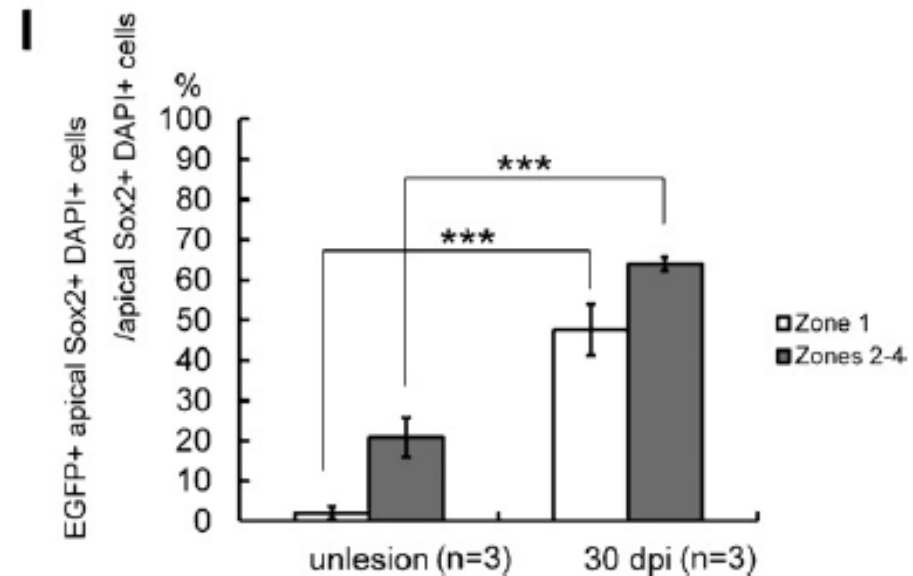
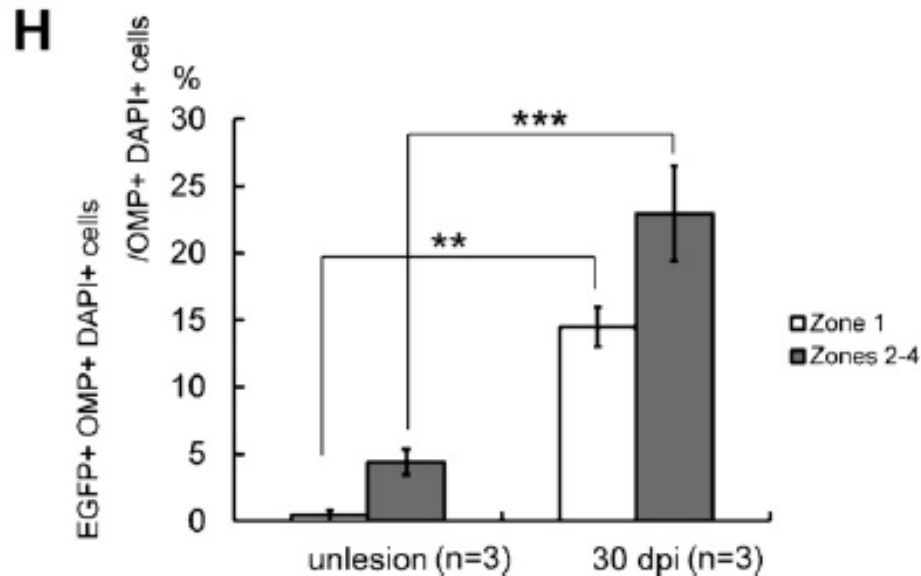
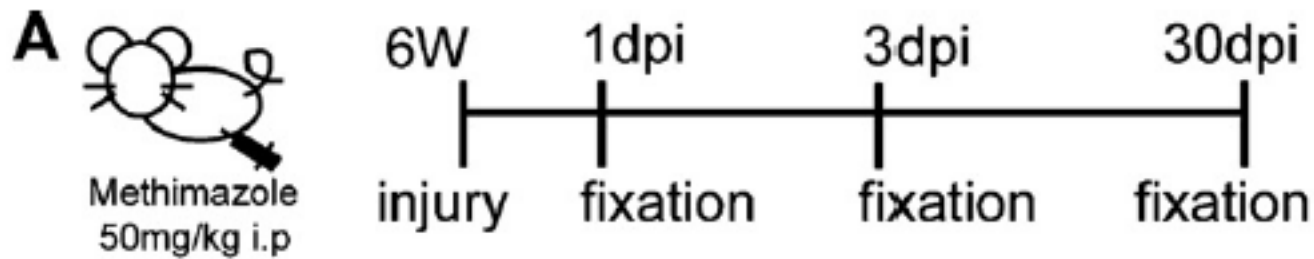
嗅上皮中にもNCCsがいる！



嗅上皮の幹細胞は徐々にNC由来に置き換わる



嗅上皮の再生実験



NC由来細胞の再生力が強い

