

医学部発生学(8)： 形態形成メカニズム

1

東北大学副学長・附属図書館長
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



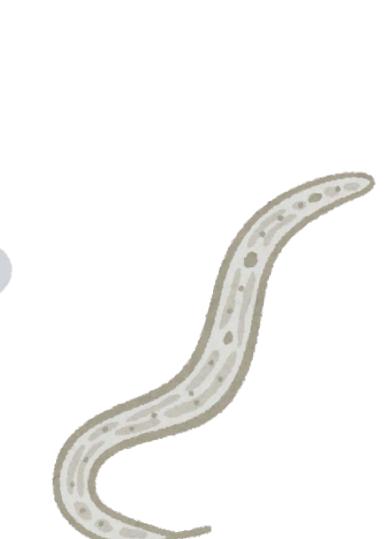
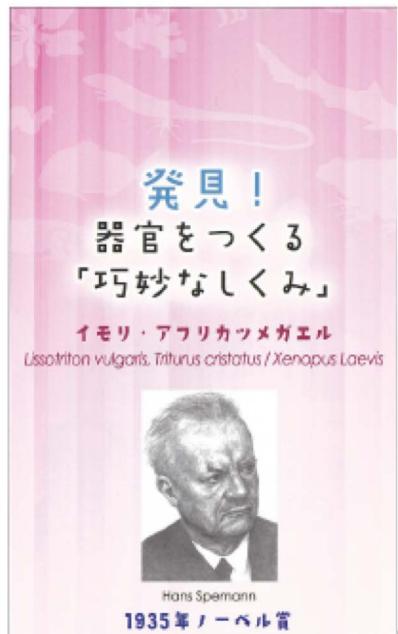
発生の基本原理（1）：誘導

2

- 組織同士が作用しあう
- 種々の分子シグナル系が働く
 - Wntシグナル
 - Hedgehogシグナル
 - Tgf β シグナル（Bmp含む）
 - チロシンキナーゼシグナル（Fgf等）
 - レチノイン酸シグナル
 - Notchシグナル
 - インテグリンシグナル
- 分泌因子→転写制御因子→細胞の性質を表す因子

発生学とノーベル賞

3



科博「卵からはじまる形づくり」より

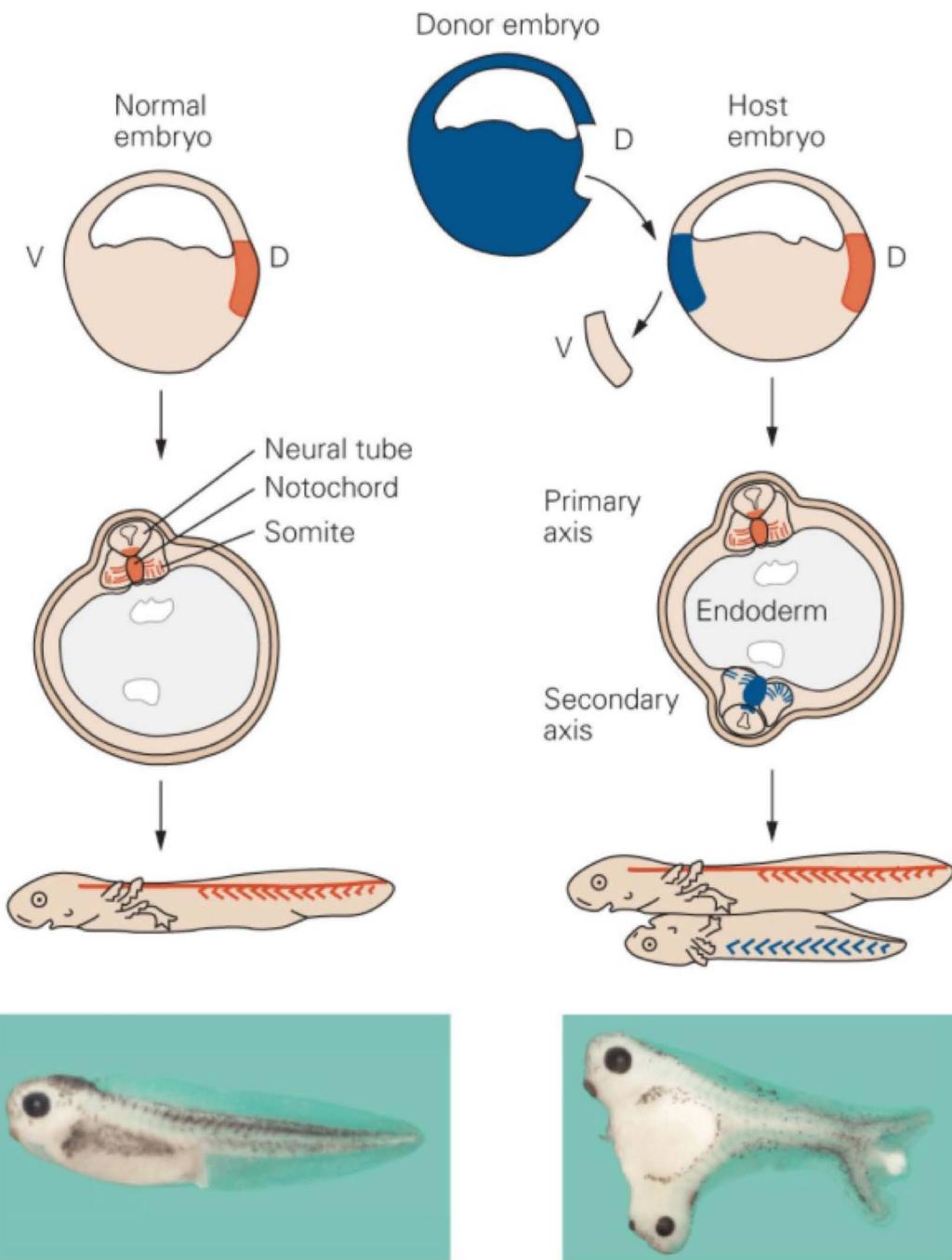
シュペーマンの胚誘導



Hans Spemann



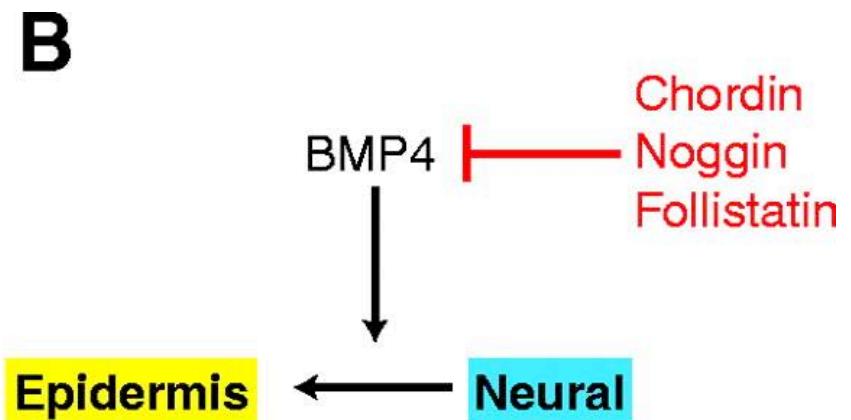
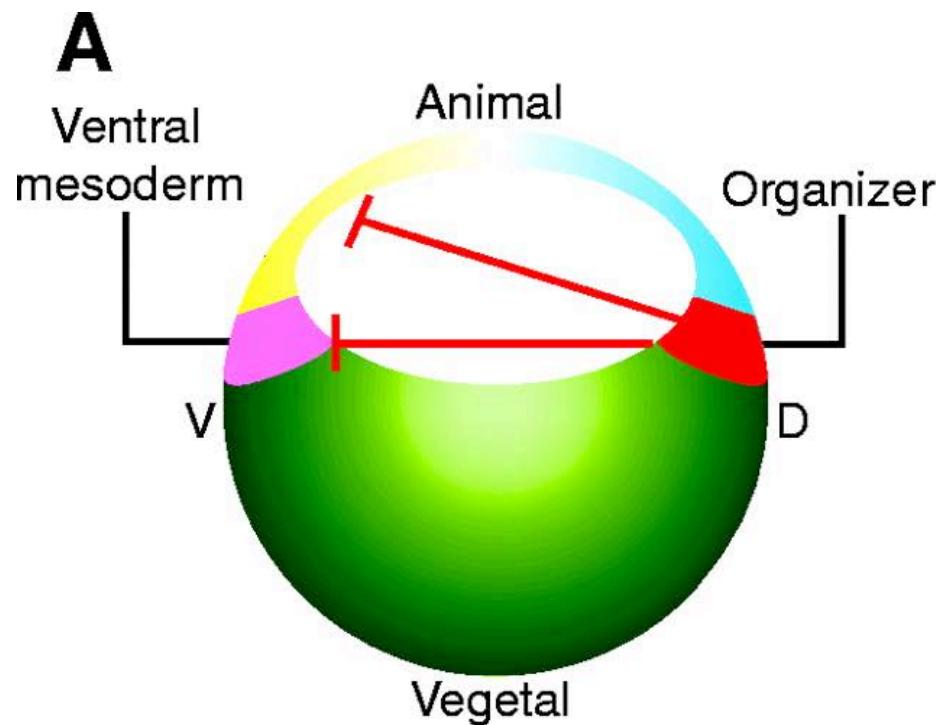
Hilde Mangold



カンデル神経科学より

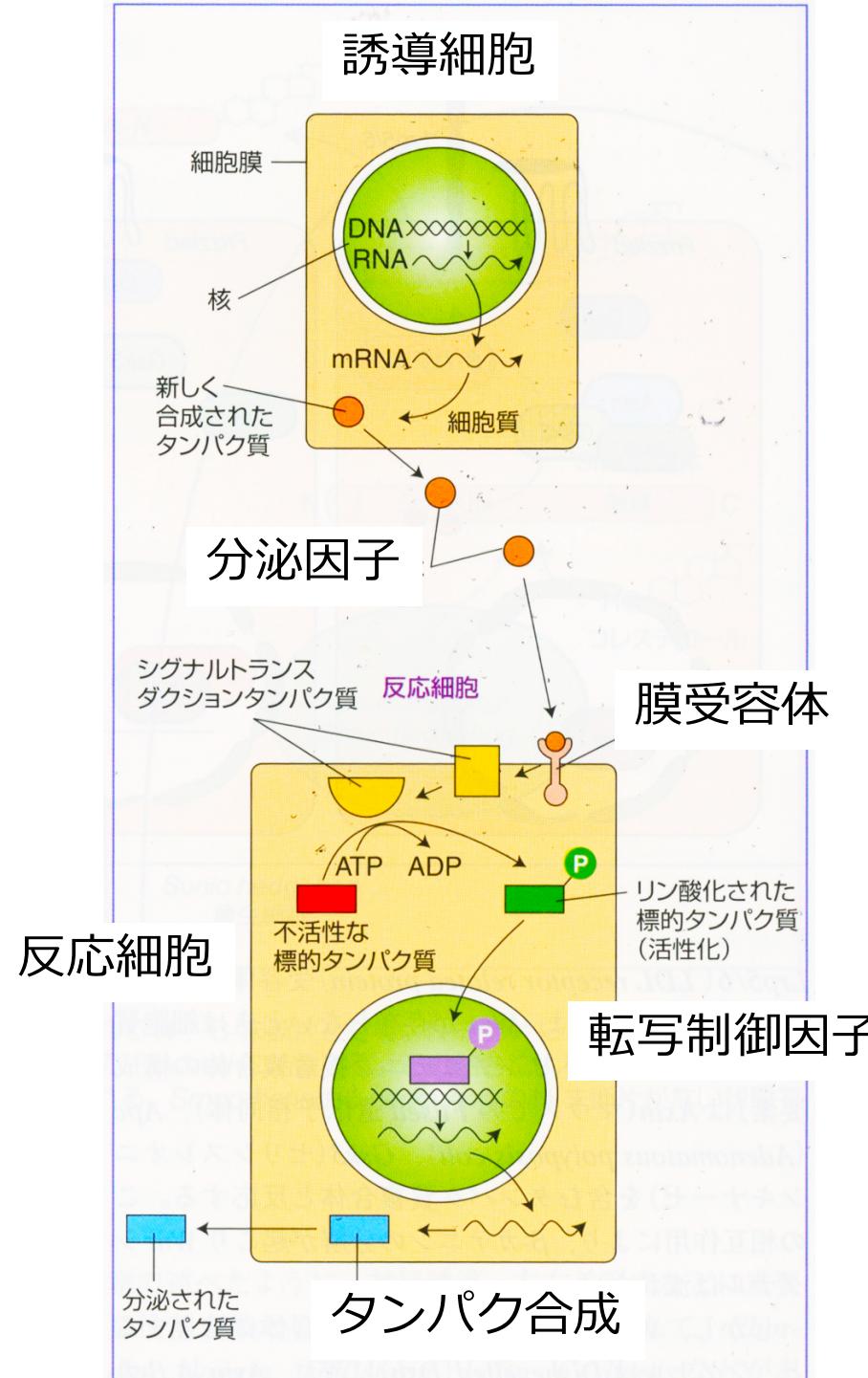
神経誘導の分子的実体

5



神経細胞デフォルト説

シグナル誘導の カスケード



- 誘導細胞によるタンパク質の分泌
↓
分泌因子が反応細胞の膜受容体に結合
↓
反応細胞内でシグナル経路が活性化
↓
核内の転写制御
↓
新たなタンパク質の合成

ラーセン人体発生学 図5-21

発生の基本原理（2）：濃度勾配

7

- 分泌シグナルによる濃度勾配形成
 - SHH
 - BMP
 - レチノイン酸 (RA)
- 転写制御因子による運命決定
- 下流因子によるキャラクター決定

発生に学ぶ！

8

- ・細胞増殖・分化、形態形成・器官形成の理解



例) ALSの治療に向けて



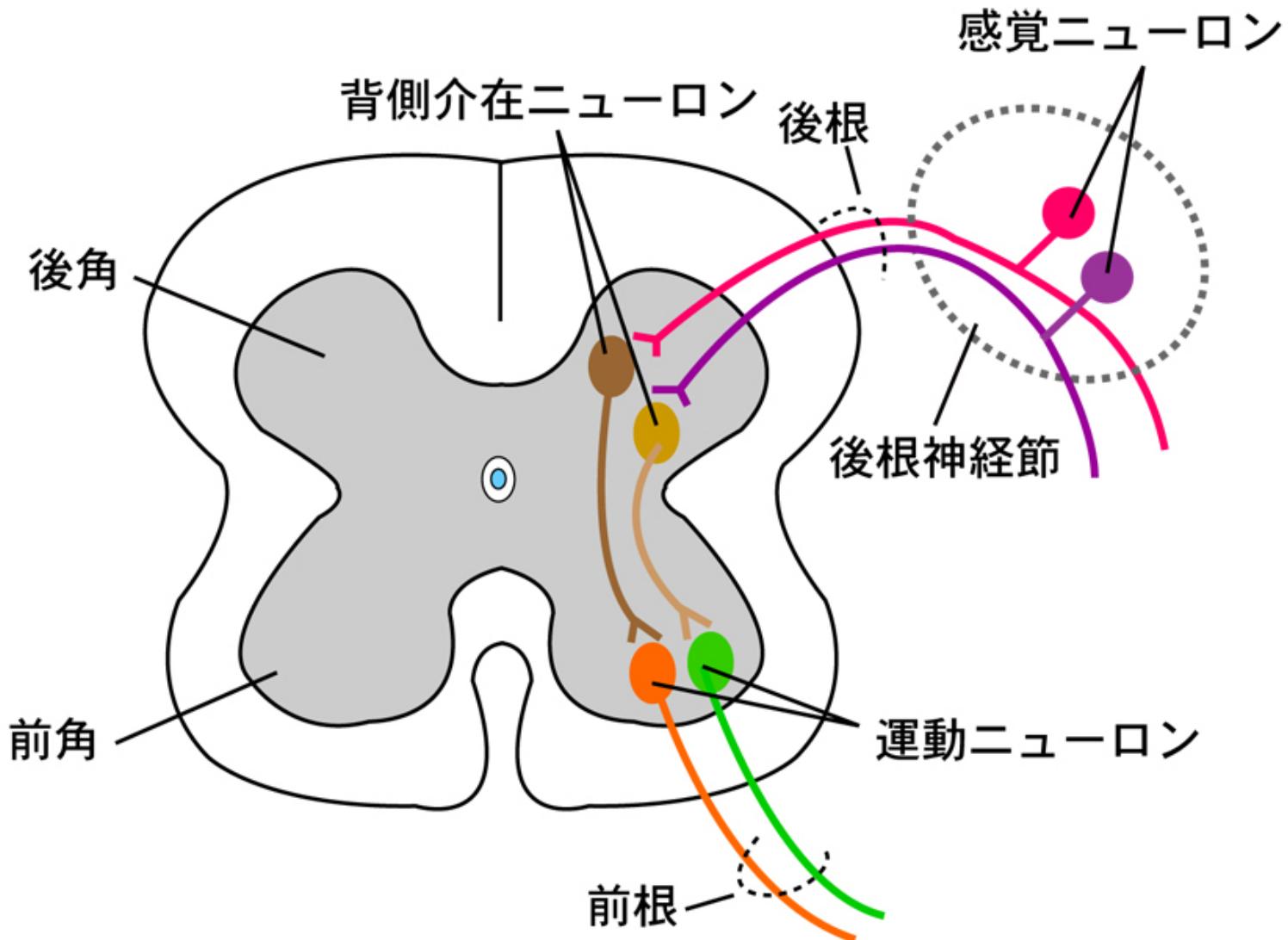
<http://www.businessinsider.com/an-eye-tracking-interface-helps-als-patients-use-computers-2015-9>

<https://jp.pinterest.com/pin/462956036666520649/>

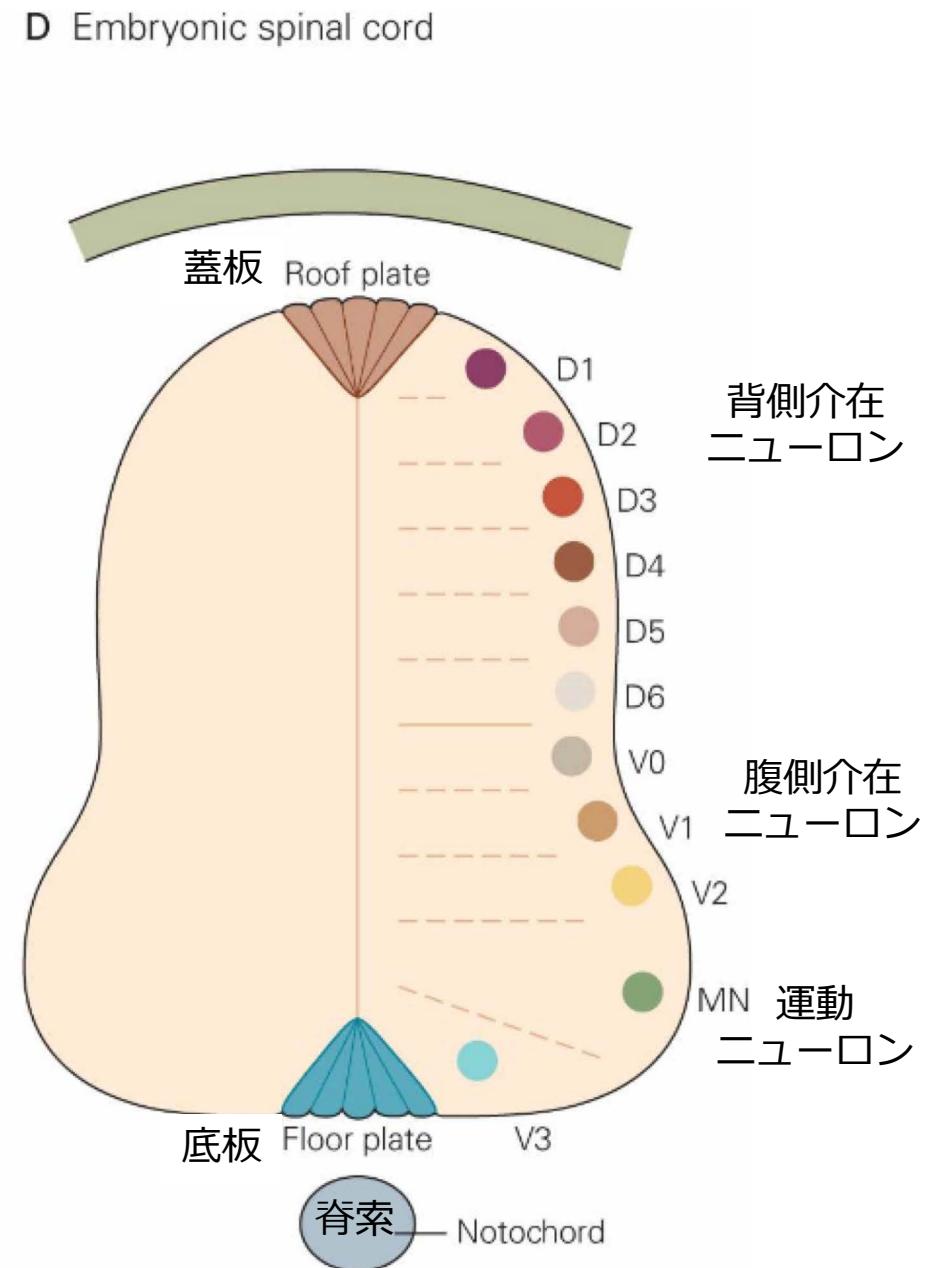
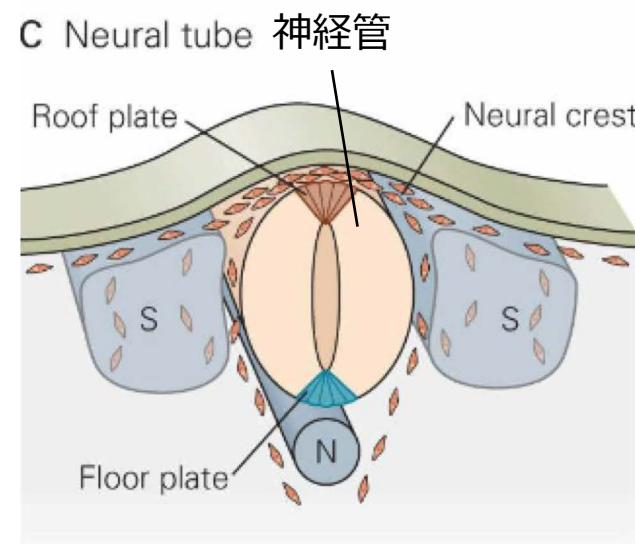
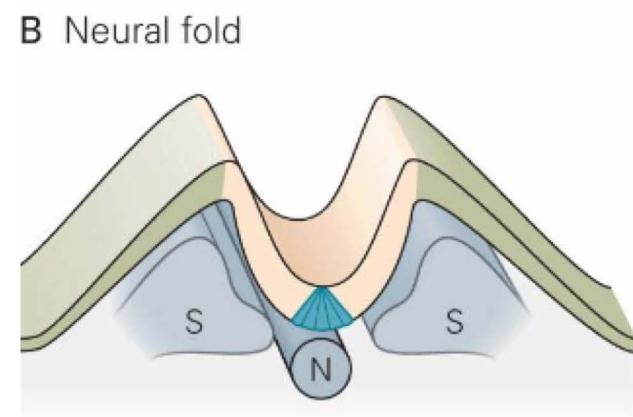
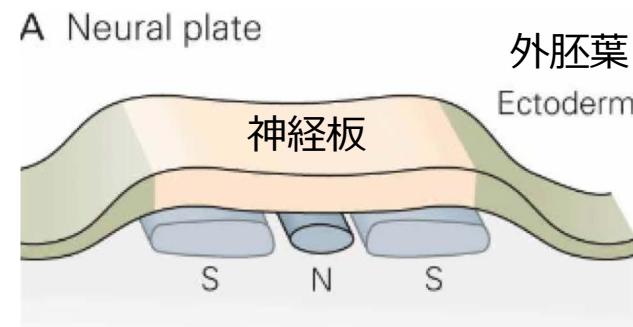


脊髄の神経

10

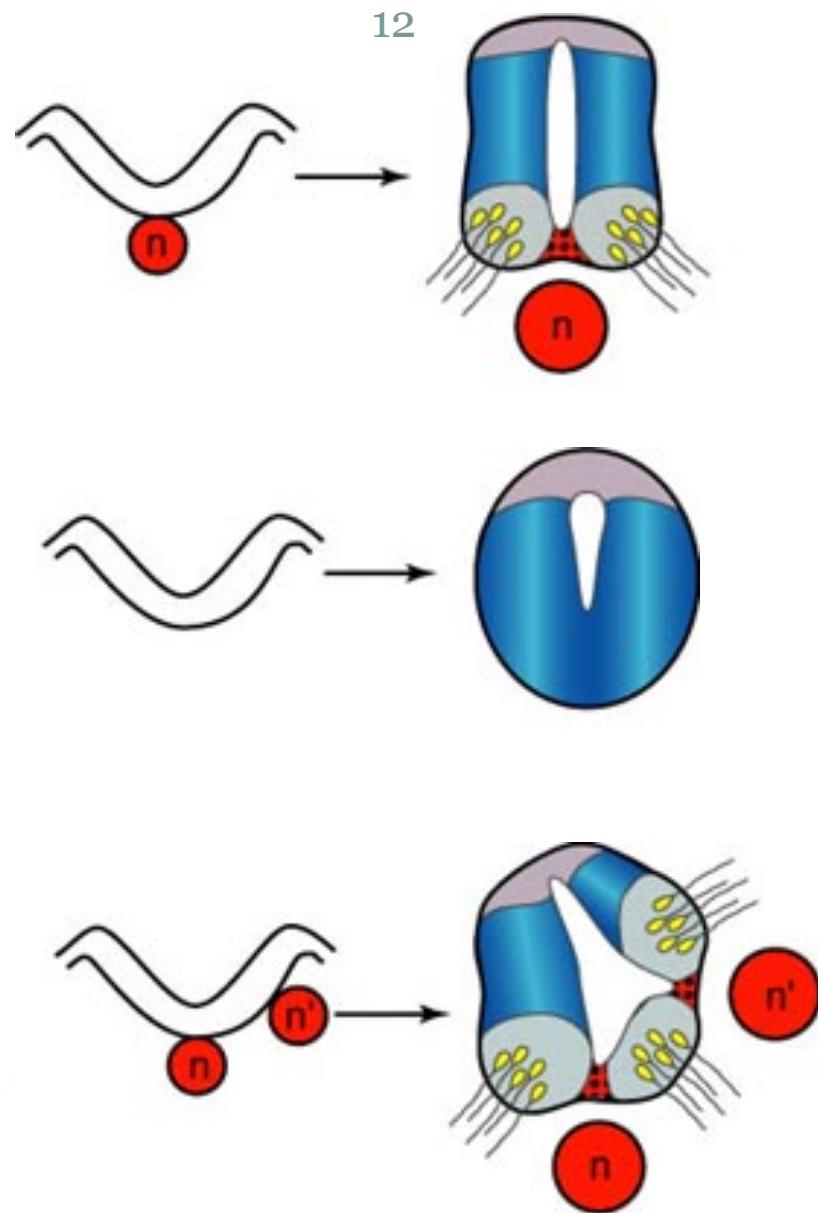


脳科学辞典「脊髄の発生」



カンデル神経科学図52-8

ニワトリ胚を用いた古典的な実験



出典不明(どこかの教科書).....

運動ニューロンの誘導因子？

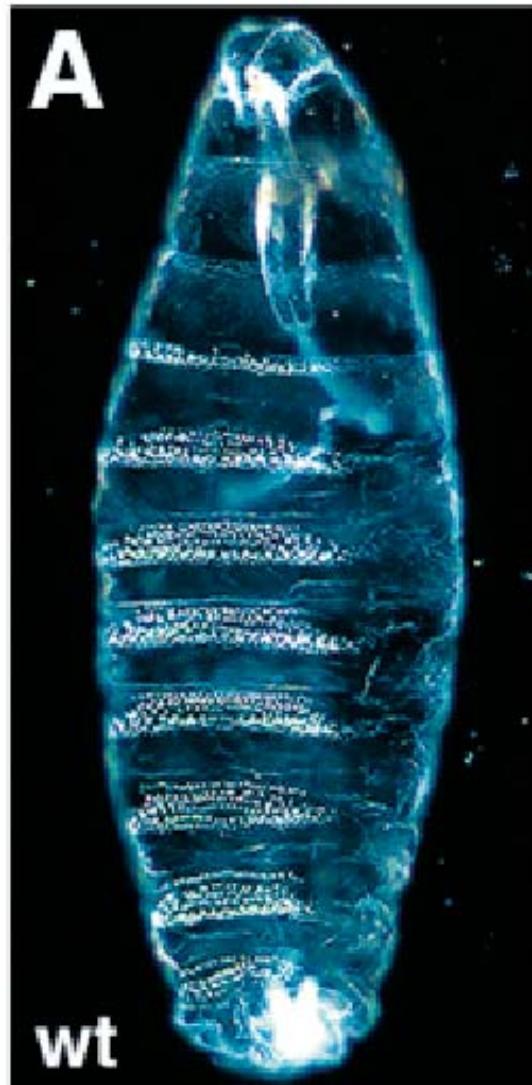
13



ショウジョウバエの*Hedgehog*変異

14

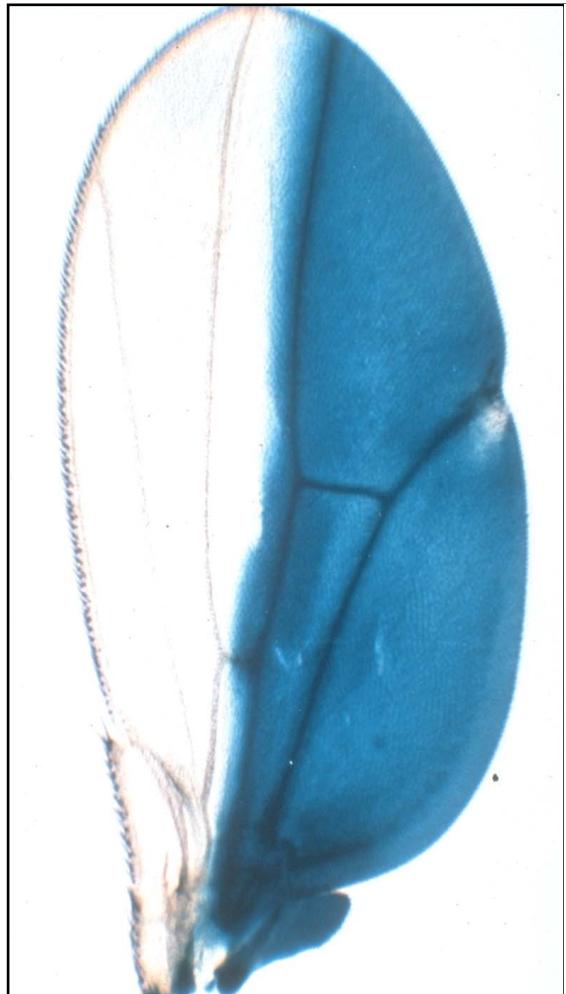
hedgehog



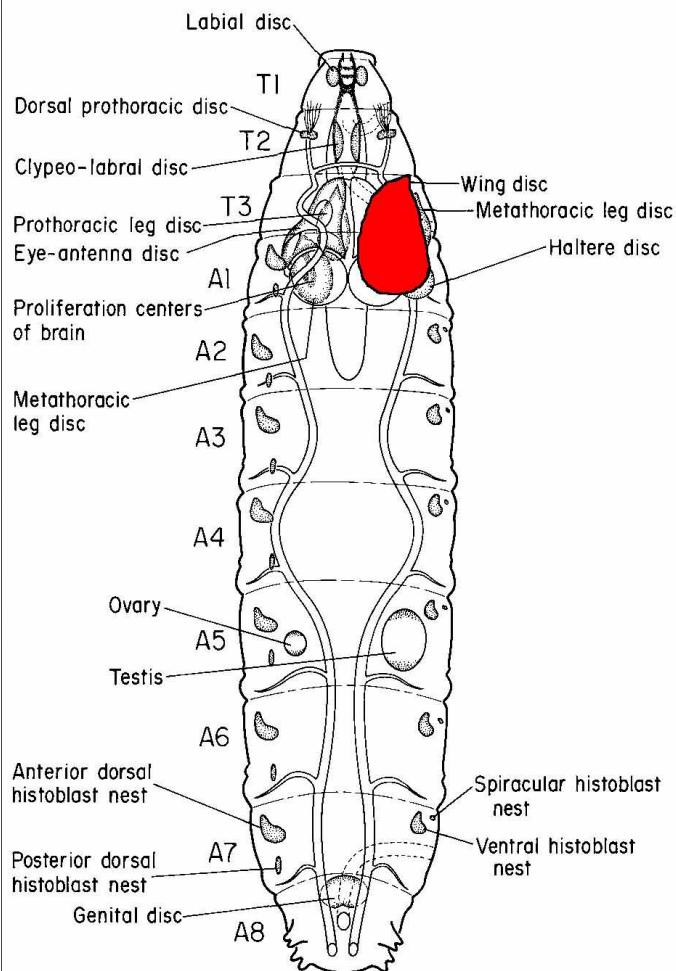
多羽田先生@東大よりご供与

ショウジョウバエのHh遺伝子の発現

成虫の翅のHh発現



蛹の成虫原基¹⁵



成虫原基のHh



多羽田先生@東大よりご供与

重要な遺伝子は保存されている！

16



ショウジョウバエhedgehogの相同
遺伝子探索

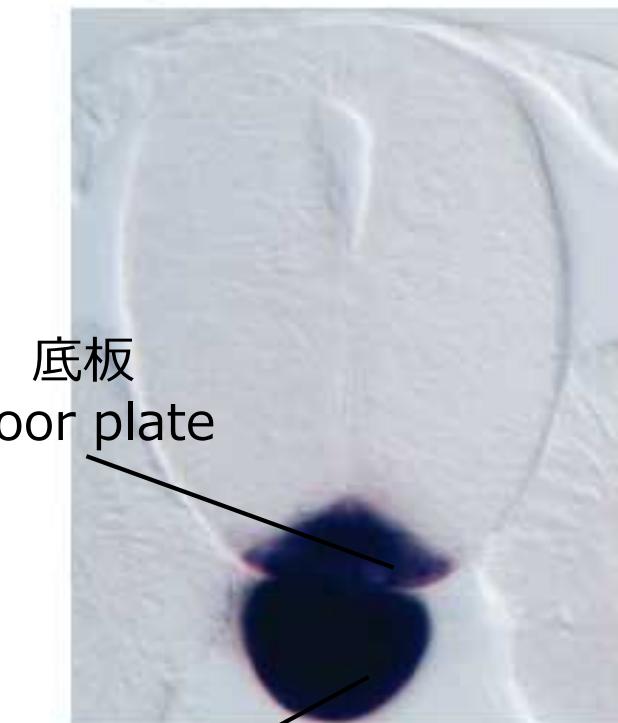
Sonic the hedgehog©

Sonic Hedgehog (Shh) シグナルの 「濃度勾配」

17

ニワトリ胚脊髄部神経管

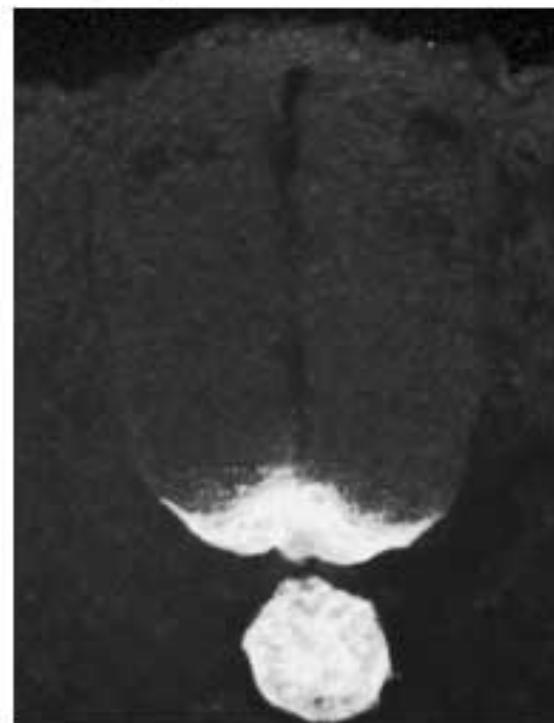
a Shh RNA



底板
Floor plate

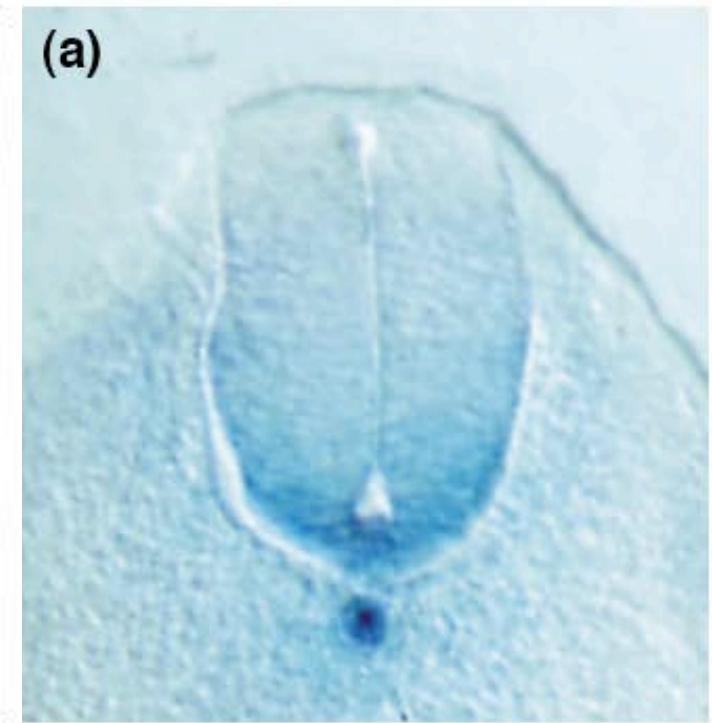
脊索
Notochord

b Shh protein



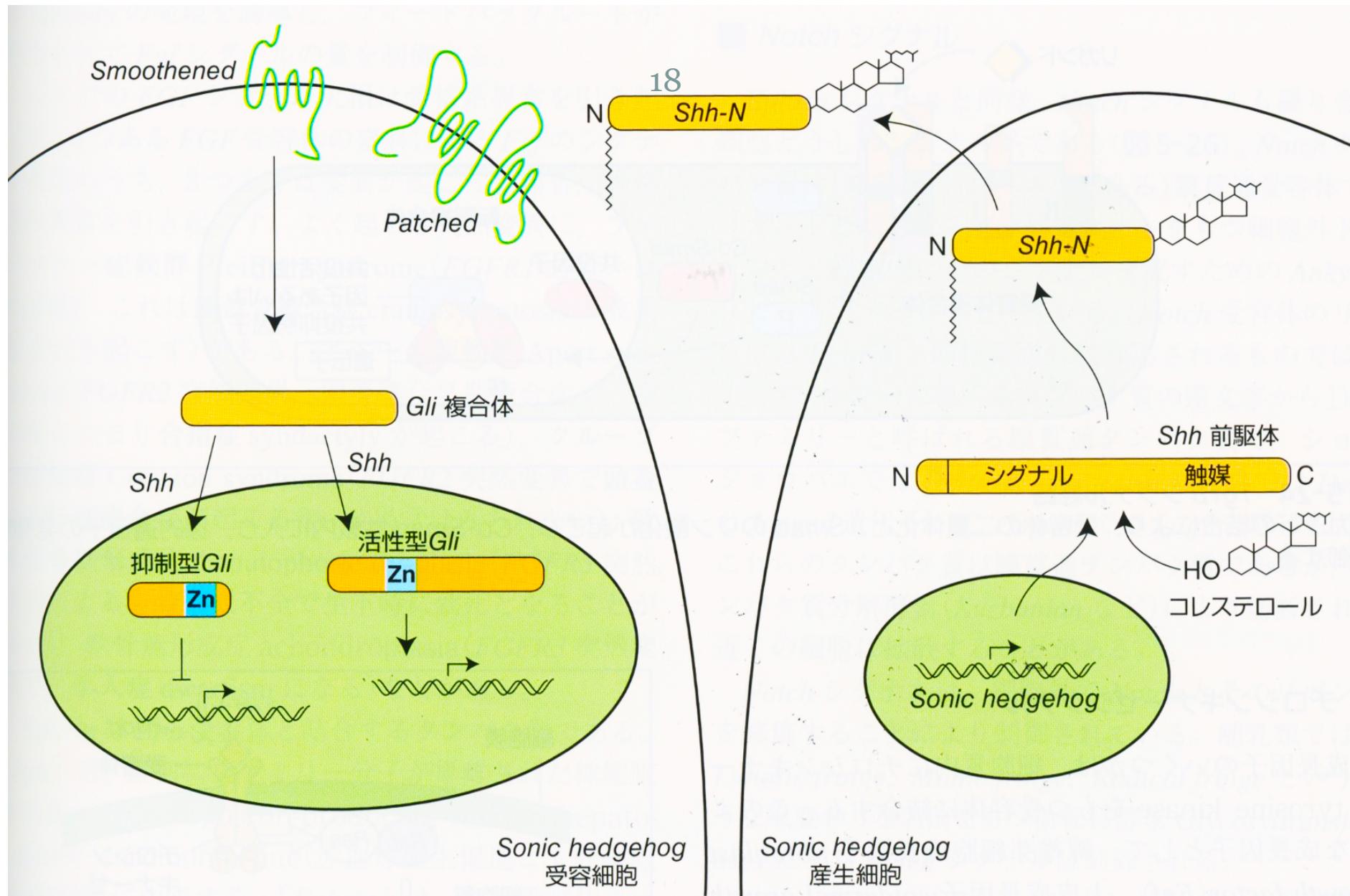
マウス胚脊髄部神経管

Ptc-lacZ



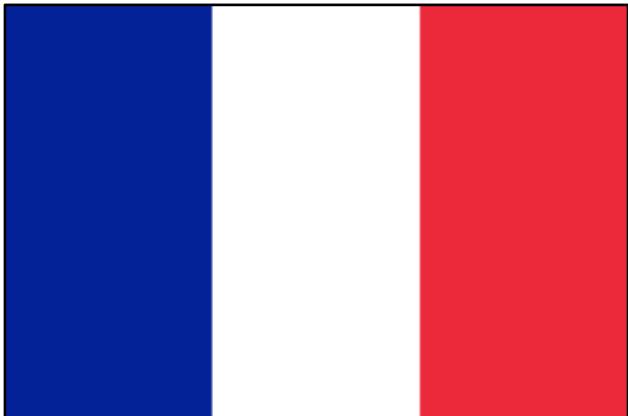
Ho & Scott, Curr Opin Neurobiol, 2002

Sonic Hedgehog (Shh) シグナル経路



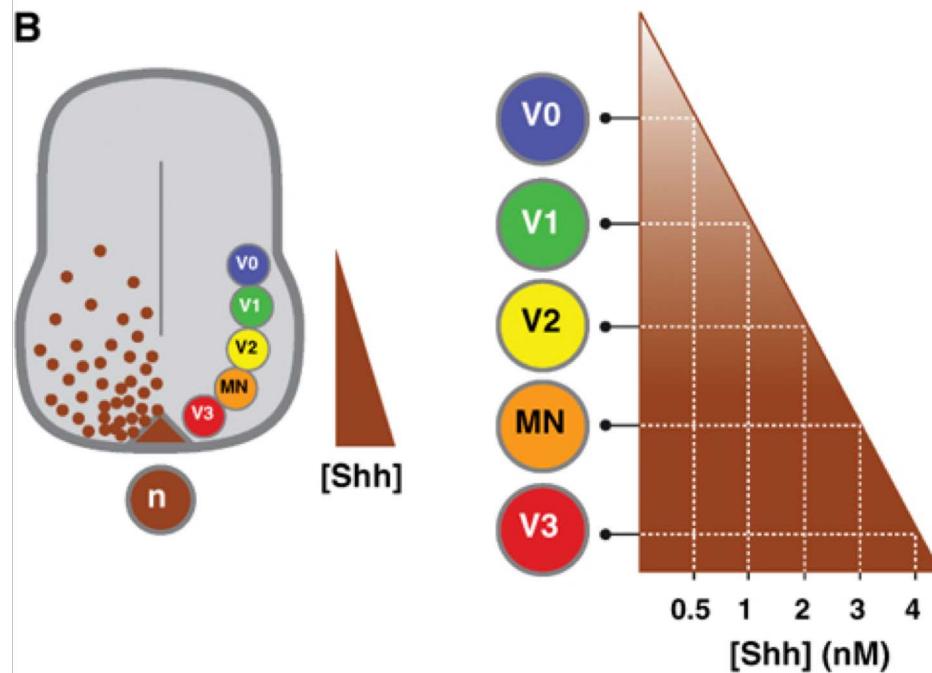
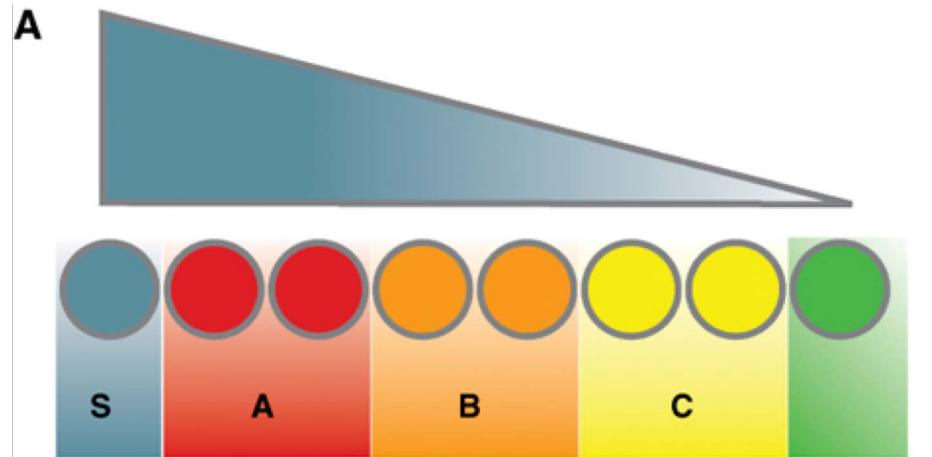
ラーセン人体発生学 図5-23

神経管腹側のパターン化



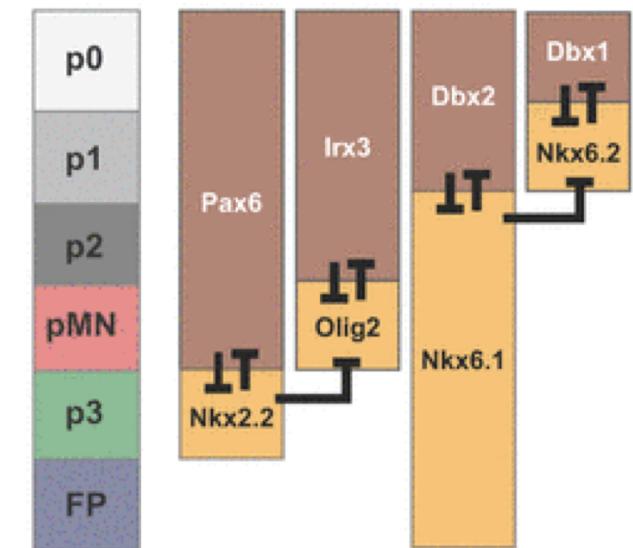
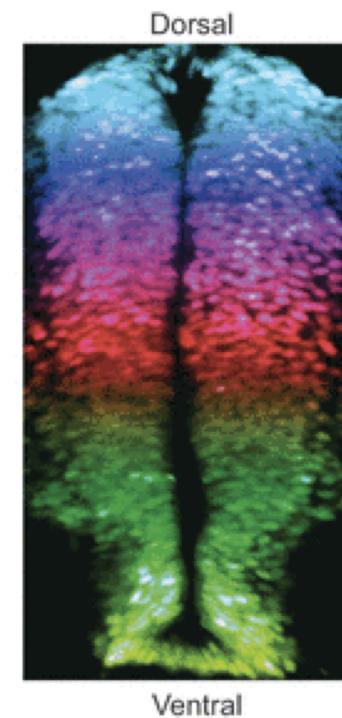
French Flag Model

https://en.wikipedia.org/wiki/French_flag_model#/media/File:Concs.gif



James Briscoe EMBO J. 2009;28:457-465

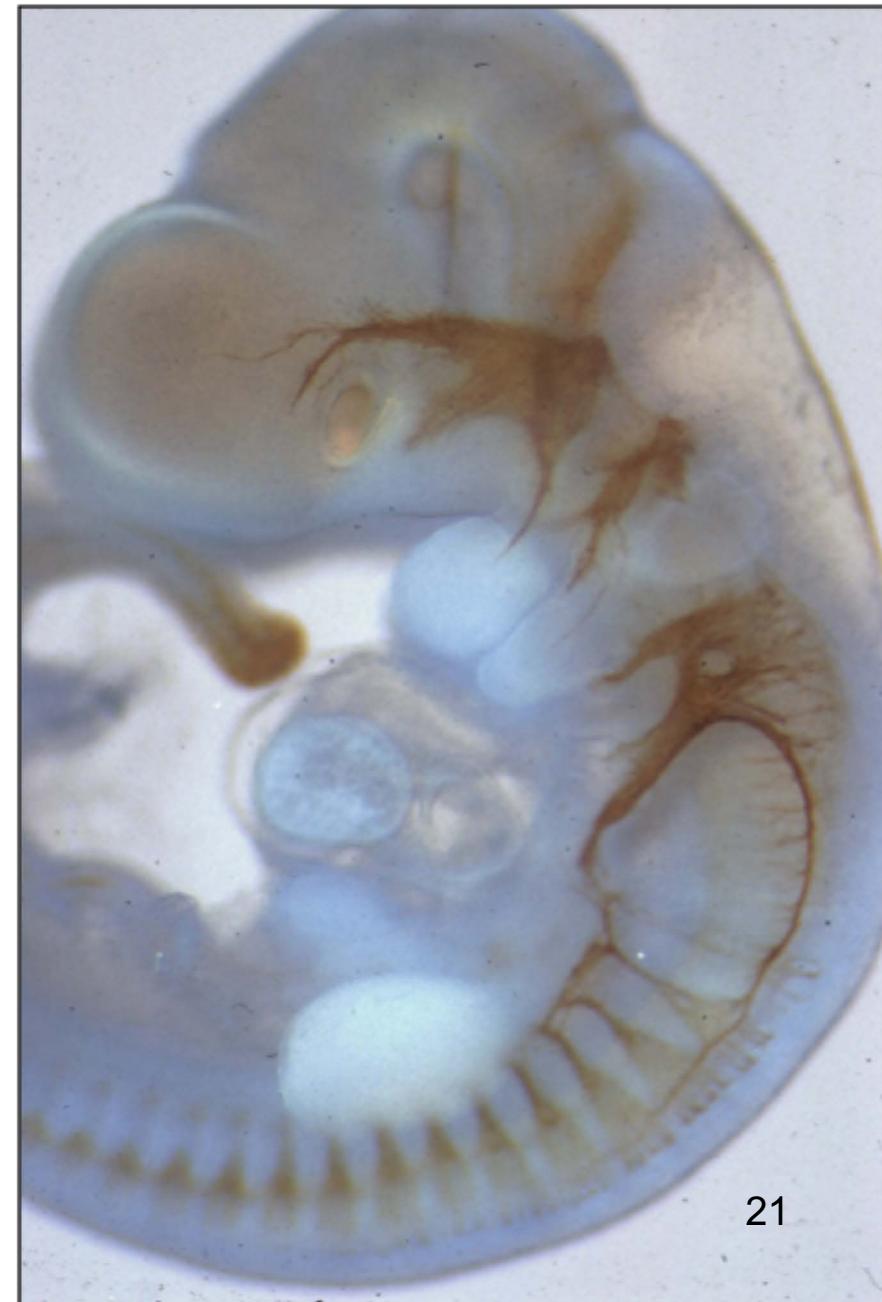
SHH濃度勾配→転写制御因子の発現の組合せ



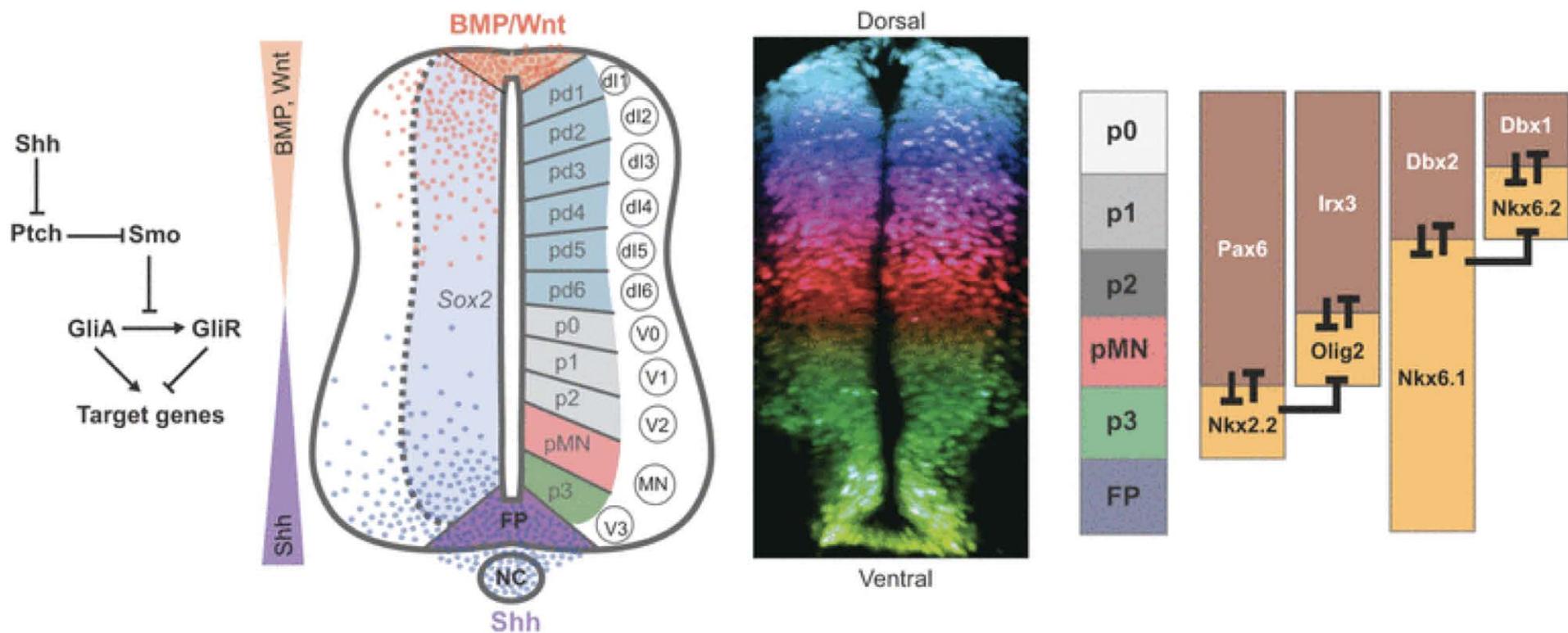
野生型ラット胚



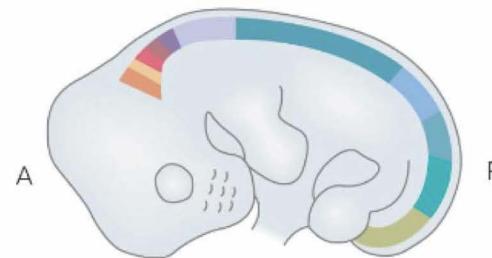
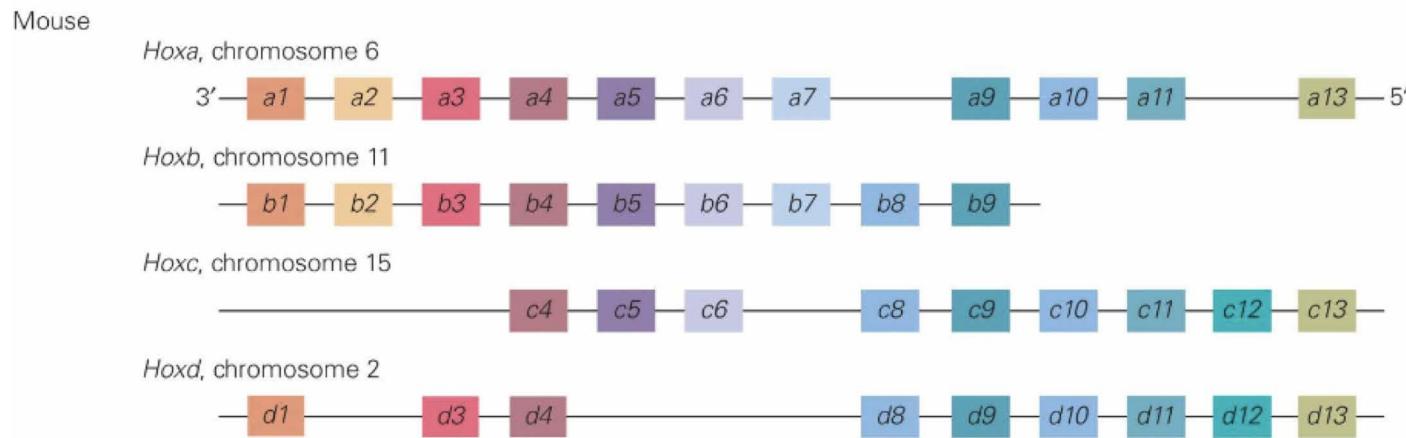
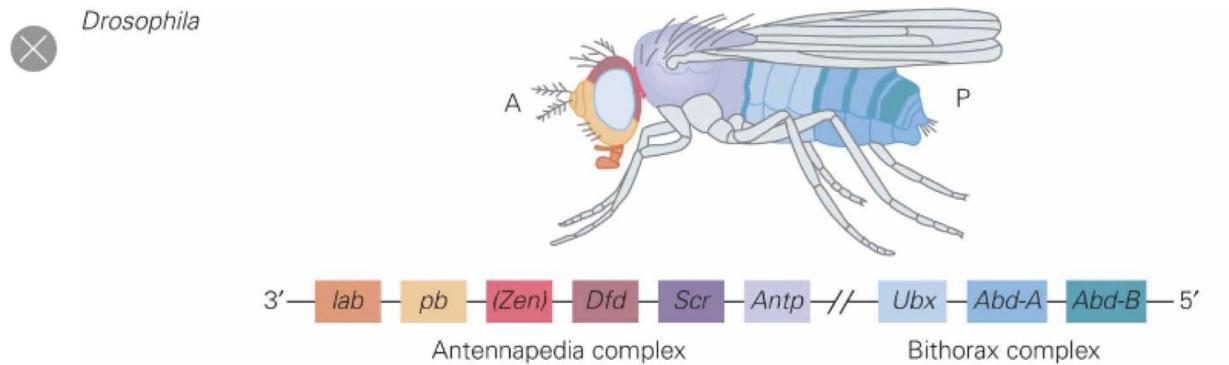
*Pax6*変異木モ接合ラット胚



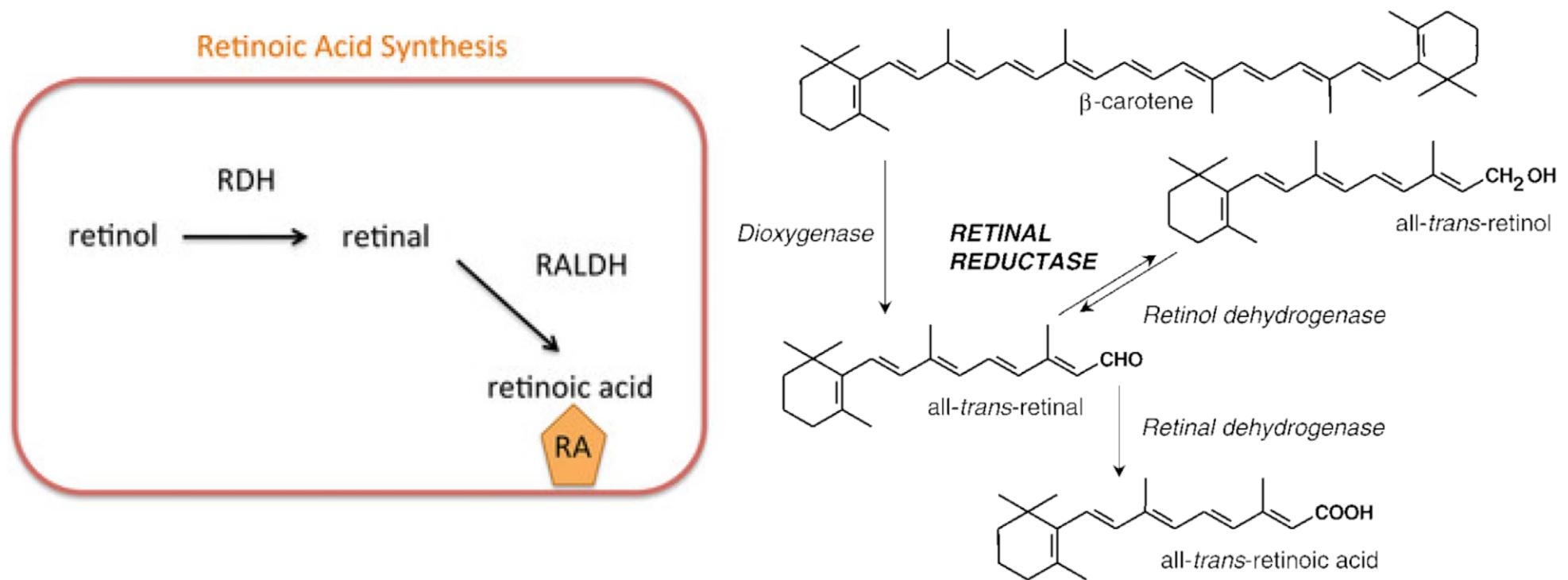
SHH濃度勾配による神経管の背腹パターン化



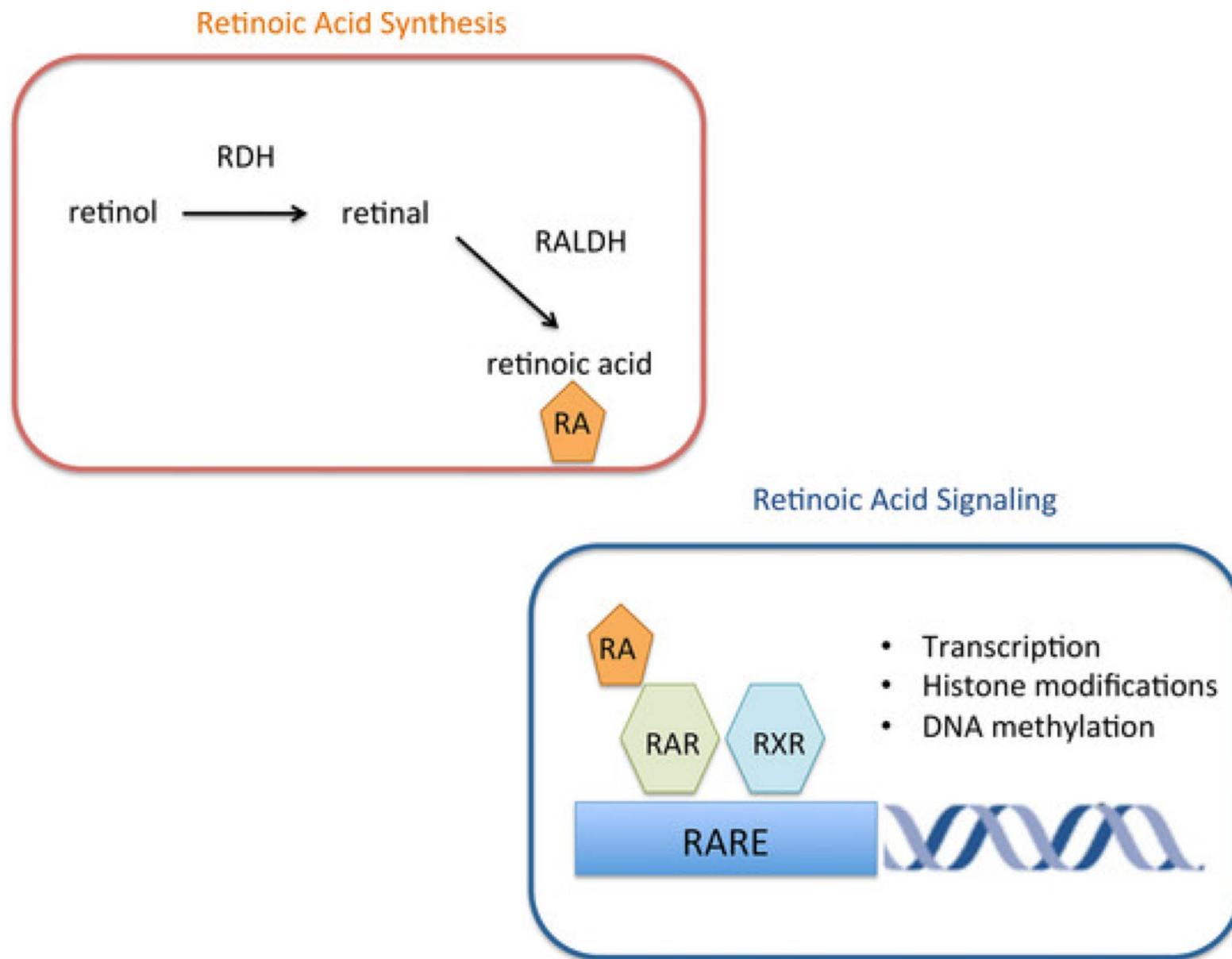
身体の前後軸に沿ったパターン化



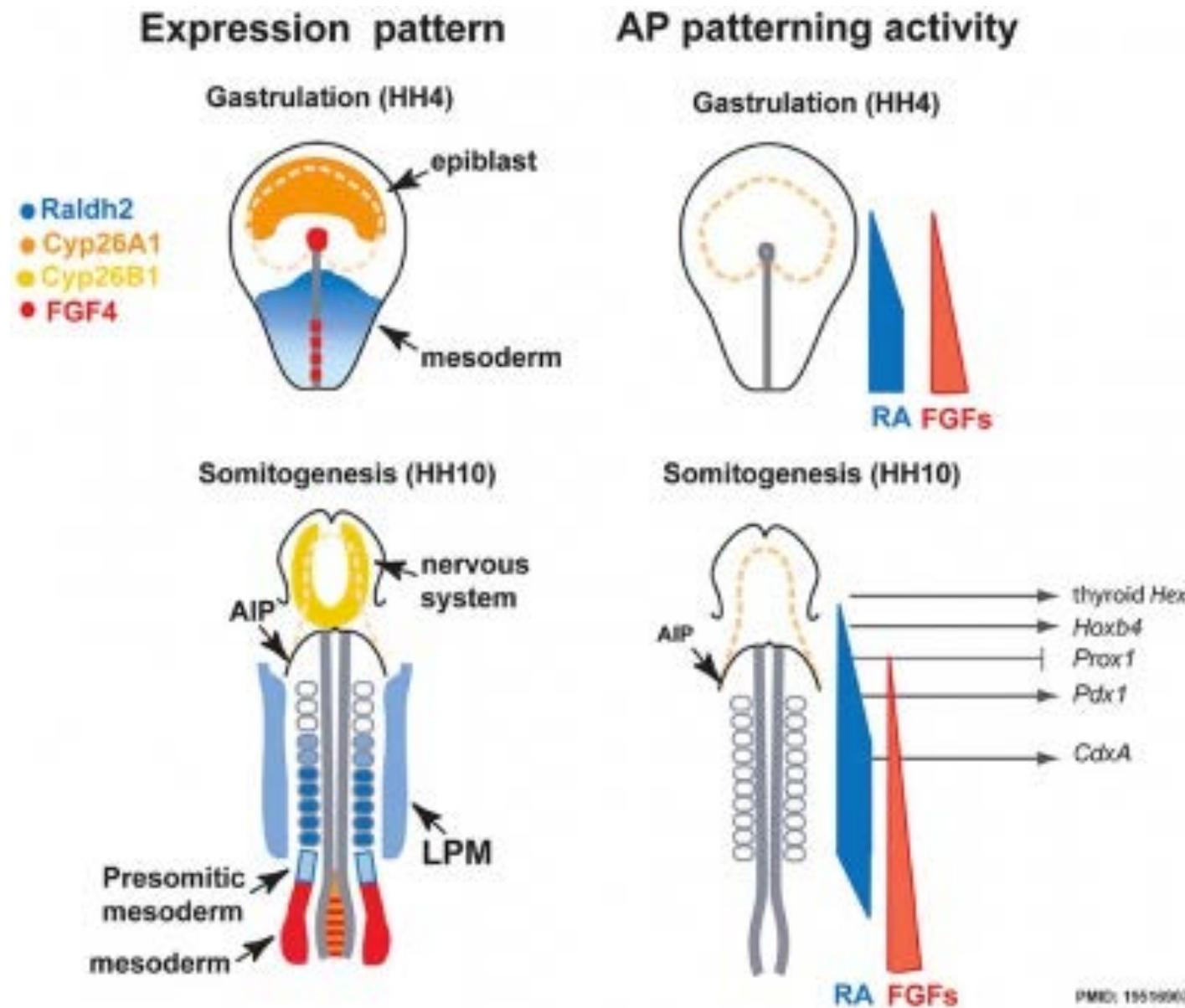
レチノイン酸の合成とシグナリング



レチノイン酸の合成とシグナリング



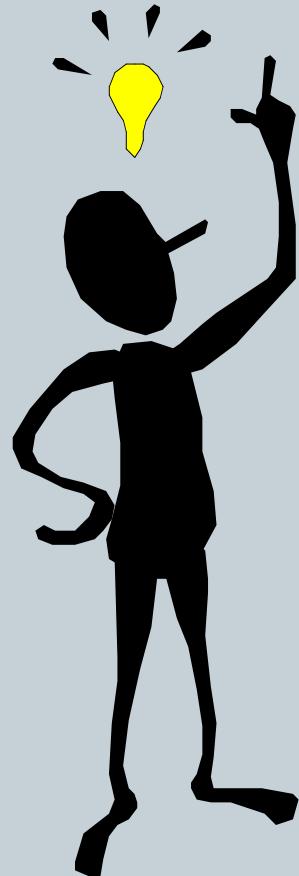
レチノイン酸の濃度勾配と前後軸に沿ったパターン化



PMID: 15519967

発生に学ぶ！

27



- 細胞増殖・分化、形態形成・器官形成の理解
 - 再生医療

マウスES細胞から運動ニューロンを作る

Cell, Vol. 110, 385–397, August 9, 2002, Copyright ©2002 by Cell Press

Directed Differentiation of Embryonic Stem Cells into Motor Neurons

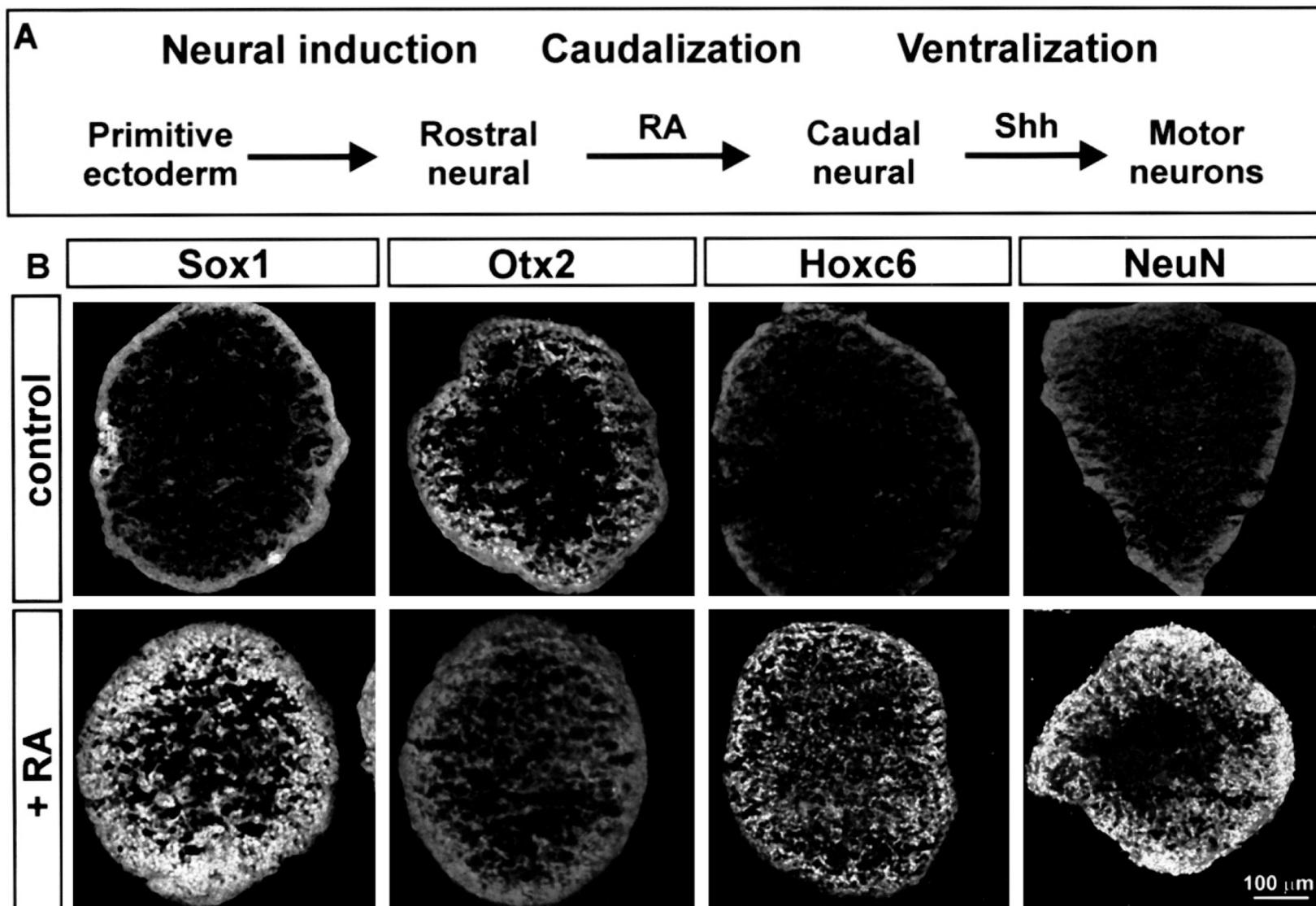
Hynek Wichterle,¹ Ivo Lieberam,¹
Jeffery A. Porter,² and Thomas M. Jessell^{1,2}

¹ Howard Hughes Medical Institute
Department of Biochemistry and Molecular Biophysics
Columbia University
New York, New York 10032
² Curis, Inc.
61 South Moulton Street
Cambridge, Massachusetts 02138

Summary

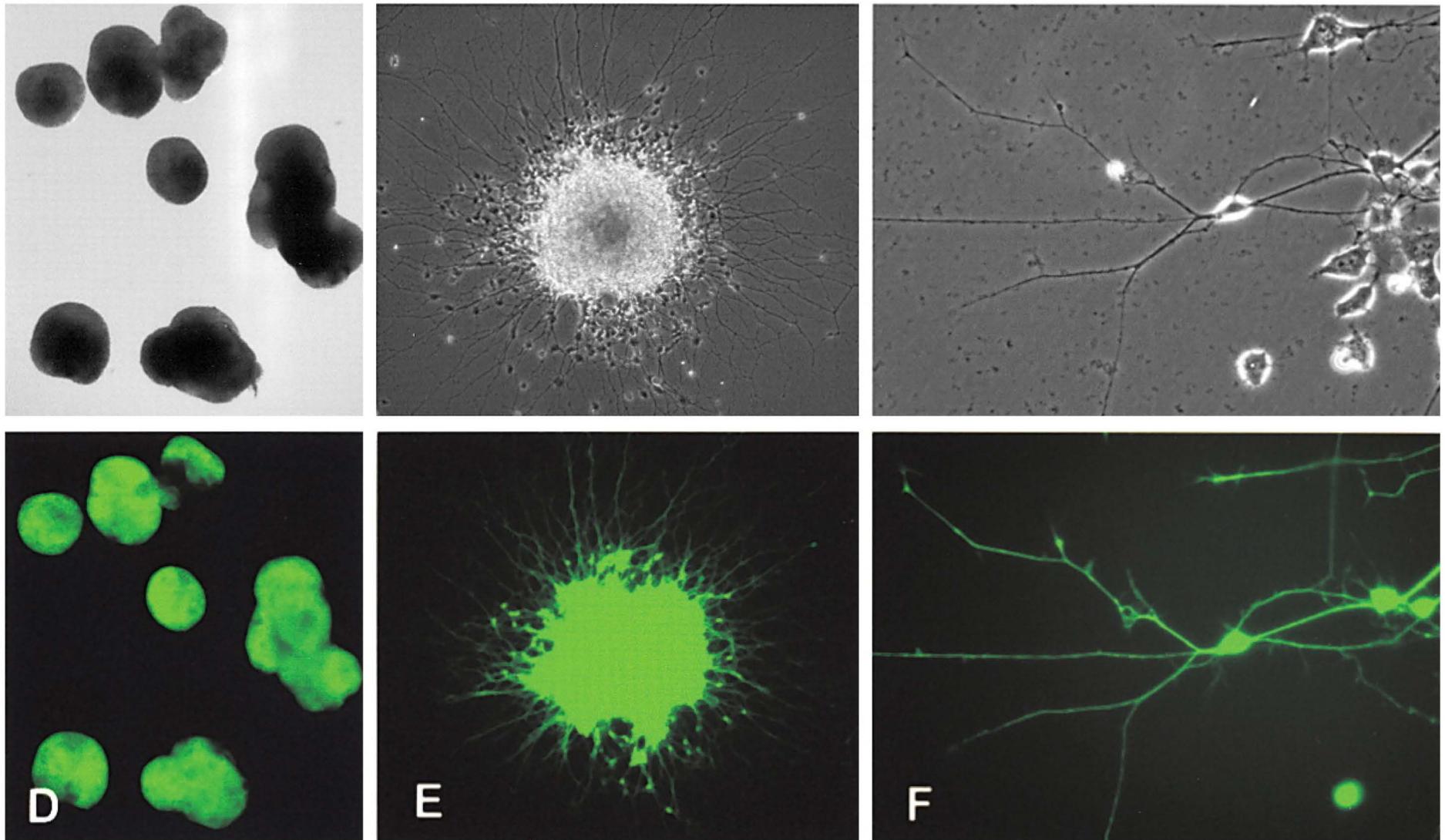
Inductive signals and transcription factors involved in motor neuron generation have been identified, raising the question of whether these developmental insights can be used to direct stem cells to a motor neuron fate. We show that developmentally relevant signaling factors can induce mouse embryonic stem (ES) cells to differentiate into spinal progenitor cells, and subsequently into motor neurons, through a pathway recapitulating that used *in vivo*. ES cell-derived motor neurons can populate the embryonic spinal cord, extend axons, and form synapses with target muscles. Thus, inductive signals involved in normal pathways of neurogenesis can direct ES cells to form specific classes of CNS neurons.

マウスES細胞から運動ニューロンを作る



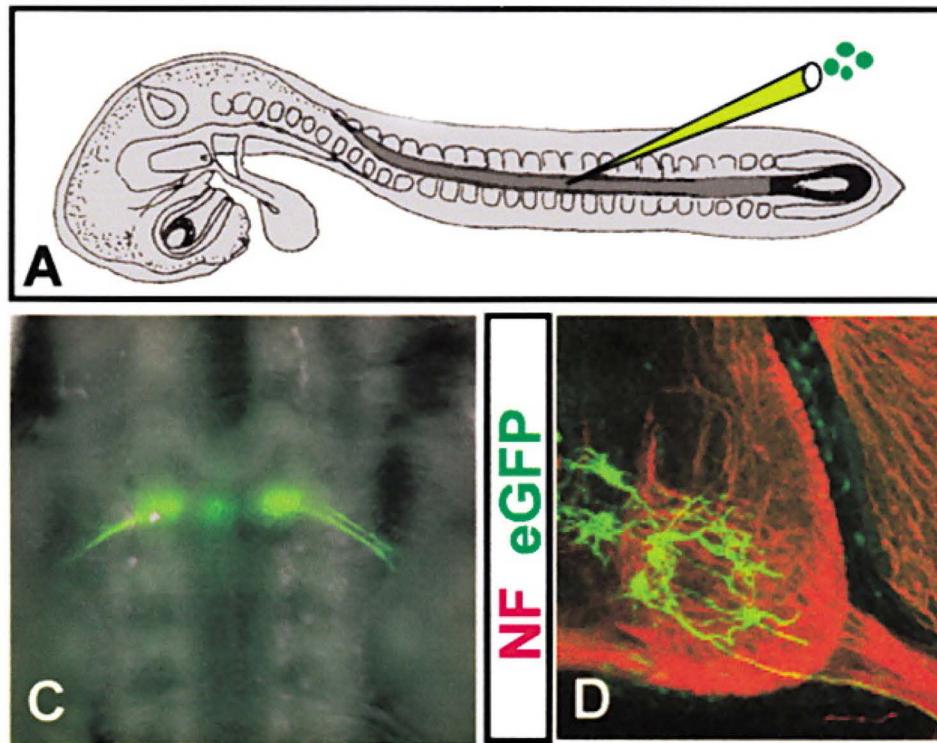
マウスES細胞から運動ニューロンを作る

30



マウスES細胞から運動ニューロンを作る

31

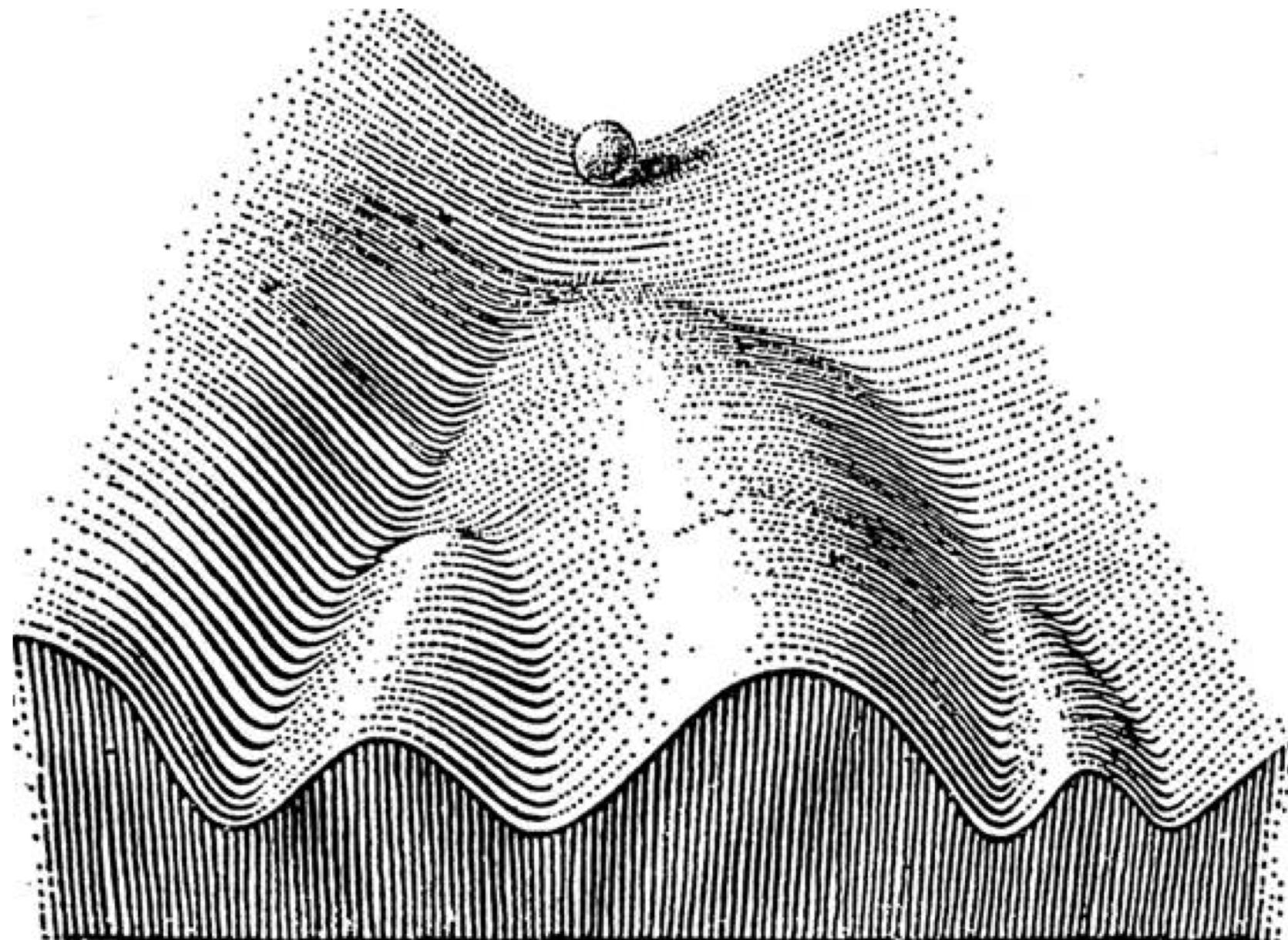


発生の基本原理（3）：時間の流れ

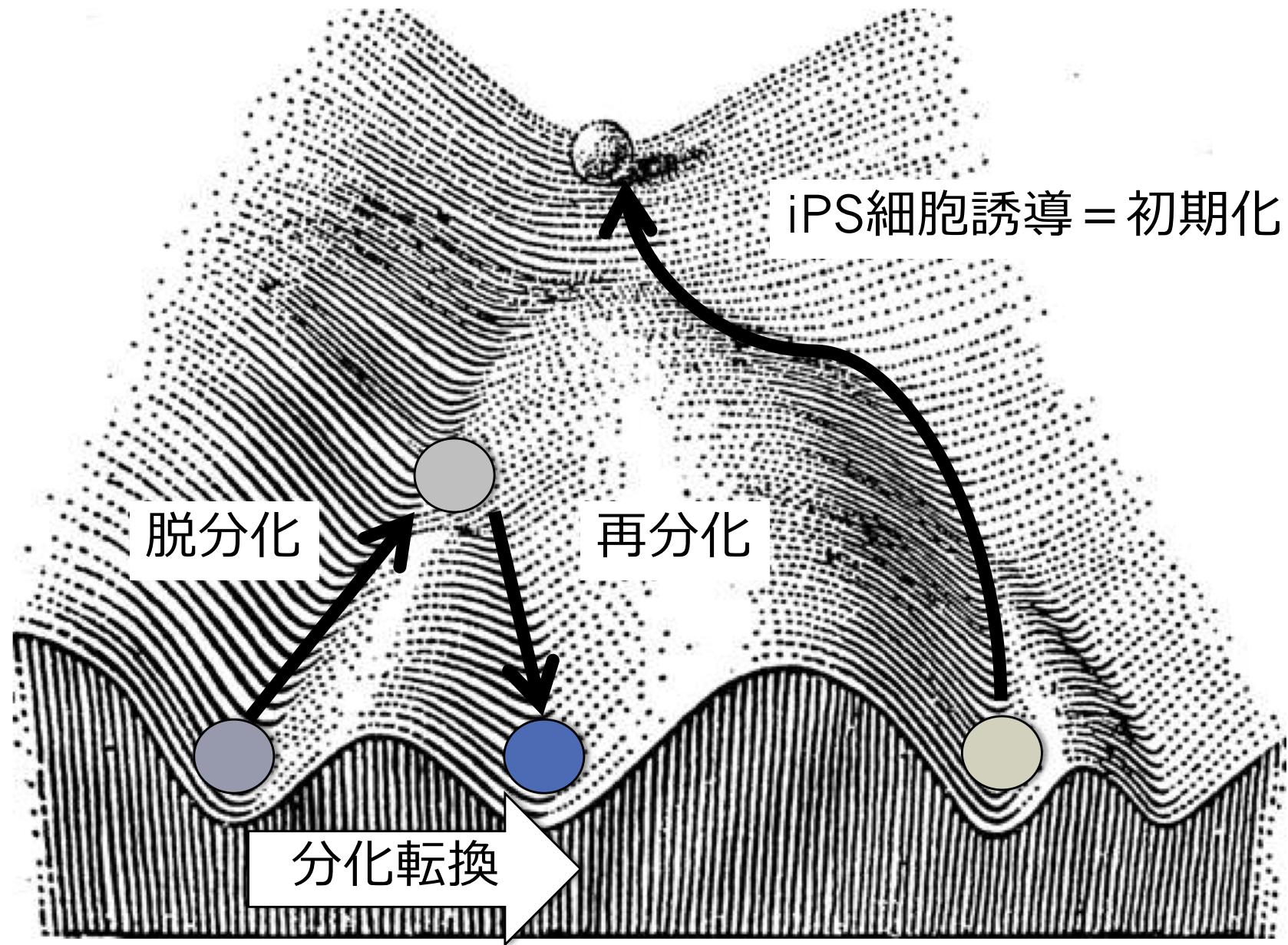
32

- ・時間ごとに変化する遺伝子発現
- ・遺伝的プログラムとエピジェネティックなゆらぎ

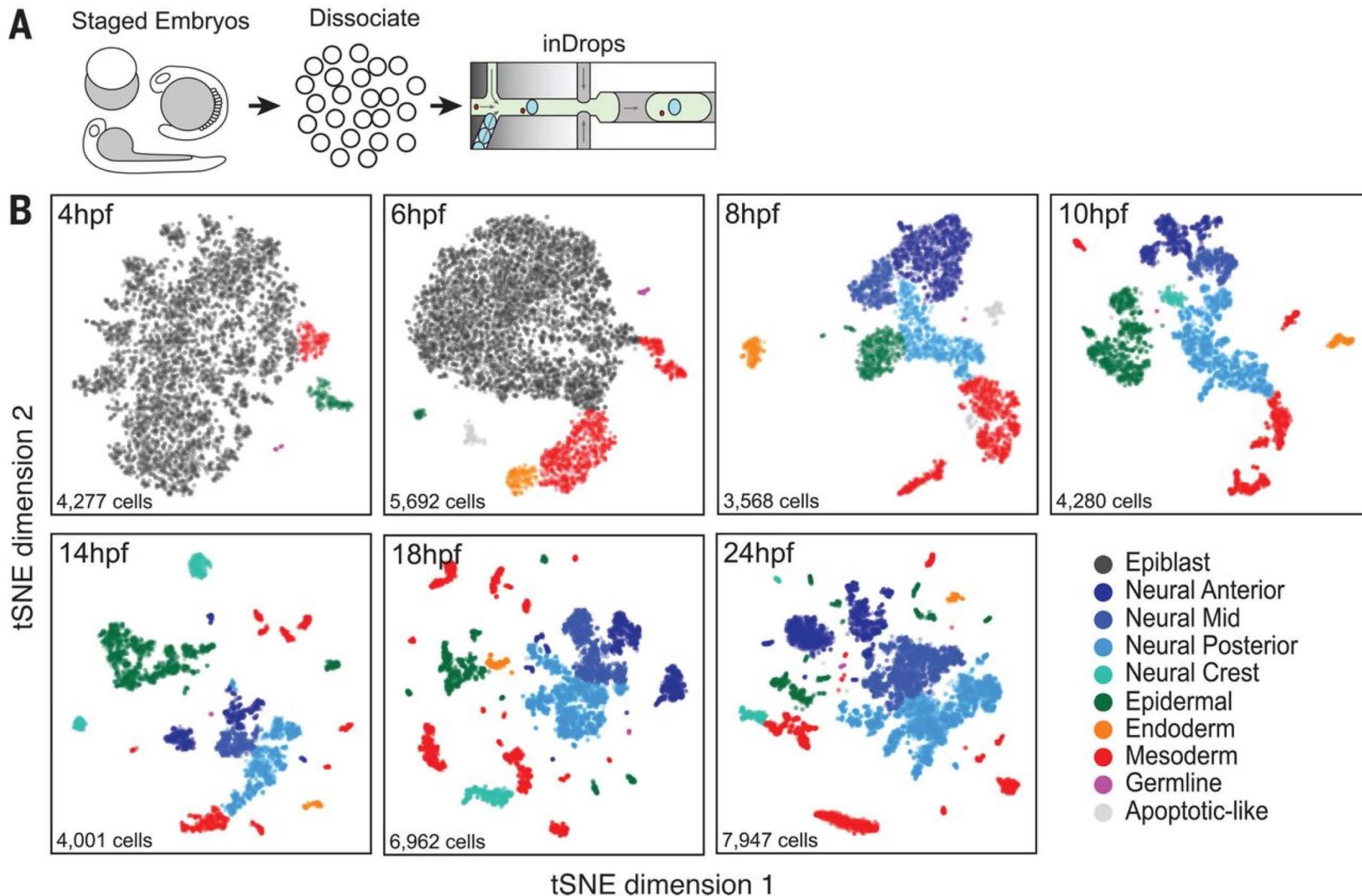
Waddington's Epigenetic Landscape



iPS細胞の意義

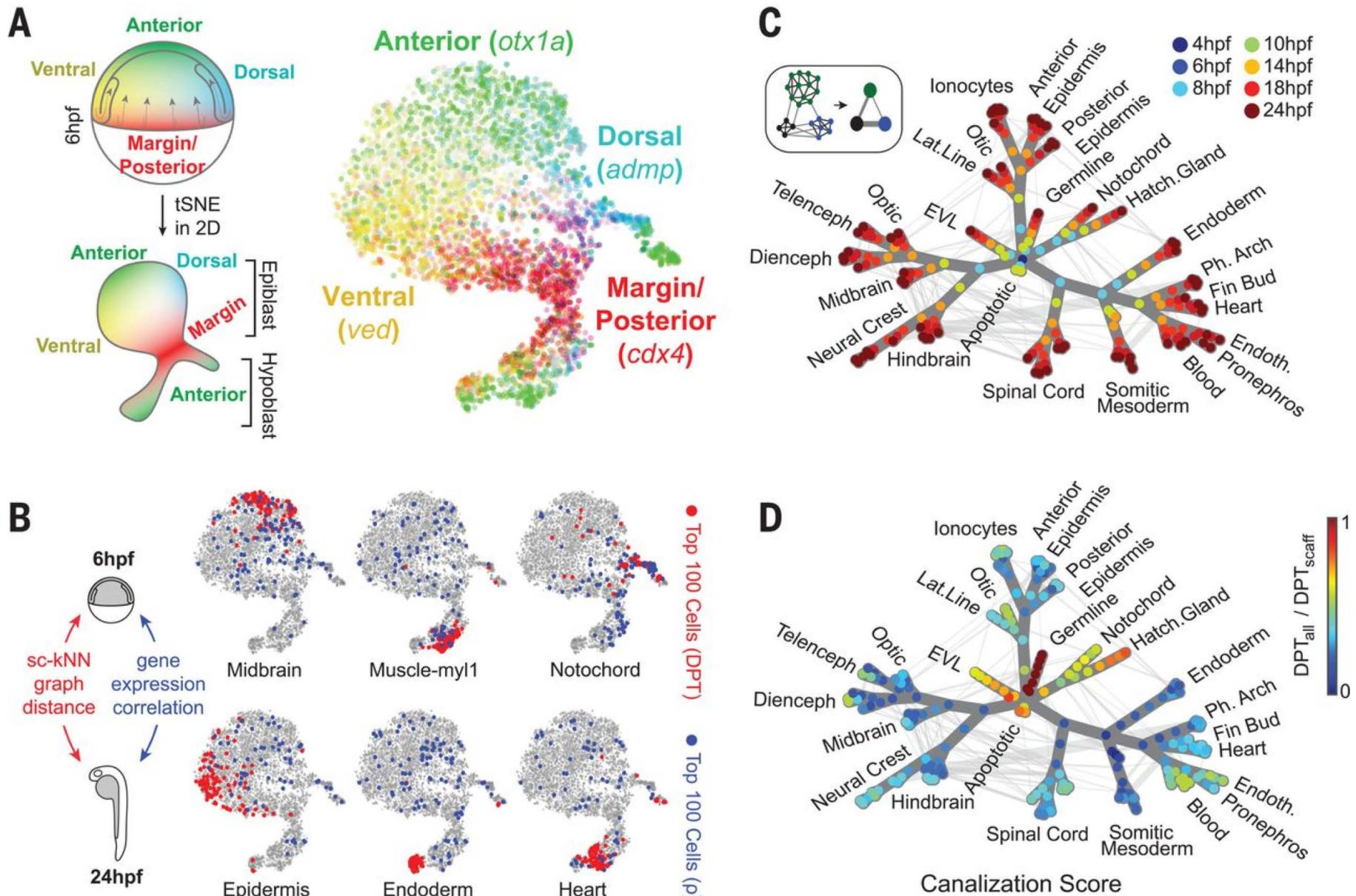


1 細胞レベルで遺伝子発現を理解する時代へ



Wagner et al.: Single-cell mapping of gene expression landscapes and lineage in the zebrafish embryo.
Science, 260(6392), 981-987, 2018

1 細胞レベルで遺伝子発現を理解する時代へ



Wagner et al.: Single-cell mapping of gene expression landscapes and lineage in the zebrafish embryo.
Science, 260(6392), 981-987, 2018