

医学部発生学(9)： 胎盤・羊水（6章）、皮膚・皮膚付属器（7章）



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
脳神経科学コアセンター
発生発達神経科学分野
大隅典子



Center for
Neuroscience,
ART



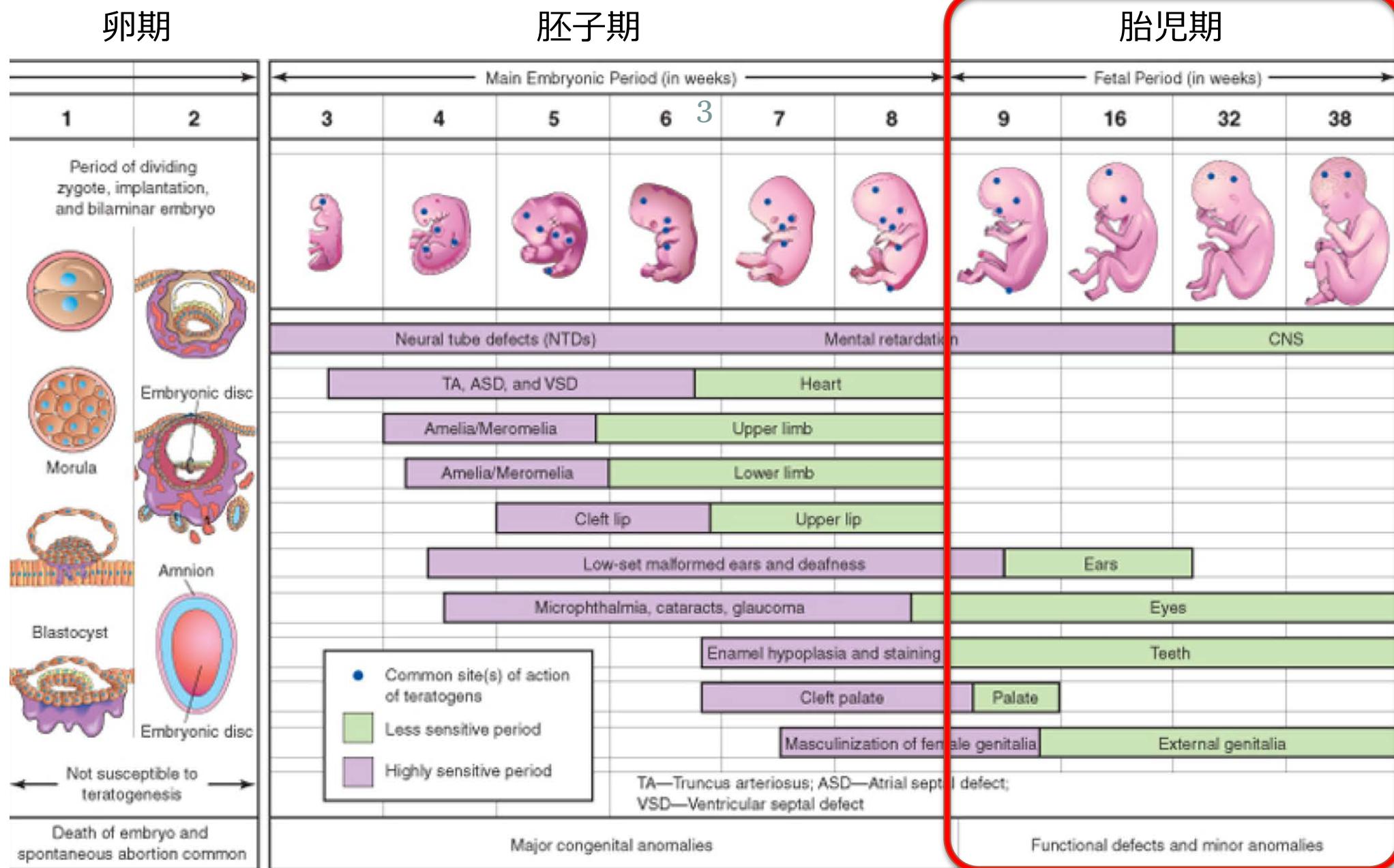
TOHOKU
UNIVERSITY

第6章のまとめ

2

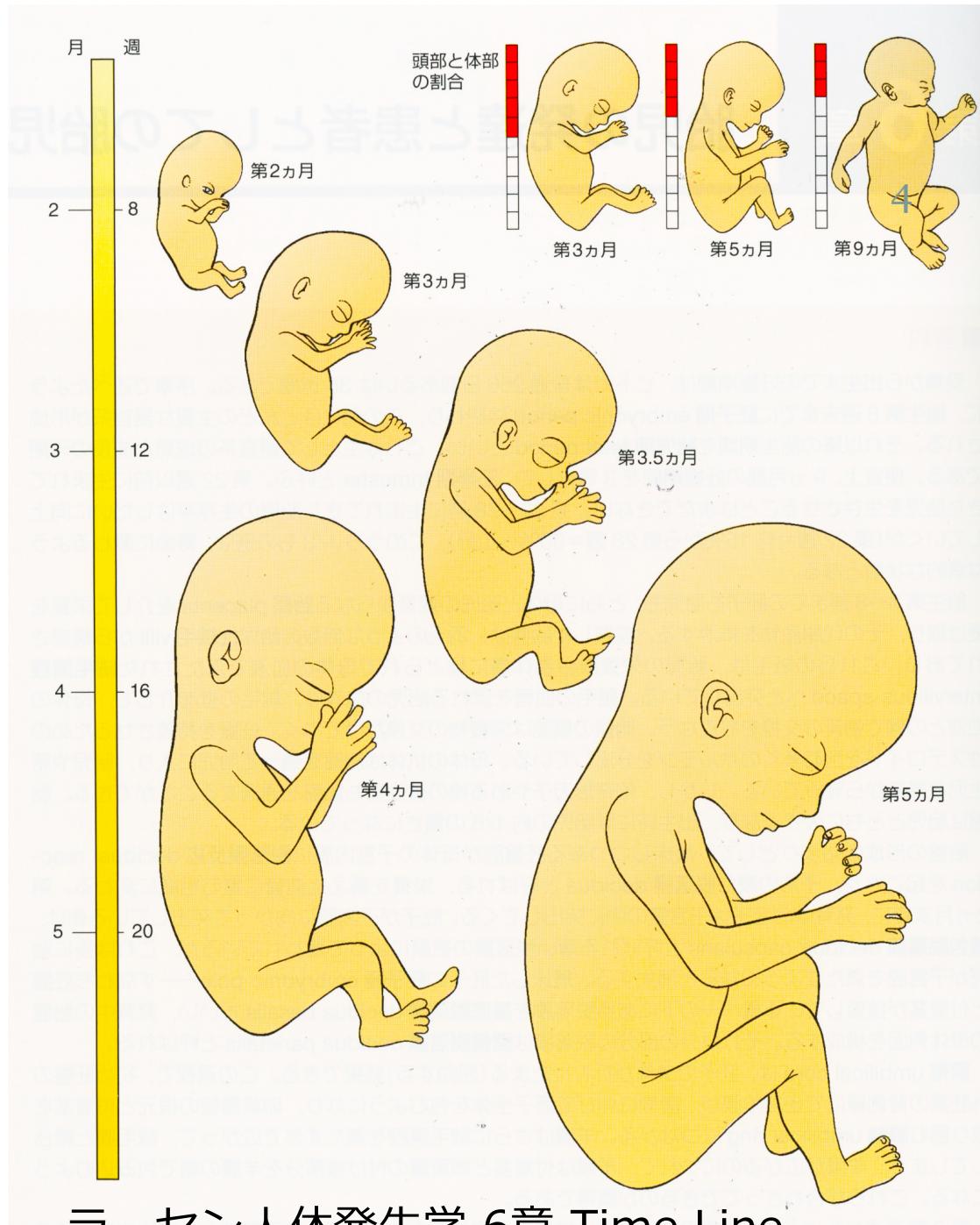
- 胎児期：9週以降
 - 第22週以前に生まれた胎児は生存できない
 - 第22週に生まれた児の生存率 = 15%
 - 第28週に生まれた児の生存率 = 90%
- 胎児の発生を支える胎盤
 - 級毛villiの発達
 - 子宮内膜が脱落膜deciduaに
- 胎児と胎盤を繋ぐ臍帯 umbilical cord
- 胎児をとりまく羊水 amniotic fluid
- 出生前小児科学 prenatal pediatrics

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

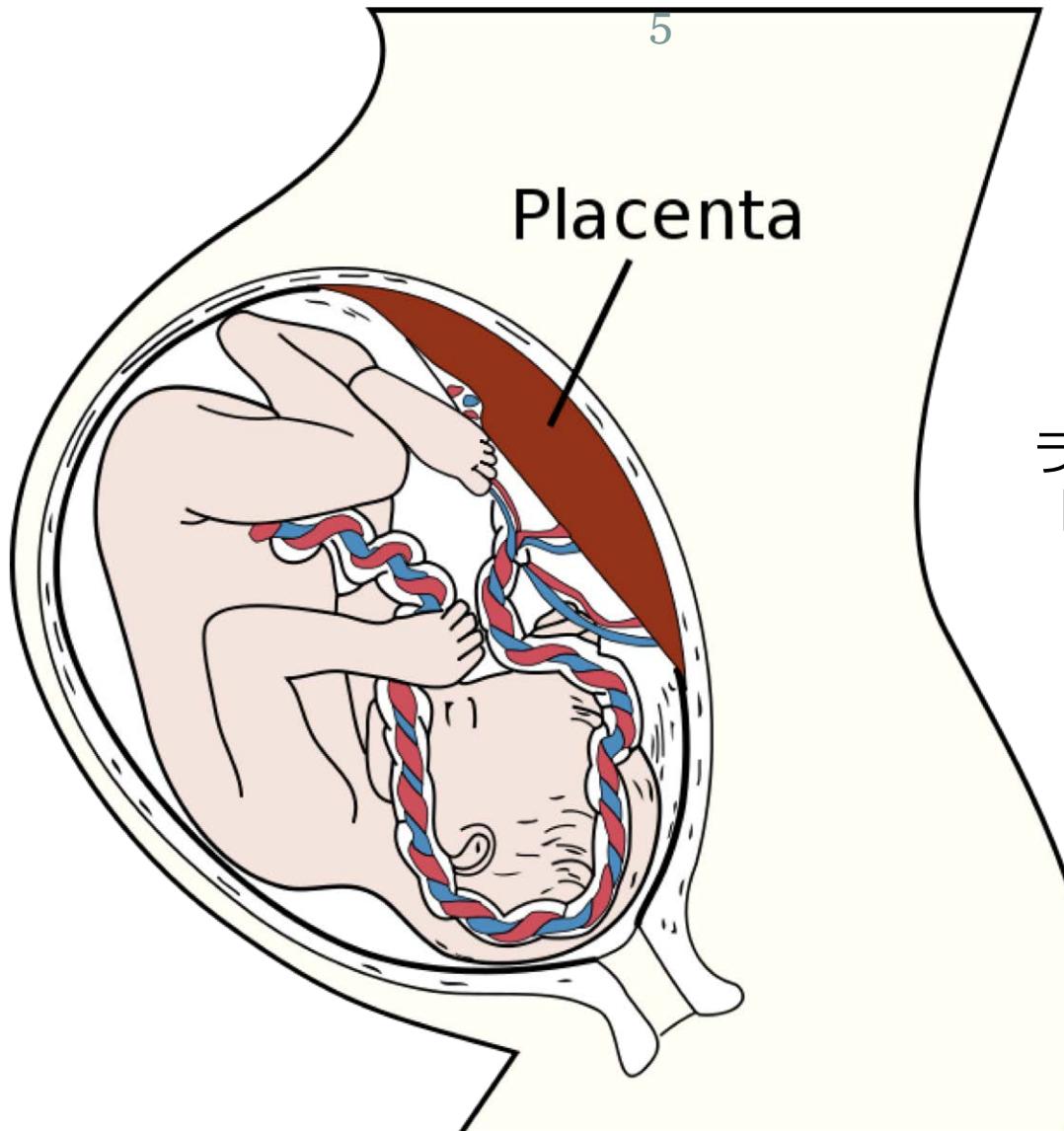


胎児の発達

- 胎児期：9週以降
 - 第22週以前に生まれた胎児は生存できない
 - 第22週に生まれた児の生存率 = 15%
 - 第28週に生まれた児の生存率 = 90%
- 三半期 trimester
 - 3ヶ月 : 100 g
 - 6ヶ月 : 1000 g
 - 9ヶ月 : 3000 g
- 頭でっかち（二頭身）から三頭身くらいへ
 - 相似形に成長する訳ではない



胎盤 placenta



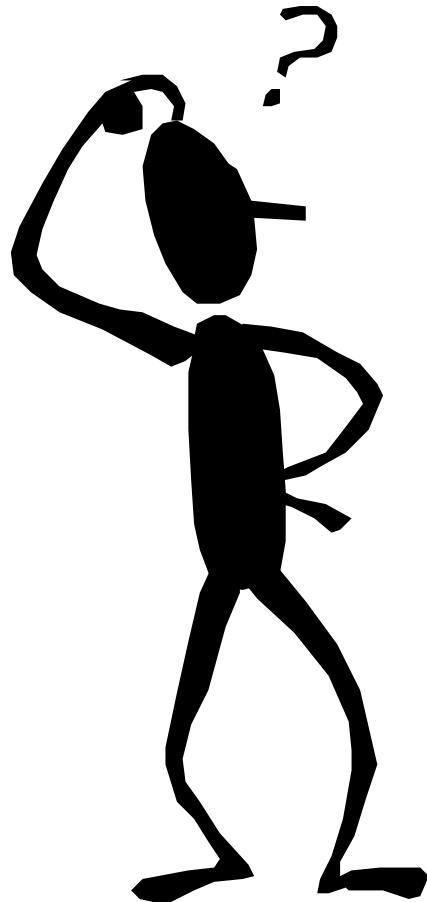
Placenta

ラテン語 Placenta
「平たいケーキ」

Wikipediaより

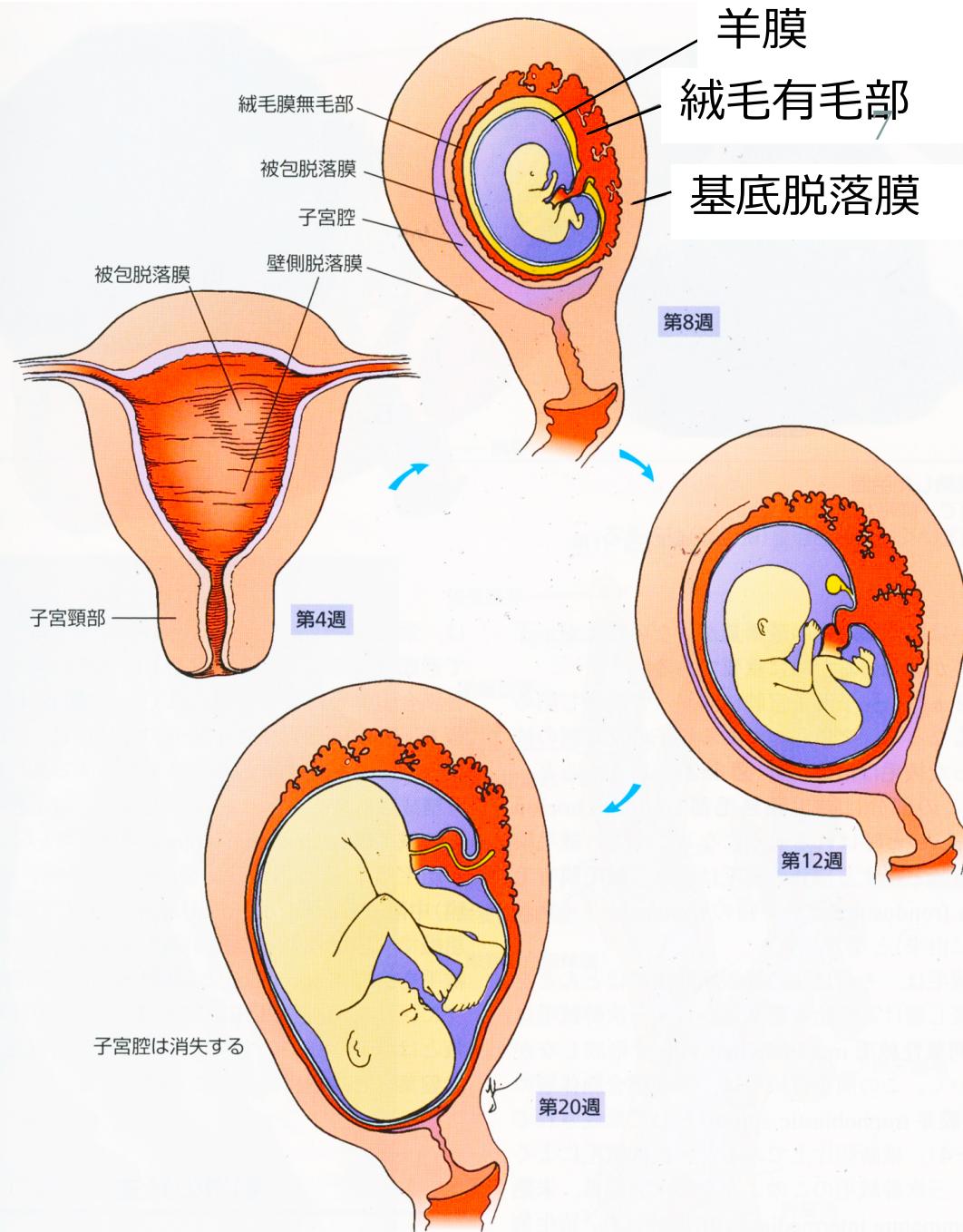
胎盤の由来？

6



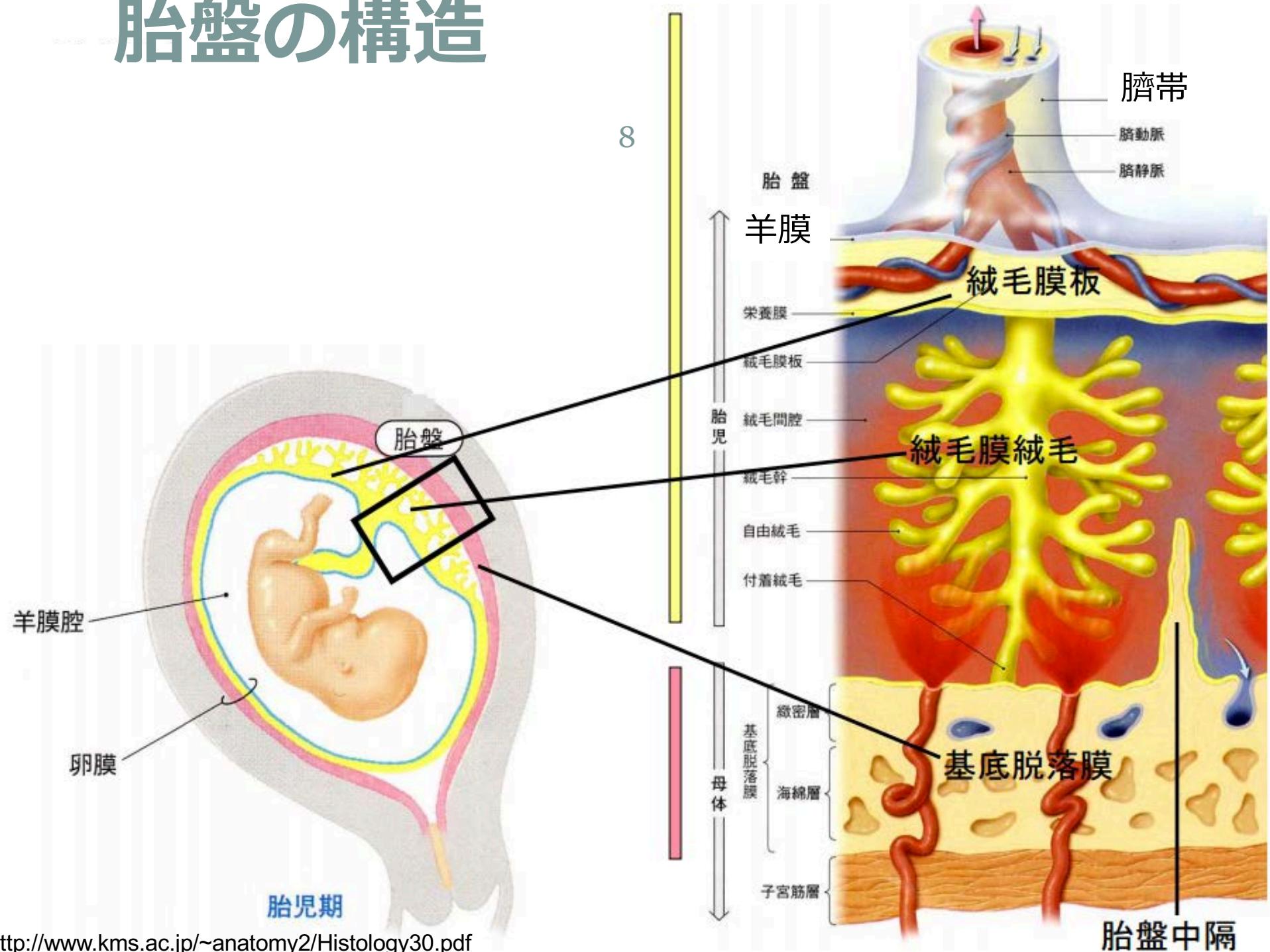
- 母親由来？
- 胎児由来？

胎盤の由来

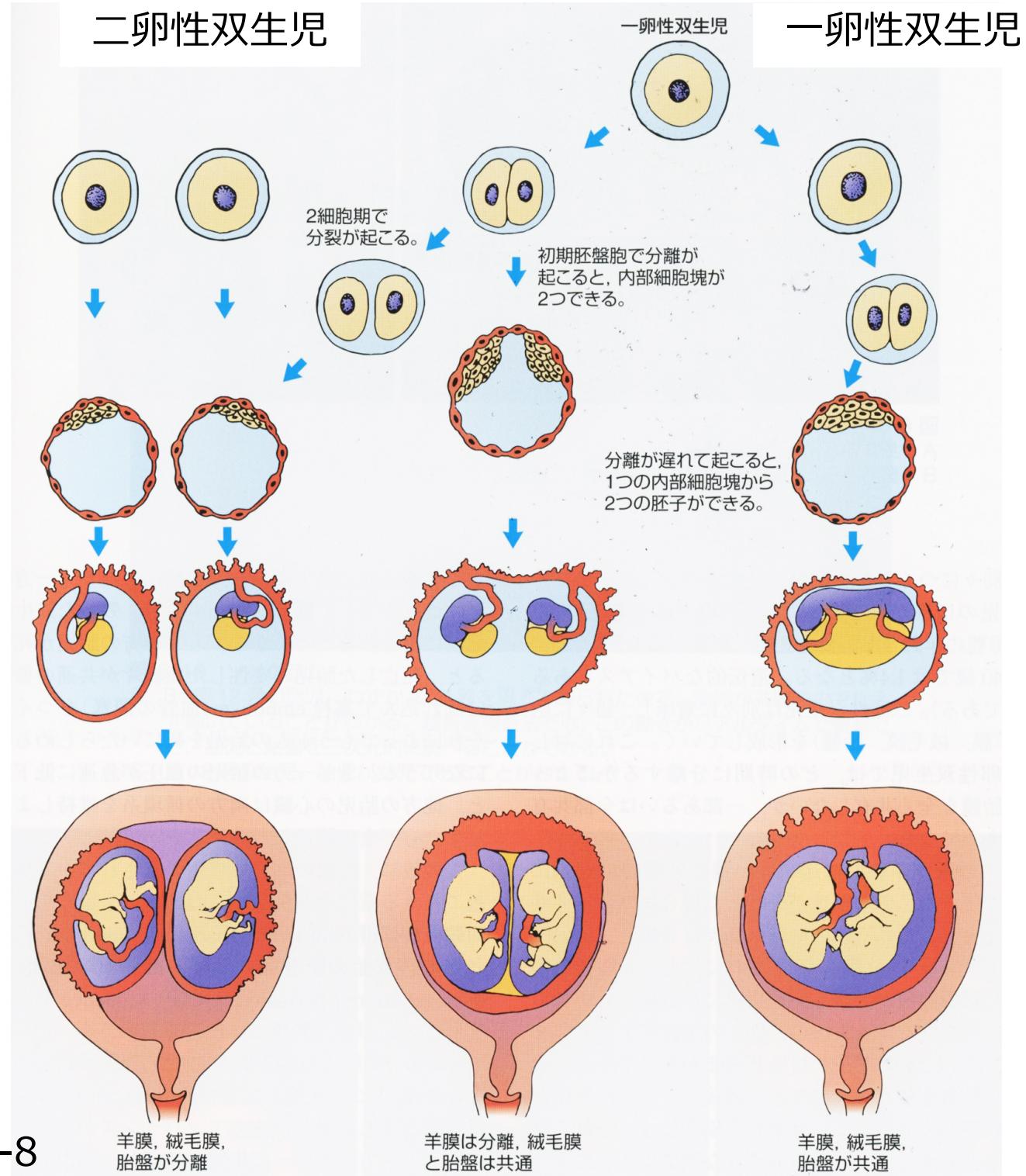


胎盤の大部分は
胎児由来
脱落膜は母親由来

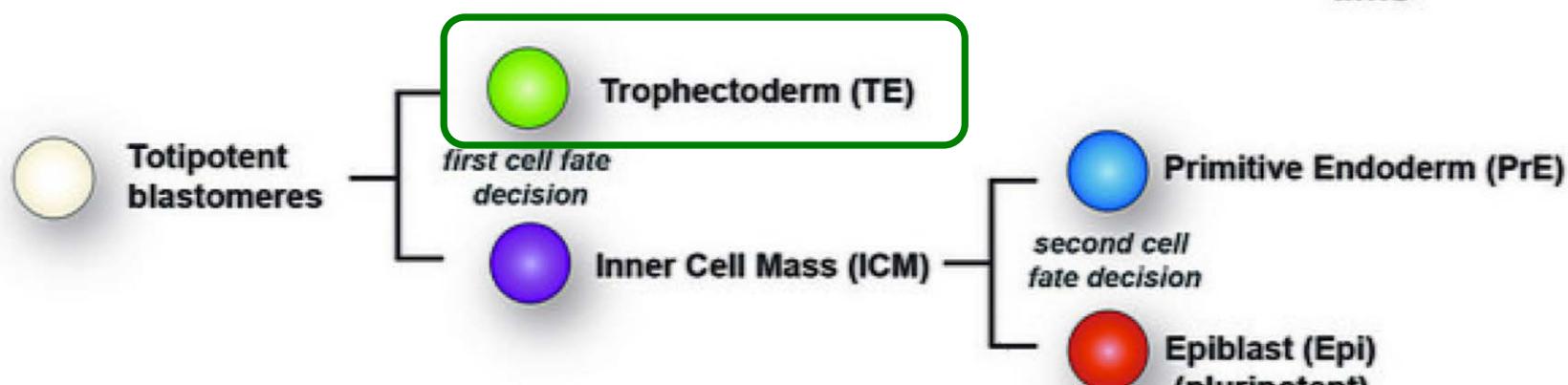
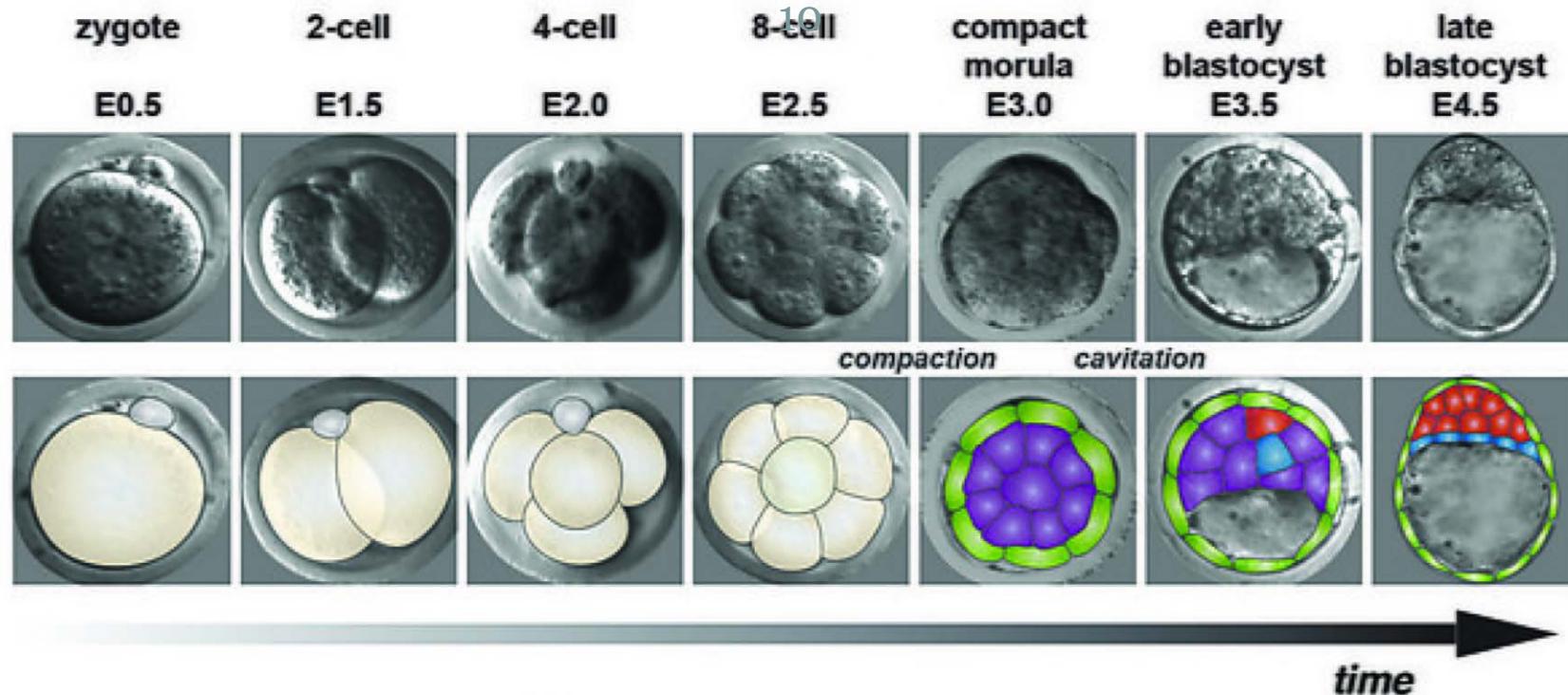
胎盤の構造



種々のタイプの 双生児における 胎膜の発生

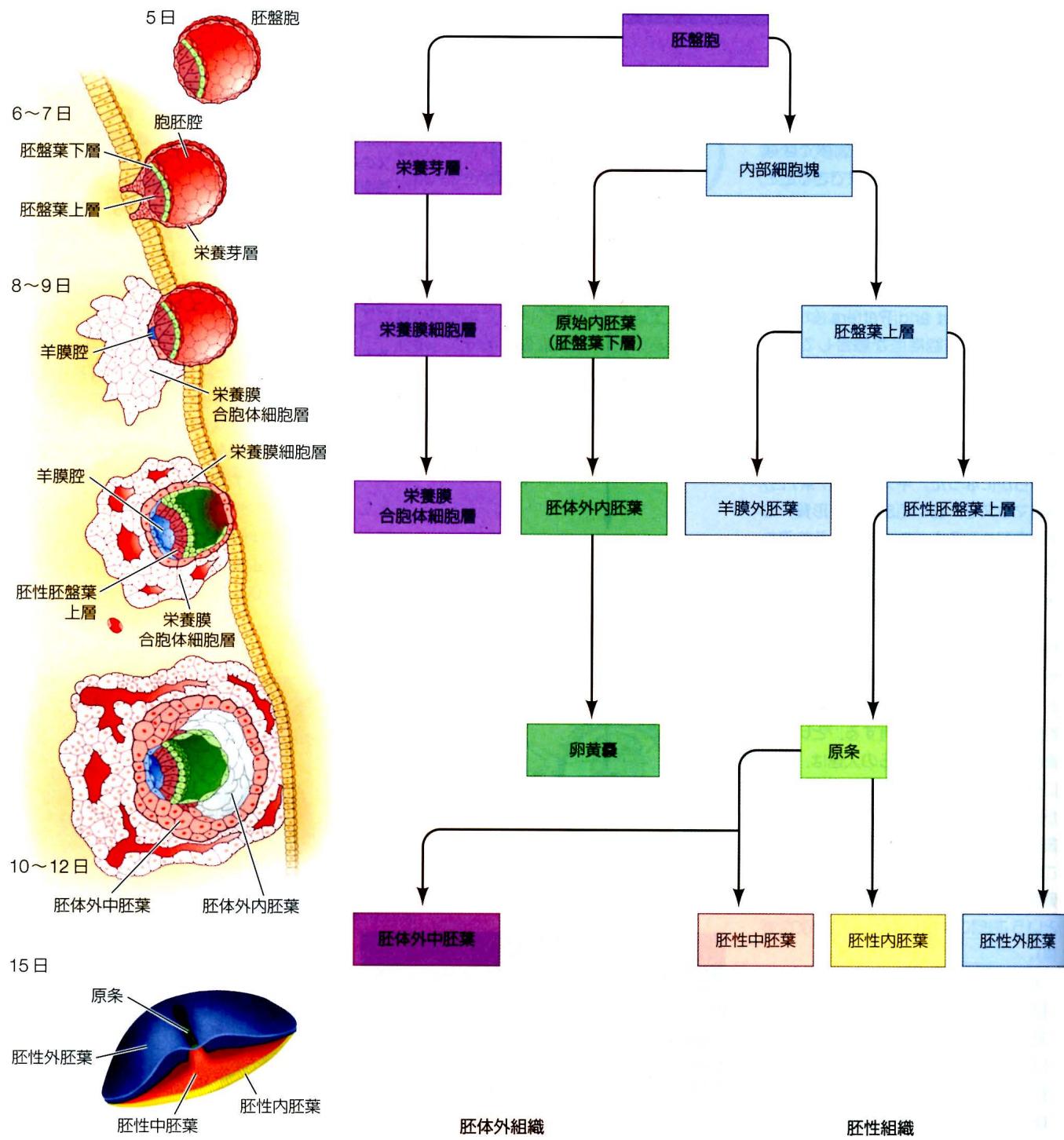


マウスの初期発生



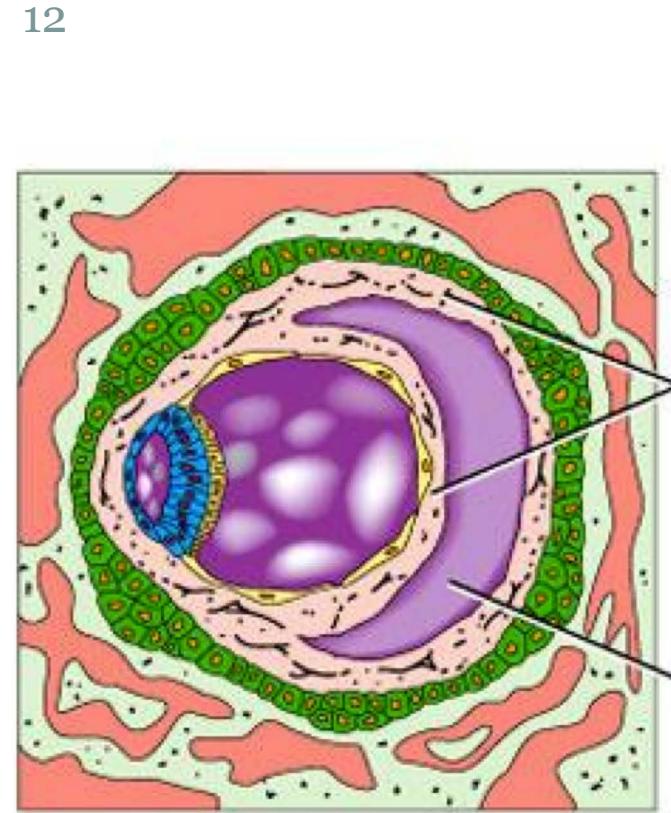
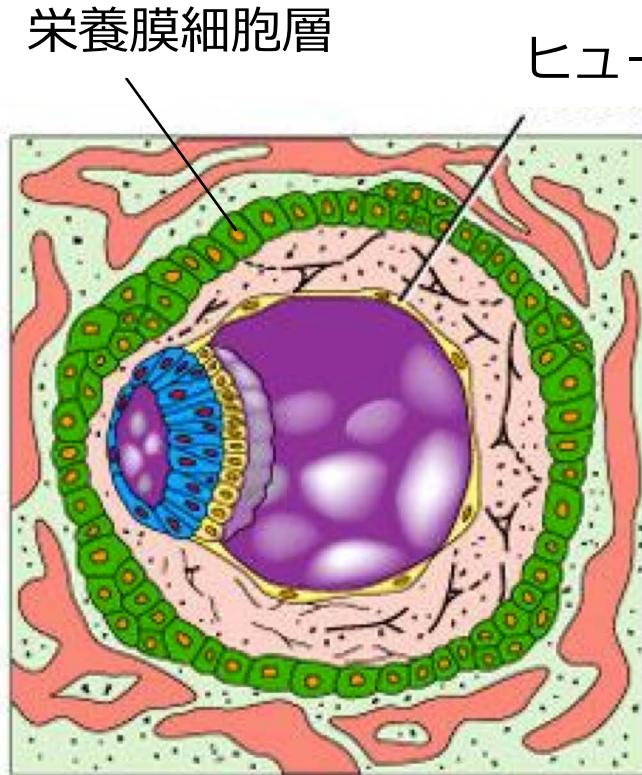
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center™

着床～ 胎盤の形成



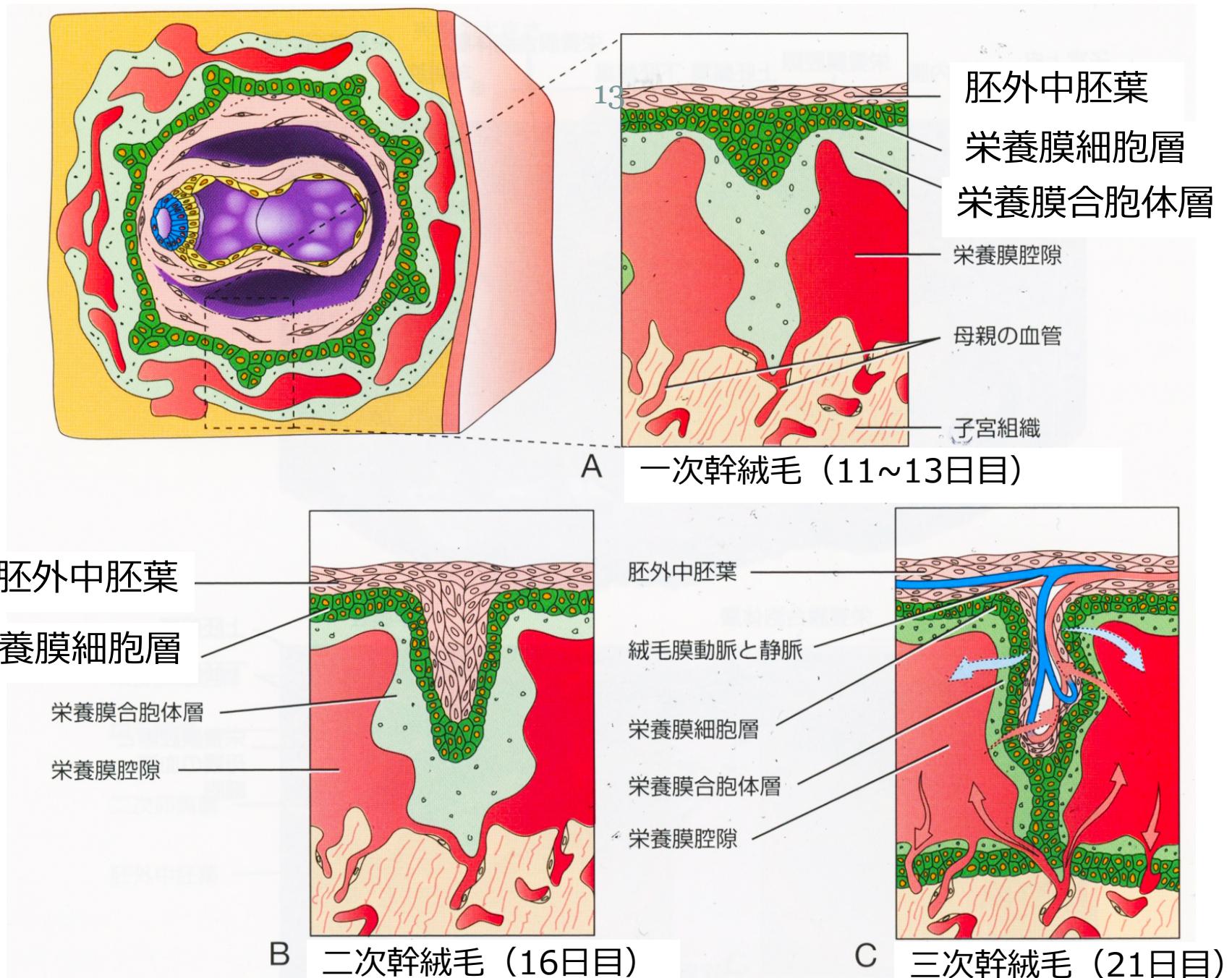
ギルバート発生生物学より

11-13日：胚外中胚葉形成

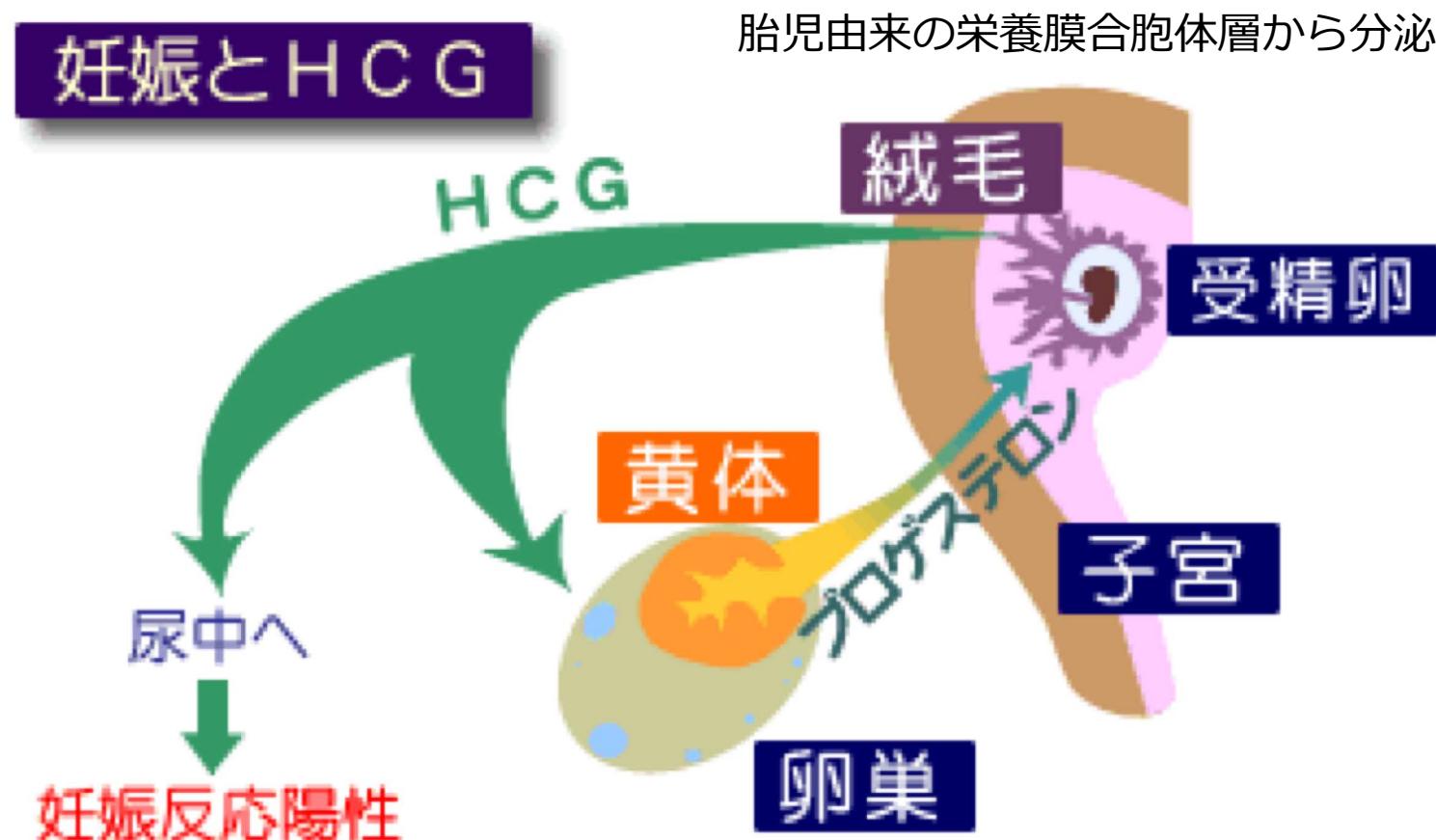


ラーセン人体発生学 図2-4

絨毛の形成

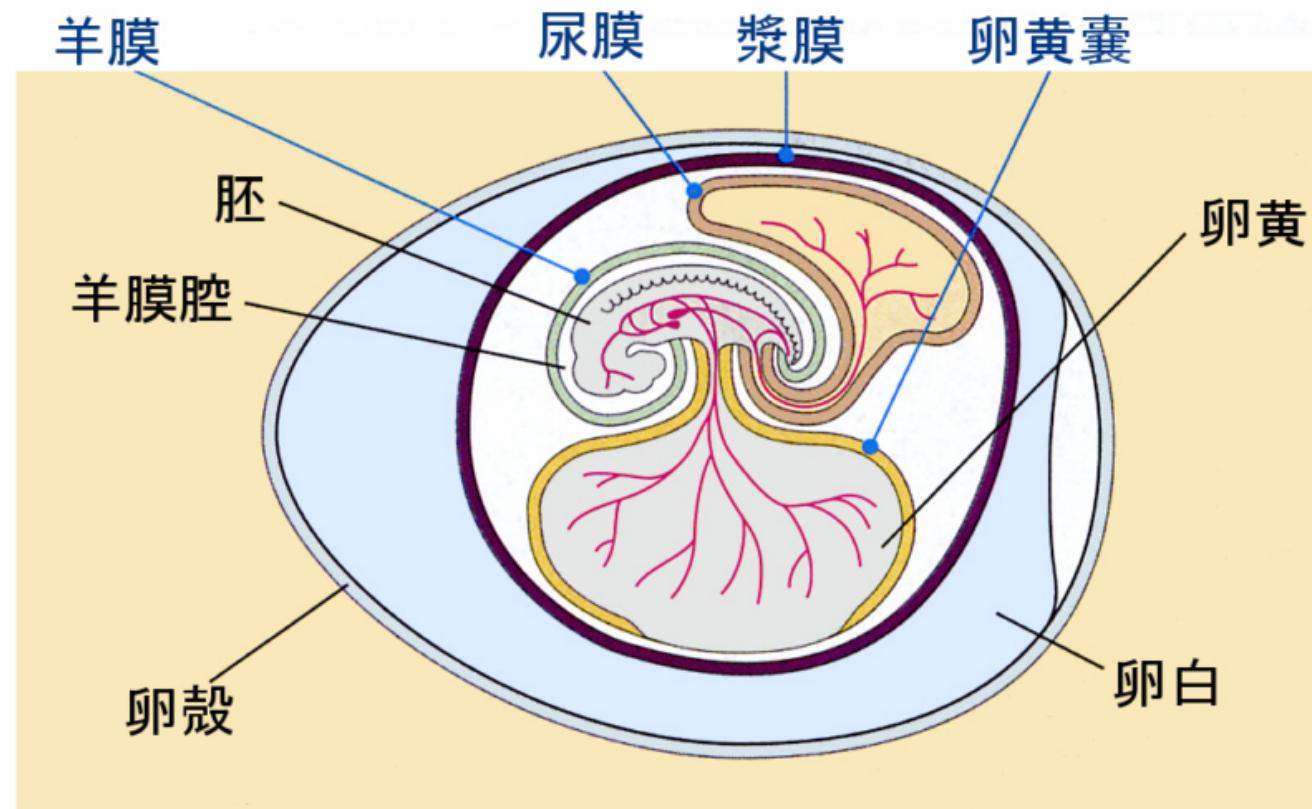


ヒト絨毛性ゴナドトロピンホルモン(hCG)

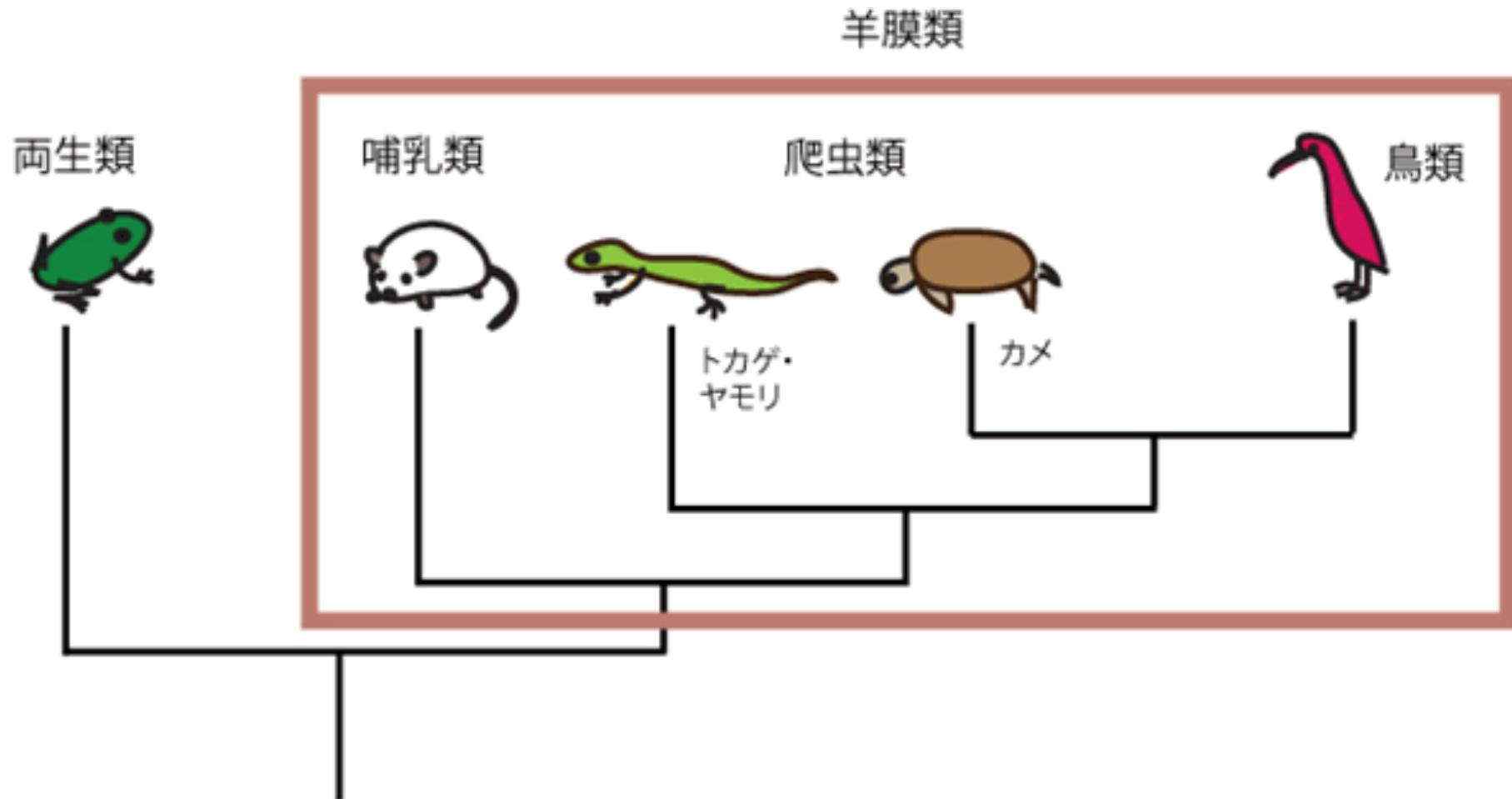


胎児を包む膜：羊膜類では基本的に同じ

乾燥を防ぐ 排泄物処理 呼吸 栄養攝取



羊膜類の進化



胎盤の生物多様性



哺乳類の祖先

単孔類(カモノハシなど)

有袋類(コアラなど)

- 卵を産む。
- 卵を産む管と尿管と肛門は全て1つの管(単孔)。
- 未熟な状態で胎児を産み、育児のう(袋)で育てる。
- 産道と尿管は1つの管。

有胎盤類

- 子宮の中で胎盤を介して胎児を育てる。
- 産道は他から独立。



胎生になることによって、母と共に移動出来るようになり、胎盤をもつことによって、胎児に充分な栄養を与えるようになった。

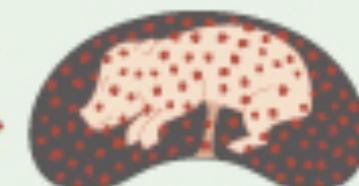
イヌ、ネコ



帯状胎盤

羊膜の中央を帯状に一周する。

ウマ、ブタ



散在性胎盤

子宮内の全体に形成される。

ウシ、ヤギ



叢毛性多胎盤

羊膜に小さな胎盤が分布する。

ヒト、マウス



盤状胎盤

子宮の一部に丸く盤状に形成される。

第7章のまとめ

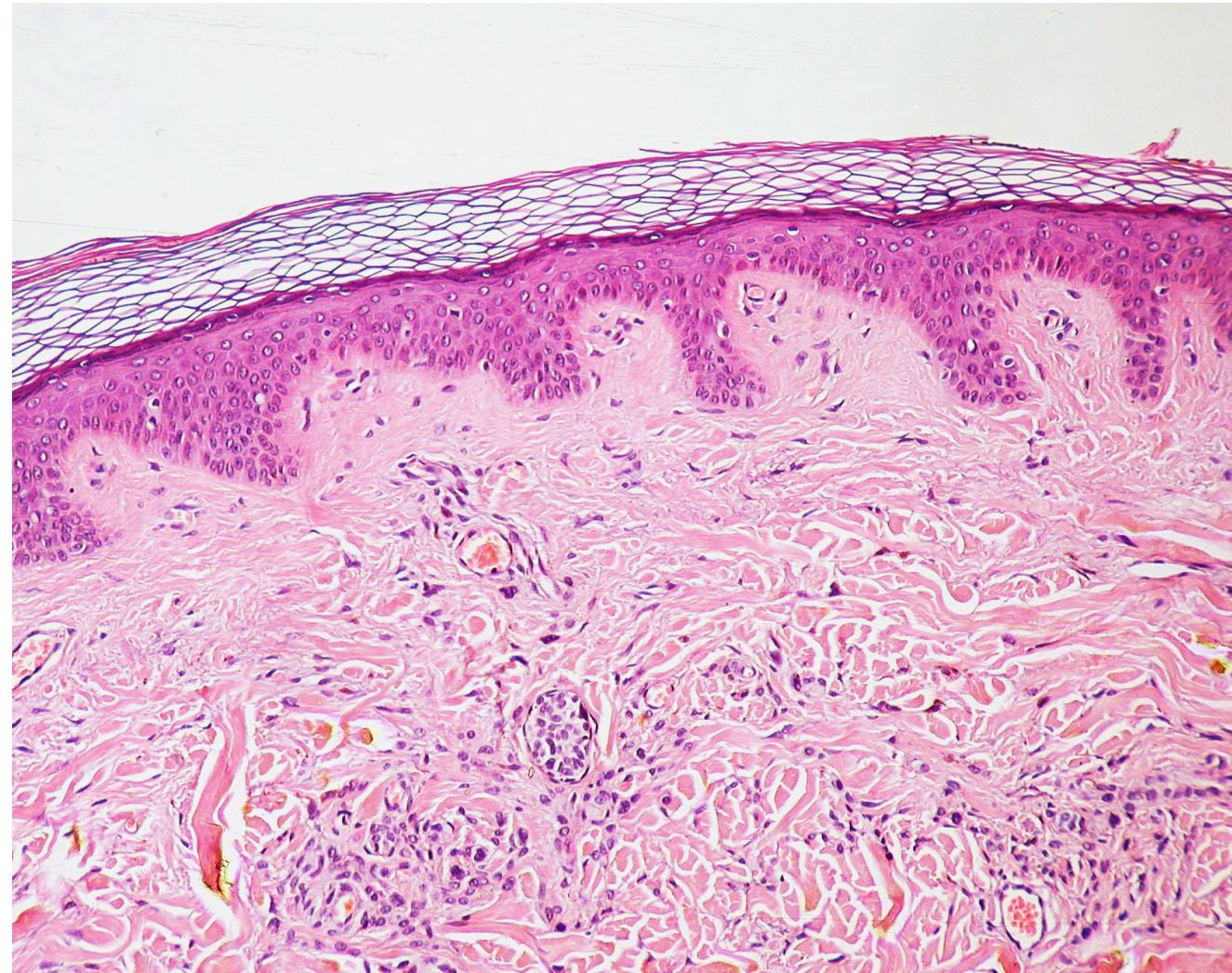


- 皮膚 = 表皮 (外胚葉由来) + 真皮 (中胚葉由来)
- 表皮 epidermis
 - 基底層には幹細胞が含まれる
 - メラノサイト (神経堤由来)
 - メルケル細胞 (神経堤由来)
 - ランゲルハンス細胞 (骨髓由来)
- 真皮 dermis
 - 血管、神経、筋線維束、感覚装置等を含む
- 表皮腺 (汗腺sweat gland、乳腺等mammary gland)
- 齒牙 tooth bud
 - エナメル質 = 外胚葉由来のエナメル芽細胞により産生
 - 象牙質 = 神経堤由来の象牙芽細胞により産生

皮膚 = 表皮 + 真皮

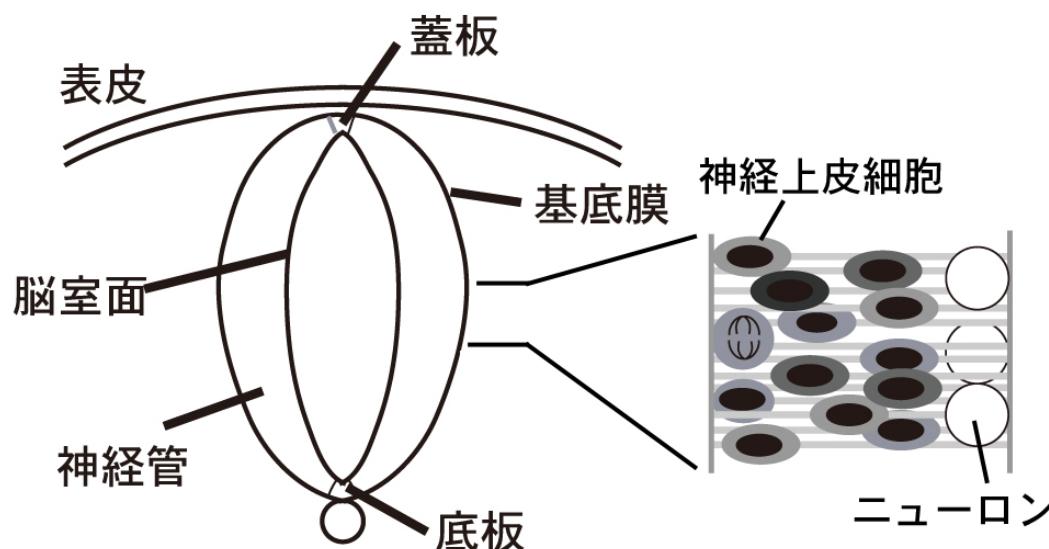
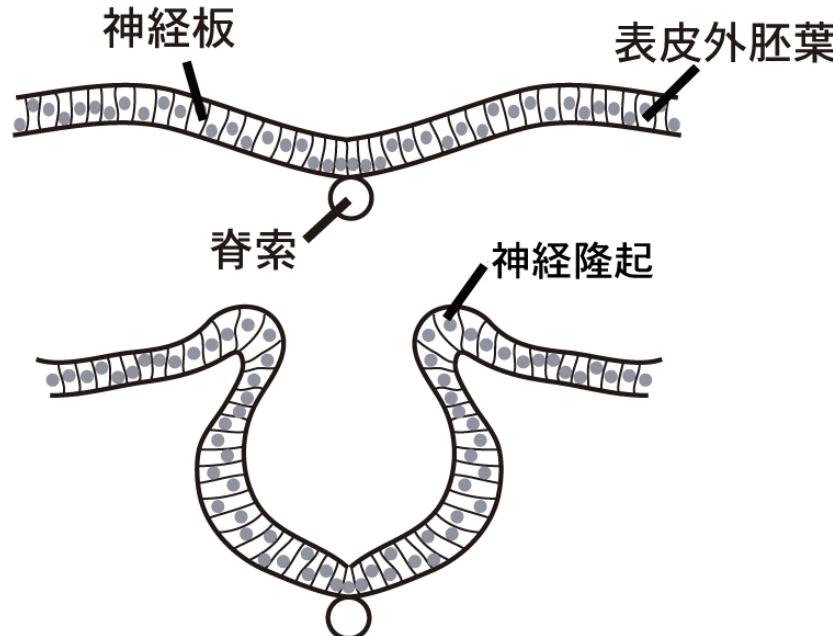
表皮
(外胚葉由来)

真皮
(中胚葉由来)



Wikipedia; Integumentary system

表皮は外胚葉由来



脳科学辞典「神経管」

外胚葉から原始表皮への分化

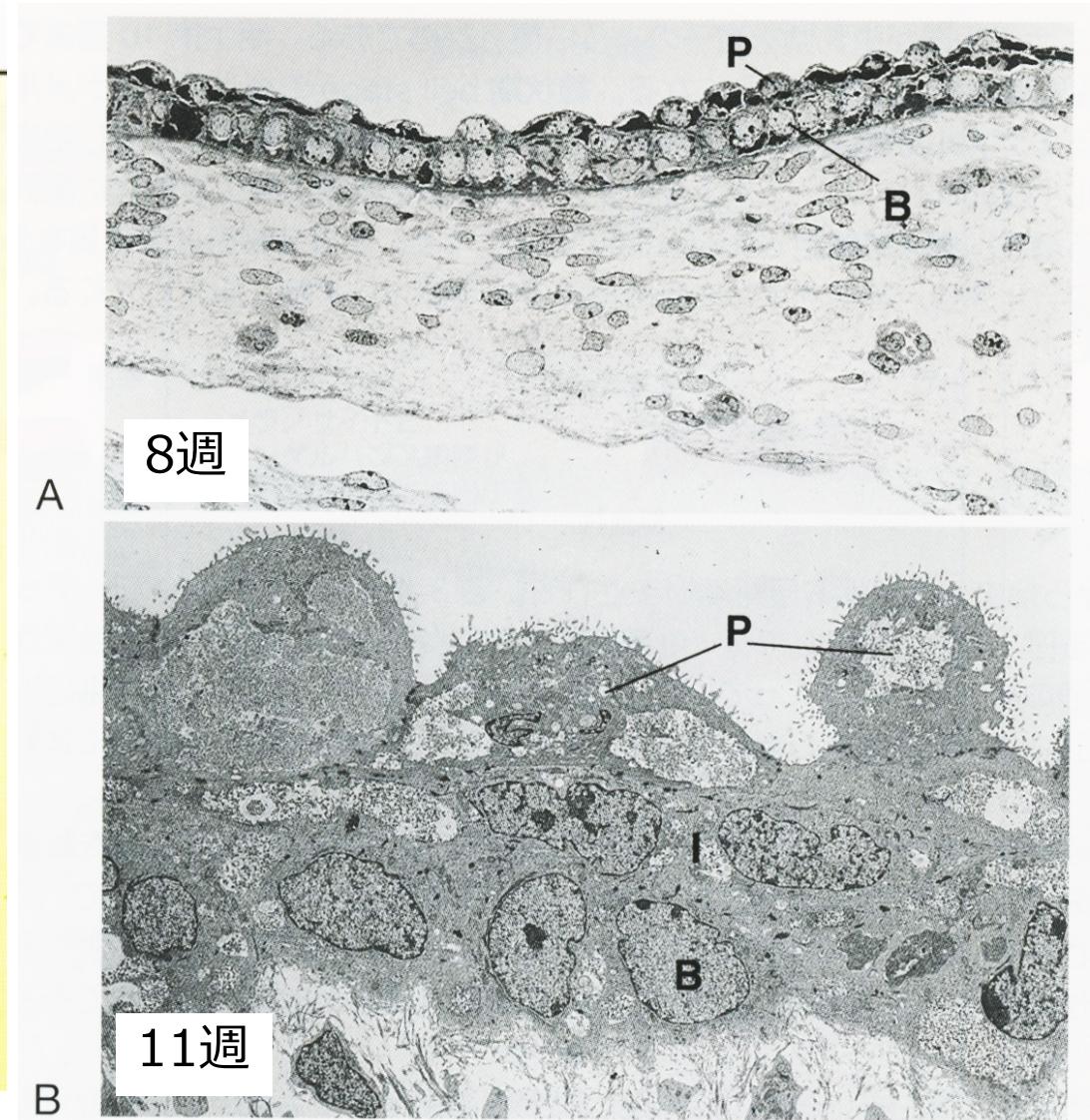
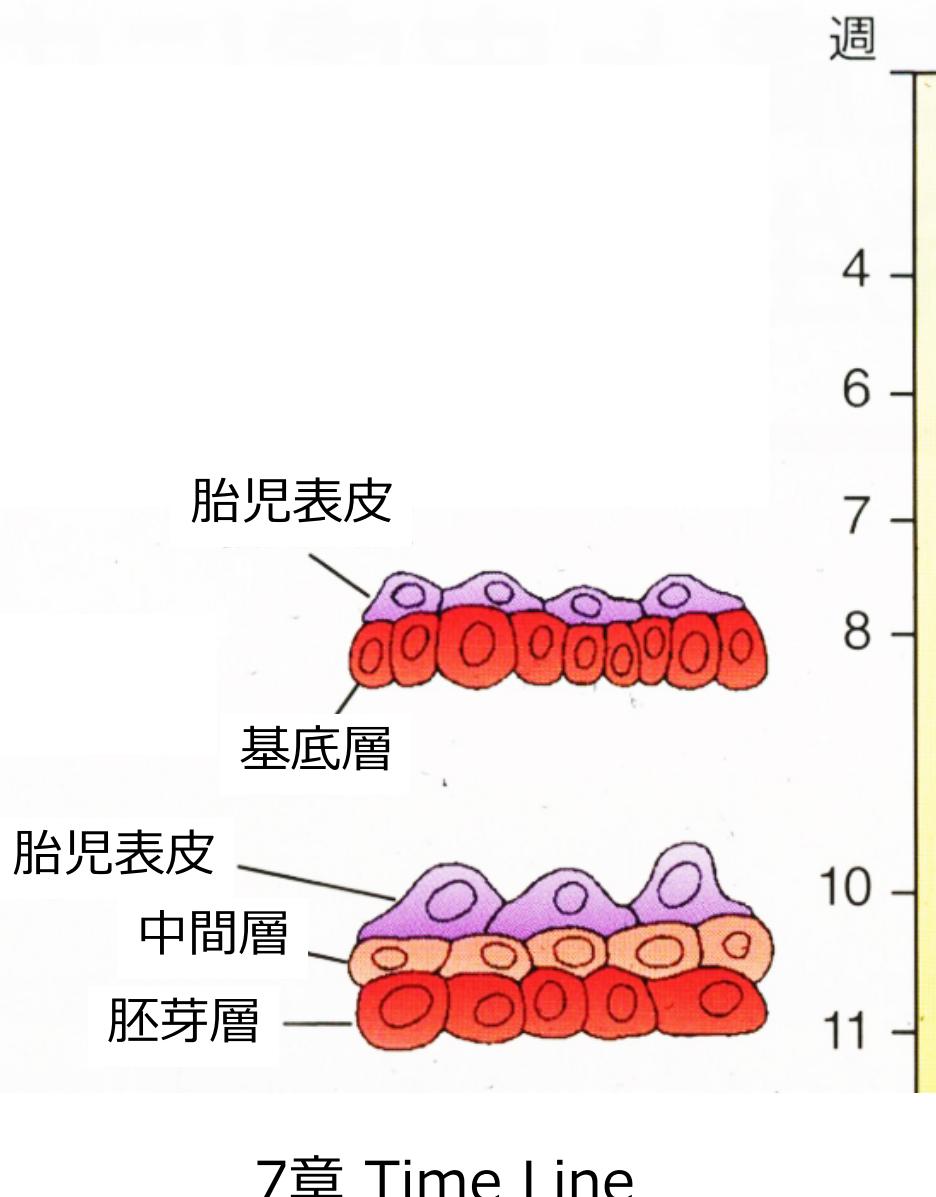


図7-2 P: 胎児表皮、I: 中間層
B: 基底層 (\rightarrow 胚芽層 ; 幹細胞)

成熟した表皮の分化

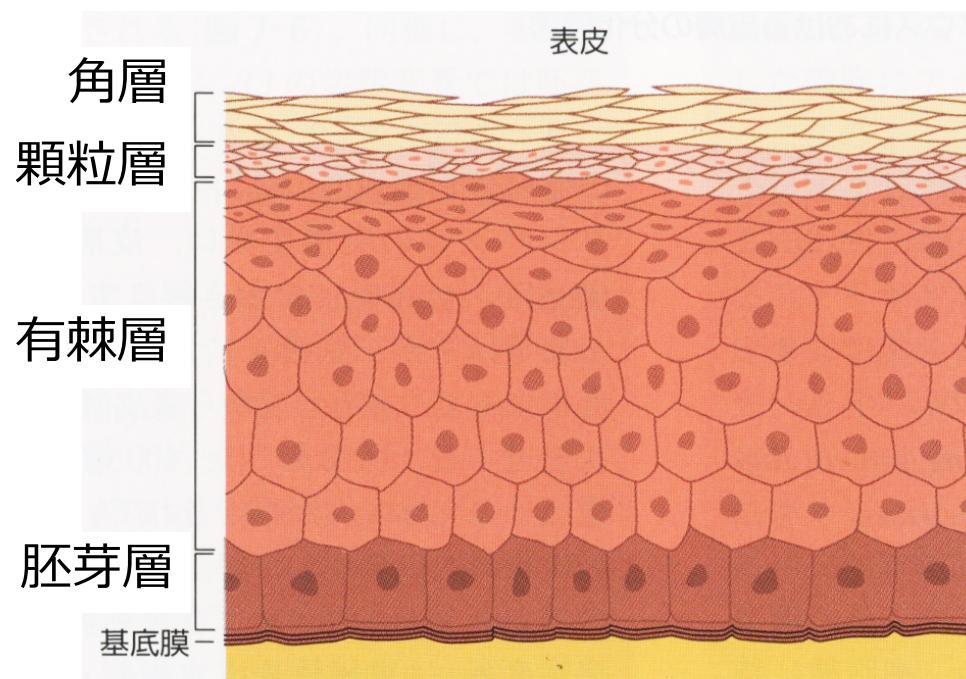
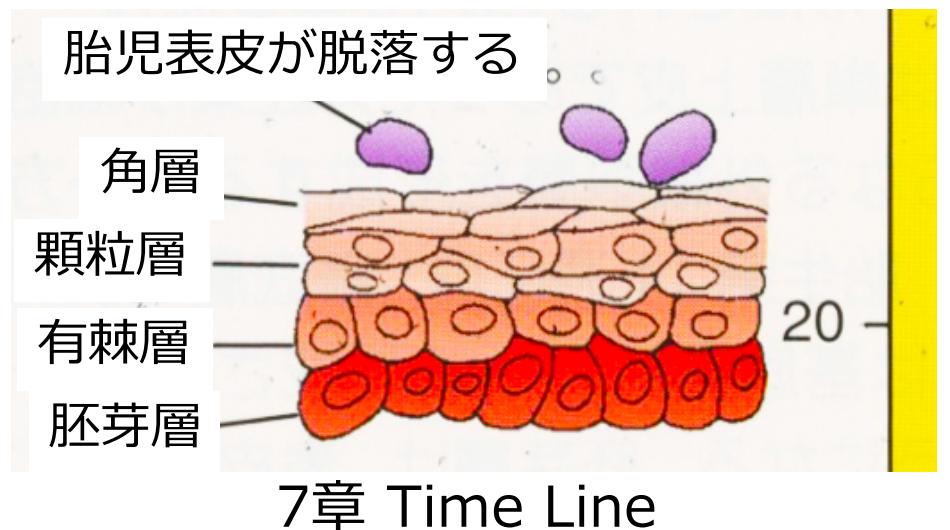


図7-4

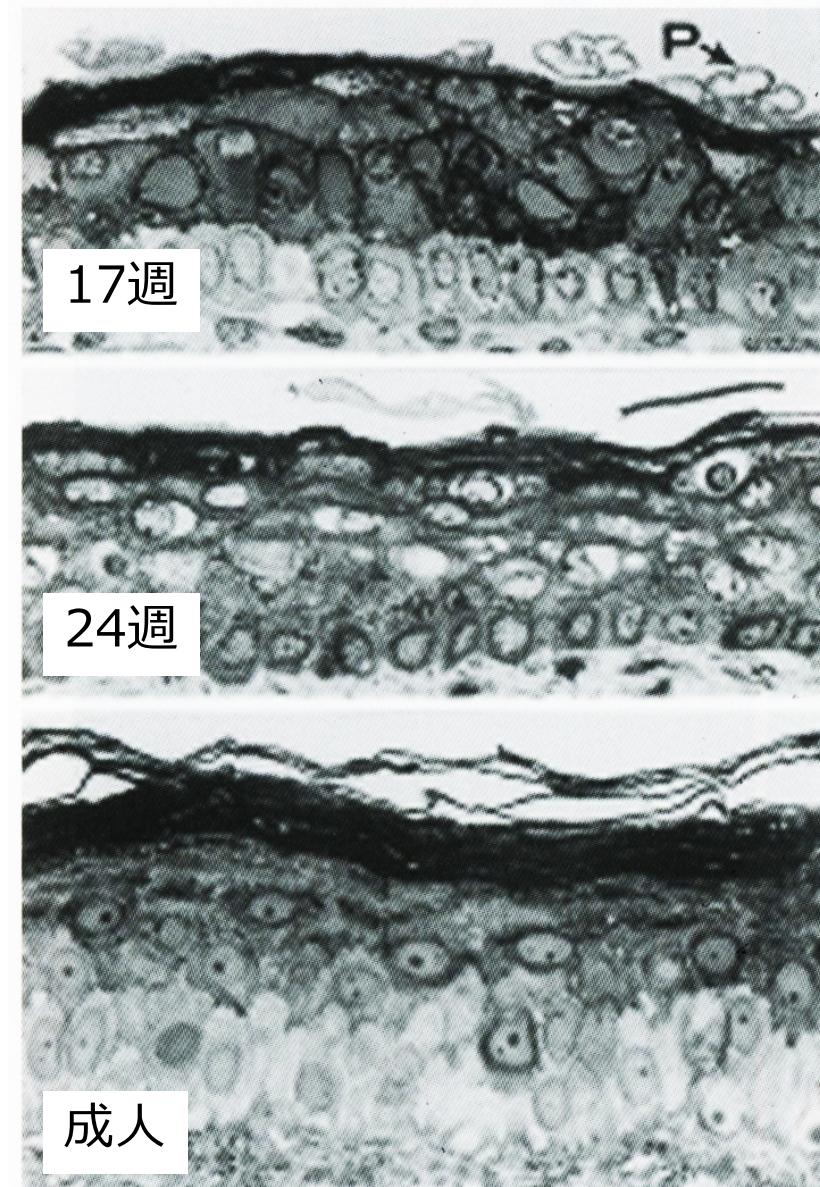


図7-3 P: 胎児表皮

メラノサイトは神経堤由来



皮膚(矢頭)および毛根(矢印)に含まれるメラノサイト。論文(Pietri et al., Dev Biol, 2003)より。

表皮における特異化細胞

メラノサイト
：神経堤細胞由来

メルケル細胞
：神経堤細胞由来

ランゲルハンス細胞
：骨髓由来

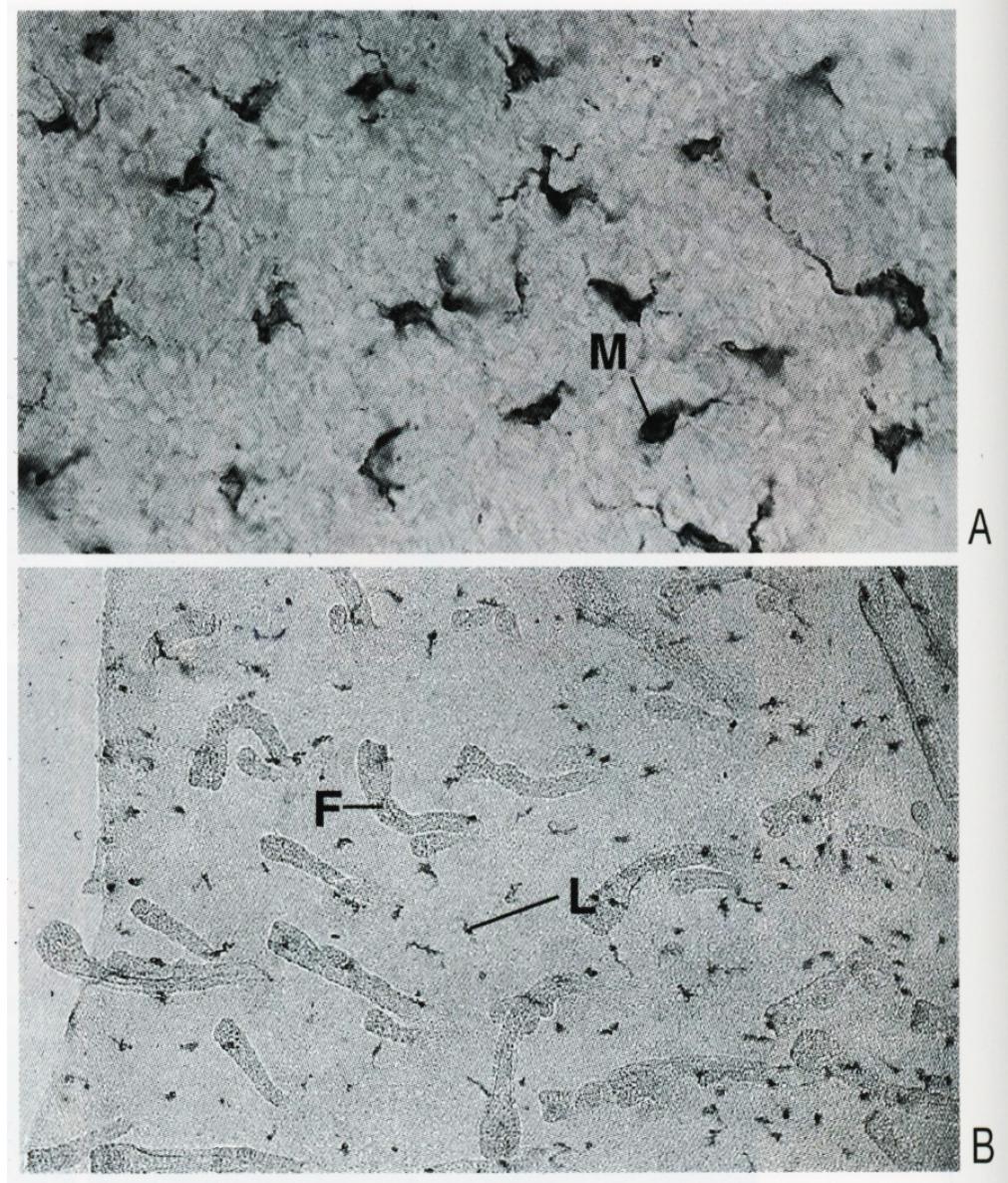


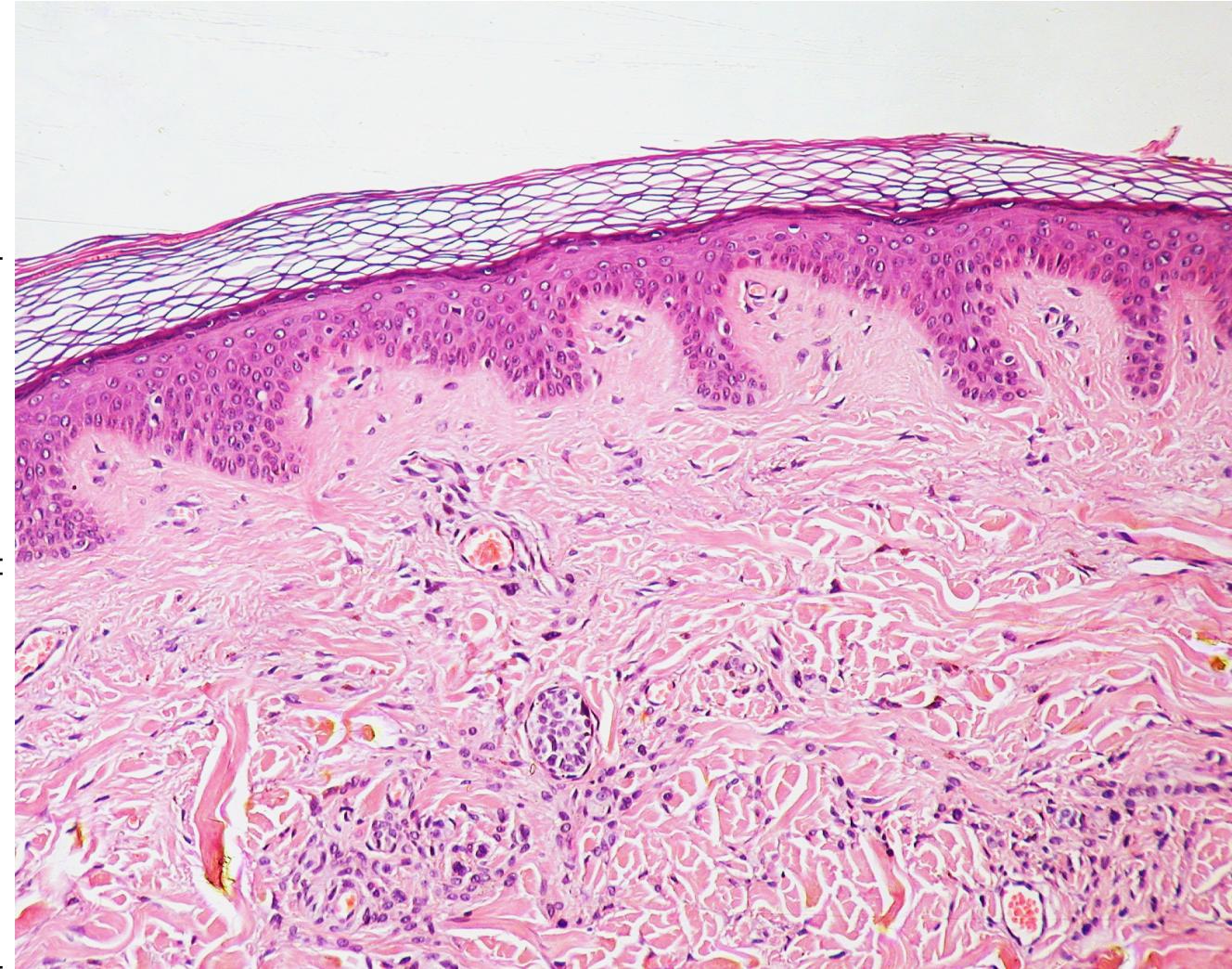
図7-2

M: メラノサイト
L: ランゲルハンス細胞

皮膚 = 表皮 + 真皮

表皮
(外胚葉由來)

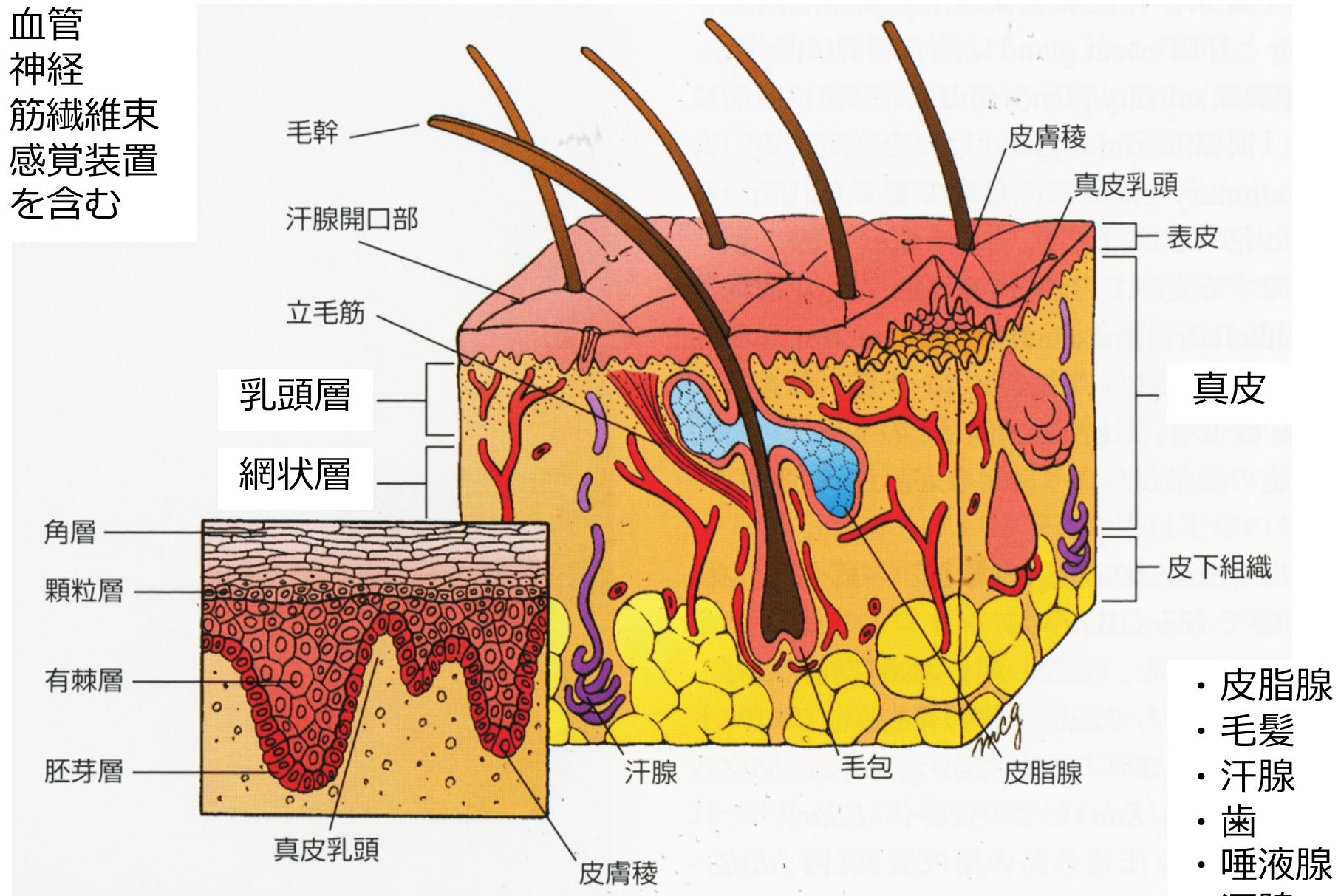
真皮
(中胚葉由來)



Wikipedia; Integumentary system

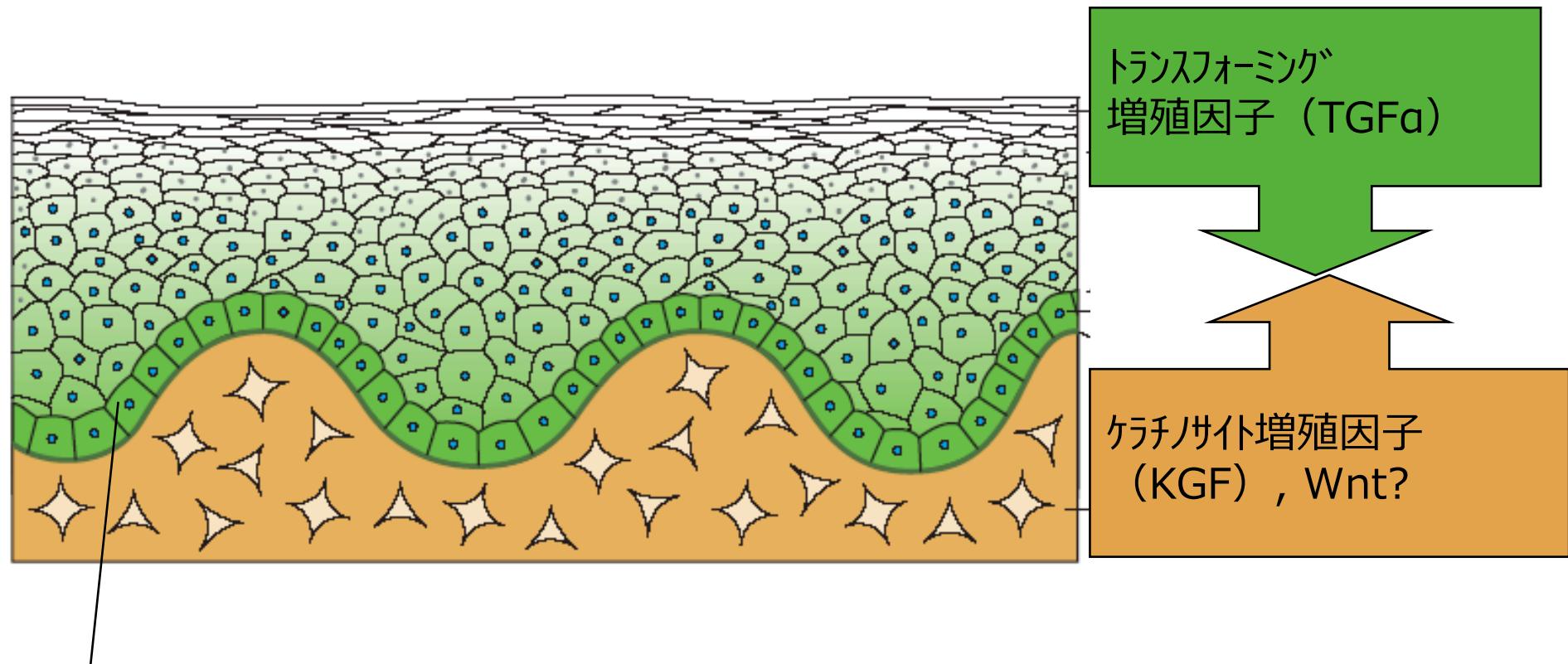
真皮と皮膚付属構造物

血管
神経
筋繊維束
感覚装置
を含む



ラーセン人体発生学 図7-8

表皮の基底層（胚芽層）に幹細胞が存在する



基底層細胞：約10%が幹細胞

エッセンシャル発生生物学より

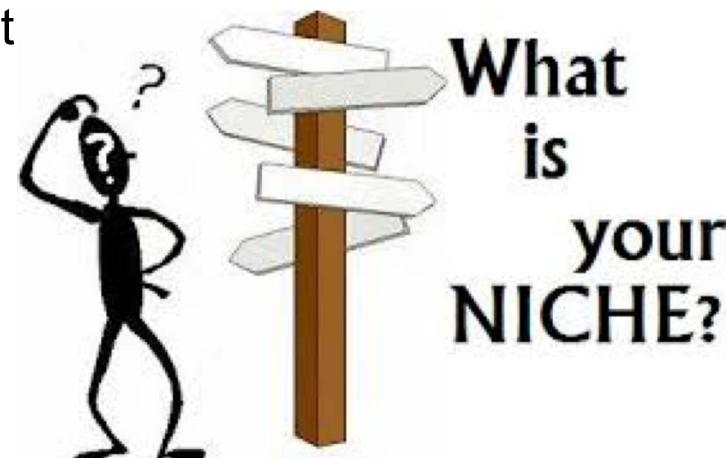
幹細胞はどうやって維持されるか？



住宅雑記帳
玄関のニッチ



Madagascar Forest



Surviving after collegeより

表皮の幹細胞「ニッチ」

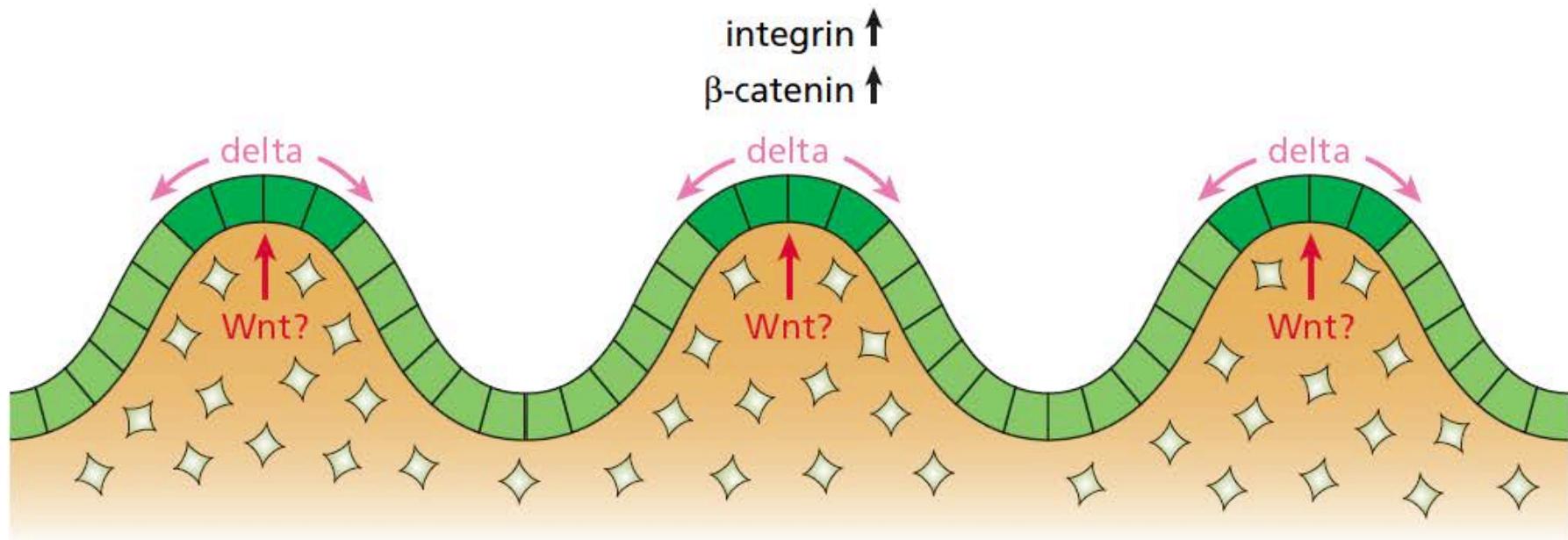
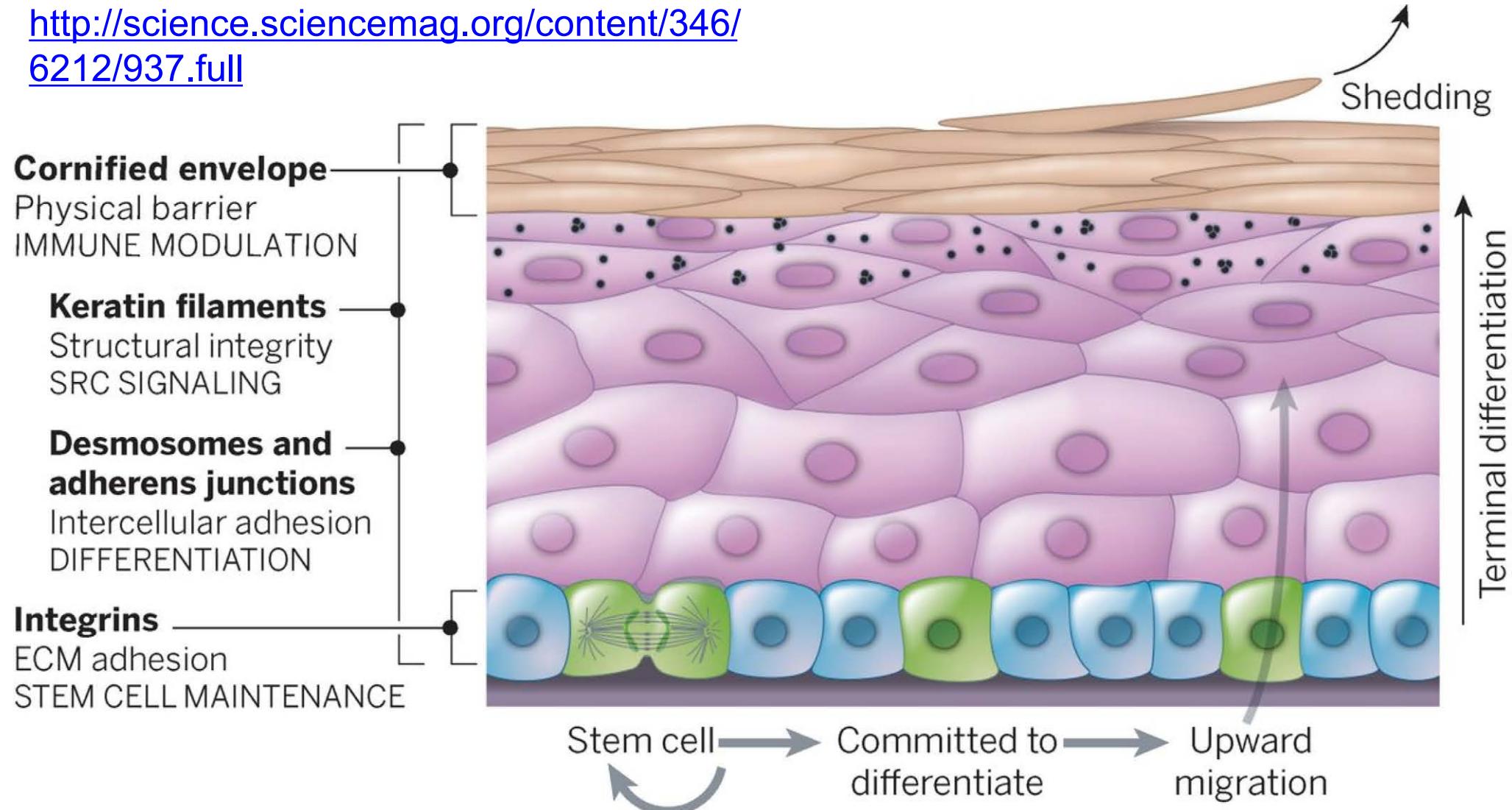


Fig. 13.9 The stem cell niche in the epidermis. Signals from the dermis, probably including Wnt, maintain groups of stem cells. The signals increase the level of $\beta 1$ -integrin, which causes the stem cells to remain as a small cluster. The stem cells display delta-1 on their surfaces, thereby repressing the surrounding cells from stem cell behavior.

エッセンシャル発生生物学より

皮膚の幹細胞からの分化

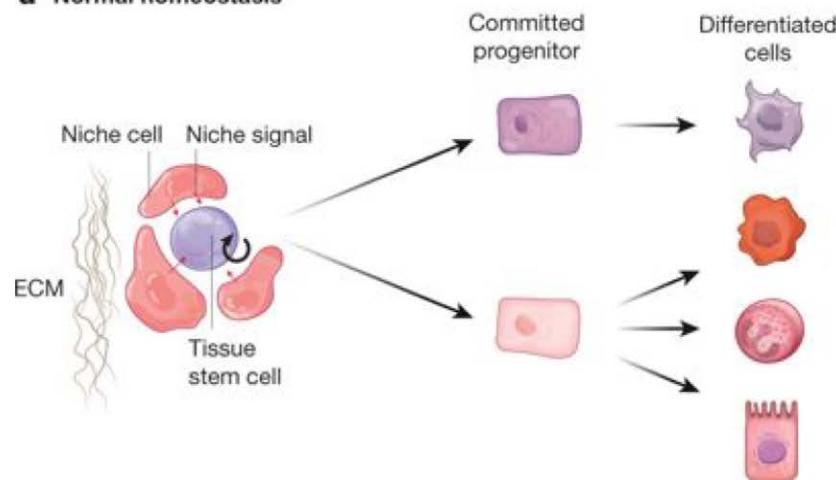
<http://science.sciencemag.org/content/346/6212/937.full>



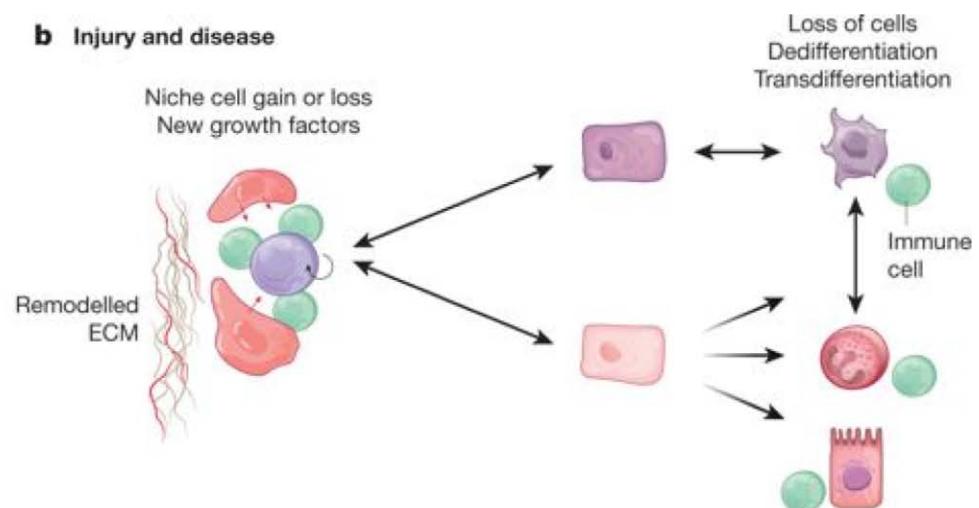
ラーセン人体発生学 図7-4も参照

皮膚の再生や老化に幹細胞が重要

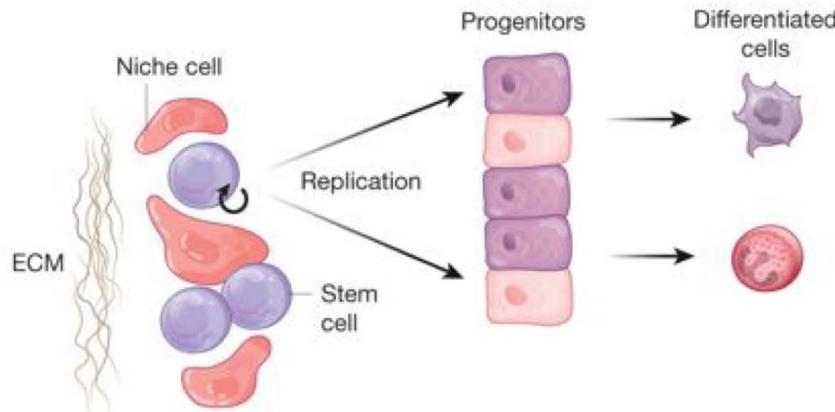
a Normal homeostasis



b Injury and disease

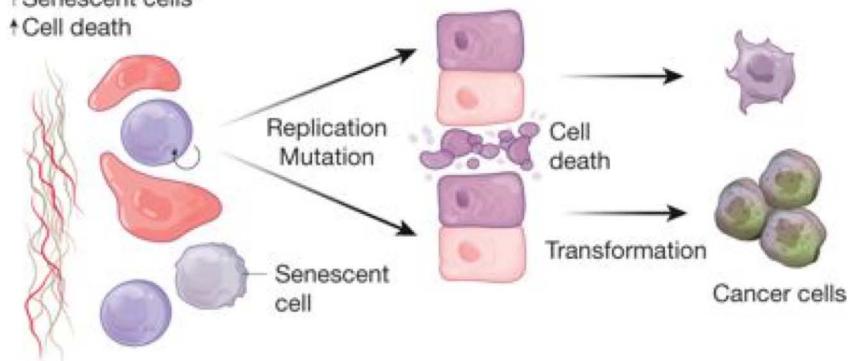


a Young



b Aging

- ↑ Accumulated mutations
- ↓ Metabolic function
- ↓ Replicative capacity
- ↑ Senescent cells
- ↑ Cell death



- Extrinsic
- ↓ Niche signals
- ↑ ECM fibrosis

皮膚に由来する構造物の発生 -毛胞を例に- 上皮間葉相互作用

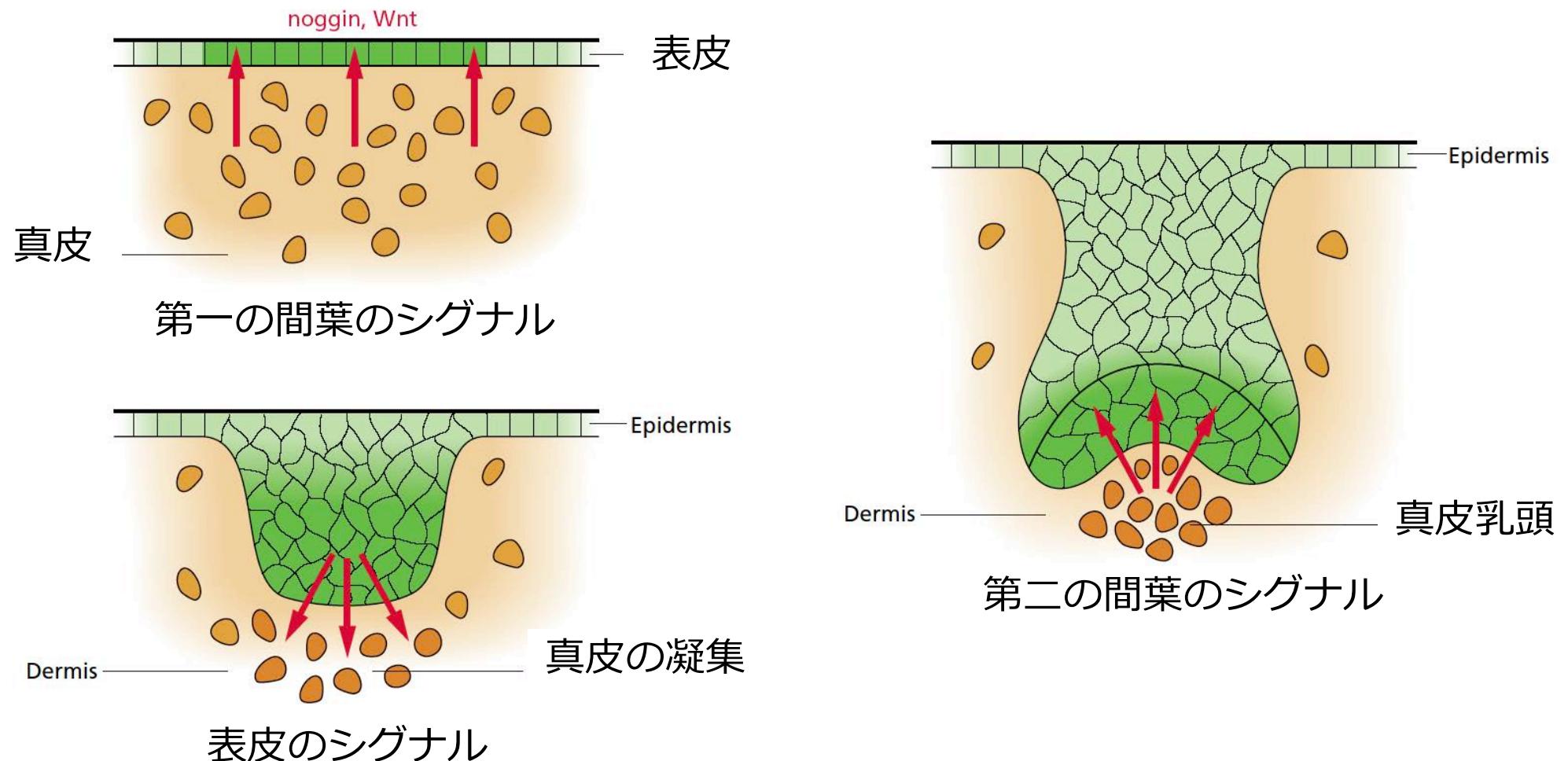
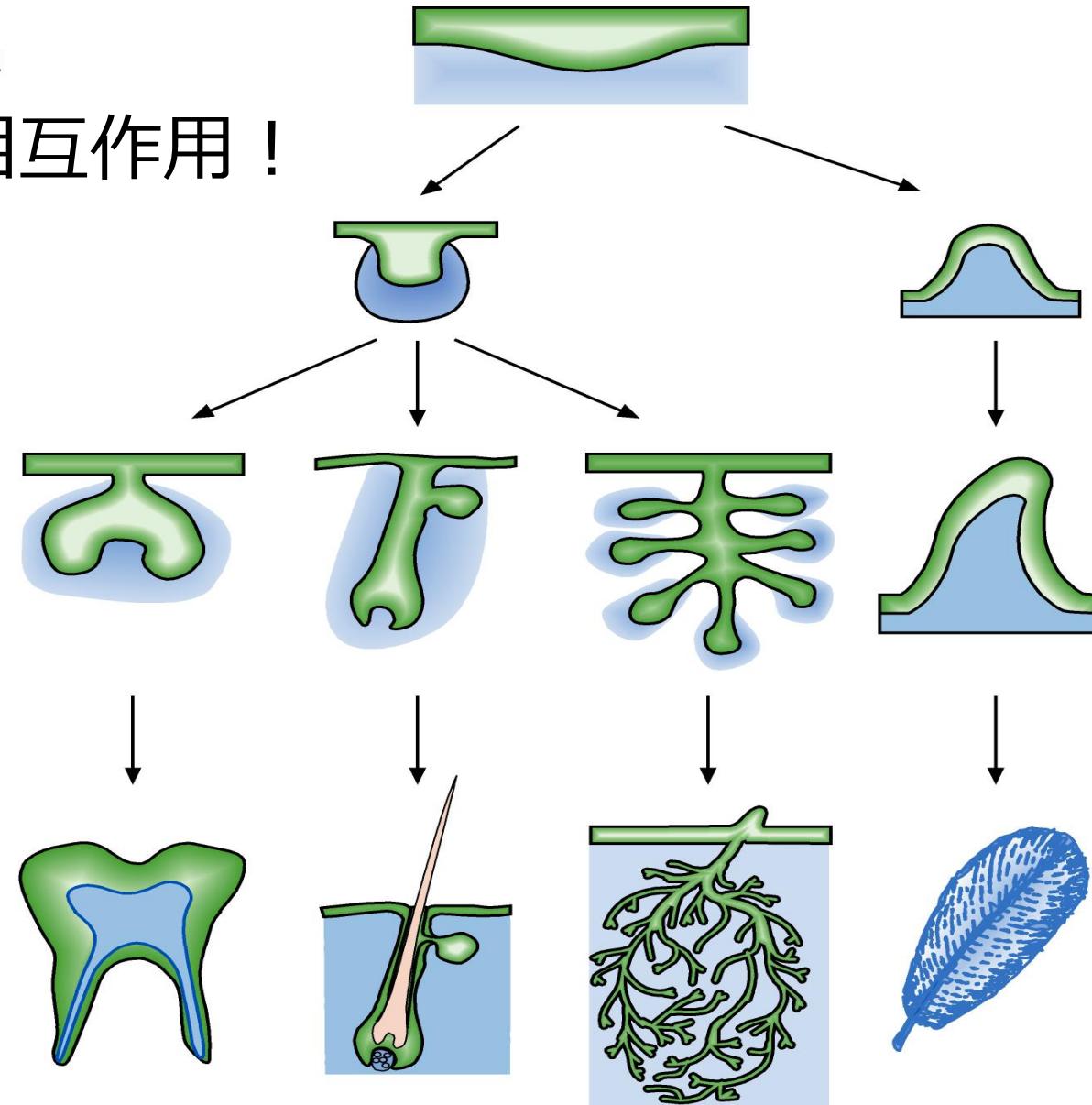


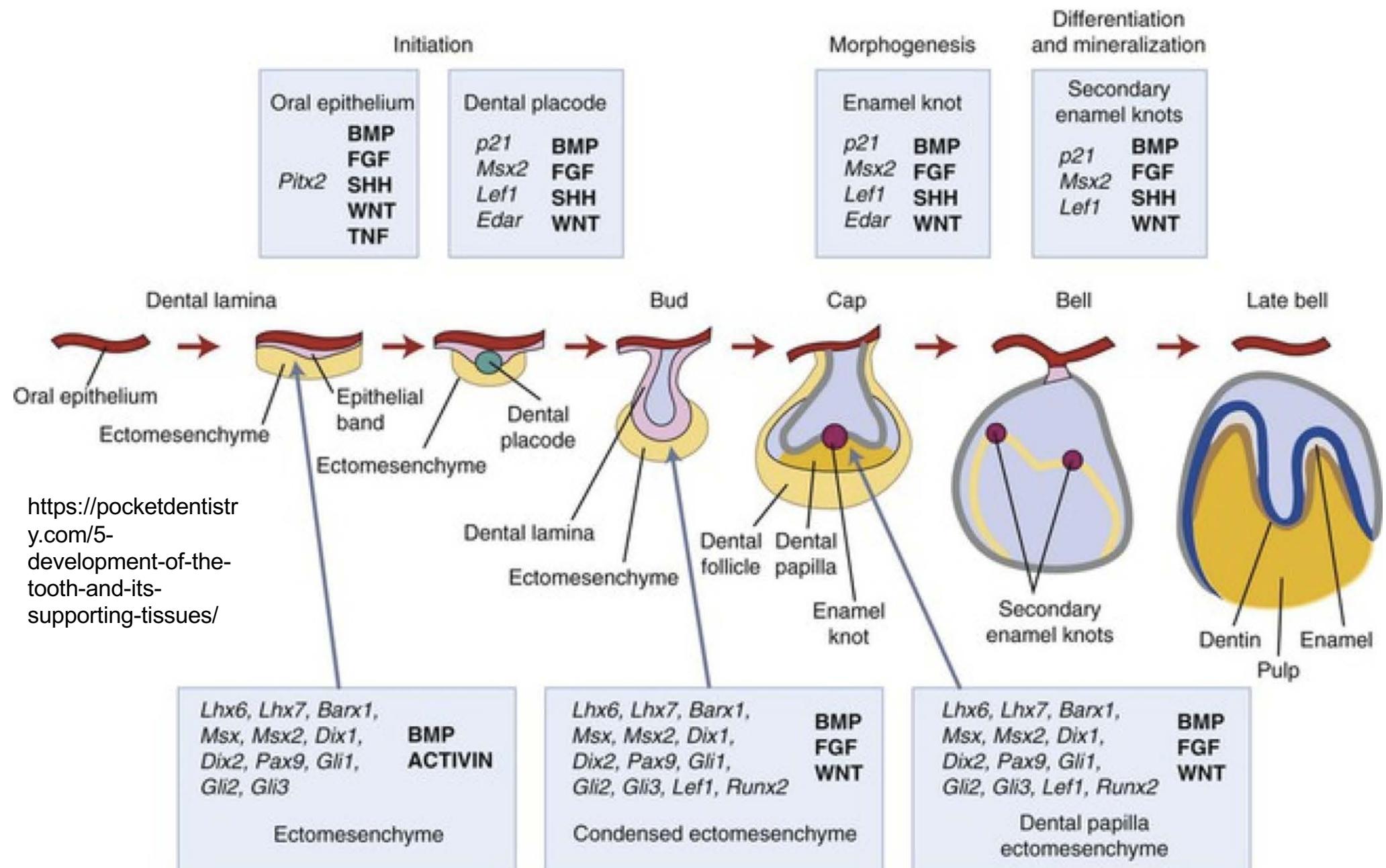
Fig. 13.11 Initial formation of hair follicles. The first phase involves induction by noggin and Wnt from the dermis. This is followed by a signal from the epidermal bud inducing a specialized dermal papilla.

外胚葉由来の皮膚付属器いろいろ

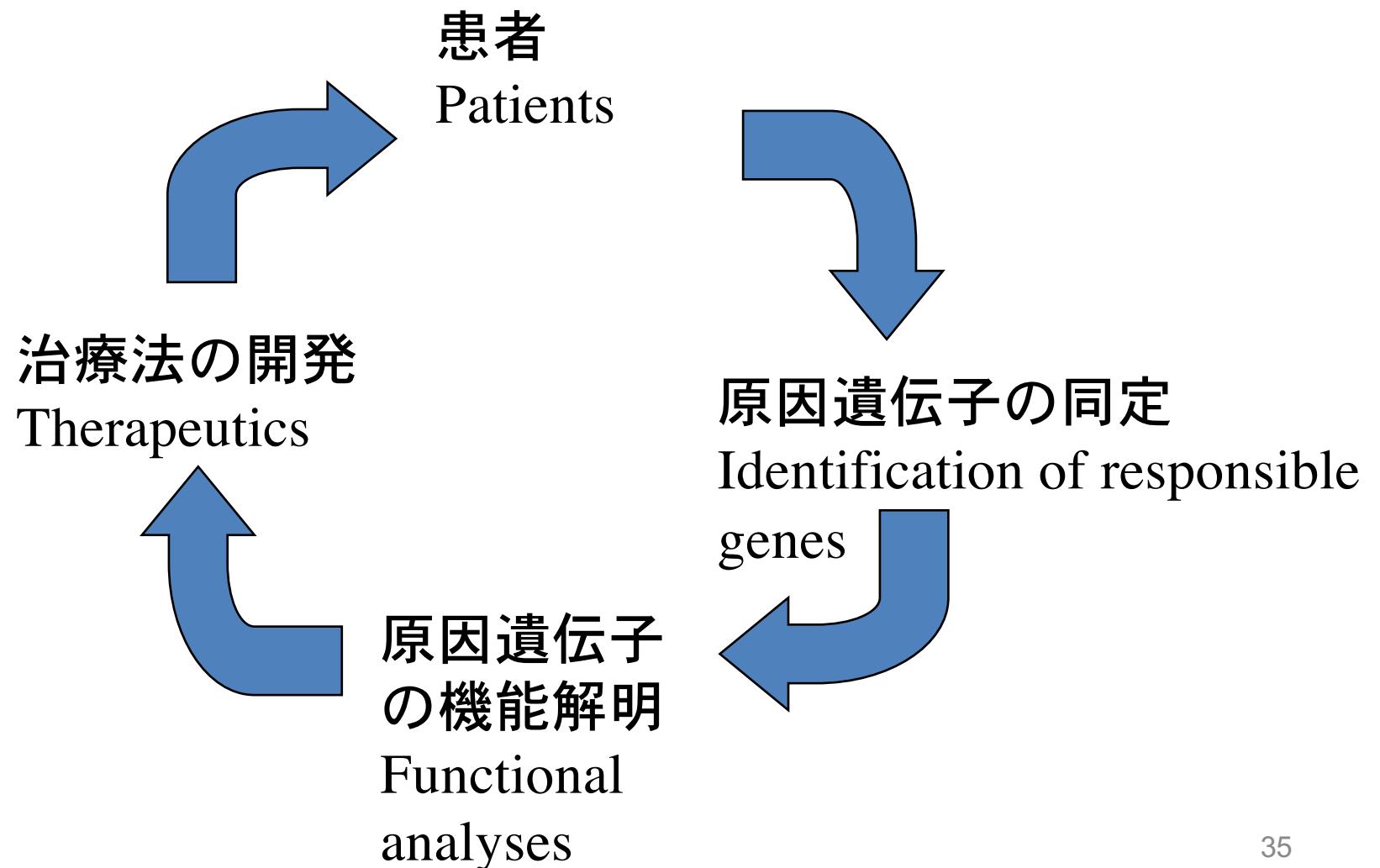
すべて
上皮一間葉相互作用！



歯の発生における上皮一間葉相互作用

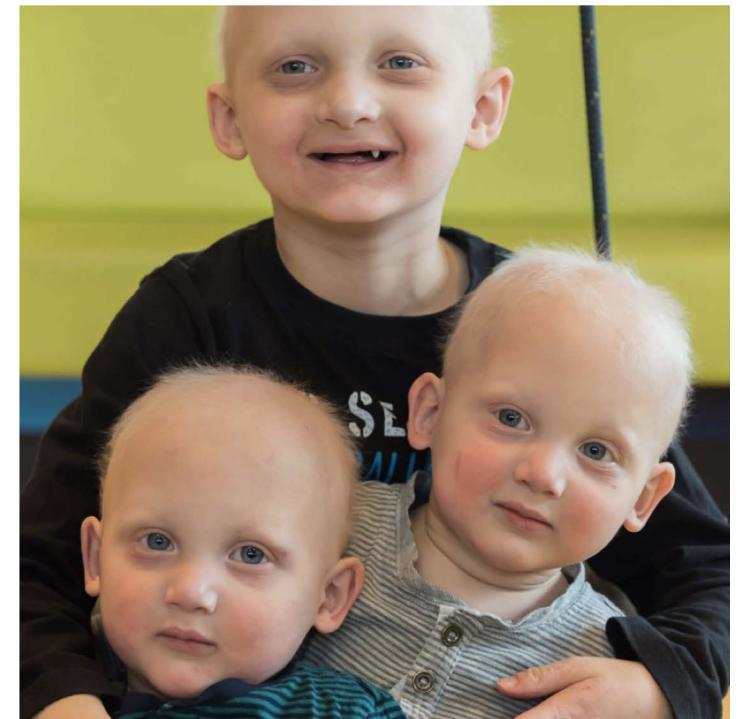


メカニズムの理解から治療へ



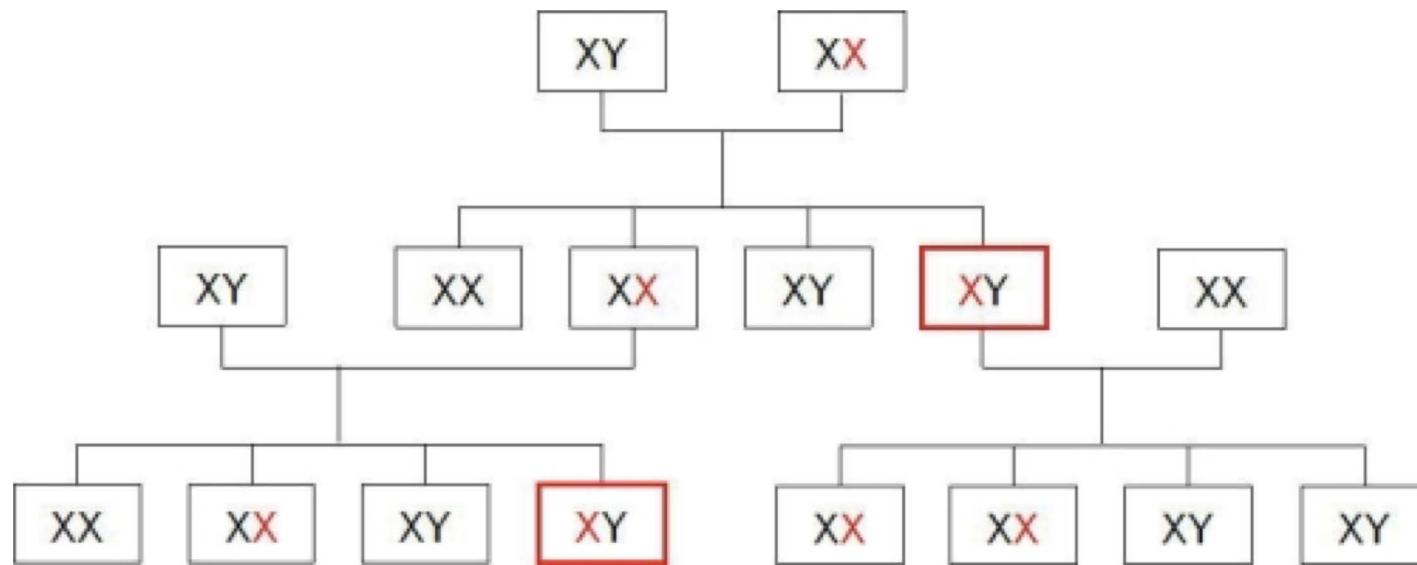
メカニズムの理解から治療へ

- 遺伝性の無汗腺外胚葉異形成症
 - X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED)
 - 歯その他形成異常
 - 毛髪
 - 汗腺：低発汗>体温上昇
 - 唾液腺
 - 涙腺
 - X染色体上に存在する*EDA*遺伝子の変異
 - Ectodysplasin A

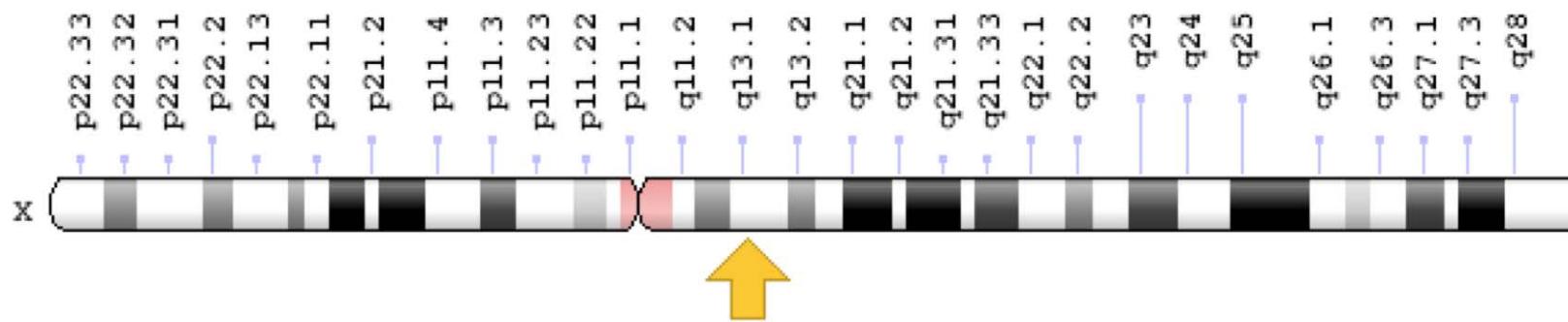


Genetic Literacy Projectのサイトより

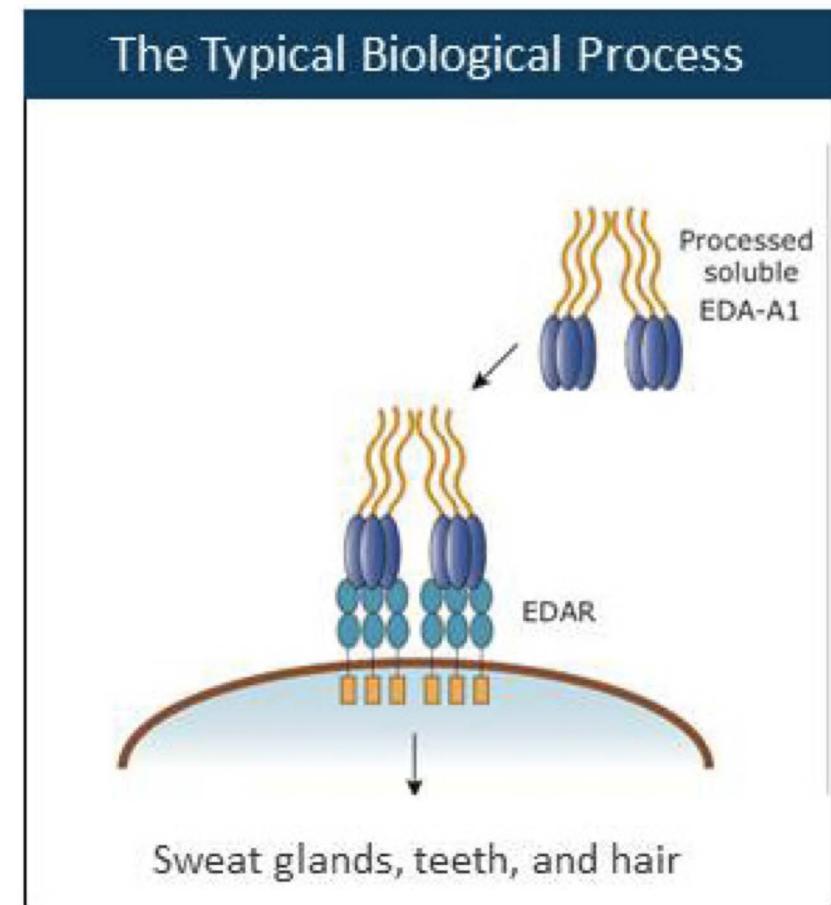
伴性遺伝：X染色体に関係



*EDA*遺伝子座：X染色体上



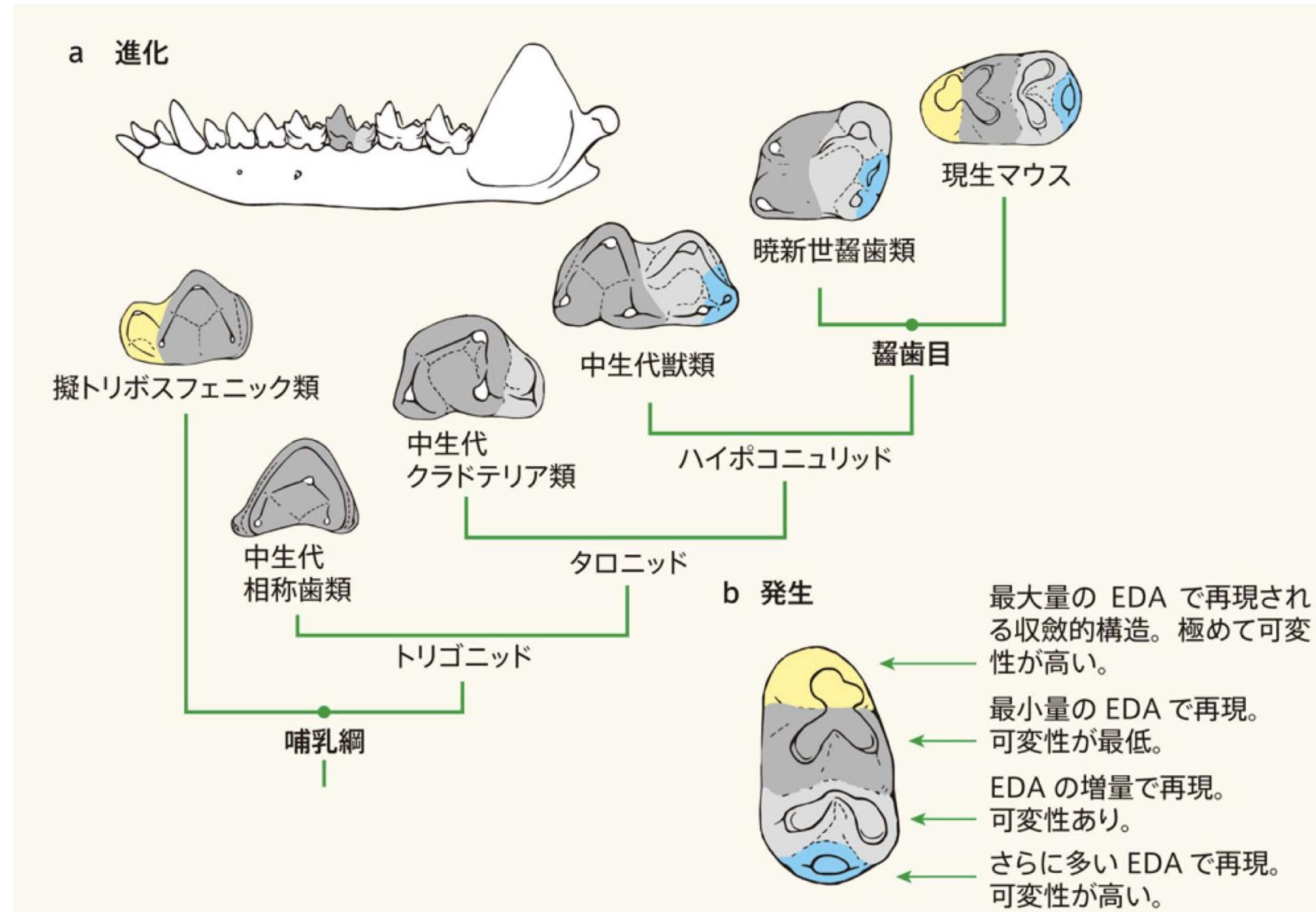
EDAタンパクとEDA受容体



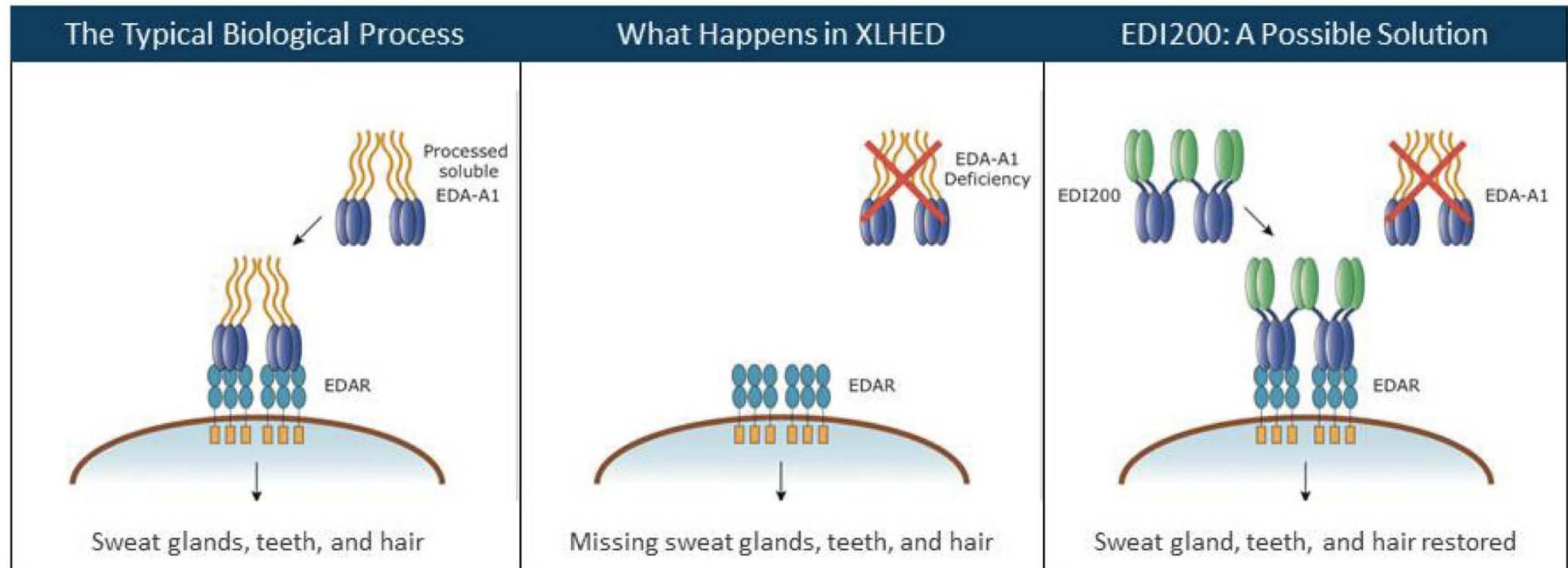
<https://geneticliteracyproject.org/2018/04/25/protein-therapy-in-the-womb-overrides-genetic-glitch-hampering-teeth-development-ability-to-sweat/>

遺伝子の働き方 (板書)

EDAは何をしているのか？

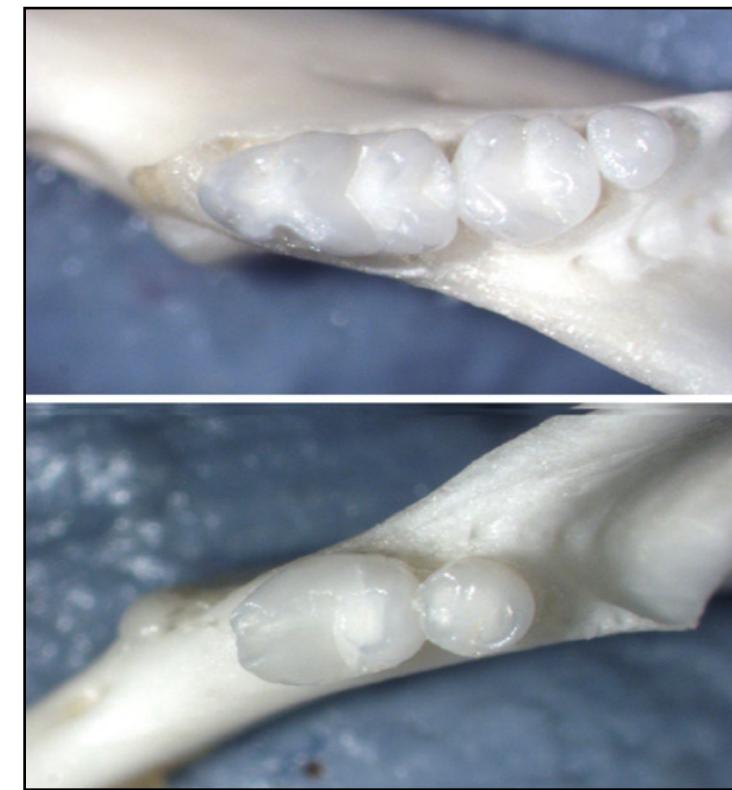


XLHEDを子宮内で治せないか？

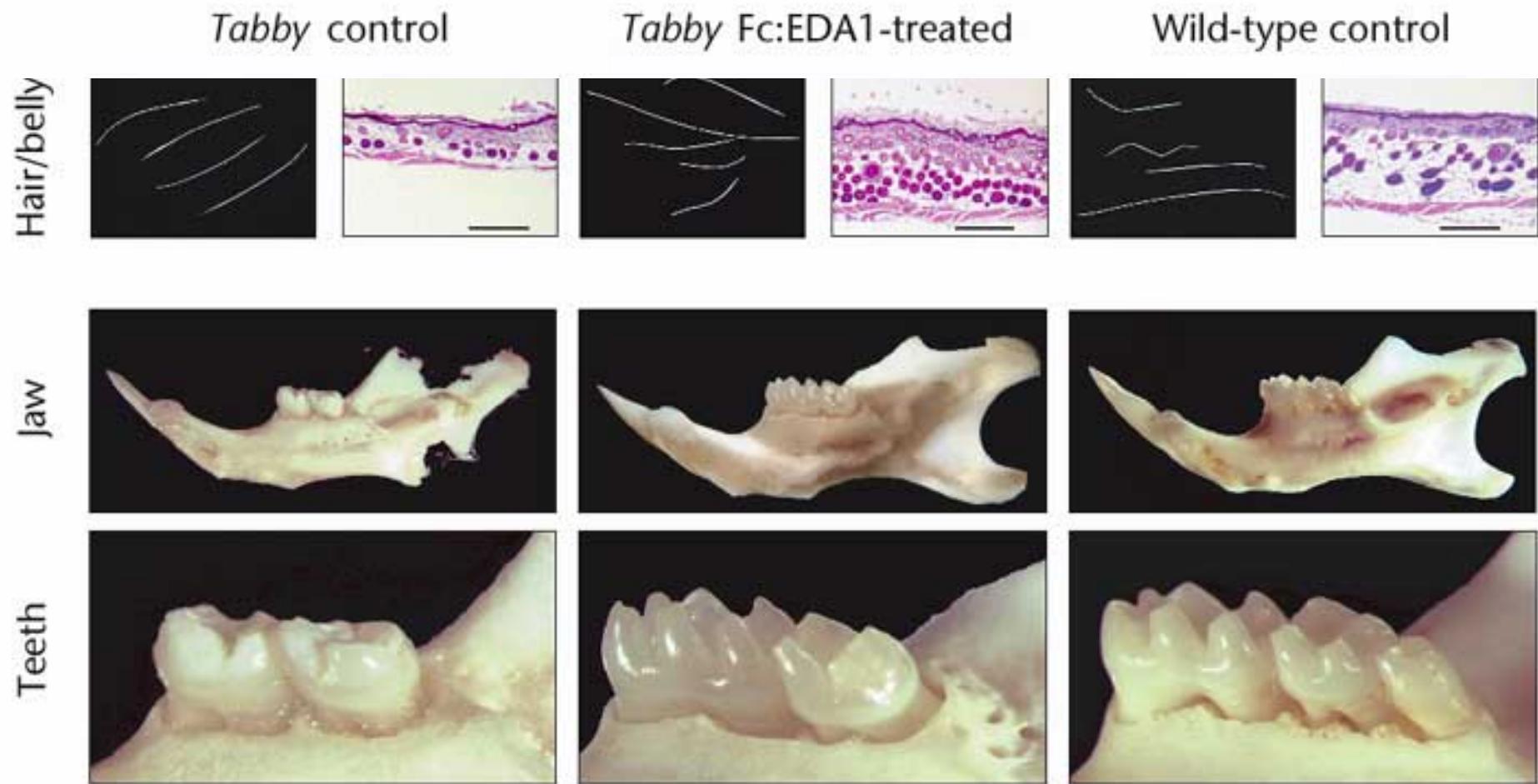


<https://geneticliteracyproject.org/2018/04/25/protein-therapy-in-the-womb-overrides-genetic-glitch-hampering-teeth-development-ability-to-sweat/>

モデルマウス *Tabby* の発見



モデルレマウスを用いた実験



Gaide & Schneider,
Nat Med, 2003⁴⁴

ヒトへの応用例

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

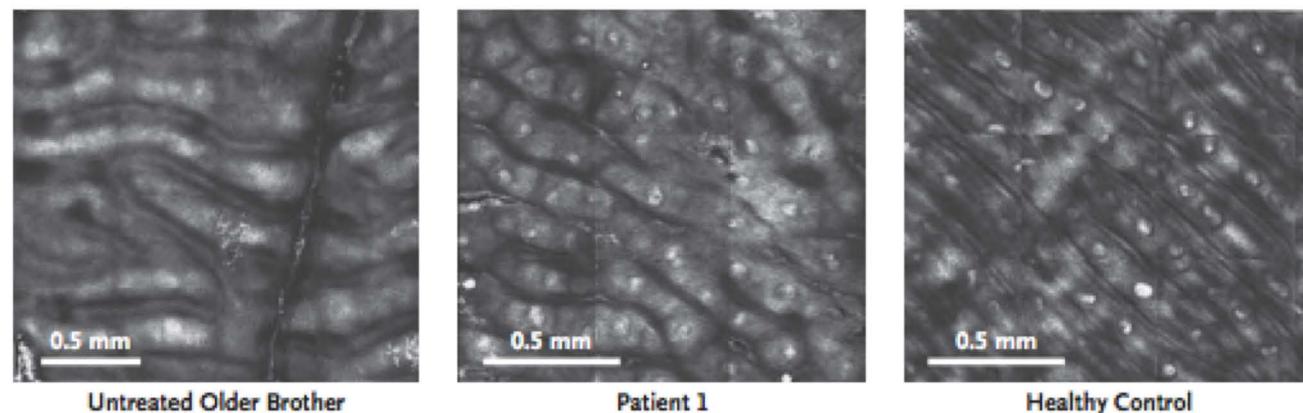
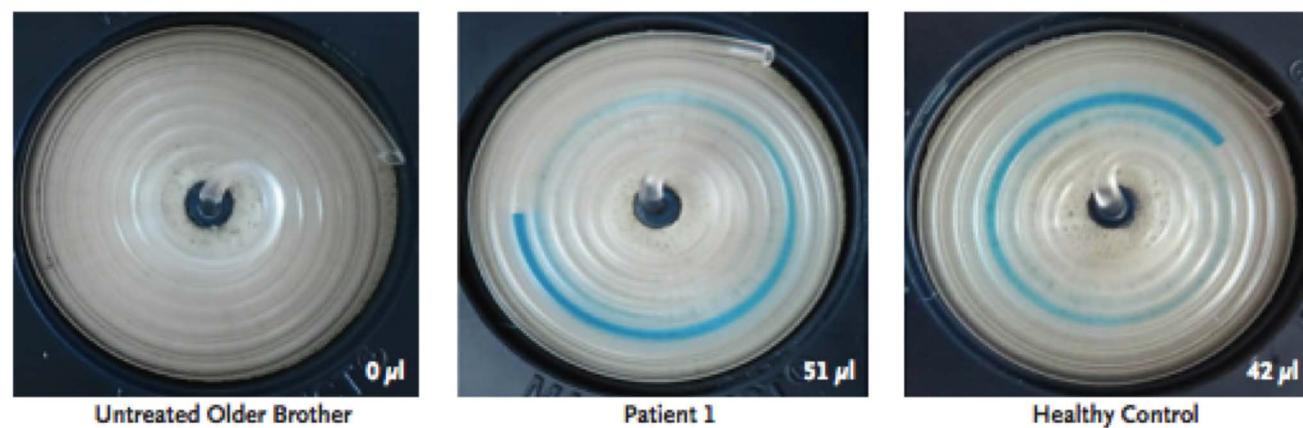
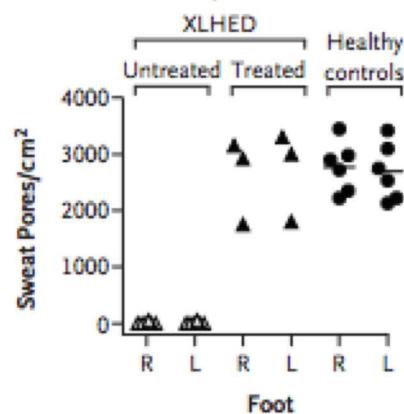
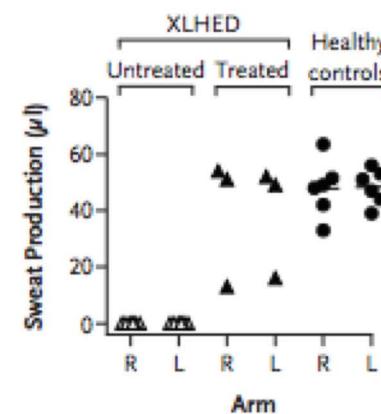
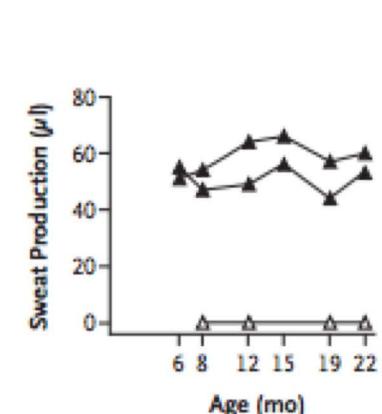
BRIEF REPORT

Prenatal Correction of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia

N Engl J Med 2018;378:1604-10.
DOI: 10.1056/NEJMoa1714322
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

Holm Schneider, M.D., Florian Faschingbauer, M.D.,
Sonia Schuepbach-Mallepell, Ph.D., Iris Körber, Sigrun Wohlfart, Ph.D.,
Angela Dick, Ph.D., Mandy Wahlbuhl, Ph.D., Christine Kowalczyk-Quintas, Ph.D.,
Michele Vigolo, M.S., Neil Kirby, Ph.D., Corinna Tannert, R.A., Oliver Rompel, M.D.,
Wolfgang Rascher, M.D., Matthias W. Beckmann, M.D., and Pascal Schneider, Ph.D.

- 以前にXLHED児を出産
- 出生前診断：
 - 今回の妊娠で同じ遺伝子変異が胎児に継承
- EDAをFcに結合させて安定化
- 妊娠26週および31週に胎児の体重 1 kgあたり100 mg のEDA-Fcを羊水中に注射

A Sweat Pores**B Volume of Sweat Production****C Sweat-Pore Density****D Sweat Production****E Sweat Production over Time**

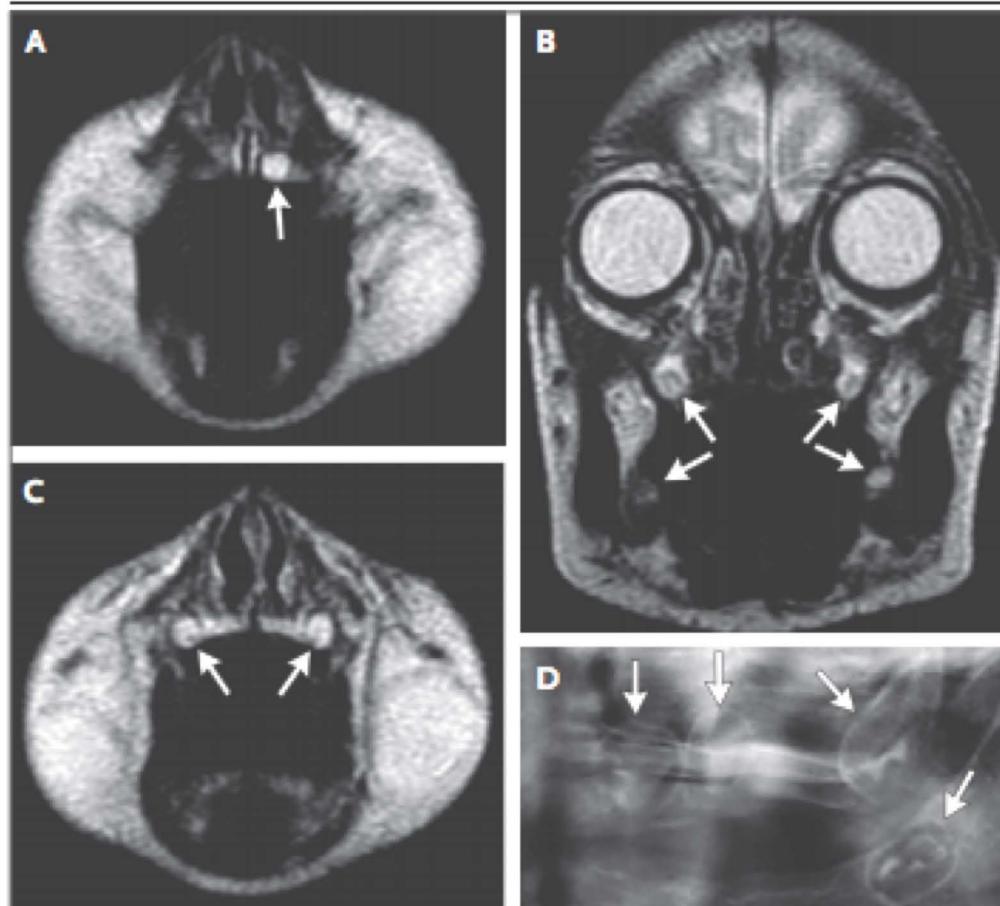


Figure 2. Tooth Germs in One of the Patients Treated in Utero (Patient 1).

Panels A, B, and C are MRI scans showing the tooth buds (arrows) of the left maxillary central incisor (Panel A), the maxillary and the mandibular central molars (Panel B), and two maxillary lateral incisors (Panel C). Panel D is a dental radiograph of the left maxillary region. Tooth germs (arrows) of the upper left incisors and the upper left central molar as well as the mandibular central molar can be recognized as alveolar structures containing calcified tooth components.

なぜ治ったケースと
そうでないケースがあったのか？

