

2019年6月26日

# 医学部発生学(10): 筋・骨格 (8章) ・体肢 (18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



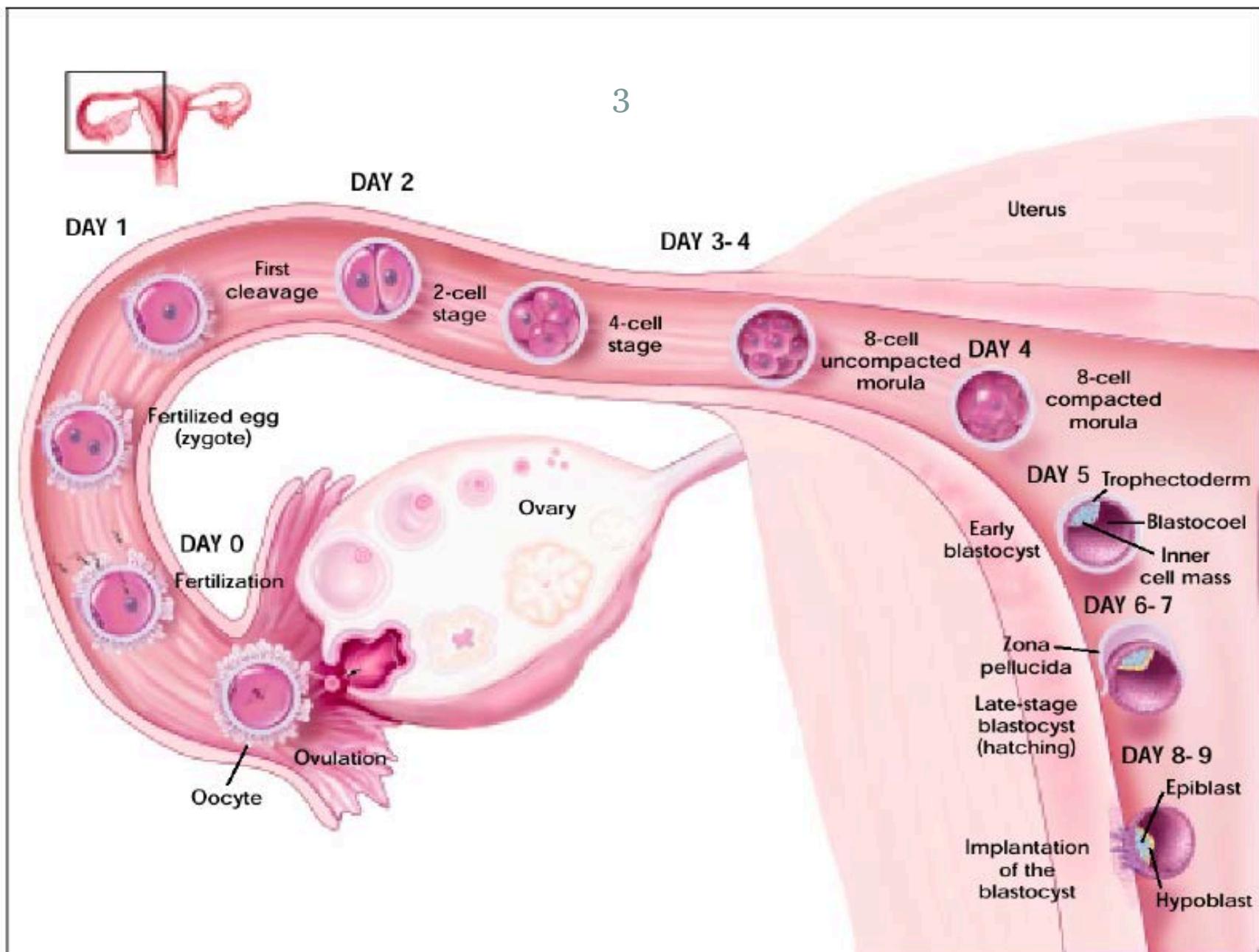
TOHOKU  
UNIVERSITY

# 講義予定



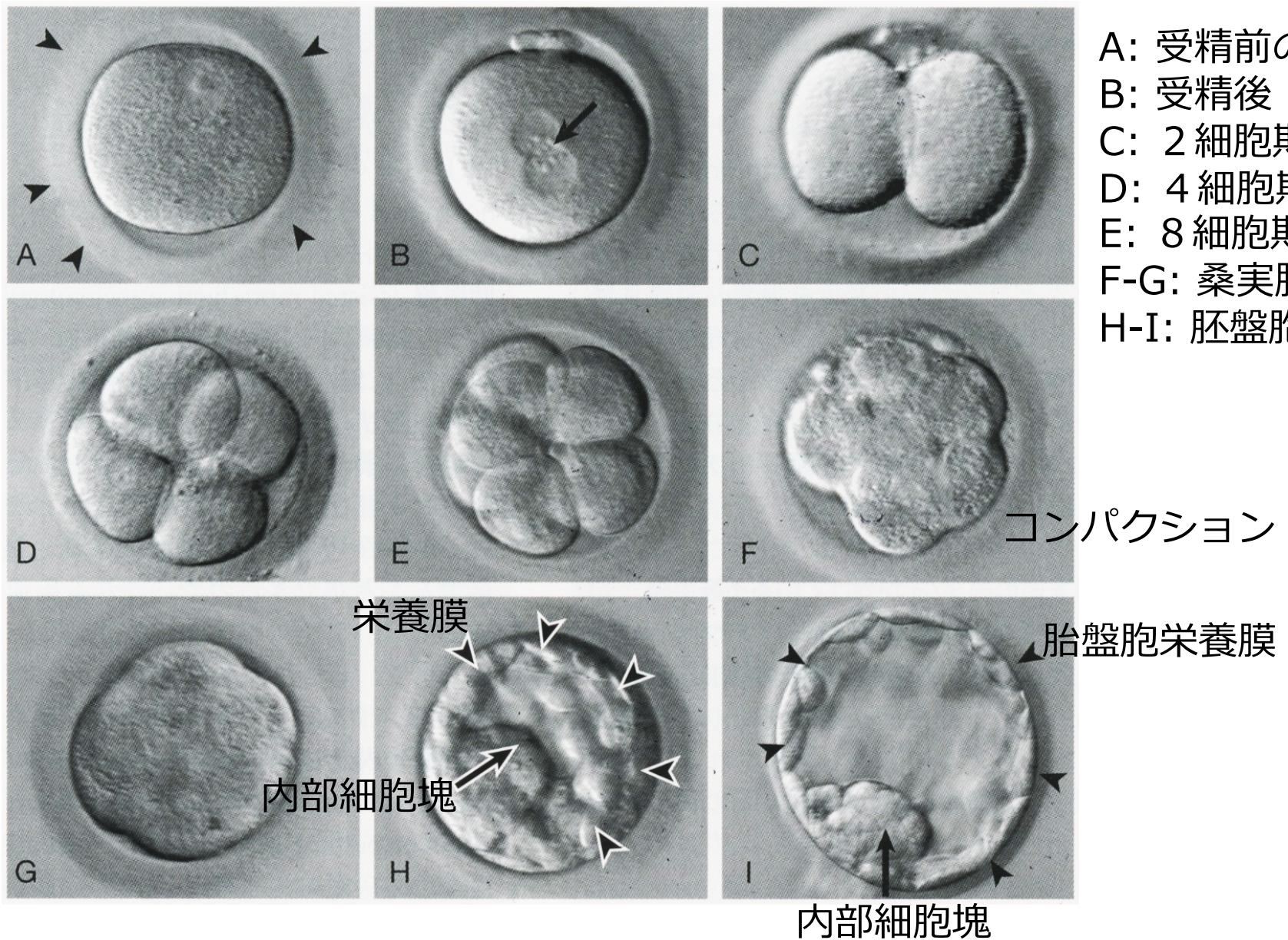
- 6/26(10) : 第8・18章 (筋・骨格・体肢)
- 6/26(11) : 第12章 (心臓) (小椋先生)
- 6/26(12) : 第13章 (脈管系) (小椋先生)
- 7/1(13) : 第15章 (泌尿生殖器)
- 7/1(14) : 第11章 (呼吸器系・体腔)
- 7/1(15) : 第14章 (消化管)
- 7/3(16) : 鳥類胚観察
- 7/3(17) : 鳥類胚観察
- 7/3(18) : 鳥類胚観察

# ヒトの受精～着床まで



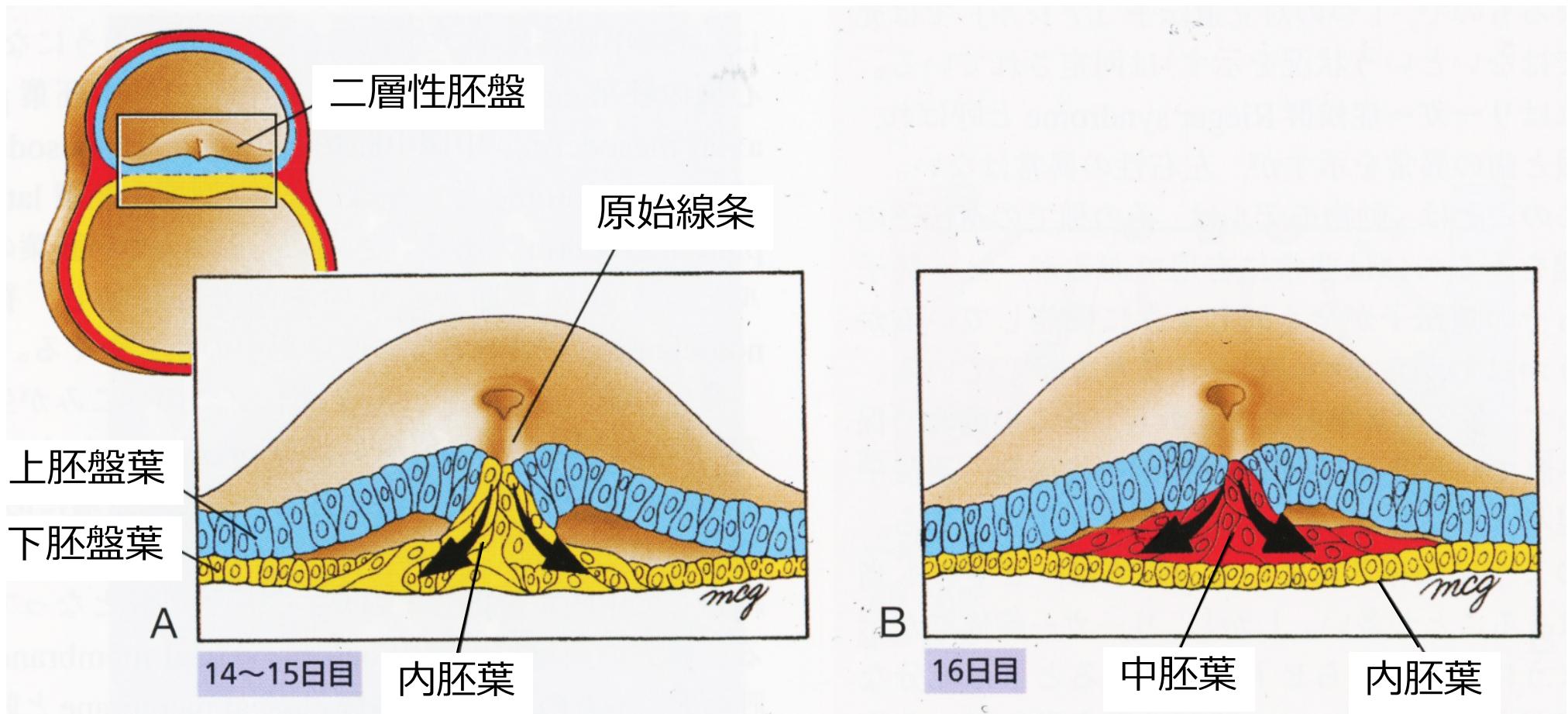
NIH Stem Cell Reportより

# 受精卵～胚盤胞形成



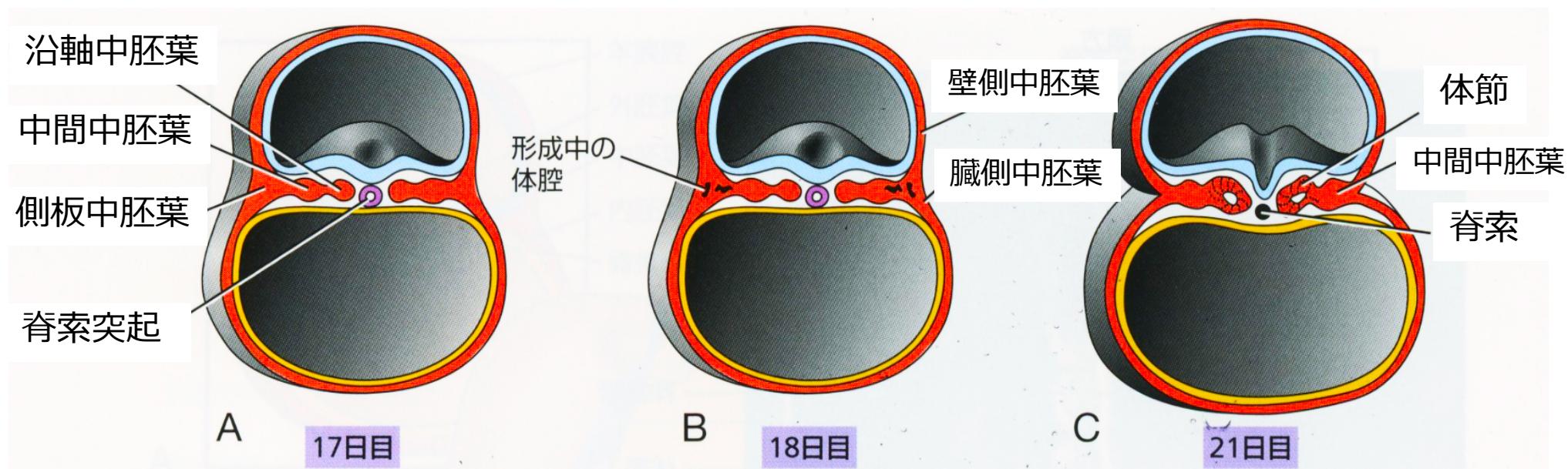
ラーセン人体発生学 図1-19

# 二層性から三層性へ

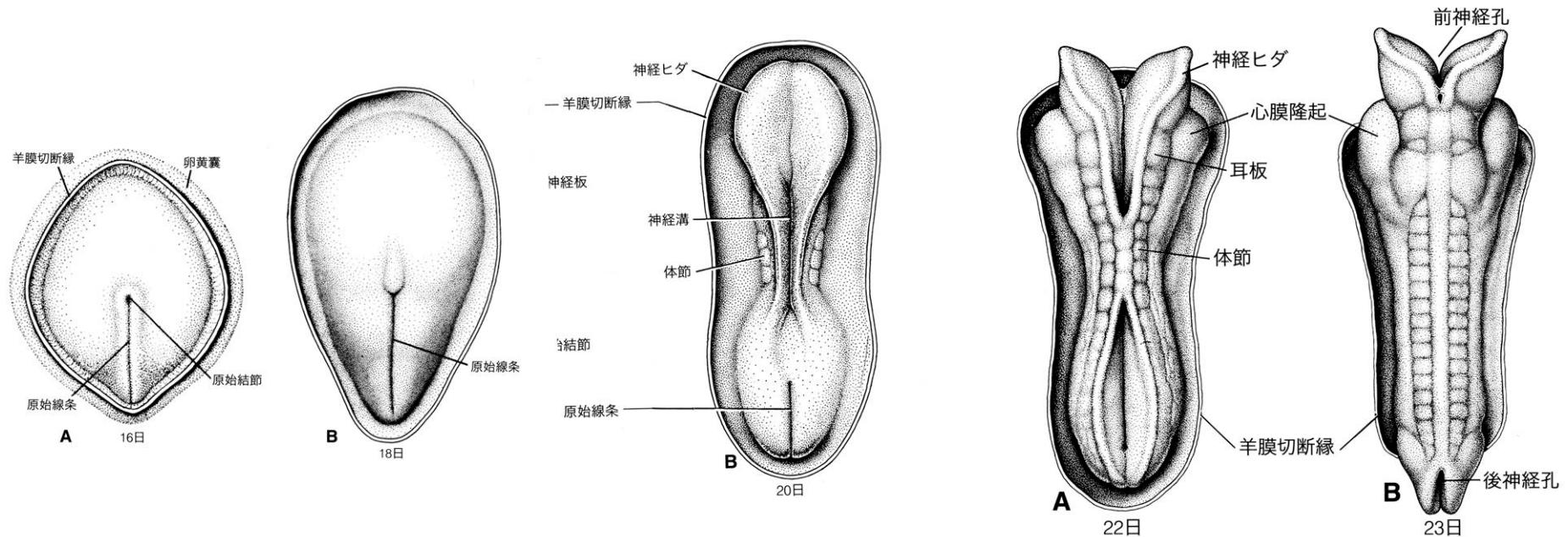


ラーセン人体発生学 図3-6

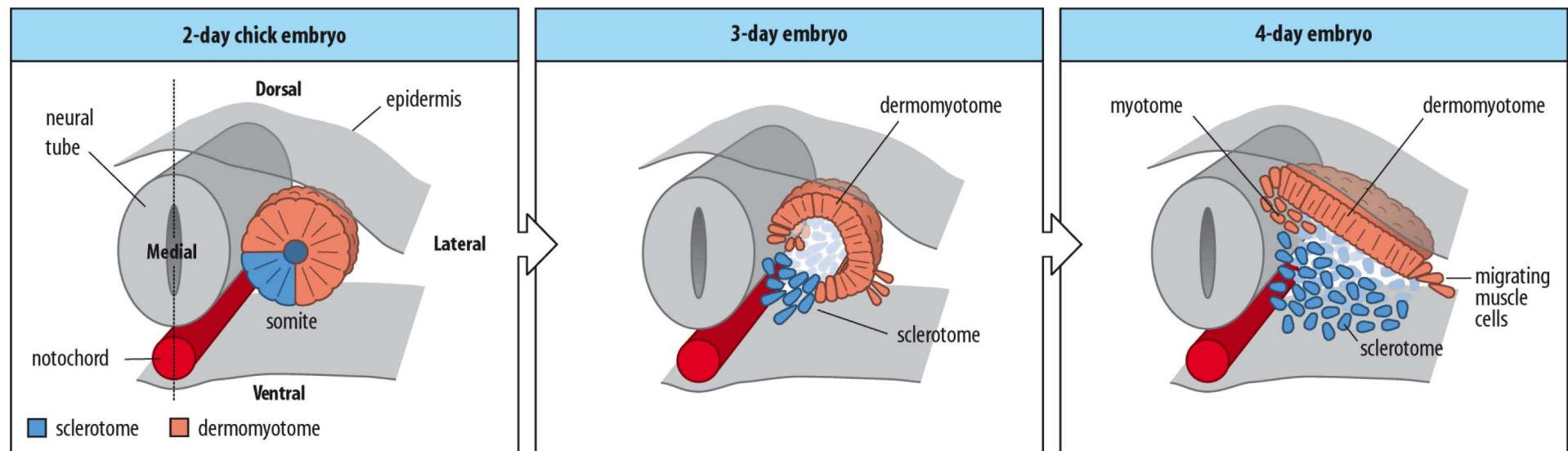
# 三胚葉の形成



# 神経管の形成



# 体節の分化



体節の領域化

椎板と皮筋板

皮筋板は皮板と筋板へ  
筋板からは真皮が派生

# ここまで発生まとめ（出席カードに記入）

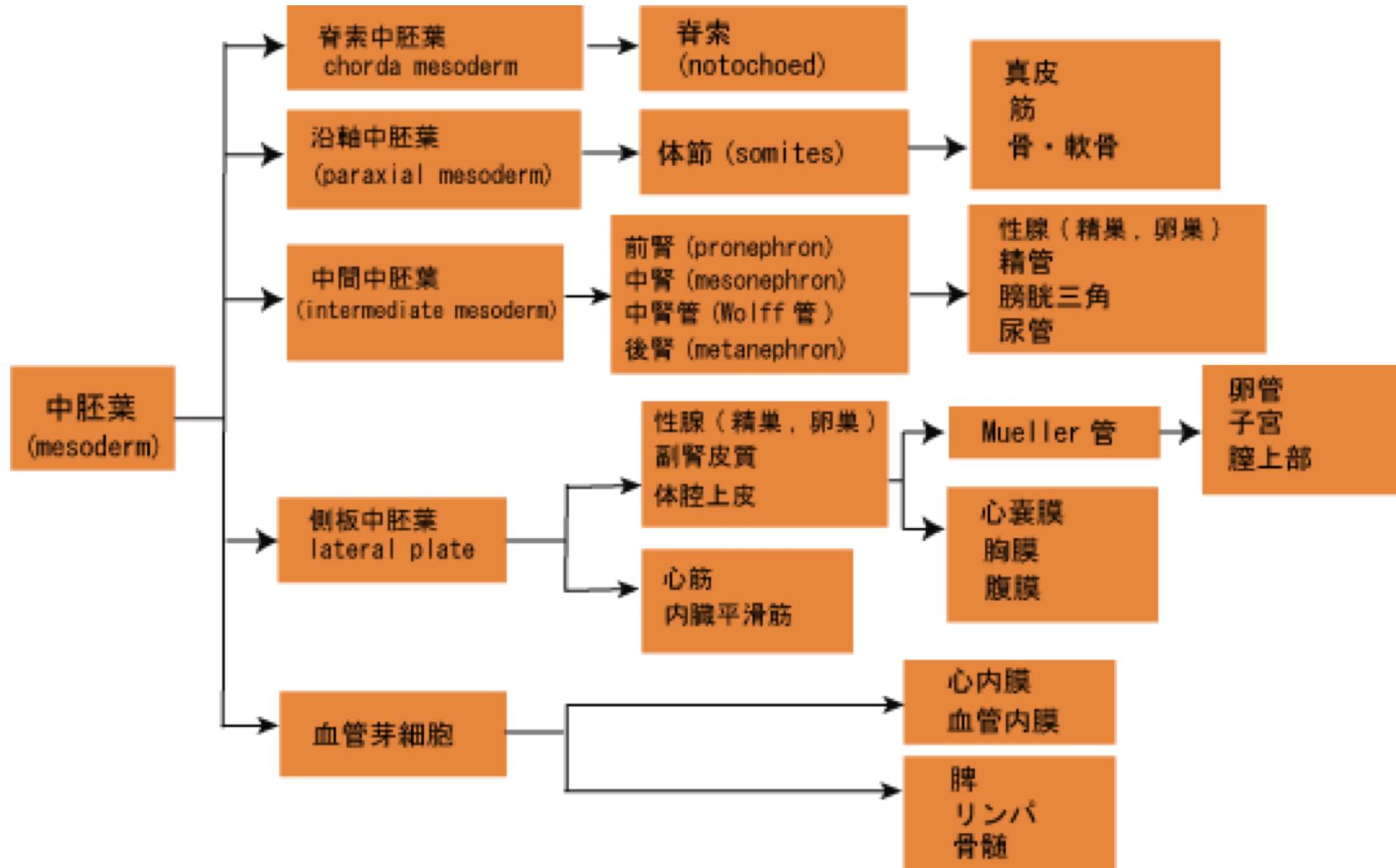


# 中胚葉由来組織まとめ



- 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）

# 中胚葉由來組織・細胞



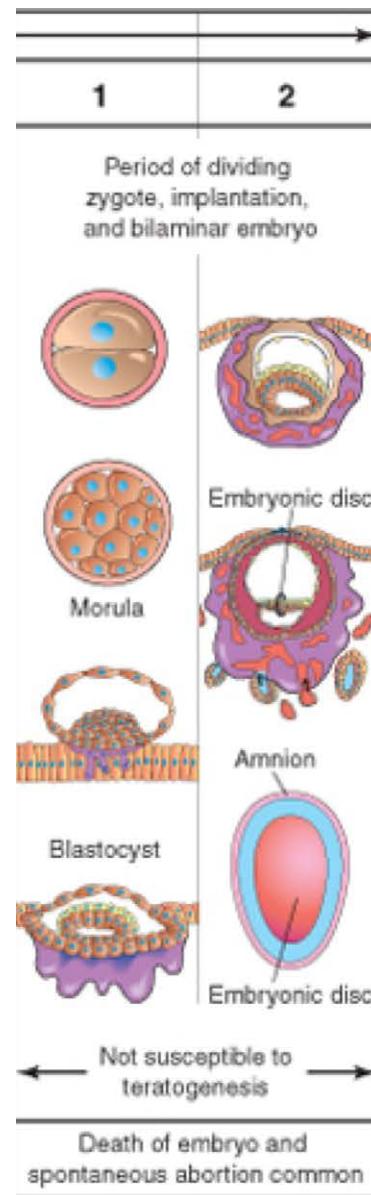
# 骨骼標本



Alcian blue  
Alizarin red

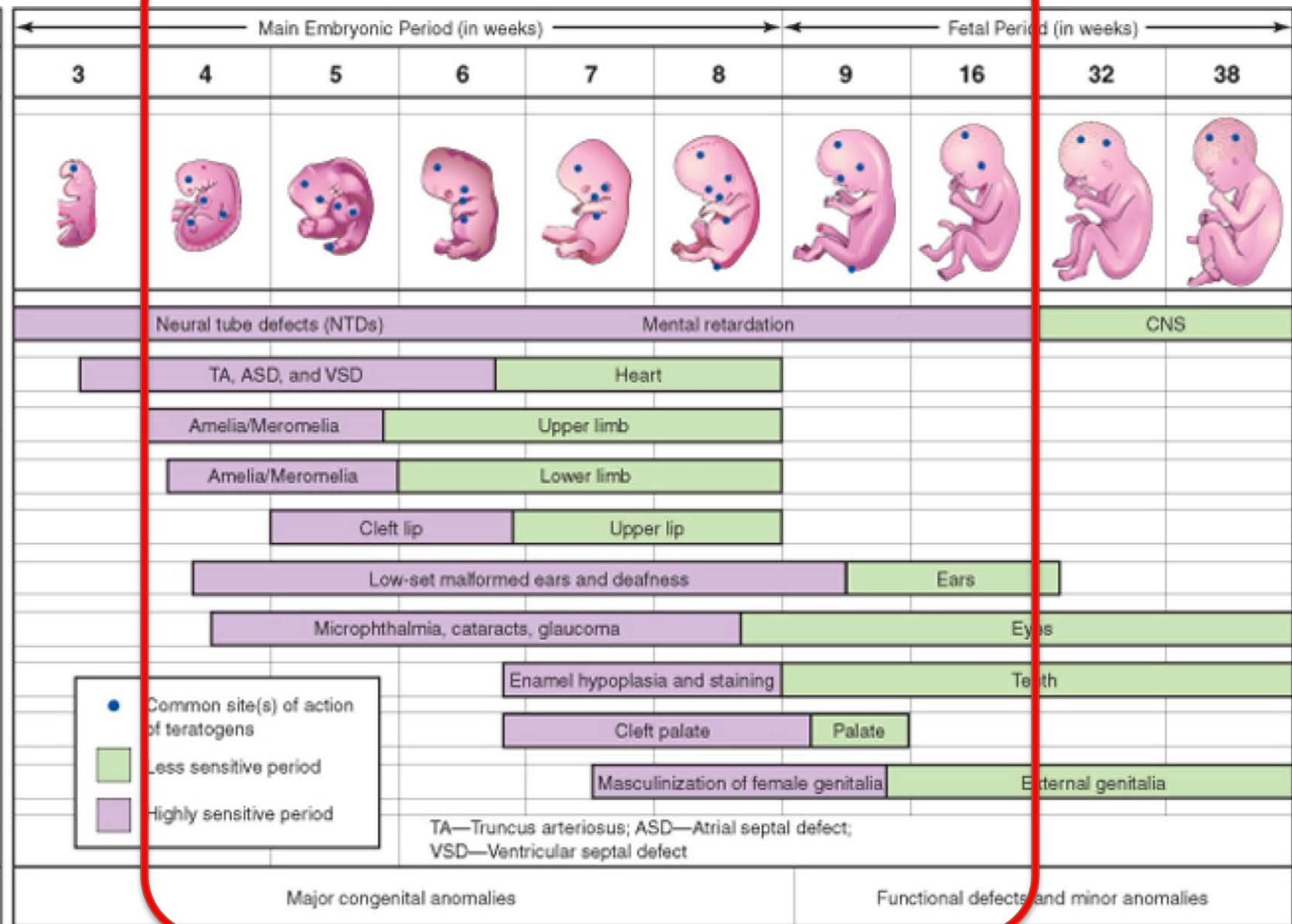
# 筋・骨格系の形成期

卵期



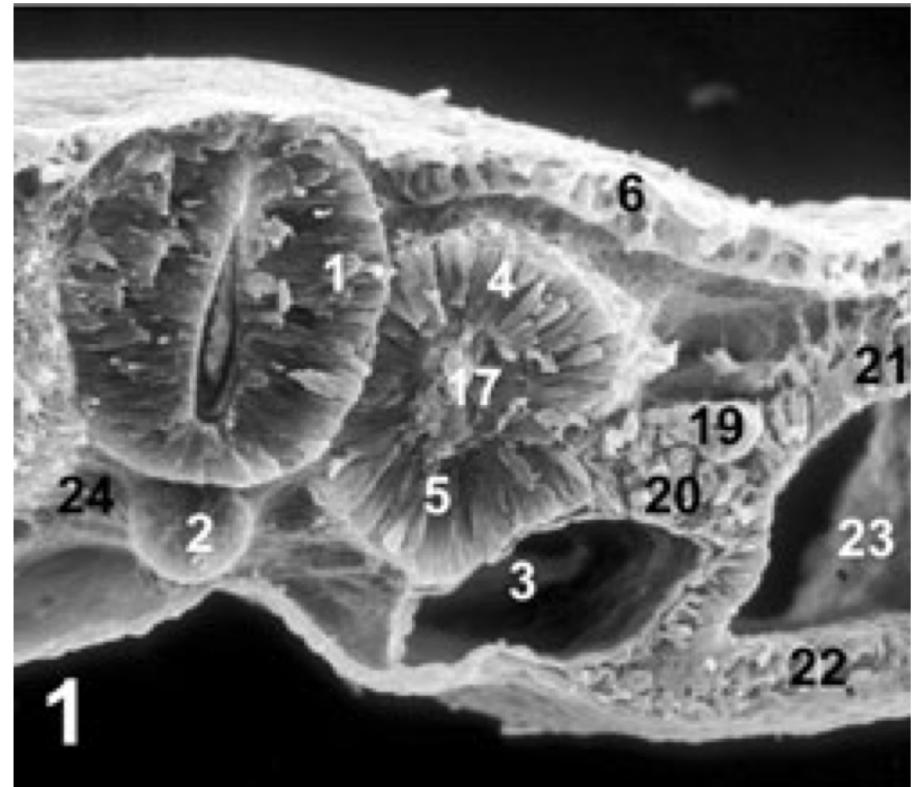
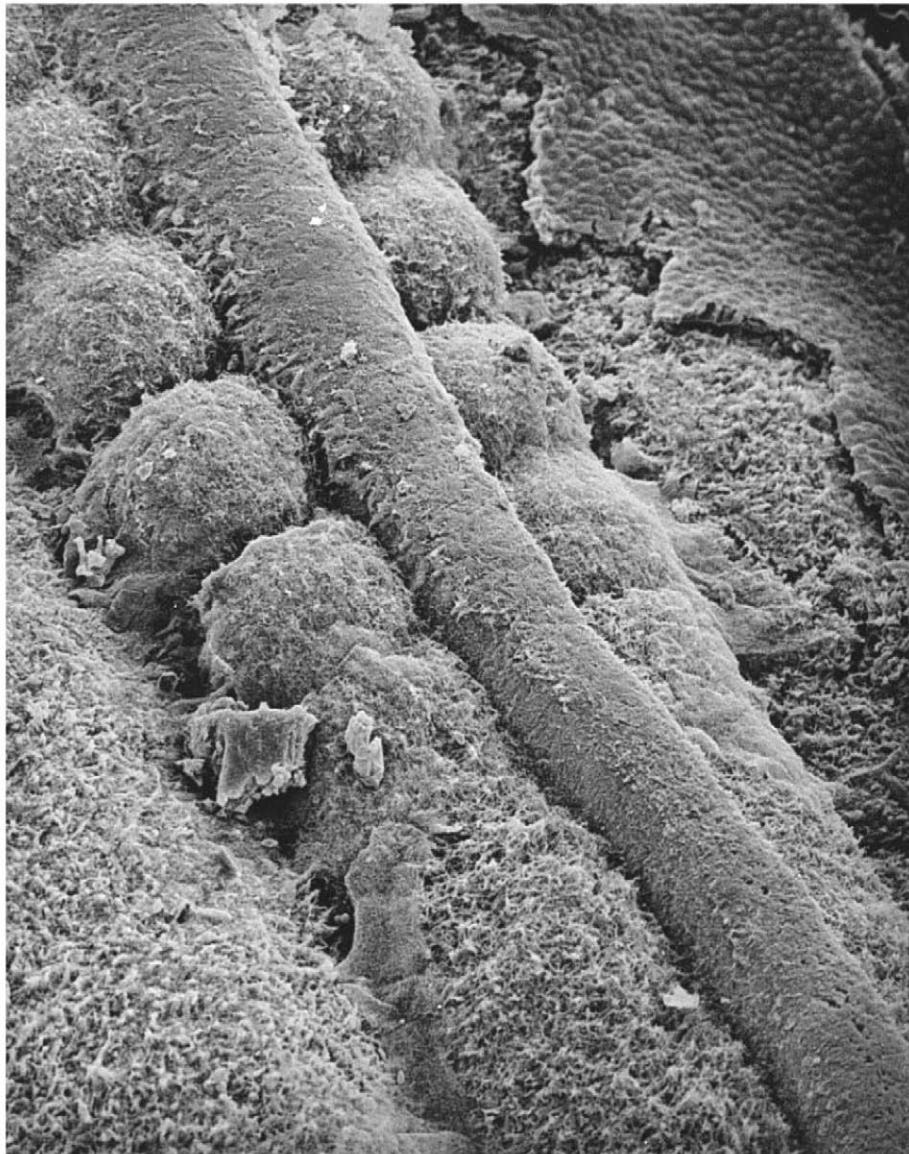
胚子期 = 臨界期 (3-8週)

胎児期

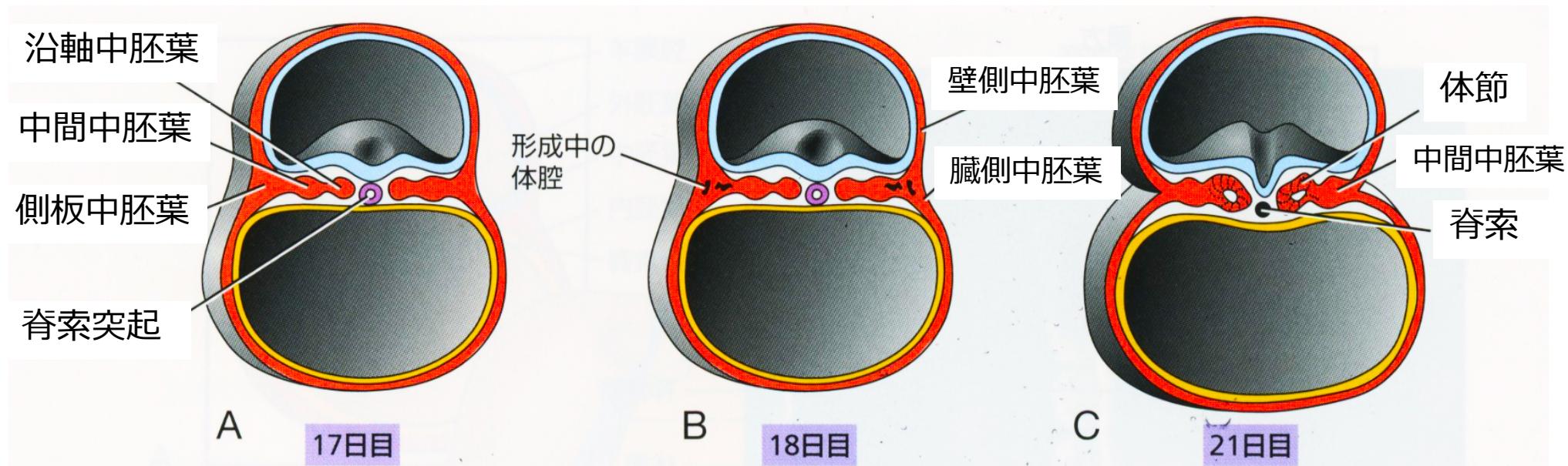


復習

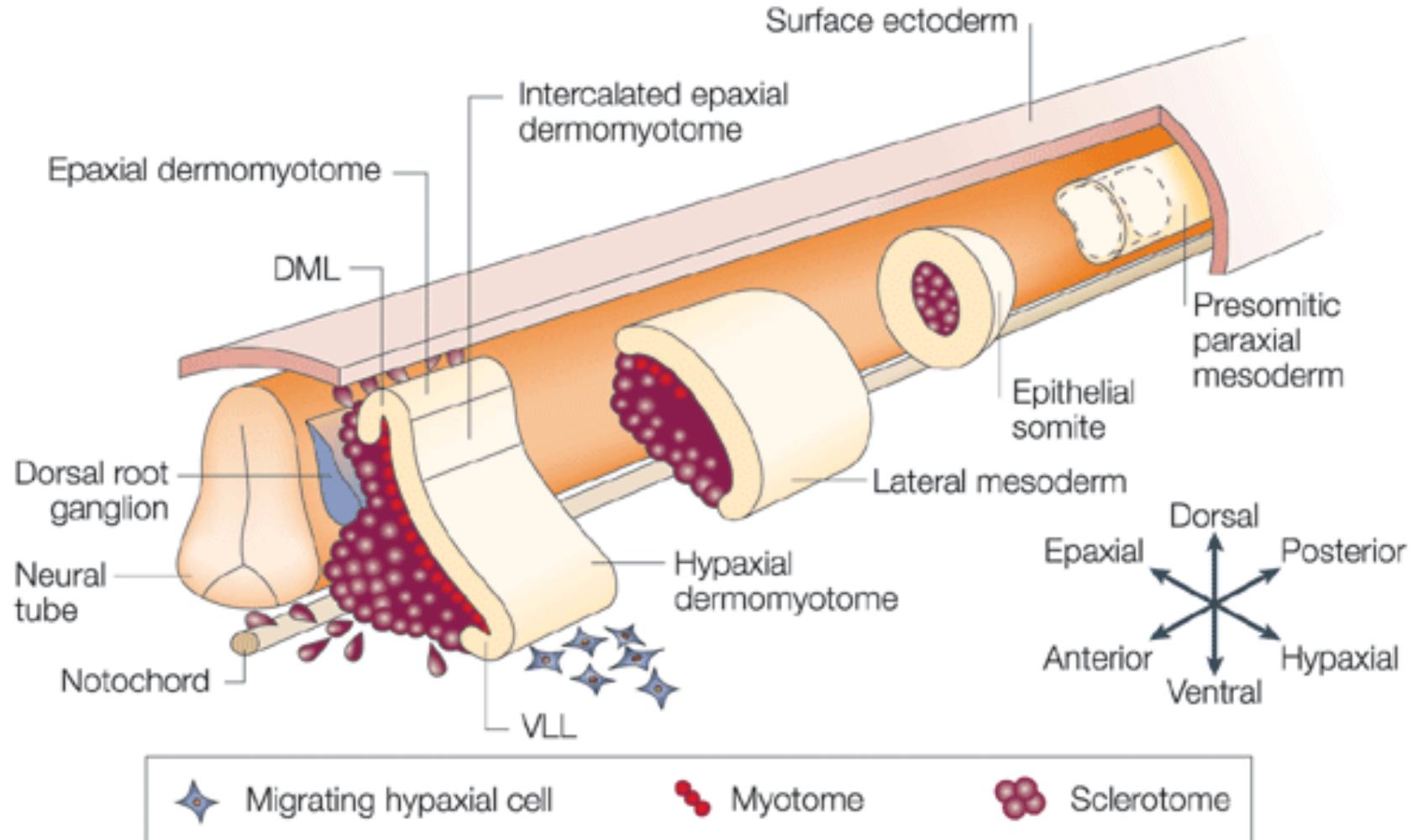
# 体節の走査電子顕微鏡像



# 沿軸中胚葉・中間中胚葉・側板中胚葉



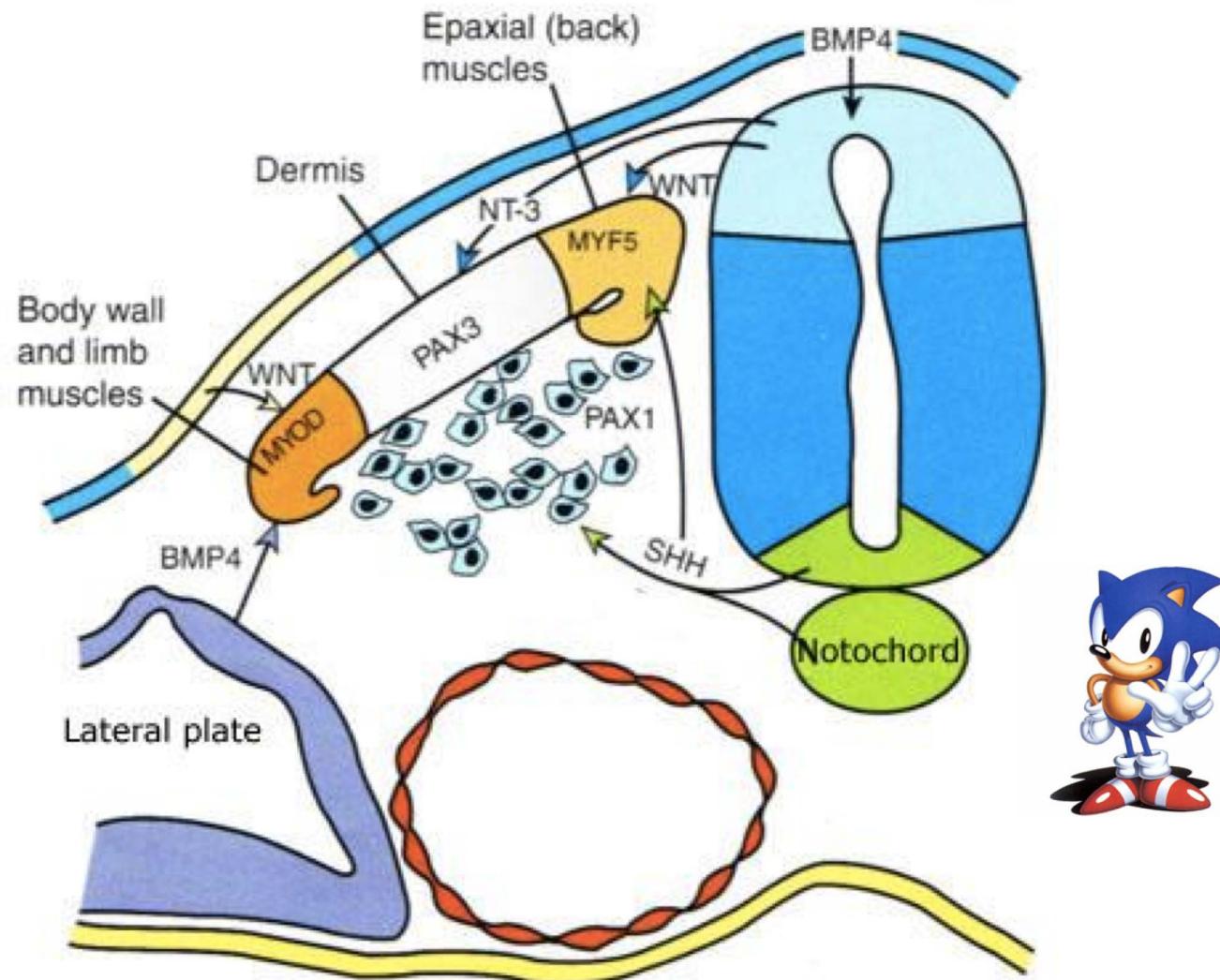
# 体節分化



Nature Reviews | Genetics

ラーセン図8-3A原図: Parker et al., Nat Rev Genet, 2003

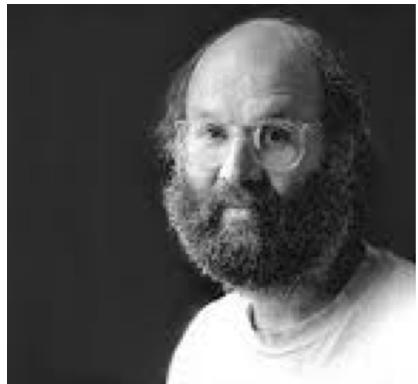
# 体節分化に関するシグナルと転写制御因子



ラーセン図8-15も参照 (from Studyblue)

# MyoDの発見

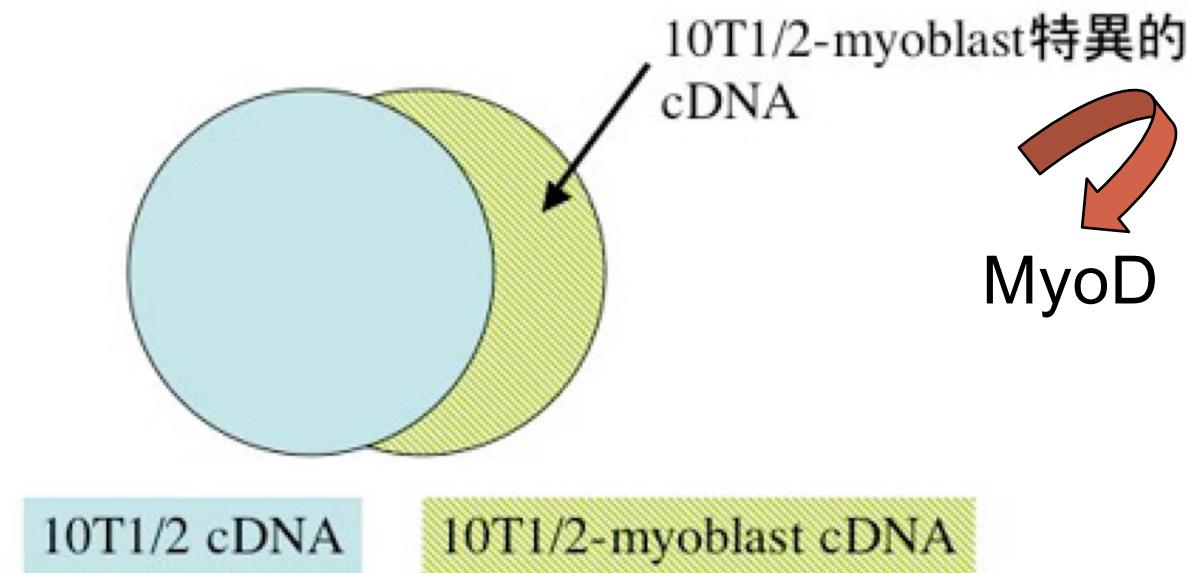
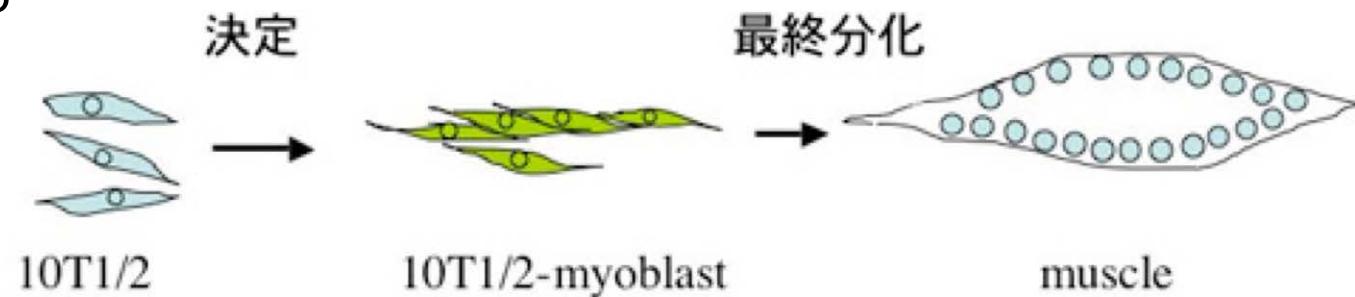




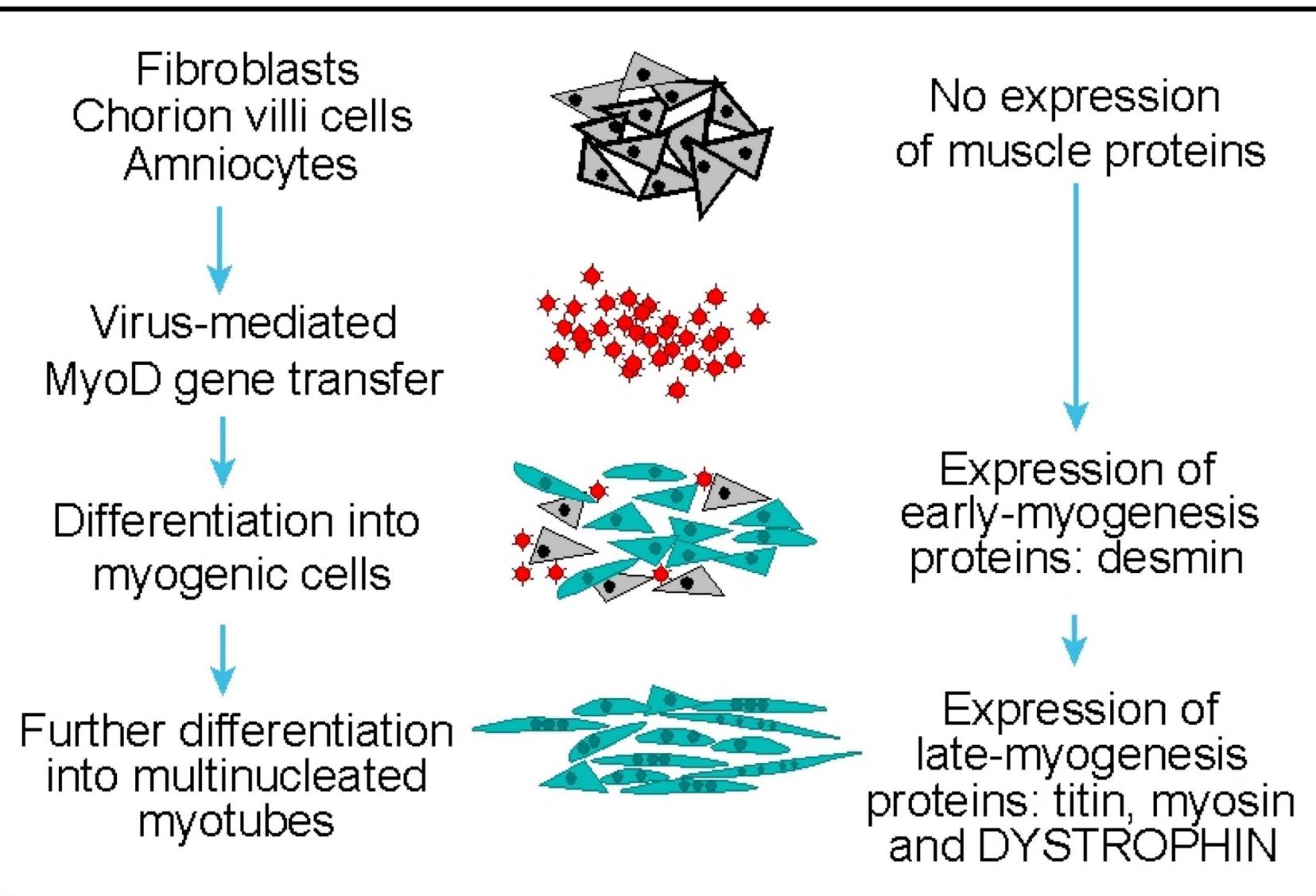
1946-1995

# Weintraubが行った実験

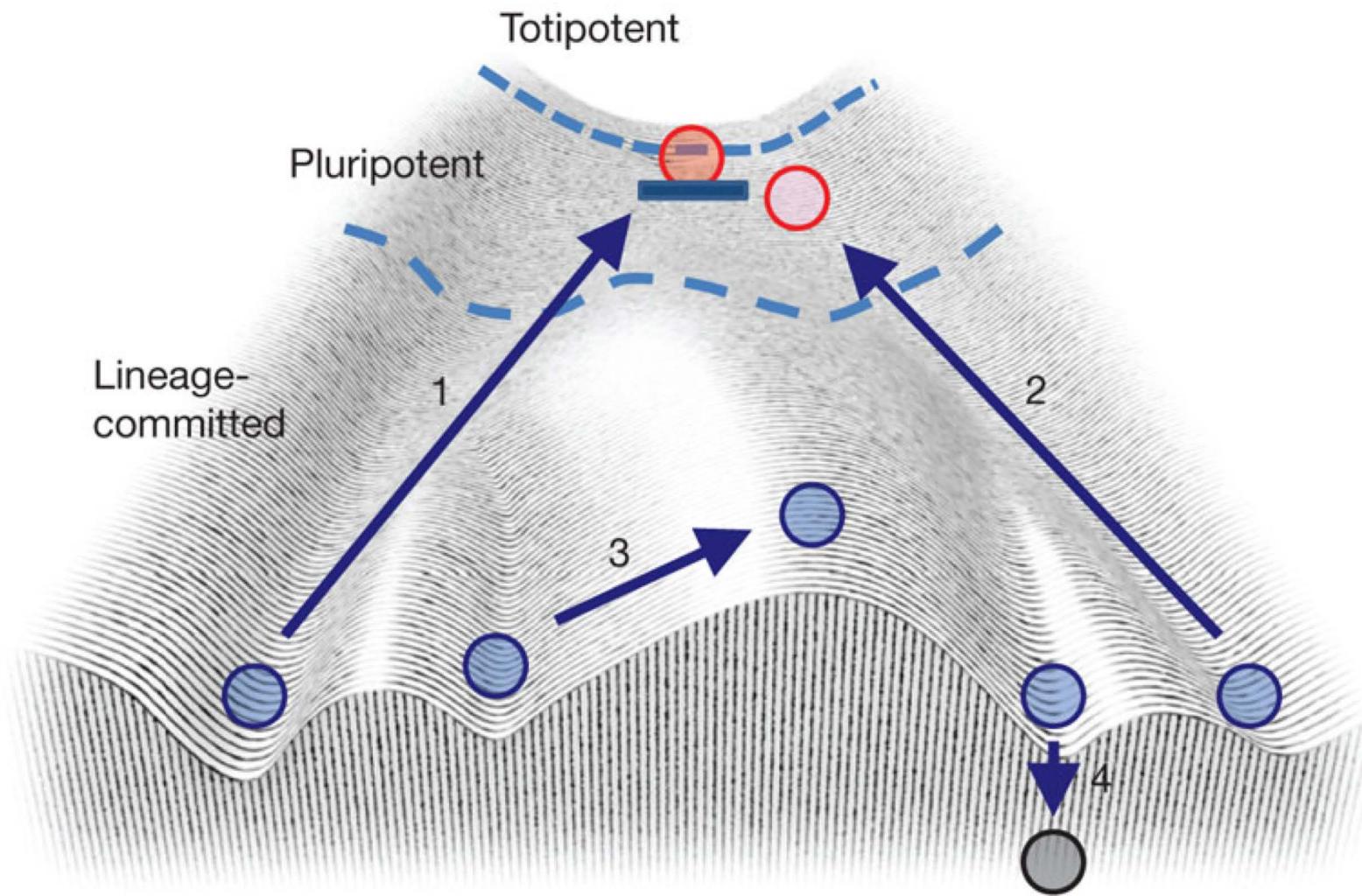
<http://www.geocities.jp/tkomtkom/celldifgenes.htm>



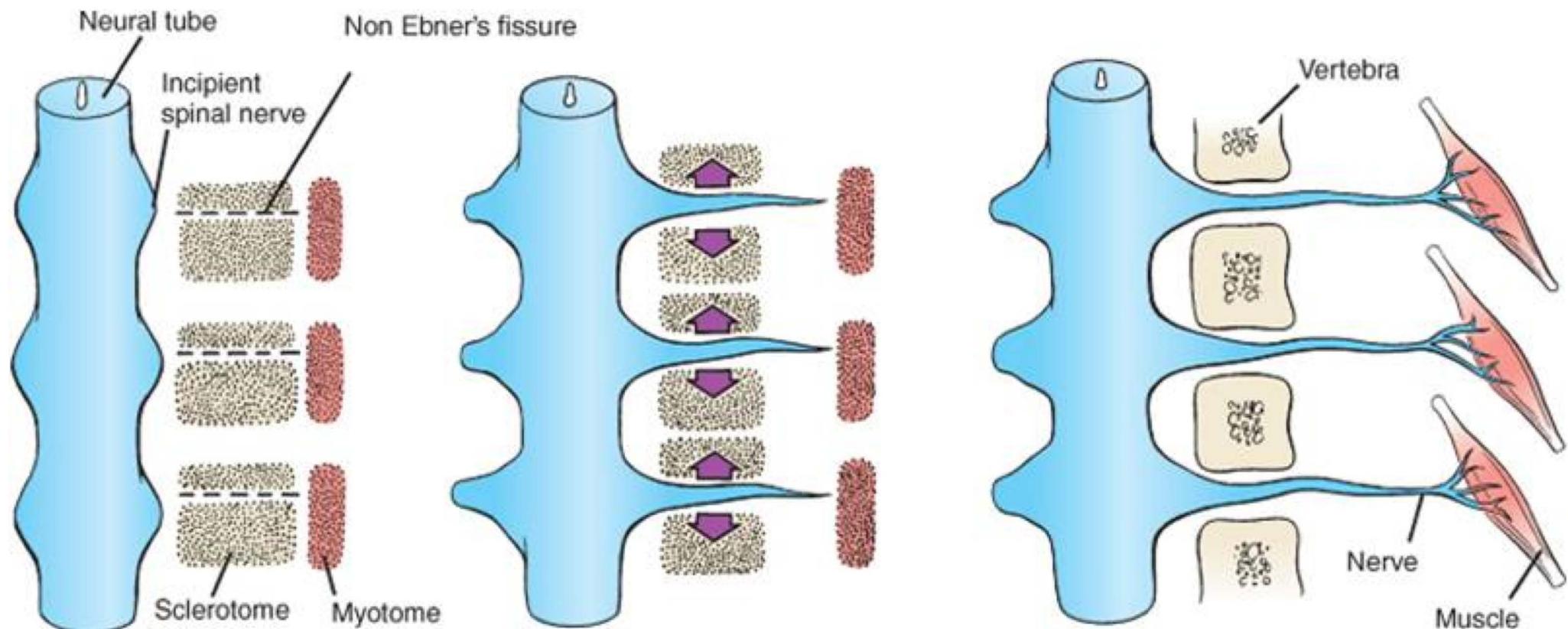
# MyoDによる筋肉細胞の誘導



# 全能性～多能性～系譜決定

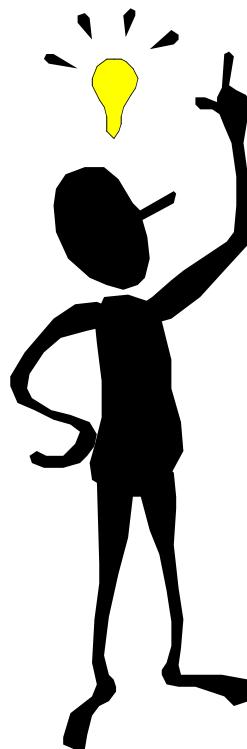


# 椎骨の形成

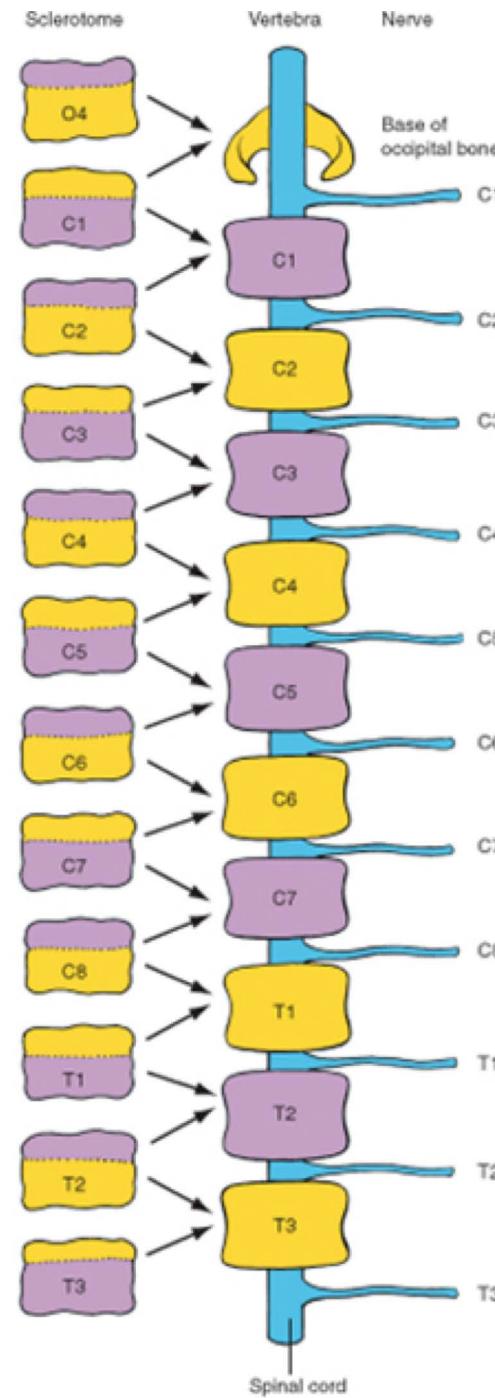


Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

# 頸椎と頸神経の関係



頸椎は7個

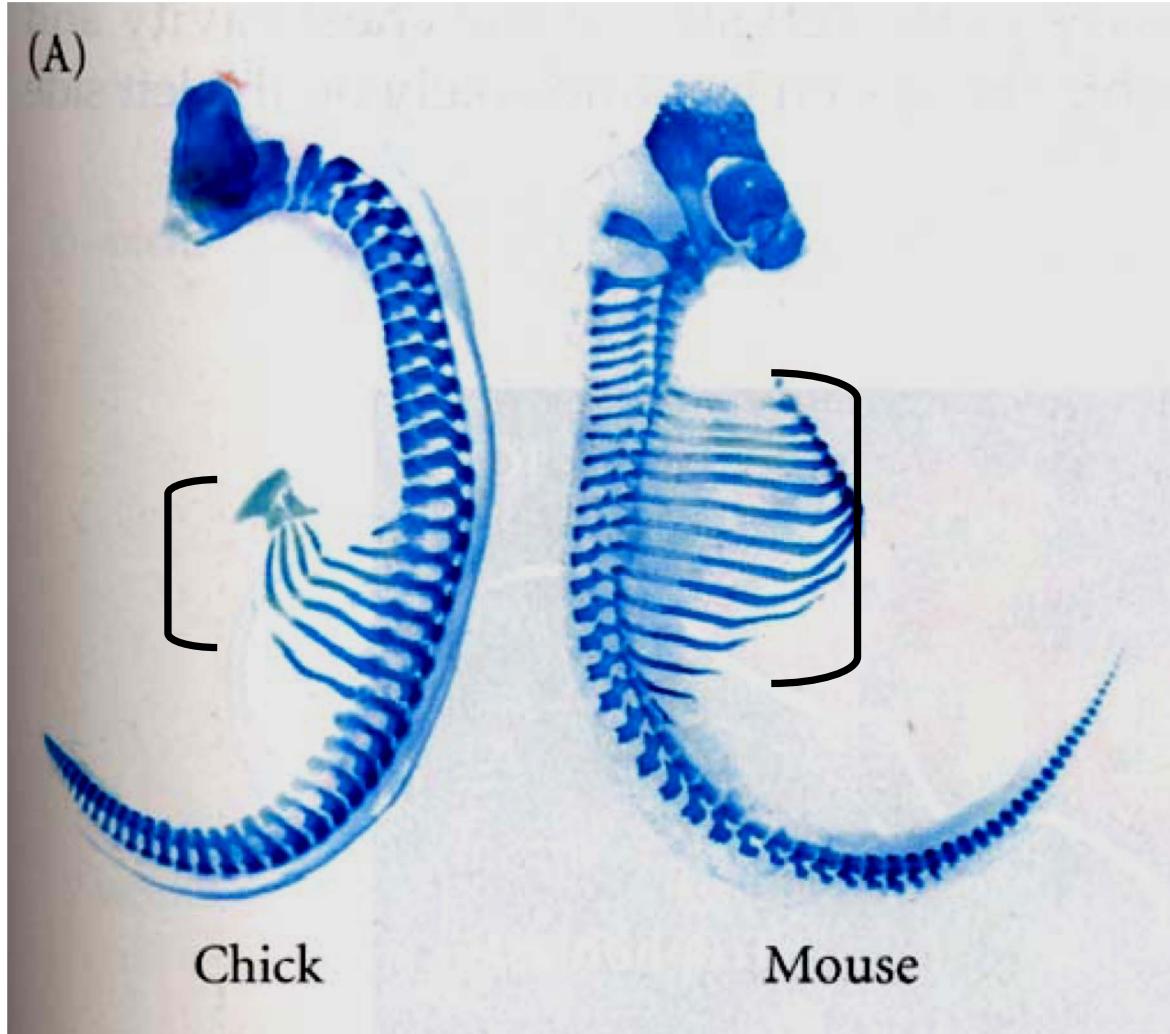


頸神経は8対

# 椎骨



# 脊椎のパターニング



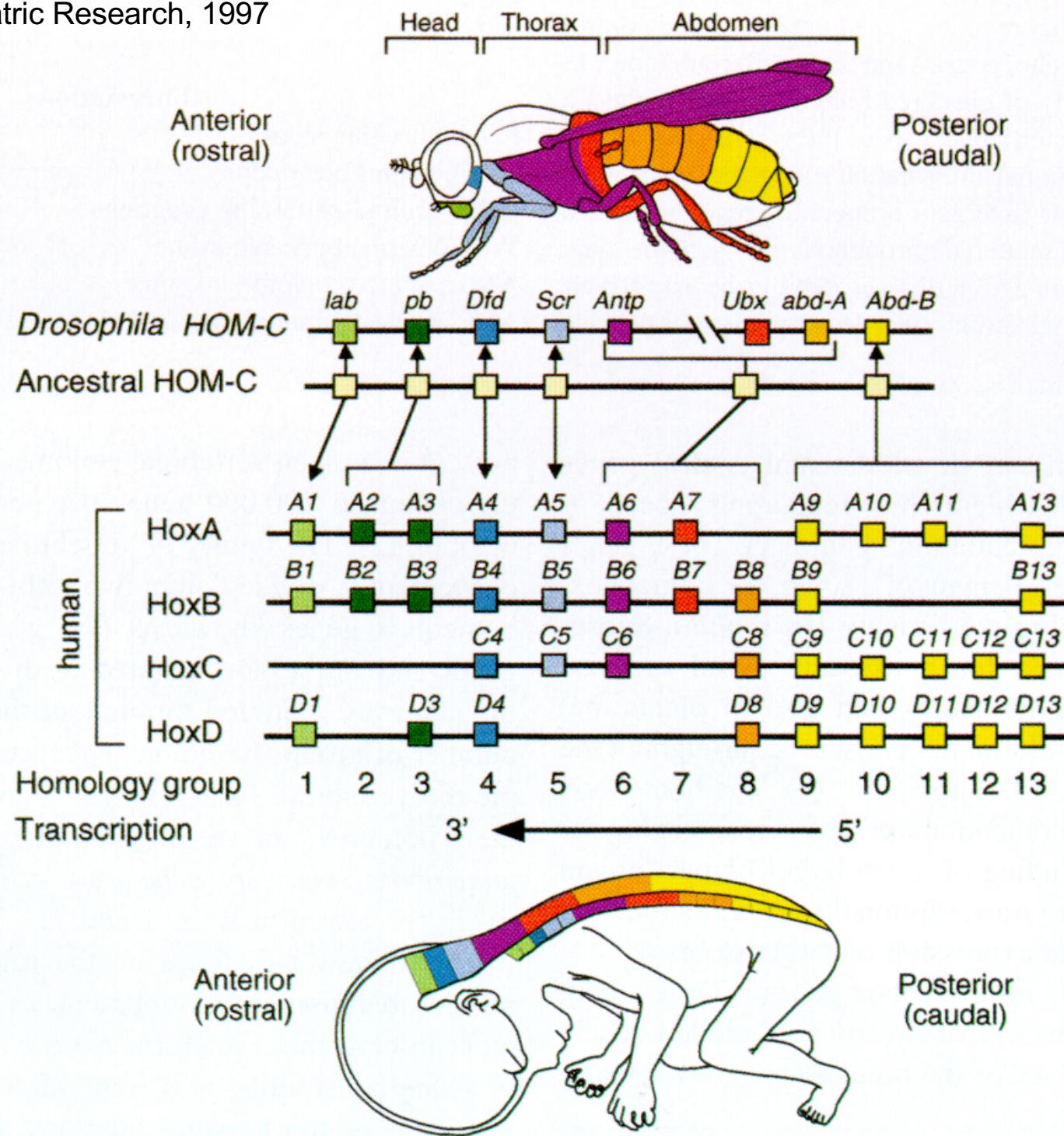
分節性  
繰り返し構造  
領域特異性  
体節に由来  
前後軸  
*Hox*遺伝子群の働き

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

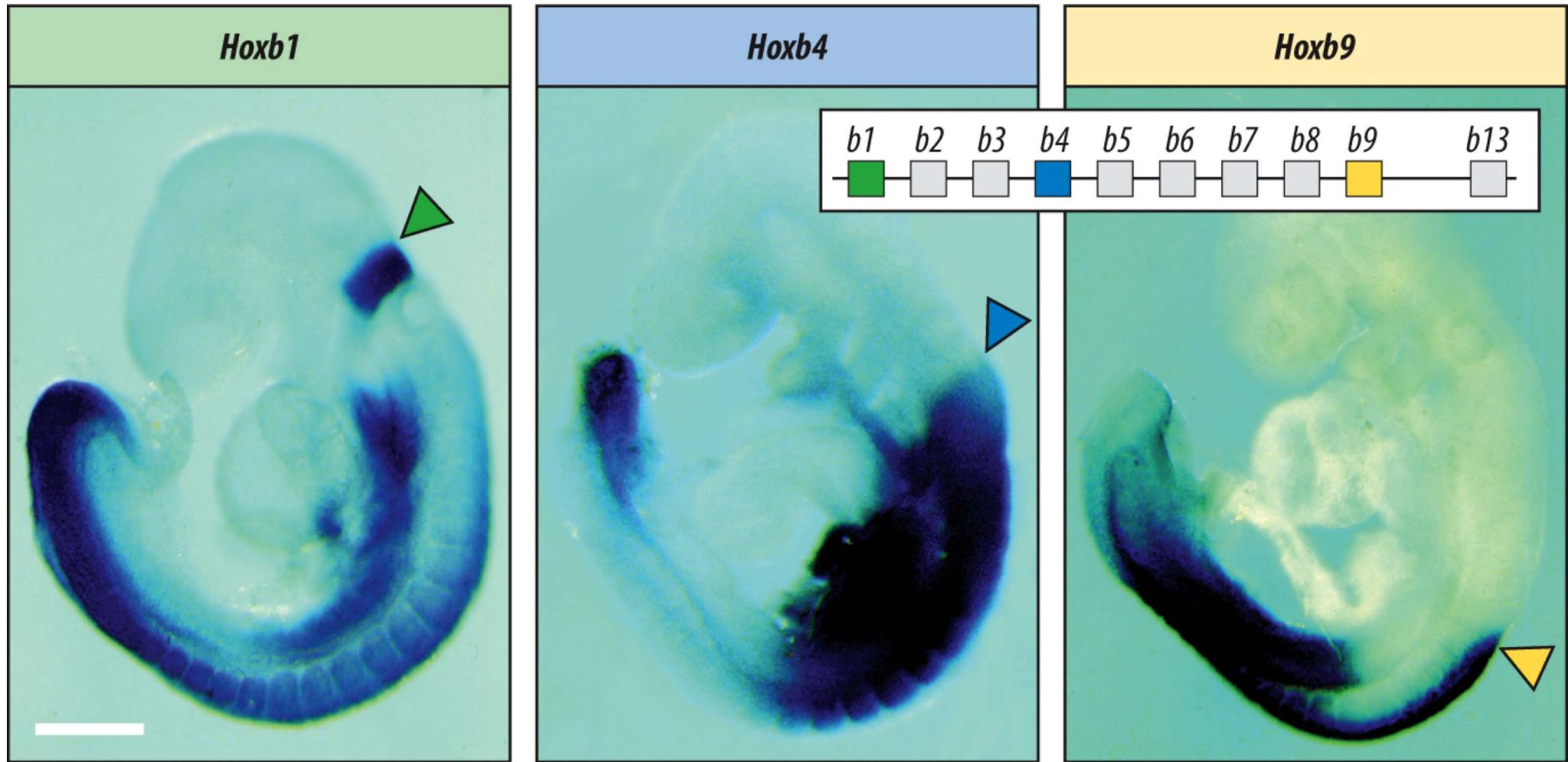
# どのようにして異なるカタチの椎骨ができるか？



前後軸に沿った  
位置情報？

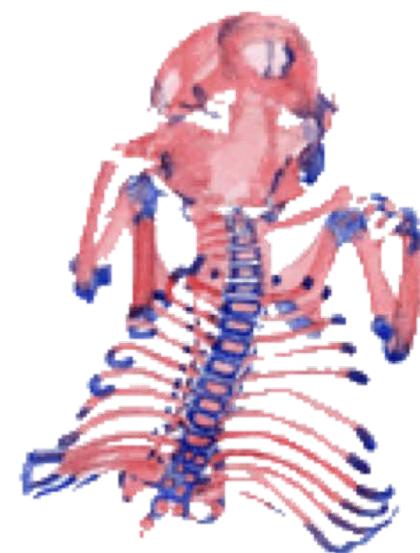
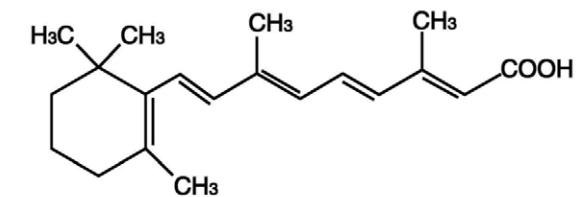
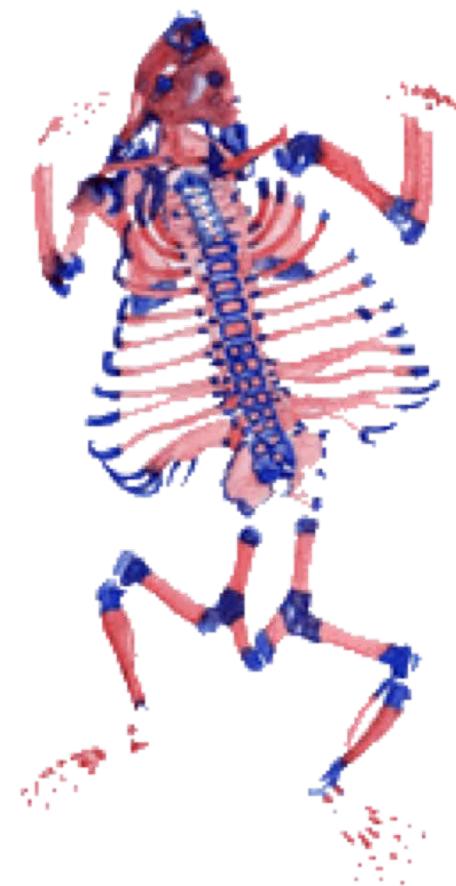


# マウスHox遺伝子の発現



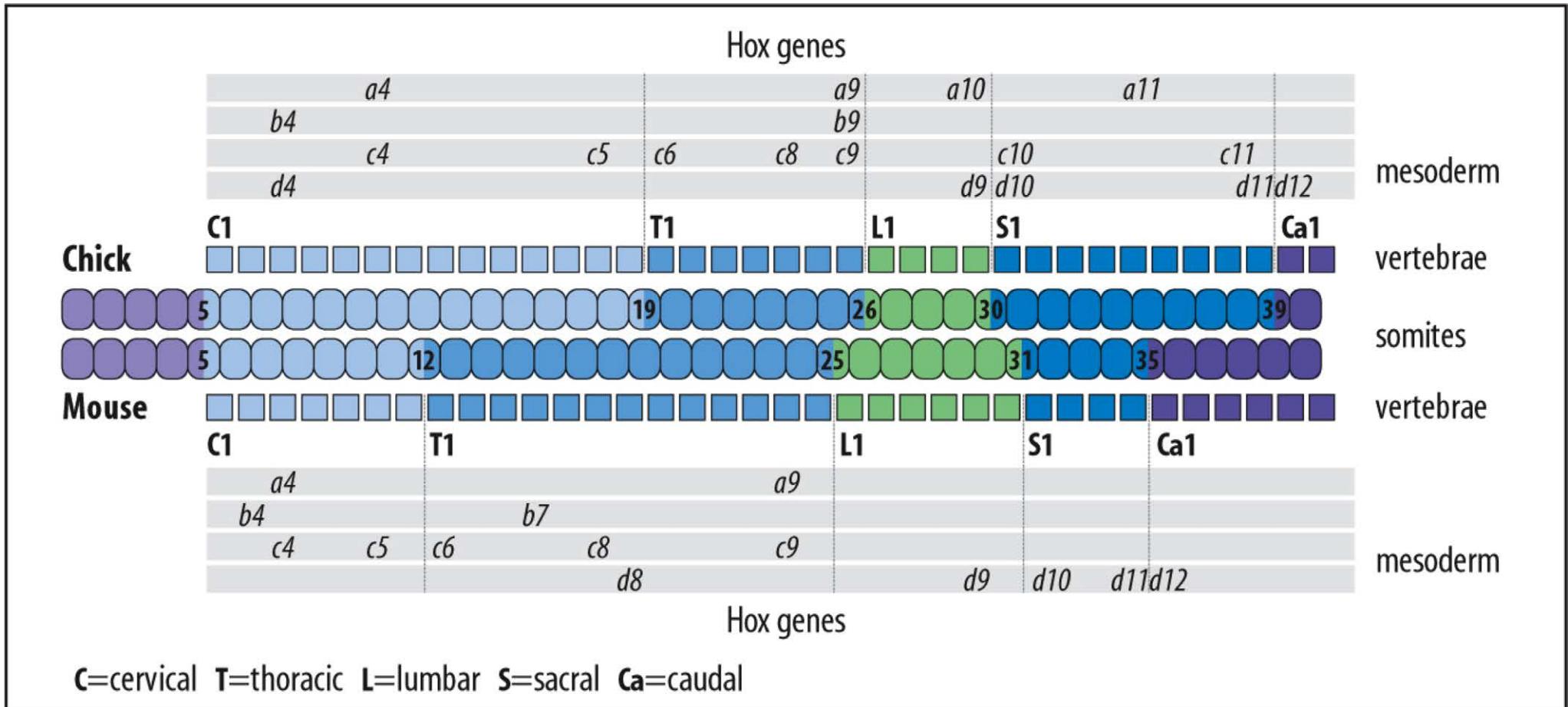
Wolpert, Principles of Development

# レチノイン酸の投与による骨格異常



NobelPrize.orgより

# ニワトリの首はなぜ長いか？



Wolpert, Principles of Development

# 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 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）



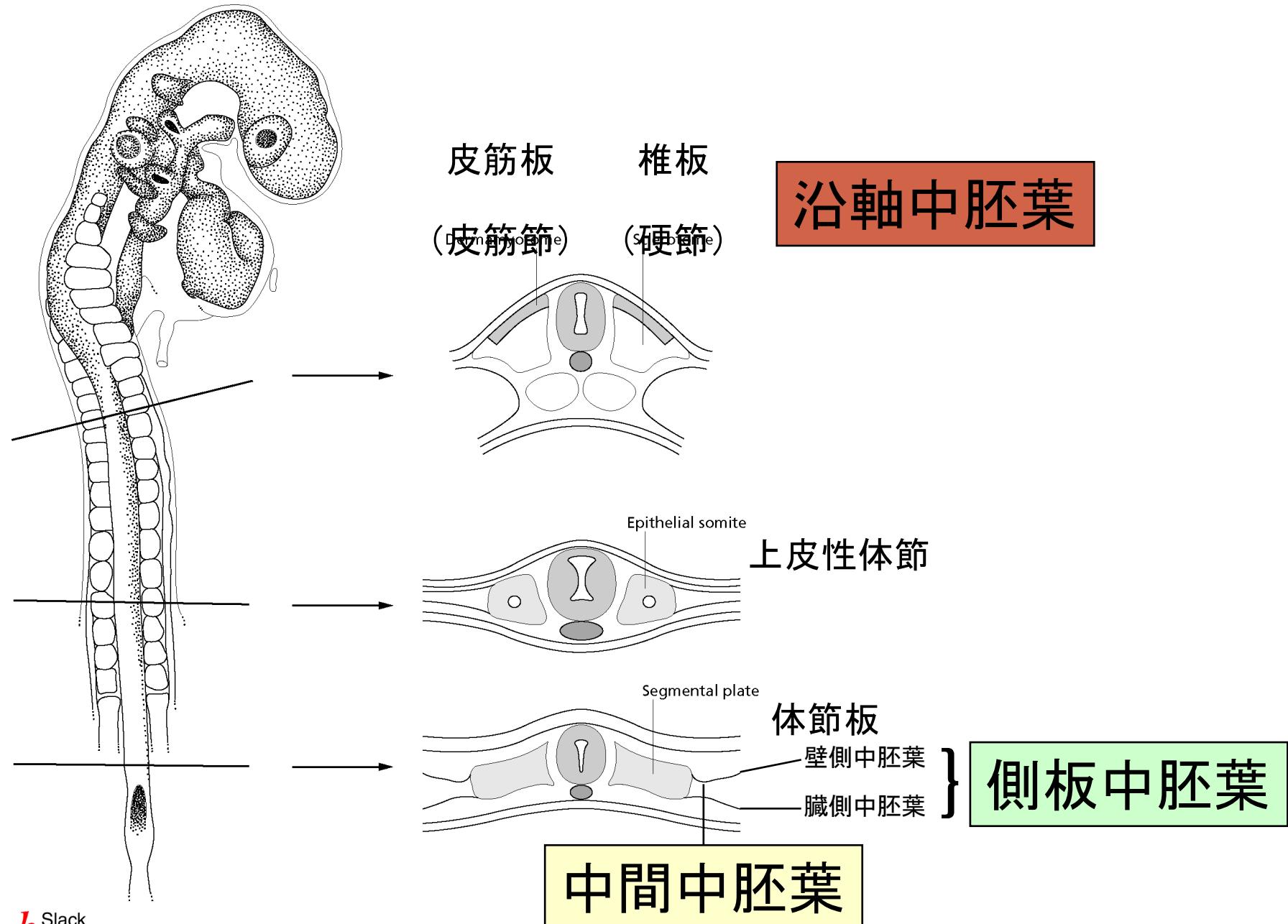
Magic 95.5より

ラーセン図18-1参照

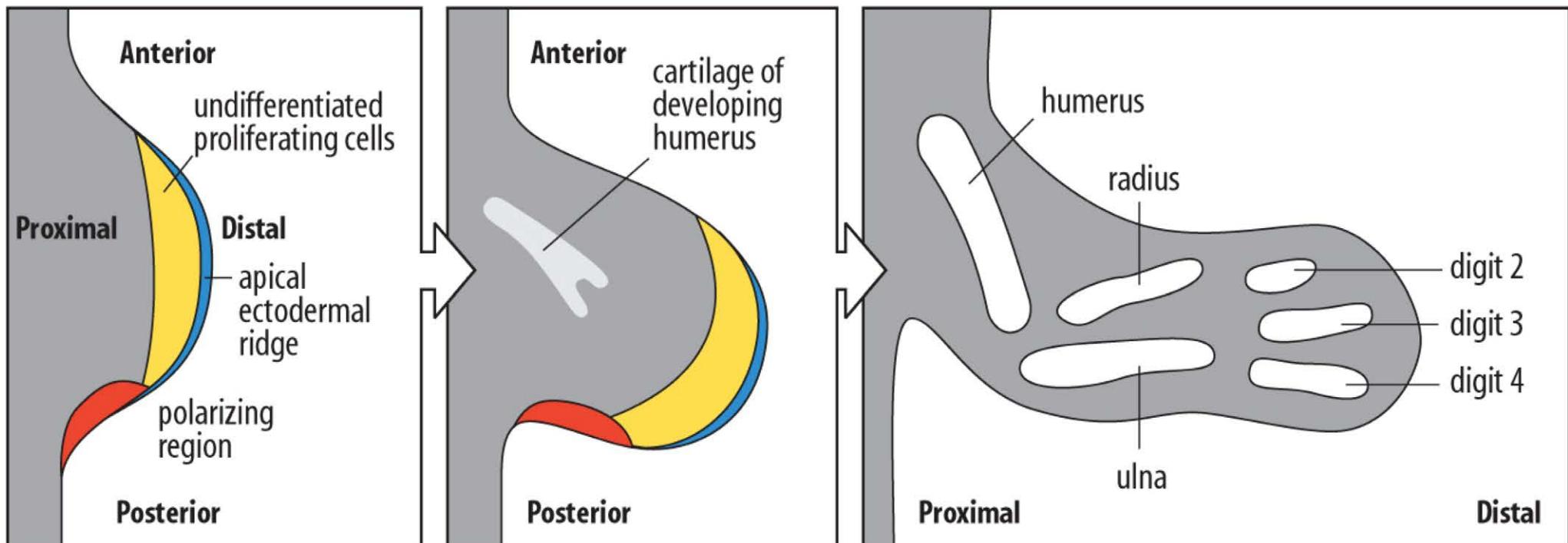
Nick Vujicic氏のFlickerより



# 中胚葉の領域化と中胚葉派生組織

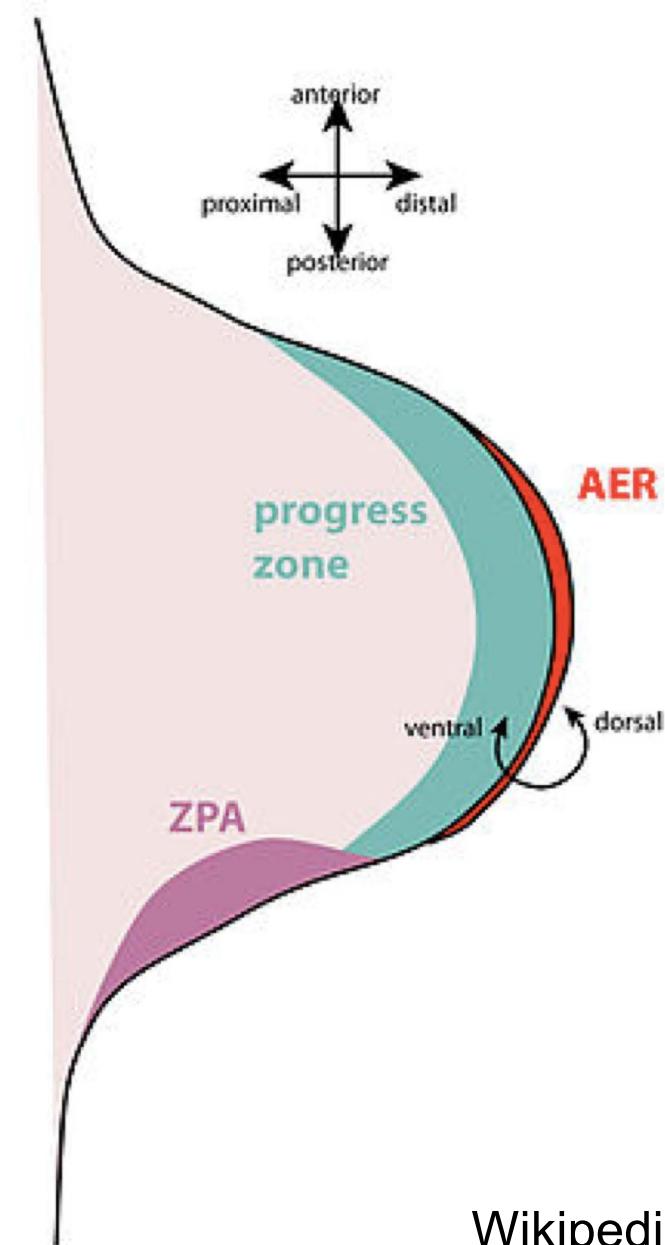


# 肢芽の発生（ニワトリ胚）



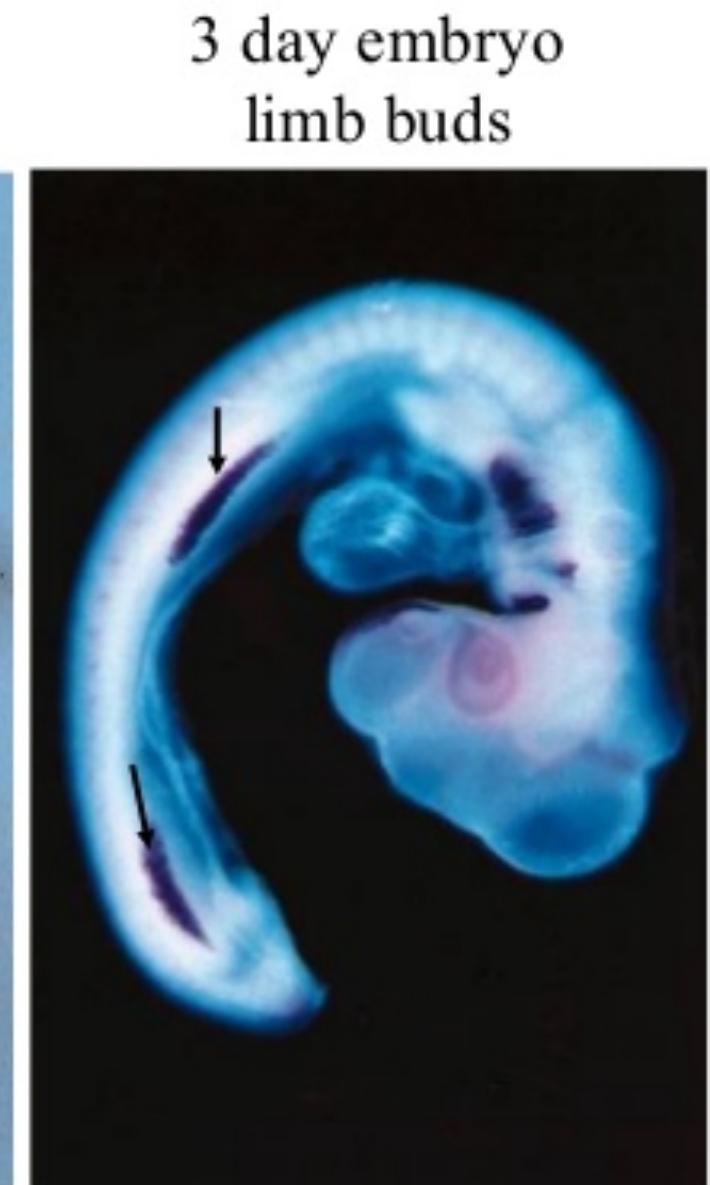
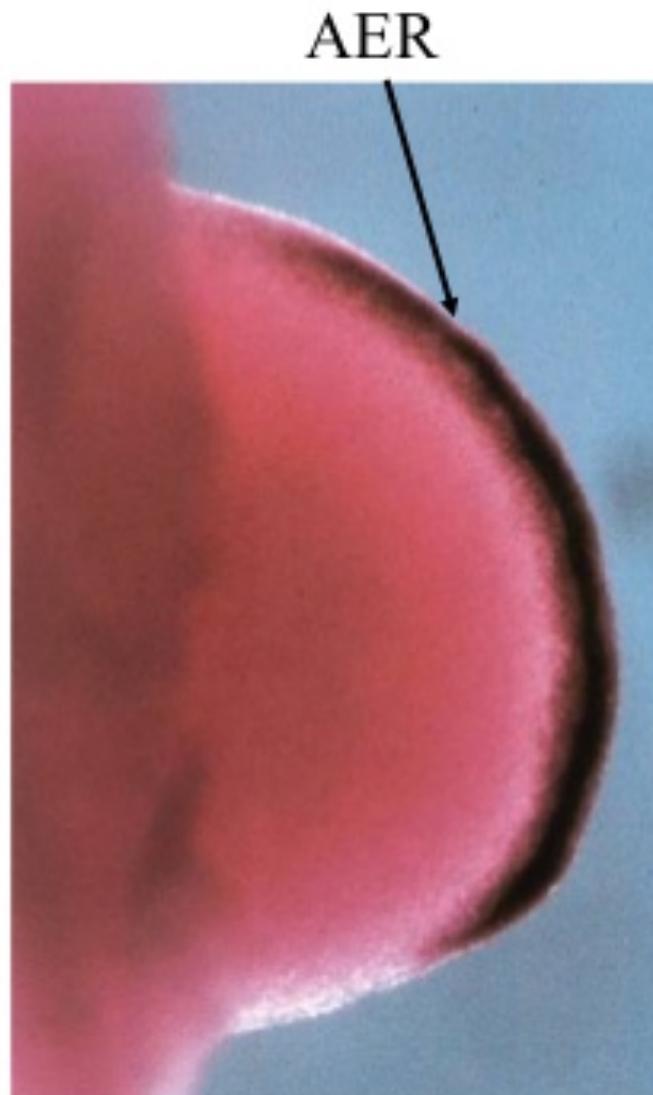
Principles of  
Developmental  
Biology

# 四肢形形成分子メカニズム？

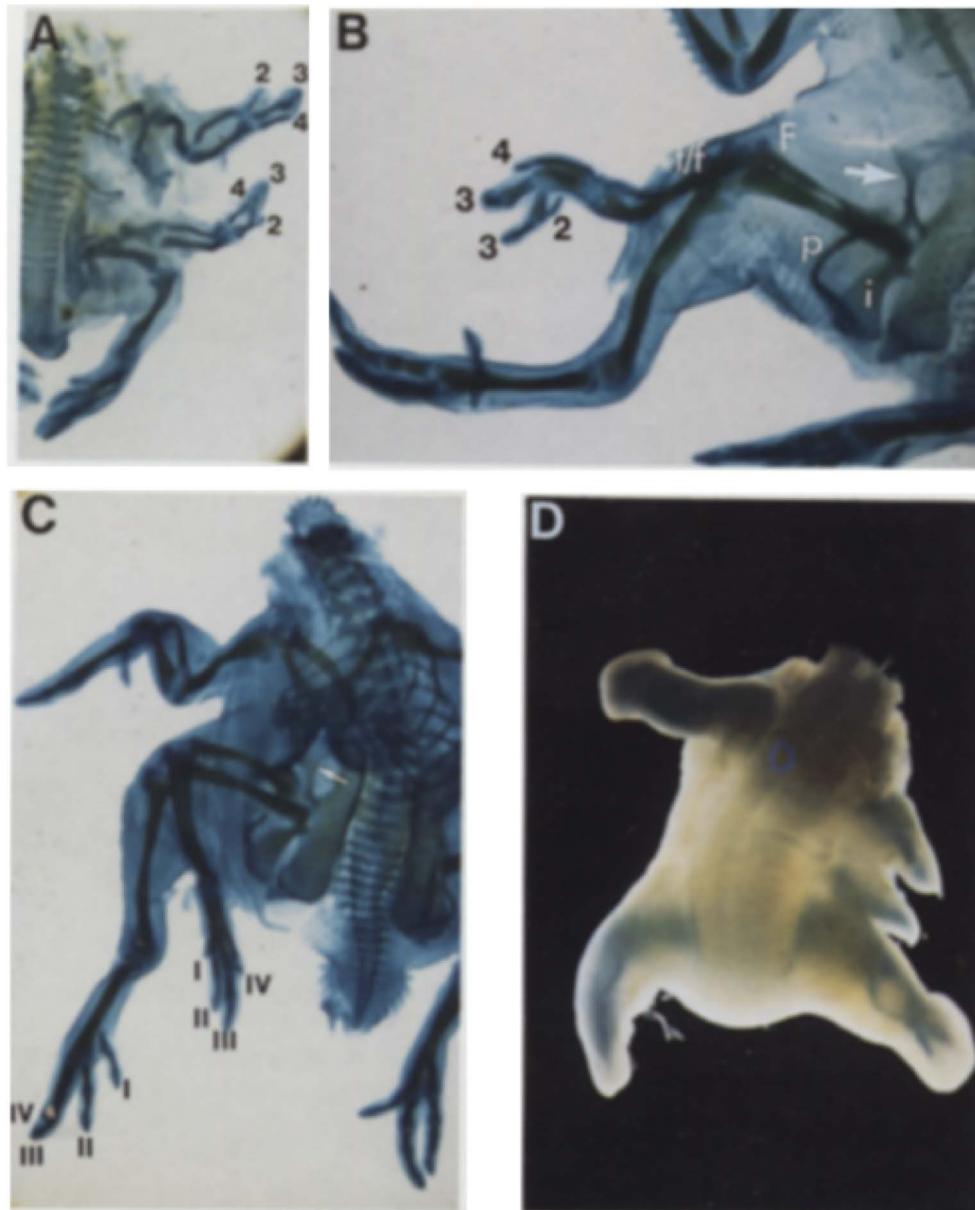


Wikipediaより

# FGF8 in the AER



# FGFビーズの移植



*Hoxd-13*

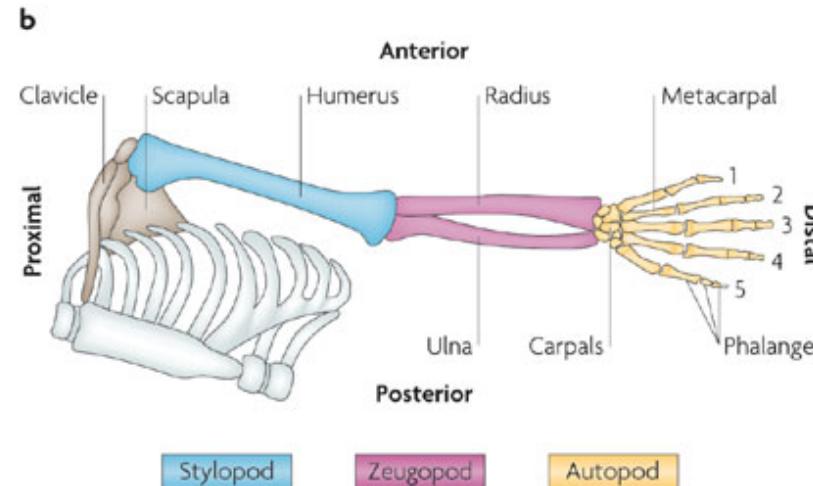
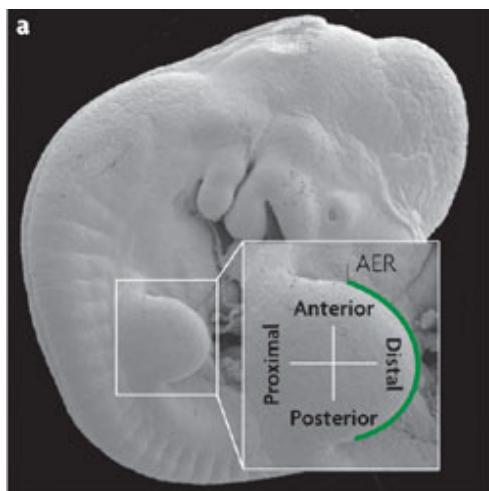


*Shh*

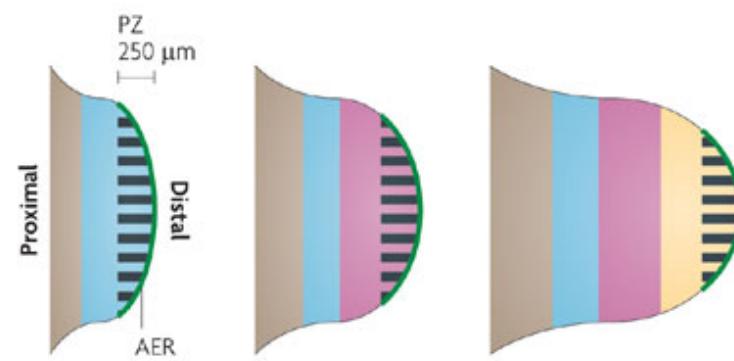


Cohn et al., Cell, 1995

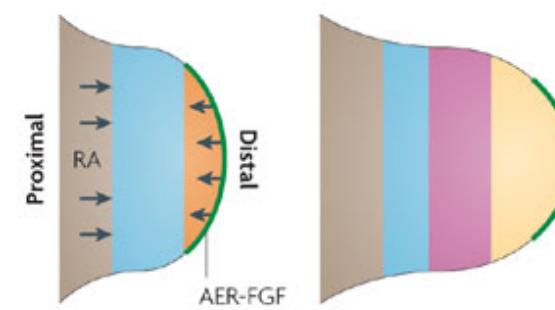
ラーセン図18-6参照



**c Progress-zone model (clock-type specification)**

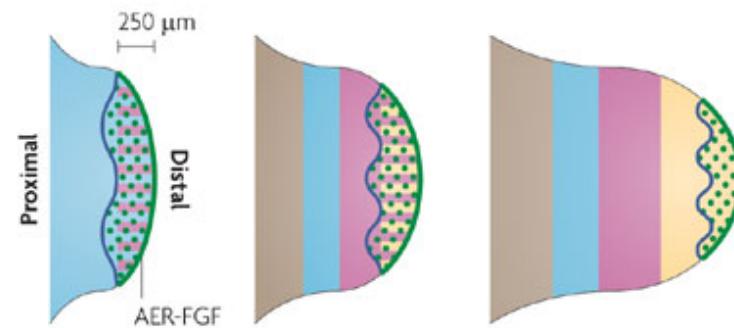


**d Two-signal model**



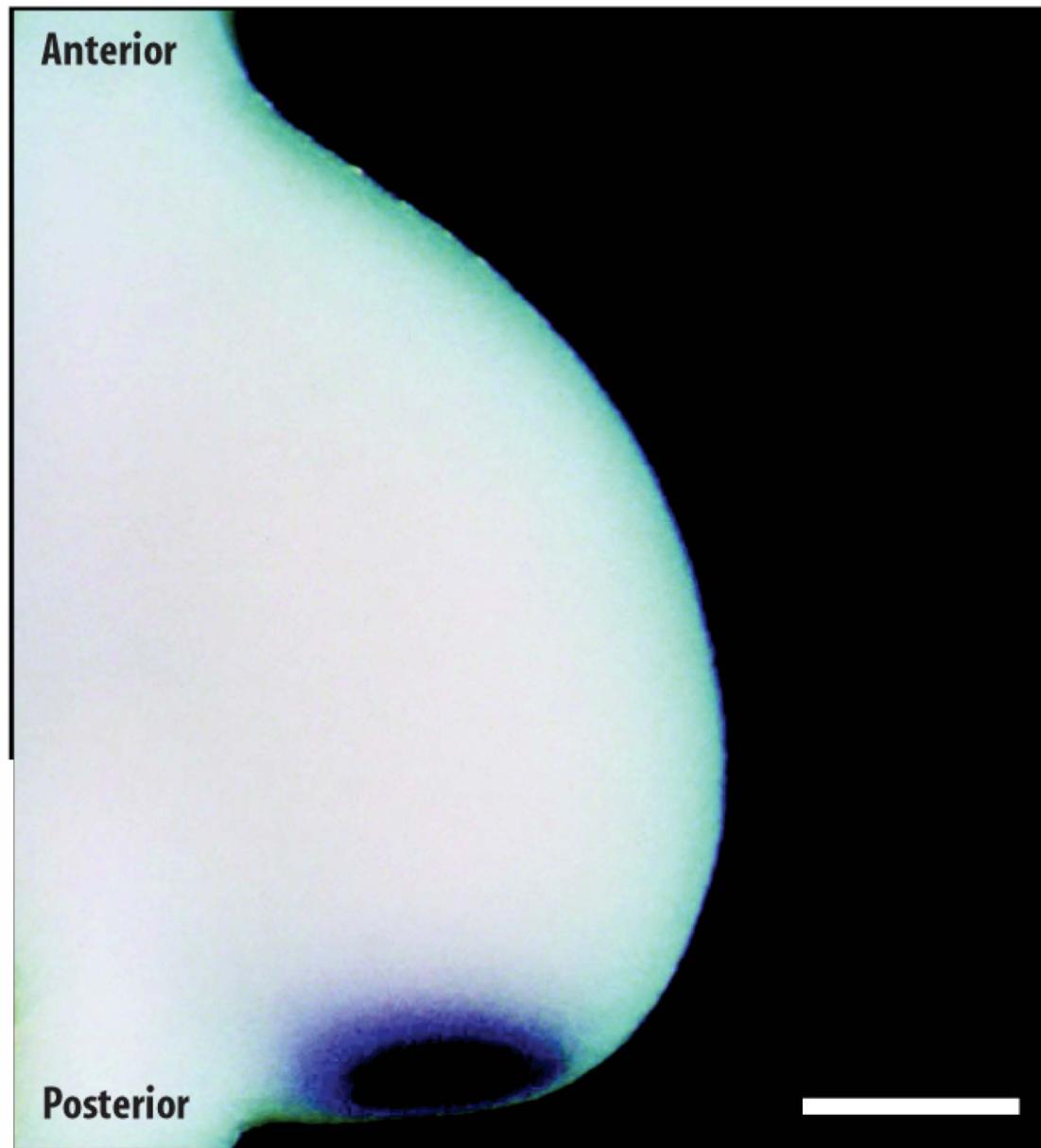
ラーセン図18-7, 8参照

**e Differentiation-front model**



Zeller et al., Nat Rev Genet, 2009

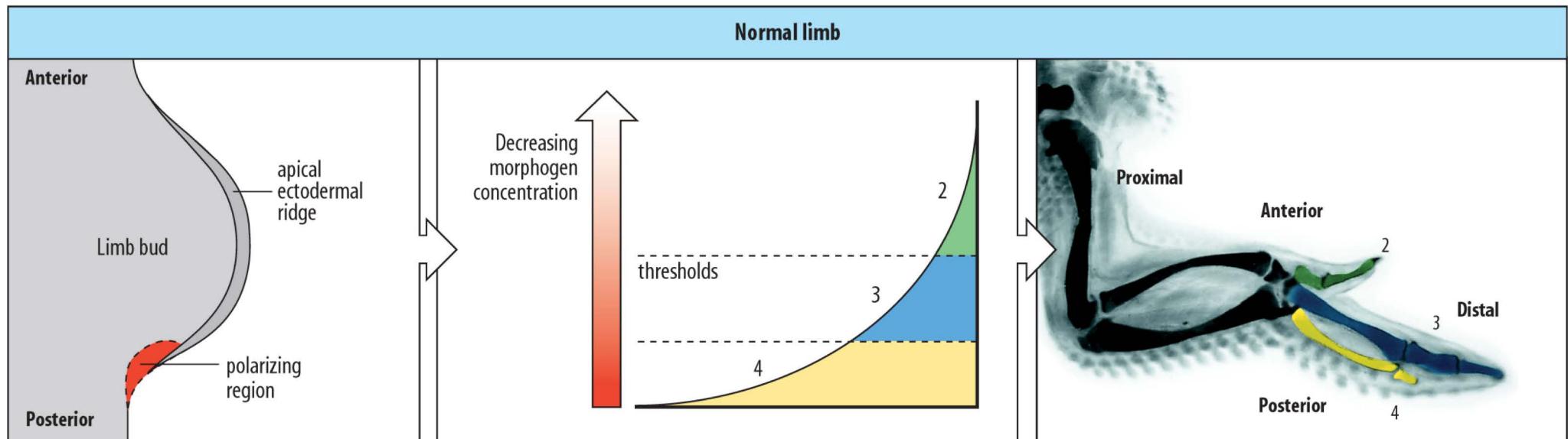
# 極性化活性帶 (ZPA)



Principles of  
Developmental  
Biology

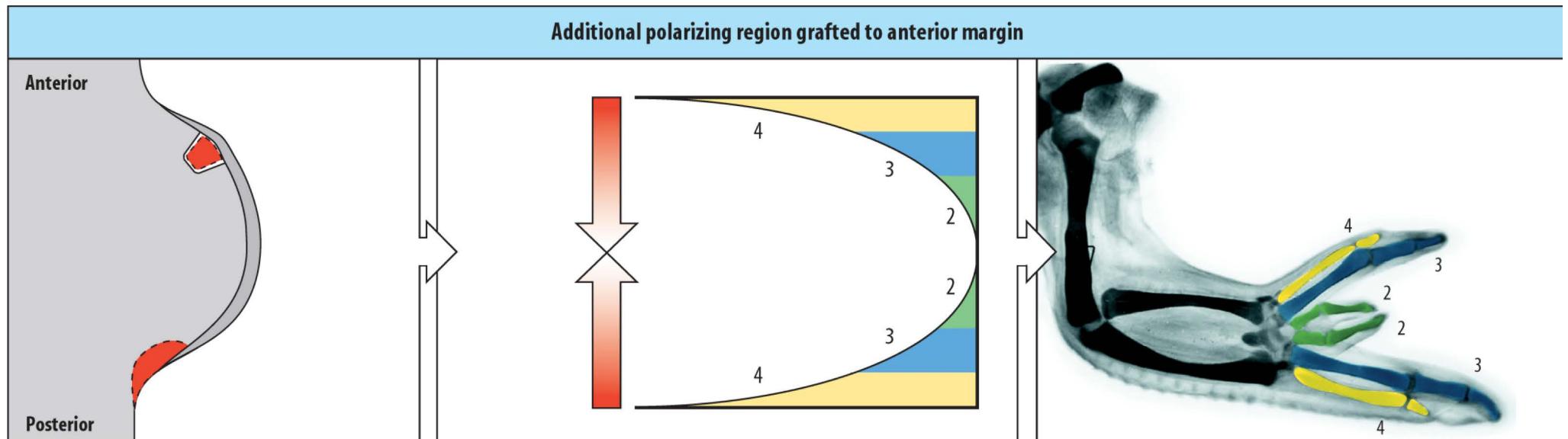
# ZPAの働き

## Shhの濃度勾配



Principles of  
Developmental  
Biology

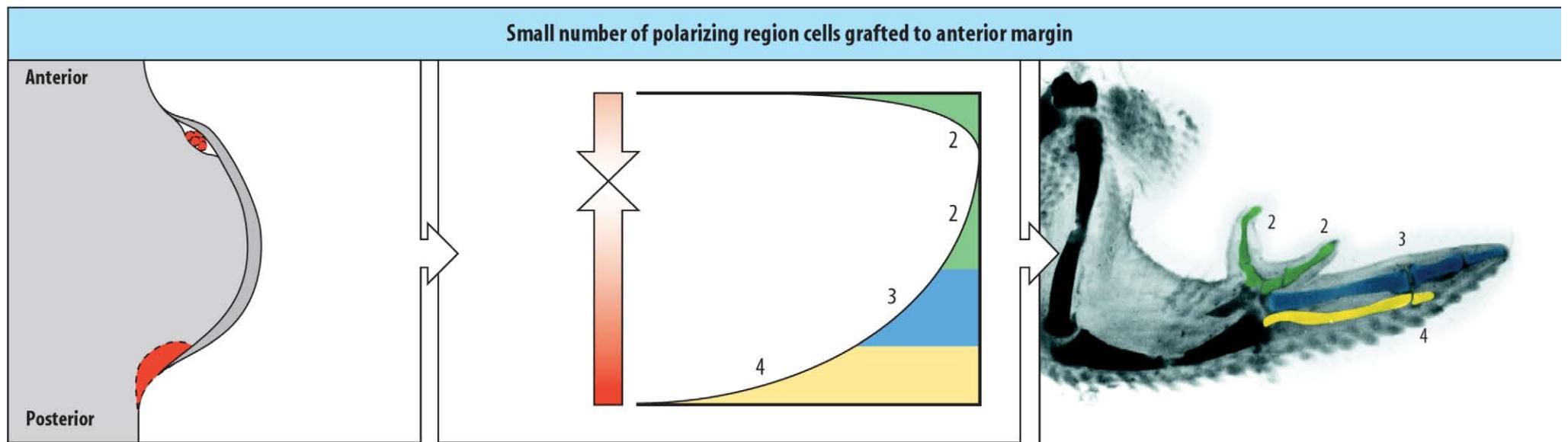
# ZPAの移植



鏡像対称な指形成

Principles of  
Developmental  
Biology

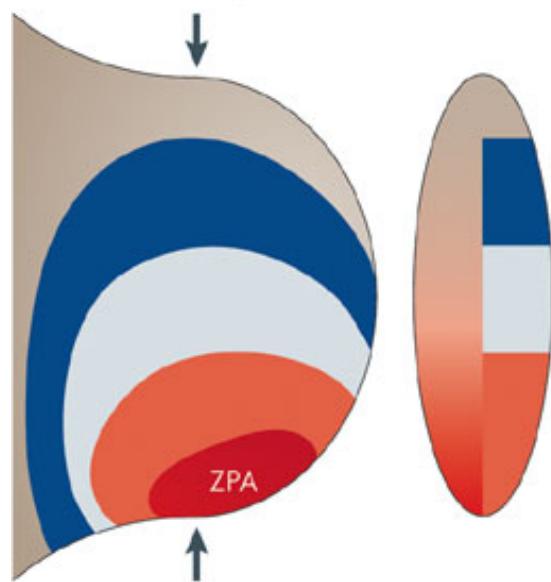
# ZPAの移植



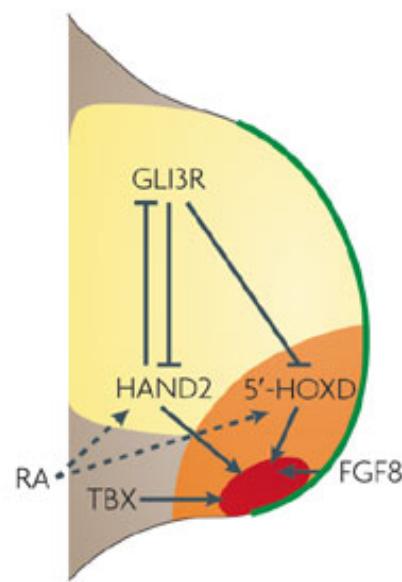
Principles of  
Developmental  
Biology

# 肢芽のパターン化に関する因子

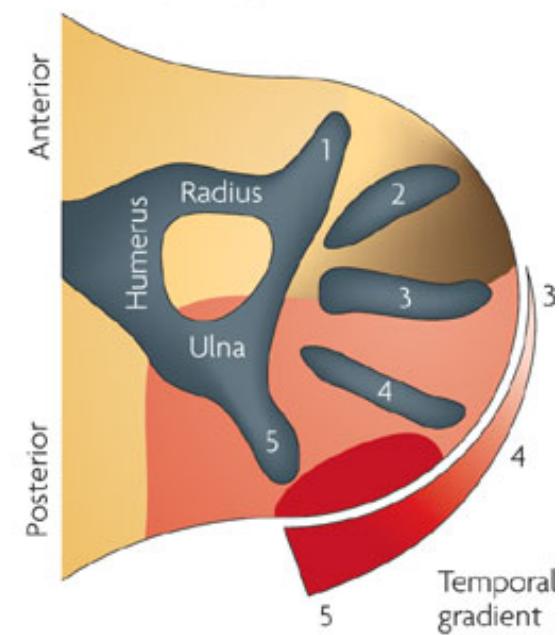
a The French-flag model



b Shh-activation network



c The temporal-gradient model



Nature Reviews | Genetics

Zeller et al., Nat Rev Genet, 2009

# 多指症 polydactly



WhatCausesThis.comより

# 指間のプログラム細胞死

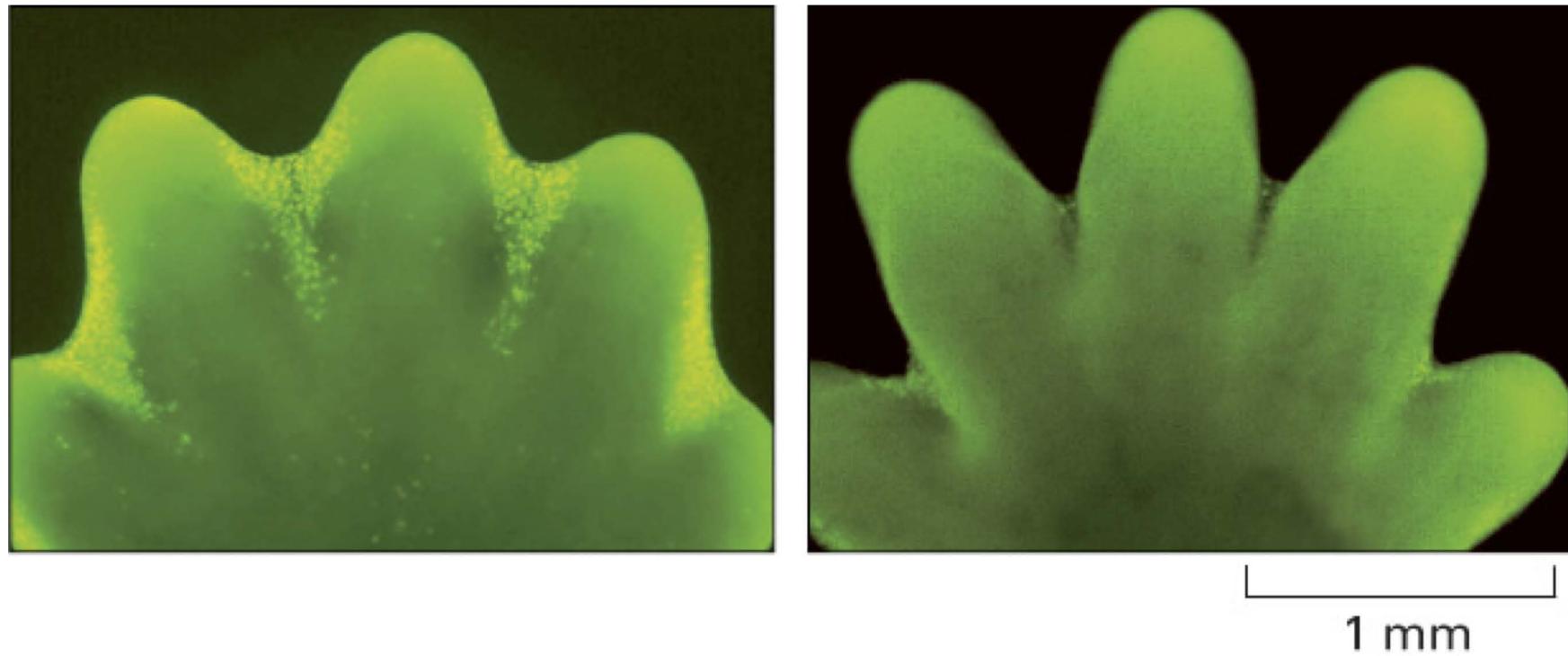


Figure 17–35. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

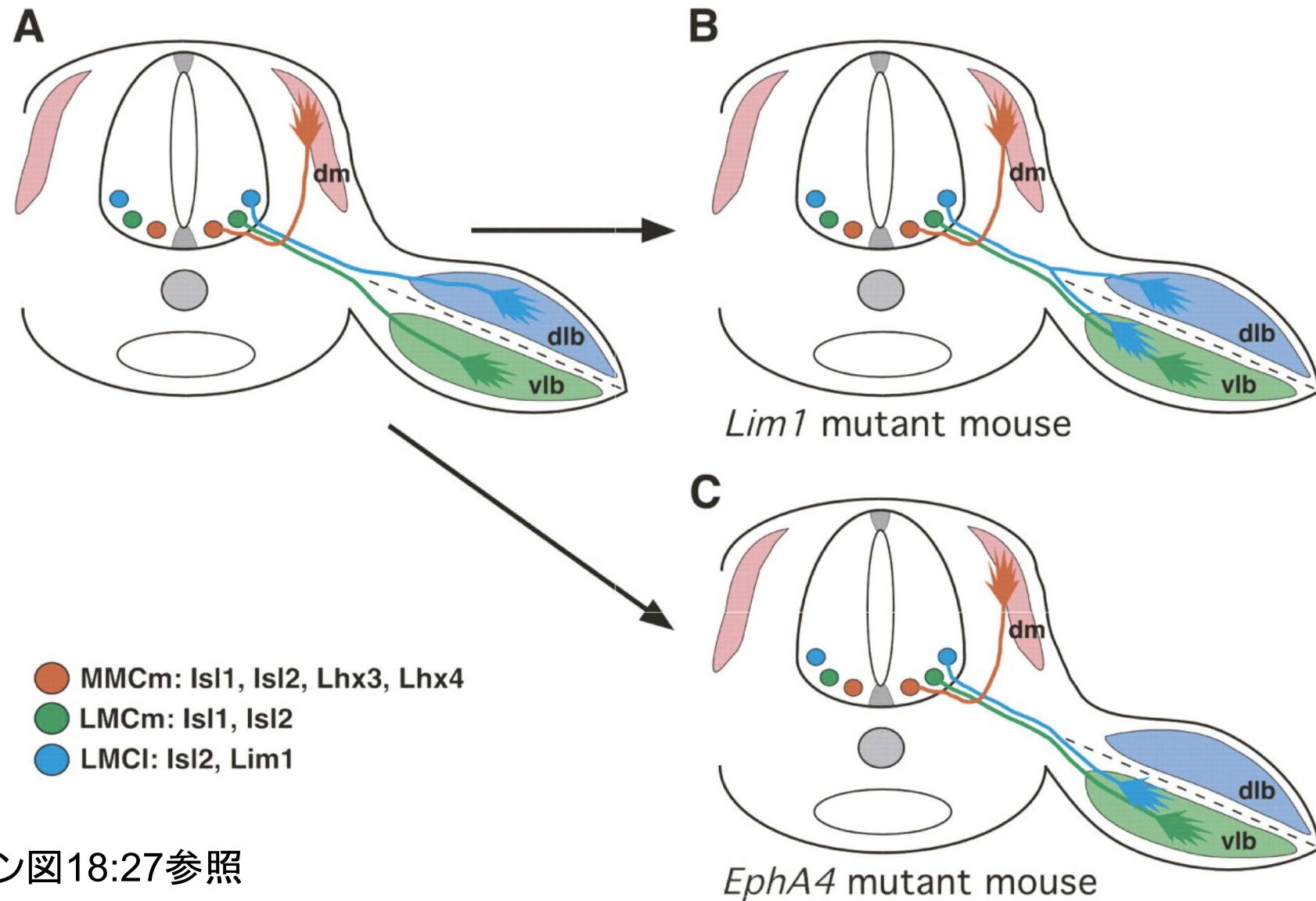
# 合指症 syndactyly



HÔPITAL  
SAINTE-JUSTINE



# 肢芽への神経投射: Limコード



ラーセン図18:27参照

Shirasaki & Pfaff, Ann Rev Neurosci, 2002

# 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