

2019年7月1日

医学部発生学(15): 消化器 (第14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

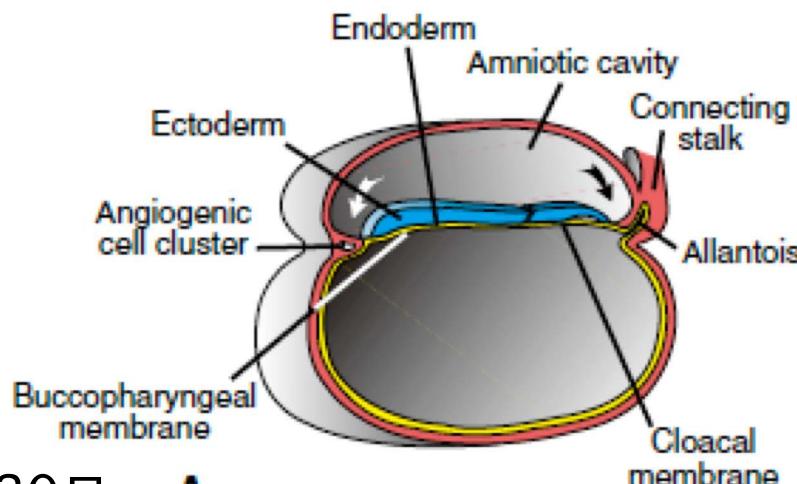


TOHOKU
UNIVERSITY

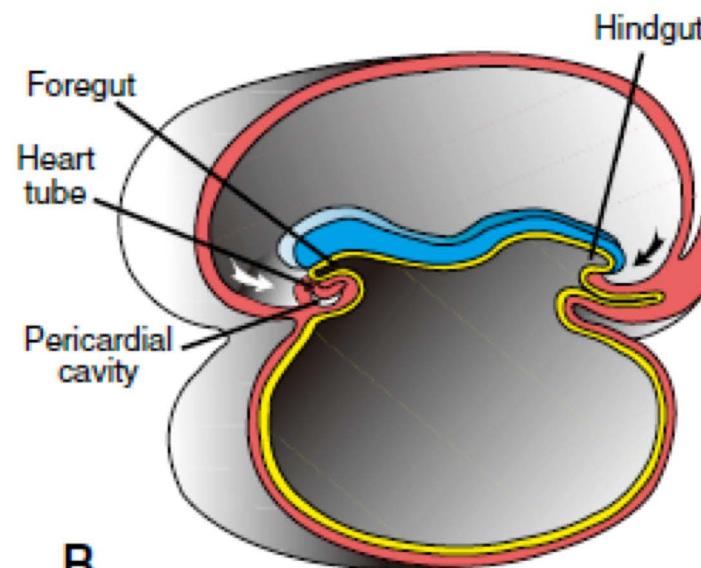
内胚葉由来組織まとめ



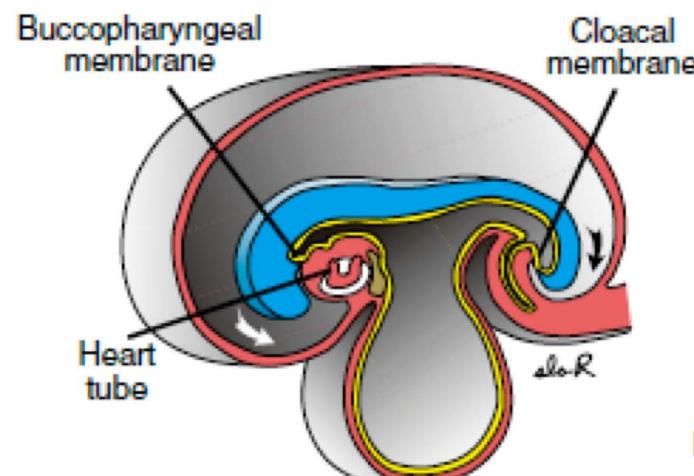
- 呼吸器（第11章）
 - 気管
 - 肺
- 消化器（第14章）
 - 前腸・中腸・後腸の区分：前後軸！
 - 消化管の回転
 - 消化管からの膨らみとして形成される実質臓器
 - 肝臓・胆嚢
 - 脾臓
 - 脾臓



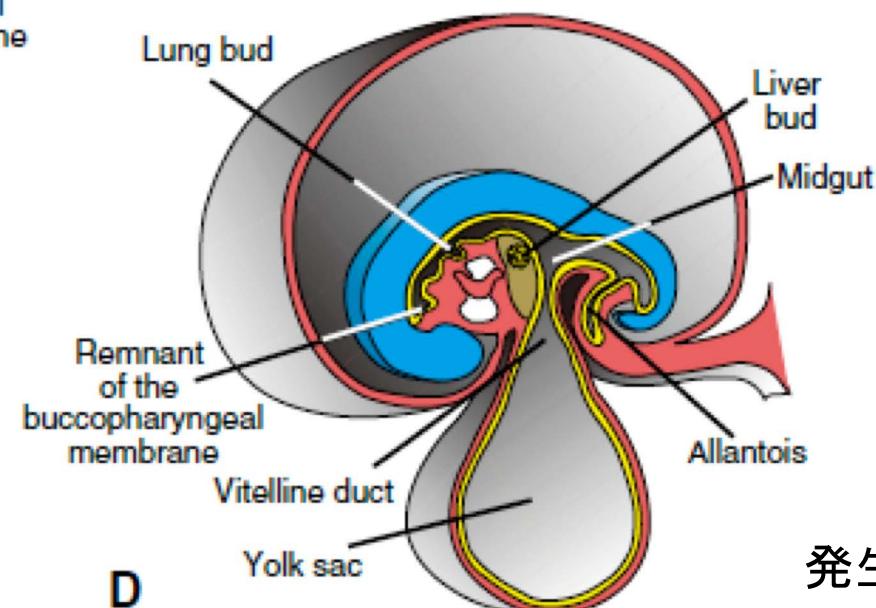
発生第20日 A



発生第22日

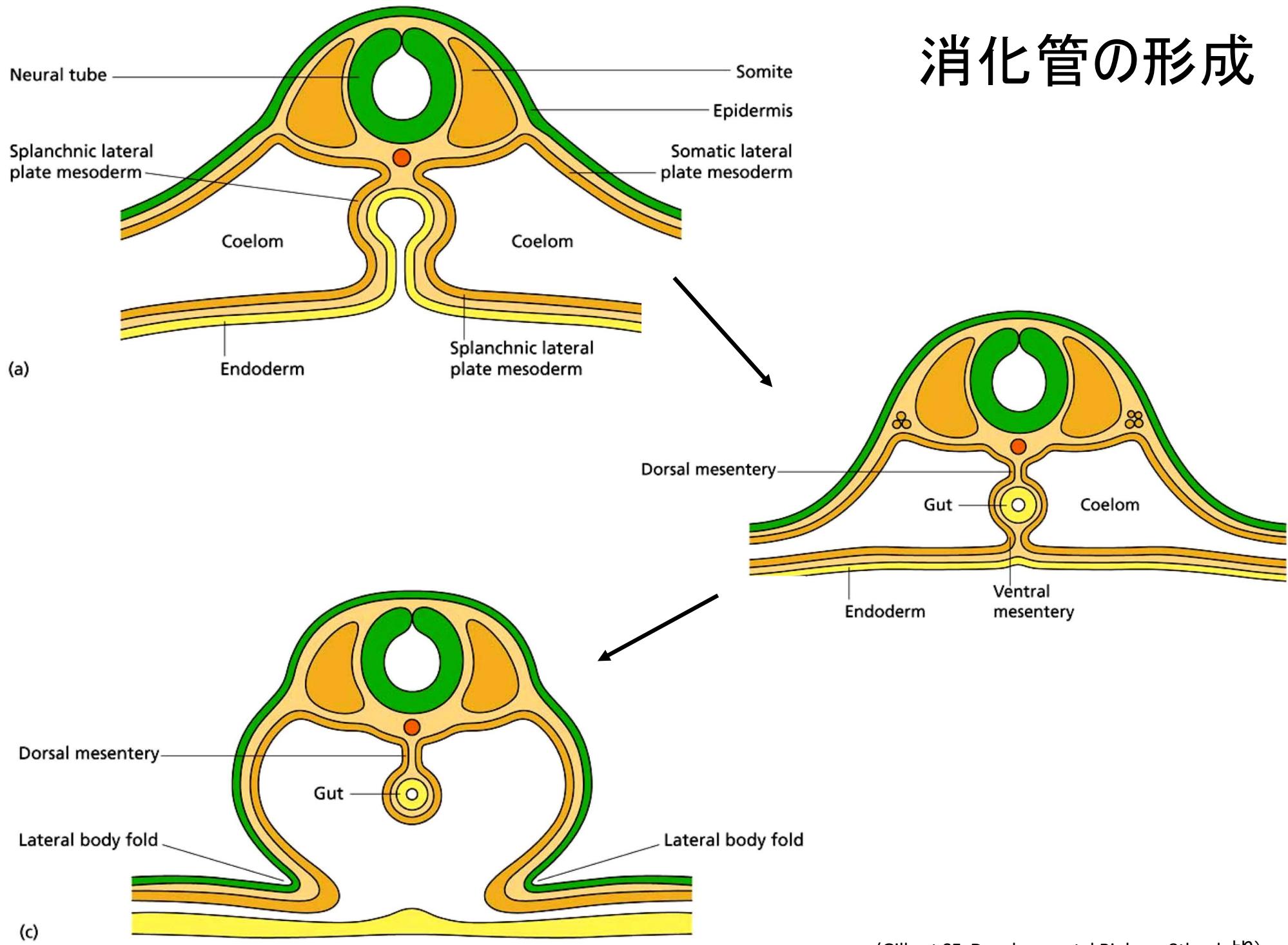


発生第24日 C



発生第30日 D

消化管の形成



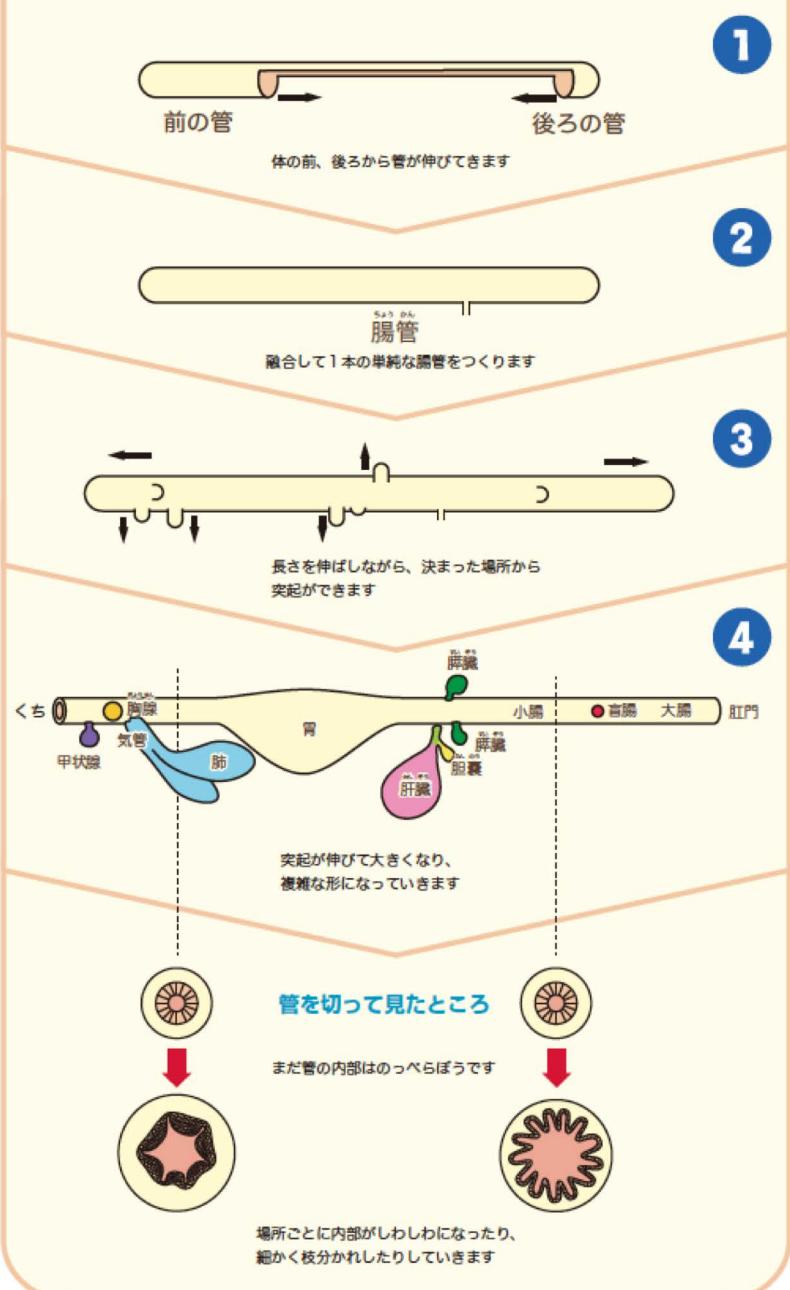
(Gilbert SF, Developmental Biology, 8th ed.より)

Zone 2

腸 - ①

お腹の中は単純な
管からできてくる

整理すると……



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
本の管になりました。あとで肝
臓・脾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

腸管はす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、脾臓、
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

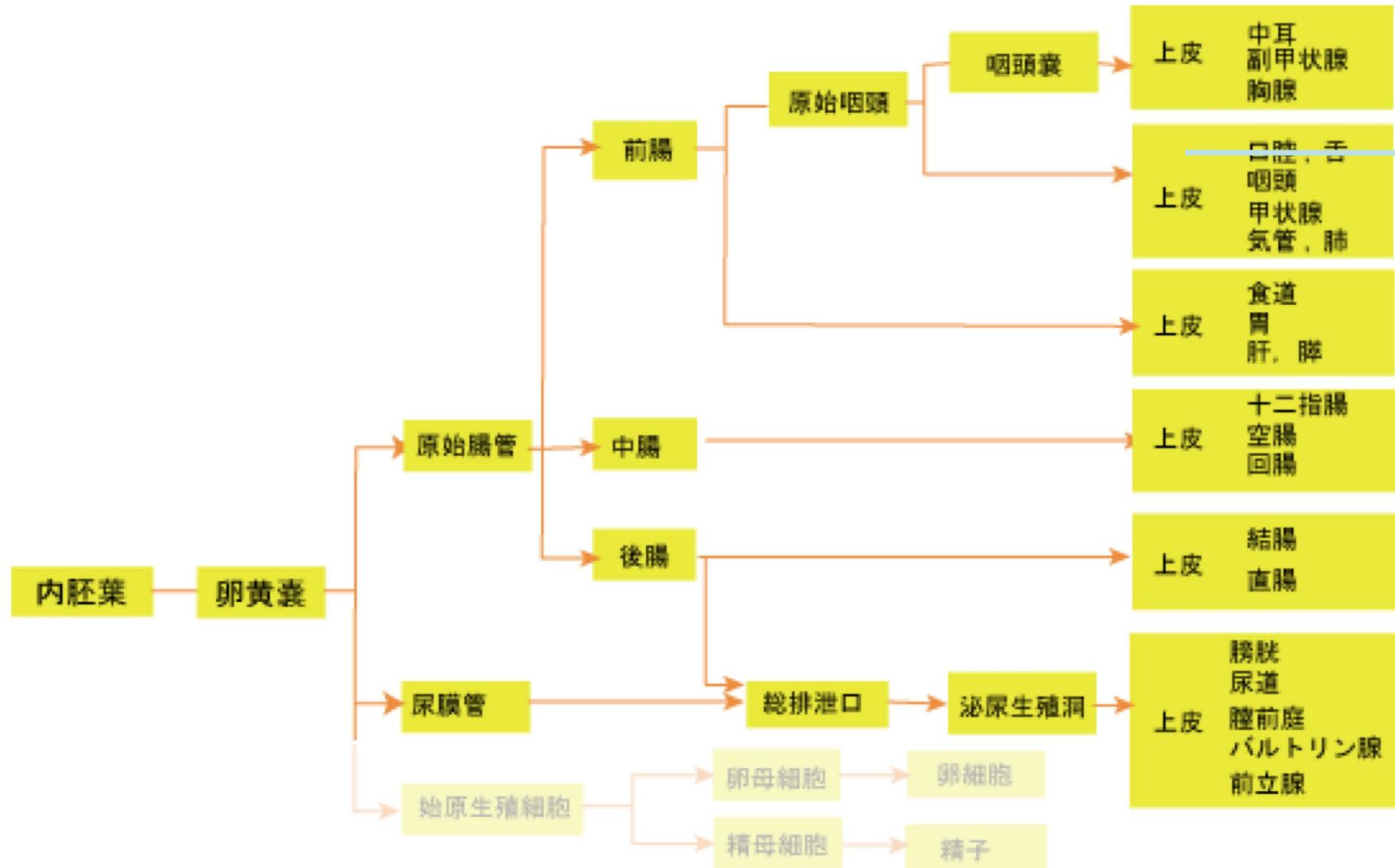
腸管は伸びて長くなりました。
胃も膨らみ、脳も大きくなっ
てきました。小腸は伸びて、へその緒の
方に飛び出しています。盲腸、消
化を助ける器官、呼吸にかかわる
器官などの突起も現れます。

前後軸に沿った消化管の領域化

前腸・中腸・後腸

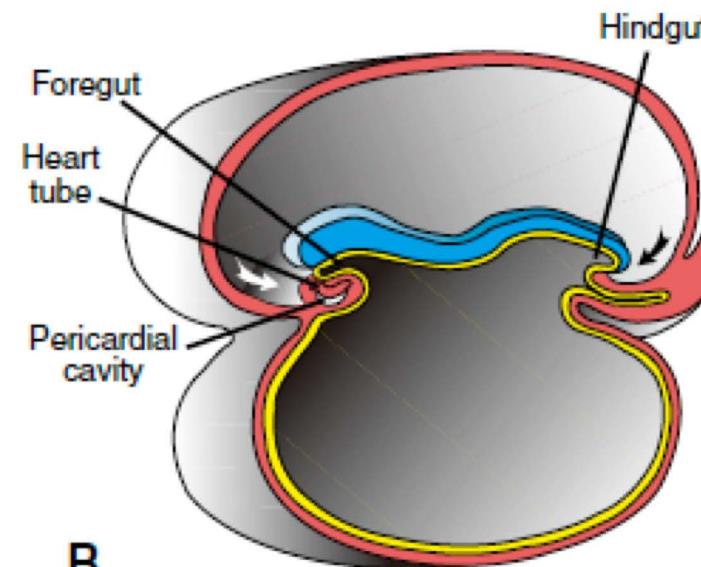
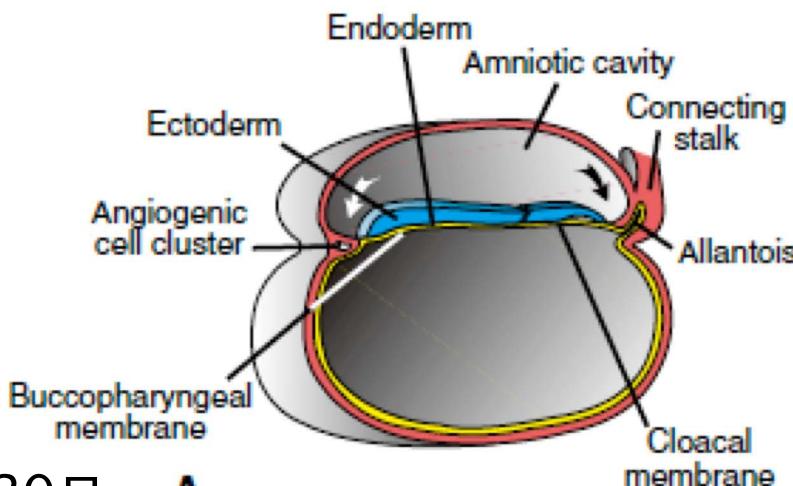


内胚葉由来組織のまとめ



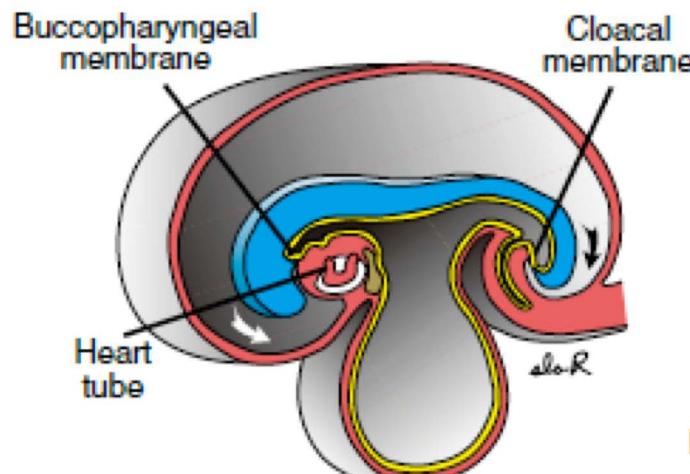
外胚葉と内胚葉の出会い

ラーセン図4-1相当

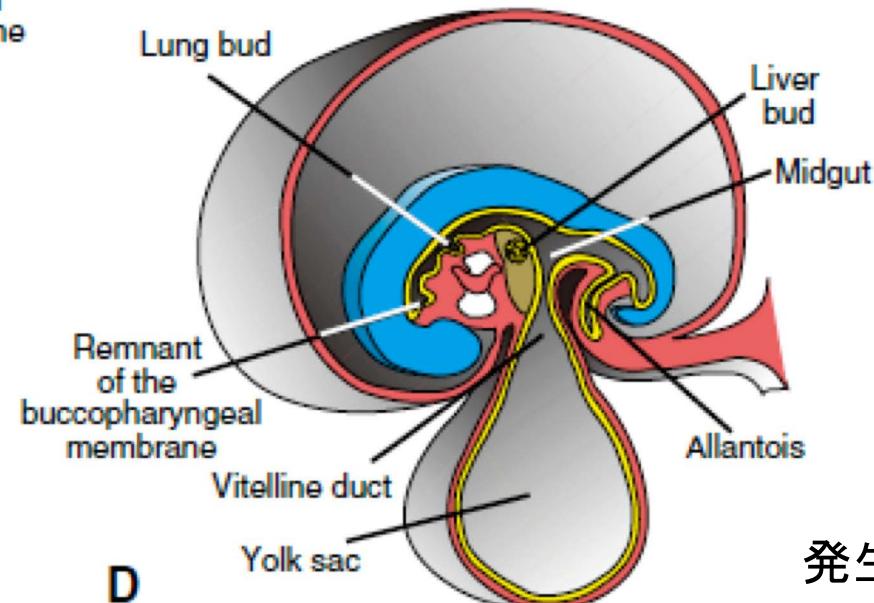


発生第20日 A

発生第22日



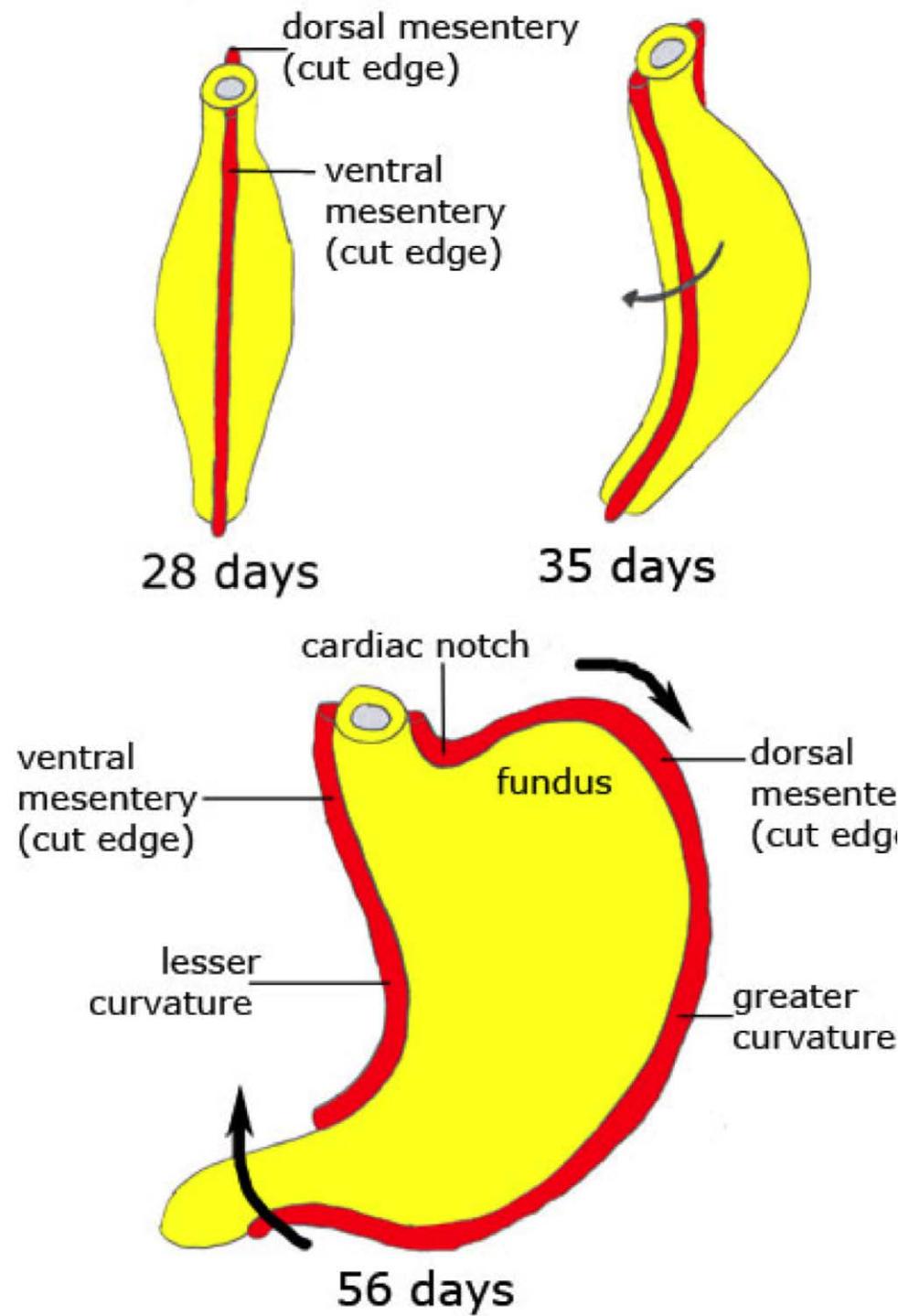
発生第24日 C



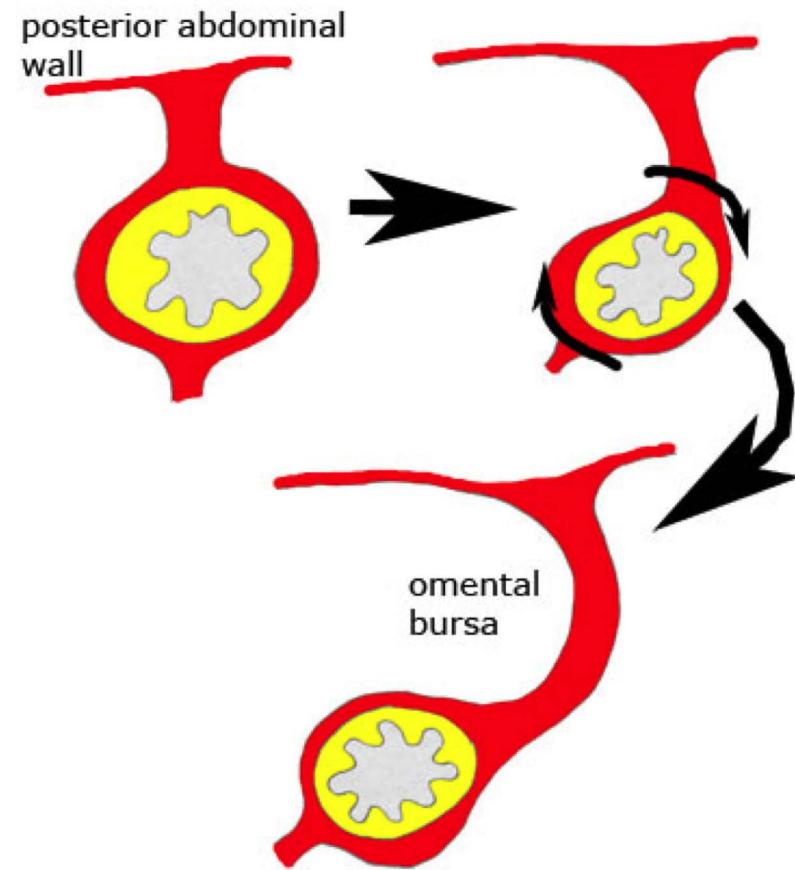
発生第30日

胃の回転

Abdominal Embryologyより

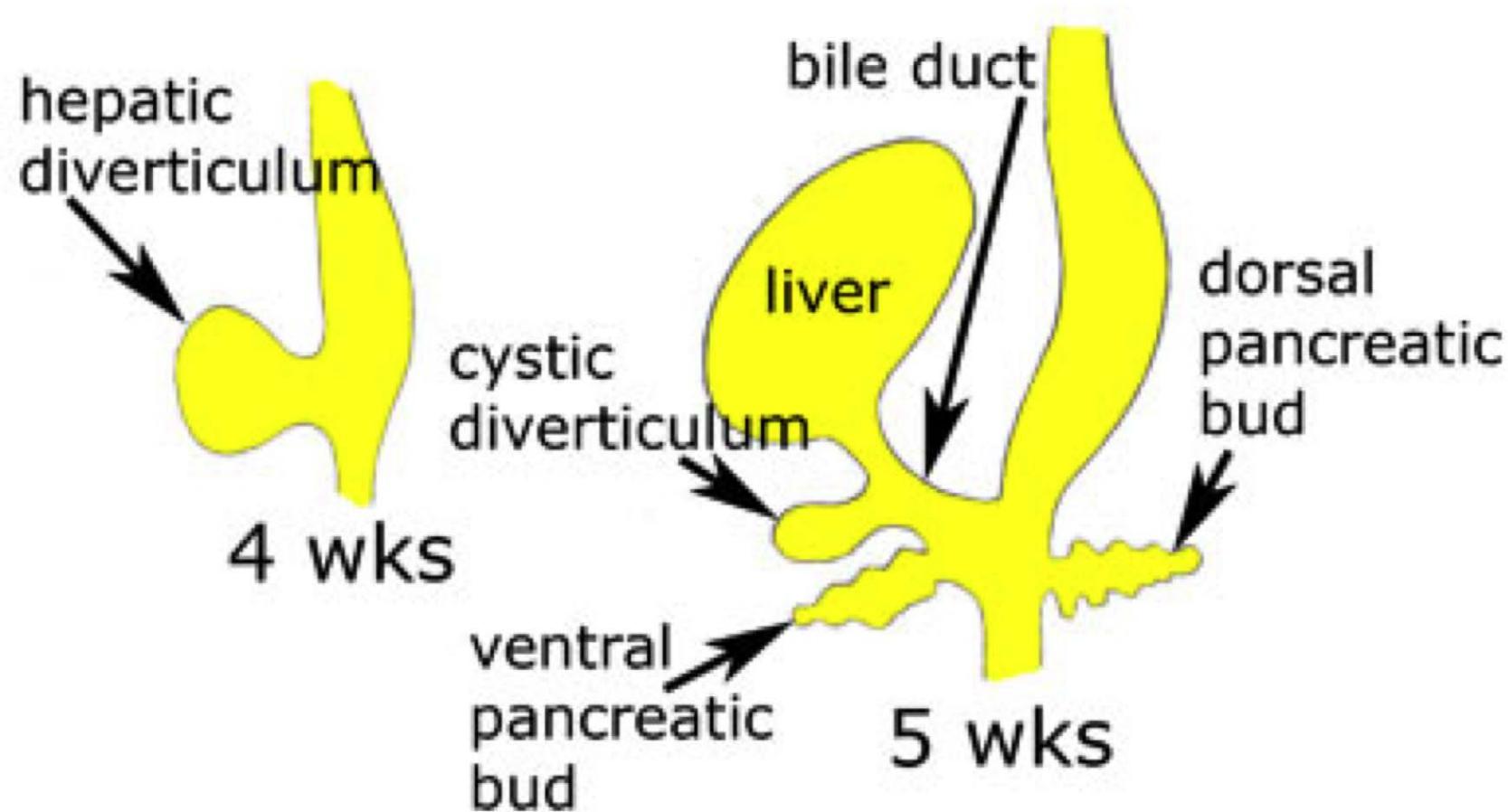


Transverse Section
during week 4

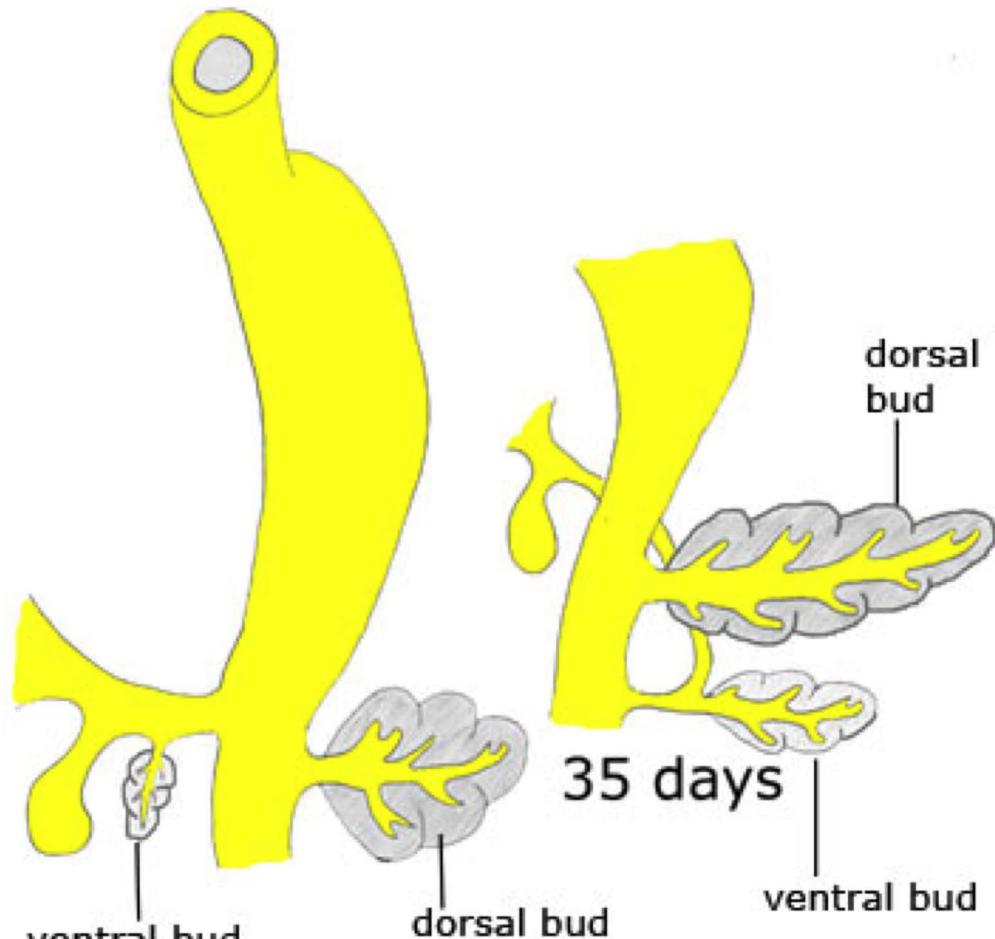


膵臓・胆嚢は前腸からの膨らみとして形成

Abdominal Embryologyより



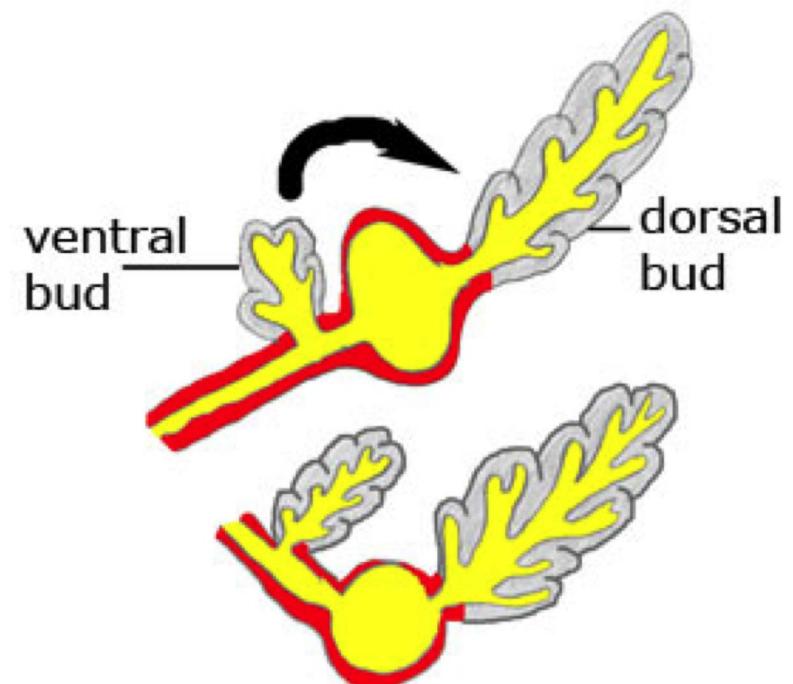
脾臓も前腸からの膨らみとして形成



32 days

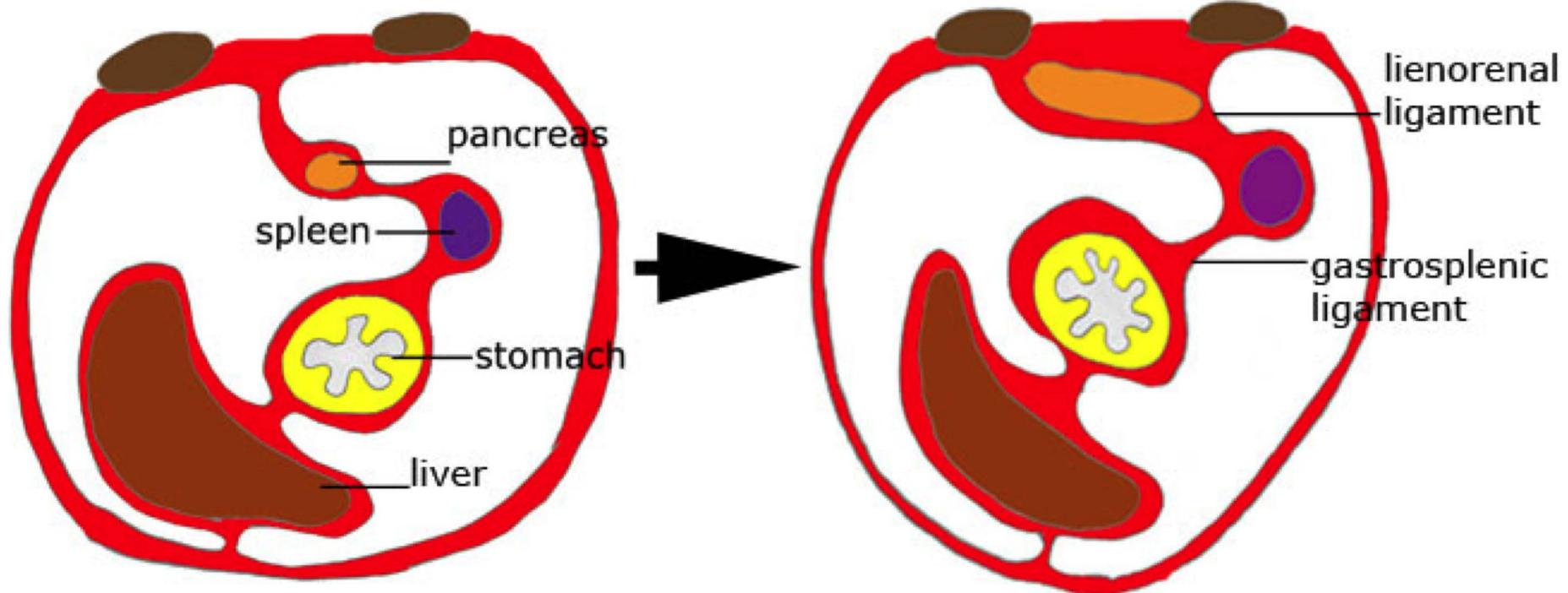
Abdominal Embryologyより

Transverse Section



脾臓も前腸からの膨らみとして形成

Abdominal Embryologyより

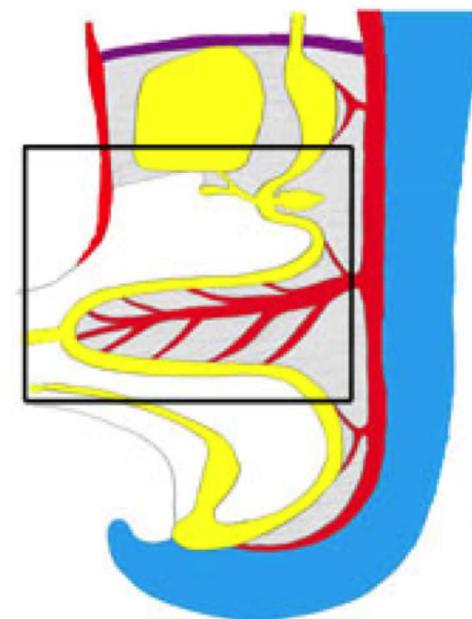
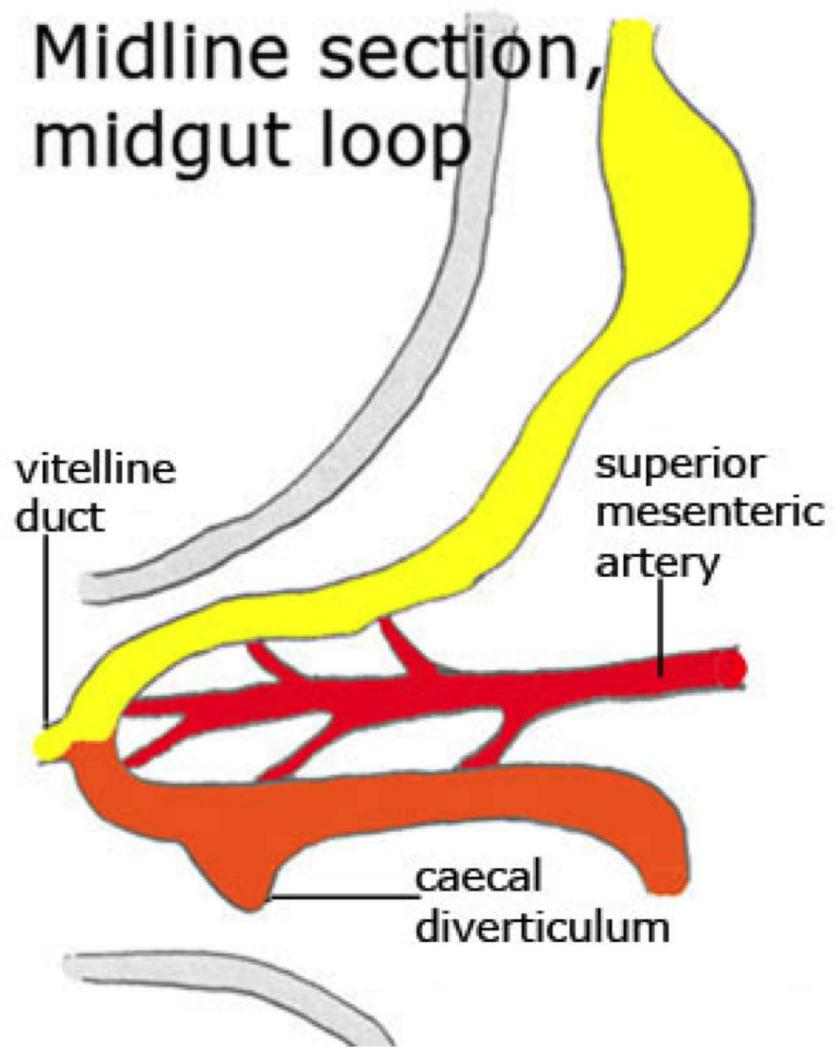


第14章まとめ（1）



- 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
 - 胆囊憩室 cystic diverticulum → 胆囊
 - 脾憩室 pancreatic diverticulum → 胆囊管 + 脾臓
- 消化管の回転

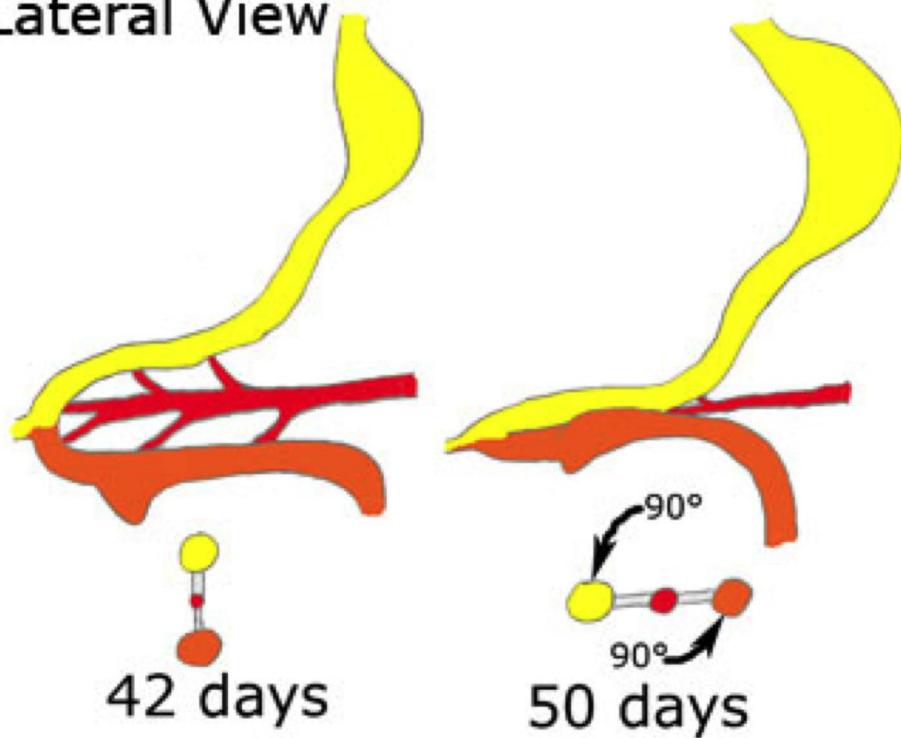
中腸は一過性に体の外にある



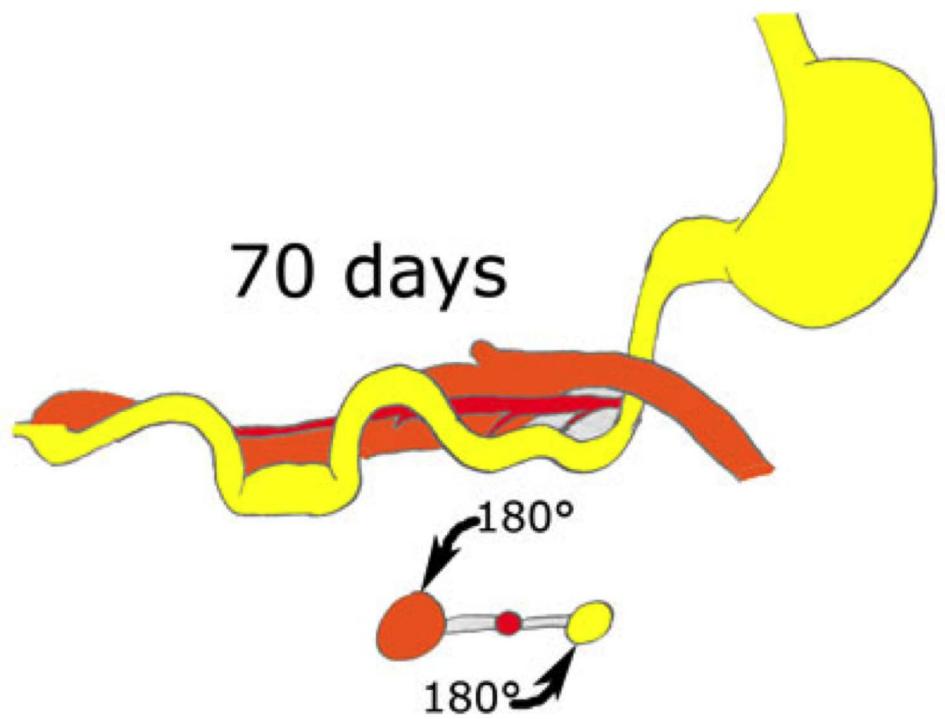
Abdominal Embryologyより

中腸も回転する

Lateral View

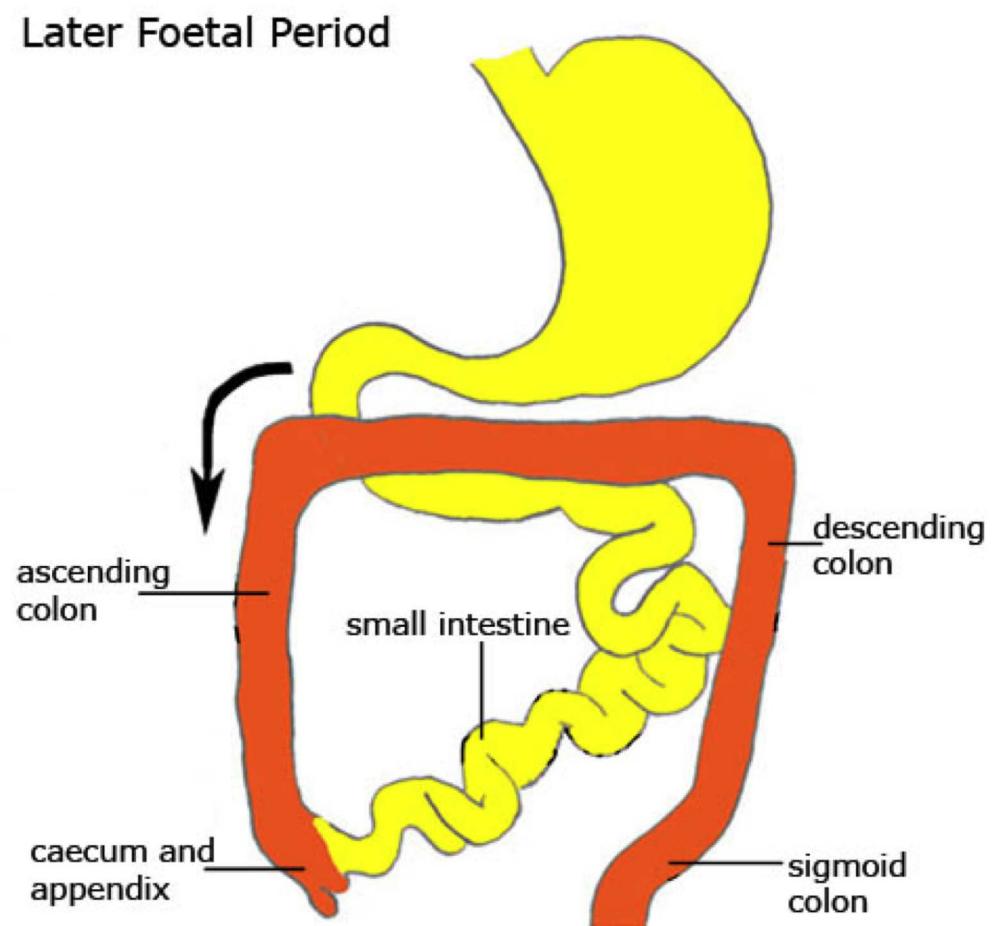
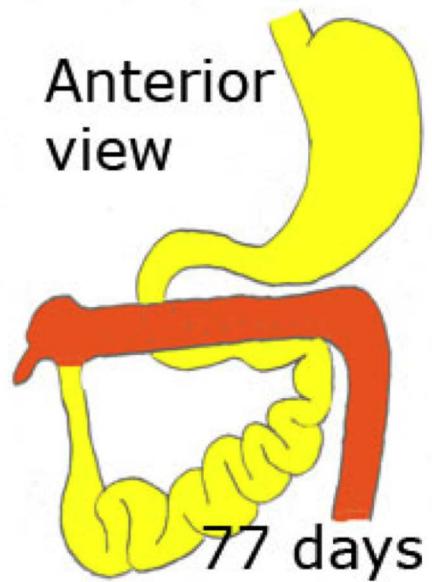
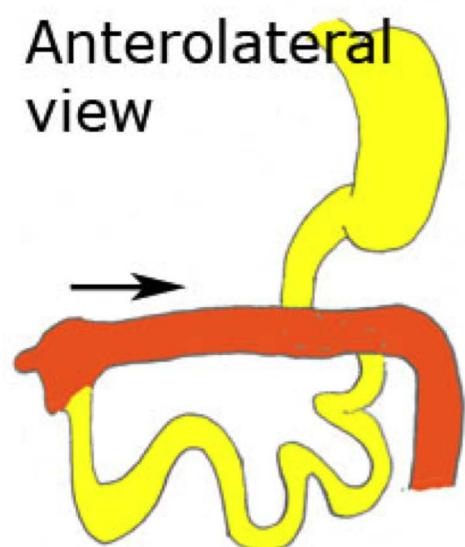


70 days



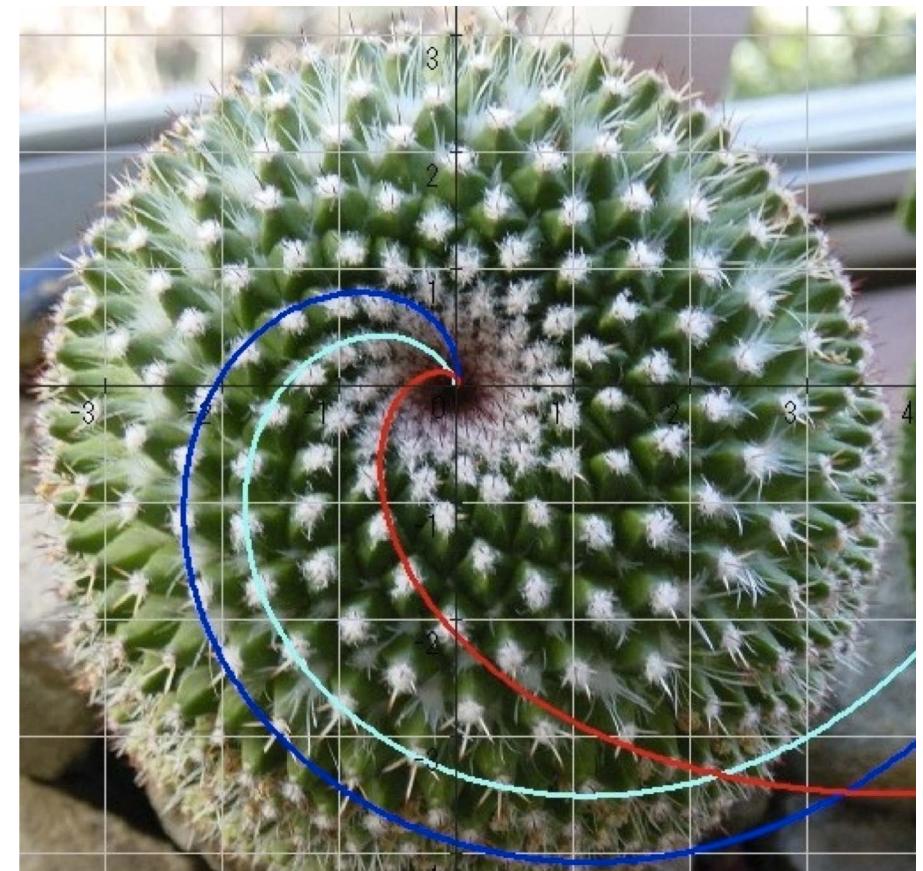
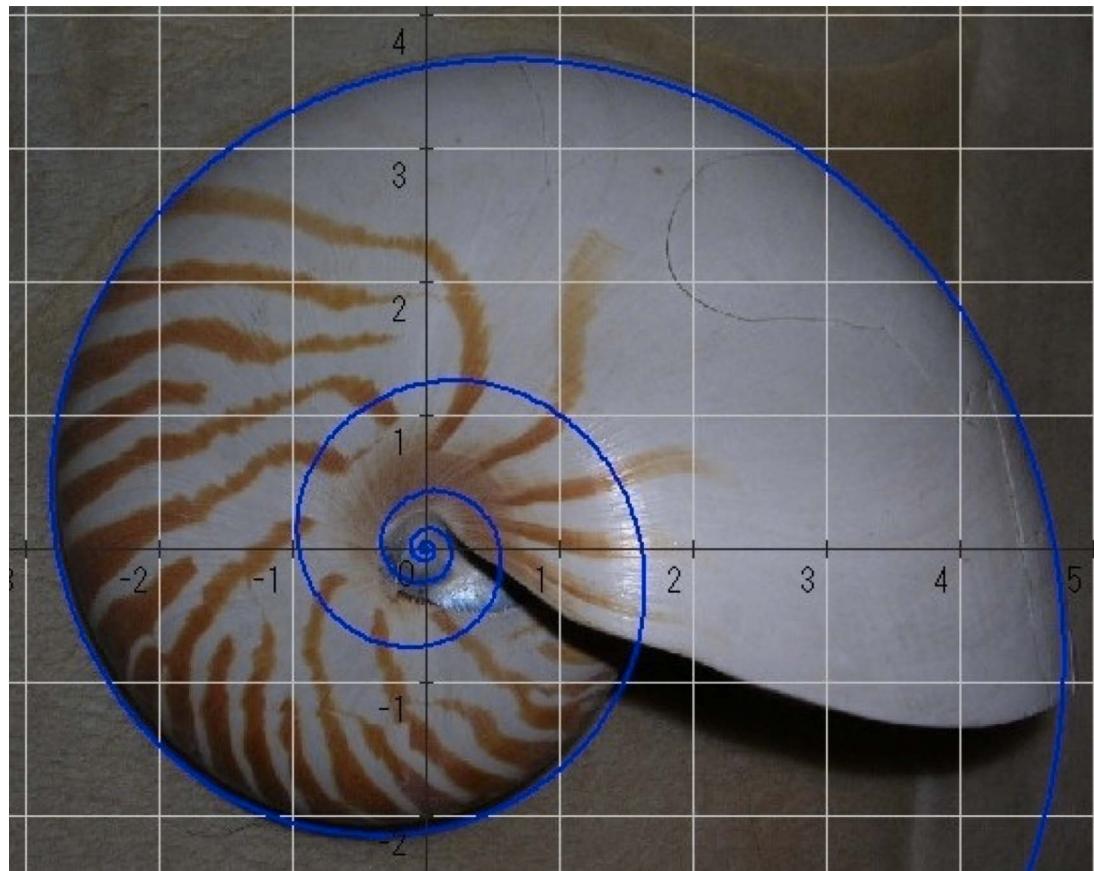
Abdominal Embryologyより

大腸も回転する



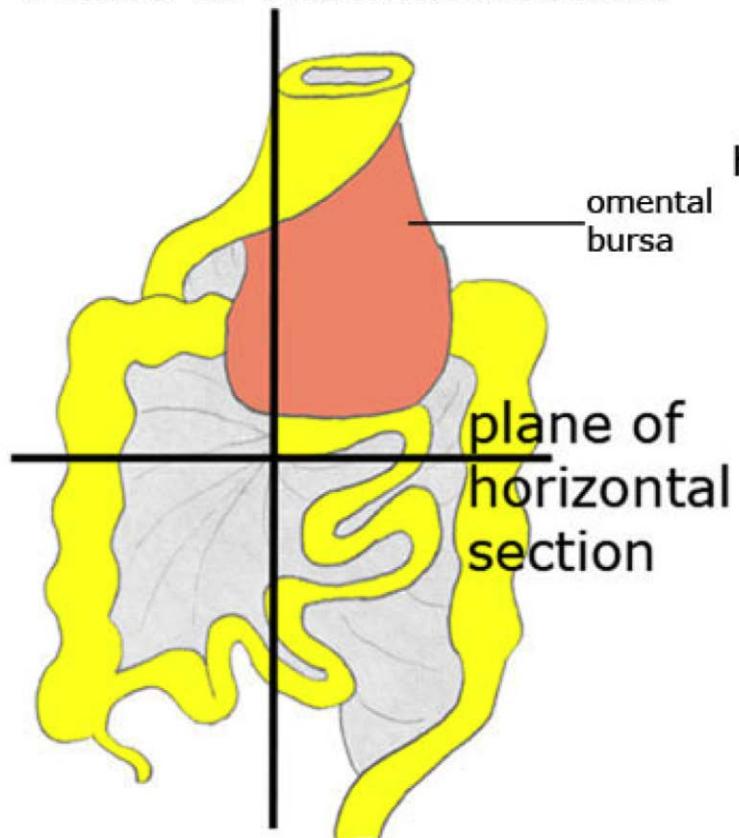
Abdominal Embryologyより

らせん=生物のデザインの基本

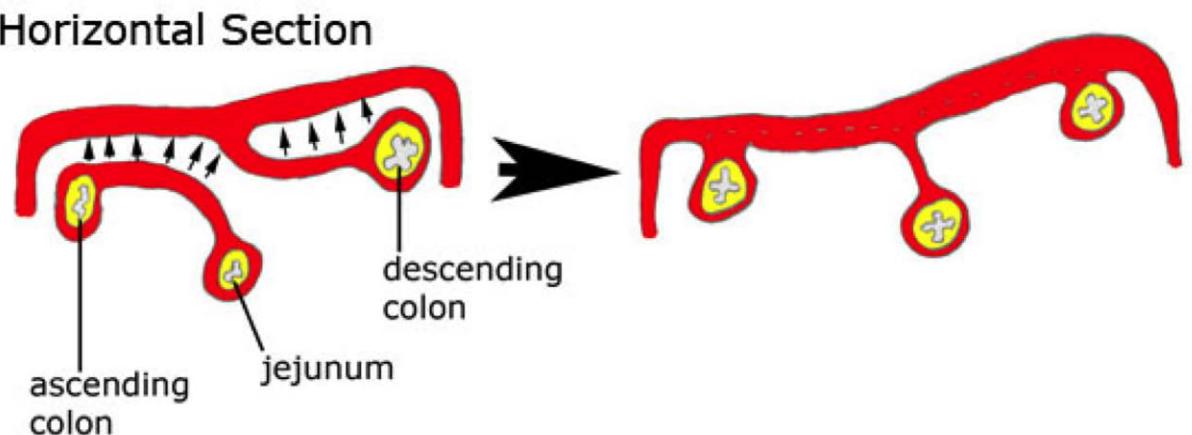


大網の形成

Plane of median section

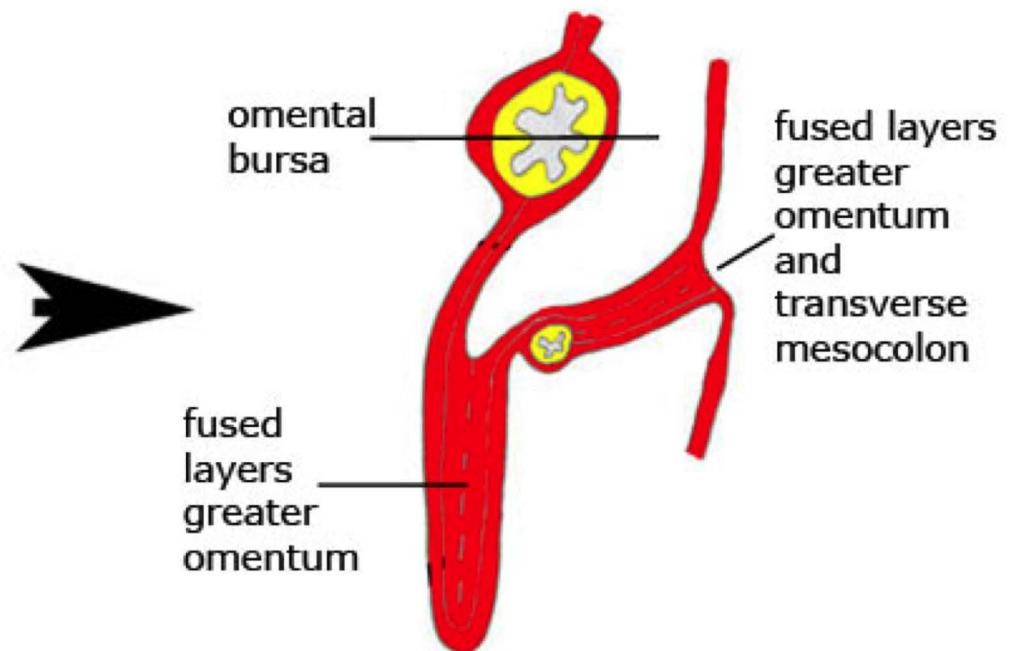
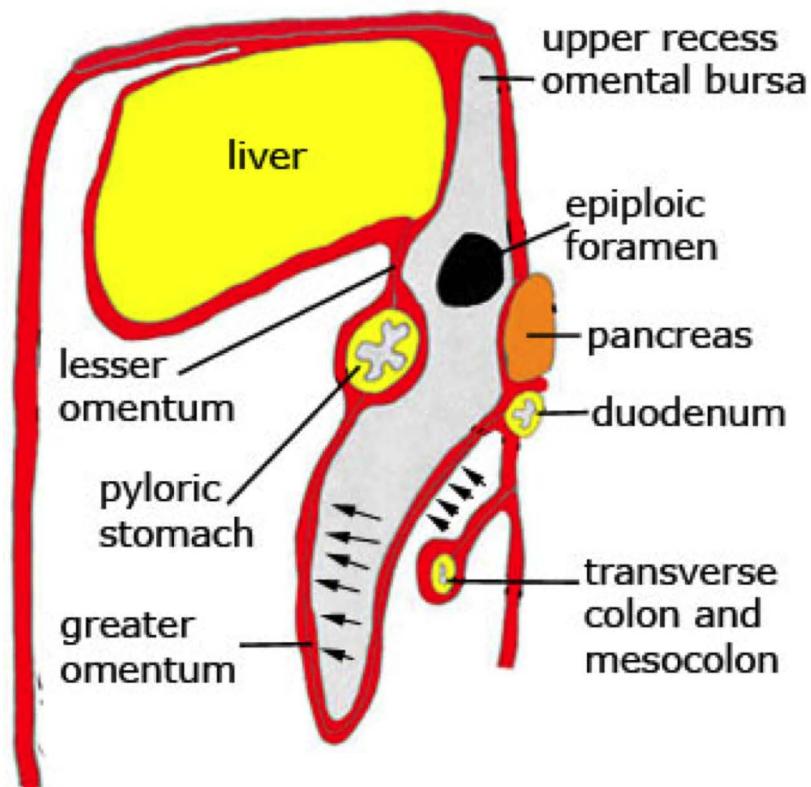


Horizontal Section

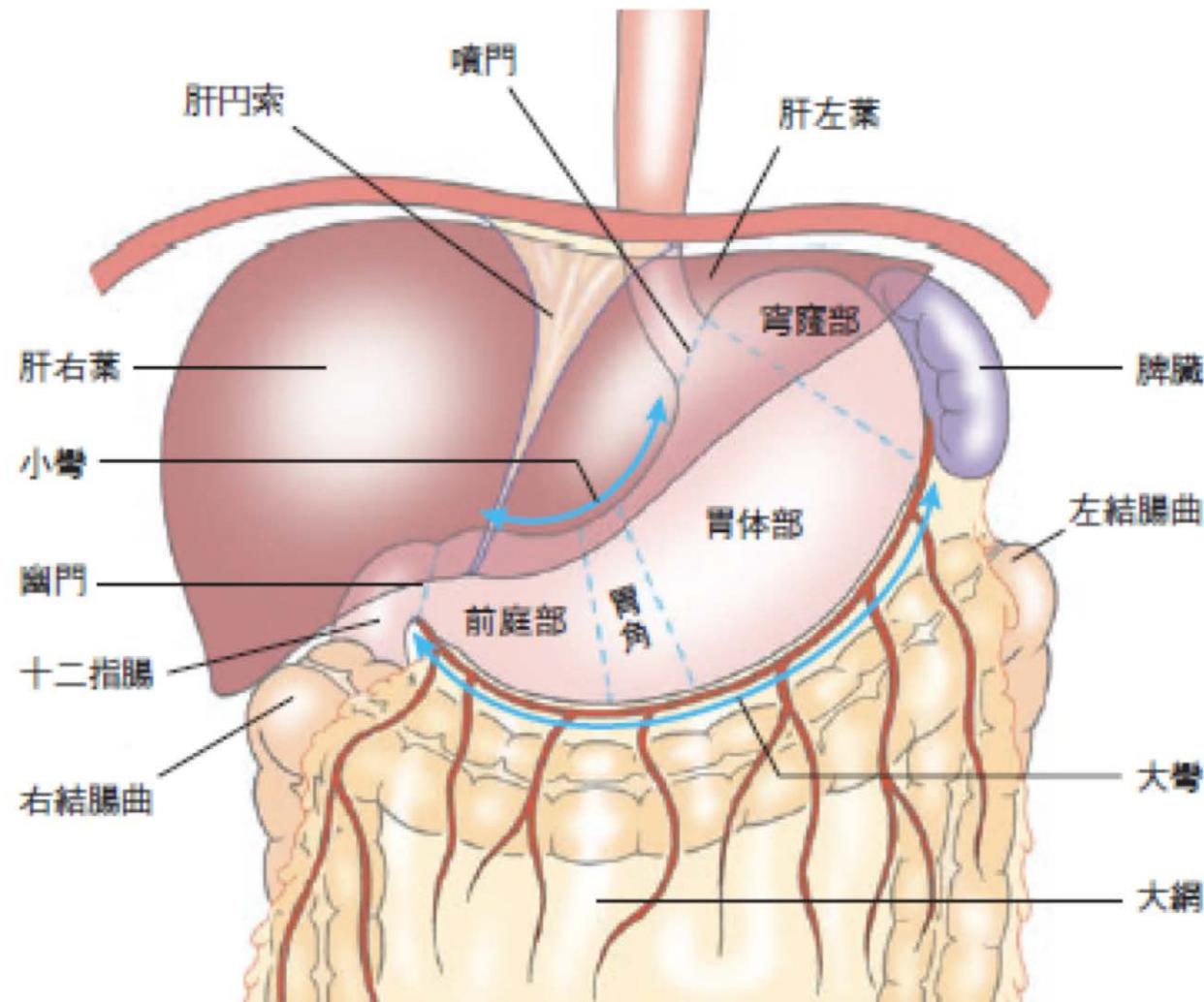


大網の形成

Median Section

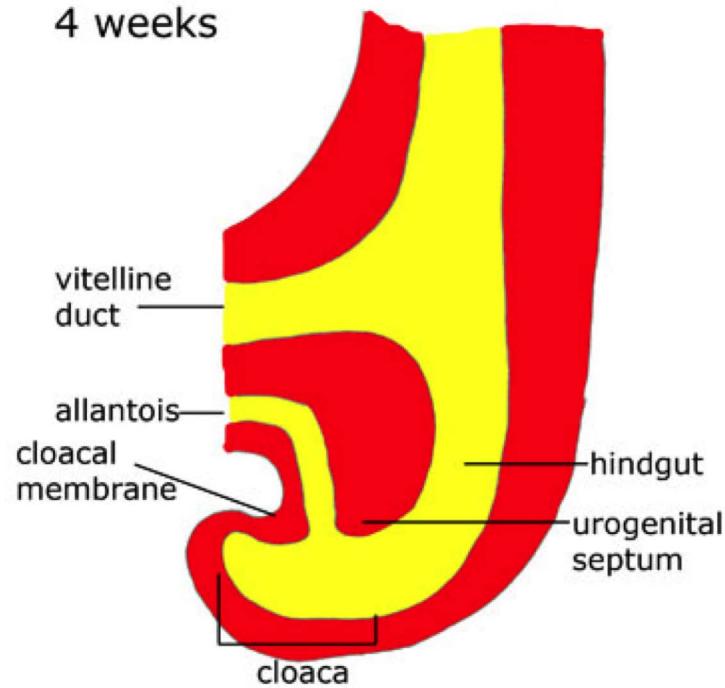


大網の意義？

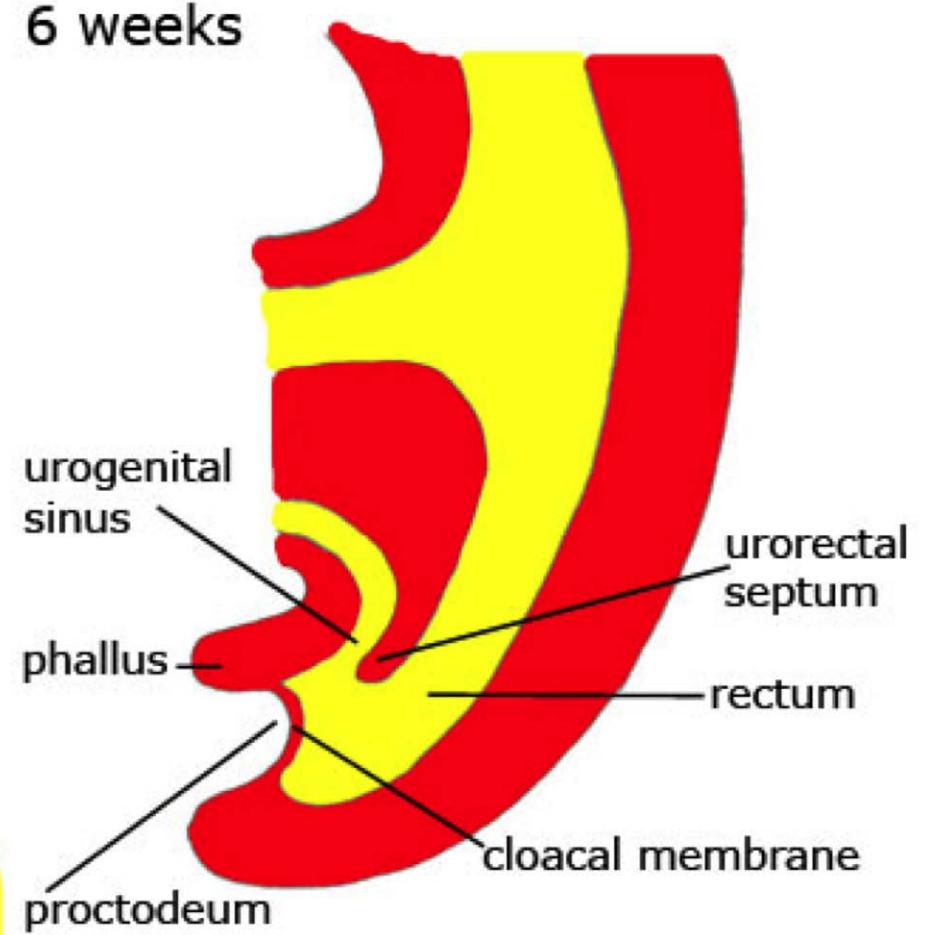


後腸の発生

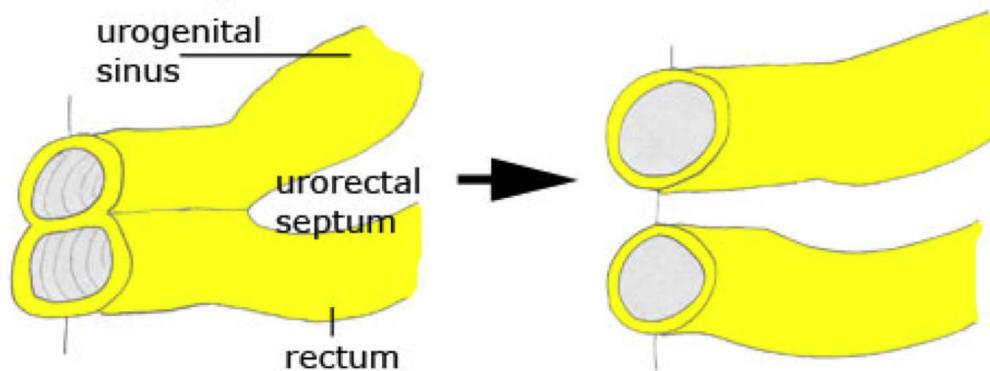
4 weeks



6 weeks



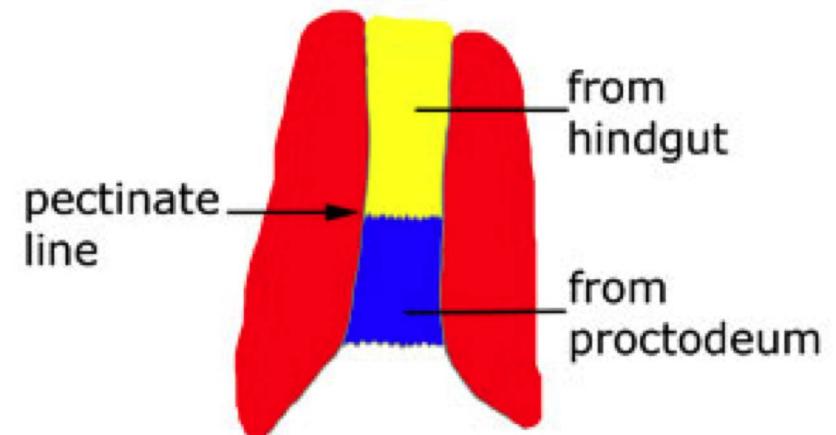
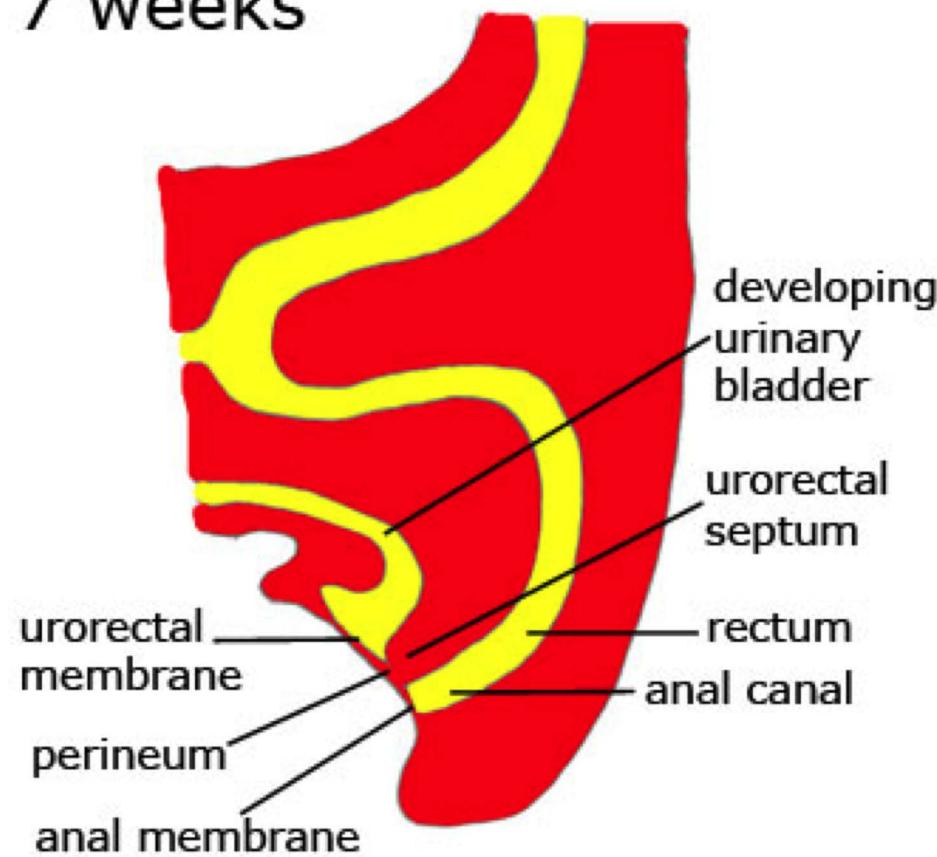
Partitioning at Cloacal Membrane



Abdominal Embryologyより

直腸と肛門

7 weeks



Abdominal Embryologyより

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

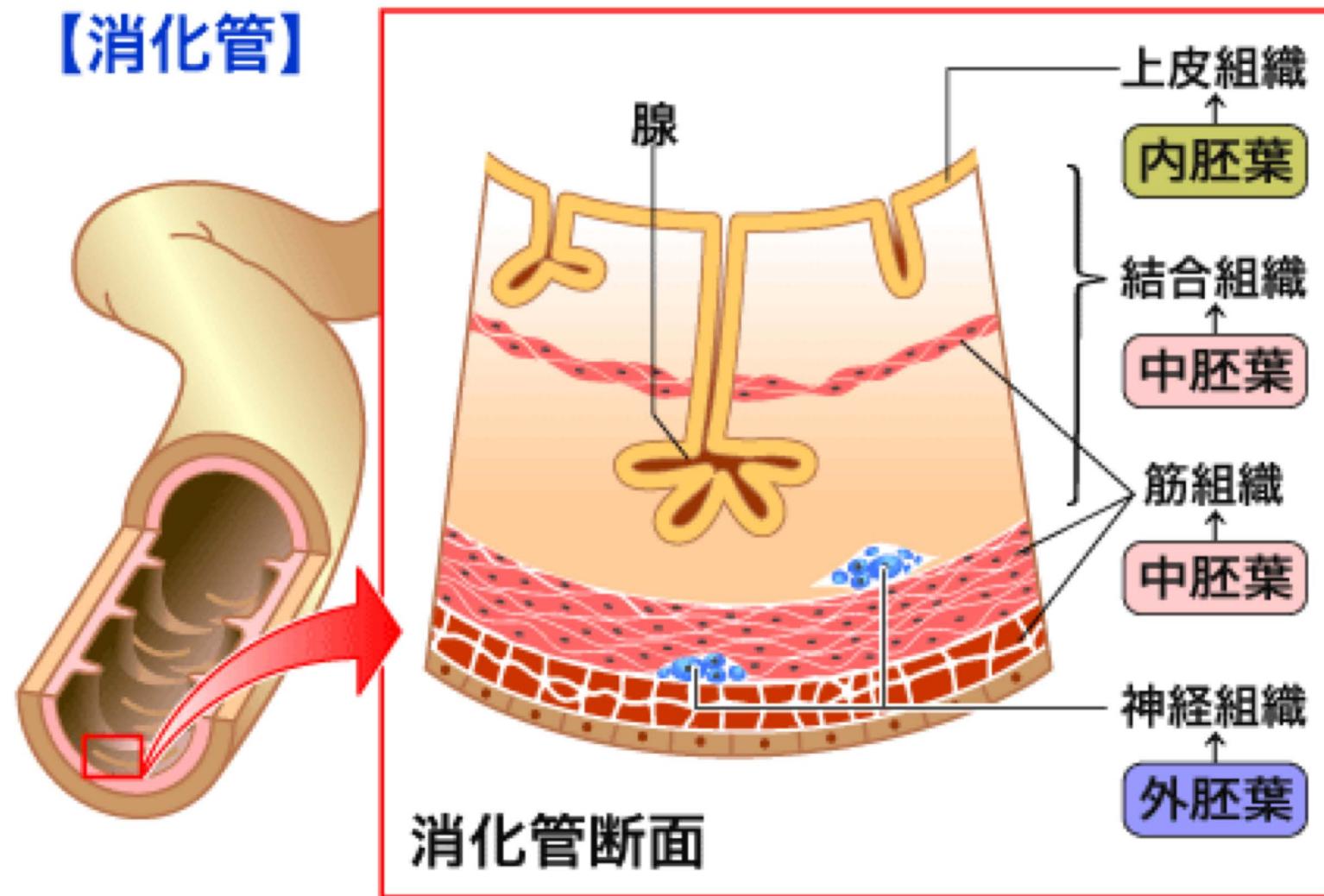
第14章のまとめ（3）



- 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



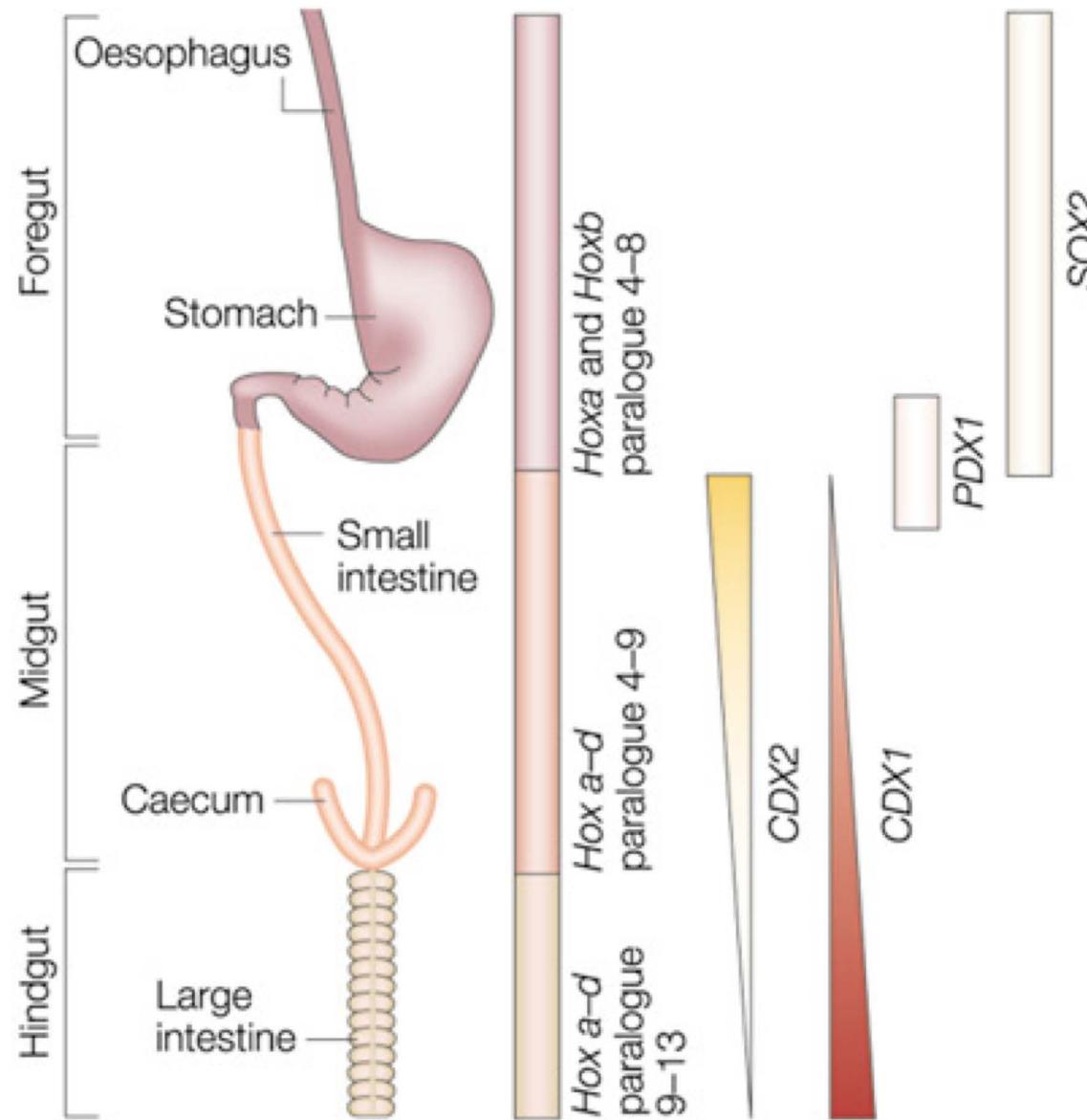
消化管は内胚葉（上皮）だけで構成される訳ではない



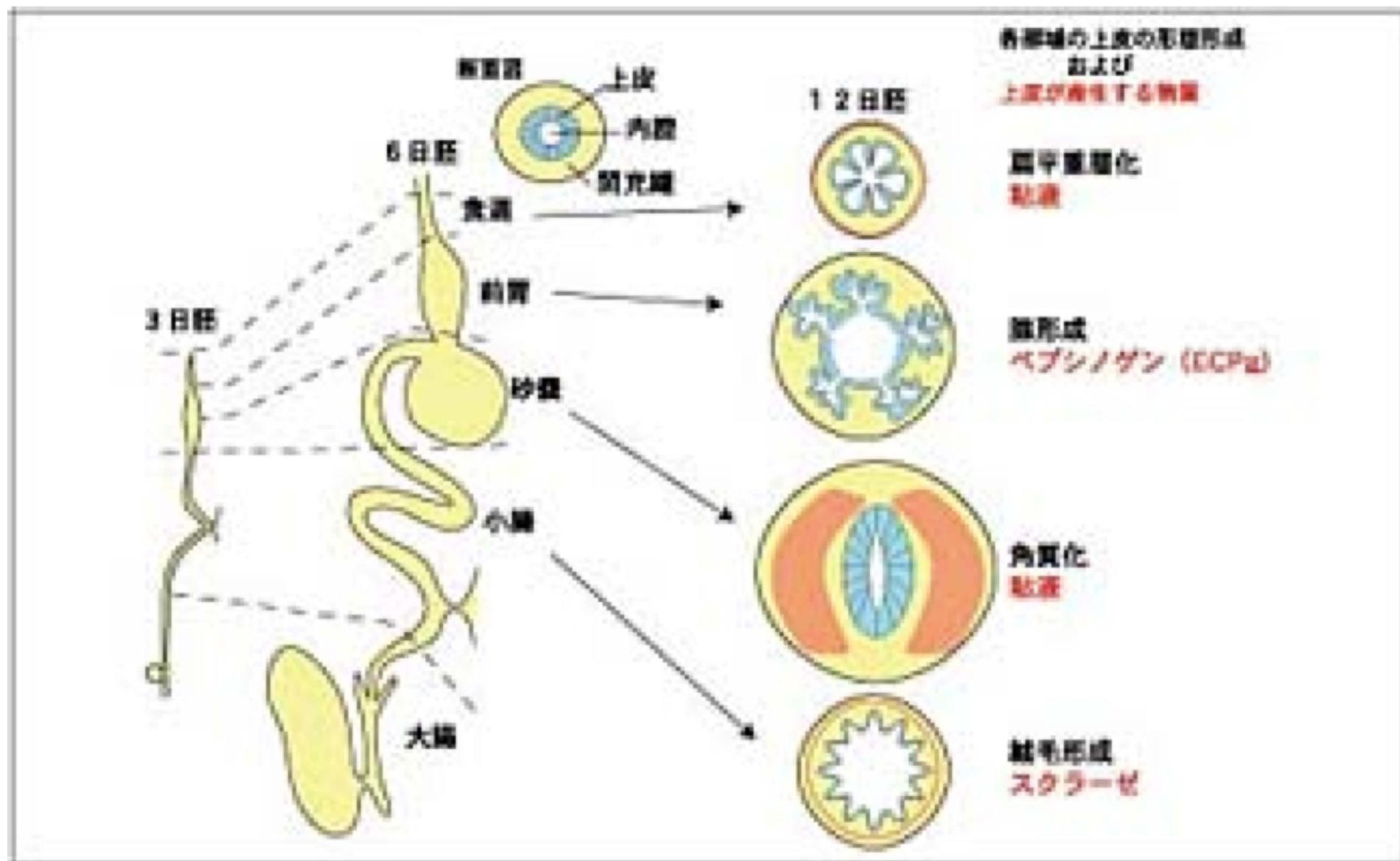
なぜ消化管の部位ごとに
組織構築が異なるのか？



消化管の領域特異化に関する遺伝子

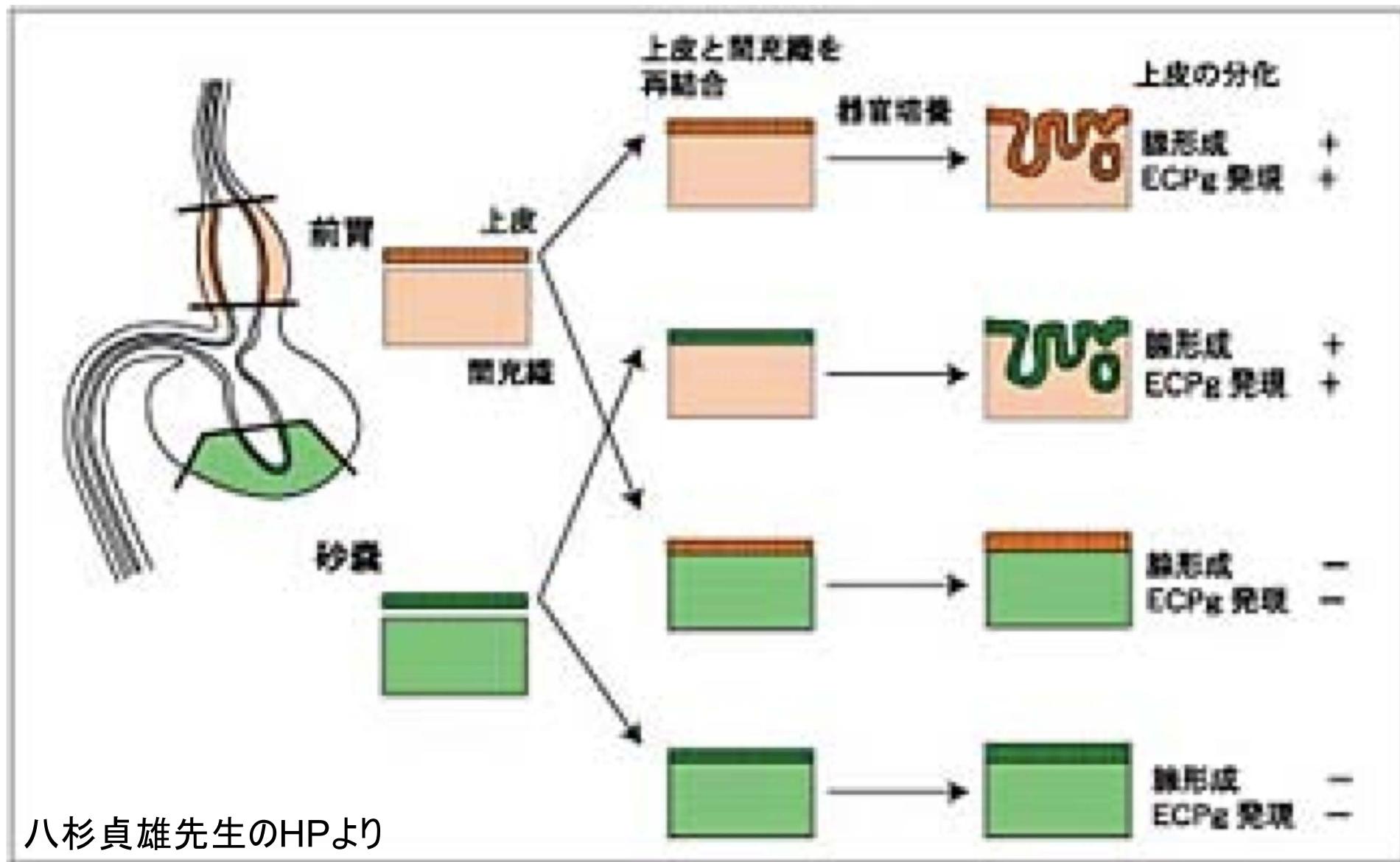


上皮の発生運命は間葉によって決定される

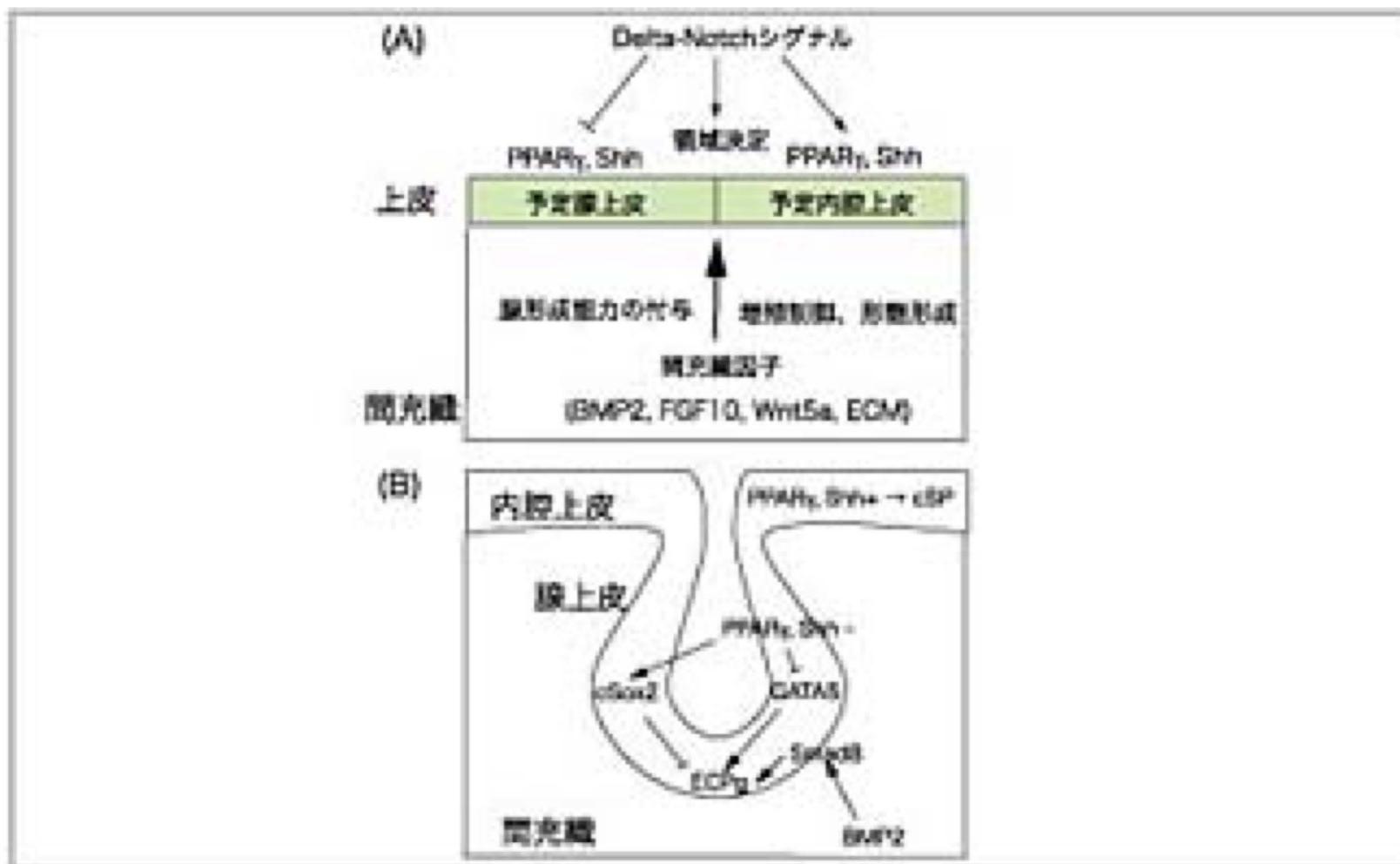


八杉貞雄先生のHPより

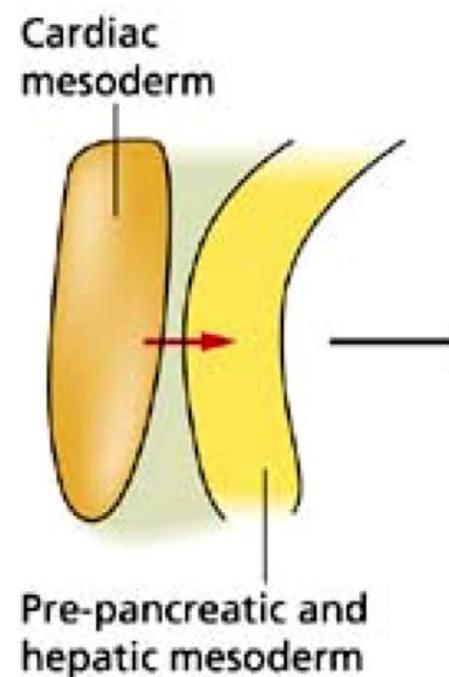
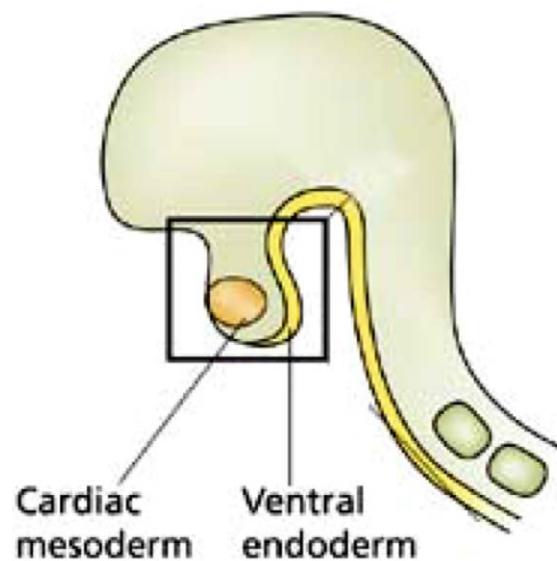
上皮の発生運命は間葉によって決定される



誘導に関わる因子たち

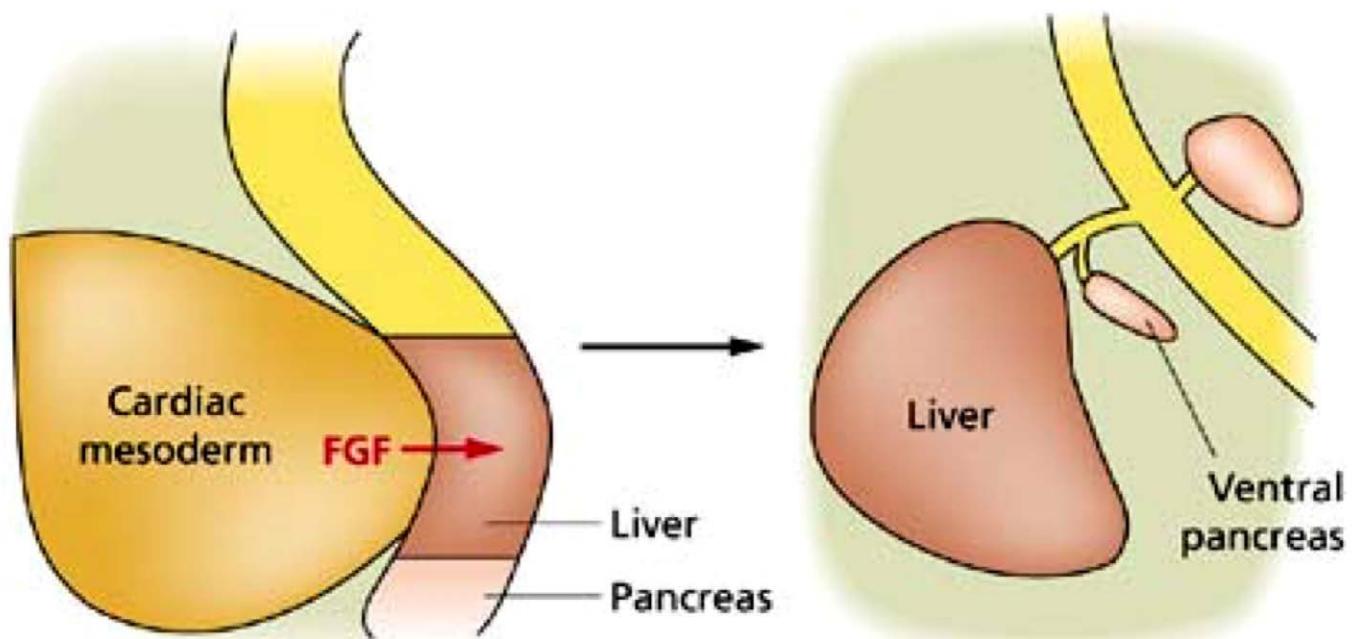


肝臓の発生



肝原基の形成

心臓中胚葉、横中隔間葉との相互作用

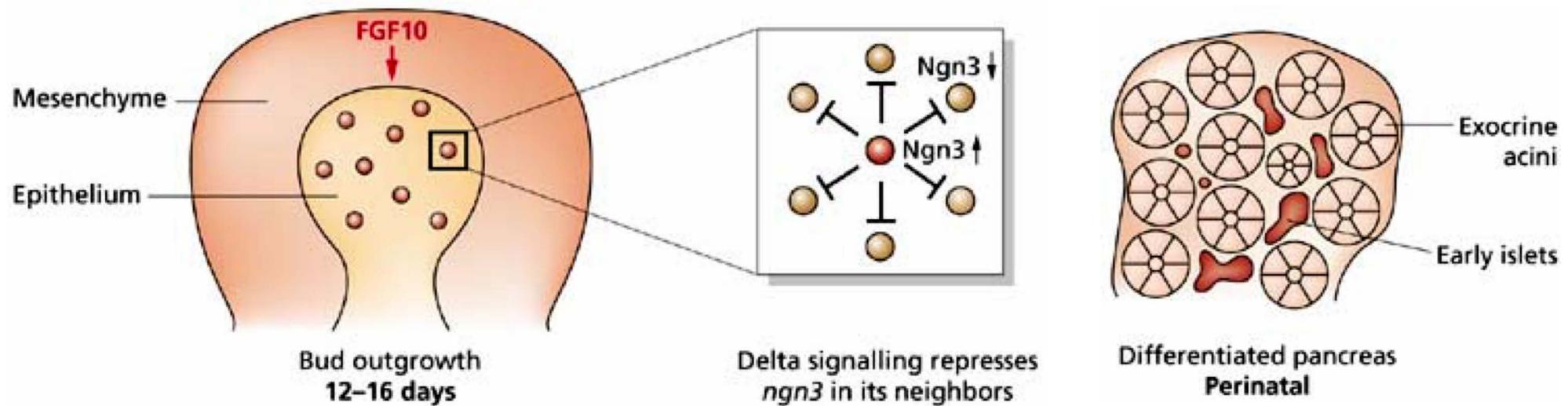
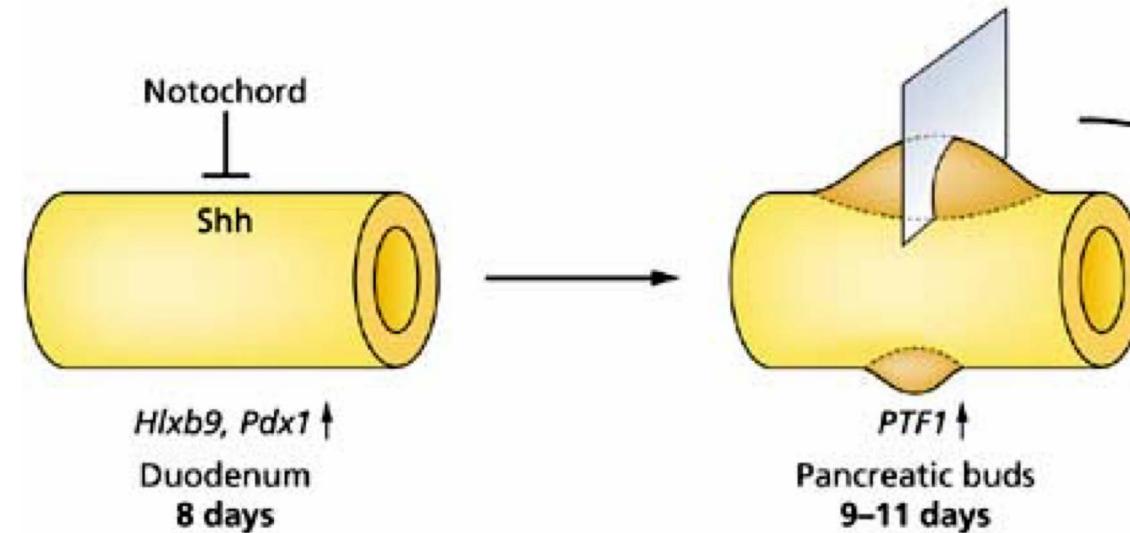


E7.5

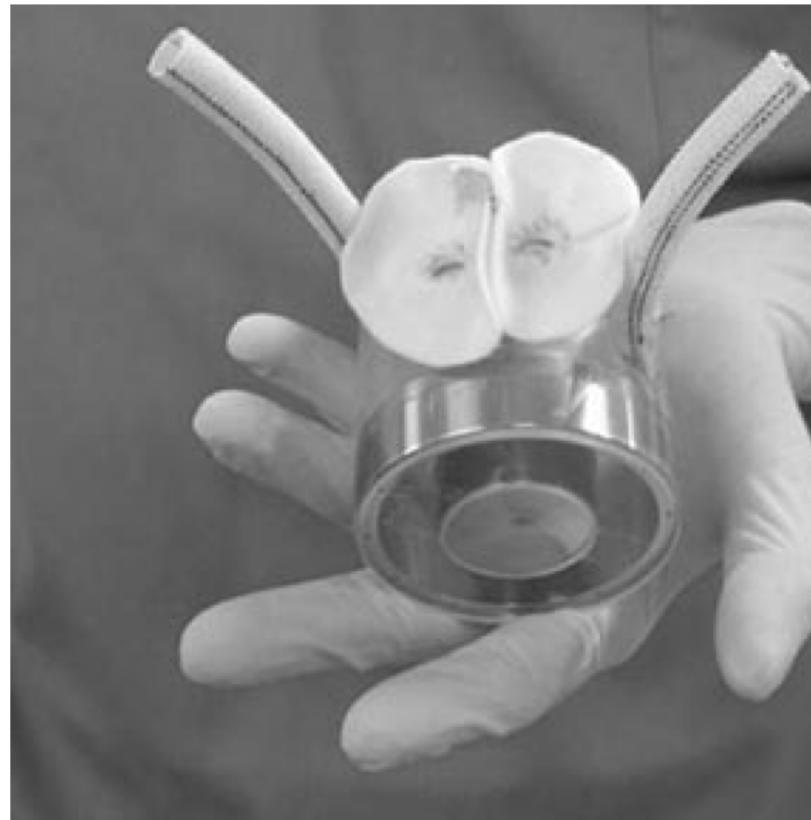
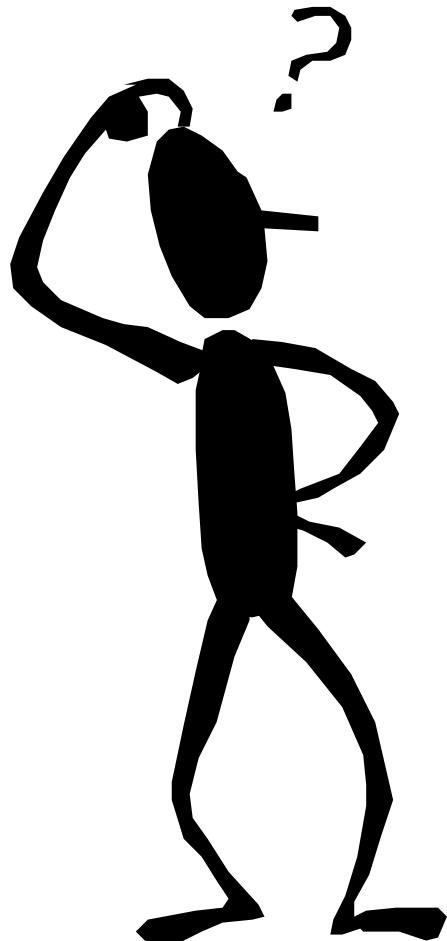
E8.5

E11.5

膵臓の発生



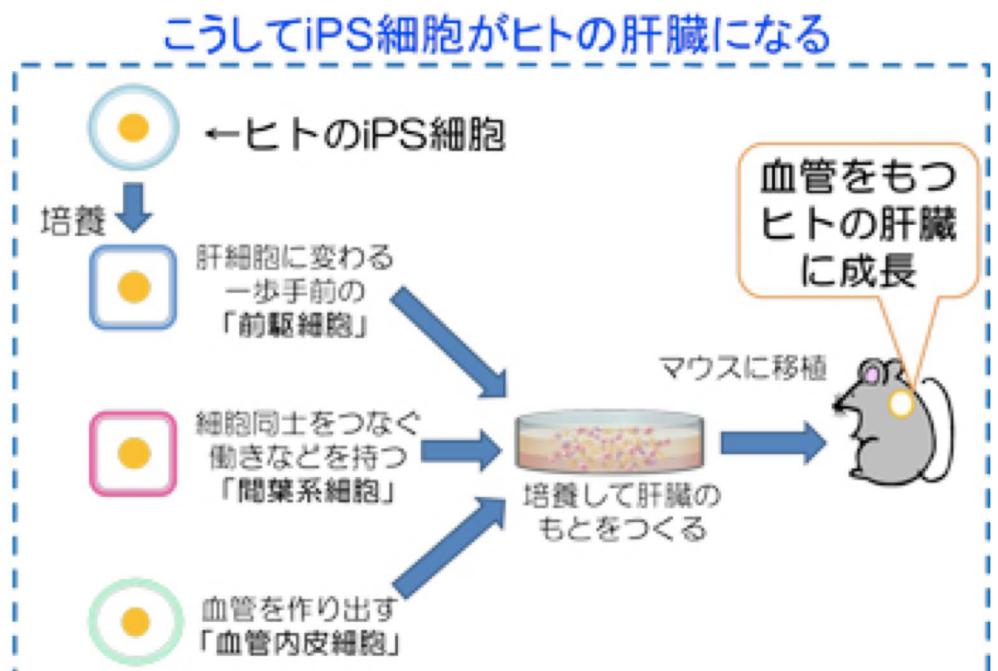
人工臓器？



東北大学加齢医学研究所
山家智之先生のHPより

<http://mec1.idac.tohoku.ac.jp/?atrial+kick>

人工的な臓器をつくる！



http://www.yokohama-cu.ac.jp/univ/pr/press/130701_ips.html

写真2 ミニ肝臓



写真提供：横浜市立大学・谷口英樹教授

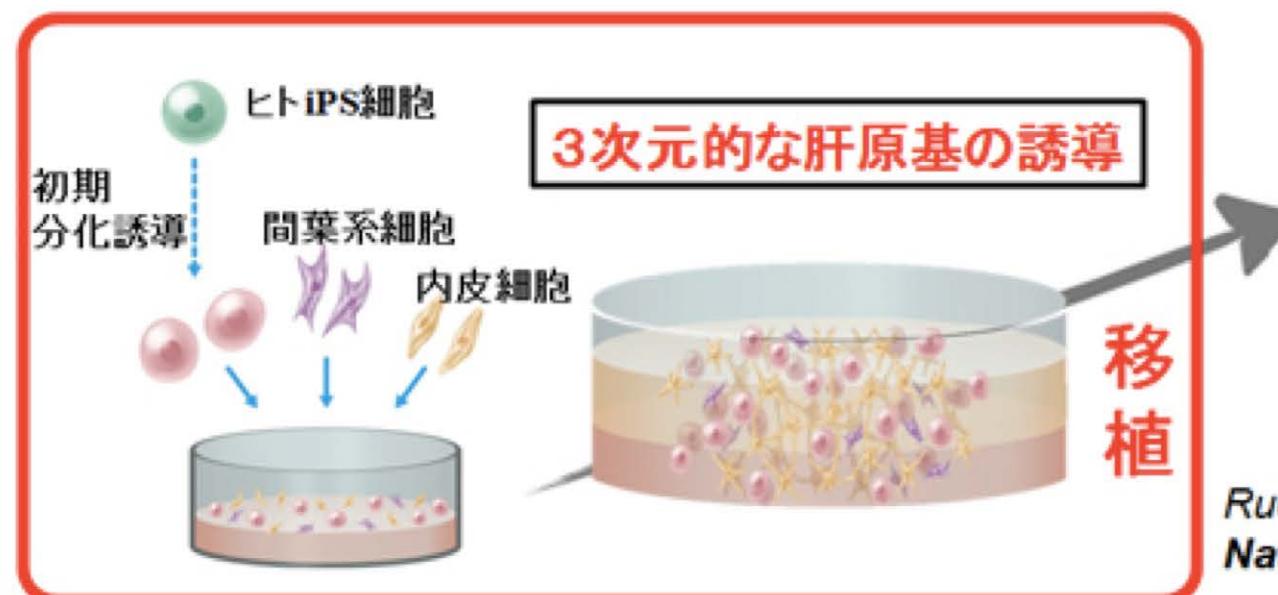
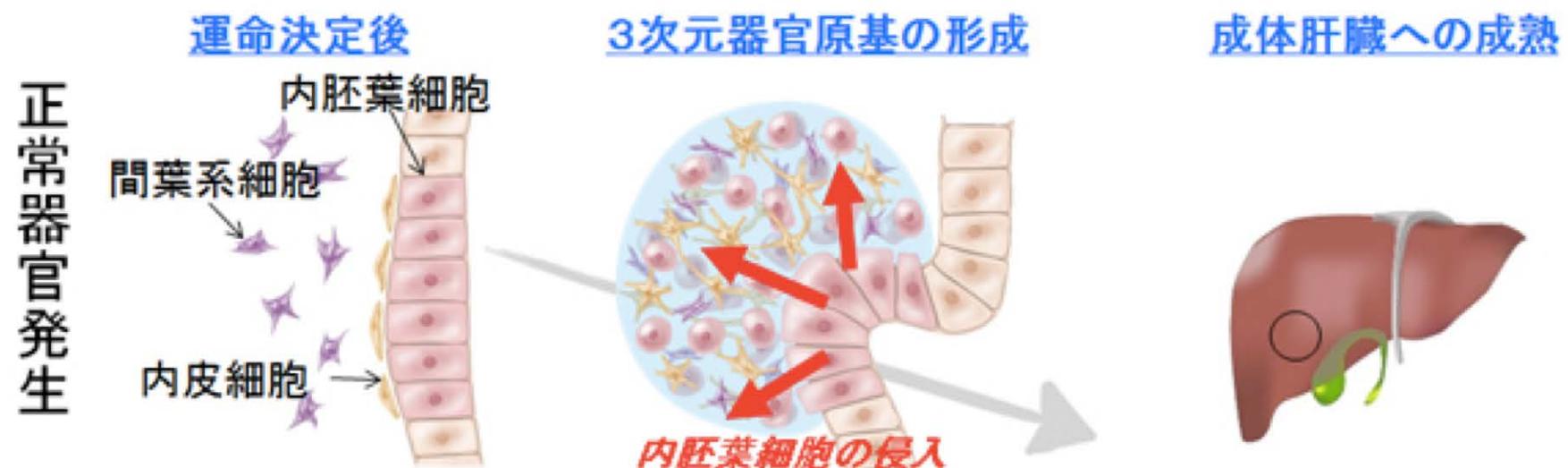
横浜市立大学の谷口英樹教授はヒトのiPS細胞からミニ肝臓を作ることに成功した

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

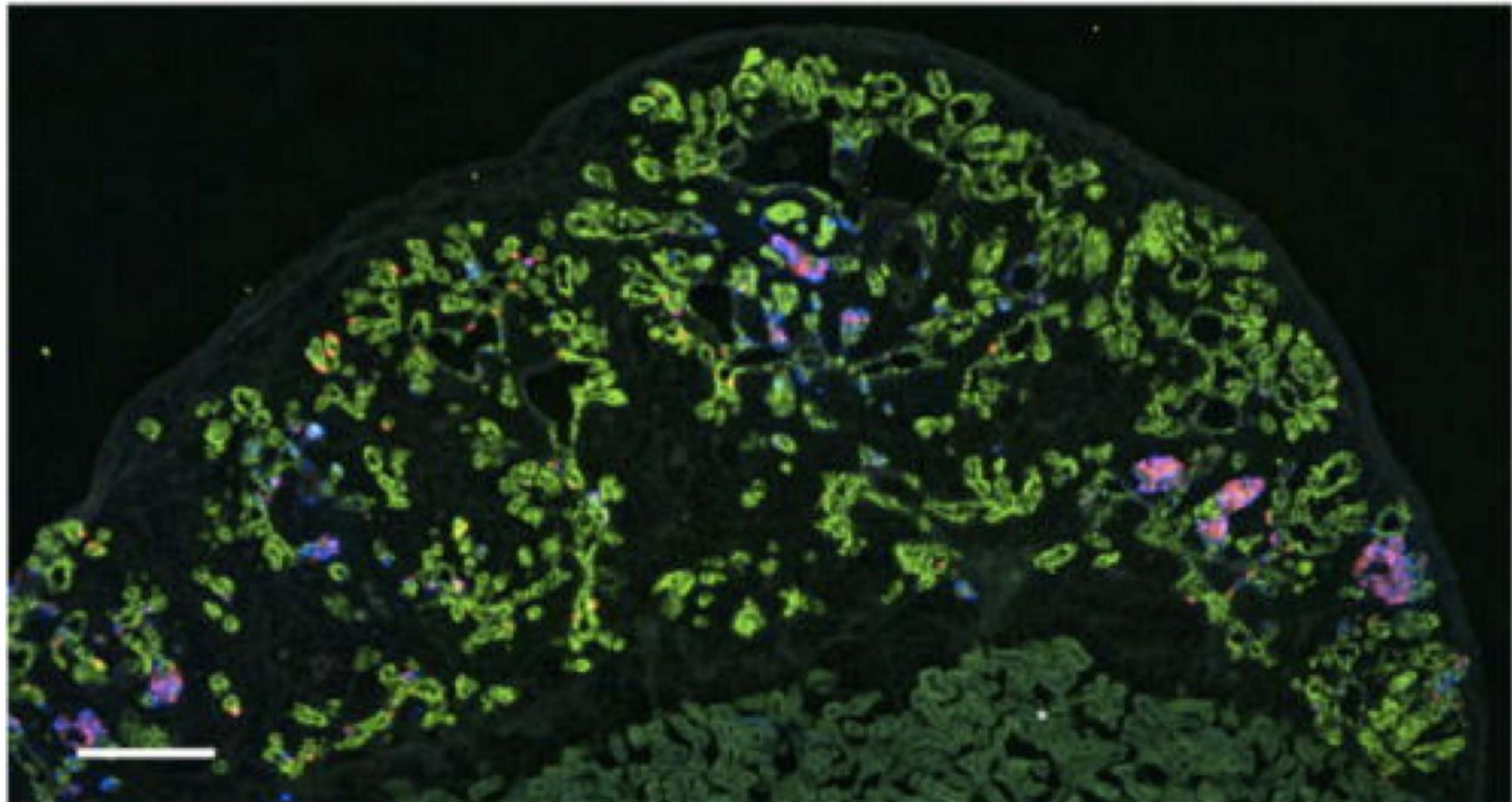


*Rudimentary liver grown in vitro,
Nature, doi:10.1038/10848, 2012*

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

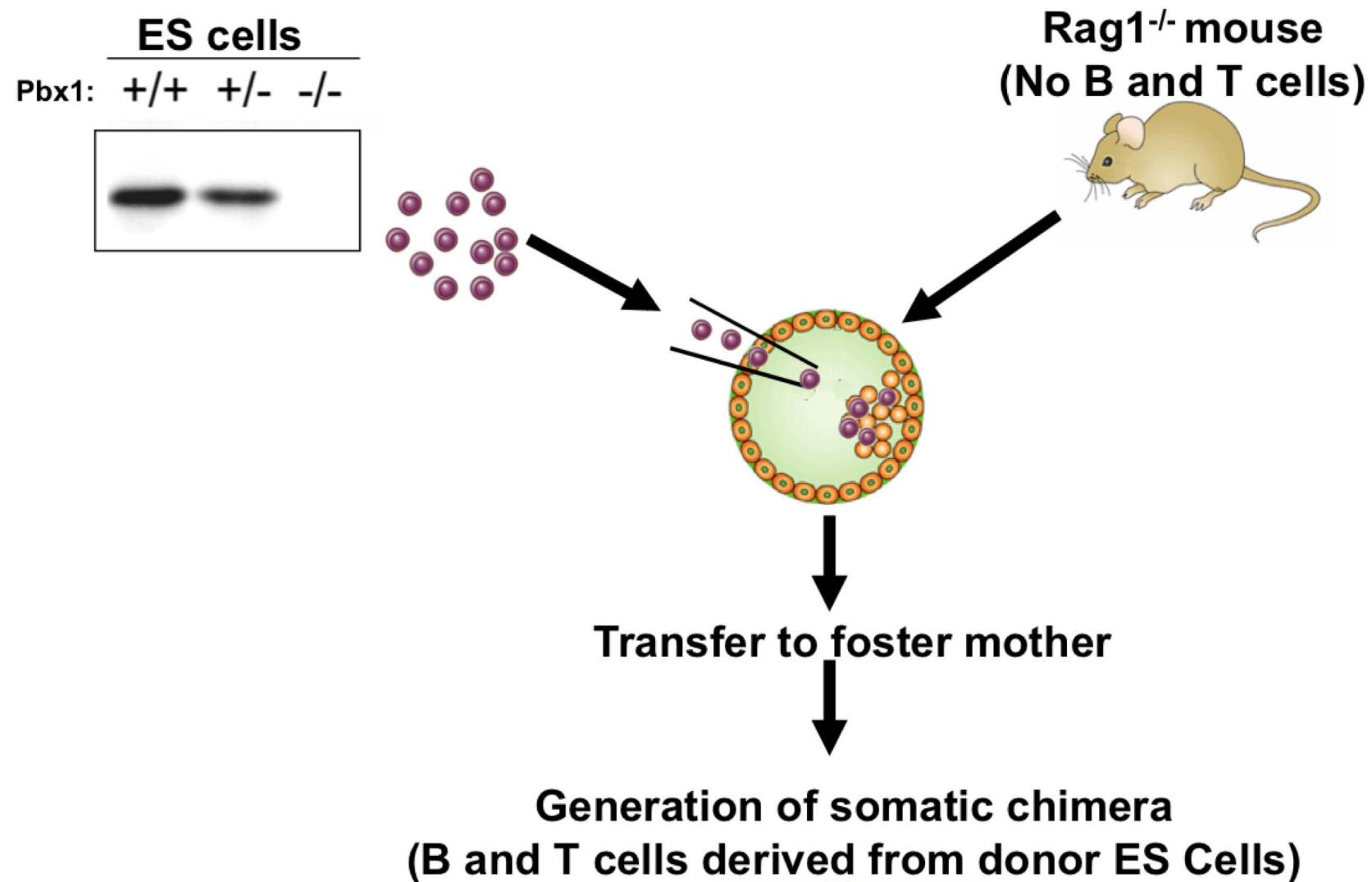
赤色:インスリン産生細胞、青色:グルカゴン産生細胞、緑色:膵前駆細胞。

もっと大きな臓器を作れないか？



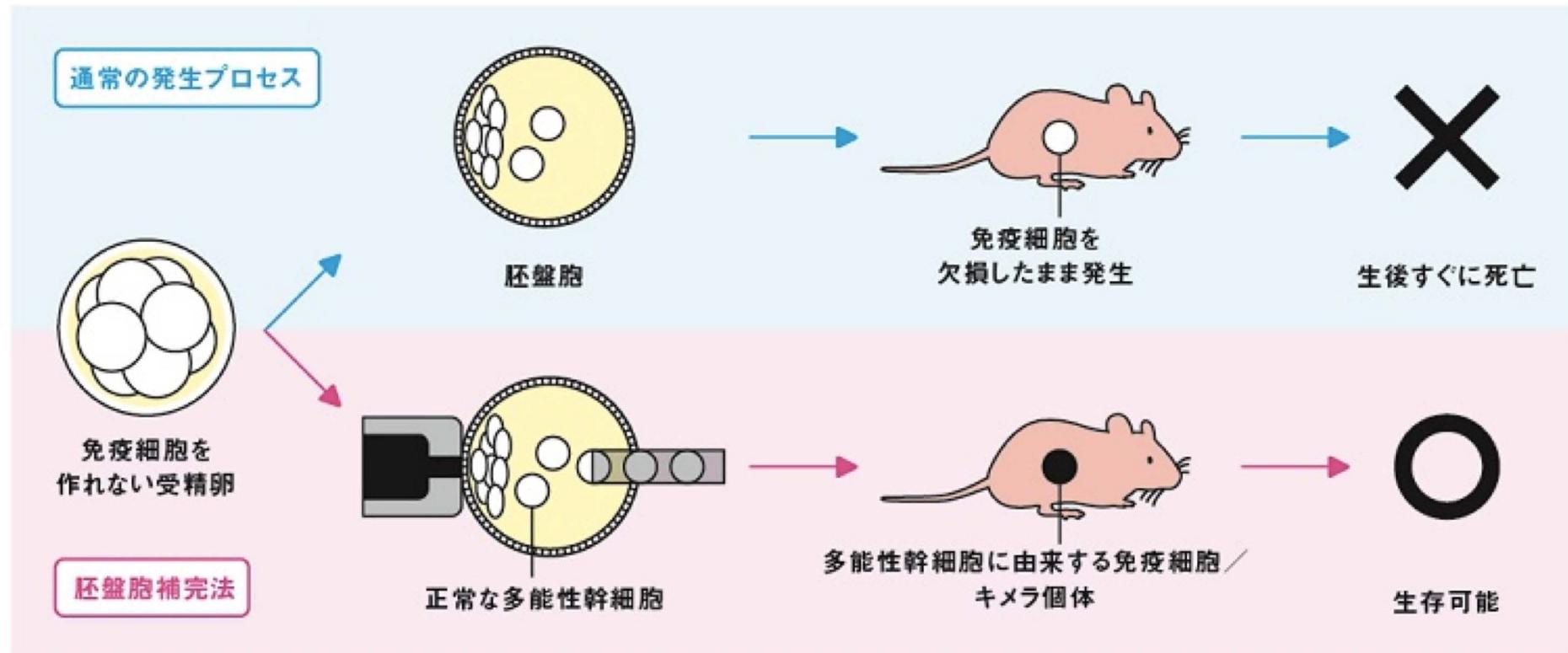
Howの研究？

胚盤胞補完法



胚盤胞補完法

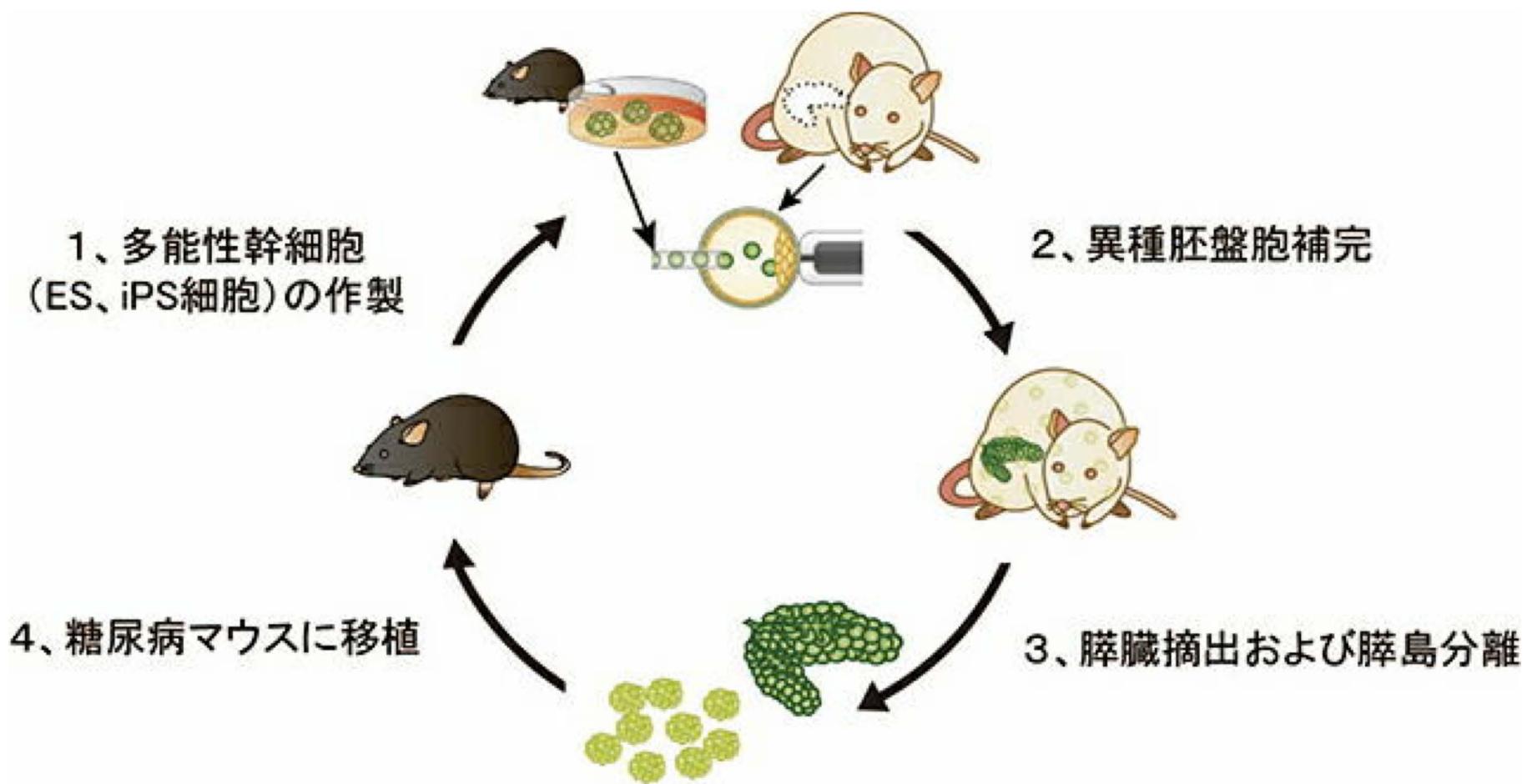
ES細胞／iPS細胞を用いてマウスの体内で臍臓を作る



U Tokyo Researchより
2016年4月15日

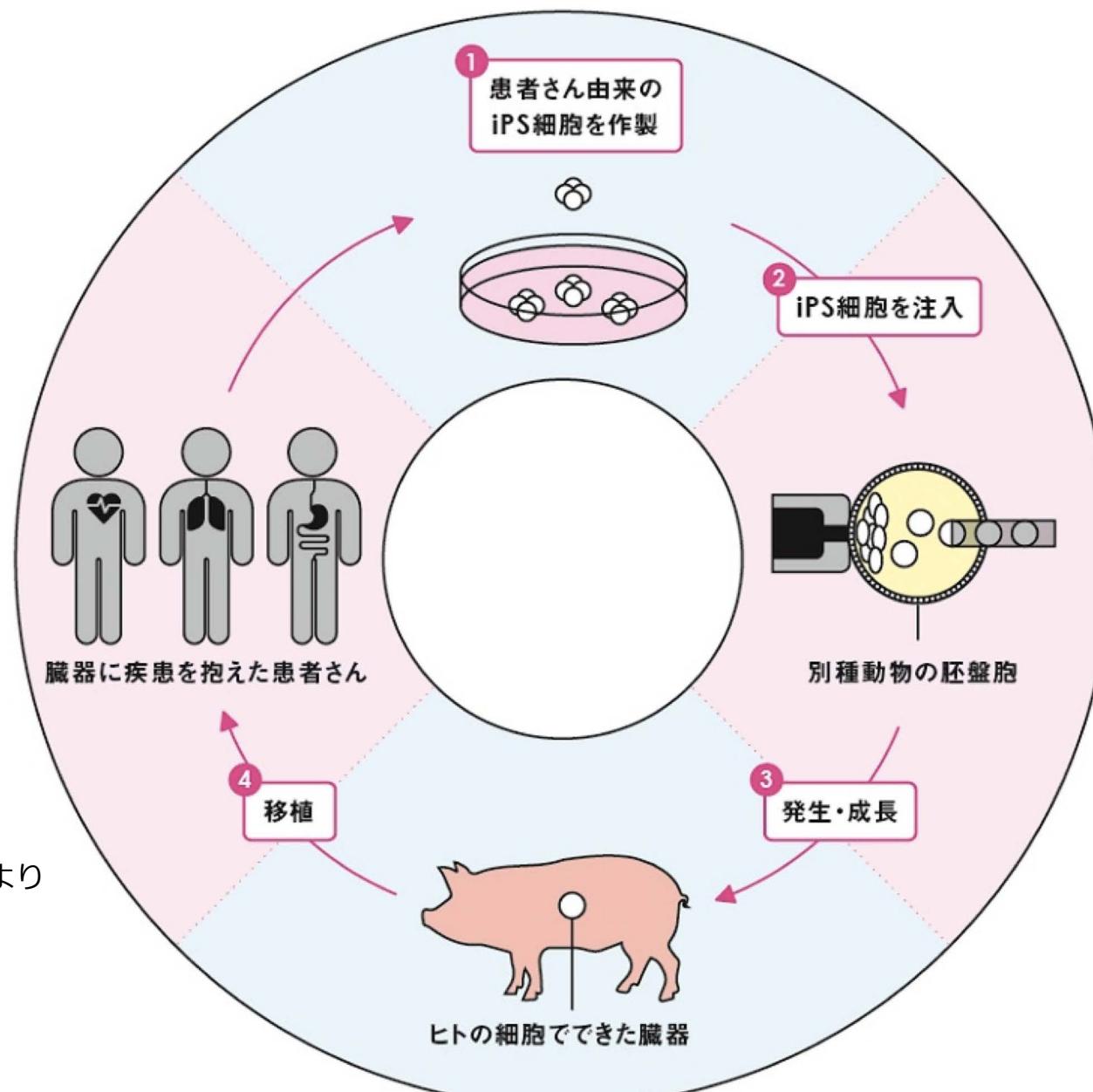
すでに糖尿病モデルマウスに正常な臍臓を作らせ治療成功

移植した膵臓でマウスの糖尿病を治す



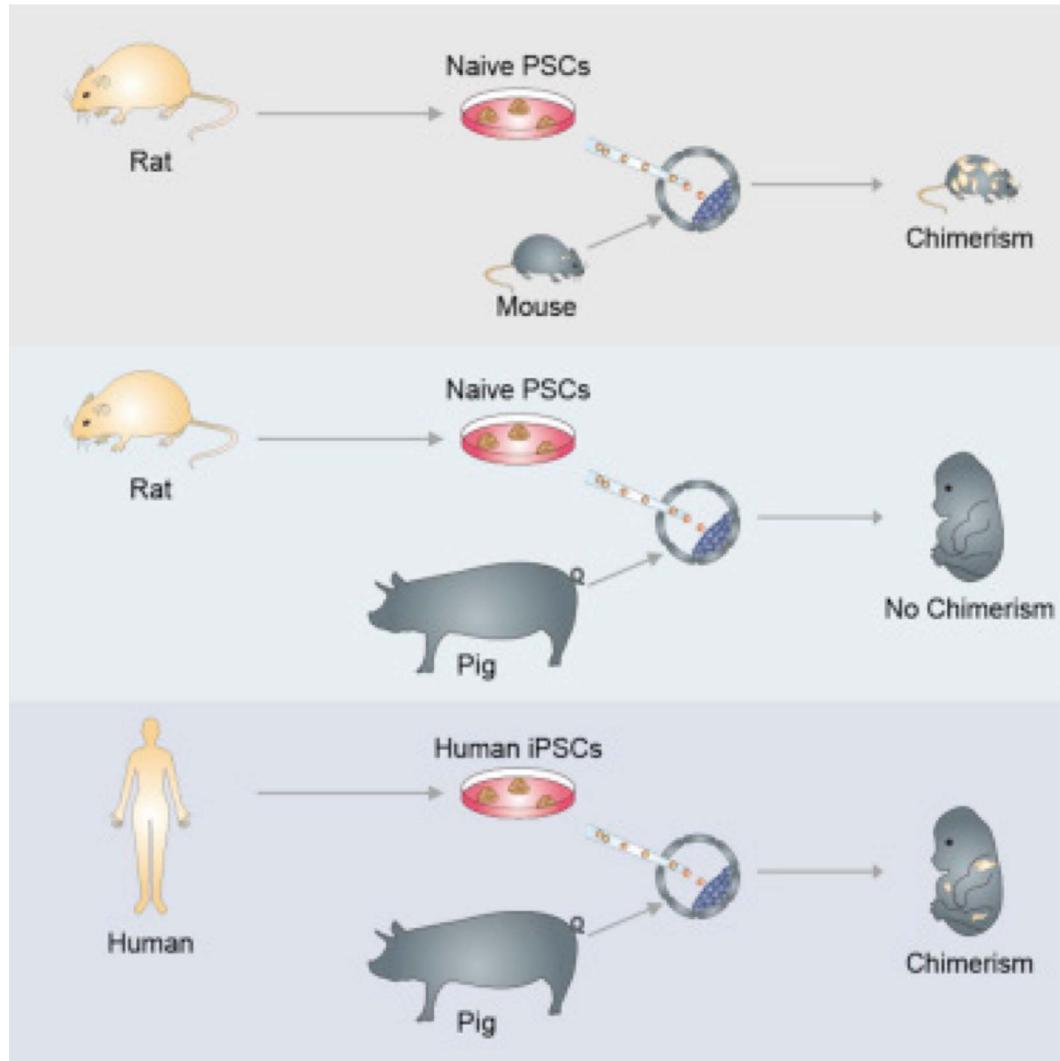
マウス(黒色)のiPS細胞などの多能性幹細胞を作製した後に、膵臓を欠損したラット(白色)の胚盤胞に注入し、ラット体内にマウスの多能性幹細胞から膵臓を作った(胚盤胞補完法)。この膵臓を摘出および膵島を分離し、糖尿病を発症したマウスに移植し治療を行った。

ブタの体内でヒトの臓器を作る

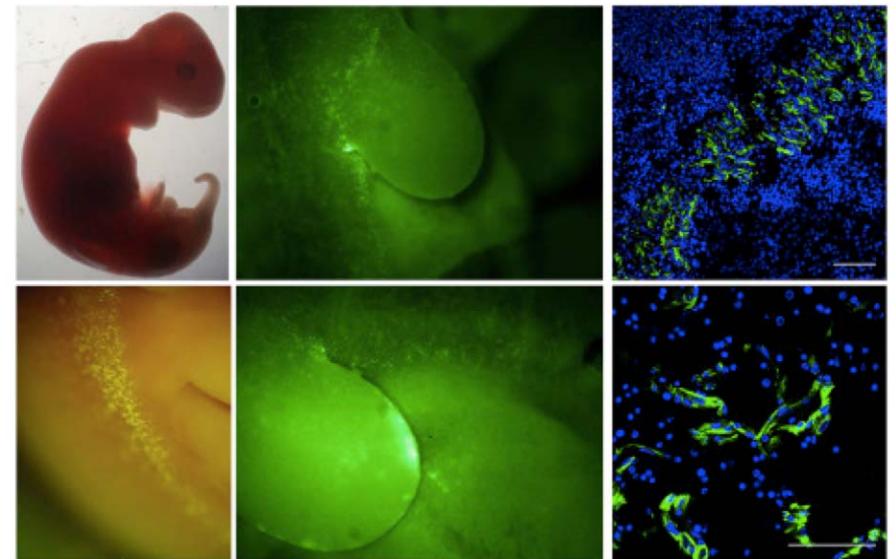


U Tokyo Researchより
2016年4月15日

ブタの体内でヒトiPS細胞由来の臍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

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