

医学部発生学(6)



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



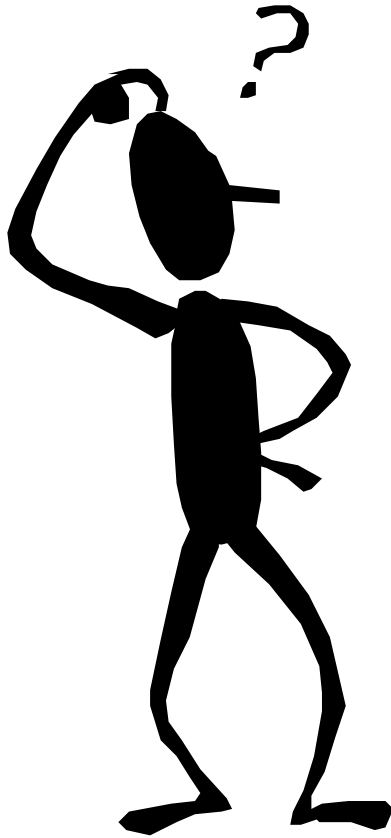
TOHOKU
UNIVERSITY

講義予定

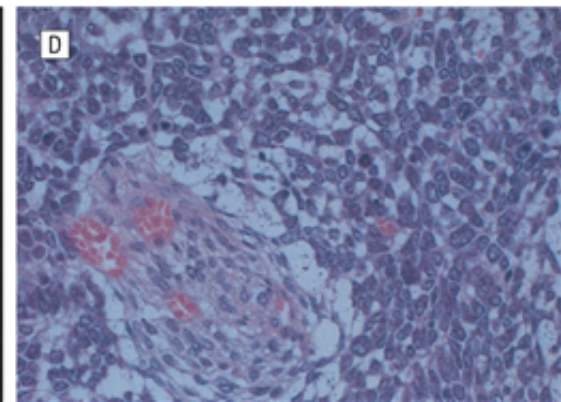
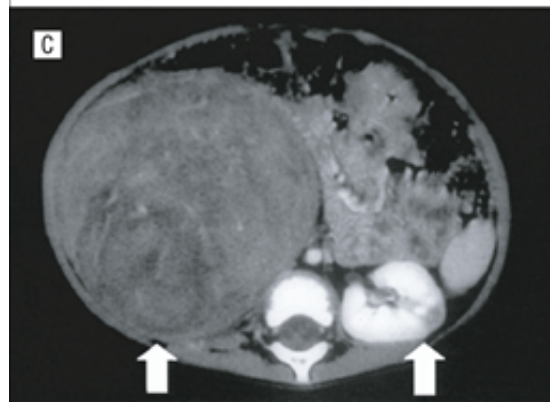
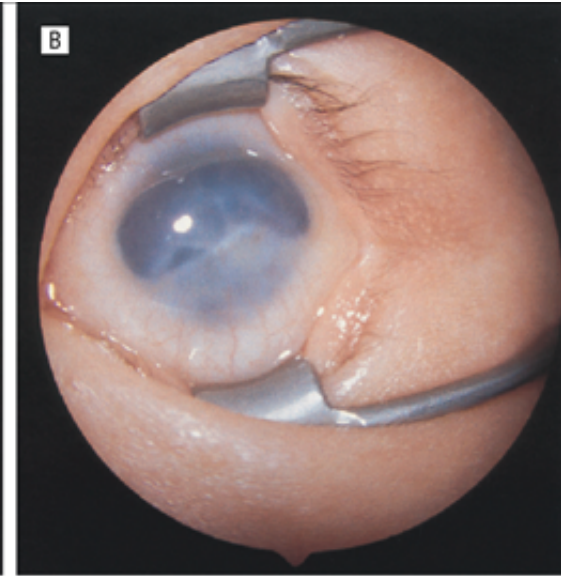
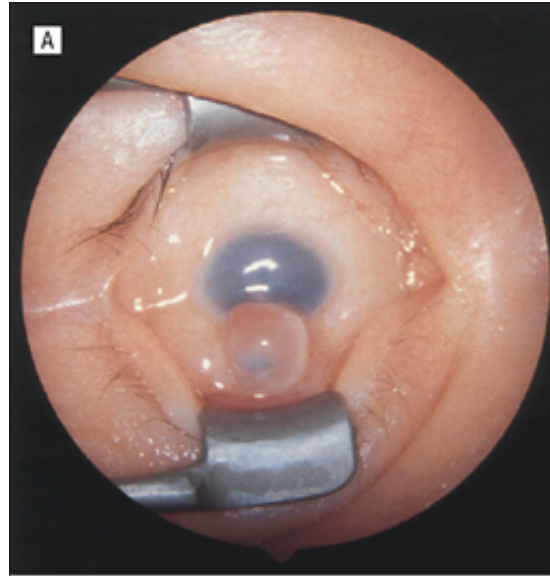


- 5/25(1) : ガイダンス、序章
- 5/25(2) : 第1章 (配偶子形成・受精・発生第1週)
- 5/25(3) : 第2章 (発生第2週 : 二胚葉)
- 6/1(4) : 第3章 (三胚葉～軸形成)
- 6/1(5) : 第4章 (神経管形成・神経堤細胞)
- 6/1(6) : 第5章 (形態形成・動物モデル)
- 6/8(7) : 第6章 (胎盤・羊水)
- 6/8(8) : 第7章 (皮膚・皮膚付属器)
- 6/8(9) : 特別講義「先天異常」 (安田先生)

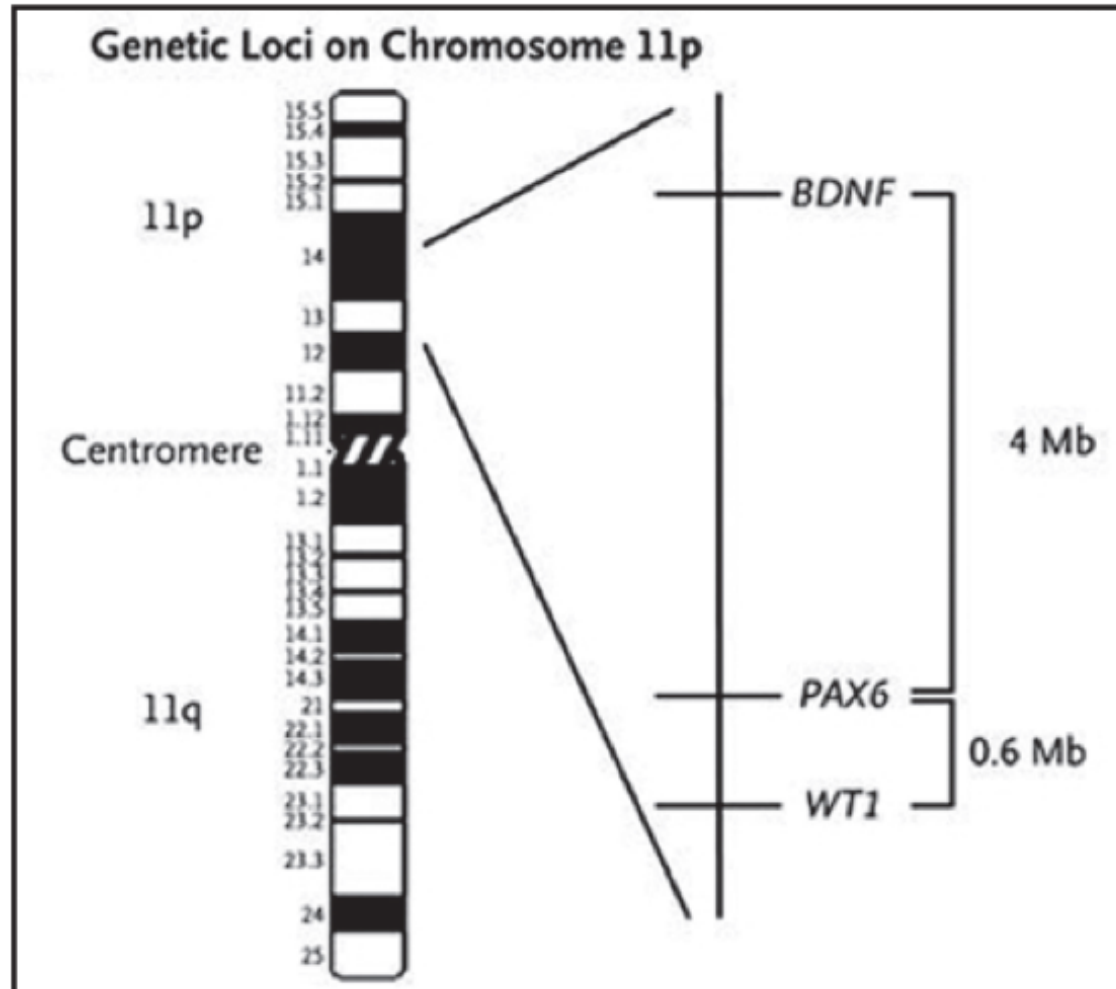
発生のメカニズム？



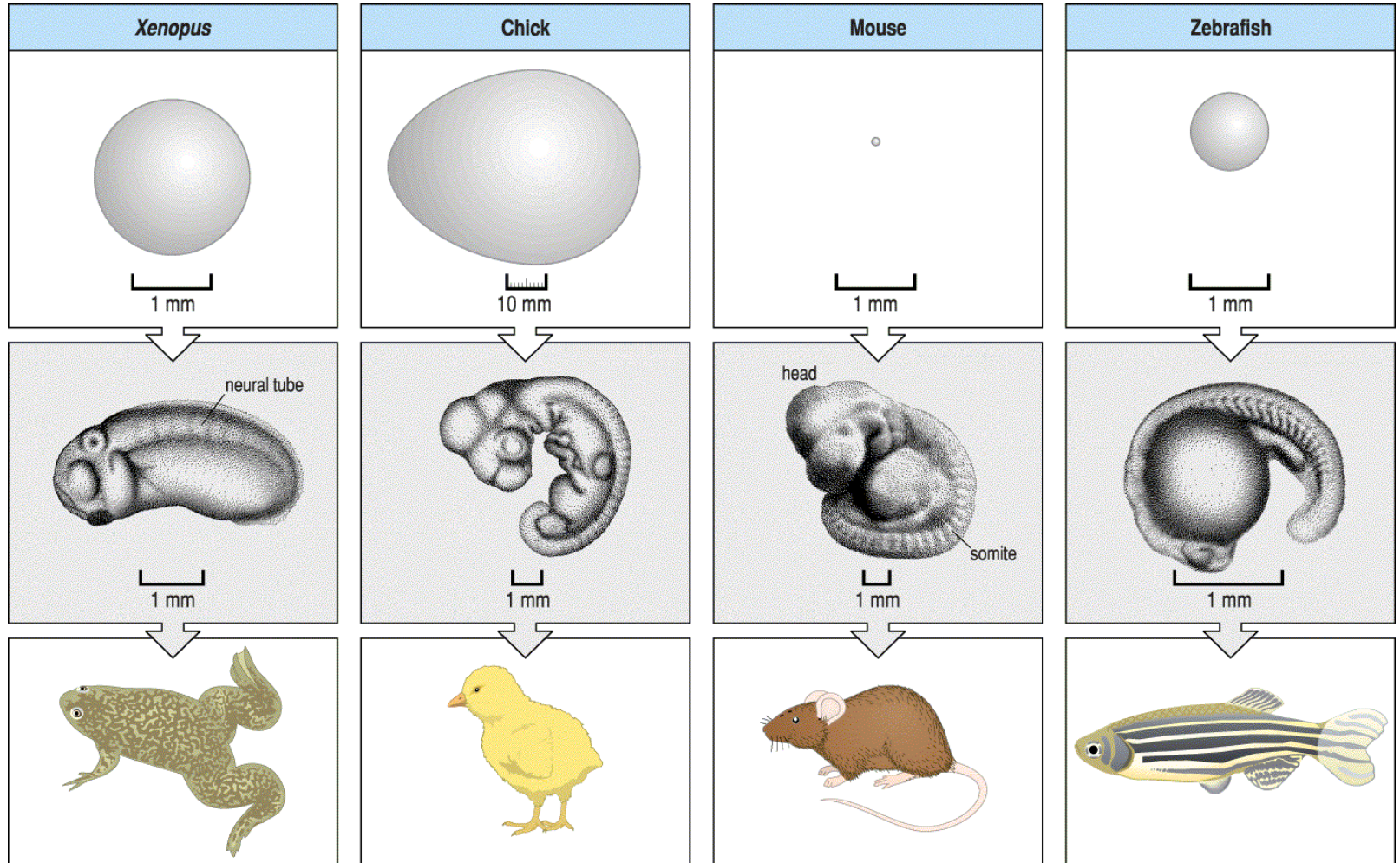
WAGR症候群



原因の遺伝子を調べる



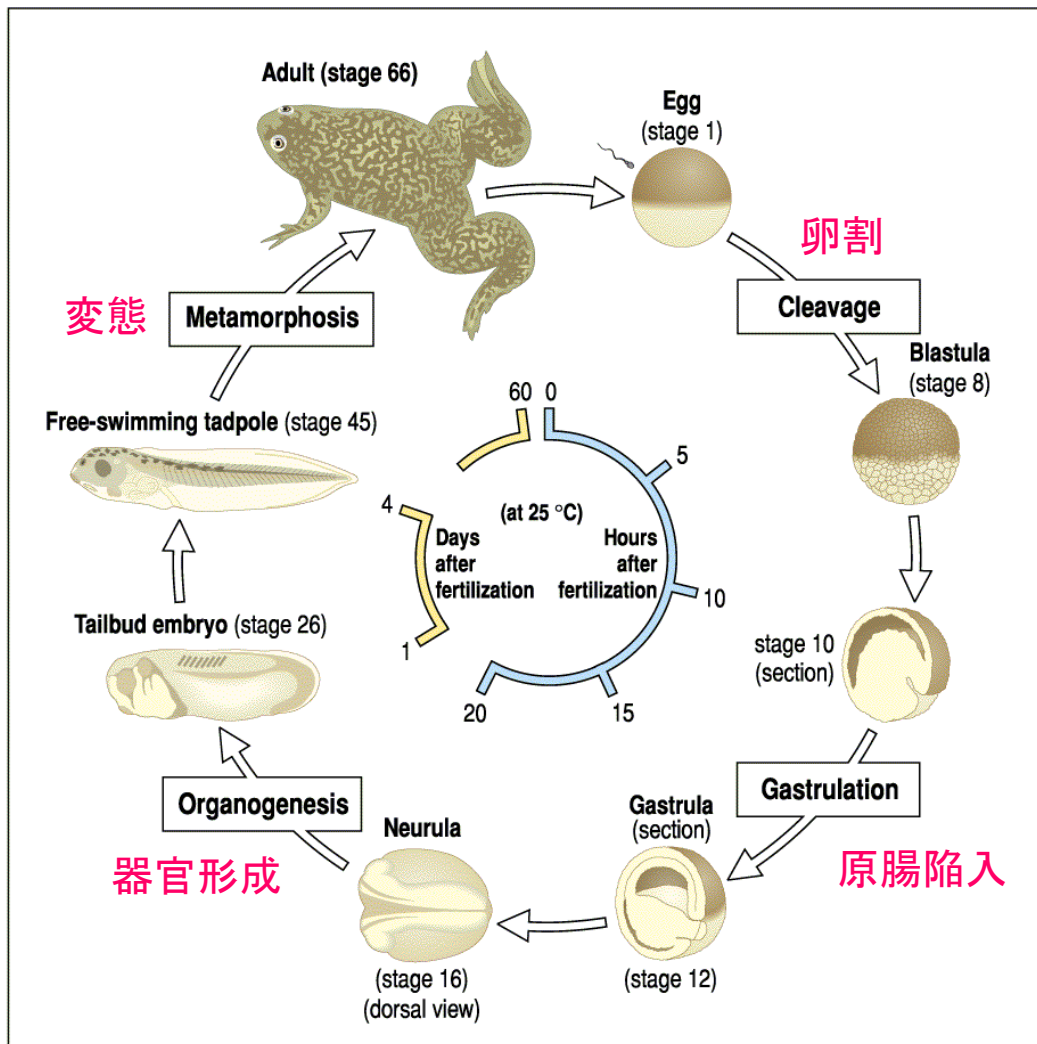
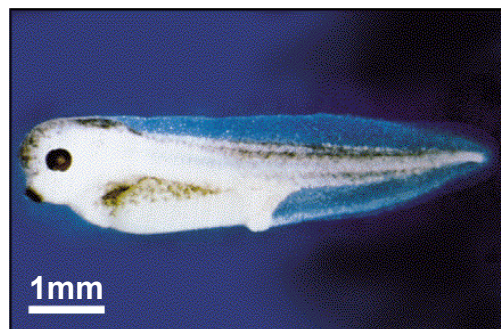
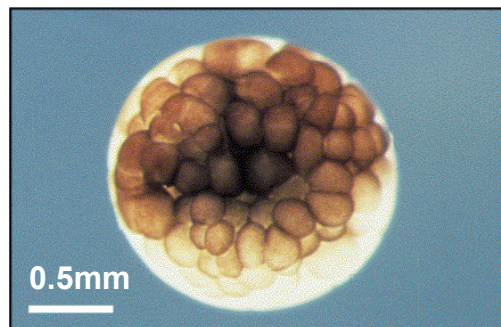
初期の発生現象は脊椎動物に共通



モデル動物による実証研究の必要性



ゼノパス (アフリカツメガエル)



アフリカツメガエル



- 利点

- 卵や胚が大きい
- 胚発生が親と独立
- 微小手術が容易
- 胚発生が早い

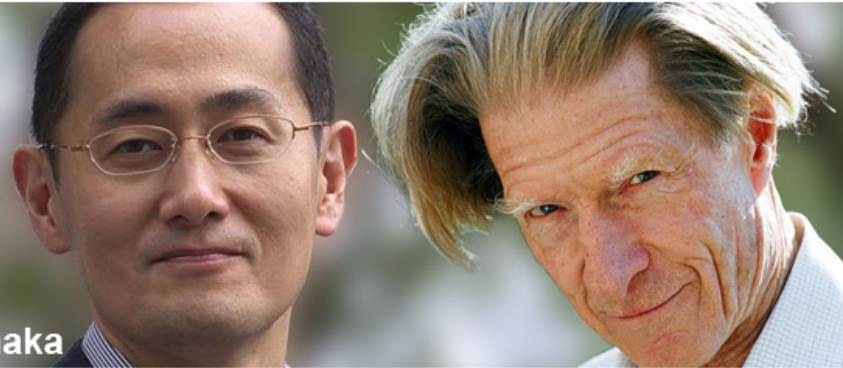
- 欠点

- 遺伝学がほとんど無い

現代の分子レベルの
発生生物学では
遺伝学が必須！

This file is licensed under the Creative Commons Attribution 2.0 Generic license.

2012 NOBEL PRIZE IN
PHYSIOLOGY OR MEDICINE
Sir John B. Gurdon & Shinya Yamanaka



Cell 126, 663-676, 2006

Cell

Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors

Kazutoshi Takahashi¹ and Shinya Yamanaka^{1,2,*}

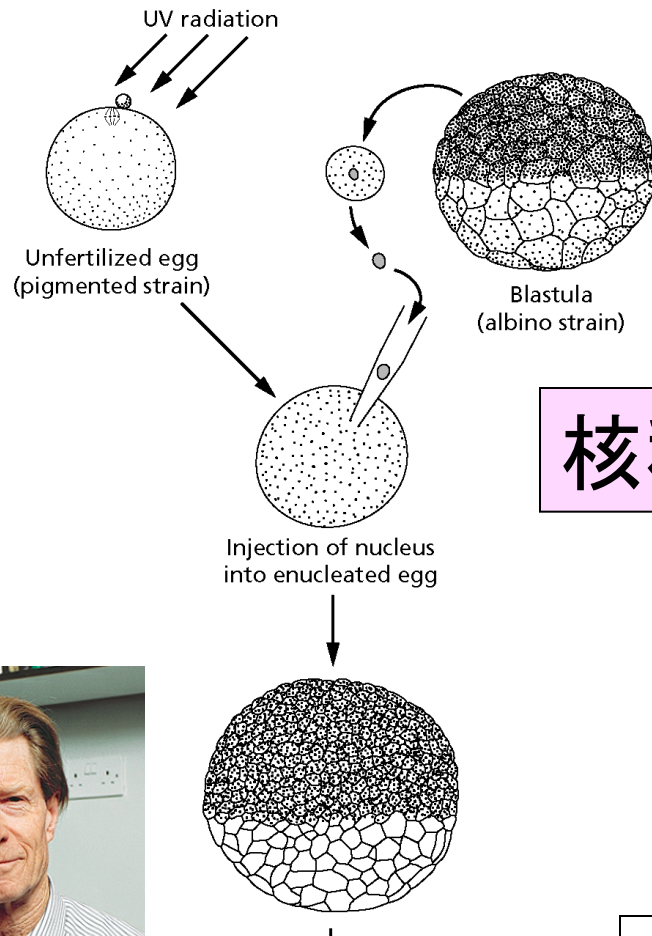
¹Department of Stem Cell Biology, Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan

²CREST, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi 332-0012, Japan

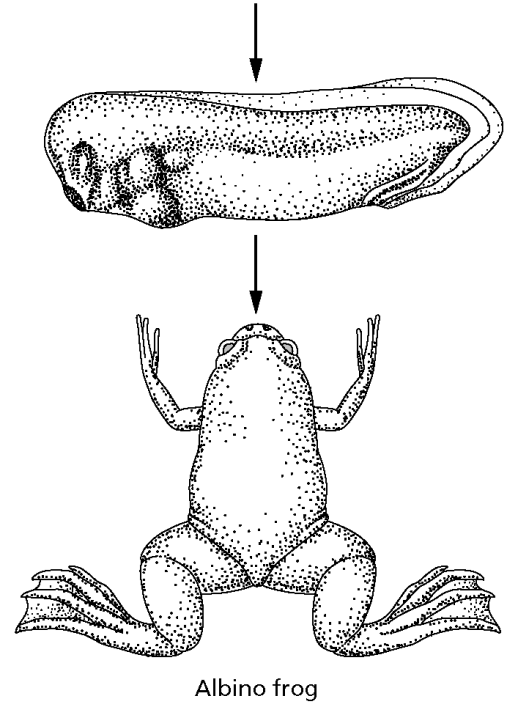
*Contact: yamanaka@frontier.kyoto-u.ac.jp

DOI 10.1016/j.cell.2006.07.024

ガードンの実験(1950年代)



核移植

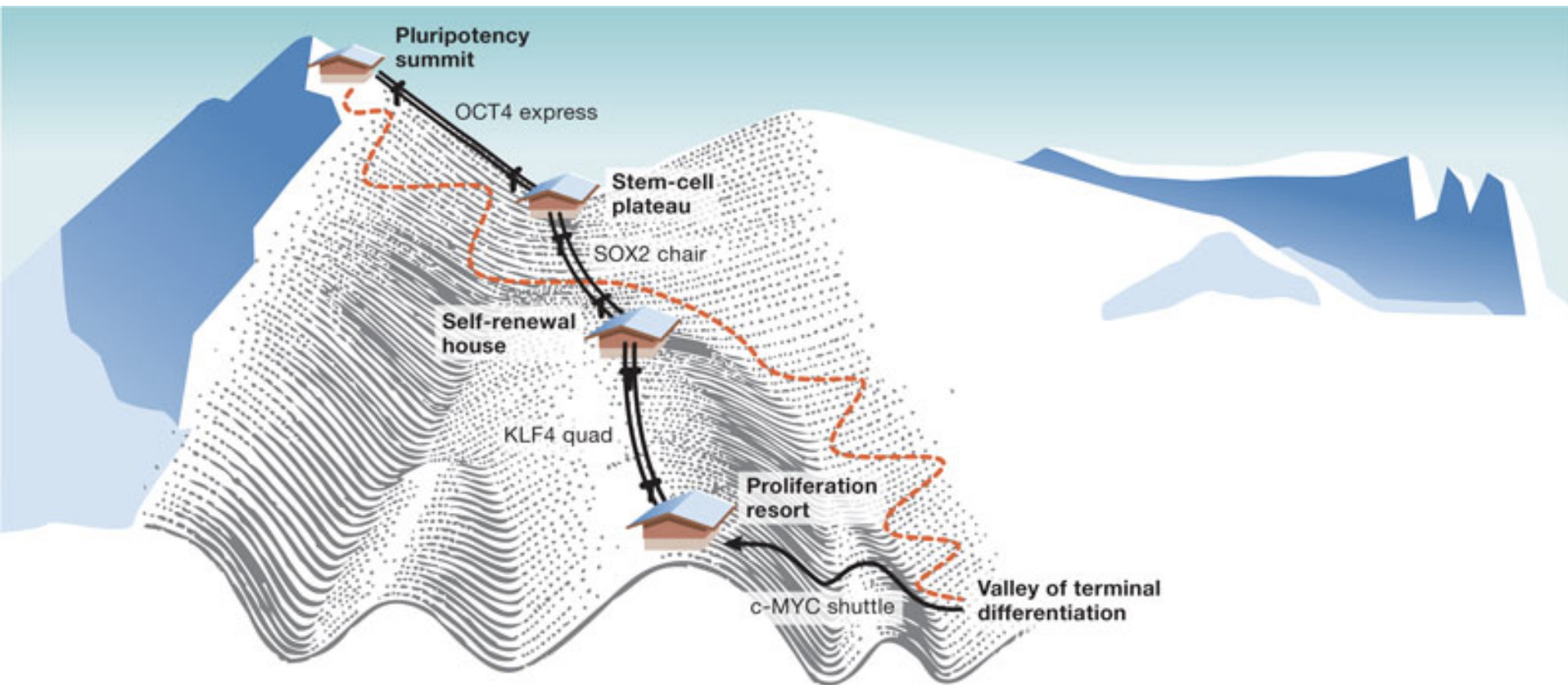


核の中に
遺伝情報の元がある！

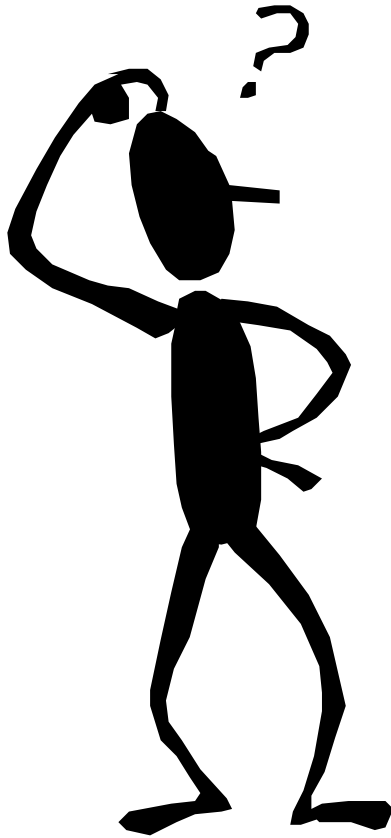


John Gurdon(1933-)

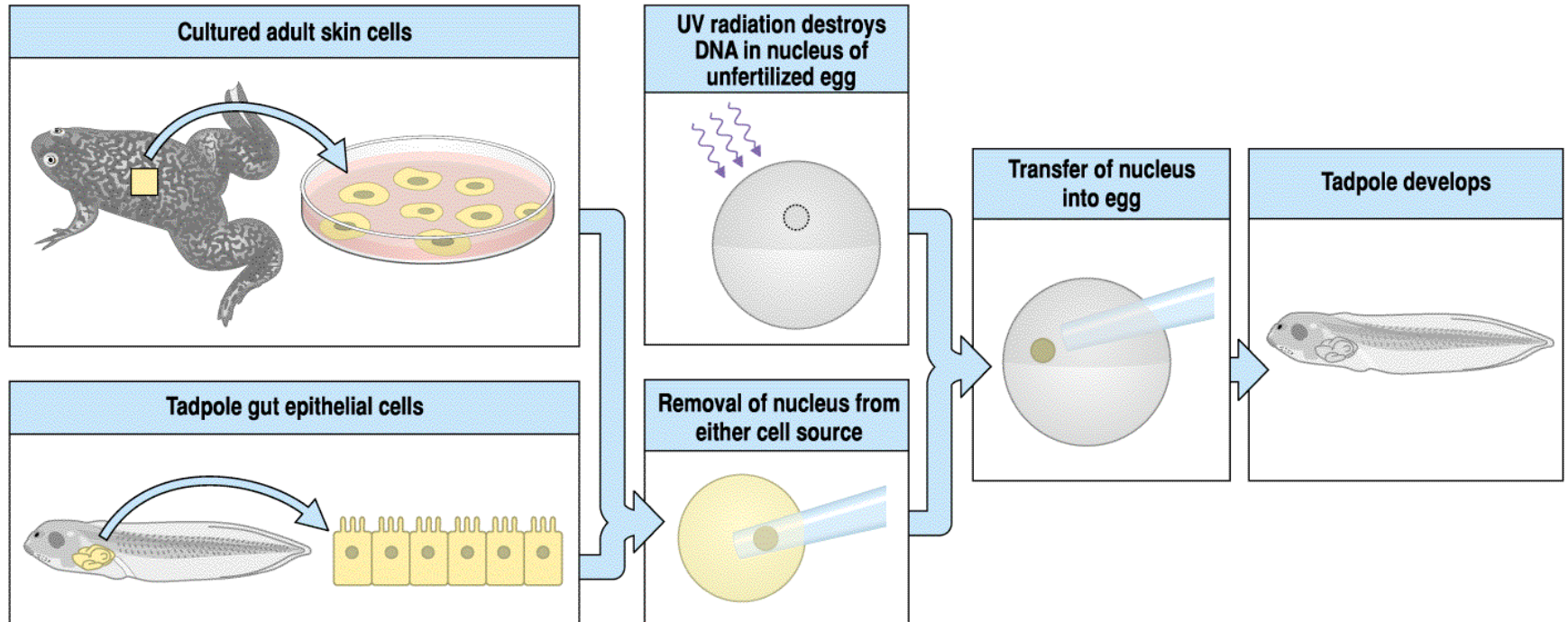
Fresh powder on Waddington's slopes



Whyの研究、Howの研究



ガードンの徹底した核移植実験



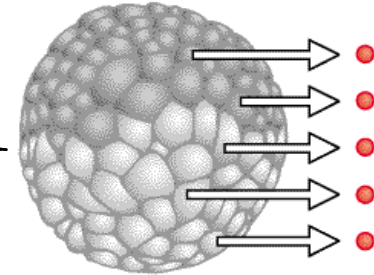
クローンカエル

胞胚

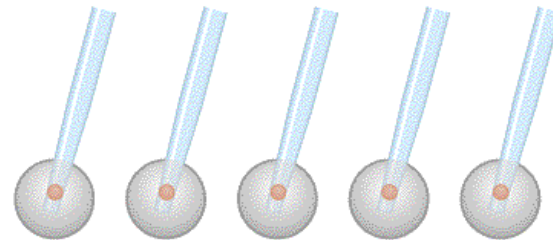
脱核した受精卵
への核移植

遺伝的に同一な
クローンカエル

Several nuclei removed from blastula



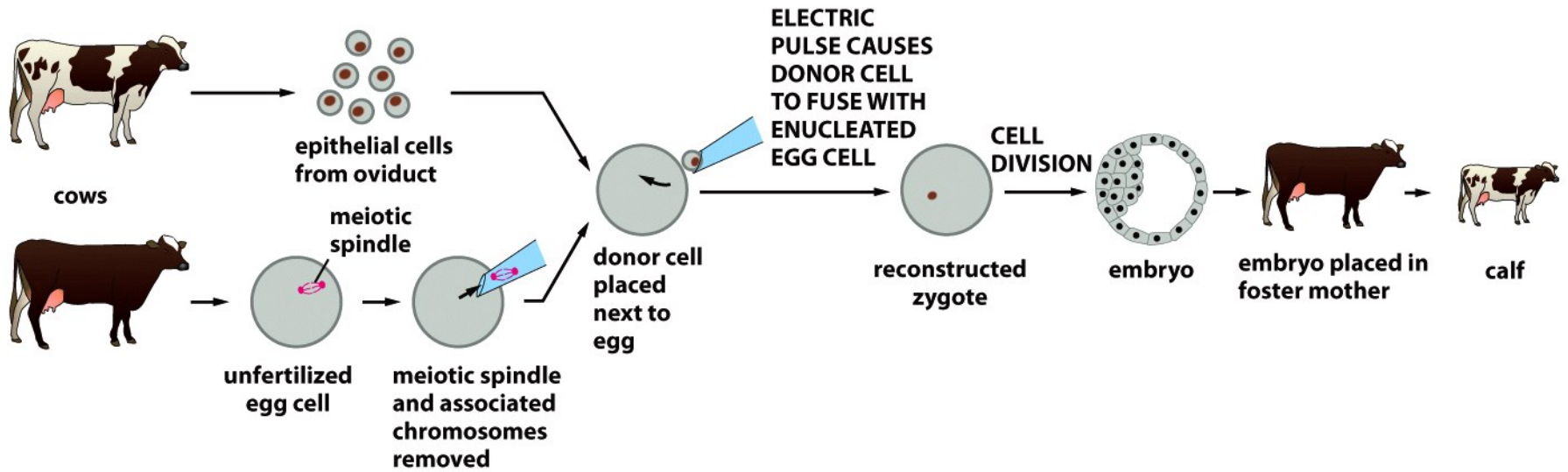
Nuclei implanted in enucleated eggs



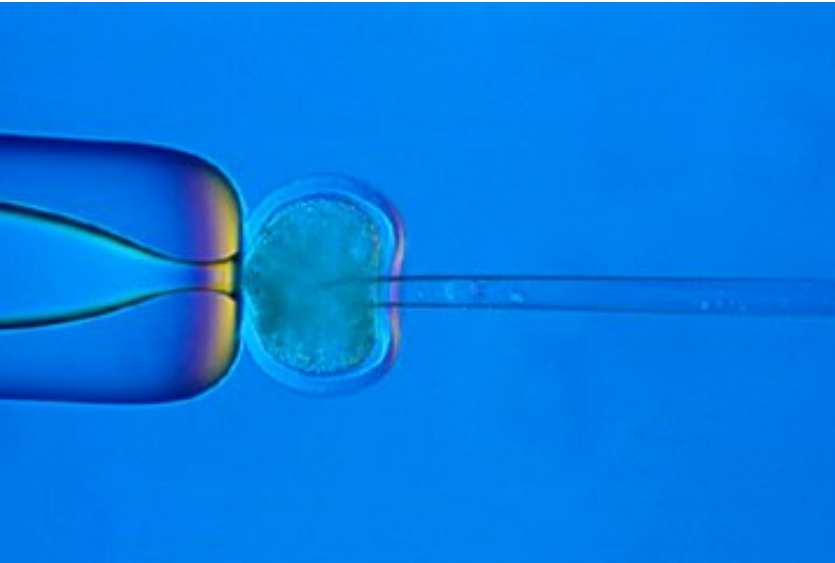
Identical frogs develop



哺乳類でも…



核移植によるクローン羊ドリー



卵の核を除去しているところ
(ロスリン研究所@エジンバラ)

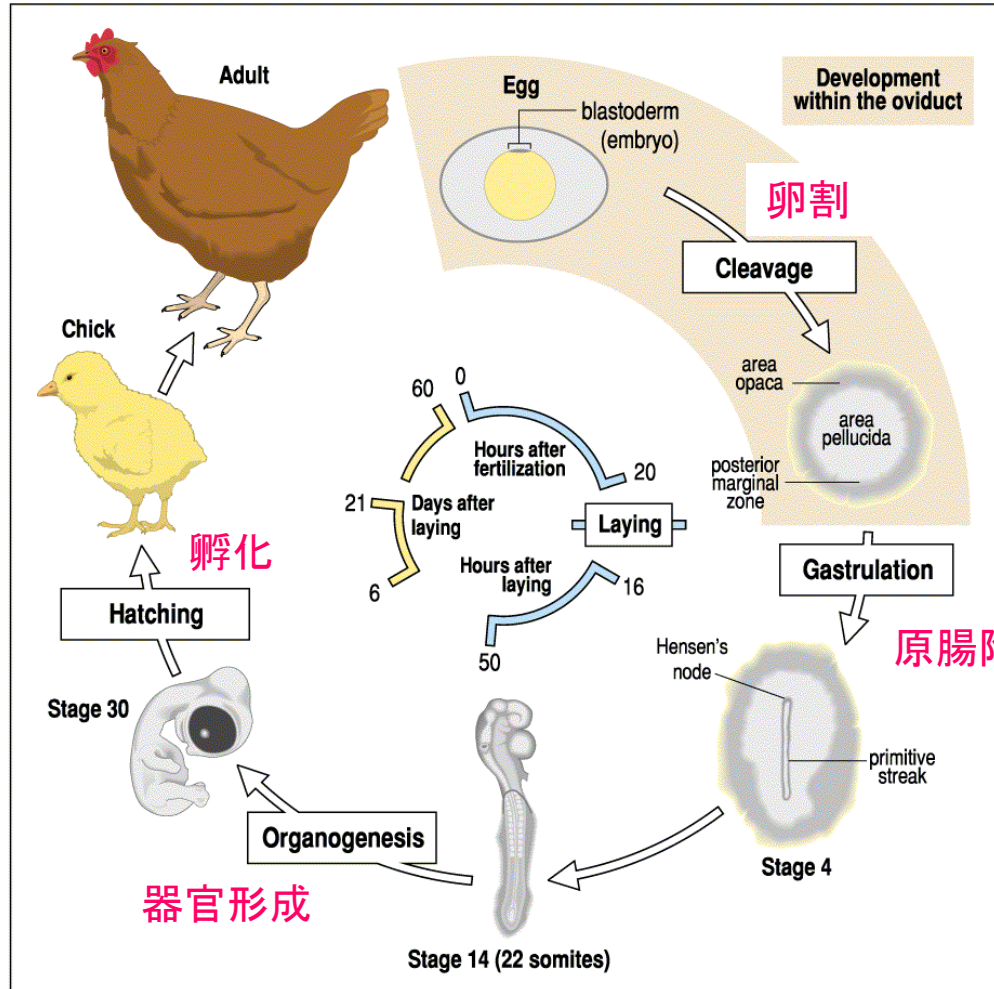
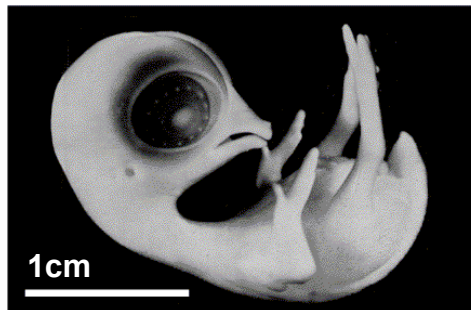
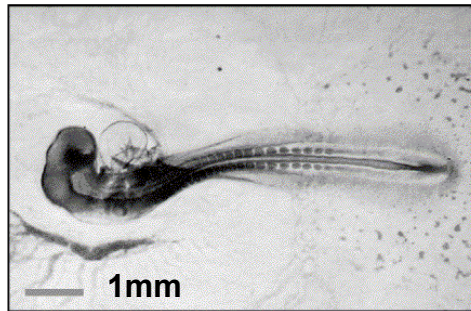
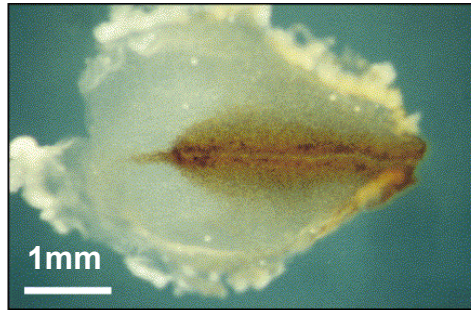


Wilmut, I. et al., *Nature* **385**, 810-813 (1997)

「ミケ」のクローンは作れるか？



ニワトリ



ニワトリ



- 利点

- 実は初期はヒト胚に似ている
- 卵や胚が大きい
- 胚発生が親と独立
- 微小手術が容易
- 組織培養可能
- 安価

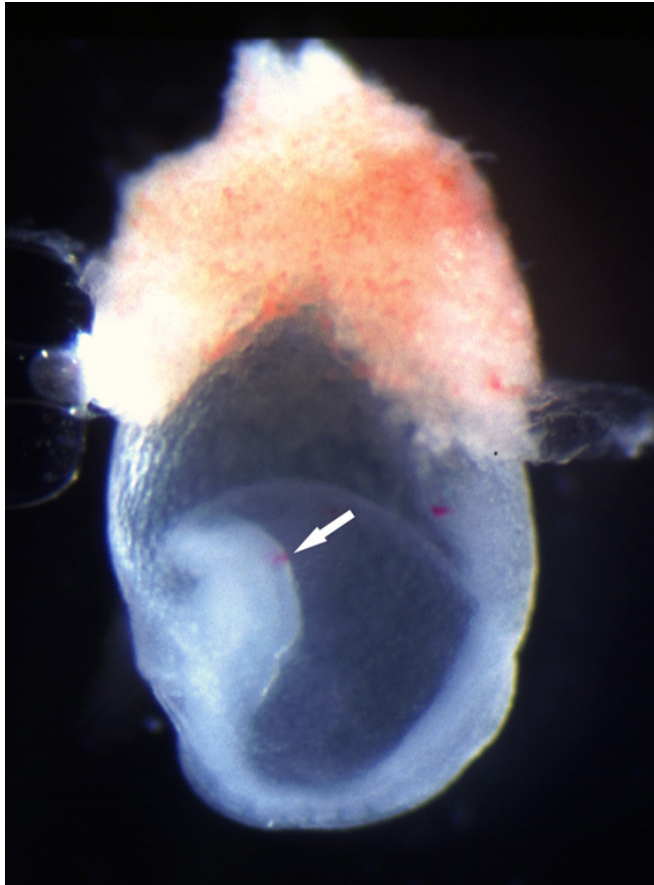
ウズラ胚との
交換移植ができる！

現代の分子レベルの
発生生物学では
遺伝学が必須！

- 欠点

- 遺伝学がほとんど無い

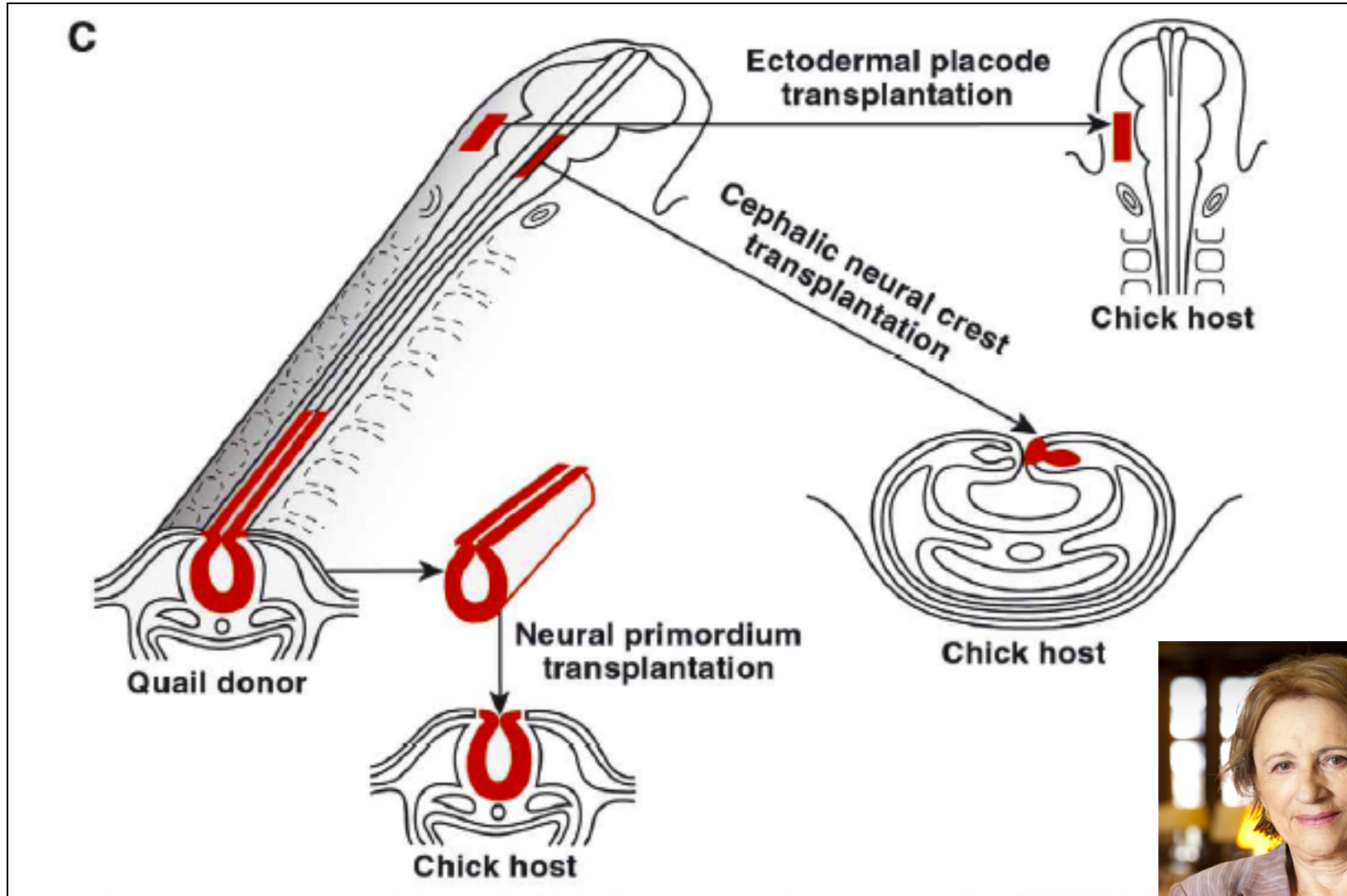
マウス胚



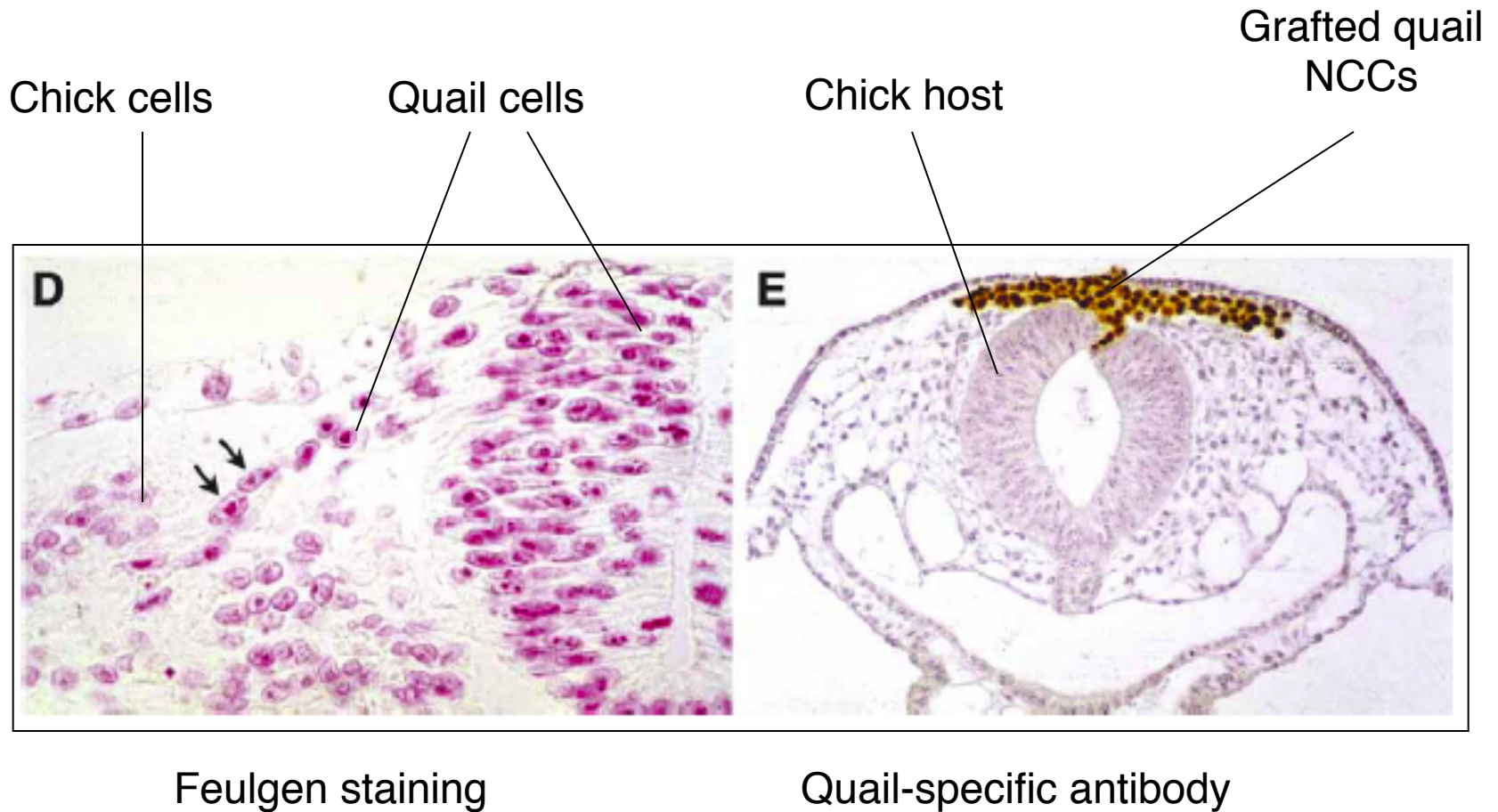
ニワトリ胚



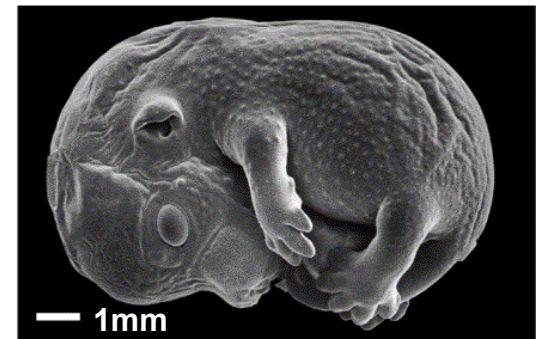
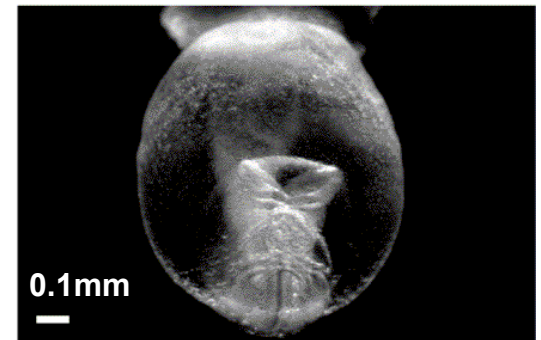
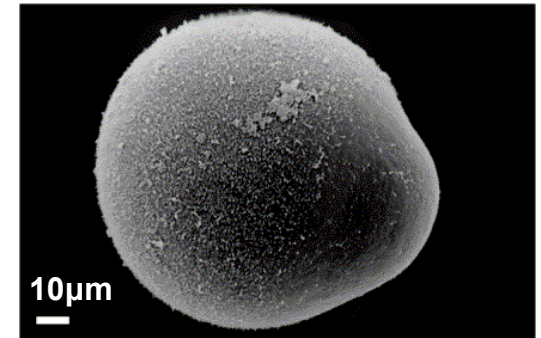
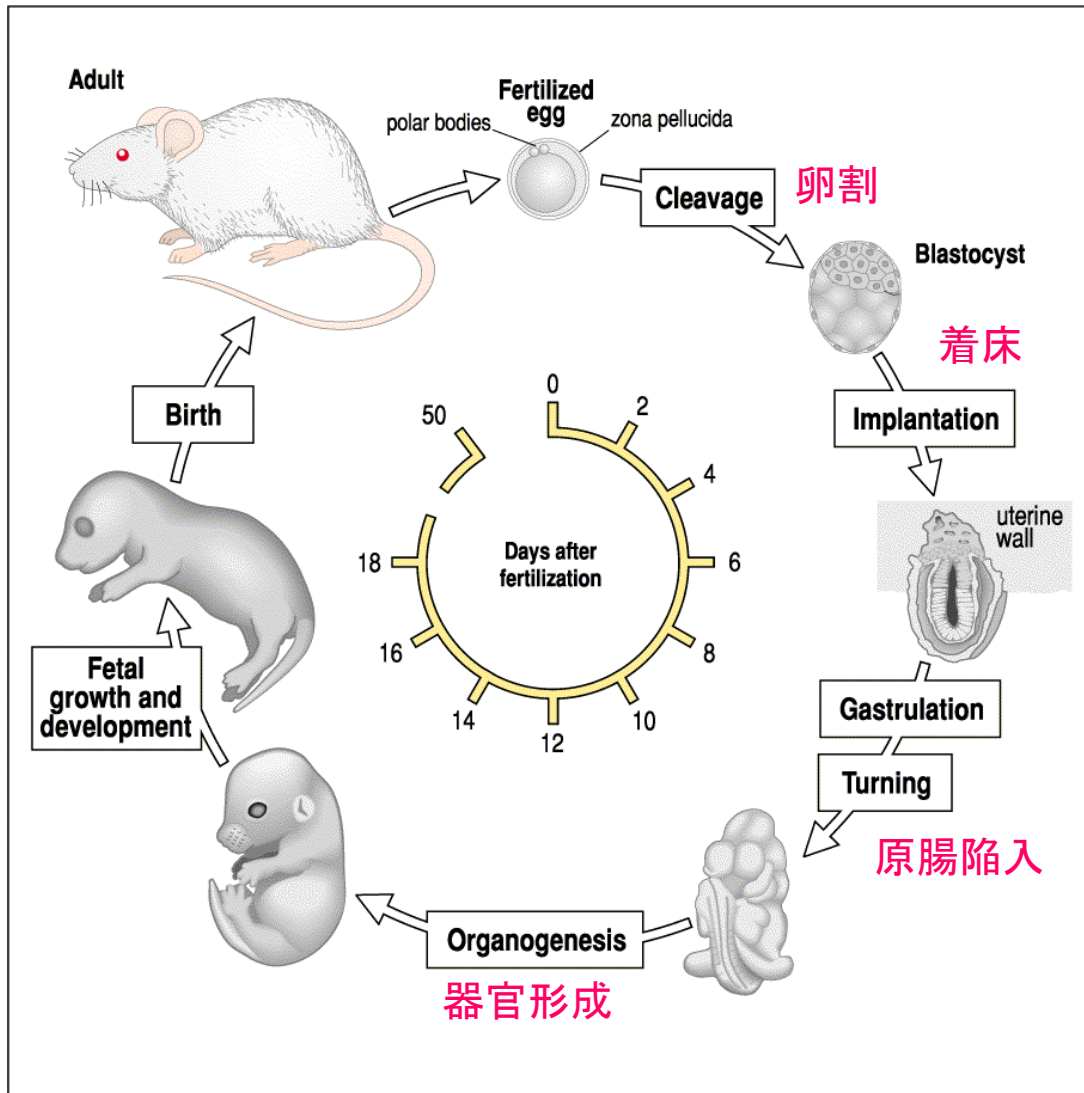
神経堤の移植



移植されたウズラ由来の神経堤細胞



マウス



マウス



- 利点

- 遺伝学が発達
- 発生工学が可能
- 組織培養可能
- 系統維持容易（精子凍結保存）

- 欠点

- 高価（SPF施設、床敷交換など）
- 胚発生が子宮内
- 微小手術が困難

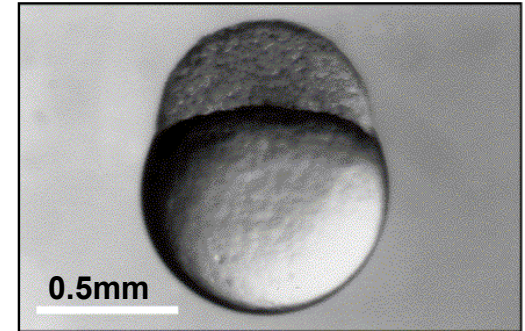
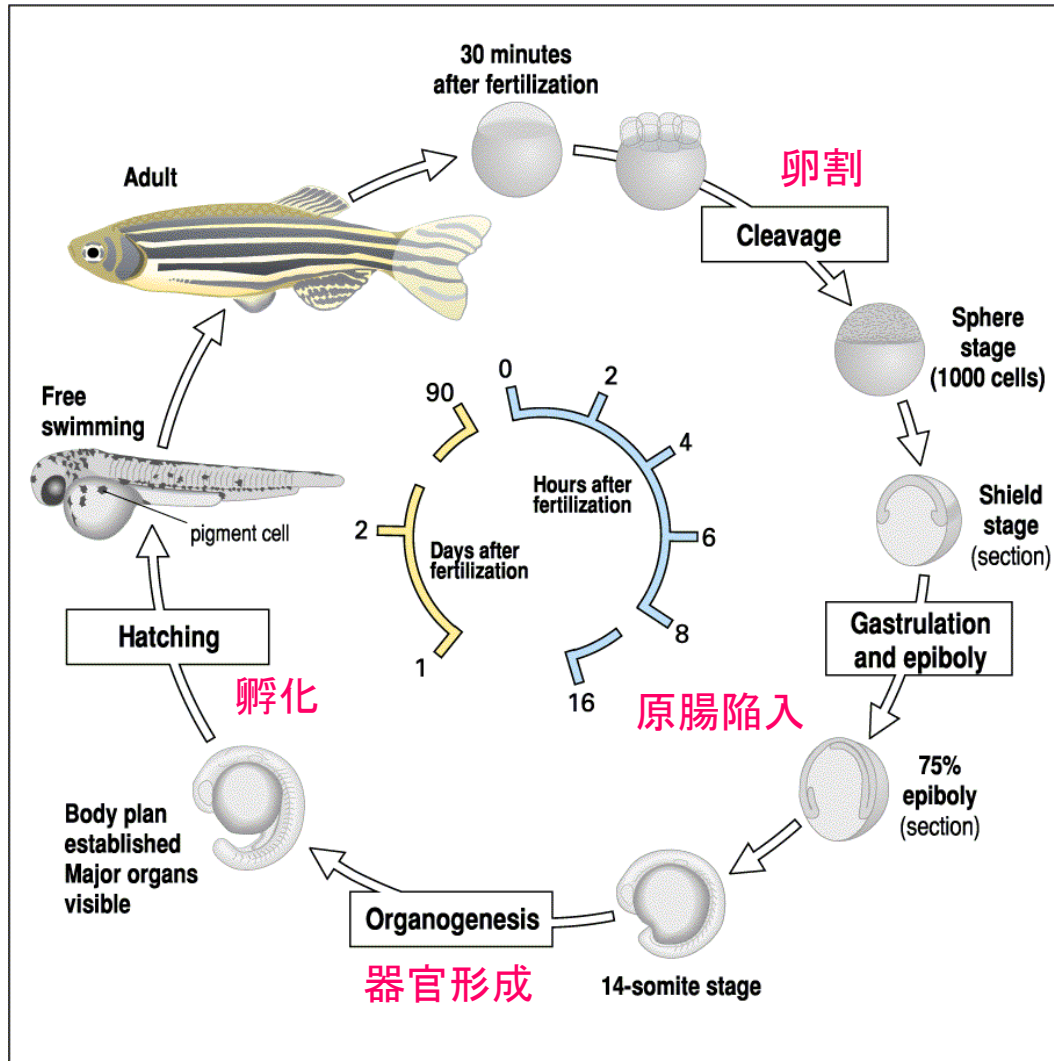
ノックアウトマウス
トランスジェニック
マウス作製
今はCRISPR/Cas9で迅速に！

哺乳類全胚培養法



Takahashi & Osumi, J Vis Exp, 2010

ゼブラフィッシュ



ゼブラフィッシュ



- 利点

- 遺伝学が発達
- 胚が透明
- 細胞数少ない
- 微小手術可能

- 欠点

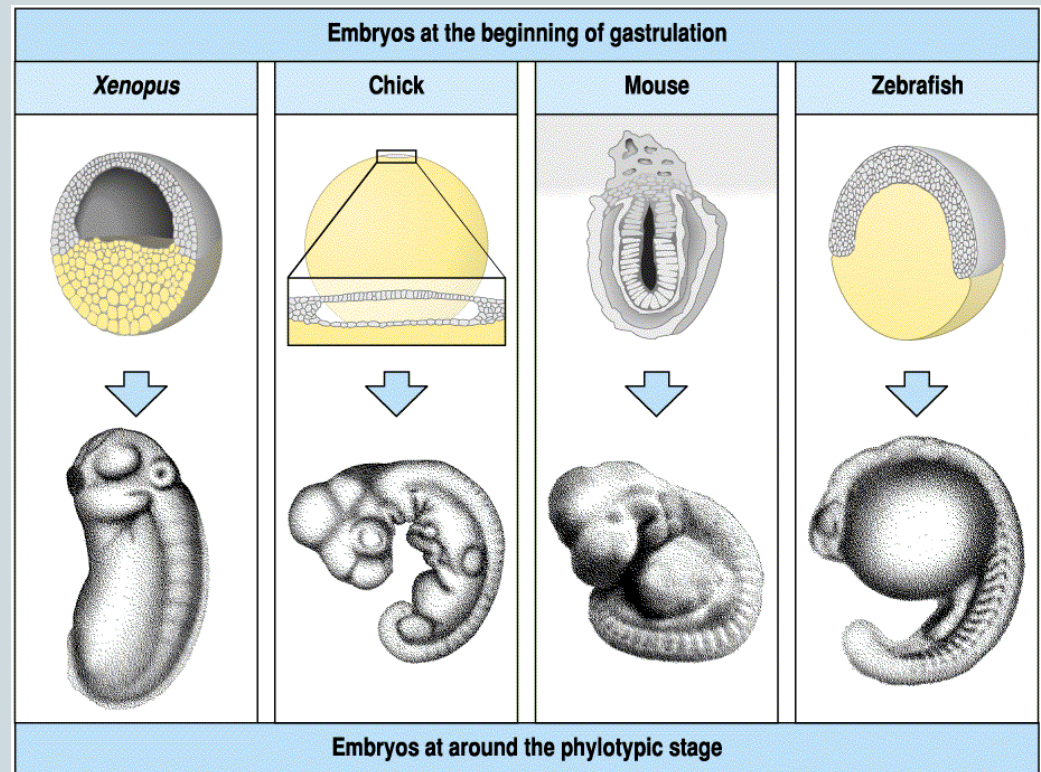
- 特殊施設（水槽、定温室）
- 系統維持困難

遺伝子強制発現
アンチセンス法

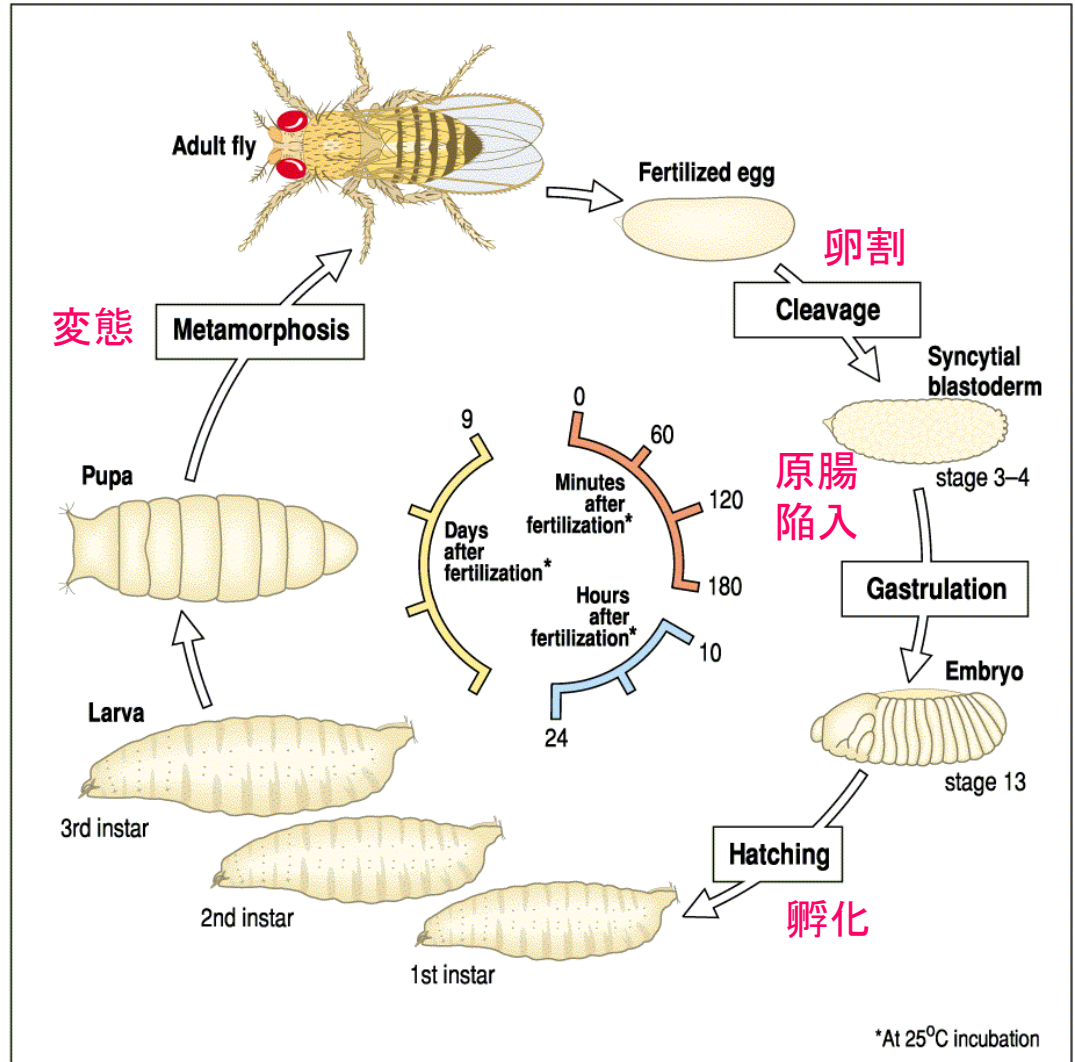
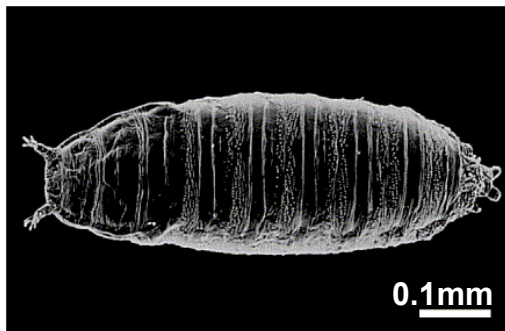
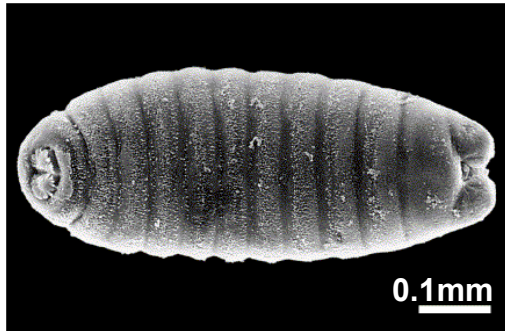
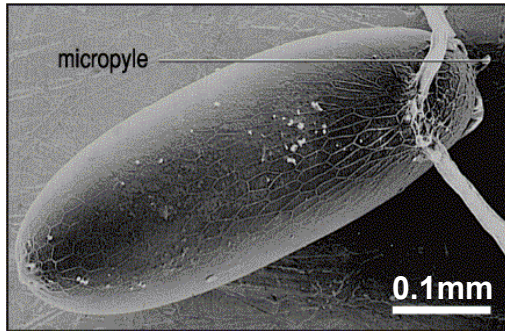
ファイロティピックな発生段階



- 原腸陥入後（咽頭胚）
 - 脊椎動物胚特有のかたち
- 共通構造：
 - 1) 脊索
 - 2) 神経管
 - 3) 体節



ショウジョウバエ



ショウジョウバエ

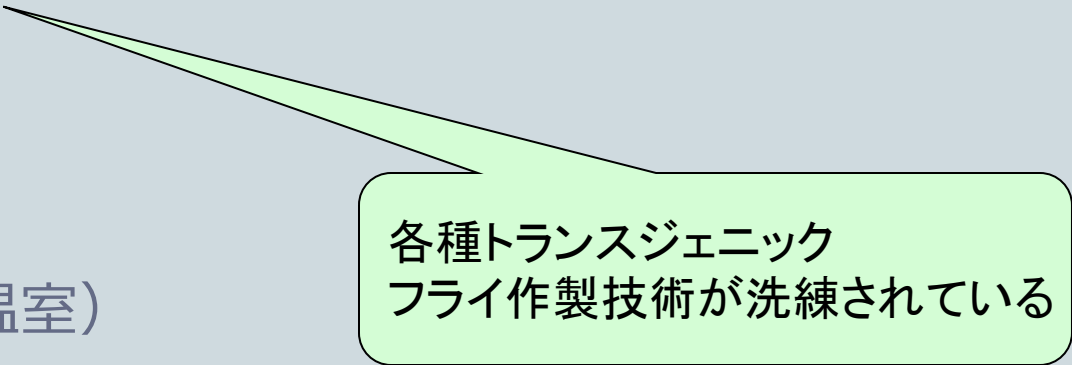


- 利点

- 遺伝学が発達
- 発生工学可能
- 細胞数少ない

- 欠点

- 特殊設備（25℃の定温室）
- 生化学的実験には不適



各種トランスジェニック
フライ作製技術が洗練されている

*Pax6*変異による共通した眼の表現型



ショウジョウバエ
eyeless



*Pax6*変異ヘテロ接合ラット



*Pax6*変異ヘテロ接合ヒト
(無虹彩症)

機能欠失実験＝必要条件



ショウジョウバエの
*eyeless*変異体＝
*Pax6*の機能欠失



機能獲得実験 = 十分条件



eyeless遺伝子の異所性強制発現によって触覚と脚の先に複眼が形成されたショウジョウバエ



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995

Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard, Eric F. Wieschaus

Share this: [f](#) [g+](#) [t](#) [+](#) [2](#) [e](#)

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995



Edward B. Lewis
Prize share: 1/3



Christiane Nüsslein-Volhard
Prize share: 1/3



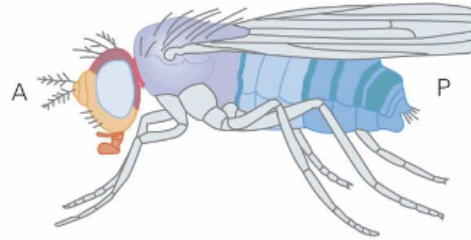
Eric F. Wieschaus
Prize share: 1/3

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1995 was awarded jointly to Edward B. Lewis, Christiane Nüsslein-Volhard and Eric F. Wieschaus *"for their discoveries concerning the genetic control of early embryonic development"*.

身体の前後軸に沿ったパターン化

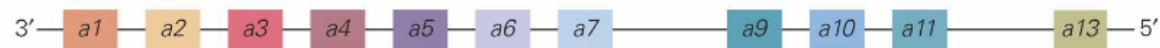


Drosophila



Mouse

Hoxa, chromosome 6



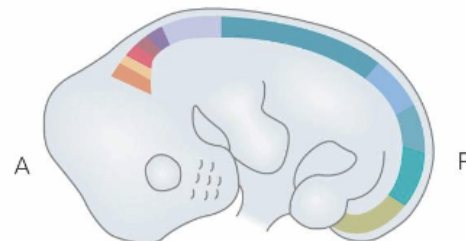
Hoxb, chromosome 11



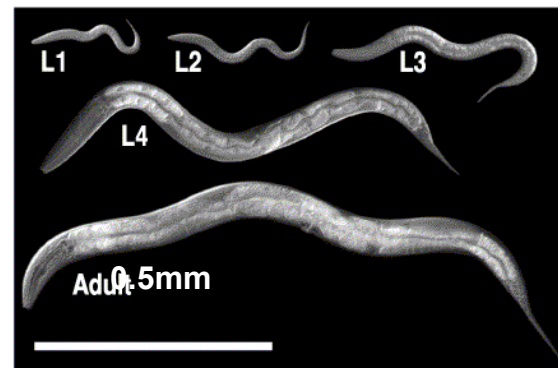
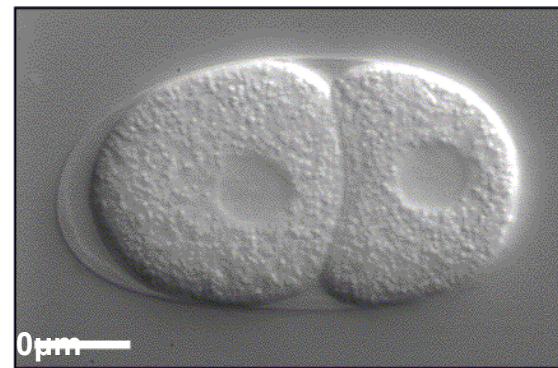
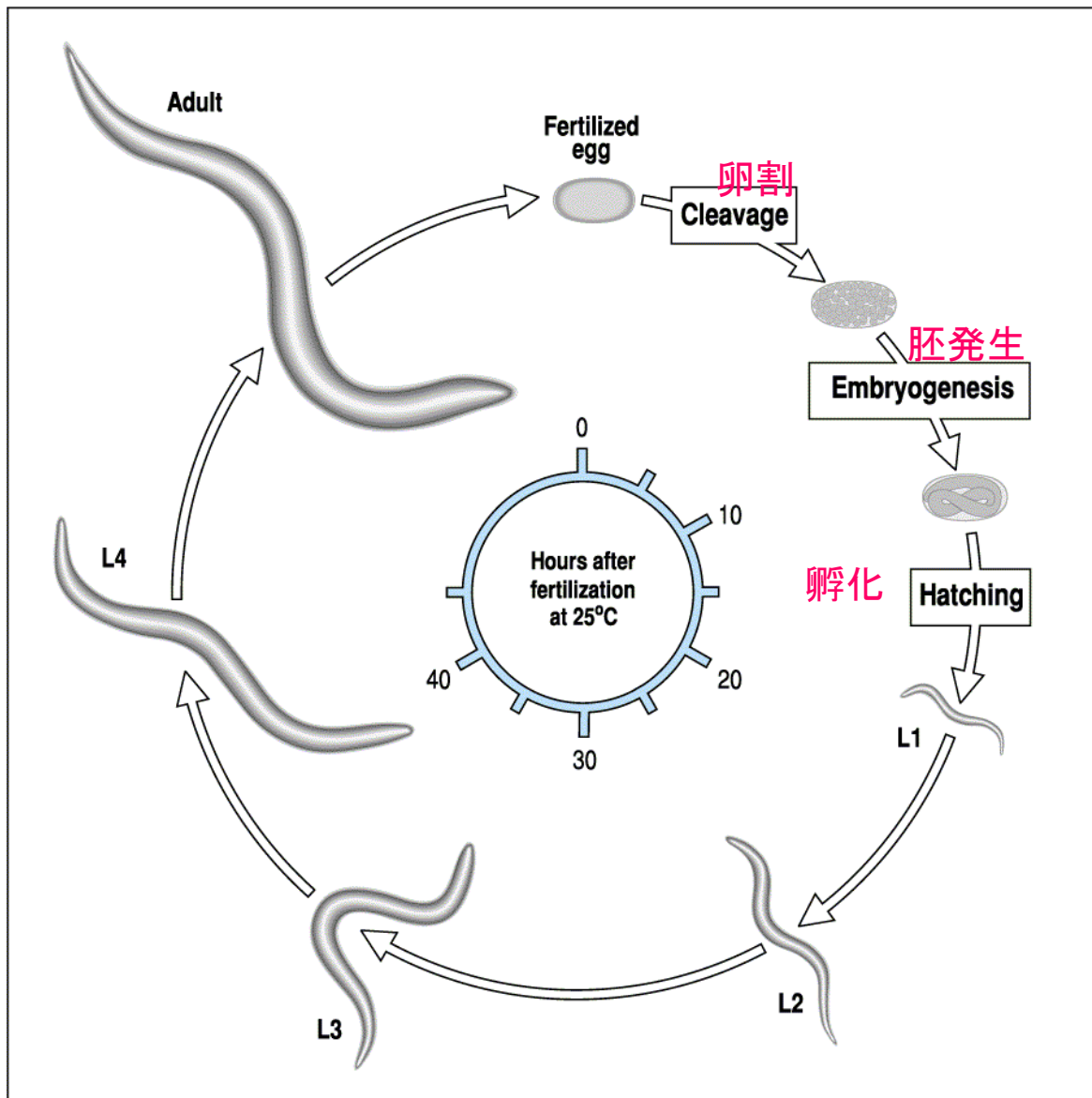
Hoxc, chromosome 15



Hoxd, chromosome 2



線虫



線虫



- 利点

- 遺伝学が発達
- 発生工学可能
- 飼育容易かつ安価
- 胚が透明
- 細胞数少ない

RNAiによる
簡易ノックアウト

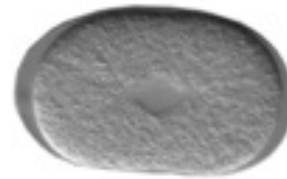
観察容易

- 欠点

- 生化学的実験には不適

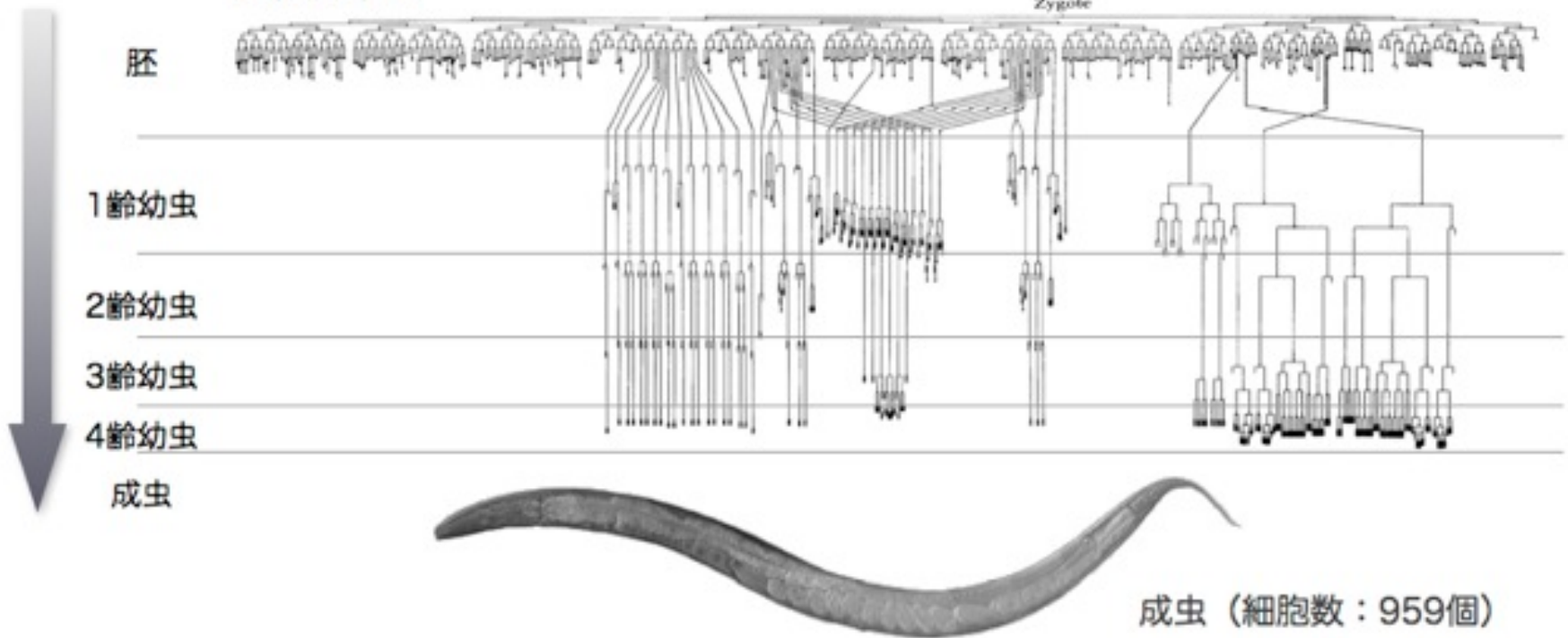
細胞系譜が完全

線虫の細胞系譜

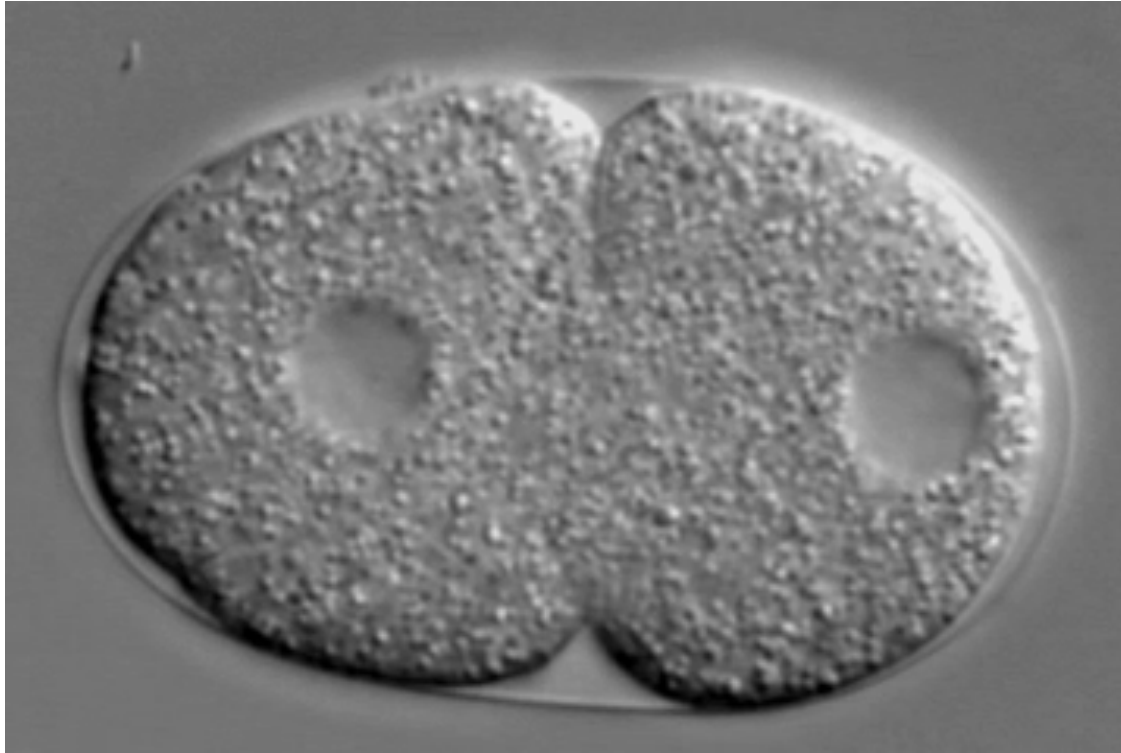


受精卵

全細胞系譜



線虫の発生



杉本研@生命科学研究科HPより

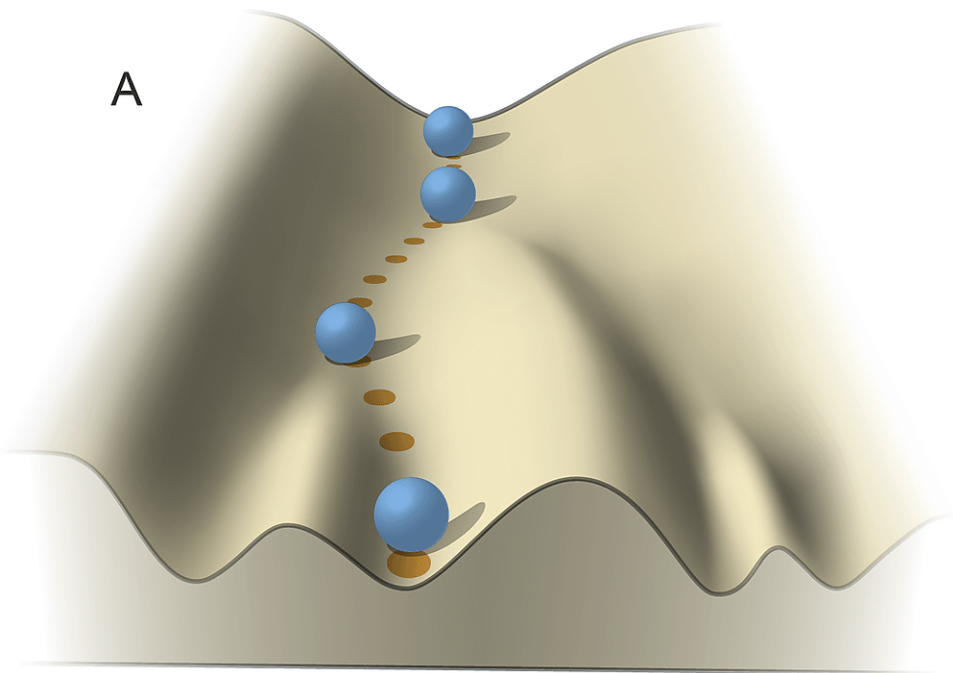


杉本研ギャラリーへ

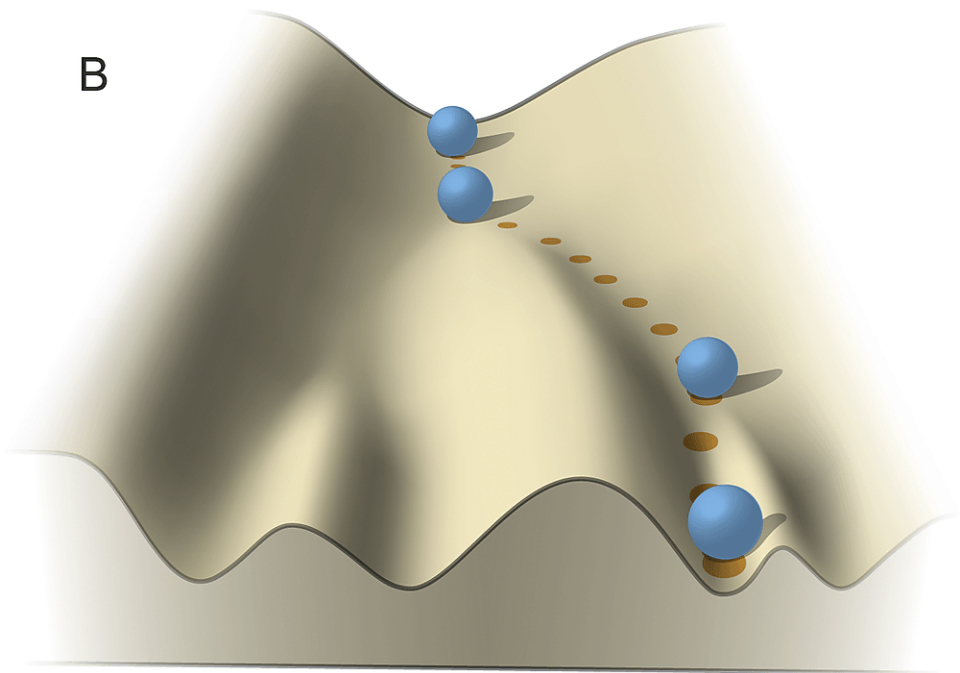


杉本亜砂子先生@生命科学研究科

A



B



発生の基本原理：誘導



- 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）
 - Notchシグナル
 - インテグリンシグナル
 - レチノイン酸シグナル
- 分泌因子、転写制御因子、細胞膜因子

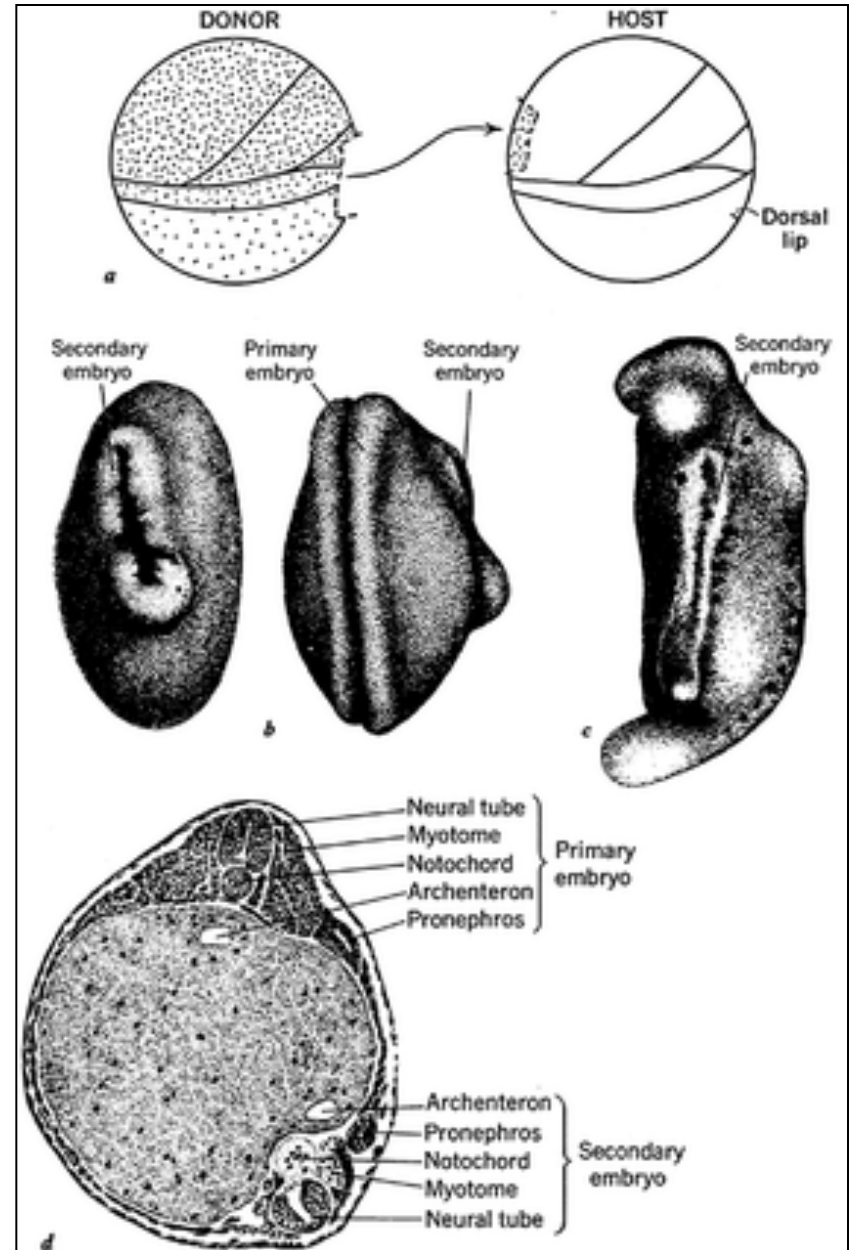
シュペーマンの の胚誘導 (1935年に ノーベル賞)



Hilde Mangold



Hans Spemann



講義予定



- 5/25(1) : ガイダンス、序章
- 5/25(2) : 第1章 (配偶子形成・受精・発生第1週)
- 5/25(3) : 第2章 (発生第2週 : 二胚葉)
- 6/1(4) : 第3章 (三胚葉～軸形成)
- 6/1(5) : 第4章 (神経管形成・神経堤細胞)
- 6/1(6) : 第5章 (形態形成・動物モデル)
- 6/8(7) : 第6章 (胎盤・羊水)
- 6/8(8) : 第7章 (皮膚・皮膚付属器)
- 6/8(9) : 特別講義「先天異常」 (安田先生)