

2015年6月8日

医学部発生学(7)



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)

発生の基本原則：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

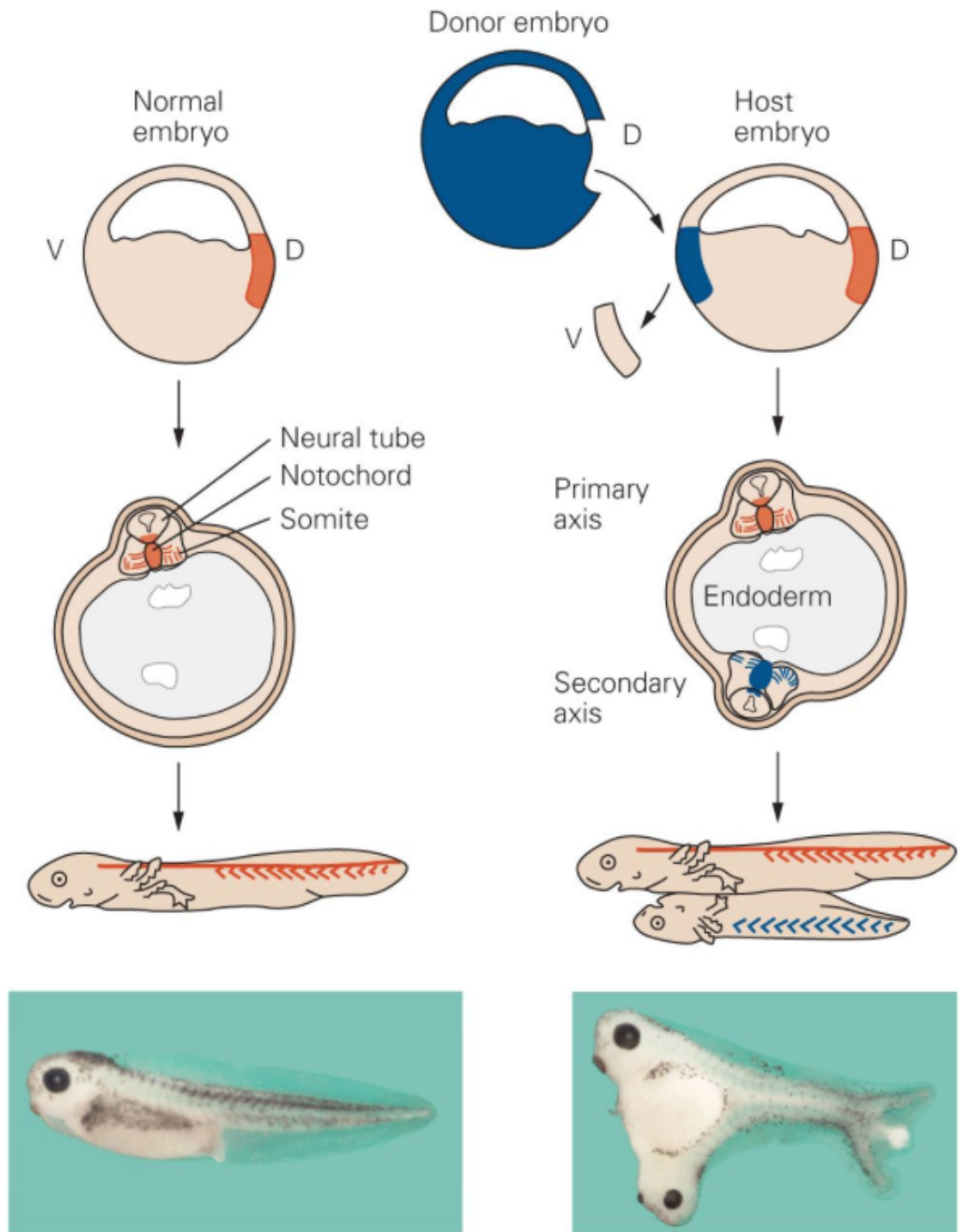
シュペーマンの胚誘導



Hans Spemann

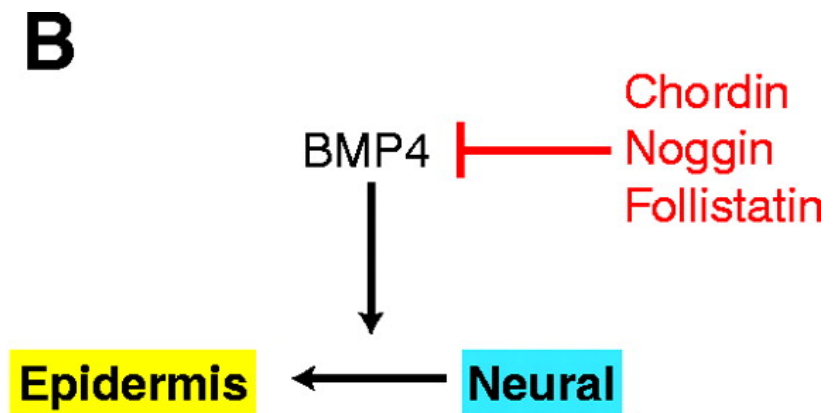
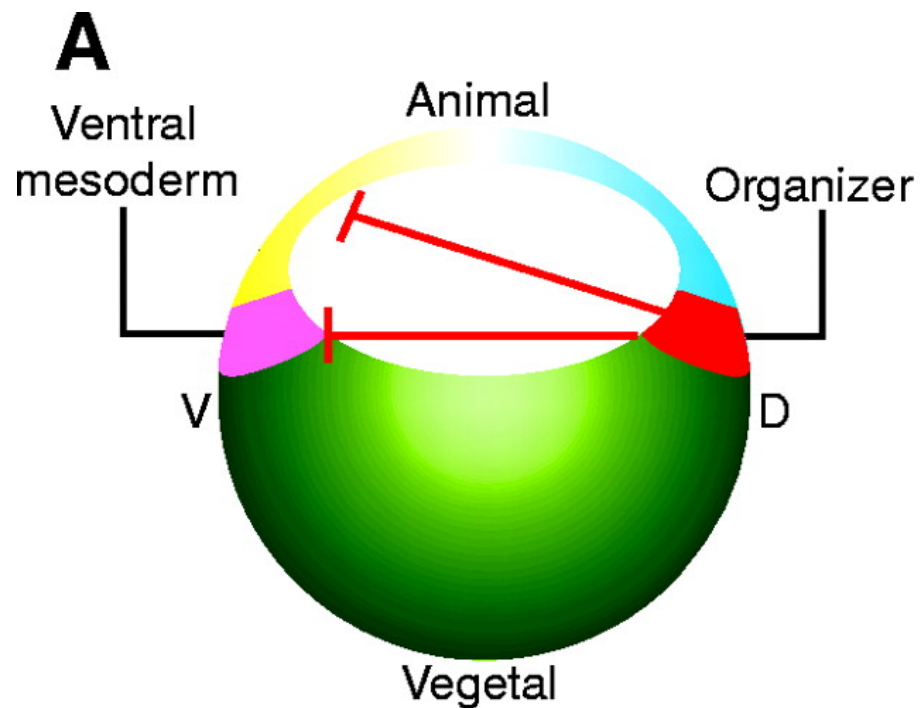


Hilde Mangold



カンデル神経科学より

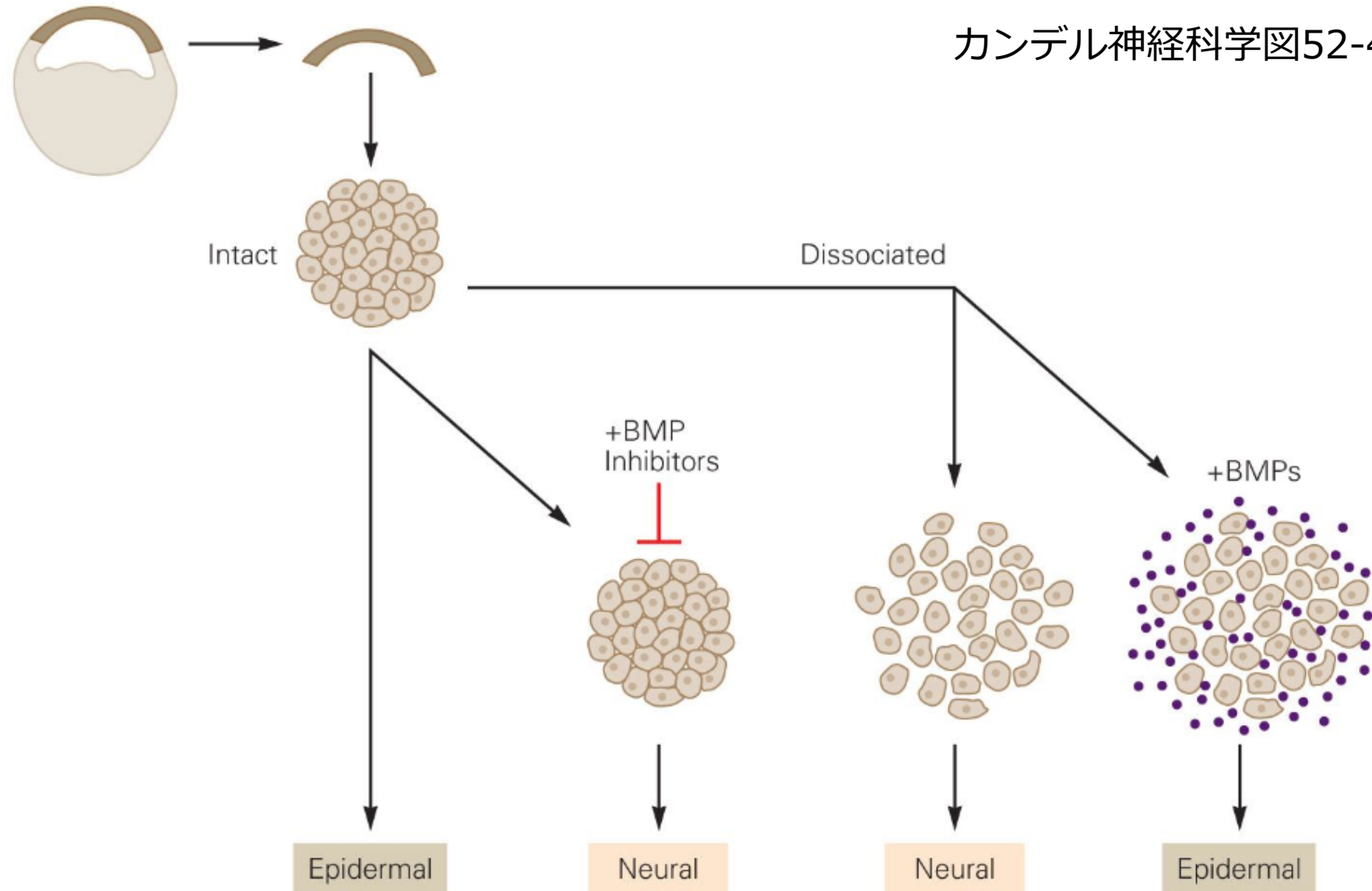
神経誘導の分子的実体



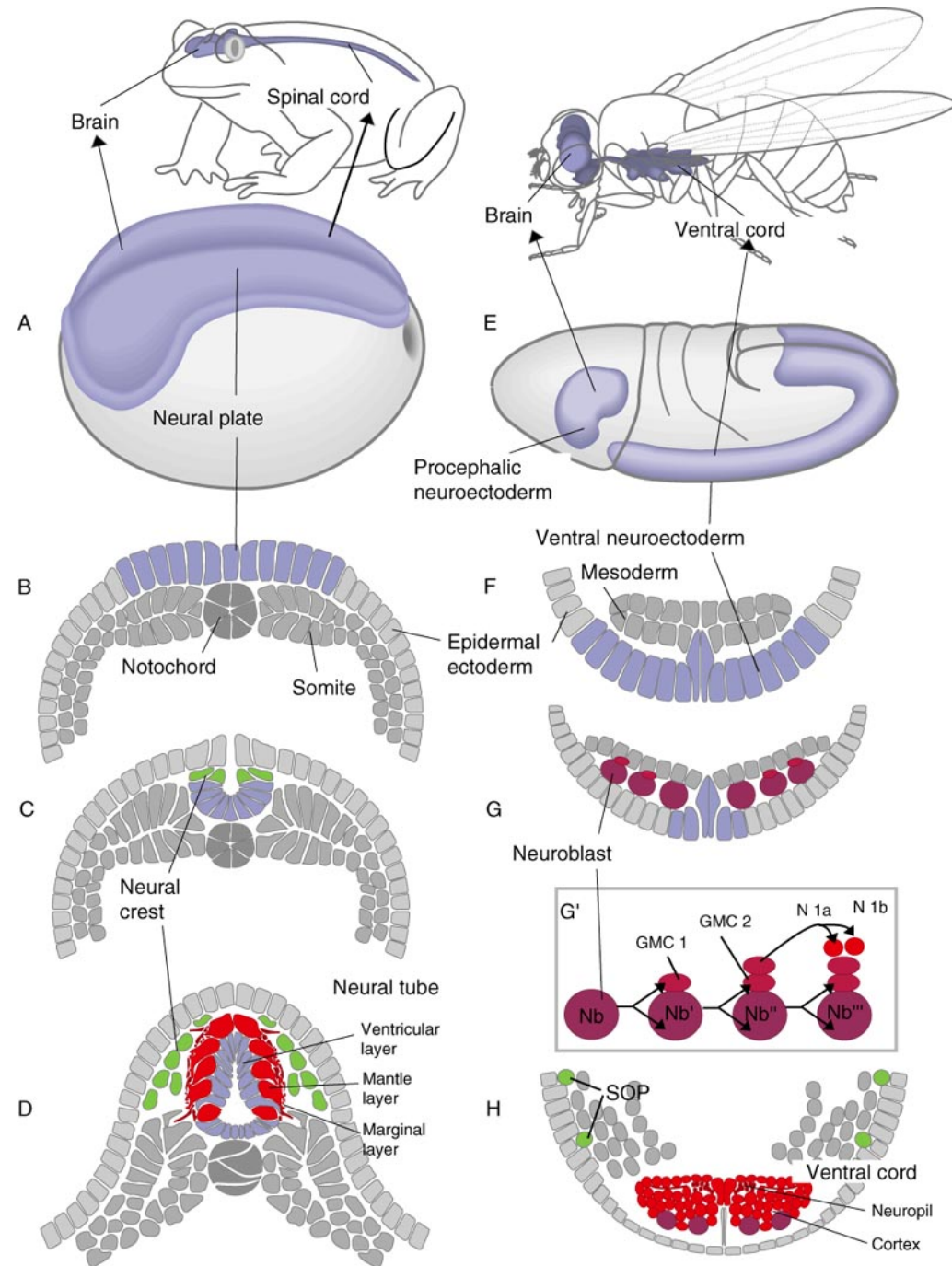
神経細胞デフォルト説

神経誘導の分子機構を理解するための実験

カンデル神経科学図52-4



背原は逆でも
種を越えて
同じBMPシグナルが働く



細胞治療で治したい！



2009/08/13 09:28 【共同通信】

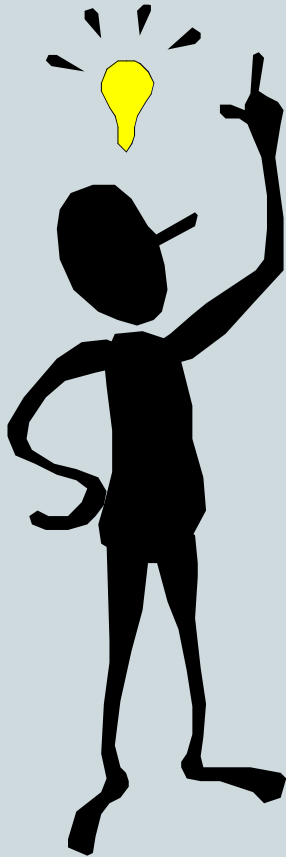


MailOnline 2013.1.13記事より

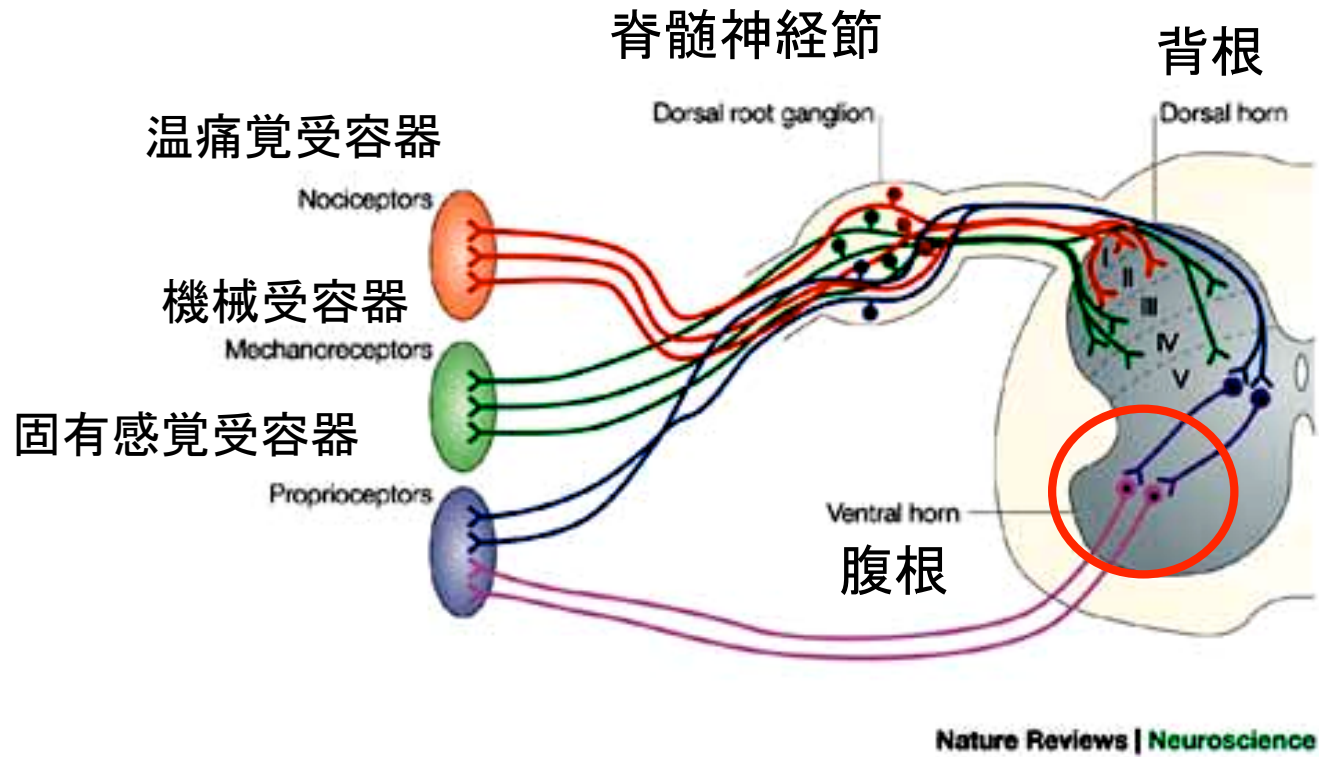
発生に学ぶ！



- 細胞増殖・分化、形態形成・器官形成
の理解
 - 再生医療



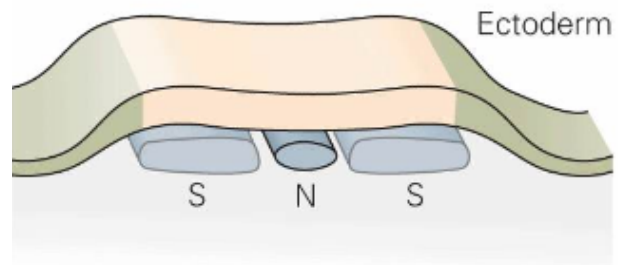
脊髄の神経



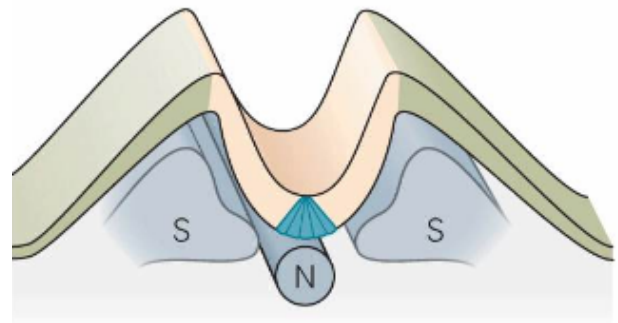
Nature Reviews Neuroscience **4**; 289-297 (2003); doi:10.1038/nrn1073

PATTERNING CELL TYPES IN THE DORSAL SPINAL CORD: WHAT THE MOUSE MUTANTS SAY

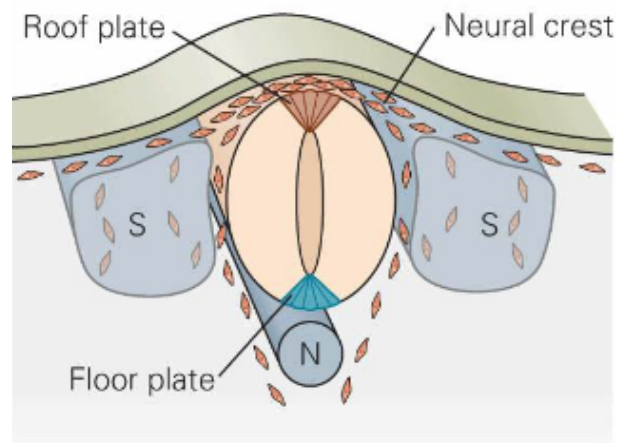
A Neural plate



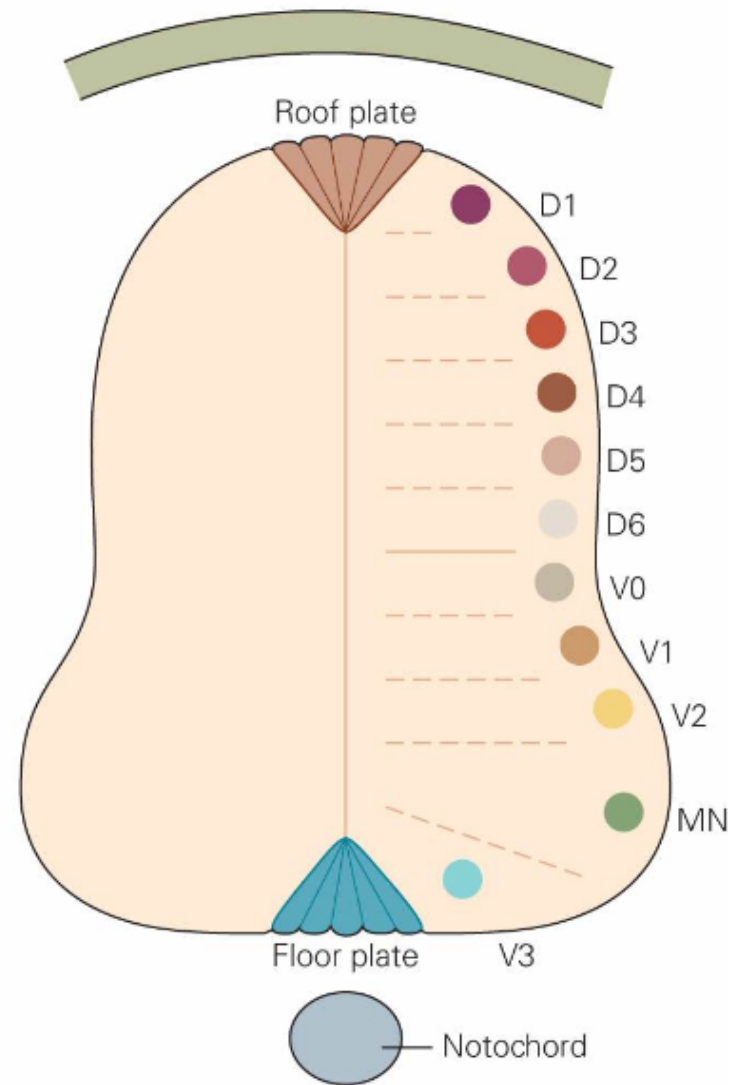
B Neural fold



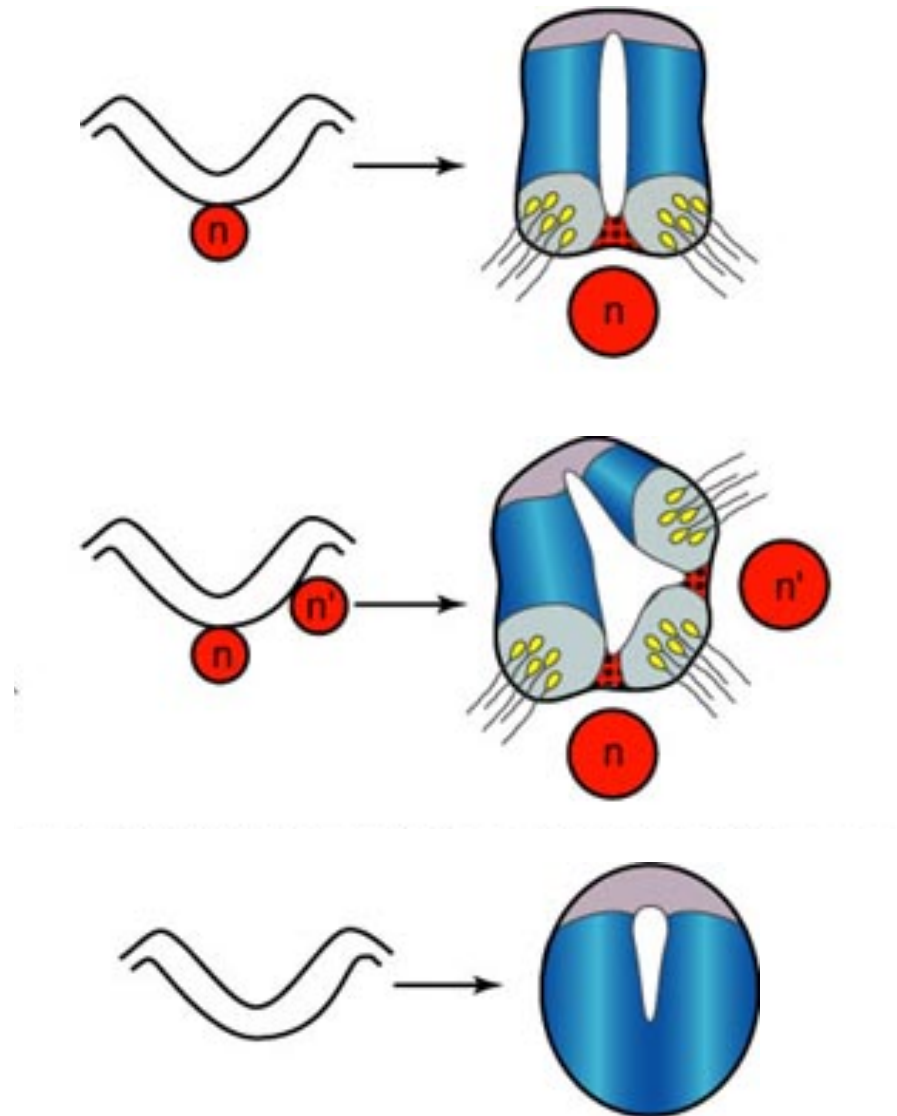
C Neural tube



D Embryonic spinal cord

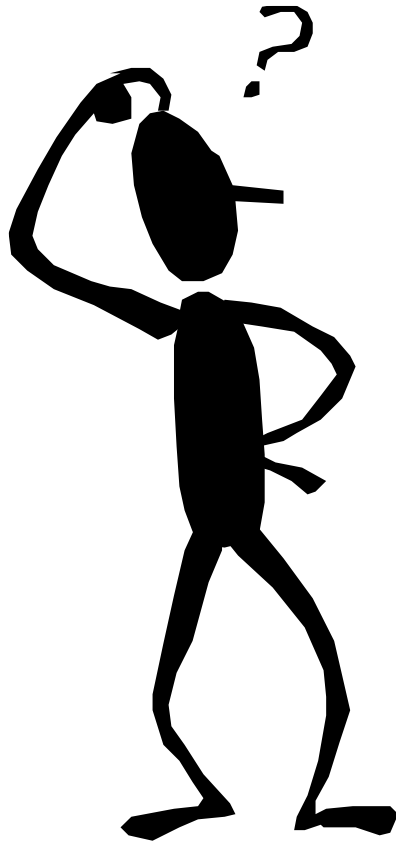


ニワトリ胚を用いた古典的な実験



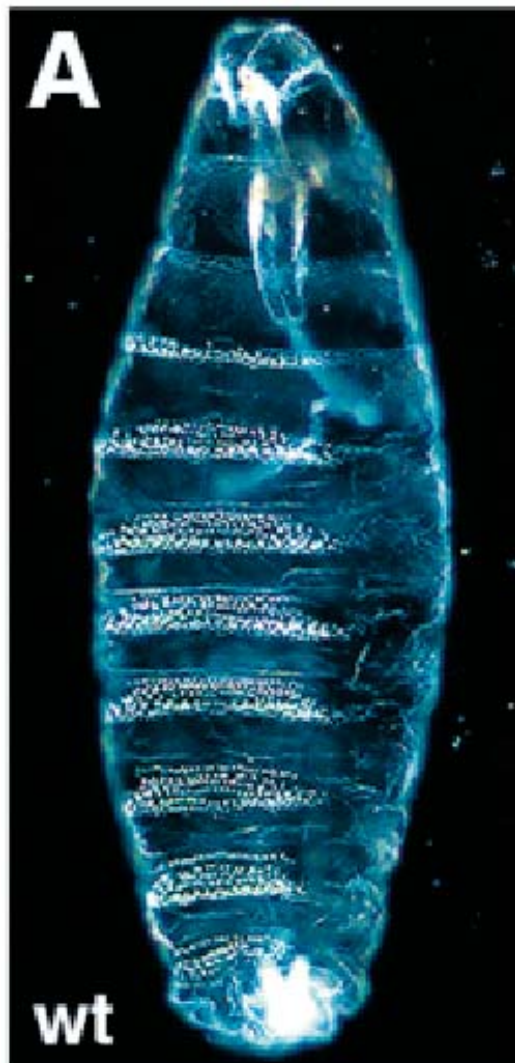
出典不明(どこかの教科書).....

運動ニューロンの誘導因子？



ショウジョウバエの*Hedgehog*変異

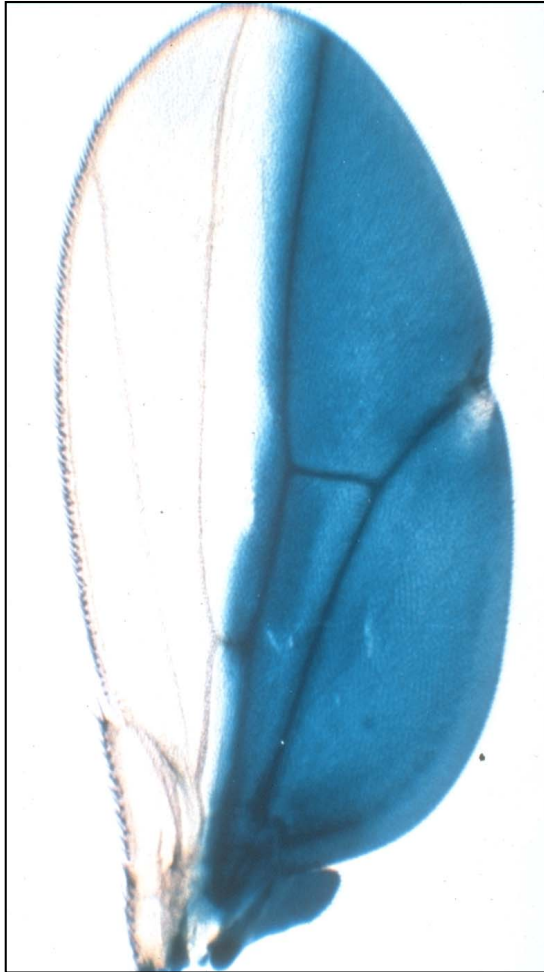
hedgehog



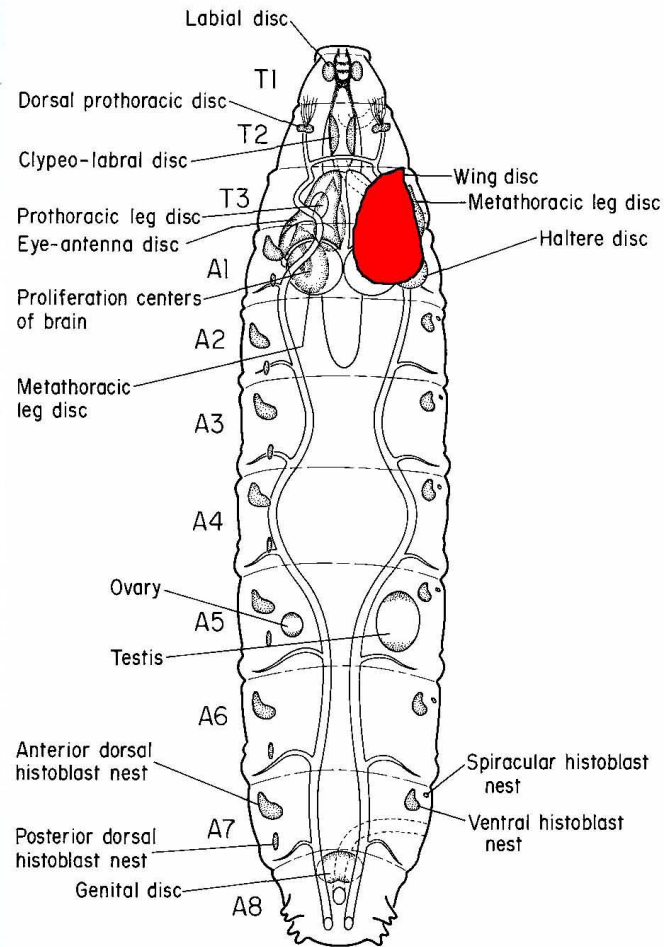
多羽田先生@東大よりご供与

ショウジョウバエのHh遺伝子の発現

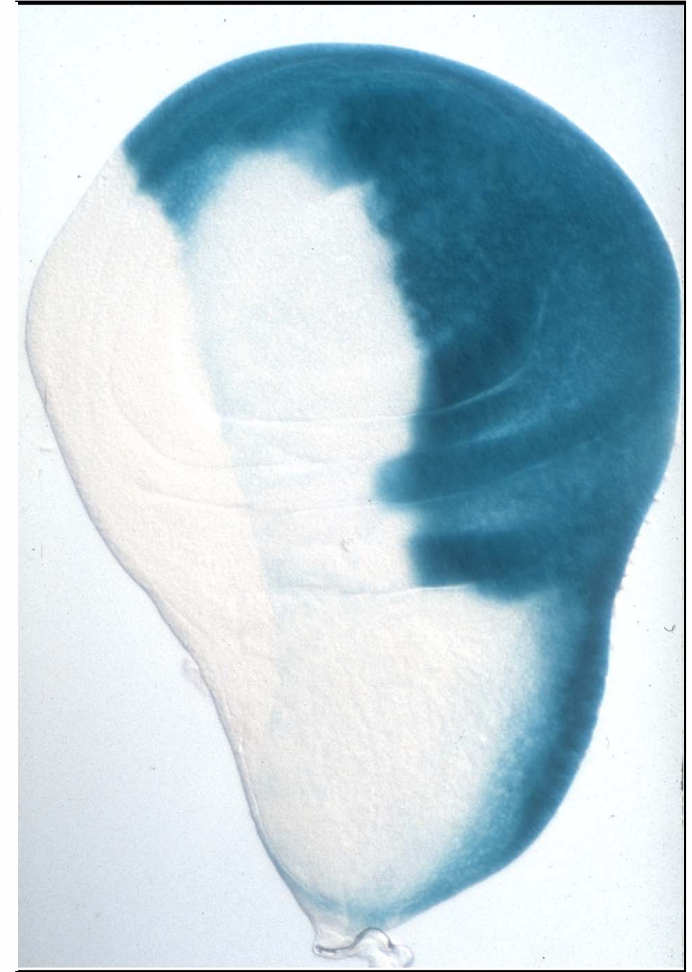
成虫の翅のHh発現



蛹の成虫原基



成虫原基のHh



重要な遺伝子は保存されている！



ショウジョウバエhedgehogの
相同遺伝子探索

Sonic the hedgehog©

Shhシグナルの「濃度勾配」

ニワトリ胚脊髄部神経管

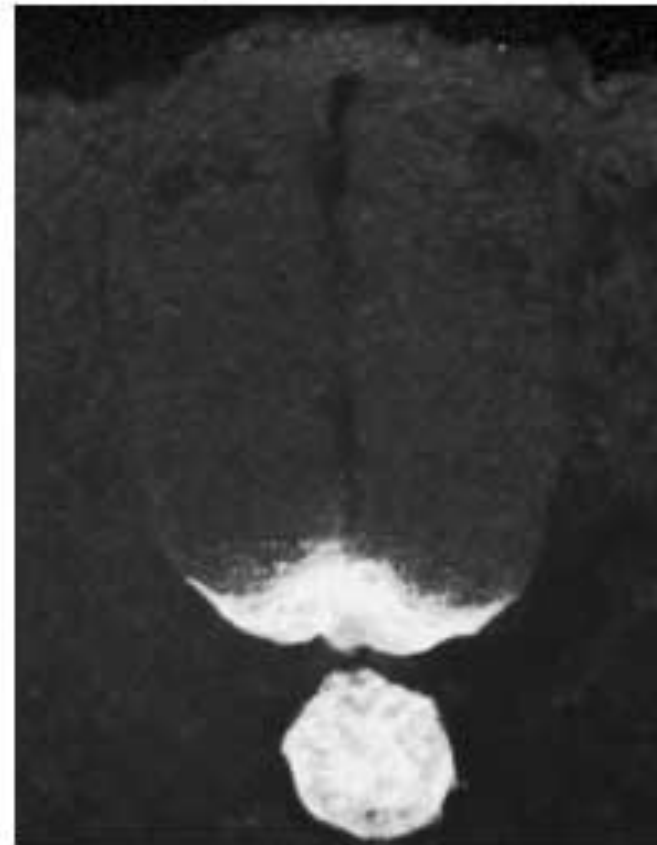
a *Shh* RNA



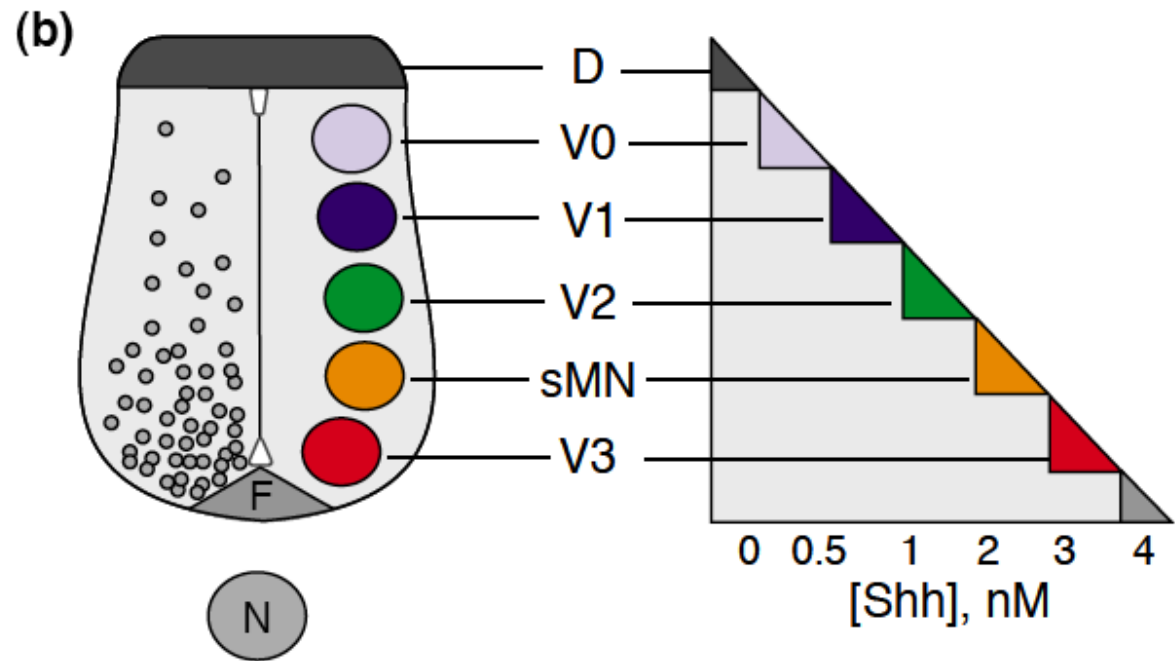
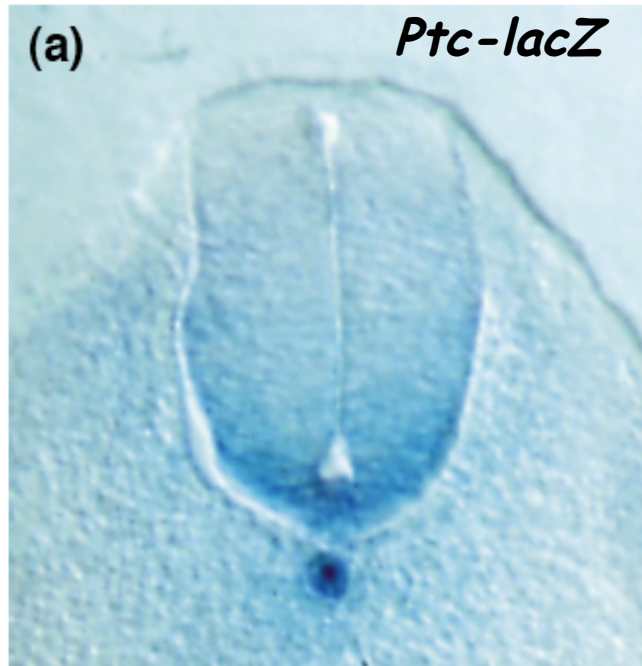
底板
Floor plate

脊索
Notochord

b *Shh* protein



神経管腹側のパターン化

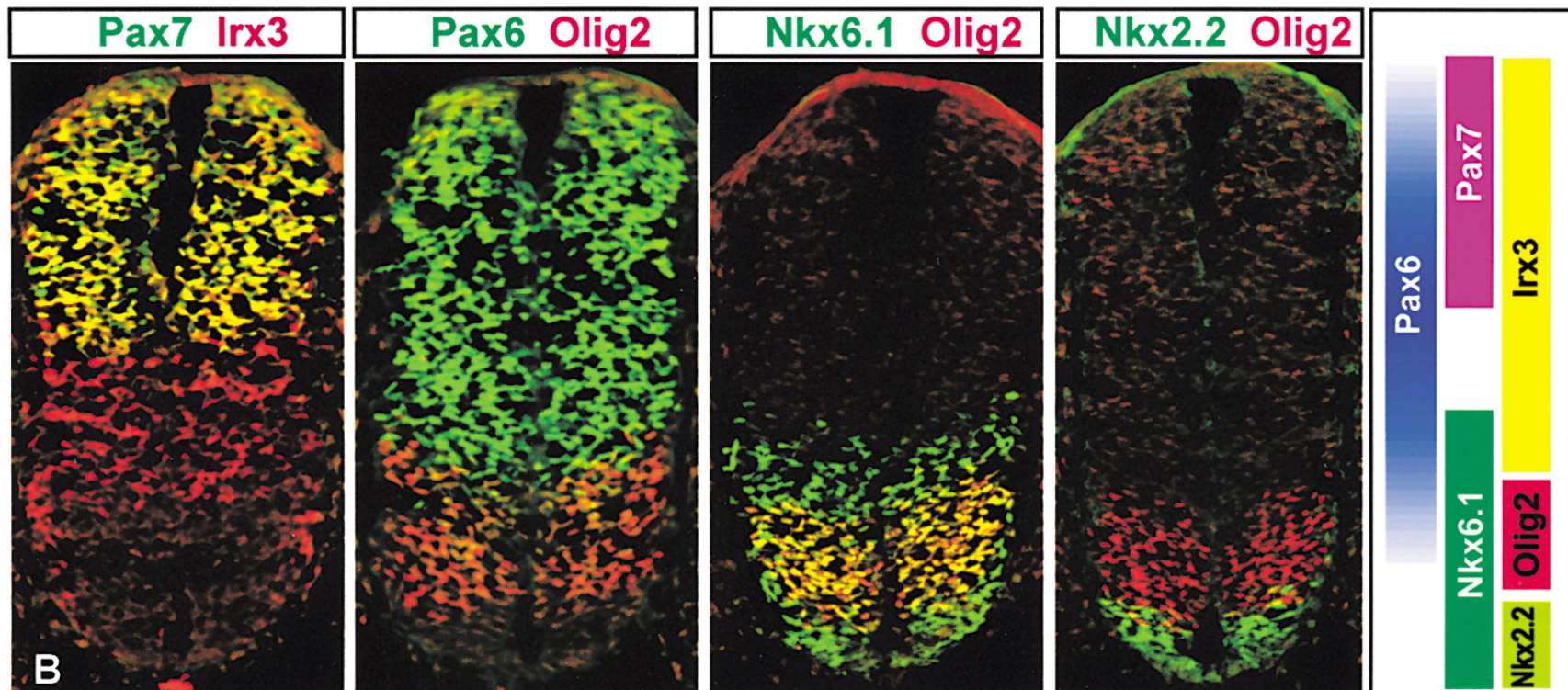
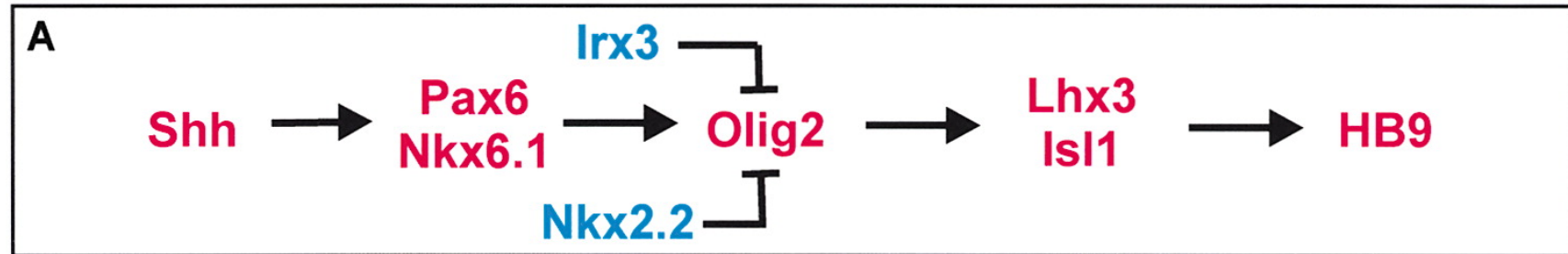


Ho & Scott, Curr Opin Neurobiol, 2002

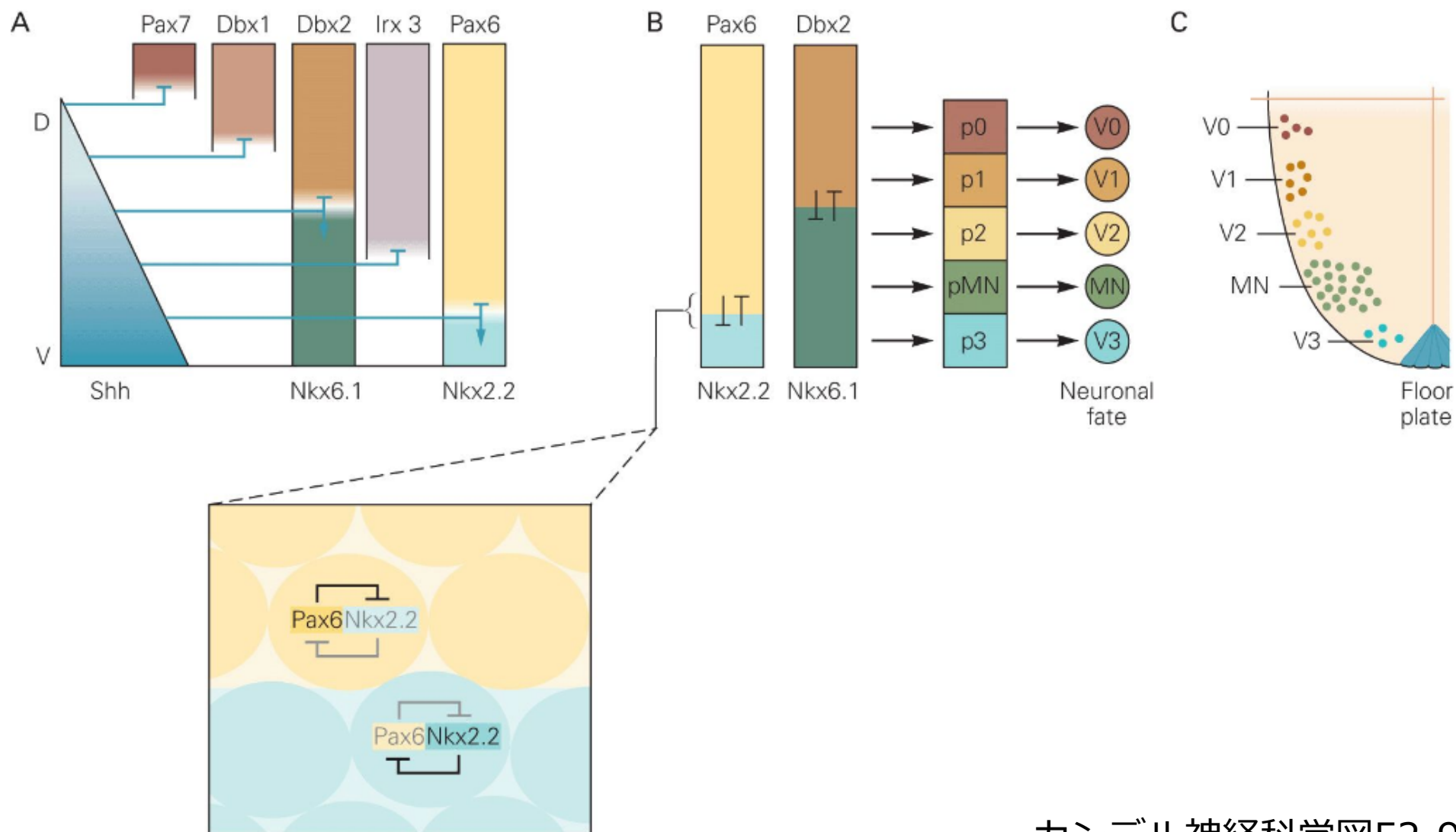


Tom Jessell先生@コロンビア大学

運動ニューロンの誘導に関わる分子メカニズム



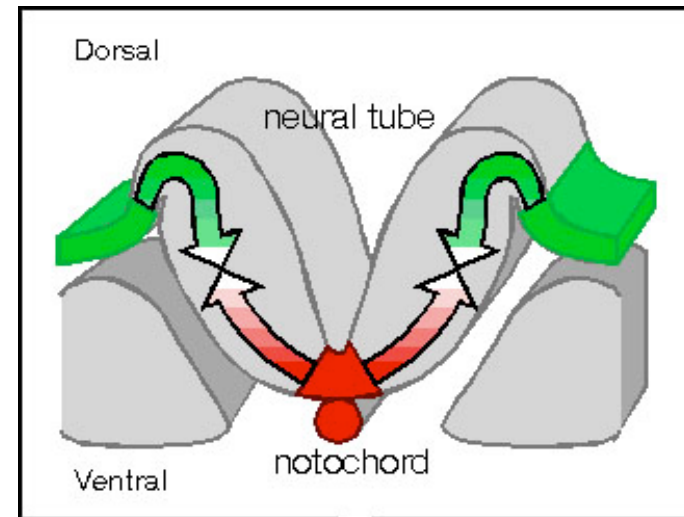
SHH濃度勾配による神経管の背腹パターン化



誘導シグナルの濃度勾配

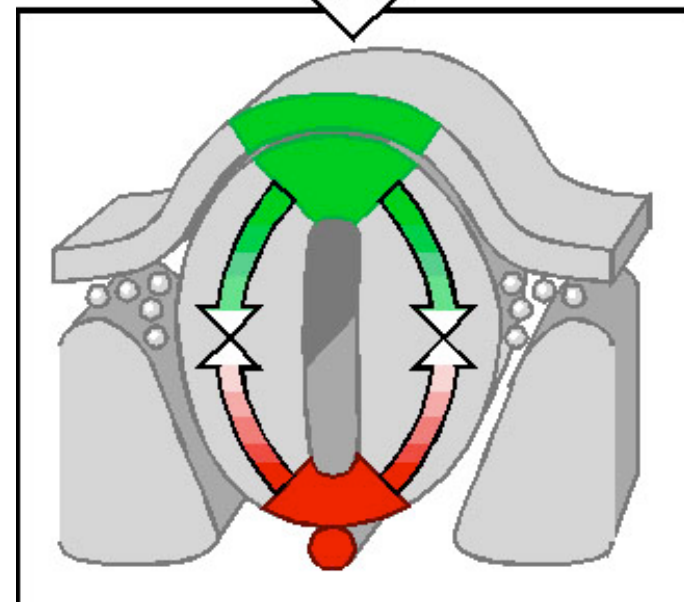
背側シグナル

- BMP4
- BMP7
- Dorsalin
- Activin



腹側シグナル

- Sonic hedgehog (SHH)



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^{1,3}

¹ Howard Hughes Medical Institute
Department of Biochemistry and Molecular
Biophysics
Columbia University

New York, New York 10032

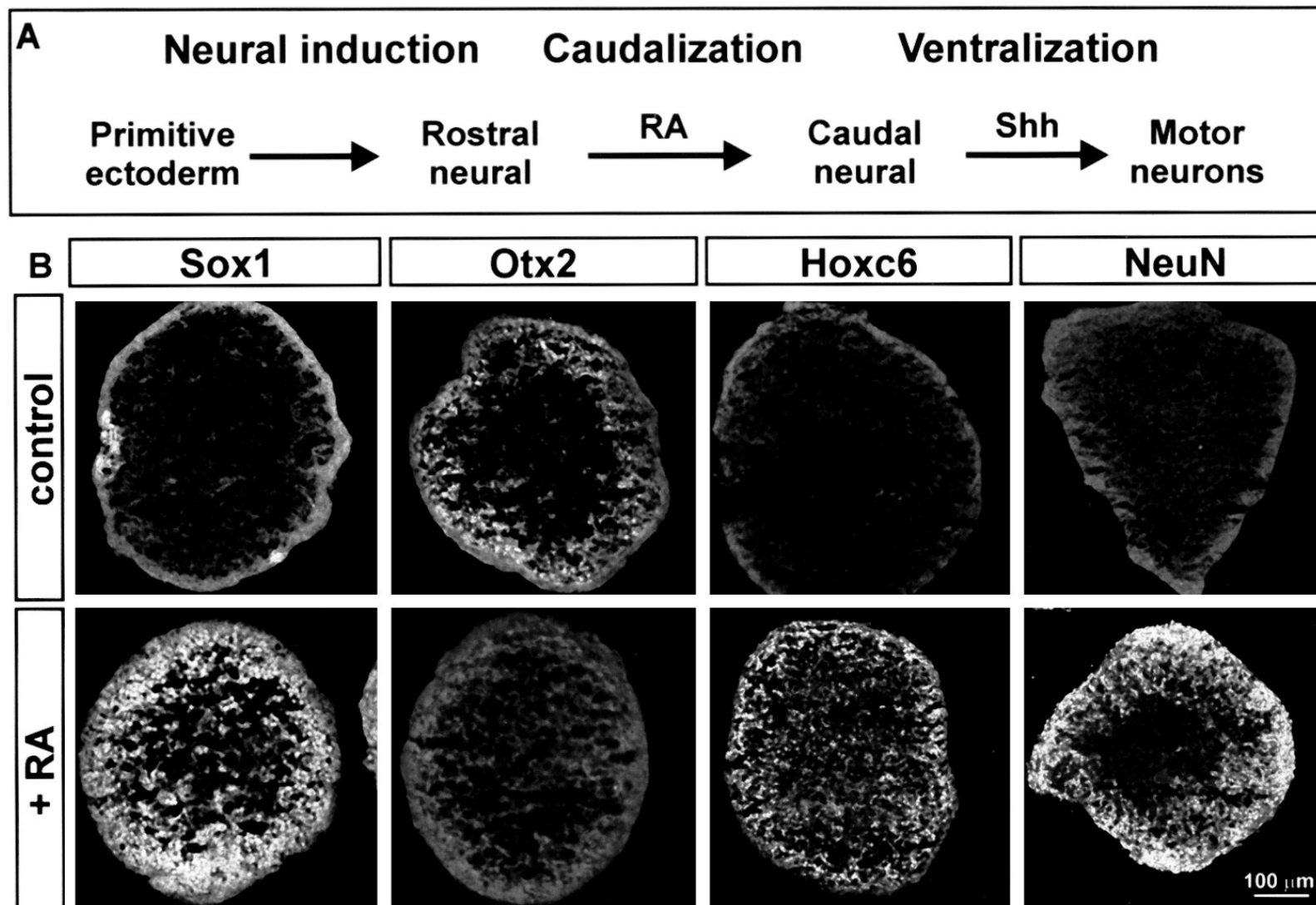
² Curis, Inc.

61 South Moulton Street
Cambridge, Massachusetts 02138

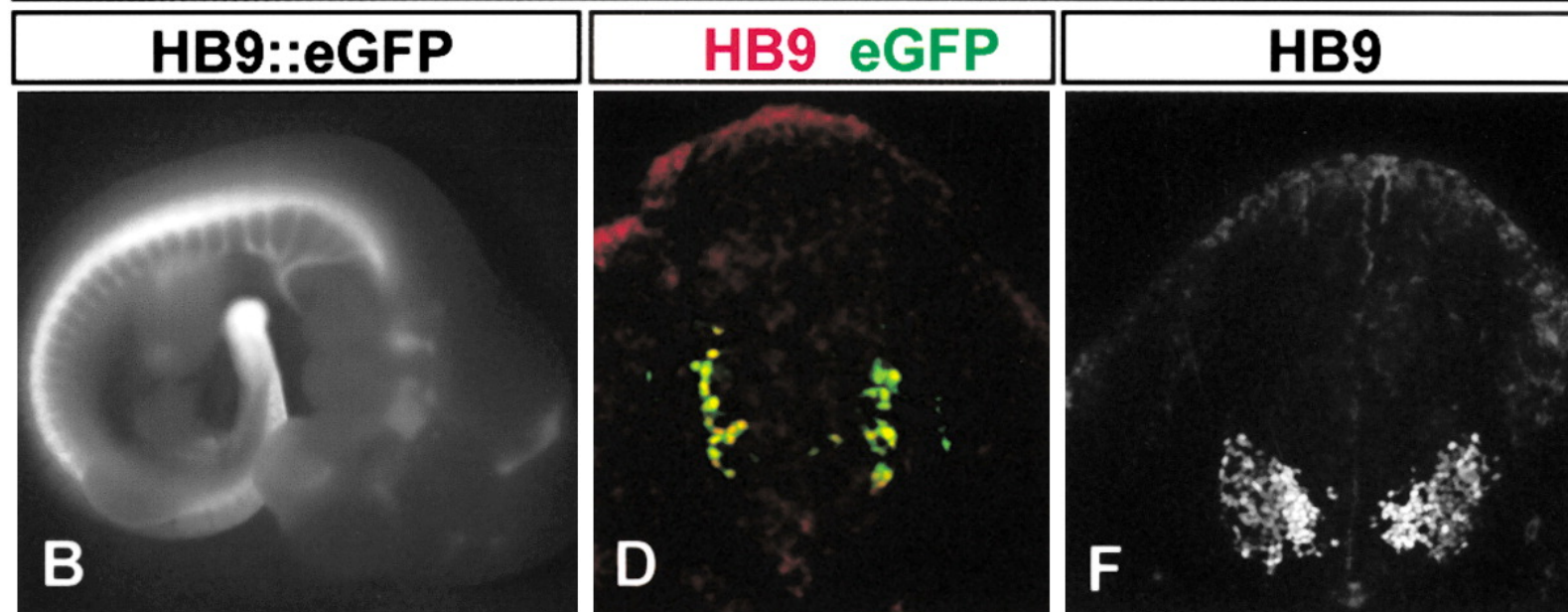
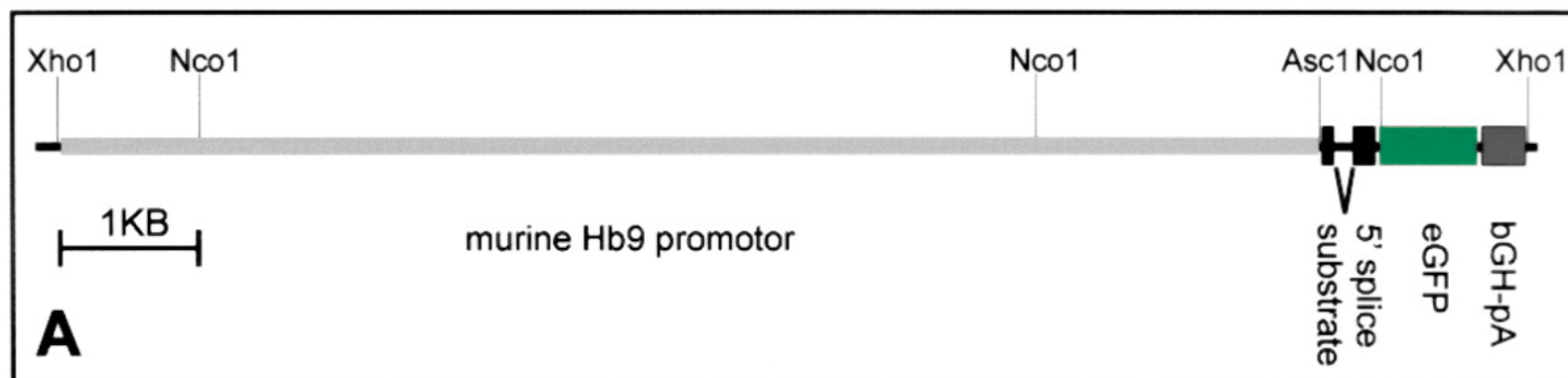
Summary

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.

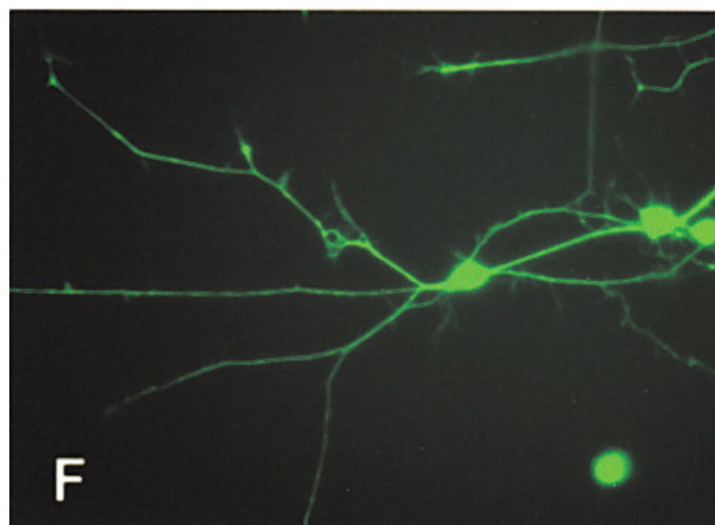
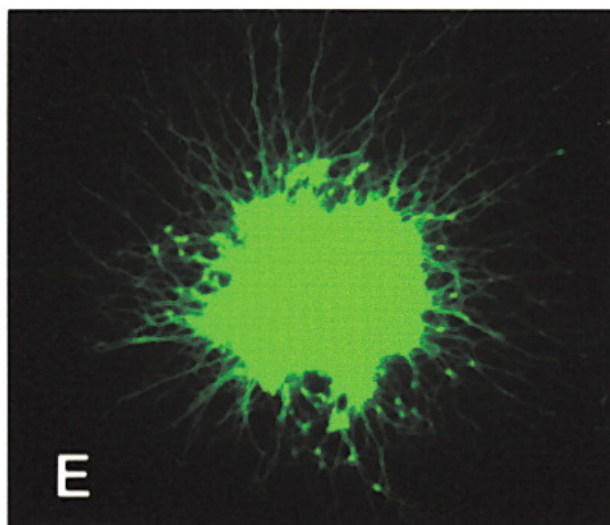
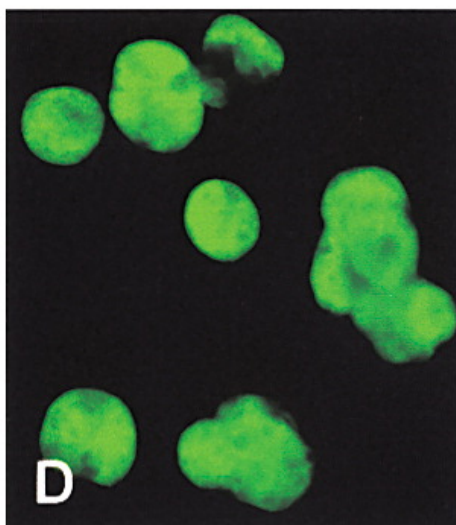
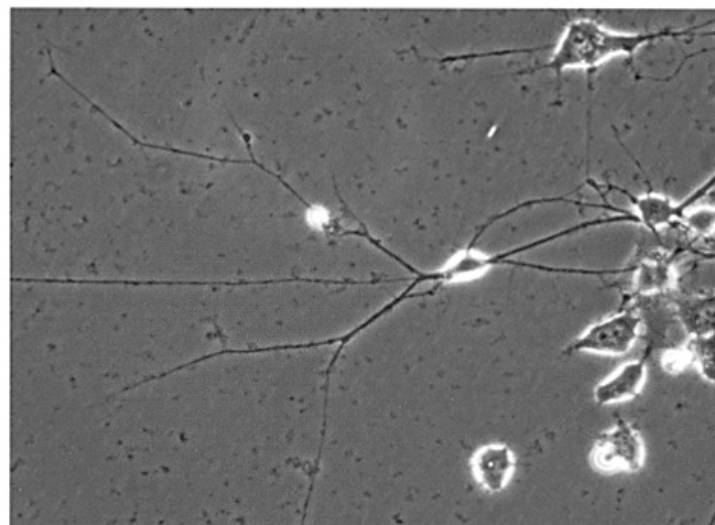
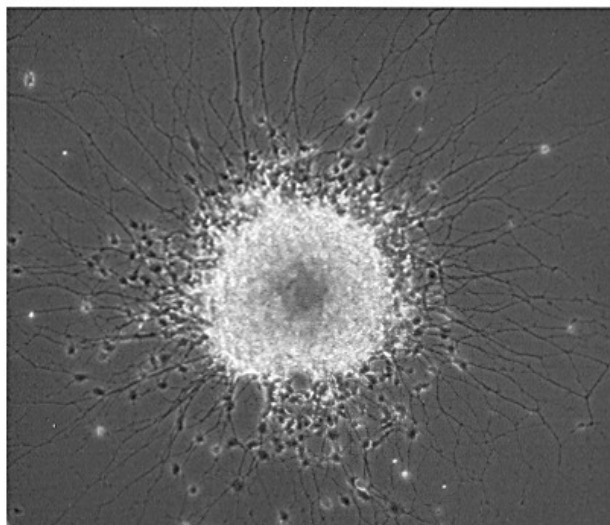
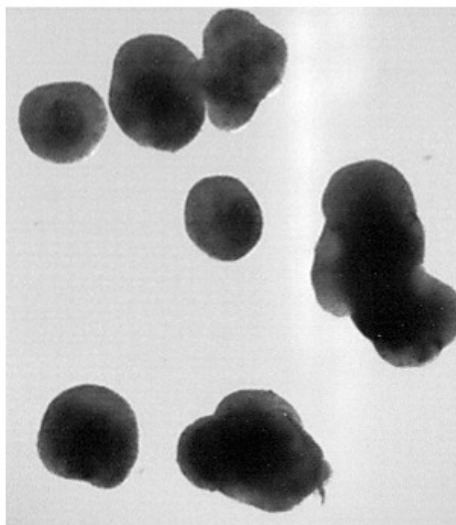
マウスES細胞から運動ニューロンを作る



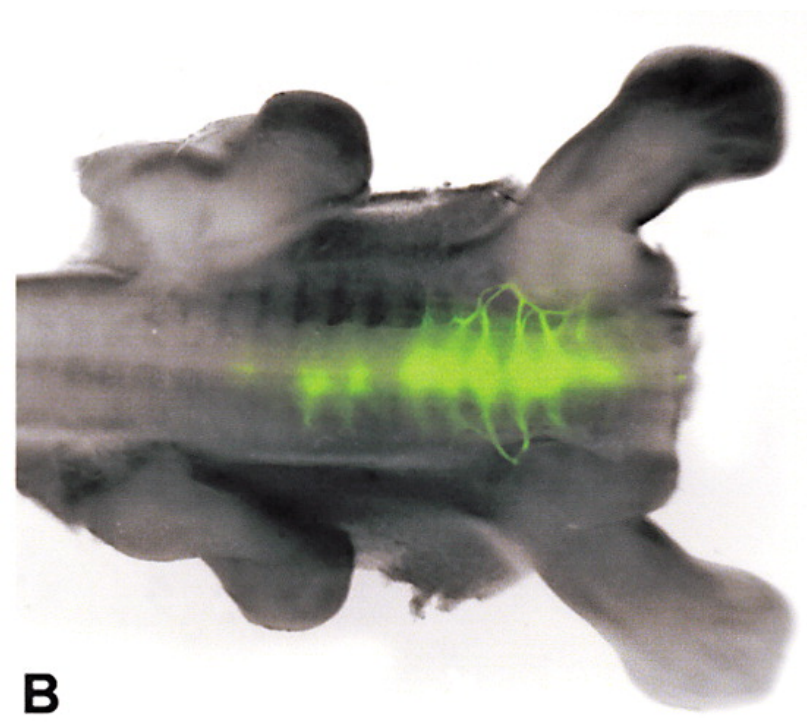
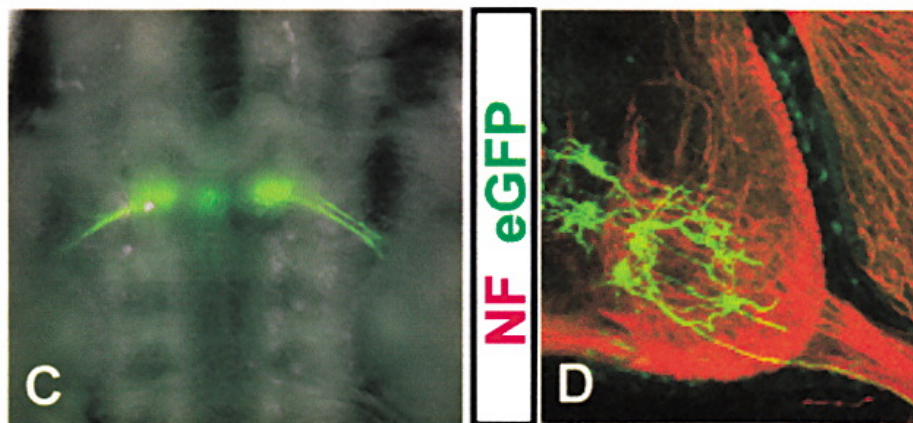
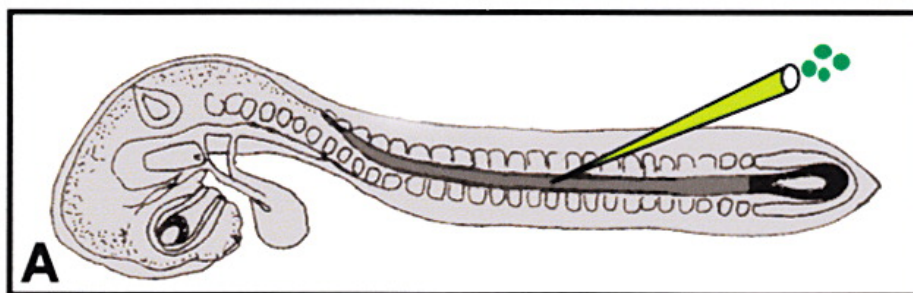
マウスES細胞から運動ニューロンを作る



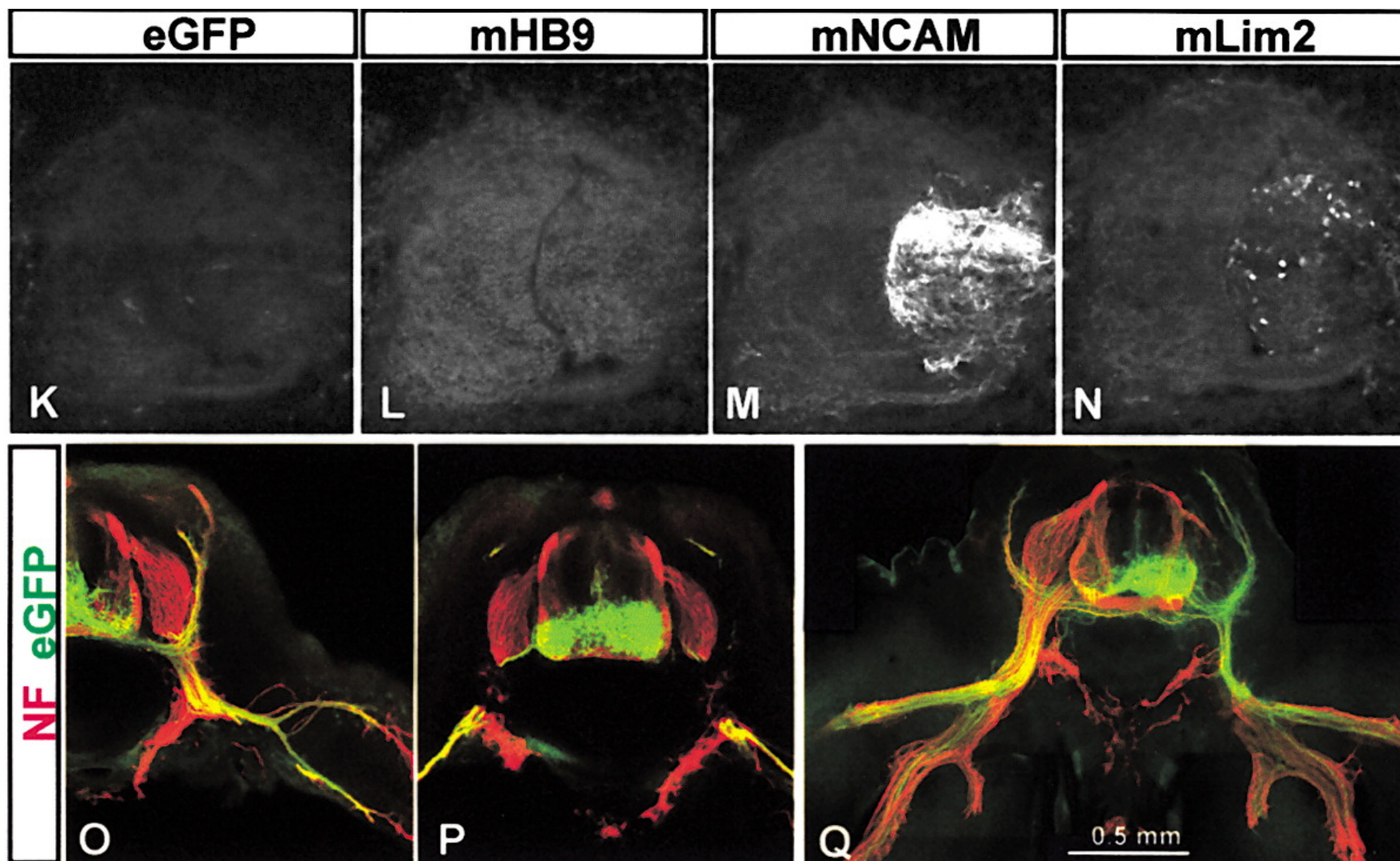
マウスES細胞から運動ニューロンを作る

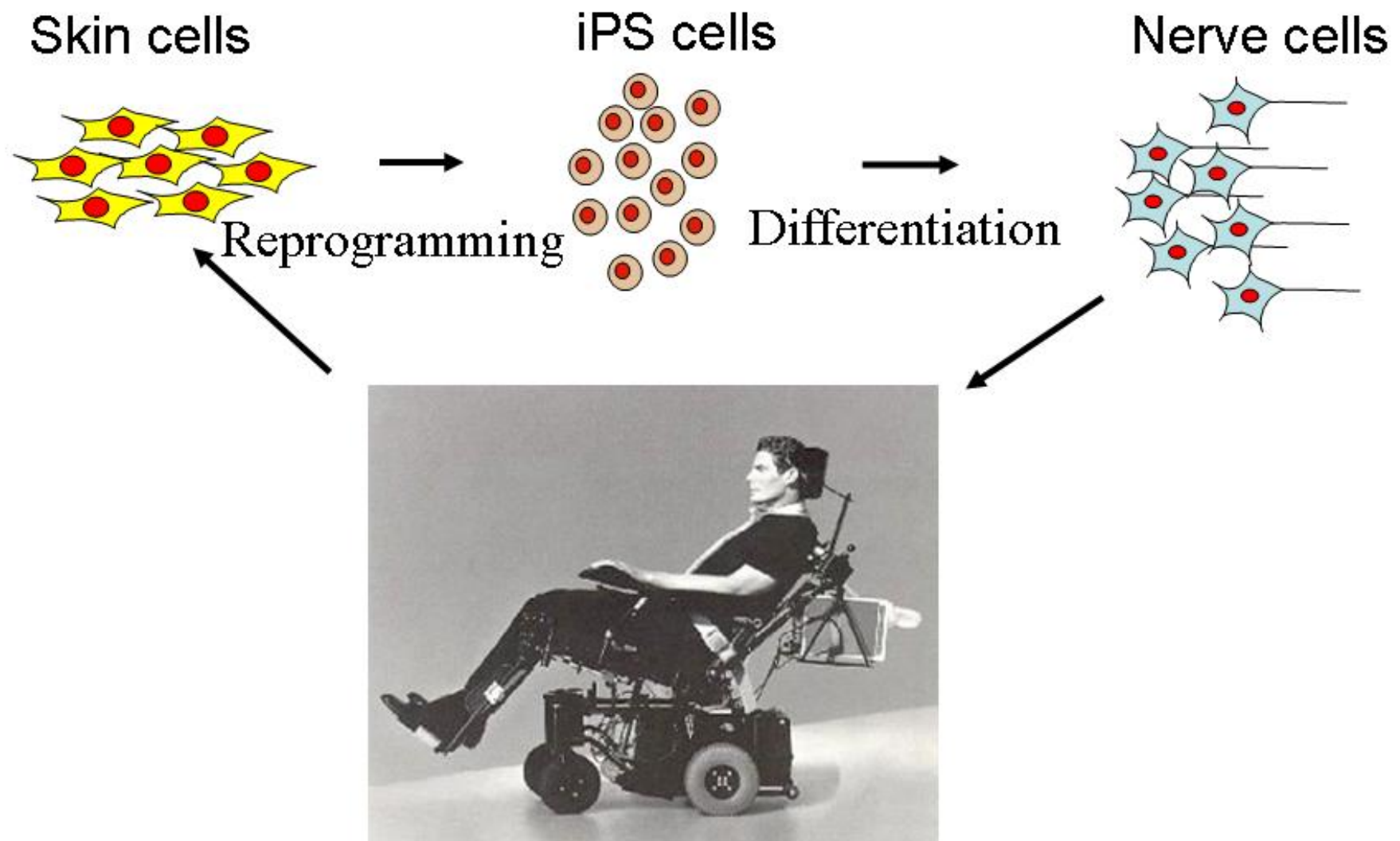


マウスES細胞から運動ニューロンを作る



マウスES細胞から運動ニューロンを作る





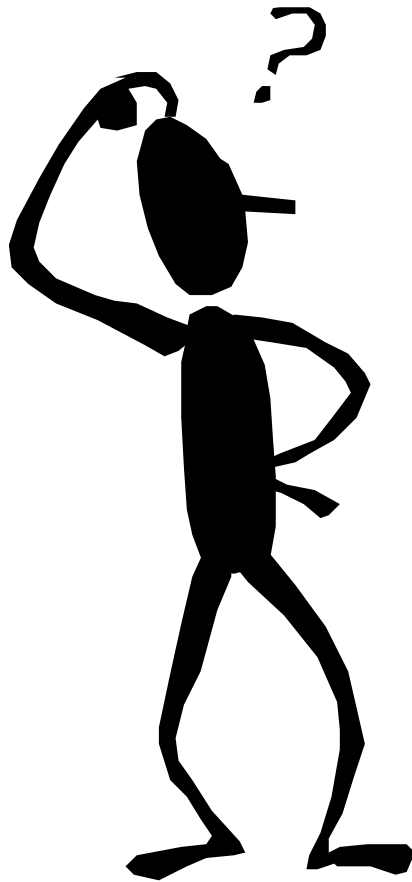
Our Goal

第6章のまとめ

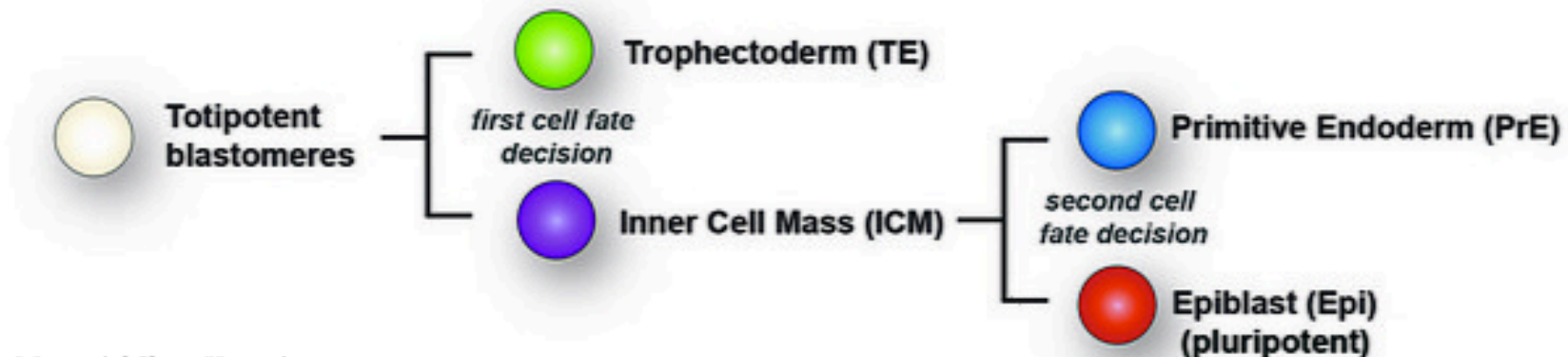
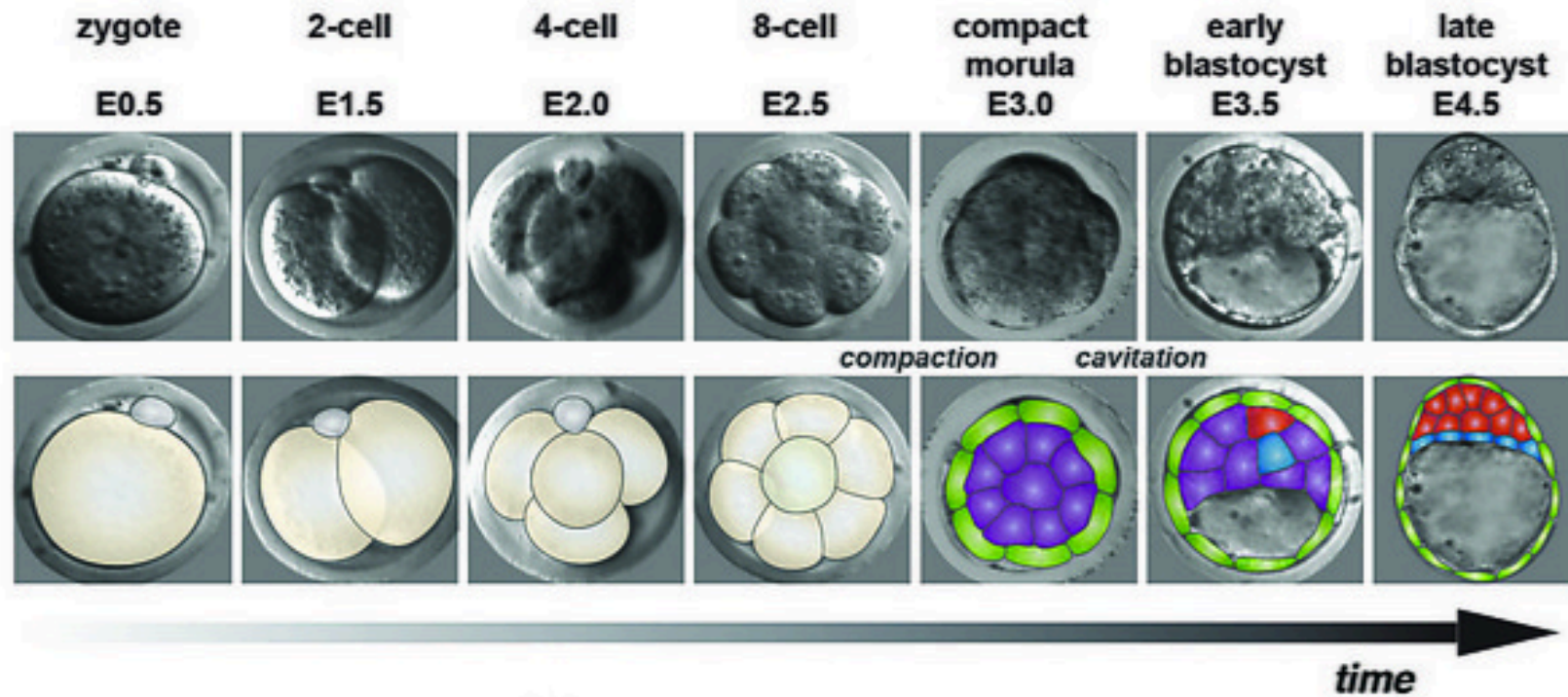


- 胎児期：9週以降
 - 第22週以前に生まれた胎児は生存できない
 - 第22週に生まれた児の生存率 = 15%
 - 第28週に生まれた児の生存率 = 90%
- 胎児の発生を支える胎盤
 - 絨毛villiの発達
 - 子宮内膜が脱落膜deciduaに
- 胎児と胎盤を繋ぐ臍帯 umbilical cord
- 胎児をとりまく羊水 amniotic fluid
- 出生前小児科学 prenatal pediatrics

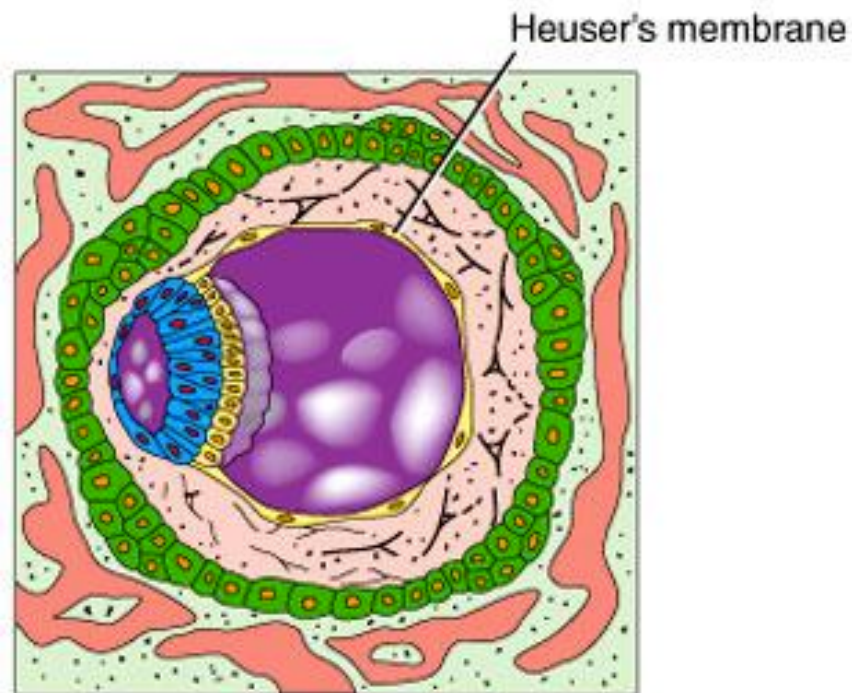
胎盤の由来？



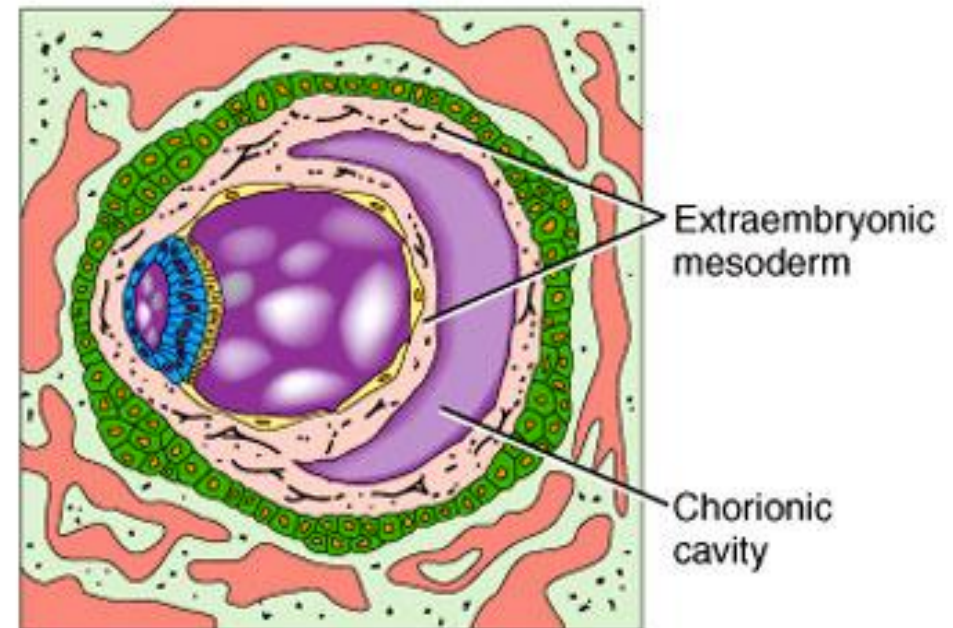
マウスの初期発生



11-13日：胚外中胚葉形成



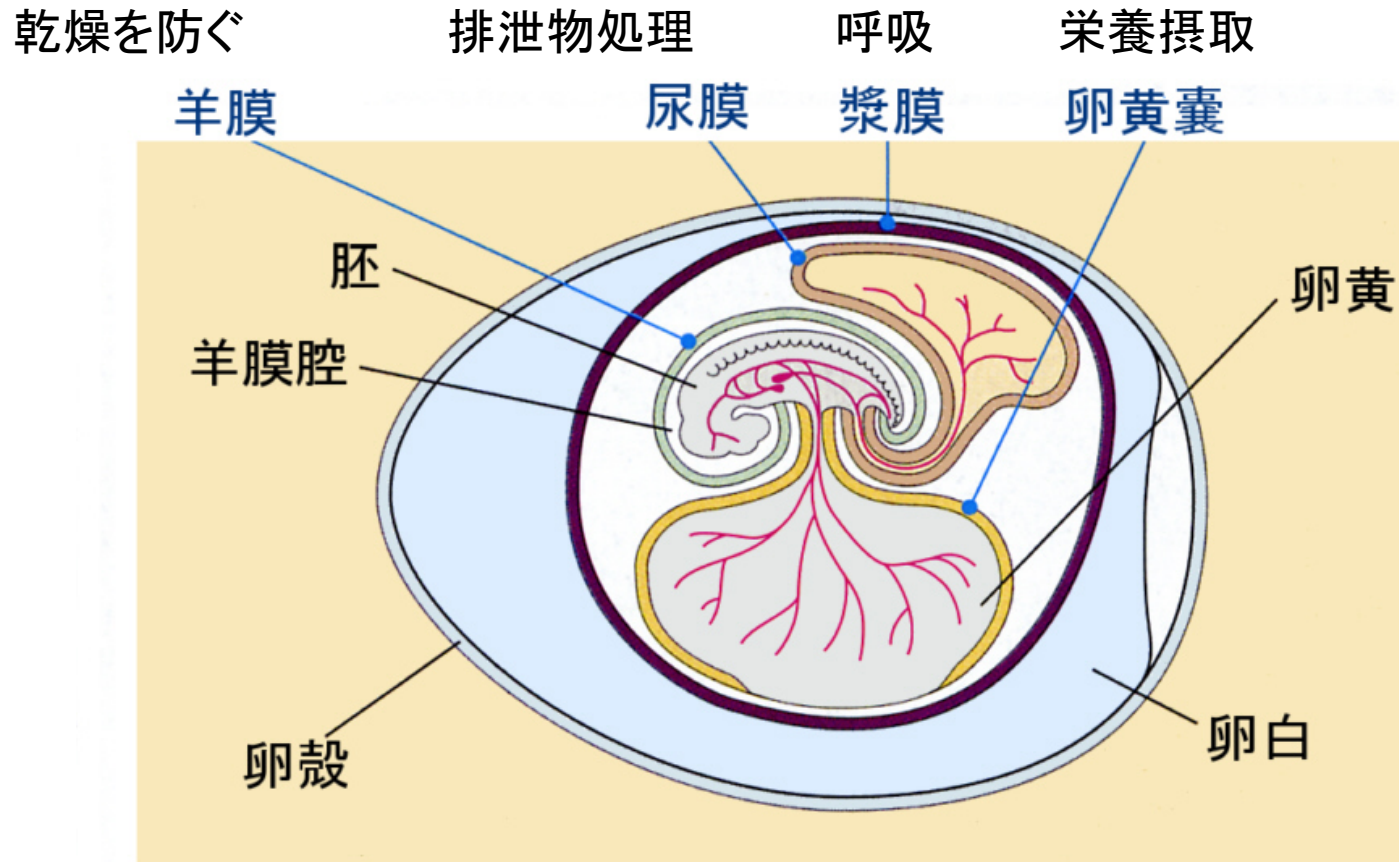
11-12 days



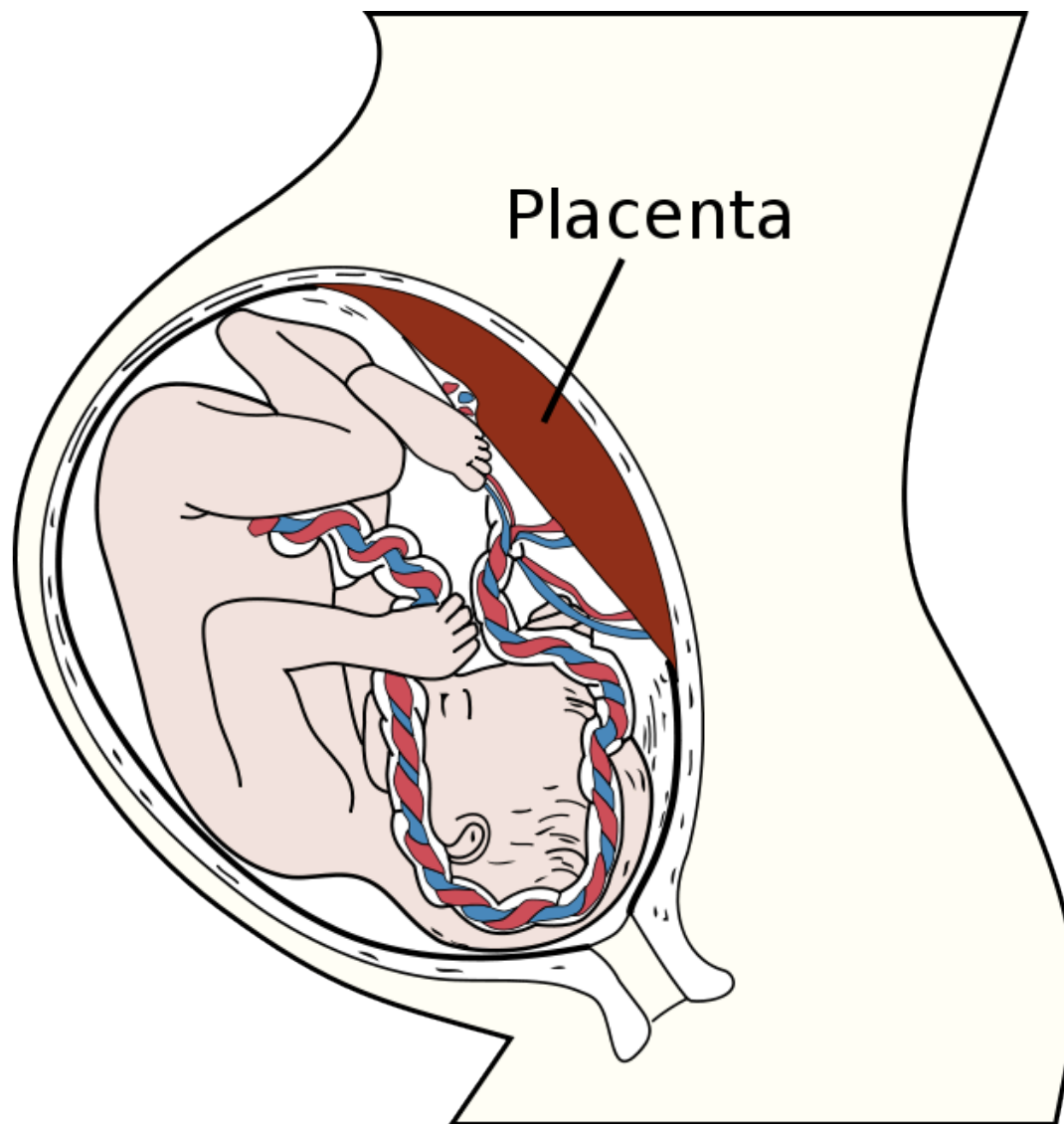
12-13 days

図2-4B, Cに相当する原図

胎児を包む膜：羊膜類では基本的に同じ

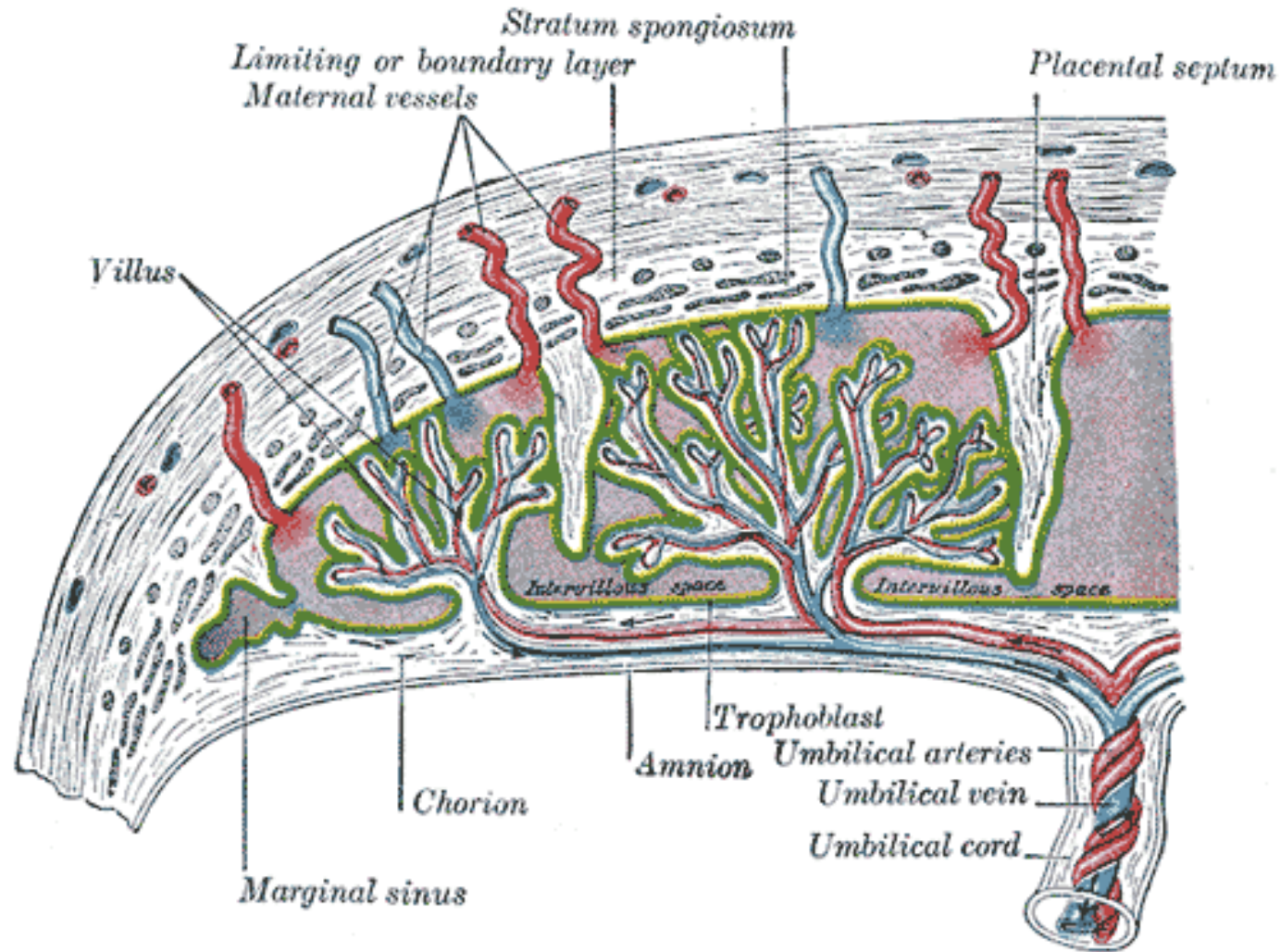


胎盤 placenta



Wikipediaより

胎盤 placenta



第6章のまとめ補足



- 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