

2015年7月6日

医学部発生学(21)まとめ



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

本日の講義



- 7/6(19) : 第8章 (田村教授@生命科学研究所)
- 7/6(20) : 第18章 (田村教授@生命科学研究所)
- 7/6(21) : まとめ

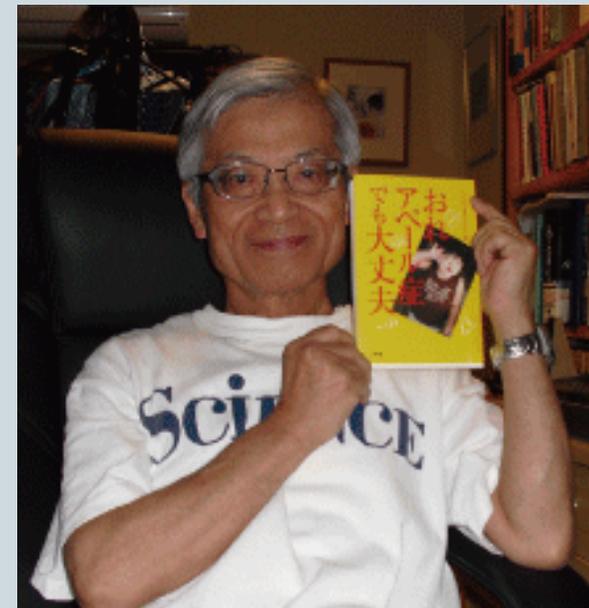
小椋利彦先生



田村宏治先生



安田峯生先生



平成27年度「発生学」成績判定



- 教科書『ラーセン人体発生学第4版』を予習
 - 昨年度の資料もHP掲載してあるので適宜参照
 - ✦ 大隅研→学生さんへ→講義：医学部発生学
 - ✦ http://www.dev-neurobio.med.tohoku.ac.jp/students/lecture/med_dev.html
- 講義：重要な点の説明、先端知見の補足
- 質問コーナー：講義中、講義終了時
- 出席カード：感想・質問など記入して提出
- 復習：講義スライド資料をHP掲載
 - 必要に応じ、適宜ダウンロードして使用のこと
- 成績判定
 - 本試験点数（100点満点）×出席率
 - 60点未満は再試験
 - 試験範囲：教科書＋講義で扱った内容

ヒトの初期発生



胎齡12日ラット胚



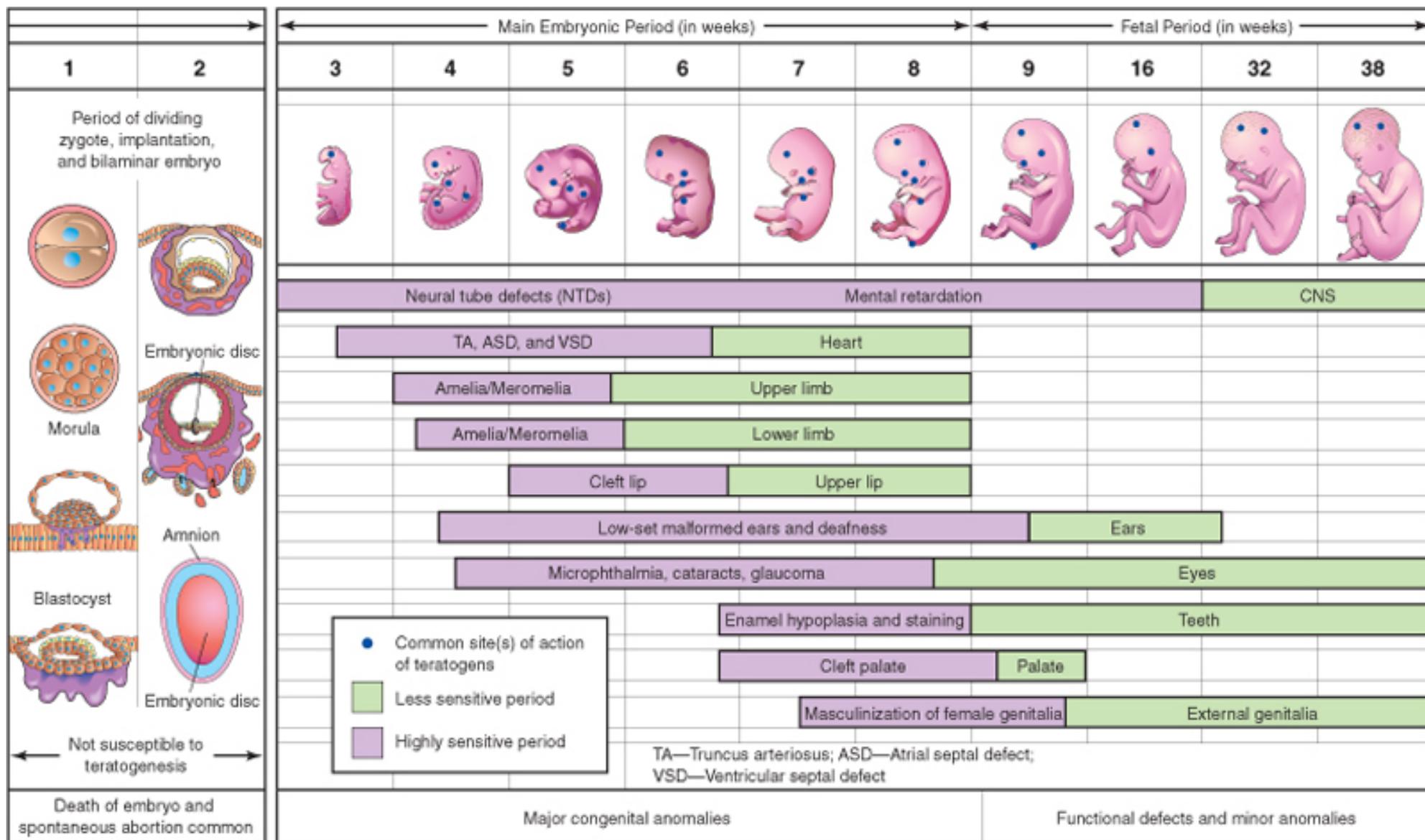
動画: Takahashi & Osumi, J Vis Exp, 2010より

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

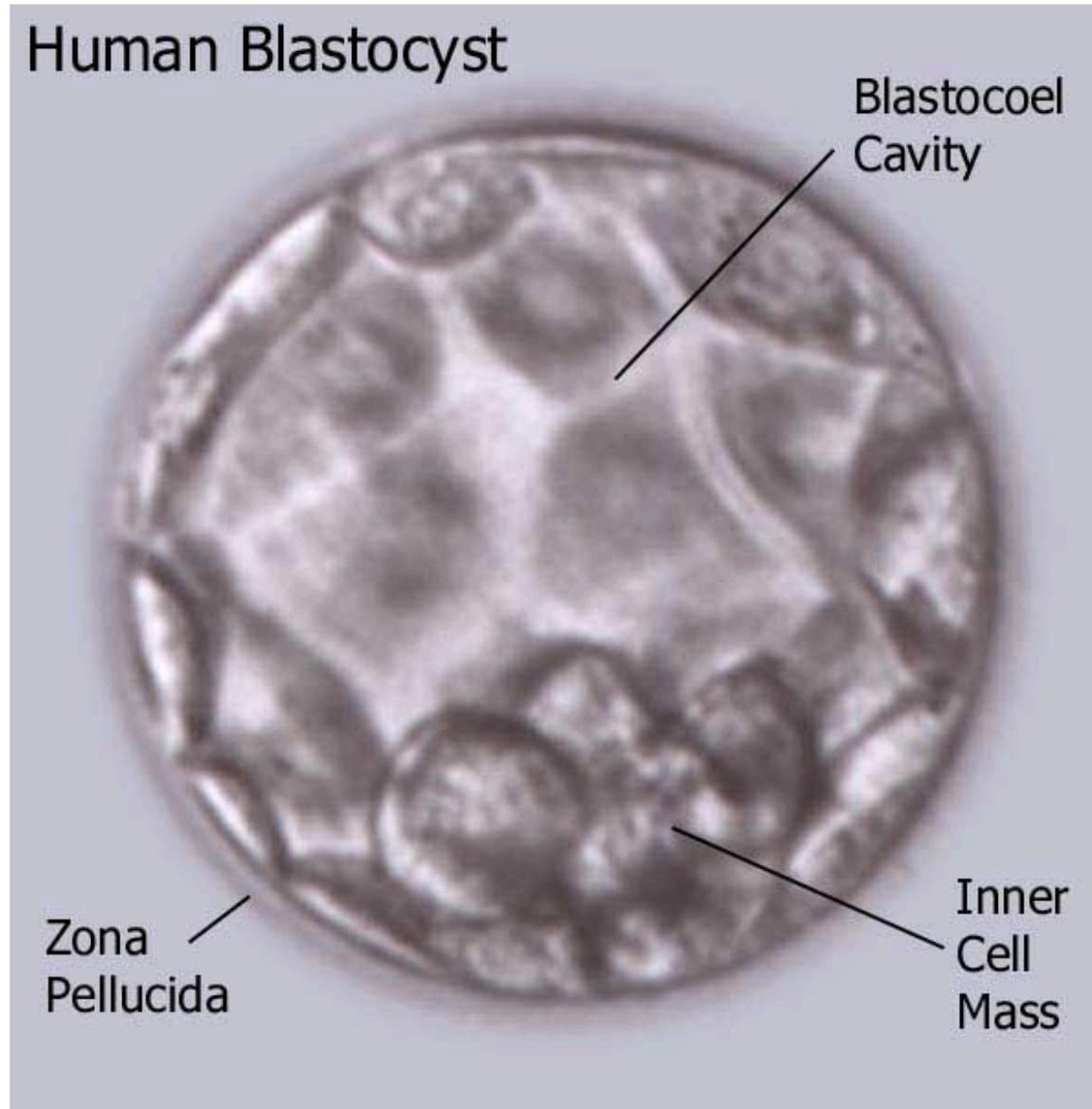
卵期

胚子期

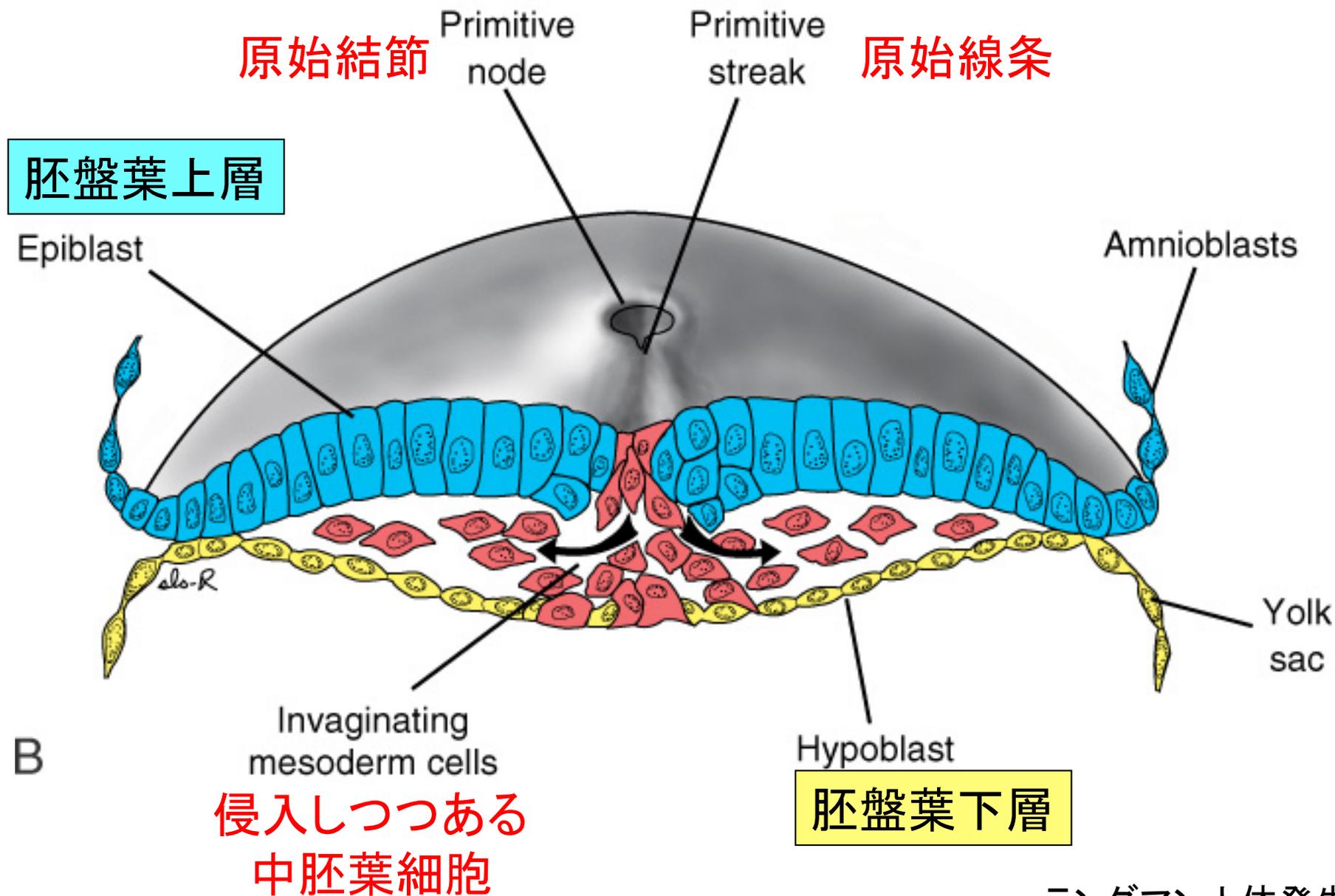
胎児期



ヒト胚盤胞



三胚葉形成

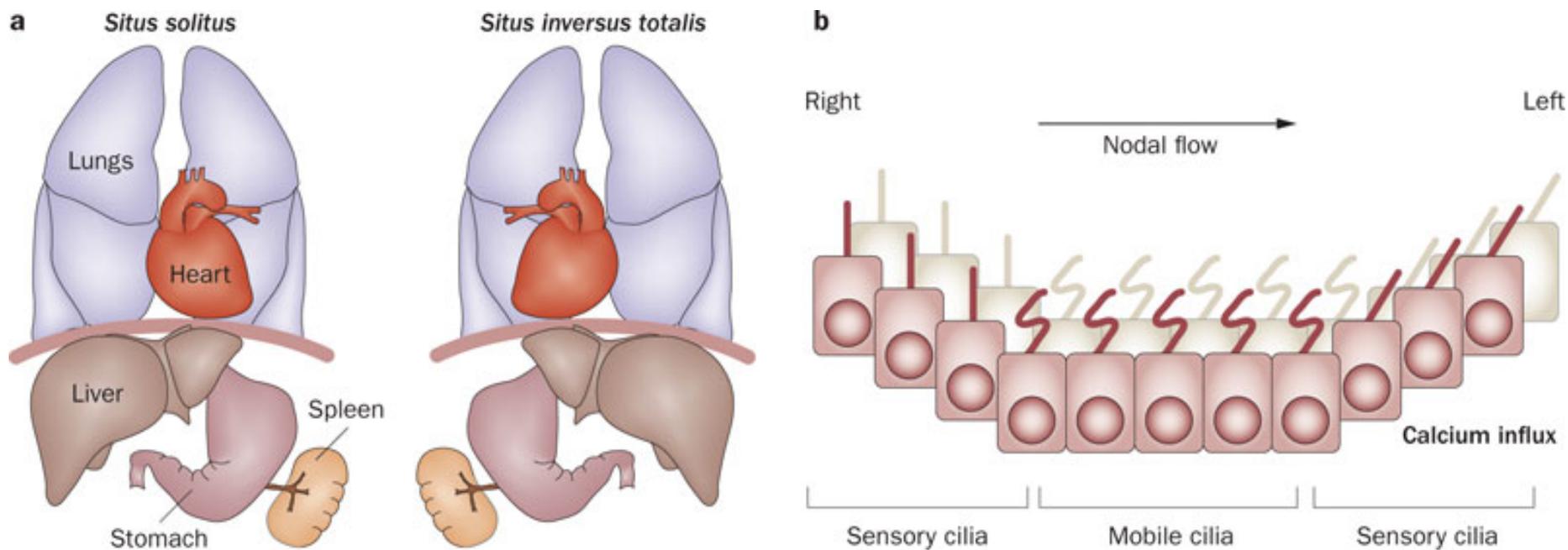


線毛の異常と内臓逆位

正常

完全逆位

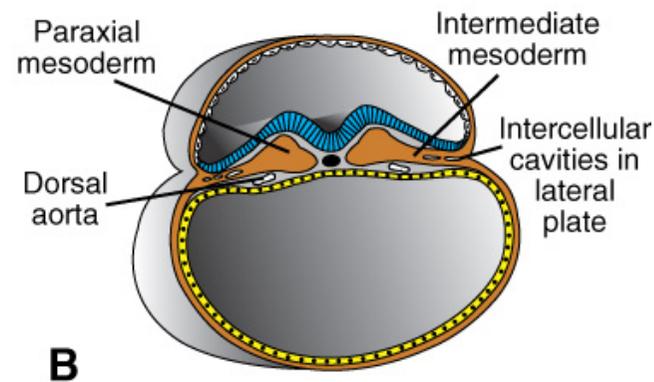
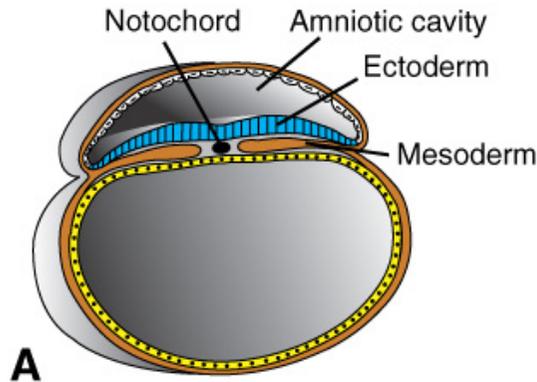
結節での分子の流れ



Patel & Honore, Nat Review Nephrol, 2010

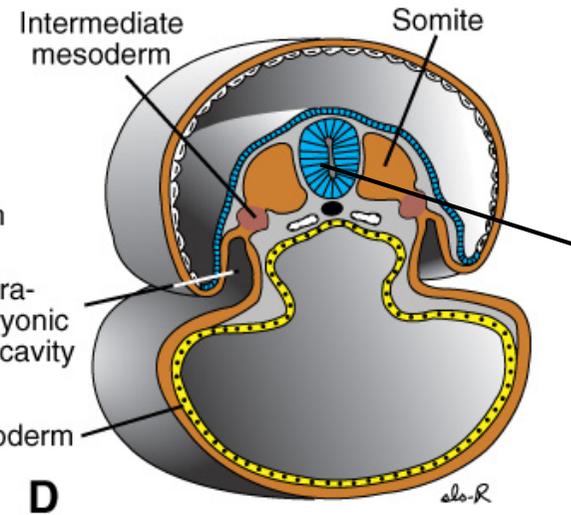
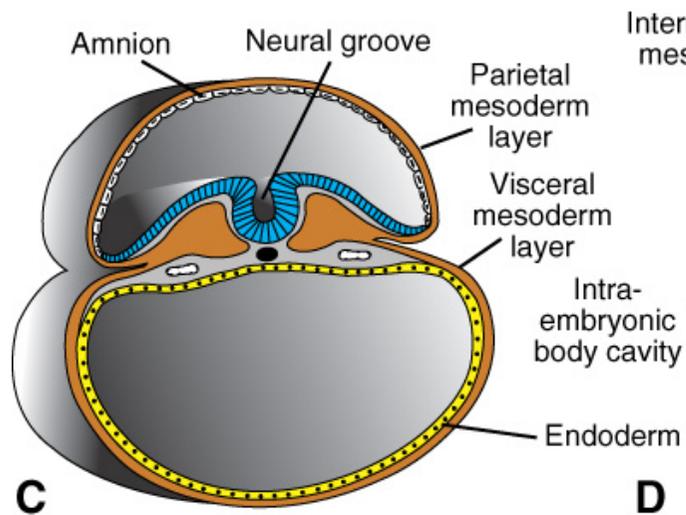
- 線毛タンパク質遺伝子の変異
- 結節の左右で発現の異なる遺伝子の変異

発生第17日



発生第19日

発生第20日



神経管

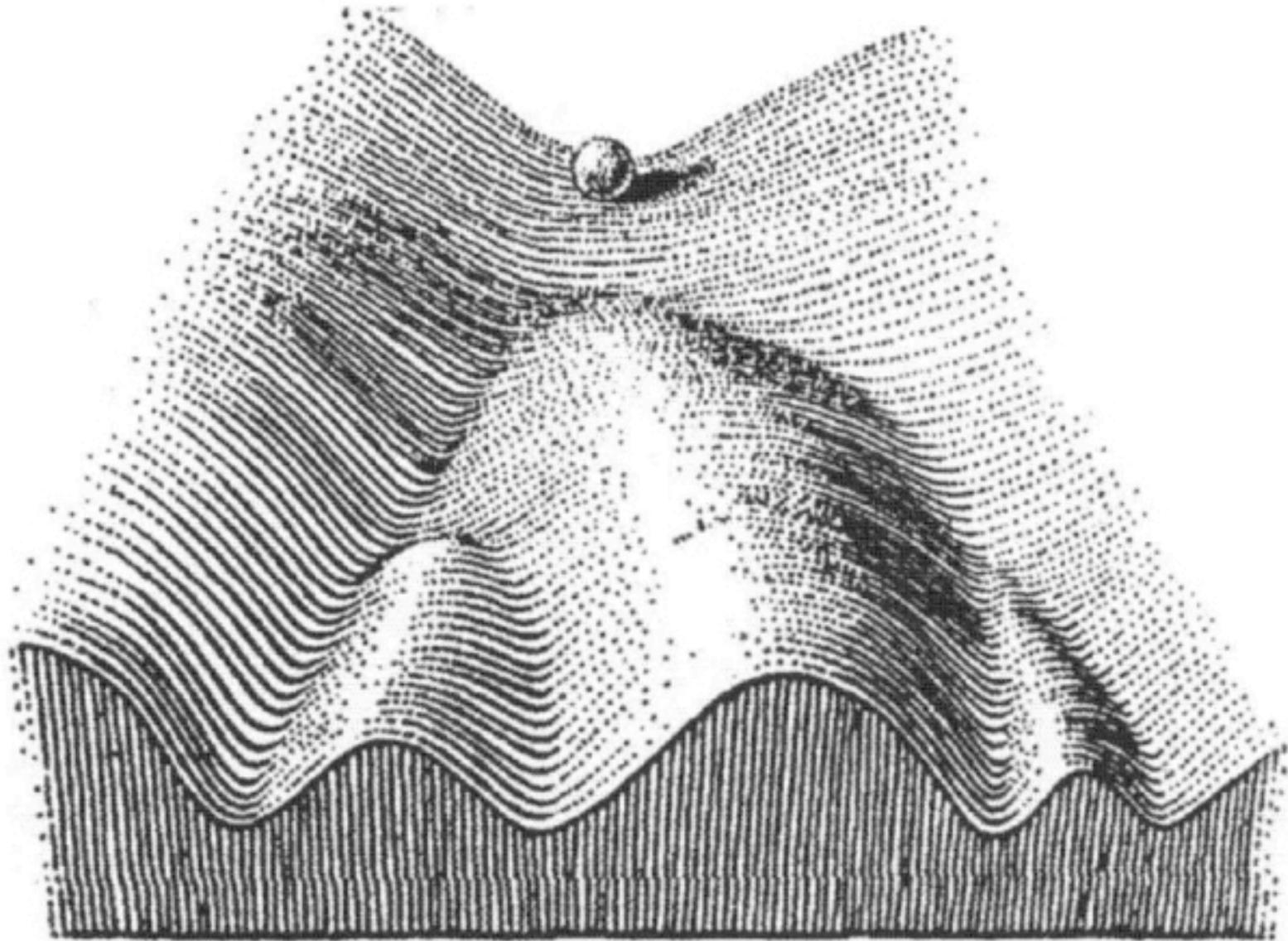
発生第21日

外胚葉

中胚葉

内胚葉

Waddington's Epigenetical Landscape

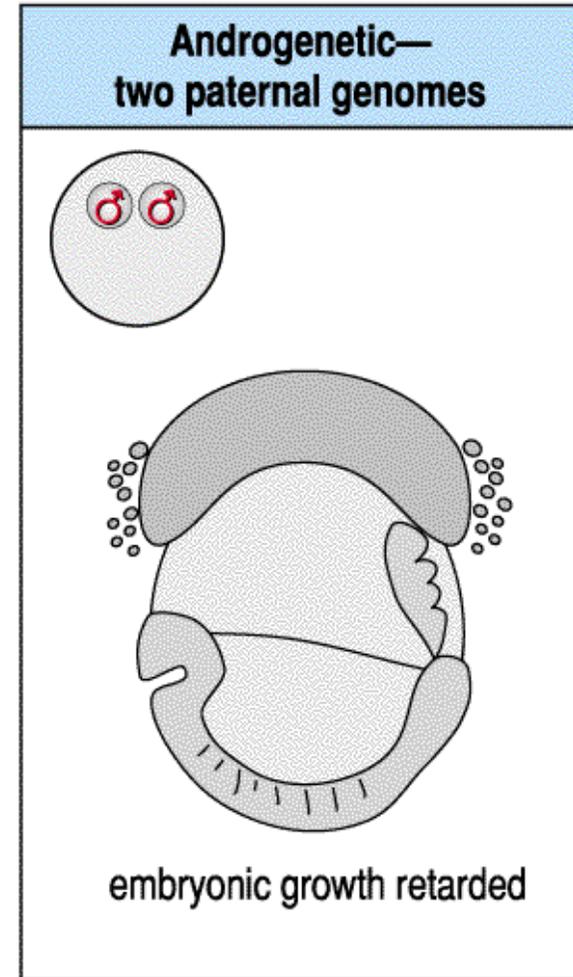
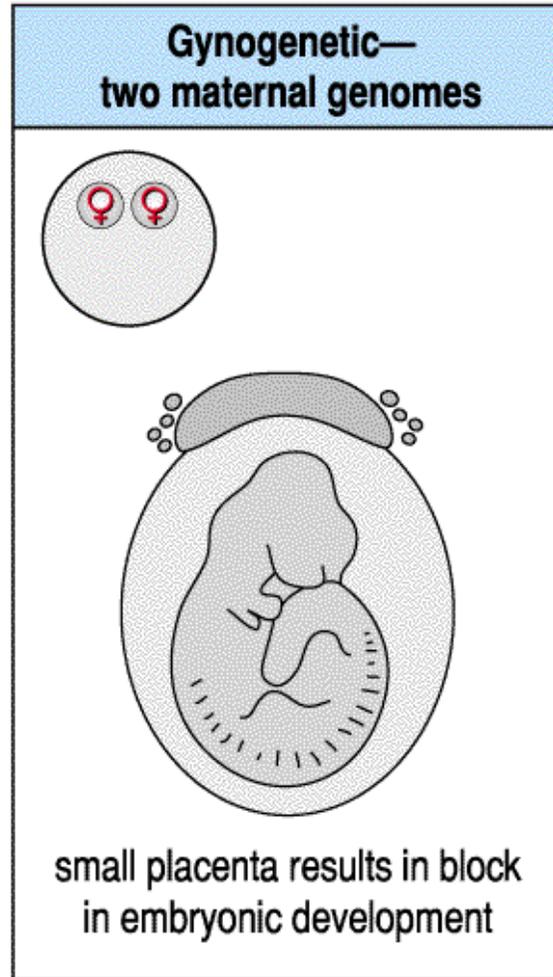
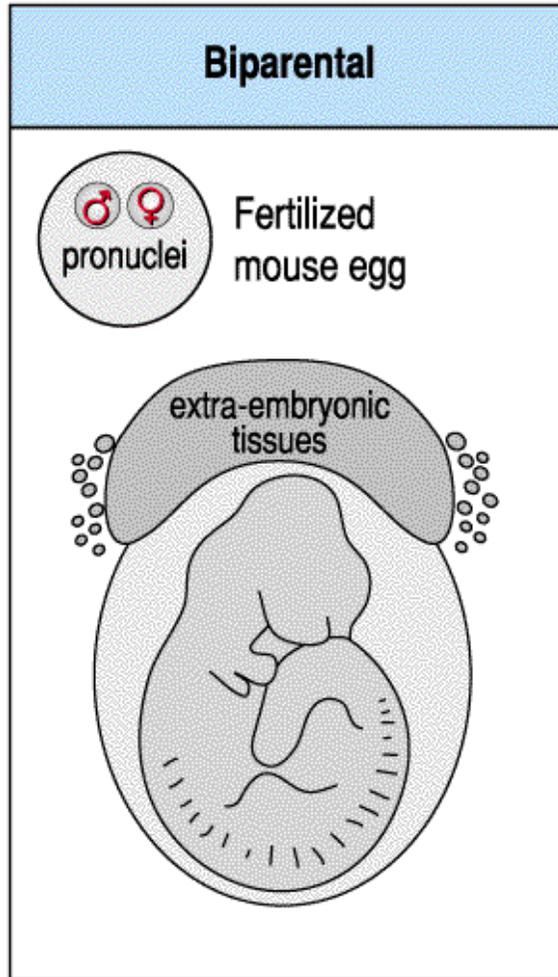


父母両方のゲノムが必要！

両親に由来するゲノム

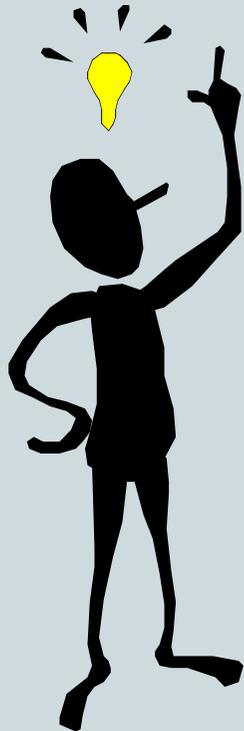
2つの母親由来ゲノム

2つの父親由来ゲノム



胞状奇胎になる

なぜ「発生学」を学ぶのか？



- 根源的な興味
 - アリストテレスも考えた！
- 先天異常の理解
 - 出生前診断への応用
- 発癌の理解
 - 細胞分裂・細胞分化の異常
- 再生医療への応用
 - 発生の「本歌取り」
- 患者さんへの説明
 - 生殖補助医療、幹細胞
- 進化の理解
 - 進化医学への応用

大隅研の研究



- 脳の発生発達のメカニズム
 - 遺伝的プログラム
 - エピジェネティクス
- グリア細胞の機能
- 次世代継承エピゲノム
 - 個性の理解を目指して！



Where do brains come from?

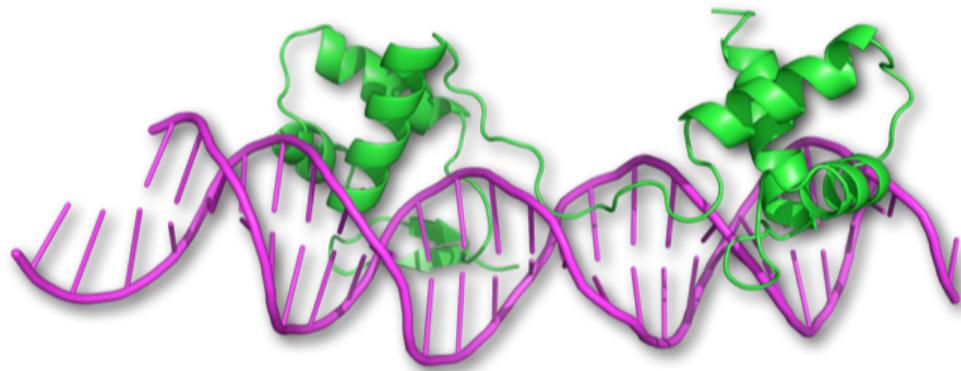
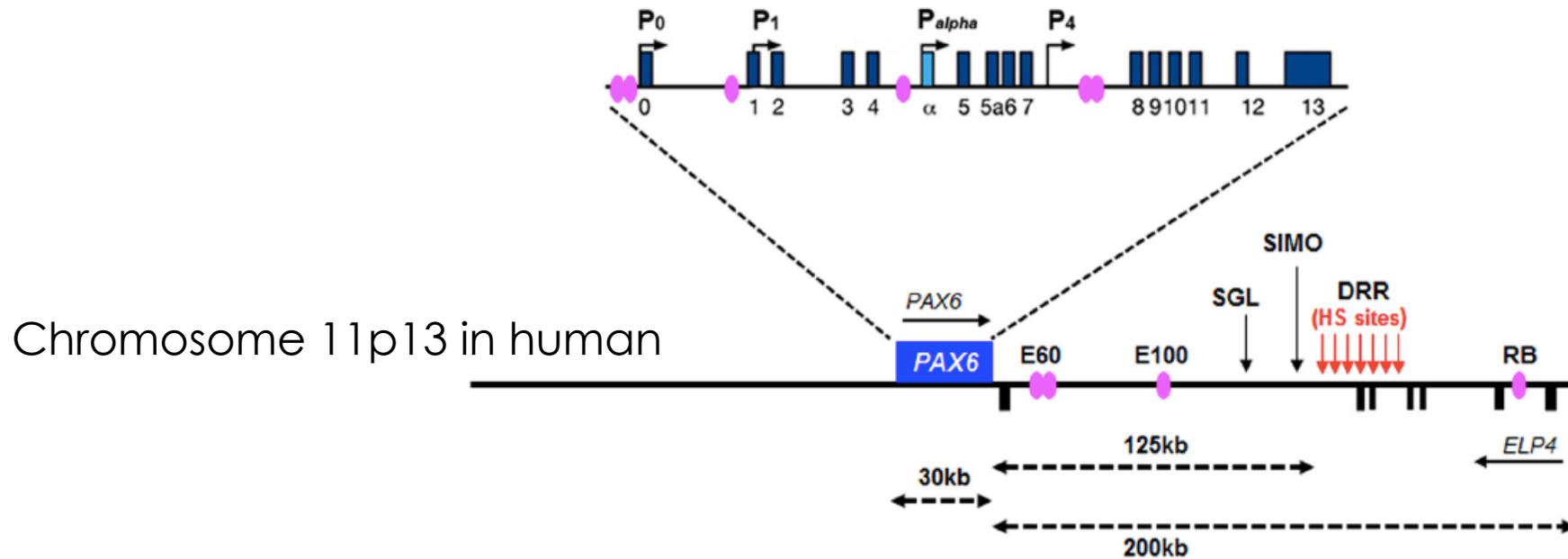
What are brains?

Where are brains going?

That's why we challenge research
in developmental neuroscience



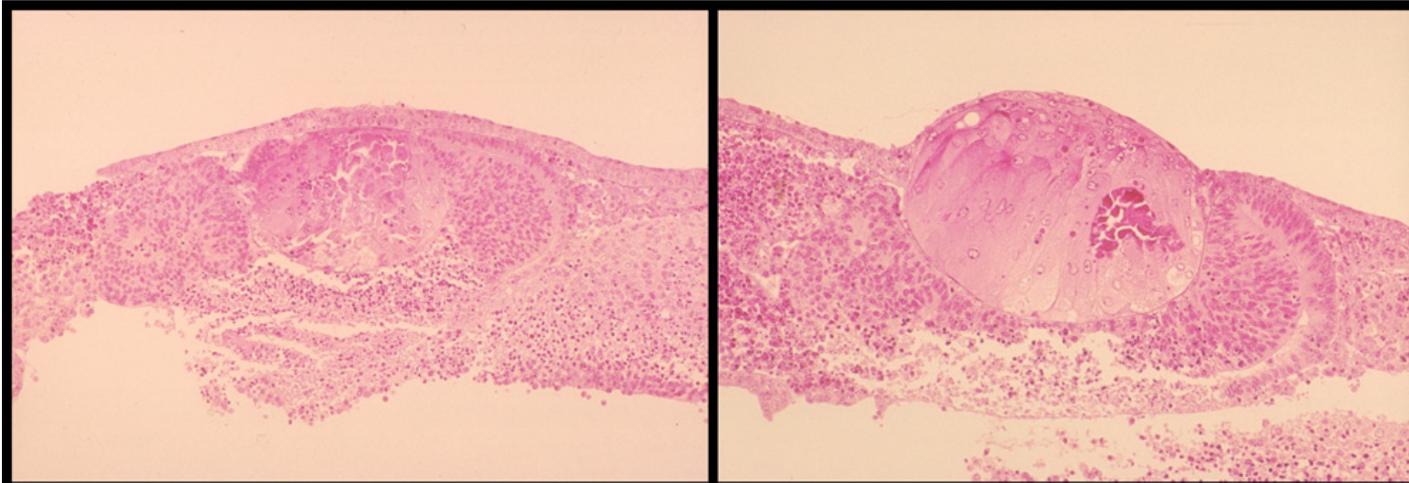
Pax6 transcription factor



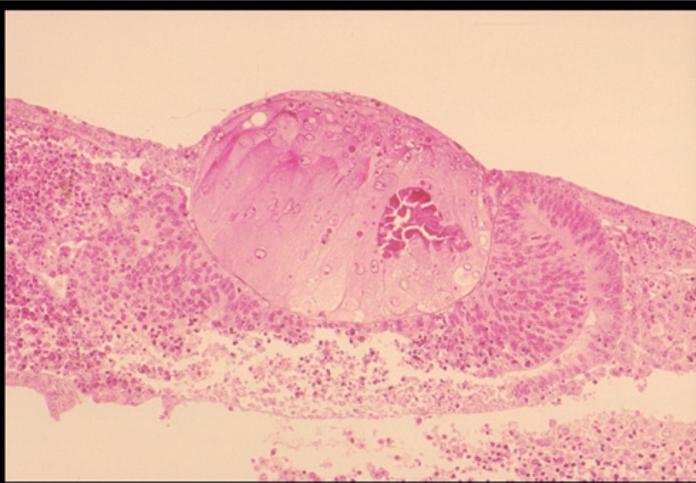
Pax6 paired domain bond to DNA

誘導能・被誘導能を調べる実験

上皮: +/+
眼杯: +/+



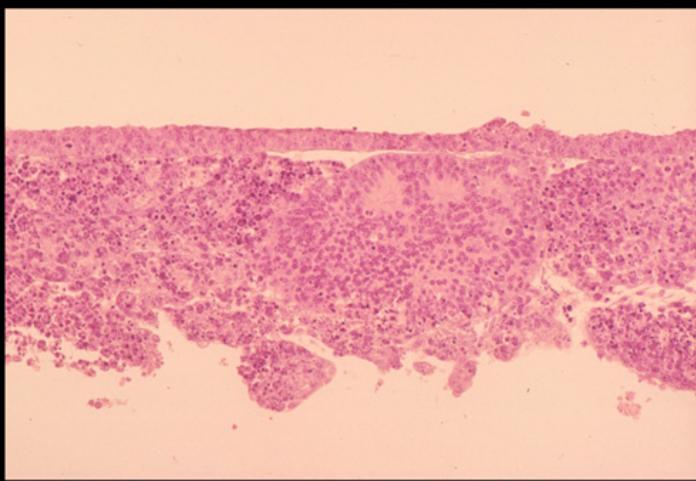
上皮: +/+
眼杯: -/-



上皮: -/-
眼杯: +/+



上皮: -/-
眼杯: -/-



Fujiwara et al., Differentiation, 1994; quoted in Guibert Textbook

成体脳におけるPax6の発現

D

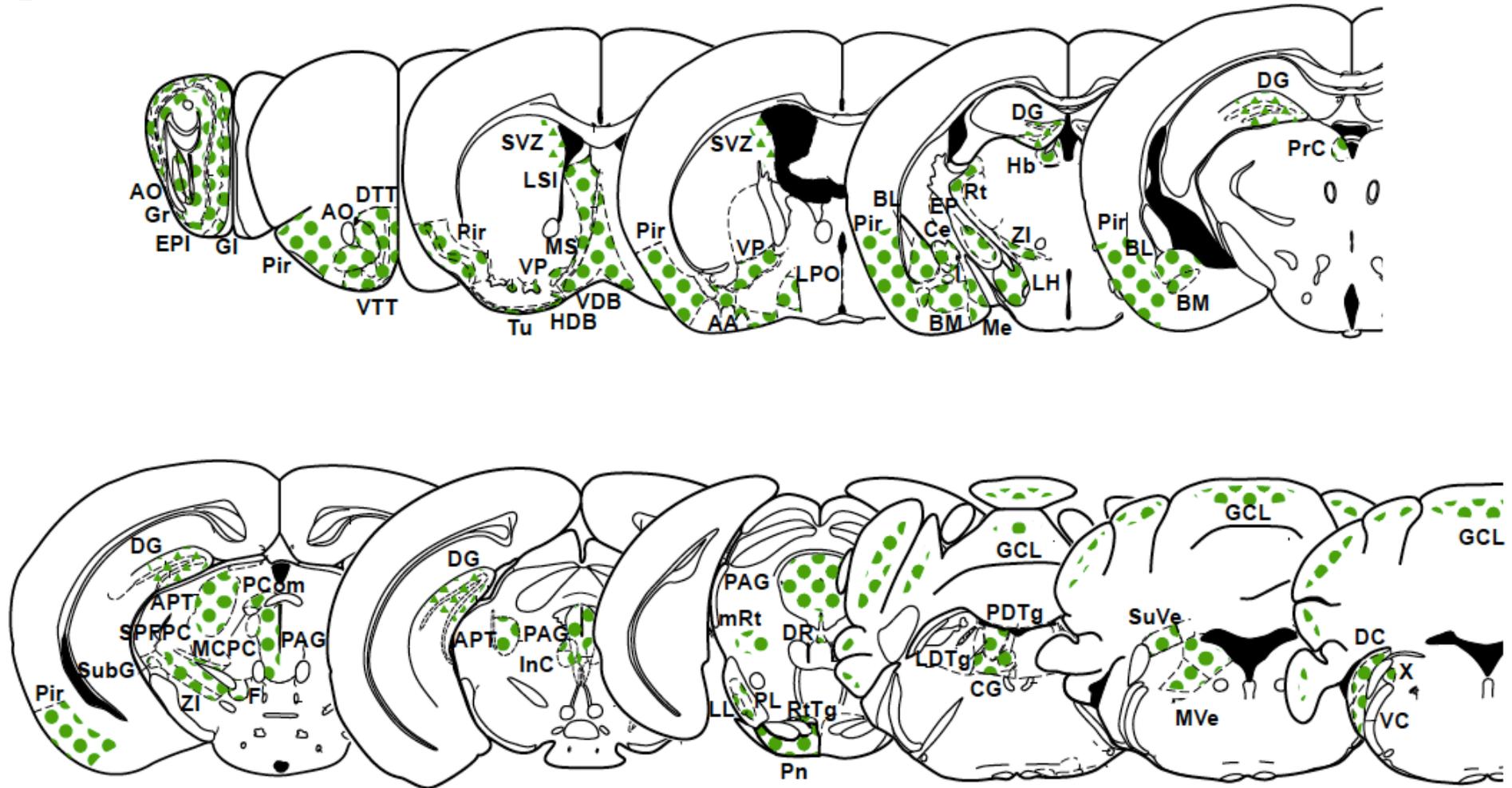
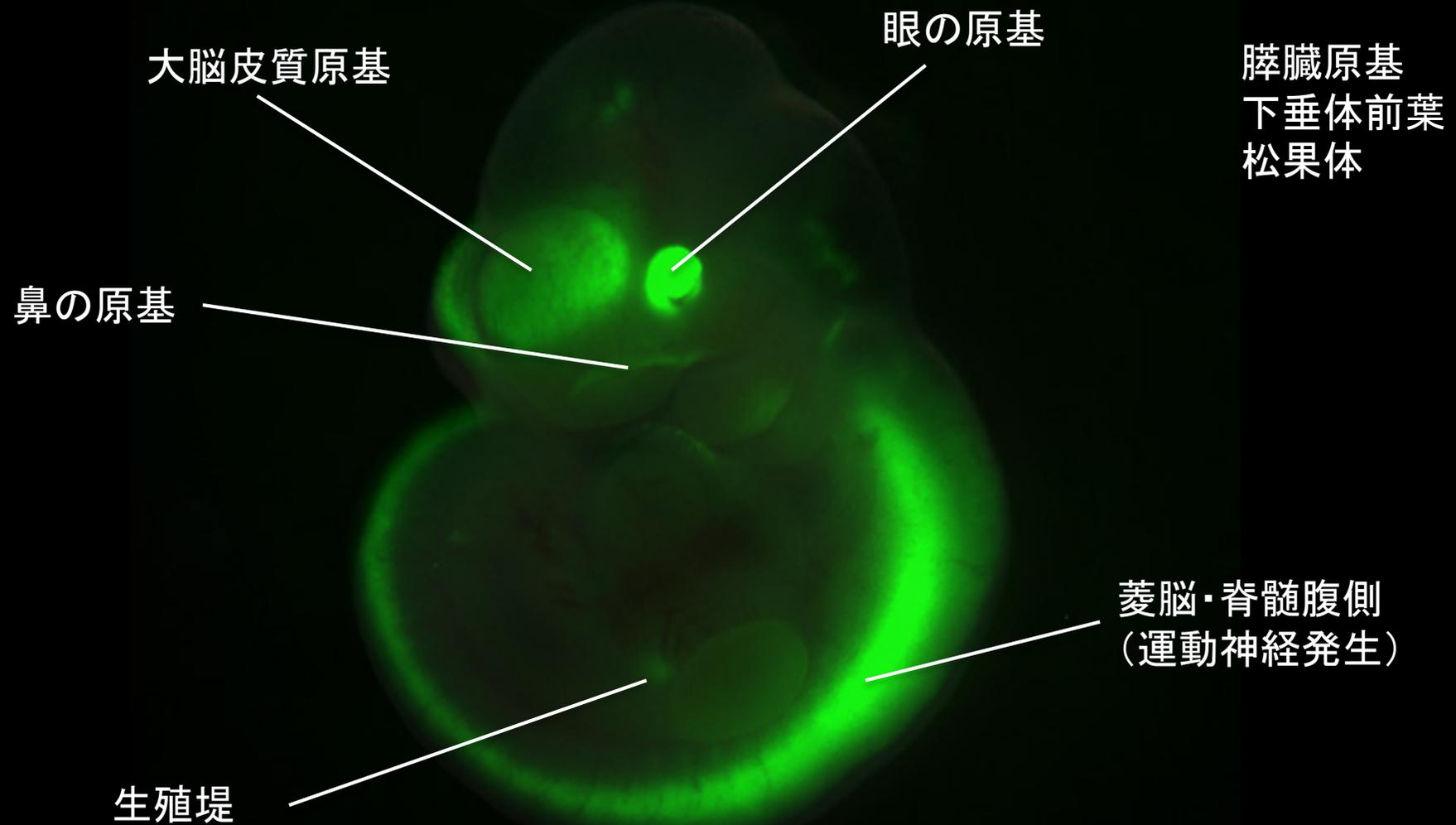


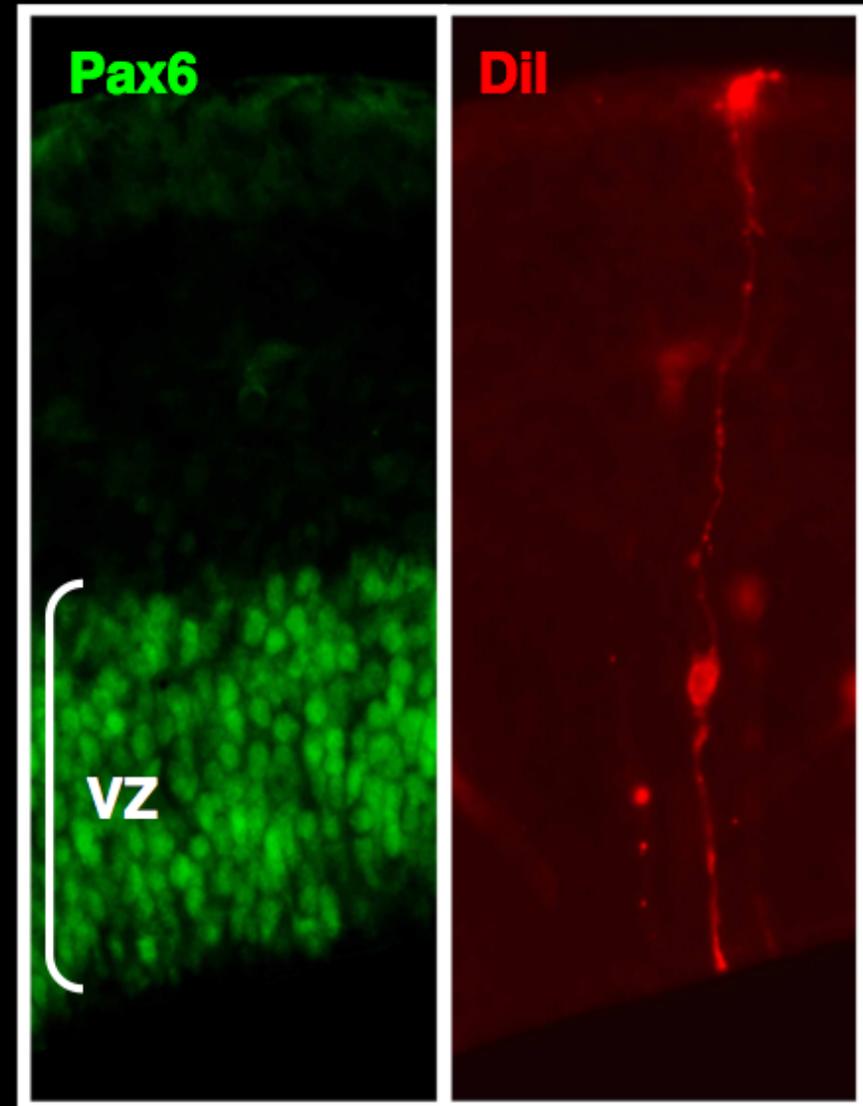
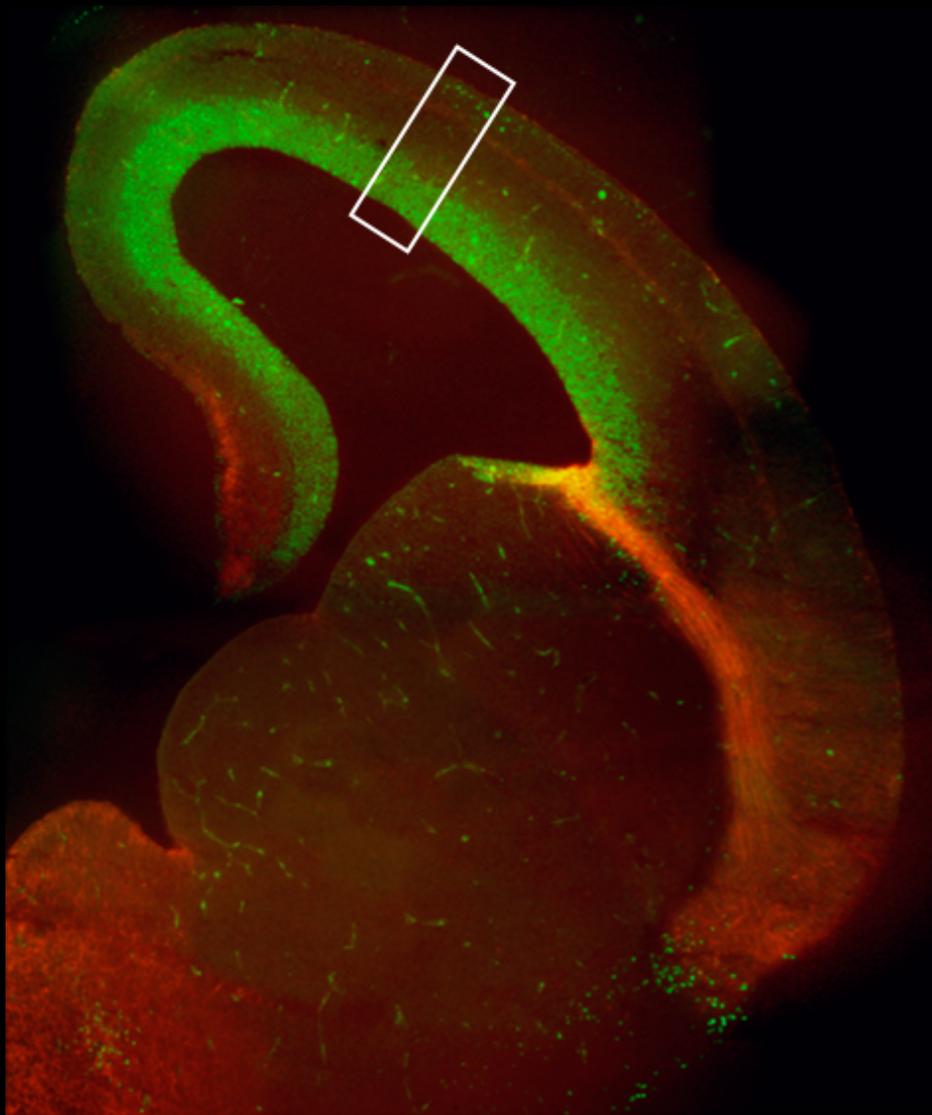
Illustration by Dr. Hiraoka

Pax6の発現



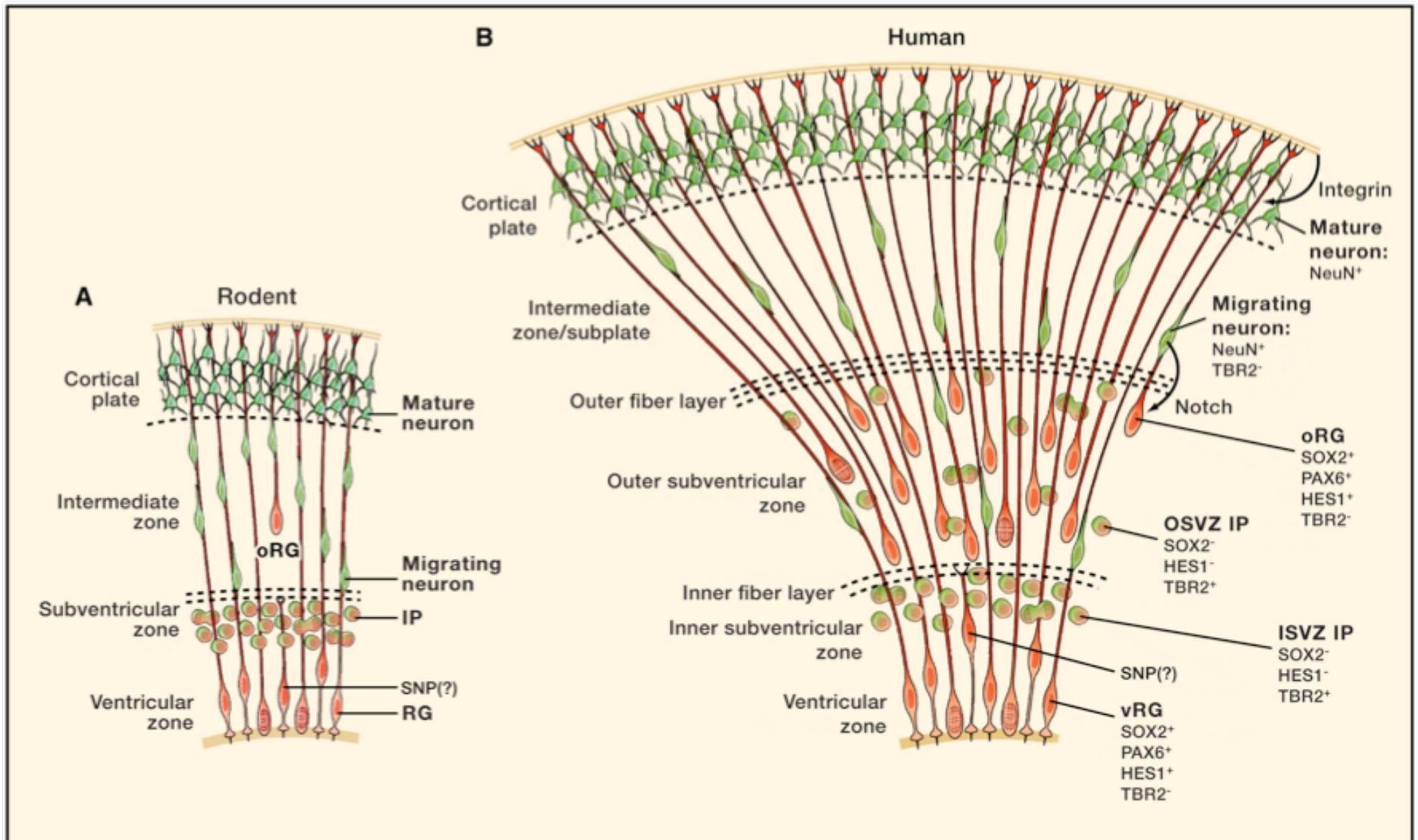
Pax6 BAC Tg@E10.5
Kim & Lauderdale, 2006

神経幹細胞（放射状グリア）：Pax6発現



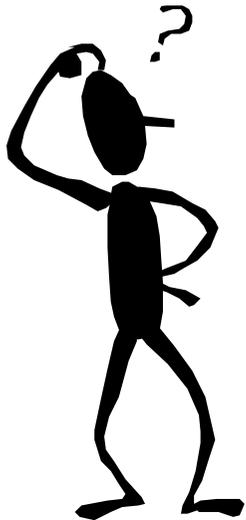
Taken by Dr. Miyata

放射状グリアの進化的な意義

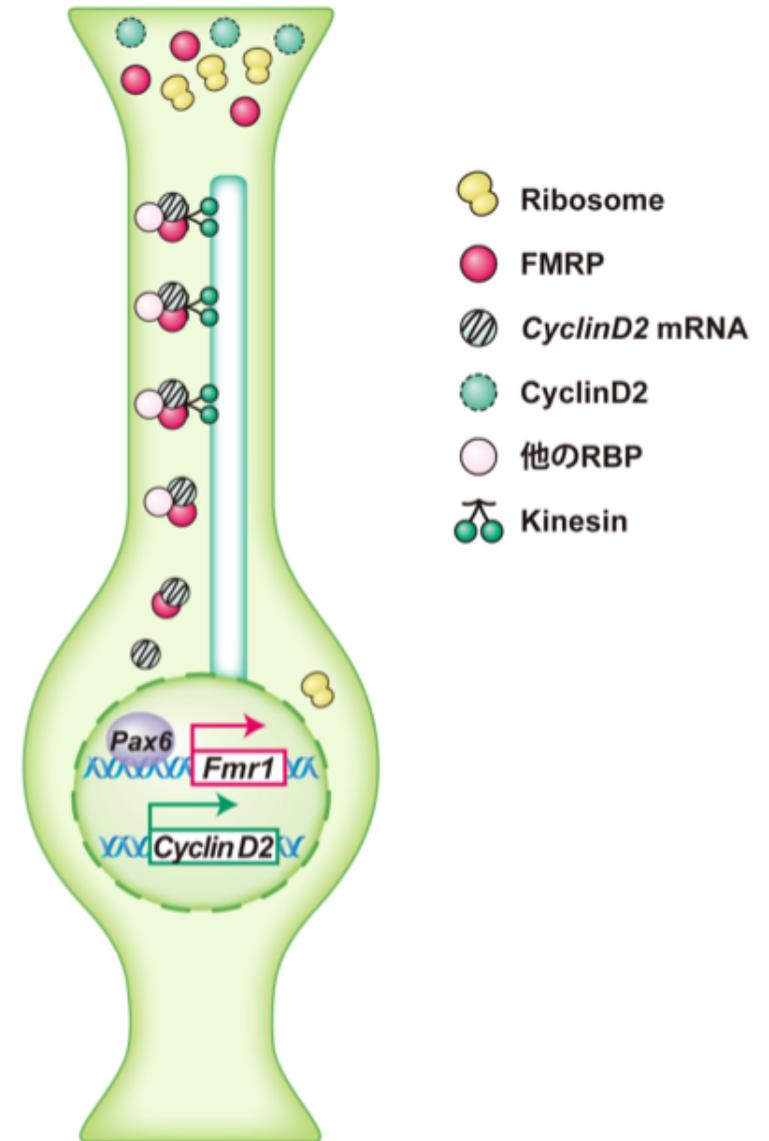


Lui et al.: Development and evolution of the human neocortex. Cell, 2011

長距離物質輸送メカニズム？



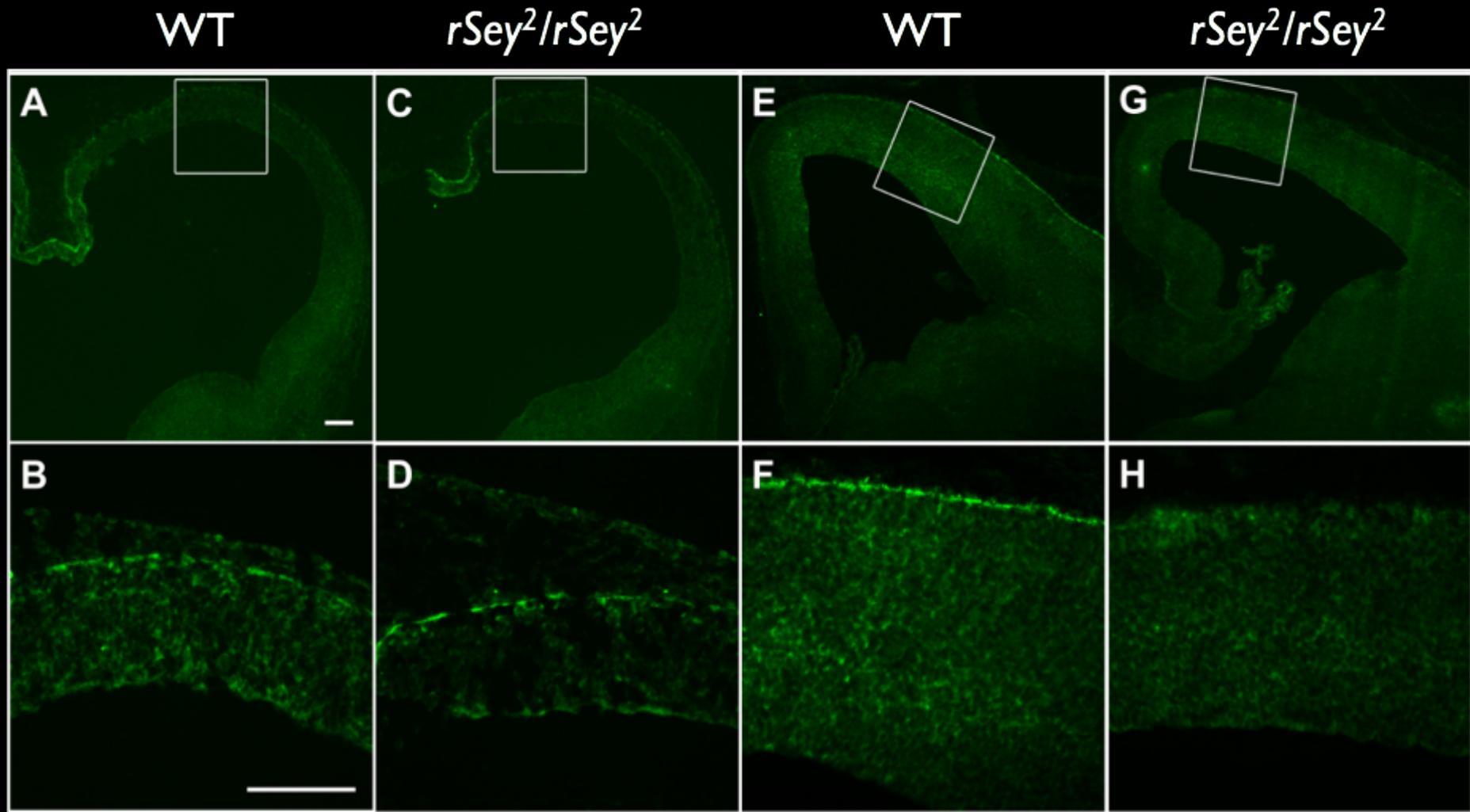
FMRPに着目！
(脆弱性X症候群の原因)



FMRPの発現はPax6に制御される

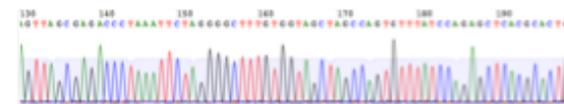
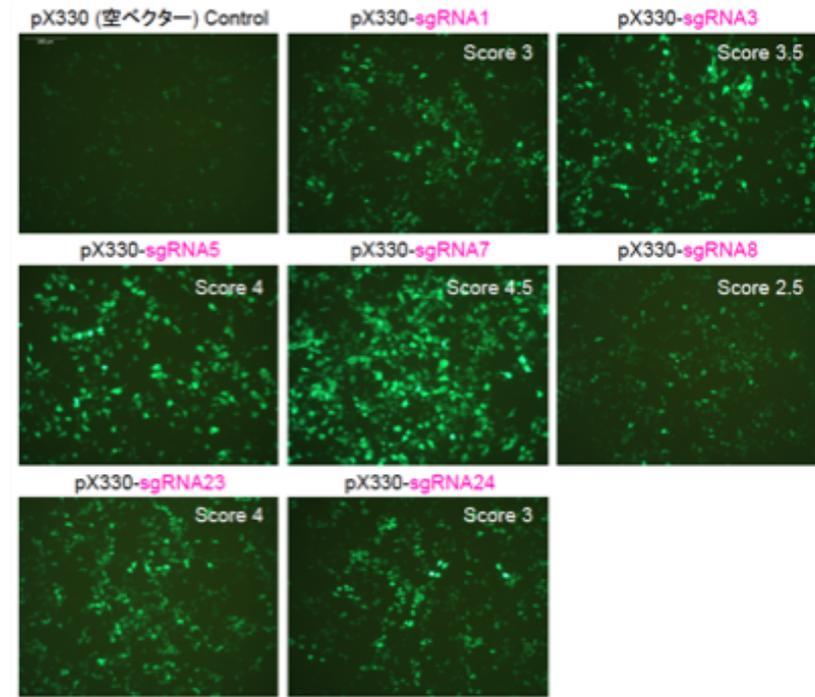
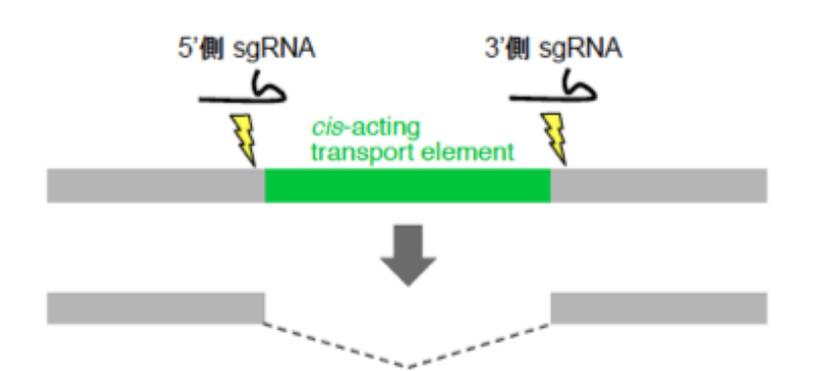
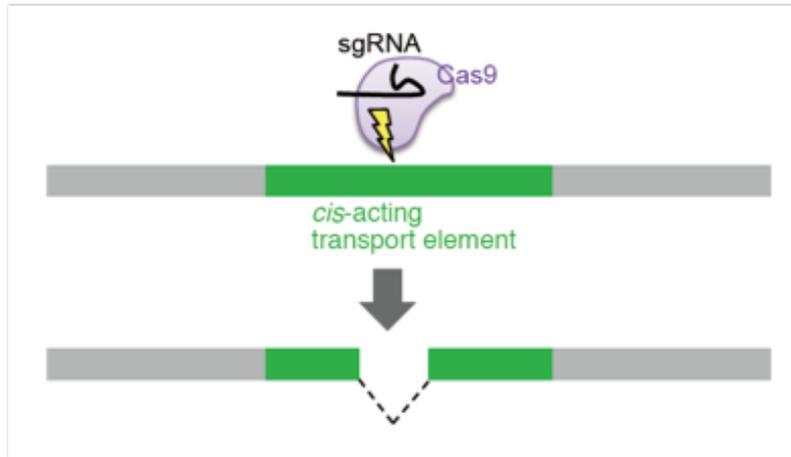
rat E13.5

rat E16.5



Yoon, Kikkawa, unpublished

CRISPR/Cas9系を用いた輸送配列解析



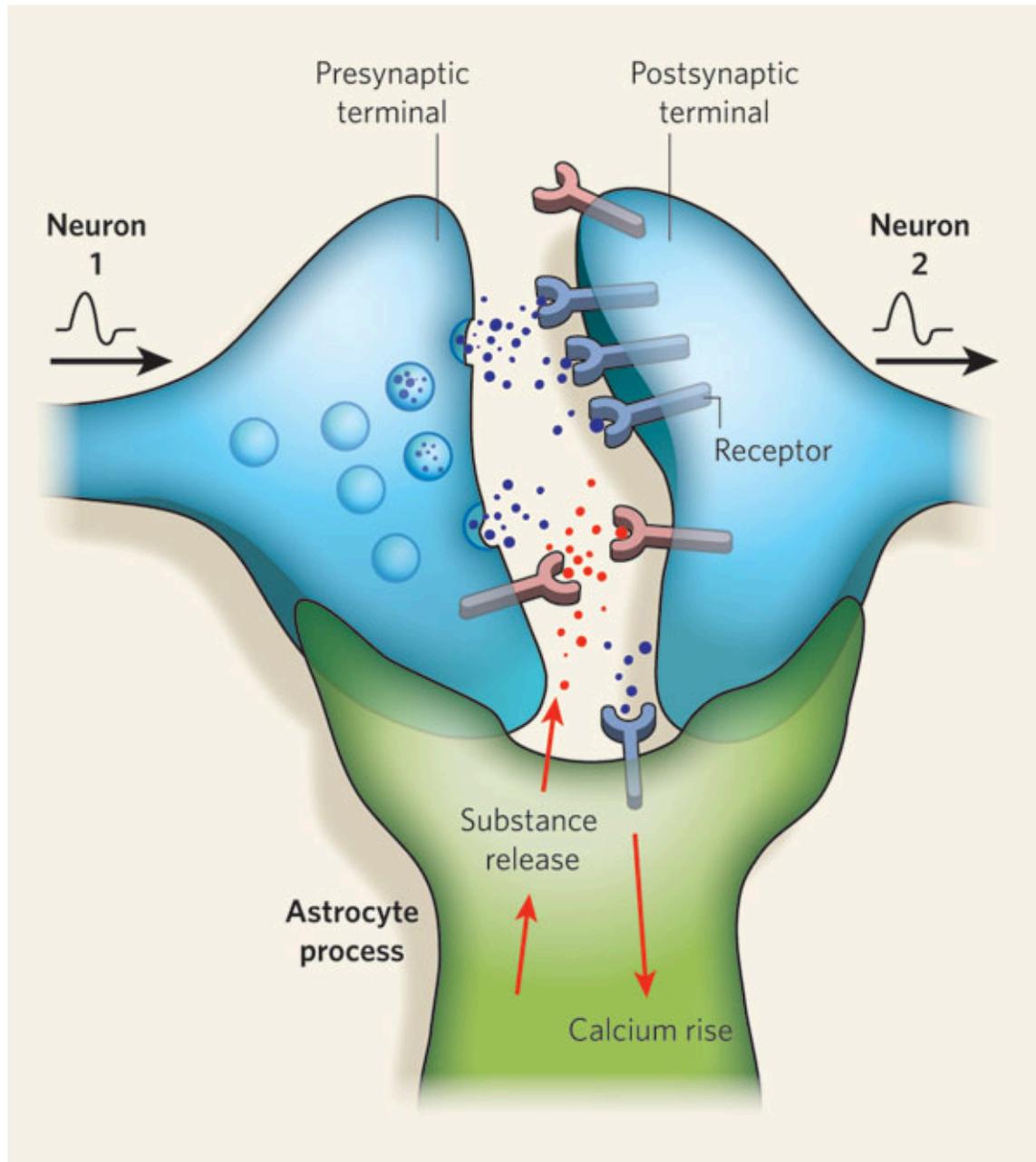
54bp deletion



Phenotype analyses
in the developing
cortex

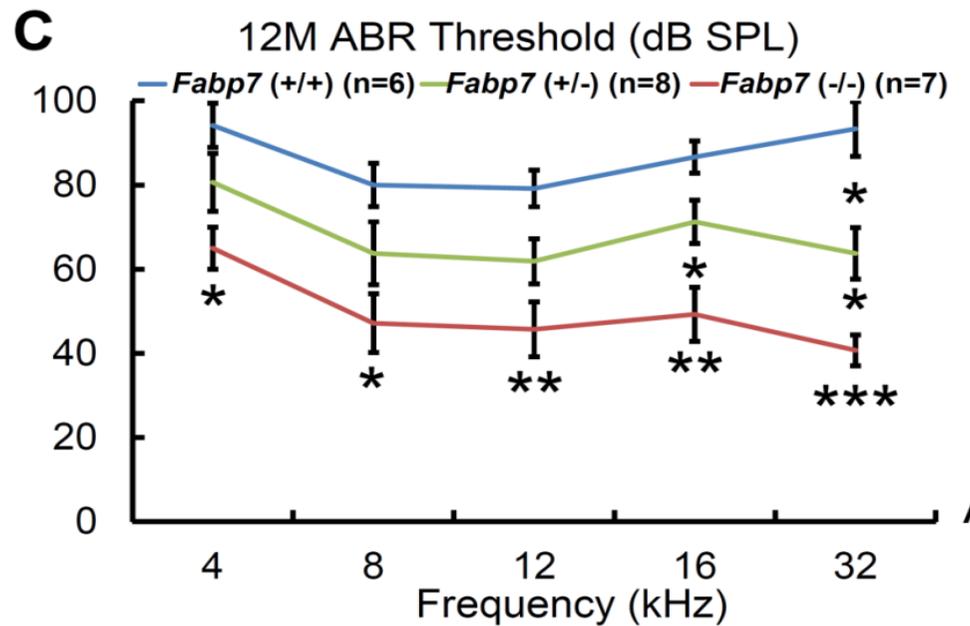
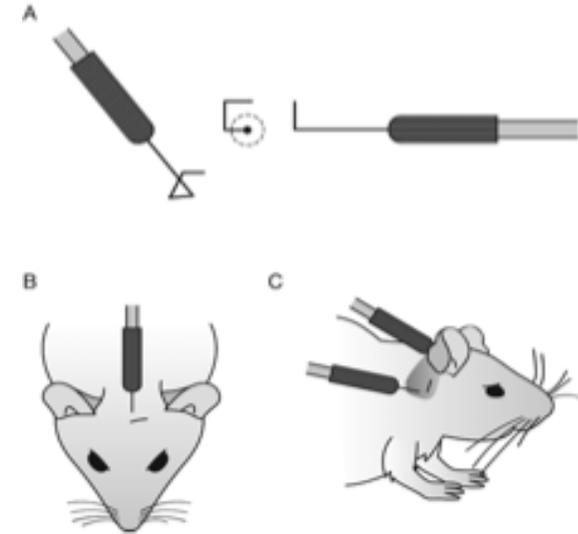
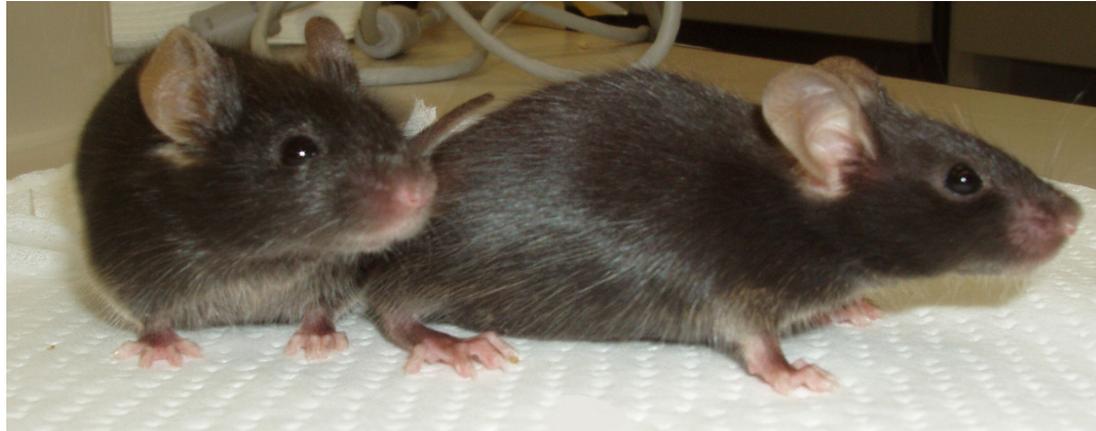
Collaboration w/ Dr. Inoue@NCNCP

グリア細胞の知られざる機能？



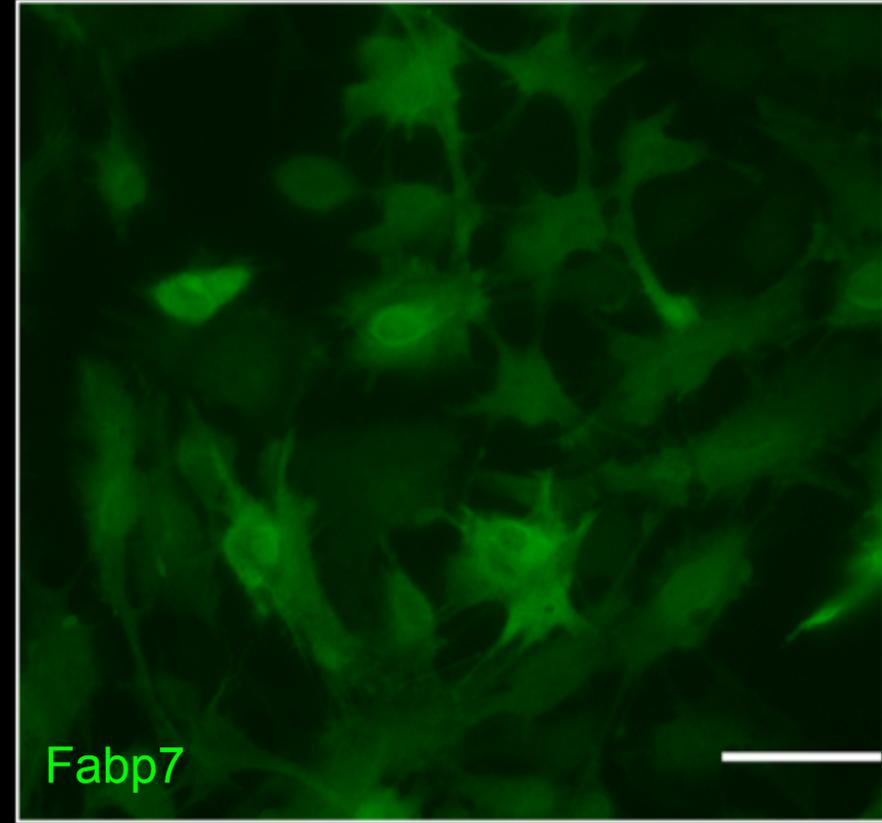
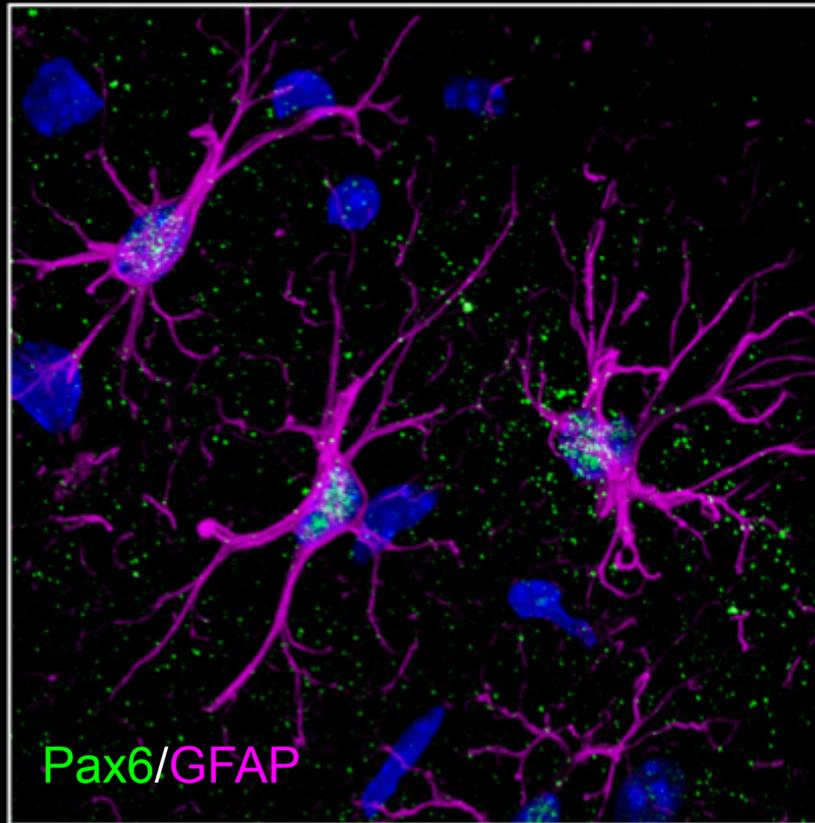
Neuroscience: Glia — more than just brain glue
Nicola J. Allen & Ben A. Barres
Nature 457, 675-677(5 February 2009)

加齢性難聴の進行とFabp7?

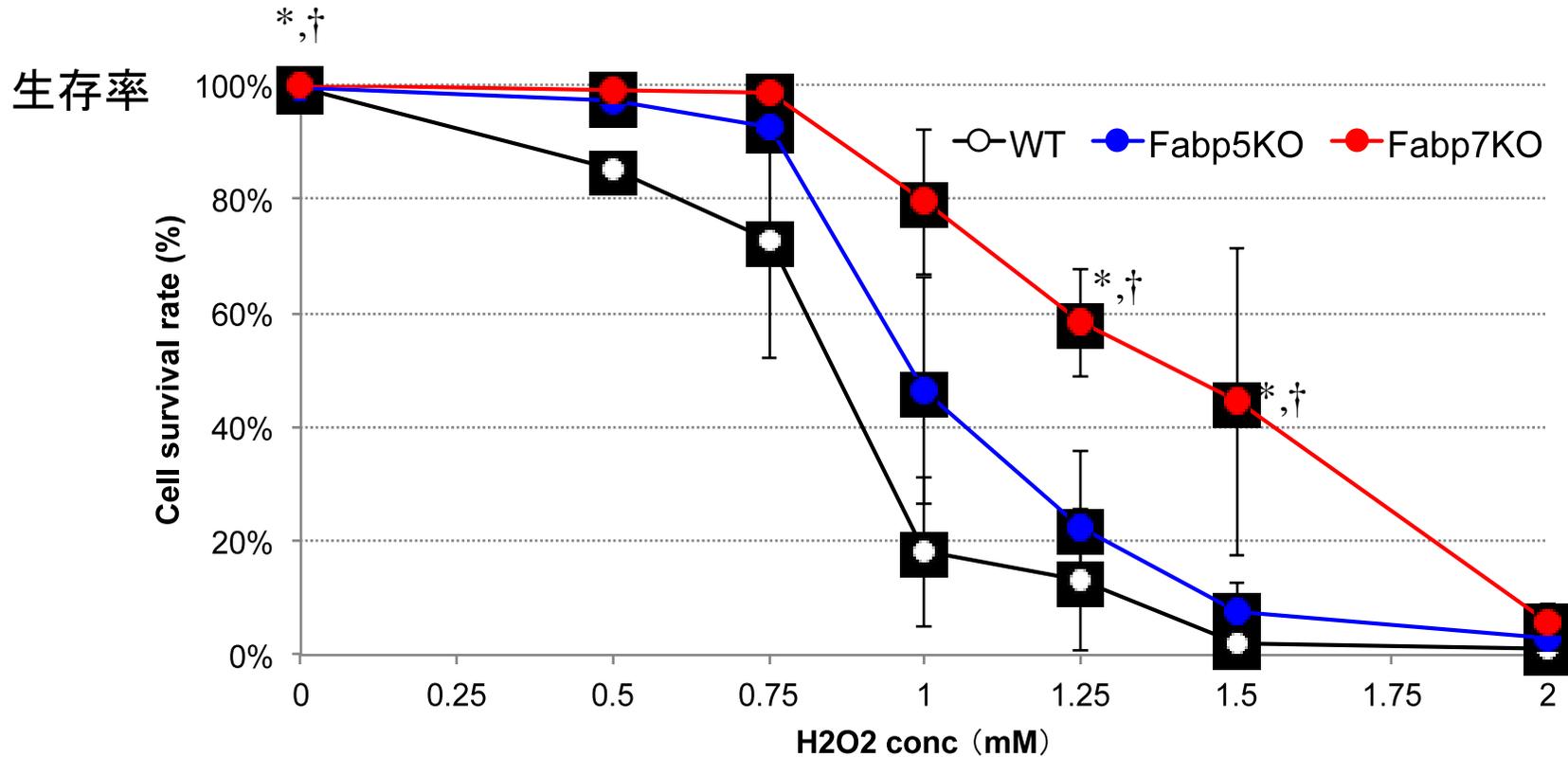


難聴の程度：
野生型 > ヘテロ > ホモマウス

培養グリア細胞を用いた機能アッセイ



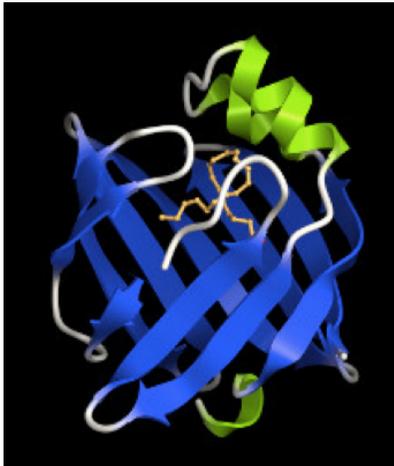
Fabp7 KO由来グリア細胞はストレス耐性



*, $p < 0.05$, WT vs Fabp7KO

†, $p < 0.05$, Fabp5KO vs Fabp7KO

Fabp7



神経伝達促進

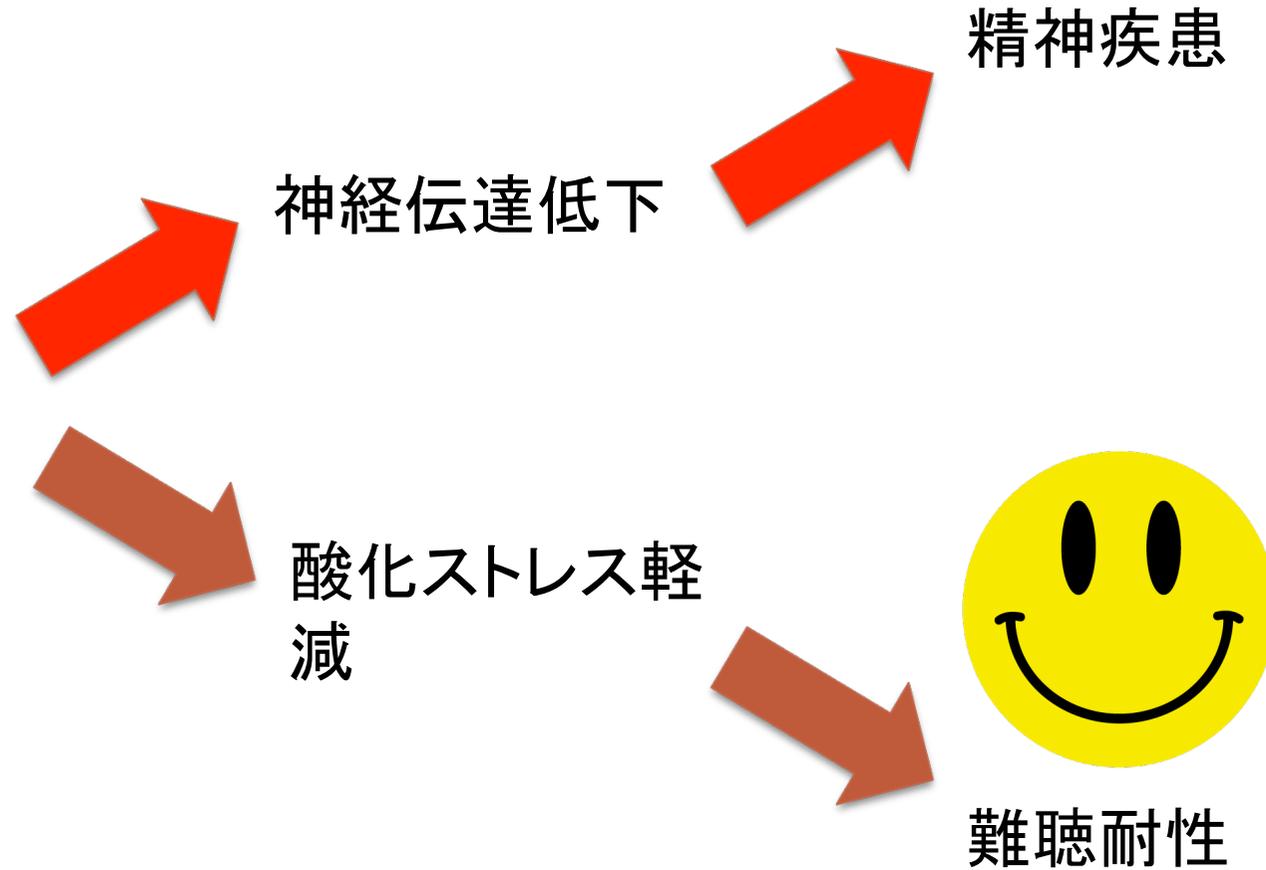
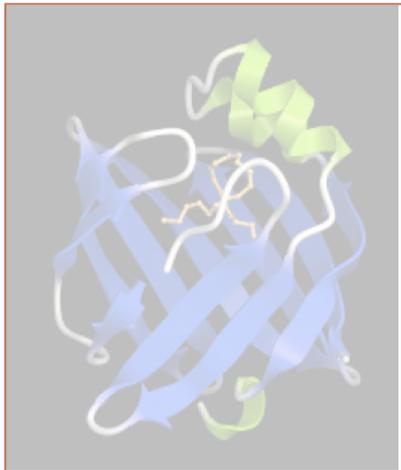
高度な神経機能



酸化ストレス亢進

加齢性・騒音性
難聴

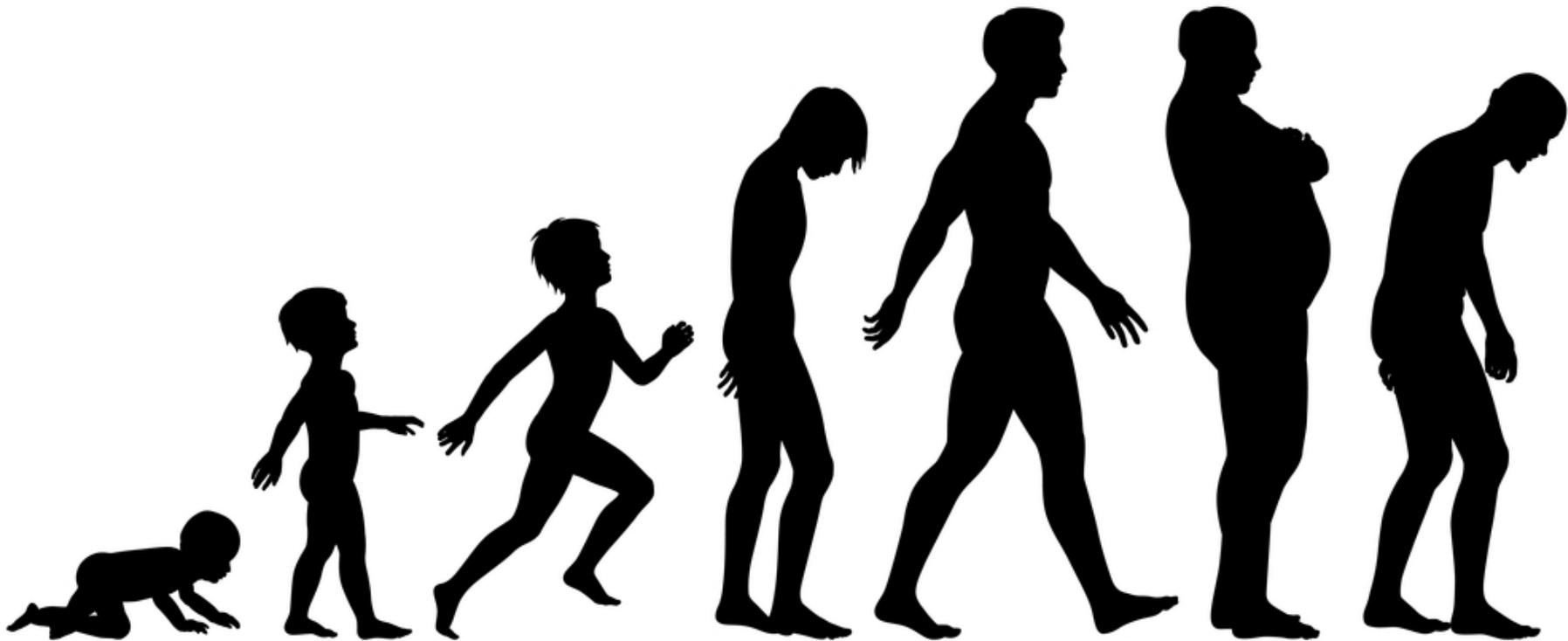
Fabp7変異・
発現低下・
機能低下



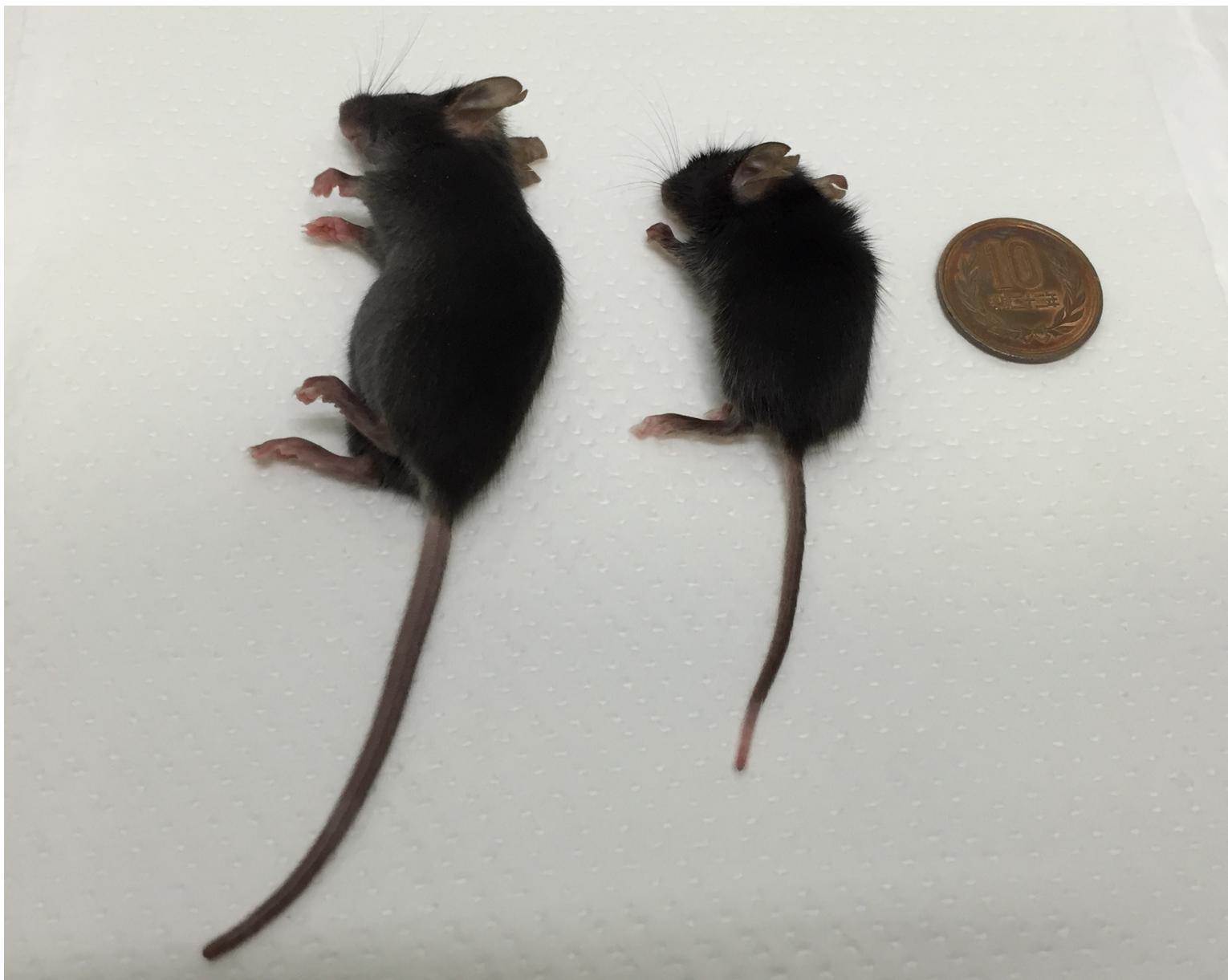
ライフ・ステージに応じた脂質シグナル

31

進化医学的観点



*GFAP-Cre; Pax6 flox/flox*マウス



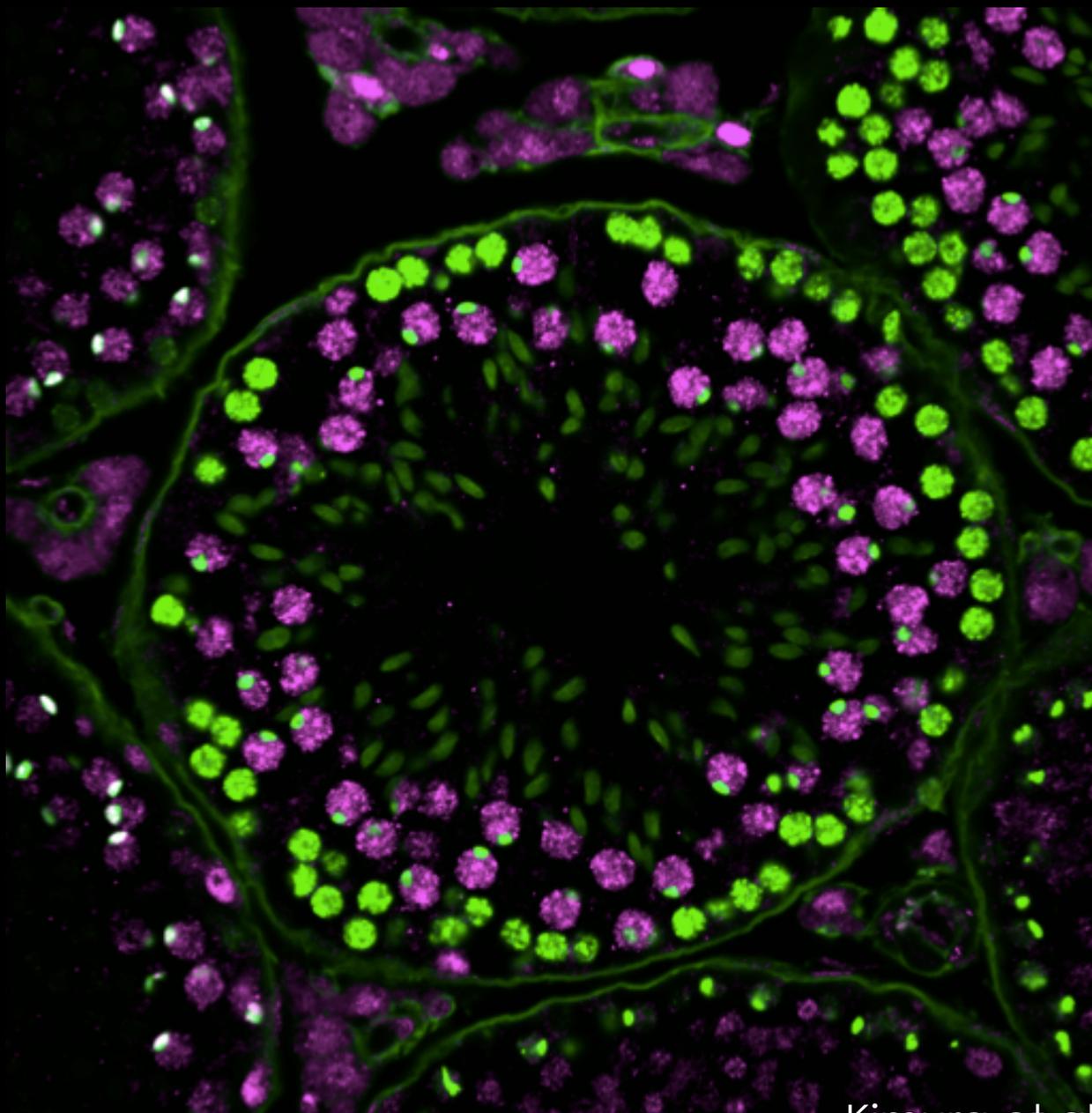
*GFAP-Cre; Pax6 flox/flox*マウス



コントロール（正常）

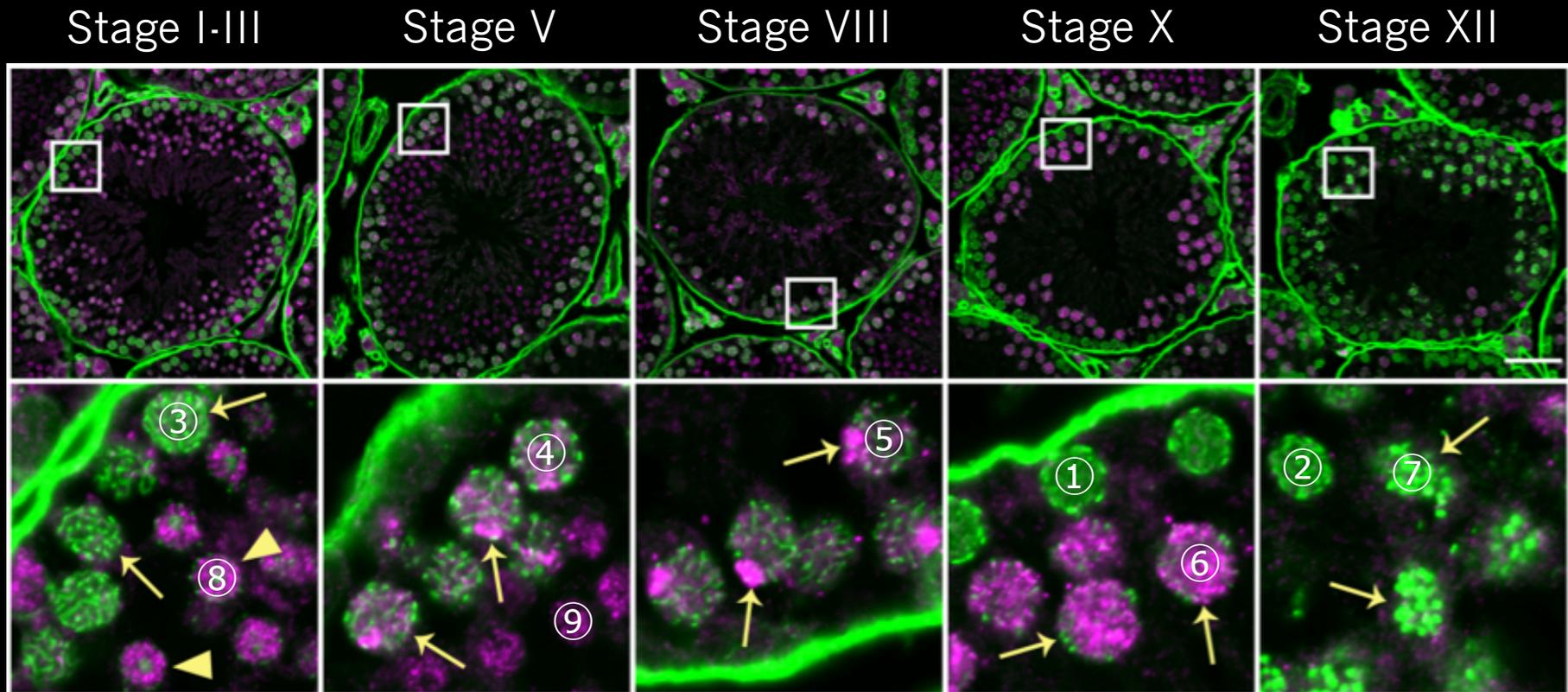


精巣におけるPax6の発現



Kimura et al., J Anat, 2015

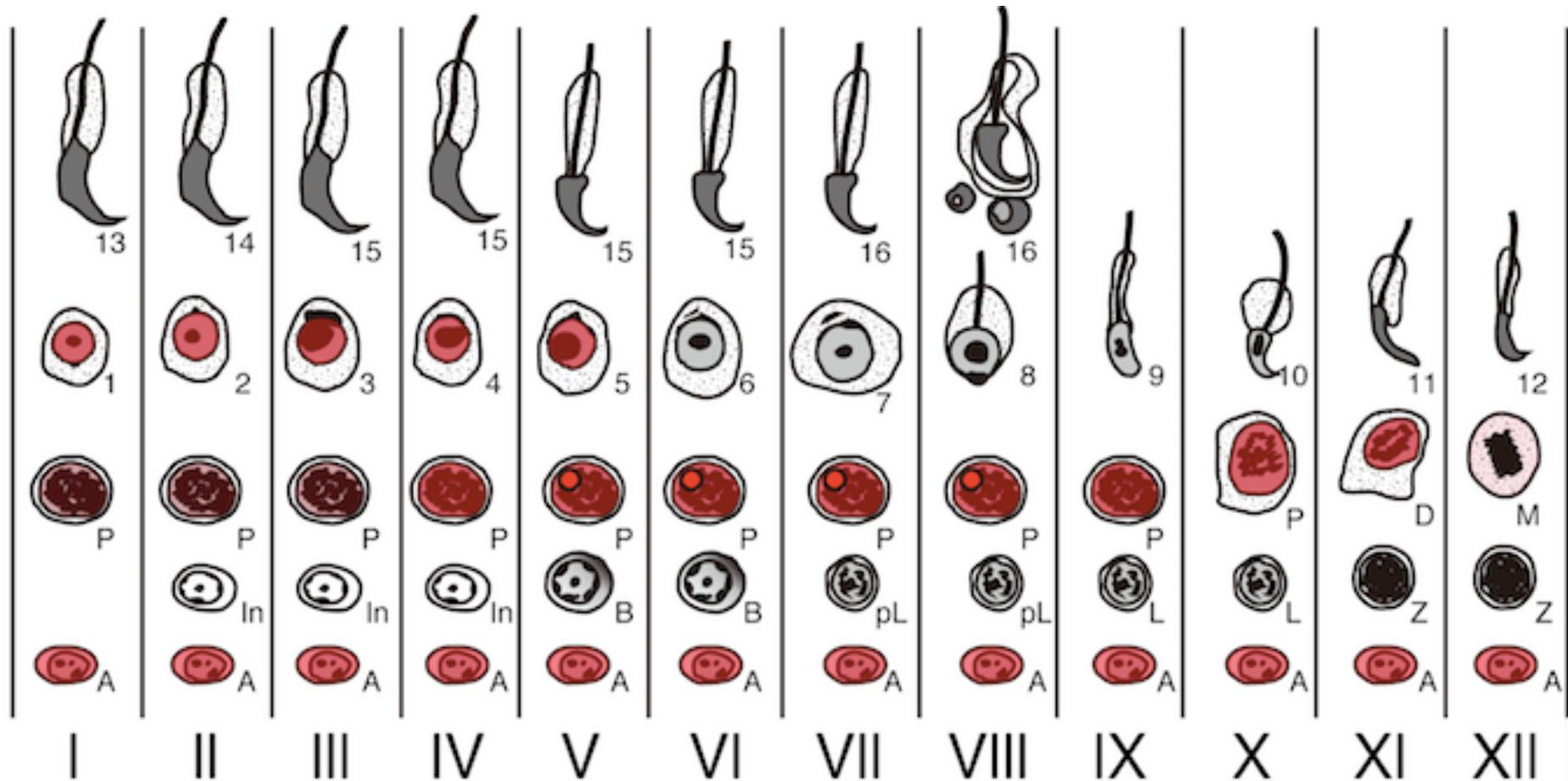
精子形成におけるPax6のダイナミックな局在変化



→: primary spermatocytes
 ►: round spermatids

SCP3; synaptonemal complex 3

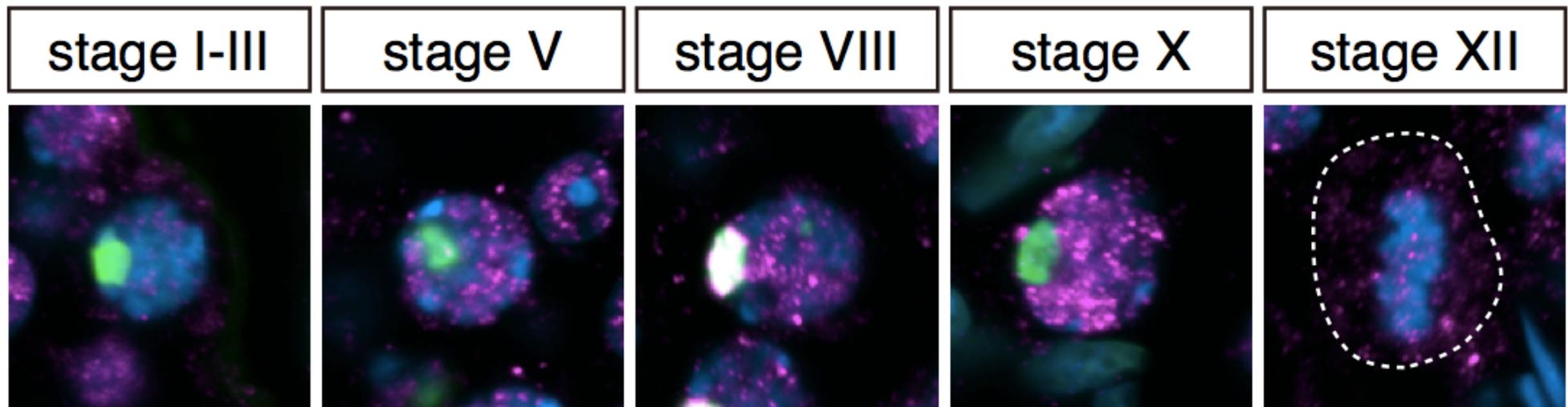
精子形成におけるPax6局在変化まとめ



type A spermatogonia (A); intermediate spermatogonia (In); type B spermatogonia (B); pre-leptotene (pL); leptotene (L); zygotene (Z); pachytene (P); diplotene (D); meiotic spermatocyte (M); spermatid (1-16)

XY体におけるPax6の局在は何を意味するのか？

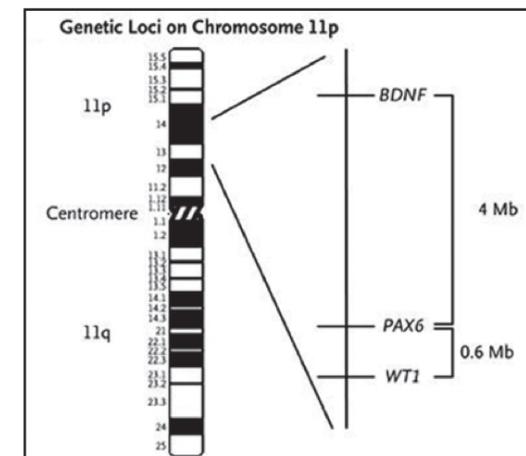
- Dynamic change in localization in pachytene spermatocytes
 - Stage I-VIII: accumulation at XY body
 - Stage X: excluded from XY body, spread within the nucleus
 - Stage XII: disappeared



PAX6と自閉症

- WAGR症候群
 - Wilms tumor in kidney→*WT1*
 - Aniridia→*AN2(=PAX6)*
 - Genital ridge defects
 - Mental Retardation
 - >20% show autistic phenotype
- GWAS data for autism suggest 11p13 locus
- Clinical data of *PAX6* mutations
 - Autism, aggressiveness, mental retardation
- 15 SNPs in *PAX6* from 285 autistic patients
 - Maekawa et al., *Neurosci Lett*, 2010
- *Pax6* mutant rat shows autism-like behavior abnormalities
 - Umeda et al., *PLoS ONE*, 2010

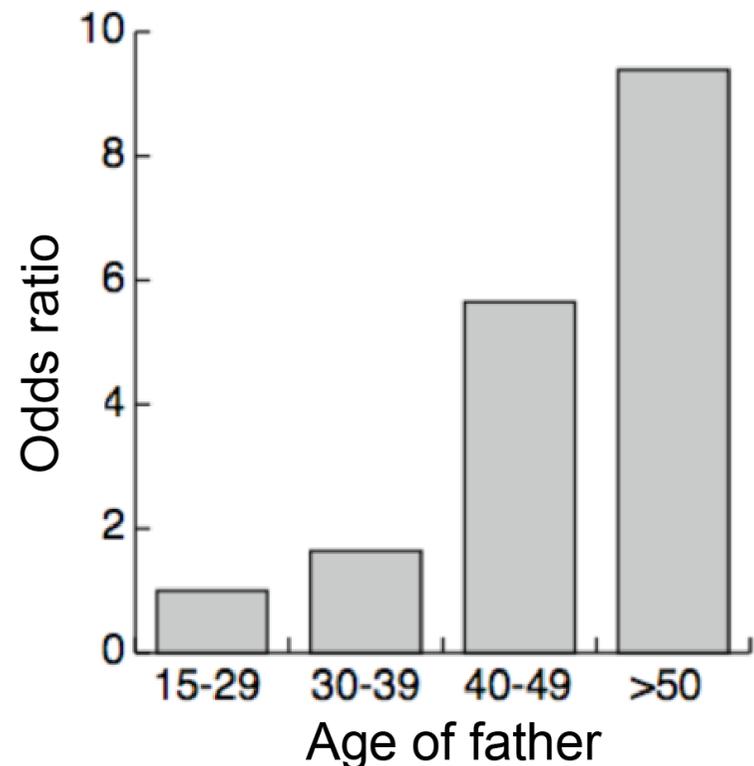
WAGR patient



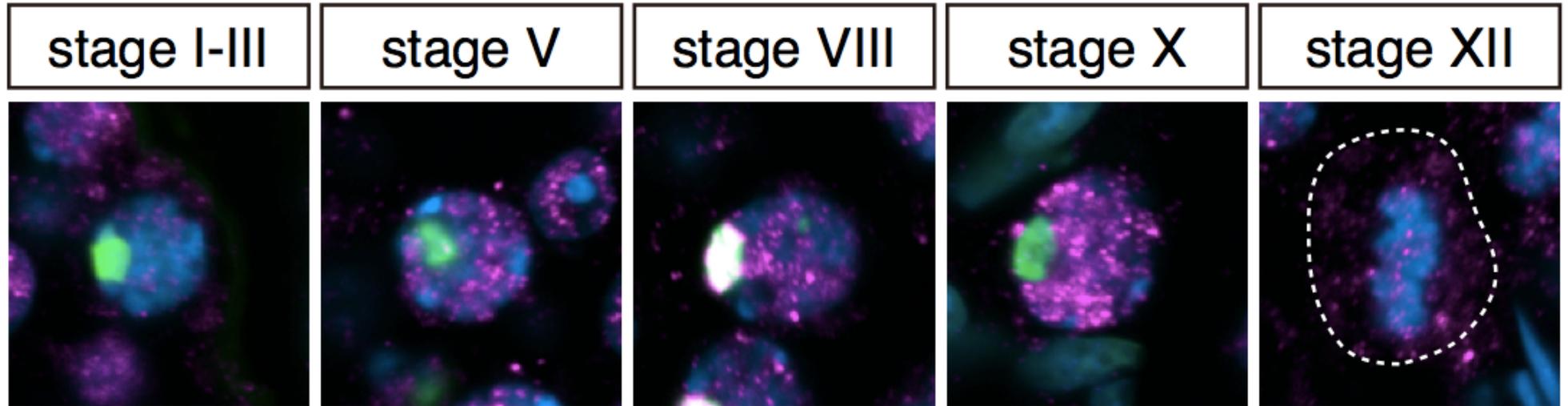
自閉症と父加齢

- 疫学データ
 - 父加齢は自閉症発症率を上げる
- 結婚年齢増加やIVFにより子どもを持つ年齢は増加
- 男児：女児=4:1
 - 女児では重篤な症例が多い

Reichenberg *et al.*, 2006



Pax6がこれらの問題を解く鍵となる！？



XY体におけるPax6と
FMRPの局在？



内在プログラムX外的刺激→多様性獲得

