

学術俯瞰講義

奥深さと美しさによる全体像

可能性が生まれる

発生生物学からみた
生命科学

浅島 誠

東京大学大学院総合文化研究科 教授



分子モーターから見た
生命科学

廣川 信隆

東京大学大学院医学系研究科長



ウイルスからみた
生命科学

野本 明男

東京大学大学院医学系研究科 教授



ゲノムから見た
生命科学

黒岩 常祥

東京大学名誉教授



主題科目
テーマ講義

生命の科学

構造と機能の調和

10月16日→1月29日

月曜日 5時限 16時20分▶17時50分
駒場キャンパス 18号館ホール

学術俯瞰講義

平成18年度冬学期講義「生命の科学」

「発生生物学からみた生命科学」

第1回 10月16日(月)

卵から親への形づくりのメカニズム

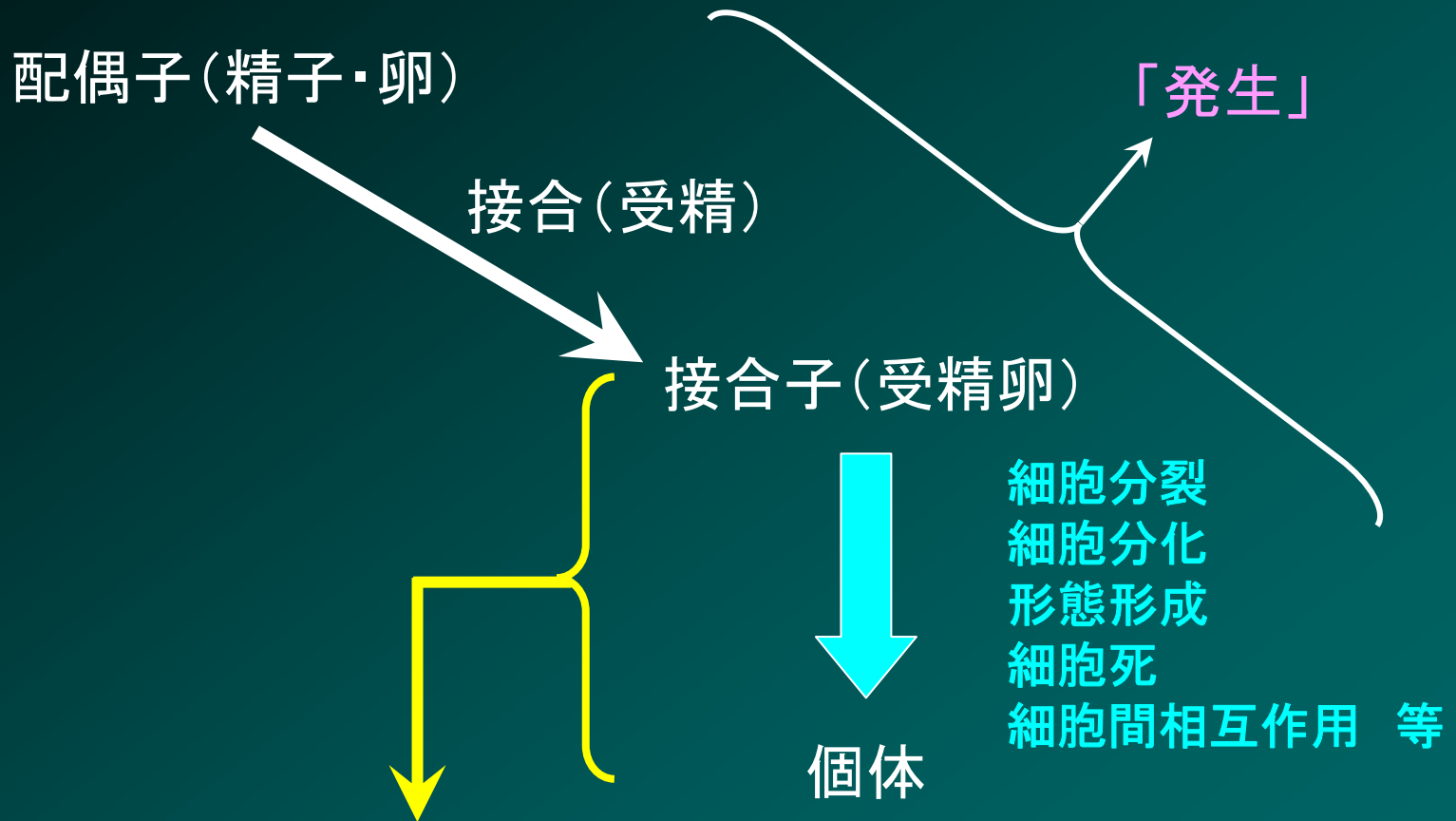


浅島 誠

(東京大学大学院総合文化研究科 教授)

※:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。

「発生生物学」とは？



1つの細胞からいかにして多種多様な細胞集団が産まれるのか？
いかにして多細胞生物としてのシステムが安定的につくられるのか？

地球上には多種多様な生物がいる。
それらの生物の形作りや歩いてきた道(ナチュラル・ヒストリー)
を知ることは重要である。

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた“系統図”を
省略させていただきます。

「発生生物学」の進め方

「生物種の数だけ、発生がある」

(1000万種を超える生物群)



「モデル生物」の決定

(例) { 線形動物: センチュウ
昆虫: ショウジョウバエ
魚: ゼブラフィッシュ, メダカ
(代表的な生物種) { 両生類: アフリカツメガエル, イモリ
哺乳類: ハツカネズミ
植物: シロイヌナズナ (等)

- それぞれの生物の発生メカニズムの解明
- 各生物種の発生を比較(比較発生学)

「すべての動物は卵から生ずる。」 (Ex ovo omnia)

William Harvey
A.D.1578-1657



ハーヴェイの「動物発生論」の扉絵

動物の発生において卵がいかに重要であることを示した。

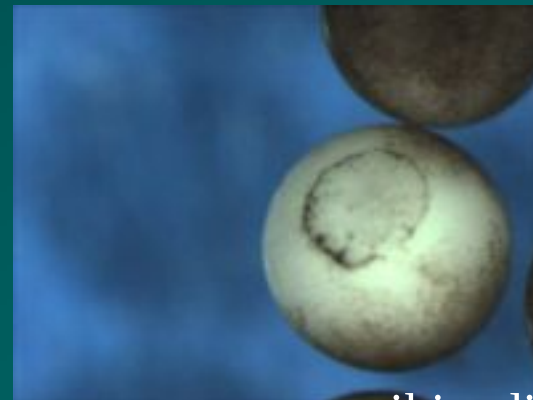
卵は一個の細胞ではあるが均一ではなく、
極性と勾配をもって物質が正確に配置されている。

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた“アフリカツメガエルのペアリング写真”を
省略させていただきます。

アフリカツメガエルの
ペアリング

卵中の物質の
不均等分布

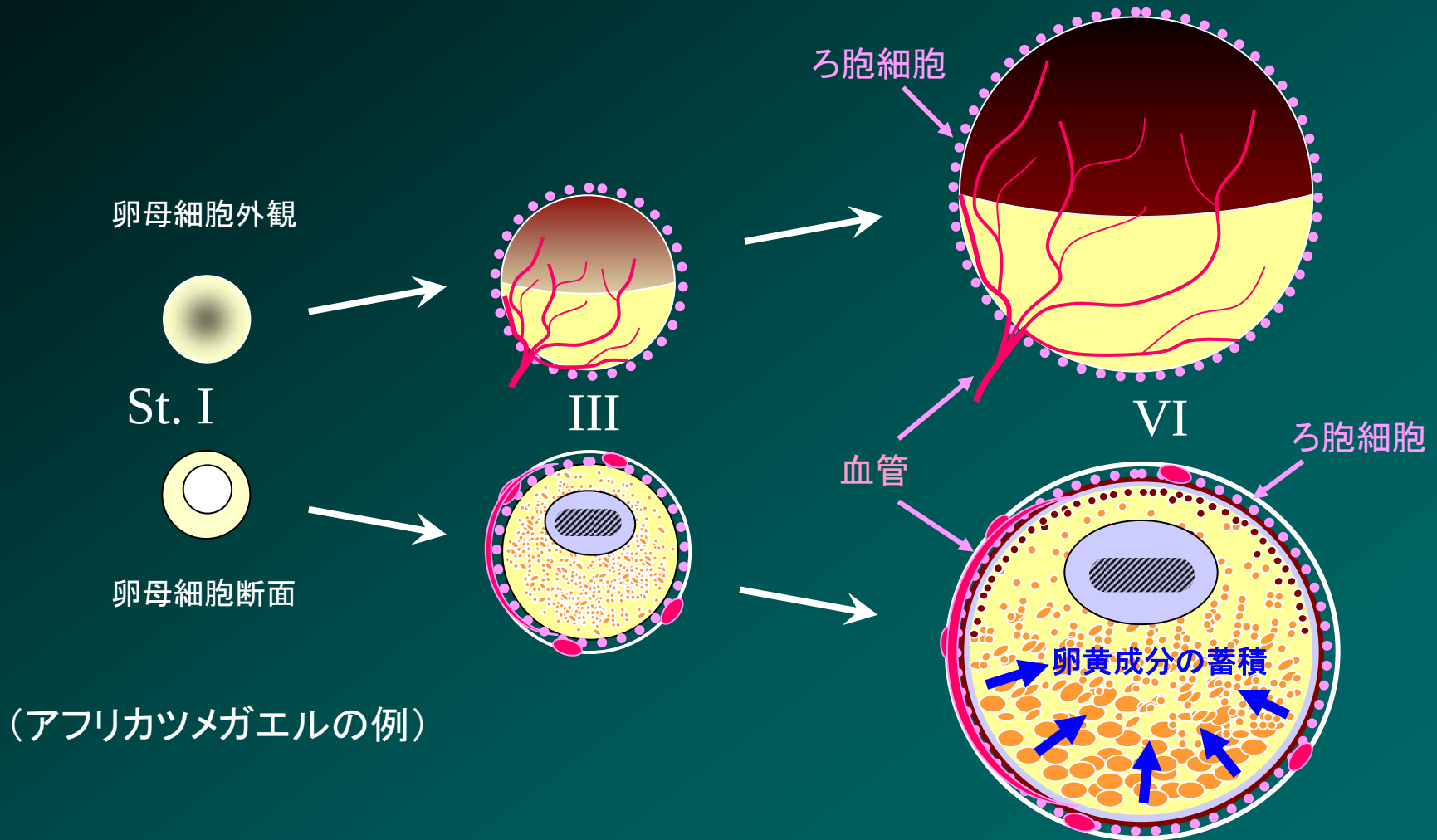
著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“卵の不均等分布の写真”を
省略させていただきます。



ツメガエルの卵巣

wikipedia

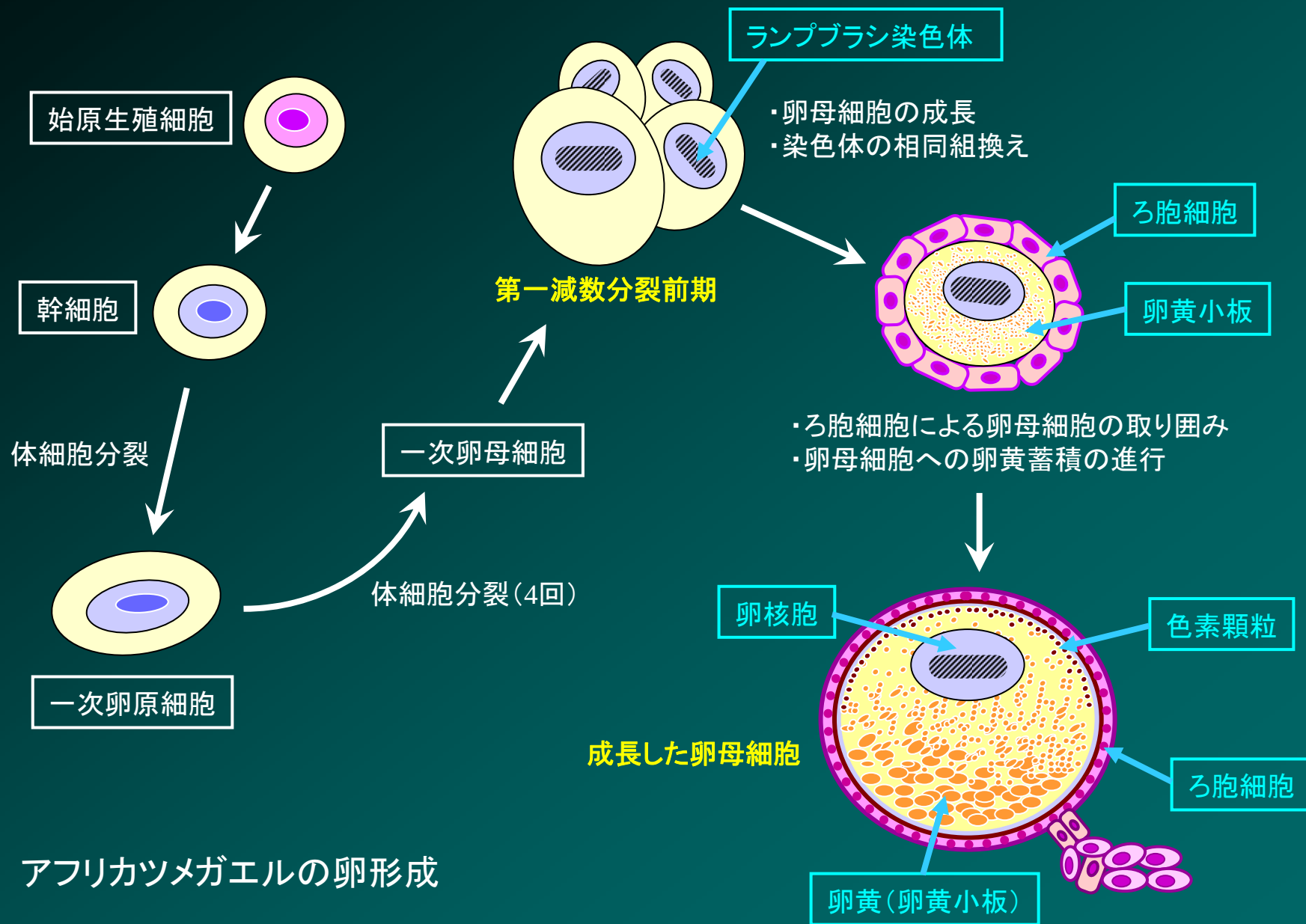
卵形成の間に卵は正確に物質を取り込んだり、
自ら合成したりして**極性**や**勾配**を作ってゆく。
極性や**勾配**は形作りの上できわめて重要な概念である。



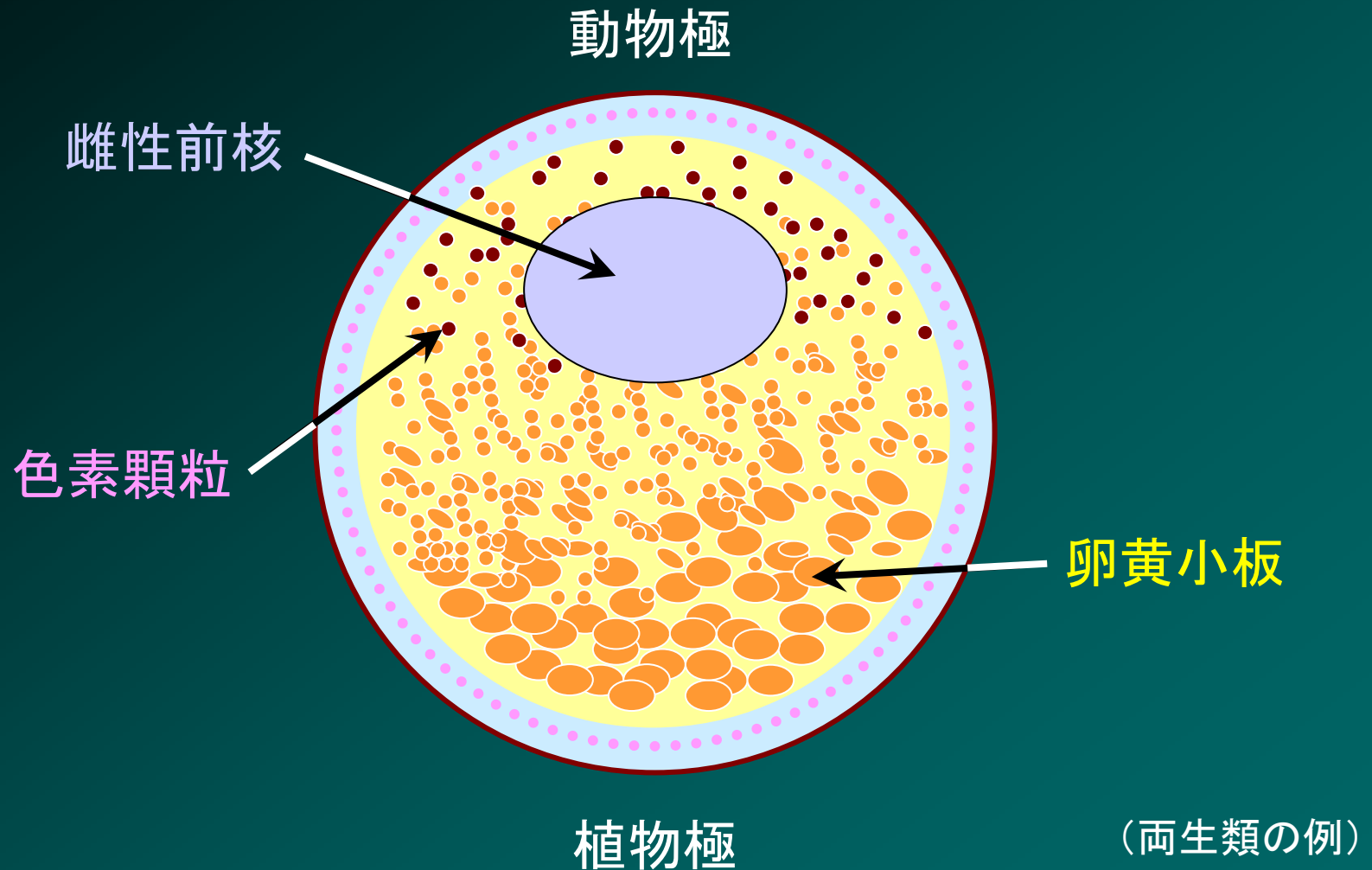
(アフリカツメガエルの例)

卵母細胞の成熟に伴って、血管から供給される卵黄蛋白(ビテロゲニン)等や
合成される様々な母性因子が極性をもって蓄積される。

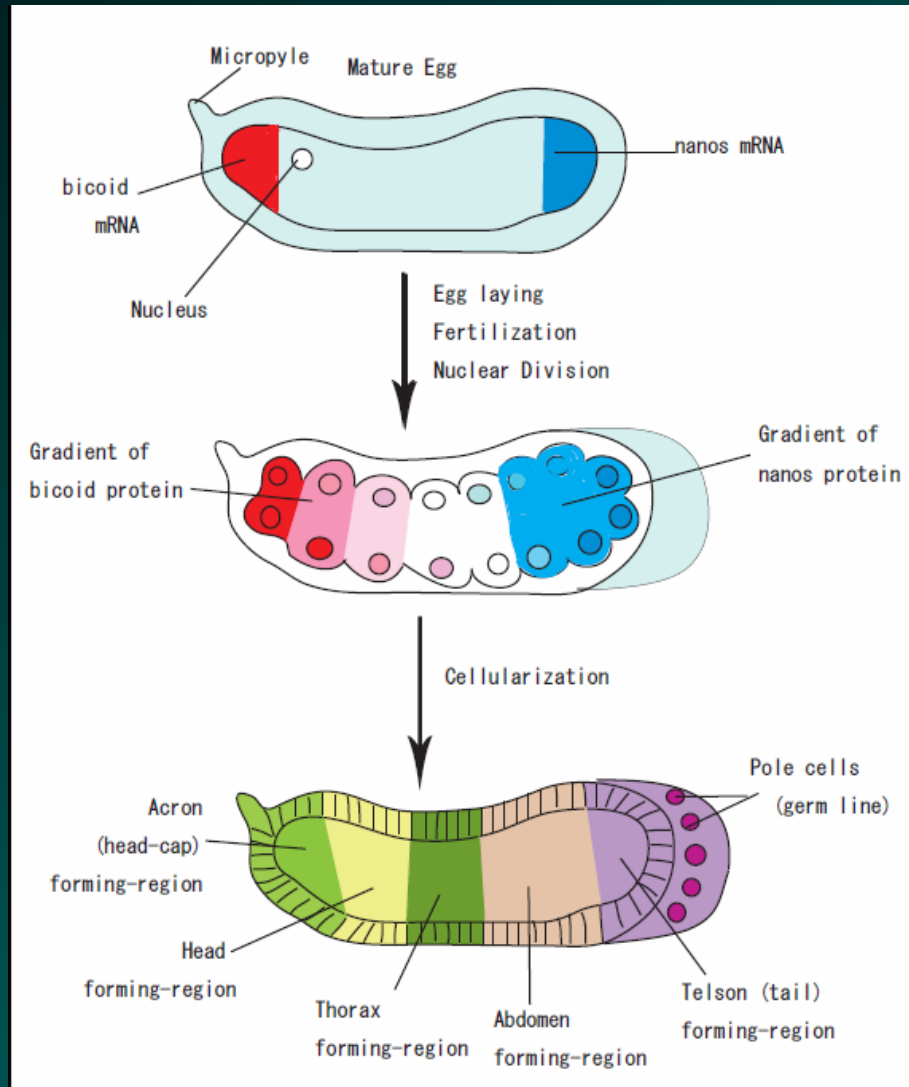
脊椎動物の卵形成



卵は未受精卵のうちに**極性**と**勾配**をもっている。



ショウジョウバエ卵における極性と発生における勾配の変化



発生が進むと極性から勾配が生じ、
その事がまた遺伝子発現と細胞分化につながる。

発生メカニズムの解明に向けて①

方向性

① からだの前後・左右・背腹はいかにして決まるのか。

② 様々な器官や組織の発生に注目する。



個体全体の中において、特定の部分がどのように分化するのか。

全体から部分(各器官や組織づくり)

部分から全体(頭部・胴尾部・個体形成) →

個の統一性

発生メカニズムの解明に向けて②

実験手法

- ① 正常な発生現象の観察(形態変化・遺伝子発現など)。
- ② 様々な因子(タンパク質等)や遺伝子の単離・同定。
- ③ 胚を人為的に操作し、胚の変化からメカニズムを理解する。
 - ・ 顕微手術による胚操作
 - ・ 遺伝子導入, 遺伝子阻害による機能解析 等



手法の簡便さから、古典的な発生生物学では
イモリやカエルが用いられてきた。

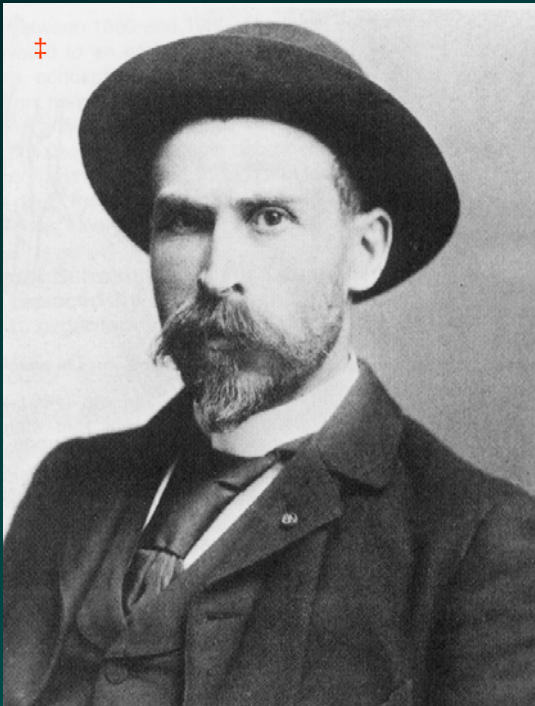
実験発生学の祖 ルー

動物胚（卵）に人手を加え、実証主義的な実験発生学を創始。

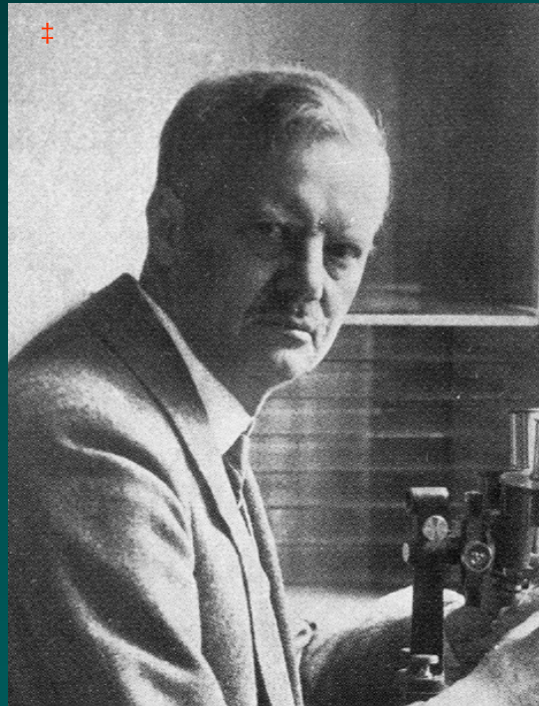
胚誘導の発見者 シュペーマン と マンゴールド

形づくりのセンター（形成体；オーガナイザー）を発見し、
胚発生における「誘導」の存在を最初に確認。

→現代発生生物学の流れを作り出した。



Wilhelm Roux (1850-1924)

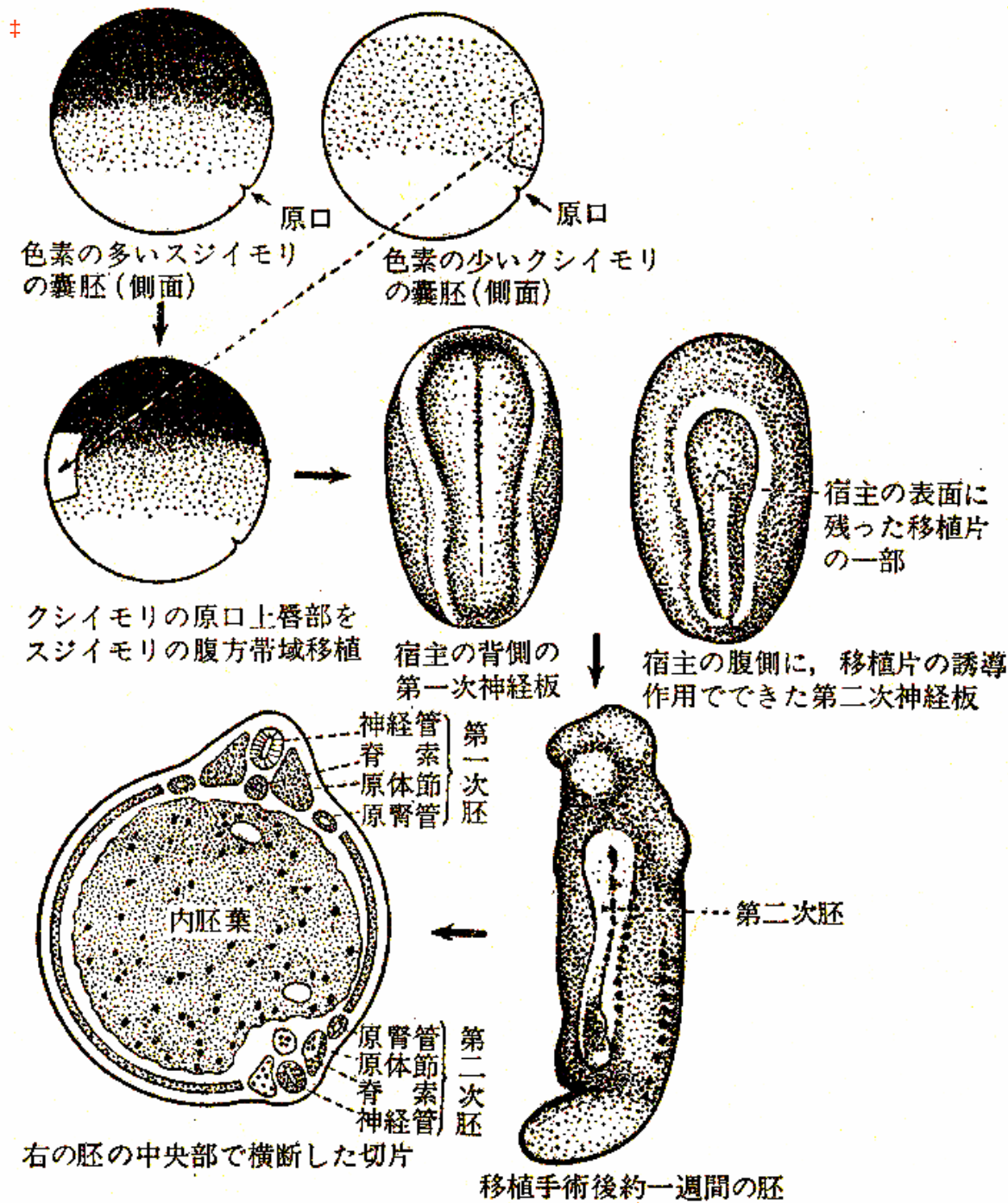


Hans Spemann (1869-1941)



Hilde Mangold (1898-1924)

"Int J Dev Biol, vol 40, No.1, 1996" p10-Fig.2(Klaus Sander), p60-Fig.1 (Viktor Hamburger), p54-Fig.8 (Peter E. Faessler)



1/6.

11.

Num 132.

1881.

hormisang

indig. Darmtumen.

hormisang

faug Darmtumen.

5-8 indig. Darmtumen.

15. parke
12. gopieny
12. m

1/6

4. par obelströgen.

1. i. 2. ind. tumen y viel ifruales sind
Hmispigul groortus. Aber banyg viedes
gumutoll. 3. ventrale indig. impodame faugt
an, pif brütes 3. auten kaler. 2p ganz
aib englantat pibildat.

5

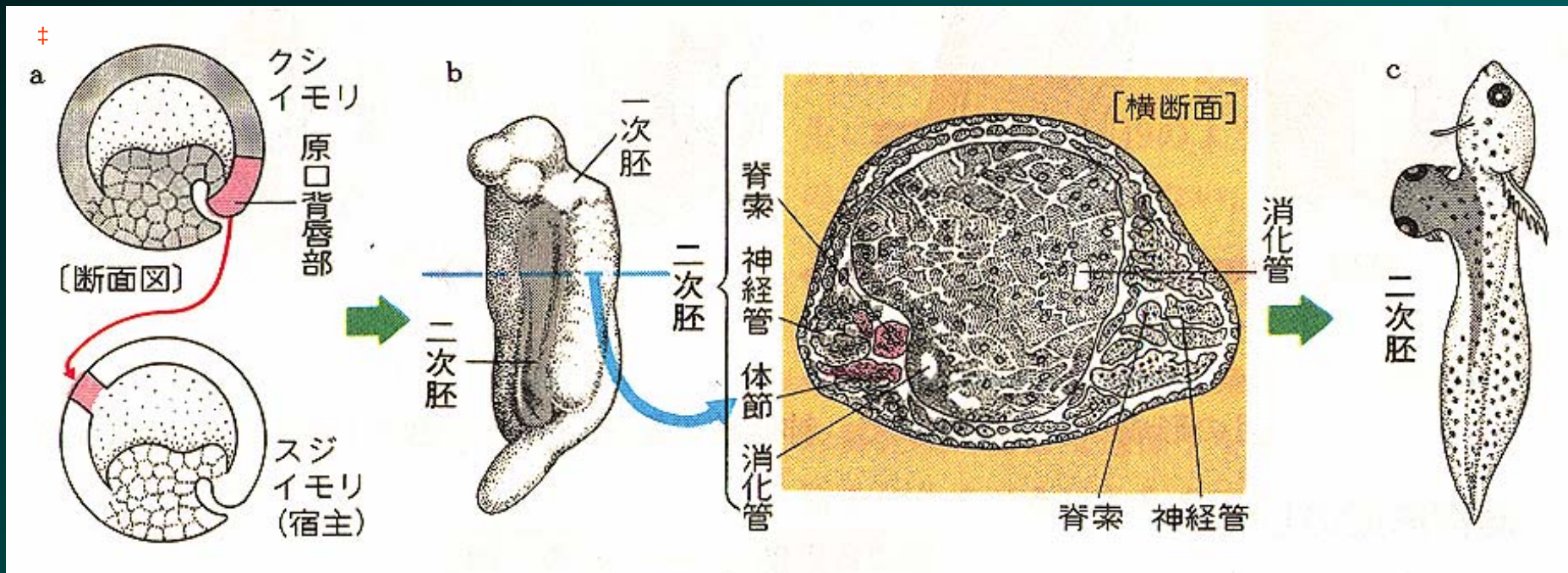
ind. vante.
Dormisang.

topaler
Dormisang



シュペーマンとマンゴルトの実験

— 原口背唇部の移植実験 (1924年)



1924年 シュペーマン・マンゴールドによる形成体発見の衝撃

- ・ 「細胞同士の相互作用による胚発生」という概念を実証。
- ・ 胚操作による実証主義的な発生学の手法の有効性を示した。
- ・ 胚には体づくりを司る中心的な部分があることを実証。



そこで生ずる必然的な疑問

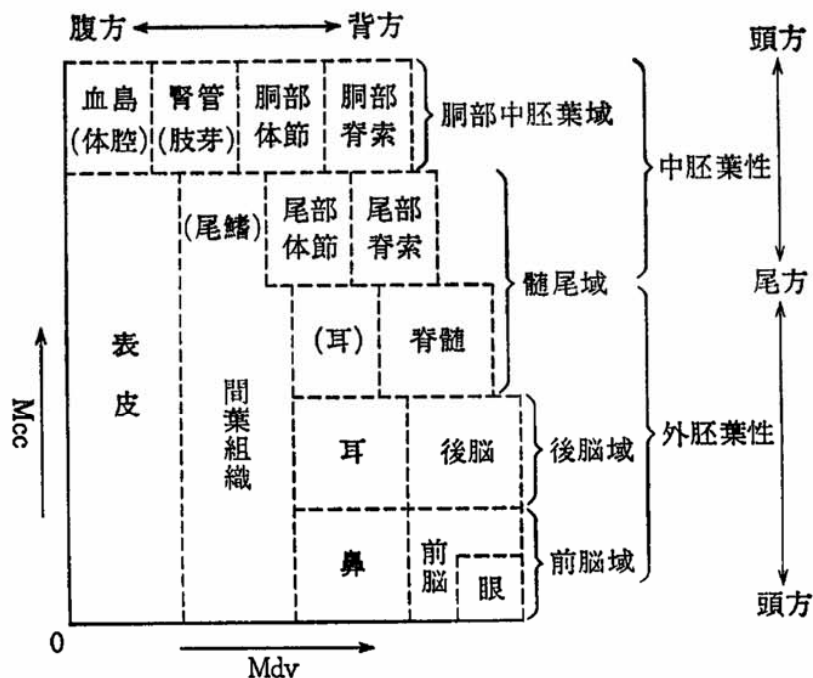
「その相互作用は何に依存しているのか？」



物理化学や生化学の発展に伴う、蛋白質・核酸への注目。
主流は、生命現象を物質の探索によって解明する流れへ。

動物の形づくりにおける誘導因子の濃度勾配説

「重複ポテンシャル理論」

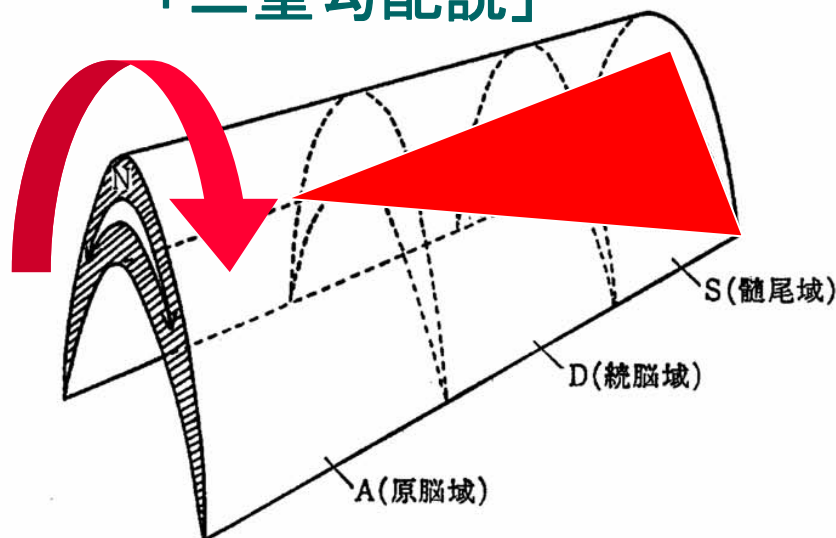


重複ポテンシャル論による Mdv, Mcc が予定外胚葉に働いた際に生ずる各種分化過程の模式図。
(Yamada 1956, a. b.)

Mdv=背腹規定能

Mcc=頭尾規定能

「二重勾配説」



二重勾配説の模式図。M, 中胚葉化活性；N, 神経化活性；A, 頭端部誘導；D, 統脳部誘導；S, 髄尾部誘導。
(Toivonen & Saxén, 1955 より)

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた“各生物の胚発生の様子”を
省略させていただきます。

Fertilized
egg

Time

Blastula
stage

Gastrula
stage

共通のシステム



Embryonic
Stage
(Vivipary
stage)

共通の臓器

Early Development of Vertebrate

Frog
Newt

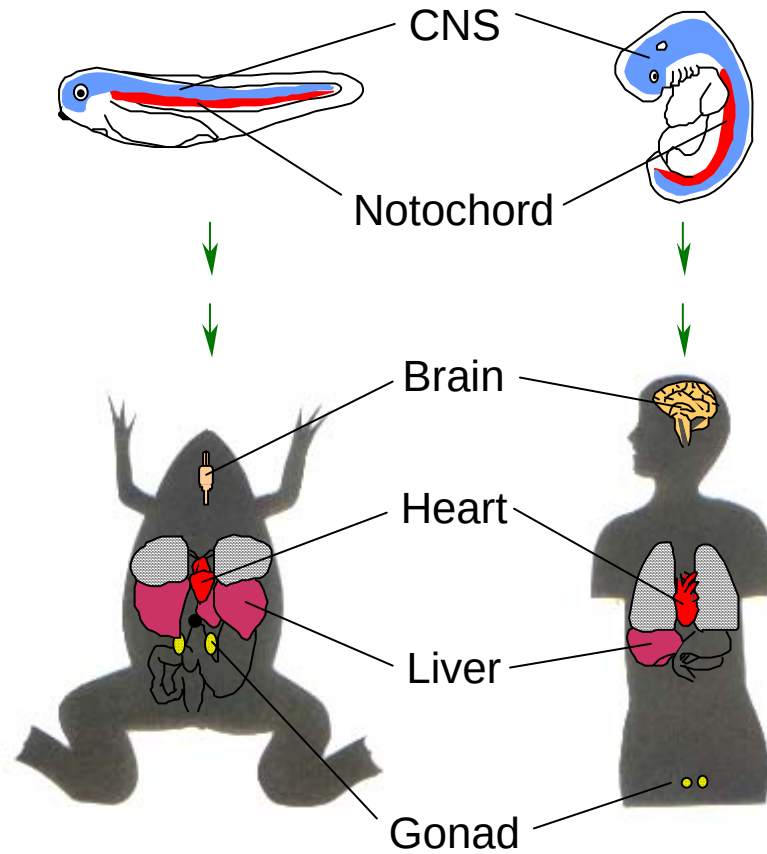


Fertilized
egg

Human

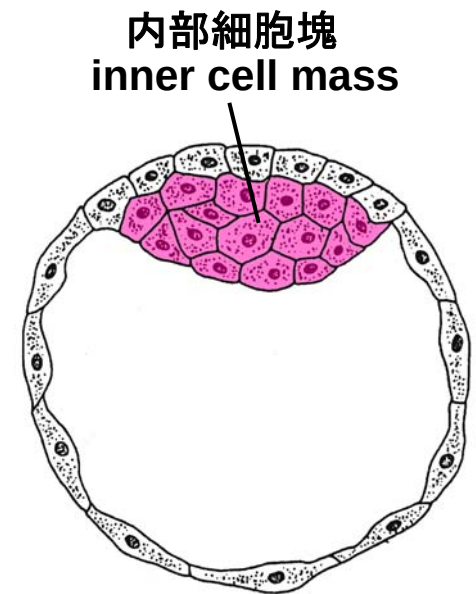
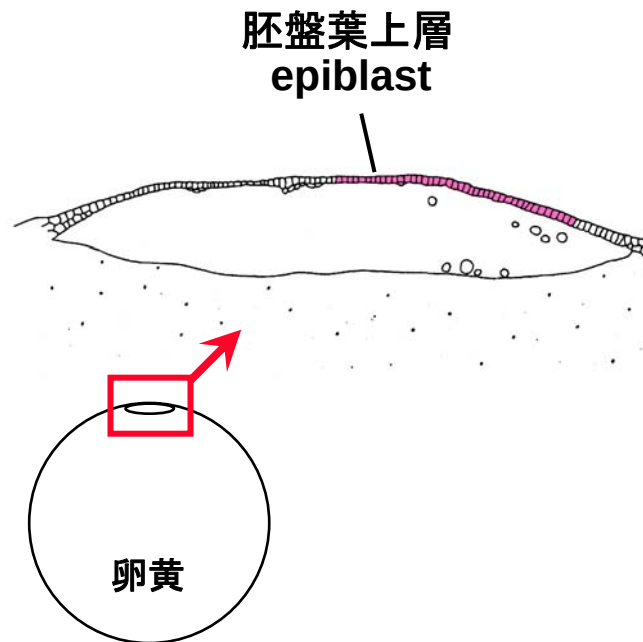
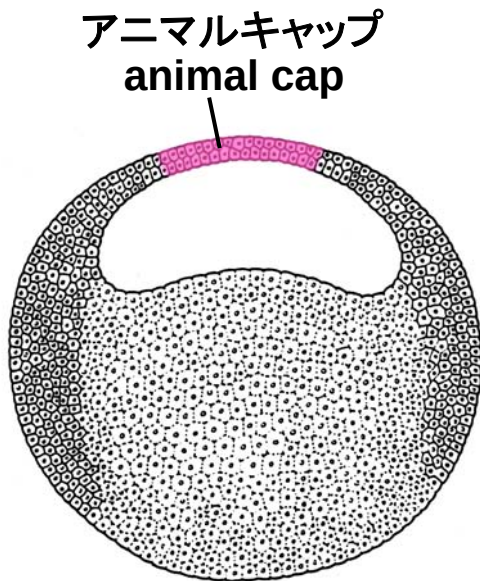


共通のシステム



共通の臓器

脊椎動物胚における多能性幹細胞

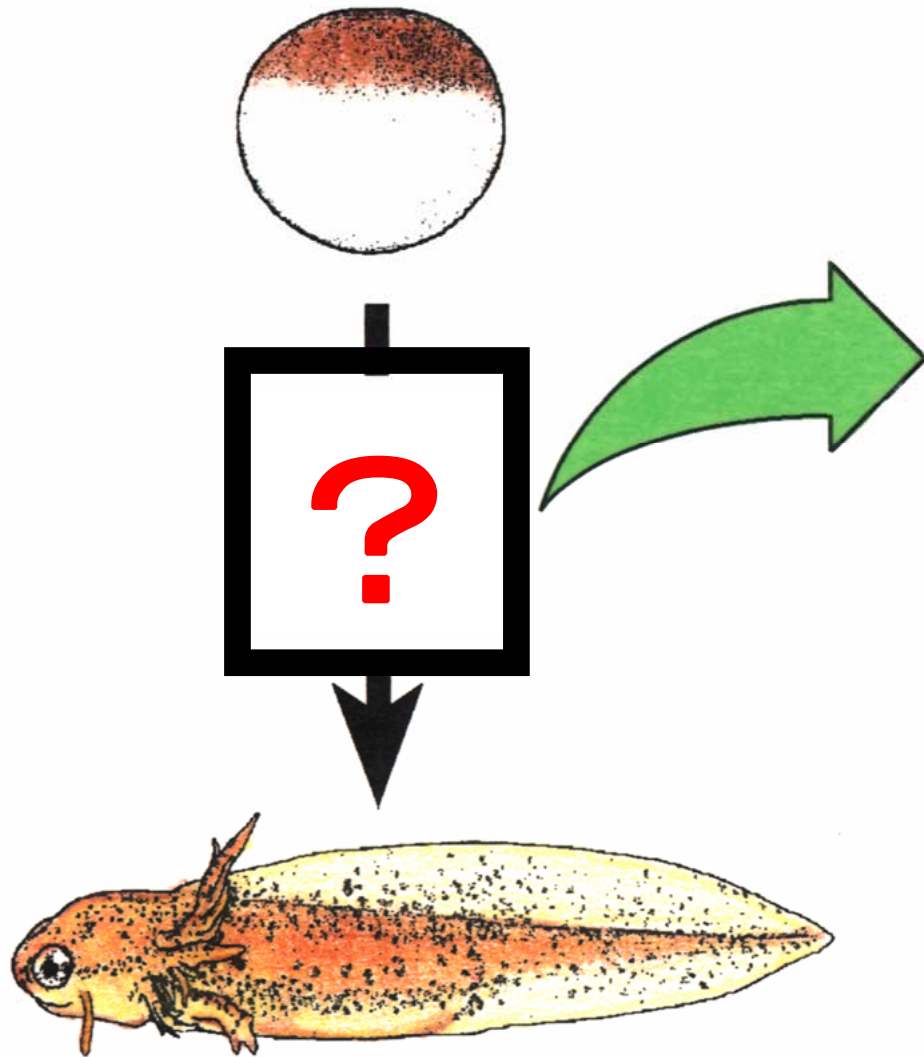


アフリカツメガエル
イモリ
(両生類)

ニワトリ
(鳥類)

ハツカネズミ
ヒト
(哺乳類)

卵からオタマジャクシへの形づくり

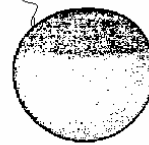


胚誘導
細胞分化
形態形成

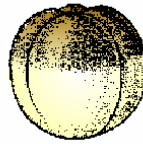
・
・
・
など

両生類の初期発生 と胚誘導

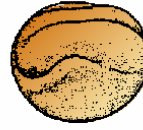
受精



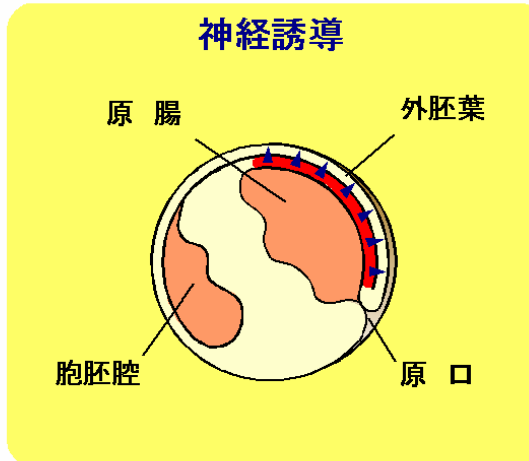
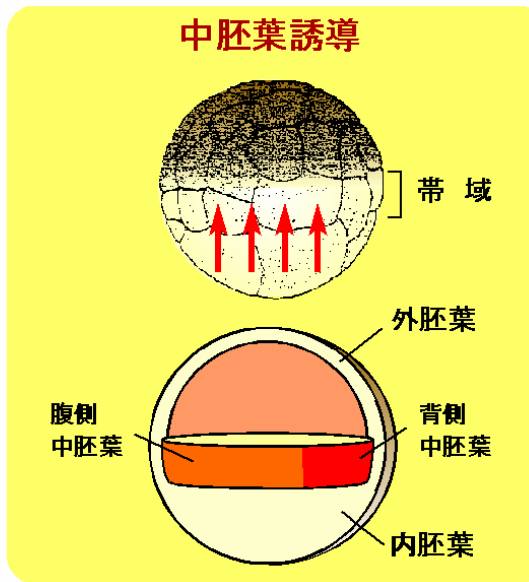
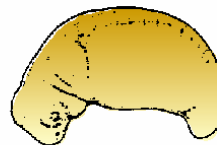
卵割



原腸形成



神経形成

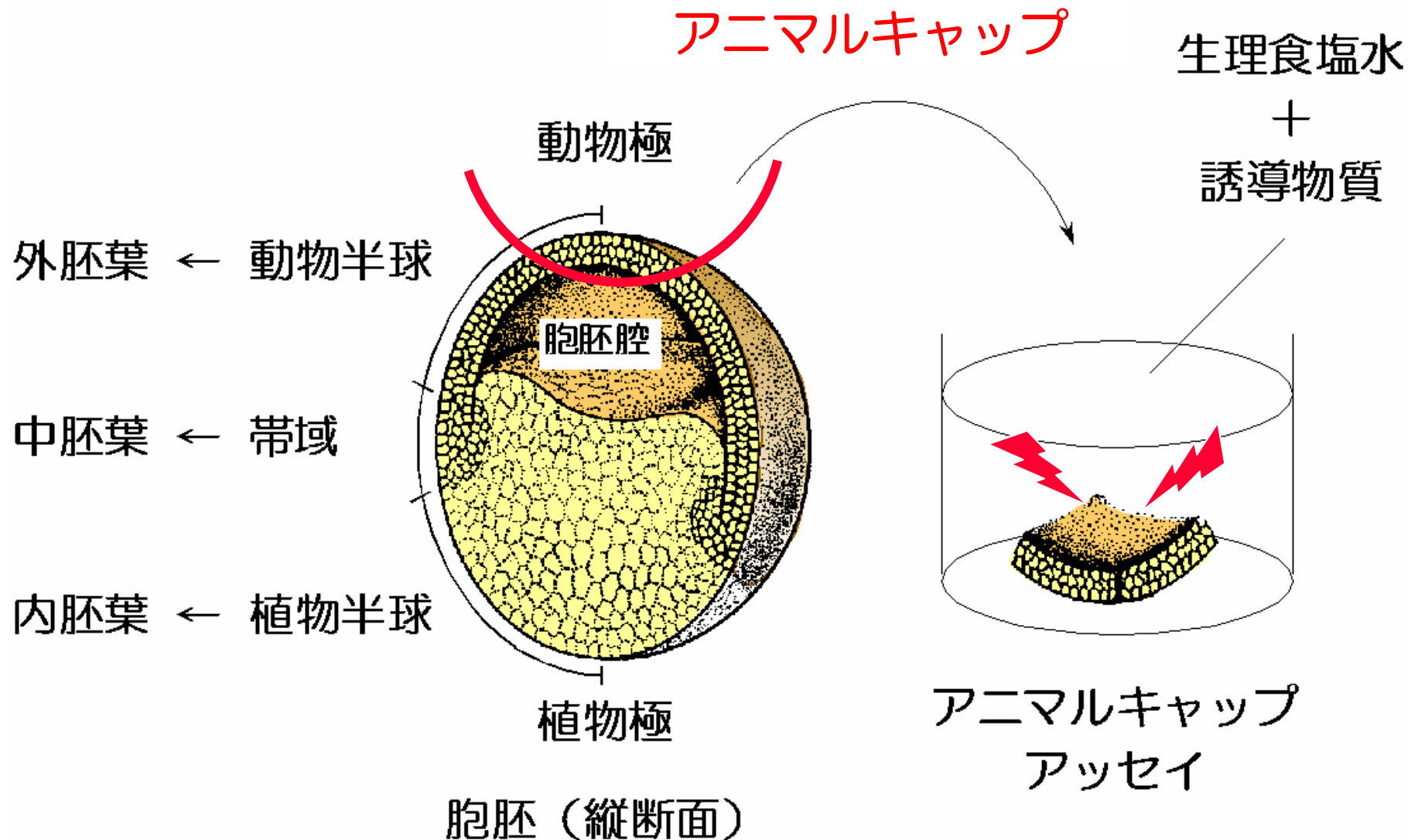


ツメガエル胚の発生

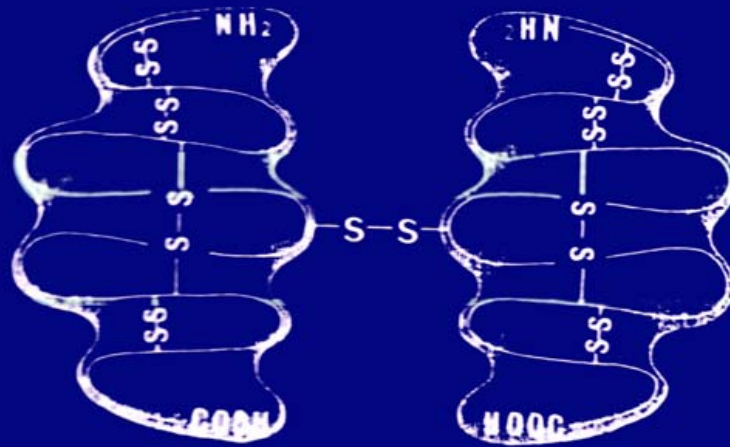


卵割期(植物極側像)から後期神経胚期
左: *Xenopus tropicalis*, 右: *Xenopus laevis*

アニマルカップ・アッセイ



アクチビンAの構造の模式図



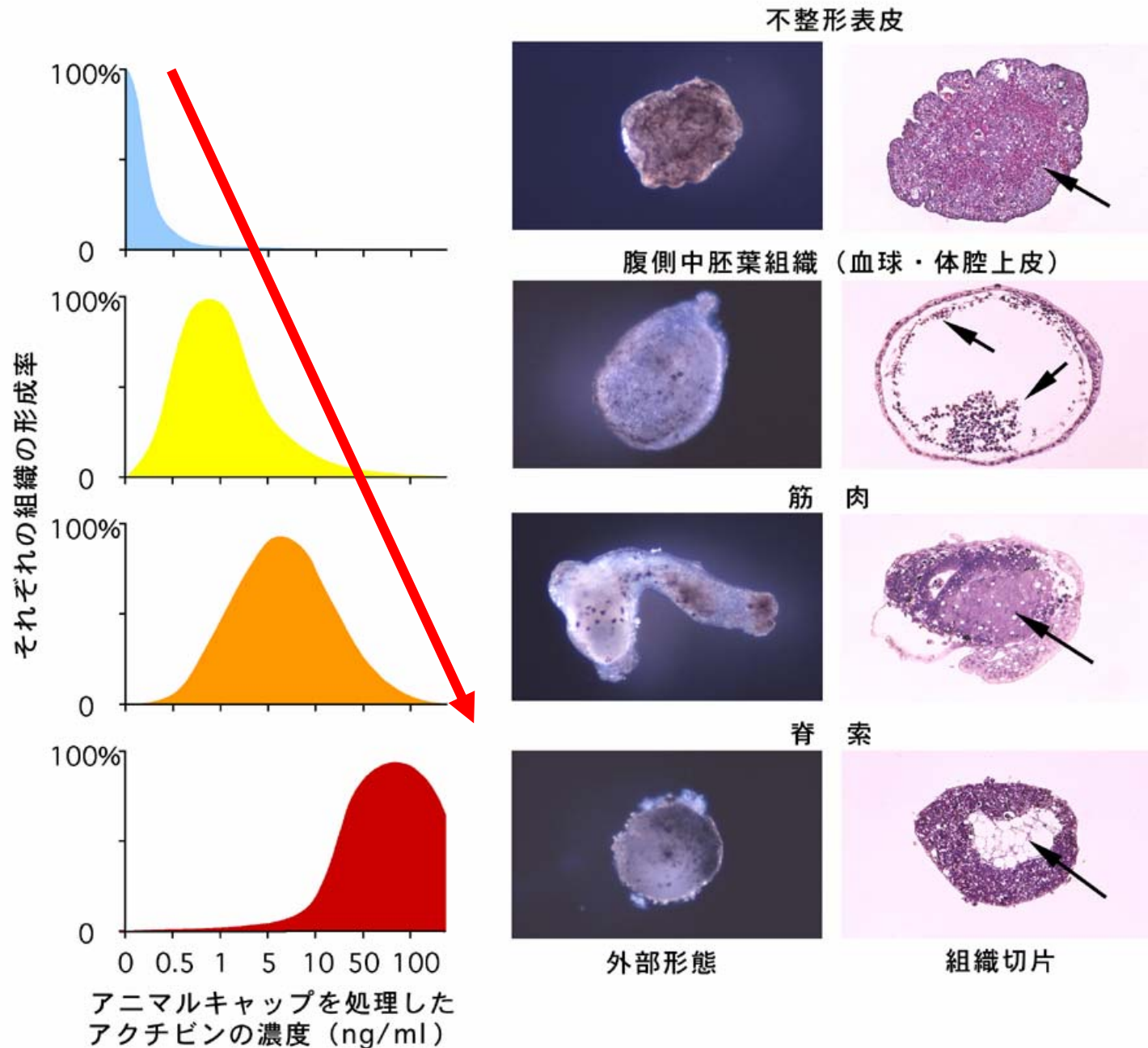
Molecular weight : 25,000 (12,500 X 2)

homodimer

Amino acids : 232 (116 X 2)

SH = 18

アクチビン処理したアニマルキャップの濃度依存的な中胚葉分化



アクチビン処理したアニマルキップの 伸長運動と筋肉分化

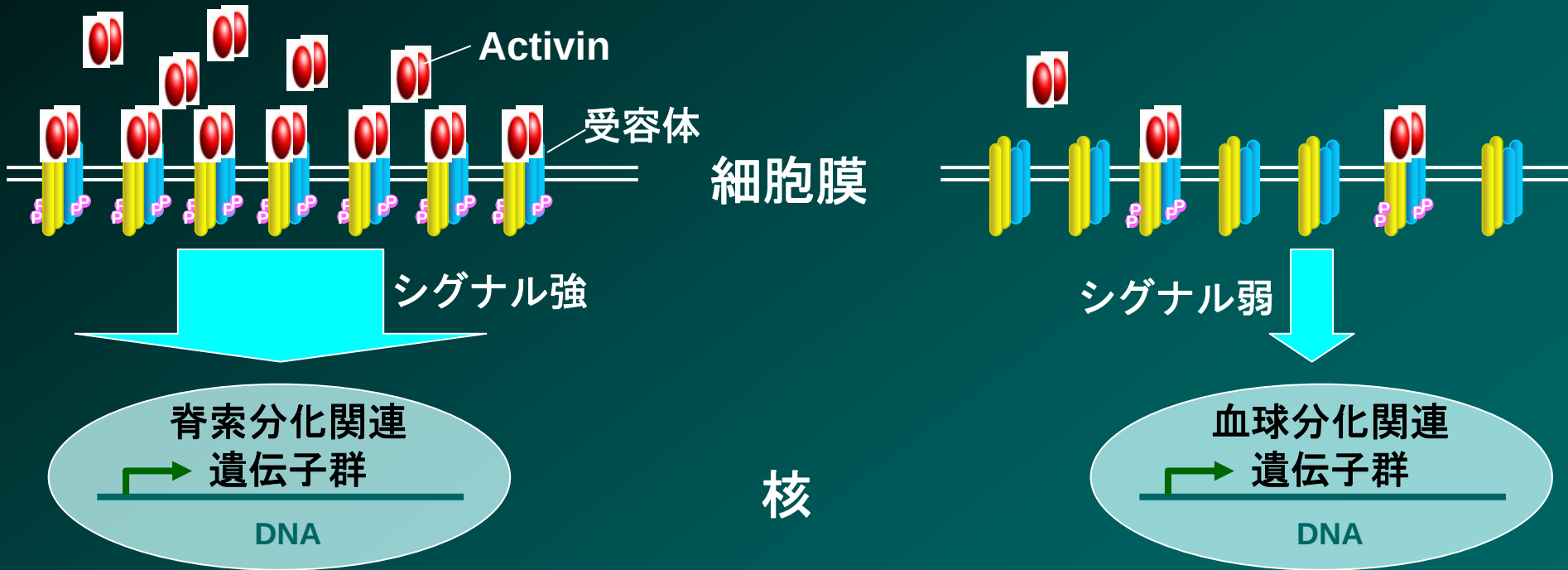


Animal cap

Activin溶液

高濃度で培養

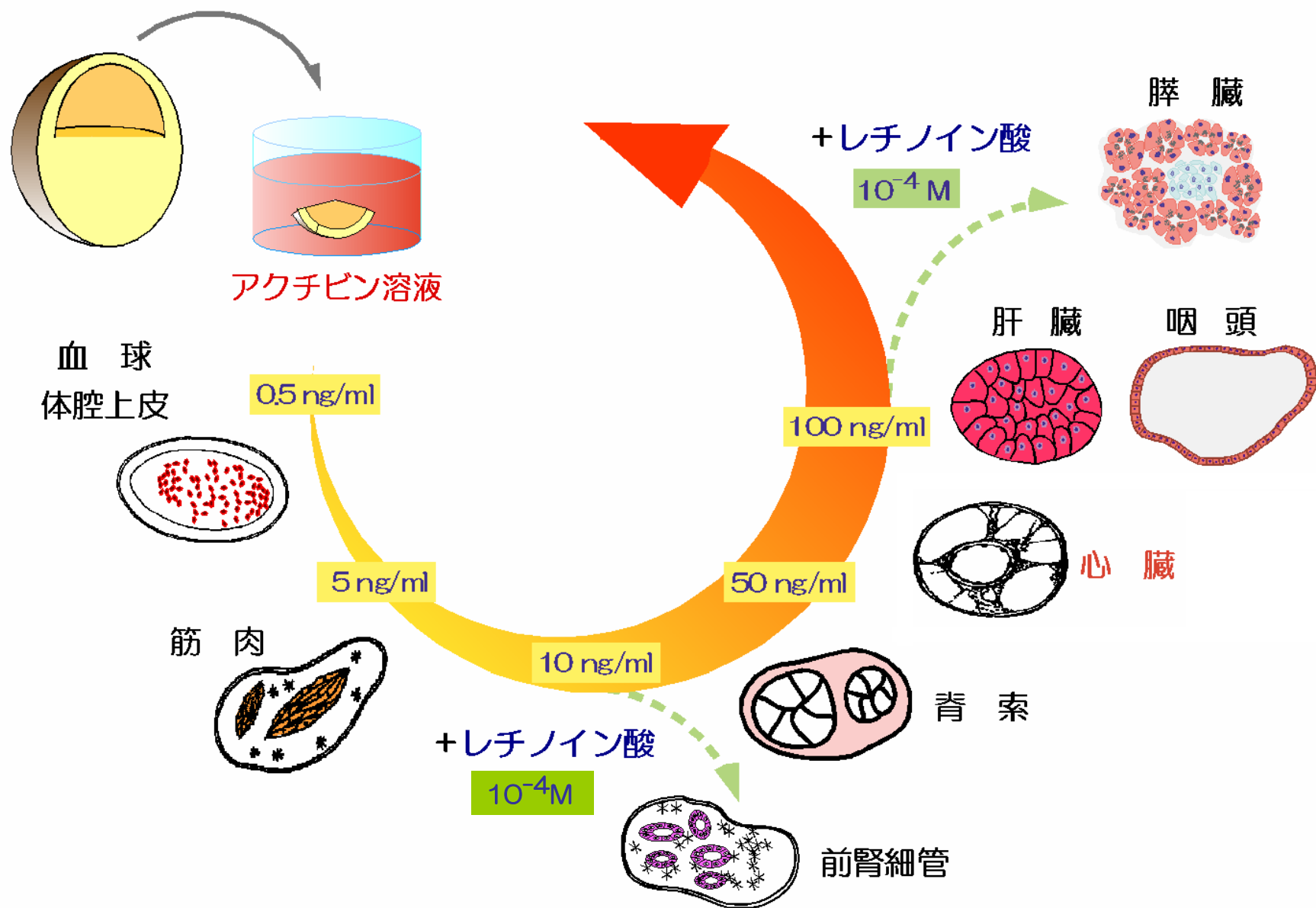
低濃度で培養



Activinの濃度によって
様々な組織を誘導できる



アクチビン処理したアニマルキャップから生じるおもな組織と器官

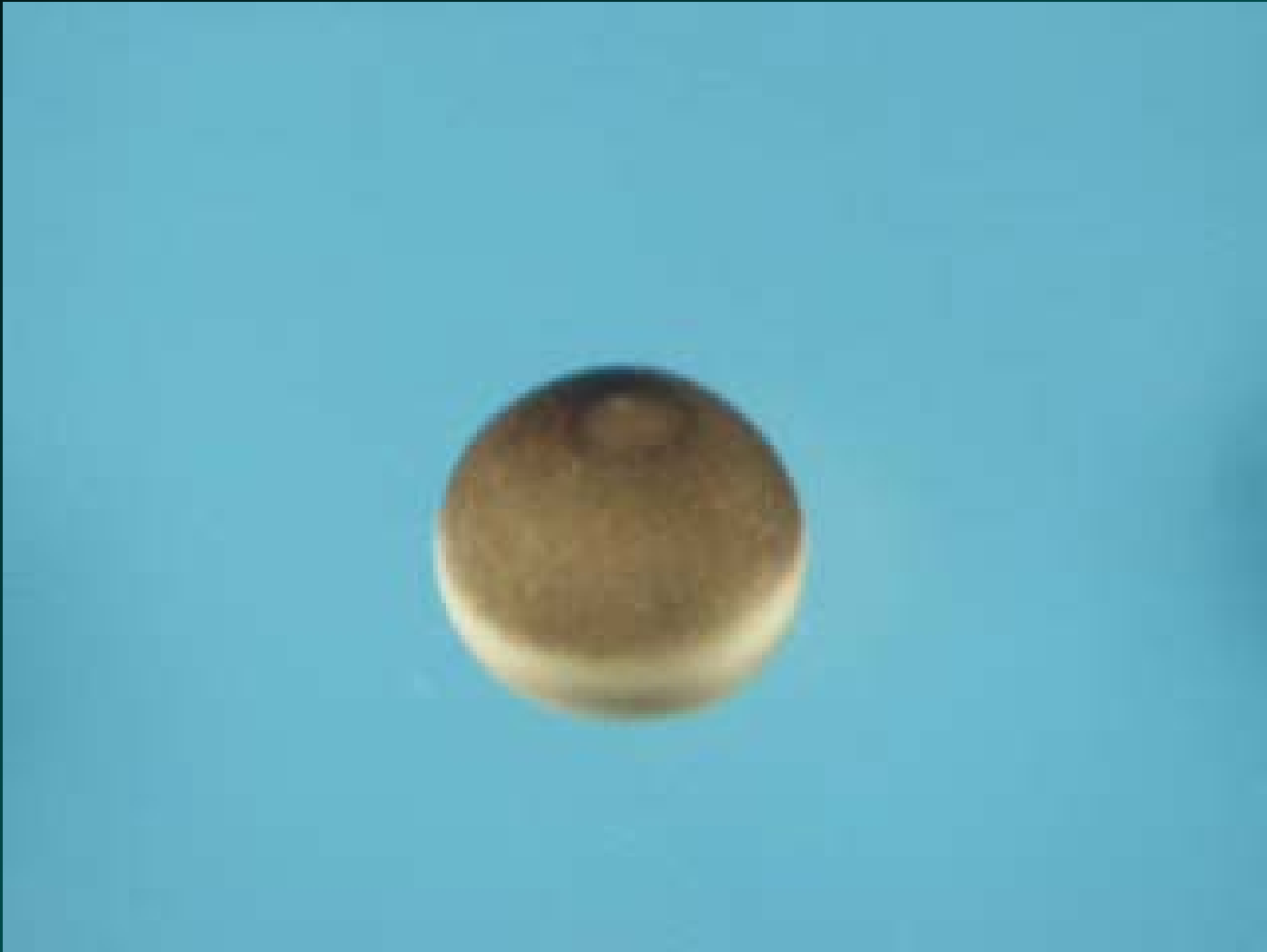


① からだの前後・左右・背腹は いかにして決まるのか。

例1: 精子の侵入によって背腹軸が決まる

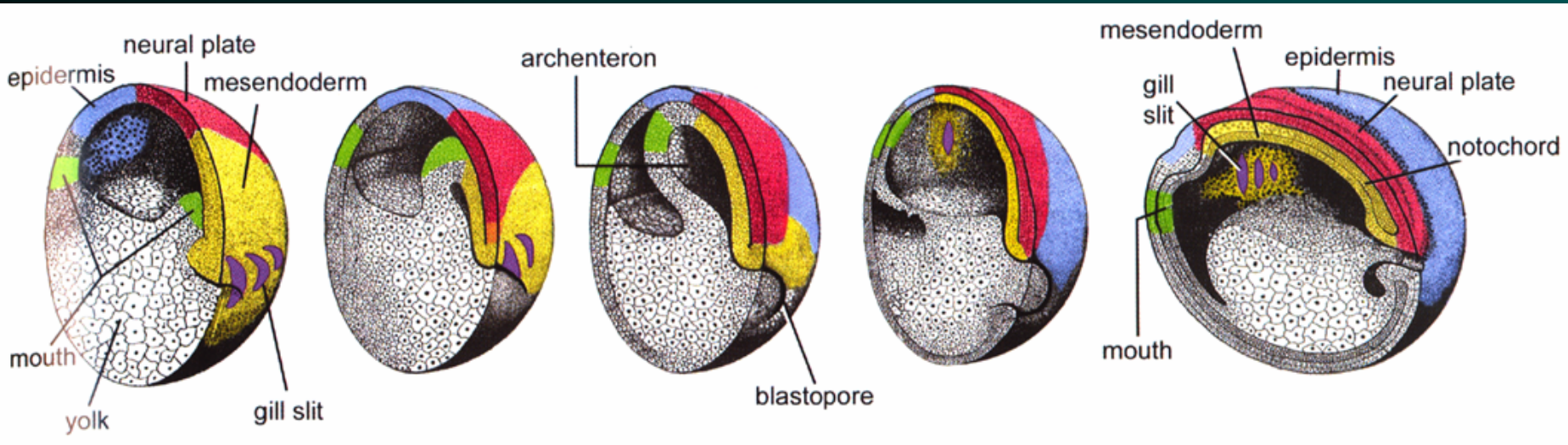
例2: 頭尾軸, 背腹軸及び左右軸の形成

アフリカツメガエル *Xenopus laevis* 受精卵の卵割

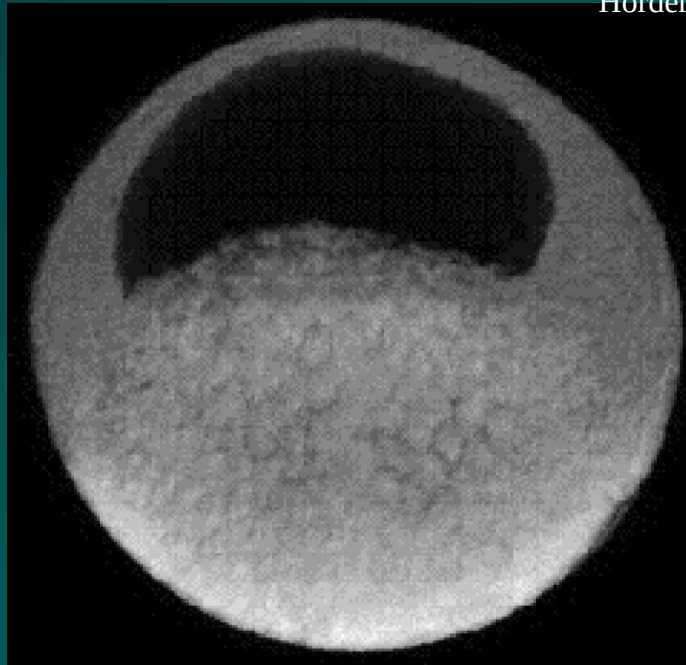


動物極側からの像(1細胞期～128細胞期まで)

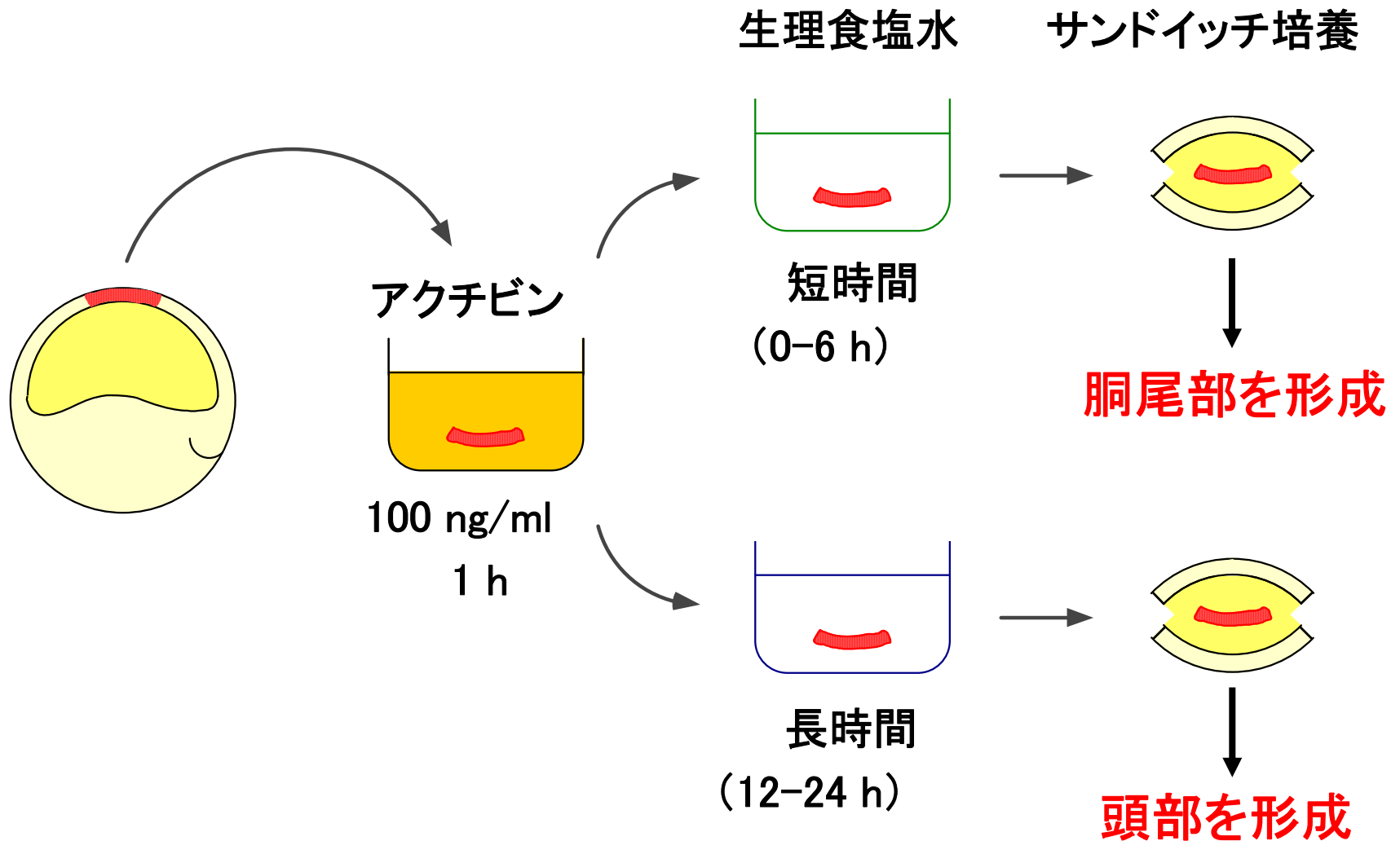
ツメガエル胚の原腸陥入運動



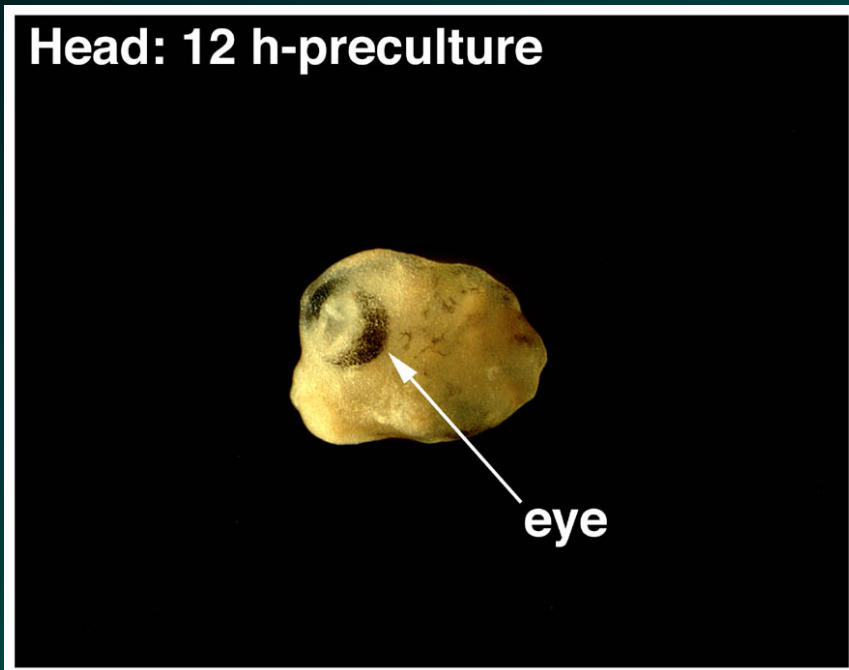
Horder TJ. Int J Dev Biol, vol 45, p105-Fig.3, 2001



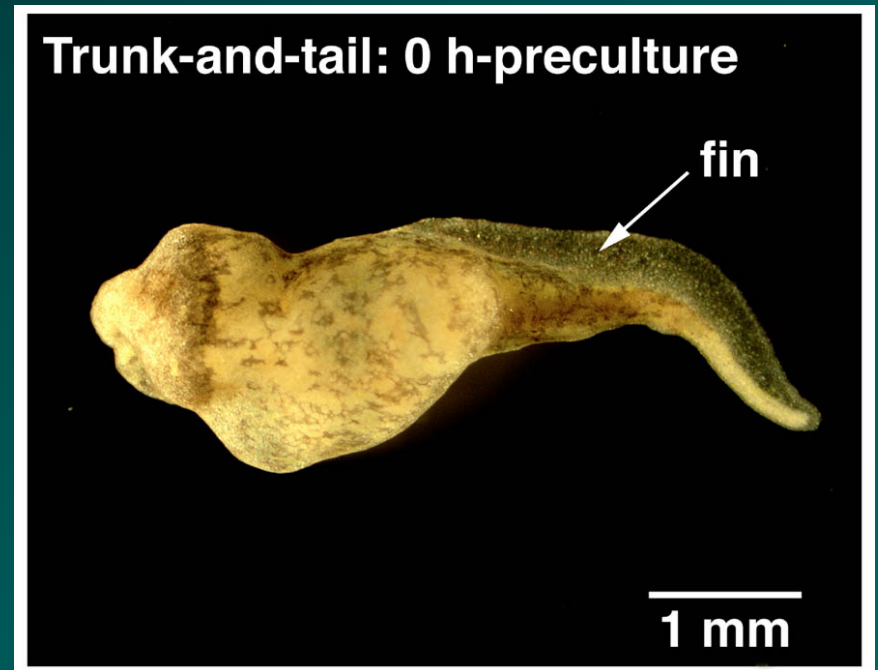
試験管内で幼生の頭部と胴尾部をつくり分ける実験系



ツメガエル未分化細胞から人工的に誘導した 頭部構造と胴尾部構造



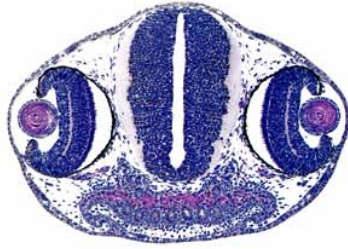
頭部構造



胴尾部構造

組織切片図

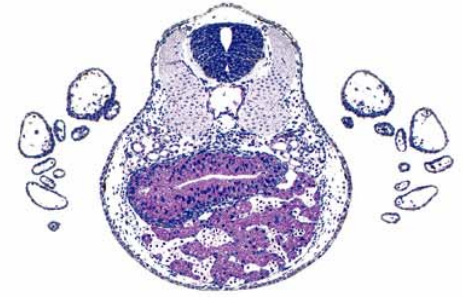
正常胚



頭部

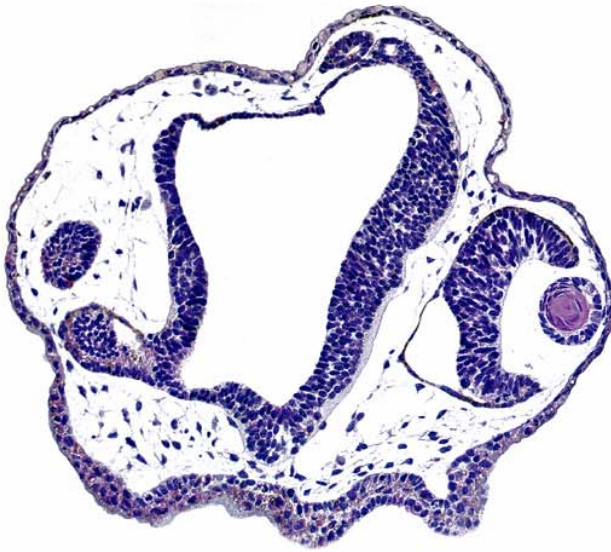


胴部

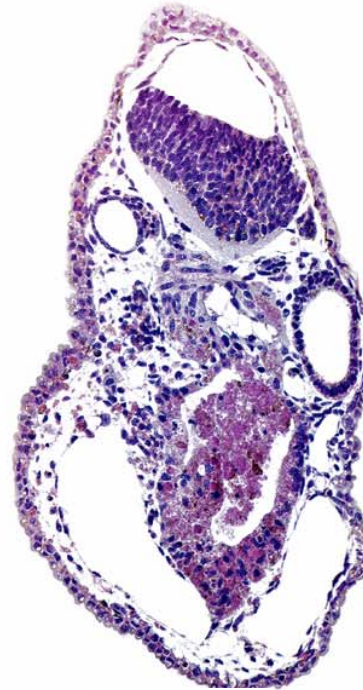


尾部

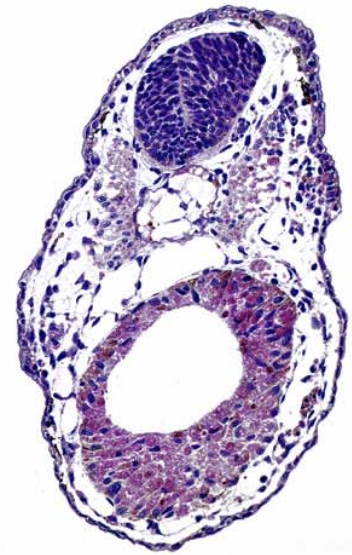
サンドウィッチ外植体



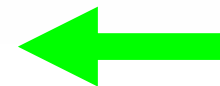
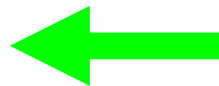
頭部



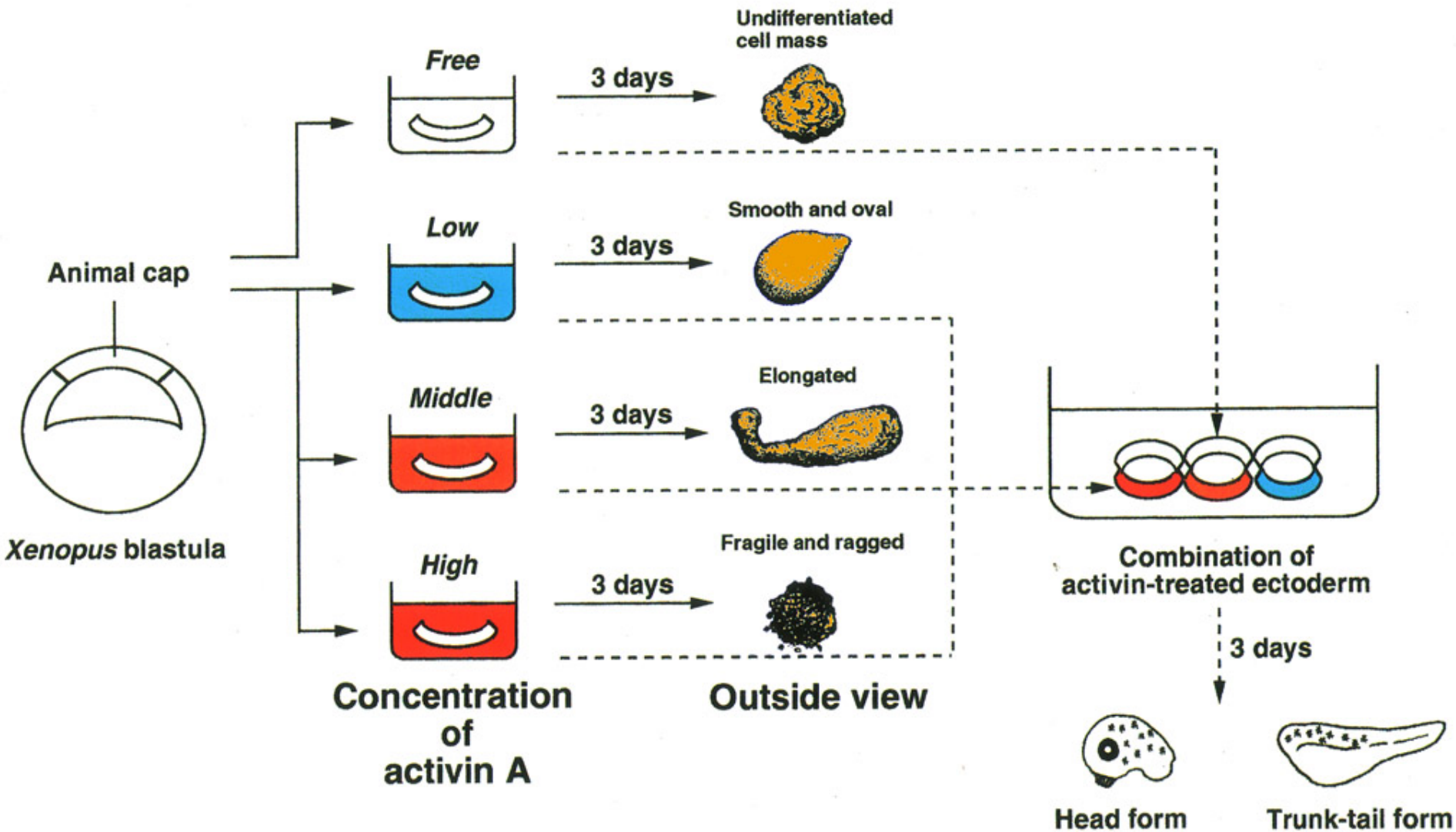
胴部



尾部



人工的なアクチビンの勾配による形作りの再現

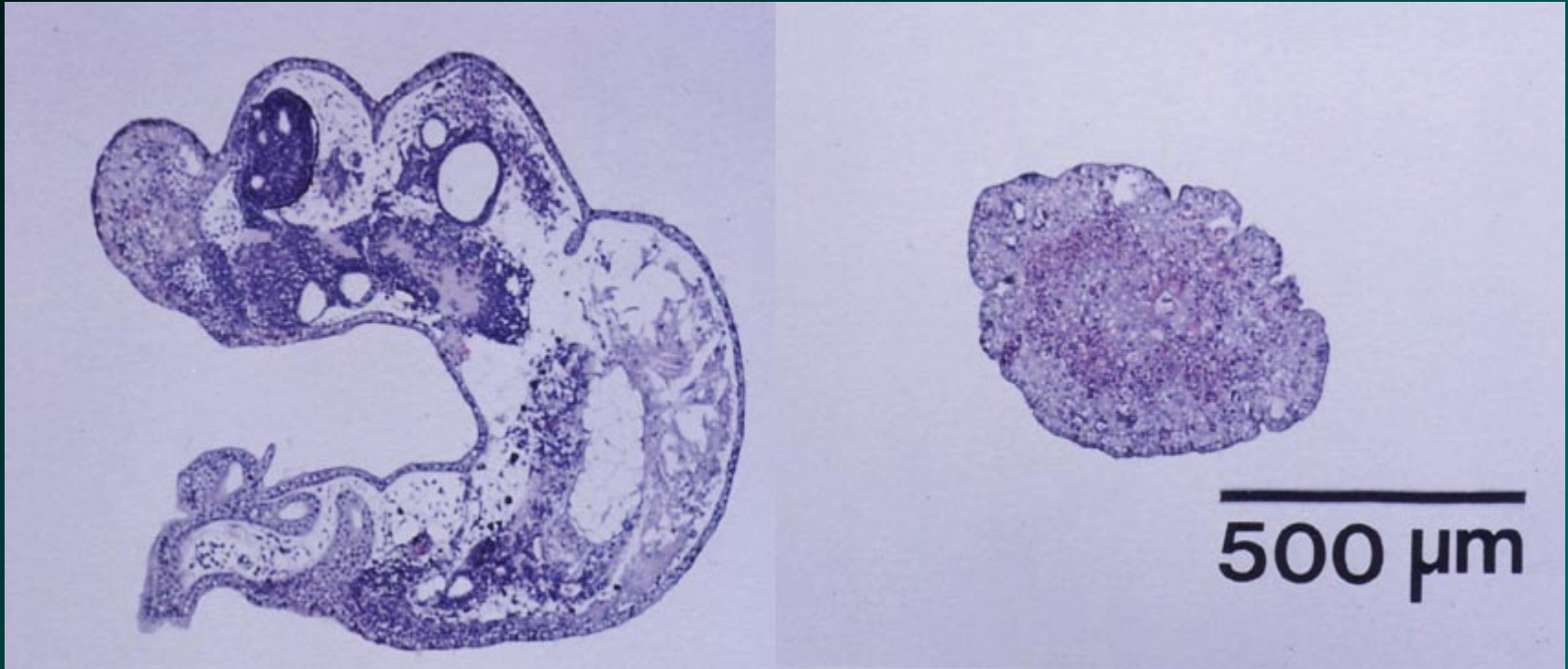


人工的なアクチビンの勾配による形作りの再現



人為的に誘導したオタマジャクシ様構造の外形

人工的なアクチビンの勾配による形作りの再現



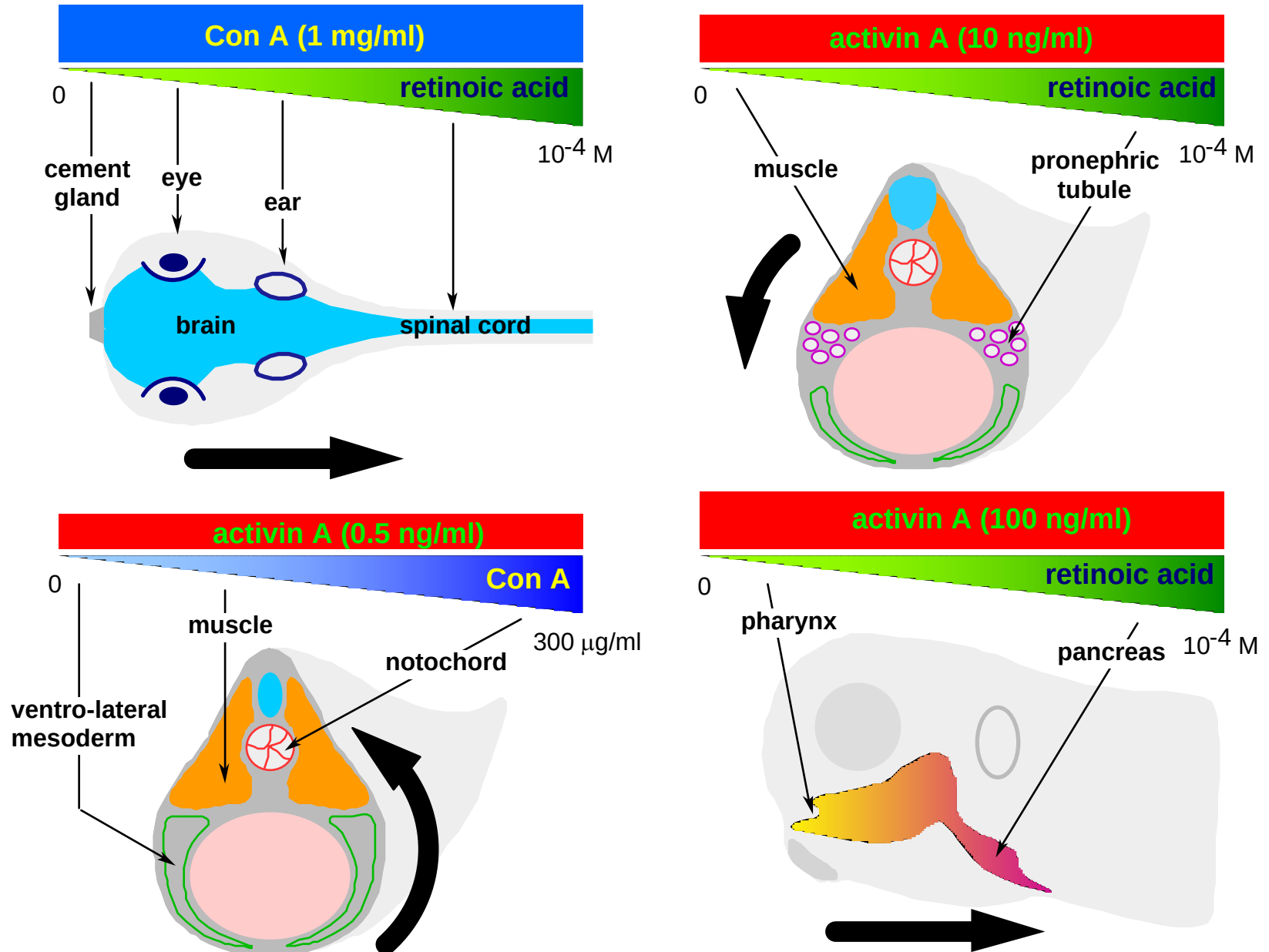
人為的に誘導したオタマジャクシ様
構造の組織切片像

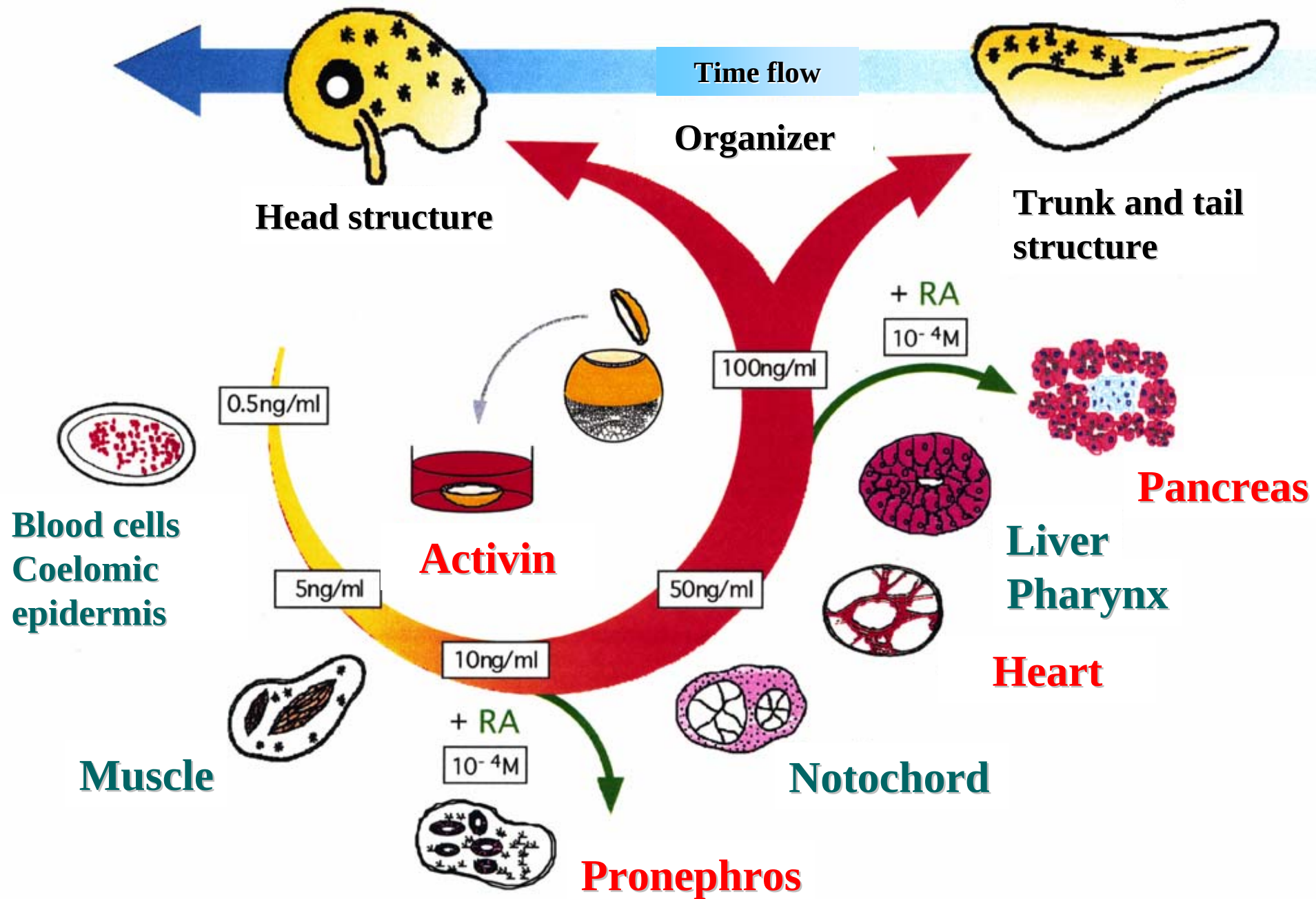


アクチビン未処理の細胞塊(対照)

脊索,筋肉,眼,脳,腸管等ほとんどの器官・組織が形成されている。

Control of fundamental body plan by activin A, Con A and retinoic acid

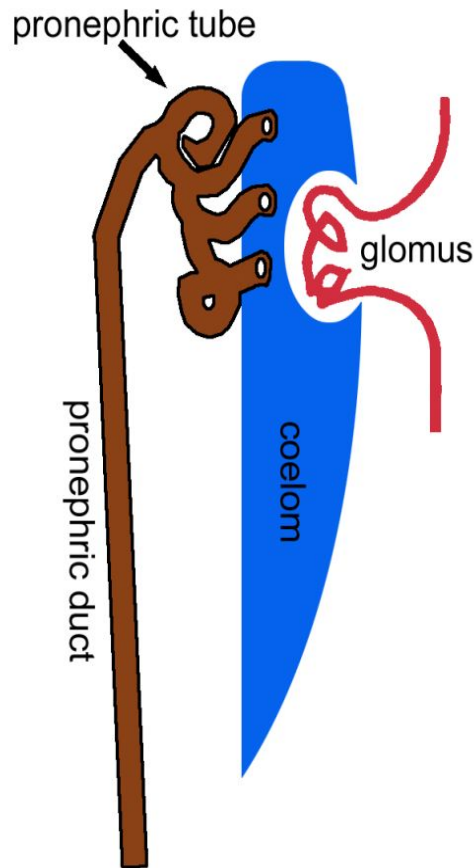




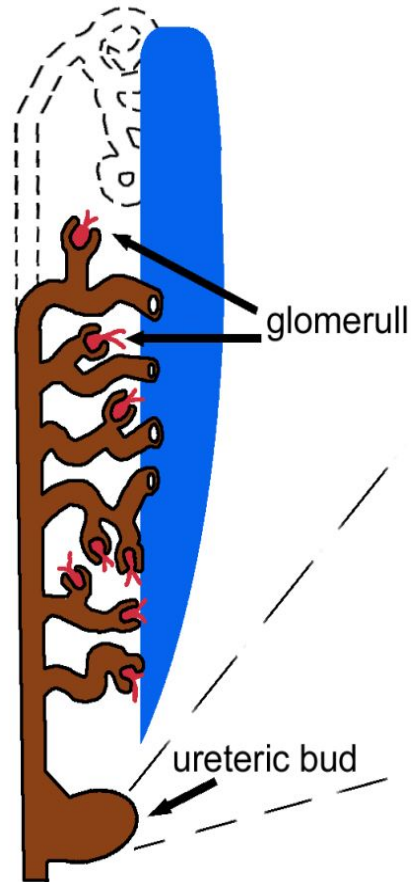
② 様々な器官や組織の発生に注目する

腎臓を用いた器官形成研究の一例

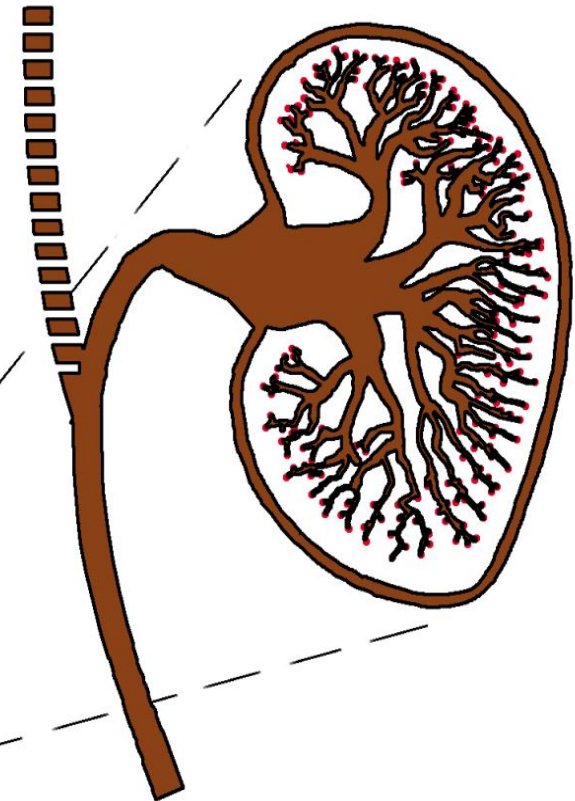
腎臓の発生



前腎
(ネフロン1個)
オタマジャクシ

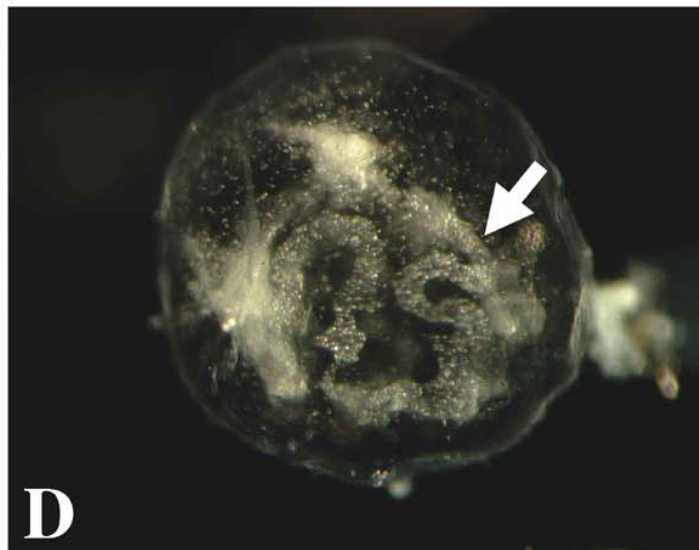
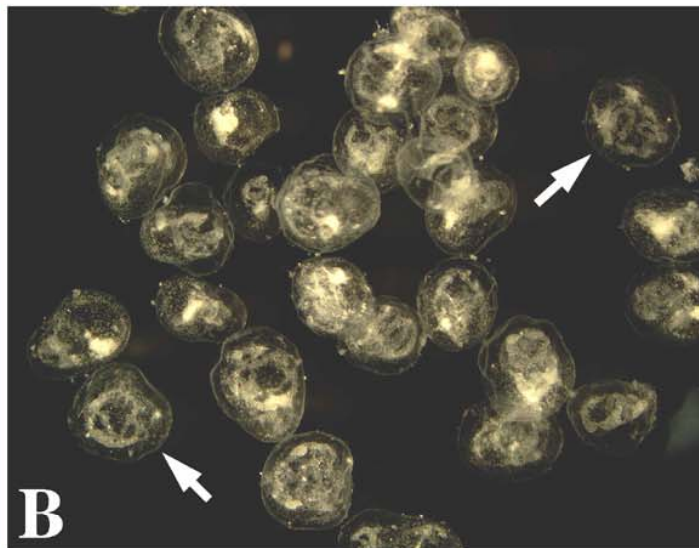
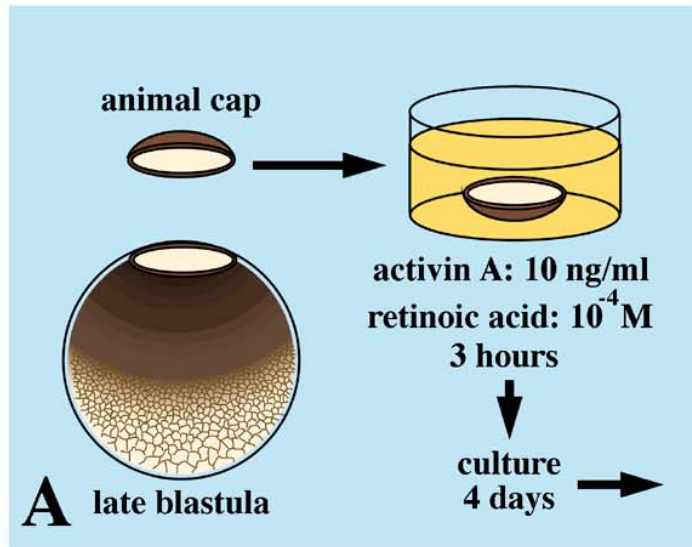


中腎
(ネフロン約30個)
成体のカエル

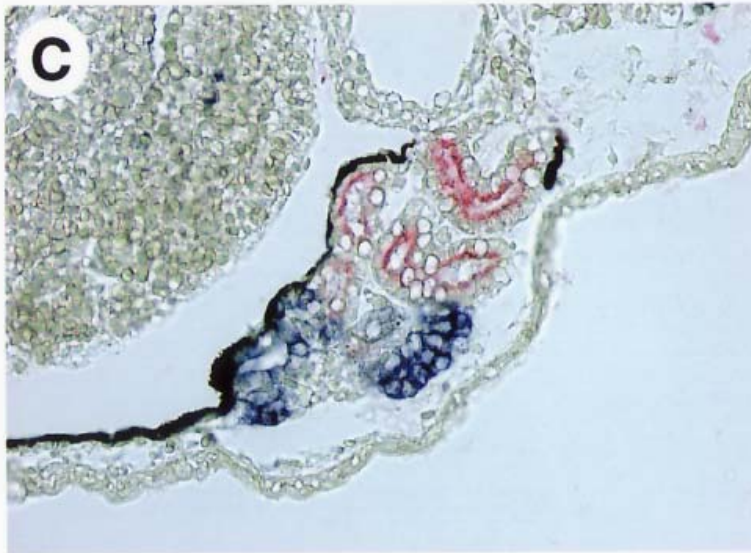
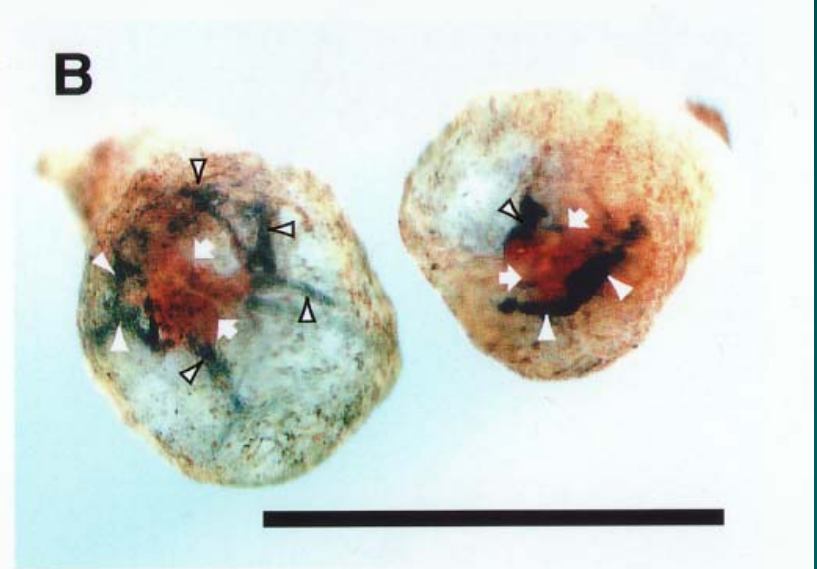
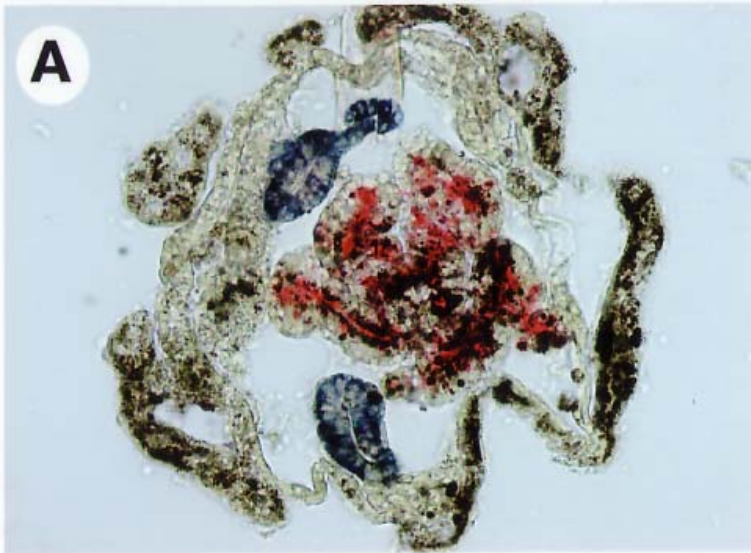


後腎
(ネフロン約100万個)
ヒトなど

アニマルキャップからの試験管内での前腎形成

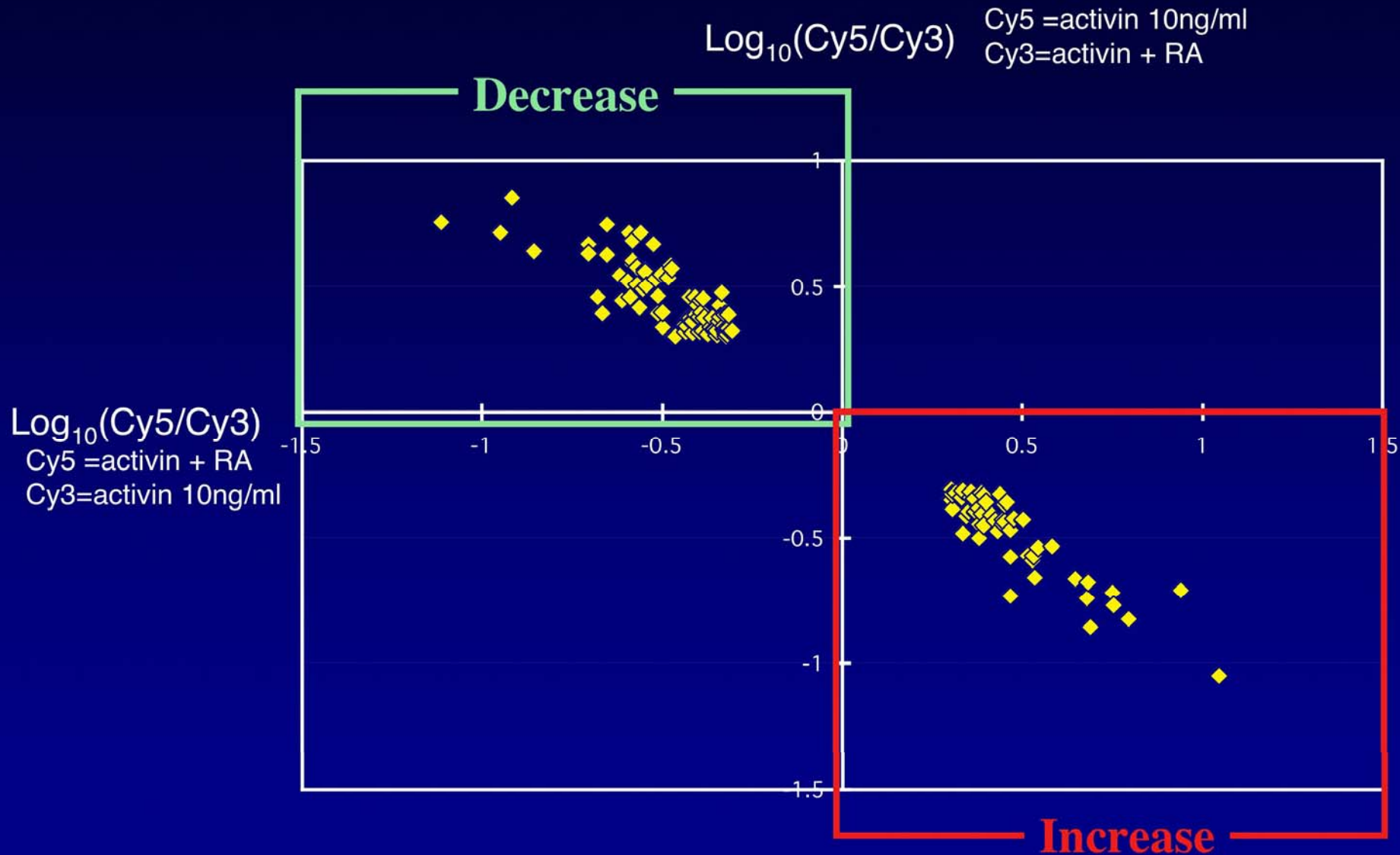


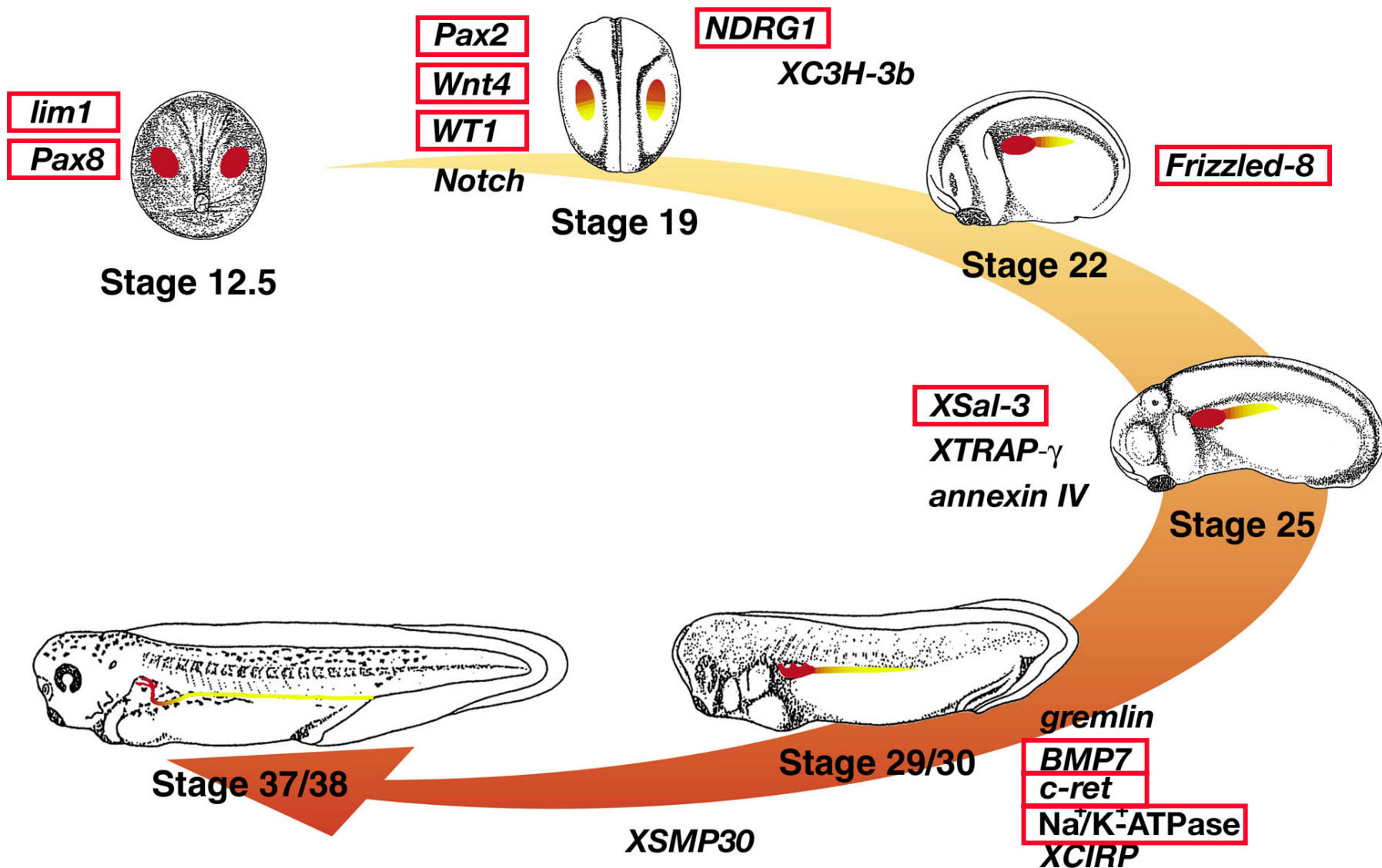
前腎構造の試験管内 (A+B) と正常胚 (C+D)での形成



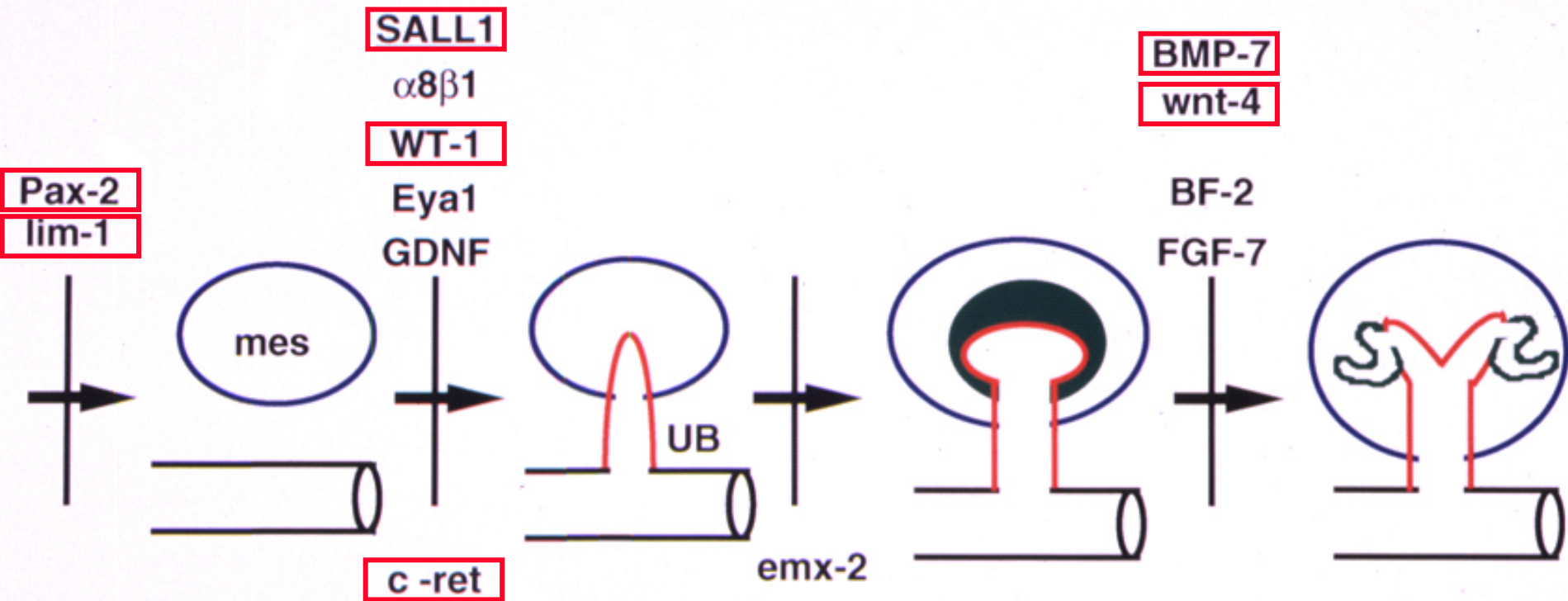
The Result of DNA Microarray Analysis of Pronephros

(*In Vitro*-Induced Pronephros of *Xenopus laevis*)



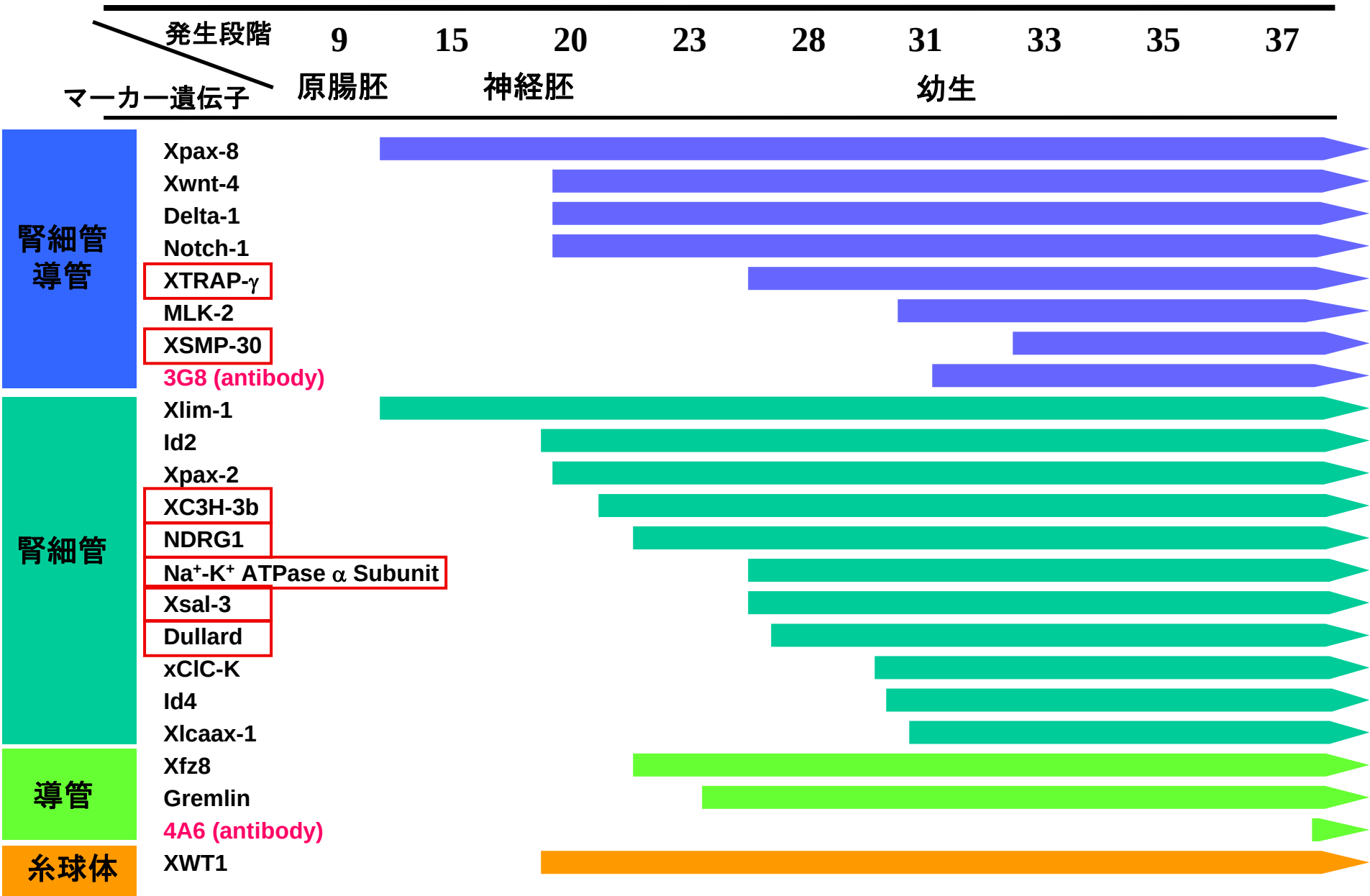


両生類（カエル）の腎臓発生と遺伝子発現



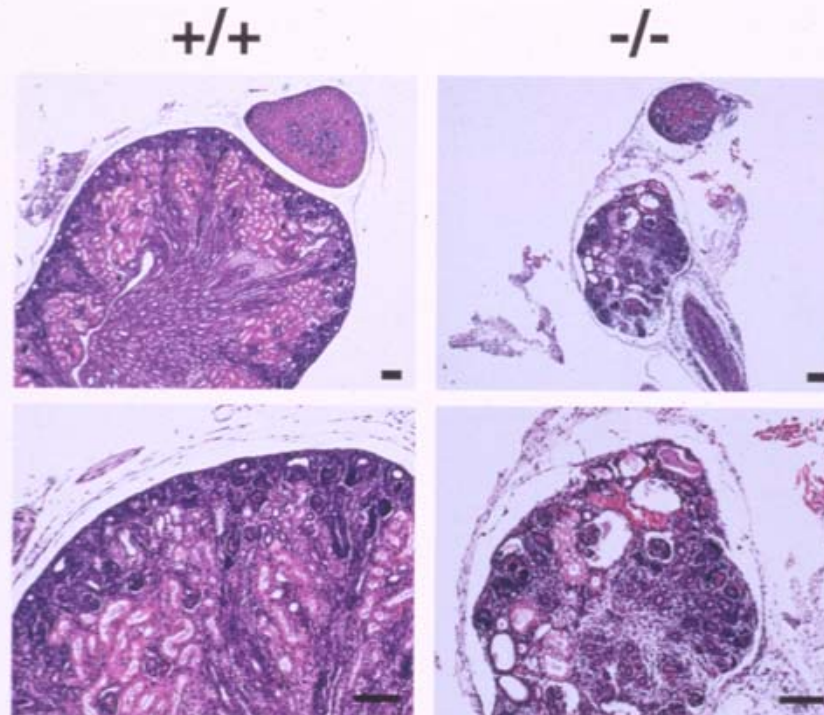
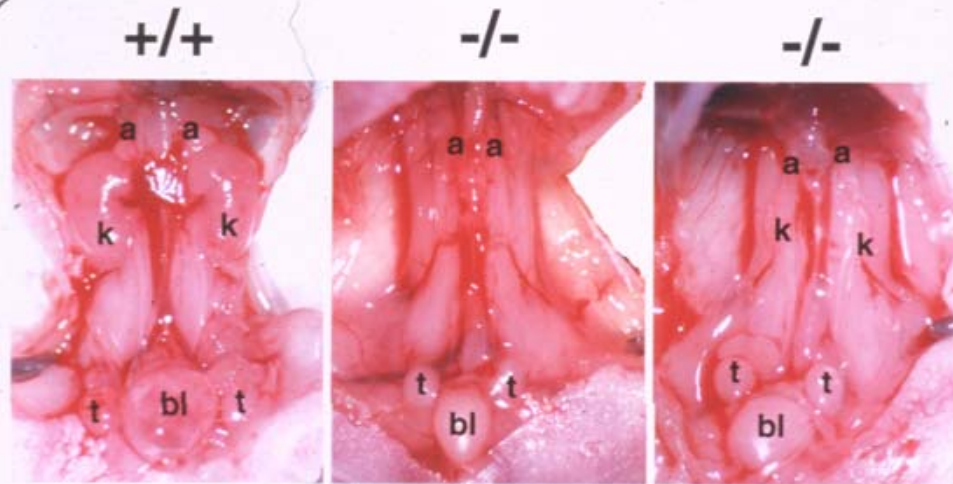
哺乳類（ヒト・マウス）の腎臓発生と遺伝子発現

腎臓形成過程で発現する遺伝子群



†

マウス胎児の腎臓



腎臓発生と遺伝子との関係の例

カエルの腎臓形成に必要なSALLという遺伝子はマウスではknockout(機能阻害)すると腎臓が欠失する。

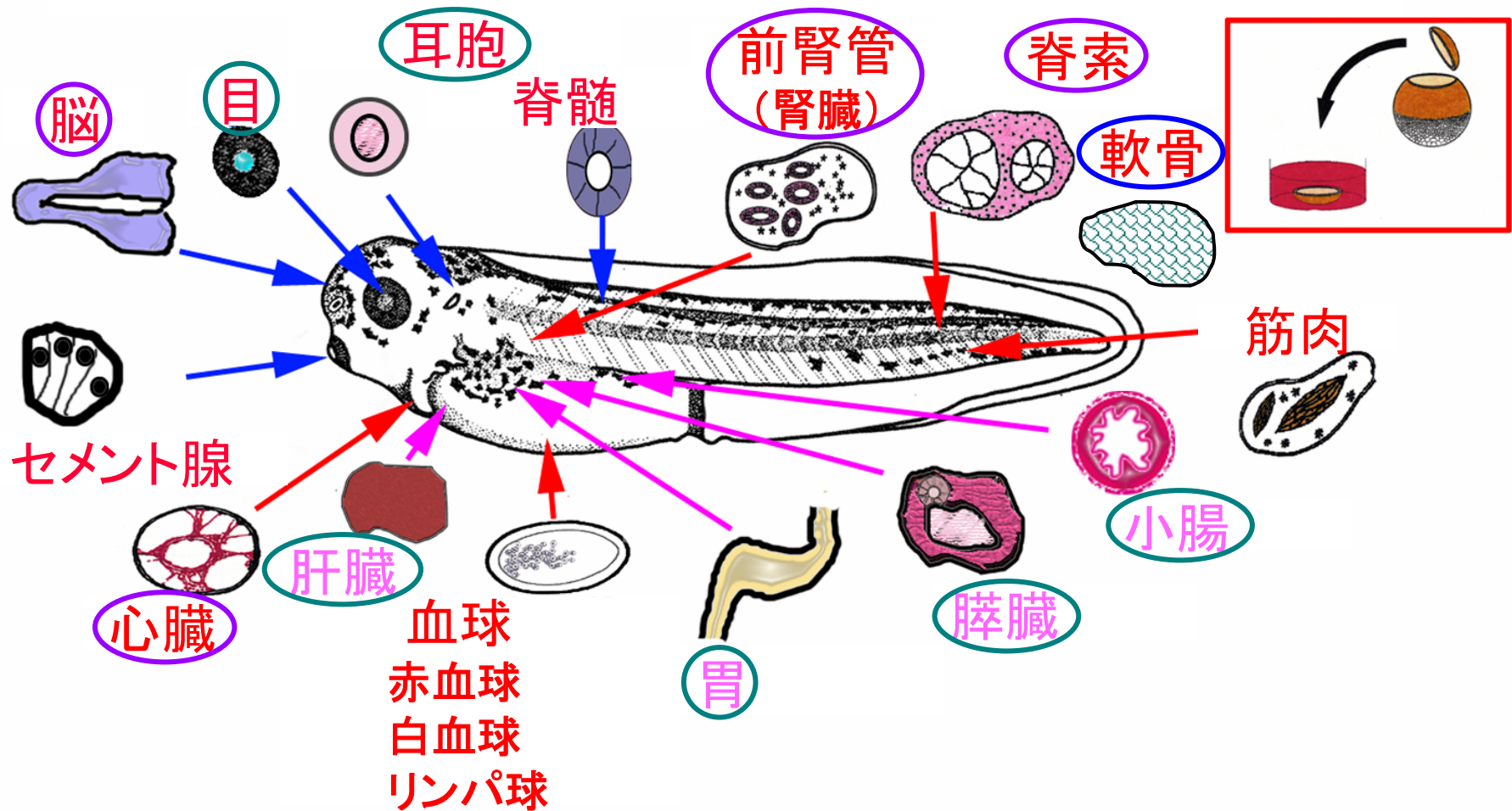


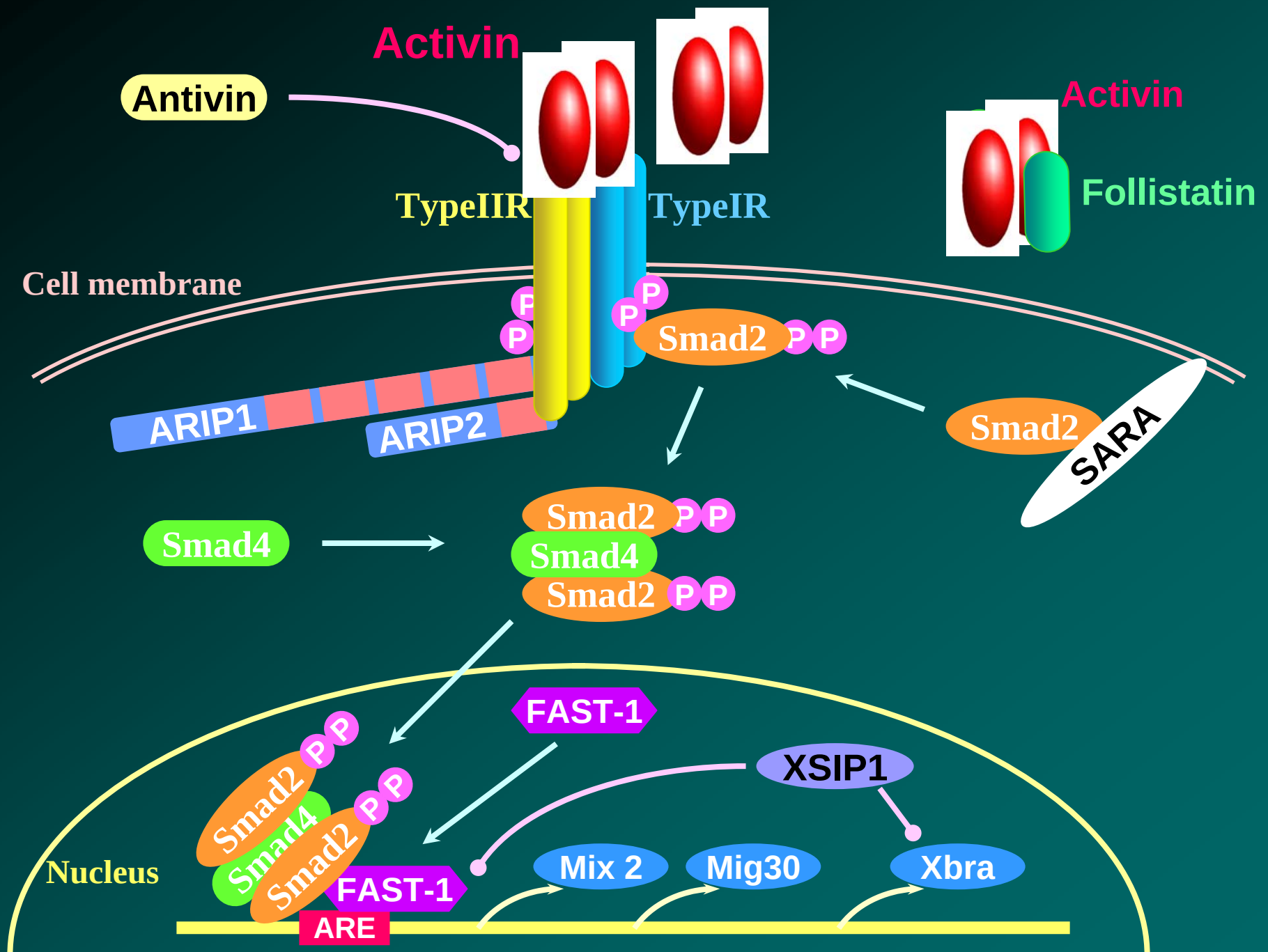
産まれてくるヒトの胎児の中で、腎臓を欠損した例が報告されていた。
(長い間Townes-Brocks症候群と呼ばれていた。)
その原因を調べてみると、SALL遺伝子が欠損していた。



SALL遺伝子の腎臓における機能はカエルの研究で明らかになり、脊椎動物の腎臓形成に共通して必須であることが示された。

ツメガエルの未分化細胞(アニマルキャップ) から試験管内で作った器官や組織(浅島研)

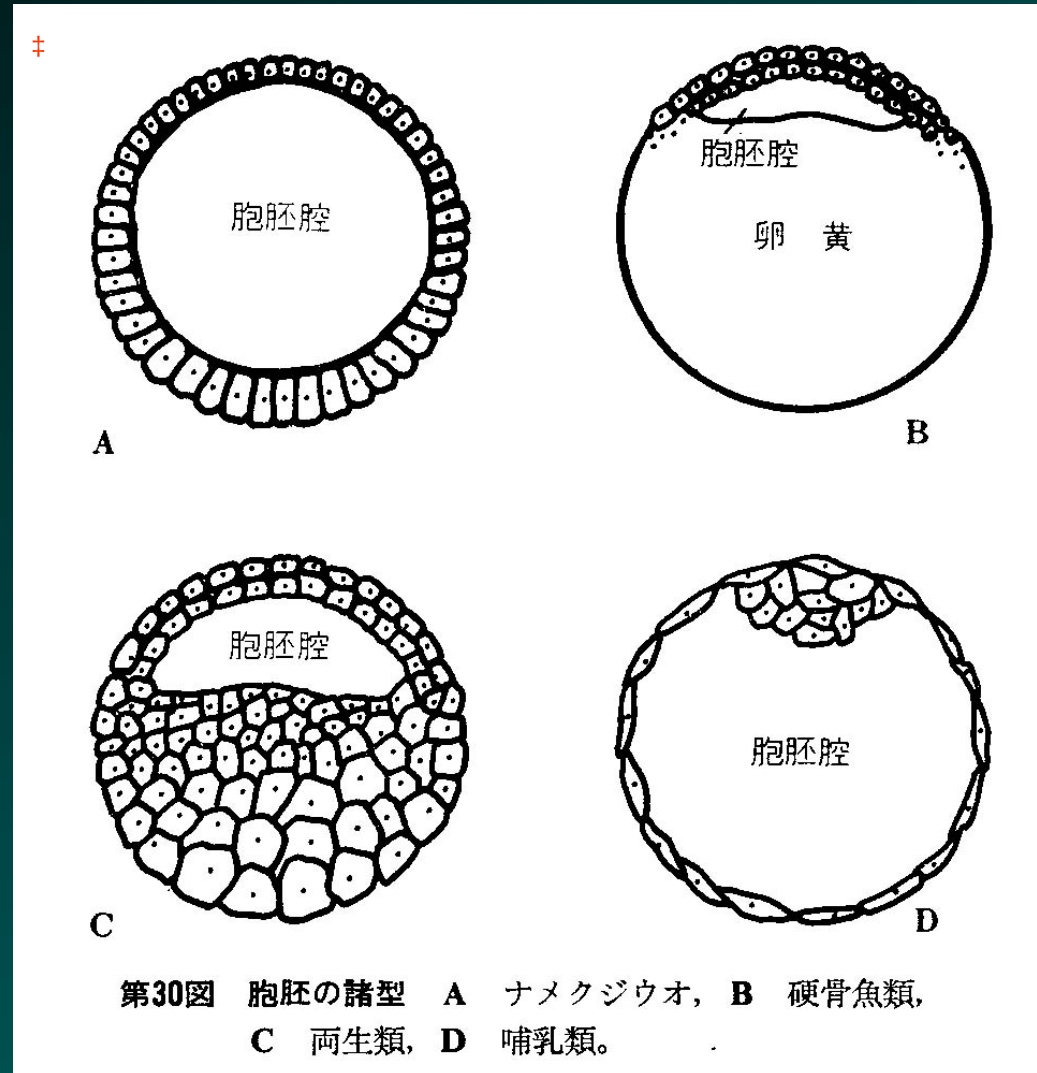




生物の形作りと腔の関係

ポストゲノムの一つの課題

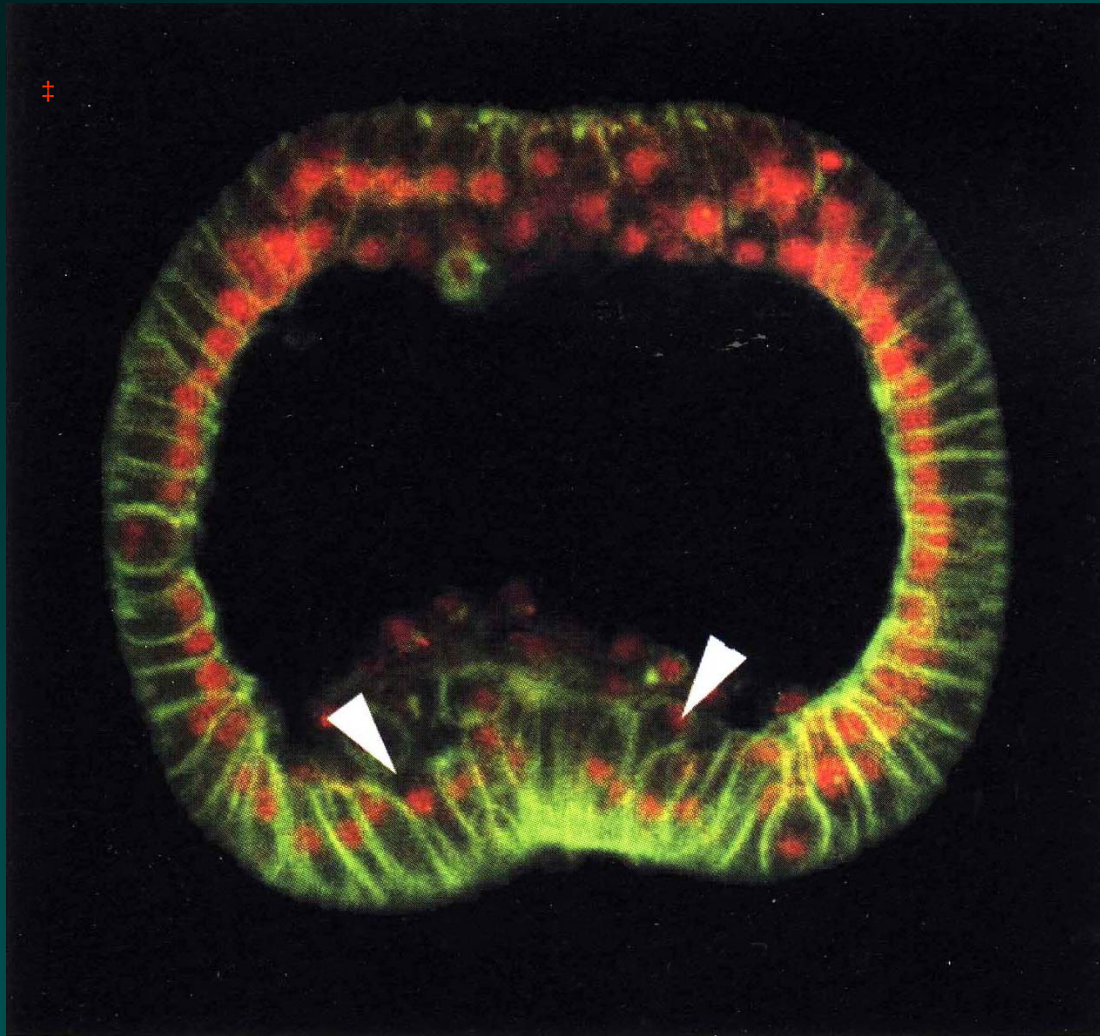
動物発生における「腔」(Cavity)形成の重要性



浅島誠・碓井益雄著
「発生とその仕組み」
p71-第30図 昭和58
年 出光書店

腔に向かって細胞は運動し、次の新しい腔をつくり、
単純なものから複雑な形へと変化してゆく。

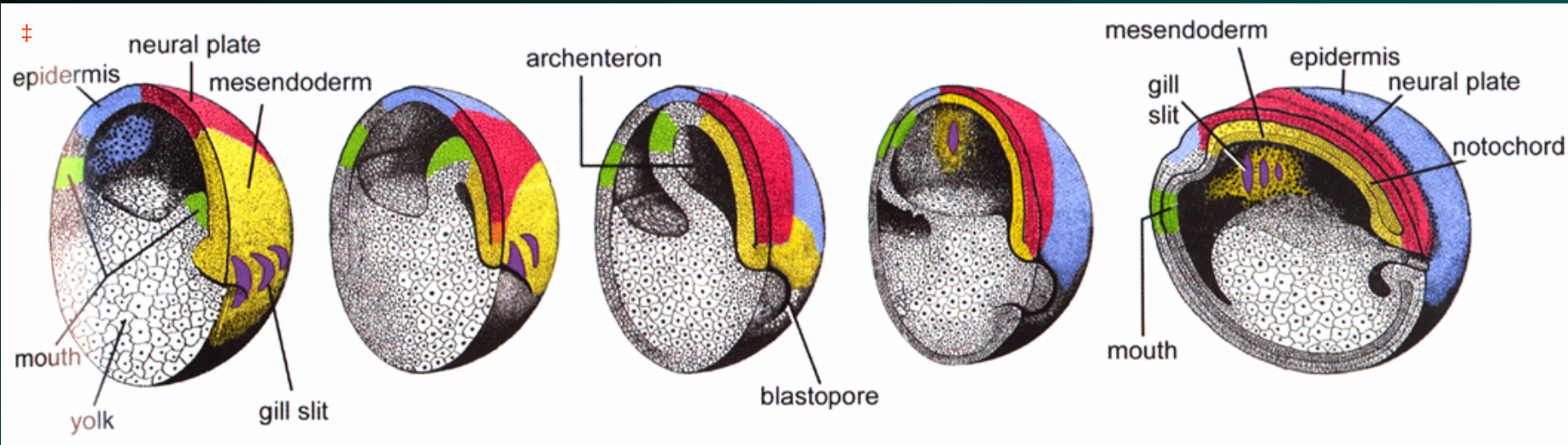
ウニの胞胚



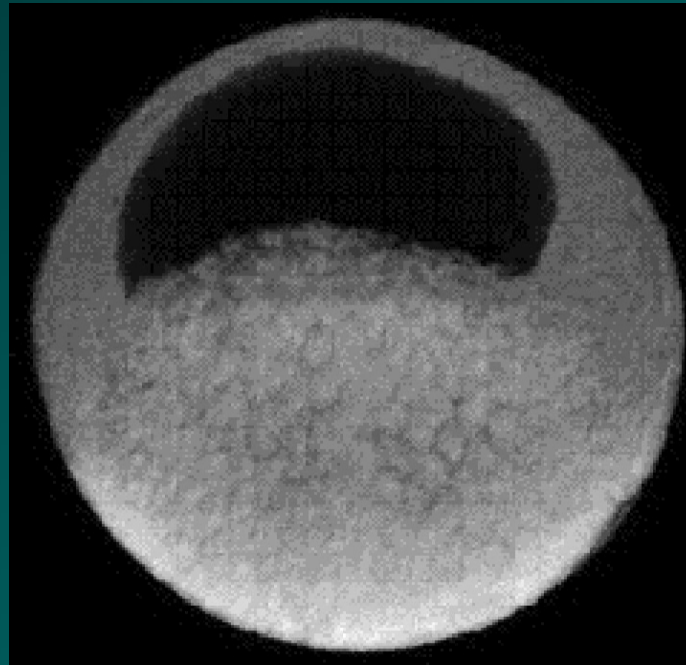
Claudio D. Stern ed. "Gastrulation" p21, 2004 Cold Spring Harbor Laboratory Press

矢頭の植物極側細胞が胞胚腔に向かって陥入してゆく。

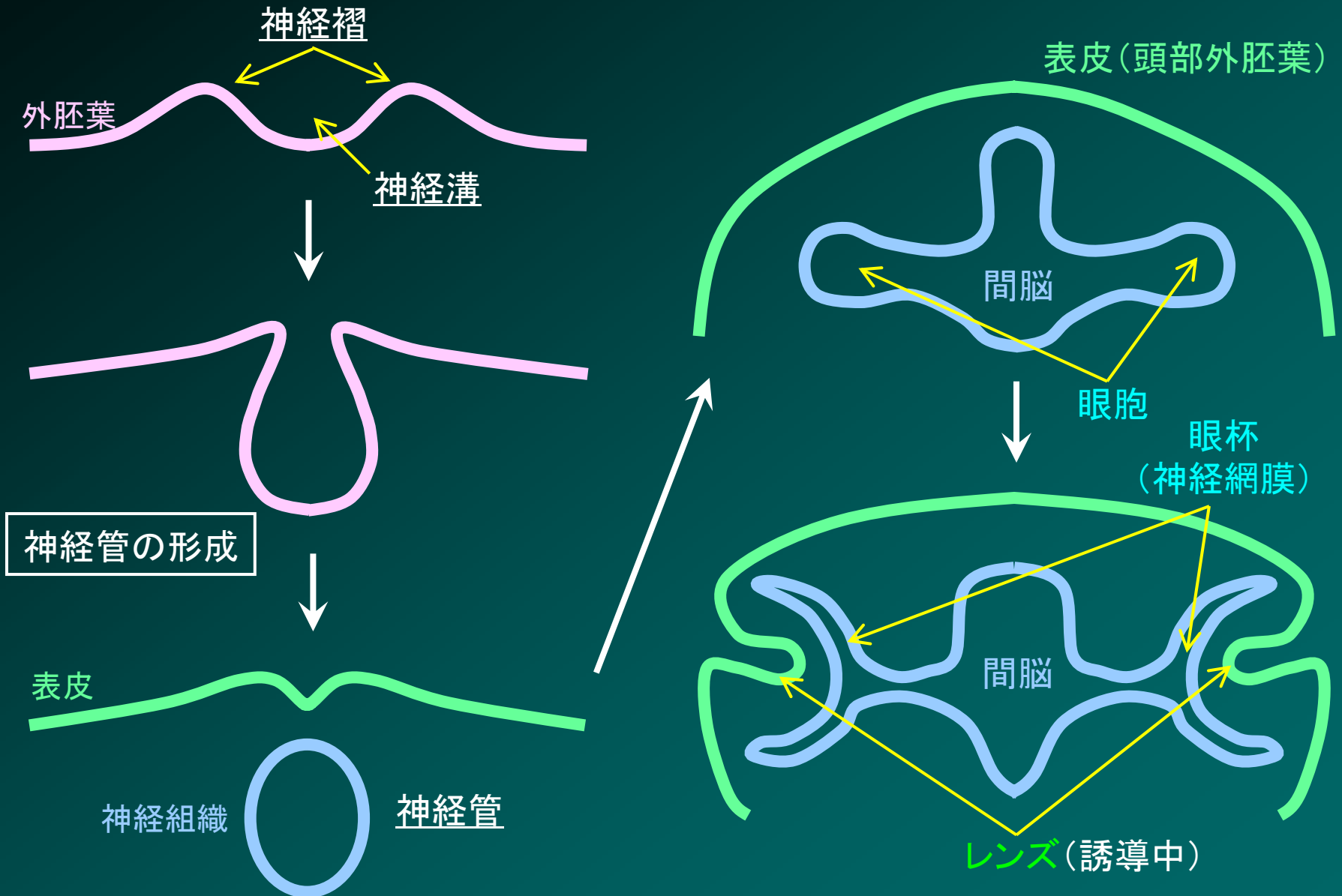
ツメガエル胚の原腸陥入運動



Horder T.J. Int J Dev Biol, vol 45, p105-Fig.3, 2001



腔形成と神経形成の複雑化①



腔形成と神経形成の複雑化②

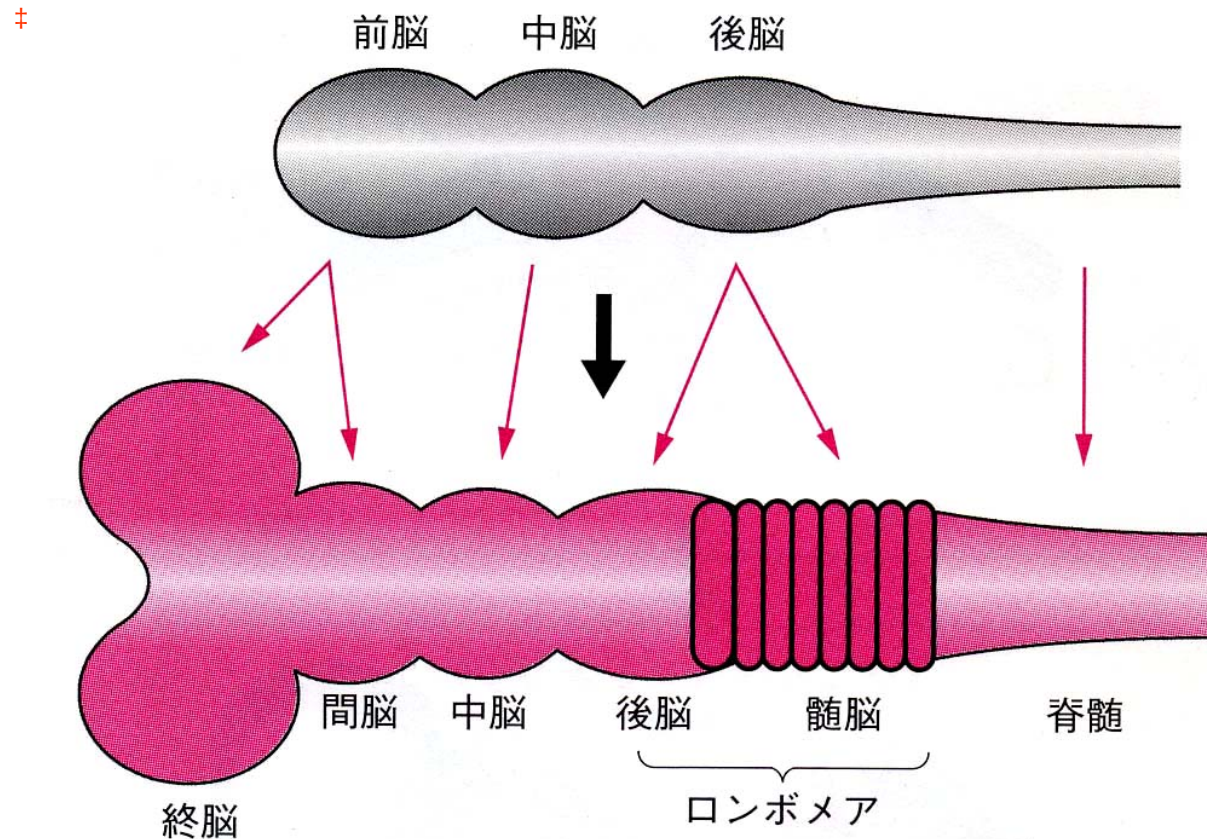


図 5・6 哺乳類の中枢神経系の発達

神経管の前方部がいくつかの領域に分かれて、脳の各部の構造が形成される

腔形成と神経形成の複雑化③

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた“腔形成と神経形成の複雑化の図”を
省略させていただきます。

腔形成と眼球形成の複雑化

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた“腔形成と眼球形成の複雑化の図”を
省略させていただきます。

発生生物学の拡がり

