

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

第2回 10月23日(月)生体情報システムとネットワークづくり

第3回 10月30日(月)器官形成のしくみ



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。

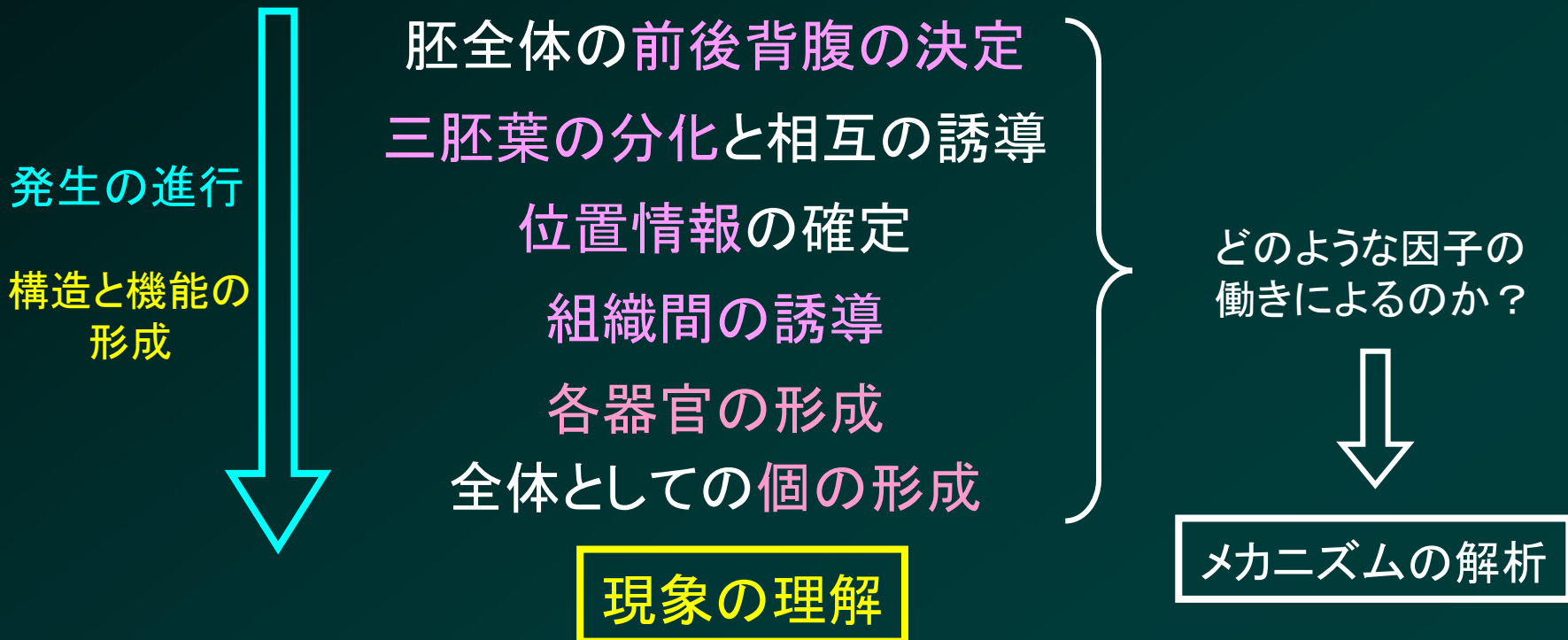
発生における器官形成

生物の発生とは？

単一の細胞（受精卵）が分裂増殖し、様々な組織や器官へと分化し、統制の取れた個体を形づくること。



器官形成は胚全体の発生の流れの中で理解できる。

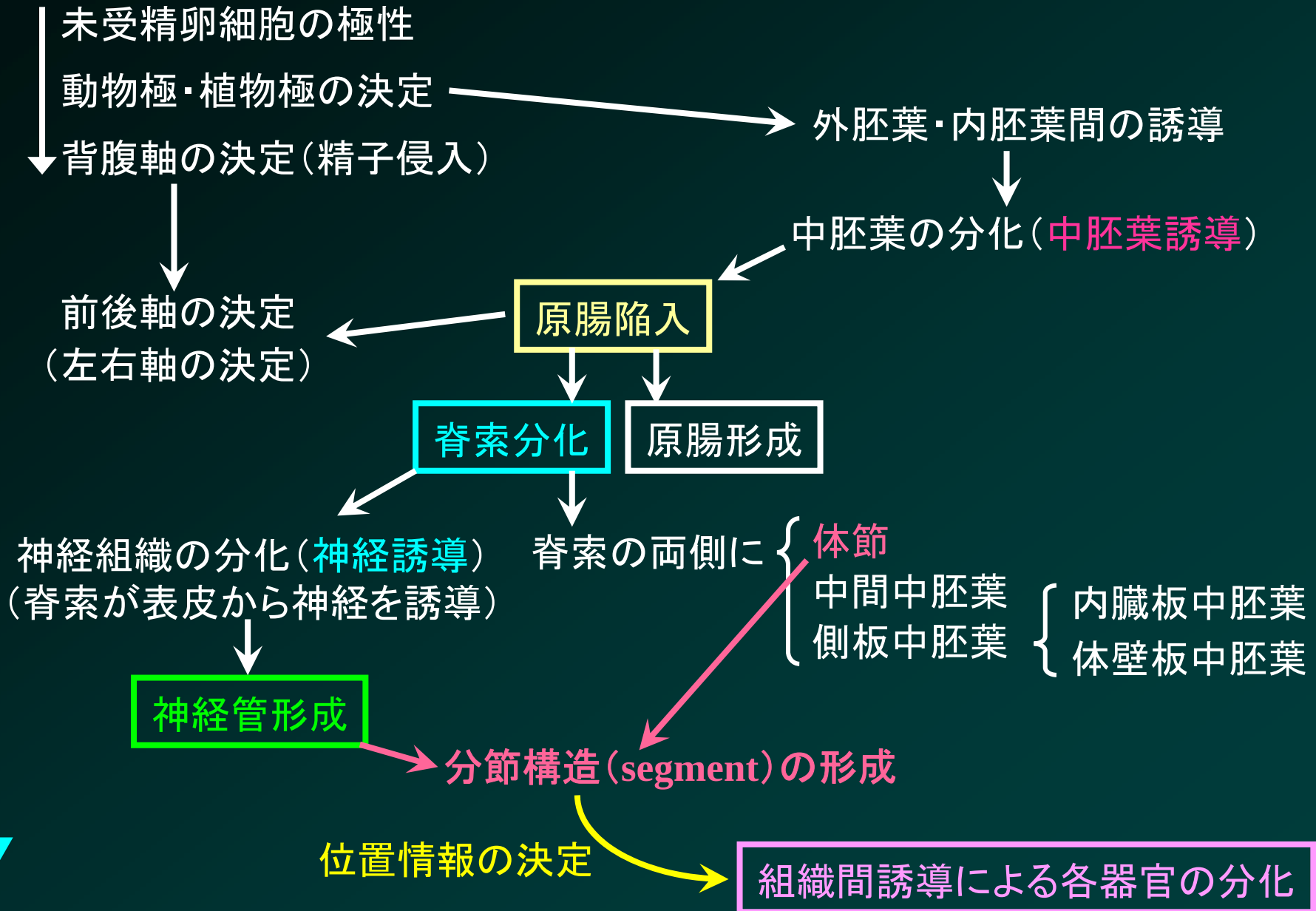


両生類を例とした脊椎動物胚発生の概観

胚における方向の決定と器官形成までのフロー

(両生類の場合)

時間
↓



受精卵

受精により精子が侵入すると

表層回転が起き、

腹側
Ventral

背側
Dorsal

精子侵入点の反対側が背側になる。

体の背腹軸の決定

桑実胚～胞胚

植物極側の内胚葉が動物極側の
外胚葉に対して中胚葉誘導を行う。

外胚葉

中胚葉

内胚葉

誘導

卵割の進行

断面図

胞胚～原腸胚

腹側
中胚葉

誘導

背側
中胚葉

Nieuwkoop center

オーガナイザー

背側内胚葉に形成されたNieuwkoop center が
背側中胚葉をオーガナイザーへと誘導する。

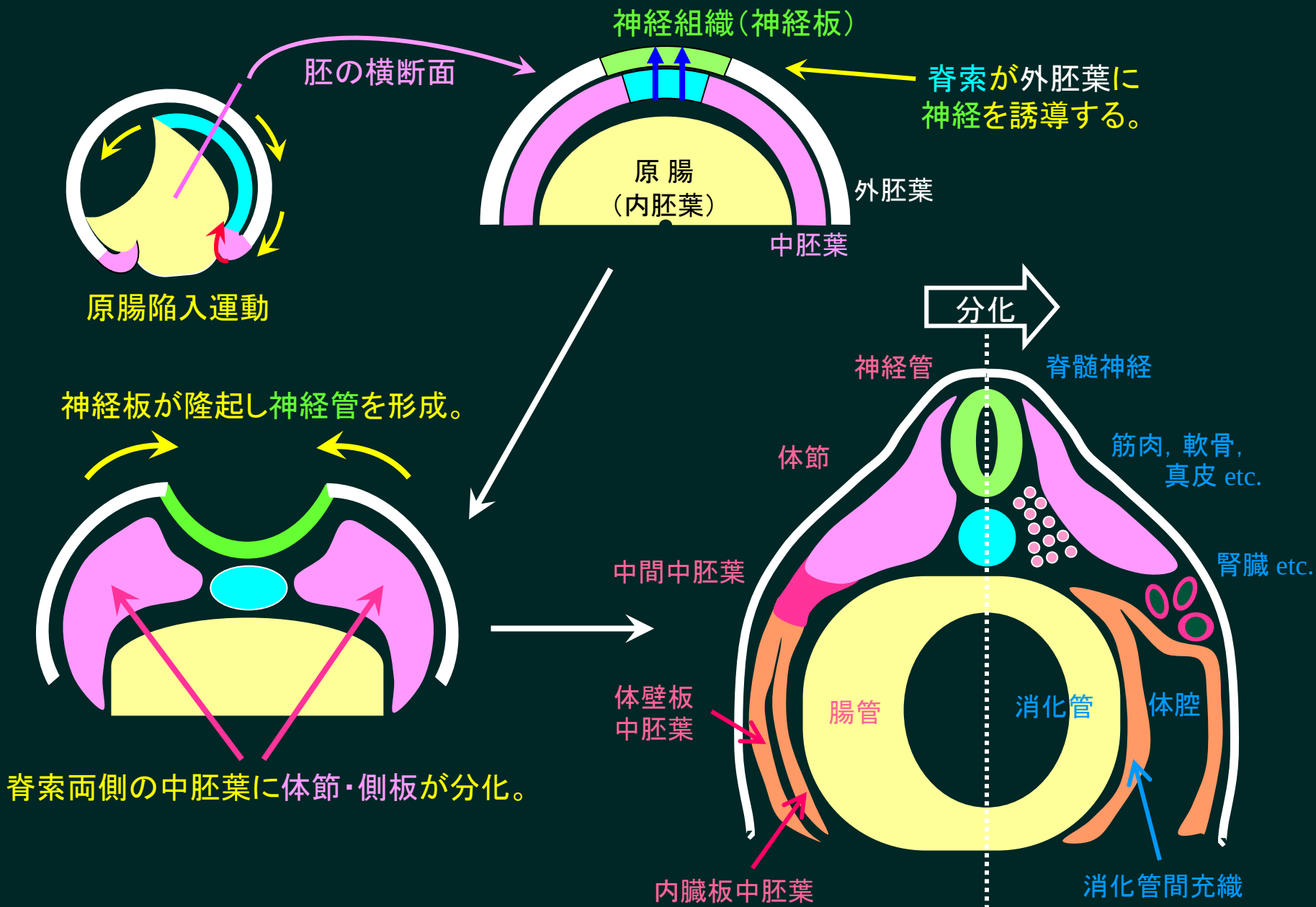
脊索

原口

背側中胚葉の端から原腸陥入が始まり、陥入する
中胚葉は中心軸領域が脊索へ分化する。

体の中心軸(前後軸)の決定

原腸胚～神経胚



器官形成研究における考え方の例

①

個体全体の構造と
器官形成の相互作用

個体 individual



器官 organ



組織 tissue



細胞 cell

②

器官発生における
組織間の相互作用

③

器官形成における
様々な遺伝子の働き



- それぞれのスケールで現象をとらえ、それらを横断的に理解することで器官形成のメカニズムを明らかに出来る。
(実際には①②③の概念は完全には分けられるものではない。)
- 構造と機能の相互関係を理解することが重要である。

① 個体全体の構造と器官形成の相互作用

分節構造の形成と胚内位置情報

分節 (segment): 多くの動物に見られる普遍的構造

動物の体は**分節構造**を持ち、その構造が詳細な**位置情報の保持**に関わっている。

例；

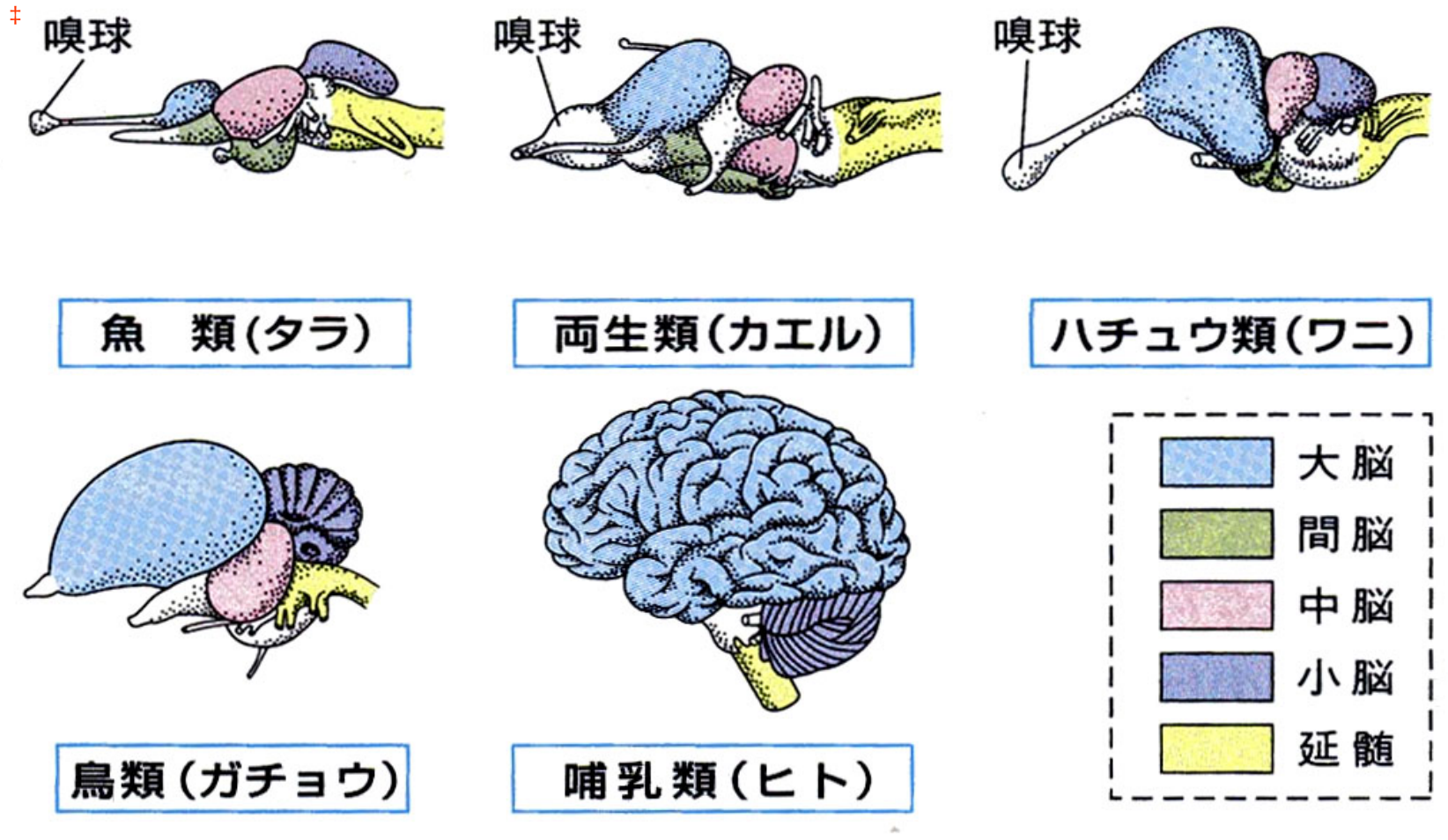


{ 脊椎動物の**頸椎・脊椎・腰椎・脳**の領域区分・手足の位置の決定
{ 節足動物の**頭部・胴部・尾部**，脚や羽の位置の決定



特に「**脳**の**分節**」と「**体節**」が重要。

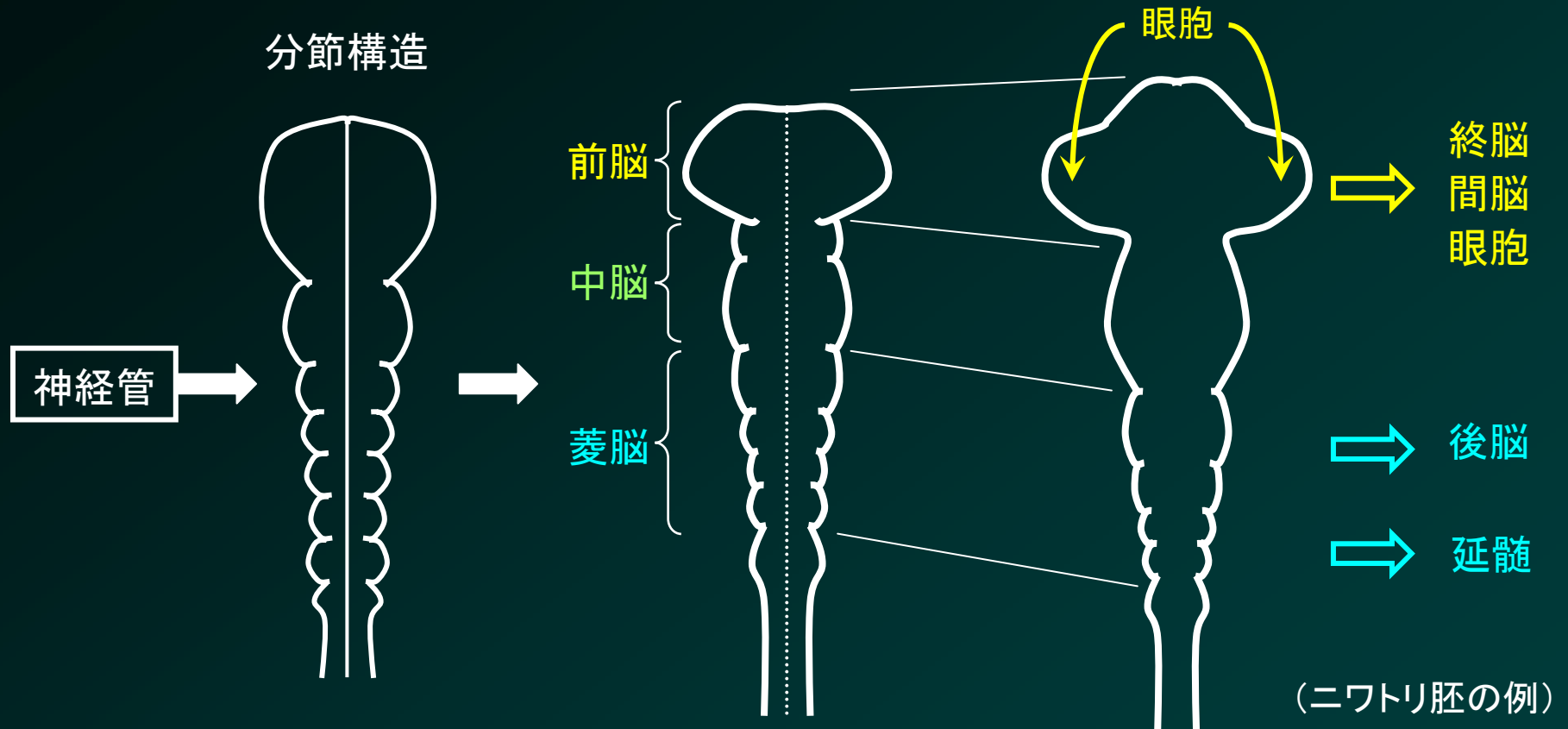
脊椎動物の脳の構造



水野丈夫・浅島誠共編「理解しやすい生物 I・II 新課程版」 p180-図29, 2004 文英堂

機能的な分節構造が共通してみられる。

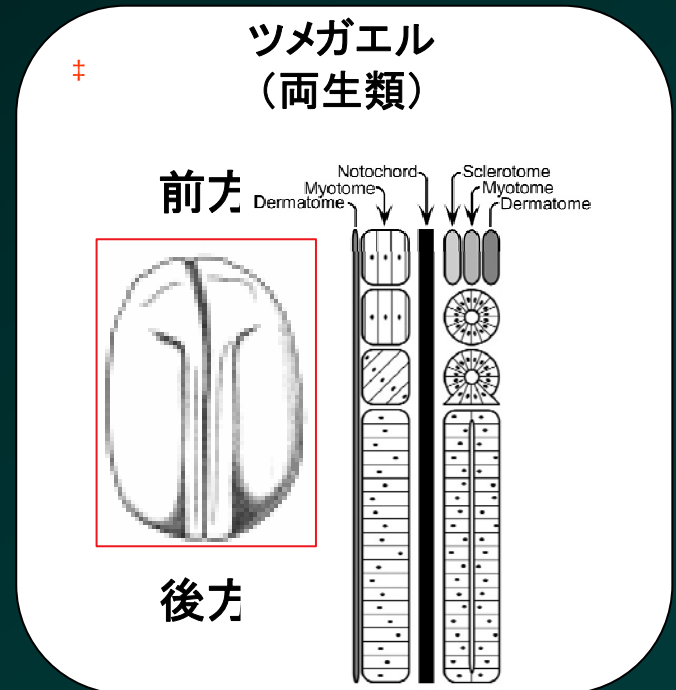
脳に分節構造



神経管の発生に伴ってくびれが生じ、**脳に分節構造**が出来る。

分節の形成とは、「腔 (Cavity)」の複雑化である。

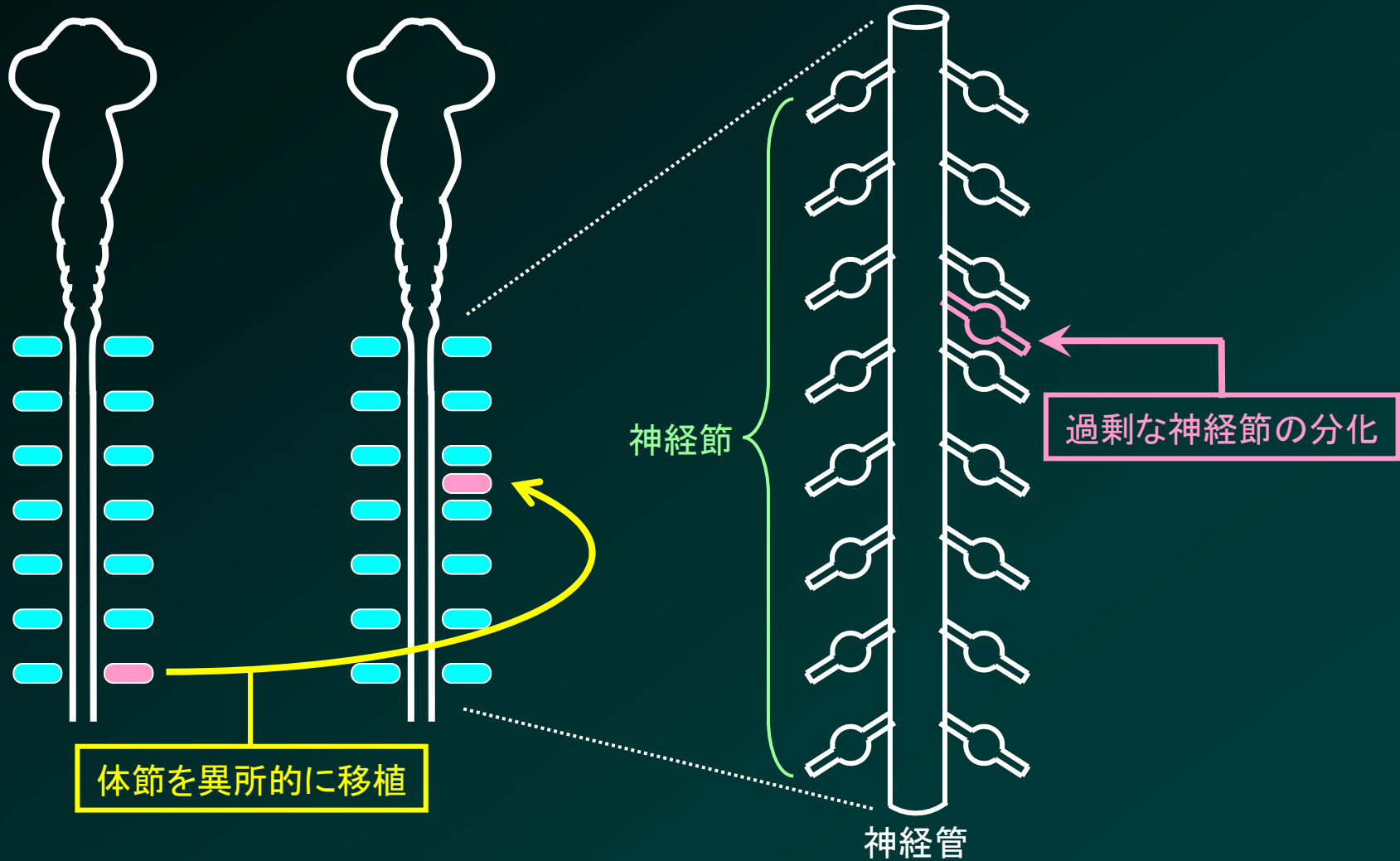
体節 (somite)



(左2つ) Saga Y. et al., Nat Rev Genet, vol 2, p836-Fig.1, 2001 (一番右) Jen WC. et al., Development, vol 124, p1171-Fig1, 1997

- 発生初期に中軸(神経管・脊索)の両側に形成される**繰り返し構造**。
→脊椎、筋肉、神経系の分節構造の基となる
- 脊椎動物の体節は胚の伸長に伴い一つずつ**周期的に形成**される。

体節は位置情報を保持している



体節を異所的に移植すると、隣接する神経管から
過剰な神経節が分化する。

軽微な位置情報の乱れは神経投射の柔軟な変化によって 機能的に補償される場合がある

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

分節構造が部分的に逆転しても、**神経投射は**
機能的に適切な位置へ正しく投射する。

昆虫と哺乳類の分節構造はどちらも Hox遺伝子ファミリーによって制御される

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“Hox遺伝子ファミリーによる制御の図”を
省略させていただきます。

分節構造を決定するHox遺伝子群は多くの動物に共通する

Hox遺伝子パラログ

腔腸動物(ヒドラ)

線形動物(線虫)

環形動物

節足動物(ショウジョウバエ)

棘皮動物(ウニ)

原索動物(ナメクジウオ)

脊椎動物
(マウス)

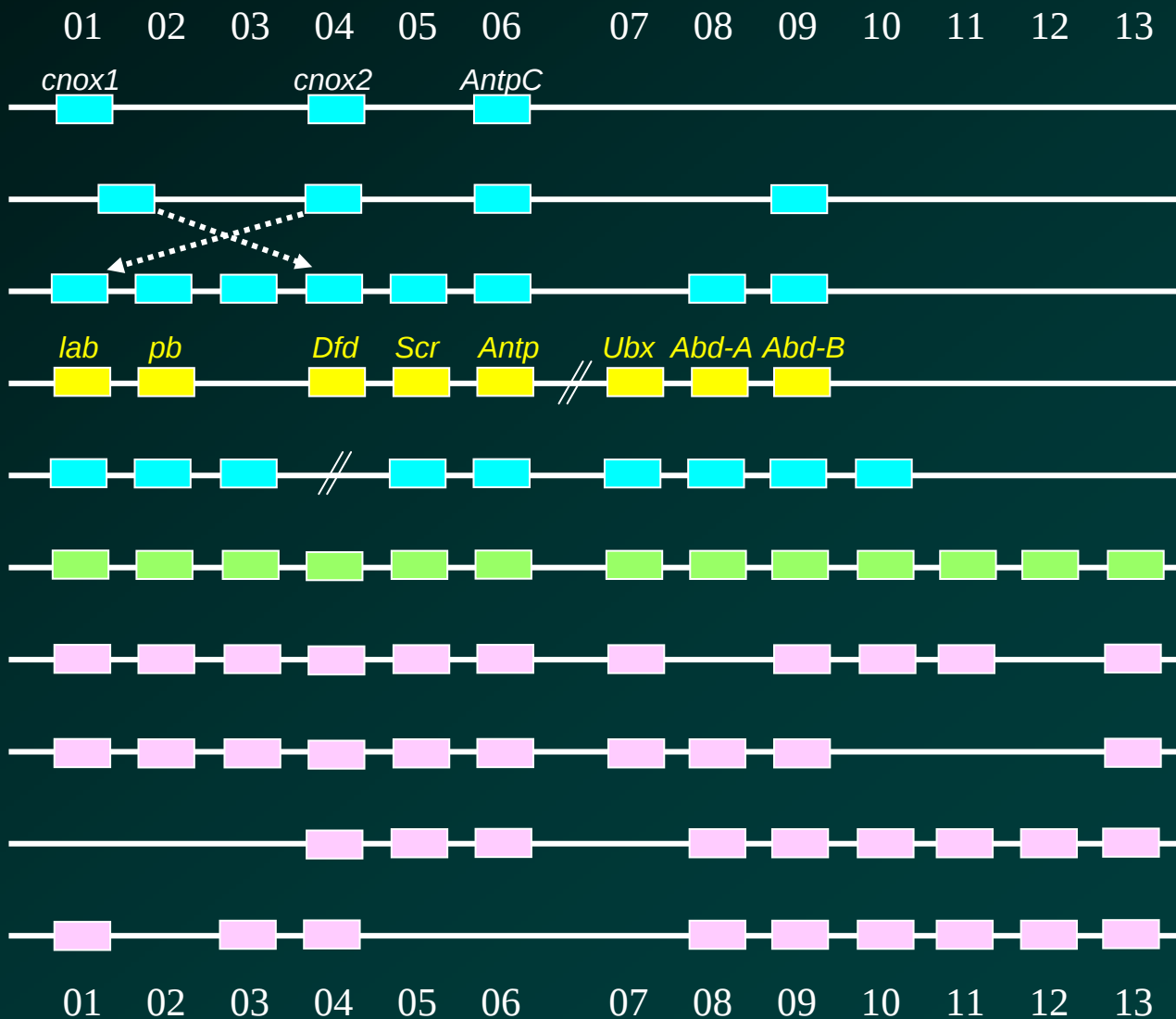
HOXa

HOXb

HOXc

HOXd

Hox遺伝子パラログ



分節形成の乱れによって付属器の位置が変化する

T2 T3



著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“ホメオティック遺伝子の発現パターン
の図”を省略させていただきます。

T3の構造がT2に変化すること
によって、羽が4枚に増えた
ショウジョウバエの突然変異体

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“ショウジョウバエの突然変異体”
の写真を省略させていただきます。

このような変異を「ホメオティック変異」と呼ぶ。

レチノイン酸処理による胚発生への影響①

正常マウス胚

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“レチノイン酸処理をした胚の写真”を
省略させていただきます。

レチノイン酸処理により**前方の構造(下顎骨)**が欠損している。

レチノイン酸には位置情報を変化させる働きがある。

レチノイン酸処理による胚発生への影響②

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“レチノイン酸処理をした胚の写真”を
省略させていただきます。

切断したオタマジャクシの尾にレチノイン酸処理すると、
重複した足が形成される。

レチノイン酸には位置情報を変化させる働きがある。

四肢の分化する領域は体節を基準として決定される

ニワトリ胚

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“四肢の分化領域の図”を
省略させていただきます。

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
写真を省略させていただきます。

↑
FGF10は肢芽
に発現する。

前肢の形成

↑
FGF10, FGF8, Wnt2b/8c, Wnt3a
によって四肢の形成する位置が
決定される。

↓
後肢の形成

↑
FGF10を異所的に発現
させると、その位置に
余分な脚が形成される。

前肢・後肢のタイプを決定する位置情報①

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“肢のタイプを決定する位置情報の図解”を
省略させていただきます。

前肢はTbx5, 後肢はTbx4の発現によって決まる。

FGFの異所的発現により中間の位置に肢を誘導すると、
前肢と後肢の中間の構造の肢(キメラ)が形成される。

前肢・後肢のタイプを決定する位置情報②

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた写真を
省略させていただきます。

前肢における
Tbx5の発現

中間の肢は
前半分にTbx5
後半分にTbx4
が発現する。

後肢における
Tbx4の発現

FGFによって
前肢・後肢の
中間に誘導
された肢



前半分は翼
後半分は脚
に分化している。

肢の遠位の発生は肢芽のAERと間充織の相互作用による

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

前肢の肢芽の

AERを除去

→ 先端が形成されない。

AERを追加移植

→ 先端が2つ形成される。

後肢間充織と前肢間充織を交換

→ 後肢が形成される。

(肢のタイプは間充織に依存)

間充織を除去

→ 先端が形成されない。

AERの代わりにFGFビーズを移植

→ 正常に形成される。

AER: 外胚葉性頂堤 (apical ectodermal ridge)

指のタイプを決定する位置情報

指間部組織
の除去



著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
”指のタイプを決定する位置情報の図“を
省略させていただきます。

指間部組織を除去すると指のタイプが1本ずれる。

NogginをしみこませたビーズでBMPを抑えても同様の結果になる。

指間組織の位置情報を乱すと異常な指が多数形成される。↑

指のタイプは指間部組織のBMP濃度によって決定される。

Hox遺伝子の異常による肢形成異常の例

+

正常マウスの前肢

Hoxa-11, Hoxd-11
を阻害したマウス
の前肢

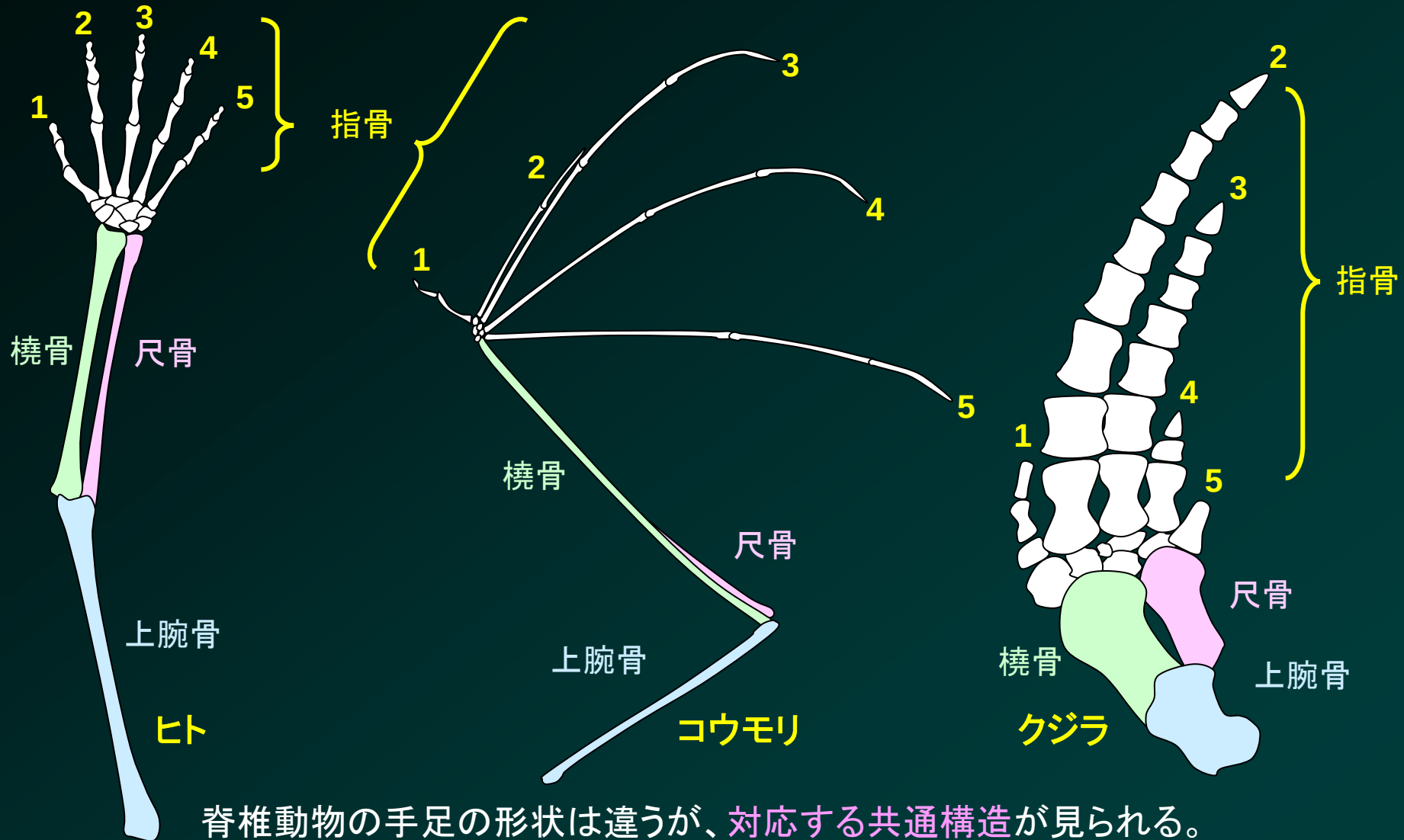
著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
”肢形成異常の図“を
省略させていただきます。

HOXD-13の異常
による指の形成異常

↑ 前肢形成における領域特異性とHox遺伝子の対応の仮説

Hox遺伝子ファミリーは体の領域を決定する位置情報を制御する。

手足の構造にみる構造の共通性



脊椎動物の手足の形状は違うが、対応する共通構造が見られる。

これらの生物の発生では、同様の遺伝子群や共通するシグナル伝達系を用いながらも、種ごとに異なる多様な構造を形成する。

② 器官発生における組織間の相互作用

上皮・間充織相互作用を例として

組織間の「誘導」

例

- 外胚葉・内胚葉間での誘導 → 中胚葉誘導
- 外胚葉(表皮)・中胚葉(脊索)間での誘導 → 神経誘導

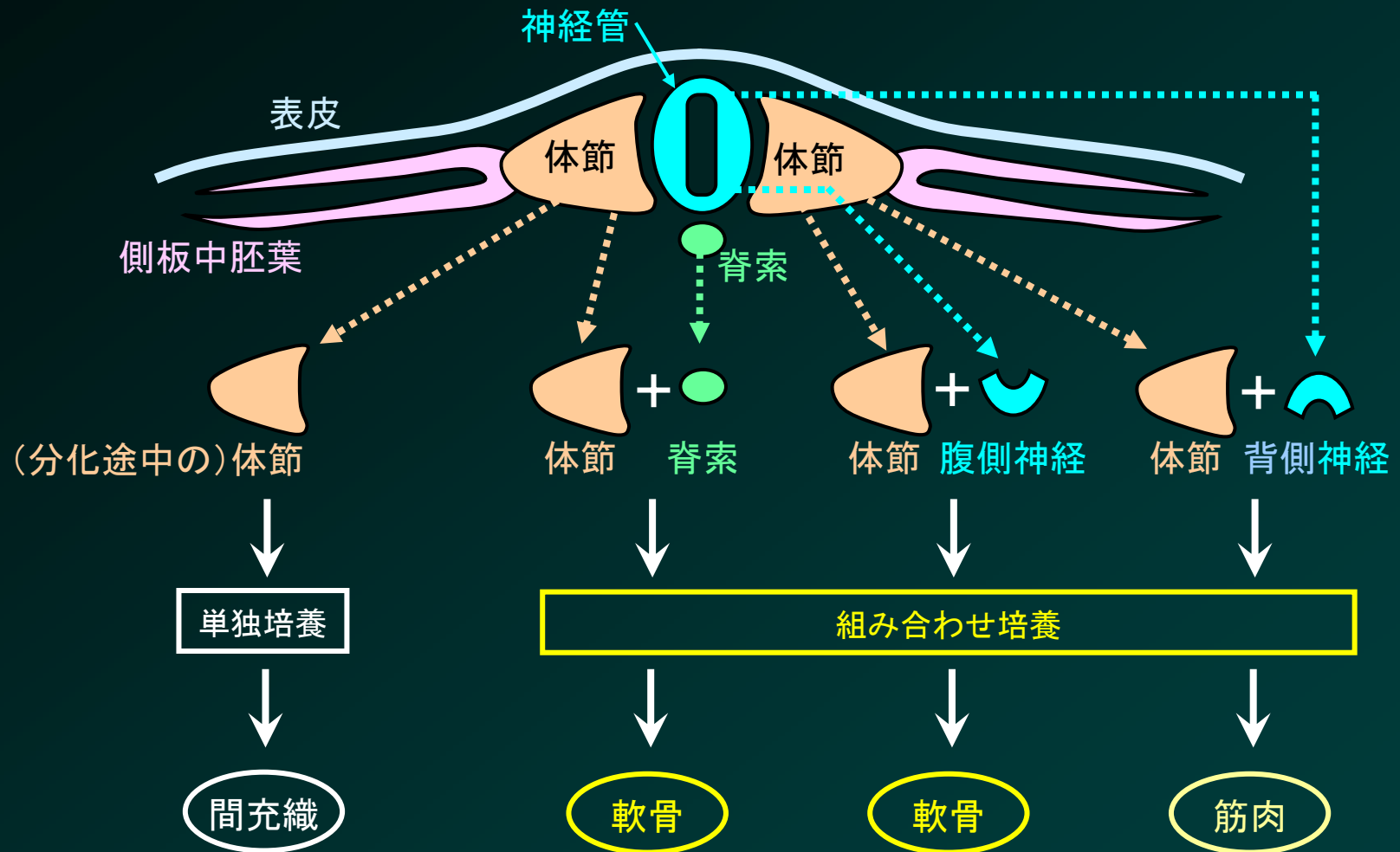


異なる組織が接する場合に、片方の組織がもう一方に働きかけて異なる組織を分化させる働きを「誘導」と呼ぶ。



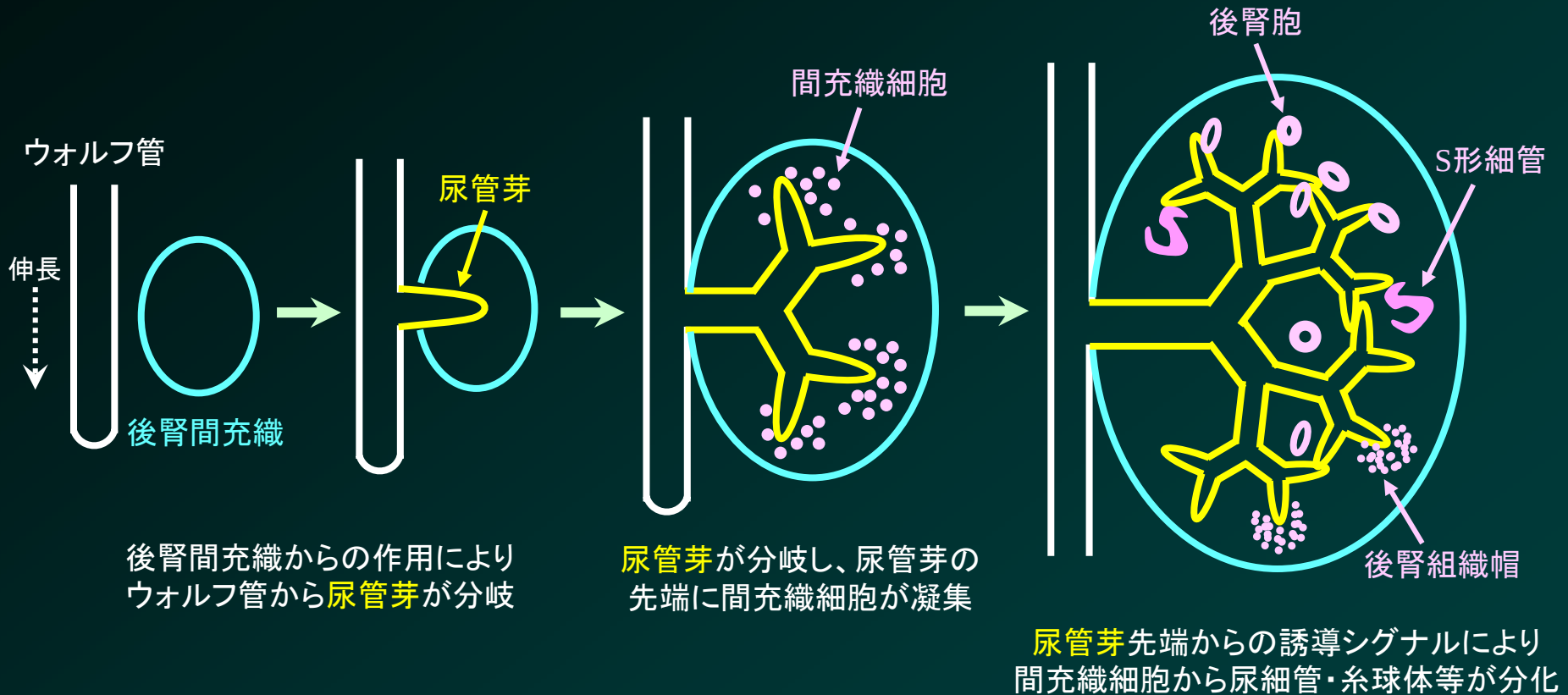
器官形成においては一般に、
上皮(内胚葉由来)・間充織(中胚葉由来)間での相互作用は
器官の機能的構造をつくる上で重要な働きをしている。

体節組織の分化は隣接する組織からの誘導によって決定される



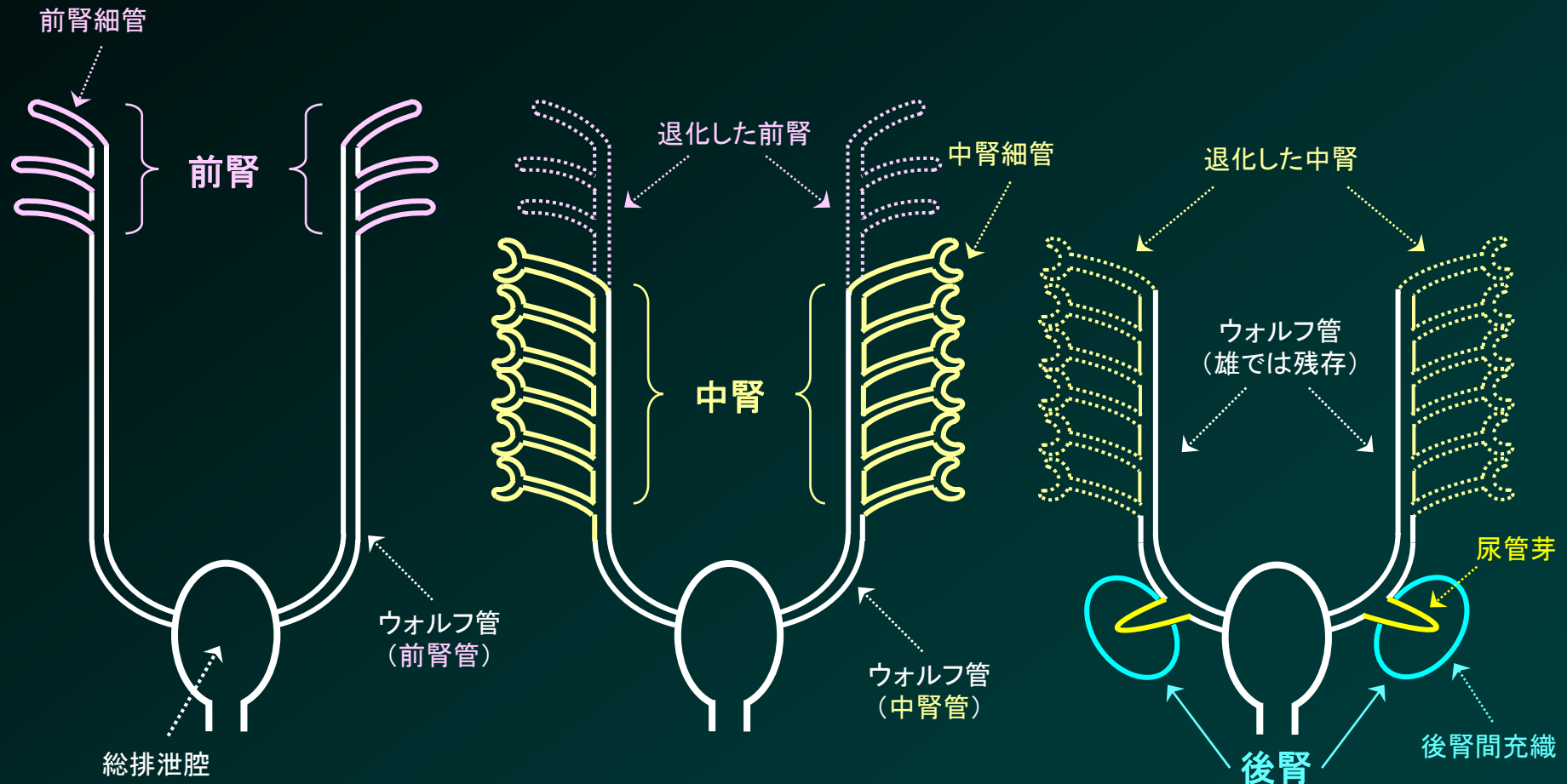
体節の組織を取り出し、異なる組織と接触させて培養すると、
組み合わせる組織によって体節の分化方向が変化する。

腎臓の発生では上皮・間充織相互作用による誘導がおこる



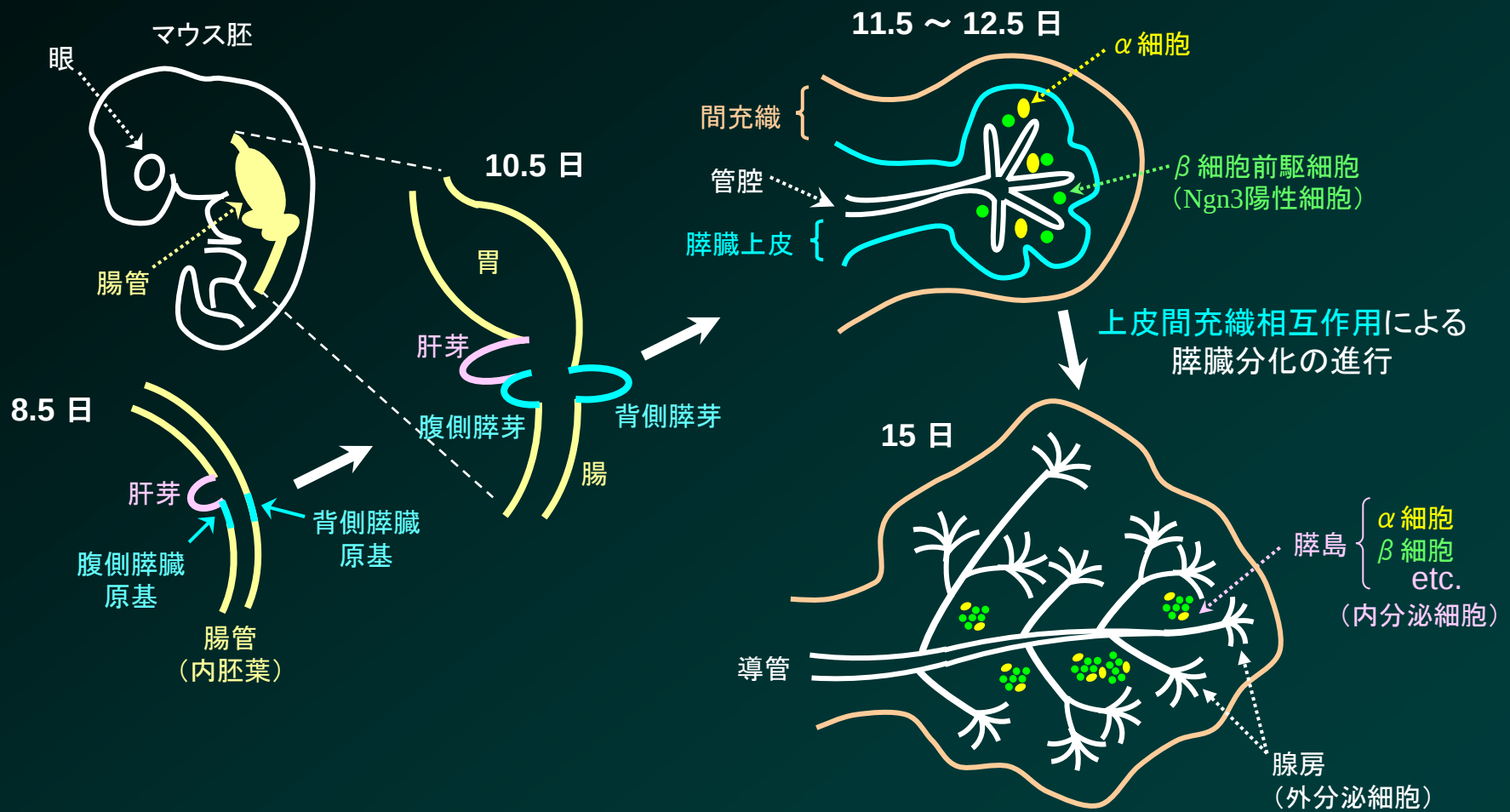
ヒトなど哺乳類の腎臓は後腎であり、ウオルフ管から膨出した尿管芽と後腎間充織の相互作用によって形成される。

脊椎動物の腎臓の構造



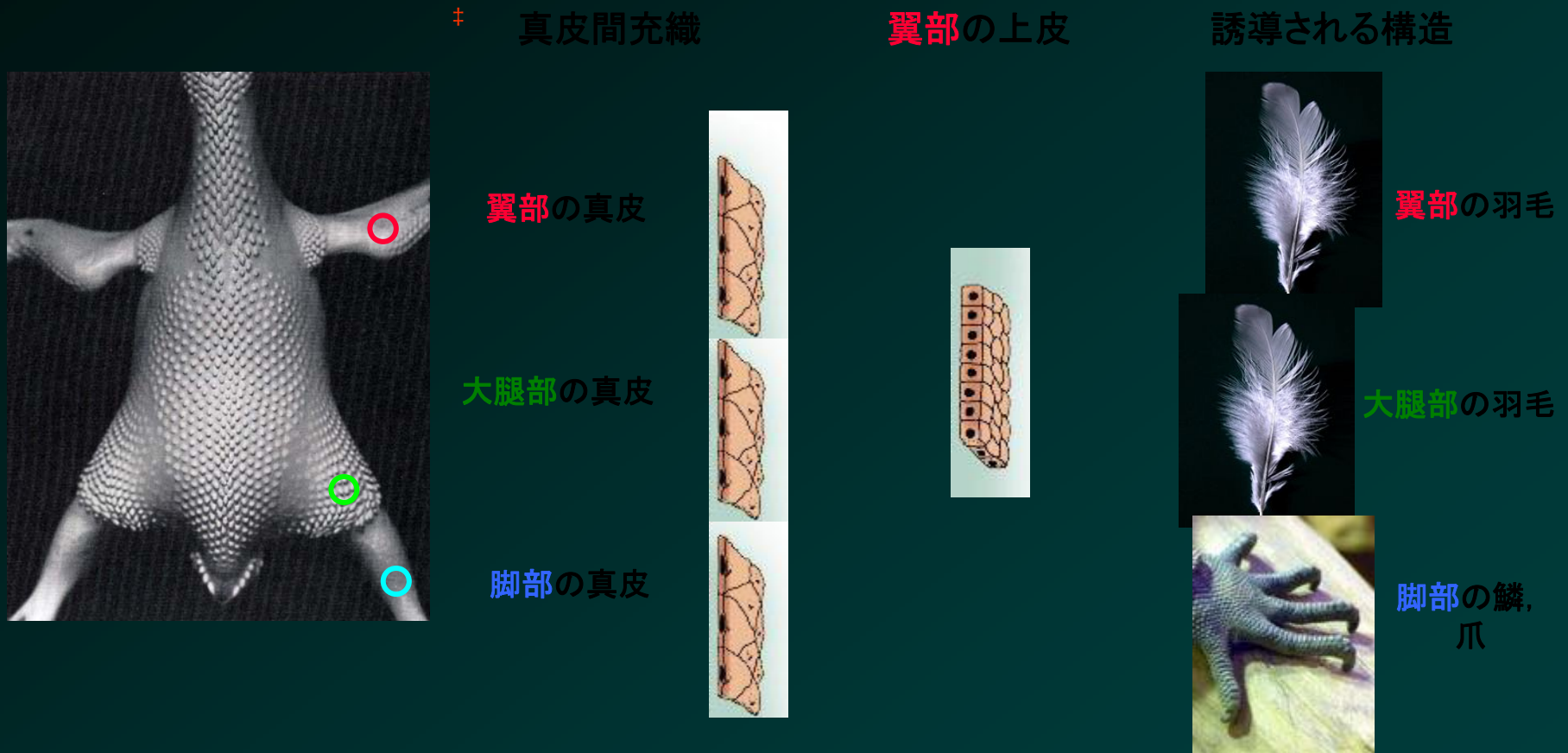
哺乳類の後腎と両生類胚の前腎とでは構造が違うが、その違いは後腎間充織との相互作用の有無にある。

膵臓の発生でも上皮・間充織相互作用による誘導がおこる



膵臓の腺構造は膵臓上皮と隣接する間充織との相互作用によって形成される。

鳥類の皮膚における上皮・間充織相互作用



翼の上皮を異なる場所の真皮間充織と組み合わせると、
真皮の由来に応じた構造が上皮に誘導される。

③ 器官形成における様々な遺伝子の働き

- ・ 器官形成研究の進め方
- ・ 器官形成のメカニズム

個体発生・器官形成の制御メカニズムを解明するには

核のゲノム内の遺伝子と、コードされた蛋白質の機能解析を行う。



遺伝子・蛋白質の機能解析方法の例

1. 発現パターンを解析する

(遺伝子が働いているかどうかを検証する)

2. その遺伝子を過剰に発現させて影響を調べる

(細胞へのmRNA導入, ウイルスベクター等による形質転換など)

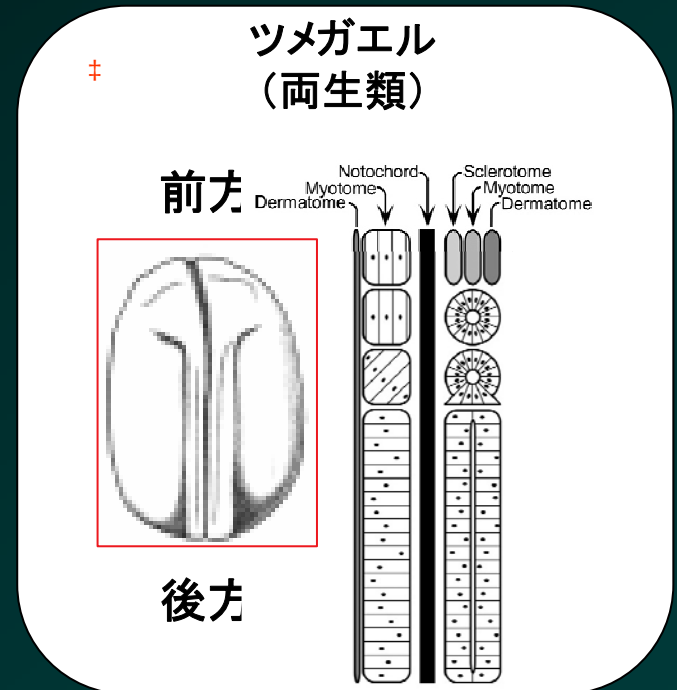
3. その遺伝子の発現を抑制して影響を調べる

(ノックアウト, RNAi 等によるノックダウン, ドミナントネガティブなど)

器官形成の分子メカニズム①

体節形成の分子メカニズムと
その研究の例

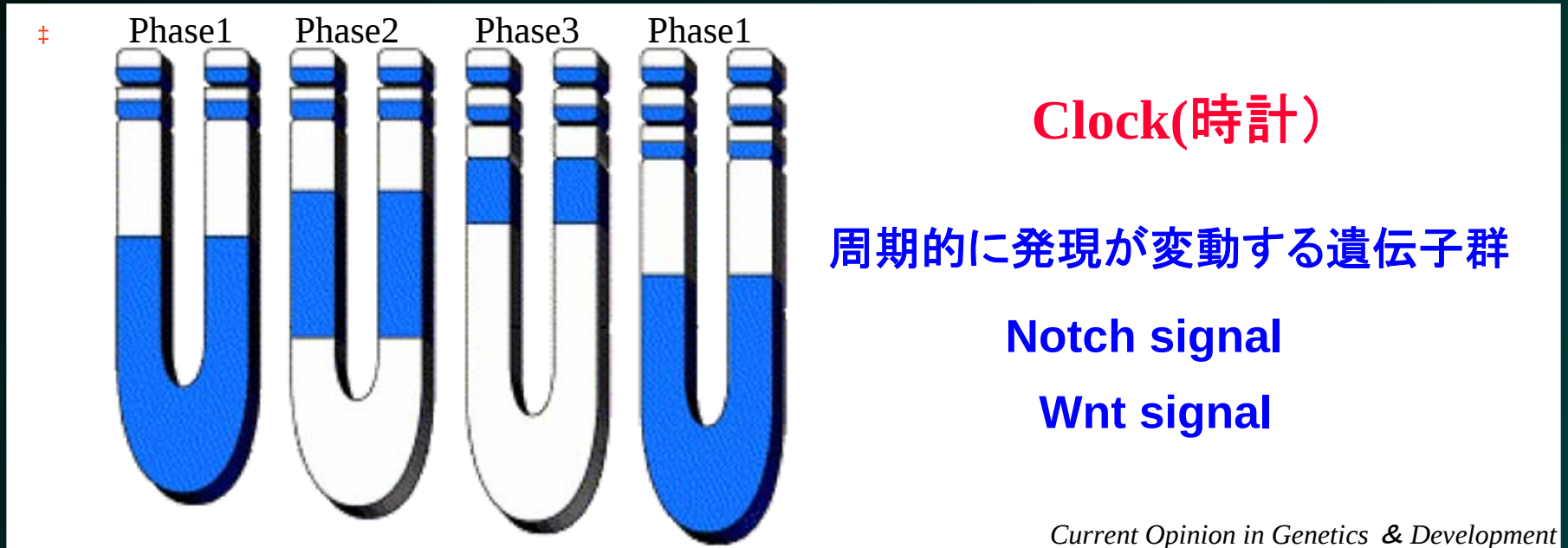
体節 (somite)



(左2つ) Saga Y. et al., Nat Rev Genet, vol 2, p836-Fig.1, 2001 (一番右) Jen WC. et al., Development, vol 124, p1171-Fig1, 1997

- 発生初期に中軸(神経管・脊索)の両側に形成される**繰り返し構造**。
→脊椎、筋肉、神経系の分節構造の基となる
- 脊椎動物の体節は胚の伸長に伴い一つずつ**周期的に形成**される。

体節形成の分子メカニズム①



Bessho Y. et al., Curr Opin Genet Dev., vol 13, p380-Fig.1, 2003

- 胚の伸長に伴い周期的に発現が変動する遺伝子群が存在する
- これらの遺伝子群の最も前方の発現は、体節が分離する位置と一致する。

体節形成の分子メカニズム②



Bessho Y. et al., Curr Opin Genet Dev., vol 13, p380-Fig.1, 2003

- 胚の前後で勾配を形成する遺伝子群が存在する。
- これらの遺伝子群の境界の位置が、体節の形成される位置に関与している。

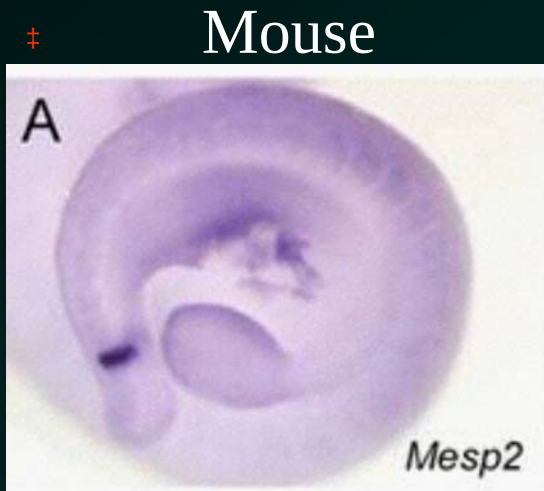
体節形成の分子メカニズム

Clock and wavefront モデル



周期的に変動するClock(緑)と勾配の境界に位置するWavefront(赤棒)、両者が接したとき、体節が形成される位置が決定すると考えられている。

Mesp familyによる体節の位置決定



Nakajima et al, 2006



Sawada et al, 2000



Sparrow et al, 1998

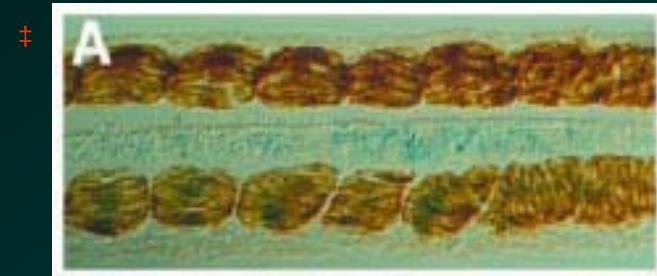
- 体節形成に関与する遺伝子群(**Mesp family**)は、**脊椎動物に共通**しており、体節の形成される位置を示すように**ストライプ状の発現**をする。

Mesp familyによる体節の位置決定

Mouse 正常胚



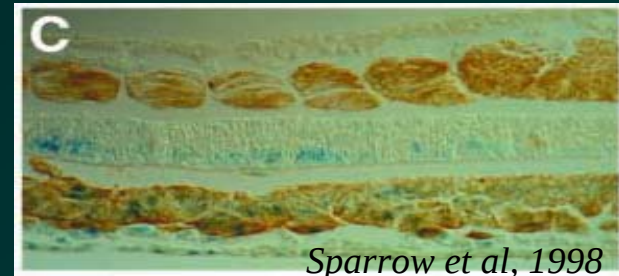
*X.laevis*正常胚



Mesp2-knockout mouse



*Thylacine-1*を過剰発現させた胚



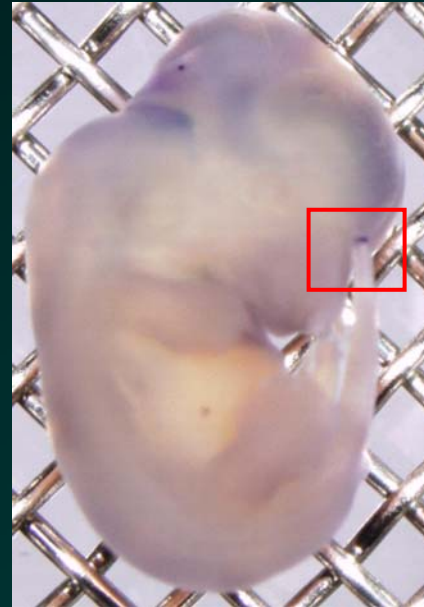
Mesp familyに属する遺伝子の過剰発現や機能阻害は体節の形成異常を引き起こした。
→Mesp familyの遺伝子が体節の形成される位置の決定に関与。

新規の遺伝子familyの単離

Xenopus bowline



Xenopus Ledgerline



Mouse ripply1

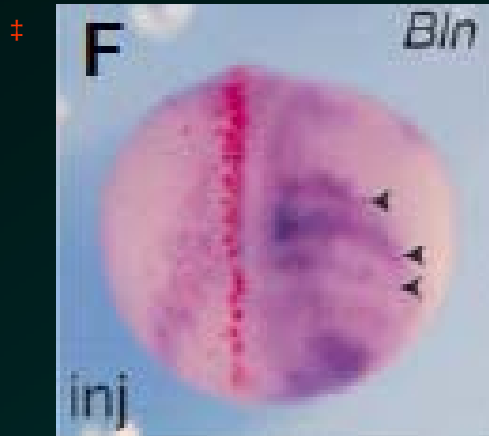


- 近年、新規の遺伝子family(*X.laevis*から*bowline*, *Ledgerline*、Mouse、Zebrafishから*rippy1*遺伝子)が単離された。
- これらの遺伝子もMesp familyの発現様式と同様に、体節の形成される位置を示すかのようなストライプ状の発現様式を示した。

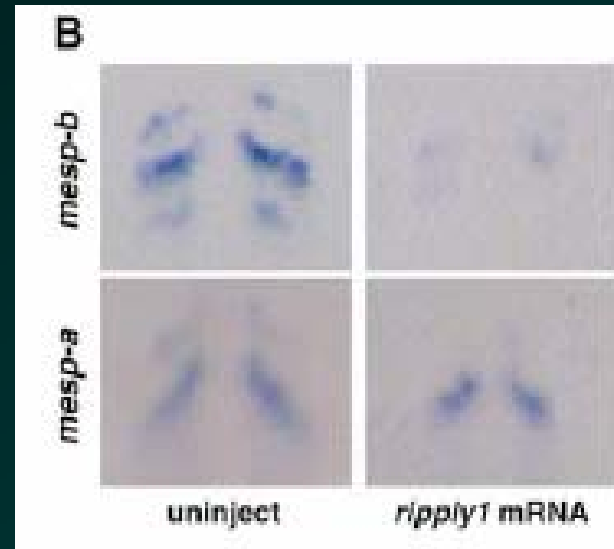
新規の遺伝子familyの単離

Zebrafish ripply1 を過剰発現させた胚

*bowline*を過剰発現させた胚



Kondow et al, 2006



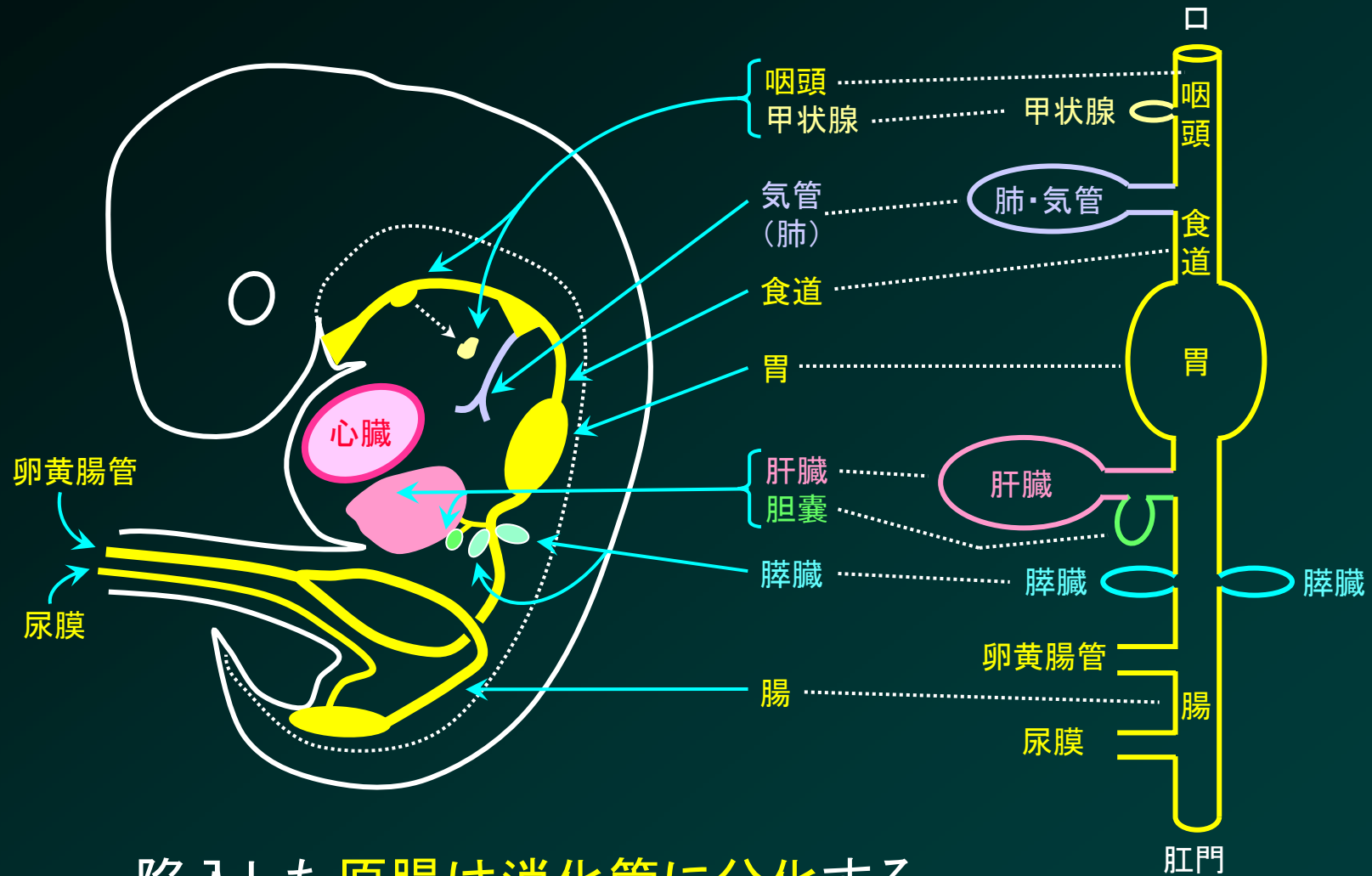
Kawamura et al, 2005

- ・ ***bowline***や***ripply1***は、Notch signalやMesp family遺伝子の発現に影響を与えることが明らかとなった。
- これらの新規の遺伝子群の機能を調べることで、体節の形成機構の解明につながると考えられる。

器官形成の分子メカニズム②

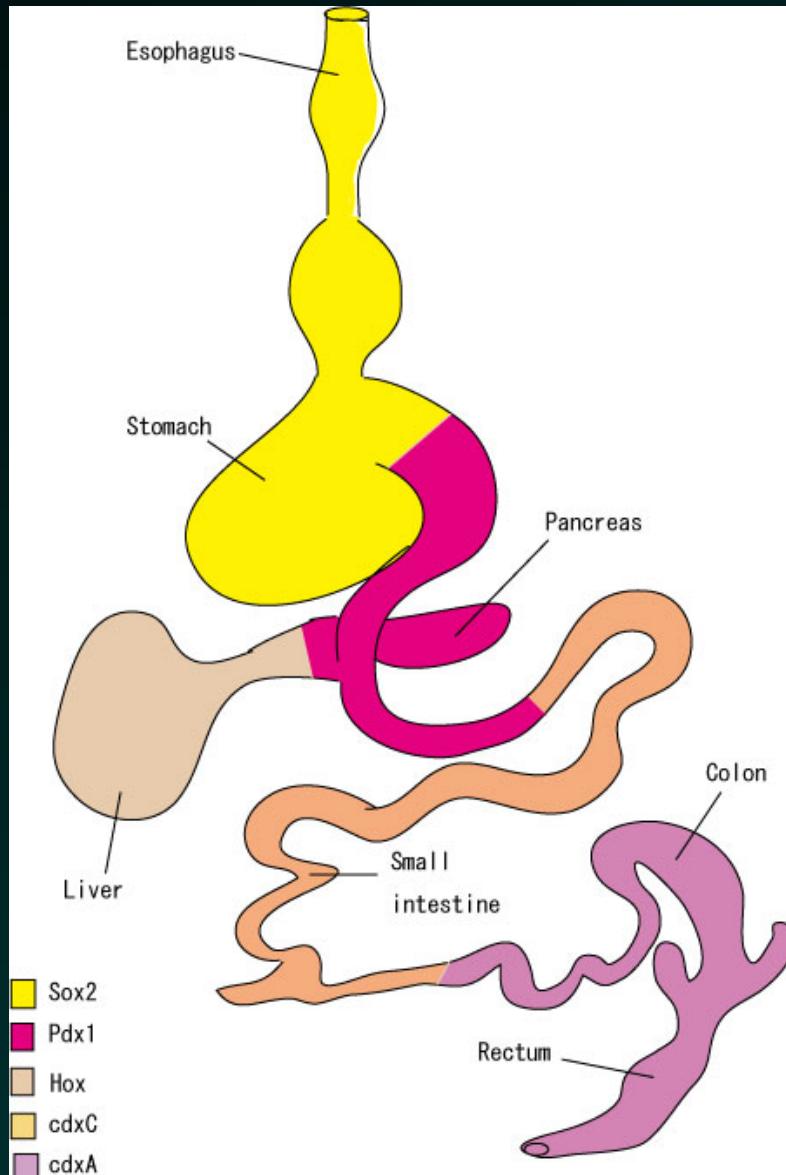
消化管形成の分子メカニズムと
その研究の例

消化管・膵臓・肝臓分化のメカニズム



- ・ 陥入した原腸は消化管に分化する。
- ・ 各領域には、上皮に対する間充織からの誘導によって、特定の機能をもった構造が分化する。

消化管・膵臓・肝臓分化の分子メカニズム



各領域に特徴的に発現する遺伝子

食道, 胃: Sox2

十二指腸, 膵臓: Pdx1

肝臓: Hox

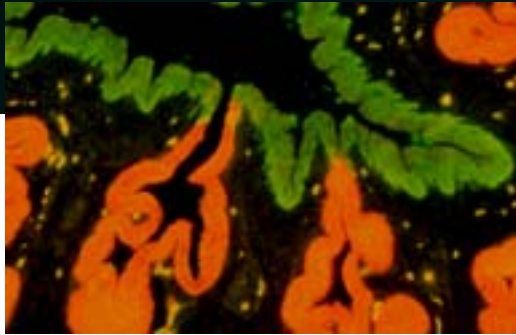
小腸: cdxC

結腸, 直腸: cdxA

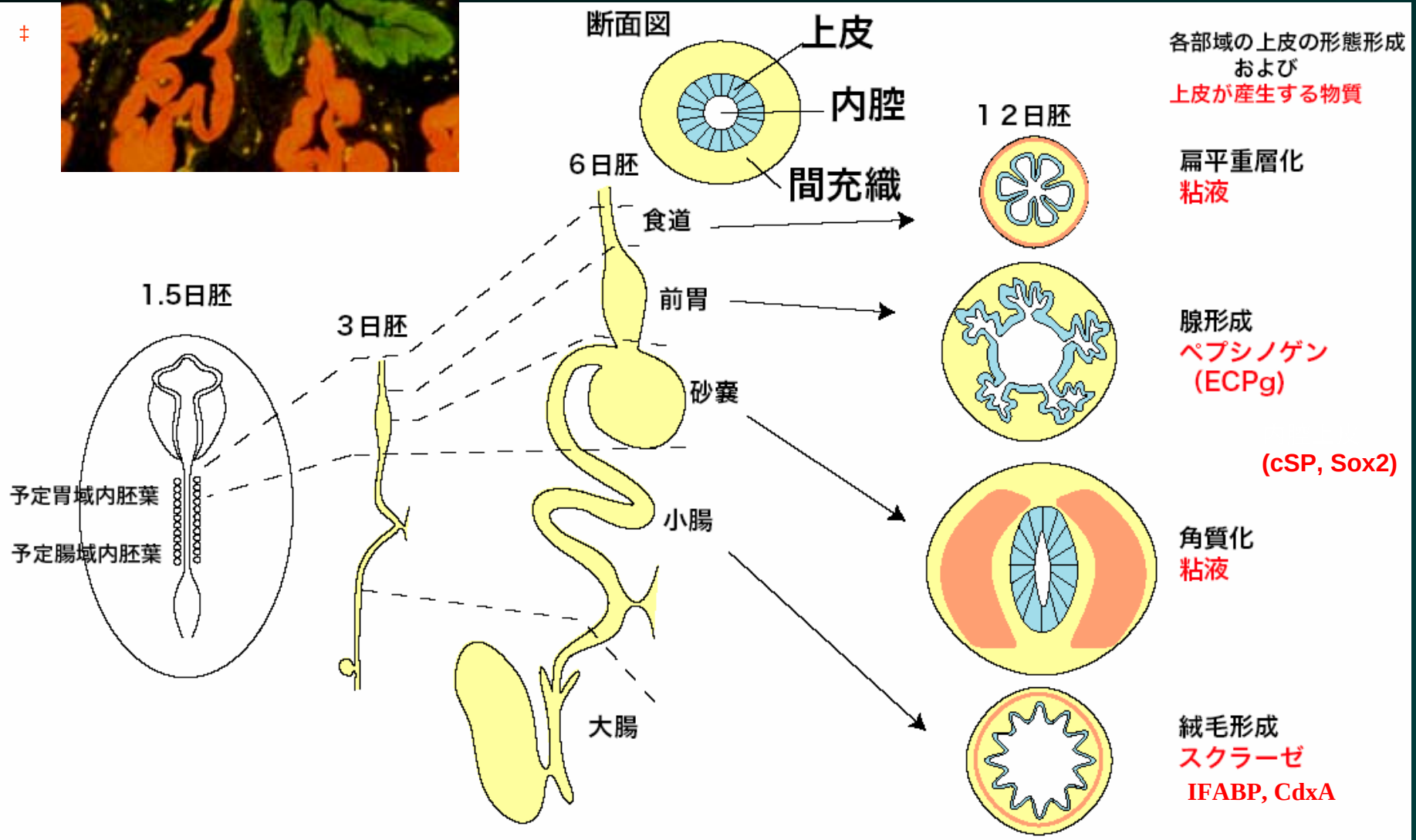


消化管, 肝臓, 膵臓の領域分化には
それぞれの遺伝子が働いている。

12日胚前胃 cSP/ECPg

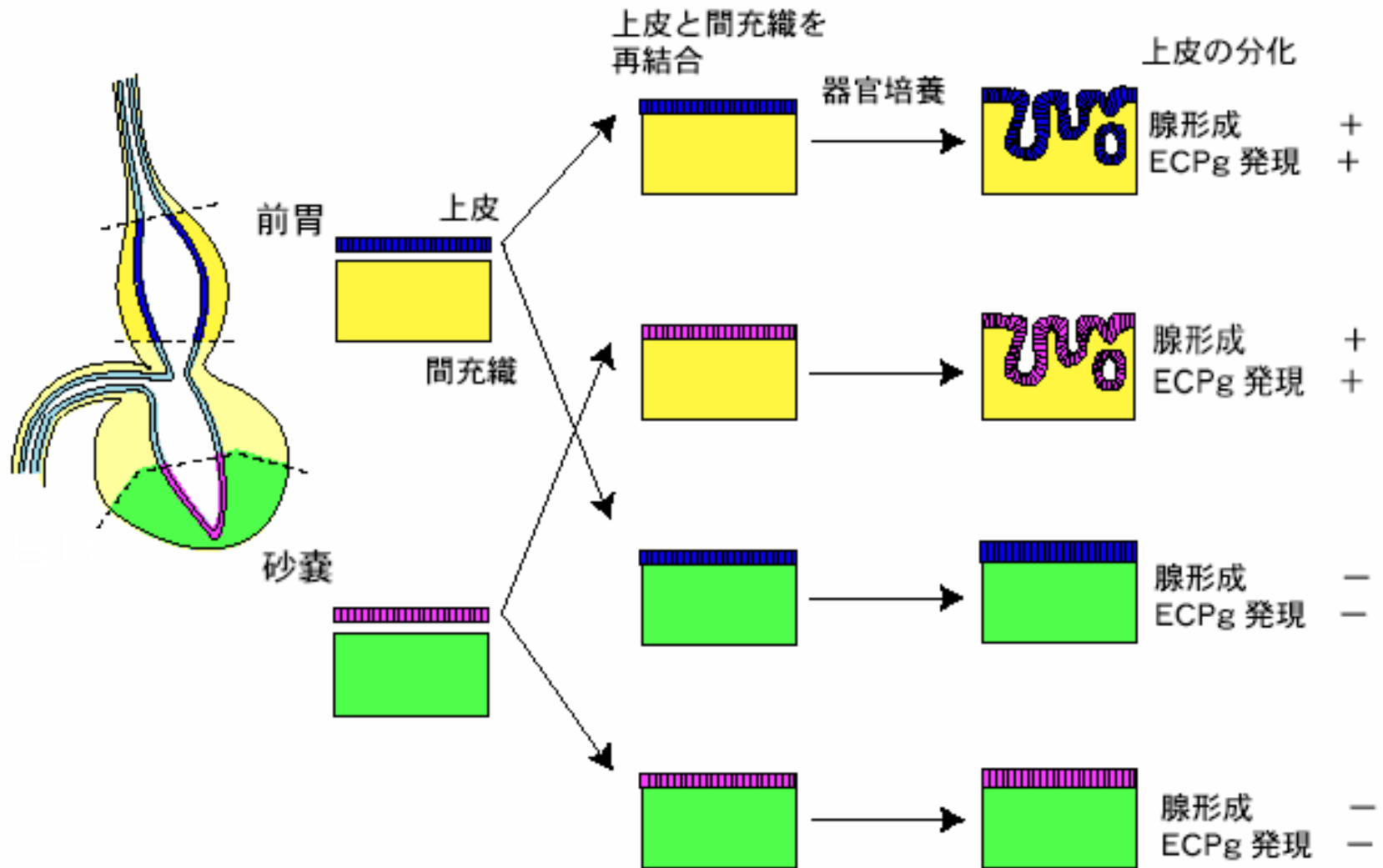


ニワトリ胚消化管の分化

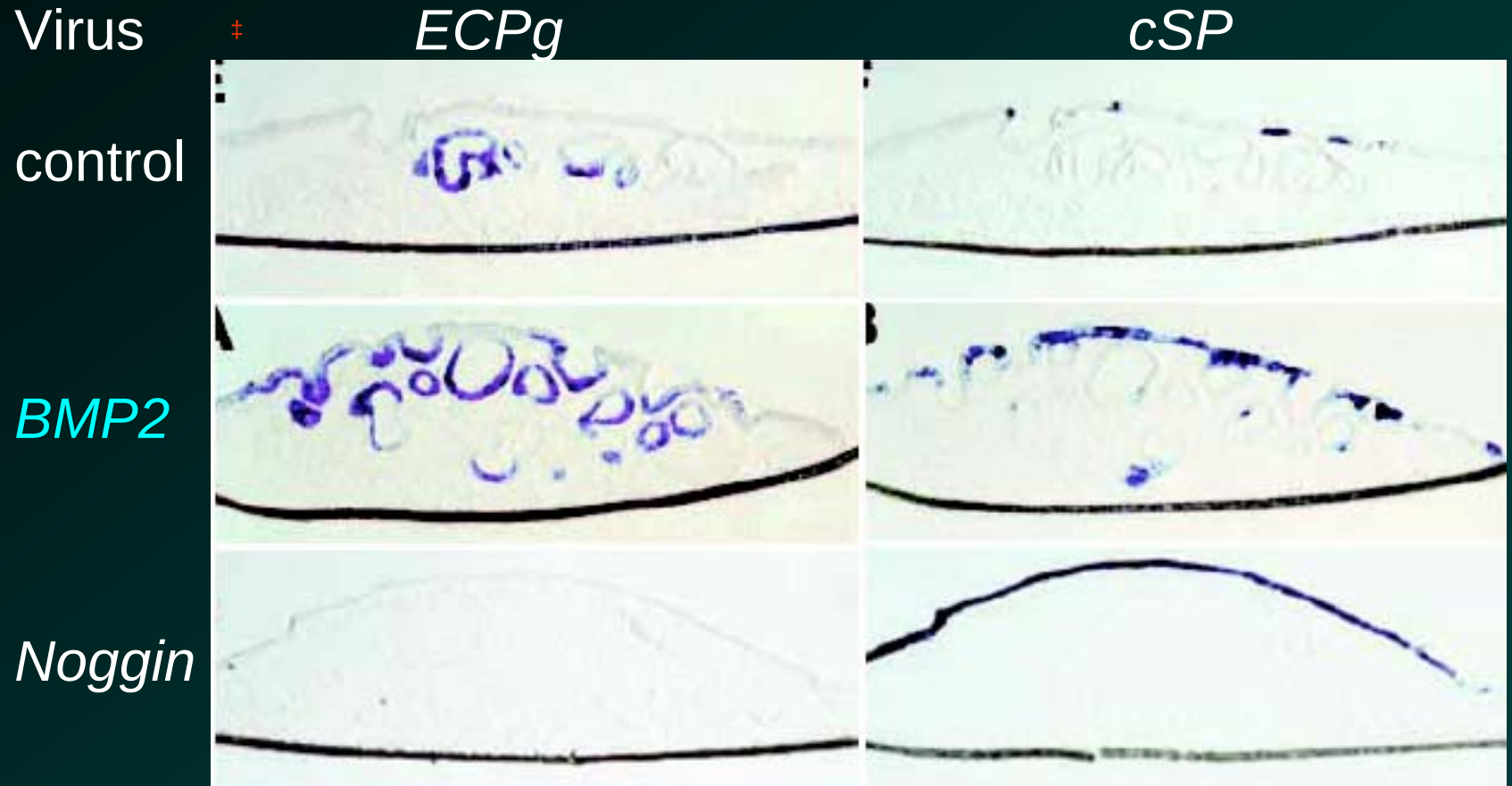


上皮の発生運命は、間充織によって「誘導」される

※



前胃の分化に対するBMP2とNogginの過剰発現の影響



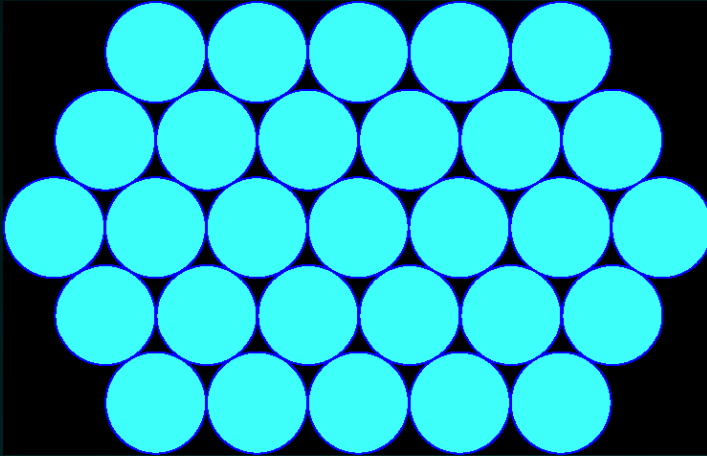
- ・ *BMP2* 遺伝子は腺形成の前後で、前胃間充織に特異的に発現する。
- ・ *BMP2*を間充織で過剰発現させると、腺形成とペプシノゲンの発現が促進。

→ *BMP2*は前胃の分泌腺構造の分化を制御している。

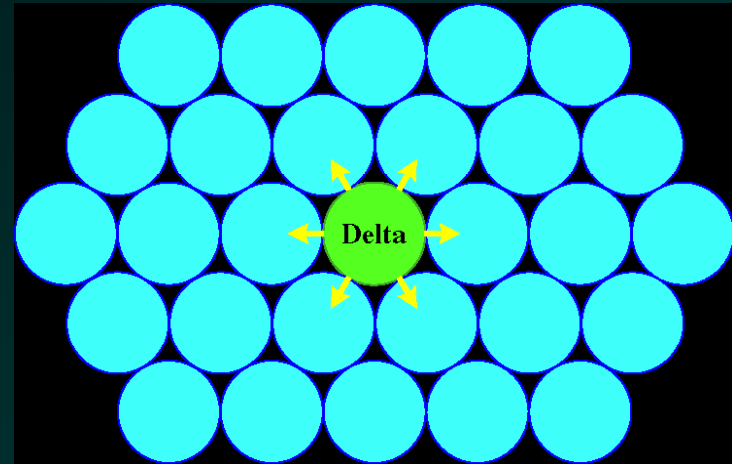
Notchシグナルの特徴

均一な細胞集団

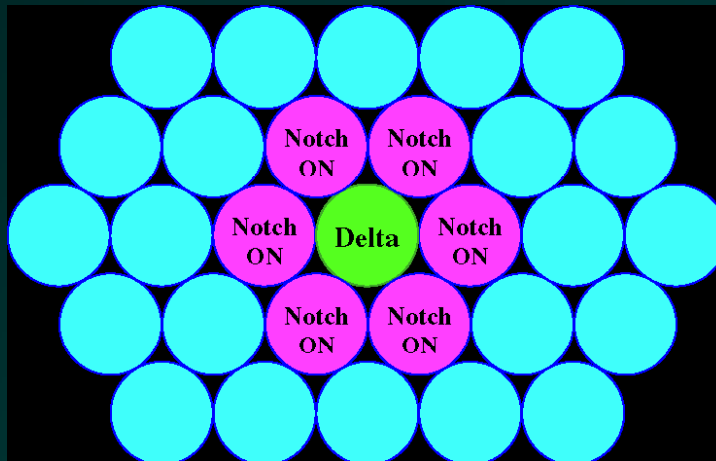
+



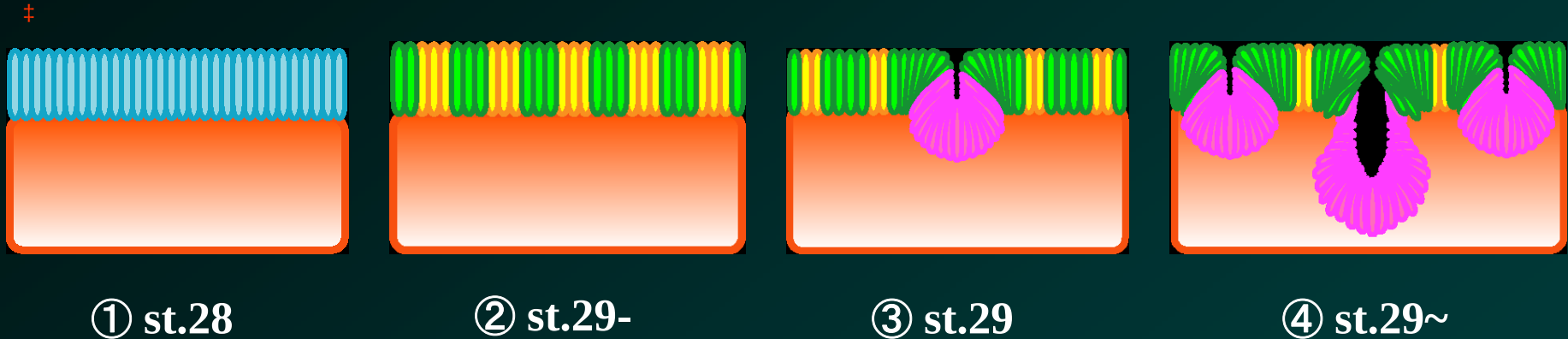
リガンドの発現



周囲の細胞へシグナル伝達



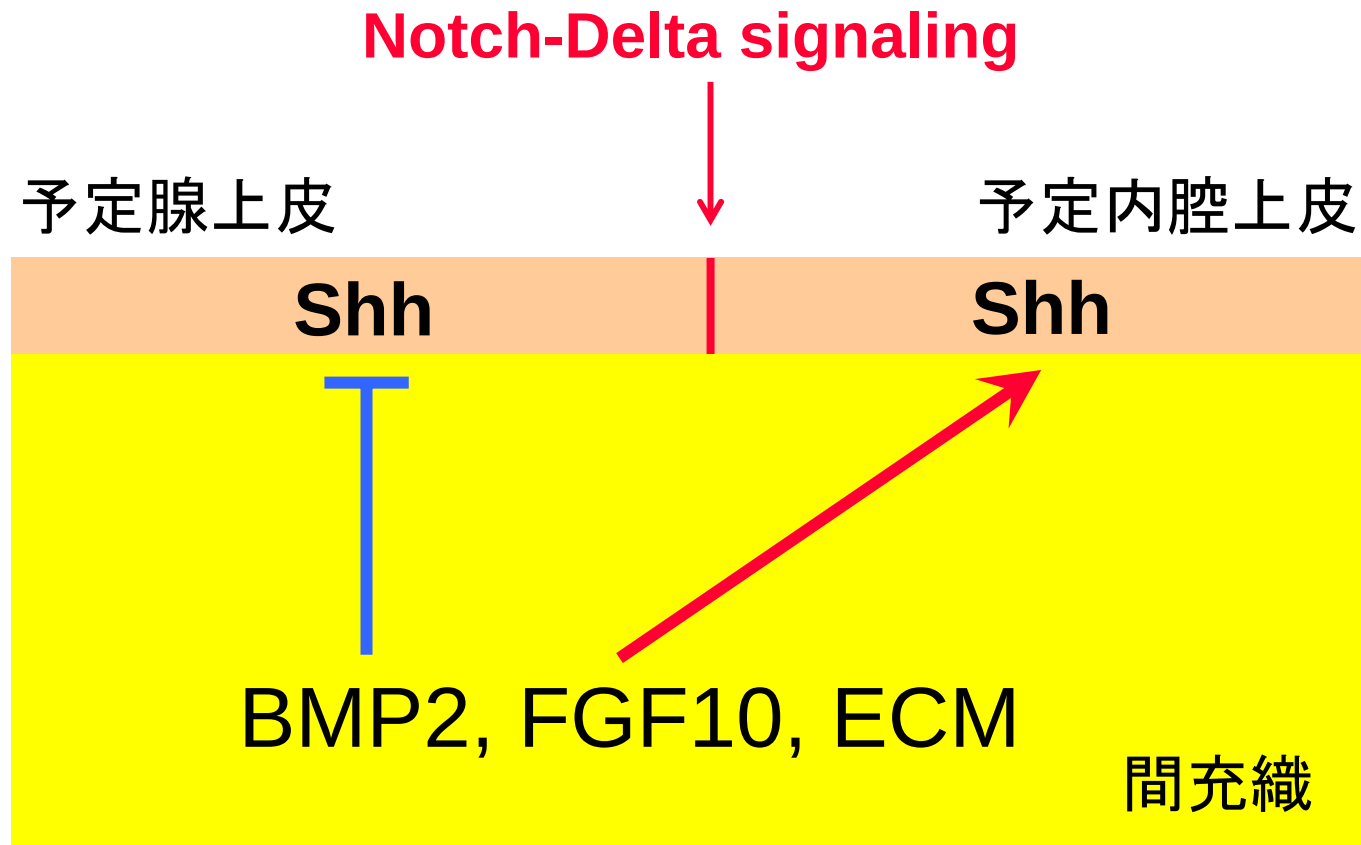
Notchシグナルによる前胃上皮細胞の分化制御モデル



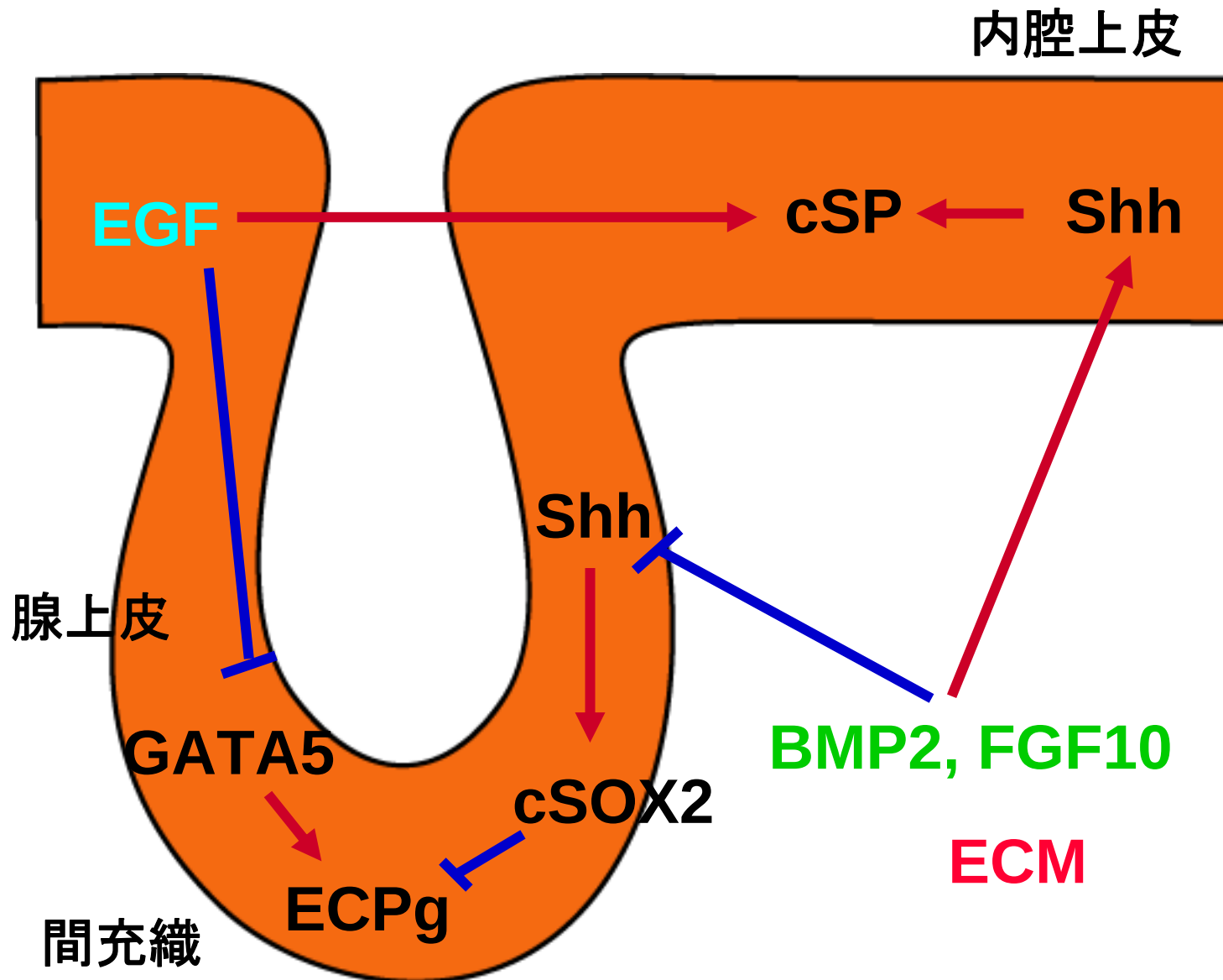
- ① 前胃上皮は均一な未分化上皮細胞で構成されている。
- ② 内腔上皮細胞の分化が開始すると共にDelta1によってNotch1シグナルが活性化され、腺上皮前駆細胞が保持される。
- ③ 腺上皮前駆細胞においてNotch1シグナルが消失すると、腺上皮細胞が分化し、腺が形成される。
- ④ Notch1シグナルが連続的に消失してゆき、前胃が大きくなるとともに新たな腺が形成されていく。

前胃上皮分化に関する遺伝子(1)

+

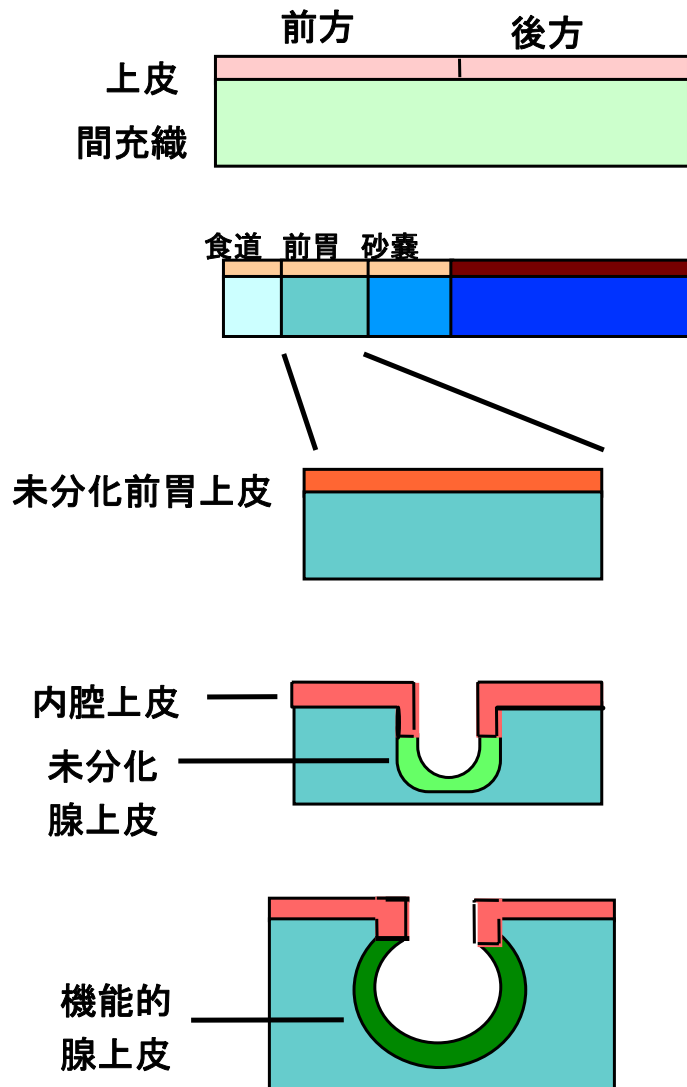


前胃上皮分化に関与する遺伝子(2)



前胃腺形成と機能分化に至る遺伝子発現のまとめ

+



消化管上皮の特性を決定
する遺伝子群

**Shh, cGATA5,
HNF-3 β**

前方と後方領域の確立

前方: **cSox2**
後方: **CdxA**

前胃領域決定の鍵遺伝子(?)

未分化上皮の腺上皮と内腔上皮への分化

Notch-Delta シグナル、Sonic hedgehog

腺の形態形成と細胞分化

BMP2, FGF10, EGF

腺上皮の機能的分化

(ECPg遺伝子の発現)

内腔上皮の分化(cSP遺伝
子の発現)

GATA転写因子

群, cSox2,

smad転写因子群

消化管内での領域化

前胃内での領域化

器官形成の分子メカニズム③

心臓形成の分子メカニズムと
その研究の例

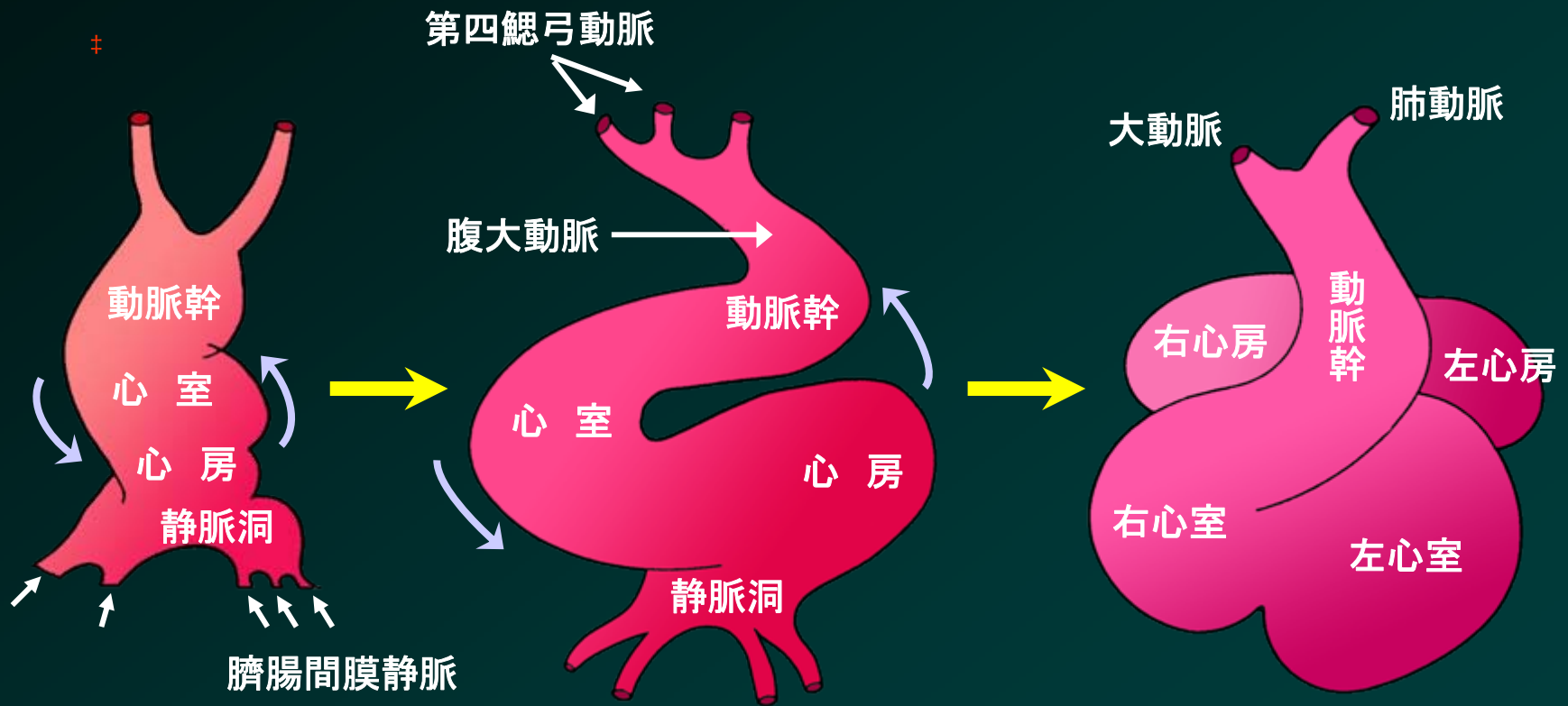
心臓分化のメカニズム

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“心臓分化のメカニズムの画像”を
省略させていただきます。

免疫染色 { 茶色 ; ventricular myosin, 心室のマーカー
青色 ; atrial myosin, 心房のマーカー

チューブ状の構造がループを形成し、最終的に心室中隔を形成する。

ヒトの心臓ループ形成模式図(腹側面)



心臓分化の分子メカニズム

側板中胚葉

心臓原基の形成

心臓の分化

心臓の形態形成

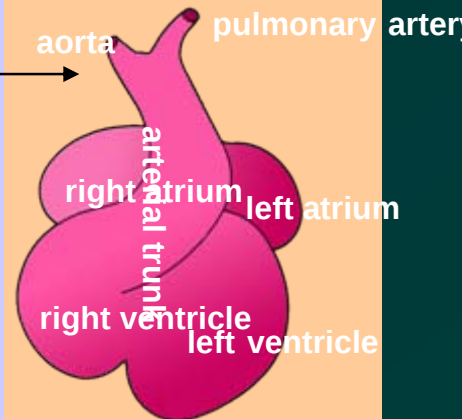
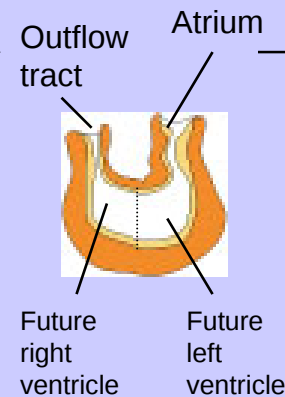
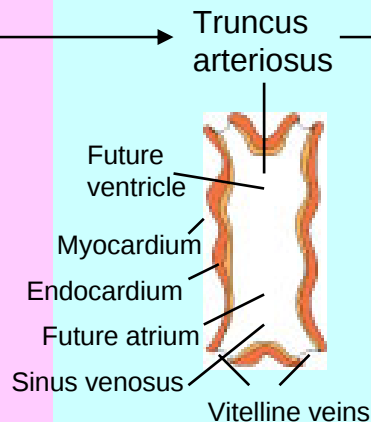
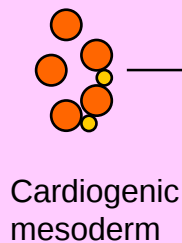
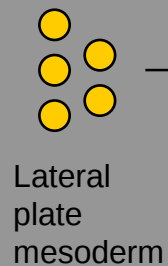
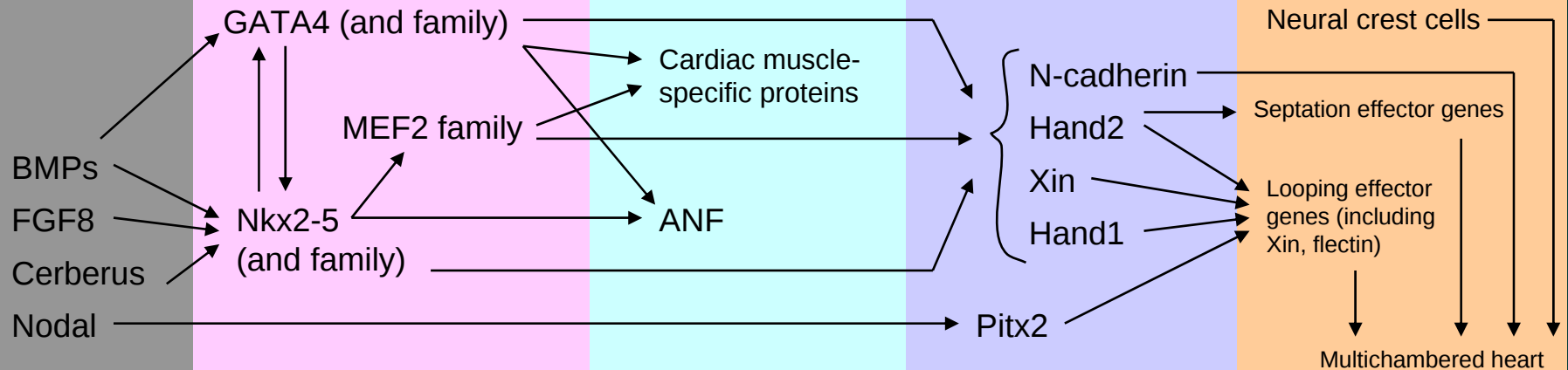
Signaling
molecules

Myocardial transcription
factors (commitment)

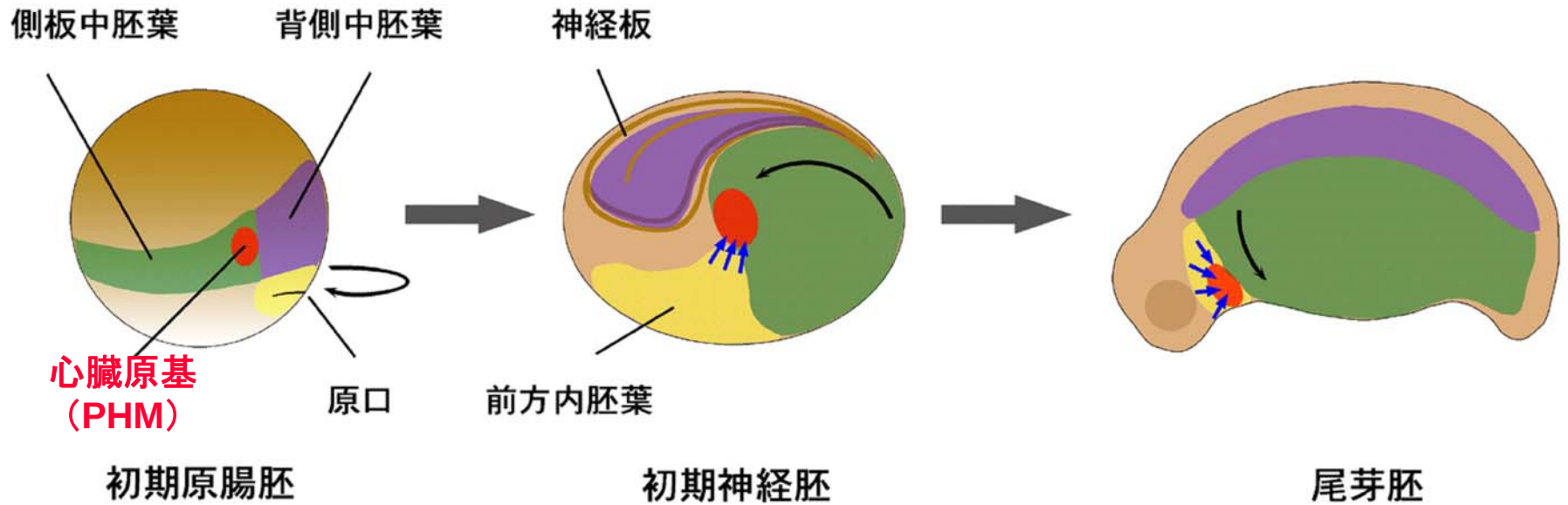
Differentiation
products

Morphogenic
regulators

Morphogenic
effectors

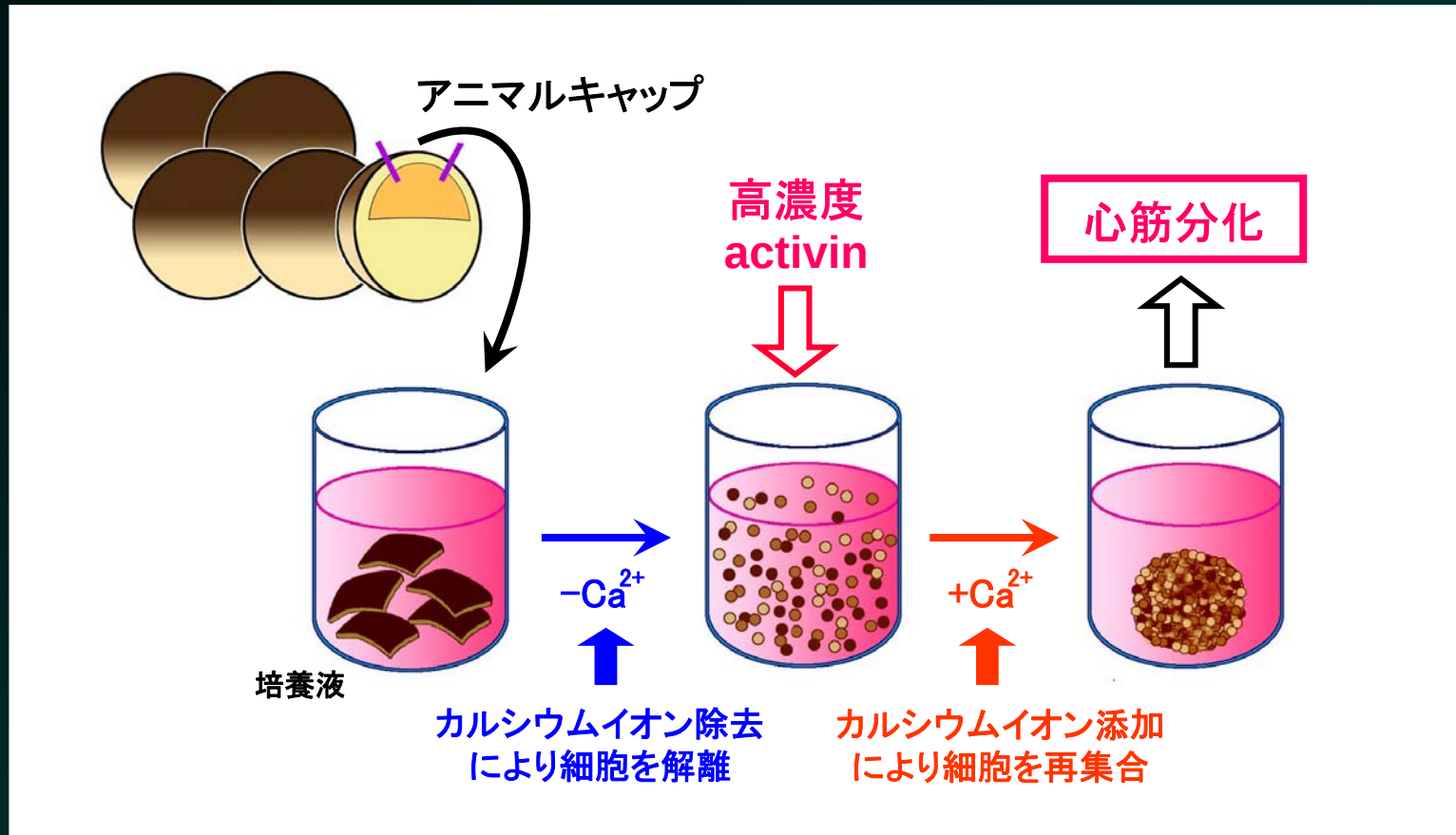


ツメガエル胚発生における心臓発生



心臓原基(PHM)は移動し、前方内胚葉による誘導を受ける。

ツメガエルの未分化細胞を用いた心臓の誘導系

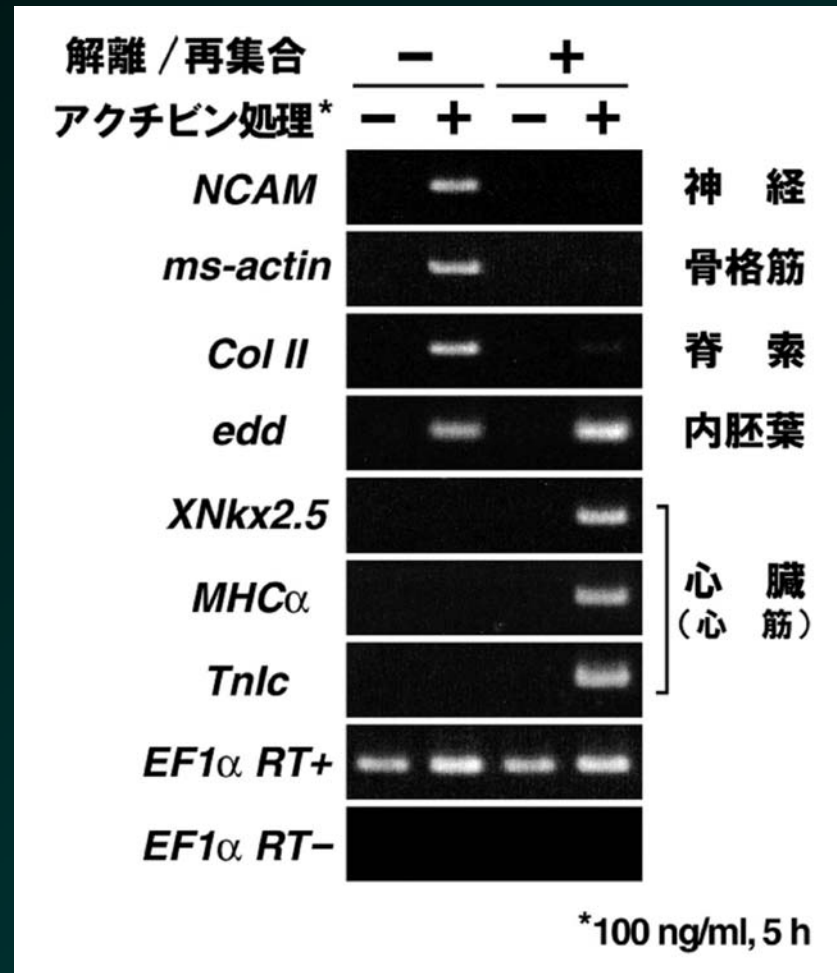


ツメガエル胞胚のアニマルキャップを解離し、
高濃度アクチビン処理の後に再集合させて培養すると
自律的に拍動する心臓様構造が誘導されてくる。

アニマルキャップからつくられた心臓の拍動



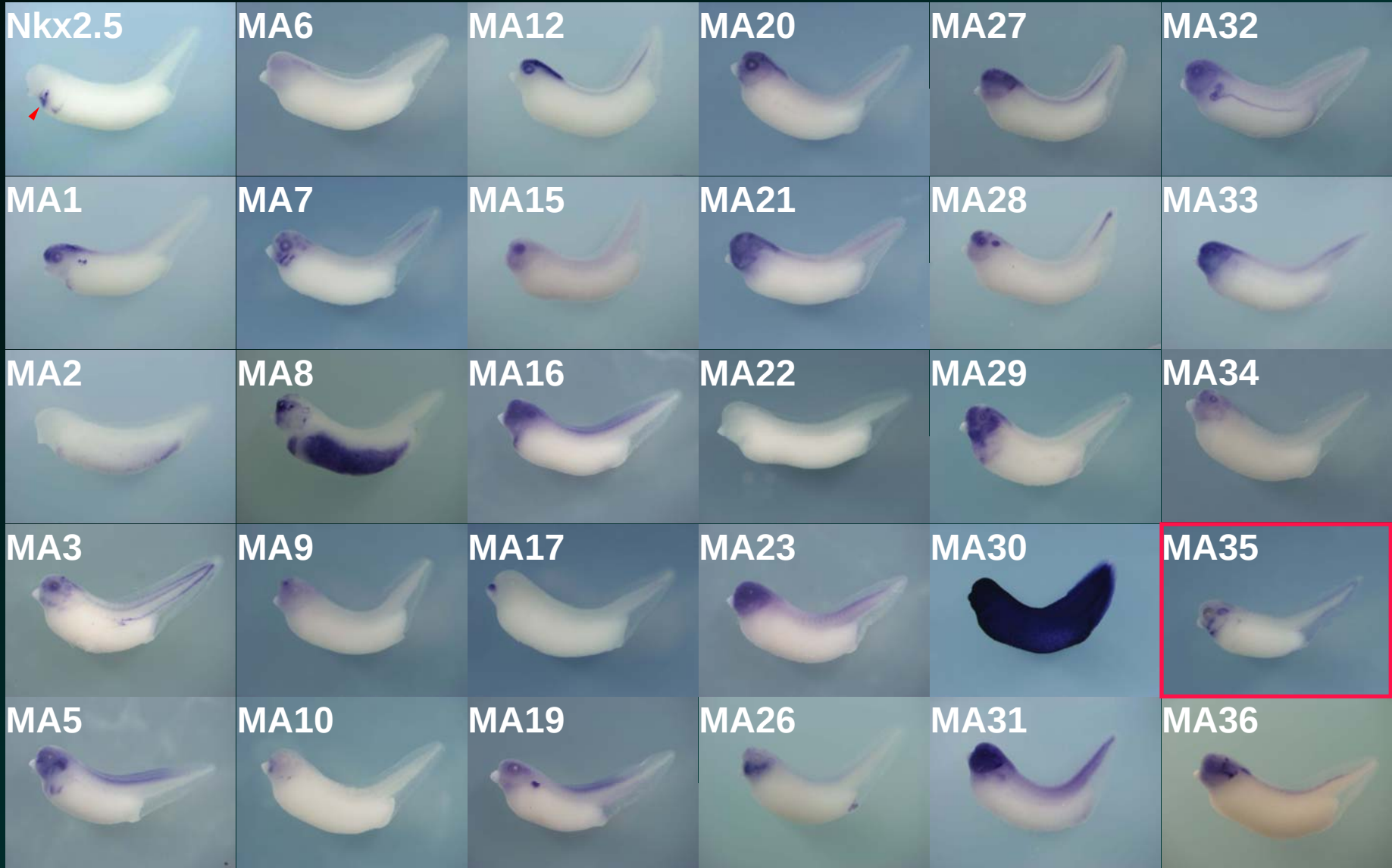
アニマルキヤップ解離・再集合による心臓誘導系の評価



- ・ 解離/再集合を行わない場合、中胚葉マーカーの発現が上昇する。
- ・ 解離/再集合を行った場合、内胚葉と心臓マーカーの発現が上昇する。

→ このアニマルキヤップによる心臓誘導系は、
実際の心臓形成メカニズムを再現している。

心臓特異的に発現する遺伝子の探索



MA35 遺伝子は心臓原基の領域に発現する

MA35

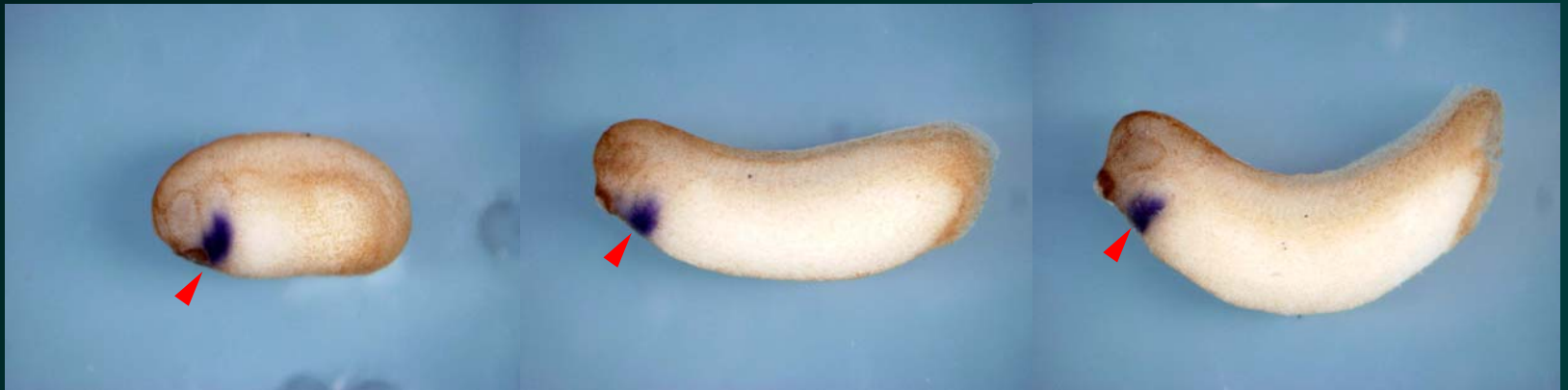


st. 23

st. 26

st. 34

Nkx2.5



MA35 の機能阻害実験①



Control(正常胚)



MO injected(機能阻害胚)

MA35 の機能を阻害すると心臓が形成されなくなる。
→ MA35は心臓形成に必須の働きをする遺伝子である。

MA35 の機能阻害実験②

心臓マーカー遺伝子

Nkx2.5

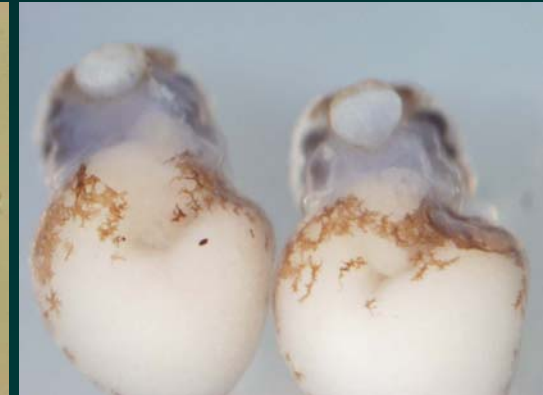
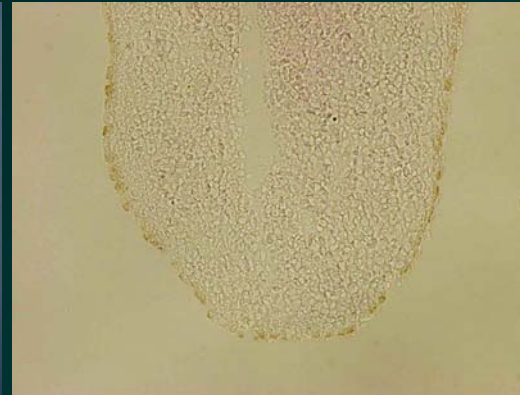
Nkx2.5

cTnl

Control
(正常胚)



MO inj.
(機能阻害胚)



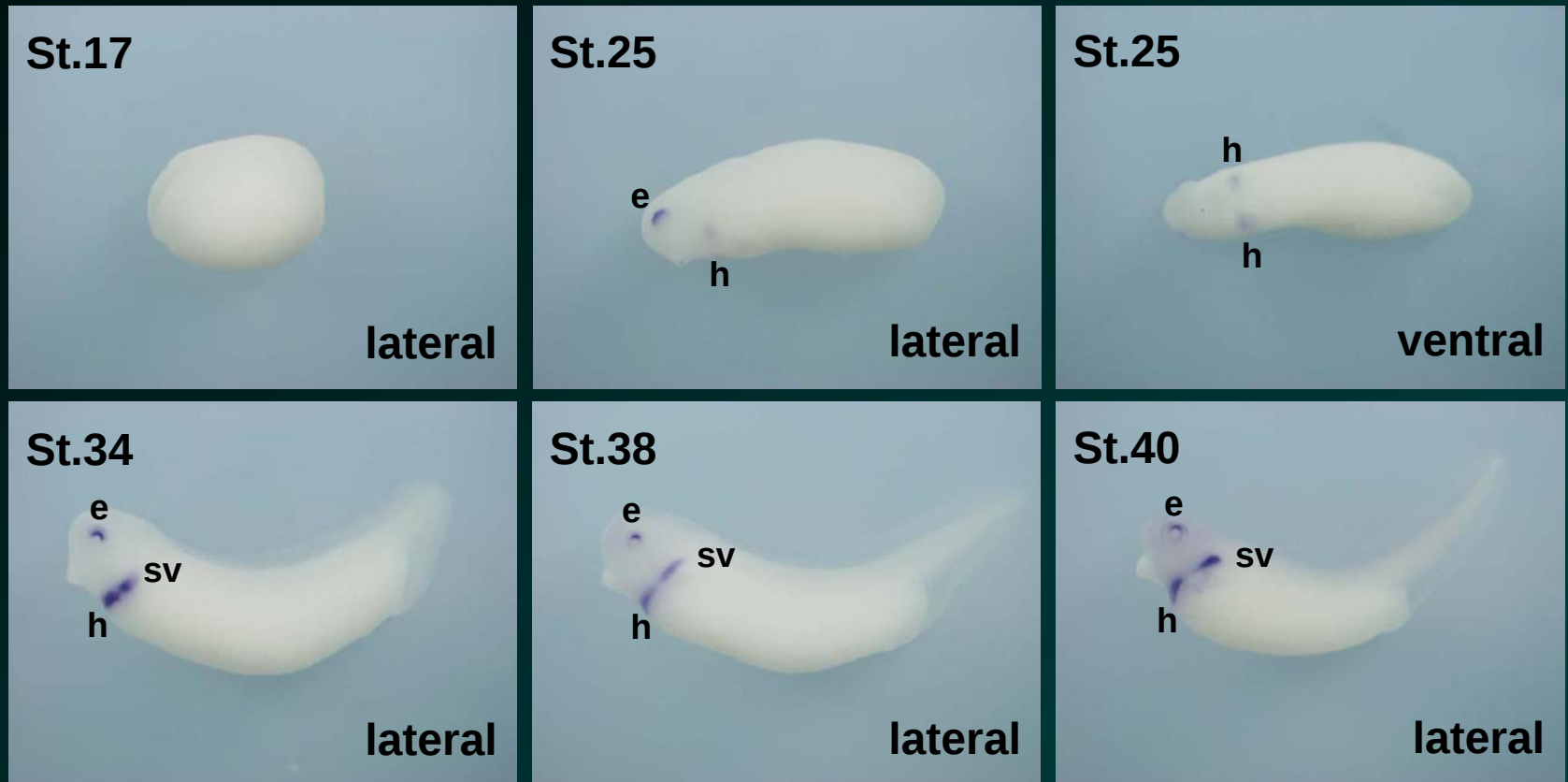
st. 34

st. 34, section

st. 42

MA35 の機能を阻害すると心臓マーカーの発現が低下する。
→ MA35は心臓形成に必須の働きをする遺伝子である。

XTbx5 の心臓形成における発現領域

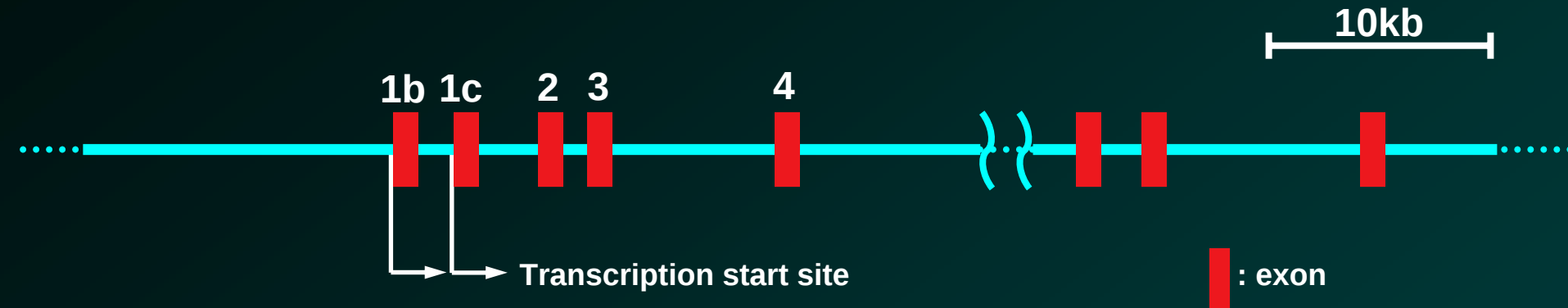


e: 予定網膜領域 h: 予定心房・心室領域 sv: 予定静脈洞領域

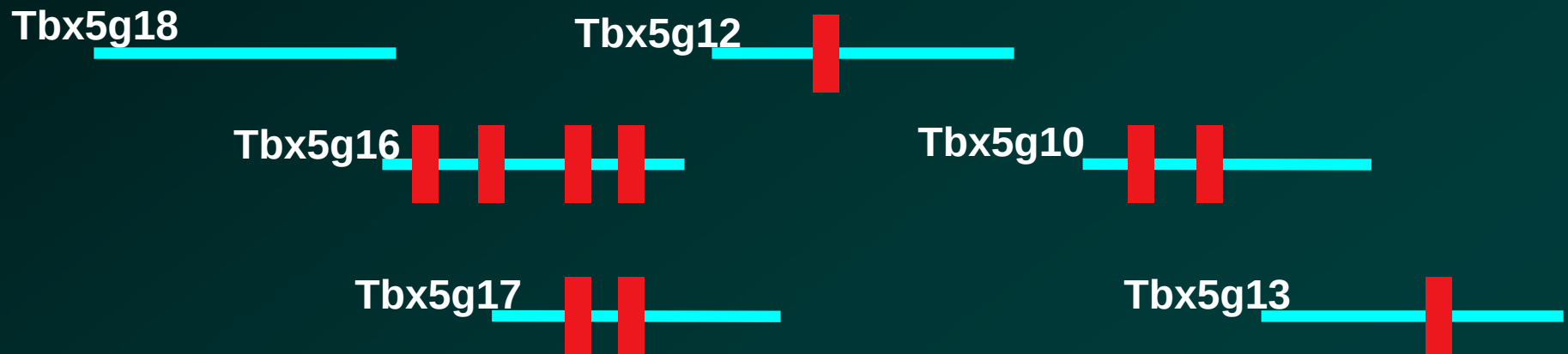
*XTbx5*は心臓領域と静脈洞領域の両方で発現する遺伝子。

→ 心臓形成・血管形成における*XTbx5*の調節機構を調べる。

*XTbx5*遺伝子の構造



Isolated genomic clones

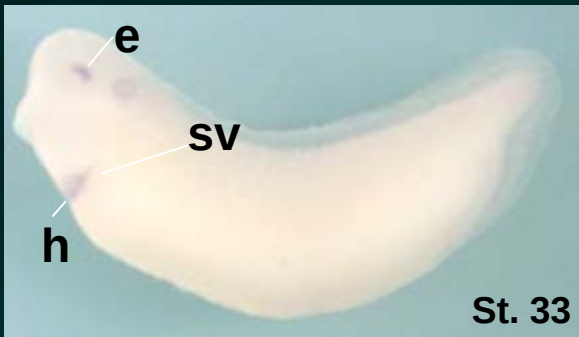


XTbx5 ゲノム上流配列の構造

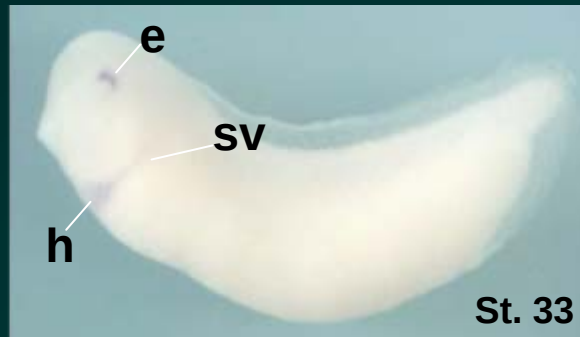
単離したゲノム断片 (約12 K bp)



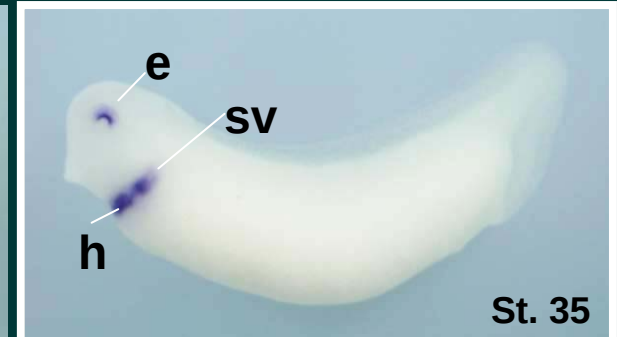
S1 プローブ



L1 プローブ

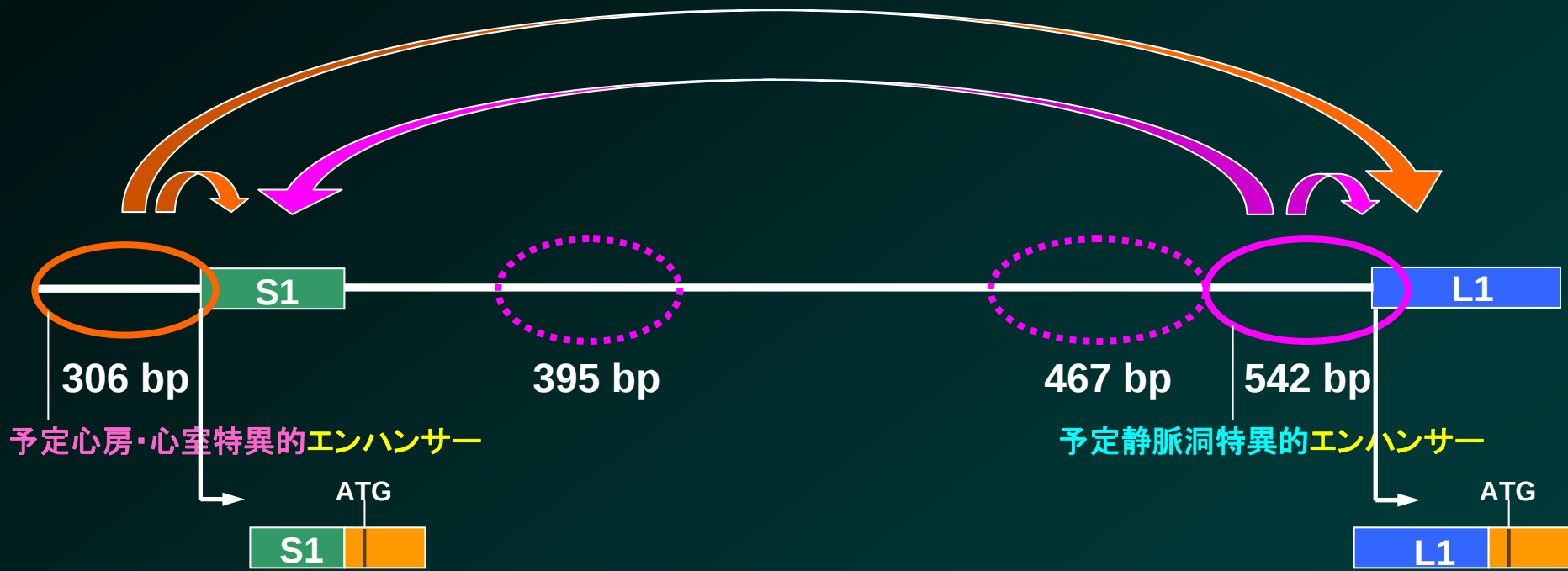


翻訳領域 プローブ

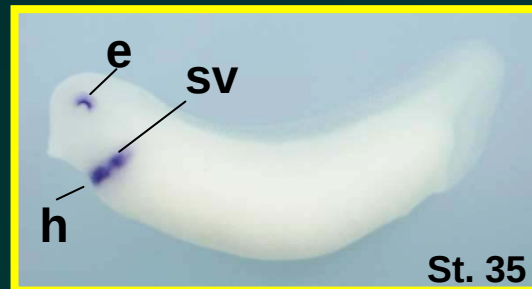


e: 予定網膜領域 h: 予定心房・心室領域 sv: 予定静脈洞領域

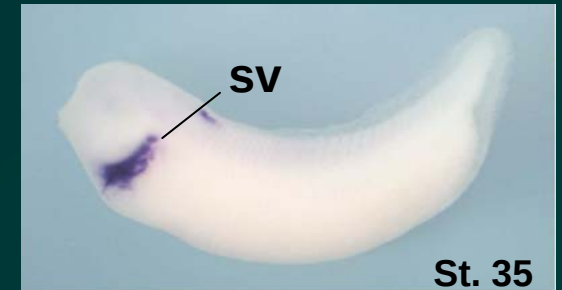
心臓形成と血管形成の相互作用は 遺伝子間の調節によって制御されている



e: 予定網膜領域
h: 予定心房・心室領域
sv: 予定静脈洞領域



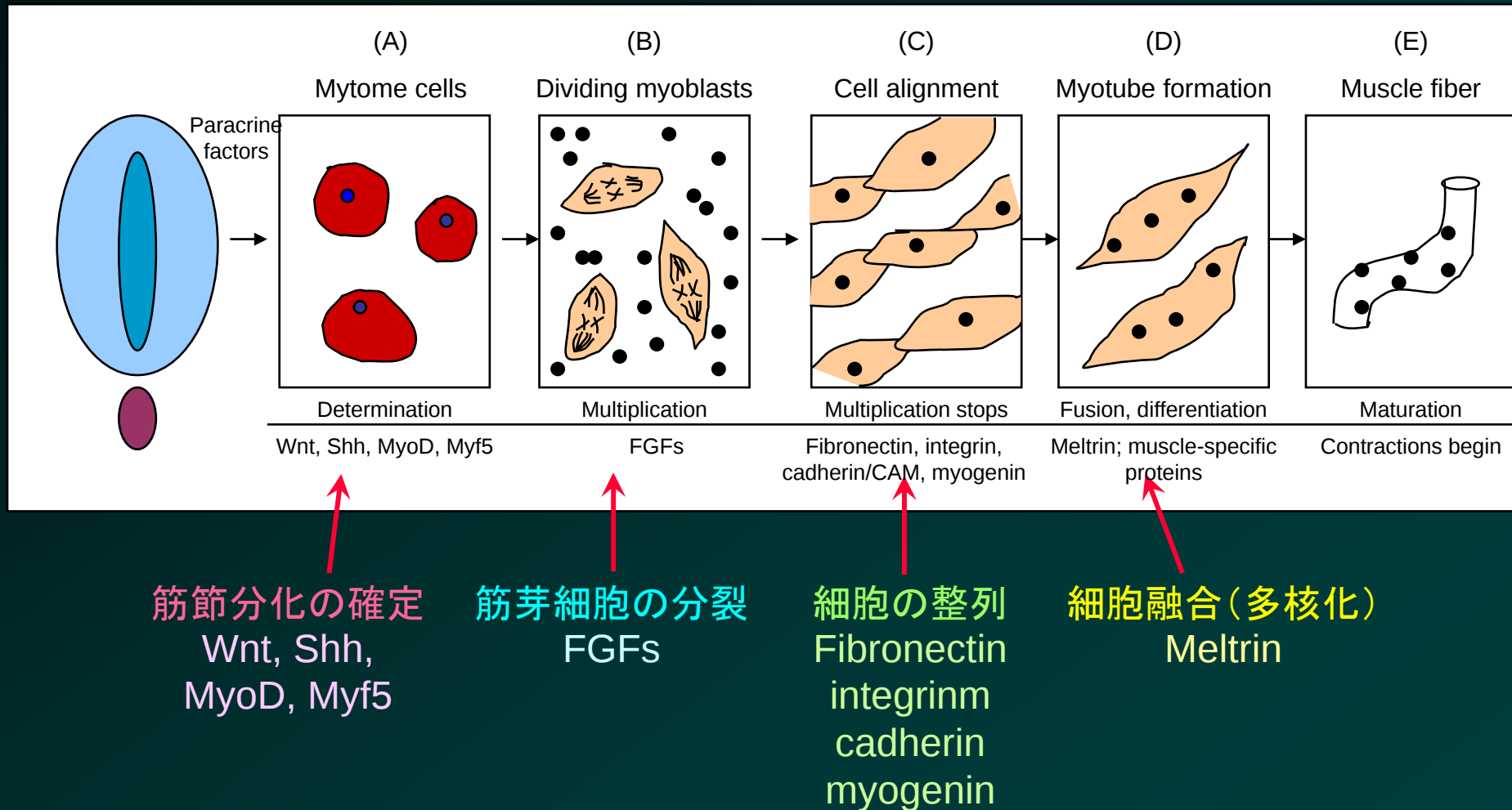
内在性*XTbx5*の発現



器官形成の分子メカニズム④

その他の器官形成の分子メカニズム

筋肉分化の分子メカニズム



骨分化のメカニズム

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“骨分化のメカニズムの図解”を
省略させていただきます。

骨は間充織(中胚葉)由来の器官であり、軟骨形成とミネラル蓄積による骨化や血管の侵入を経て成長してゆく。

骨の分化は種々のホメオボックス遺伝子やBMP等によって制御され、領域特異的な骨が正しく形成される。

骨分化にはカルシウム供給が必須である

(ニワトリの例)

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“骨形成異常のニワトリ胚”を
省略させていただきます。

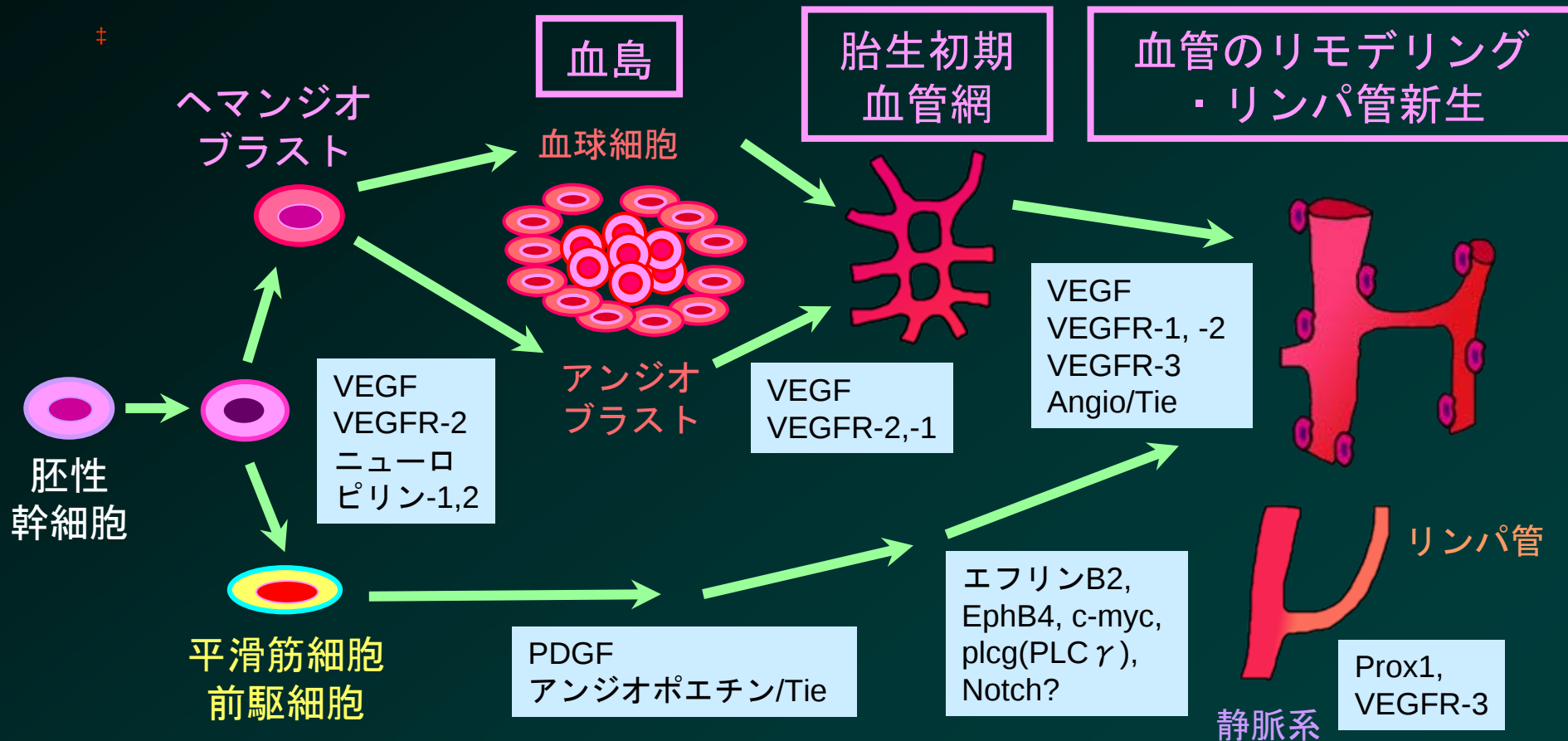
骨形成
異常

正常

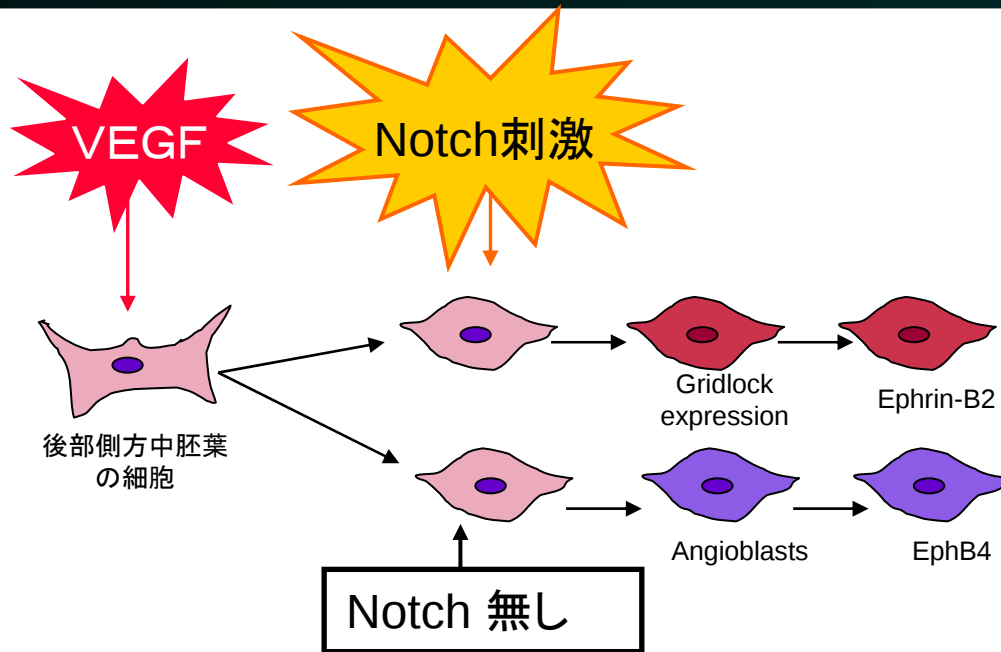
(骨組織をアリザリンレッドで染色)

ニワトリの胚を殻から出して培養すると、カルシウム供給が不足する為に骨化に異常が起きる。(骨形成の位置は正常だが、骨化が進行していない。)

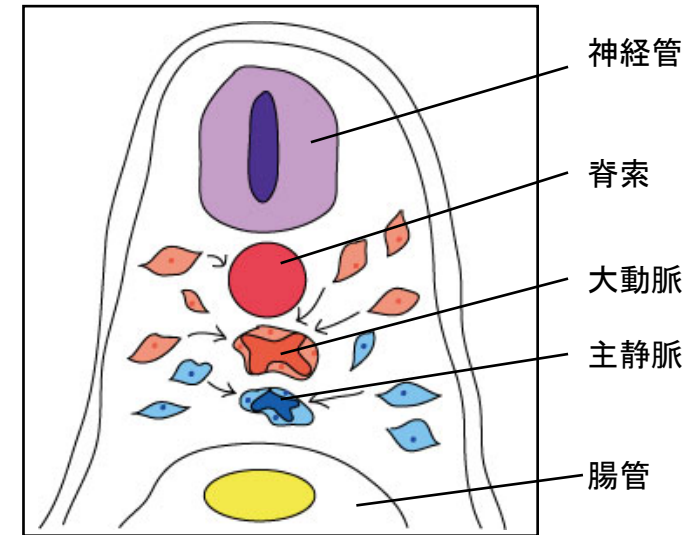
血管系・リンパ管系発生の分子メカニズム



血管細胞の分化はVEGFシグナルとNotchシグナルによって制御される



(B)



中胚葉の細胞はVEGF刺激によって血管に分化し、
Notchシグナルの有無によって動脈か静脈へ分化する。



動脈と静脈の分化に従って適切な位置へ移動する。

血球分化の分子メカニズム

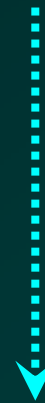
著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“血球分化のメカニズムの図解”を
省略させていただきます。

器官発生と細胞死（アポトーシス）

正常胚

著作権処理の都合で、
この場所に挿入されていた
“機能欠損胚の写真”を
省略させていただきます。

caspase-9
機能欠損胚



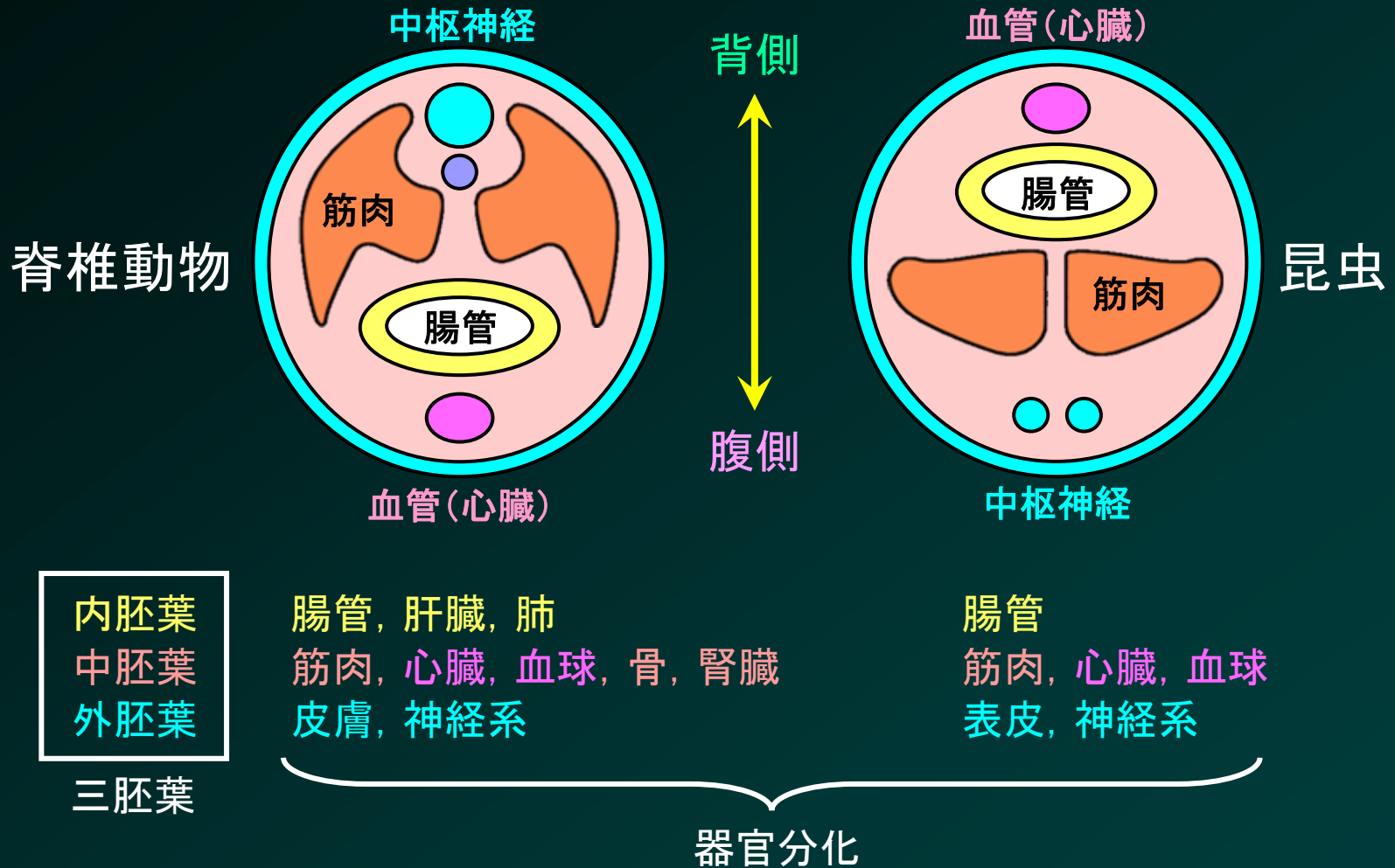
細胞死が阻害された
結果、脳構造が異常
になっている。

caspase-9; アポトーシス(計画的な細胞死)を引き起こす遺伝子

正常な器官形成にはアポトーシスの適切な調節が必要である。

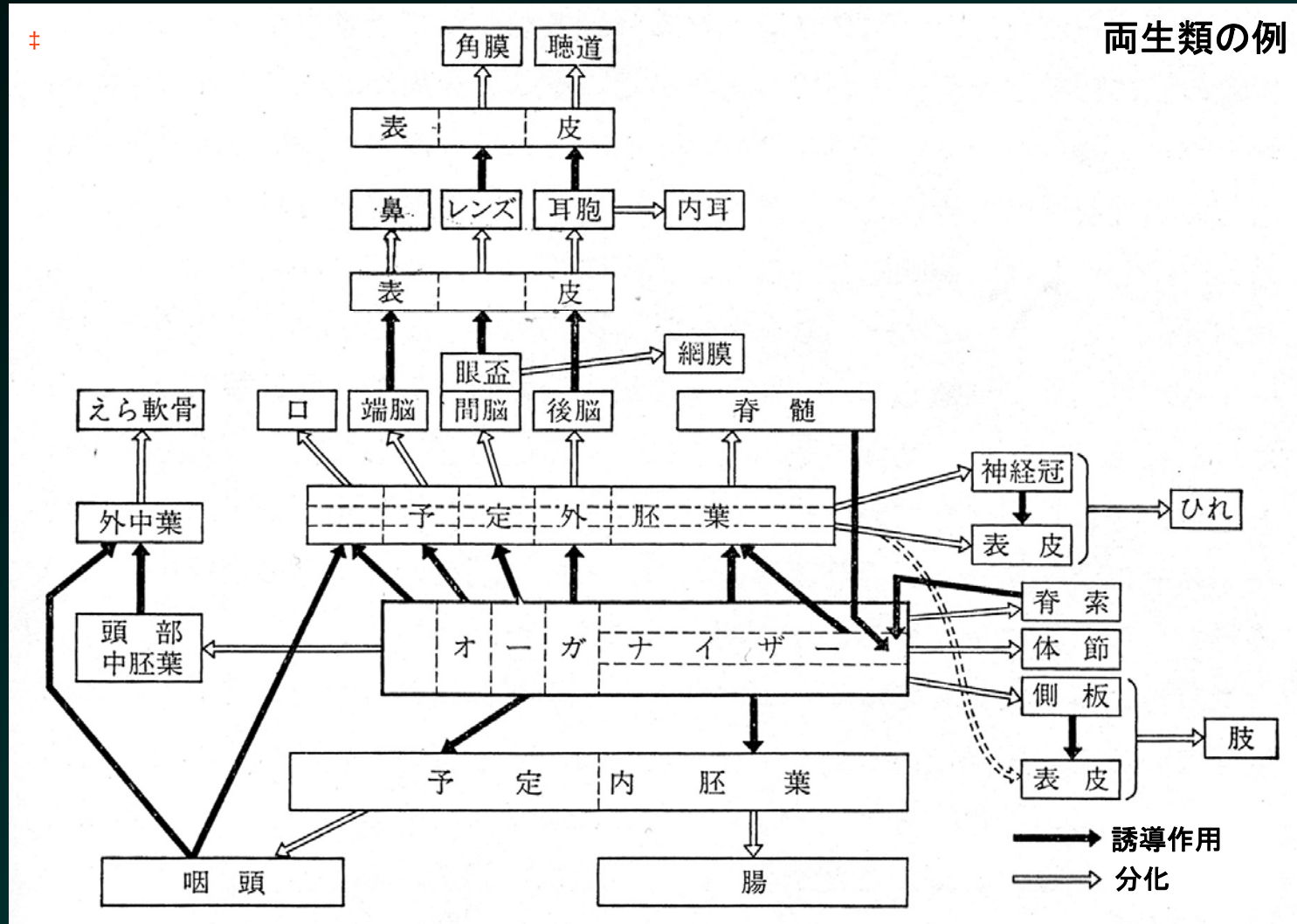
器官形成の統一的理解のために

脊椎動物と昆虫における構造の類似性と背腹の逆転



同じ三胚葉構造から、同様の機能をもつ器官が分化する。
ただし、脊椎動物の背側は昆虫の腹側に相当する関係にある。

脊椎動物発生における器官・組織誘導模式図



浅島誠・碓井益雄著「発生とその仕組み」p88-第39図 昭和58年 出光書店

器官形成は多段階の「誘導」の積み重ねによる。