

医学部発生学(19)呼吸器・体腔



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

試験のこと (7/18)



- 試験範囲
 - ラーセン人体発生学
 - 講義内容
- 形式
 - 客観式 (穴埋め、選択肢有り・無し)
 - 国試形式 (選択式)
 - 記述式
 - ✦ 「……について説明しなさい」
 - ✦ 「……について図を用いて説明しなさい」
 - ✦ 「……について下記の用語を用いて説明しなさい」
 - 論理的思考力を問う問題
- 試験点数 (100点満点) X出席率 = 60点未満は再試験

講義予定



- 7/10(19) : 第11章 (呼吸器系・体腔)
- 7/10(20) : 疾病発症のDOHaD仮説
- 7/10(21) : 第15章 (泌尿生殖器) (柳田先生)

医学部女子学生のための

アカデミックキャリア・セミナー

ロールモデル
と語ろう!

[日時] ▶▶▶ 7月10日(月) 17:30~18:30

[会場] ▶▶▶ 医学部第2セミナー室
(医学部仮設校舎2階)

柳田素子先生のプロフィール

1994年 京都大学医学部医学科卒業
1994年 京都大学医学部附属病院で研修
1995年 兵庫県立尼崎病院で研修
1997年 京都大学大学院医学研究科入学
2001年 同修了、博士(医学)取得
2001年 ERATO柳沢オーファン受容体プロジェクト研究員
2004年 京都大学大学院21世紀COE助教授
2007年 京都大学大学院生命科学系キャリアパス形成ユニット講師
2010年 京都大学次世代研究者育成センター
「白眉プロジェクト」特定准教授
2011年 現職



講師: 京都大学医学系研究科腎臓内科
柳田素子 教授

どなたでも
参加できます!

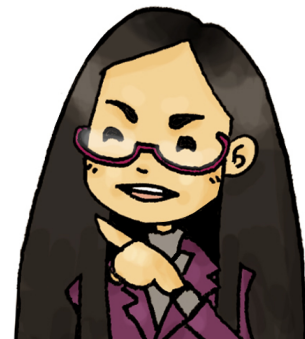
どなたでも参加できます!

連絡先

022-717-8203
医学系研究科 発生発達神経科学分野
大隅典子

主催:

・東北大学大学院医学系研究科
男女共同参画委員会
・東北大学大学院医学系研究科
附属創生応用医学研究センター
脳神経科学コアセンター



6

内胚葉由来組織まとめ

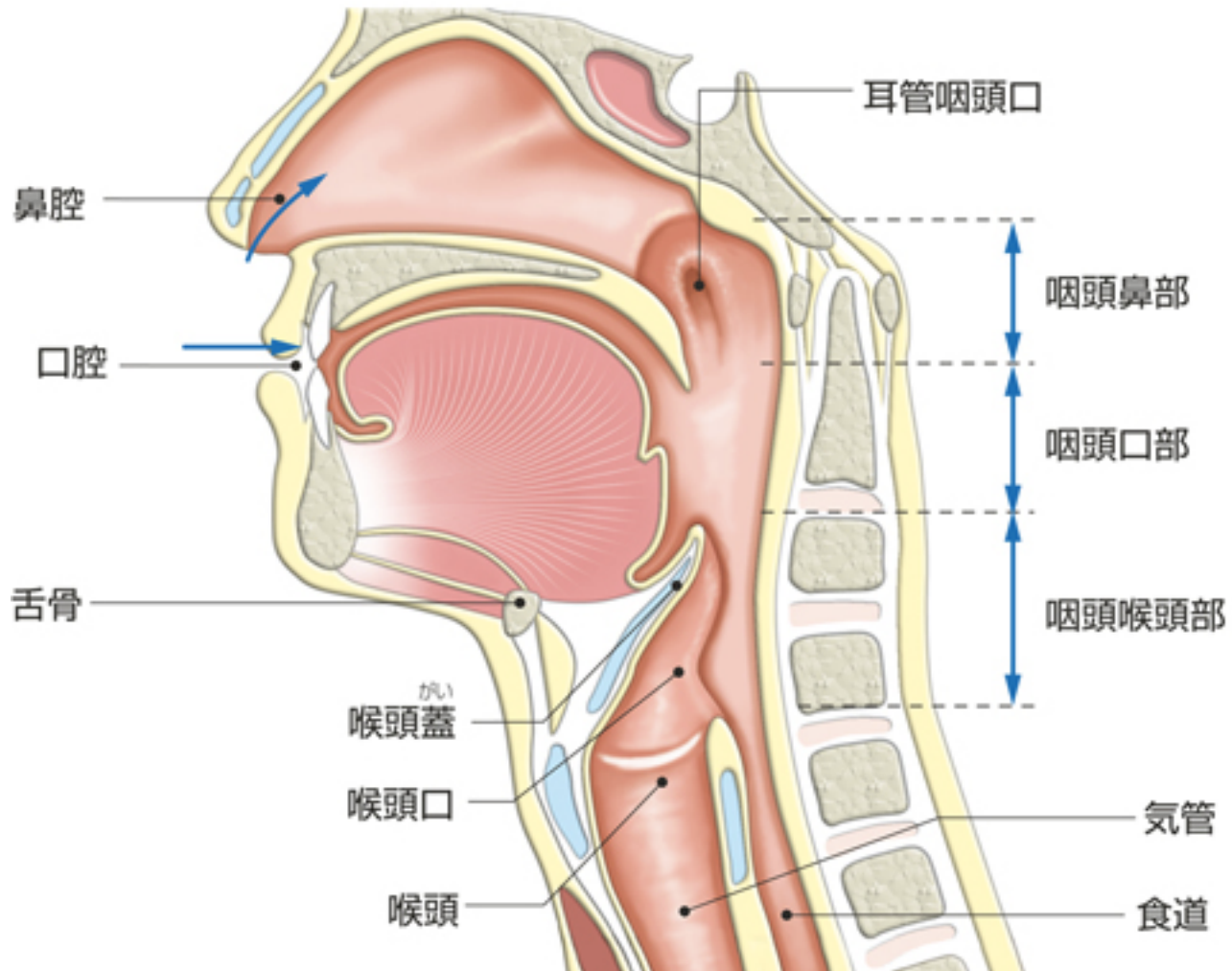


- 呼吸器（第11章）
 - 気管
 - 肺
- 消化管（第14章）
 - 食道
 - 胃
 - 十二指腸
 - 小腸
 - 大腸
 - 結腸
 - 直腸
 - 肝臓・胆嚢
 - 膵臓
 - 脾臓

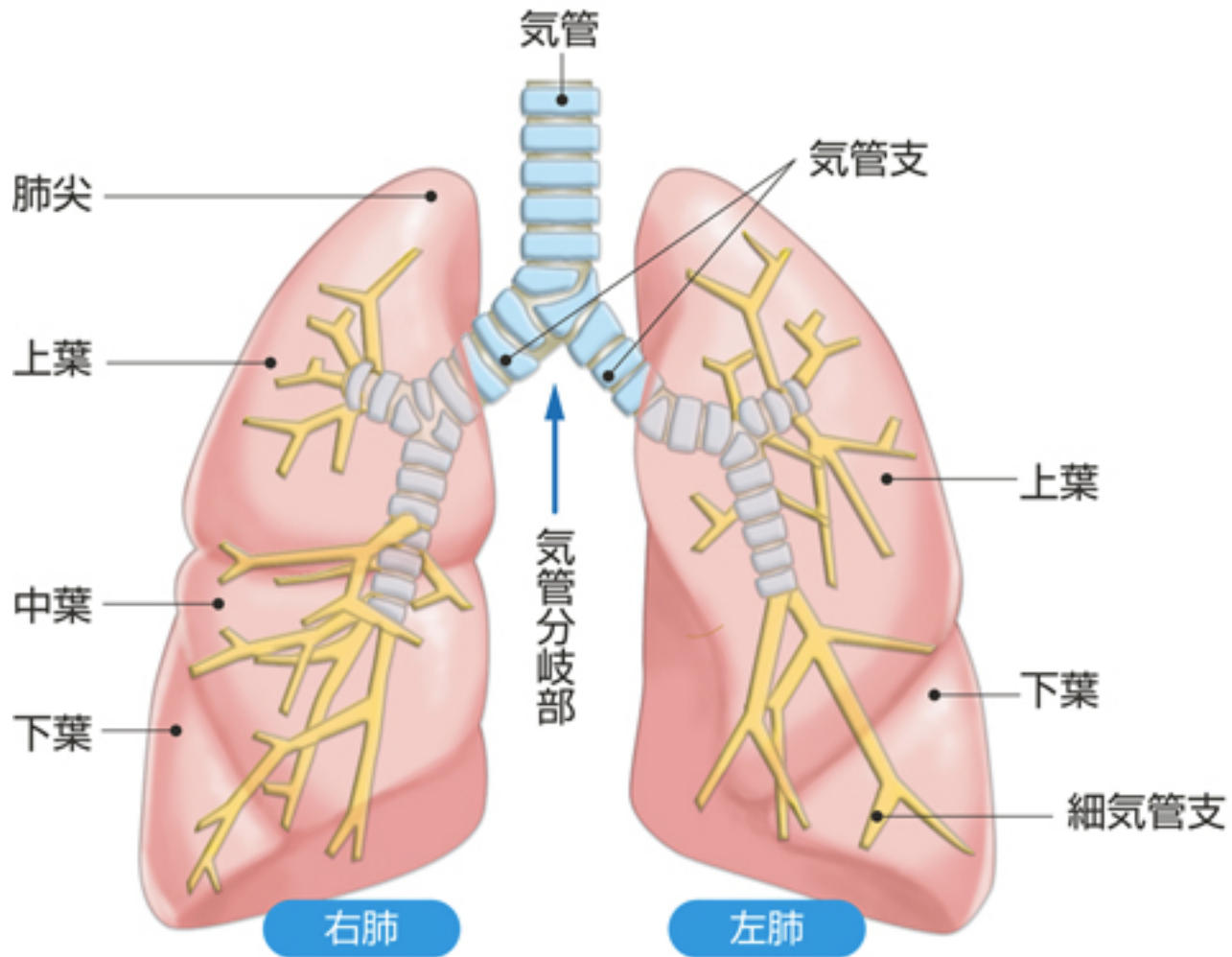


管 + 肝胆膵

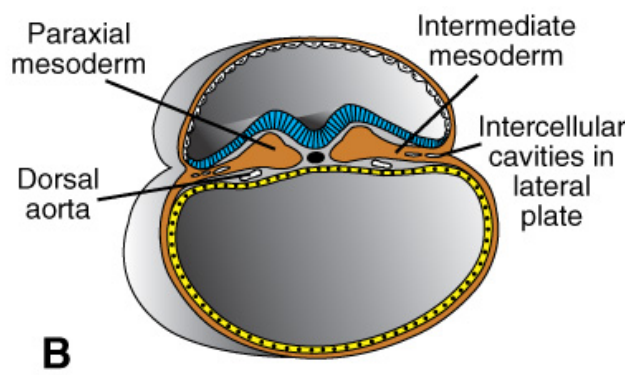
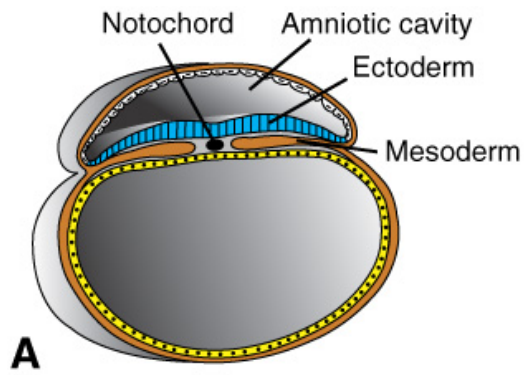
気道



肺

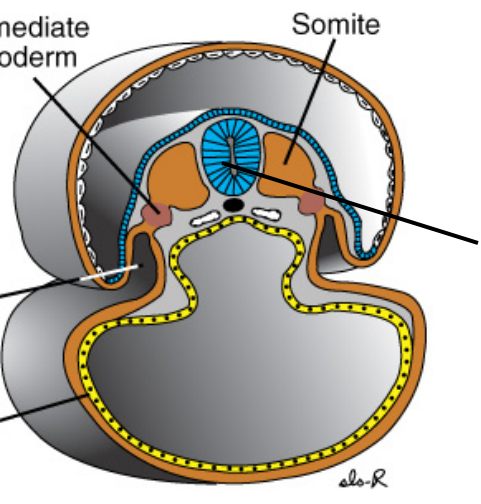
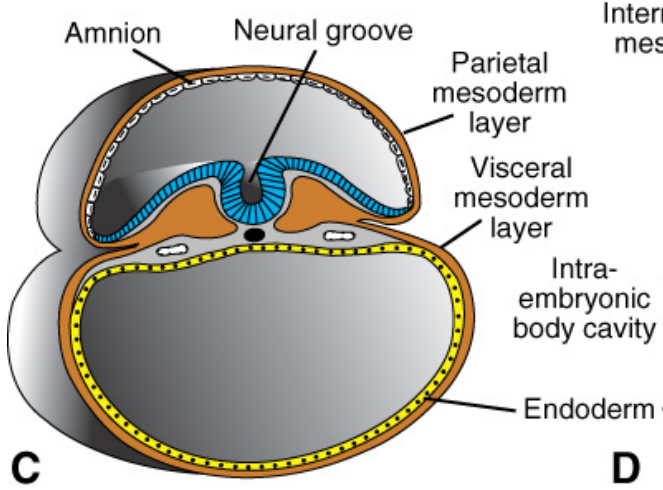


発生第17日



発生第19日

発生第20日



神経管

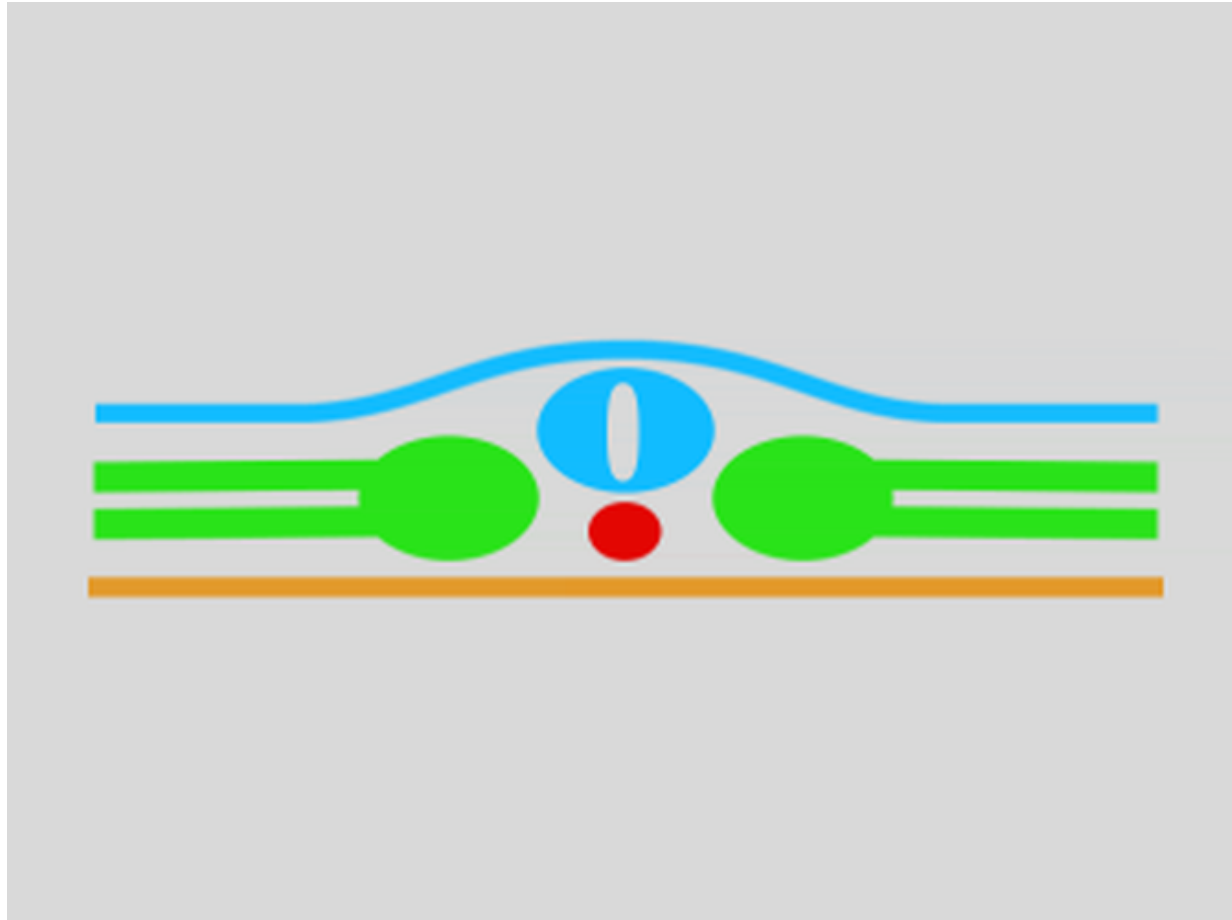
発生第21日

外胚葉

中胚葉

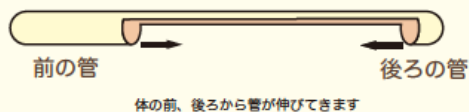
内胚葉

消化管の形成

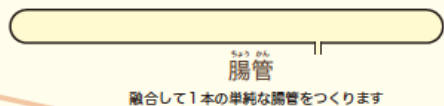


整理すると……

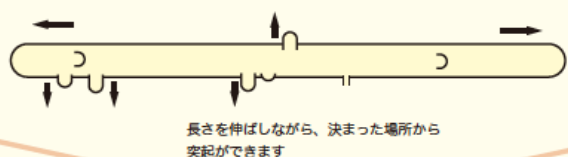
1



2



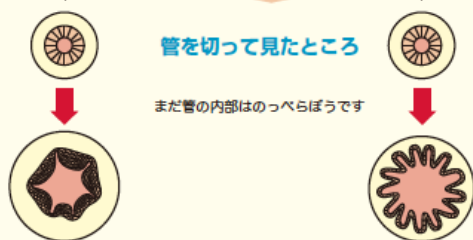
3



4



管を切って見たところ



場所ごとに内部がしわしわになったり、細かく枝分かれしたりしていきます

ヒトの腸管のでき方

1



21日胚

腸管はとても小さく、前、後ろ部分は管になっていますが、真ん中はまだ管になっていません。

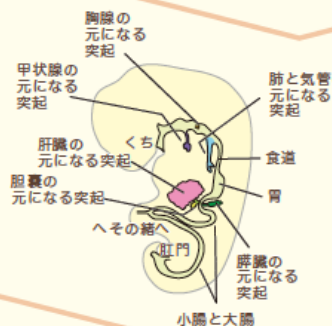
2



28日胚

腸管はまだ小さいですが、ほぼ1本の管になりました。あとで肝臓・膵臓になる突起が飛び出てきました。肺や気管になる突起もとても小さいですが、飛び出てきました。

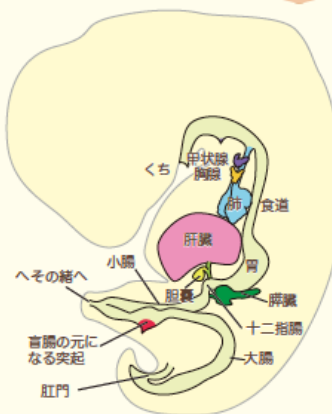
3



35～40日胚

腸管はずいぶん伸びてきました。特に小腸は長くなっています。肝臓、肺と気管になる突起は、伸びて、枝分かれをしています。ほかにも甲状腺、胸腺、膵臓、胆嚢になる突起がはっきりしています。胃も膨らみ始めました。

4



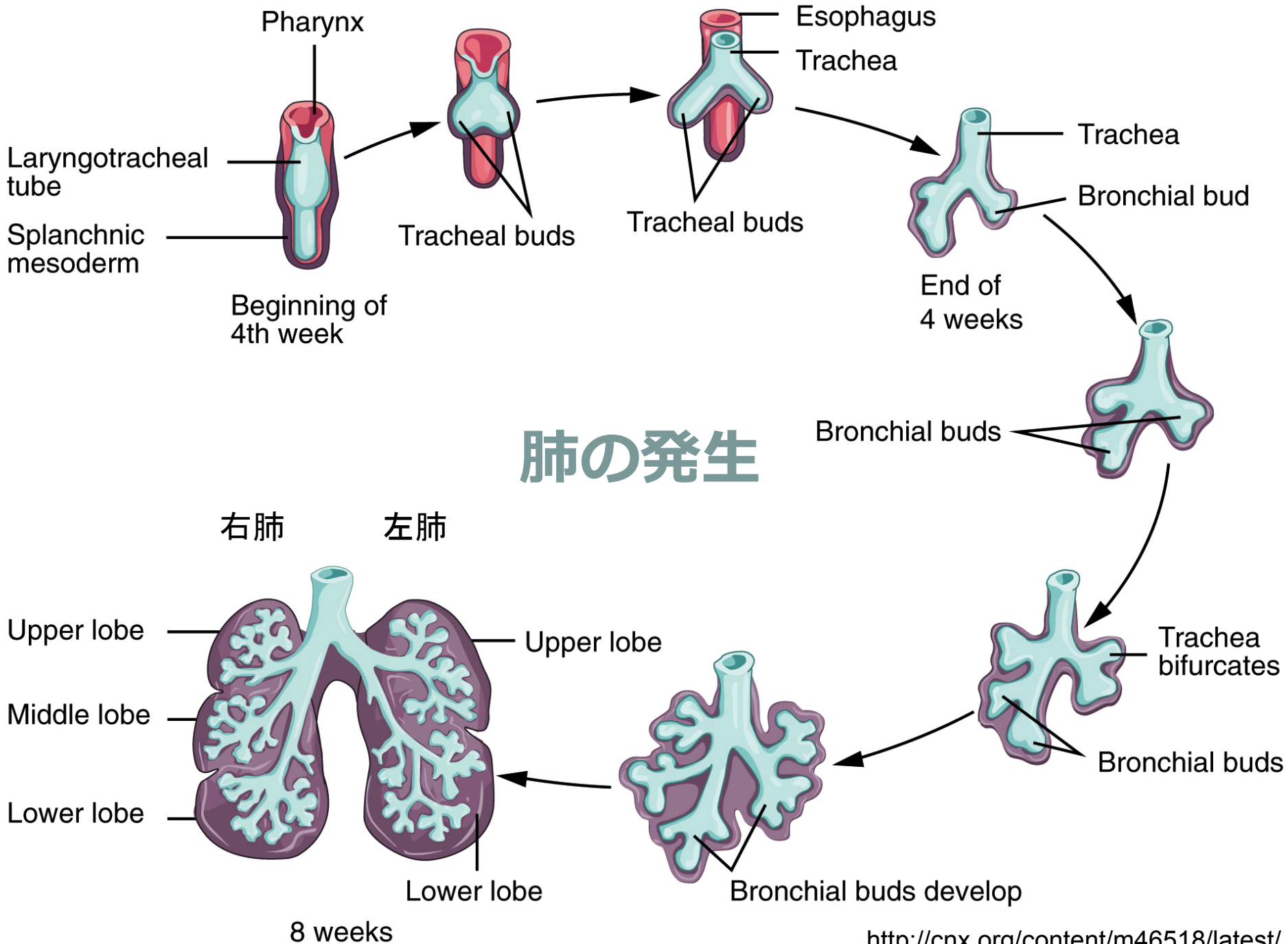
約50日胚

腸管は伸びて長くなりました。胃も膨らみ、胃らしくなってきました。小腸は伸びて、へその緒の方に飛び出ています。盲腸、消化を助ける器官、呼吸にかかわる器官などの突起も現れます。

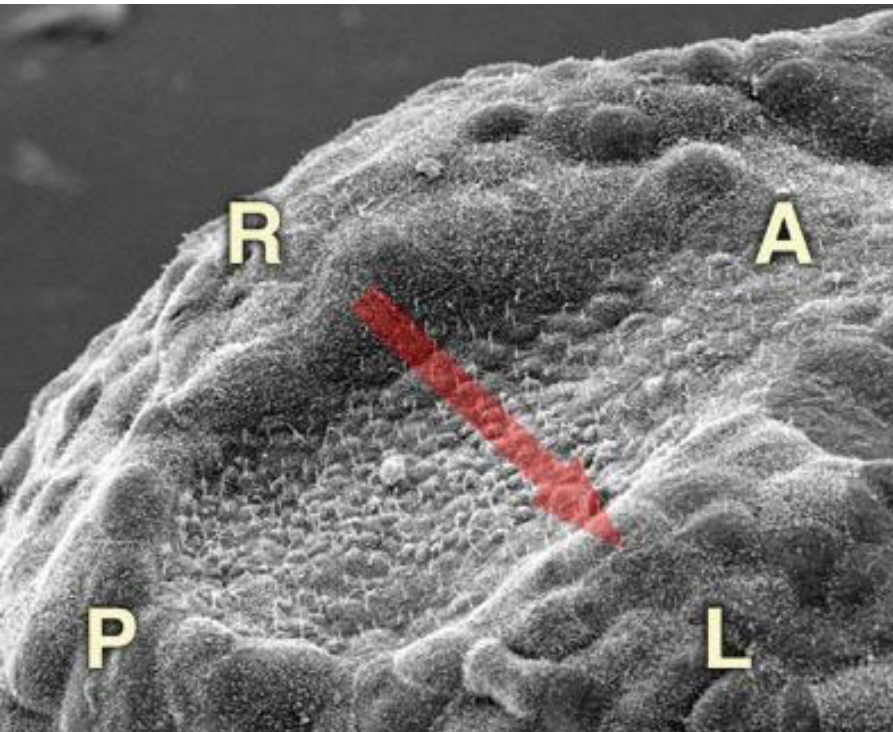
Zone 2

腸 - ①

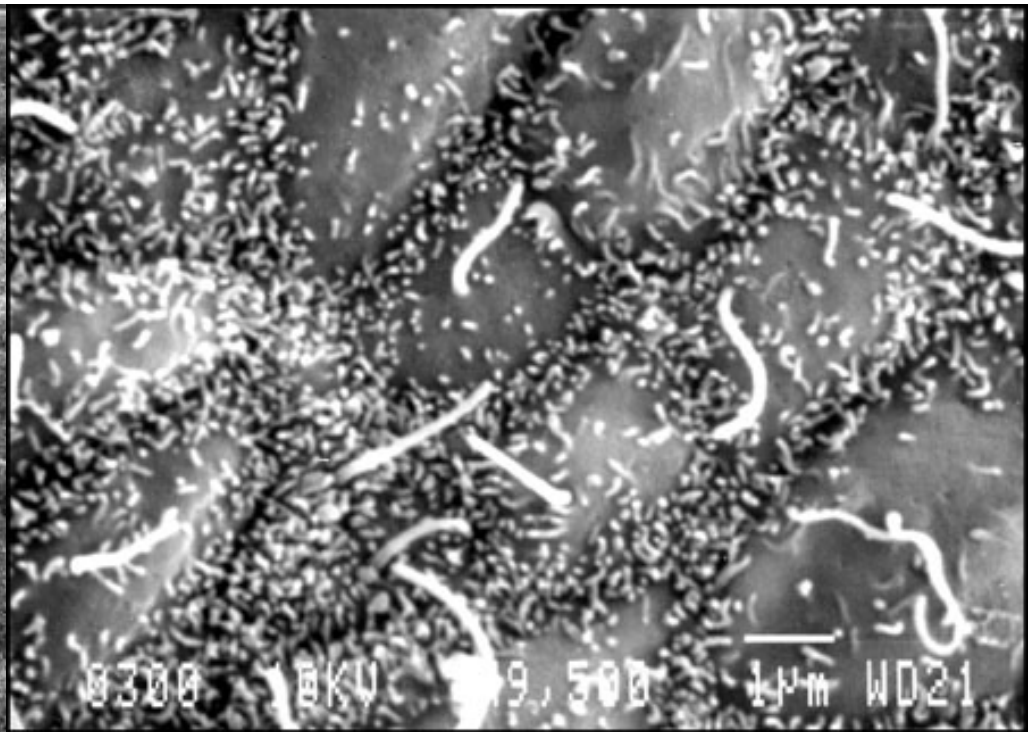
お腹の中は単純な管からできてくる



肺の左右の違いはすでにnodal flowで決定されている

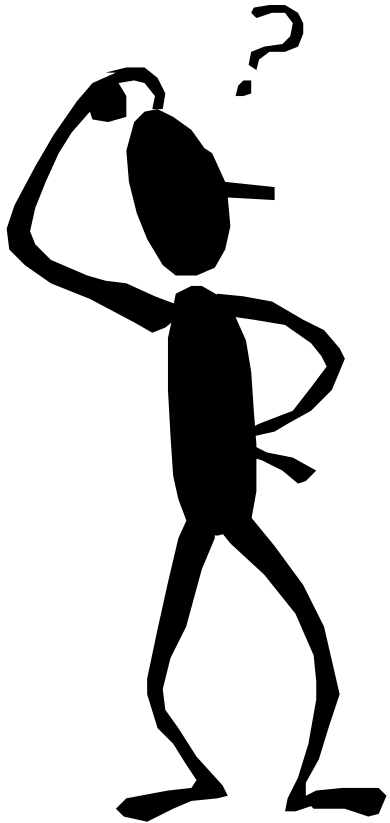


結節



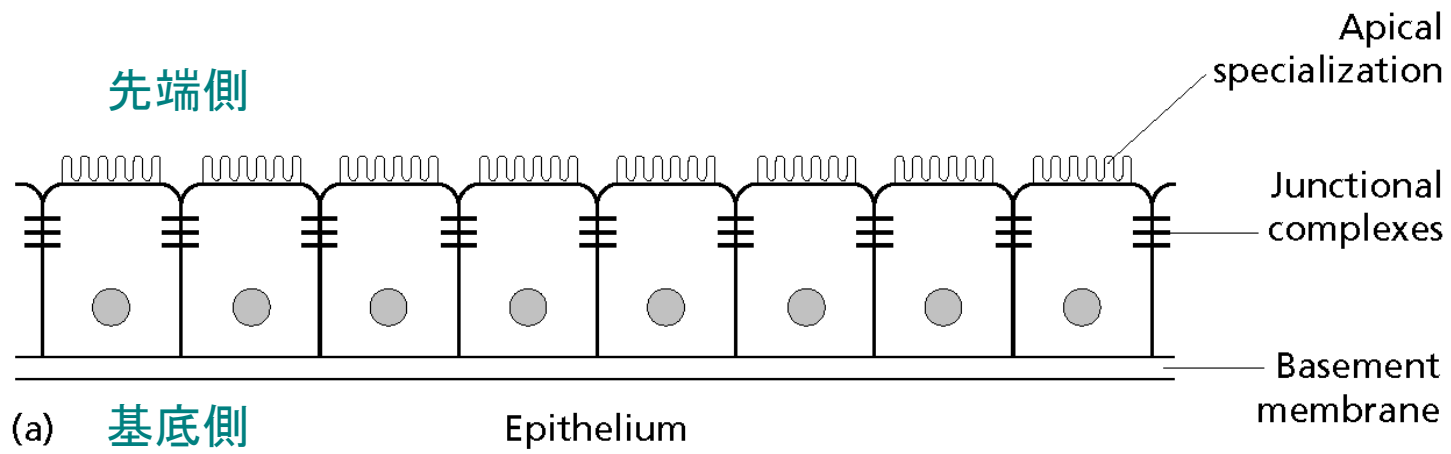
線毛

肺の組織分化

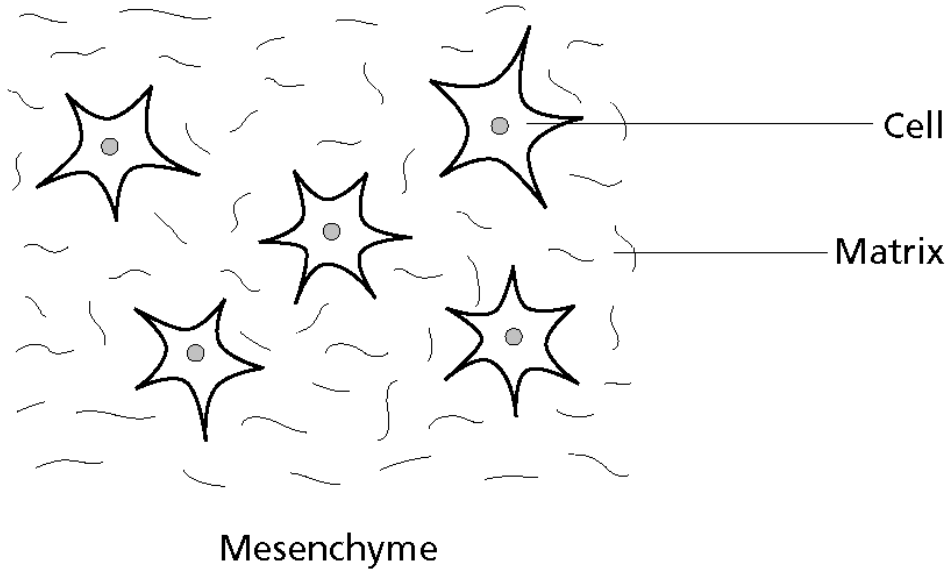


上皮と間葉

上皮

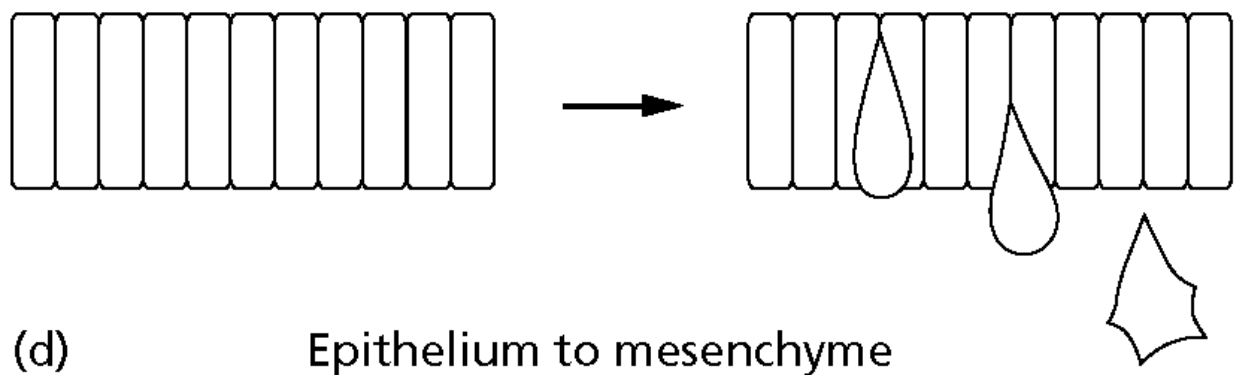


間葉



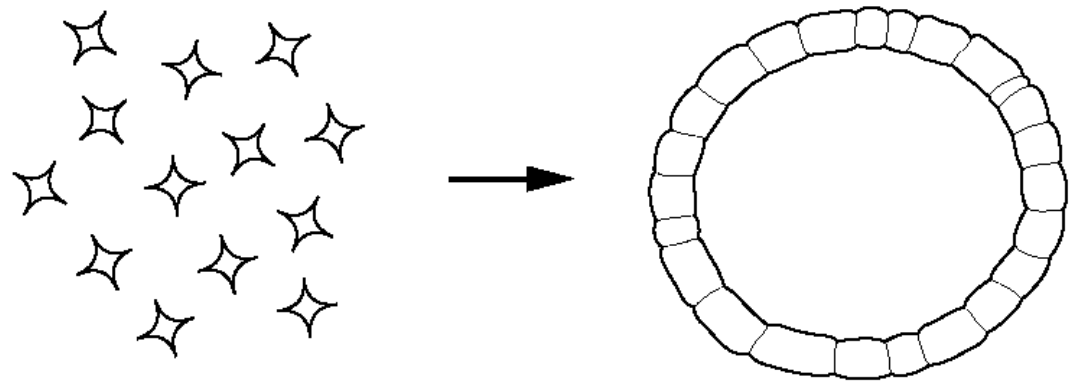
復習

上皮から
間葉へ



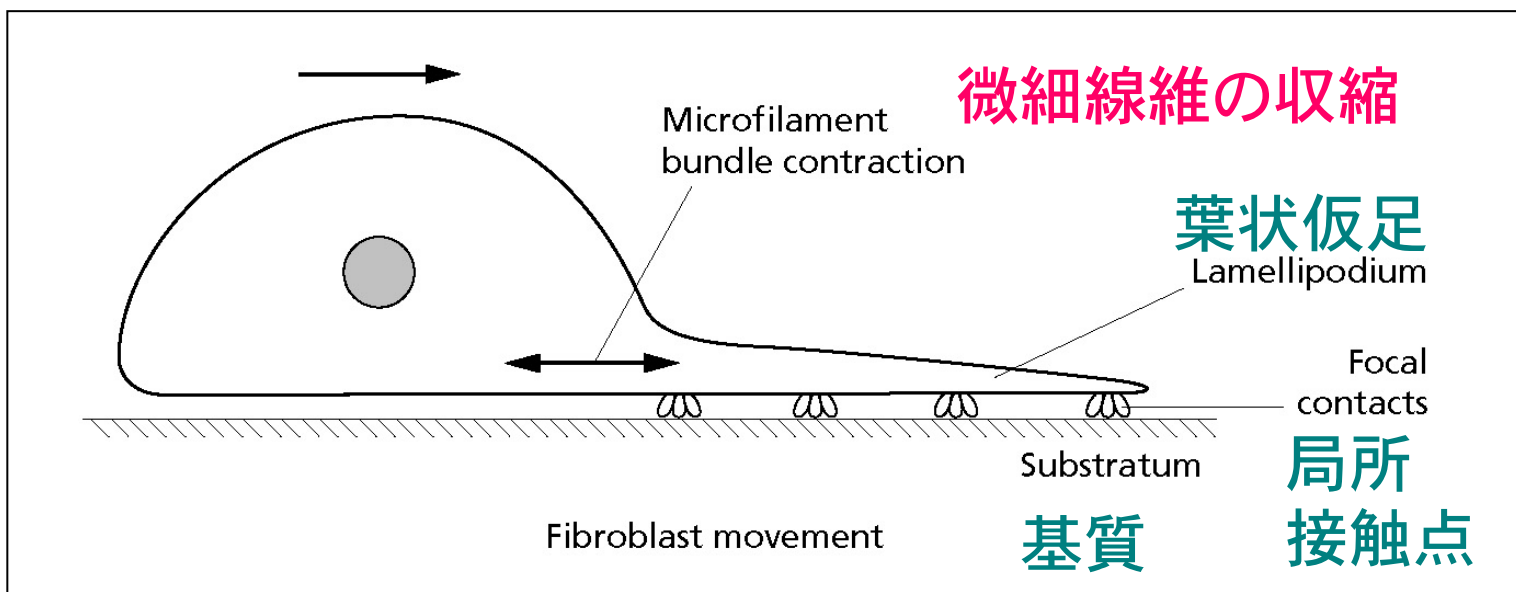
(d) Epithelium to mesenchyme

間葉から
上皮へ

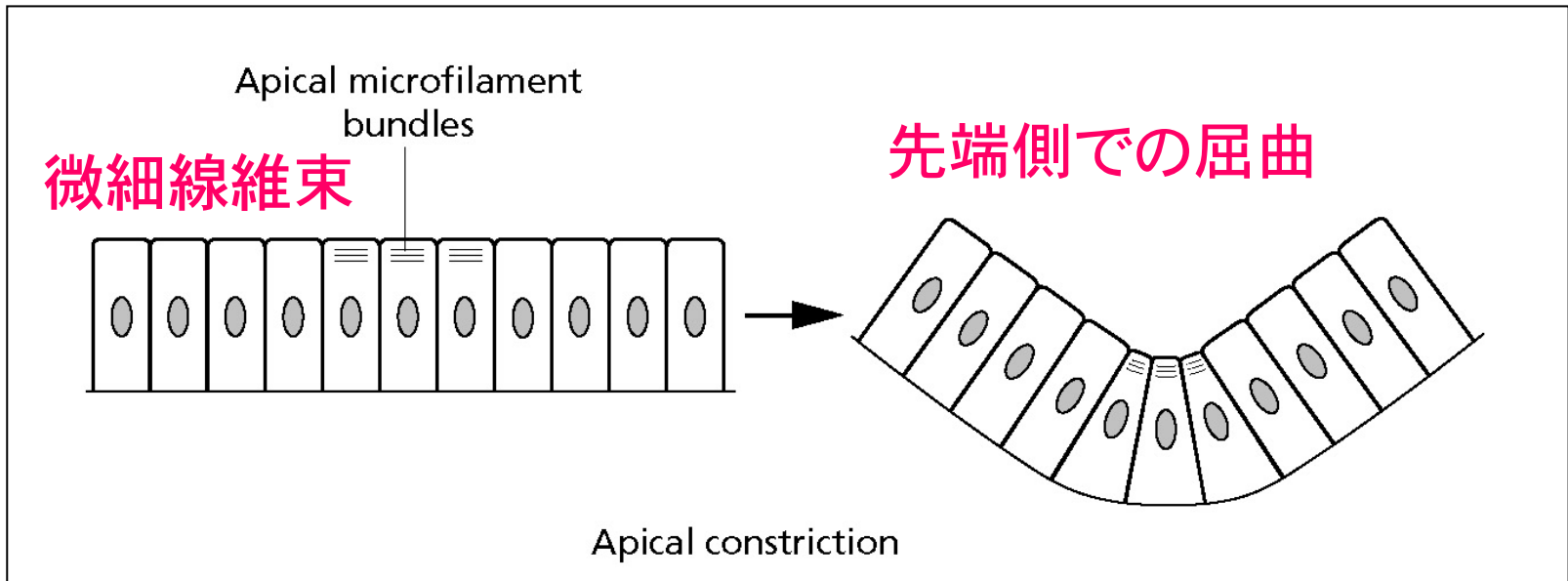


(e) Mesenchyme to epithelium

間葉細胞は動き回る

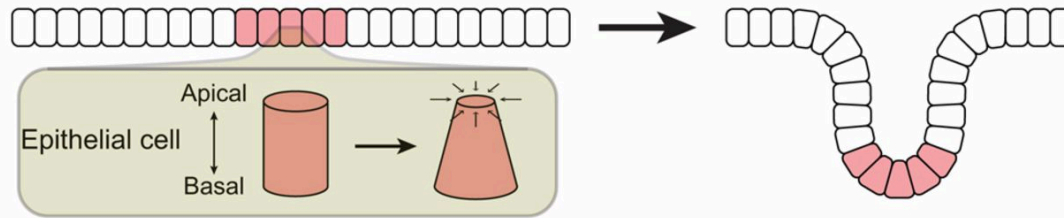


上皮は折れ曲がる

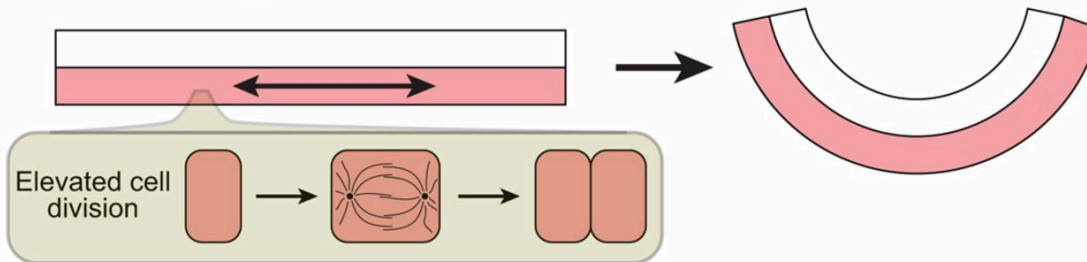


Branching via epithelial folding.

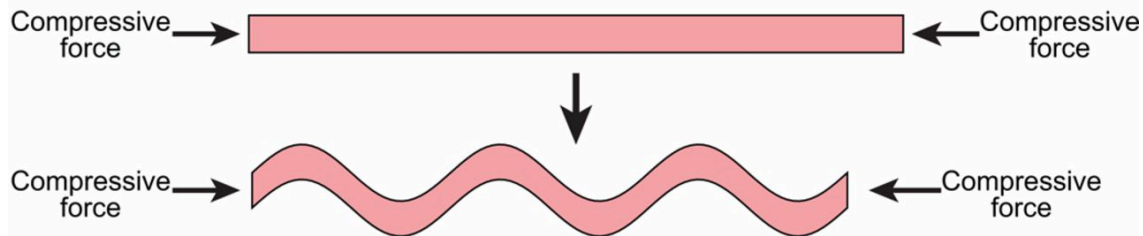
A Apical constriction



B Differential growth

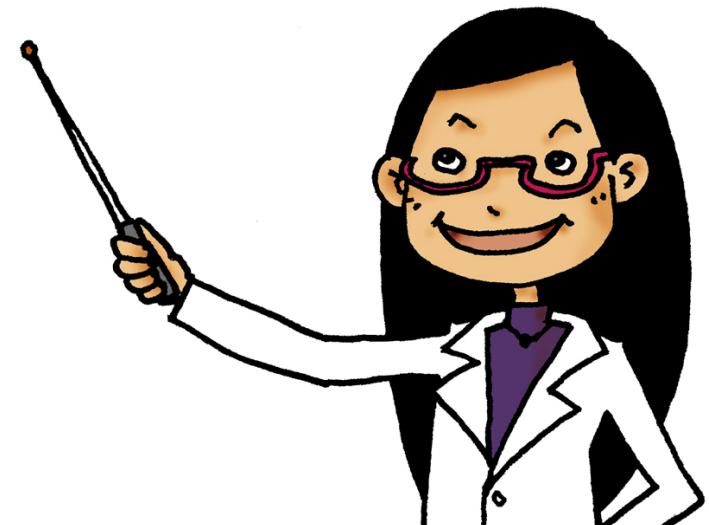


C Mechanical buckling

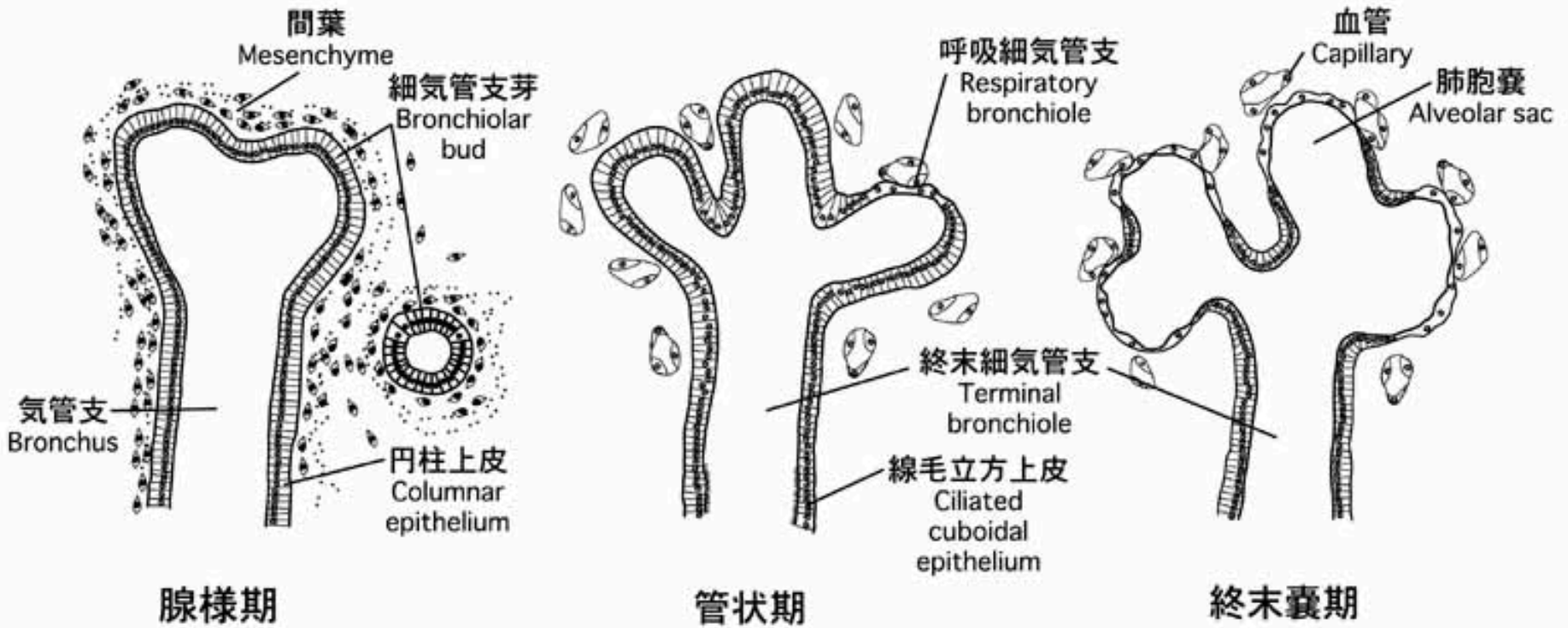


Victor D. Varner, and Celeste M. Nelson Development
2014;141:2750-2759

内胚葉由来の上皮も同様



肺の組織発生



胎児肺の組織発生

肺の分枝形成にはFGF10が関わる

Inhibition of FGF signaling blocks branching of embryonic mouse lung buds



オルガノイド 培養法

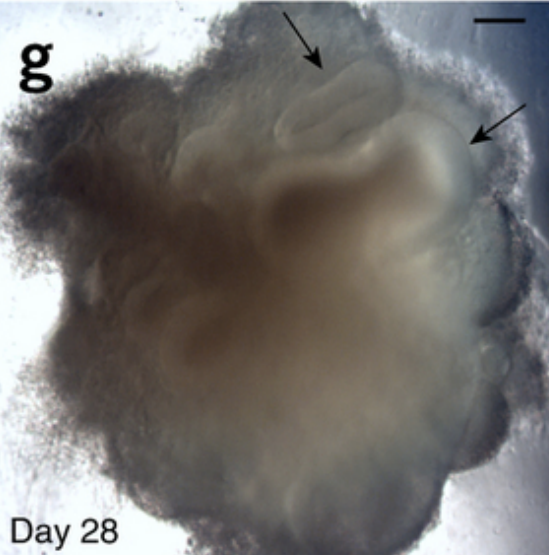
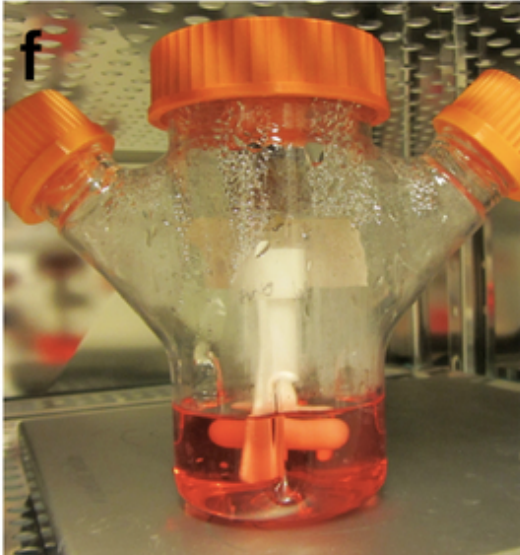
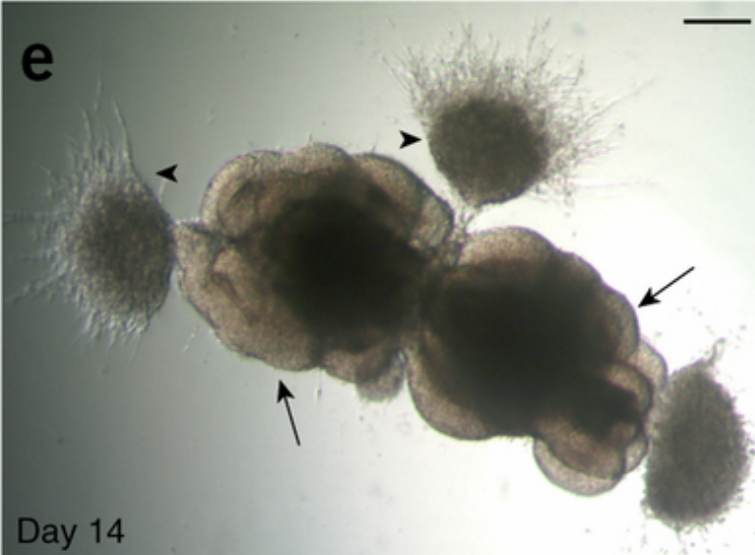
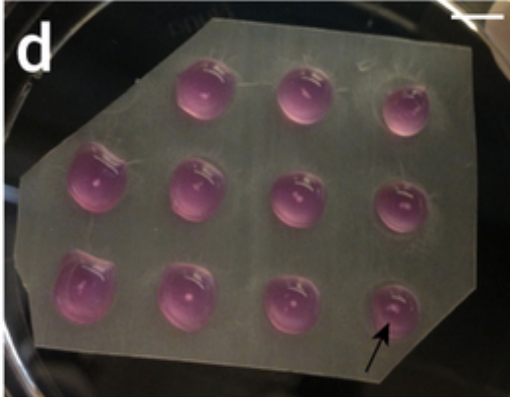
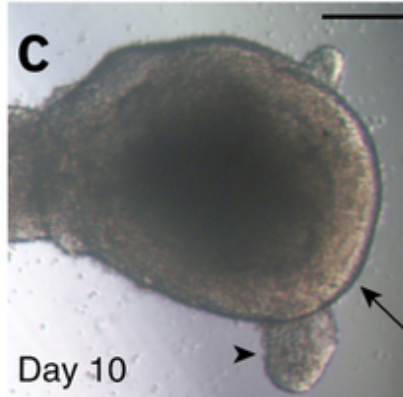
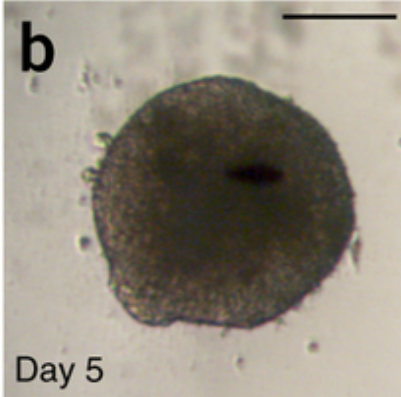
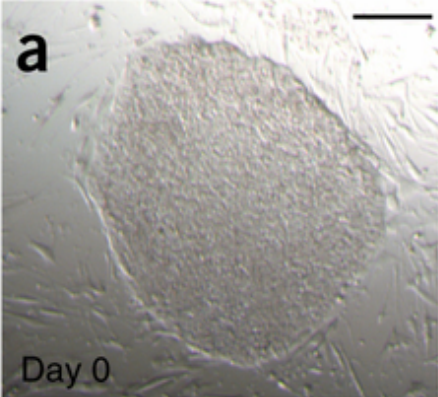
	Timing	Description	Step(s)
hESC medium	Day 0	Generation of embryoid bodies	1
	Days 2–5	Germ layer differentiation	2–4
Neural induction medium	Day 6	Transfer to neural induction	5
	Days 6–10	Induction of neural ectoderm	6 and 7
Differentiation medium –A	Day 11	Transfer to Matrigel droplets	8–17
	Days 11–15	Neuroepithelial bud expansion	18 and 19
Differentiation medium +A	Day 15	Transfer to agitation: Spinning bioreactor or orbital shaker	20
	Days 15–30	Brain tissue growth and expansion	21

Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells

Madeline A Lancaster & Juergen A Knoblich

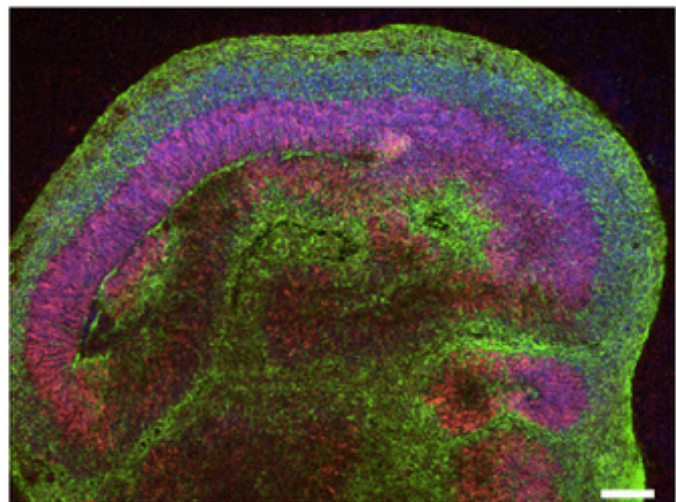
Nature Protocols 9, 2329–2340 (2014) | doi:10.1038/nprot.2014.158

Published online 04 September 2014

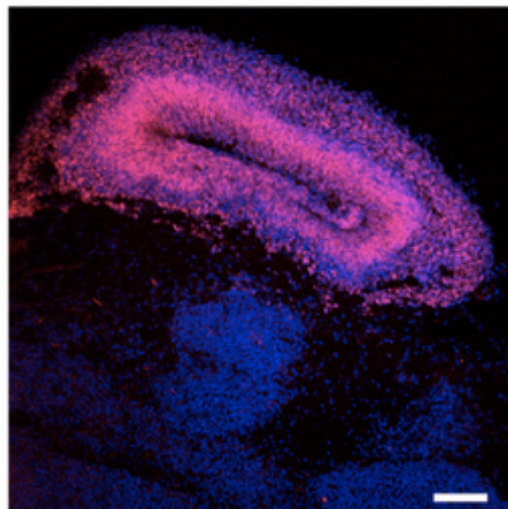


a

TUJ1 SOX2

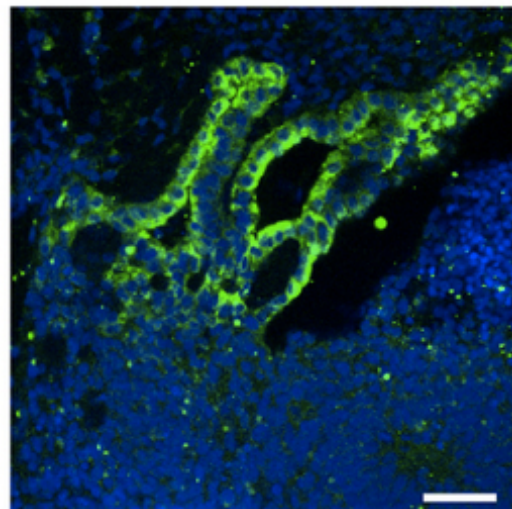
**b**

FOXG1 DAPI

**c**

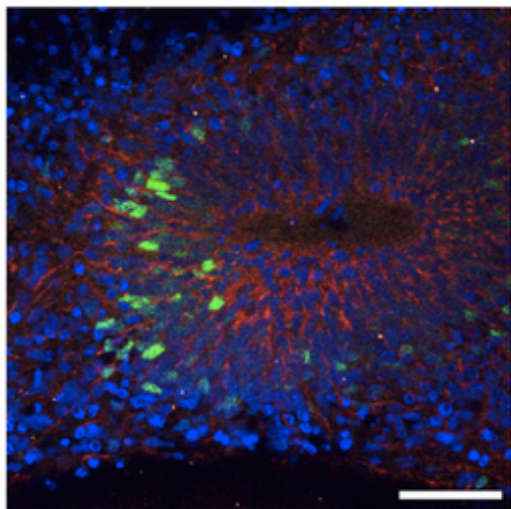
Choroid plexus

TTR DAPI

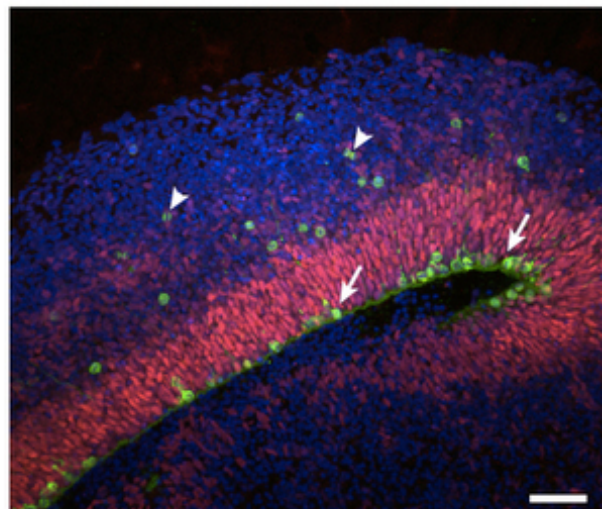
**d**

Hippocampus

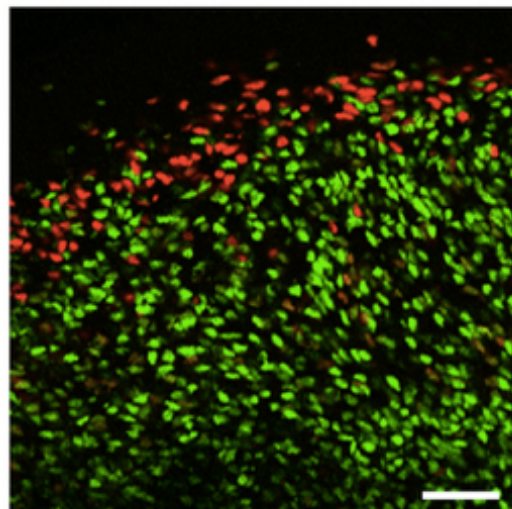
PROX1 FZD9 DAPI

**e**

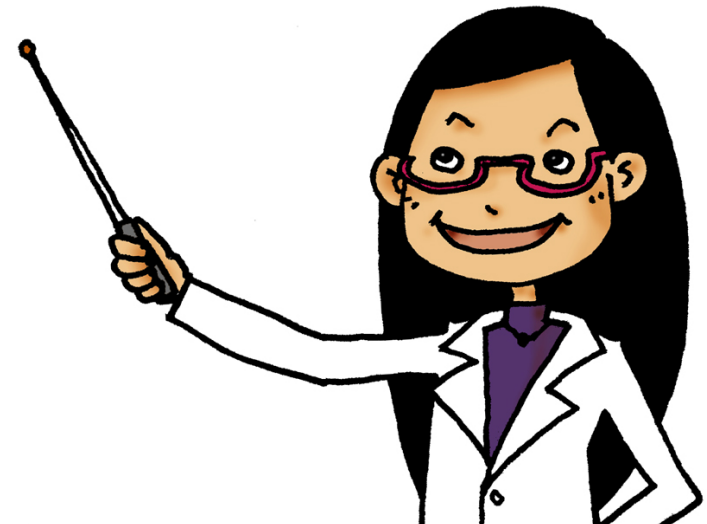
P-vim SOX2 DAPI

**f**

CTIP2 SATB2

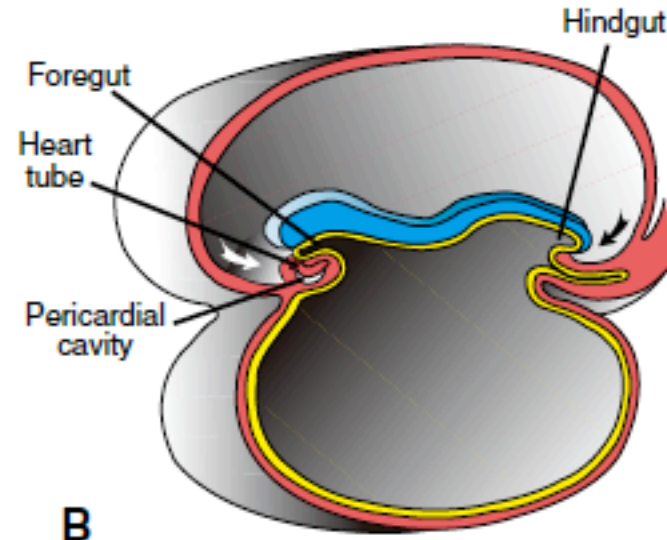
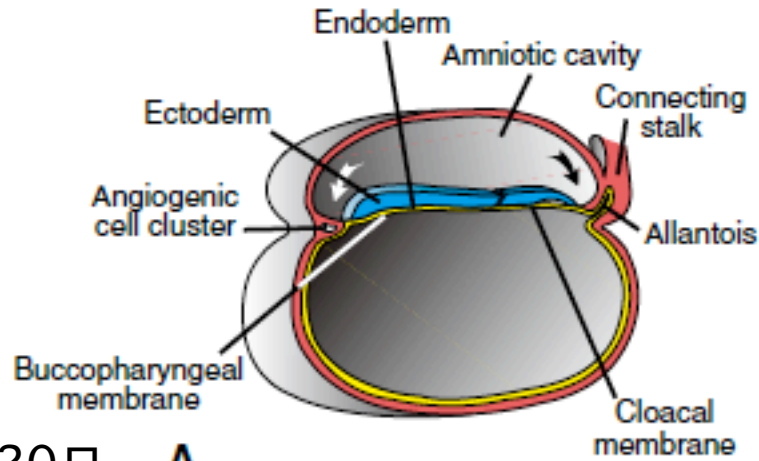


種々の器官の3D培養が可能！



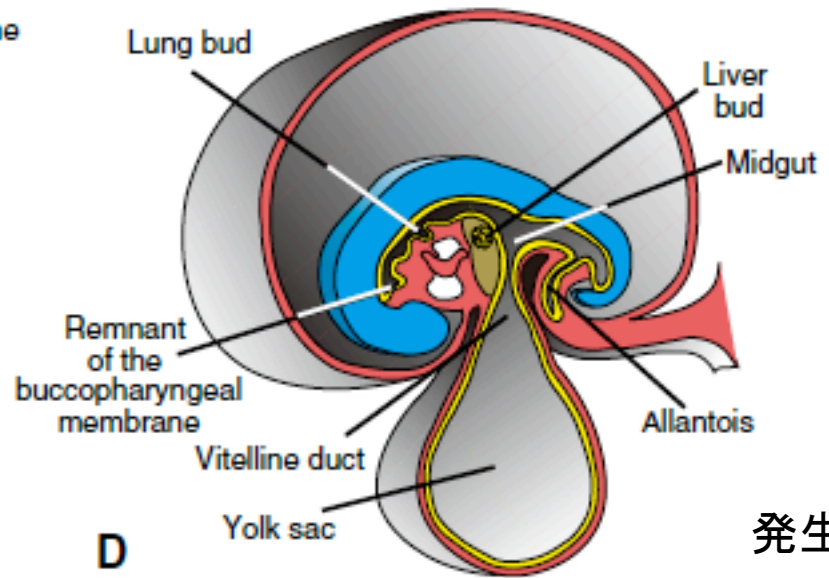
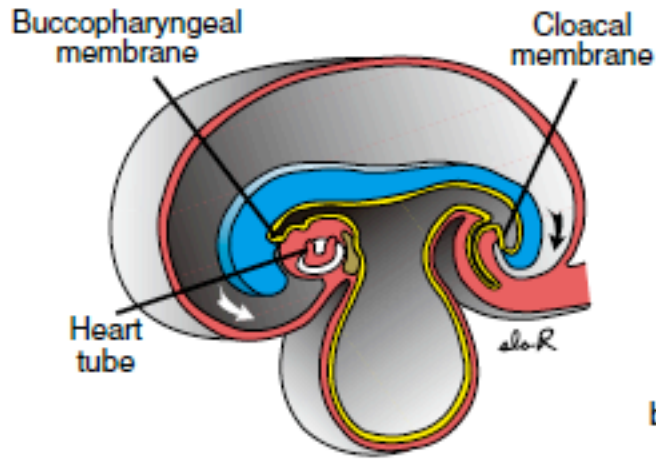
胚内体腔の変化

ラーセン図4-1相当



発生第20日 A

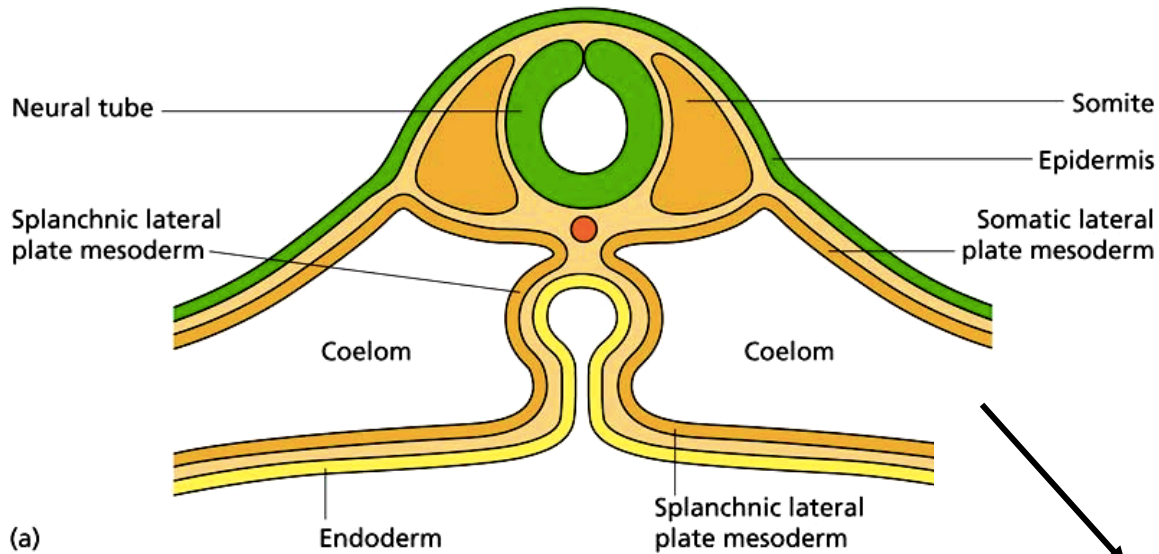
発生第22日 B



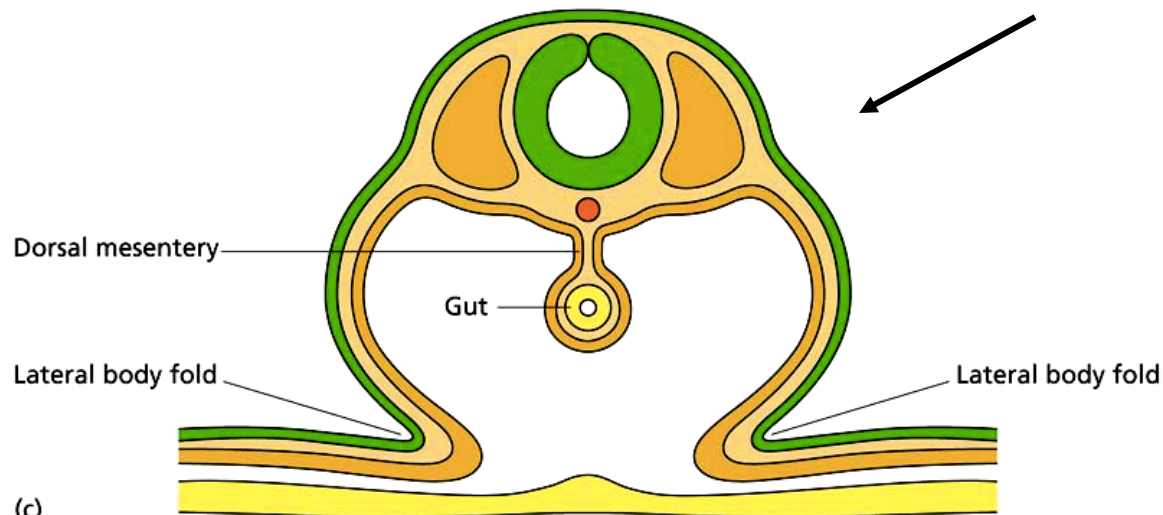
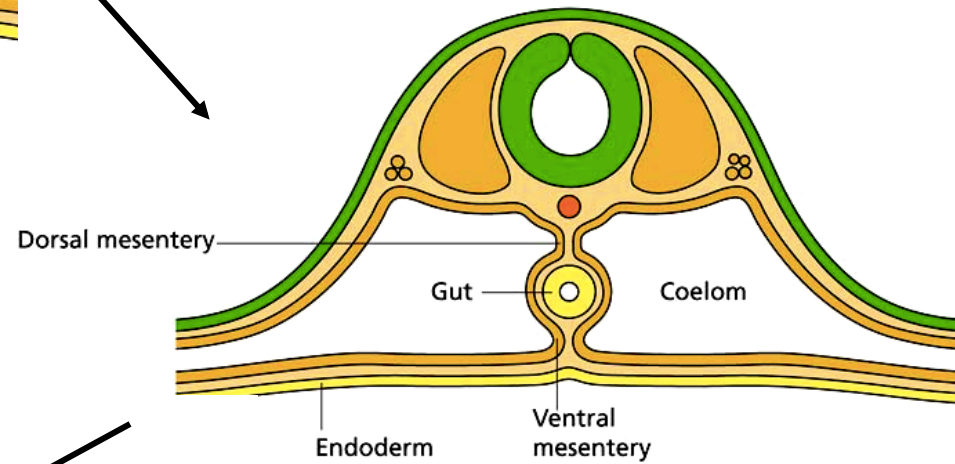
発生第24日 C

発生第30日 D

体腔の形成



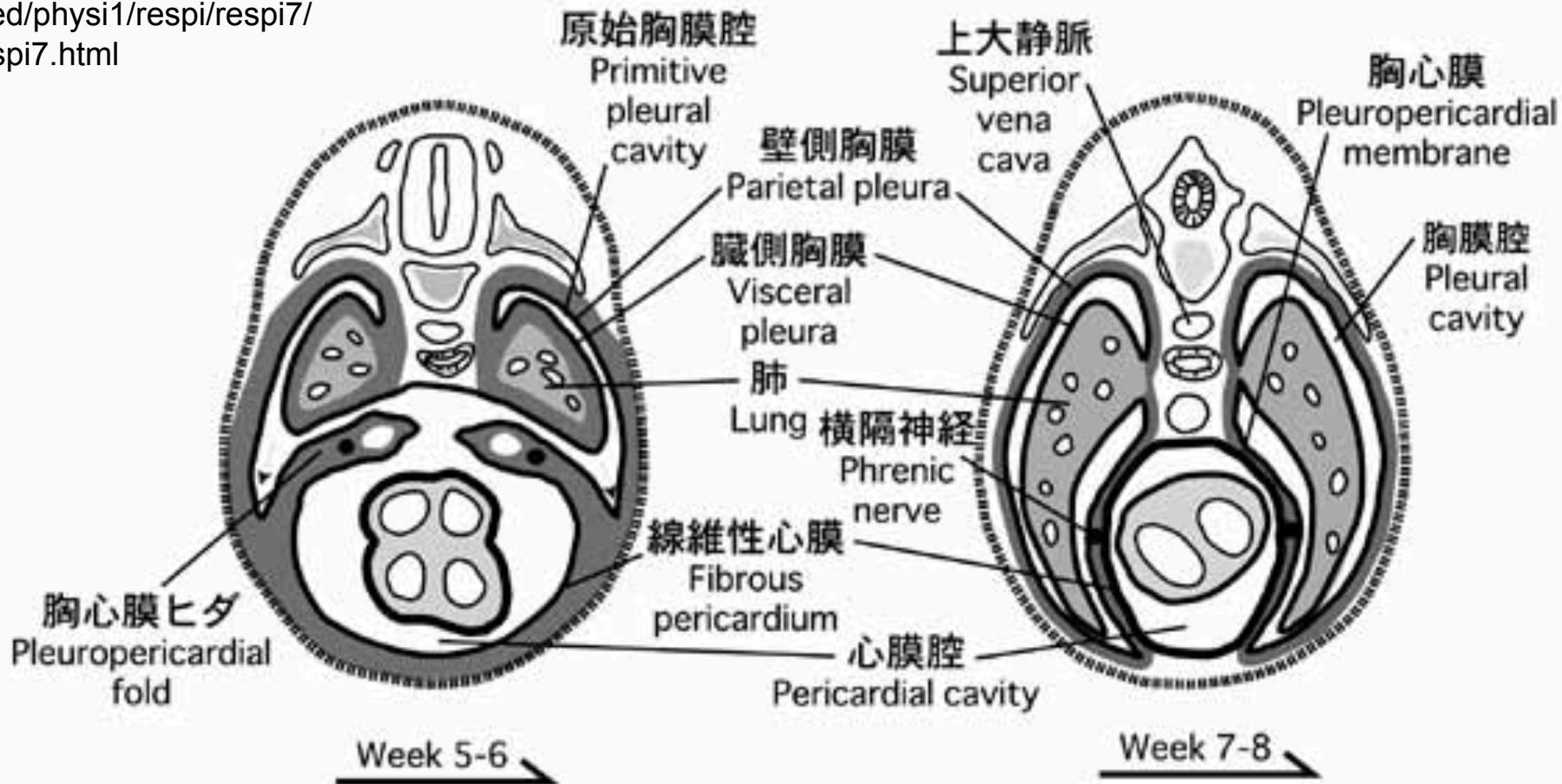
(a)



(c)

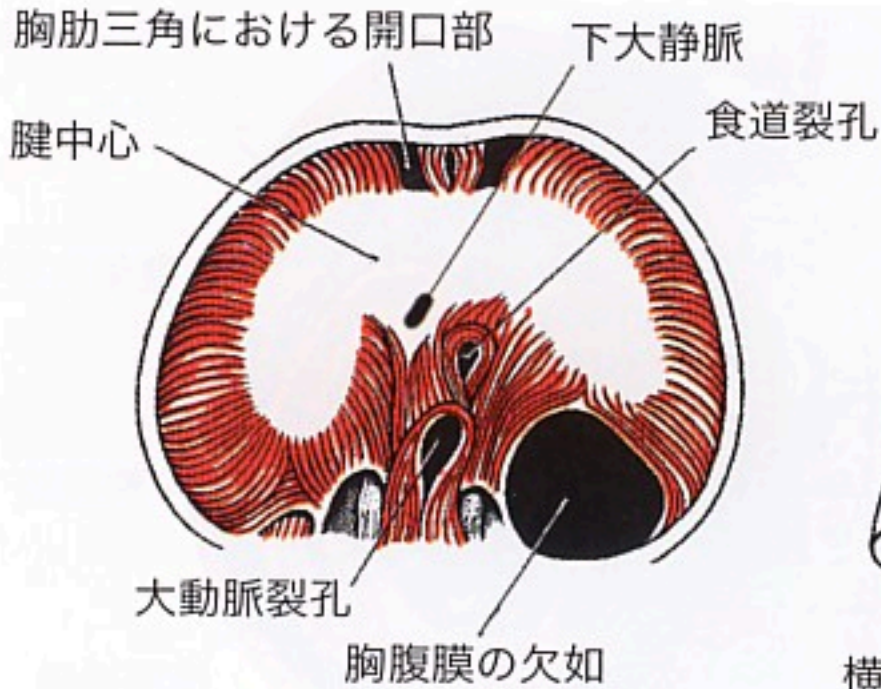
心膜腔の分割

<http://www.lab2.toho-u.ac.jp/med/physi1/respi/respi7/respi7.html>



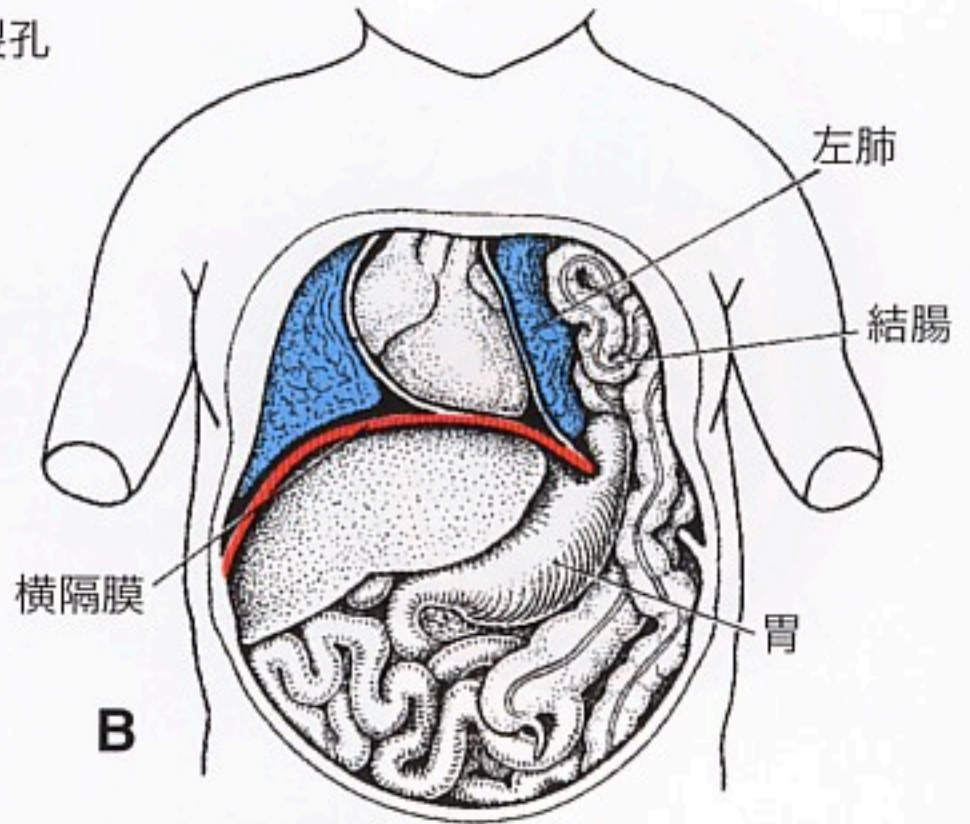
胸腔と心膜腔の分離
胸心膜ヒダと胸心膜の形成および
肺発育による下降に注意

横隔膜の形成異常



A

先天性横隔膜ヘルニア



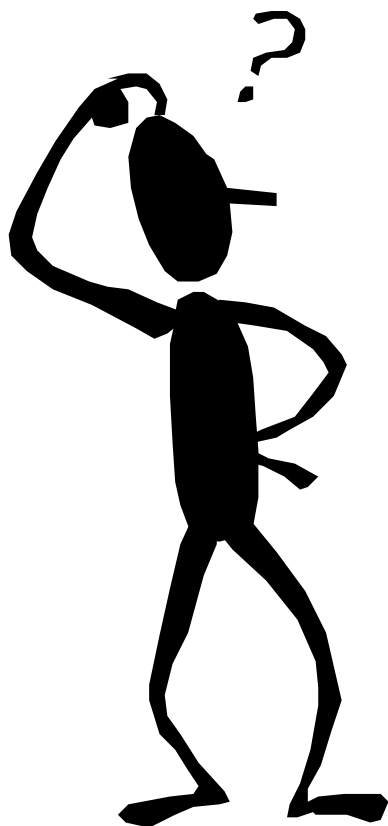
B

人工妊娠中絶



- 妊娠満22週以前（発生20週程度）：
 - それ以降は認められていない
 - 実際には、95%は妊娠11週までに行われている

なぜ妊娠23週（発生21週）以降の 妊娠中絶は認められないのか？



母体保護法第二条 2

この法律で人工妊娠中絶とは、胎児が、母体外において、生命を保続することのできない時期に、人工的に、胎児及びその附属物を母体外に排出することをいう。

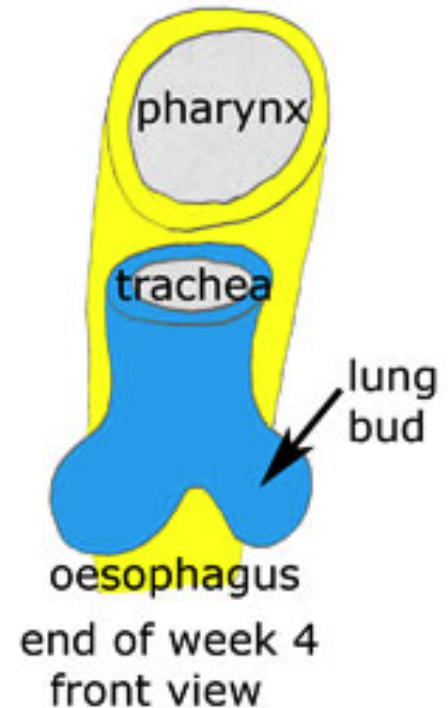
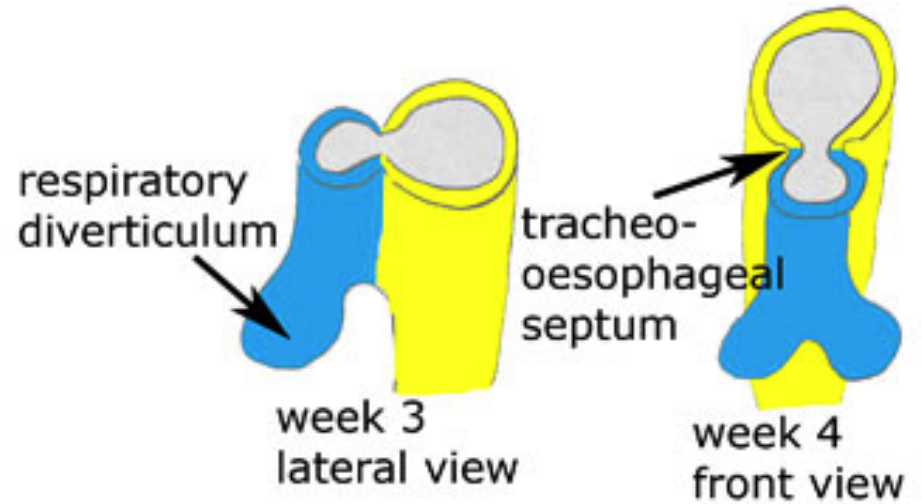


人工妊娠中絶

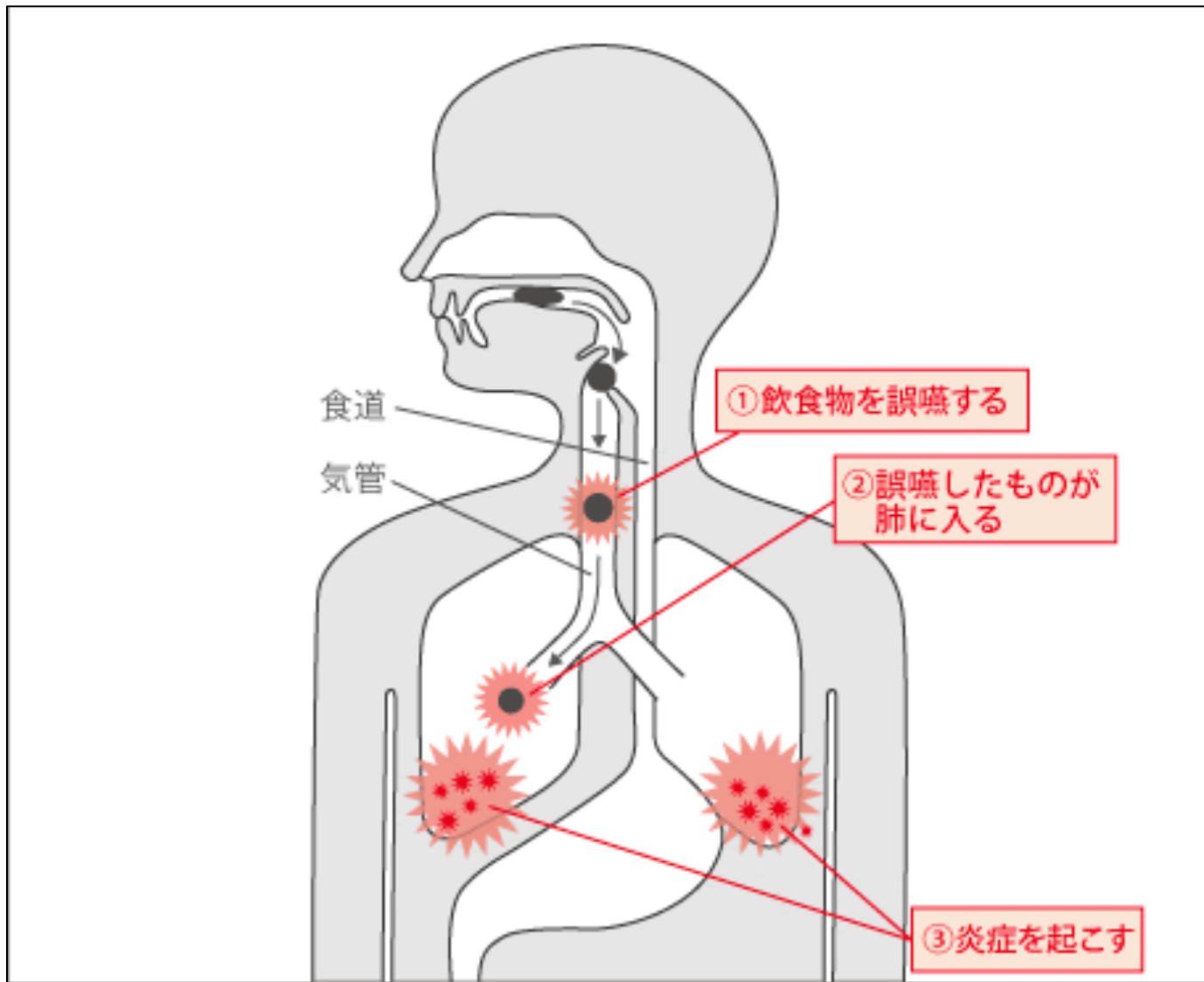


- 妊娠22週（発生20週程度）まで：
 - それ以降は認められていない
 - 実際には、95%は妊娠11週までに行われている
- 低体重出生児の発達の問題
 - 出生体重2500g未満：低体重出生児
 - 出生体重1000g未満：超低体重出生児
 - ✦ 死亡リスク
 - ✦ 脳性麻痺、精神発達遅延、視力障害、歩行障害……

肺芽（呼吸器憩室）は前腸の腹側に形成

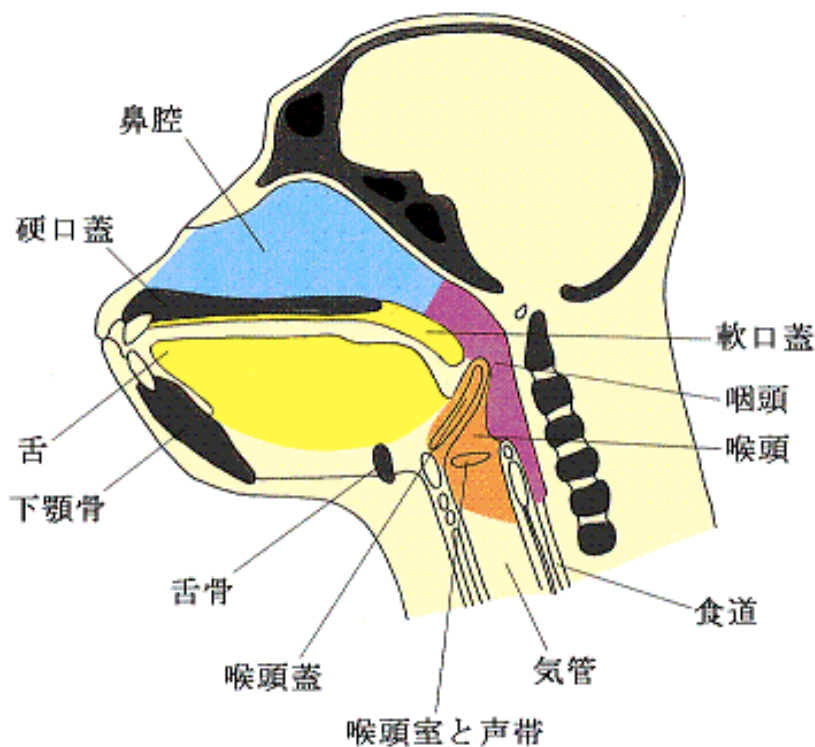


デザインミス……



進化における喉頭の位置の変化

フィリップ・ファッキーニ著「人類の起源」同朋社出版 P114~115の図を改変

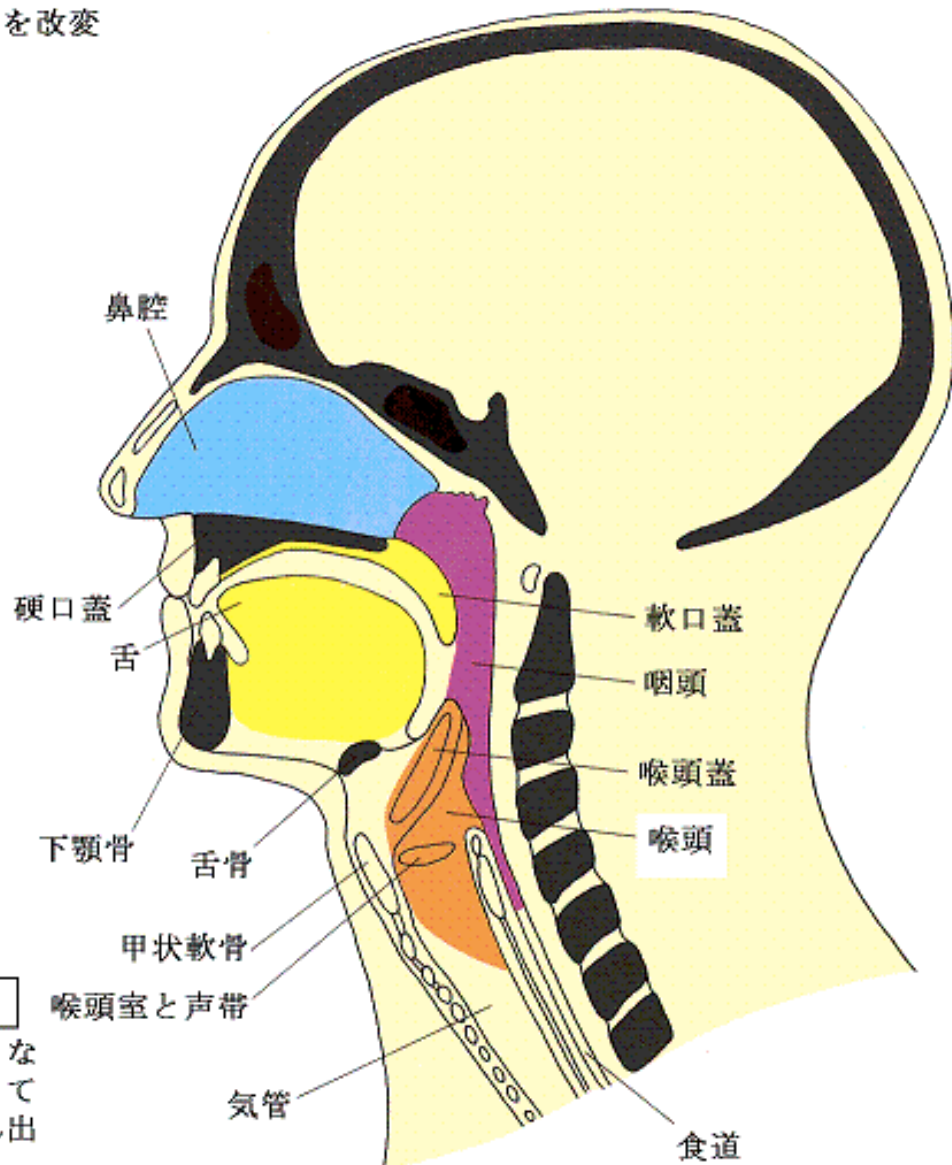


チンパンジー

喉頭蓋は軟口蓋とほんの少しだけ離れている

ヒト

喉頭が下がっているため、喉頭蓋と軟口蓋の間が広がって声帯で作られた音が共鳴する空間が大きくなっている。ヒトが発する声音の大部分は空気が口から流れ出すことで作られる。

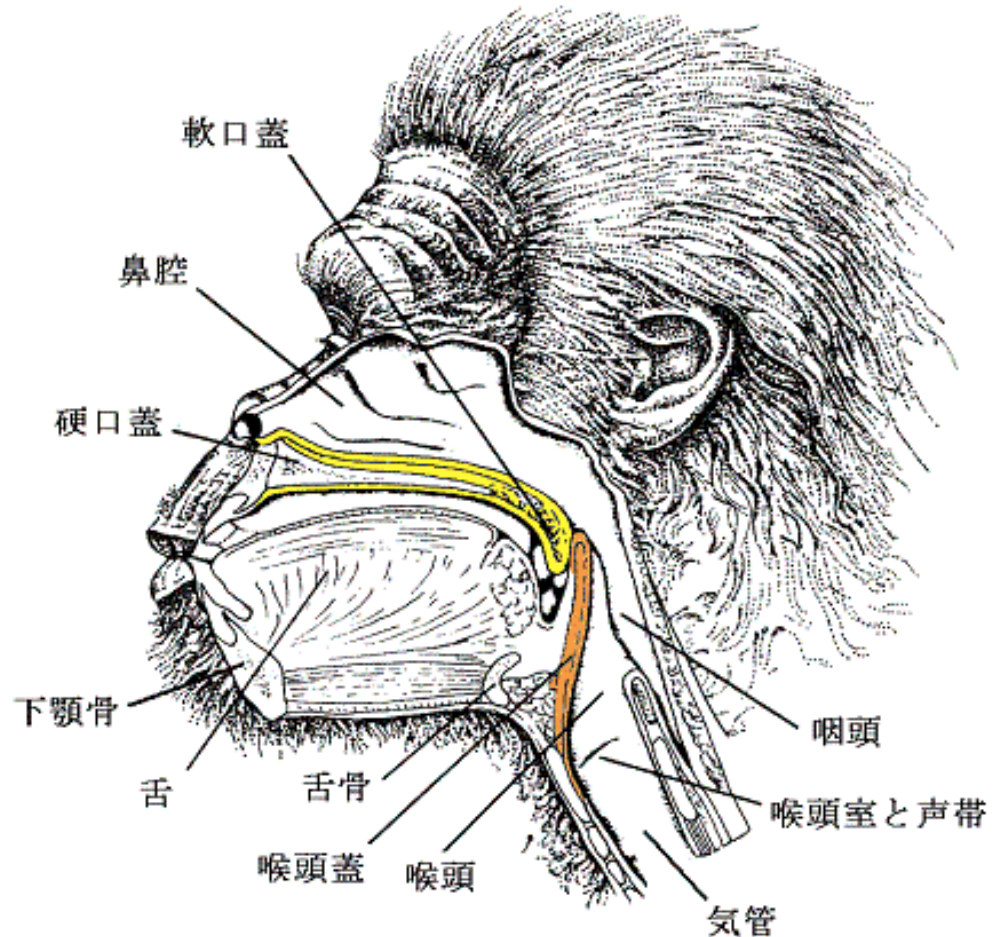


喉頭蓋のはたらき

フィレンツォ・ファッキーニ著「人類の起源」同朋社出版 P112～113の図を改変

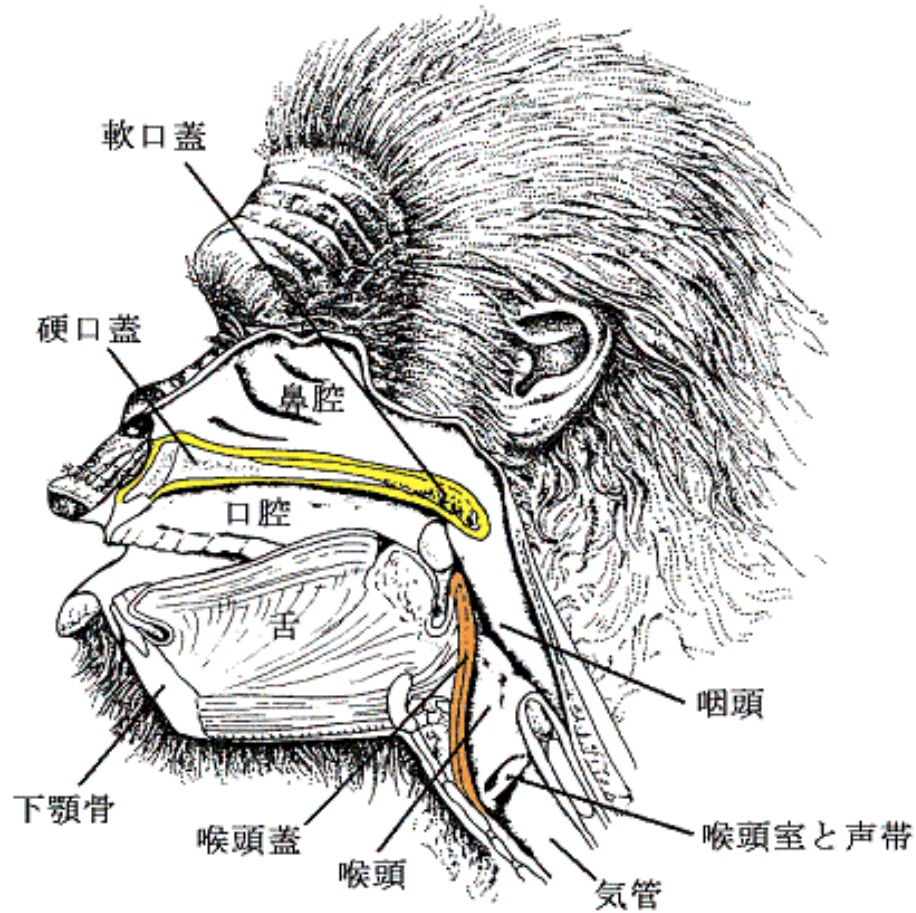


スタークフォンテン出土の
アウストラロピテクスの復元図



呼吸時 喉頭から鼻腔へ空気が流れる

喉頭蓋のはたらき



発声中

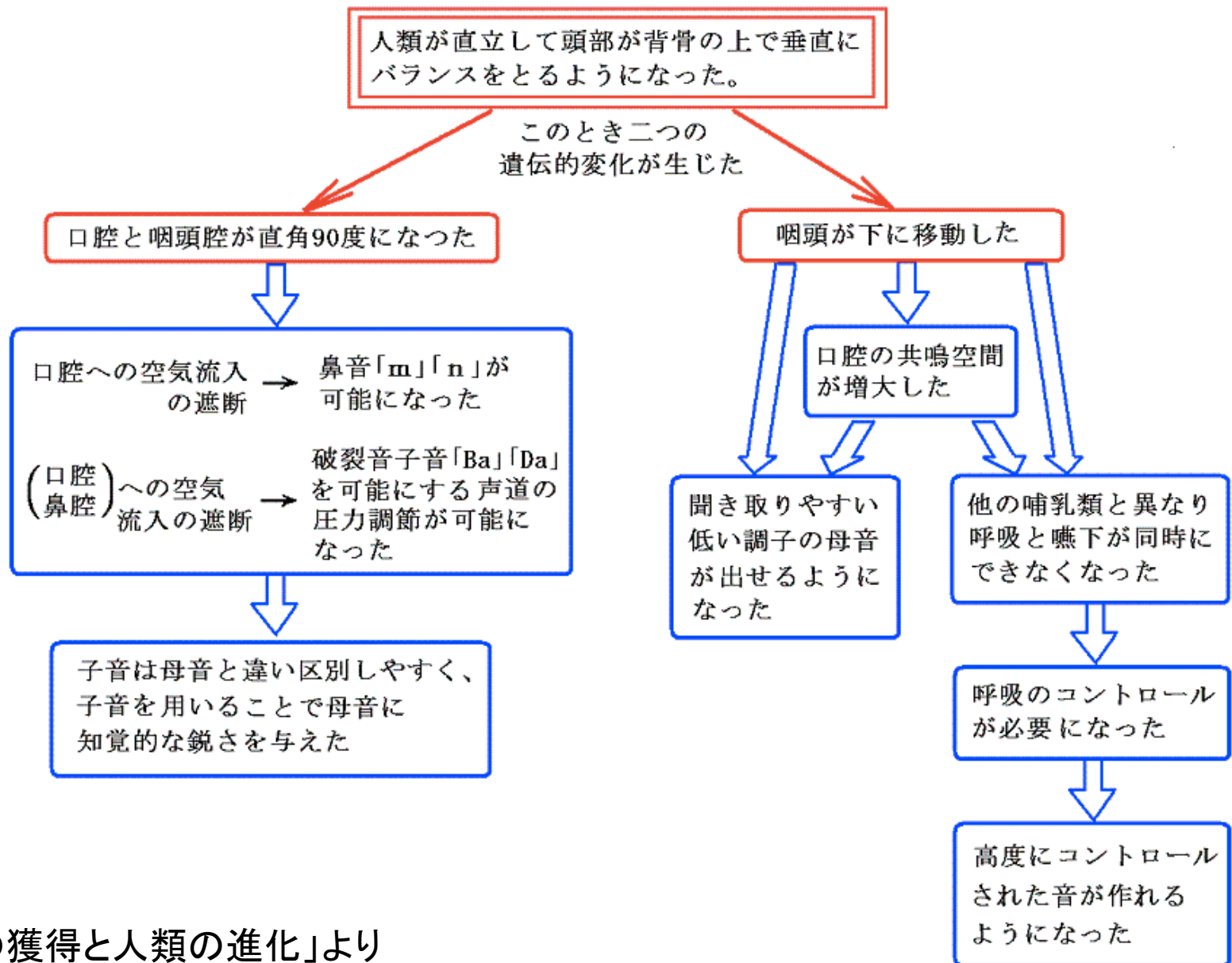
喉頭蓋が軟口蓋から離れ、口腔から音が出やすくなる。
喉頭上部は現生人類に比べてかなり小さい。
咽頭も狭く声帯で発生した音を変化させる能力も小さい。



液体嚥下中

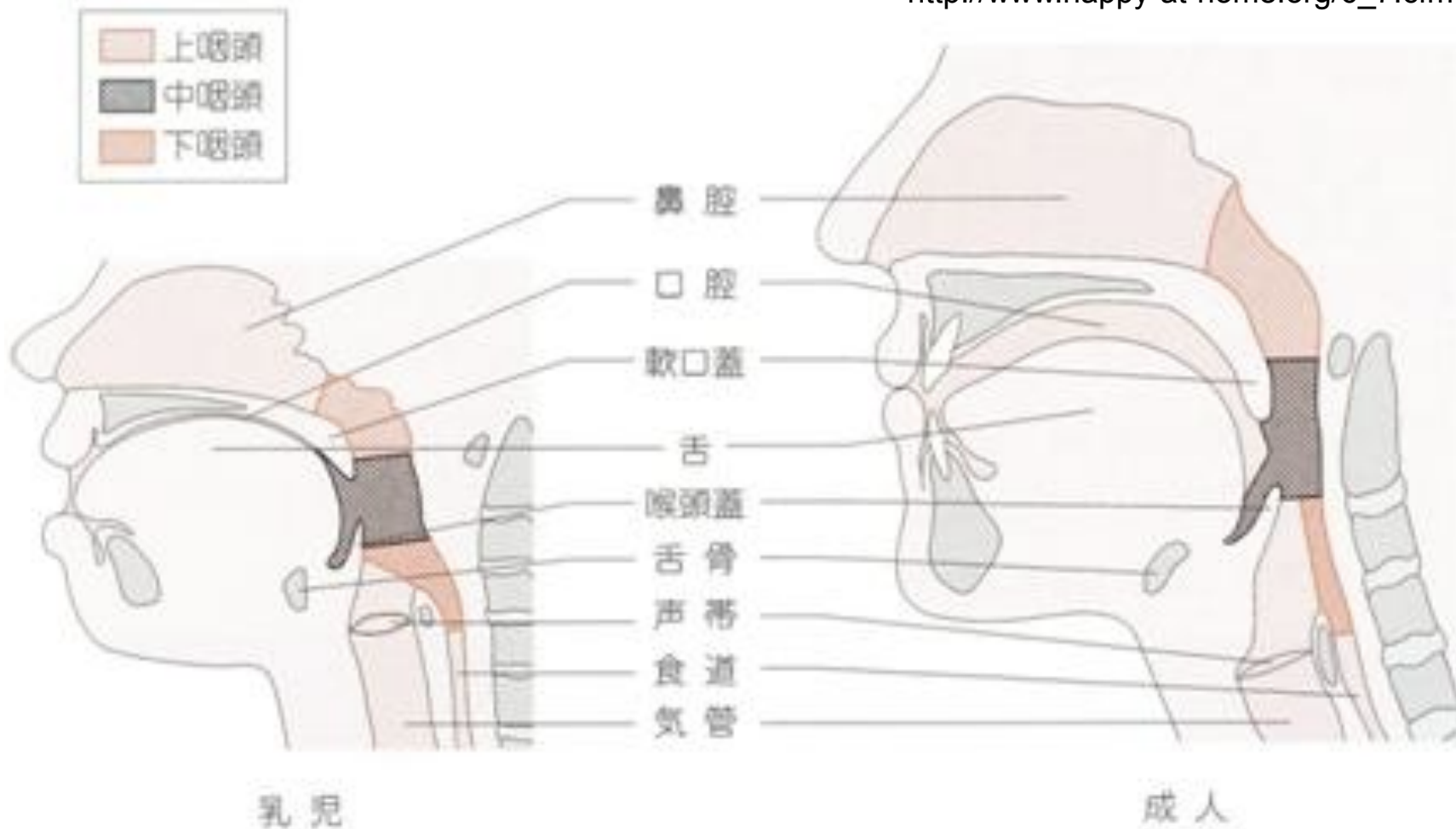
喉頭が上がって喉頭蓋と軟口蓋がくっつく。
気管は口腔から液体が下りるときも開いているが、
液体は喉頭の回りを通して食道に入る。

喉頭の変化による言語の獲得



乳児の喉頭の位置

http://www.happy-at-home.org/6_7.cfm



第11章まとめ



- 第4週の折れたたまり→入れ子状の管状構造形成
 - 前腸 foregut
 - 中腸 midgut
 - 後腸 hindgut
- 前腸から腹側方向への膨らみ→肺芽 lung bud
 - 一次気管支芽の分枝→終末細気管支 terminal bronchiole
 - 第36週までに終末肺胞形成、さらに成熟していく
- 胚内体腔に隔壁形成
 - 横中隔により胸部と腹部の体腔が分かれる
 - ✦ 原始心膜腔、腹膜腔形成
 - 原始心膜腔から心膜腔と2つの胸膜腔に分かれる
 - ✦ 横中隔と胸腹膜により横隔膜形成
- 臍帯形成→14章を参照