

いいですか。

つくって

ヒトの「生命」



中高生イベント

2022.11.23 (水・祝)

第1部 講演スライド②

ヒト受精卵のモデルをつくる
ブラストイド研究の最前線

講師 柳田絢加

(東京大学大学院農学生命科学研究科)

二次利用など資料の取り扱いにはご注意をお願いいたします



ヒト受精卵のモデルをつくる ～ ブラストイド研究の最前線 ～

東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医解剖学教室

柳田 絢加 PhD, DVM

自己紹介

柳田 絢加 (やなぎだ あやか) PhD, DVM

- 東京大学

獣医解剖学教室

助教

- 東京医科歯科大学

幹細胞治療研究室

研究員

自己紹介

柳田 絢加 (やなぎだ あやか) PhD, DVM

- 東京大学

獣医解剖学教室

助教

- 東京医科歯科大学

幹細胞治療研究室

研究員

2004年 東京大学 理科2類

2006~2010年 東京大学 農学部 獣医学専攻 卒業

繁殖学・発生学 (今川 和彦准教授)

- ・ どのようにして受精卵は胎仔へと成長するか?
~ 胎盤ができる仕組み~

自己紹介

柳田 絢加 (やなぎだ あやか) PhD, DVM

- 東京大学

獣医解剖学教室

助教

- 東京医科歯科大学

幹細胞治療研究室

研究員

2004年 東京大学 理科2類

2006~2010年 東京大学 農学部 獣医学専攻 卒業

2010~2015年 東京大学大学院 医学系研究科 [博士課程, 研究員]

発生学・幹細胞学 (中内 啓光教授)

- ・ 肝臓がどうやってできるのか?
- ・ iPS細胞から肝臓を作れないか?
- ・ 動物の体内を利用して臓器を作れないか? 異種キメラ動物

自己紹介

柳田 絢加 (やなぎだ あやか) PhD, DVM

- 東京大学 獣医解剖学教室 助教
- 東京医科歯科大学 幹細胞治療研究室 研究員

2004年 東京大学 理科2類

2006~2010年 東京大学 農学部 獣医学専攻 卒業

2010~2015年 東京大学大学院 医学系研究科 [博士課程, 研究員]

2015~2020年 ケンブリッジ大学 (イギリス) 幹細胞研究所 [研究員]

2020~2021年 エクセター大学 (イギリス) LSI研究所 [研究員]

発生学 / 幹細胞学 / 生物物理

(Dr Kevin Chalut, Prof Jenny Nichols, Prof Austin Smith, Dr Ge Guo)

- ・ 初期胚の形はどのようにして決まるか?
- ・ 幹細胞を用いてヒトの胚発生を再現できないか?

自己紹介

柳田 絢加 (やなぎだ あやか) PhD, DVM

- 東京大学 獣医解剖学教室 助教
- 東京医科歯科大学 幹細胞治療研究室 研究員

2004年 東京大学 理科2類

2006~2010年 東京大学 農学部 獣医学専攻 卒業

2010~2015年 東京大学大学院 医学系研究科 [博士課程, 研究員]

2015~2020年 ケンブリッジ大学 (イギリス) 幹細胞研究所 [研究員]

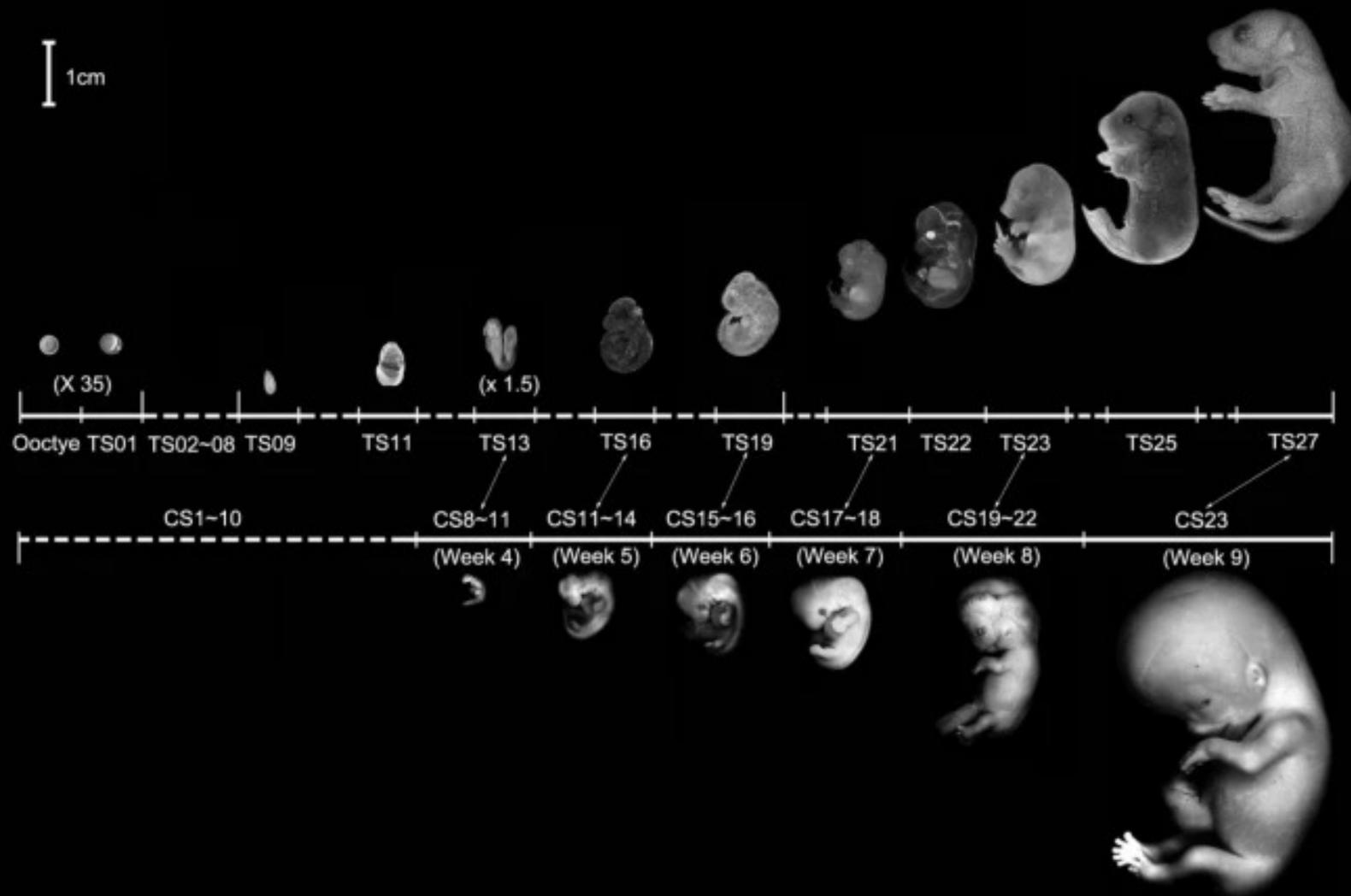
2020~2021年 エクセター大学 (イギリス) LSI研究所 [研究員]

2021~2022年 東京大学 医科学研究所 [研究員]

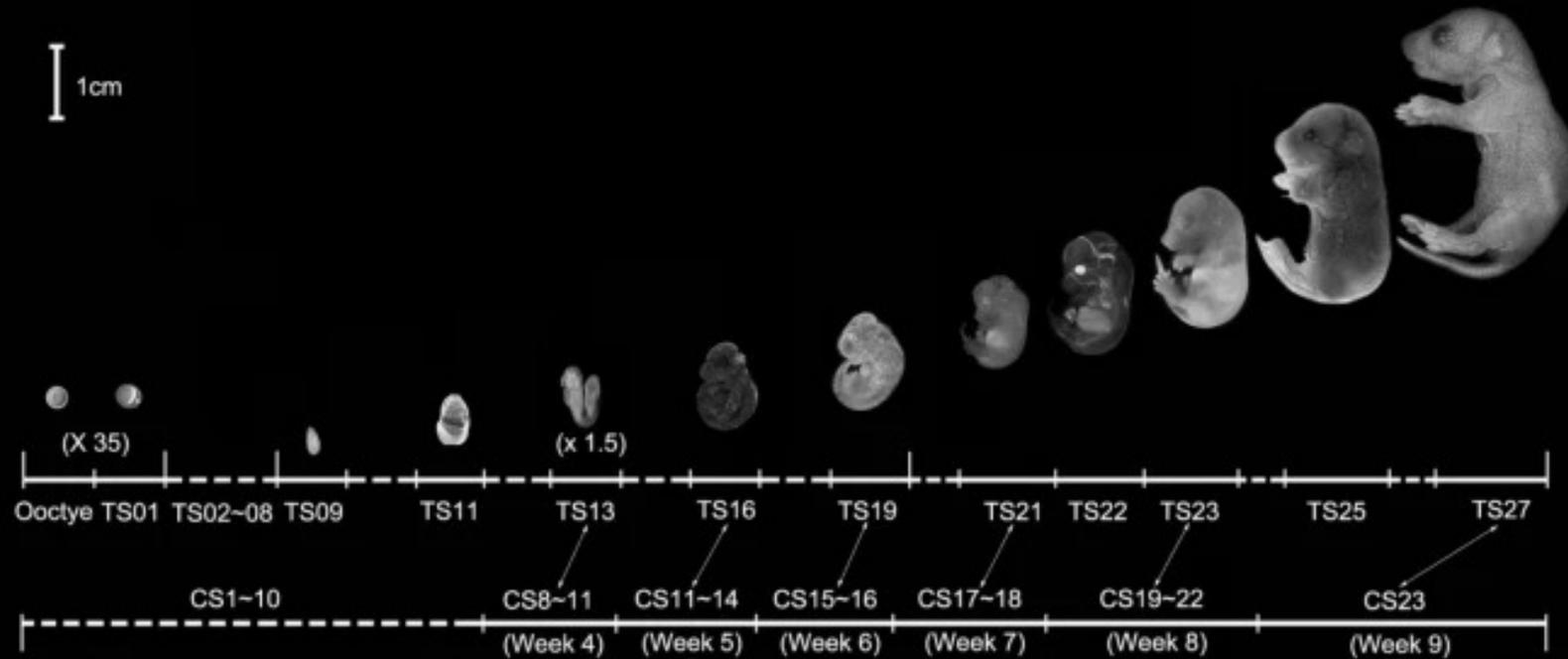
2022年~ 現職

- ・ ヒトの胚発生を試験管内/動物体内で再現し、胎仔発生を視る、理解する

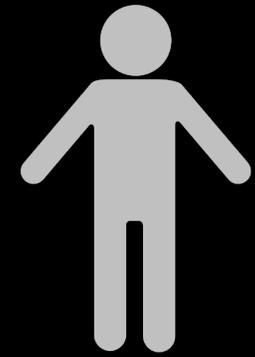
私たちは どのようにして 生まれるのか？



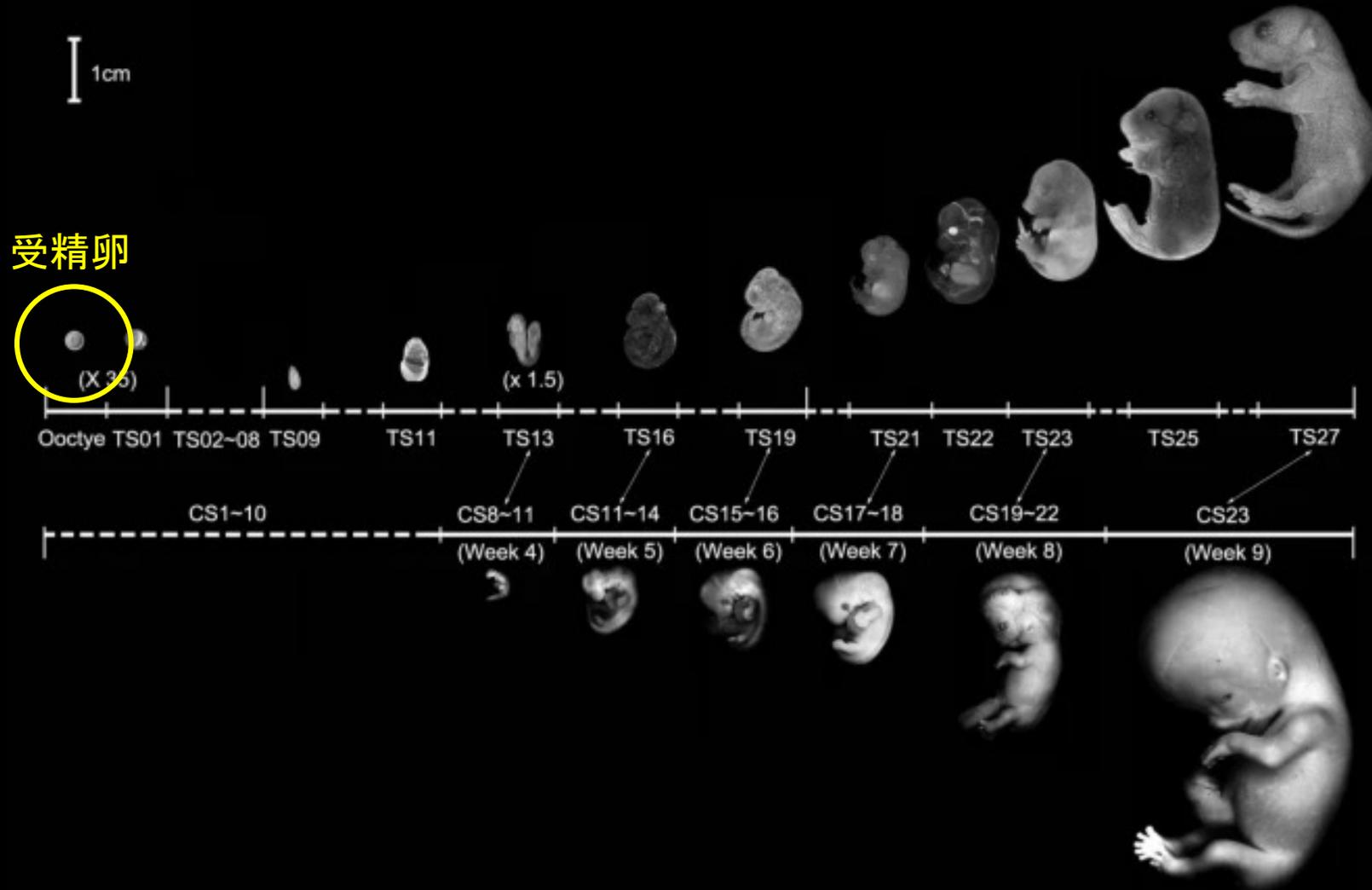
マウス



ヒト

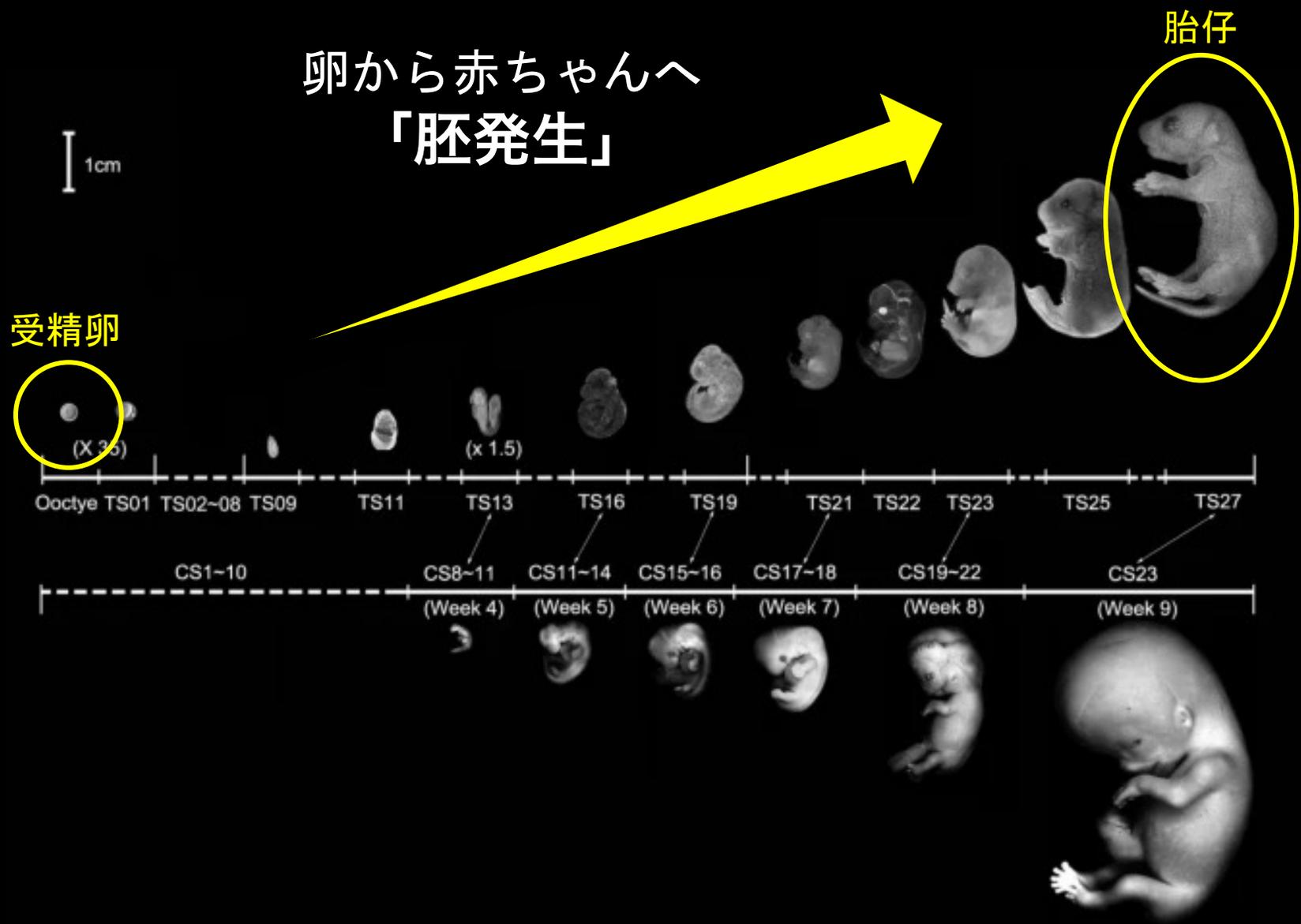


マウス



ヒト

私たちは 1つの細胞からなる受精卵から生まれる

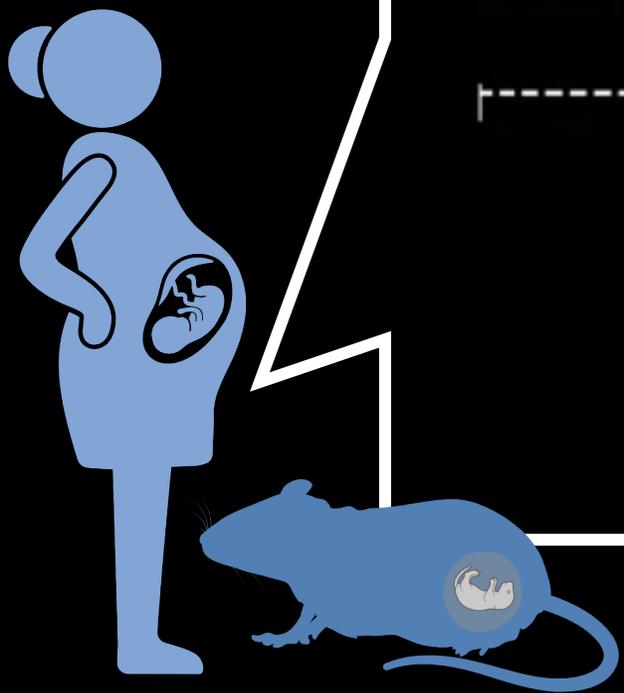
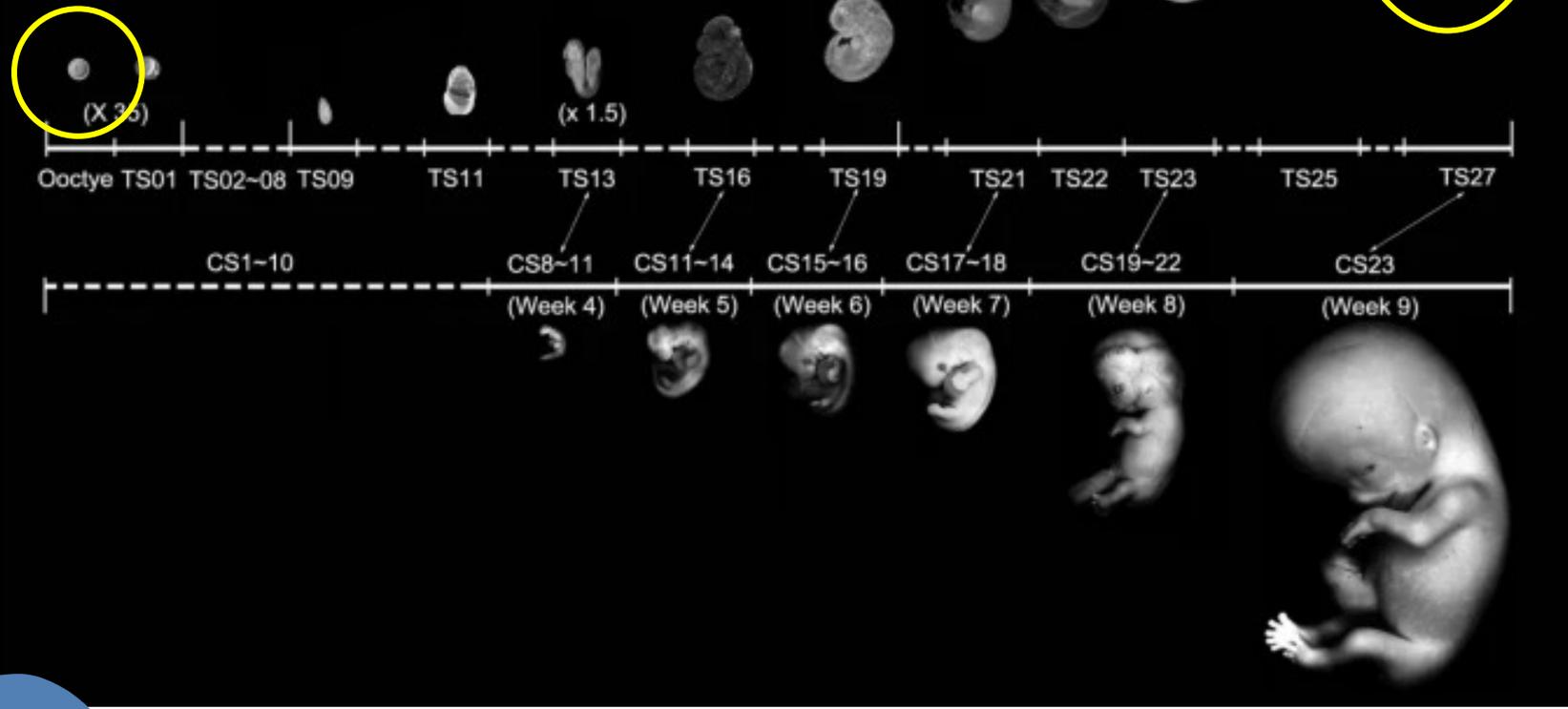


卵から赤ちゃんへ 「胚発生」

1cm

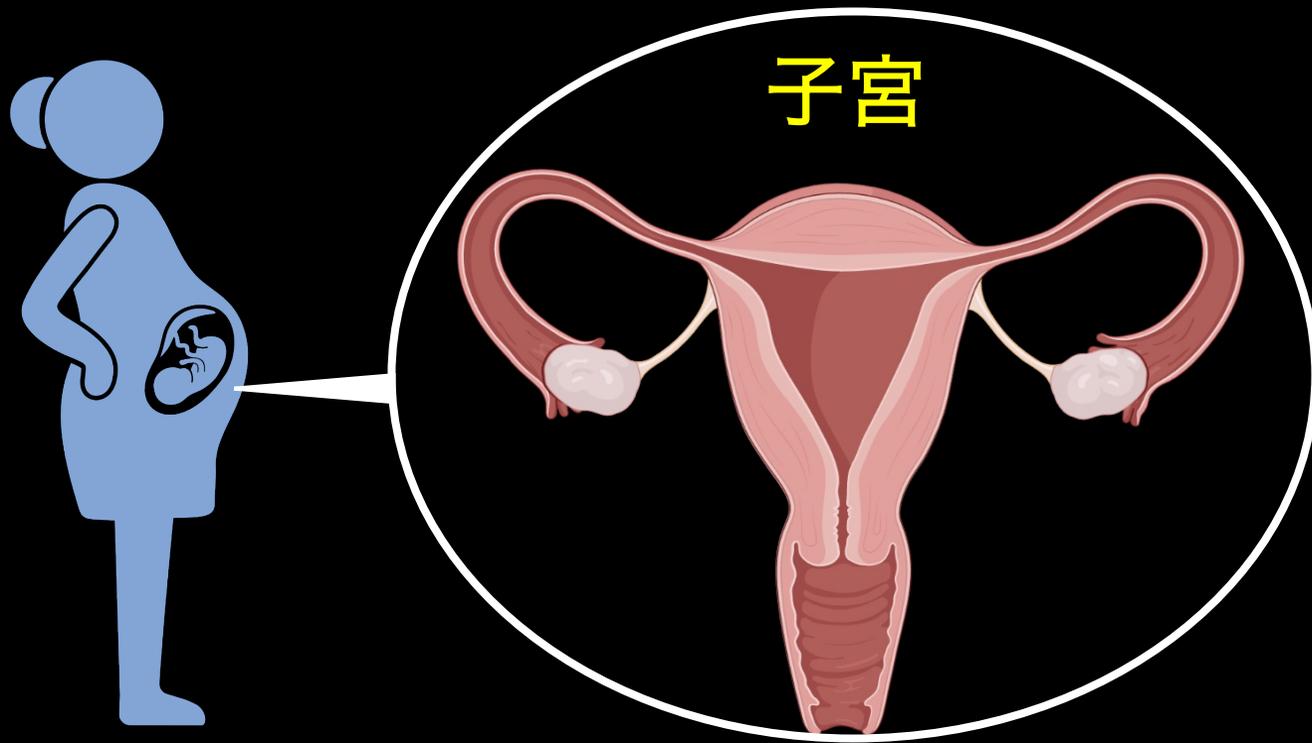
受精卵

胎仔

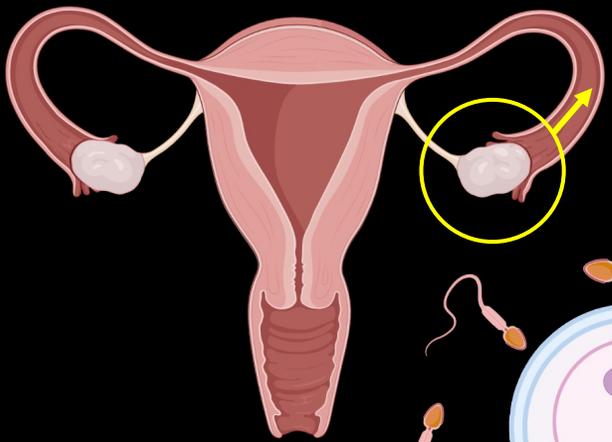


胚発生は お腹の中で起こる

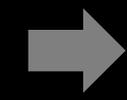
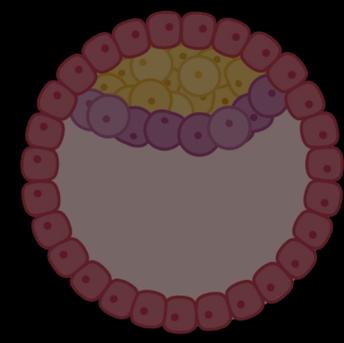
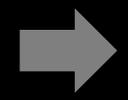
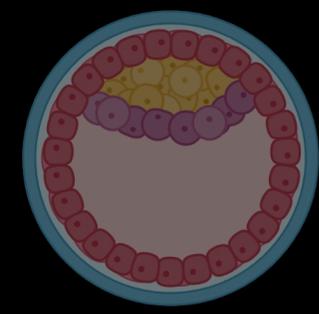
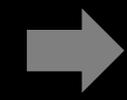
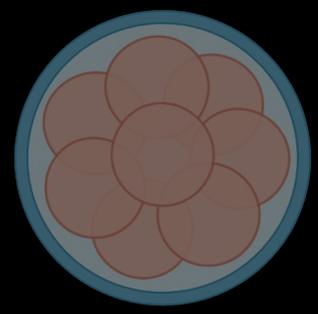
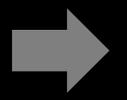
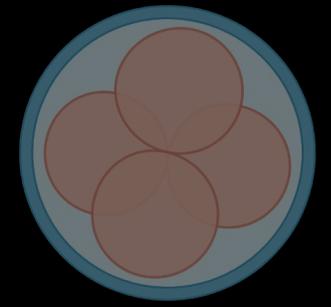
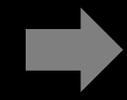
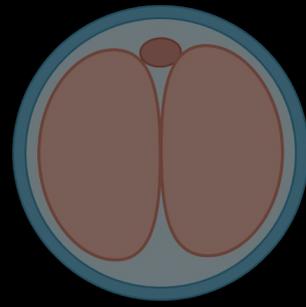
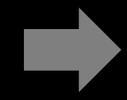
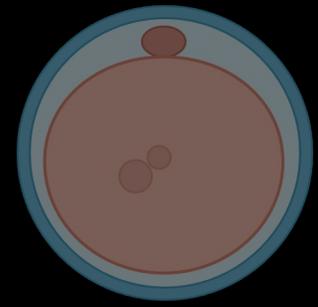
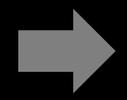
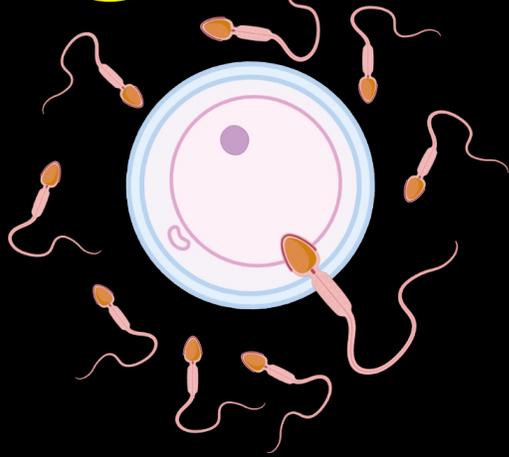
**お腹の中では
何が起きている？**



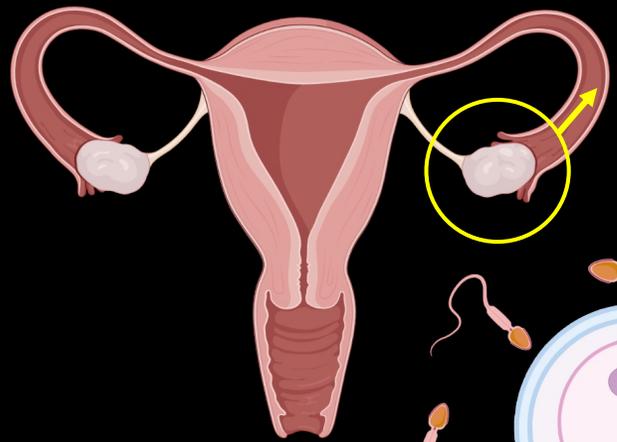
子宮



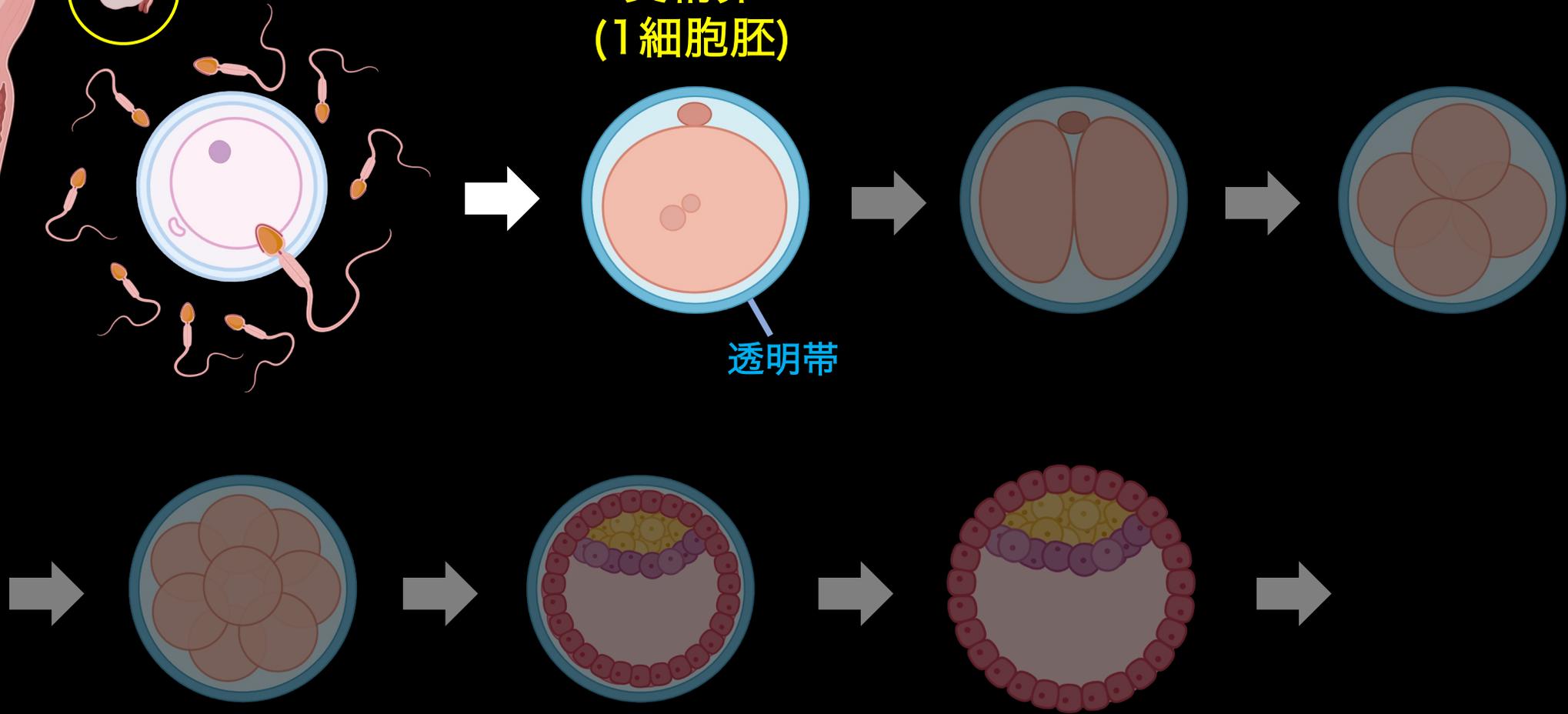
受精



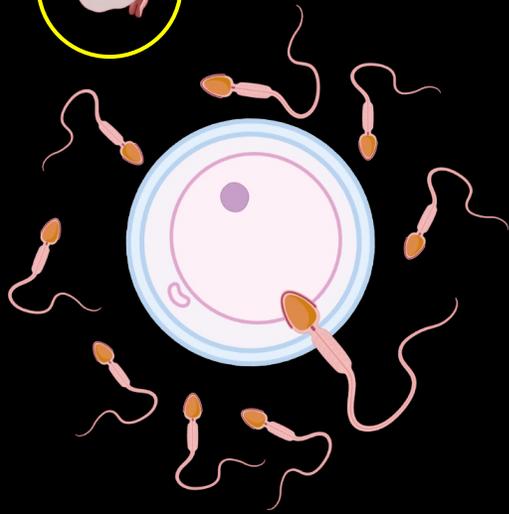
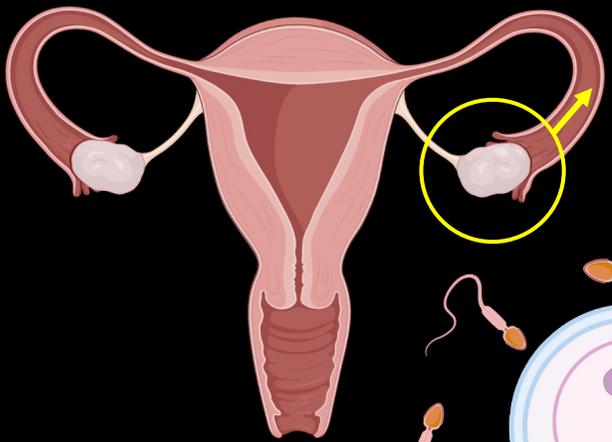
子宮



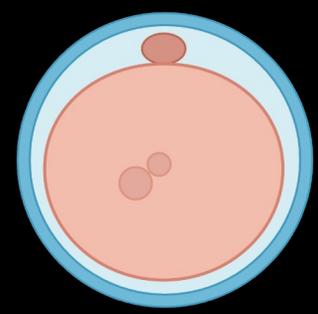
受精卵
(1細胞胚)



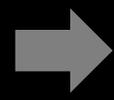
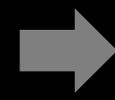
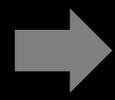
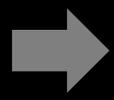
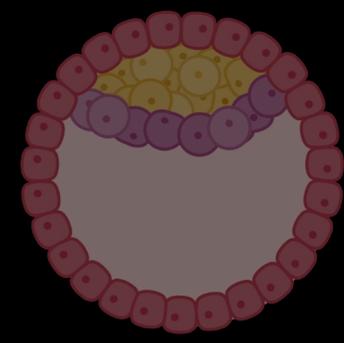
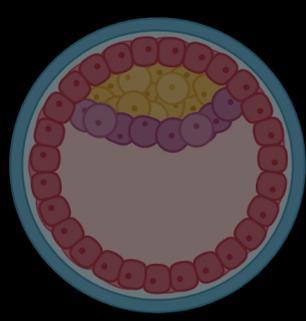
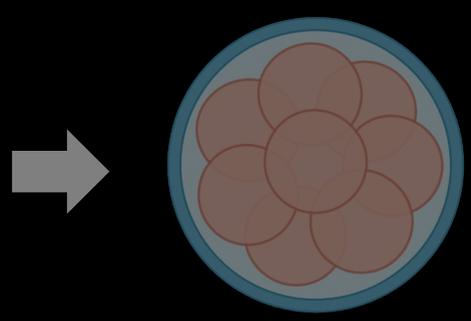
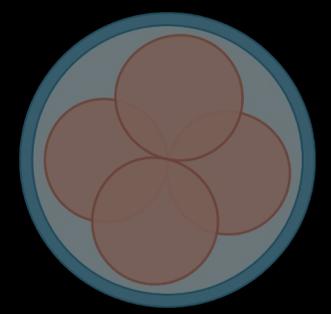
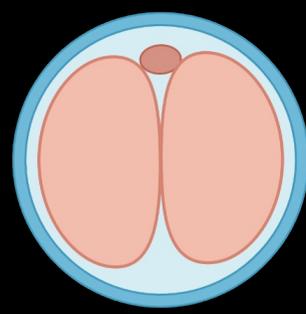
子宮



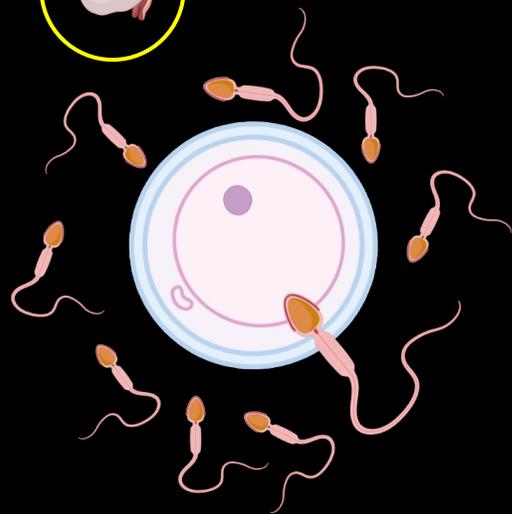
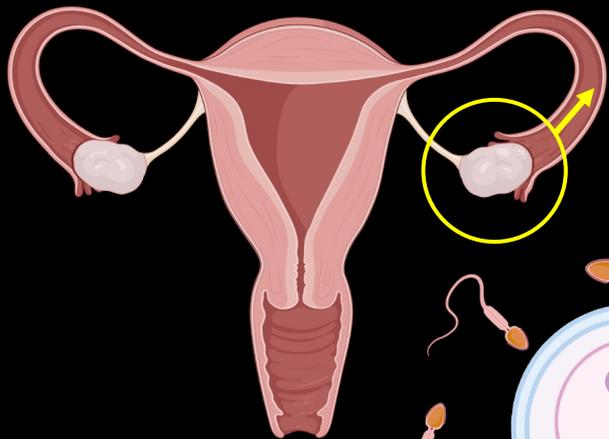
受精卵
(1細胞期胚)



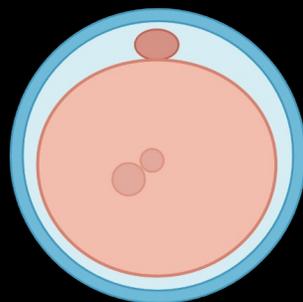
2細胞期胚



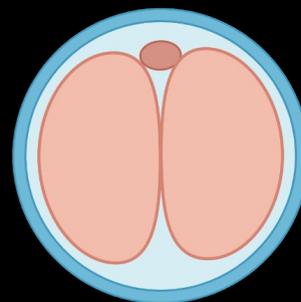
子宮



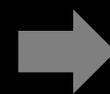
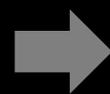
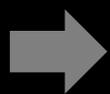
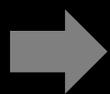
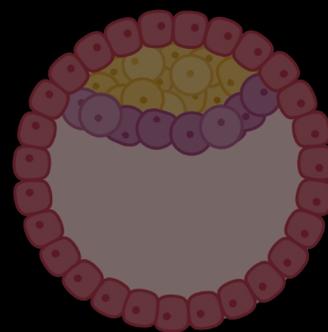
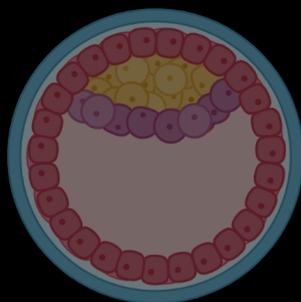
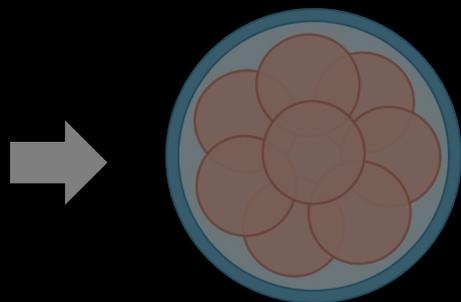
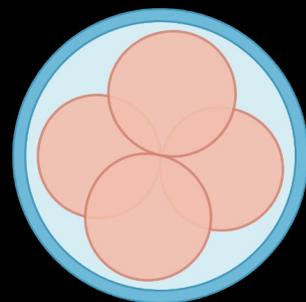
受精卵
(1細胞期胚)



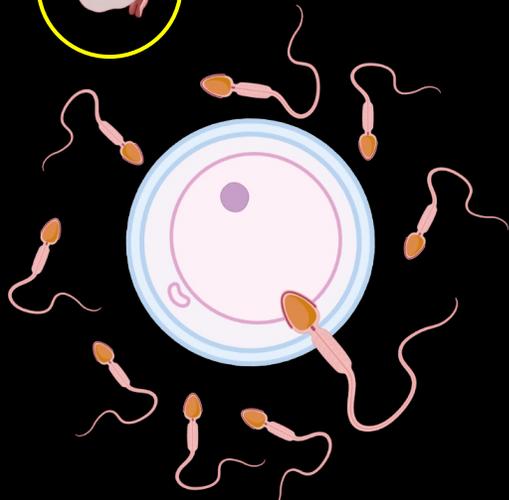
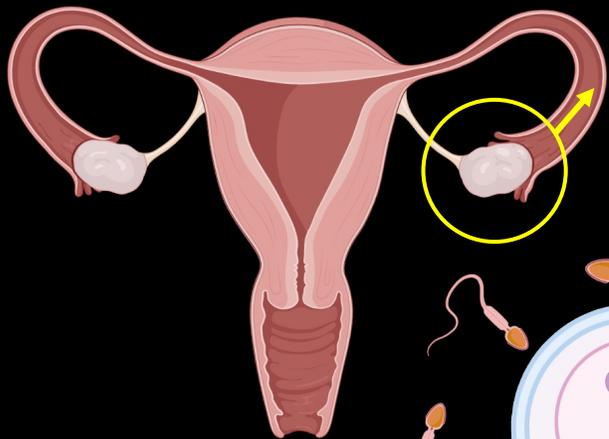
2細胞期胚



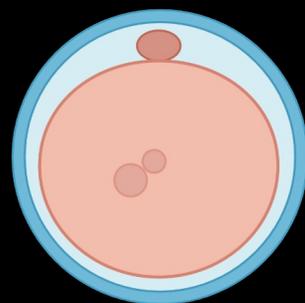
4細胞期胚



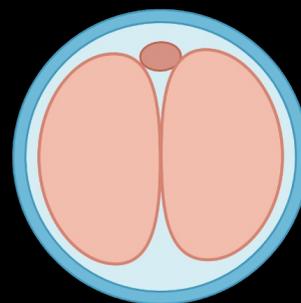
子宮



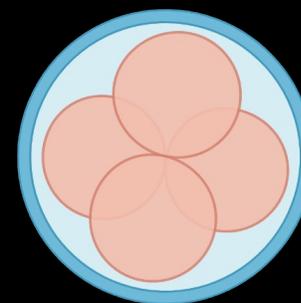
受精卵
(1細胞期胚)



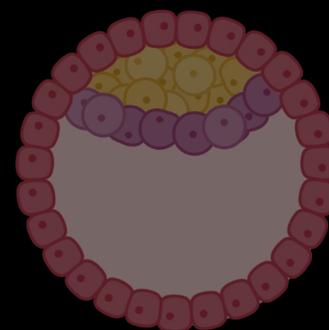
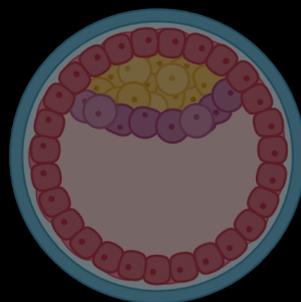
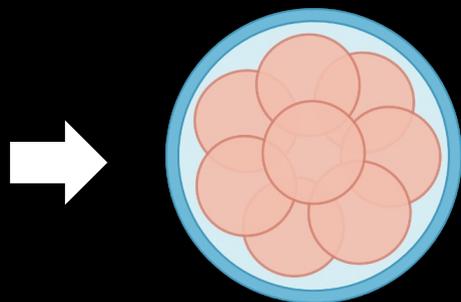
2細胞期胚



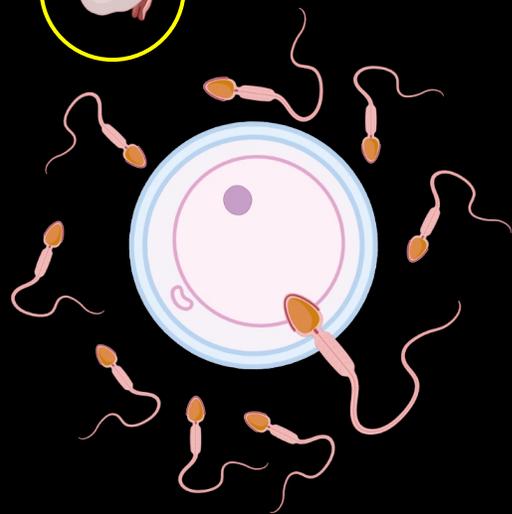
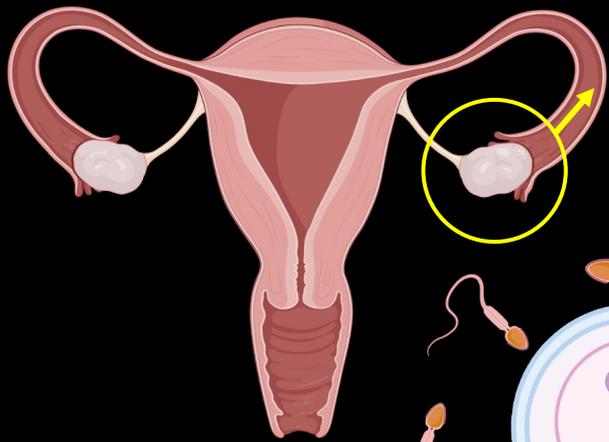
4細胞期胚



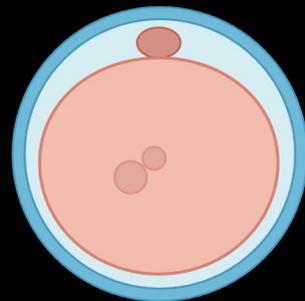
8細胞期胚



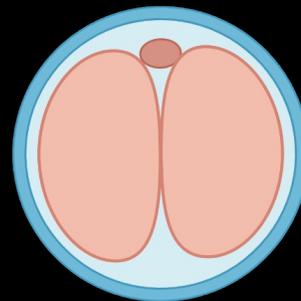
子宮



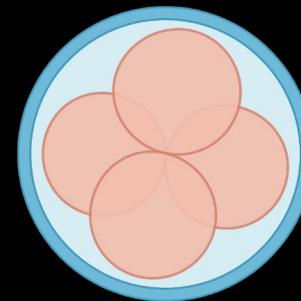
受精卵
(1細胞期胚)



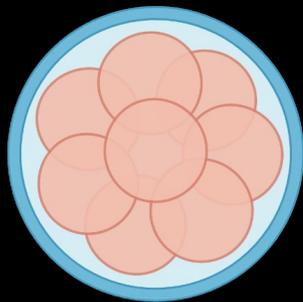
2細胞期胚



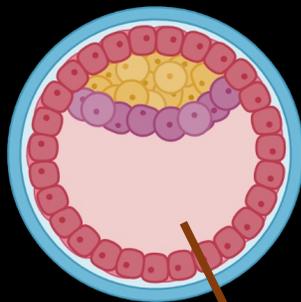
4細胞期胚



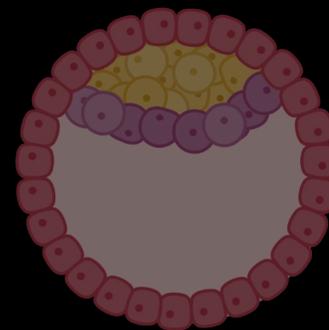
8細胞期胚



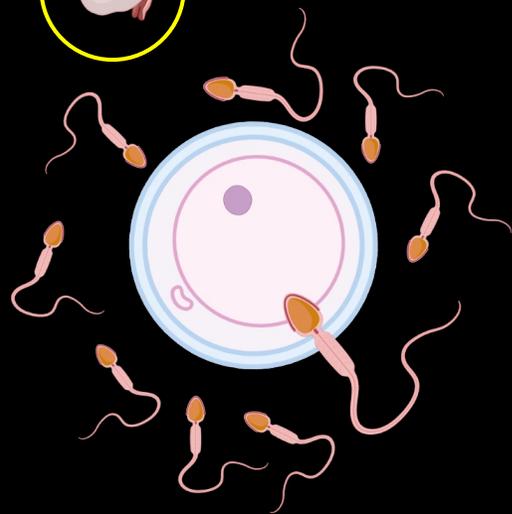
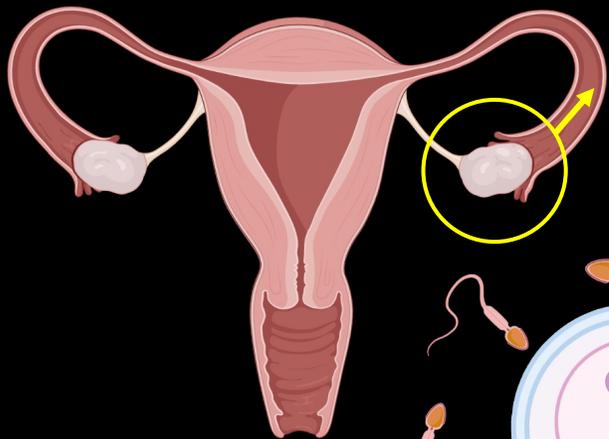
胚盤胞



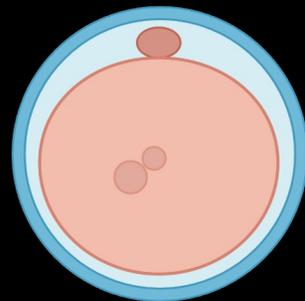
腔



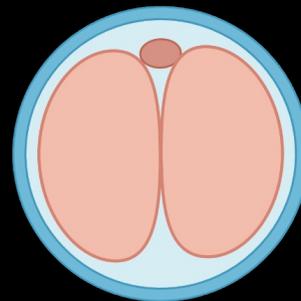
子宮



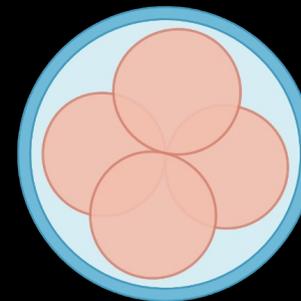
受精卵
(1細胞期胚)



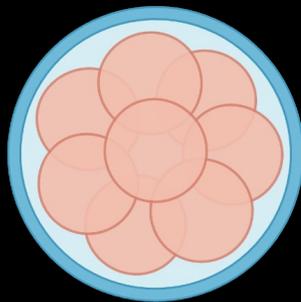
2細胞期胚



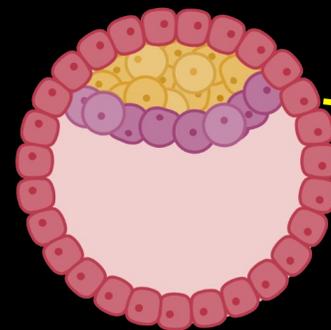
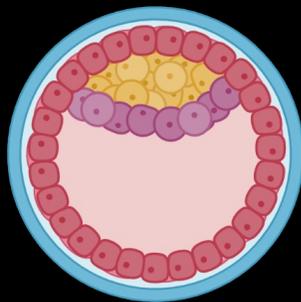
4細胞期胚



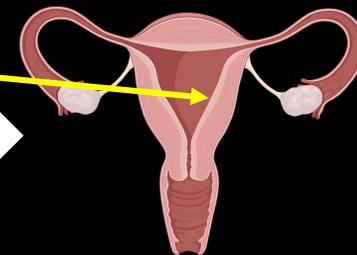
8細胞期胚



胚盤胞

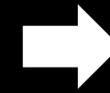
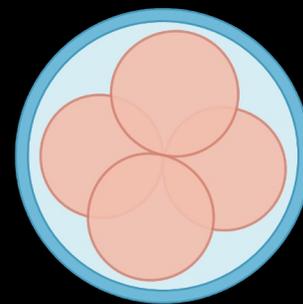
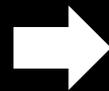
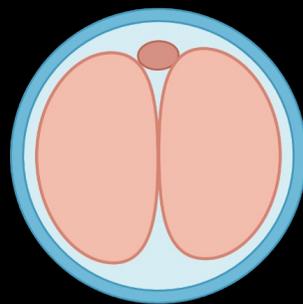
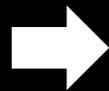
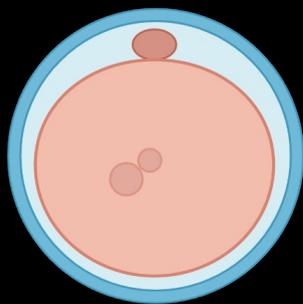
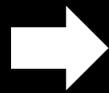
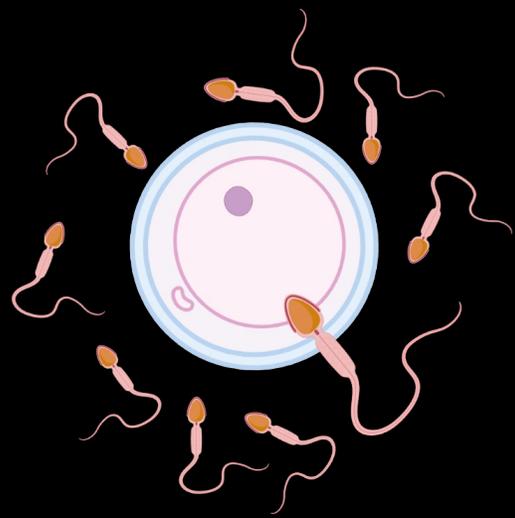


着床



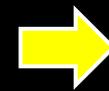
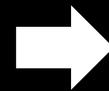
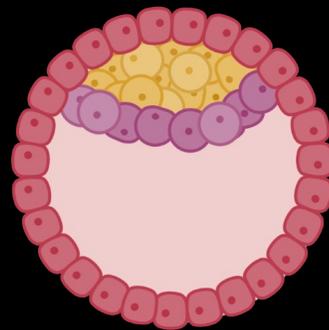
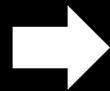
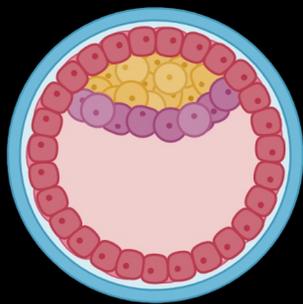
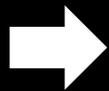
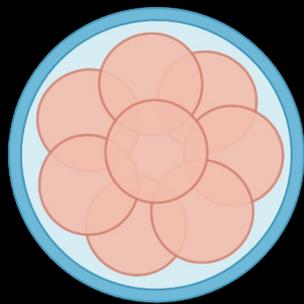
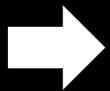
ヒト受精卵の発生過程





胚盤胞

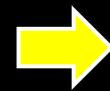
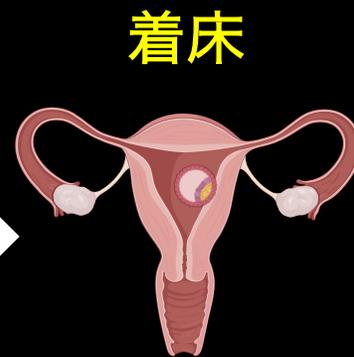
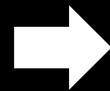
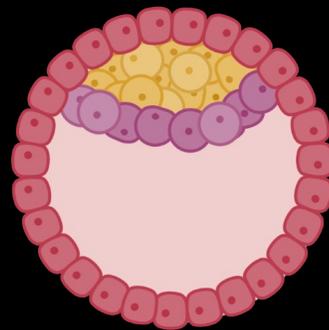
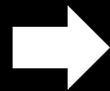
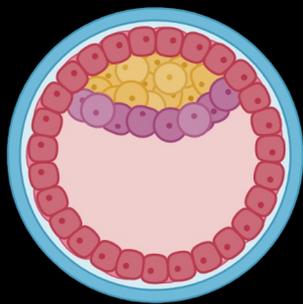
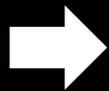
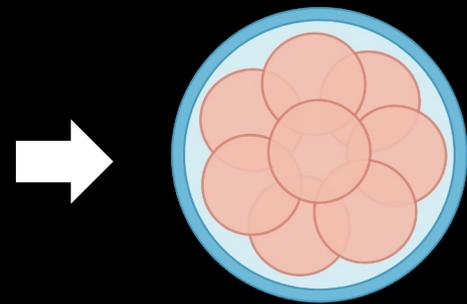
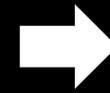
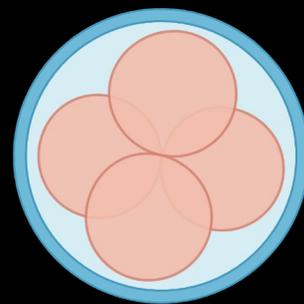
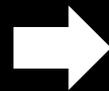
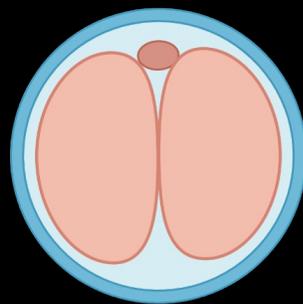
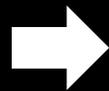
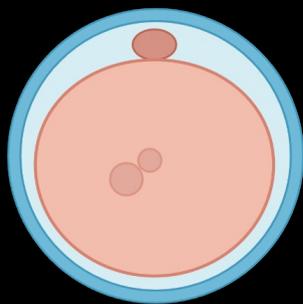
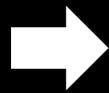
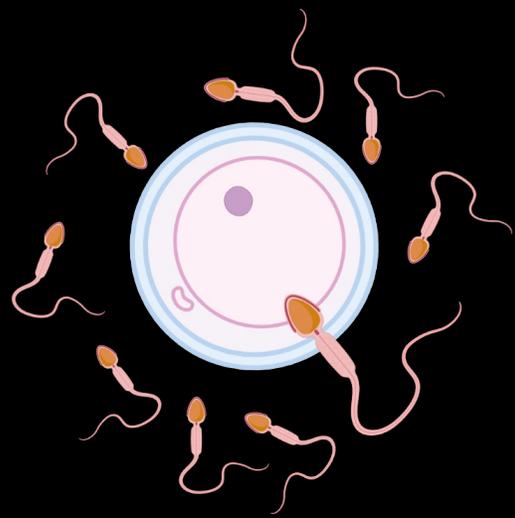
着床



全ての受精卵が赤ちゃんになる？

YES?

NO?



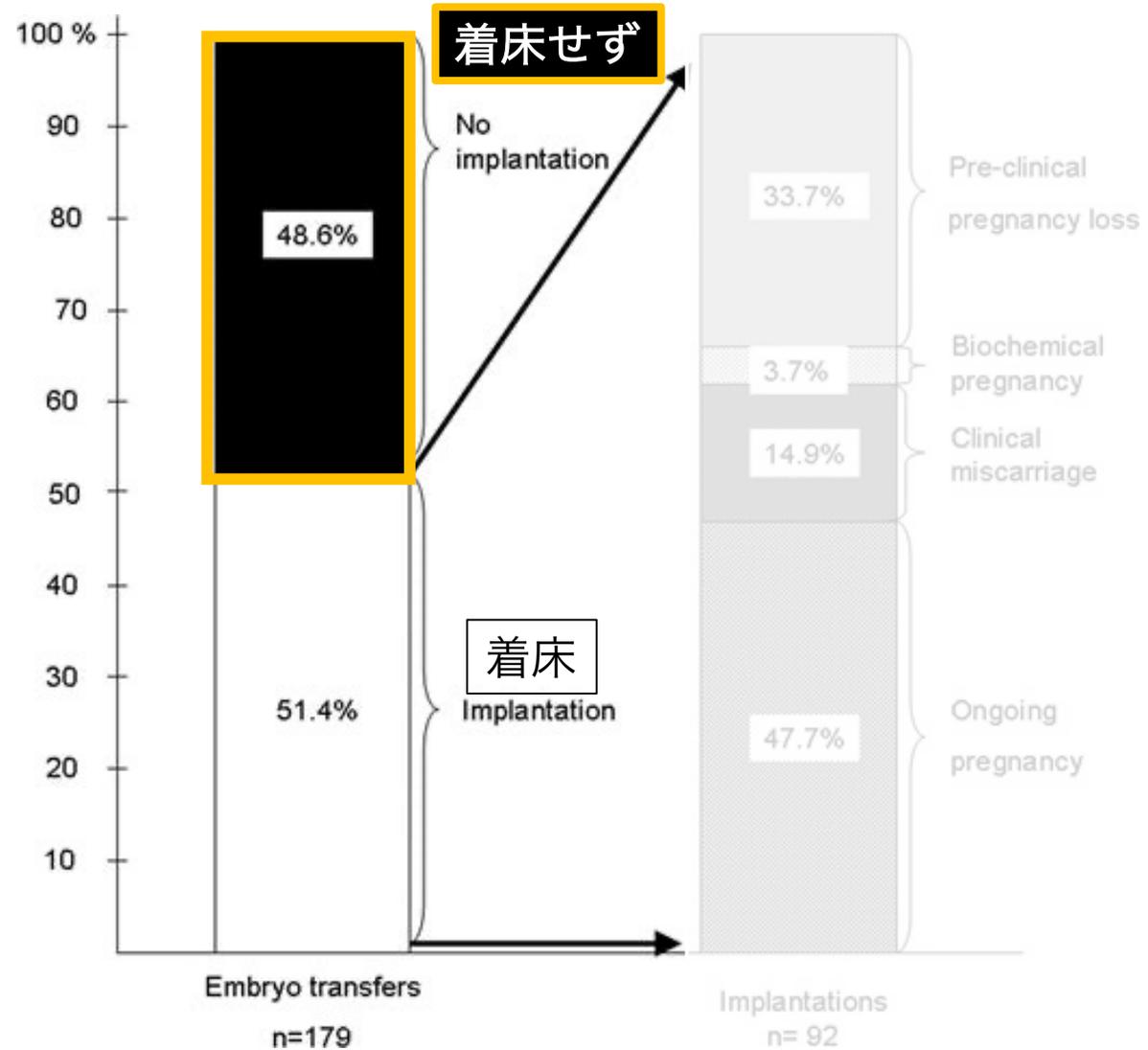
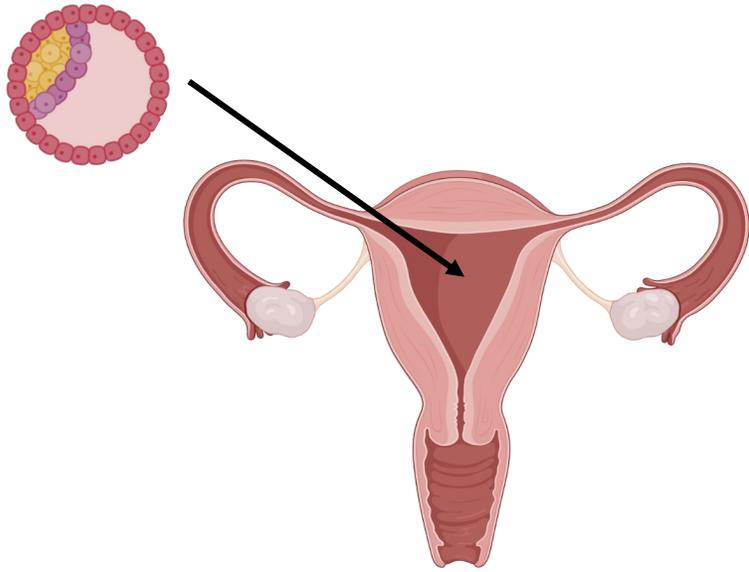
胚盤胞

着床

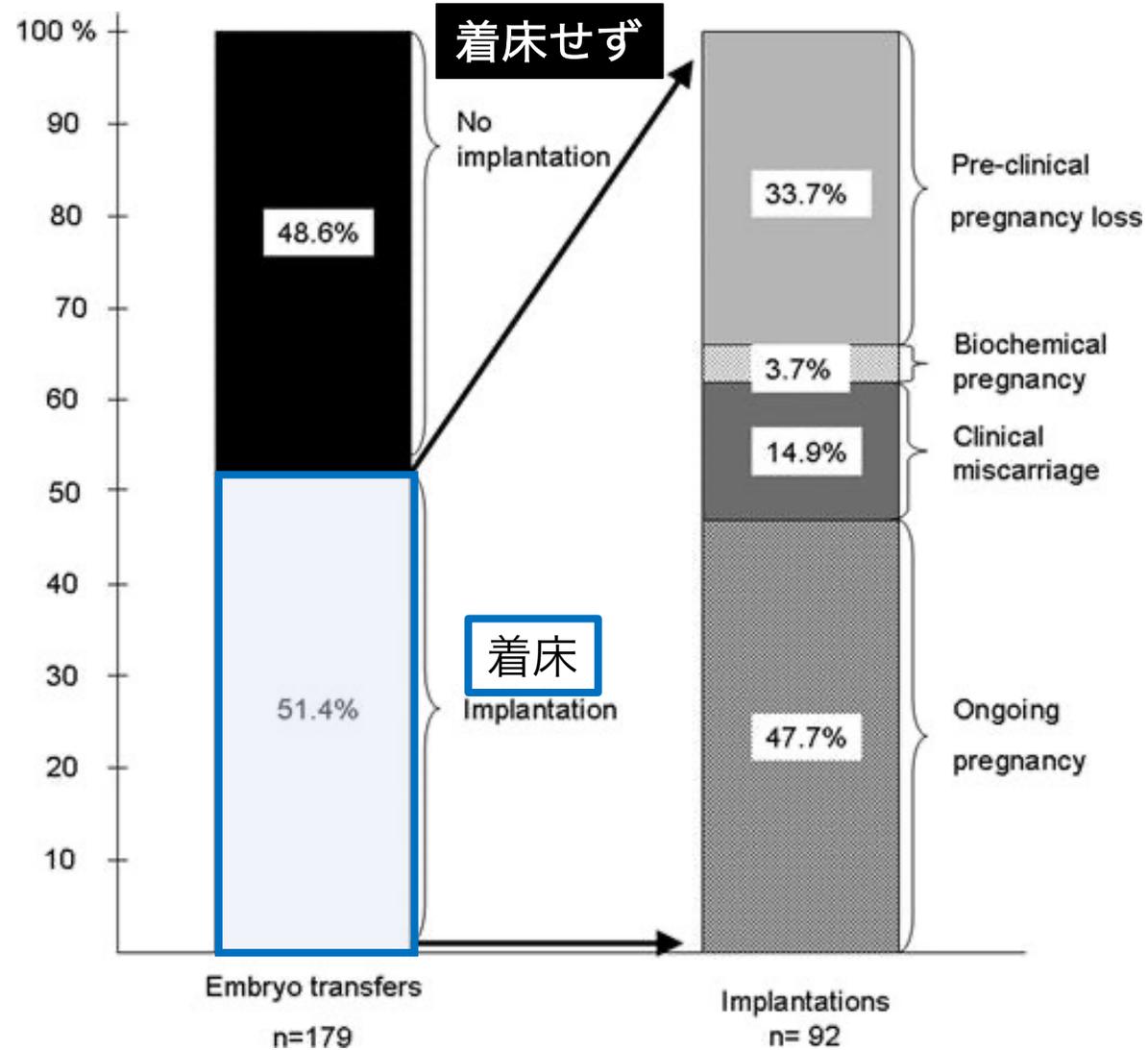
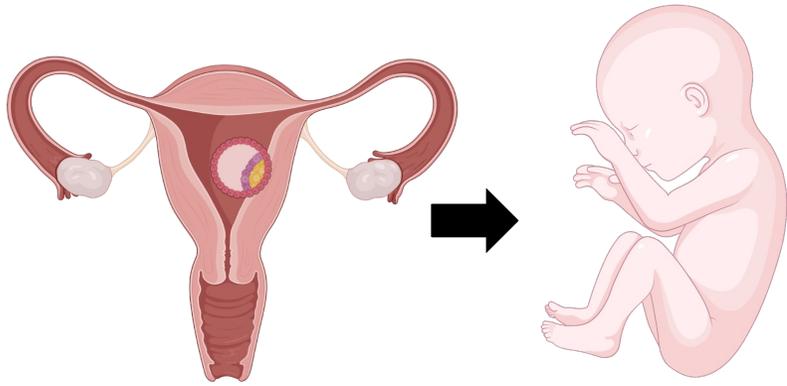
全ての受精卵が赤ちゃんになる？

NO

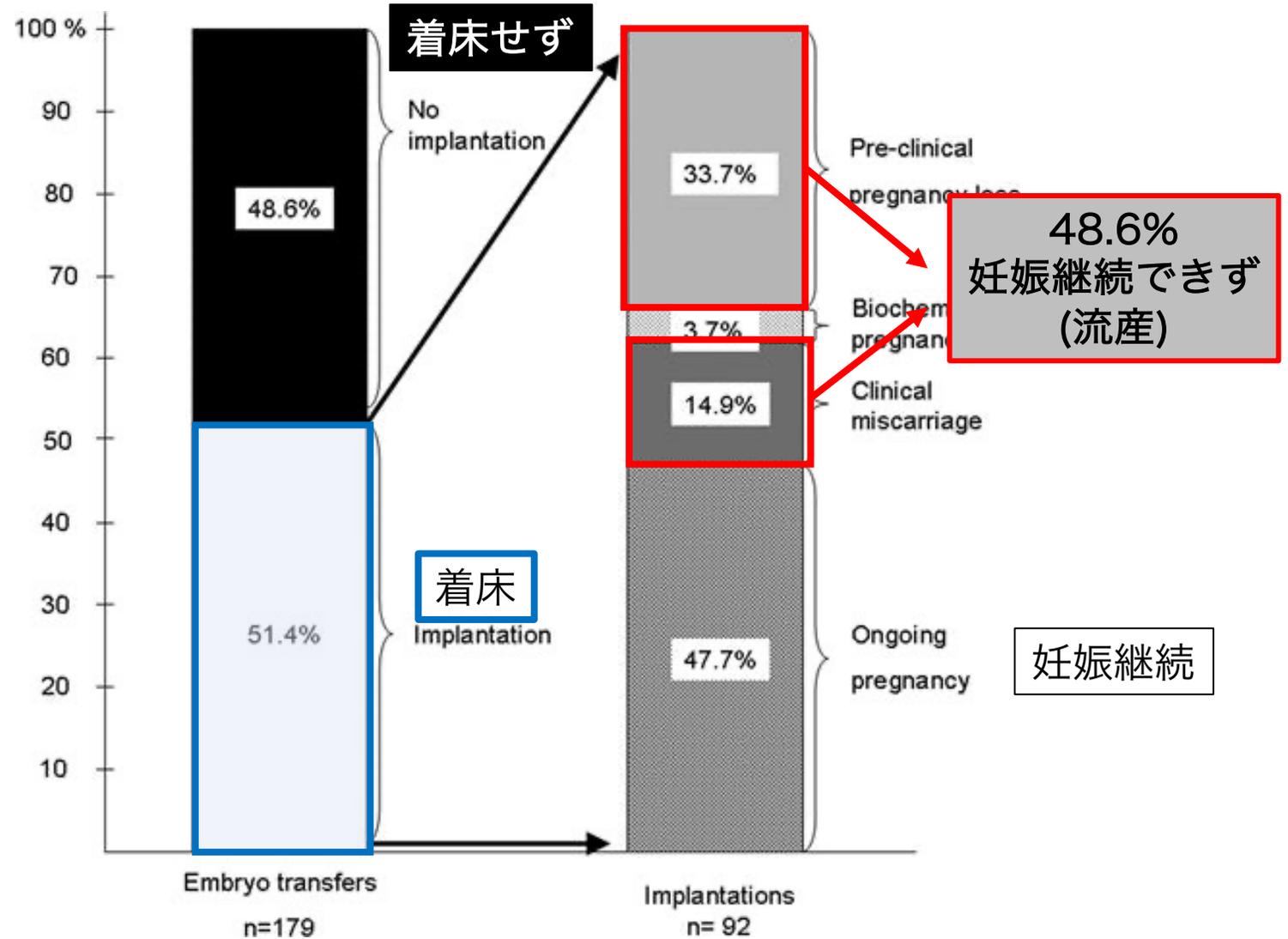
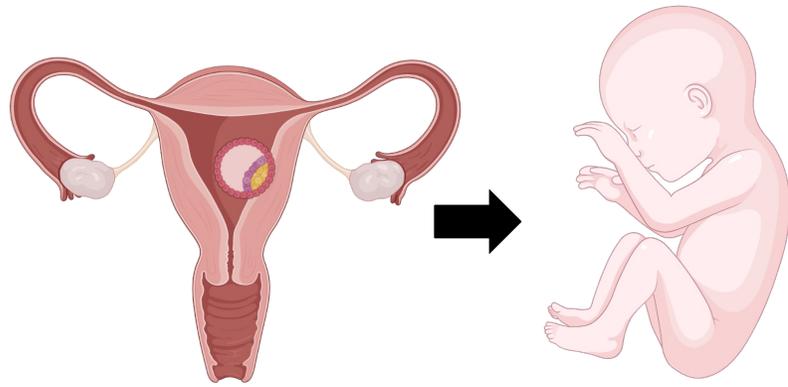
全ての受精卵が赤ちゃんに？



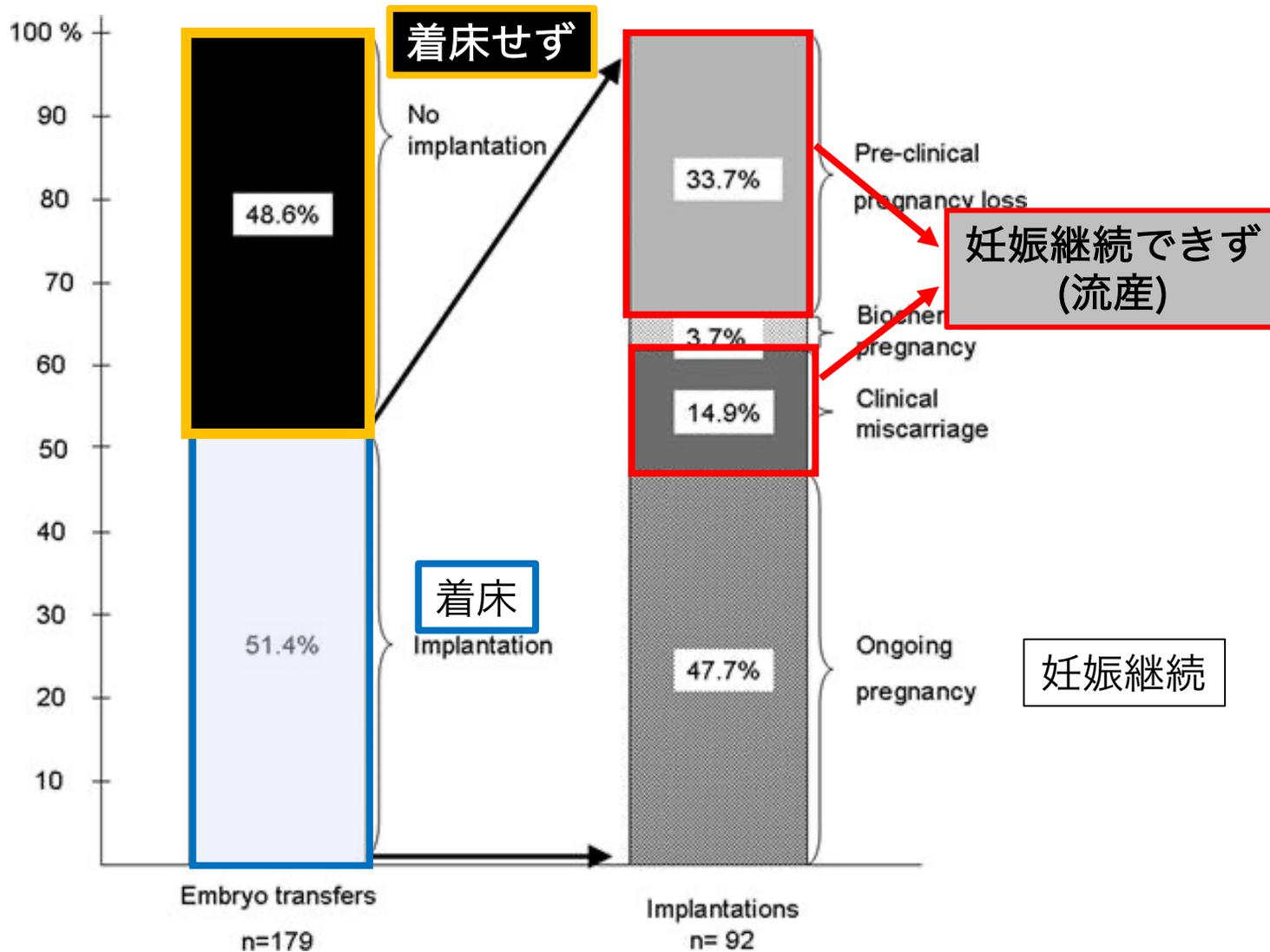
全ての受精卵が赤ちゃんに？



全ての受精卵が赤ちゃんに？



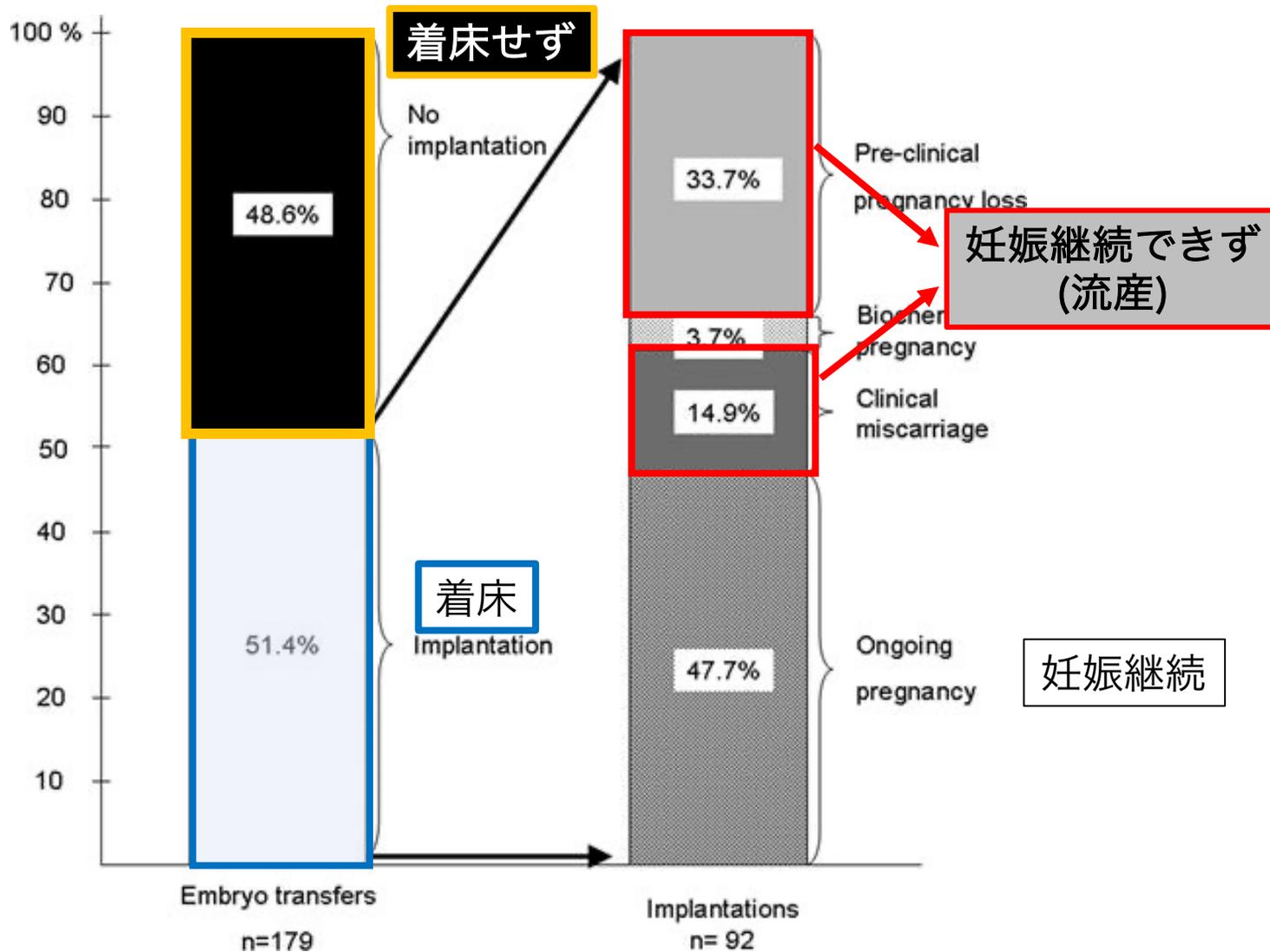
全ての受精卵が赤ちゃんに？ NO



- なぜ着床がうまくいかない？
- なぜ妊娠が継続できない？



全ての受精卵が赤ちゃんに？ NO

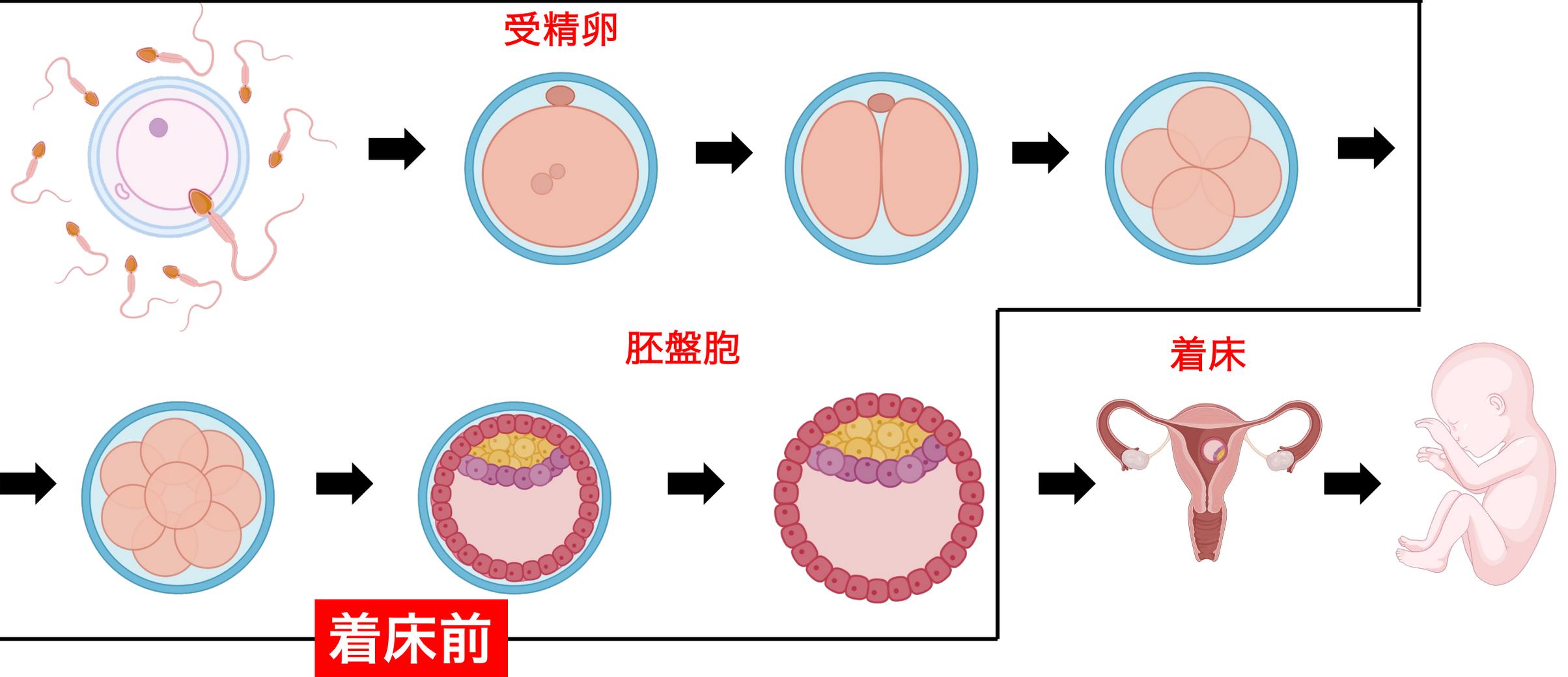


- なぜ着床がうまくいかない？
- なぜ妊娠が継続できない？



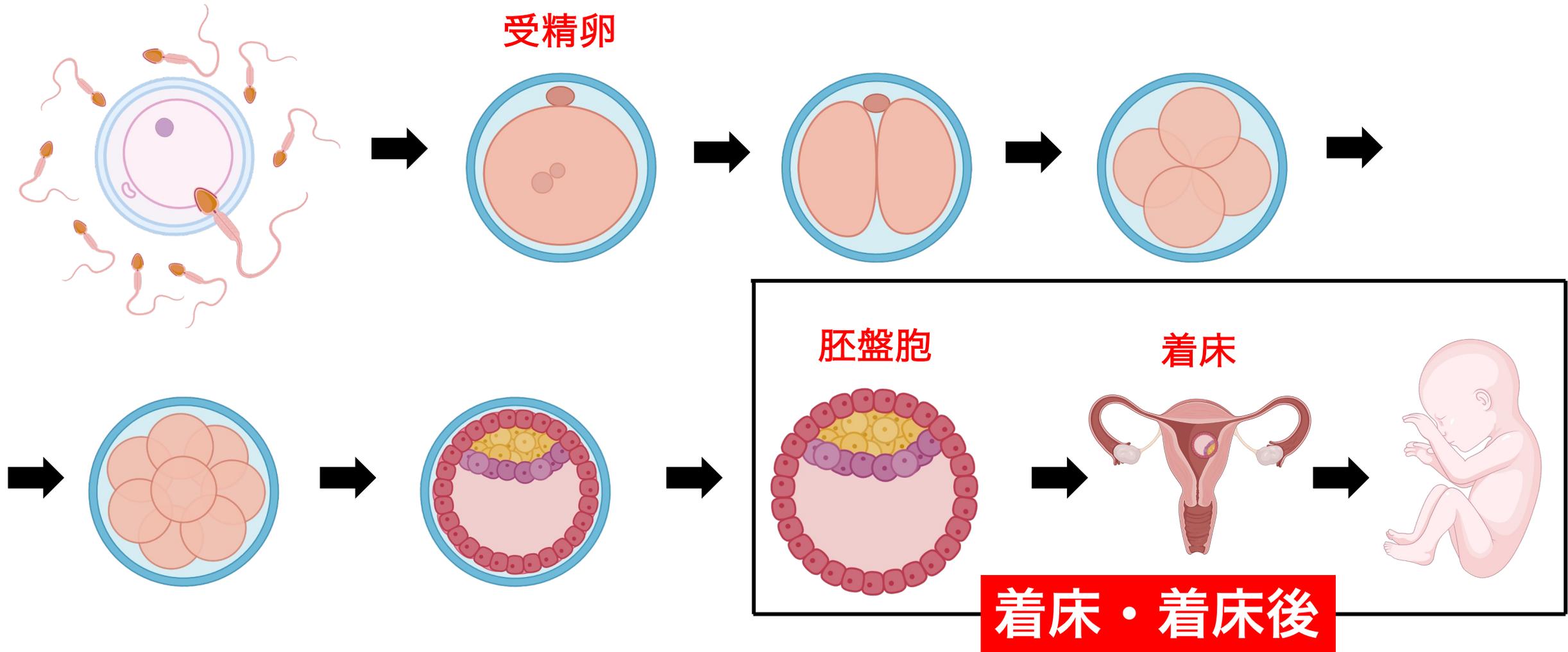
妊娠・胚発生過程は
謎に包まれている

胚発生(妊娠)過程は 謎に包まれている



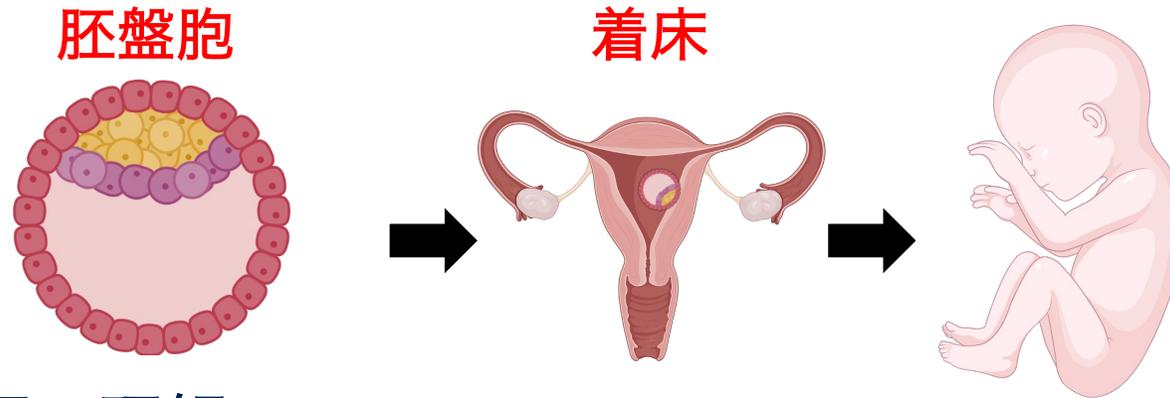
これまでの研究により、**体外での発生、観察が可能に**

胚発生(妊娠)過程は 謎に包まれている

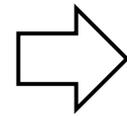


まだ研究が進んでいない

着床・着床後 胚研究の課題

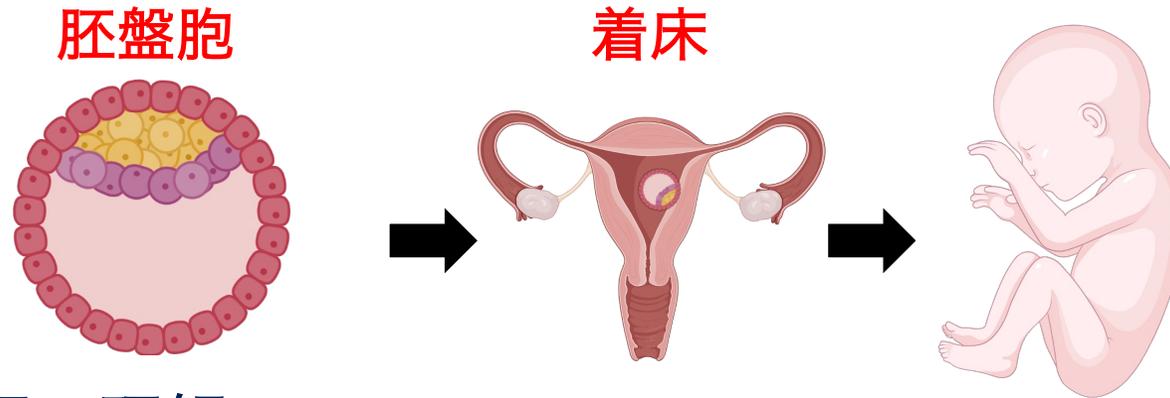


- 着床・胚発生過程の理解
- 妊娠がうまくいかない原因の解明
- 治療法の開発

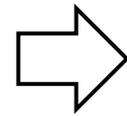


着床率、妊娠率の向上

着床・着床後 胚研究の課題



- 着床・胚発生過程の理解
- 妊娠がうまくいかない原因の解明
- 治療法の開発

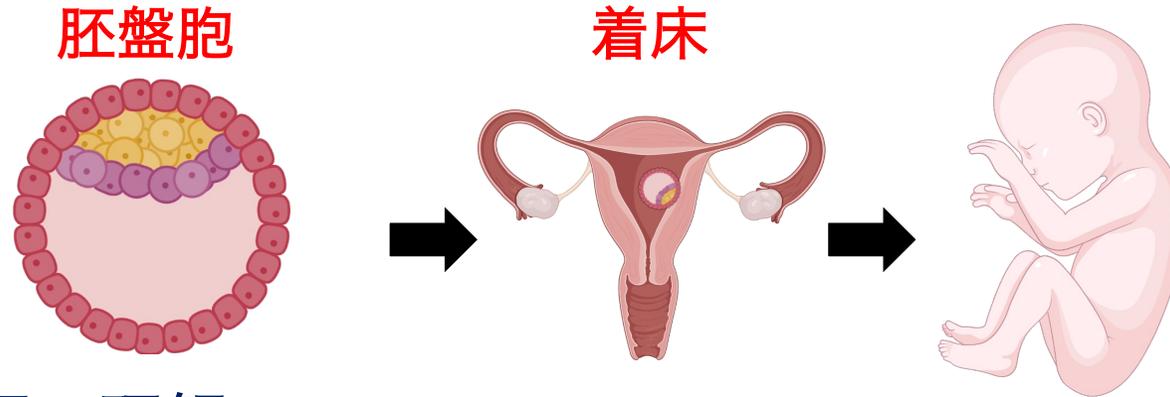


着床率、妊娠率の向上

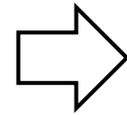
研究に必要なもの



着床・着床後 胚研究の課題



- 着床・胚発生過程の理解
- 妊娠がうまくいかない原因の解明
- 治療法の開発

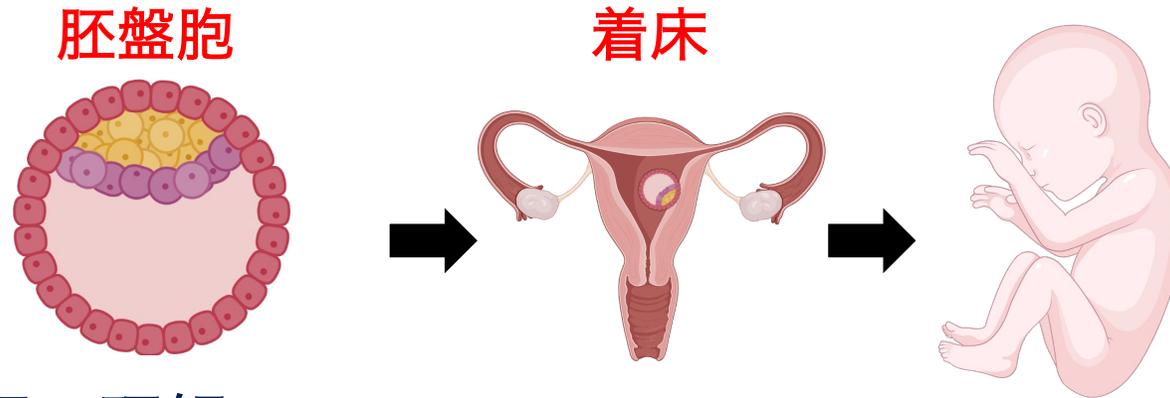


着床率、妊娠率の向上

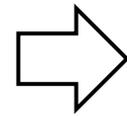
研究に必要なもの

・ 受精卵

着床・着床後 胚研究の課題



- 着床・胚発生過程の理解
- 妊娠がうまくいかない原因の解明
- 治療法の開発

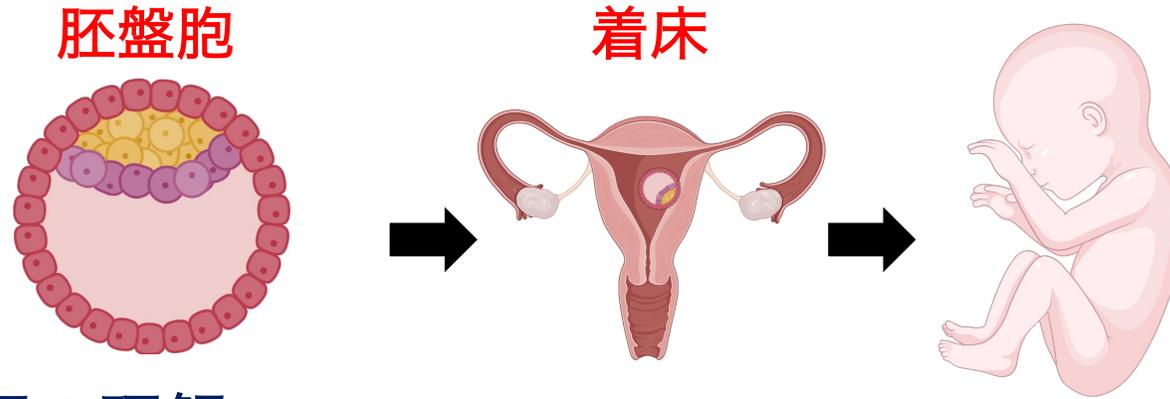


着床率、妊娠率の向上

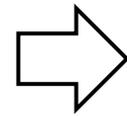
研究に必要なもの

- ・ 受精卵
- ・ 胚盤胞の遺伝子操作
 - 原因遺伝子, 細胞の特定

着床・着床後 胚研究の課題



- 着床・胚発生過程の理解
- 妊娠がうまくいかない原因の解明
- 治療法の開発



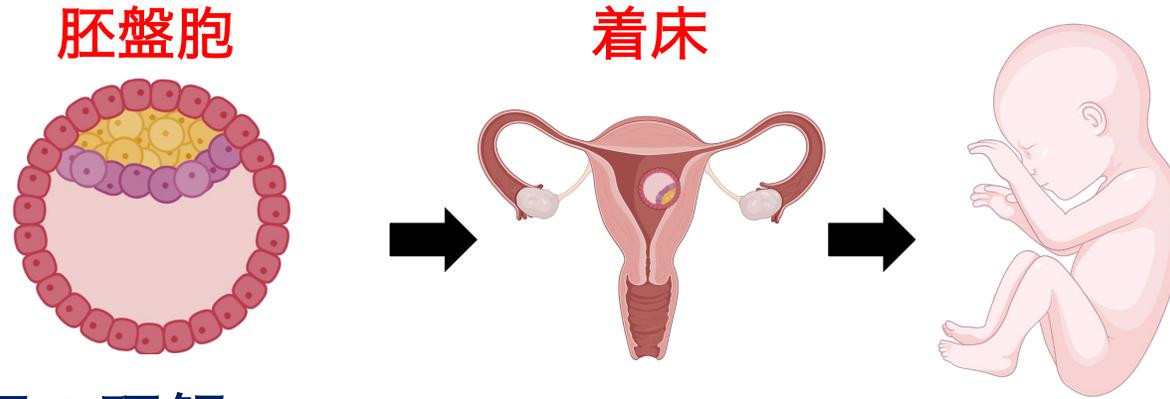
着床率、妊娠率の向上

研究に必要なもの

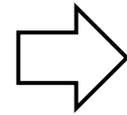
- ・ 受精卵
- ・ 胚盤胞の遺伝子操作
 - 原因遺伝子, 細胞の特定

- ・ 発生過程を観察する方法
 - 子宮の中を見ることは難しい
 - 体外で着床・発生を再現する方法

着床・着床後 胚研究の課題



- 着床・胚発生過程の理解
- 妊娠がうまくいかない原因の解明
- 治療法の開発



着床率、妊娠率の向上

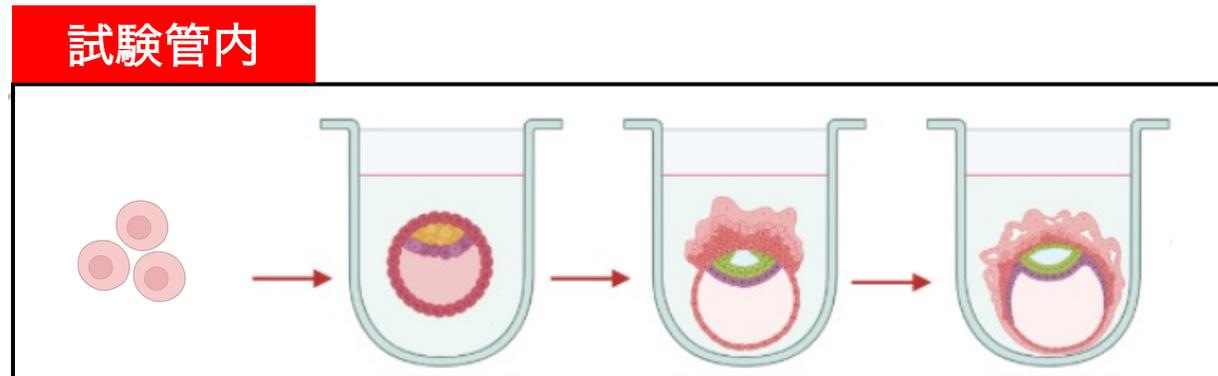
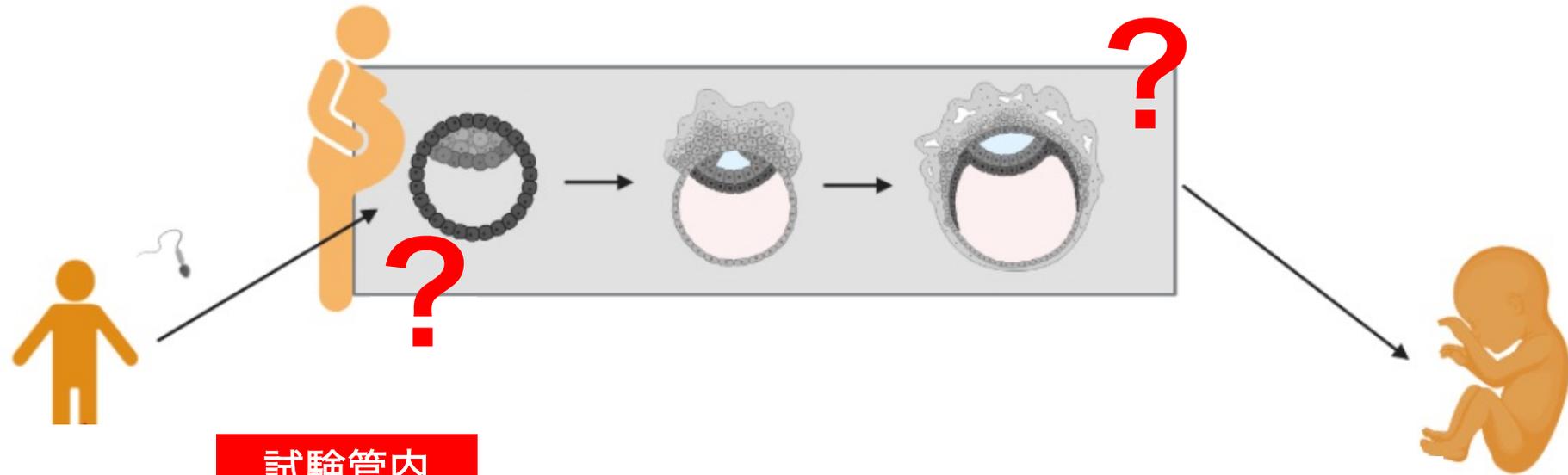
研究に必要なもの

- ・ 受精卵
- ・ 胚盤胞の遺伝子操作
 - 原因遺伝子, 細胞の特定

- ・ 発生過程を観察する方法
 - 子宮の中を見ることは難しい
 - 体外で着床・発生を再現する方法

課題: ヒト受精卵を入手し、遺伝子操作や研究に使うことは難しい

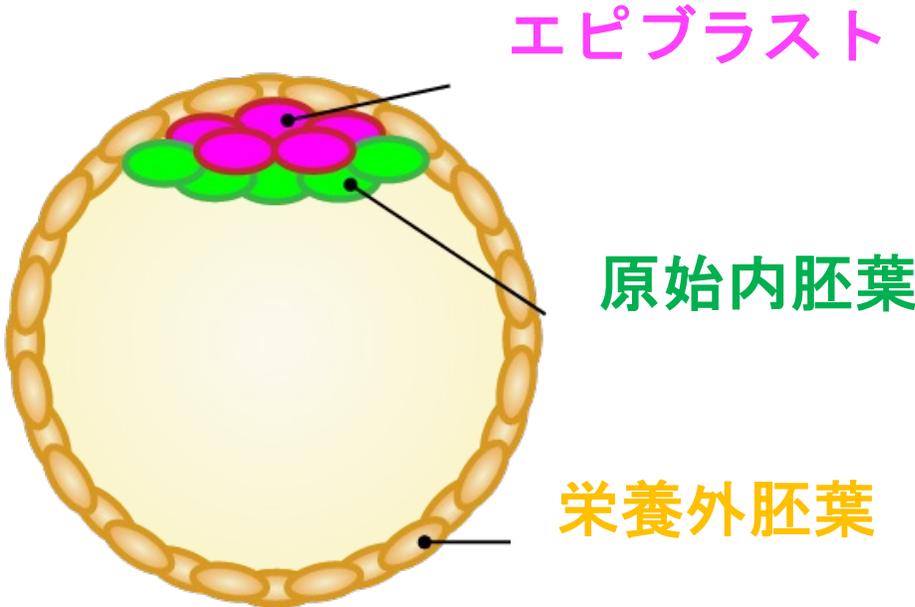
もしヒト受精卵のモデルを作ることができたら…



胚発生の見える化・理解・治療へ

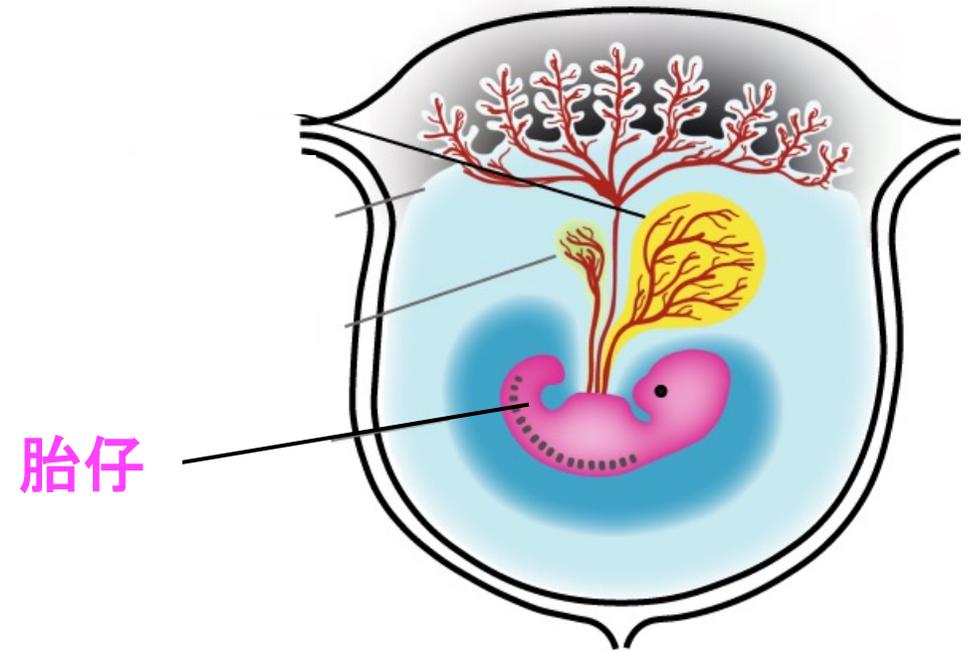
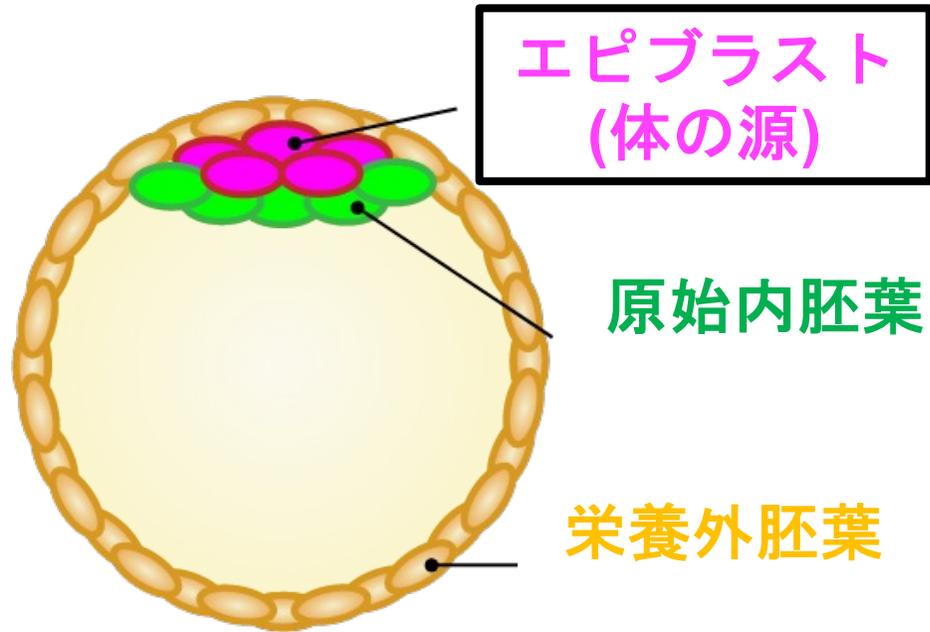
胚盤胞とは

胚盤胞



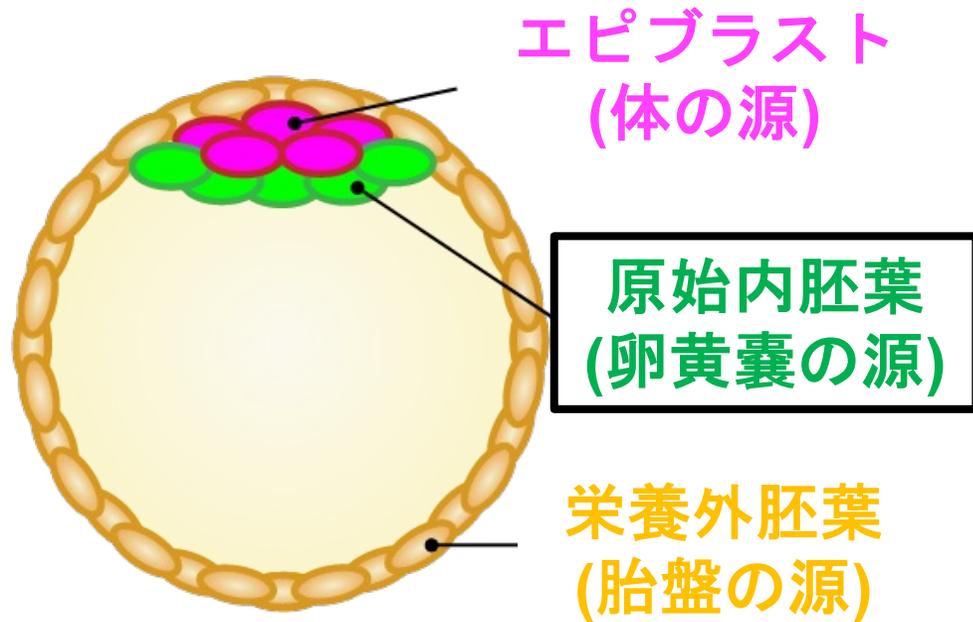
胚盤胞とは

胚盤胞



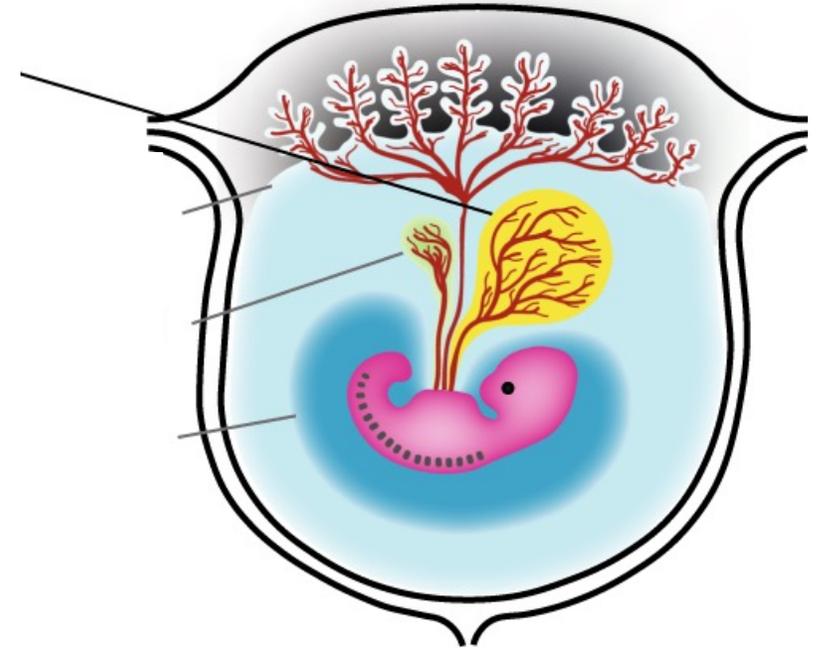
胚盤胞とは

胚盤胞



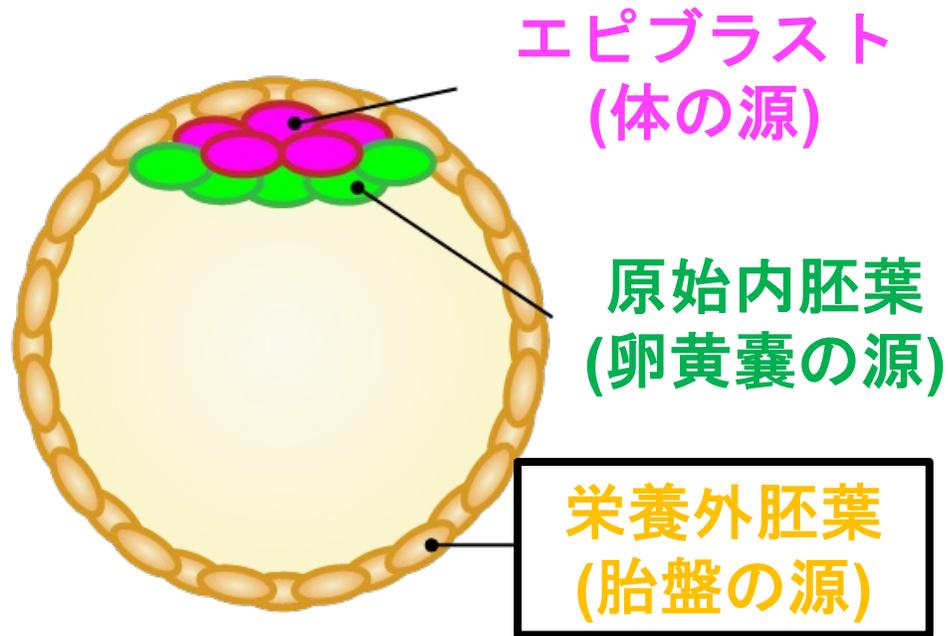
卵黄囊
(胎子へ栄養供給)

The yolk sac is a small, yellow, spherical structure that provides nutrients to the developing embryo. It is shown as a yellow circle in the diagram.



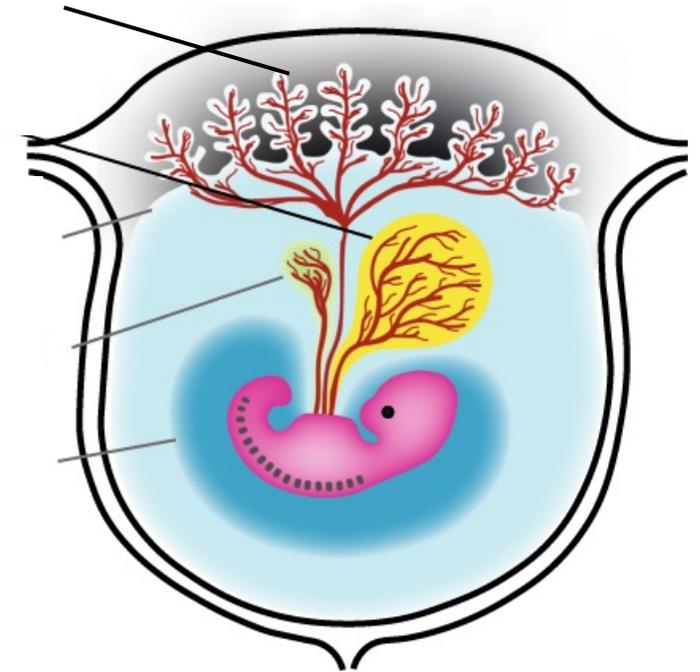
胚盤胞とは

胚盤胞



胎盤

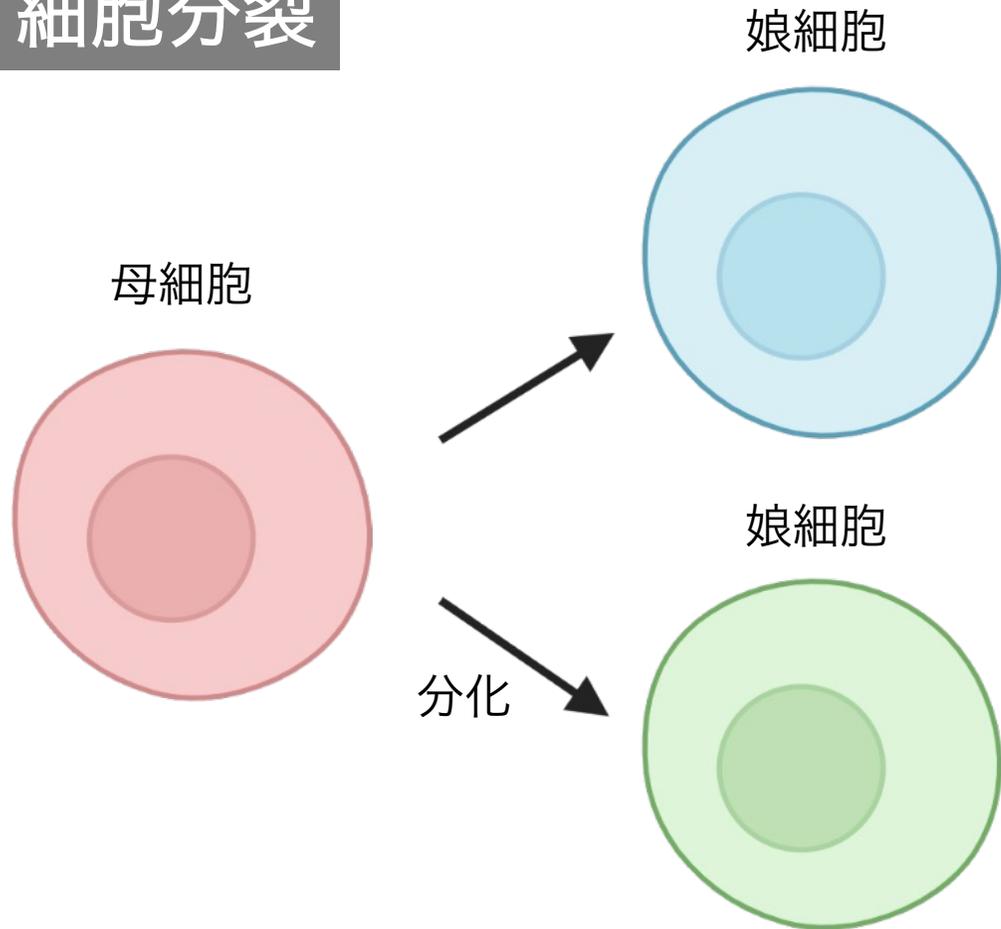
(母体から胎仔へ 酸素や栄養を届ける)



何から胚盤胞を作る？

幹細胞とは

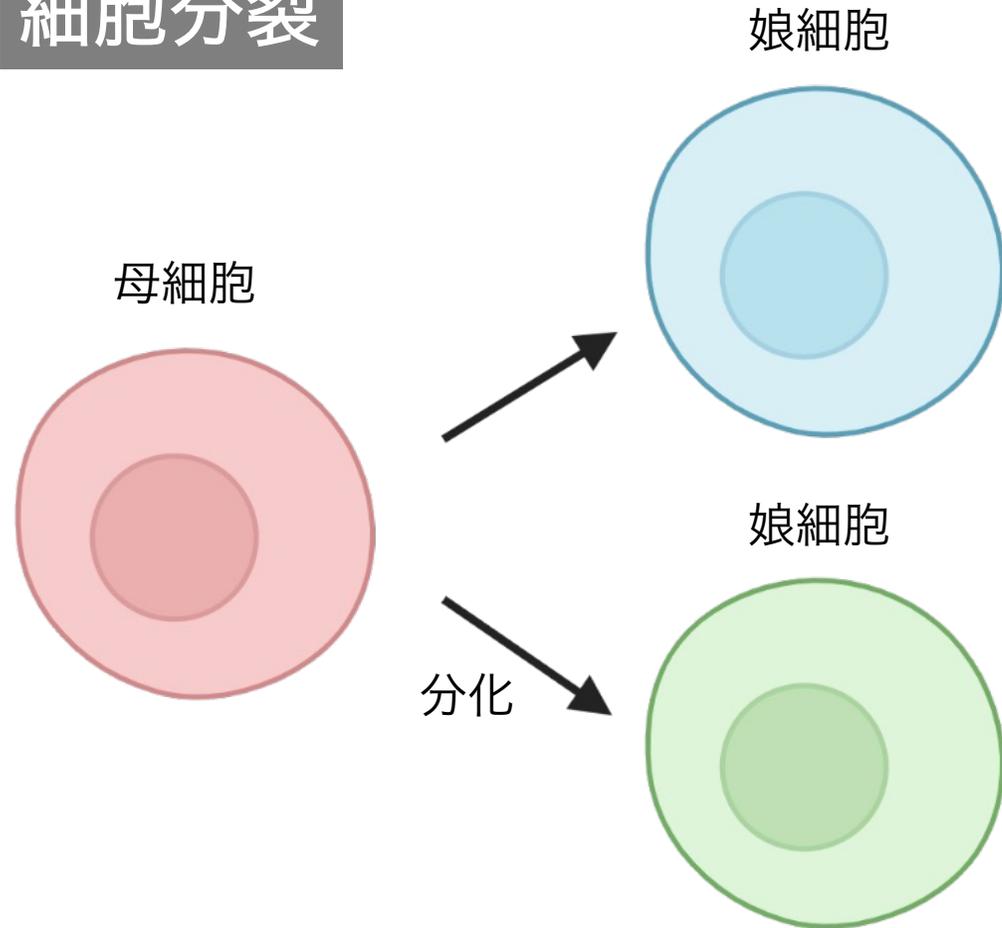
細胞分裂



別の2種類の細胞に変化(細胞分化)

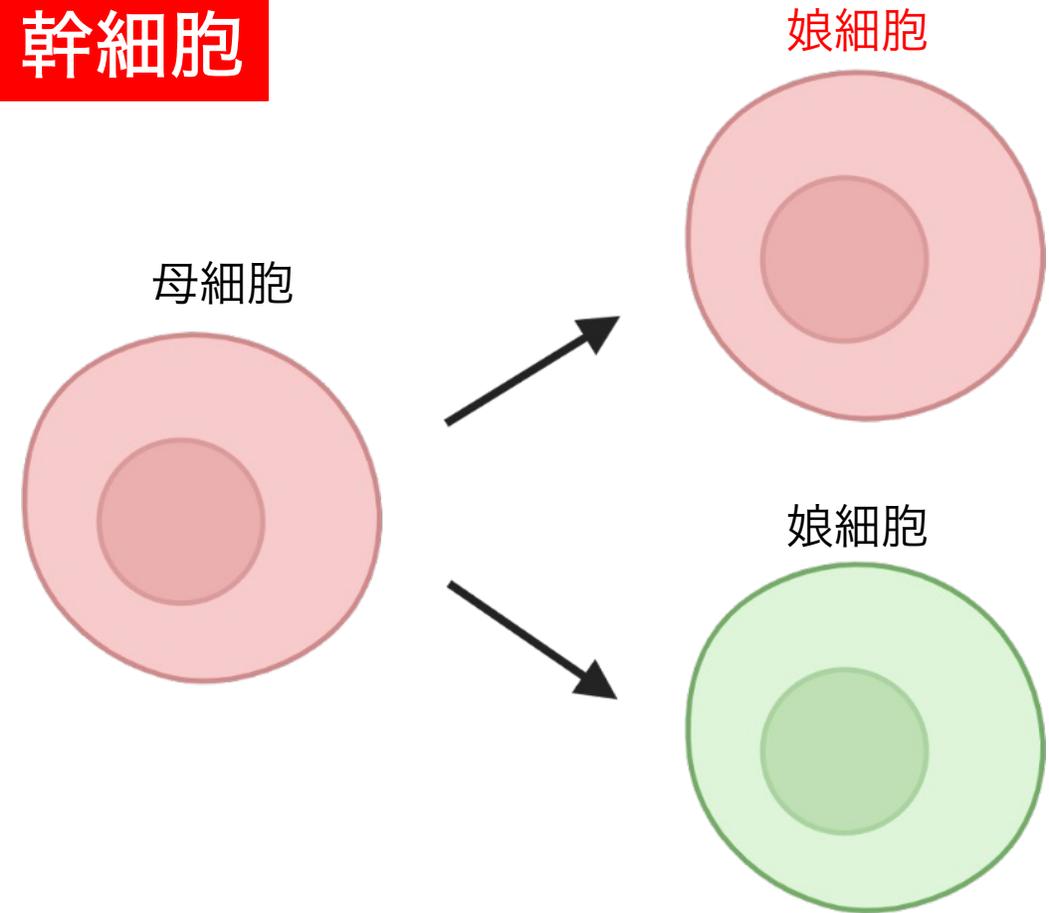
幹細胞とは

細胞分裂



別の2種類の細胞に変化(細胞分化)

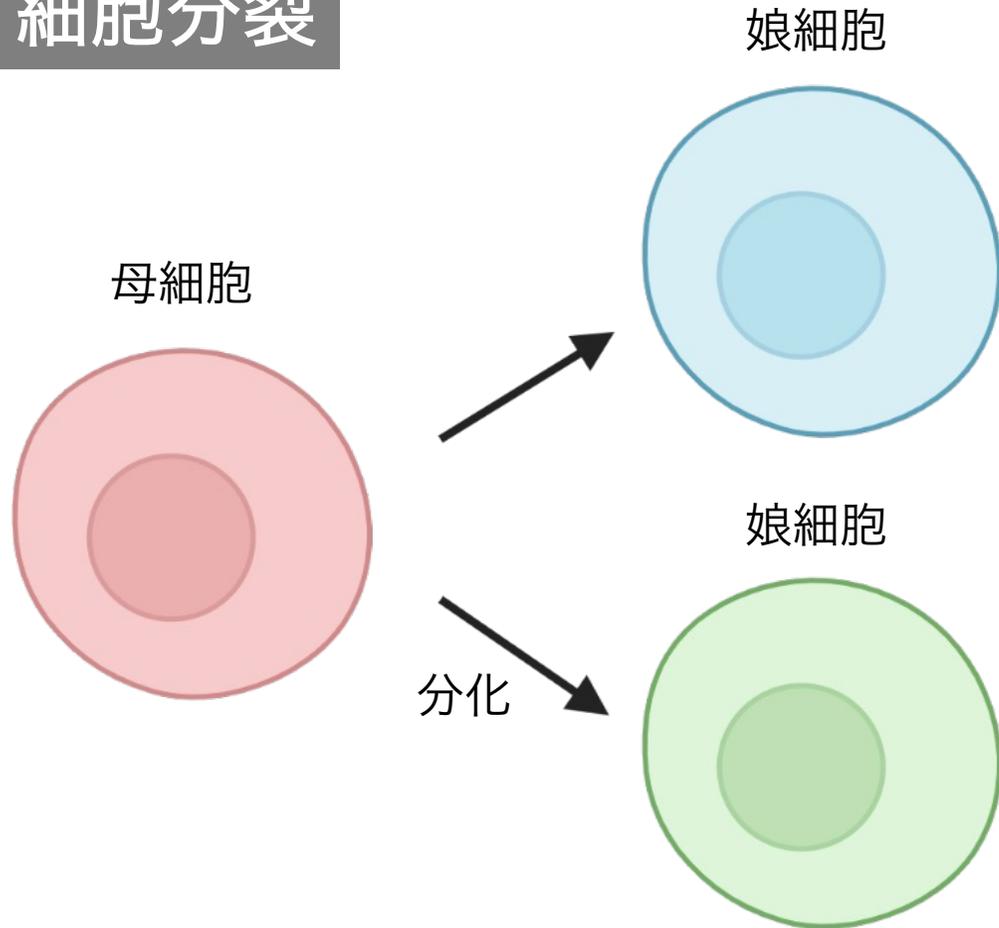
幹細胞



同じ種類の細胞
(自己複製)

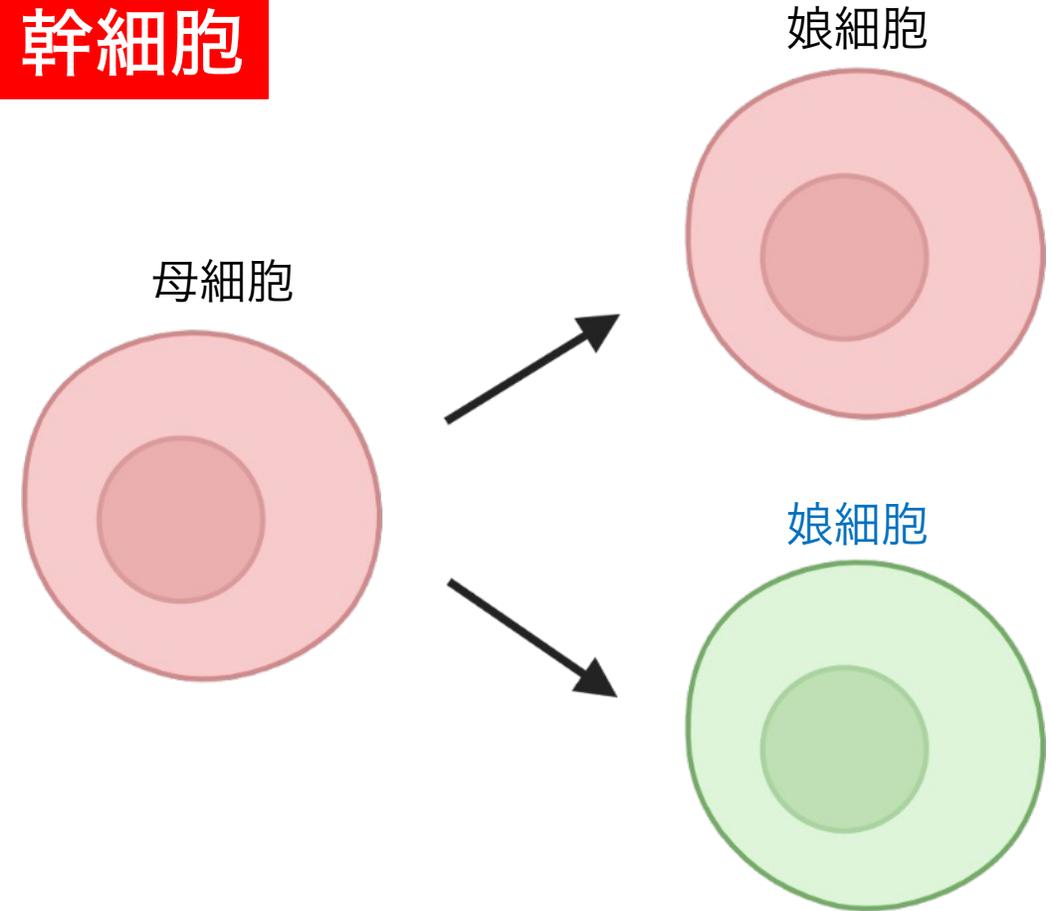
幹細胞とは

細胞分裂



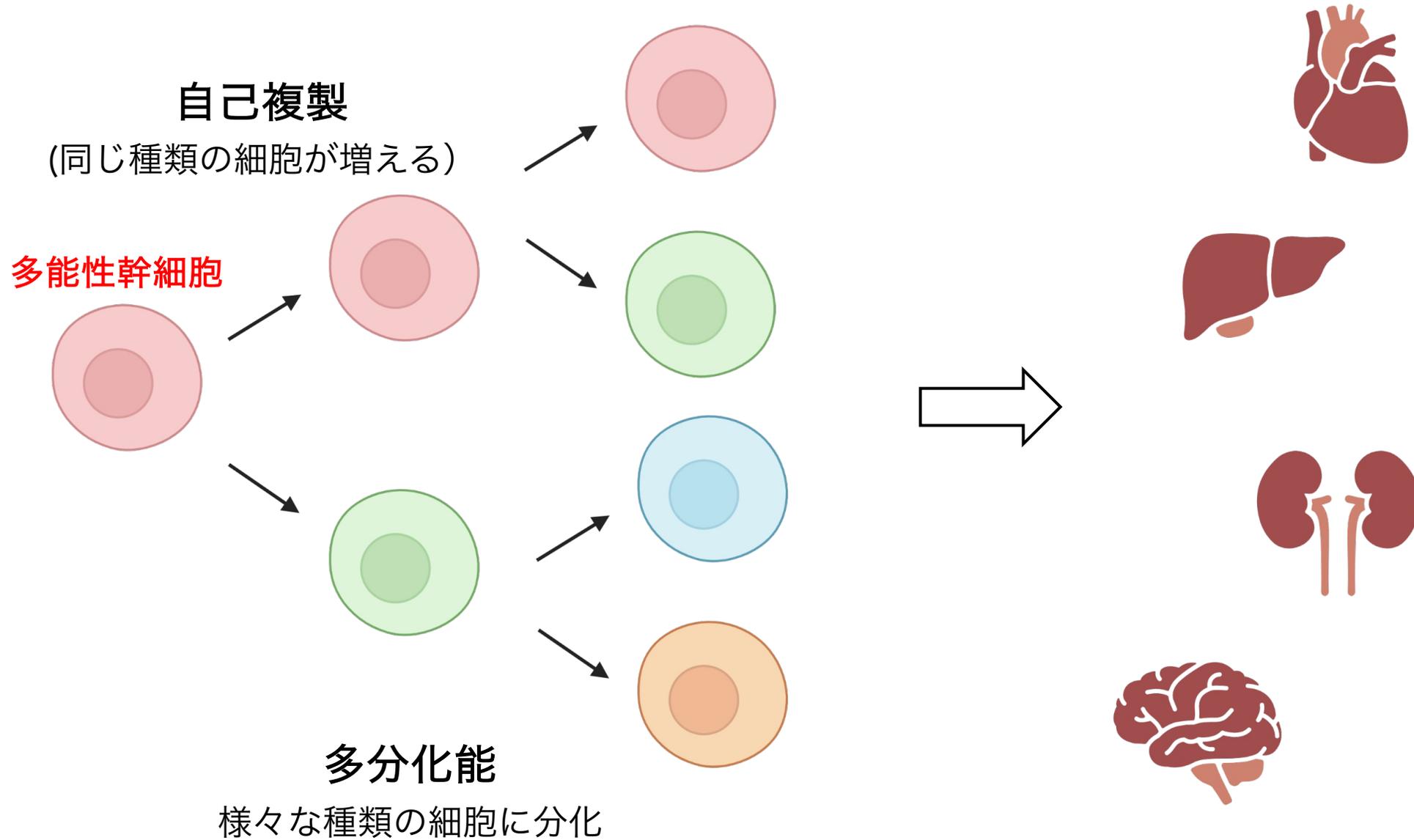
別の2種類の細胞に変化(細胞分化)

幹細胞

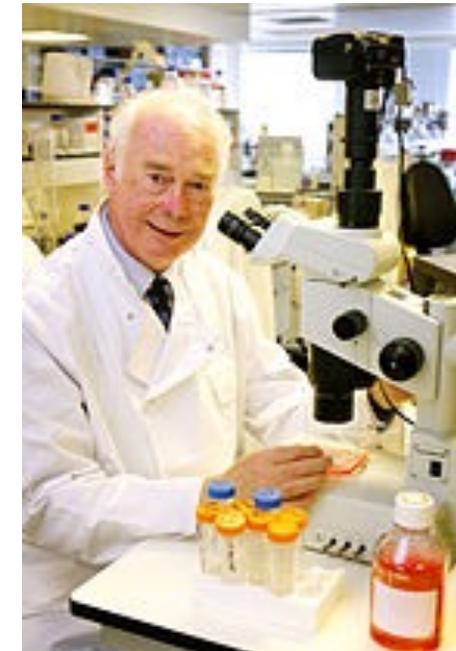
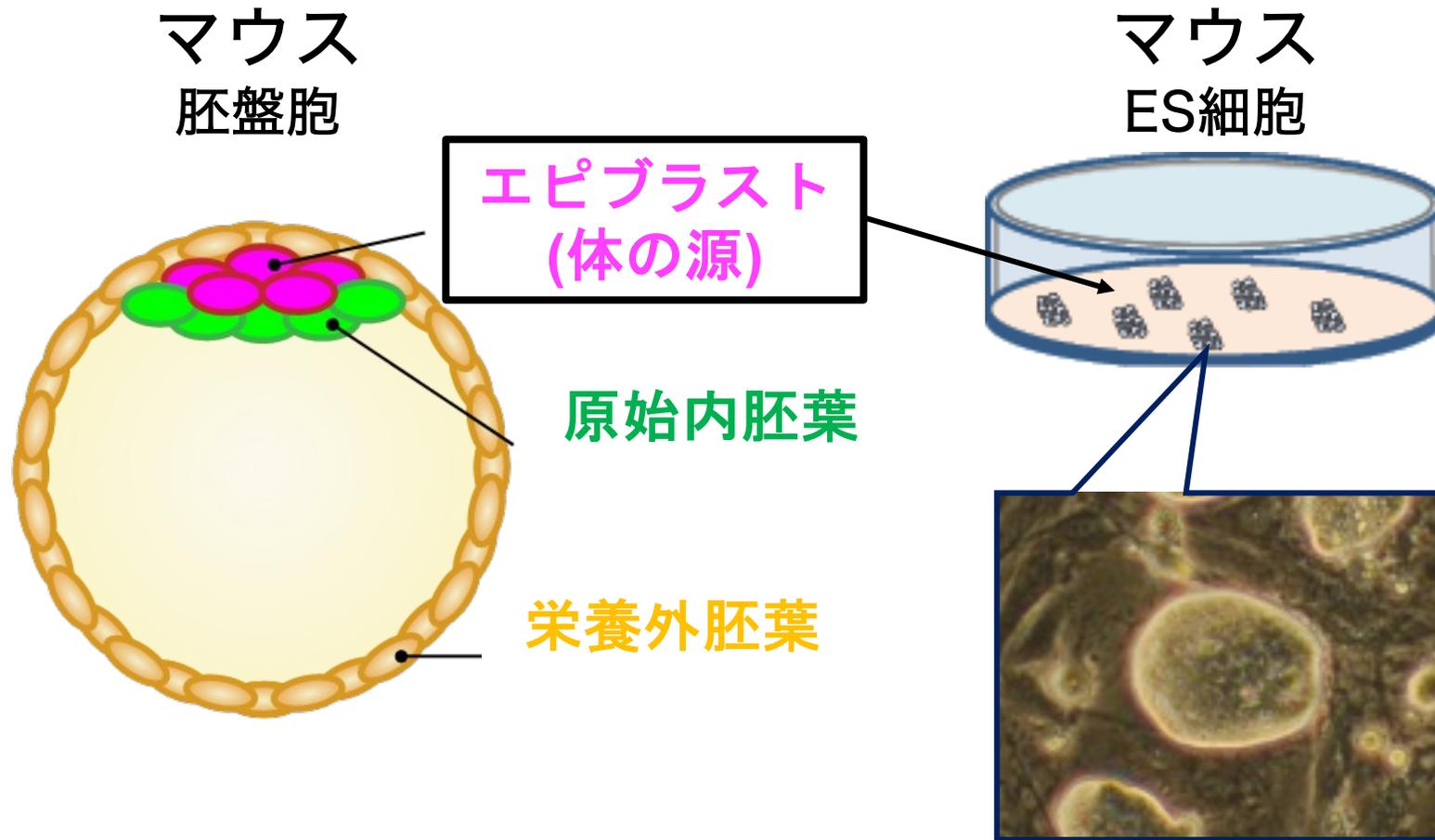


同じ種類の細胞と別の種類の細胞に変化
(自己複製) (分化)

多能性幹細胞とは



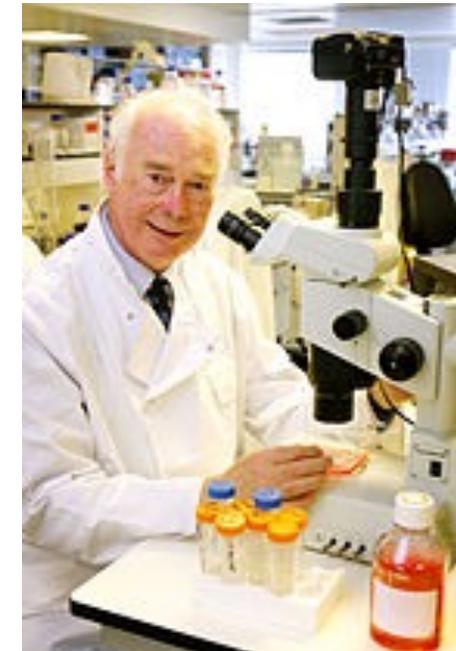
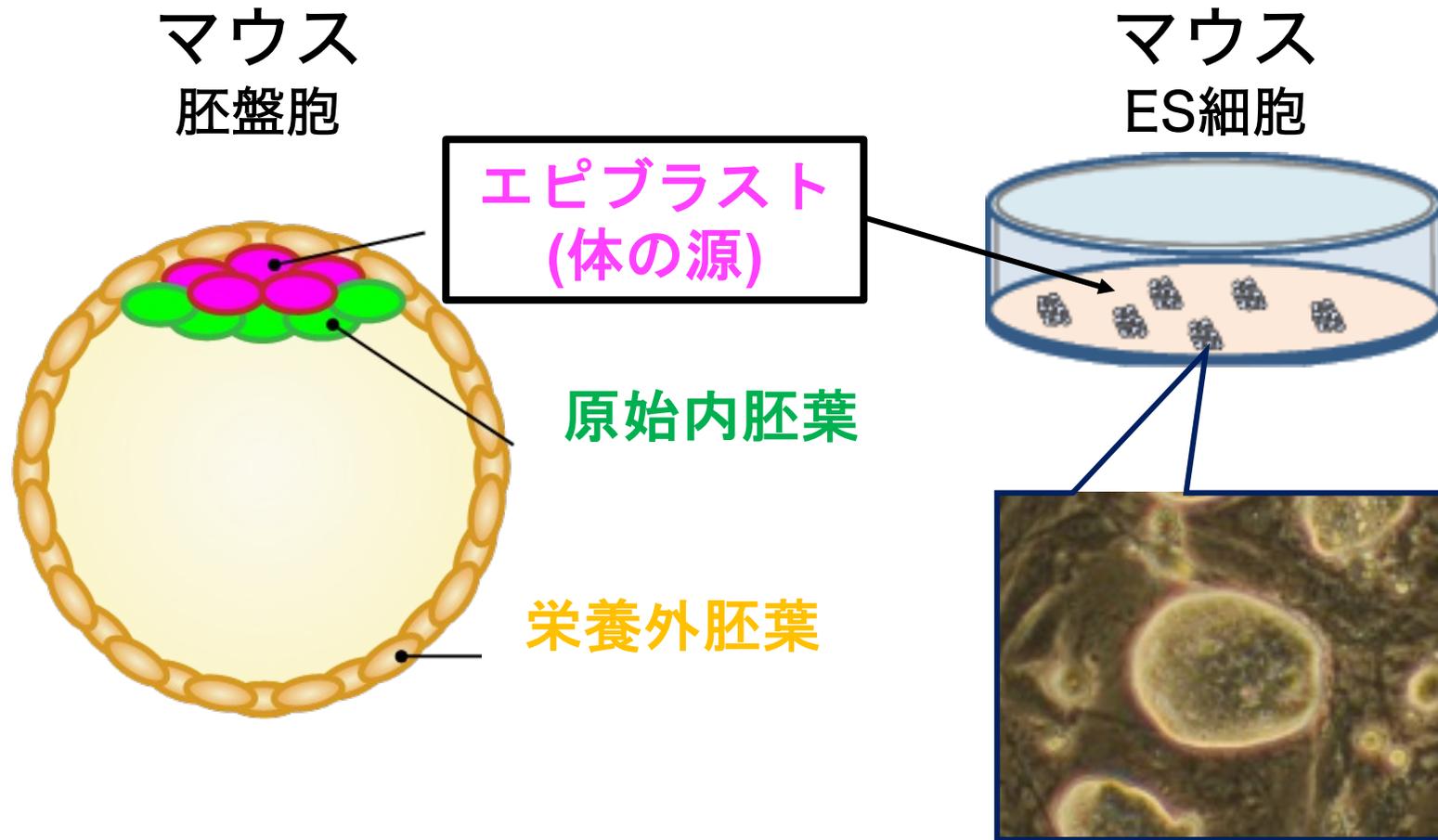
マウス ES細胞 (胚性幹細胞)



1981年 by Martin Evans
(2007年 ノーベル賞受賞)

ES細胞 = エピブラストと似た性質、自己複製能、多分化能 を持った細胞

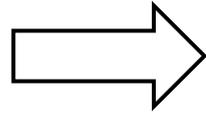
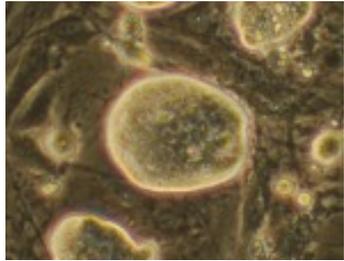
マウス ES細胞 (胚性幹細胞)



1981年 by Martin Evans
(2007年 ノーベル賞受賞)

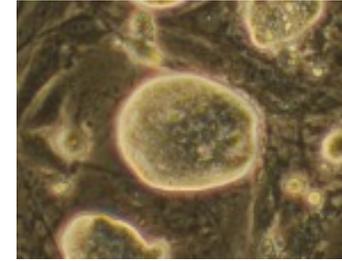
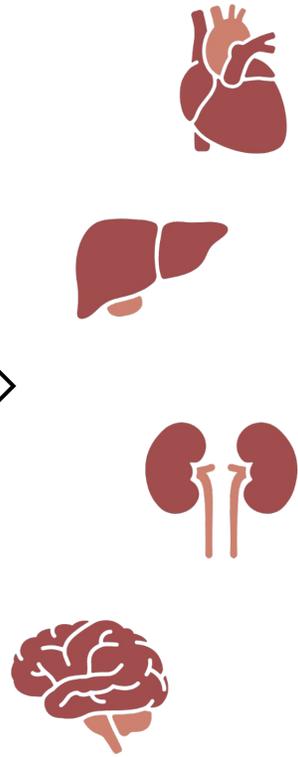
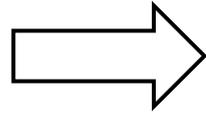
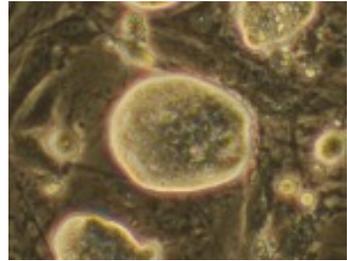
ES細胞 = エピブラストと似た性質、自己複製能、**多分化能** を持った細胞

マウス ES細胞

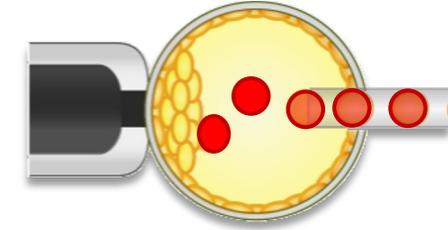


試験管内で体を構成する様々な細胞に

マウス ES細胞

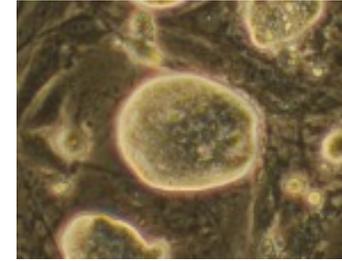
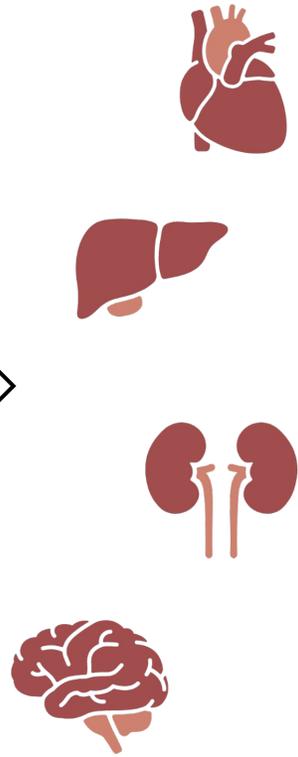
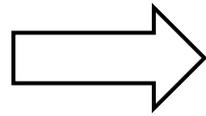
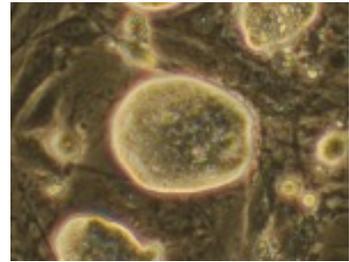


ES細胞を胚盤胞に注入

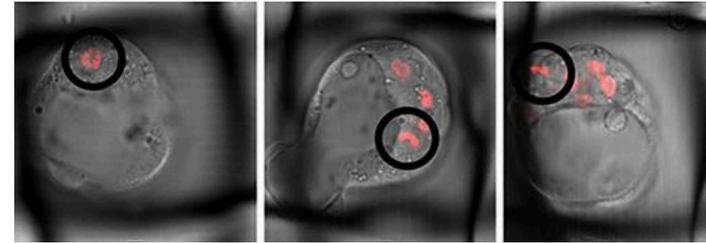
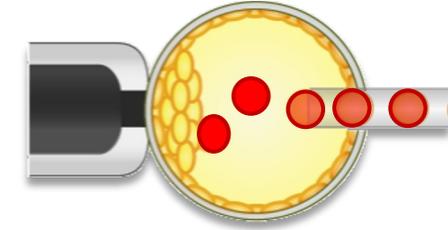


試験管内で体を構成する様々な細胞に

マウス ES細胞

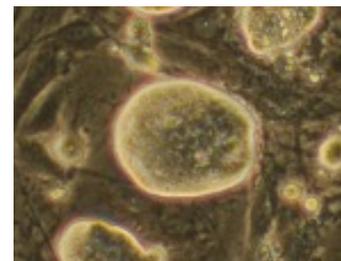
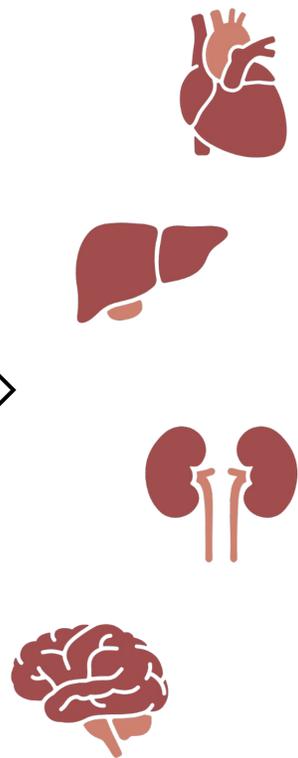
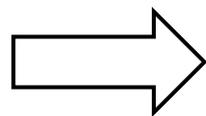
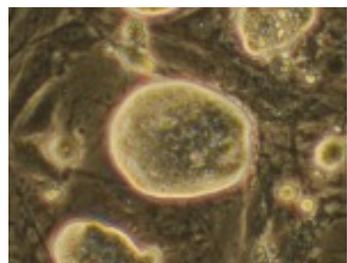


ES細胞を胚盤胞に注入

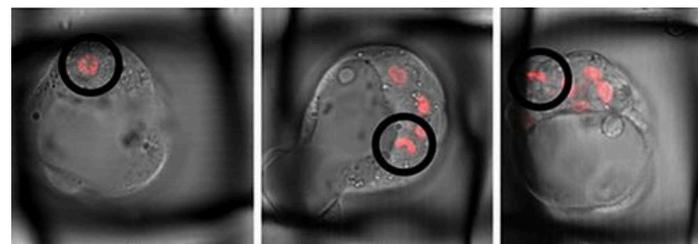
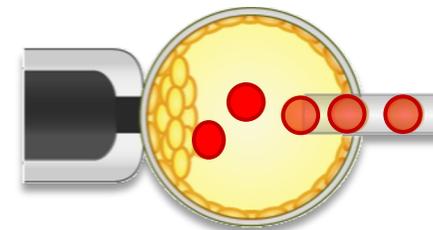


試験管内で体を構成する様々な細胞に

マウス ES細胞



ES細胞を胚盤胞に注入

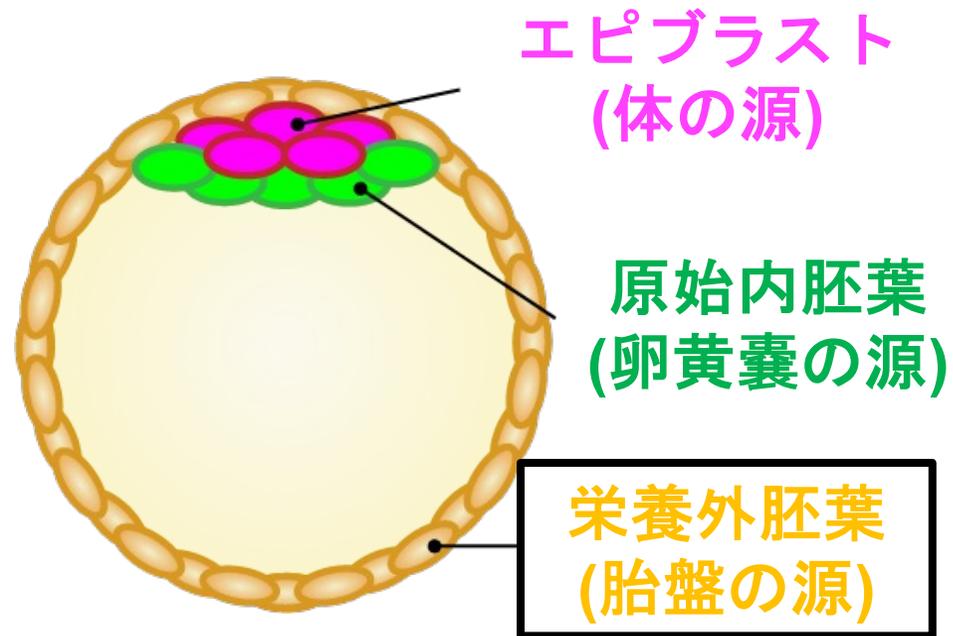


試験管内で**体**を構成する様々な細胞に

ES細胞由来の細胞を持った胎仔

マウス TS細胞

マウス 胚盤胞

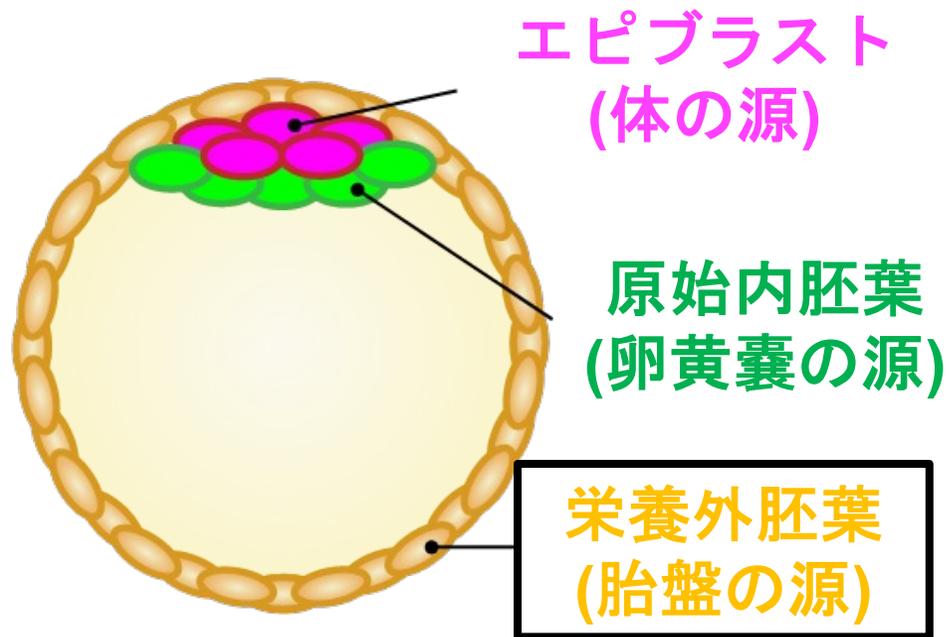


TS 細胞

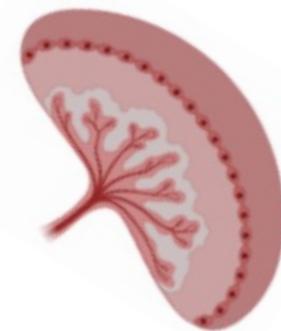
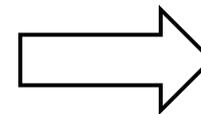
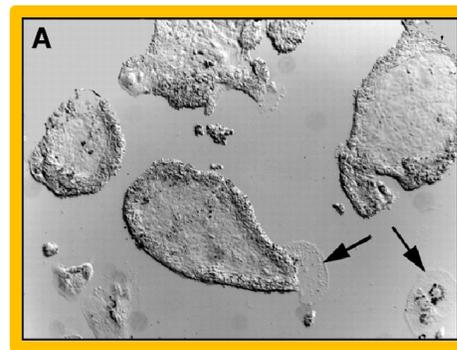


マウス TS細胞

マウス 胚盤胞



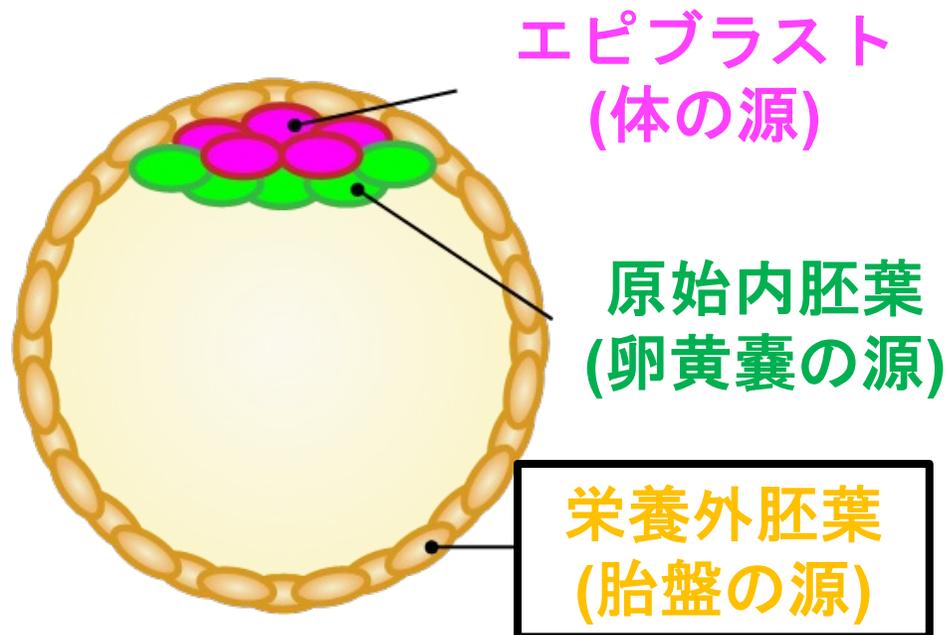
TS 細胞



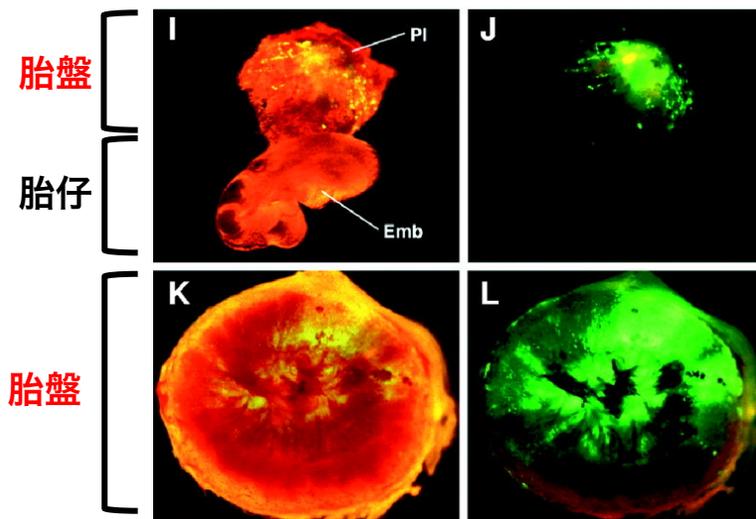
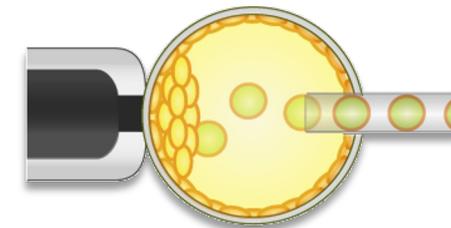
試験管内で**胎盤**を構成する様々な細胞に

マウス TS細胞

マウス 胚盤胞



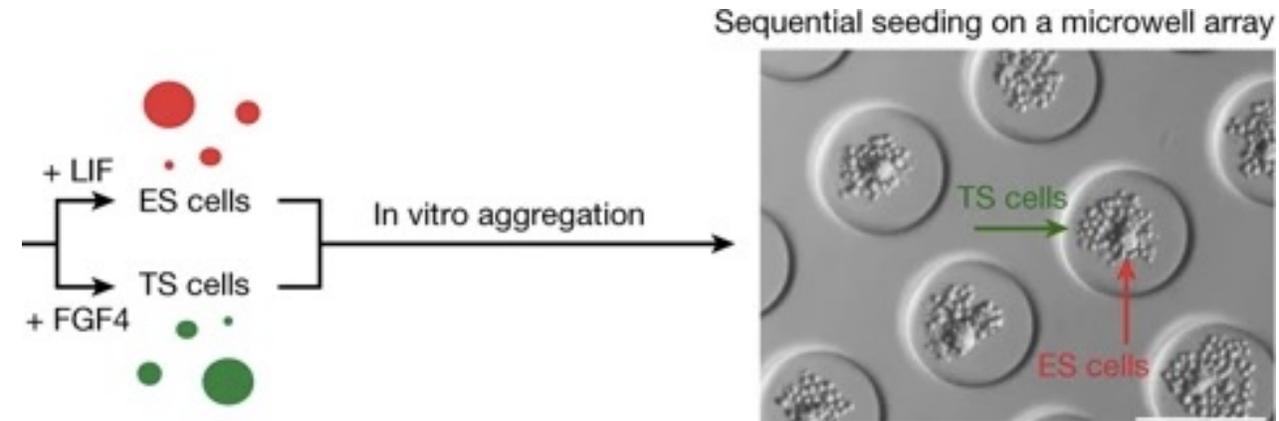
マウス TS 細胞



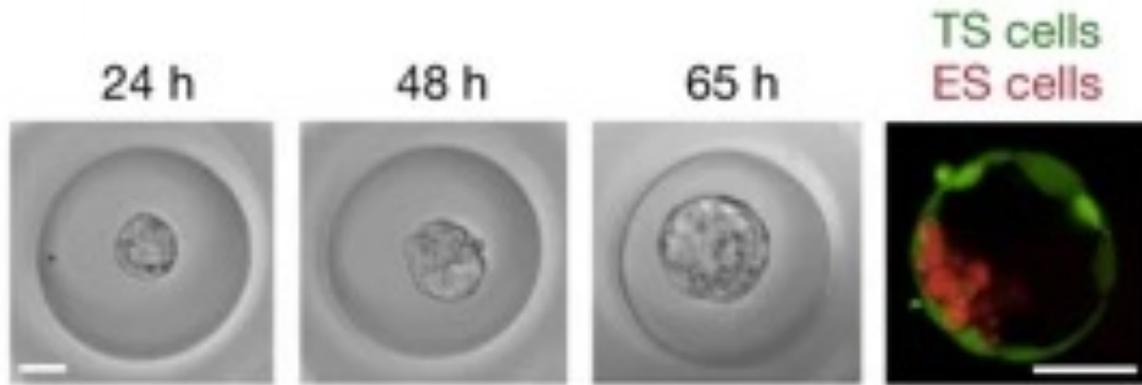
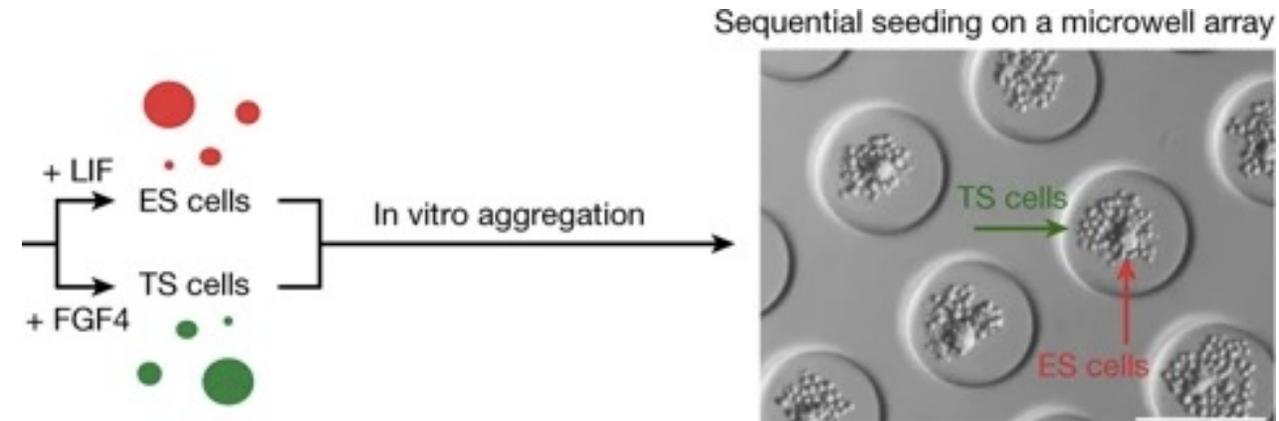
TS細胞由来の細胞を持った胎盤

マウスES, TS細胞を使って 胚盤胞モデルを作れないか？

マウス胚盤胞モデル

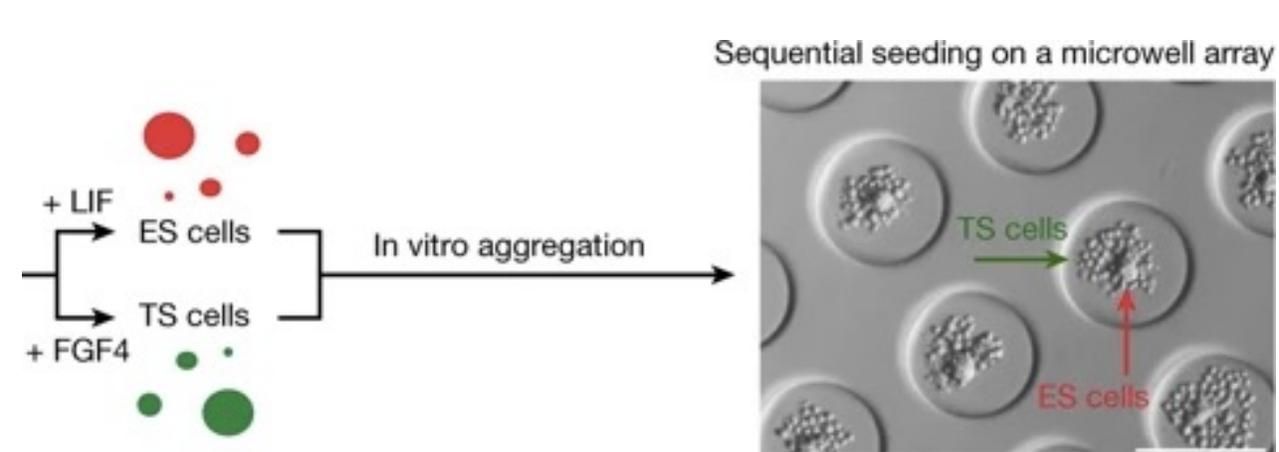


マウス胚盤胞モデル

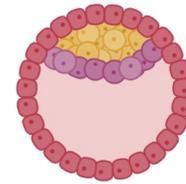


幹細胞から胚盤胞様の構造を作ること成功

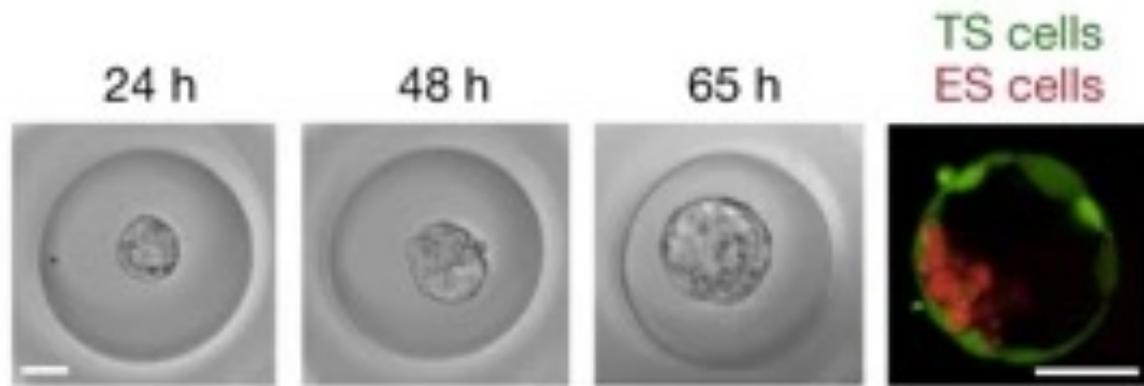
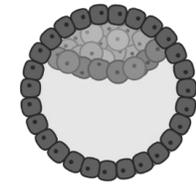
マウス胚盤胞モデル



胚盤胞
(ブラストシスト)

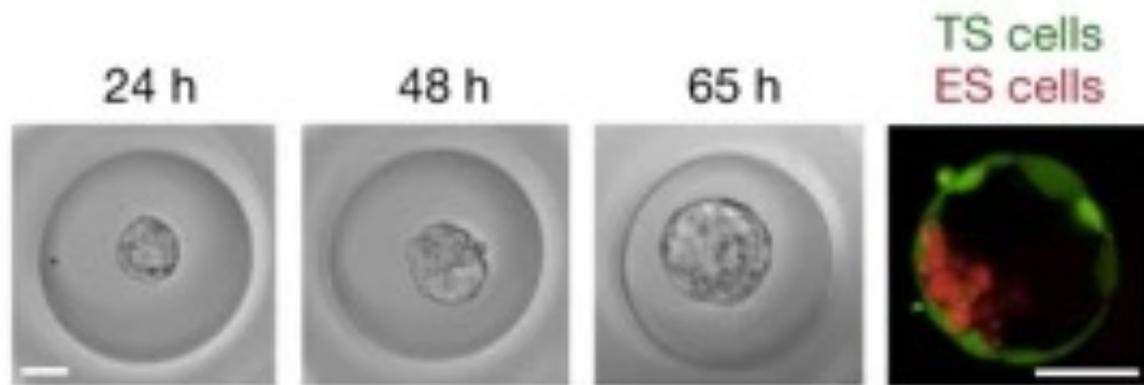
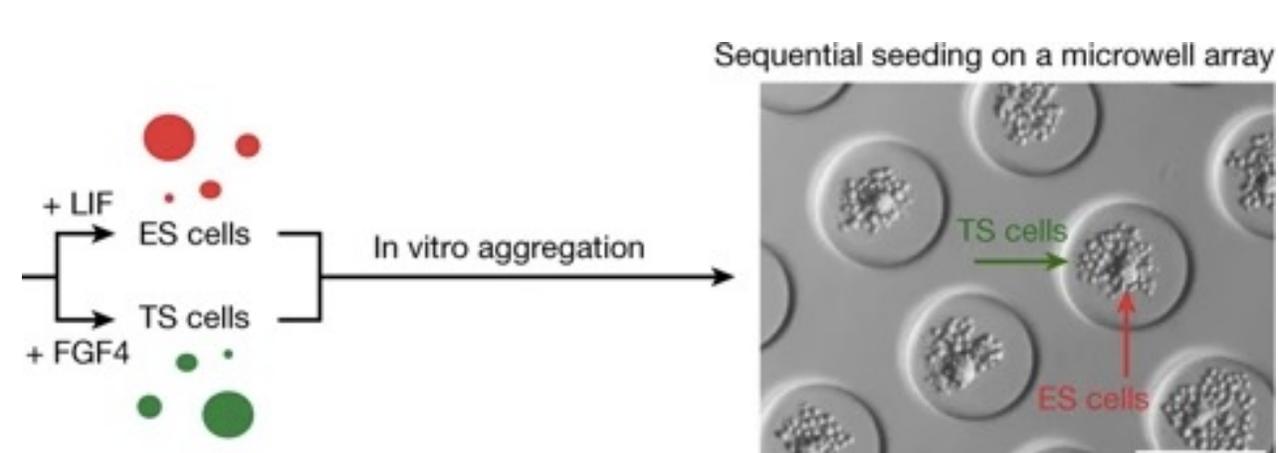


胚盤胞様の構造体
(ブラストイド)

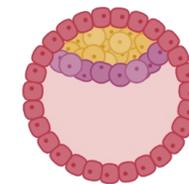


幹細胞から胚盤胞様の構造を作ること成功

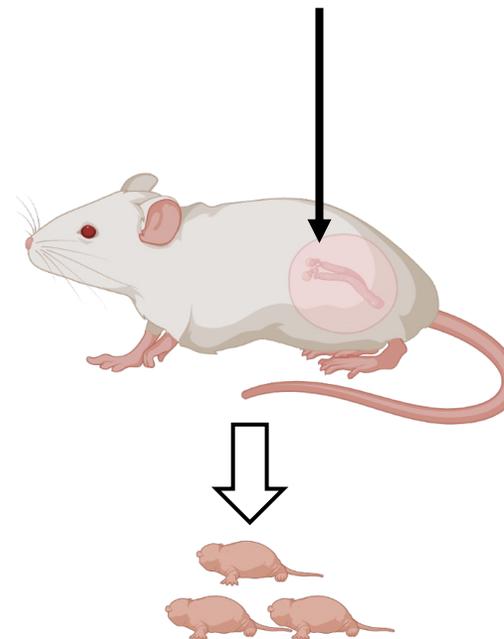
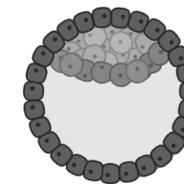
マウス 胚盤胞モデル = ブラストイド



胚盤胞
(ブラストシスト)

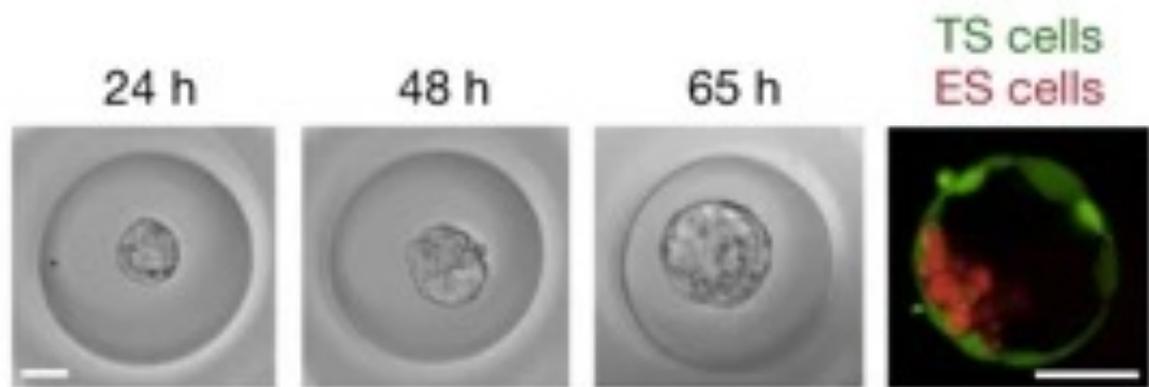
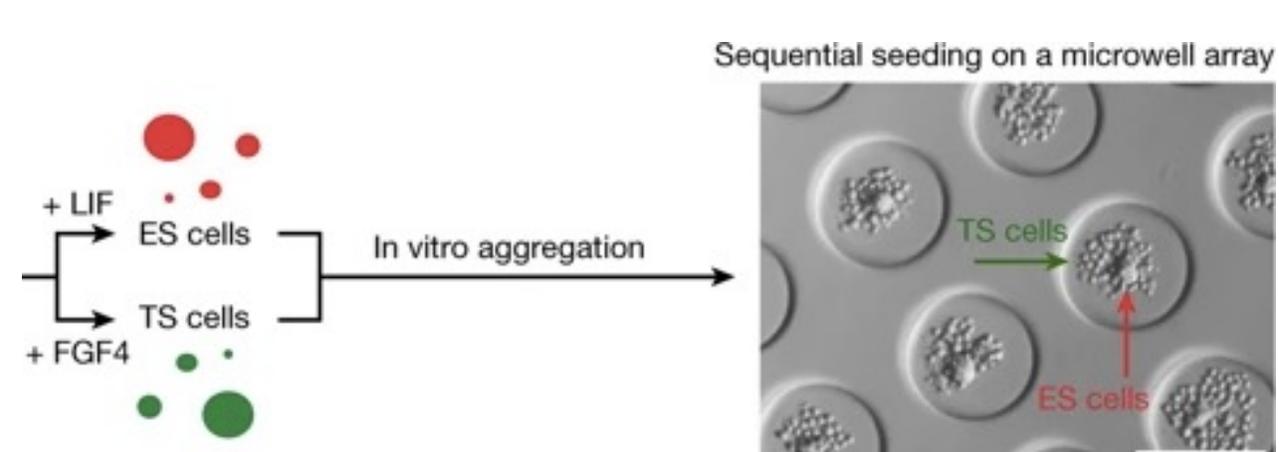


胚盤胞様の構造体
(ブラストイド)



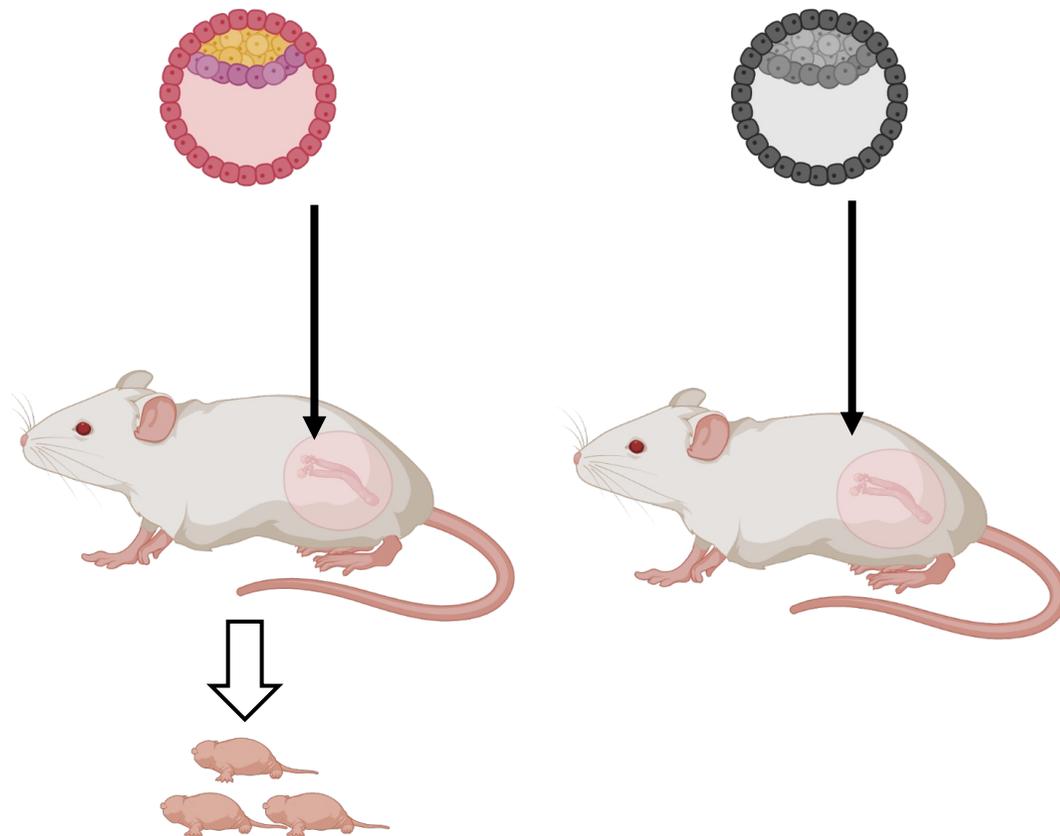
幹細胞から胚盤胞様の構造を作ること成功

マウス 胚盤胞モデル = ブラストイド



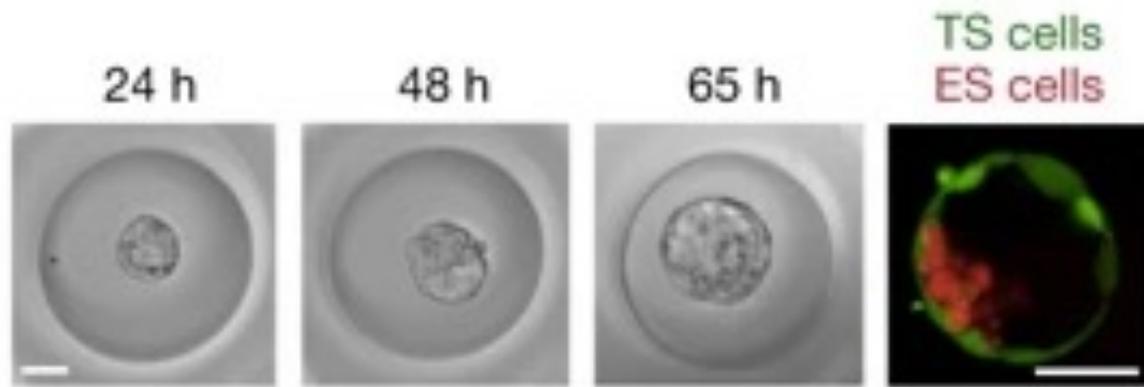
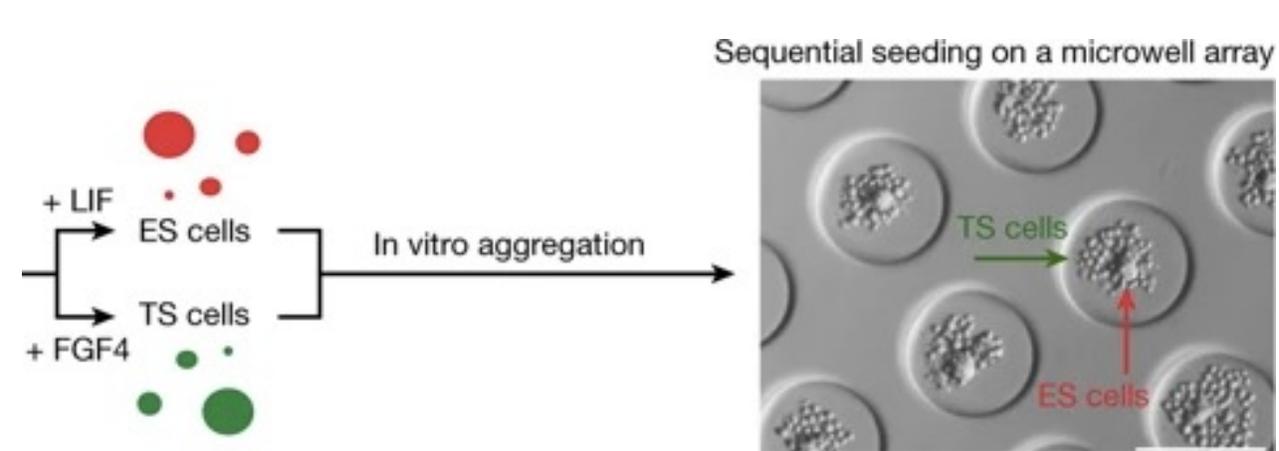
胚盤胞
(ブラストシスト)

胚盤胞様の構造体
(ブラストイド)



幹細胞から胚盤胞様の構造を作ること成功

マウス ブラストイド



胚盤胞
(ブラストシスト)



胚盤胞様の構造体
(ブラストイド)

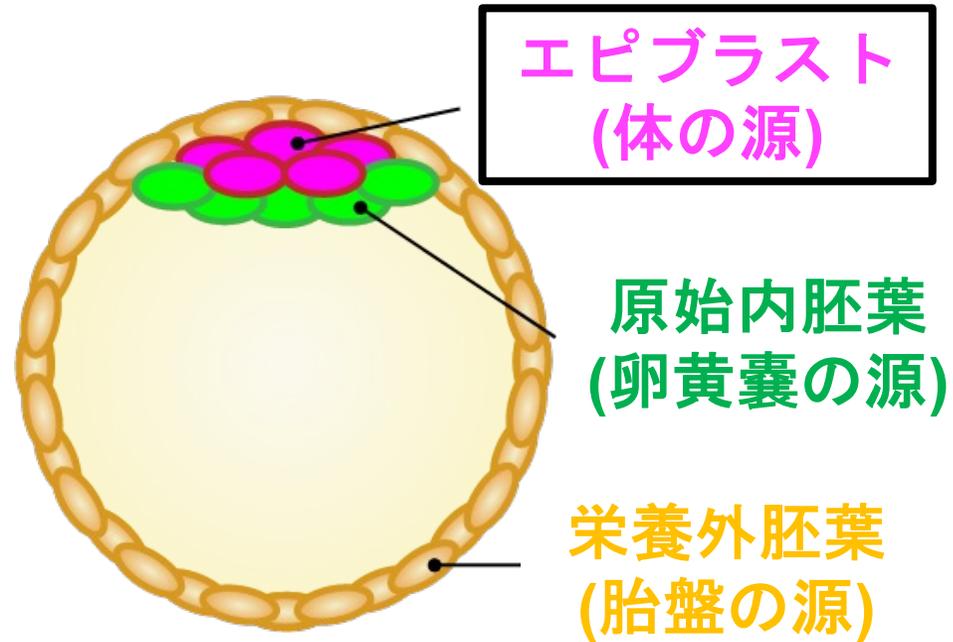


幹細胞から胚盤胞様の構造を作ること成功

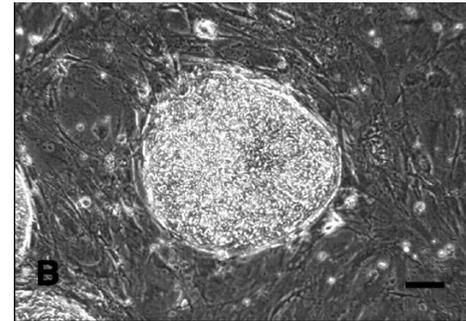
ヒト ブラストイドを作れないか？

ヒトES細胞

ヒト 胚盤胞

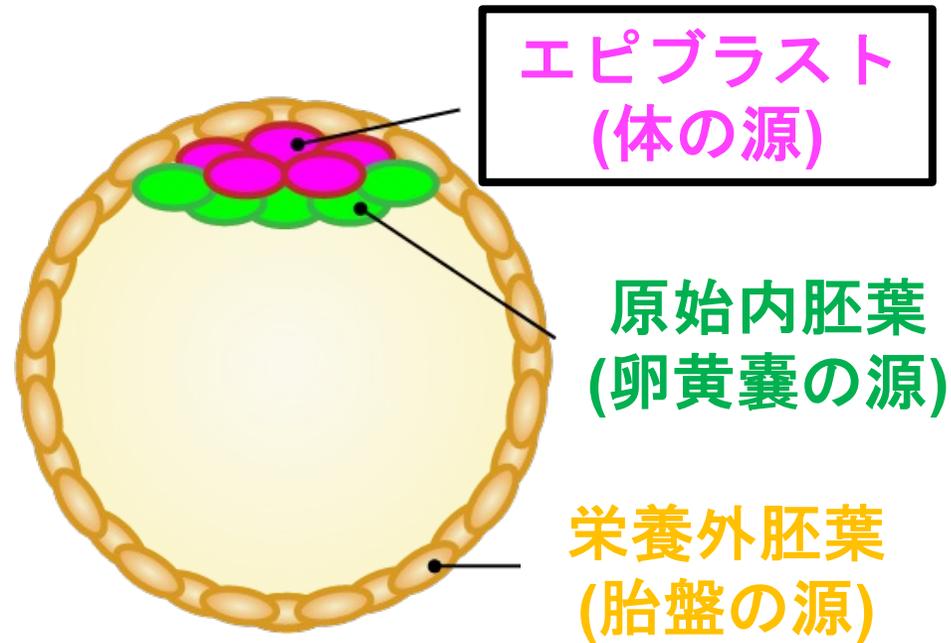


1998年 by
James Thomson

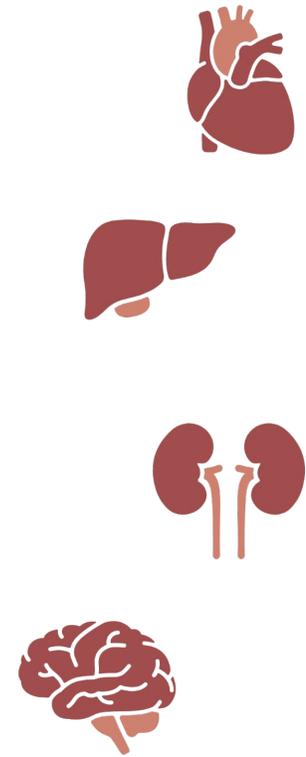
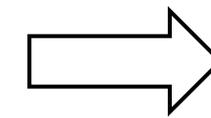
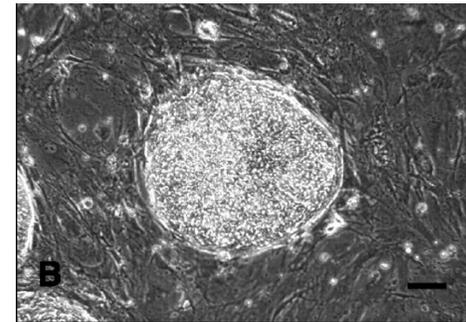


ヒトES細胞

ヒト 胚盤胞



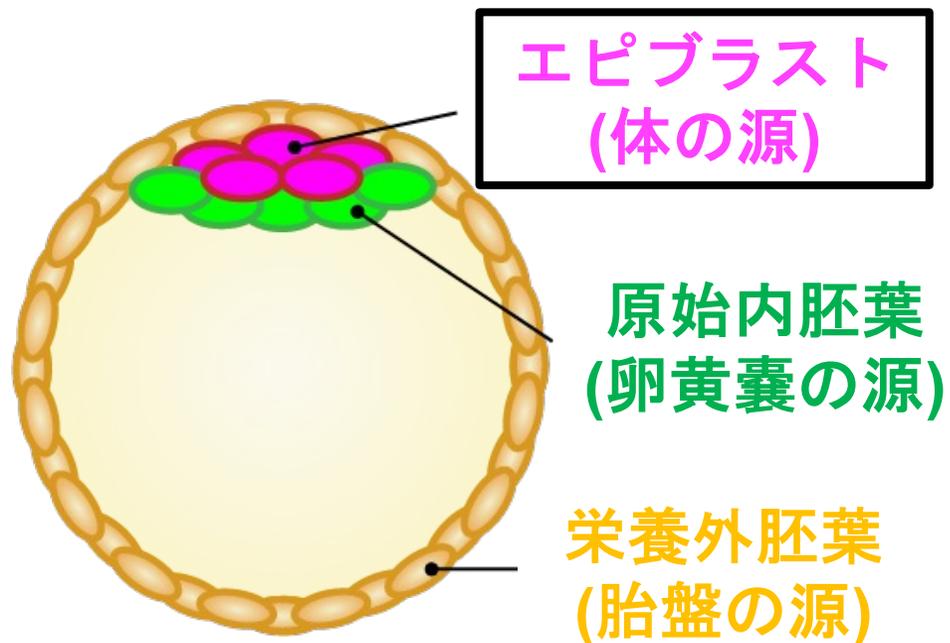
1998年 by
James Thomson



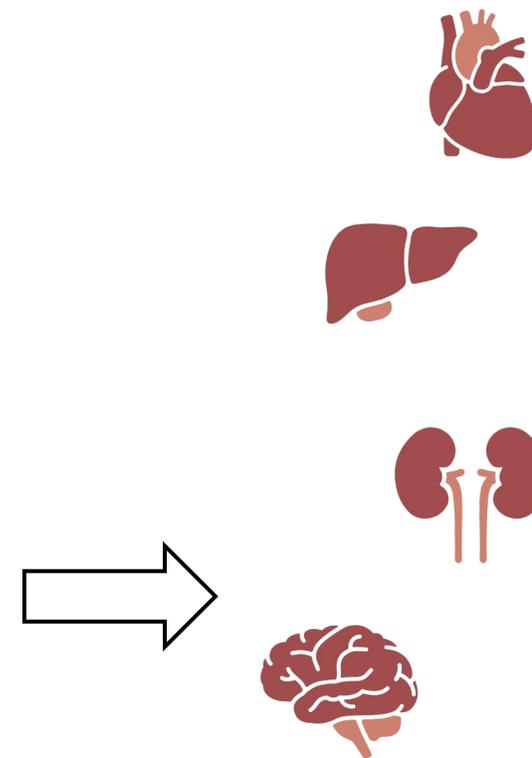
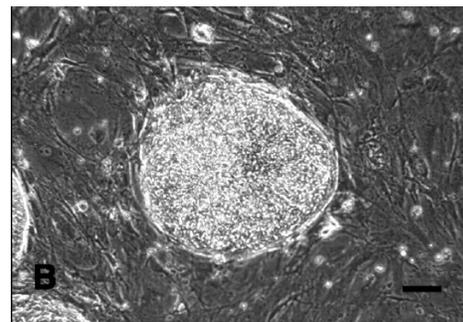
試験管内で体を構成する様々な細胞に

ヒトES細胞

ヒト 胚盤胞



1998年 by
James Thomson

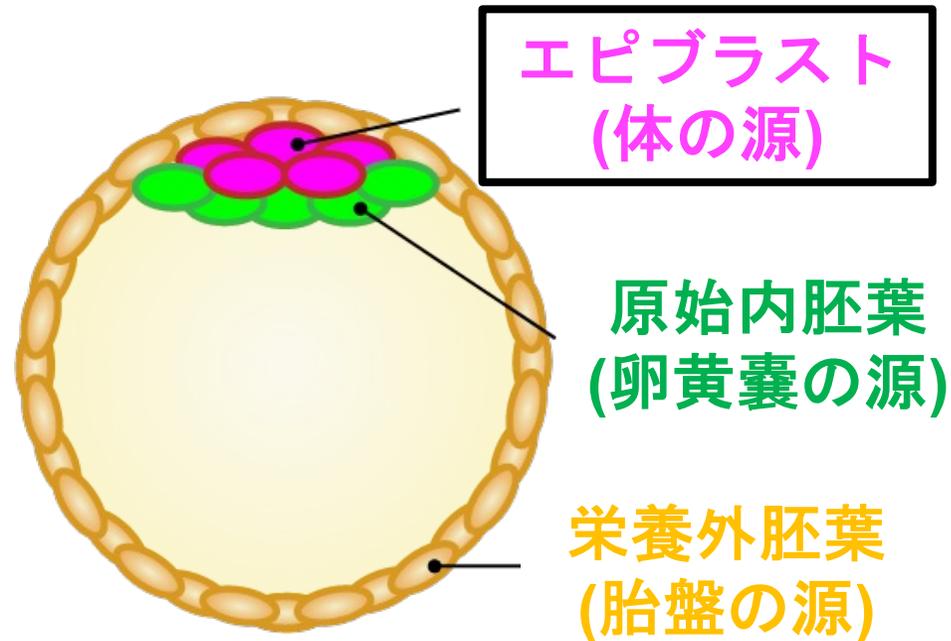


試験管内で体を構成する様々な細胞に

胚盤胞のエピブラストより 発生が進んだ細胞

ナイーブ型 ヒトES細胞

ヒト 胚盤胞



Dr Ge Guo

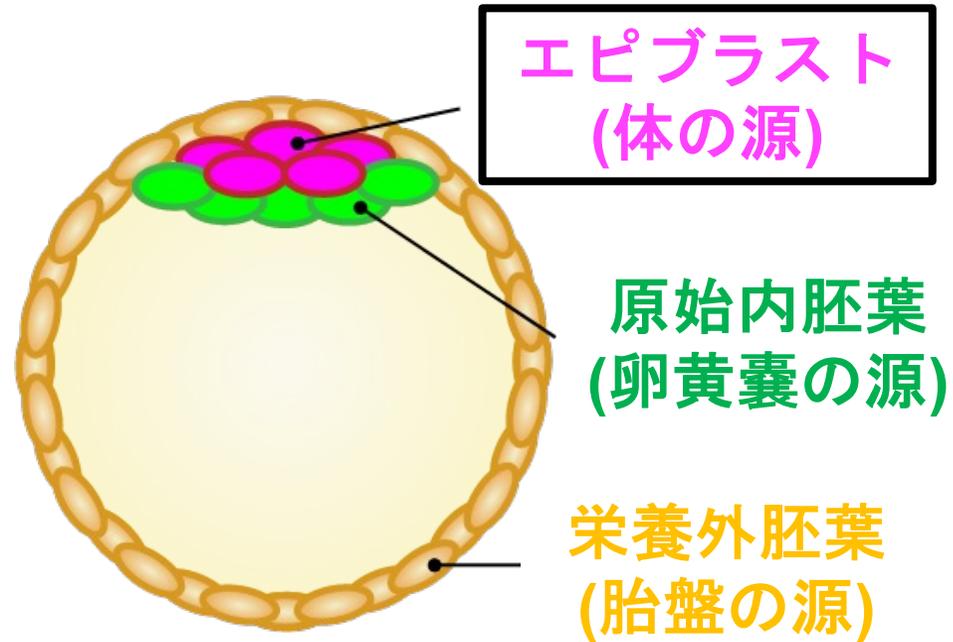


Prof Jenny Nichols

- 培養液の改良
- 樹立方法の改良

ナイーブ型 ヒトES細胞

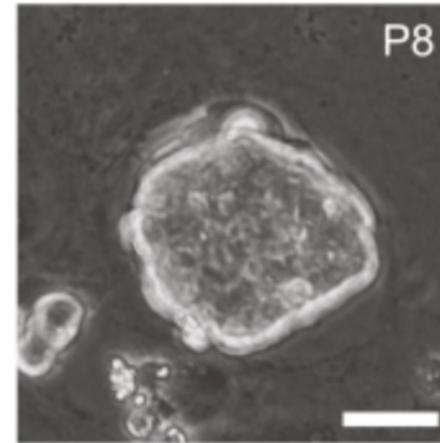
ヒト 胚盤胞



Dr Ge Guo

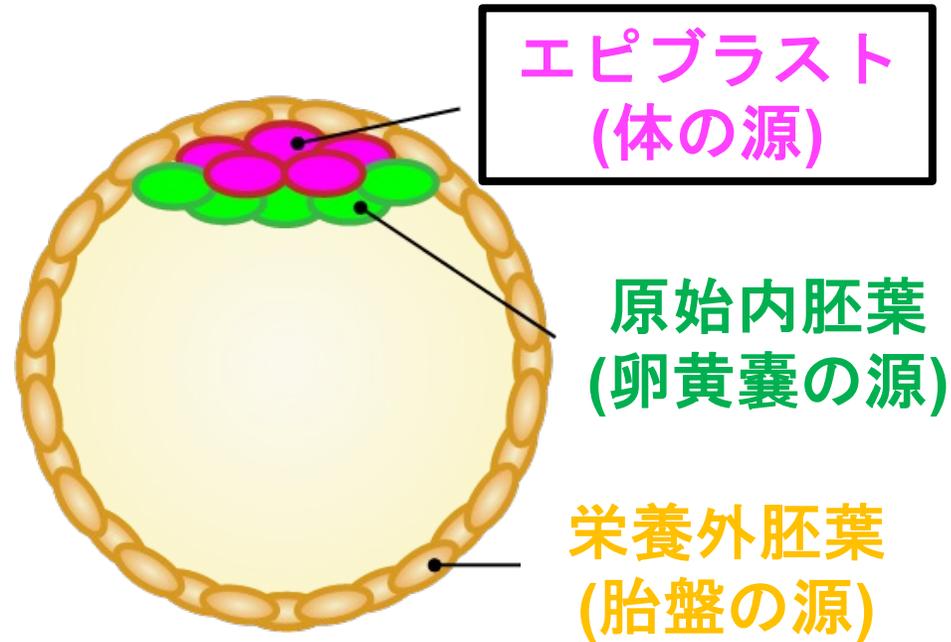


Prof Jenny Nichols



ナイーブ型 ヒトES細胞

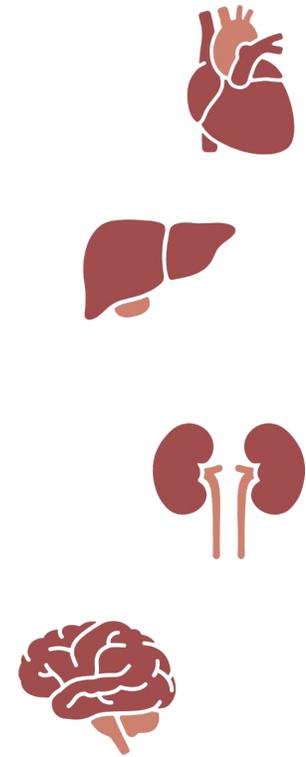
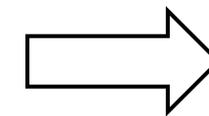
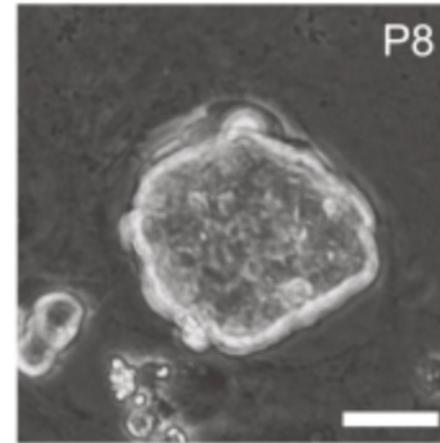
ヒト 胚盤胞



Dr Ge Guo



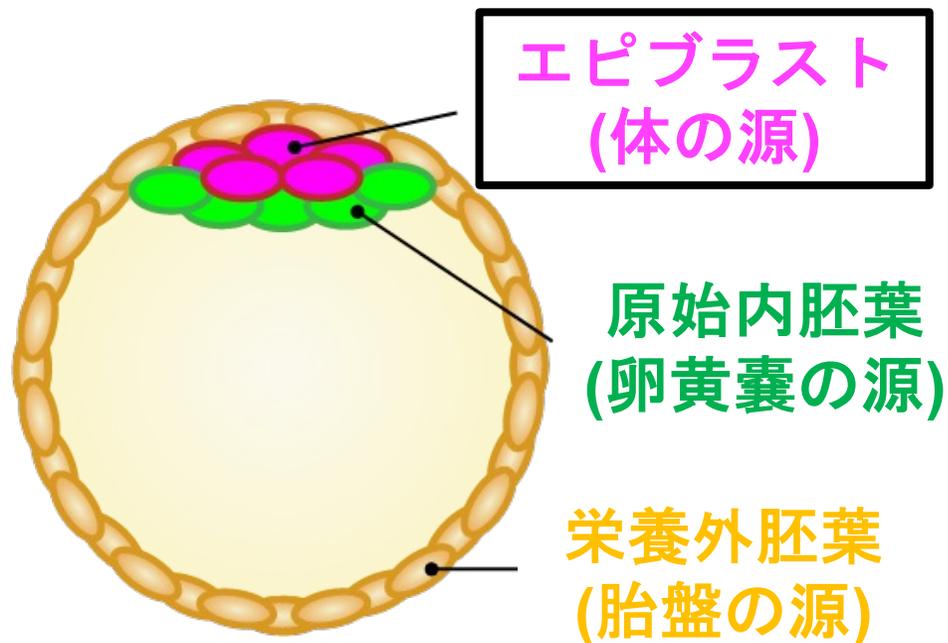
Prof Jenny Nichols



試験管内で体を構成する様々な細胞に

ナイーブ型 ヒトES細胞

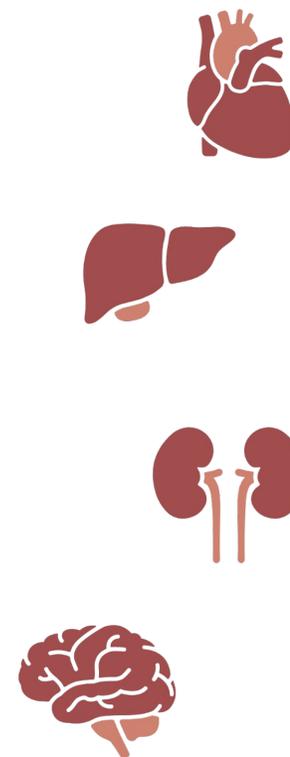
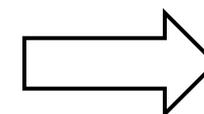
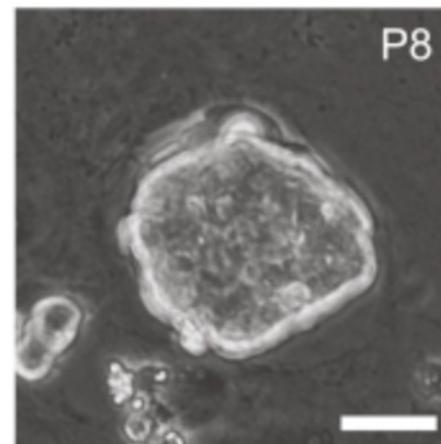
ヒト 胚盤胞



Dr Ge Guo



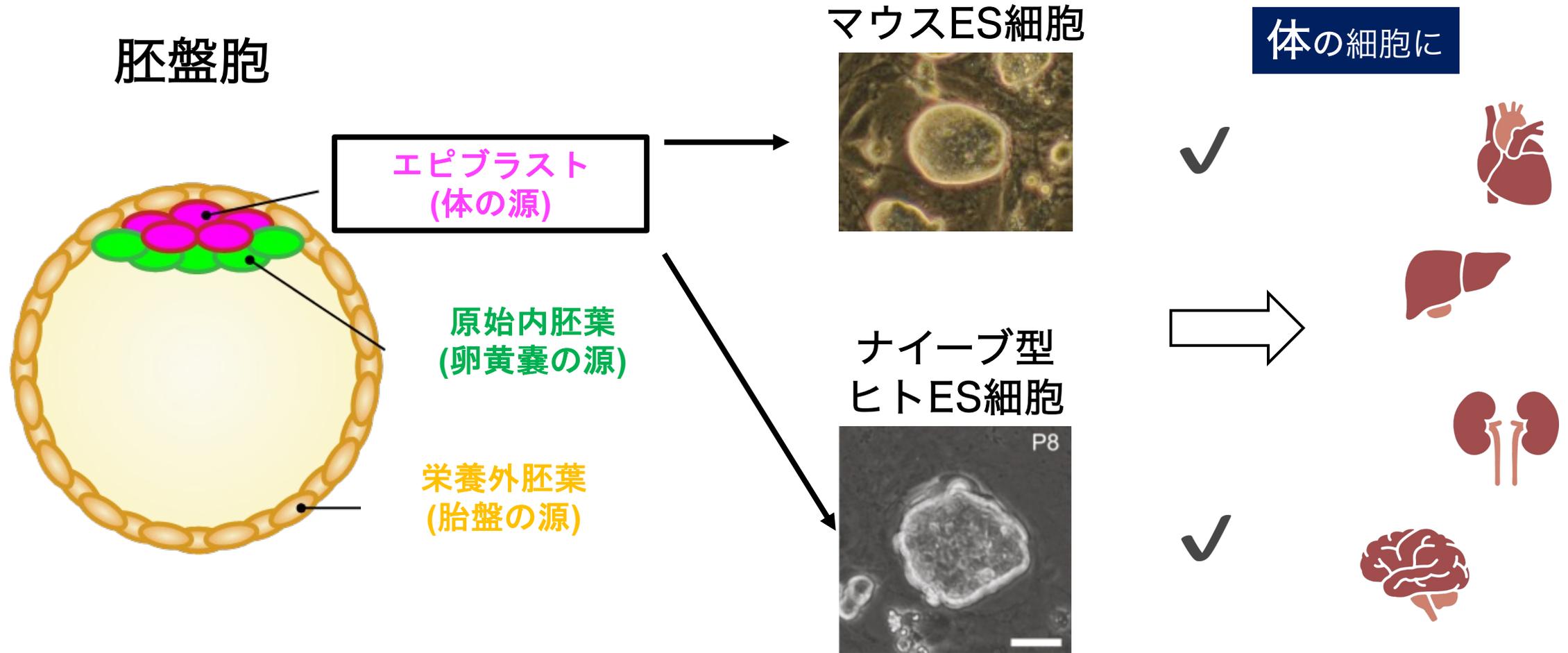
Prof Jenny Nichols



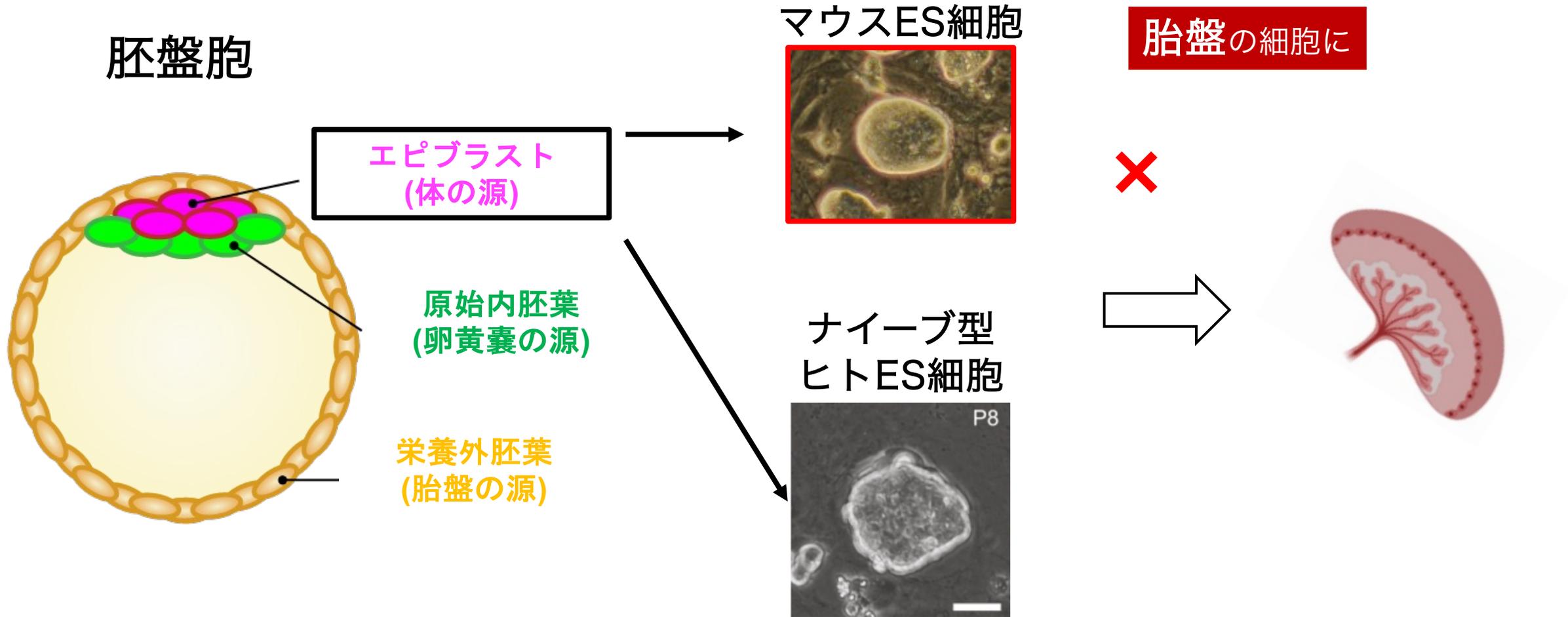
試験管内で体を構成する様々な細胞に

胚盤胞のエピブラストに近い細胞 = ナイーブ型 ES細胞

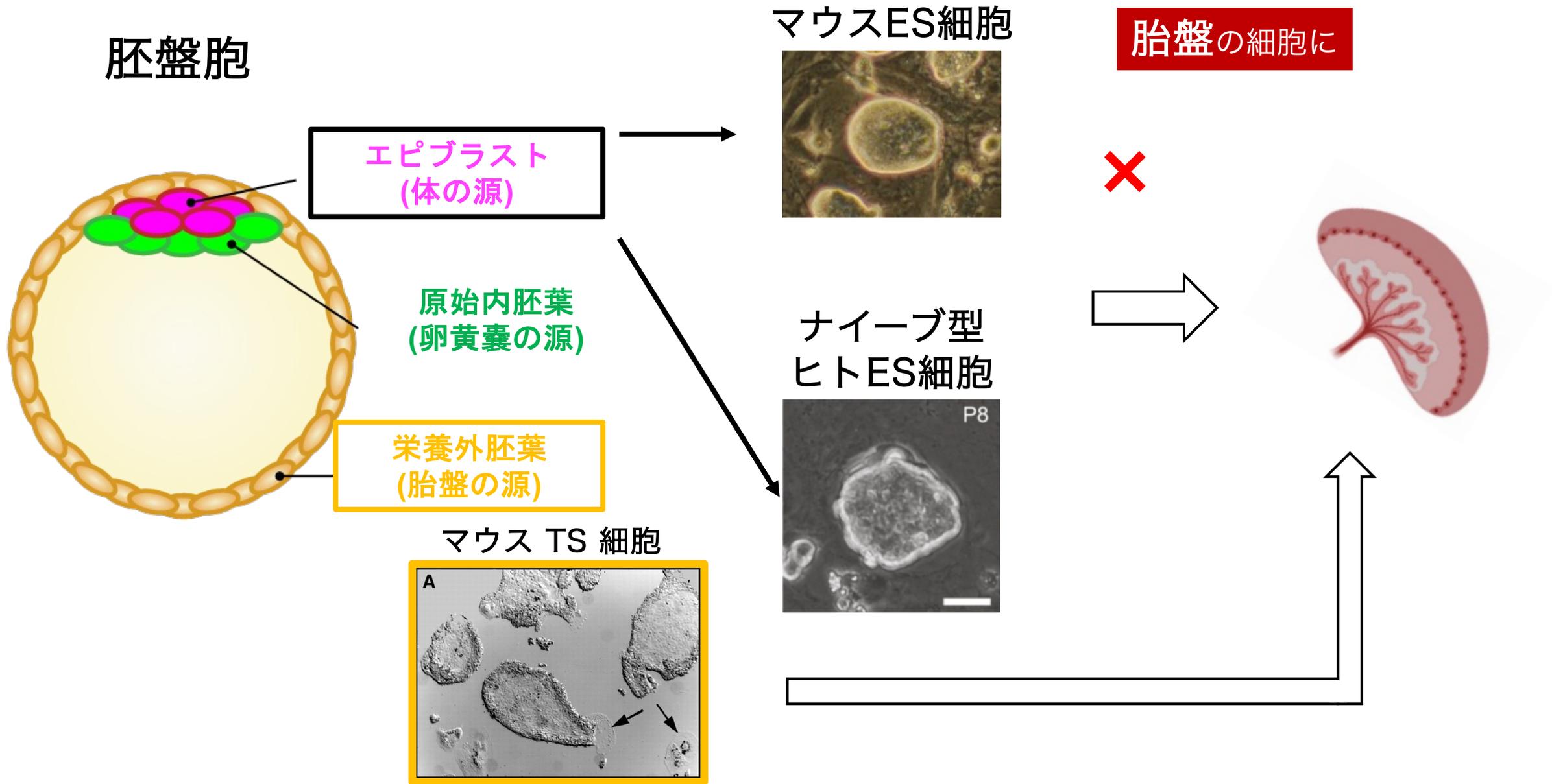
ナイーブ型 ヒトES細胞の面白い性質



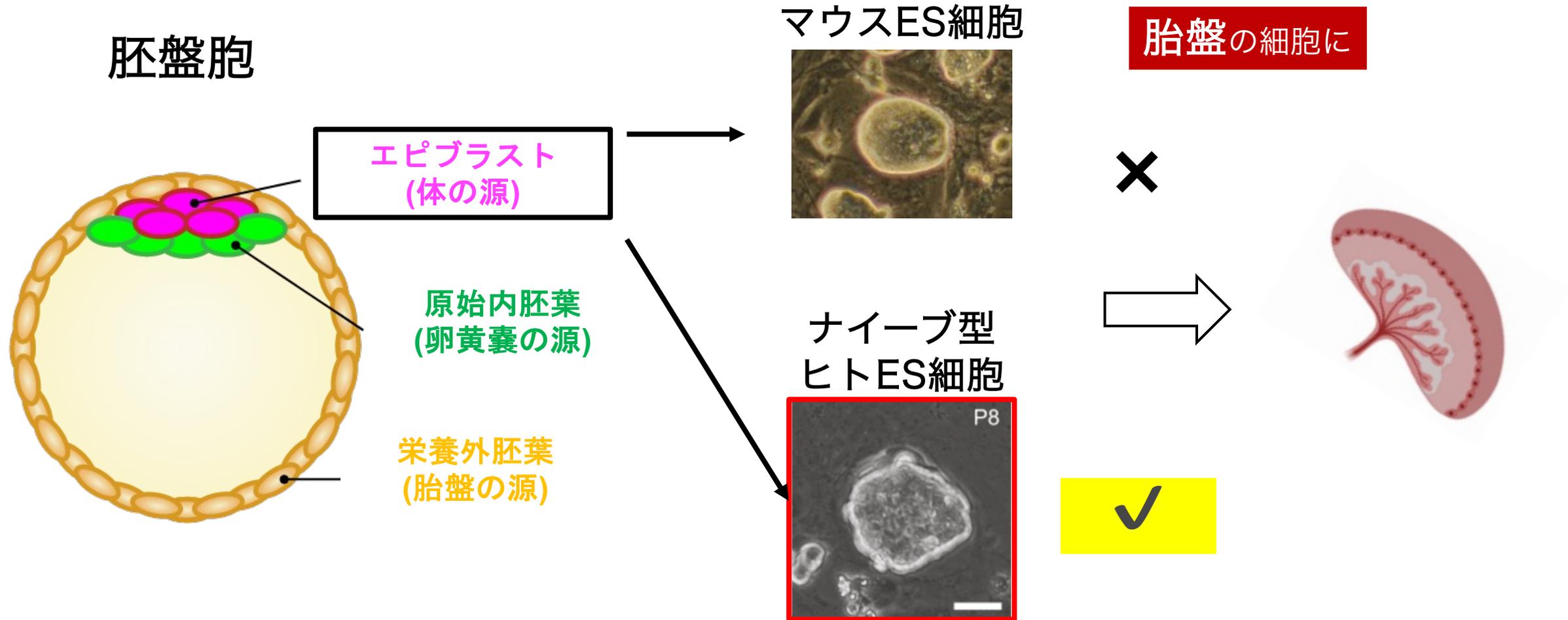
ナイーブ型 ヒトES細胞の面白い性質



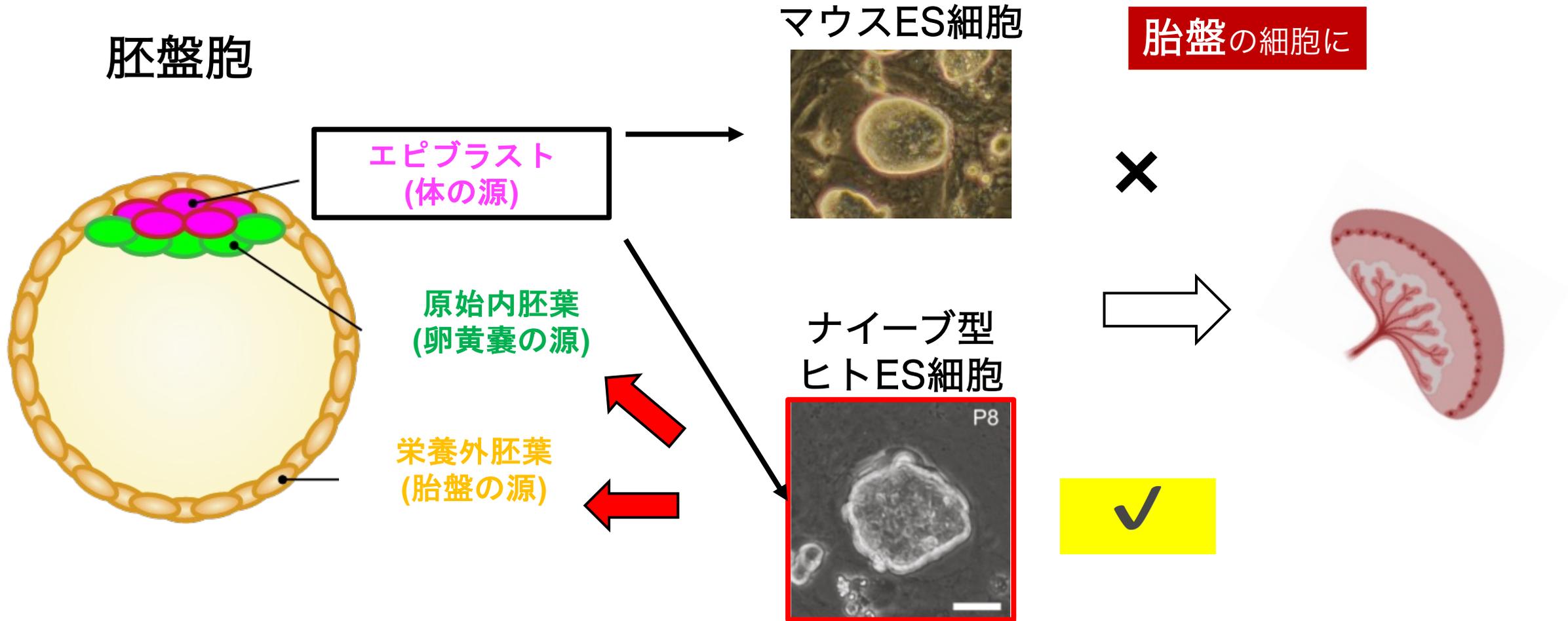
ナイーブ型 ヒトES細胞の面白い性質



ナイーブ型 ヒトES細胞の面白い性質

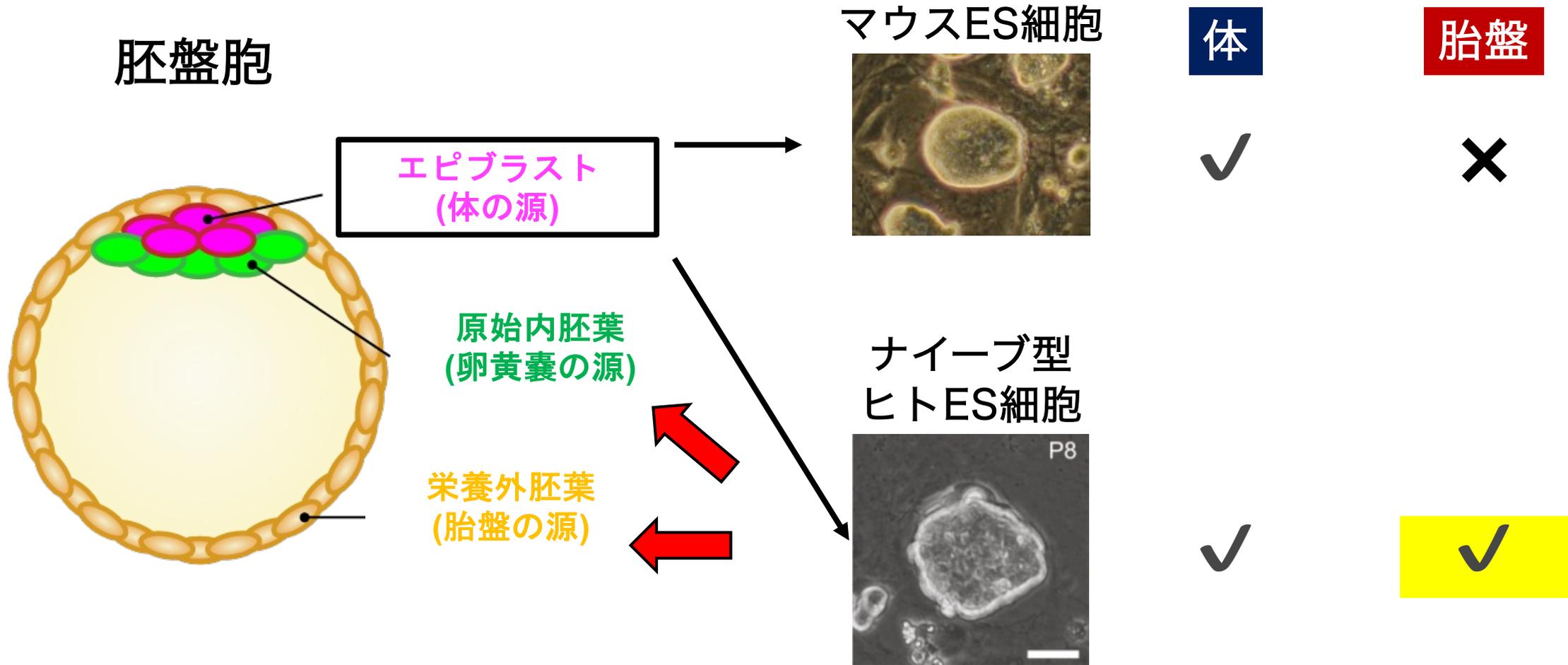


ナイーブ型 ヒトES細胞の面白い性質



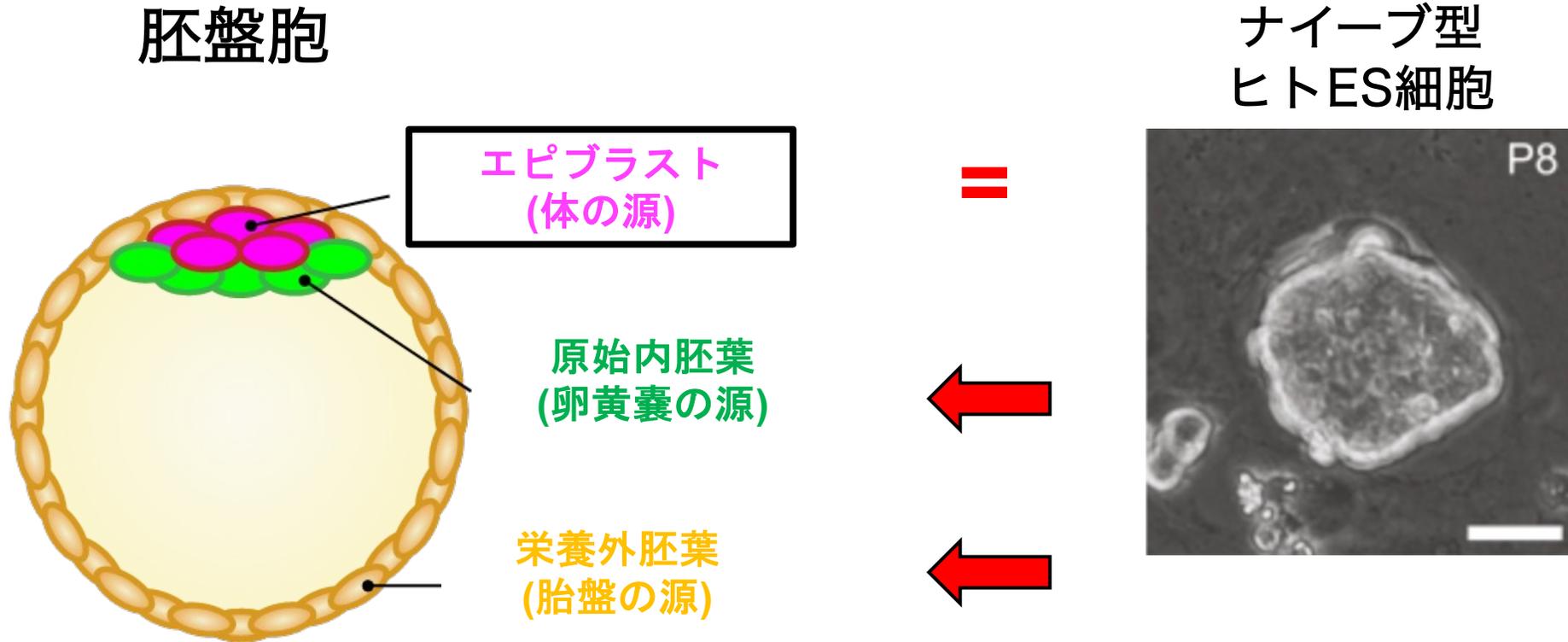
**ナイーブ型 ヒトES細胞は
原始内胚葉, 栄養外胚葉にも分化できる**

ナイーブ型 ヒトES細胞の面白い性質



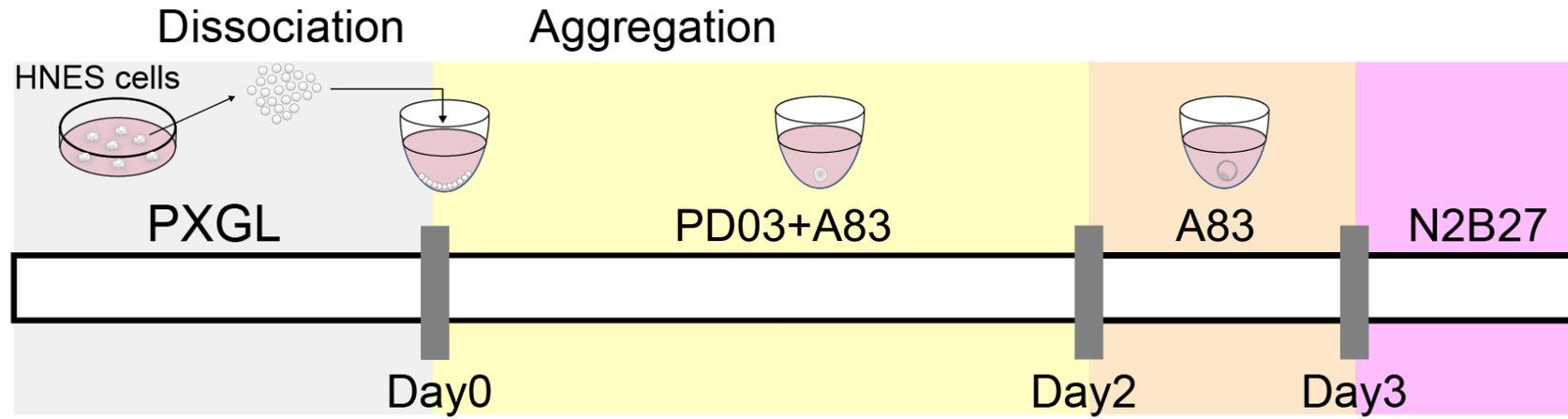
**なぜ ナイーブ型 ヒトES細胞が
原始内胚葉, 栄養外胚葉に分化できるかまだ未解明**

ナイーブ型 ヒトES細胞の面白い性質

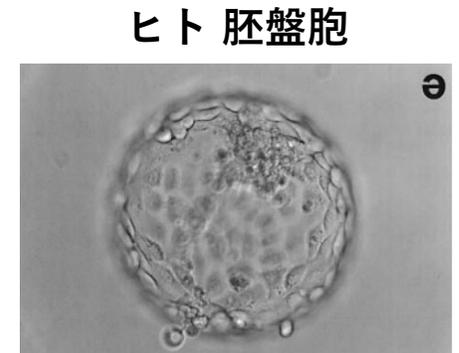
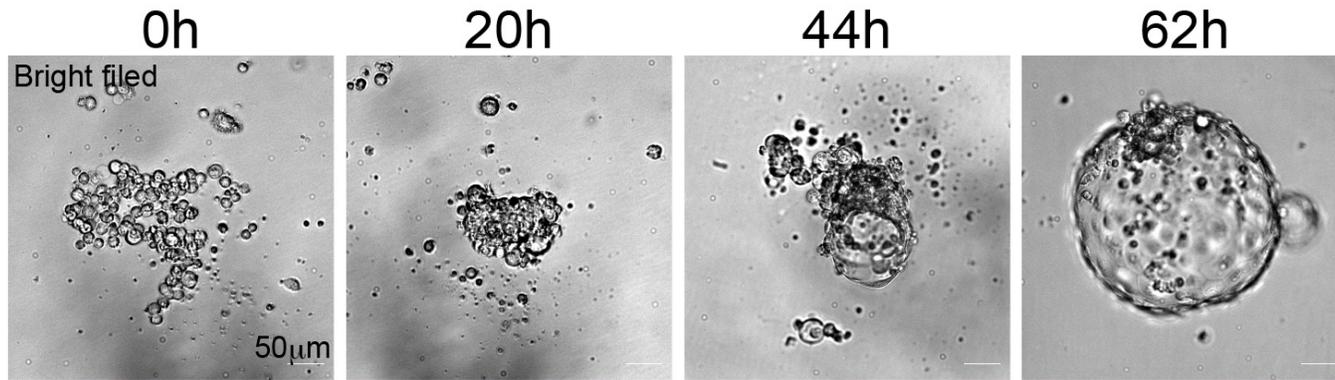
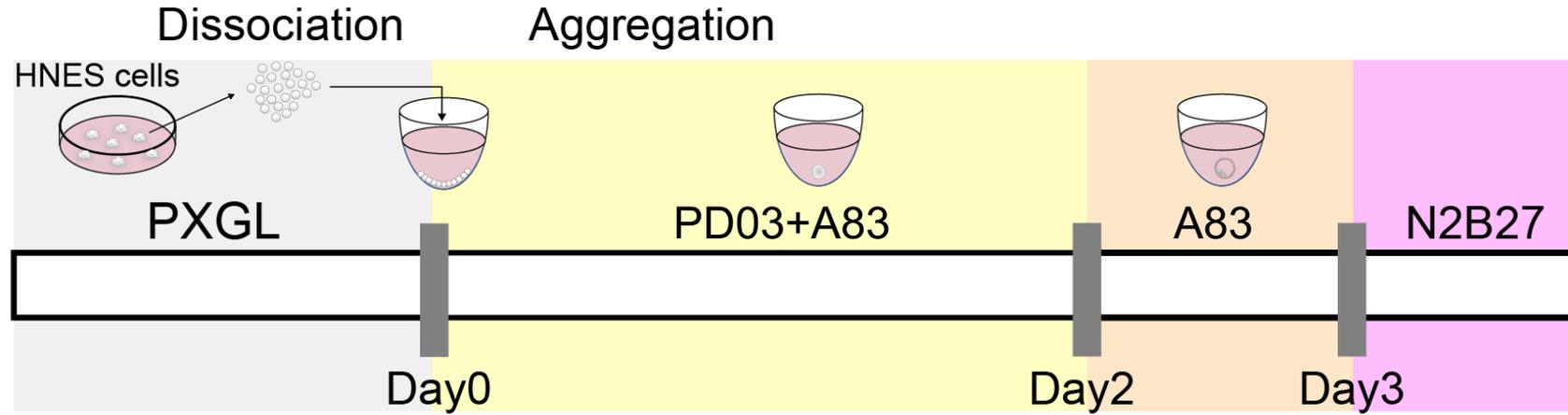


ナイーブ型 ヒトES細胞を使ってブラストイドを作れないか？

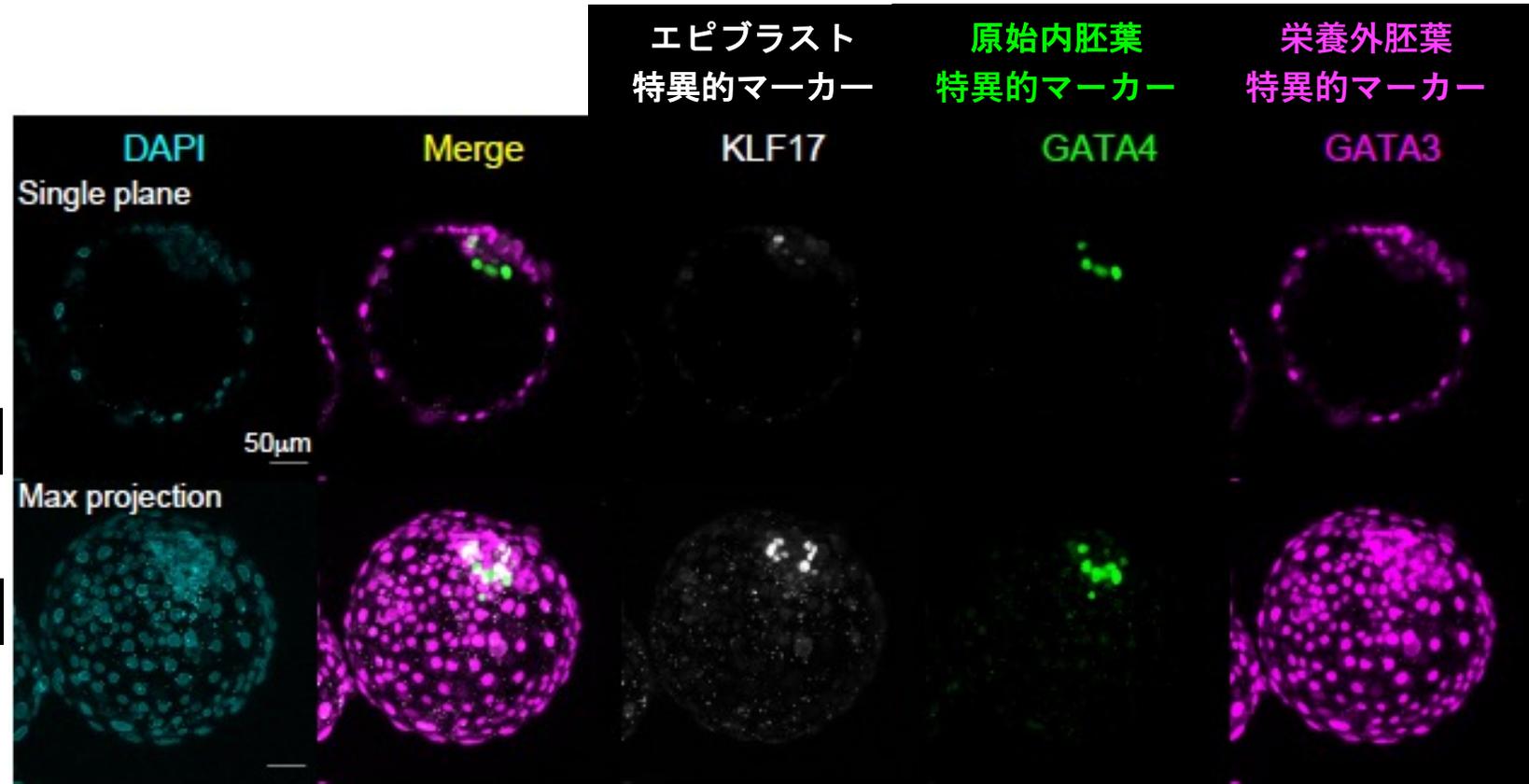
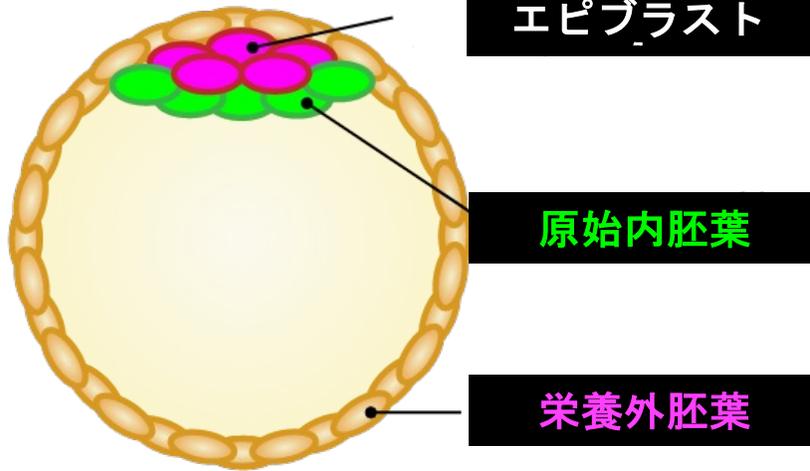
ヒト ブラストイド



ヒト ブラストイド



ヒト ブラストイド



着床・着床後 研究の課題

着床・着床後胚研究に必要なもの

□ 受精卵

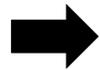
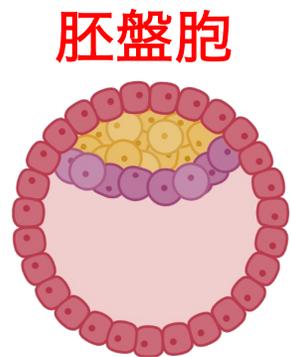
□ 胚盤胞の遺伝子操作

→原因遺伝子, 細胞の特定

□ 発生過程を観察する方法

→子宮の中を見ることは難しい

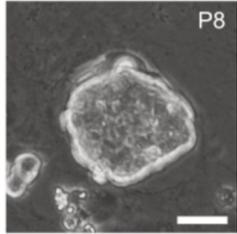
→体外で着床・発生を再現する方法



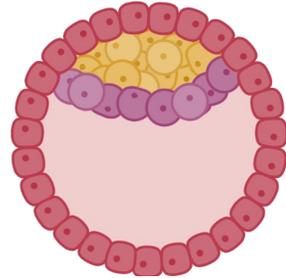
着床・着床後 研究の課題

胚盤胞モデル

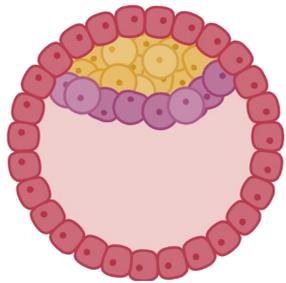
ES細胞



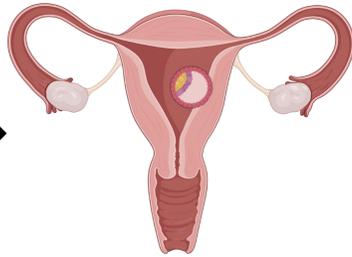
ブラストイド



胚盤胞



着床



着床・着床後胚研究に必要なもの

受精卵

胚盤胞の遺伝子操作

→原因遺伝子, 細胞の特定

発生過程を観察する方法

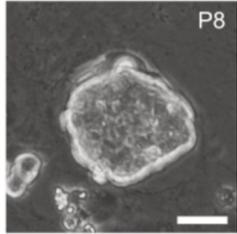
→子宮の中を見ることは難しい

→体外で着床・発生を再現する方法

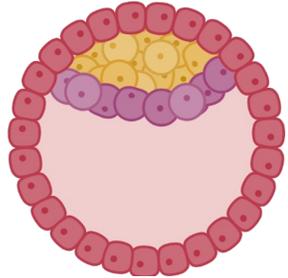
着床・着床後 研究の課題

胚盤胞モデル

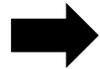
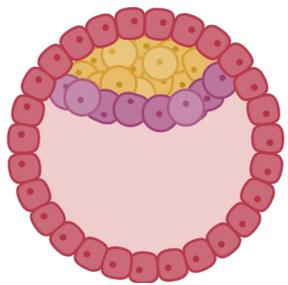
ES細胞



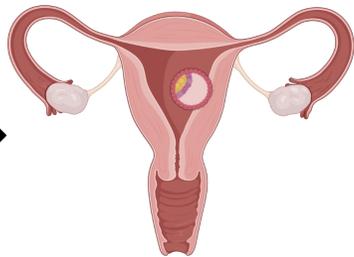
ブラストイド



胚盤胞



着床



着床・着床後胚研究に必要なもの

受精卵

胚盤胞の遺伝子操作

→原因遺伝子, 細胞の特定

発生過程を観察する方法

→子宮の中を見ることは難しい

→体外で着床・発生を再現する方法

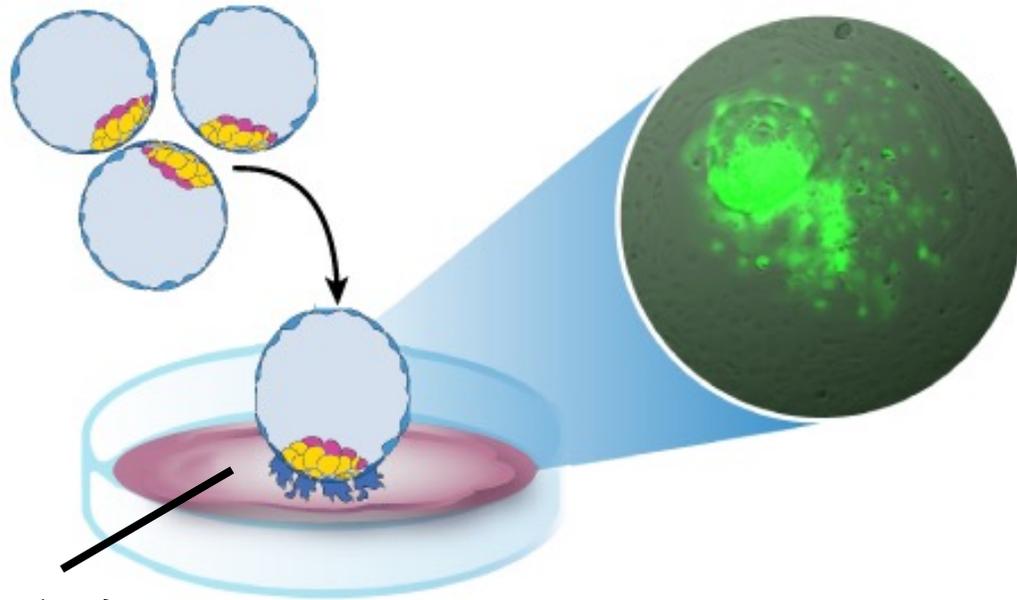
ヒト ブラストイドは着床するか？

ブラストイドをヒトの子宮に移植することは禁止

ヒト ブラストイドは着床するか？

ブラストイドをヒトの子宮に移植することは禁止

ブラストイド



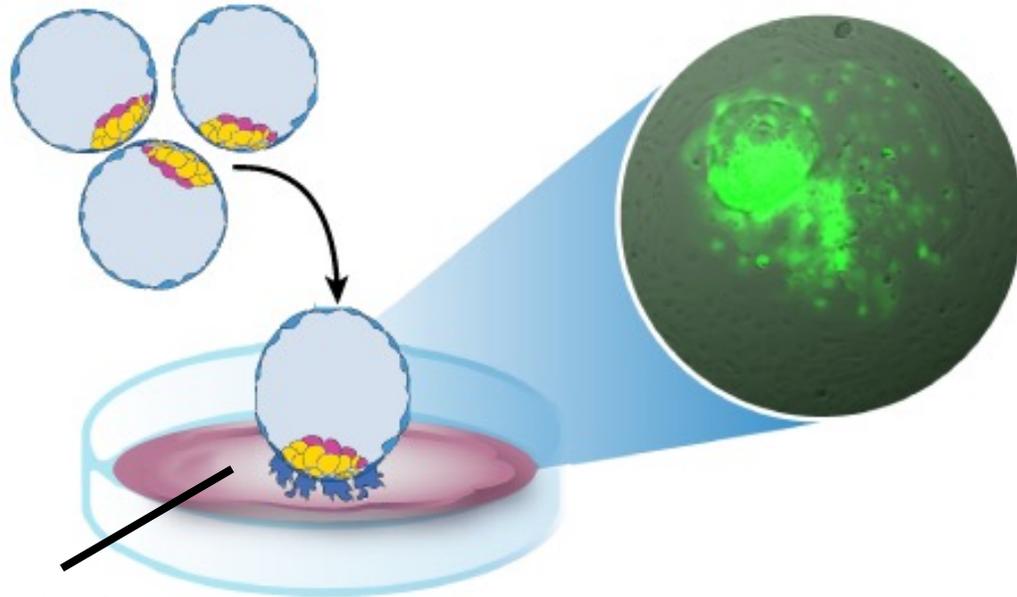
子宮の細胞

試験管内で
子宮の細胞の上にくっつくことができる

ヒト ブラストイドは着床するか？

ブラストイドをヒトの子宮に移植することは禁止

ブラストイド



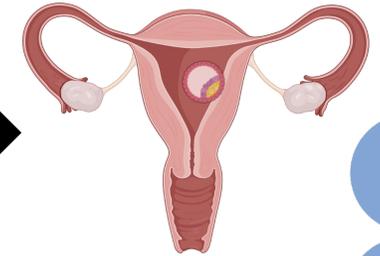
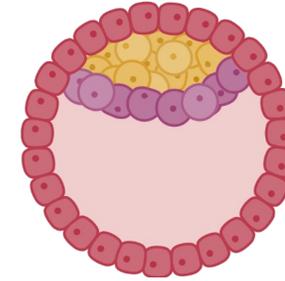
子宮の細胞

試験管内で
子宮の細胞の上にくっつくことができる

??

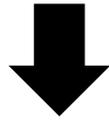
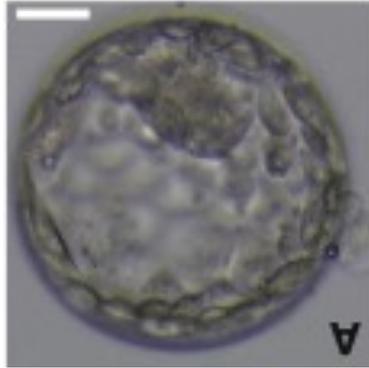
胚盤胞

着床



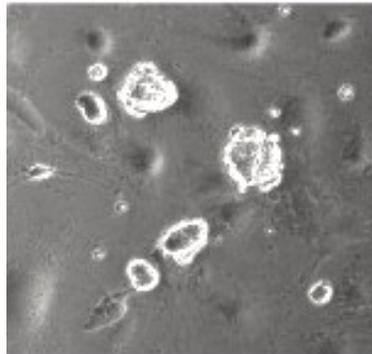
ナイーブ型 ヒト iPS細胞

胚盤胞



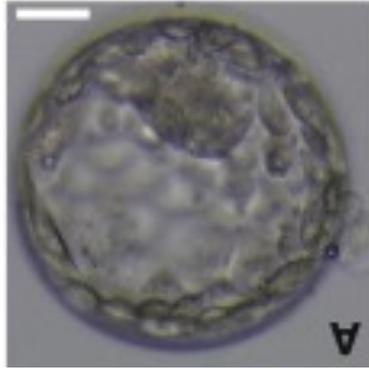
Embryonic naïve PSCs
(Guo et al., 2016)

ナイーブ型 ES細胞

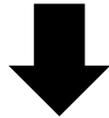
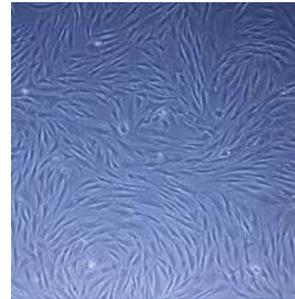


ナイーブ型 ヒト iPS細胞

胚盤胞

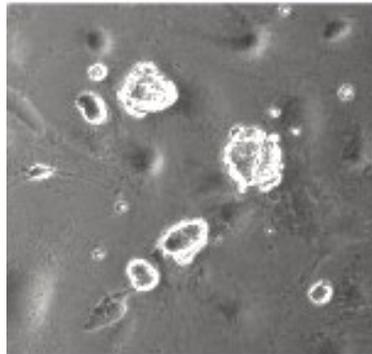


皮膚の細胞



Embryonic naïve PSCs
(Guo et al., 2016)

ナイーブ型 ES・iPS細胞

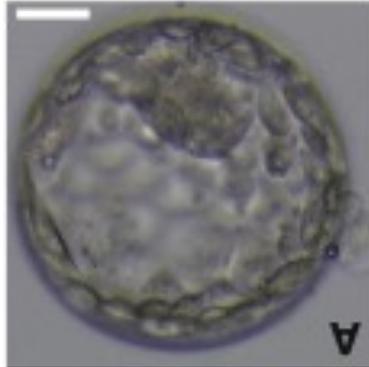


細胞を若返らせる
遺伝子の注入

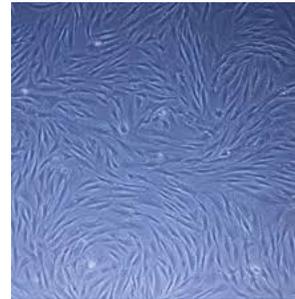
(Bredenkamp et al., 2019)

ナイーブ型 ヒト iPS細胞

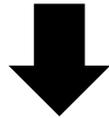
胚盤胞



皮膚の細胞

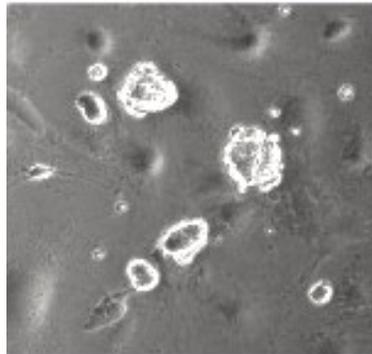


- ・ 命の萌芽である胚盤胞を使わずに済む
- ・ 患者さんの血液や皮膚から作れる
→ 病気を再現できるかも



Embryonic naïve PSCs
(Guo et al., 2016)

ナイーブ型 ES・iPS細胞

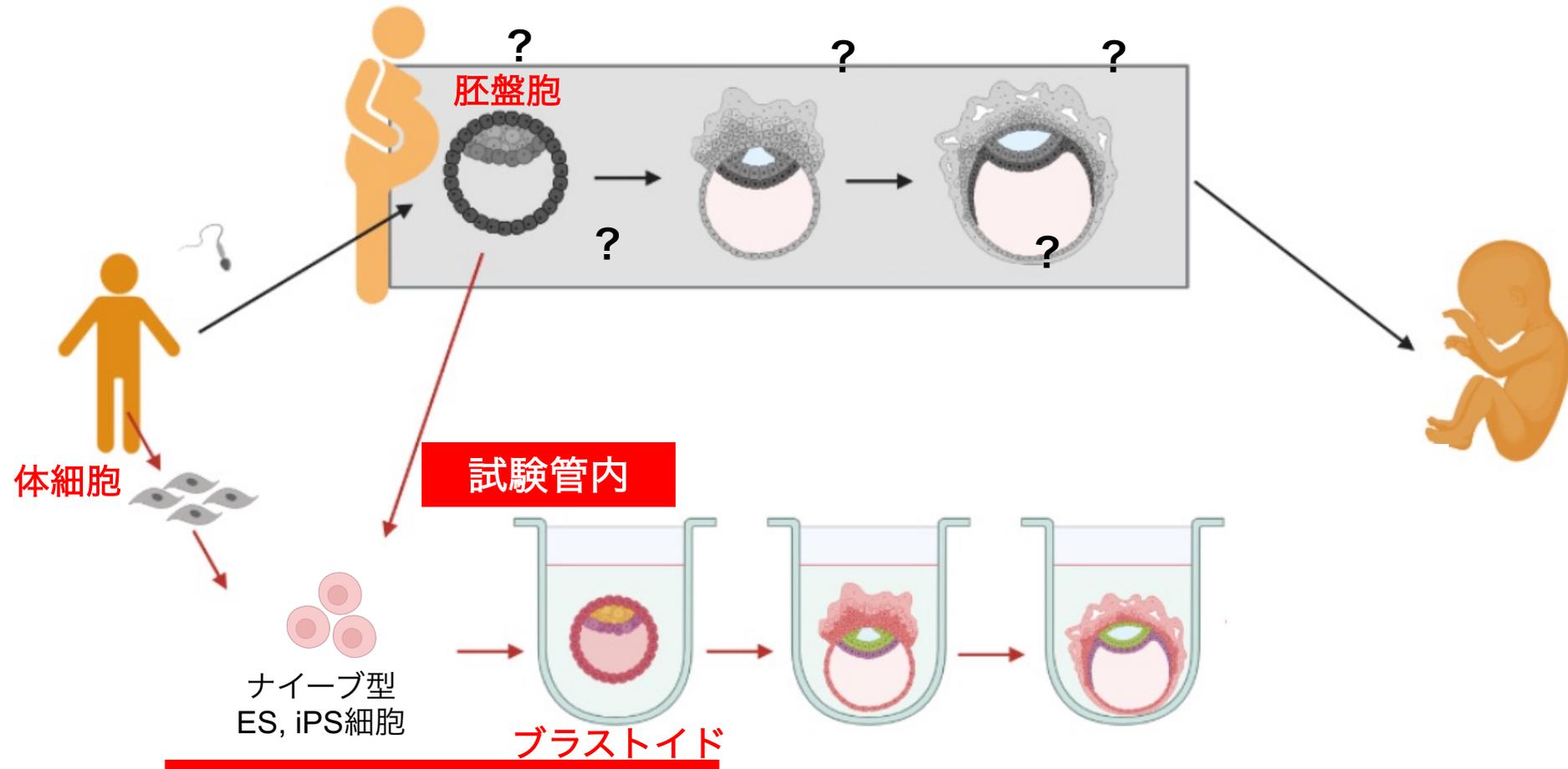


細胞を若返らせる
遺伝子の注入

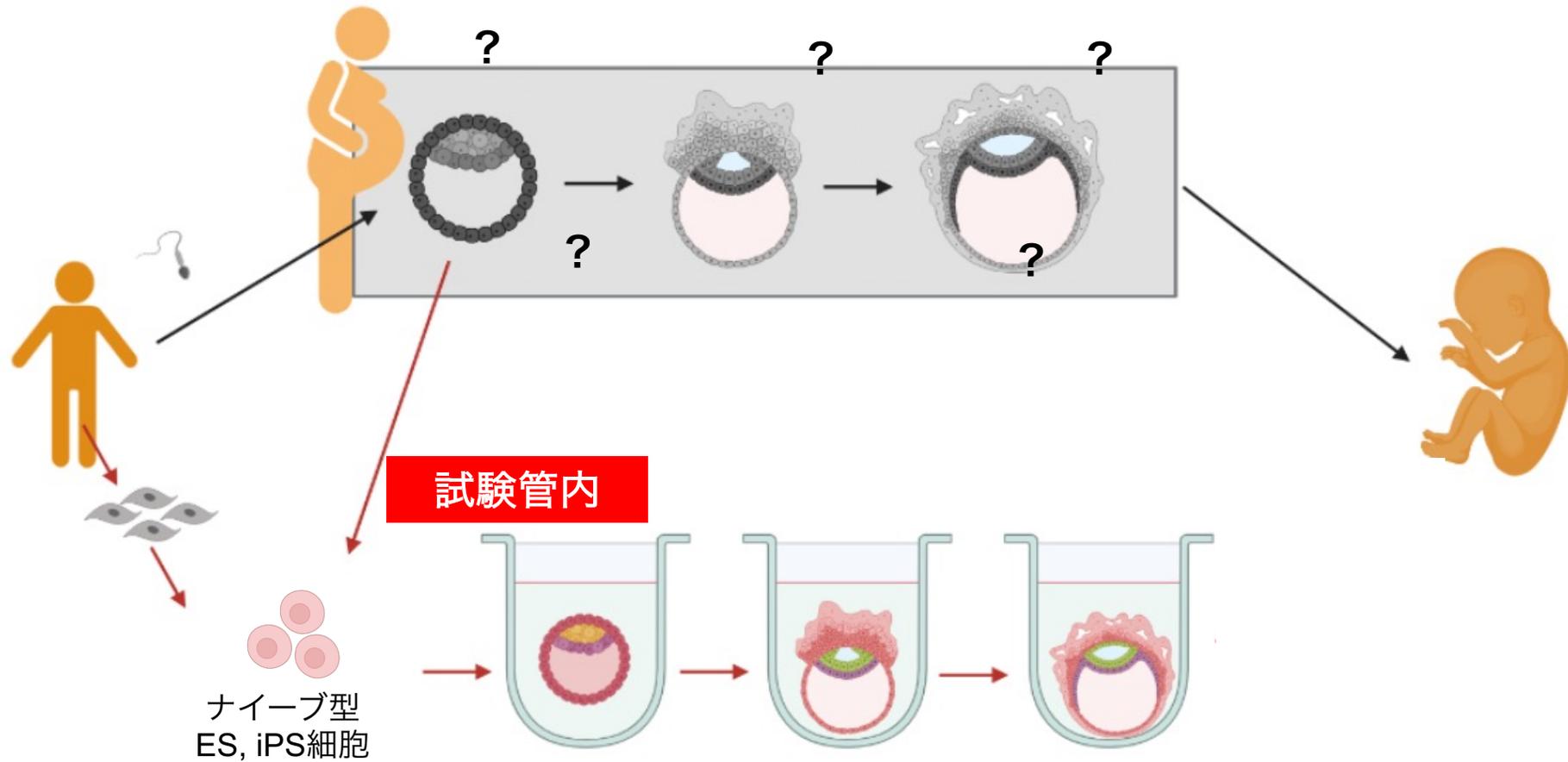
(Bredenkamp et al., 2019)



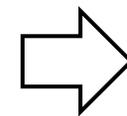
ヒト受精卵のモデルができたなら 1



ヒト受精卵のモデルができたなら 1

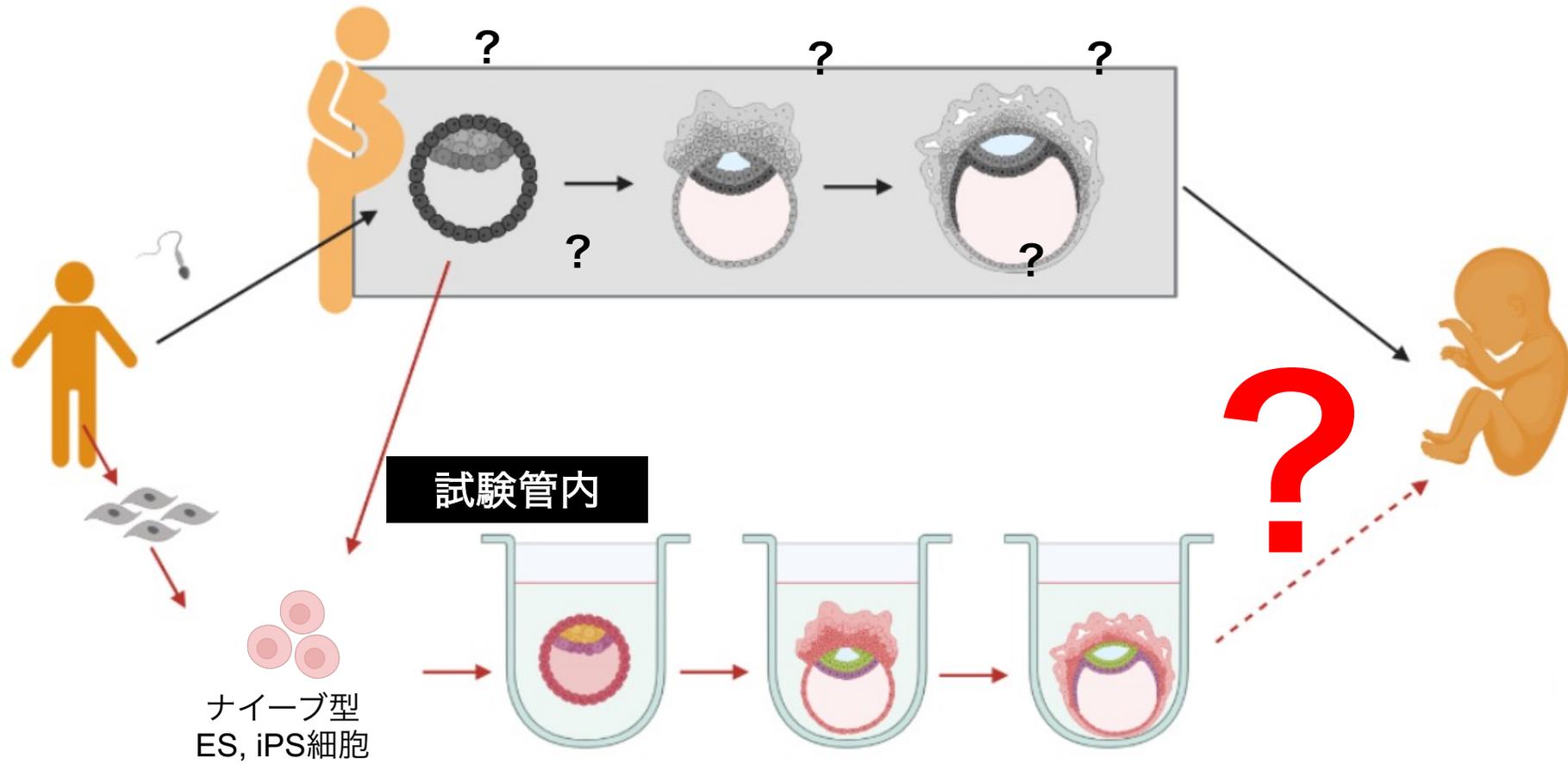


- 発生過程の見える化
- 着床・発生過程の理解
- 妊娠がうまくいかない原因の解明
- 治療法の開発

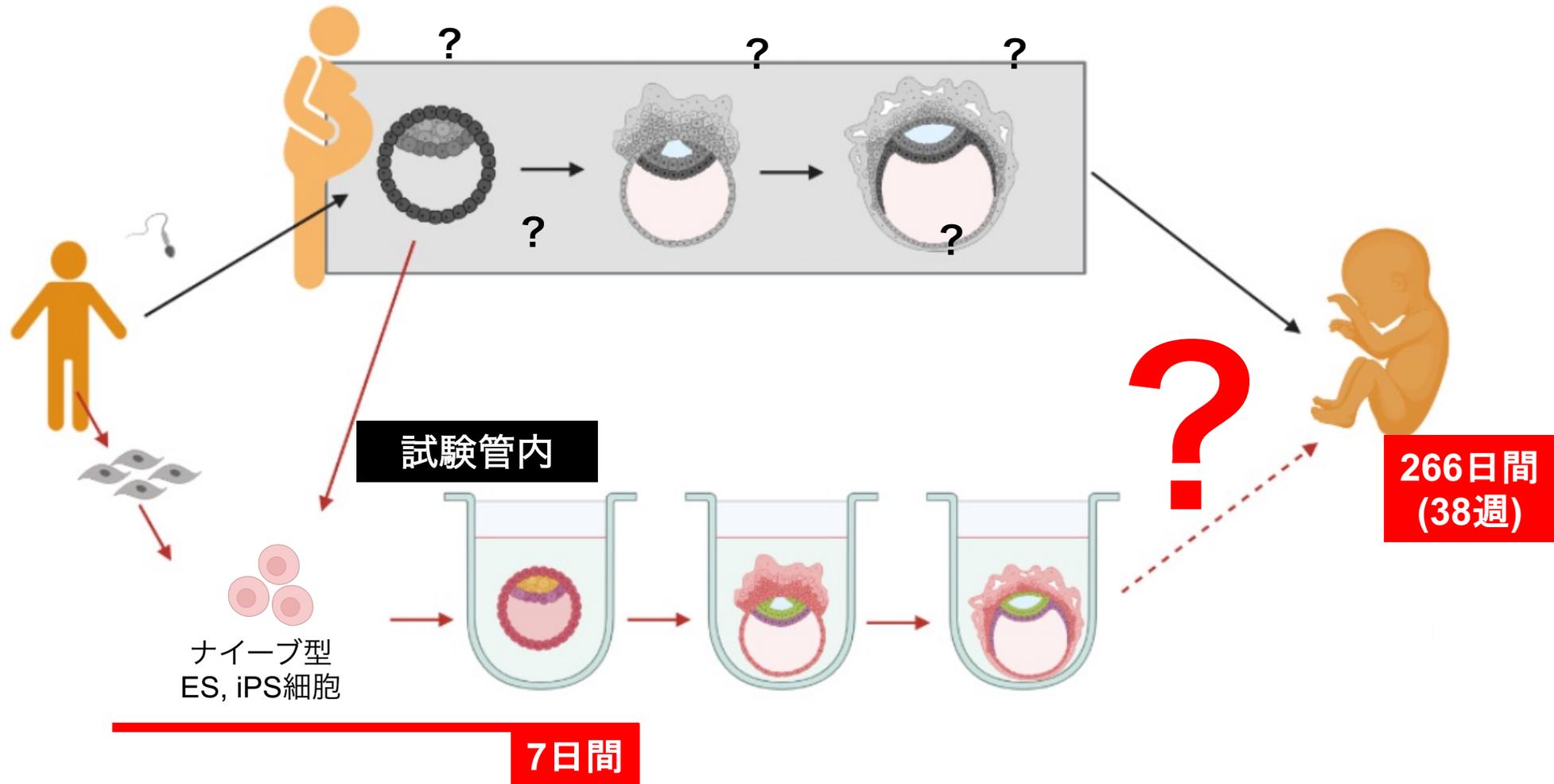


着床率、妊娠率の向上

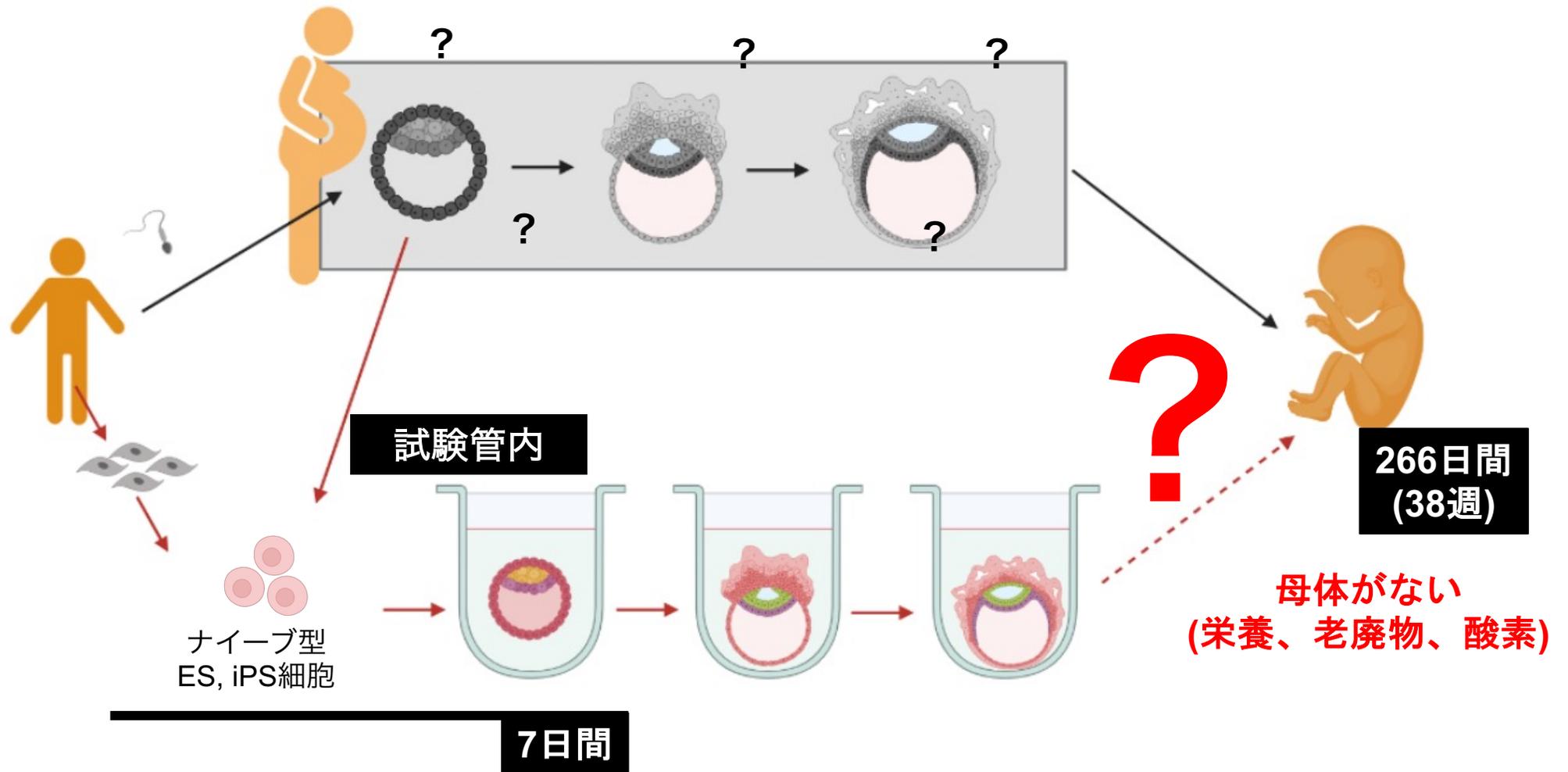
ヒト受精卵のモデルができたなら 2



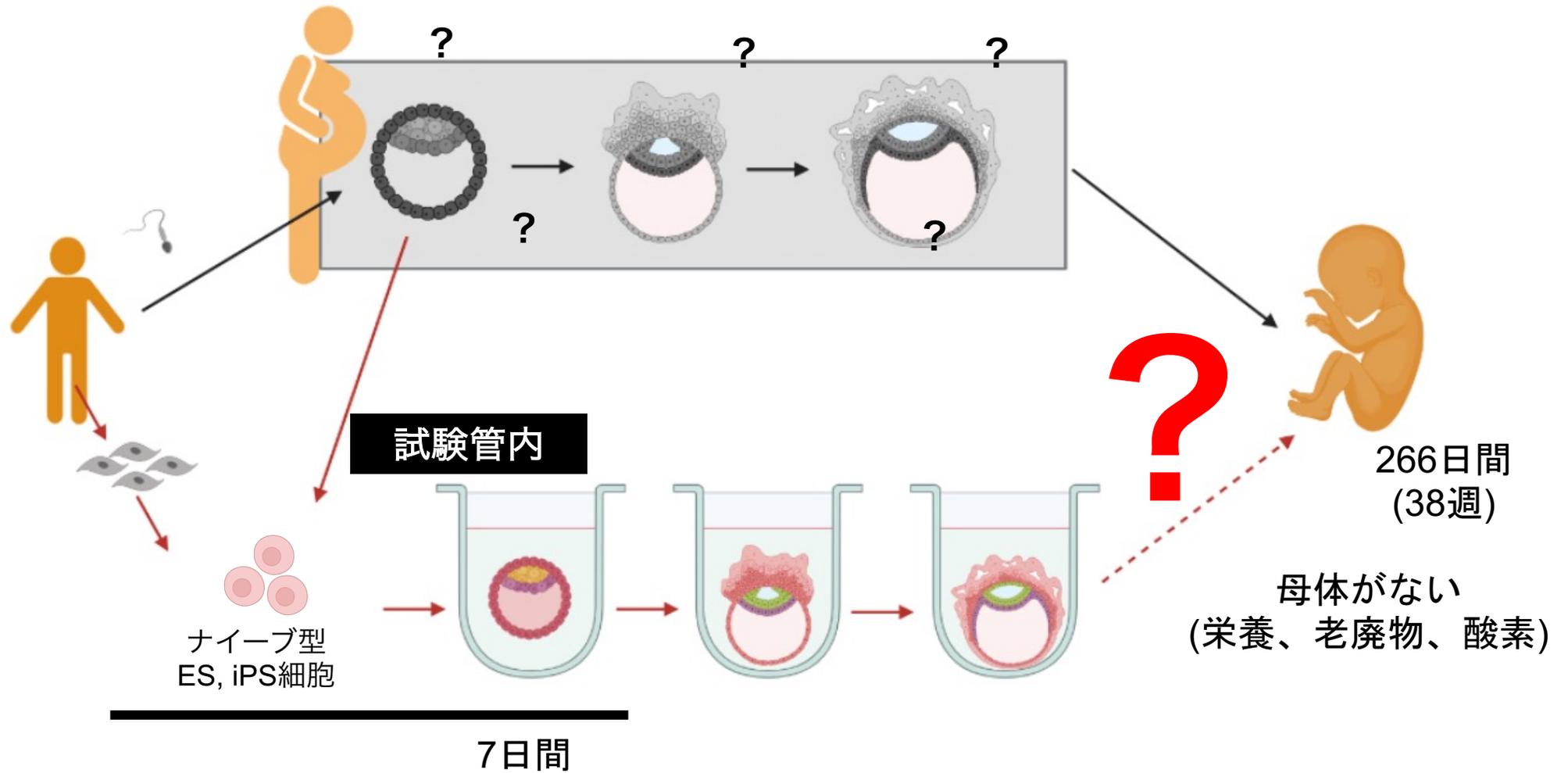
ヒト受精卵のモデルができたなら 2



ヒト受精卵のモデルができたなら 2



ヒト受精卵のモデルができたなら 2



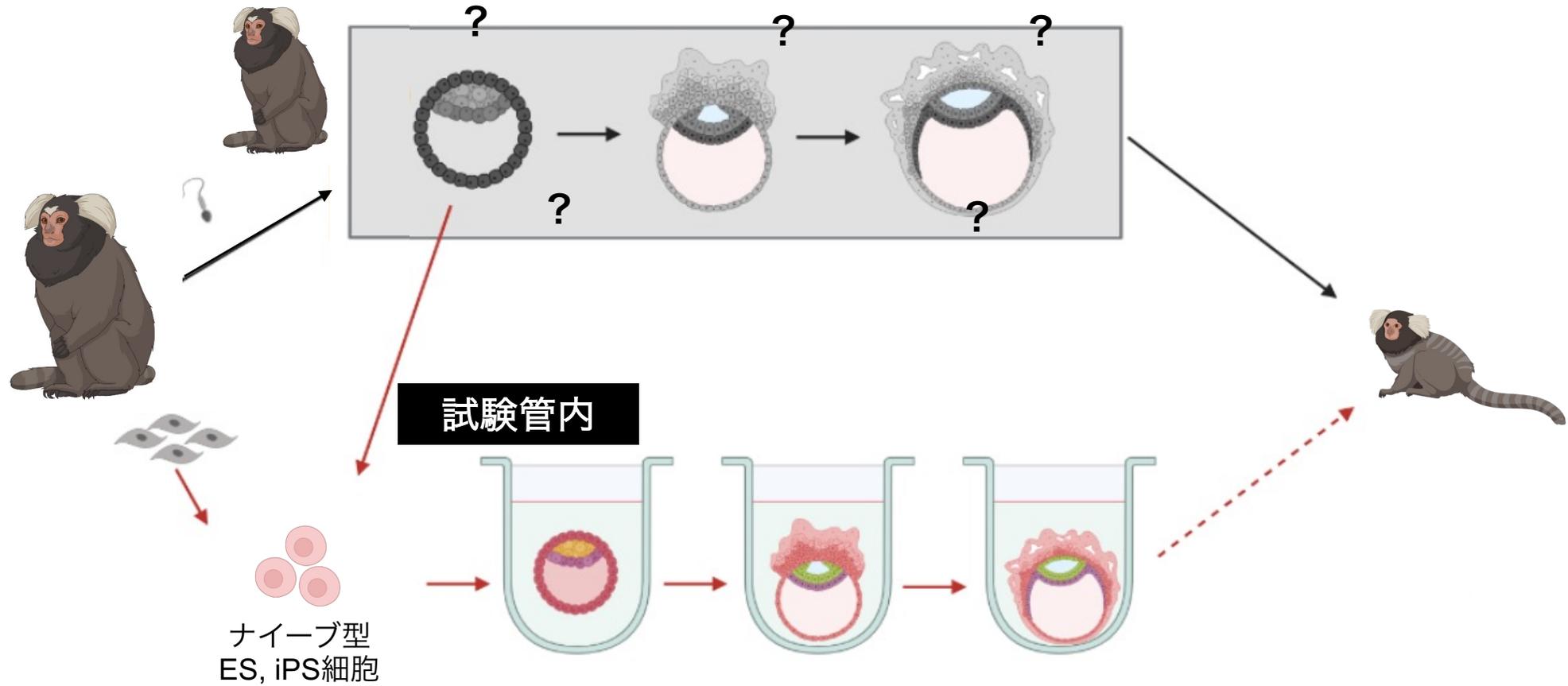
倫理面・技術面

他の動物に応用？

絶滅危惧種を救える？

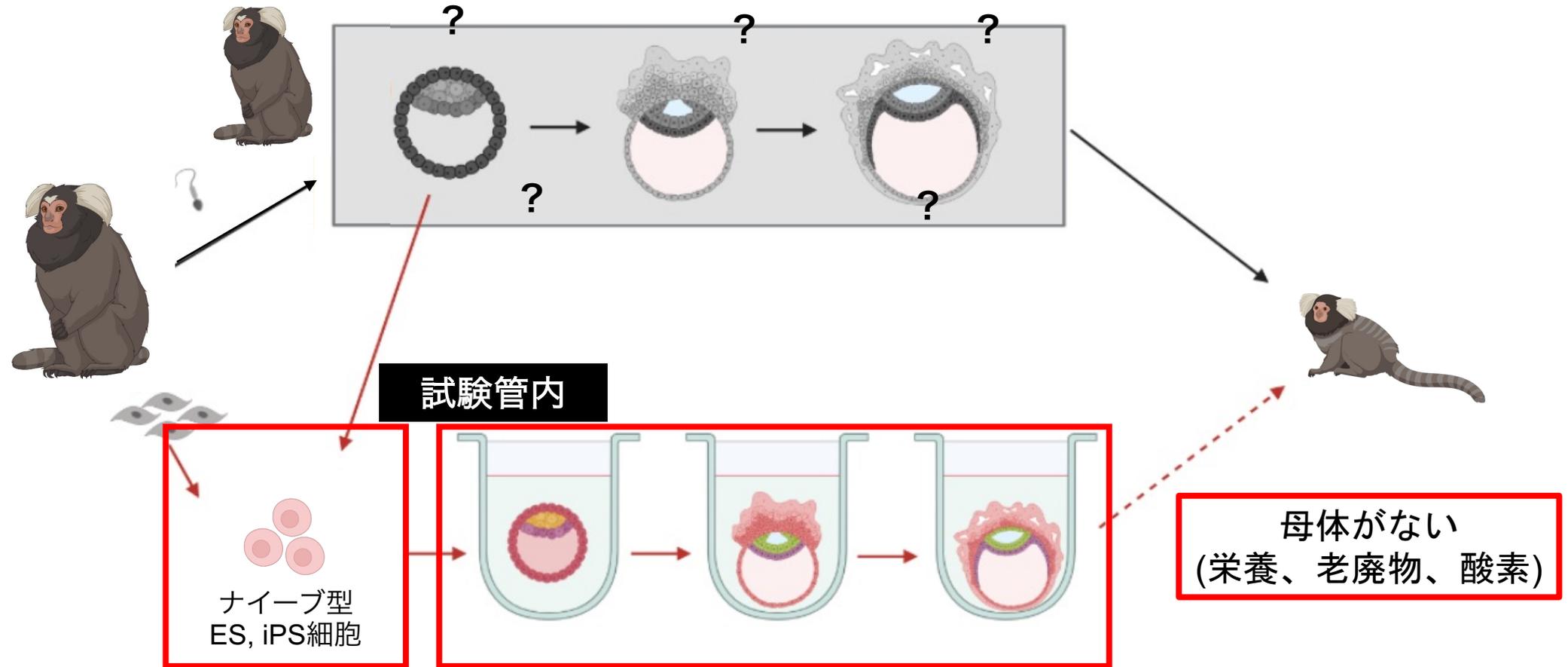
ヒト受精卵のモデルができたなら 3

他の動物に応用



ヒト受精卵のモデルができたなら 3

他の動物に応用



倫理面・技術面

謝辞

研究仲間

- ◆ エクセター大学 (イギリス)
 - ・ Prof Austin Smith 研究室の皆さん
 - ・ Dr Ge Guo 研究室の皆さん
- ◆ エジンバラ大学 (イギリス)
 - ・ Prof Jenny Nichols 研究室の皆さん
- ◆ 東京大学
 - ・ 獣医解剖学教室の皆さん
- ◆ 東京医科歯科大学
 - ・ 幹細胞治療研究室の皆さん

研究費の支援



and YOU