

神経管および体節中胚葉に分化する体軸幹細胞の制御

Regulation of the axial stem cells deriving neural tube and paraxial mesoderm

竹本 龍也

Tatsuya Takemoto

徳島大学藤井節郎記念医科学センター 初期発生研究分野

要約

脊椎動物を構成する多様な細胞は、発生の初期に多能性をもつ細胞の集団であるエピプラストを出発点として分化する。教科書の記述によれば、この時期の胚はまず外胚葉、中胚葉、内胚葉に分離し、それにより細胞の運命がせまめられるとされてきた。そして、神経管は外胚葉から表皮と分離することにより分化すると考えられてきた。しかしながら、最近の研究により、体幹部の神経管は体節中胚葉との共通の前駆体細胞である体軸幹細胞から分化することが示された。この新しい細胞運命の分岐点である体軸幹細胞が、神経管の細胞に分化するか体節中胚葉の細胞に分化するかは、2つの転写因子、Sox2およびTbx6により制御されていた。Tbx6は体節中胚葉となる細胞において*Sox2* 遺伝子の発現を抑制することにより神経管の発生を抑制する。体軸幹細胞はSox2およびTbx6に依存して2つの体細胞系列に分化しつつ、Wnt-Brachyury シグナル伝達経路に依存した制御をうけて維持されることにより、体幹部の組織を段階的に形成している。

はじめに

脊椎動物の初期の発生において最初に形成されるのが頭部の組織である。そのうち、体幹部の組織が発生の進行とともに頸部から尾部にむかい段階的に形成される。マウスの胚においては、妊娠7~8日目において頭部の組織が形成され、つづいて、体幹部（および、尾部）の組織が約5日（妊娠8~13日目）をかけて形成される。この時期の胚では、神経管を中心として側方に体節中胚葉、中間中胚葉、側板中胚葉が形成される。また、神経管の腹側には脊索および内胚葉が形成される（図1）。こういった体幹部

および尾部の段階的な形成は脊椎動物をつうじ保存されている。ニワトリの胚においては、孵卵18~22時間の時期に頭部が形成され、体幹部や尾部は、頭部が形成されたのち、約6日をかけて段階的に形成される。このように、体幹部の組織が頸部から尾部にかけて段階的に付加されながら形成される過程を体軸伸長とよぶ。体軸伸長において、体幹部や尾部の組織は原腸陥入の場である原条とその周辺のエピプラスト（胚盤葉上層）あるいは尾芽から供給される細胞により形成される。

1. 細胞系譜の研究から明らかになった神経管および体節中胚葉に分化する体軸幹細胞

それでは、原条の周辺の領域にはどういった細胞が存在するのだろうか？ 原条の周辺の領域をいくつかの区画に分割し、それぞれの区画にいる細胞がどの体細胞系列へと寄与したかが解析された^{1,2)}。原条の前方端であるノードの細胞は神経管の腹側、脊索、腸管の背側へと寄与し、原条の細胞は体節および側板中胚葉へと分化した。一方で、神経管へと寄与する細胞の多くは原条の前側の側方にあるエピプラスト（マウスでは原条の前側4/5の側方、ニワトリでは原条の前半1/2の側方）に存在していた。この領域には、体節中胚葉へと寄与する細胞も含まれていた。この神経管になる細胞および体節中胚葉になる細胞が存在するエピプラストは原条側方エピプラスト（caudal lateral epiblast）とよばれる²⁾（図2）。神経管へと寄与する細胞はノードと原条との境目であるノード-原条境界（node-streak border）にも存在しており、この領域の細胞も体節中胚葉へと寄与することが示されている。原条側方エピプラストおよびノード-原条境界の細胞は、のちに形成される脊索-神経管尾端境界（chordoneural hinge）にも寄与して、より尾側の神経管および体節中胚葉に細胞

を供給する (図 2)。

こういった細胞運命地図の結果から、原条側方エピプラスト、ノード-原条境界、脊索-神経管尾端境界には、体幹部の複数の体細胞系列に寄与できる幹細胞が存在し、体軸の伸長にともない体細胞系列を供給している可能性が示唆された^{1,2)}。この仮説は、尾部組織に分化する脊索-神経管尾端境界の細胞を、体軸伸長が開始する妊娠 8 日目の胚のノード-原条境界に移植して、その分化能を解析した研究からも支持された。ノード-原条境界に移植された脊索-神経管尾端境界の細胞は、本来、脊索-神経管尾端境界の細胞の分化する尾部の細胞のみならず、発生より初期に分化する胸部の神経管や体節中胚葉の細胞にも分化した。また、この胚が妊娠 12 日目の胚へと発生したのち、再度、脊索-神経管尾端境界の細胞を取り出し別の妊娠 8 日目の胚のノード-原条境界に移植すると、その細胞はふたたび胸部や腰部の組織へと寄与した。同様の研究はニワトリ胚でも行われている。体幹部の組織の形成が開始するステージ 6 において、原条の周辺のエピプラストの少数の細胞を標識し、標識された細胞が胚のどの領域の組織へと寄与するのかが解析された³⁾。標識された細胞の一部は単一の体細胞系列へと寄与したが、一部は神経管と体節中胚葉といった複数の体細胞系列へと寄与した。また、ニワトリの胚において、ステージ 15 (すでに尾部の途中までの形成は完了している)の脊索-神経管尾端境界の細胞をステージ 8 (胸部を形成している時期)の胚に移植すると、マウスの胚で行われた研究と同様に、より吻側の組織である胸部の組織へと寄与した⁴⁾。こういった細胞運命地図や細胞移植の研究から、原条側方エピプラスト、ノード-原条境界、脊索-神経管尾端境界には、体幹部の組織の複数の体細胞

系列へと寄与できる幹細胞の存在する可能性が示された。また、尾側の組織に分化する脊索-神経管尾端境界の細胞であっても、胸部や腰部の体幹部の組織に分化する能力を維持していることが示された。しかしながら、これらの研究は、少数ではあるが複数の細胞の標識あるいは移植の結果であったことから、複数の体細胞系列に寄与できる幹細胞が存在するのか、あるいは、それぞれの体細胞の前駆体細胞が個別に存在するのかを明確に区別することはできなかった。

2009 年、胚の 1 細胞を標識してその細胞運命を記述する研究が行われた⁵⁾。この研究では、不活性型の *LacZ* 遺伝子を胚のすべての細胞で発現するトランスジェニックマウスが用いられた。この不活性型 *LacZ* 遺伝子は発現しても活性をもたないが、その内部にある重複領域が相同組換えにより除かれることで発現した *LacZ* が活性をもつように、また、この相同組換えの頻度は胚あたり 1 つ以下の細胞で起こるように設計されていた。したがって、胚において *LacZ* 陽性細胞として染色された細胞は、それ以前の発生の段階で相同組換えを起こした 1 細胞に由来することになる。*LacZ* 陽性細胞の数から相同組換えの起こった発生の時期 (つまり、標識された時期) を推定することができる。この研究から、妊娠 8~10 日目に標識された 1 細胞に由来する細胞が神経管および中胚葉の両方に寄与し、また、体軸の伸長端である尾芽にも寄与することが明らかになった。この研究により、妊娠 8~10 日目の胚に、神経管および中胚葉の両方に寄与する共通の前駆体細胞である体軸幹細胞の存在が示された。

しかしながら、この研究では胚のどの領域の 1 細胞が最初に標識されたのかを知ることはできず、神経管および中

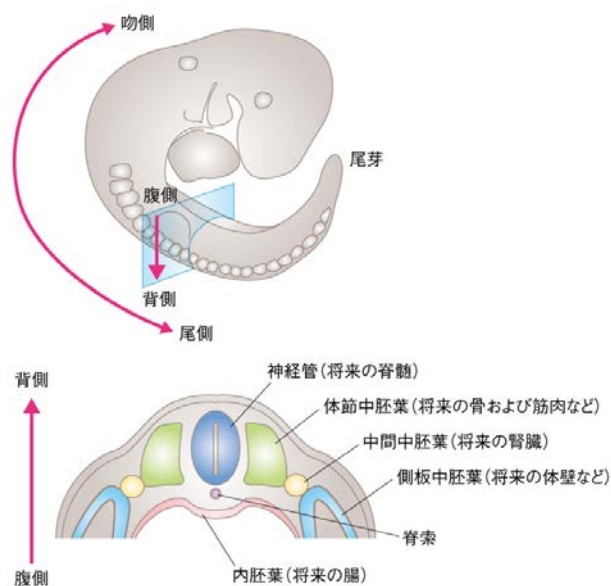


図 1 マウスの胚における体幹部の組織の分布

妊娠 9 日目の胚と体幹部の横断切片。体幹部には神経管と体節中胚葉のほか、中間中胚葉 (腎臓を形成)、側板中胚葉 (体壁などを形成)、内胚葉 (腸を形成) が形成される。

胚葉に寄与する共通の前駆体細胞の分布は不明のままであった。また、この共通の前駆体細胞がどういった制御により神経管あるいは中胚葉に分化するののかも不明であった。

2. 体軸幹細胞からの神経管あるいは中胚葉への分化を制御するしくみ

筆者らは、神経板において特異的に発現する *Sox2* 遺伝子の発現の制御機構を出発点として、体幹部の神経板が体節中胚葉と分離されることにより分化することを明らかにした^{6,7}。神経板における *Sox2* 遺伝子の発現は、胚の領域あるいは発生の段階に応じて異なるエンハンサーにより担われている⁸。このうち、N1 エンハンサーおよび N2 エンハンサーは、それぞれ、体幹部および頭部における *Sox2* 遺伝子の発現の開始に関与する。それぞれの発現の制御機構はまったく異なることから、体幹部と頭部とは神経板の発生のしくみが異なることが示唆された^{9,10}。

Sox2 遺伝子の N1 エンハンサーは原条とその周辺のエピプラストにおいて活性化され、発生の進行にともない原条の周辺の領域から離れた細胞では活性が消失する。この活性化の領域は、神経管に分化する細胞と体節中胚葉に分化する細胞とが存在する原条側方エピプラストとほぼ一致する。予想どおり、N1 エンハンサーが活性化された細胞は神経板のみならず、原条を通過して中胚葉の領域へと陥入して体節中胚葉へと分化した。中胚葉領域へと移動し

た細胞では N1 エンハンサーが不活性化される (図 3a)。それでは、*Sox2* 遺伝子の N1 エンハンサーを活性化していた中胚葉に分化する細胞は、神経板の細胞になりうるのだろうか？ その答えは、それよりも以前、1998 年に発表された論文にあった。

1998 年、*Tbx6* ノックアウトマウスが作製されその表現型が報告された¹¹。*Tbx6* 遺伝子は T ボックス型の転写因子をコードし、原条を通過した細胞において発現が開始し、そののち中胚葉において発現が維持される¹²。原条の領域において表層側でのみ活性化される *Sox2* 遺伝子の N1 エンハンサーとは排他的に発現している。*Tbx6* ノックアウトマウスの胚は妊娠 9 日目において顕著な表現型が観察された。正常な胚では胚の正中線上に神経管が形成され、その両側に骨や筋肉へと分化する体節中胚葉が形成されるが、*Tbx6* ノックアウトマウスの胚では体節中胚葉が形成されず、代わりにその場所に異所的な神経管が形成された (図 3b)。このことは、転写因子 *Tbx6* が体節中胚葉となる細胞において神経管への分化を抑制していることを示唆していた。しかしながら、当時はそれ以上の解析はなされなかった。

筆者らは、*Tbx6* の役割を明らかにすることにより、神経板と体節中胚葉とが共通する前駆体細胞から分化することを示し、また、その分化のしくみを解明できると考えた^{7,13}。*Tbx6* ノックアウトマウスの胚では中胚葉の領域へ陥入したのちの細胞においても *Sox2* 遺伝子の N1 エン

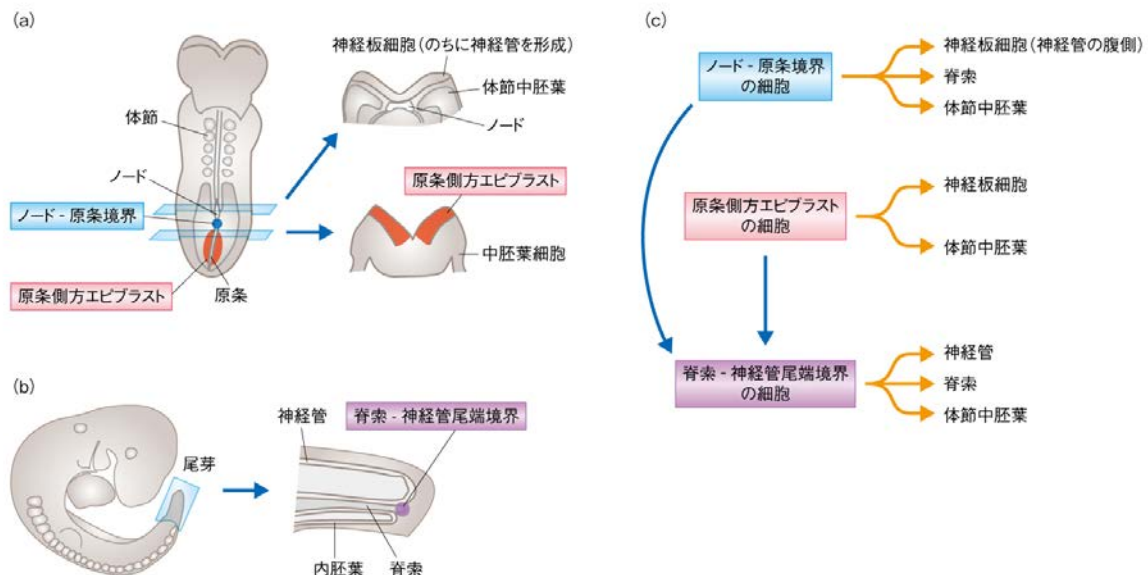


図 2 マウスの胚における原条側方エピプラスト、ノード-原条境界、脊索-神経管尾端境界の位置

(a) 背側からみた妊娠 8 日目の胚とその横断切片。原条の前側 4/5 の側方のエピプラストを原条側方エピプラスト (caudal lateral epiblast)、原条とノードの境目をノード-原条境界 (node-streak border) とよぶ。原条側方エピプラストに存在する細胞は神経板および体節中胚葉へと寄与する。ノード-原条境界の細胞は神経管底板、脊索、体節中胚葉へと寄与する。

(b) 原条側方エピプラストとノード-原条境界の細胞は、のちに形成される尾芽の脊索-神経管尾端境界 (chordoneural hinge) にも局在して、より尾側の神経管、脊索、体節中胚葉へと寄与する。

(c) 原条側方エピプラスト、ノード-原条境界、脊索-神経管尾端境界の細胞系譜。

ハンサーが不活性化されず、ひきつづき活性化状態が維持された。その結果、体節中胚葉となる細胞において *Sox2* 遺伝子が異所的に活性化された。そして、異所的に *Sox2* 遺伝子を発現した細胞は、本来なら体節中胚葉の形成される領域に神経管を形成した。 *Tbx6* ノックアウトマウスの胚においてゲノムから N1 エンハンサーを除くと、中胚葉となる細胞における *Sox2* 遺伝子の異所性の発現が消失し、さらに、神経管が中胚葉の領域において異所的に形成されなくなった (図 3b)。この研究から、 *Tbx6* は N1 エンハンサーを不活性化して *Sox2* 遺伝子の発現を抑制することにより、神経管の形成を抑制していることが示された (図 3a)。そして、N1 エンハンサーの活性化により標識される原条の周辺の領域の細胞が、神経板にも体節中胚葉にもなりうる共通の前駆体細胞である体軸幹細胞であることが示された。

筆者らのノックアウトマウスを用いた研究は、それだけ

で体軸幹細胞の存在を強く証明するものではない。しかしながら、さきに紹介した 1 細胞の細胞系譜の解析の結果とあわせて考えると、原条の周辺の領域に神経管と中胚葉との共通の前駆体細胞である体軸幹細胞の存在することは明らかであろう^{13,14)}。

3. 体軸幹細胞を維持するしくみ

体軸幹細胞は神経板と中胚葉の 2 つの体細胞系列に分化する能力を維持しながら、神経板あるいは中胚葉に分化する細胞を産出することにより体幹部を形成している。この過程において、神経板への分化は *Sox2*、中胚葉への分化は *Tbx6* という 2 つの転写因子によりそれぞれ担われていることが明らかになった。それでは、体軸幹細胞が幹細胞として維持されるしくみはどうなっているのだろうか？

体軸幹細胞を含む原条の周辺の領域では *Sox2* 遺伝子の

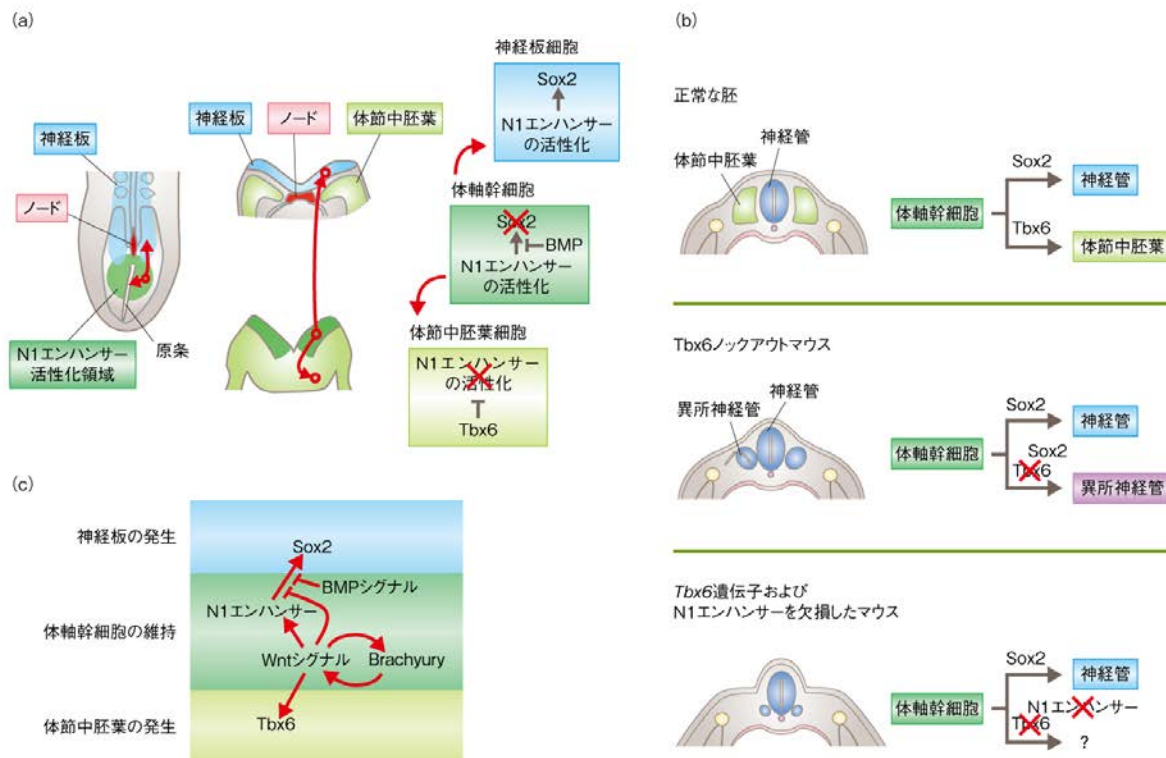


図 3 体軸幹細胞の制御

(a) 体軸幹細胞から神経板および体節中胚葉の細胞への分化の制御。 *Sox2* 遺伝子の N1 エンハンサーは原条側方エピプラストにおいて活性化される。しかしながら、 *Sox2* 遺伝子それ自体の発現は BMP シグナルにより抑制されている。このうち、ノードから分泌される BMP シグナル阻害タンパク質である Chordin および Noggin により BMP シグナルによる抑制から解除された細胞では、 *Sox2* 遺伝子が発現して神経板へと分化する。一方、原条を通過して胚の内側へと移動した細胞では、 *Tbx6* の作用により N1 エンハンサーが不活性化される。

(b) *Tbx6* ノックアウトマウスの胚では、本来は体節中胚葉に分化する領域に異所的に神経管が形成される。さらに *Sox2* 遺伝子の N1 エンハンサーを欠失させた二重変異マウスの胚では、この異所的な神経管の形成がみられなくなる。

(c) Wnt シグナルによる体軸幹細胞の制御。 Wnt シグナルは *Sox2* 遺伝子の N1 エンハンサーを活性化するが、 *Sox2* 遺伝子それ自体の発現は抑制している。また、 *Tbx6* 遺伝子の発現も Wnt シグナルにより制御されている。 Wnt シグナルがなくなると体軸の伸長が停止することから、体軸幹細胞の維持に重要であると考えられる。

N1 エンハンサーが活性化されているが、その大部分の細胞では *Sox2* 遺伝子は発現していない。そして、そのうち一部の細胞は原腸陥入とともに N1 エンハンサーを不活性化して体節中胚葉の細胞へと分化する。なぜ、原条の周辺の細胞は *Sox2* 遺伝子を発現しないのであろうか？ それは、この領域では BMP シグナルの作用により *Sox2* 遺伝子の発現が抑制されているからである^{6,7)} (図 3a)。そして、ノードでは BMP シグナルの阻害タンパク質である Chordin あるいは Noggin が発現しており、その周辺の細胞では BMP シグナルによる抑制が解除されている。BMP シグナルから解放された細胞は *Sox2* 遺伝子を発現して神経板へと分化する (図 3a)。強制発現により原条の領域での BMP シグナルを抑制すると、*Sox2* 遺伝子の発現する領域は本来の発現領域よりも尾側に拡大して、N1 エンハンサーが活性化されている領域と一致した^{6,7)}。また、この胚はより尾側の組織を形成しなくなった。おそらく、体軸幹細胞がすべて神経板の細胞へと分化してしまったからであろう。以上のことから、BMP シグナルは *Sox2* 遺伝子の発現を抑制することにより体軸幹細胞の維持に関与していると考えられる。

また、これまでに報告されている遺伝子変異マウスの表現型から、Wnt シグナルが転写因子 Brachyury とともに体軸幹細胞の維持に関与していることが示唆されている^{13,14)} (図 3c)。原条において発現している Wnt3a および Brachyury は互いの発現を活性化していることが知られている¹⁵⁾。Wnt3a ノックアウトマウスおよび Brachyury ノックアウトマウスの胚においては、原条の周辺の領域において *Sox2* 遺伝子の異所的な発現と *Tbx6* 遺伝子の発現の消失が観察され、前肢より尾側の体幹部が形成されなくなる¹⁶⁻¹⁸⁾。これらの観察から、Wnt-Brachyury シグナル伝達経路の不活性化により体軸幹細胞が維持されず、すべて神経板の細胞へと分化して枯渇してしまったと考えられる。また、*Wnt3a* 遺伝子および *Brachyury* 遺伝子の発現は妊娠 13 日目に消失するが、これは尾部の形成 (伸長) が終了するタイミングとも一致している。*Wnt3a* の発現

の消失と体幹部の形成の終了との関係は、*Wnt3a* 遺伝子の発現の低下したマウスの研究からも示されている¹⁹⁾。*Wnt3a* 遺伝子の発現の低下した *vt* マウスのホモ変異胚では尾部の形成が途中で停止して短尾なマウスが産まれる。また、*vt* マウスと *Wnt3a* ノックアウトマウスとの二重ヘテロマウスの胚では後肢より尾側の組織がいったい形成されない。こういった観察から、Wnt シグナルがあるレベルを下まわると体軸幹細胞が枯渇して体幹部の形成が予定よりも早く停止してしまう。

Wnt3a ノックアウトマウスの胚の表現型から、Wnt シグナルは *Sox2* 遺伝子の発現を抑制することによる体軸幹細胞の維持と *Tbx6* の発現を介した中胚葉への分化を制御していると考えられる。しかしながら、Wnt シグナルは *Sox2* 遺伝子の N1 エンハンサーを活性化するシグナルのひとつである⁶⁾ (図 3c)。したがって、Wnt シグナルは複雑な制御により、体軸幹細胞の維持と 2 つの体細胞系列への分化とのいずれをも制御していると考えられる。現在のところ、Wnt シグナルがどのようにして体軸幹細胞の維持と分化の制御を使い分けているのかはまったくわかっていない。また、体軸幹細胞を維持していると考えられる Wnt シグナルと BMP シグナルとがどのような関係にあるのかも不明であり、今後の研究課題である。

4. 体軸幹細胞から形成される胚の領域

体軸幹細胞から形成されるのは、頭尾軸のすべての神経板あるいは体節中胚葉ではない。このことは、体軸幹細胞の制御にかかわる遺伝子の変異マウスの胚の表現型からも示唆される。*Tbx6* ノックアウトマウスの胚では、体節中胚葉となる領域に異所的に神経管が形成されるが、この表現型がみられるのは第 7 体節より尾側のみである。より吻側では不完全ながらも約 6 つの体節が形成され、筋のマーカ遺伝子である *MyoD* 遺伝子や *Myf5* 遺伝子なども発現する^{7,11)} (図 4)。*Wnt3a* 遺伝子あるいは *Brachyury* 遺伝子に変異をもつマウスの胚において体幹部が形成されなくなることはすでに述べたが、これらの変異マウスの胚

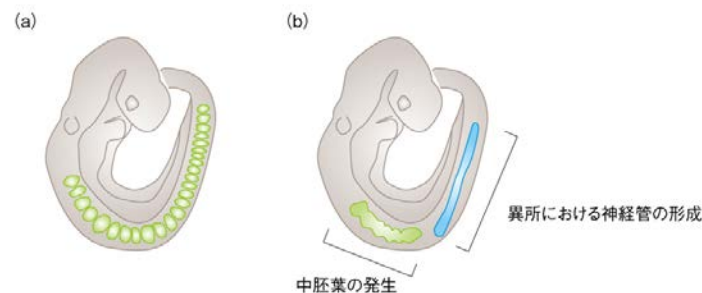


図 4 頭頸部の中胚葉の細胞は体軸幹細胞に依存せずに分化する

- (a) 正常な胚。
 (b) *Tbx6* ノックアウトマウスの胚。最初の 6 体節は中胚葉として形成される (ただし、分節は不完全)。異所的な神経管の形成は頭部より尾側の体幹部でのみ起こる。

においても第 6 体節までの神経板や中胚葉の組織は正常に形成される。したがって、神経板に分化するか体節中胚葉に分化するかという細胞運命の分岐は第 7 体節より尾側でのみ起こり、より吻側の体節中胚葉（将来の頭頸部）はまったく異なる制御により形成されると考えられる（図 4）。

体節中胚葉の発生のしくみが頭頸部と体幹部とで異なることは、それぞれの体節中胚葉が由来する胚の細胞の状態を反映している可能性がある。近年、エピブラストに対応した培養細胞であるエピブラスト幹細胞が着床ののちの胚から樹立された。このエピブラスト幹細胞は妊娠 8 日目よりもまへの胚からは樹立できるが、それ以降の胚からは樹立できない²⁰⁾。また、樹立されたエピブラスト幹細胞は、妊娠 8 日目よりもまへの胚に移植するとさまざまな体細胞系列へと寄与するが、妊娠 8 日目よりあとの胚に移植しても体細胞へは分化しない²⁰⁾。発生の初期にまず頭頸部が分化し、つづいて体幹部が分化することを考えると、おそらく第 6 体節（頭頸部）までの体節中胚葉はエピブラストから直接に分化し、それより尾側の体節中胚葉は体軸幹細胞に由来するであろう。

5. 神経板と体節中胚葉以外の体幹部の組織が形成される機構

体幹部には体軸幹細胞から分化する神経板および体節中胚葉のほかに、側板中胚葉、中間中胚葉、中軸中胚葉、内胚葉の細胞が分化する（図 1）。これらの組織に寄与する体細胞系列が、どういった細胞から、どういった細胞と分離されて分化するのかわかっている。マウスの胚を用いた移植実験では、ノード-原条境界の細胞が神経板腹側、脊索、体節中胚葉へと寄与することが示されていることから、異なるセットの体細胞に分化する幹細胞が存在する可能性がある。

おわりに

高校の生物の教科書には、“原腸胚で生じた 3 種類の胚葉からいろいろな組織が形成される”と記されている。そして、“外胚葉からは神経管と表皮が分化し、中胚葉からは骨や筋肉（体節中胚葉）が分化する”と書かれている。しかしながら、このレビューにおいて紹介した一連の研究により、体幹部の神経管および体節中胚葉は共通の前駆体細胞である体軸幹細胞から分化することが明らかになった。これらの研究成果は、けっして三胚葉そのものを否定するものではない。分化した組織はその位置に応じていずれかの胚葉に分類される。つまり、三胚葉とはあくまで組織の解剖学的な位置の記述であって、細胞運命の分岐ではない。体軸幹細胞という新しい細胞運命の分岐点の発見が、同じ時期に分化する多様な組織の起源を再考するきっかけになることが期待される。

文献

- 1) Cambray, N. & Wilson, V.: Two distinct sources for a population of maturing axial progenitors. *Development*, 134, 2829-2840 (2007)
- 2) Wilson, V., Olivera-Martinez, I. & Storey, K.: Stem cells, signals and vertebrate body axis extension. *Development*, 136, 1591-1604 (2009)
- 3) Brown, J. & Storey, K.: A region of the vertebrate neural plate in which neighbouring cells can adopt neural or epidermal fates. *Curr. Biol.*, 10, 869-872 (2000)
- 4) McGrew, M. J., Sherman, A., Lillico, S. G. et al.: Localised axial progenitor cell populations in the avian tail bud are not committed to a posterior Hox identity. *Development*, 135, 2289-2299 (2008)
- 5) Tzouanacou, E., Wegener, A., Wymeersch, F. et al.: Redefining the progression of lineage segregations during mammalian embryogenesis by clonal analysis. *Dev. Cell*, 17, 365-376 (2009)
- 6) Takemoto, T., Uchikawa, M., Kamachi, Y. et al.: Convergence of Wnt and FGF signals in the genesis of posterior neural plate through activation of the *Sox2* enhancer N-1. *Development*, 133, 297-306 (2006)
- 7) Takemoto, T., Uchikawa, M., Yoshida, M. et al.: *Tbx6*-dependent *Sox2* regulation determines neural or mesodermal fate in axial stem cells. *Nature*, 470, 394-398 (2011)[新着論文レビュー]
- 8) Uchikawa, M., Ishida, Y., Takemoto, T. et al.: Functional analysis of chicken *Sox2* enhancers highlights an array of diverse regulatory elements that are conserved in mammals. *Dev. Cell*, 4, 509-519 (2003)
- 9) Iwafuchi-Doi, M., Yoshida, Y., Onichtchouk, D. et al.: The *Pou5f1/Pou3f*-dependent but *SoxB*-independent regulation of conserved enhancer N2 initiates *Sox2* expression during epiblast to neural plate stages in vertebrates. *Dev. Biol.*, 352, 354-366 (2011)
- 10) Iwafuchi-Doi, M., Matsuda, K., Murakami, K. et al.: Transcriptional regulatory networks in epiblast cells and during anterior neural plate development as modeled in epiblast stem cells. *Development*, 139, 3926-3937 (2012)
- 11) Chapman, D. & Papaioannou, V.: Three neural tubes in mouse embryos with mutations in the T-box gene *Tbx6*. *Nature*, 391, 695-697 (1998)
- 12) Chapman, D., Agulnik, I., Hancock, S. et al.: *Tbx6*, a mouse T-Box gene implicated in paraxial mesoderm formation at gastrulation. *Dev. Biol.*, 180, 534-542 (1996)
- 13) Kondoh, H. & Takemoto, T.: Axial stem cells

deriving both posterior neural and mesodermal tissues during gastrulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 22, 374-380 (2012)

14) Takemoto, T.: Regulation of axial stem cells deriving neural and mesodermal tissues during posterior axial elongation. *in* *New Principles in Developmental Processes* (eds. Kondoh, H. & Kuroiwa, A.). pp.85-96, Springer, Tokyo (2014)

15) Yamaguchi, T., Takada, S., Yoshikawa, Y. et al.: *T* (Brachyury) is a direct target of Wnt3a during paraxial mesoderm specification. *Genes Dev.*, 13, 3185-3190 (1999)

16) Takada, S., Stark, K., Shea, M. et al.: Wnt-3a regulates somite and tailbud formation in the mouse embryo. *Genes Dev.*, 8, 174-189 (1994)

17) Yoshikawa, Y., Fujimori, T., McMahon, A. et al.: Evidence that absence of Wnt-3a signaling promotes neuralization instead of paraxial mesoderm development in the mouse. *Dev. Biol.*, 183, 234-242 (1997)

18) Chesley, P.: Development of the short-tailed mutant

in the mouse mouse. *J. Exp. Zool.*, 70, 429-459 (1935)

19) Greco, T. L., Takada, S., Newhouse M. M. et al.: Analysis of the vestigial tail mutation demonstrates that Wnt-3a gene dosage regulates mouse axial development. *Genes Dev.*, 10, 313-324 (1996)

20) Osorno, R., Tsakiridis, A., Wong, F. et al.: The developmental dismantling of pluripotency is reversed by ectopic Oct4 expression. *Development*, 139, 2288-2298 (2012)

著者プロフィール

竹本 龍也 (Tatsuya Takemoto)

略歴: 2005年 大阪大学大学院理学研究科 修了, 同年 大阪大学大学院生命機能研究科 特任助手を経て, 2013年より徳島大学藤井節郎記念医科学センター 特任助教.

研究テーマ: 脊椎動物の原腸陥入の時期における細胞運命の決定のしくみ.

研究室 URL :

<http://www.tokushima-u.ac.jp/fujii/research/embryology/>