

【第120回生涯教育講座】

胎児科学をめざして

おお たに ひろき
大 谷 浩

キーワード：組織幹細胞，器官形成，組織形成，胎児科学

「京都コレクション」と呼ばれる、数万体のヒトの胚子・胎児からなる世界的コレクション（京都大学大学院先天異常標本解析センター所蔵）がある。故西村秀雄京都大学名誉教授のグループにより蒐集され、このコレクションを対象とした日本人ヒト胚子の正常ならびに異常な発生過程に関する系統的な研究により、西村先生は学士院賞を受賞された。当教室では、この京都コレクションのうち旧島根医科大学に一部移管された標本を観察して、得られた知見に基づいて仮説を立て、実験動物によってそれらの仮説を実証する研究を一貫して続けている。西村先生の門下生であられ、内科研修医であった筆者を出雲の地へ導いてくださった恩師である、故田中修教授がこれらの標本を旧島根医大に移されて以来、これまで30年以上にわたり得られた研究成果を順次学会・誌上にて発表してきた。本誌においても、これまでに本「生涯教育講座」への寄稿の機会をいただき、総説としてご紹介させていただいた^{1,2)}。ご依頼をいただく間隔からすると、おそらく本稿が同講座において当教室の研究をご紹介できる最後の機会になるかと思われる。折しも昨年、別の誌上に、こ

れまでの研究の概要を広範な領域の研究者の方々に紹介させていただく機会を得た³⁾。本稿では、ごく簡潔にまとめたその記事に、本講座における過去の2報の総説以降に得られた知見の解説などを加えて、一見古色蒼然と思われる上記京都コレクションに基づいて展開してきた研究の、現代的な意義についてご紹介させていただく。

これまでの総説^{1,2)}の繰り返しとなるが、以下の研究についてご理解いただくために、まずヒトの胎生期から出生後しばらくまでの正常な発生過程とその異常について簡単に説明させていただく。「生まれた時に存在する異常」と定義される天異常には、口唇裂のように肉眼的にわかる異常と、先天性難聴などのよう顕微鏡レベルの異常により機能が障害されるものがある。これは、胎生期が均一ではなく質の違ういくつかの段階からなることを示している。そして最近、その中でも「組織形成期」と呼ばれる時期が、生後の生活習慣病などの素因に深く関わる可能性が示唆されている^{2,4)}。

胎生期のうち、器官形成期（受精後約3から8週）と呼ばれる時期に大まかな身体の形づくりが起こり、ヒトとしての外形、内部の臓器のおよその形が整う。この時期の障害により、肉眼的な形の異常が生じる。

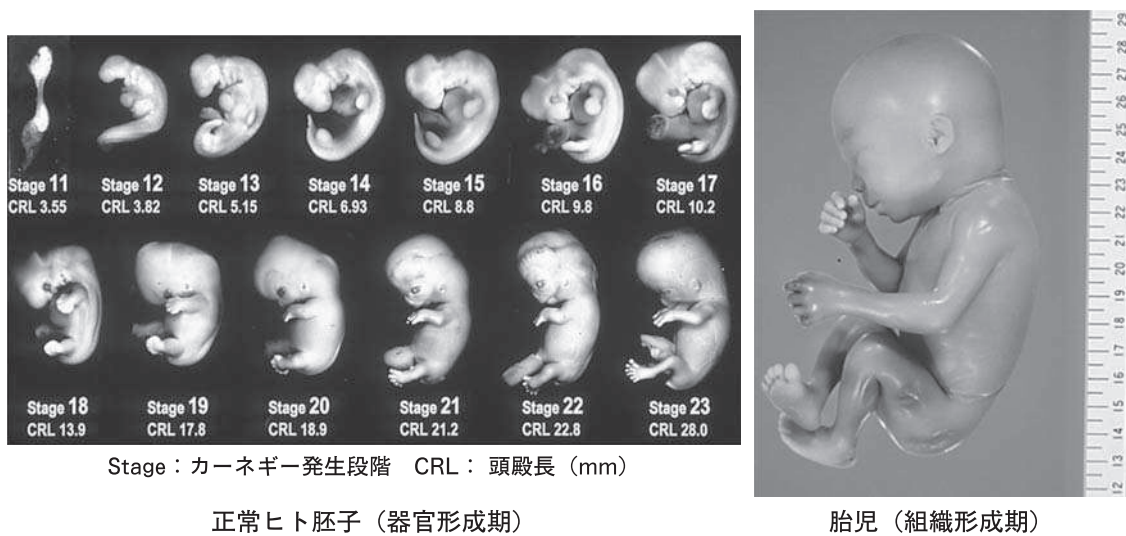
それにつづく組織形成期（受精後約9週から出

Hiroki OTANI

島根大学医学部解剖学講座発生生物学

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部解剖学講座発生生物学



“京都コレクション”

図1 京都コレクションの正常ヒト胚子 (器官形成期) および胎児 (組織形成期)

Stage: Carnegie stage, CRL: 頭殿長 (crown-rump length, mm).

産後数才まで)には、各臓器にその機能に関係する様々な細胞ができて (分化して) 正しく配置され (組織がつくられ), その結果として機能が成熟していく。この時期はふつう胎児期と呼ばれ、身長などの増大のみが強調されがちである (図1)。

しかし、例えば腎臓では、この時期にようやく尿を作る構造・機能的な単位 (ネフロン) ができはじめる。腎臓はネフロンの集まりであり、ネフロンの総数は腎機能の総量に直結・比例する。ところが実は、ヒトでは生まれる前にネフロンの数が決まるため、一生使う腎機能の基本は生まれる前にすでに決まることになる。ネフロンの数は、教科書には片側につき約100万個とあるが、実は1.5倍から3倍以上もの個人差がある⁴⁾。同じ体格のヒトであれば必要な腎機能はほぼ同じと考えられるため、腎臓の大きさの違いは、腎機能の予備能の大きな個人差となる。つまり、同じ生活習慣でも、早く腎不全になる人と腎臓に十分な予備能

を残して天寿を全うする人があり、かつそれが生まれる前にすでに決まっていることになる。京都コレクションの胎児の観察から、腎臓のように芽が出て枝分かれして大きくなってできるような (分岐型の発生をする) 肺、肝臓、膵臓など生命を支える他の臓器の大きさにも、同じ大きさ (頭殿長: 座高に相当) の胎児において2倍以上もの大きな個人差があることが分かった⁴⁾。

ところが現在の医学は、組織形成後の臓器機能を100「%」として、そこからいろいろな理由で障害されて病気を発症するとしており、単位の総数における個人差 (スタートラインの違い) は考えられていない。腎臓、膵臓、肺など分岐型発生をする臓器について、ネフロンなど単位自体ができる機構は急速に分子レベルで解明されつつあるが、その上位の数の調節・決定についてほとんど議論されていない。

しかしこれは驚くべき盲点で、臓器の組織形成の個人差は生活習慣病 (non communicable

diseases: NCD) の素因そのものなのに、臓器全体の機能に直結するユニット数の調節機構はわかっていないということになる。日本人の低出生体重児 (2500 g 未満) の割合は1975年の5.1%から漸増している。実際、島根県の低出生体重児の出生割合は全国3位であり、平均出生体重は全国平均より約30 g 少ないことが報告されている⁵⁾。このように、近年低出生体重児が増加していることの危惧などから、日本でも生活習慣病などの素因が胎生期の環境の影響を受けるという議論 (Developmental Origins of Health and Disease: DOHaD) が盛んになってきた⁶⁾。最近では、低出生体重のみに限らず、胎生期に母体を介して出生後の環境を予測して、胎児がその予想された環境に適応するように身体づくりをするが、実際生まれた後で遭遇する環境とミスマッチが起こり、それが疾病 (NCD) の原因となるという、より広い考え方 (predictive adaptive response: PAR) でとらえられるようになってきている⁷⁾。

しかしそれらの論点は、母体の「低栄養」と児の低出生体重との関係、胎生期の環境への適応と生後の疾病との関係、その機構としての代謝のエピゲノム変化などの、いずれにしても全身的な機構についてであり、病気の現場となる個別の臓器の大きさに、低栄養などの影響を超える大きな個体差があることは考慮されていない。このような全身に及ぶメカニズムの考察のみでは、生命に関わる機能障害を起こす臓器が、ある人では腎臓、別の人では膵臓のように個人により異なることの意味が説明できない。どれかの臓器が他の臓器より早く機能不全となり、その臓器に関わる疾病にかかってしまったのでは、健康寿命を延ばす、いわゆる「ピンピンコロリ」を実現することはできない。つまり、個人による各臓器の予備能の違い

を把握すること、それに応じた生活習慣を心がけることが、疾病 (NCD) の発症を防ぐ (遅らせる) ことにつながると考えられる。さらには組織形成期までの段階で、もし各臓器の予備能を高めることができれば、スタートラインとしての全身の臓器をより疾病になりにくい状態で準備することができるかもしれない。

臓器の大きさに個体差があるのなら、臓器の大きさの間にどのような関係があるのか、また関係があるとしてそれをどう調節しているのか、についても考える必要がある。発生中の臓器間についての数理解析による一連の研究は、別に総説にまとめたので関心のある方はご覧いただきたい⁸⁾。臓器間の発生を「調和」させる機構についても検討した。成体において、高次調節系と呼ばれる神経・免疫・内分泌の各系がネットワークを形成して、全身臓器の機能を精妙に調節していることが明らかになってきた。しかし、これらの系は個別に完成してから互いの関係を構築するのではなくて、ネットワークの形成自体が各系の密接な相互連絡の結晶であり、さらにその作用が、各系のみならず全身の組織発生をも調和させる可能性がある。さらに成人の身体も、実は日々作り替えられている「往く河の流れ」であり、このネットワークは、成人においても全身の組織形成を日々調和させ維持しているのかも知れない。ホルモン、サイトカインなどの体液性の生理活性物質が広範な発生過程に与える影響、ならびに全身の調和のとれた組織の形成と機能の成熟について、その結果としての生後における疾病素因として、より包括的に捉え直す必要がある。

このような仮説に基づいて神経・免疫・内分泌ネットワークの形成過程を検索するため、教室で確立したマウス胚操作法⁹⁾などを用いて、個体レ

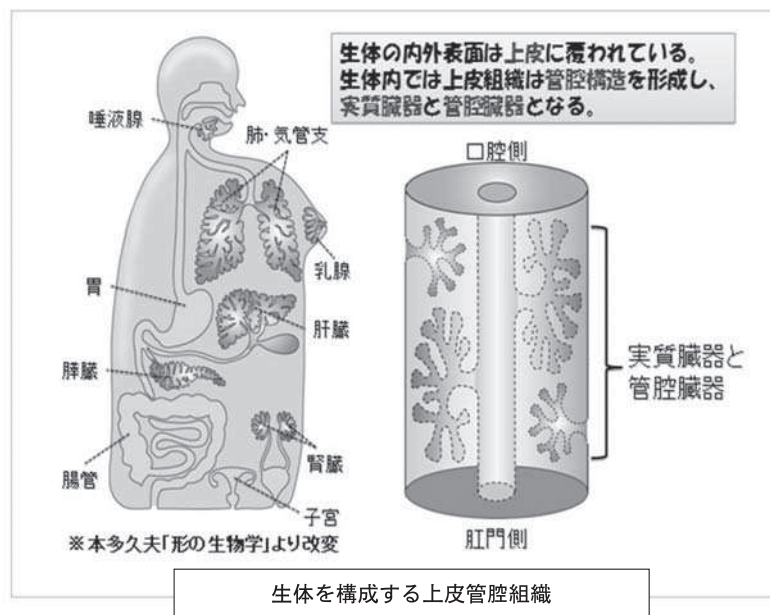


図2 生体を構成する上皮管腔組織

文部科学省科学研究補助金「新学術領域」 「上皮管腔組織の形成・維持と破綻における極性シグナル制御の分子基盤の確立 (上皮管腔組織形成)」ホームページより引用²⁰⁾

ベルでの研究を進めている。たとえば、ホルモンなど生理活性物質を母体の中でマウス胚に投与して、その生理活性物質が臓器の組織形成にどのような影響を与えるか、さらにその臓器の変化が実際に生後の疾病の発症にどのように影響するか、といった実験を進めている。例えば、副腎皮質刺激ホルモンを分泌する下垂体腫瘍由来の細胞株をマウス胚に移植して生着させ、脾臓などの臓器の組織形成への影響を明らかにした¹⁰⁾。現在、これらの細胞を移植されたマウスが出生した後の、各種の疾病の発症を調べている。

一方、我々の身体を単純化すると、円柱の中を口と肛門をつなぐ管(消化管)が貫通して、その管から芽が出て肺や肝臓などの分岐型の発生をす臓器ができると考えられる(図2)。脳と脊髄は、別に背中側に走る縦の溝が落ち込んでできた管(神経管)からできる。これらの管とそれから

分岐する細管の壁は細胞が密着した「上皮組織」によりできている。これらの上皮管腔組織は、我々の身体を作る基本的な構造のひとつであり、したがってそれらの形成過程には何らかの共通の機構がはたらいっているのではないか、一方でそこから異なった臓器ができるわけだから、当然臓器特異的な機構も存在するだろう。

上皮管腔組織の一つである脳の神経細胞が膨大に増える機構として、神経上皮の幹細胞が細胞周期と同期させて核の位置を上下移動させ、神経管の内面にある細胞核のみ分裂させる現象 interkinetic nuclear migration (INM) が知られている(図3)¹¹⁾。神経管の壁をなす神経上皮(神経幹細胞)は、一見重層のように見えるが、実はすべての細胞が長い突起によって脳室内腔面(頂端側)と表皮側(基底側)をつないでいる(「頂底極性」をもっている)「偽」重層上皮であ

ることがわかっている。実はこれが、胎生期に莫大な神経細胞を生み出す重要なメカニズムであることが詳しく研究されている¹¹⁾。限られた脳室表面にある1層の細胞が分裂するのでは、細胞数は脳室表面の面積に制限されてそれ以上増えることができない。しかし、分裂するときだけ脳室表面に現れて、それ以外の細胞周期のものは長い突起の中を通して細胞核を基底側に配置する。しかもそれを細胞周期と同期した位置におけば脳室表面積をふやす必要はなく基底側に厚く核を積み上げるだけでよいことになる。スキーのリフトを等間隔で椅子をつないでいくと、乗り場の面積は同じでも、椅子の数が増えるだけリフトの乗り場と降り場の距離が長くなり、運べるお客さんの数は増える。このとき、距離が長くなっても1回転する速さは変わらないように設定してある、という具合である。このようにして、限られた脳室表面積(乗り場の面積)にもかかわらず、基底側(降り場の方)にどんどん核を積み上げることによって、莫大な数の幹細胞を生み出すことができる。はじめは対称分裂といって分裂のたびに同値の幹細胞が2つできて幹細胞「プール」をふやすだけだが、一定時期からは、2つの娘細胞のうち1つだけが幹細胞として残り、もう一つは脳室表面から離れて、その後神経前駆細胞、神経芽細胞から神経細胞へと分化していく。実際、ヒト胚の神経管の偽重層の層数は、マウス胚の発生段階同時期にあたる神経管の偽重層の層数よりはるかに多い。このことがヒトの脳がマウスよりはるかに多い神経細胞を生み出すメカニズムなのである。

ここで、このようなINMを行う上皮には極めて明確な形態学的な特徴があることが分かる。つまり、偽重層(実は単層円柱)上皮であり、かつ細胞分裂像は内腔表面に限られることである。内

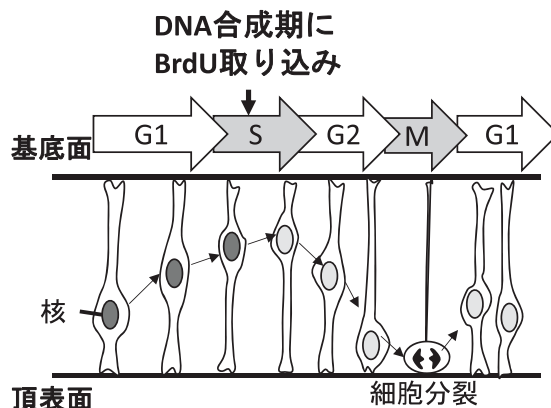


図3 Interkinetic nuclear migration (INM).

上皮はすべて頂表面と基底面をつなぐ突起を持つため「単層」だが、細胞周期に同期して核が頂底軸に沿って移動するため、「偽重層」に見える。もっとも基底側の位置にあるときにDNA合成し、頂表面で細胞分裂する。はじめ分裂軸は頂表面に並行で、娘細胞は2つとも幹細胞となる(対称分裂)が、ある時点から分裂軸が傾き、娘細胞の一方は、幹細胞周期から分化の方向へ離れていく(非対称分裂)。BrdU (5-bromo-2'-deoxyuridine) のような核酸類似体を取り込ませることでS期の細胞を標識して、その後標識された核の位置の分布の変化を経時的にしらべることができる。

腔表面で分裂した(M期)後、基底側に核の位置が移動して、もっとも基底側に移動したところでDNAの複製を行い(S期)、次の細胞分裂へ向けてまた核の位置が頂表面へと移動していく。これまでに脳以外にも、網膜など外胚葉に由来する組織には、このようなINMが働いていることが分かっている¹¹⁾。

ところが、京都コレクションの一部は連続組織標本となっており、筆者がこれを観察すると、消化管など全身の上皮管腔組織で分裂像が内腔表面にのみあることに気づいた。また筆者は、旧島根医大に赴任後走査電子顕微鏡により、ヒト胚の全身臓器を観察していたので、一見重層のように見えるこれらの上皮管腔組織が実は単層円柱上皮である、つまり偽重層上皮であることを知っていた

(図4a,b)。となれば、実はINMは外胚葉由来の上皮だけでなく、全身の上皮管腔組織に普遍的な現象ではないかと仮説をたてて、それを系統的に検証することとした(文部科学省科学研究補助金「新学術領域研究」「上皮管腔組織の形成・維持と破綻における極性シグナル制御の分子基盤の確立(上皮管腔組織形成)」(平成23年度~27年度)の中の計画研究05「器官・組織形成期の発生異常に基づく上皮管腔組織形成障害」)。この一連の研究により、私たちは、京都コレクションの標本の観察に基づいて、マウス胚標本の詳細な観察・計測と数理解析により、全身の上皮管腔組織が、脳と同じ機構で幹細胞を増やしていることを明らかにしてきた。

これまでに、内胚葉由来の腸管の全長^{12,13)}、食道と気管¹⁴⁾、中胚葉由来の尿管(図4c)¹⁵⁾にINMが存在すること、すなわちINMは器官形成期の三胚葉すべてに由来する上皮管腔組織において幹細胞の増殖分化調節機構として普遍的に働いていることを示した。さらにこれらの研究では数理解析法を用いることによって、細胞周期の各期の時間を統計学的に求めることができる。それにより、S期からM期にかけてのG2期は、臓器間などでほぼ一定に保たれているのに対して、M期からS期までのG1/G0期は、臓器間、部位間、発生段階によって違うこと⁸⁾、食道は他の臓器に比べて早期にINMが起こらなくなり重層化すること¹⁴⁾など、INMが臓器、部位、時期特異的に使い分けられていることも明らかになってきた。そして、このINMという幹細胞の増殖分化調節機構が、上皮の頂底極性に基づいておこるため、その極性の乱れとその結果としてのINMの異常が当然のごとくに、INMを行っている時期である「器官形成」の異常、肉眼レベルの形態異常、にもつな

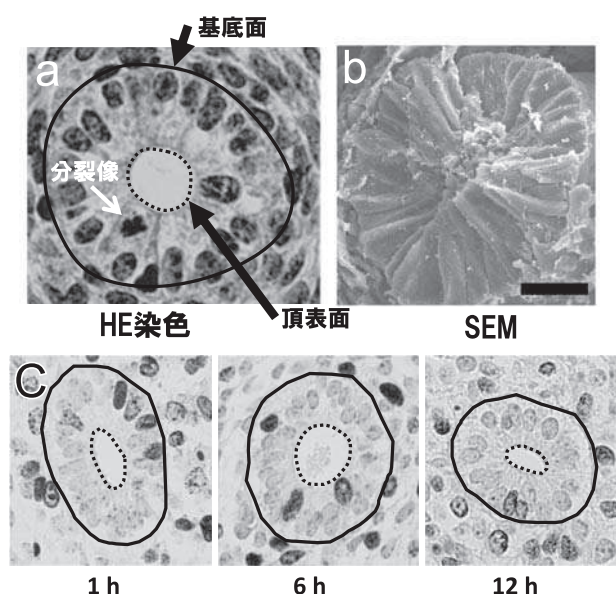


図4 マウス胚の腸管(a,b)ならびに尿管(c)の「偽重層」上皮

母獣にBrdUを腹腔内注射することにより標識されたS期の細胞核が、標識時には基底側にあり(1h)、次第に頂表面へと分布が変化し(6h)、その後また基底側に戻る(12h)ことがわかる。このような分布変化を、多数の核についてしらべて統計解析することにより、臓器・部位・発生時期によって細胞周期が異なるように調節されていることがわかった。a:後腸(HE染色), b:中腸(走査電子顕微鏡, SEM), c:尿管(BrdU免疫染色), スケールバーは50 μ m。

がることも明らかになってきた¹³⁾。

では全身の上皮管腔組織は、何のためにINMを行っているのだろうか。脳においてそうであるように、幹細胞を増やし、かつ分化した細胞を作り分けるメカニズムは、臓器の機能に関わる様々な細胞を生み出す前駆細胞(組織幹細胞)の細胞数を調整に関わると考えるのが、自然ではないだろうか。例えばINMによって増えた上皮幹細胞が、腸管の組織形成において急激に拡大する広大な内面を覆う膨大な数の単層円柱上皮細胞を供給するのでないか。このように、臓器・時期によって幹細胞数を調節する機構として働くとの仮説を立てて、実証実験を進めている。

つまり、大まかな形づくりの時期である器官形成期に、実は次の時期で臓器を作る材料になる組織幹細胞の数を増やす全身共通の機構が存在し、臓器・臓器の部位・時期特異的にはたらいっているというわけである。このようにして、臓器の大きさにおける個体差を生み出す重層的な機構がしだいに明らかになってきている。

生活習慣病は、前世紀に起こった急激な生活環境の変化に対して、生物として進化するにはそれよりはるかに長い時間を要する人体が対応しきれず、また今や寿命が生殖年齢をはるかに超えてしまったため、特に予備能の少ない個人に出現する現代人の業病とも考えられる。その対策として、生活習慣を正すべきことは勿論だが、一方で、個々人の臓器予備能を見極め、組織形成期における予備能の決定機構を明らかにして、さらに積極的に全身臓器の予備能形成の調和のとれた増強を促すことができれば、生活習慣病に対する予防医学の新局面、胎生期からの「先制医療⁶⁾」を切り拓くことが可能かも知れない。現代の生活習慣にあわせた人体改造とでも言えば良いだろうか。

本稿では、大まかな身体の形づくりである「器官形成」と、上記のように器官形成期に用意された組織幹細胞からそれぞれの臓器に特徴的な様々な種類の細胞が分化して、かつそれらが整然と配置された構築を作り上げていく「組織形成」について述べてきた。しかし、器官形成によりヒトとしての形づくりがおこるためには、「原腸形成」と呼ばれる一連の発生現象によって、三胚葉（身体の外を覆う外胚葉、口と肛門をつなぐ消化管およびそこから派生する呼吸器や肝胆膵などの臓器の内表面を覆う内胚葉、外胚葉と内胚葉の間にある骨、筋、血管、結合組織などを生み出す中胚葉）が形成され、かつ我々脊椎動物の身体の「芯」と

なる脊索が形成されることにより、頭尾軸、背腹軸、左右軸による座標軸が決定されなければならない。さらに胚葉の形成が起こるためには、そもそも我々は受精してから卵管を一人旅して子宮にたどり着いて着床し、母体から酸素と栄養を受け取らなければならない。その着床をするためには、一人旅のはじめには細胞分裂で全く同じ細胞を作っていたのに、受精後わずか数回後の分裂により、子宮内膜にくっつくための細胞「栄養膜」と、のちに我々の身体となっていく「胚結節（内細胞塊）」を分けて（分化させ）作り出さなければならない（胚盤胞の形成）。

筆者は、旧島根医大に赴任後、京大をご退職後西村先生が学術顧問となっておられた実験動物中央研究所（川崎市）において、マウス初期胚の培養、胚操作・移植を学んでこれらを用いた実験的な研究を行い¹⁶⁾、米国国立衛生研究所（National Institutes of Health, メリーランド州ベセスダ）に留学中には、カエル胚を用いて Spemann のオーガナイザーによる体軸形成の分子機構について研究してきた¹⁷⁾。これらの研究を通して、受精、受精卵の細胞分裂、胚盤胞の形成、着床、胚葉形成と体軸の決定、そして器官形成から組織形成へと、すべてのステップで「正常」に発生するために、我々は実に多くの壁を乗り越える必要があることを実感してきた。

生まれた後、これだけ安全で衛生的な現在の日本においてさえ、大小さまざまな病気やケガ、事故などを避けることはできない。そこで我々は、持って生まれた遺伝情報を開陳して、一期一会の環境と相互作用させながら、日々、時々刻々と生きている。実は、当然ながらこのような遺伝と環境の相互作用は、受精以前の精子、卵子の形成から胎生期、さらに生後の組織形成の終了までにつ

いても、本質的に全く同様に日々粛々と起こっている。さらにヒトとして一応の成熟をみるまでの中途の段階であるため、維持をしている成熟期に比べて、いずれの発生段階においてもなんらかの障害が、結果としての「正常な」成熟に一層影響を及ぼしやすいことは想像に難くない。

受精卵のおよそ半数にはなんらかの染色体異常があるとする成書もあり、それらを含めた遺伝因子や環境因子の作用により異常を持った胚子、胎児の多くは出生に至らず自然流産してしまう¹⁸⁾。あるいは着床前を含む出生前診断により異常がみつき、選別・人工妊娠中絶される場合もある。出生に至っても、生後検診などにより小さな先天異常がはじめて見つかることも多く、先天異常の頻度は人口の数%に及ぶと考えられる¹⁸⁾。さらに、本稿で述べてきたように、いわゆる先天異常（生まれたときに存在する異常）としては現在認識されていないが、組織形成終了後、臓器の構造機能的なユニットの総数（臓器の予備能を含めた機能の総量）が少ないため、出生時は「五体満足」であっても、壮年期以降に、個人により異なる予備能の少ない臓器の機能障害（生活習慣病：NCD）が生じることはむしろ普遍的な現象とも言えよう。このように生涯を見通すと、「障害」は、現れ方

に違いはあれすべてのヒトに出生前から出生後の生涯を通して起こる、生命の本質的な一面であるとも考えられる。したがって、生涯を通じて、どのような時期におこるどのような「障害」も「生のあらわれ」であって、等しく差別されてはならない。

内科、小児科、産科はあるが、受精前から始まり生後死に至るまでの生命機能の土台作りとして位置づけられた、胚子・胎児自体の総合医学としての「胎児科学 embryiatrics」は確立していない。しかし、胎生期は上に述べたように、実は人生のスタートライン作りの極めて重要な時期である。西村先生には「奇形を究める胎児科学」というご高著があるが¹⁹⁾、先天異常学の展開と社会的な意義付けの契機となったサリドマイド事件など時代的要請もあり、「奇形を究める」との視点から主に器官形成期について著されている。筆者の在任期間も残すところは少なくなってきたが、少しでも研究を進めて、器官形成期から胎児期、組織形成期へと、さらにそれ以前の受精後、胚葉形成を含めた胎生期を、一貫した人生の基盤づくりとして位置づけて展開する端緒をつけることができればと祈念している。

参 考 文 献

- 1) 大谷 浩, 生活習慣病の素因としての全身臓器の組織形成の解析 —臓器の組織形成と疾病素因—. 島根医学 28: 266-274, 2008
- 2) 大谷 浩, 上皮管腔組織の器官形成と組織形成の解析. 島根医学 33: 170-179, 2013
- 3) 大谷 浩, 「胎児科学」をめざして. 日本学術会議中国・四国地区ニュース, 48: 6-8, 2017
- 4) Otani H, Udagawa J, Hatta T, Kagohashi Y, Hashimoto R, Matsumoto A, Satow F, Nimura M: Individual variation in organ histogenesis as a causative factor in the developmental origins of health and disease: Unnoticed congenital anomalies? *Congenit Anom* 50: 205-211, 2010
- 5) 中谷陽子, 長島玲子, 籠橋有紀子, 勝部愛子, 大谷浩, 島根県の妊娠初期における妊婦の栄養摂取状況 第1報 —分娩歴による比較—. 島根県立大出雲キャンパス紀要 13: 91-98, 2018
- 6) 井村裕夫: 健康長寿のための医学, 岩波新書1588, 岩

波書店, 2016

- 7) Bateson P, Gluckman P, & Hanson M: The biology of developmental plasticity and the predictive adaptive response hypothesis. *J Physiol* 592: 2357-68, 2014
- 8) Otani H, Udagawa J, Naito K: Statistical analyses in trials for the comprehensive understanding of organogenesis and histogenesis in humans and mice. *J Biochem* 159: 553-561, 2016
- 9) Yamada M, Hatta T, Otani H. Mouse exo utero development system: protocol and troubleshooting. *Congenit Anom* 48: 183-7, 2008
- 10) Kawamoto M, Udagawa J, Hashimoto R, Matsumoto A, Yamada M, Nimura M, Otani H: Adrenocorticotrophic tumor cells transplanted into mouse embryos affect pancreatic histogenesis. *Congenit Anom* 51: 62-69, 2011
- 11) Miyata, T., Okamoto, M., Shinoda, T., Kawaguchi, A. Interkinetic nuclear migration generates and opposes ventricular-zone crowding: insight into tissue mechanics. *Front. Cell Neurosci.* 8, 473, doi: 10.3389/fncel.2014.00473. eCollection 2014., 2015
- 12) Yamada M, Udagawa J, Hashimoto R, Matsumoto A, Hatta T, Otani H: Interkinetic nuclear migration during early development of midgut and ureteric epithelia. *Anat Sci Int* 88: 31-37, 2013
- 13) Nitta T, Ogawa N, Getachew D, Matsumoto A, Udagawa J, Otani H: Spatiotemporal difference in the mode of interkinetic nuclear migration in the mouse embryonic intestinal epithelium. *Shimane J Med Sci* 33: 79-85, 2017
- 14) Kaneda R, Saeki Y, Getachew D, Matsumoto A, Furuya M, Ogawa N, Motoya T, Rafiq AM, Jahan E, Udagawa J, Hashimoto R, Otani H: Interkinetic nuclear migration in the tracheal and esophageal epithelia of the mouse embryo: Possible implications for tracheo-esophageal anomalies. *Congenit Anom* 58: 62-70, 2018
- 15) Motoya T, Ogawa N, Nitta T, Rafiq AM, Jahan E, Furuya M, Matsumoto A, Udagawa J, Otani H: Interkinetic nuclear migration in the mouse embryonic ureteric epithelium: Possible implication for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Congenit Anom* 56: 127-134, 2016
- 16) Otani H, Tanaka O, Tatewaki R, Naora O, Yoneyama T: Diabetic environment and genetic predisposition as causes of congenital malformations in NOD mouse embryos. *Diabetes* 40: 1245-1250, 1991
- 17) Taira M, Otani H, Saint-Jeannet J-P, Dawid IB: Role of the LIM class homeodomain protein Xlim-1 in neural and muscle induction by the Spemann organizer in *Xenopus*. *Nature* 372: 677-679, 1994
- 18) O'Rahilly R, Müller F: Human embryology & teratology. 3rd edition. Wiley-Liss, 2001.
- 19) 西村秀雄: 奇形を究める胎児科学—環境化学物質とのかかわりあいと予防, 雄鶏社, 1976
- 20) 文部科学省科学研究補助金「新学術領域研究」 「上皮管腔組織の形成・維持と破綻における極性シグナル制御の分子基盤の確立 (上皮管腔組織形成)」 (平成23年度～27年度) ホームページ, 領域の概要, <http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/tubulology/overview.html>