

令和 2 年 5 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05141

研究課題名(和文) Wntシグナルの多機能性を支える分子基盤の解明

研究課題名(英文) Clarification of Molecular Basis underlying the multi functionality of Wnt signaling

研究代表者

石谷 太 (Ishitani, Tohru)

群馬大学・生体調節研究所・教授

研究者番号：40448428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：Wntシグナルは、多機能なシグナル経路であり、状況に応じて細胞に対して増殖、分化、死等の質的に異なる運命を選択的に誘導し、体を構成するほぼ全ての組織の構築を支える。本研究では、このようなWntシグナルの多様な機能を支える分子基盤を探索・解析した。まず、ゼブラフィッシュ胚イメージング解析により、胚発生においてWntシグナルを正常に伝達できない異常細胞が突発的に生じると、それらが正常隣接細胞にカドヘリンを介して感知され、細胞死を誘導されることを発見した。また、この制御が確実な胚発生実行に必須であることも突き止めた。一方で、共同研究により、Wntシグナルの多機能性を支える新規因子を複数発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動物がわずかな数の情報伝達システム(シグナル伝達経路)しか備えていないにも関わらず、複雑な動物発生を成し遂げることを可能にする原理の一端が明らかになった。また、動物の胚発生過程で、頻りにプログラムエラーが起きることや、そのエラーを修復する機構が存在することで確実な発生が成し遂げられることを突き止めた。

研究成果の概要(英文)：Wnt signaling has multi-functionality and controls cell proliferation, differentiation, and death in a context-dependent manner. In this study, we explored and analyzed the molecular basis underlying the Wnt signaling multi-functionality. First, we discovered that abnormal cells with defective Wnt signaling are sensed and then killed by neighboring normal cells, by using zebrafish imaging analyses. We also found that this abnormal cell killing is essential for robust embryogenesis. Second, by collaboration, we identified new regulators supporting the Wnt signaling multi-functionality.

研究分野：シグナル伝達

キーワード：Wntシグナル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Wnt シグナルは、多機能なシグナル伝達経路である。このシグナルは状況に応じて細胞に対して未分化維持、増殖、分化、成熟、生存、死等の質的に異なる運命を選択的に誘導し、私たちの体を構成するほぼ全ての組織の構築と恒常性維持を支える。一方で Wnt シグナルは、腫瘍細胞の未分化性や増殖、生存を正に制御することで、がんの発症や悪性化にも関わる。しかし、Wnt シグナルがどのようなメカニズムによって質的に異なる細胞運命を状況ごとに選択的に誘導することが出来るのか、については未解明である。

### 2. 研究の目的

本研究では、Wnt シグナルの選択的な細胞運命誘導のメカニズムを解明し、これにより Wnt シグナルの多機能性を支える分子基盤を理解する。また、腫瘍細胞の増殖を支える Wnt シグナル制御因子と、その活性阻害化合物の探索を行い、がん治療への貢献を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) Wnt シグナルの選択的な細胞運命誘導のメカニズムの解明にあたっては、モデル動物を用いたイメージング解析と培養細胞系を用いた生化学解析を行う。特に、モデル動物としては、イメージング解析に適した小型魚類ゼブラフィッシュを活用する。ゼブラフィッシュにおいて Wnt シグナルを可視化するとともに、同時に細胞死など細胞運命制御を可視化し、Wnt シグナル動態と細胞運命決定の同時解析を行う。また、ゼブラフィッシュの少数細胞を FACS で分取してオミクス解析する技術を開発し、Wnt シグナルにより運命決定を行う細胞の内部における分子レベルの変化を網羅的に解析する。

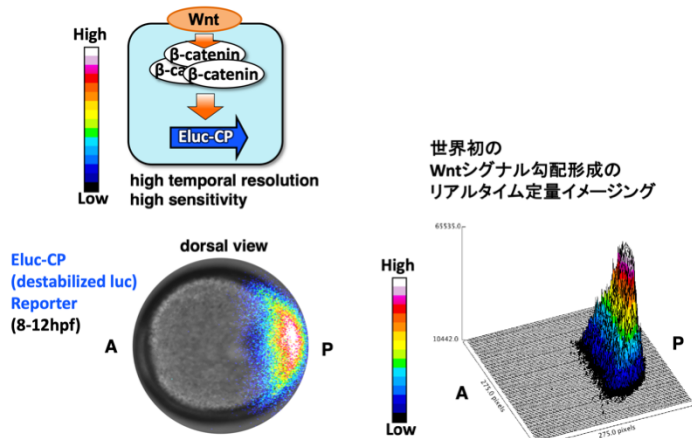
(2) 腫瘍細胞の増殖を支える Wnt シグナル制御因子の同定は、ゼブラフィッシュ発生において Wnt シグナルによる増殖促進を支える因子群を同定し、それらがヒトがん細胞の増殖にも関わるかをヒトがん培養細胞解析やデータベース解析により明らかにする。それらの因子について活性阻害化合物の探索を行う。

### 4. 研究成果

(1) Wnt シグナルの多機能性及び、選択的な細胞運命制御について、現時点までの知見と今後の課題をまとめ、英文総説として発表した (Journal of Biochemistry 2017)。

### (2) Wnt シグナルの多機能性を解析するためのツール作製

Wnt シグナルという単一のシグナルに多機能性を与える機構を推測したとき、一つのアイデアとして「Wnt シグナルの強度の違いが細胞に異なる効果を与える可能性」が考えられる。そこで、生体内において Wnt シグナルの動態をリアルタイムかつ定量的に検出する系を構築した。これまでに様々なモデル動物において Wnt シグナルの活動を可視化する試みがなされてきており、特に、我々が以前に報告した GFP を用いた Wnt シグナルレポーターゼブラフィッシュ (Dev Biol 2012) は、最も優れた *in vivo* Wnt シグナル可視化系の一つとして世界的に評価を受けている。しかし、GFP などの蛍光プローブをレポーターとして可視化した場合、シグナルの強さとレポーターの強度が比例しないことや、弱いシグナルを検出できないこと、そのタンパク質安定性故にシグナルが OFF になっても蛍光タンパク質が光り続けてあたかもシグナルが活性化し続けているように見えてしまうことなどの問題があった。このような時間分解能や感度の問題を解決する新たなプローブとして Eluc-CP を作製した。Eluc-CP は TOYOBO 社が販売しているブラジル産ヒカリコメツキムシ由来の発光酵素 Eluc に複数のタンパク質分解配列をつけたものである。この Eluc-CP を使った Wnt レポーターをゼブラフィッシュに組み込み、発光基質ルシフェリン存在下で発光顕微鏡を用いて観察すると、Wnt シグナルが活性化した細胞を化学発光により検出できる。この Eluc-CP による発光は、その強度が Wnt シグナルの強さと比例し、弱い Wnt シグナルも検出可能であり、かつ、Wnt シグナル入力後すぐに活性化してシグナル OFF の 15 分後には消える。このように高い時間分解能と感度を有しており、*in vivo* での Wnt シグナルの時空間動態を定量的に把握できるようになった (右図; Akieda et al., Nature Commun 2019)。また、細胞運命を可視化すべく、ゼブラフィッシュ胚においてアポトーシスや細胞形態変化などをライブイメージングする系も構築した (Akieda et al., Nature Commun 2019)。

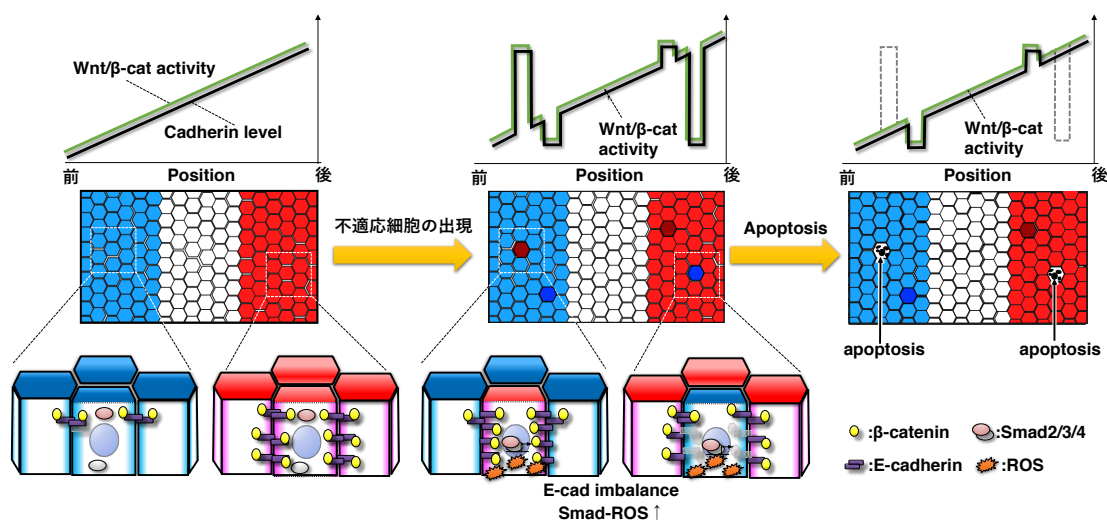


### (3) 異常な Wnt シグナル活性を持つ細胞は隣接細胞との相互作用を経て細胞死を起こす

続いて、上述の Wnt シグナルレポーターを用いて、細胞運命制御と Wnt シグナル強度の関連を解析した。Wnt シグナルは、形成

途上あるいは再生途上の組織において活性勾配を形成し、これにより、連続した細胞集団にそのシグナル強度依存的に異なる細胞運命を誘導し、組織パターンを作り出す。例えば、哺乳類を含む脊椎動物初期胚の前後パターンの形成においては、胚後方組織から Wnt 分子が分泌され、組織後方 (Posterior、図では P) に位置する細胞では高濃度の Wnt 分子により Wnt シグナルが強く活性化され、一方で、前方 (Anterior、図では A) に位置する細胞では Wnt 濃度が低いために Wnt シグナルが活性化されない。結果として組織の前後軸方向に沿って Wnt シグナル活性勾配が形成され、この勾配に沿って各細胞が自身の位置情報を把握し、その位置に作られるべき細胞 (例えば前方では終脳の前駆細胞、後方では脊髄の前駆細胞など) へと分化する。これにより初期胚の前後パターンが作り上げられる。同様の Wnt シグナル活性勾配は、形態形成途上の脳、脊髄、肺、心臓、肝臓、腎臓など種々の組織で形成され、それぞれの組織にパターンを与えるだけでなく、再生や細胞のターンオーバーが起こる成体組織 (肝臓や腸上皮など) でも形成され、組織の構造と機能を維持する。我々は、ゼブラフィッシュ初期胚における前後パターン形成における Wnt シグナル動態を、上述の Wnt シグナルレポーターを用いて詳細に解析した。その結果、正常発生する胚において、Wnt シグナル活性が異常な細胞が出現 (Wnt シグナルが高い後方組織にシグナルが極端に低い細胞が出現、あるいはシグナルが低い前方組織にシグナルが極端に高い細胞が出現) することを発見した。これらの細胞は、胚によって数や出現場所がランダムであったことから、発生過程においてアクシデントとして生じたノイズ細胞と考えられた (下図中央)。しかし、このようなノイズ細胞が生存増殖すると発生異常が生じやすくなる。このため、このようなノイズ細胞の活動は抑制されるべきである。興味深いことに、我々は、Wnt シグナル可視化系と細胞運命可視化系を併用した解析により、このようなノイズ細胞が細胞死を起こし、結果、正常発生に悪い影響を及ぼさないことを発見した (下図右)。

続いて我々は、ノイズ細胞が細胞死を起こすメカニズムを解析した。RNA-seq とイメージングを組み合わせた解析により、ノイズ細胞と隣接正常細胞の細胞接着分子 Cadherin を介した相互作用と、ノイズ細胞内での Smad シグナル、活性酸素 ROS の活性化が関わることがわかった。具体的には、胚では Wnt シグナルが Cadherin を細胞膜で安定化し、Wnt シグナル活性勾配と関連した Cadherin 量勾配が胚前後軸に沿って形成されること (下図左)、内的・外的攪乱により生じたノイズ細胞では Cadherin 量が変化し、周辺正常細胞とのコミュニケーションを経てノイズ細胞における Cadherin 量異常が感知され、結果としてノイズ細胞において Smad の活性化とそれに伴う活性酸素 (ROS) の過剰産生が起き (下図中央)、最終的にノイズ細胞がアポトーシスを起こして組織から除去されて Wnt シグナル活性勾配が正常に回復すること (下図右) を明らかにした。また、ROS の産生を人為的に抑えてノイズ細胞の排除を強制的に抑制したところ、生理的に生じたノイズ細胞がゼブラフィッシュ胚に蓄積し、組織パターンの乱れ (後方に形成されるべき脊髄の前駆細胞が脳の形成される前方組織に生じるなど) や腫瘍様細胞塊の形成が起きた。このように、胚発生過程では細胞集団内において他と大きく外れた Wnt シグナル活性を持つ異常細胞が生じた場合、細胞間コミュニケーションを介して異常細胞の選択的な細胞死が起こることを発見した (Akieda et al., Nature Commun 2019)。



興味深いことに、今回の研究によって、Wnt シグナル異常細胞の排除制御因子として、Smad と E-cadherin が見つかった。Wnt シグナルの異常活性化は、大腸がん患者の 80% で起きており、また、Smad と E-cadherin はがん抑制遺伝子としても知られる。加えて、生体の腸でも Wnt シグナル勾配が存在している。これらのことを合わせると、成体の腸において Wnt シグナル異常細胞が生じた場合も、同様のメカニズムによって細胞死による排除が起き、これががんの発生が予防しており、一方で、大腸がんの患者では Smad などのがん抑制遺伝子の機能低下に伴って異常細胞の細胞死誘導活性が落ちて、Wnt シグナル異常細胞が生き残って増殖して腫瘍が形成された、と推測できる。今後、この可能性を検討していく必要があるだろう。

- (4) Wnt シグナル制御因子に注目した腫瘍細胞制御：モデル動物を用いた解析により同定された Wnt シグナル制御因子群について、それらがヒトがん細胞の増殖にも関わるかをヒトがん培養細胞解析やデータベース解析により解析した。まず、海外との共同研究により、我々が以前に同定した Wnt シグナル制御因子が肝がんの発生に関わることを発見した (Kim et al., JCI 2017)。また、Wnt シグナルを制御しゼブラフィッシュ細胞の増殖を促進するキナーゼに注目した解析を行い、これが大腸がん細胞の増殖生存をせいに制御することを明らかにし、また、その特異的阻害剤の開発も進めた。
- (5) 共同研究による Wnt シグナル解析：共同研究により、脊椎動物の背腹境界を分ける Wnt シグナル制御機構 (Abe et al., Cell Rep 2019) や、生殖細胞発生における新たな Wnt シグナル制御機構 (Cho et al., BBA 2017)、尾部伸長における Wnt シグナル制御 (Oginuma et al., Nature in press) など、Wnt シグナルの多機能性を支える新たなメカニズムを複数発見した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kasem Kulkeaw Tomoko Inoue Tohru Ishitani Yoichi Nakanishi Leonard I. Zon Daisuke Sugiyama	4. 巻 180
2. 論文標題 Purification of zebrafish erythrocytes as a means of identifying a novel regulator of haematopoiesis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Br J Haematol.	6. 最初と最後の頁 420-431
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bjh.15048	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Cho SJ, Cha BS, Kwon OS, Lim J, Shin DM, Han DW, Ishitani T, Jho EH, Fornace AJ, Cha HJ.	4. 巻 1863
2. 論文標題 Wip1 directly dephosphorylates NLK and increases Wnt activity during germ cell development.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta.	6. 最初と最後の頁 1013-1022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbadis.2017.01.028.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Masuda T, Ishitani T.	4. 巻 161
2. 論文標題 Context-dependent regulation of the $\beta$ -catenin transcriptional complex supports diverse functions of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Biochem.	6. 最初と最後の頁 9-17
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvw072.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kim W, Khan SK, Gvozdenovic-Jeremic J, Kim Y, Dahlman J, Kim H, Park O, Ishitani T, Jho EH, Gao B, Yang Y.	4. 巻 127
2. 論文標題 Hippo signaling interactions with Wnt/ $\beta$ -catenin and Notch signaling repress liver tumorigenesis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 137-152
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/JCI88486.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Akieda Y, Ogamino S, Furuie H, Ishitani S, Akiyoshi R, Nogami J, Masuda T, Shimizu N, Ohkawa Y, Ishitani T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning in the zebrafish embryo.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Commun.	6. 最初と最後の頁 4710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-12609-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe K, Shimada A, Tayama S, Nishikawa H, Kaneko T, Tsuda S, Karaiwa A, Matsui T, Ishitani T, Takeda H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Horizontal Boundary Cells, a Special Group of Somitic Cells, Play Crucial Roles in the Formation of Dorsoventral Compartments in Teleost Somite.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep	6. 最初と最後の頁 928-939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.03.068.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Y, Shimizu Y, Shimizu N, Ishitani T, Ohshima T.	4. 巻 526
2. 論文標題 Involvement of sonic hedgehog and notch signaling in regenerative neurogenesis in adult zebrafish optic tectum after stab injury.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Comp Neurol.	6. 最初と最後の頁 2360-2372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24489.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 18件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 石谷 太
2. 発表標題 ゼブラフィッシュ可視化解析により見えてきた、発生ロバストネスを支える細胞競合を介したシグナル補正機構
3. 学会等名 第70回細胞生物学会・第51回日本発生生物学会 合同大会 NBRP サテライトワークショップ (招待講演) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Juqi Zou, Satoshi Anai, Takamasa Masuda, Satoshi Ota, Tohru Ishitani
2. 発表標題 NF B controls dorsal-ventral patterning of vertebrate embryos through negative regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling
3. 学会等名 第70回細胞生物学会・第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shohei Ogamino, Yuki Akieda, Jumpei Nogami, Yasuyuki Ohkawa, Tohru Ishitani
2. 発表標題 Smad signaling and ROS are involved in the “noise-cancelling system” of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling.
3. 学会等名 第70回細胞生物学会・第51回日本発生生物学会 合同大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Apoptotic elimination of unfit cells shapes up the Wnt/ $\beta$ -catenin morphogen gradient.
3. 学会等名 International Zebrafish Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Apoptotic elimination of unfit cells shapes up the Wnt/ $\beta$ -catenin morphogen gradient.
3. 学会等名 Nothobranchius symposium. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石谷 太
2. 発表標題 魚で解き明かす、未知のがん初期発生機構と生体防御システム
3. 学会等名 第13回Basic Urology Research Seminar (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石谷 太
2. 発表標題 ノイズキャンセリングシステム：動物組織の正確なパターン形成を支える、細胞死を介したシグナルノイズ除去
3. 学会等名 【第91回日本生化学会大会】シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石谷 太
2. 発表標題 ゼブラフィッシュin vivoイメージングにより明らかになる、がん初期発生におけるがん原細胞の未知の挙動と変異蓄積の新たな意義
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki Akieda, Shohei Ogamino, Hironobu Furuie, Shizuka Ishitani, Ryutaro Akiyoshi, Jumpei Nogami, Yasuyuki Ohkawa, and Tohru Ishitani
2. 発表標題 Apoptotic elimination of unfit cells corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning
3. 学会等名 IMCR Young Researcher Development Program (招待講演)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 石谷 太
2. 発表標題 細胞競合が支える、正確なモルフォゲン勾配形成とロバストな組織パターンニング
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 穠枝 佑紀、小神野 翔平、古家 博信、石谷 閑、石谷 太
2. 発表標題 細胞競合を介した不適応細胞の除去は正確なWntシグナル勾配とロバストなパターンの形成に必須である
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Juqi Zou, Satoshi Anai, Satoshi Ota, Masayuki Oginuma, Tohru Ishitani
2. 発表標題 NF B controls dorsal-ventral patterning of vertebrate embryos through negative regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 穠枝 佑紀
2. 発表標題 組織の正確なパターン形成を支える、細胞競合を介したWntシグナル勾配修復機構
3. 学会等名 Wnt研究会 2018-2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Juqi Zou, Satoshi Anai, Satoshi Ota, Masayuki Oginuma, Tohru Ishitani
2. 発表標題 Rel/NF- B restricts dorsal organizer formation via suppression of Wnt/ -catenin signaling in zebrafish
3. 学会等名 International Zebrafish Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Akieda, Shohei Ogamino, Tohru Ishitani
2. 発表標題 Cell competition corrects noisy Wnt morphogen-gradient to achieve robust patterning
3. 学会等名 Gordon Research Conference Wnt signaling (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Defective cell sensing and elimination system utilizing Wnt morphogen-gradient
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Cell competition corrects noisy Wnt morphogen gradients to achieve robust patterning
3. 学会等名 研究所ネットワークシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Zebrafish imaging analyses reveal the roles of cell competition in healthy body construction and cancer prevention
3. 学会等名 第78回日本癌学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Akieda, Shohei Ogamino, Tohru Ishitani
2. 発表標題 Cell competition corrects noisy Wnt morphogen-gradient to achieve robust patterning
3. 学会等名 第71回日本細胞生物学会大会（日本蛋白質科学会合同大会）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Akieda, Shohei Ogamino, Tohru Ishitani
2. 発表標題 “Morphogen gradient-mediated cell quality control (CQC) system” contributes to healthy body construction.
3. 学会等名 小型魚類研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Akieda, Shohei Ogamino, Tohru Ishitani
2. 発表標題 Cell competition corrects noisy Wnt morphogen-gradient to achieve robust patterning
3. 学会等名 National Tsing Hua University-Osaka University International Student Symposium 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 穠枝 佑紀、原岡 由喜也、小神野 翔平、石谷 太
2. 発表標題 ゼブラフィッシュイメーシングで見えてきた細胞競合の新たな機能と制御
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Cell competition supports robustness of embryonic patterning: a new system correcting distortion of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling activity gradient
3. 学会等名 the 50th annual meeting of Japanese Society of Developmental Biologists (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 The noise-cancelling system supporting precise Wnt/ $\beta$ -catenin signaling-mediated vertebrate tissue patterning.
3. 学会等名 3st International Symposium on Cell Competition, Cell Competition in Development and Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小神野翔平, 穠枝佑紀, 野上順平, 大川恭行, 石谷太
2. 発表標題 動物組織の前後軸パターンニングを支えるWnt シグナルノイズキャンセリングシステムの分子実体の解析
3. 学会等名 Conbio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 The noise-cancelling system supporting precise Wnt/ $\beta$ -catenin signaling-mediated vertebrate tissue patterning.
3. 学会等名 Conbio2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 The noise-cancelling system supporting precise Wnt/ $\beta$ -catenin signaling-mediated vertebrate tissue patterning.
3. 学会等名 International Symposium: Cell competition in Development and Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石谷 太
2. 発表標題 シグナル可視化解析から明らかになる、新たな組織構築システム
3. 学会等名 神戸大学医学部セミナー (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古家 博信, 石谷 太
2. 発表標題 発生ロバストネスを支えるWnt/ $\beta$ -cateninシグナルの活性パターンの補正システム
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yuki Akieda, Tohru Ishitani
2. 発表標題 Apoptosis-mediated elimination of "Wnt/ $\beta$ -catenin signaling noise" supports precise embryonic patterning
3. 学会等名 The 26th Hot Spring Harbor International Symposium - Trans-Omics: New Approaches in Biology and Medicine (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Cell competition corrects distortion of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling activity gradient in vertebrate embryonic patterning
3. 学会等名 International Symposium Cell competition, apoptosis, cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Apoptotic elimination of cells lacking the harmony of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling.
3. 学会等名 発生生物学会 秋季シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Immune cell-independent defense system against Wnt signaling-hyperactivation in animal tissues.
3. 学会等名 ZDM9 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tohru Ishitani
2. 発表標題 Cells with unfit levels of $\beta$ -catenin are actively eliminated from animal tissues to make certain of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling-mediated morphogenesis.
3. 学会等名 the 7th Asia Oceania Zebrafish Meeting (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yuki Akieda, Hironobu Furuie, Tohru Ishitani
2. 発表標題 Unfit cells with abnormal levels of $\beta$ -catenin are actively eliminated from animal tissues to make certain of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling-mediated morphogenesis.
3. 学会等名 EMBO conference Wnt meeting 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 石谷 太
2. 発表標題 動物のからだを作り維持する、形態形成シグナルとその制御システム ～小型魚類イメー ジング解析から明らかになる意外な細胞間連携～
3. 学会等名 東京大学薬学部セミナー (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 穠枝 佑紀, 古家 博信, 石谷 太
2. 発表標題 動物組織は、Wntシグナル異常活性化細胞を免疫細胞非依存的に排除するシステムを備えている
3. 学会等名 第68回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tohru Ishitani, Shizuka Ishitani (分担執筆)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 6330
3. 書名 Encyclopedia of Signaling Molecules, 2nd Edition	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<a href="http://signal-system.imcr.gunma-u.ac.jp">http://signal-system.imcr.gunma-u.ac.jp</a> <a href="https://ishitani-lab.biken.osaka-u.ac.jp">https://ishitani-lab.biken.osaka-u.ac.jp</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	穠枝 佑紀  (Akieda Yuki)		
研究協力者	阿部 耕太  (Abe Kota)		
研究協力者	小神野 翔平  (Ogami no Shohei)		



## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	石谷 閑  (Ishitani Shizuka)		
研究協力者	ゾウ ジュキ  (Zou Juqi)		
研究協力者	原岡 由喜也  (Haraoka Yukinari)		