

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H00993

研究課題名(和文)細胞増殖因子情報伝達系の活性波による細胞集団移動制御機構

研究課題名(英文)Collective cell migration by activation wave of growth factor signal transduction cascade

研究代表者

松田 道行(Matsuda, Michiyuki)

京都大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：10199812

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：細胞集団運動は細胞間接着を保ったまま細胞が移動する現象で、その理解は組織発生、創傷治癒、癌細胞浸潤などを理解するうえで極めて重要である。申請者らは細胞集団運動時に上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)を介したERKマップキナーゼの活性化が先導する細胞から後方の細胞へと連鎖反的に誘導される現象を発見している。研究開始時に、解明したい課題を5つ挙げ、目標1、3、5の研究テーマはすでに論文として発表した。目標2については、実験系の構築が期待した通りには進まなかったため中止した。残る目標4についても終了し、現在、論文改訂中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞の集団運動に伴ってERKマップキナーゼの活性化が伝搬する現象は我々の発見を嚆矢とし、昆虫から哺乳動物に至るまで発見されるに至っている。申請者らは機械的刺激がこの伝搬に寄与することも明らかにしており、メカノケミカルカップリングが細胞が集団で動くときに細胞間で情報を共有するメカニズムであることを明らかにしており、多くの研究者がこの分野に参加する契機となった。また、発生異常や創傷治癒不全などの治療への手がかりを与えるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Collective cell migration is a phenomenon in which cells migrate while maintaining cell-cell adhesion, and its understanding is extremely important for understanding tissue development, wound healing, and cancer cell invasion. The applicants discovered that during the collective cell migration of epithelial cells, epidermal growth factor receptor (EGFR)-mediated activation of ERK-MAP kinase is propagated from the leader cells to the follower cells. At the beginning of this project, we addressed five questions, and we have already published papers on Aims 1, 3, and 5. Aim 2 was abandoned because the construction of the experimental system did not proceed as expected. The remaining Aim 4 has also been completed and the paper is currently being revised.

研究分野：細胞生物学

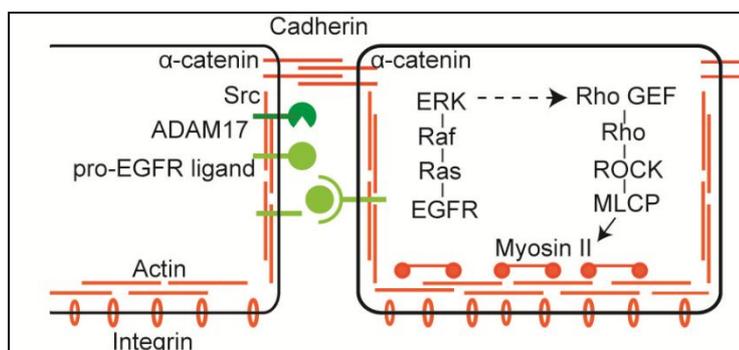
キーワード：細胞集団運動 創傷治癒 上皮細胞増殖因子 ERKマップキナーゼ 蛍光イメージング

1. 研究開始当初の背景

上皮細胞増殖因子 (Epidermal Growth Factor, EGF) は、Stanley Cohen らによって発見された最初の細胞増殖因子である。EGF は EGF 受容体 (EGF receptor, EGFR) を介して細胞増殖、細胞運動、器官形成など様々な生命現象を制御しており、EGFR-Ras-ERK マップキナーゼと続く情報伝達機構の解析は細胞内情報伝達研究の中心にあり続けている。巨視的視点からは、EGFR 情報伝達系の恒常的活性化が細胞癌化の主要な要因であることは夙に知られているほか、EGF は再生医学研究において様々な幹細胞を維持する因子として研究に頻用されている。ヒトやマウスの EGF は 7 種類ある EGFR リガンド (あるいは EGF ファミリー分子) と呼ばれる分子群 (EGF、TGF- α 、Amphiregulin、HB-EGF、betacellulin、epiregulin、epigen) のひとつである。EGFR リガンドが活性化する細胞内情報伝達系や、癌における EGFR 情報伝達系の変異解析についてはすでに膨大な知見が集積されている。生理機能については、線虫からヒトに至る様々な動物における遺伝学的解析が中心である。興味深いことに、EGFR のノックアウトマウスは多くの臓器に発達不全が認められ周産期に大部分が死亡するのに対し、EGFR リガンドのノックアウトマウスは軽微な表現型にとどまるものが多く、EGFR リガンドの冗長性あるいは EGFR リガンド非依存性の EGFR 活性化がその理由とされているが不明の点が多い。実際「EGFR リガンドの生理的環境下で機能はなにか」という素朴な疑問については技術的困難性から不明の点が多く残されていた。

細胞集団運動 (collective cell migration) は細胞間接着を保ったまま細胞が移動する現象で、その理解は組織発生、創傷治癒、癌細胞浸潤などを理解するうえで極めて重要である。研究手法としてシート状に培養した上皮細胞を針で引掻いた後の細胞運動を観察する創傷治癒アッセイ (wound healing assay) が汎用されてきた。細胞集団運動においては先導細胞 (Leader cells) と追従細胞 (Follower cells) は異なった運動様式をとることが知られている。先導細胞は自由縁ができたことによる接触障害の解除および傷害細胞が分泌する走化性因子により運動するが、追従細胞は先導細胞からのシグナルを受けて進むとされる。先行研究の多くは先導細胞に関するものであり、追従細胞の研究は遅れていた。近年、追従細胞が波状に運動することから、メカ

ノバイオロジーの分野においてホットな研究対象となってきたが、その波が伝わる分子メカニズムはほとんどわかっていなかった。申請者らのグループは 2017 年に、追従細胞において ERK マップキナーゼの活性化が波状に伝搬すること、これには、ADAM17 を介した EGFR リガンドの切断と EGFR 活性化が必須であることを明らかにした (右図)。しかし、その詳細は依然として不明であった。



2. 研究の目的

本研究では以下の 5 つの疑問に答えることを目標として掲げた。

- ERK 活性波と力学波はどうやって発生し、伝播されるのか？
- 細胞の伸展収縮に伴う細胞膜の変化分はどこから来るのか？
- 細胞集団運動を制御する EGFR リガンドは何か？
- EGFR リガンドはどこまで拡散するか (隣接する細胞間のみか)？
- 表皮基底細胞で ERK 活性伝播を人為的に再現できるか？

3. 研究の方法

波はどうやって伝わるのか？ ERK 活性を FRET バイオセンサーで検出し、同時に細胞の変形を粒子画像流速測定法 (Particle image velocimetry, PIV、図右) にて、細胞が発生する牽引力を牽引力顕微鏡法 (Traction force microscopy、図右下) にて測定し、分子活性波と細胞変形および牽引力の変化の位相差を解析した。これらのデータをもとに数理モデルを構築し、分子活性、形態変化、牽引力の関係を明らかにした。細胞膜はどこから来るか？ 蛍光顕微鏡にて ERK 活性を観察しながら、走査型イオンコンダクタンス顕微鏡 (Scanning ion-conductance microscope, SICM) にて細胞表面を 100 nm の解像度でライブ撮影し、分子活性波が細胞膜に及ぼす影響をリアルタイムに観察した。

細胞集団運動を制御する EGFR リガンドは何か？ MDCK 細胞をモデルとした。まず、MDCK 細胞では 4 種類の EGFR リガンドが発現していることを RNA-Seq にて確認した。

CRISPR/Cas9 のシステムを用いてこれらの分子を単一、あるいは複合的にノックアウトし、どの EGFR リガンドが細胞集団運動時の ERK 活性波に主たる役割を果たしているのかを検討した。

EGFR リガンドはどこまで拡散できるか？ EGFR リガンドの細胞外と細胞内に蛍光タンパク質を融合させたものを MDCK 細胞に発現させ、オプトジェネティクスあるいはケミカルバイオロジーの技術で、急速に EGFR リガンドの切断を誘導し、どこまで遠くの細胞に EGFR リガンドが広がるかを確認した。また、細胞に対する影響をみるために、ターゲット細胞に ERK の FRET バイオセンサーを発現させて、EGFR リガンドの有効な拡散距離を決定した。

ERK 活性伝搬が生理的な現象であるかを確認するために、光誘導性 ERK 活性化システムを発現するトランスジェニックマウスを作成し、ERK の FRET バイオセンサーを発現するマウスと交配させることで、ERK 活性波の役割をマウス表皮基底細胞で検討した。

4. 研究成果

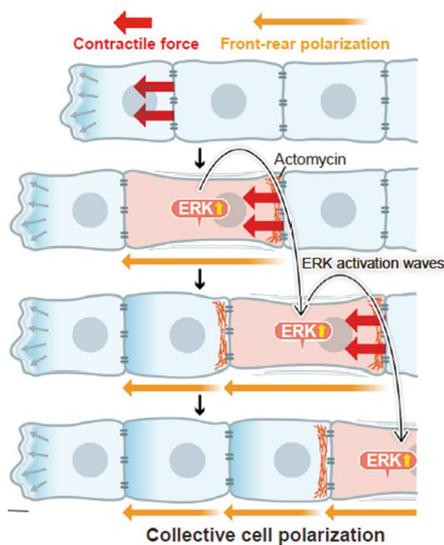
PIV と FRET イメージングとを同時に行うことで、まず、細胞に張力がかかりその後、ERK 活性化が誘導されることがわかった。そして、この ERK 活性化が Rho-ROCK 系を活性化し、細胞後方でのアクチオシンの収縮を誘導することが細胞の駆動力の実体であることが明らかになった。数理モデルにより、ERK 活性伝搬により、細胞の極性ができて前後軸が決定されることが、異方的な張力の発生と効率的な運動に必要であることも示された。

細胞膜がどこから来るかについて SICM と FRET イメージングとを組み合わせることで明らかにしようと試みたが、SICM により観察できる視野が波の伝搬を確認するほど広くとることができず、時間的な制約もあったため、この研究テーマは途中で断念した。

RNA-Seq の結果から、7 種類ある EGFR リガンドのうち、EGF、TGF、HB-EGF、Epiregulin (ERG) の 4 つが MDCK 細胞に発現していることがわかった。そこで、CRISPR/Cas9 法を用いて、この 4 つの遺伝子を欠損する細胞株を作った。しかし、依然として ERK 活性の伝搬が観察されたため、2 つ、3 つ、と欠損する細胞株を作成し、結局、4 つ全て欠損する細胞株を作成して初めて、ERK 活性波が顕著に減少することがわかった。この 4 つとも EGFR リガンドが欠損する細胞を MDCK-4KO 細胞と命名し、ここに一つずつ EGFR リガンドを戻すことで、どれが ERK 活性波に寄与するかを検討した。その結果、HB-EGF を除く 3 つで不完全ながら ERK 活性波が再現することがわかった。この結果は、EGFR リガンドの昨日に大きな重畳性があることを示すものである。また、この実験を補足する意味で、4 つある ErbB ファミリー分子を同様に欠損する細胞株を作成した。その結果、4 つとも欠損させると細胞増殖が遅延すること、ERK 活性波の伝搬には EREG が最も重要であることなどが明らかになった。

上記 4 KO 細胞に蛍光色素で標識した 7 種類の EGFR リガンドを発現させ、ERK 活性化を誘導して EGFR リガンドの遊離を誘導した。その結果、EGFR に対する親和性の低い EREG と AREG が最も早くかつ遠くまで ERK 活性化を誘導することがわかった。一方、高親和性の TGF や HB-EGF はゆっくり拡散し、その範囲も低親和性の EGFR リガンドよりも小さかった。低親和性リガンドの方が効率よくシグナルを伝えることができるメカニズムとして、EGFR リガンドは細胞の側底面に分泌されるため、密着結合ができていない上皮においては極めて狭い空間を移動することが明らかになった。

ERK 活性伝搬をマウス個体で誘導するために、新たな光遺伝学ツール 2paCry2 を作成した。この遺伝子を発現するマウスと ERK の FRET バイオセンサーを発現するマウスとを交配させ、そのマウスの耳で ERK 活性化を誘導した。その結果、確かに、ERK 活性波が伝搬することを示すことができた。また、低親和性 EGFR リガンドが ERK 活性波の伝搬に必要であることを示すために、EREG 欠損マウスを作成し、創傷治癒過程における ERK 活性波の伝搬を観察した。その結果、EREG を欠損するマウスでは確かに ERK 活性波の伝搬効率が低下していることがわかった。これらの結果は、培養細胞で示してきた ERK 活性波がマウス個体においても細胞集団運動を司っていることが明らかになった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Hirashima Tsuyoshi、Hino Naoya、Aoki Kazuhiro、Matsuda Michiyuki	4. 巻 84
2. 論文標題 Stretching the limits of extracellular signal-related kinase (ERK) signaling ? Cell mechanosensing to ERK activation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Current Opinion in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 102217 ~ 102217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ceb.2023.102217	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 -

1. 著者名 Hirashima Tsuyoshi、Matsuda Michiyuki	4. 巻 34
2. 論文標題 ERK-mediated curvature feedback regulates branching morphogenesis in lung epithelial tissue	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Current Biology	6. 最初と最後の頁 683 ~ 696.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cub.2023.12.049	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 Watabe Tetsuya、Yamahira Shinya、Takakura Kanako、Thumkeo Dean、Narumiya Shuh、Matsuda Michiyuki、Terai Kenta	4. 巻 12
2. 論文標題 Calcium transients trigger switch-like discharge of prostaglandin E2 in an extracellular signal-regulated kinase-dependent manner	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.86727	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 Watabe Tetsuya、Yamahira Shinya、Matsuda Michiyuki、Terai Kenta	4. 巻 48
2. 論文標題 Visual quantification of prostaglandin PGE2 discharge from a single cell	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Structure and Function	6. 最初と最後の頁 241 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1247/csf.23047	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 Matsuda Kimiya, Hirayama Daiki, Hino Naoya, Kuno Sota, Sakaue-Sawano Asako, Miyawaki Atsushi, Matsuda Michiyuki, Terai Kenta	4. 巻 136
2. 論文標題 Knockout of all ErbB-family genes delineates their roles in proliferation, survival and migration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cell Science	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.261199	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 -

1. 著者名 Hirota Keisho, Hirashima Tsuyoshi, Horikawa Kzuki, Yasoda Akihiro, Matsuda Michiyuki	4. 巻 163
2. 論文標題 C-type Natriuretic Peptide-induced PKA Activation Promotes Endochondral Bone Formation in Hypertrophic Chondrocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqac005	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 Ichise Hiroshi, Tsukamoto Shoko, Hirashima Tsuyoshi, Konishi Yoshinobu, Oki Choji, Tsukiji Shinya, Iwano Satoshi, Miyawaki Atsushi, Sumiyama Kenta, Terai Kenta, Matsuda Michiyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Functional visualization of NK cell-mediated killing of metastatic single tumor cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e76269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.76269	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 Hino Naoya, Matsuda Kimiya, Jikko Yuya, Maryu Gembu, Sakai Katsuya, Imamura Ryu, Tsukiji Shinya, Aoki Kazuhiro, Terai Kenta, Hirashima Tsuyoshi, Trepas Xavier, Matsuda Michiyuki	4. 巻 57
2. 論文標題 A feedback loop between lamellipodial extension and HGF-ERK signaling specifies leader cells during collective cell migration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 2290 ~ 2304.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2022.09.003	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 Imanishi Ayako, Ichise Hiroshi, Fan Chuyun, Nakagawa Yasuaki, Kuwahara Koichiro, Sumiyama Kenta, Matsuda Michiyuki, Terai Kenta	4. 巻 191
2. 論文標題 Visualization of Spatially-Controlled Vasospasm by Sympathetic Nerve-mediated ROCK Activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 194 ~ 203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.09.012	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 -

1. 著者名 Ishii Mamoru, Tateya Tomoko, Matsuda Michiyuki, Hirashima Tsuyoshi	4. 巻 10
2. 論文標題 Retrograde ERK activation waves drive base-to-apex multicellular flow in murine cochlear duct morphogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e76269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.61092	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 He Jiazhou, Yamamoto Masamichi, Sumiyama Kenta, Konagaya Yumi, Terai Kenta, Matsuda Michiyuki, Sato Shinya	4. 巻 35
2. 論文標題 Two photon AMPK and ATP imaging reveals the bias between rods and cones in glycolysis utility	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101121R	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 -

1. 著者名 Ichise Hiroshi, Tsukamoto Shoko, Hirashima Tsuyoshi, Konishi Yoshinobu, Oki Choji, Tsukiji Shinya, Iwano Satoshi, Miyawaki Atsushi, Sumiyama Kenta, Terai Kenta, Matsuda Michiyuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Functional visualization of NK cell-mediated killing of metastatic single tumor cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e76269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.76269	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 Lin Shuhao, Hirayama Daiki, Maryu Gembu, Matsuda Kimiya, Hino Naoya, Deguchi Eriko, Aoki Kazuhiro, Iwamoto Ryo, Terai Kenta, Matsuda Michiyuki	4. 巻 5
2. 論文標題 Redundant roles of EGFR ligands in the ERK activation waves during collective cell migration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202101206	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 Ishii M, Tateya T, Matsuda M, Hirashima T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Retrograde ERK activation waves drive base-to-apex multicellular flow in murine cochlear duct morphogenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Elife	6. 最初と最後の頁 e61092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.61092.	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 Imanishi A, Ichise H, Fan C, Nakagawa Y, Kuwahara K, Sumiyama K, Matsuda M, Terai K.	4. 巻 161
2. 論文標題 Visualization of spatially controlled vasospasm by sympathetic nerve-mediated ROCK activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Pathol	6. 最初と最後の頁 194-203
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.09.012.	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 -

1. 著者名 Hino N, Rossetti L, Marin-Llaurad A, Aoki K, Trepas X, Matsuda M, Hirashima T.	4. 巻 53
2. 論文標題 ERK-mediated mechanochemical waves direct collective cell polarization.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 646-660
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2020.05.011.	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 Ito H, Tsunoda T, Riku M, Inaguma S, Inoko A, Murakami H, Ikeda H, Matsuda M, Kasai K.	4. 巻 39
2. 論文標題 Indispensable role of STIL in the regulation of cancer cell motility through the lamellipodial accumulation of ARHGEF7-PAK1 complex.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncogene.	6. 最初と最後の頁 1931-1943
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-1115-9.	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 -

1. 著者名 Kinjo T, Watabe T, Kobachi K, Terai K, Matsuda M.	4. 巻 15
2. 論文標題 Single-Cell Activation of the cAMP-Signaling Pathway in 3D Tissues with FRET-Assisted Two-Photon Activation of bPAC.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chem Biol	6. 最初と最後の頁 2848-2853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.0c00333.	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 -

1. 著者名 Liu C, Konagaya Y, Chung M, Daigh LH, Fan Y, Yang HW, Terai K, Matsuda M, Meyer T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Altered G1 signaling order and commitment point in cells proliferating without CDK4/6 activity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications.	6. 最初と最後の頁 5305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18966-9.	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 Matsuda M, Terai K.	4. 巻 70
2. 論文標題 Experimental pathology by intravital microscopy and genetically encoded fluorescent biosensors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathol Int	6. 最初と最後の頁 379-390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.12925.	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 -

1. 著者名 Nakamura A, Oki C, Kato K, Fujinuma S, Maryu G, Kuwata K, Yoshii T, Matsuda M, Aoki K, Tsukiji S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Engineering orthogonal, plasma membrane-specific SLIPT systems for multiplexed chemical control of signaling pathways in living single cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Chem Biol	6. 最初と最後の頁 1004-1015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscchembio.0c00024.	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 -

1. 著者名 Sato S, Yamashita T, Matsuda M.	4. 巻 117
2. 論文標題 Rhodopsin-mediated light-off-induced protein kinase A activation in mouse rod photoreceptor cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 26996-27003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2009164117.	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12件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Michiyuki Matsuda, Eriko Deguchi, Kenta Terai, Naoya Hino, Tsuyoshi Hirashima, and Kazuhiro Aoki
2. 発表標題 Propagation of epithelial cell activation as visualized by FRET biosensors
3. 学会等名 OptoRevolution (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Michiyuki Matsuda
2. 発表標題 Cell-to-cell communications as visualized by FRET biosensors
3. 学会等名 Research Seminar, Center for Molecular Medicine, UMC Utrecht (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Michiyuki Matsuda
2. 発表標題 Redundant and specific roles of epidermal growth factor receptors and their ligands in collective cell migration
3. 学会等名 IMPRS Distinguished Guests Seminar Series (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田道行
2. 発表標題 細胞間情報伝達の可視化に基づく 病態解明
3. 学会等名 第29回肝細胞研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田 道行
2. 発表標題 FRET バイオセンサーを使った細胞間コミュニケーションの可視化
3. 学会等名 学術変革領域研究 (A) 新興硫黄生物学が拓く生命原理変革 (硫黄生物学) 第2回 領域会議 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shoko Tsukamoto, Akihito Machinaga, Nobuyuki Kakiuchi, Seishi Ogawa, Hiroshi Seno, Shigeki Higashiyama, Michiyuki Matsuda, Toru Hiratsuka
2. 発表標題 The Quantitative Landscape of ERK MAPK Signal Dynamics in Patient-Derived Pancreatic Cancer Organoids
3. 学会等名 The 7th JCA-AACR Special Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井衛,金城智章,寺井健太,松田道行
2. 発表標題 Split蛍光タンパク質を用いた多重蛍光ラベル技術
3. 学会等名 第74回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Eriko Deguchi, Lin Shuhao, Kimiya Matsuda, Daiki Hirayama, Shinya Tsukiji, Kenta Terai, Michiyuki Matsuda
2. 発表標題 EXTRACELLULAR DYNAMICS OF EGFR LIGANDS CONTROLS THE INTERCELLULAR PROPAGATION OF ERK ACTIVATION
3. 学会等名 FASEB The Protein Kinases and Phosphorylation Conference: Mechanisms to Therapeutics (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenta Terai, Yoshinobu Konishi, Hiroshi Ichise, Tetsuya Watabe, Yukari Sando, Takefumi Kondo, Choji Oki, Shinya Tsukiji, Yoko Hamazaki, Yasuhiro Murakawa, Akifumi Takaori-Kondo and Michiyuki Matsuda
2. 発表標題 Gq-protein-coupled receptor signaling in tumor cells promotes cancer immune evasion
3. 学会等名 AACR Virtual Special Conference on Tumor Heterogeneity: From Single Cells to Clinical Impact (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tsuyoshi Hirashima, Takuya Yoshida, Michiyuki Matsuda
2. 発表標題 Mechano-chemical coupling via ERK signal for repetitive branching morphogenesis of lung epithelial sheet
3. 学会等名 EMBL Symposium: Mechanical Forces in Development (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺井健太、一瀬大志、松田道行
2. 発表標題 Visualization of an anti-tumor immune response
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naoya Hino, Michiyuki Matsuda, Tsuyoshi Hirashima
2. 発表標題 ERK activation waves mediated by intercellular mechanical forces underlie long-range guidance for collective cell migration
3. 学会等名 ASCB EMBO 2019 meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>細胞の集まりからリーダーが生まれる仕組み 出る杭はより出る https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2022-09-29-5 NK細胞による転移がん細胞殺傷の可視化 https://www.fret.lif.kyoto-u.ac.jp/rab/ichise_2022.html がん細胞が免疫から逃れるメカニズムの解明 https://www.fret.lif.kyoto-u.ac.jp/rab/konishi_2021.html うずまき管の伸長を司る分子活性と細胞群の波を発見 https://www.fret.lif.kyoto-u.ac.jp/rab/ishii_2020.html 血管攣縮を制御する時間・空間的な機構を解明 https://www.fret.lif.kyoto-u.ac.jp/rab/imanishi_2020.html</p>

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
研究分担者	高橋 康史 (Takahashi Yasufumi) (90624841)	金沢大学・ナノ生命科学研究所・特任教授 (13301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	廣田 圭昭 (Hirota Keisho) (20852263)	京都大学・医学研究科・助教 (14301)	
研究分担者	平島 剛志 (Hirashima Tsuyoshi) (10620198)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関