

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：82675

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02498

研究課題名（和文）Wntリガンドの動態計測に基づく組織発生機構の解析

研究課題名（英文）Study of tissue development based on analysis of Wnt dynamics

研究代表者

高田 慎治（Takada, Shinji）

大学共同利用機関法人自然科学研究機構（機構直轄研究施設）・生命創成探究センター・教授

研究者番号：60206753

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,550,000円

研究成果の概要（和文）：Wntなどの分泌性シグナル蛋白質は、産生細胞からの分泌・拡散を介して作用すると考えられているが、その根拠となるデータは十分とは言えない。そこで、本研究では、Wntの拡散性を規定する分子基盤を理解するとともに、拡散の意義を実験的に明らかにすることを目指した。その結果、Wnt複合体形成の特異性や細胞表面分子との相互作用がWntの動態に与える影響が明らかになるとともに、Wntの拡散が起きないマウス胚を用いた解析から、神経管の発生におけるWntの拡散の意義が示された。以上の多面的な解析により、発生における空間制御について新たなモデルが提唱された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Wntの組織内伝達機構に関する研究は、ショウジョウバエを主なモデルにして精力的な解析が行われてきた。その結果、Wgが細胞外小胞により運搬されるというモデルが提唱されている。一方、これらWnt拡散型のモデルと対峙する形で、非拡散性のWntであっても組織の領域形成を起こしうるという報告がなされ、Wntの拡散の意義とその制御機構は現在大きな議論の対象になっていた。本研究はWntの拡散の重要性を生化学的解析を含む多面的な解析により検討したものであり、その結果はWntシグナルの組織内伝達機構の理解に大きく寄与する。

研究成果の概要（英文）：Secretory signal proteins, including Wnt, are considered to act through secretion and diffusion from producing cells, but there is insufficient data to support this theory. Therefore, in this study, we aimed to understand the molecular basis that regulates Wnt diffusivity and to experimentally clarify the significance of diffusion. As a result, the specificity of Wnt complex formation and the influence of interactions with cell surface molecules on Wnt dynamics were clarified, and analysis using mouse embryos in which Wnt diffusion does not occur revealed the significance of Wnt diffusion. Based on the above multifaceted analysis, a new model of spatial control during tissue development was proposed.

研究分野：発生生物学、分子生物学

キーワード：遺伝子 細胞 発生・分化 シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

Wnt を含む分泌性シグナル蛋白質(以下、分泌シグナル)は、細胞の増殖、分化、移動などを制御する。一般的にこれら分泌シグナルは、パラクラインとして周囲の細胞を制御しており、発生生物学の古典的概念の一つであるモルフォゲンの分子実態とも考えられている。従来、分泌シグナルの空間分布は、産生細胞からの分泌シグナルの拡散により規定され、産生細胞を中心に濃度勾配が形成されると考えられてきた。一方、緻密な分子生物学的方法論やイメージング等を駆使した最近の研究成果の中には、分泌シグナルの動態が従来考えられていたような単純な拡散モデルでは説明し難いことを示唆するものもある。このような混沌とした状況においては、確固たる基盤から分泌シグナルの分子的特性を捉え、その知見をもとに生体組織内における分泌シグナルの空間分布とその制御機構を理解することが重要である。

発生を制御する代表的な分泌シグナルである Wnt は、その重要性にもかかわらず、精製の難しさから、蛋白質としての特性の解明が大きく立ち遅れている。研究代表者らは、非侵襲的な測定方法を駆使することにより、精製を経ずに分泌されたままの状態の Wnt3a を直接解析することに世界で初めて成功した。その結果、「Wnt は元々はホモ3量体として分泌され、それらが凝集することにより拡散性の低い多量体を形成すること、そして Wnt 結合蛋白質との相互作用により多量体が解離し、Wnt 結合蛋白質と新たなヘテロ複合体が形成されることにより拡散性が亢進する」ことを明らかにし、Wnt シグナルの空間制御を分子レベルで説明できるモデル (図1) を提唱している (Takada et al. *Commun. Biol.* 2018)。さらに、このような蛋白質化学的な解析と並行して、胞胚期のアフリカツメガエルを用いて、細胞外空間における Wnt の動態を定量的に解析することも行い、一部の Wnt 分子は比較的速い速度で拡散しているものの、大半(95%以上)の Wnt 分子は低拡散状態にあることを見出している (Mii et al., *eLife* 2021)。以上の結果から、Wnt は拡散性の異なる複数の状態を取り得るものと考えられる。

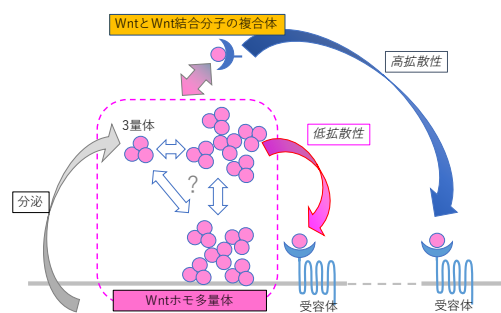


図1 Wntの会合状態が拡散性を規定する (会合状態変換モデル: Wntは3量体として分泌された後、拡散性の低いホモ多量体を形成する。ホモ多量体はWnt結合蛋白質により解離し、新たな会合体を作ることにより高い拡散性を獲得する。

そこで、本研究では、従来当然のごとく受け取られて来た分泌シグナルは拡散するものという考え方を問い直し、分泌シグナルの拡散状態の違いに注目し、それを生み出す分子機構とその生物学的意義を検討することを研究の中心に据え、(1) 複数の複合体構造や異なる拡散性を取りうるという特徴は、Wntの種類や発現細胞の違いに関わらず共通にみられることか、それとも多様性があるのか、(2) 拡散性が異なる状態への移行はどのように制御されるのか、(3) 低拡散状態と高拡散状態の各々が持つ生物学的意義とは何か、の3点を具体的な問いとして掲げた。

2. 研究の目的

上記の3つの問いに対応して、本研究では以下の3点を目的に掲げた。

研究目的1: Wntの種類や発現細胞の違いが複合体構造と拡散性に与える影響を検討する

図1で示したような Wnt 複合体の解析は、マウス L 細胞に Wnt3a を過剰発現させ、培養上清中に分泌された Wnt3a を回収することにより行われた。ヒトやマウスでは19種類の Wnt が存在するが、Wnt3a 以外の Wnt も同様の複合体を形成し、複数の拡散状態を有しているかは定かではない。また、Wnt を発現する細胞の違いによって、複合体の組成や各複合体間の量比が変わる可能性も考えられる。それらと同様に重要なのは、実際の発生現象において、内在の Wnt がどのような複合体を形成し、拡散性を示すのかという問題である。そこで、Wnt の種類や発現細胞の違いが、複合体の形成や拡散性に影響を与えるかどうかを、内在の Wnt にも注目しつつ検討する。

研究目的2: Wntの拡散性を制御する分子機構を理解する

図1に示すモデルに従えば、Wnt ホモ3量体がヘテロ複合体に改変されることにより拡散性が変化する。そこで、Wnt ホモ3量体を解離させ、新たに Wnt とヘテロ複合体を形成する分子を探索し、それらが実際に Wnt の拡散性に影響を与えるのかを検証する。

研究目的3: マウス神経管の発生過程における Wnt の拡散の必要性を明らかにする

研究代表者らは、発生期のマウスの脊髄神経管において、最も背側に位置する蓋板(roof plate)細胞

で産生される Wnt1 と Wnt3a が、神経管背側の dl1 から dl3 と呼ばれる領域の形成に必要であることを明らかにしている(図2: Muroyama et al. *Genes Dev.* 2002)。Wnt によるこれらの領域形成が起きる胎生 9.5 日から 10.5 日においては、Wnt1 と Wnt3a は蓋板細胞で特異的に転写される。一方、これらの蛋白質は蓋板細胞のみならず背側神経管の広い領域に分布するものの、研究代表者らによる先行研究から、そのような広い分布は拡散なしにも起こり得る可能性が示唆された。そこで、実際の発生過程においても拡散性の異なる Wnt が別々の機能を担っているのではないかと考え、拡散性のない細胞膜結合型の Wnt3a を内在 Wnt3a 遺伝子と置換したノックインマウスを作成し、神経管の発生の各局面において Wnt の拡散がどの程度必要なのかを検討する。

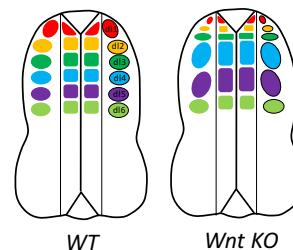


図2 Wnt1/3a二重変異体は背側神経管の領域形成が異常である

3. 研究の方法

研究1: Wnt の複合体形成および拡散性についての検討

Wnt の複合体形成の測定は、大阪大学大学院工学研究科の内山進教授の協力のもと、培養細胞から分泌された Wnt3a(GFP でタグ)の分子量を、蛍光検出器付きの分析超遠心法(FDS-AUC)にて、精製操作を加えることなく測定した。具体的には、以下の(1)(2)の解析を行った。

(1) Wnt3a と同様のシグナル伝達経路(Wnt/beta-catenin 経路)を主に活性化することが知られている Wnt1 と、Wnt3a とは異なるシグナル伝達経路を活性化する場合が多い Wnt5a と Wnt11 に着目し、複合体構造を解析する。検出感度を上げるために、GFP 以外の緑色の蛍光蛋白質を複数検討し、Wnt のシグナル活性を保持しつつ蛍光強度が強いものを選んで解析に用いた。

(2) Wnt を発現する細胞の違いが複合体形成に与える影響を調べるために、上皮細胞である MDCK 細胞に着目し、トランスウェル培養により頂端面および基底面から分泌される Wnt を別々に回収し、複合体構造を調べることを試みた。ショウジョウバエの翅原基における遺伝学的研究からは、頂端面と基底面から分泌される Wnt の拡散距離が異なることが示唆されているため、極性分泌と複合体構造の間に関連性があるかどうかを検討する。また、アフリカツメガエル胚に Wnt を発現させ、胎胚期のアフリカツメガエルの細胞を単離培養し、そこから分泌される Wnt を測定すること等により、多様な条件において分泌される Wnt の複合体構造に違いがあるかどうかを解析した。

さらに、実際の発生過程における Wnt の拡散性を調べるために、ゼブラフィッシュを用いて、ゲノム編集によるノックインにより内在の Wnt に蛍光蛋白質を付加させ、可動性分子の量と拡散定数を蛍光相関分光法(FCS)から求めるとともに、拡散距離をモルフオトラップ法により解析した(図3)。

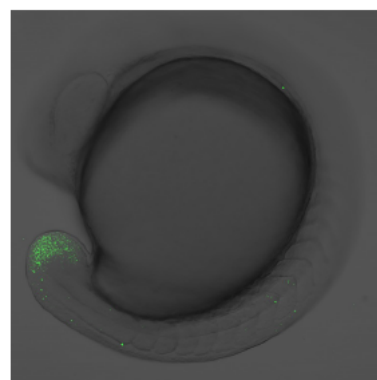


図3 蛍光タンパク質をWnt8遺伝子にノックインしたゼブラフィッシュ胚: 蛍光タンパク質を付加したWnt8の発現が尾の先端(尾芽)に確認できる。

研究2: Wnt の拡散性を制御する分子についての検討

(1) Wnt 結合分子が Wnt の3量体を解離させ、拡散性を上げるかを調べるため、分泌性の Wnt 結合分子として知られる 5 種類の sFRP 蛋白質に着目し、それらを発現させた培養細胞(HEK293)と緑色蛍光蛋白質を付加した Wnt を発現する細胞を共培養し、その培養上清を研究1と同様に分析超遠心法にて解析した。

(2) 細胞表面上の HSPG や Wnt 受容体に対する Wnt 複合体との結合性を培養細胞とアフリカツメガエル初期胚を用いた免疫組織染色や遺伝子ノックアウト実験により解析した。

(3) 研究1で樹立した内在の Wnt に蛍光蛋白質が付加したゼブラフィッシュ系統を用いて、上記(1)(2)により特定された遺伝子に変異を導入し、これら分子が実際の発生過程において Wnt の拡散性に影響を与えるかを検討した。

研究3: マウス神経管の発生過程における Wnt の拡散の必要性についての検討

(1) 神経管発生における Wnt の拡散の重要性を検討するため、内在性 Wnt3a を非分泌型 Wnt3a に置換したノックインマウスをゲノム編集により作成した。このマウスでは、内在性 Wnt3a の代わりに、Wnt3a の C 末に Wnt の膜受容体である Frizzled5(Fz5)と融合させた融合蛋白質が発現する(図4A)。この融合蛋白質は、正常な Wnt3a とほぼ同等の活性を有するものの、細胞間のシグナル伝達能(パラクライン能)をほぼ完全に欠落することを、培養細胞とマウス胚にて確認している(図4B,C)。研究目的の

項に述べたように、蓋板では Wnt1 と Wnt3a という2つの Wnt が発現する。これらの Wnt は二重変異体においてのみ神経管での異常が現れることから、相互の欠落を補完できる関係(functional redundancy)にある。そこで、Wnt3a-Fz5 ノックイン変異と Wnt1KO 変異を併せ持つマウス胚を作成し、それを Wnt1/Wnt3 二重 KO 変異体胚と比較することにより、非分泌型 Wnt3a の影響を調べた。特に、神経管背側における Wnt シグナルの活性化と領域形成 (dl1 から dl6 の各領域: 図1) に対する Wnt3a の拡散の必要性の有無を検討した。

(2) 神経管内で Wnt の拡散状態を制御する候補因子として HSPG に着目した。HSPG 糖鎖の合成酵素である Ext1 の cKO を作成できるマウス(floxed Ext1)をすでに保有しているため、このマウスを Wnt1-creERT2 を持つマウスと交配し、蓋板由来の細胞で特異的に HSPG 糖鎖の合成が低下するマウス胚を作成し解析した。

なお、本研究では、研究代表者が研究全体を統括し、以下の研究協力者(内山教授以外はすべて研究代表者が主宰する研究グループに所属)との連携のもと行った。アフリカガエルを用いた実験は三井優輔助教と大学院生1名が、ゼブラフィッシュを用いた実験は矢部泰二郎助教と三井助教が、マウスを用いたノックイン個体の解析は研究代表者と篠塚琢磨特任助教並びに大学院生1名が行った。Wnt 蛋白質の生化学的解析は高田律子研究員と大学院生1名が大阪大学の内山教授と連携して行った。

4. 研究成果

研究1: Wnt の複合体形成および拡散性についての検討

Wnt3a とは異なるシグナル伝達経路を活性化する場合が多い Wnt5a と Wnt11 に着目し、複合体構造を分析超遠心により解析した。検出感度を上げるために、GFP 以外の緑色の蛍光蛋白質を複数検討し、mClover ならびに NeonGreen を用いることにより活性を保持しつつ、蛍光強度を高めることに成功した。分析超遠心による解析の結果、Wnt5a は Wnt3a と同様なタンパク質複合体を形成するのに対し、Wnt11 では結果が大きく異なっていた。このことから、異なる Wnt タンパク質の間では複合体構造に多様性があり、その多様性が細胞外における各々の Wnt の挙動に影響している可能性が示唆された。一方、MDCK 細胞を用いた実験では各 Wnt を安定に産生する細胞株は樹立できたものの、分析超遠心を行うには産生量が十分ではなく解析を断念した。アフリカツメガエル胚で発現させた Wnt は培養細胞の場合とは異なる複合体を形成しており、産生する細胞に依存して異なる複合体が形成されることが示唆された。

一方、ゲノム編集により樹立した内在性の Wnt に蛍光タンパク質 Achilles を付加したノックインフィッシュを用いて、内在性 Wnt の観察・測定を行った結果、蛍光付きタンパク質は比較的高い拡散性を有していることが FCS 解析により明らかになった。同様の結果はモルフォトラップを用いた実験によっても確かめられた。しかしながら、Wnt から切断された蛍光タンパク質の挙動を見ている可能性が十分には排除できないことから、実際に Wnt が付加した蛍光タンパク質の拡散が本当に高いかどうかについてはより慎重な解析が必要であるとの結論に達した。

研究2: Wnt の拡散性を制御する分子についての検討

sFRP1 から sFRP4 まで4つの sFRP と Wnt3a, Wnt5a, Wnt11 の複合体形成の有無について分析超遠心法により検討した。その結果、sFRP1 と sFRP2 は Wnt3a と Wnt5a に対して複合体を形成したが Wnt11 との複合体形成は確認できなかった。また、sFRP3 や sFRP4 はどの Wnt とも複合体形成を確認することができなかった。これらの結果は、Wnt と sFRP との複合体形成に特異性があることを示唆している。さらに、Wnt3a や Wnt5a が細胞に一旦取り込まれた後、エキソソームにより再分泌

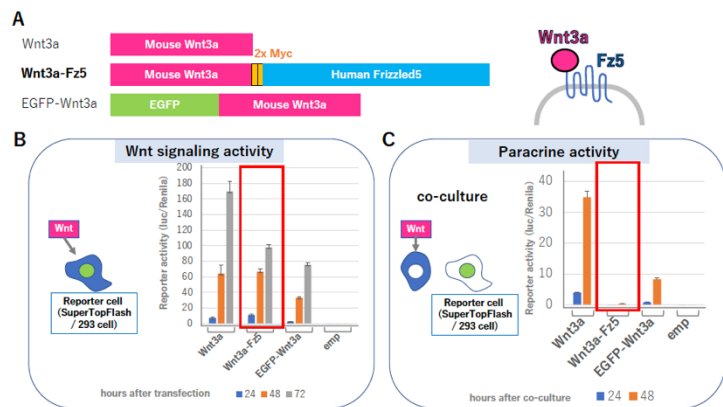


図4 Wnt3a-Frizzled5融合タンパク質の構造と活性 A:マウスWnt3aのC末端にヒト Frizzled5を融合させた蛋白質の構造 B,C: Wnt3a-Frizzled5 の活性: Wnt3a-Frizzled5 は正常の Wnt3aよりやや活性が低いもの、EGFPと融合したWnt3a(EGFP-Wnt3a)よりは高い活性を有する。EGFP-Wnt3a がWnt3aノックアウトマウスを完全にレスキューできることから、Wnt3a-Frizzled5 は生体内で機能するには十分な活性を有すると思われる(B)。一方、正常のWnt3a EGFP-Wnt3aにはあるパラクライン活性が、Wnt3a-Frizzled5にはほとんど見られない(C)。

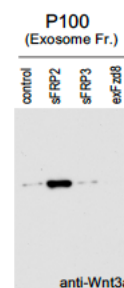


図5 sFRP2はエクソソームによるWnt3aの再分泌を亢進する。

されることを見出し、sFRP1 と sFRP2 がこの再分泌を特異的に更新させることを見出した(図5)。さらに、この再分泌の亢進には、Wnt の受容体である Frizzled や、細胞表面上に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカンの糖鎖が必要であった。一方、Wnt11 はどの sFRP 分子によっても、エキソソームを介した再分泌の亢進が認められなかった。そこで、sFRP と複合体を形成できない Wnt3a の変異体を用いて解析を進めたところ、sFRP2 による細胞膜への結合とエキソソームによる再分泌の亢進が起きないことが示された。これらの結果から、sFRP と特異的な複合体を形成することによって、Wnt3a の細胞膜上へのリクルートとエキソソームを介した再分泌が亢進されるものと結論された。

一方、sFRP や HSPG がゼブラフィッシュ胚の内在性 Wnt8 の胴体に影響を与えるかどうかを検討するため、当該遺伝子のノックアウト個体を作成した。今後、それらを Wnt に蛍光タンパク質 Achilles を付加したノックインフィッシュと交配し、当該分子の影響を検討する予定である。

研究3: マウス神経管の発生過程における Wnt の拡散の必要性についての検討

マウス胚神経管背側をモデルに、Wnt3a-Fz5ノックイン変異とWnt1KO変異を併せ持つマウス胚を作成し、背腹軸に沿った領域形成を解析した。その結果、この変異体胚においては背側の各領域が正常に形成され、領域形成はWntの拡散なしに起きるといふこれまでの定説を覆す発見となった。合わせて行った細胞の系譜解析の結果も踏まえ、Wntによる領域形成に関して新たなモデルを提唱することができた。

また、蓋板由来の細胞で特異的に HSPG 糖鎖の合成酵素である Ext1 の cKO を作成したところ、Wnt3a 蛋白質の空間パターンに変化が生じたことから、神経管における Wnt の拡散性の制御に HSPG が実際に関与することが強く示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hatakeyama Yudai, Saito Nen, Mii Yusuke, Takada Ritsuko, Shinozuka Takuma, Takemoto Tatsuya, Naoki Honda, Takada Shinji	4. 巻 14
2. 論文標題 Intercellular exchange of Wnt ligands reduces cell population heterogeneity during embryogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1924
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-37350-x	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 Yabe Taijiro, Uriu Koichiro, Takada Shinji	4. 巻 14
2. 論文標題 Ripply suppresses Tbx6 to induce dynamic-to-static conversion in somite segmentation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-023-37745-w	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 Kikuchi Akira, Takagi Junichi, Takada Shinji, Ishitani Tohru, Minami Yasuhiro	4. 巻 28
2. 論文標題 Wnt 2022 EMBO the Company of Biologists workshop and Yamada conference	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 249 ~ 257
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/gtc.13014	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 Tran Thi Hong Nguyen, Takada Ritsuko, Krayukhina Elena, Maruno Takahiro, Mii Yusuke, Uchiyama Susumu, Takada Shinji	4. 巻 7
2. 論文標題 Soluble Frizzled-related proteins promote exosome-mediated Wnt re-secretion	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-024-05881-8	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 Suzuki Minako, Takada Shinji, Mii Yusuke	4. 巻 66
2. 論文標題 Dissection of N deacetylase and N sulfotransferase activities of NDST1 and their effects on Wnt8 distribution and signaling in Xenopus embryos	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Development, Growth, and Differentiation	6. 最初と最後の頁 248 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12915	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 Shinozuka Takuma, Aoki Motoko, Hatakeyama Yudai, Sasai Noriaki, Okamoto Hitoshi, Takada Shinji	4. 巻 253
2. 論文標題 Rspo1 and Rspo3 are required for sensory lineage neural crest formation in mouse embryos	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Developmental Dynamics	6. 最初と最後の頁 435 ~ 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/dvdy.659	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 Shiraki Yuzuha, Mitsuma Monet, Takada Ritsuko, Hata Saori, Kitamura Akira, Takada Shinji, Kinjo Masataka, Taru Hidenori, Müller Ulrike C., Yamamoto Tohru, Sobu Yuriko, Suzuki Toshiharu	4. 巻 34
2. 論文標題 Axonal transport of Frizzled5 by Alcadein -containing vesicles is associated with kinesin-1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Biology of the Cell	6. 最初と最後の頁 ar110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1091/mbc.E22-10-0495	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 Fujimori Sayumi, Ohigashi Izumi, Abe Hayato, Matsushita Yosuke, Katagiri Toyomasa, Taketo Makoto M, Takahama Yousuke, Takada Shinji	4. 巻 11
2. 論文標題 Fine-tuning of -catenin in mouse thymic epithelial cells is required for postnatal T-cell development	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e69088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.69088	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 -

[学会発表] 計16件(うち招待講演 3件/うち国際学会 16件)

1. 発表者名 S. Takada
2. 発表標題 Role of paracrine Wnt signaling in body axis elongation of mouse embryos
3. 学会等名 The 68th NIBB Conference "Principles of cell communication in the tissue" (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Y Mii, M Suzuki, H Koyama, R Takada, M Matsuyama, T Fujimori, S Takada
2. 発表標題 Mutual regulations between Wnt11 and core PCP components establish planar cell polarity.
3. 学会等名 EMBO Workshop Wnt 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yabe T., Mii Y. and Takada S.
2. 発表標題 Quantitative analysis of diffusing population of endogenous Wnt8 protein in zebrafish
3. 学会等名 EMBO Workshop Wnt 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 TH Nguyen Tran, R. Takada, S. Uchiyama, S. Takada
2. 発表標題 Exosome-mediated secretion of Wnt3a is promoted by Wnt-binding protein sFRP2
3. 学会等名 EMBO Workshop Wnt 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 M. Suzuki, S. Takada, Y. Mii
2 . 発表標題 Different modification states of heparan sulfate proteoglycans are differently involved in spatial distribution of Wnt11 and in feedback regulation of planar cell polarity
3 . 学会等名 EMBO Workshop Wnt 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Y Mii, K Nakazato, C-G Pack, T Ikeda, Y Sako, A Mochizuki, M Taira, S Takada
2 . 発表標題 Wnt gradient formation by dynamic exchange of abundant heparan sulfate-bound and rare freely diffusing ligands
3 . 学会等名 EMBO Workshop Long-distance cell-cell signalling in development and disease (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 S. Takada
2 . 発表標題 Role of paracrine Wnt signaling in body axis elongation of mouse embryos
3 . 学会等名 The 68th NIBB Conference "Principles of cell communication in the tissue " (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Yabe T., Mii Y. and Takada S.
2 . 発表標題 Quantitative analysis of diffusing population of endogenous Wnt8 protein in zebrafish
3 . 学会等名 EMBO Workshop Wnt 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 TH Nguyen Tran, R. Takada, S. Uchiyama, S. Takada
2 . 発表標題 Exosome-mediated secretion of Wnt3a is promoted by Wnt-binding protein sFRP2
3 . 学会等名 EMBO Workshop Wnt 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 M. Suzuki, S. Takada, Y. Mii
2 . 発表標題 Different modification states of heparan sulfate proteoglycans are differently involved in spatial distribution of Wnt11 and in feedback regulation of planar cell polarity
3 . 学会等名 EMBO Workshop Wnt 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Y Mii, M Suzuki, H Koyama, R Takada, M Matsuyama, T Fujimori, S Takada
2 . 発表標題 Mutual regulations between Wnt11 and core PCP components establish planar cell polarity.
3 . 学会等名 EMBO Workshop Wnt 2022 (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Y Mii, K Nakazato, C-G Pack, T Ikeda, Y Sako, A Mochizuki, M Taira, S Takada
2 . 発表標題 Wnt gradient formation by dynamic exchange of abundant heparan sulfate-bound and rare freely diffusing ligands
3 . 学会等名 EMBO Workshop Long-distance cell-cell signalling in development and disease (国際学会)
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 S. Takada
2 . 発表標題 Intercellular e. Mii, xchange of Wnt ligands reduces cell population heterogeneity during embryogenesis
3 . 学会等名 Wnt Signaling, Gordon Research Conference (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 S. Takada
2 . 発表標題 Significance of intercellular exchange of Wnt ligands in embryogenesis
3 . 学会等名 Wnt signaling seminar series supported by the German Research Foundation (DFG; CRC1324) (招待講演) (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 Y Mii, M Suzuki, H Koyama, R Takada, M Matsuyama, T Fujimori, S Takada
2 . 発表標題 Mutual regulation among Wnt11 and core PCP components is involved in self-organization of planar cell polarity.
3 . 学会等名 Wnt Signaling, Gordon Research Conference (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 TH Nguyen Tran, R. Takada, E Krayukhina, T. Maruno, Y Mii, S. Uchiyama,. S. Takada
2 . 発表標題 Soluble Frizzled-related proteins promote exosome-mediated Wnt re-secretion
3 . 学会等名 Wnt Signaling, Gordon Research Conference (国際学会)
4 . 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	畠山 宙大 (Hatakeyama Yudai)	総合研究大学院大学・大学院生 (12702)	
研究協力者	チャン ティ ホン グエン (Tran Thi Hong Nguyen)	総合研究大学院大学・大学院生 (12702)	
研究協力者	高田 律子 (Takada Ritsuko)	大学共同利用機関法人自然科学研究機構・生命創成探究センター・博士研究員 (82675)	
研究協力者	矢部 泰二郎 (Yabe Taijiro)	基礎生物学研究所・分子発生学研究部門・助教 (63904)	
研究協力者	三井 優輔 (Mii Yusuke)	基礎生物学研究所・分子発生学研究部門・助教 (63904)	
研究協力者	篠塚 琢磨 (Shinozuka Takuma)	基礎生物学研究所・分子発生学研究部門・特任助教 (63904)	
研究協力者	内山 進 (Uchiyama Susumu)	大阪大学・大学院工学研究科・教授 (14401)	

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
---------	---------