

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05863

研究課題名(和文)3Dモデルで解明する管状組織の捻じれを生み出す細胞動態

研究課題名(英文) Analysis of cellular dynamics driving the directional rotation of epithelial tube using 3D vertex model

研究代表者

松野 健治 (Matsuno, Kenji)

大阪大学・理学研究科・教授

研究者番号：60318227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 113,500,000円

研究成果の概要(和文)：無脊椎動物のからだの左右非対称性は、細胞のキラリティ(細胞キラリティ)によって形成される。キラリティとは、3次元の物体を、その鏡像と重ね合わせることができない性質である。しかし、細胞キラリティが器官の形を左右非対称化する機構は不明であった。この問題を解決するために、左右非対称に回転するショウジョウバエ消化管を構成する細胞の3次元(3D)形態をライブイメージングでとらえ、その形態を3Dコンピュータ・モデル器官に反映させて左右非対称な形態変化をシミュレーションした。その結果、細胞キラリティの実体は細胞のねじれであり、特定方向に細胞がねじれる機械的力によって器官が左右非対称化することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

器官の形成過程で起こる最終段階のアウトプットの一つは、厚みのある組織の3次元的な機械的変形であるが、これまでの研究のほとんどは、この過程を2次元で解析してきた。本研究計画において3次元解析を実施することで、細胞キラリティの実体が特定方向への細胞のねじれであることを初めて明らかにできた。世界に先駆けて実施した3次元メカニクスの解析は、臓器の変形を駆動している機構を現実に即して解明する上でのブレークスルーとなった。本研究のアプローチは、その他の組織、器官においても応用可能であり、本研究の成果によって、器官形成機構の研究に新たな指針を示すことができたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In invertebrates, the left-right (LR) asymmetry of their body structures is formed by the chirality of cells (cell chirality). An object is chiral if it is distinguishable from its mirror image. However, it has not been understood how cell chirality drives the LR asymmetric morphological changes of organs. To address this, we analyzed the 3-dimensional structure of cells that comprise the *Drosophila* embryonic gut during its left-handed rotation. As a novel chirality of cells, we found that these cells twist, which seems to couple with the tissue rotation. Our 3-dimensional vertex model of the gut tube demonstrated that the cell twisting can be a driving force of the tissue rotation. Thus, our results demonstrated that cell twisting is a novel dynamics of cells drives the LR asymmetric organ morphogenesis.

研究分野：発生生物学

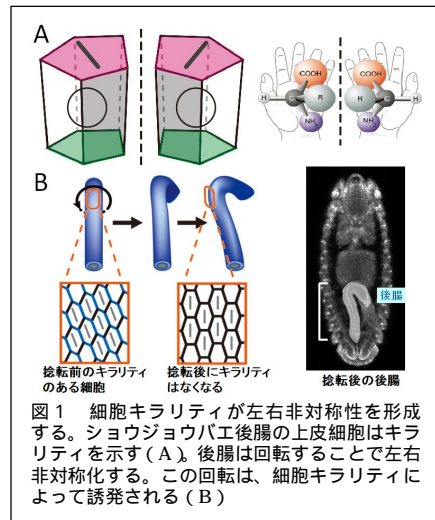
キーワード：発生・分化 細胞・組織

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 動物のからだの構造や機能には、しばしば左右非対称性がみられる。左右非対称性形成は正常発生に必須であり、その形成機構は発生学の重要な課題の一つである。からだの左右非対称になる機構に関する研究は、浜田博教授や廣川信隆教授らの日本人研究者によるノード流モデルの確立を発端として、脊椎動物で進展していた。しかし、最近の知見は、このモデルがあてはまるのは、脊椎動物の一部(哺乳類や魚類)のみであり、その他の脊椎動物(鳥類や爬虫類)や、無脊椎動物では、ノード流とは異なる機構が働いていることを示している。このため、多くの無脊椎動物では、より普遍性の高い、左右非対称性の未知の形成機構が存在する可能性があった。

研究代表者は、このような未知の左右非対称性形成機構を明らかにするために、遺伝学的手法が駆使できる利点をいかして、ショウジョウバエの左右非対称性形成の遺伝的機構を世界に先駆けて解析してきた。ショウジョウバエ胚後腸は、初め、胚の正中線にそって左右対称に形成される(図1)。その後、後腸は後方からみて反時計回りに90度回転することで、初めは腹側に屈曲していた先端部が右方向に向いて左右非対称化する(図1)。研究代表者は、後腸の反時計回り90度回転の前において、後腸上皮細胞の頂端面(管腔側)の形態が左右に歪んでいることを明らかにしていた(図1)。後腸上皮細胞の頂端-基底極性を考慮すると、これらの上皮細胞はキラリティ(鏡像もとの像と重ならない性質)を示すと考えられていた(図1)。後腸の回転の後では、上皮細胞のキラリティ(細胞キラリティ)が解消される。細胞キラリティが *in vivo* で報告されたのは、この研究が最初である。



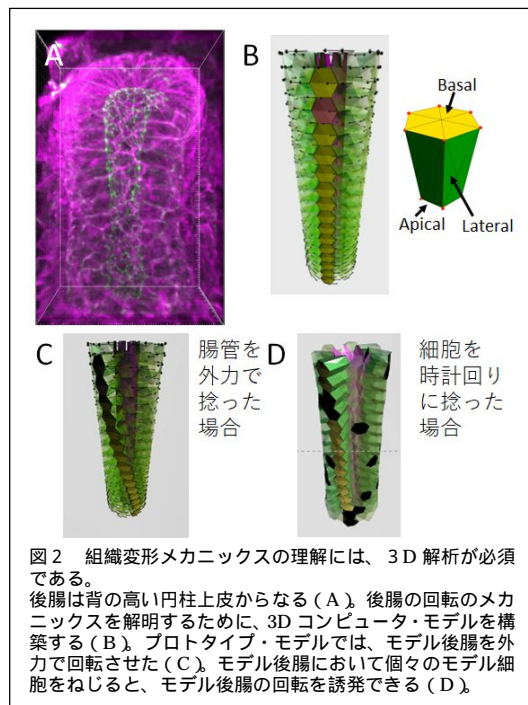
(2) 研究代表者は、後腸上皮細胞の頂端面を2次元(2D)でコンピュータ・モデル化(パーテックス・モデル)した。これらのモデル細胞の頂点間(細胞間境界)に左右非対称な収縮力を加えることで、細胞キラリティと、それによる後腸上皮の管の回転を簡易的にシミュレーションすることに成功していた。しかし、その後の研究代表者の実験で、*in vivo* では、後腸上皮細胞の細胞間境界には収縮力の左右差が存在しないことがわかった。この結果から、2Dモデルにおいては、後腸の反時計回り90度回転を理解するために必要な要素が欠落していると判断された。実際に、後腸上皮細胞は円柱上皮細胞であり、頂端面の直径の数倍の高さをもっている(図2A)。また、後腸円柱上皮細胞を3次元(3D)でみた場合の細胞キラリティの実態は全く理解されていなかった。

(3) この問題を解決するために、数理解析を担当する計画班員の秋山と井上との共同研究を行っていた。後腸上皮細胞を3Dの六角柱として表現し、細胞の3D形態変化と後腸管の回転との関係を詳しく調べた(図2B)。その結果、後腸が回転する際には、個々の円柱上皮細胞は頂端-基底軸を回転軸としてねじれることや、頂端面と基底面がずれることがわかっていった。この計算結果は因果関係を逆にしても成立する。すなわち、個々の細胞が頂端-基底軸を回転軸としてねじれば、腸全体が回転するはずである。この予測を出発点とし、本研究計画を開始した。

2. 研究の目的

器官、組織の正しい構造は、それらが機能を果たすために必須である。器官、組織の構造が正しく形成される過程には、細胞変形、細胞分裂、細胞死などが関与する。これらの過程は、一般に、細胞シグナルによる制御を受け、その機構についての理解は進んでいる。例えば、オルガノイドを用いたアプローチでは、器官、組織の形態形成に必要な、細胞シグナルを介した遺伝子ネットワークの全容が明らかになりつつある。一方、器官、組織の形態形成には組織の変形が伴い、これは、力学的プロセスである。このため、遺伝子ネットワークを理解しても、組織が変形する機構を明らかにすることはできない。器官、組織の形態構築機構を説明するためには、組織変形が起こる力学的過程(組織変形メカニクス)についても解明していく必要がある。しかし、組織変形メカニクスに関する理解は進んでいない。

単層上皮組織は、多くの器官に存在し、胚や器官の形成において重要な位置を占める(図2A)。



単層表皮組織の変形には、細胞の再編成、変形が重要な役割をはたしている。例えば、原腸陥入、神経管形成などがその代表例である。単層上皮組織は頂端-基底極性を有している（図 2B）。組織変形を駆動する機械的力の主な発生源が、頂端面側に局在するアクチンミオシンであるとの予測のもとに、組織変形メカニクスの研究は、頂端面を 2D で解析することで行われてきた（図 1）。これらの研究では、頂端面の細胞境界の収縮・伸長、組換えだけで組織変形を説明しようと試みている。しかし、多くの単層上皮細胞は、頂端面の直径の数倍の高さをもつことから、上皮組織の変形機構を、細胞な端に位置する小さな頂端面の変化だけで議論することに力学的な問題点があることは明らかである（図 2A）。

そこで、本研究計画では、2D 的アプローチの限界を克服すべく、単層上皮組織の変形を、より現実に即した 3D のメカニクスによって理解することを目的とする（図 2B）。具体的には、ショウジョウバエ胚の後腸の回転が、それを構成する円柱上皮細胞のねじれによって駆動される 3D メカニクスを、3D のコンピュータ・ミュレーションとバイオイメージングのアプローチによって解明する。

3. 研究の方法

(1) 後腸回転を駆動する細胞のねじれの定量的解析

個々の後腸上皮細胞のねじれが後腸上皮の管の回転へと統合される機構を理解するためには、胚後腸の回転にともなって、後腸上皮細胞のねじれがどのように変化していくかを知る必要があると考えられた。そこで、後腸上皮細胞のねじれの動的変化を検出する目的で、これらの細胞のライブイメージングを行った（図 3）。後腸が回転する過程の後腸上皮組織の 3D イメージを、高速多光子共焦点レーザー顕微鏡を用いてタイムラプスで取得した。後腸上皮細胞の輪郭をライブで可視化するため、蛍光輝度の高い mNeoGreen に細胞膜局在化シグナル（GAP43 の N-末端 20 アミノ酸残基）を付加したものを、GAL4/UAS システムを用いて後腸上皮特異的に発現させた。

後腸は胚の深部に存在するため、ライブイメージングでは細胞の輪郭を明瞭に映像化できない。そこで、腸上皮細胞のねじれをより正確に検出するために、透明化した固定胚を用いた。野生型胚の後腸上皮において、後腸の反時計回り回転の前と後で、後腸上皮組織の 3D イメージングを、共焦点レーザー顕微鏡を用いて行った。後腸上皮細胞の輪郭は、次の方法によって検出した。後腸上皮細胞の頂端面は抗 E-cadherin 抗体、側面と基底面は抗 Discs large 抗体を用いた染色によって可視化し、画像処理ソフトウェア（Imaris、カールツァイス社）を用いた。

細胞のねじれは、2つの方法によって算出した。第一の方法は、まず、3D イメージから座標データを取得し、頂端面および基底面から最近傍探索を行い、外側の細胞境界を規定した（図 3）。その後、各断面の重心に対する外側頂点の角度変化を平面ごとに平均化し、その角度変化を全体で積算し、細胞のねじれ角を算出した（図 3）。第二の方法では、まず、円柱上皮細胞の頂端面と基底面の間（ほぼ平行）を、頂端-基底軸に沿って分割して断面を得た（図 4）。この断面は、後腸上皮管の前後軸方向に長いので、断面の多角形を楕円近似し長軸を得ることができる（図 4）。各細胞断面の長軸と、その一枚頂端側の細胞断面の長軸の間の角度を測定し、長軸のずれの角度を、左回りを -、右回りを + として積算することで、ねじれの角度を計測した（図 4）。

(2) 後腸上皮組織の 3D コンピュータ・モデルの構築

後腸上皮組織の 3D コンピュータ・モデルでは、円柱上皮細胞を多角柱として表している（図 2B）。多角柱の形状は、頂端面、基底面、ならびに側面、また細胞の体積を表すポテンシャルエネルギーをそれぞれ導入し、これらエネルギーの最小化過程で生じるローカルな力の釣り合いの集積した結果として表現される（図 2B）。細胞形状のねじれを定量的に再現するように、コンピュータ・モデルにおけるポテンシャルエネルギーのパラメータを検討した。例えば、モデル円柱上皮細胞の多角柱の体積を一定として、高さ方向の辺の長さを大きくすると、多角柱はねじれる。この時、ねじれ方向を時計回りにする条件としてモデルに導入した。

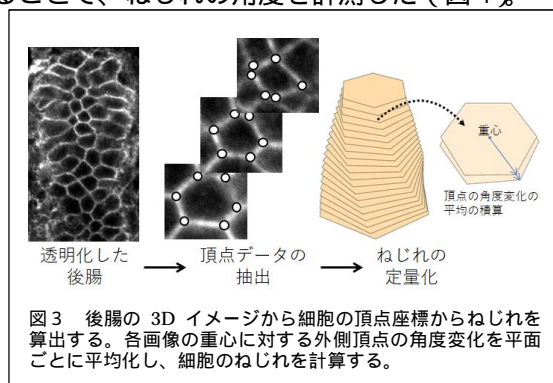


図 3 後腸の 3D イメージから細胞の頂点座標からねじれを算出する。各画像の重心に対する外側頂点の角度変化を平面ごとに平均化し、細胞のねじれを計算する。

4. 研究成果

(1) 後腸上皮組織の 3D コンピュータ・モデルの構築

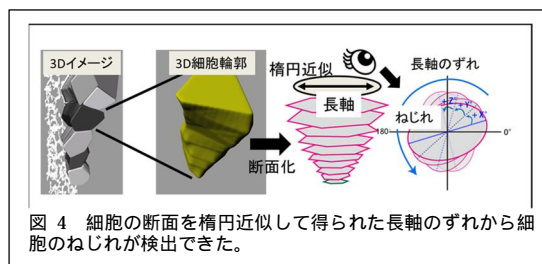
後腸上皮細胞を 3D の六角柱として表現し、後腸上皮組織の 3D コンピュータ・モデルを構築した（図 2B）。まず、外から時計回りの回転力を与えてモデル後腸を回転させ、これによって誘発される細胞の 3D 形態変化を調べた（図 2C）。その結果、後腸を回転させると、個々のモデル細胞が頂端-基底軸を回転軸としてねじれることがわかった。このプロトタイプモデル後腸では因果関係が逆になっているので、因果関係を正常にもどせば、モデル後腸はねじれた状態が後腸の回転前に相当する。

この結果も基づいて、個々のモデル細胞を頂端-基底軸を回転軸としてねじることで、モデル

後腸の回転を誘発できるかどうかを調べた(図2D)。全てのモデル細胞を同時にねじると、モデル後腸の回転は誘発できなかった。これに対して、ランダムに選択した色々な割合の細胞をねじると、モデル後腸の回転を誘発することができた(図2D)。また、モデル細胞の基底面(外型)をねじると、モデル後腸は、細胞のねじれ方向とは逆回転に回転した。逆に、モデル細胞の頂端面(内側)をねじると、モデル後腸は、細胞のねじれ方向と同じ方向にねじれた。これらの結果から、*in vivo*においても、上皮細胞のねじれが後腸の回転を誘発しているものと考え、これを3Dバイオイメージングで解析することとした。

(2) 後腸回転を駆動する細胞のねじれの解析

まず、3Dライブイメージング法を用いて、後腸上皮細胞の3D形態を一細胞レベルで計測した(図3)。上皮細胞の基底面から頂端面の座標を、画像解析ソフトImageJを用いて抽出し、3D構築してねじれの定量化を試みた。具体的には、座標データをスタックし、頂端面および基底面から最近傍探索を行い、外側の細胞境界を規定した(図3)。その後、各断面の重心に対する外側頂点の角度変化を平面ごとに平均化し、その角度変化を全体で積算し、細胞のねじれ角を算出した(図3)。しかし、同じ細胞で計測しても誤差が大きく、これをもとに、細胞のねじれの平均角度や角度のばらつきを解析することは不可能であると判断した。

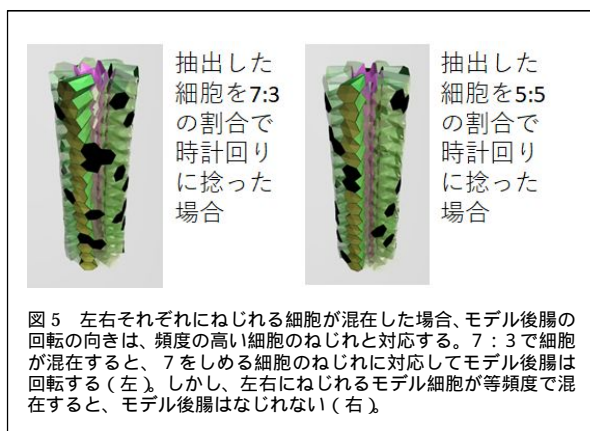


そこで、後腸の回転前と後の透明化した固定胚標本を用いて、後腸上皮細胞のより正確な3D形態を把握することにした。この方法を用いて後腸上皮組織の鮮明な3D映像を撮影し、上皮細胞の基底面から頂端面の座標を取得した。その結果、誤差をある程度まで抑えることができたが、上述の細胞のねじれの解析用法では、細胞のねじれを定量的に評価するには至らなかった。

そこで、この問題を解決するため、細胞のねじれを検出する第二の方法を開発した(図4)。この方法では、固定した後腸の3D映像をもとに、上皮細胞の頂端面と基底面の間(ほぼ平行)を、頂端-基底軸に沿って分割して断面を得る(図4)。この断面は、後腸上皮管の前後軸方向に長いので、断面の多角形を楕円近似し長軸を算出することができる(図4)。各細胞断面の長軸と、その一枚頂端側の細胞断面の長軸の間の角度を測定し、長軸のずれの角度を、左回りを-、右回りを+として積算することで、ねじれの角度を計測した(図4)。この方法は、最初の方法より計算過程が少なく、よりシンプルに細胞のねじれを定義している(図3と4の比較)。

研究代表のこれまでの研究によって、細胞キラリティと後腸回転の方向が鏡像化する突然変異 *Myosin1D* (*Myo1D*) が同定されている。野生型と *Myo1D* 突然変異の後腸においても、第二の方法で細胞のねじれを定量的に調べた。野生型の後腸では、回転前の後腸では時計回り、回転後の後腸では反時計回りに細胞がねじれていた。したがって、野生型後腸の回転過程では、細胞は反時計方向にねじれると予測された。逆に、*Myo1D* 突然変異の後腸においては、回転前の後腸では反時計回り、回転後の後腸では時計回りに細胞がねじれていた。したがって、*Myo1D* 突然変異の後腸の回転過程では、細胞は時計方向にねじれると予測された。これらの結果を比較すると、野生型と *Myo1D* 突然変異の後腸で逆向きの細胞のねじれが検出できたことになる。したがって、固定胚の後腸上皮の3Dイメージを第二の方法で解析することで、後腸上皮細胞のねじれを検出できていると判断した。そこで、検出できた細胞のねじれを反映させて、後腸上皮組織の3Dコンピュータ・モデルを構築することにした。

(3) 後腸上皮組織の3Dコンピュータ・モデルによる後腸回転の再現



野生型胚の後腸が回転する前後の後腸上皮の3D画像解析から、後腸が回転する過程で、細胞は反時計方向にねじれると予測された。(1)の実験の結果から、後腸上皮の3Dコンピュータ・モデルでは、後腸回転と細胞のねじれの向きのこのような関係は、モデル細胞の頂端面側をねじることで再現することがわかっていた。そこで、3Dコンピュータ・モデルにおいて、細胞の頂端-基底軸を回転軸とした細胞の反時計まわりのねじれを、頂端面側に導入するに決めた。*in vivo*の後腸上皮では、時計回りと反時計回りにねじれた上皮細胞が混在しており、その頻度がいずれかに偏っている。この状態をシミュレーションする目的で、時計回りと反時計回りにねじれるモデル細胞を混在させたモデル後腸を構築した(図5左)。次に、*in vivo*での野生型後腸の状態をモデル後腸に反映させ、反時計まわりにねじれるモデル細胞が、時計まわりのものと比較して多い条件にすると、モデル後腸は反時計回りに回転した。これに対して、時計回りと反時計回りにねじれるモデル細胞

の状態をシミュレーションする目的で、時計回りと反時計回りにねじれるモデル細胞を混在させたモデル後腸を構築した(図5左)。次に、*in vivo*での野生型後腸の状態をモデル後腸に反映させ、反時計まわりにねじれるモデル細胞が、時計まわりのものと比較して多い条件にすると、モデル後腸は反時計回りに回転した。これに対して、時計回りと反時計回りにねじれるモデル細胞

胞を同じ頻度（5:5）で混在させると、モデル後腸は回転しなかった（図5右）。

3D コンピュータ・モデルを用いて、*Myo1D* 突然変異の後腸の状態をシミュレーションした。(2)の実験結果から、*Myo1D* 突然変異の後腸では、時計まわりにねじれる上皮細胞が、反時計まわりのものと比較して多いと考えられた。そこで、モデル後腸において、時計まわりにねじれるモデル細胞が、反時計まわりのものと比較して多い条件にすると、モデル後腸は時計回りに回転した。この3Dモデル後腸のシミュレーションの結果は、*Myo1D* 突然変異の後腸で観察される細胞のねじれと後腸の回転の向きを再現している。

これらの3Dモデル後腸のシミュレーションの成果から、*in vivo* で検出された細胞のねじれによって後腸の回転が誘発されることが、定性的には支持された。今後は、*in vivo* での細胞のねじれの程度、頻度などを定量的に反映させ3Dモデル後腸のシミュレーションを実施し、仮説の妥当性を検証していく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 12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 Utsunomiya Sosuke, Sakamura So, Sasamura Takeshi, Ishibashi Tomoki, Maeda Chinami, Inaki Mikiko, Matsuno Kenji | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Cells with Broken Left-Right Symmetry: Roles of Intrinsic Cell Chirality in Left-Right Asymmetric Epithelial Morphogenesis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Symmetry | 6. 最初と最後の頁 505 ~ 505 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/sym11040505 | 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 Ishibashi Tomoki, Hatori Ryo, Maeda Reo, Nakamura Mitsutoshi, Taguchi Tomohiro, Matsuyama Yoko, Matsuno Kenji | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 E and ID proteins regulate cell chirality and left-right asymmetric development in <i>Drosophila</i> | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Genes to Cells | 6. 最初と最後の頁 214-230 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12669 | 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 Inatomi Momoko, Shin Dongsun, Lai Yi-Ting, Matsuno Kenji | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Proper direction of male genitalia is prerequisite for copulation in <i>Drosophila</i> , implying cooperative evolution between genitalia rotation and mating behavior | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 210 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-36301-7 | 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 Lai Yi-Ting, Maeda Chinami, Matsuno Kenji | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 <i>Drosophila</i> flies high over the Asia-Pacific: Report on the Fourth Asia-Pacific <i>Drosophila</i> Research Conference | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Genes to Cells | 6. 最初と最後の頁 512 ~ 516 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12601 | 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 Inaki Mikiko, Hatori Ryo, Nakazawa Naotaka, Okumura Takashi, Ishibashi Tomoki, Kikuta Junichi, Ishii Masaru, Matsuno Kenji, Honda Hisao | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Chiral cell sliding drives left-right asymmetric organ twisting | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 eLife | 6. 最初と最後の頁 e32506 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.32506 | 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 Inaki Mikiko, Sasamura Takeshi, Matsuno Kenji | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Cell Chirality Drives Left-Right Asymmetric Morphogenesis | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology | 6. 最初と最後の頁 34 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2018.00034 | 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 Inaki, M., Yang L. J., and Matsuno K. | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Left-right asymmetric morphogenesis in Drosophila and other invertebrates: the discovery of intrinsic cell chirality and its functions | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 Inaki, M., Yang L. J., and Matsuno K. | 4. 巻 371 |
| 2. 論文標題 Cell chirality: its origin and roles in left-right asymmetric development. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Phil Trans B | 6. 最初と最後の頁 20150403 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2015.0403. | 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 Matsumoto, K., Ayukawa, T., Ishio, A., Sasamura, T., Yamakawa, T. and Matsuno, K. | 4. 巻 291 |
| 2. 論文標題 Dual roles of O-glucose glycans redundant with monosaccharide O-fucose on Notch in Notch Trafficking. | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 J. Biol. Chem. | 6. 最初と最後の頁 13743-13752 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M115.710483. | 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 (2)Okumura, T., Sasamura, T., Inatomi, M., Hozumi, S., Nakamura, M., Hatori, R., Taniguchi, K., Nakazawa, N., Suzuki, E., Maeda, R., Yamakawa, T., and Matsuno, K. | 4. 巻 199 |
| 2. 論文標題 Class I myosins have overlapping and specialized functions in left-right asymmetric development in Drosophila. | 5. 発行年 2015年 |
| 3. 雑誌名 Genetics | 6. 最初と最後の頁 1183-1199 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1534/genetics.115.174698 | 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 Ishio, A., Sasamura, T., Ayukawa, T., Kuroda, J., Ishikawa, H. O., Aoyama, N., Matsumoto, K., Gushiken, T., Okajima, T., Yamakawa, T., and Matsuno, K. | 4. 巻 290 |
| 2. 論文標題 O-fucose monosaccharide of Drosophila Notch has a temperature-sensitive function and cooperates with O-glucose glycan in Notch transport and Notch signaling activation. | 5. 発行年 2015年 |
| 3. 雑誌名 J. Biol. Chem. | 6. 最初と最後の頁 505-519 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M114.616847 | 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 山川智子、松本顕治郎、松野健治 | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 暁のNotchシグナル - 無脊椎モデル動物の役割の過去と未来 | 5. 発行年 2015年 |
| 3. 雑誌名 実験医学 | 6. 最初と最後の頁 390-396 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 (1)稲富桃子, Shin Dungsun, Lai Yi-Ting, 松本竜実, 松野健治 | 4. 巻 55 |
| 2. 論文標題 双翅目昆虫の交尾体位と生殖器形態の共進化の謎に迫る | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 昆虫と自然 | 6. 最初と最後の頁 23-26 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| 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38件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 9件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Mikiko Inaki, Akino Okubo, Takamich Susida, Masakazu Akiyama, Yasuhiro Inoue, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 A novel 3D morphologic change of epithelial cells, cell twisting, may account for left-right directional tissue rotation |
| 3. 学会等名 第51回日本発生生物学学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tomoki Ishibashi, Ryo Hatori, Yoka Matsuyama, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Id protein regulates MyosinID and MyosinIC balance via YAP independent Hippo pathway to control the left-right asymmetric development of the Drosophila hindgut |
| 3. 学会等名 第51回日本発生生物学学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Takashi Sasamura, Daisuke Kurisu, Masakazu Akiyama, Kohei Otomo, Kaname Nemoto, Hiroaki Mizuno, Naoki Watanabe, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Chirality in the dynamic behavior of blood cell cytoplasm in Drosophila |
| 3. 学会等名 第51回日本発生生物学学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yukako Inoue, Takeshi Sasamura, Mikiko Inaki, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 A genetic screen based on a mirror-image mutant condition in Drosophila to identify genes required for the formation of default left-right asymmetry |
| 3. 学会等名 第 5 1 回日本発生生物学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Sousuke Utsunomiya, Takeshi Sasamura, Yukihiro Miyamaga, Masahiro Ueda, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Single molecular dynamics of Myosin-ID dictating chiral behaviors of Drosophila cells |
| 3. 学会等名 第 5 1 回日本発生生物学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 稲木美紀子、大久保明野、須志田隆道、秋山正和、井上康博、松野健治 |
| 2. 発表標題 キラルな細胞変形によって駆動される組織自立的な内臓捻転の機構 |
| 3. 学会等名 第 4 1 回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 栗栖大祐、笹村剛司、野中茂紀、松野健治 |
| 2. 発表標題 キイロシヨウジヨウバエの血球細胞における、アクチン束の回転によって細胞質の流動にキラリティが生じる可能性の検討 |
| 3. 学会等名 第 4 1 回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 宇都宮聡介、笹村剛司、宮永之寛、上田昌宏、松野健治 |
| 2. 発表標題 ショウジョウバエ細胞のキラルな振る舞いを制御するI型ミオシンの一分子動態 |
| 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 Yukako Inoue, Takeshi Sasamura, Mikiko Inaki, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 A genetic screen based on a mirror-image mutant condition in Drosophila to identify genes required for the formation of default left-right asymmetry |
| 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 森遼太、亀井勇亮、桑名悟史、松野健治 |
| 2. 発表標題 第41回日本分子生物学会年会 |
| 3. 学会等名 ショウジョウバエの細胞や組織のキラリティを反転させるMyosin31DFと相互作用する因子の近位ピオチン標識法による探索 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mikiko Inaki, Hisao Honda, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Chiral cell sliding drives left-right asymmetric organ twisting |
| 3. 学会等名 The 4th Asia-Pacific Drosophila Research Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tomoko Yamakawa, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 The cell-type specific functions of an ER modulating factor, Pecanex in Notch and Wnt signaling pathways |
| 3. 学会等名 The 4th Asia-Pacific Drosophila Research Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Momoko Inatomi, Chisako Sakuma, Hirotaka Kanuka, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Evolutionally cooperativity between mating position and rotation of male genitalia in Diptera |
| 3. 学会等名 The 4th Asia-Pacific Drosophila Research Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tomoko Yamakawa, Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 The cell-type specific functions of an ER modulating factor, Pecanex in Notch and Wnt signaling pathways |
| 3. 学会等名 Annual meeting of the Japanese Society of Developmental Biology |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 稲木美紀子、大久保明野、須志田隆道、秋山正和、井上康博、松野健治 |
| 2. 発表標題 上皮細胞組織変形の三次元シミュレーションを用いたショウジョウバエ消化管の左右非対称な捻転を引き起こす細胞変形の素過程の同定 |
| 3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Cell chirality drives left-right asymmetric morphogenesis |
| 3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山川智子、松野健治 |
| 2. 発表標題 小胞体調節因子PecanexのNotchとWntシグナル伝達における細胞型特異的な機能の解析 |
| 3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 松野健治 |
| 2. 発表標題 細胞が示すキラリティがからだの左右非対称性をつくる |
| 3. 学会等名 日本動物学会第99回富山大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 笹村剛司、栗栖大祐、秋山正和、松野健治 |
| 2. 発表標題 シヨウジョウバエ血球細胞が示す細胞質動態のキラリティ |
| 3. 学会等名 日本動物学会第99回富山大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Cell chirality drives left-right asymmetric development |
| 3. 学会等名 Annual International Seminar on Trends in Science and Science Education 2017, State University of Medan (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Cell chirality drives left-right asymmetric development |
| 3. 学会等名 The 3rd International Symposium on Mechanobiology (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松野健治 |
| 2. 発表標題 Notch受容体の機能発現におけるO型糖鎖の多様で冗長的な機能 |
| 3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 栗栖大祐、笹村剛司、松野健治 |
| 2. 発表標題 細胞質流動の計測による細胞キラリティ形成機構の解明 |
| 3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大久保明野、稲木美紀子、須志田隆道、秋山正和、井上康博、松野健治 |
| 2. 発表標題 ショウジョウバエ胚上皮細胞のキラルなねじれによる管状上皮組織の捻転機構 |
| 3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 近藤頼子、山川智子、松野健治 |
| 2. 発表標題 Notch シグナル構成因子 Pecanex とタンパク質小胞輸送制御因子 NSF の 機能的関連に関する研究 |
| 3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 稲木美紀子、大久保明野、須志田隆道、秋山正和、井上康博、松野健治 |
| 2. 発表標題 上皮細胞組織変形の三次元シミュレーションを用いたショウジョウバエ消化管の左右非対称な捻転を引き起こす細胞変形の素過程の同定 |
| 3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Inaki M, Honda H, Matsuno K |
| 2. 発表標題 Chiral cell sliding drives left-right asymmetric organ twisting |
| 3. 学会等名 Mechanical forces in biology, Heidelberg, Germany (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Inaki M, Honda H, Matsuno K |
| 2. 発表標題 Chiral cell sliding drives left-right asymmetric organ twisting |
| 3. 学会等名 European Drosophila Research Conference, London, UK (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Discovery of cell chirality, a novel cell polarity, and its functions |
| 3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会(招待講演) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Cell chirality may be an evolutionarily conserved mechanisms that drives twisting of alimentary canal |
| 3. 学会等名 The 22nd International Congress of Zoology(招待講演)(国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Cell chirality is a novel and evolutionarily conserved cell polarity that drives left-right asymmetric morphogenesis |
| 3. 学会等名 57th annual Drosophila research conference(国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 松野健治 |
| 2. 発表標題 細胞のキラリティが駆動する組織の左右非対称な変形 |
| 3. 学会等名 基生研研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 松野健治 |
| 2. 発表標題 細胞のキラリティがからだの左右非対称性をつくる |
| 3. 学会等名 第67回日本細胞生物学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2015年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tomoki Ishibashi, Katsushi Yamaguchi, Shuji Shigenobu, and Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Transcriptome analysis to identify genes responding to mechanical force in developing Drosophila embryos |
| 3. 学会等名 The 5th annual meeting for whole-organism science society |
| 4. 発表年 2015年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Momoko Inatomi, Chisako Sakuma, Hiroyuki Kanuka, and Kanji Matsuno |
| 2. 発表標題 Evolutionary cooperativity between mating position and rotation of male genitalia in Diptera |
| 3. 学会等名 The 5th annual meeting for whole-organism science society |
| 4. 発表年 2015年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ami Yamagishi, Tomoko Yamakawa, and Kenjji Matsuno |
| 2. 発表標題 Functional interaction between Pecanex and NSF2 in Notch signaling |
| 3. 学会等名 The 5th annual meeting for whole-roganism science society |
| 4. 発表年 2015年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yusuke Kamei, Hiroki Okanishi, Takeshi Sasamura, Seiki Kueamitsu, and Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 BioID-based identification of proteins interacting with Myosin31DF, which controls left-rihgt asymmetry in Drosophila |
| 3. 学会等名 The 5th annual meeting for whole-roganism science society |
| 4. 発表年 2015年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mikiko Inaki, Hisao Honda, and Kenji Matsuno |
| 2. 発表標題 Analysis of cellular dynamics in left-right asymmetric rotation of Drosophila hindgut |
| 3. 学会等名 The 5th annual meeting for whole-roganism science society (招待講演) |
| 4. 発表年 2015年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.bio.sci.osaka-u.ac.jp/bio_web/lab_page/matsuno/index.html
 大阪大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 細胞生物学 松野研究室

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 |
|-------|---|--------------------------------------|----|
| 連携研究者 | 笹村 剛司 (Sasamura Takeshi) (70647487) | 大阪大学・理学研究科・講師 (14401) | |
| 連携研究者 | 山川 智子 (Yamakawa Tomoko) (20645402) | 大阪大学・理学研究科・助教 (14401) | |