

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21116003

研究課題名(和文)細胞間接触による初期胚コミュニティの動態制御

研究課題名(英文)Regulation of cellular community of mouse embryos by cell-cell contacts

研究代表者

佐々木 洋(Hiroshi, Sasaki)

熊本大学・発生医学研究所・教授

研究者番号：10211939

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 185,600,000円、(間接経費) 55,680,000円

研究成果の概要(和文)：マウス初期胚を構成する細胞は、互いにコミュニケーションをとり一つのコミュニティを作っている。本研究では、Hippoシグナル経路に注目して、細胞間の接触が、この細胞コミュニティの制御に果たす役割とその仕組みを研究し、以下の成果を得た。着床前胚の位置依存的分化決定機構の解明、細胞が細胞密度を感知機構の解明、着床後胚のライブイメージング系の確立、脊索の形態形成に胚体外組織によって生じる力の関与の発見、培養細胞および着床後マウス胚における細胞間コミュニケーション解析系の確立、Sall4による始原生殖細胞の維持機構の解明、腎臓の起源同定に基づく幹細胞からの3次元腎臓組織の誘導。

研究成果の概要(英文)：Cells in early mouse embryos make a community by communicating each other. In this study, we focused on the Hippo signaling pathway and analyzed the roles and underlying mechanisms of cell-cell contacts in regulation of this cellular community, and made following achievements: mechanisms of position-dependent cell fate specification in preimplantation embryos, mechanisms of cell density sensing by a cell, establishment of live imaging system for post-implantation embryos, identification of the importance of the mechanical forces generated by extra-embryonic tissues for notochord morphogenesis, establishment of the systems for analyses of inter-cellular communication in cultured cells and in post-implantation embryos, mechanisms by which Sall4 maintains primordial germ cells, and induction of three-dimensional kidney tissues from stem cells through identification of developmental origin of kidney cells.

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学

キーワード：着床前胚 Hippoシグナル 細胞形態 細胞間接着 細胞分化 細胞極性

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の初期発生は調節性に富んでおり、胚体外組織と胚組織間、あるいは、各組織内での細胞間の相互作用が、胚という細胞集団のなかでの細胞の個性獲得に重要な役割を果たしている。細胞間の相互作用には、分泌性のシグナル分子を介した物と、細胞間の直接の接触による物が存在するが、後者の果たす役割については、これまで、ほとんど解析されてこなかった。

我々は、マウス初期胚の発生機構の解析を進める中で、転写因子 Tead ファミリーを同定し、その機能解析から、細胞間接触の情報の違いは、Yap の細胞内局在を変化させて Tead の転写活性を調節し、細胞増殖を制御していることを見出した(Ota & Sasaki, Development 2008)。また、マウスの発生でも、Tead1/2 が、Yap とともに着床後胚の細胞増殖・分化・移動を制御していることを示した(Sawada et al, Mol.Cell. Biol. 2008)。

一方、着床前胚は、外側の細胞が栄養外胚葉へ、内側の細胞が内部細胞塊へと分化するが、この過程では内外の細胞の接触と Hippo シグナルの違いにより、Yap の挙動を変化させ、Tead4 が外側の細胞で活性化して栄養外胚葉に分化することを示した(Nishioka et al., Mech. Dev. 2008, Dev. Cell 2009)。以上の様に、我々は、Tead がマウス胚において細胞間接触の情報に基づいて、細胞の挙動を制御する転写因子であることを見出し、さらに最近、Tead の転写活性の変化が、周囲の細胞の挙動にも影響を与える知見も得ている(未発表)。そこで、本研究では、Tead-Yap に注目することにより、これまでほとんど知見のなかった、細胞間接触によるコミュニケーションが初期発生に果たす役割を明らかにすることを目的とする。

また、細胞間接触情報に基づいて方向づけられた細胞分化は、その後の発生でも維持されることが必要であるが、西中村は、転写因子 Sall4 の変異マウス等の解析から、Sall4 が ES 細胞や内部細胞塊において、エピジェネティックな機構により栄養外胚葉遺伝子の抑制の維持に必須であることを見出している(Sakaki-Yumoto et al., Development 2006, Yuri et al, Stem Cells 2009)。そこで、西中村と共同して研究することにより、一旦、方向づけられた細胞分化が、その後、核内で固定化される分子機構にまで踏み込んで解明できると考え、研究分担者とした。

2. 研究の目的

(1) 着床前胚において、細胞間の接触情報が栄養外胚葉と内部細胞塊への分化を決定する機構の解明(佐々木) 着床前胚において、細胞間の接触情報の実体と、情報の核への伝達に関与する因子を同定し、Tead 活性を調節するシグナル伝達機構を解析する。さらに、分化制御に関わる他の情報と接触情報との統合機構を解析する。

(2) 決定された細胞の分化が核内で不可逆的に安定化される機構の解明(西中村) ES 細胞において Sall4 結合因子ネットワークとその標的配列を明らかにし Sall4 がヒストン修飾などのエピジェネティックな機構で ES の遺伝子発現を固定化する仕組みを解析する。さらに、ES の知見を基に、Sall4 ノックアウトマウスを解析し、Sall4 が胚発生において果たす役割を明らかにする。

(3) 着床後胚において、細胞間の接触情報が細胞の動態の制御に果たす役割とその分子機構の解明(佐々木) 着床後胚で in vitro 培養により、ライブイメージングによる細胞の挙動を記録する系を確立する。さらに、Tead 変異胚や、Tead 活性を操作した細胞をまばらに持つモザイク胚における細胞の挙動を、ライブイメージングにより記録することにより、Tead を介した細胞間のコミュニケーションが着床後胚の細胞の挙動(増殖、分化、移動など)に果たす役割を解析する。

3. 研究の方法

(1) 着床前胚において Hippo シグナルを活性化するしくみを明らかにするために、Hippo 経路因子や細胞極性制御因子の変異胚や操作胚を用いた解析を行った。また、分子機構解析の為に、鍵となる因子について、免疫沈降法によるタンパク質間相互作用の解析、RNA 注入による機能ドメイン解析を行った。

(2) Sall4 のホモ欠失マウスは子宮着床直後に致死となるため、エピプラスト特異的な Sall4 ノックアウトマウスを、Sox2Cre マウスと Flox Sall4 マウスとの交配によって作成した。このマウスにおいて、ES 細胞と発現遺伝子が重複する始原生殖細胞を中心に解析を行った。さらに Sall4 を欠失 ES 細胞から胚様体を誘導し、クロマチン免疫沈降(ChIP) によって、Sall4 の直接標的と Sall4 の有無によるクロマチン状態の変化を解析した。

(3) 胚の脊索及び内胚葉細胞の核を蛍光標識した遺伝子改変マウスを作製し、ニポウディスク型共焦点顕微鏡により観察した。また、NIH3T3 細胞を用いた細胞間の相互作用のモデル系を樹立して解析した。さらに、同様の系をマウス胚で解析できるノックインマウスを作製し、解析した。

4. 研究成果

以下に詳述するように、研究はおおむね順調に進展し、当初の期待通りの成果を上げることができた。また、ES 細胞からの 3 次元腎臓組織の誘導という予期しない成果を得ることもできた。本報告書に記載した一部の成果についてはまだ、論文発表に至っていないが、近日中に論文発表できるように成果の取り纏めを急いでいる。

着床前マウス胚の細胞位置依存的な Hippo シ

グナル活性化機構の解明

着床前胚の細胞分化は、Hippo シグナルによって制御されており、内側の細胞では、Hippo シグナルが活性化されることで、Tead4 が不活性化して内部細胞塊に分化する。一方、外側の細胞では Hippo シグナルが活性化されないことで、Tead4 を活性化し、栄養外胚葉への分化を進める。他の研究グループより、このモデルを否定する論文が出されたため、我々は、まず着床前胚では、Hippo シグナルが位置依存的に活性化されていることをより明確に示し、モデルの正しさを再度示した (Hirate et al, PNAS 2012)。

次に、細胞の位置依存的に Hippo シグナルが活性化される機構を明らかにするために、外側の細胞は頂端 - 基底の細胞極性を持ち、内側の細胞は持たないという違いに注目し、細胞極性の関与を調べた。その結果、細胞間の接着が Hippo 経路を活性化するが、外側の細胞は、細胞極性を持っていることで、Hippo 経路の活性化が抑制され、内側の細胞は細胞極性を持たないために Hippo が活性化することを示した。さらに、細胞極性が Hippo シグナルを制御する分子基盤として、接着結合による Hippo 経路の活性化は、Hippo 経路因子 Amot が E-cadherin 複合体に結合すると、Lats によってリン酸化される事で Amot と Lats の結合が強くなることで起こることを見出し、細胞の極性化は、接着結合から Amot を排除するために、細胞間の接着による Hippo 経路の活性化が抑制されることを明らかにした (Hirate et al. Curr. Biol. 2013)。

細胞が細胞密度を感知するしくみを解明

細胞は低密度では、Yap が核にあり Tead を活性化するが、高密度になると Hippo シグナルが活性化し、Yap を核から排除して Tead が不活化する。密度による Hippo シグナルの制御には、細胞間の接着が関与していることが知られていたが、我々は、細胞形態の変化も重要な因子であることを示した。単一の NIH3T3 細胞を、微細加工技術を利用して作成した様々な面積のマイクロドメイン上で培養すると、細胞間の接着が無い状態でも、狭い面積で培養した細胞では Hippo シグナルが活性化し Yap が核から排除された。さらに、細胞が広がると細胞骨格の F-アクチンが増大し、F-アクチンがあることで、Hippo シグナルを抑制し Yap の核移行を促進することを見出した。これは、細胞は、細胞間の接着と細胞形態の変化とにより、細胞密度を感知してその挙動を制御していることを示唆するものである。(Wada et al. Development 2011)

着床後胚のライブイメージング系を確立

着床後のマウス胚の発生を個々の細胞の挙動レベルで解析するために、胚の表面にある脊索と内胚葉で発現する *Foxa2* 遺伝子、脊索と原条で発現する *T (Brachyury)* 遺伝子の遺伝子座に、2A ペプチドを介してヒストン

H2B-EGFP 融合タンパク、薬剤誘導型 DNA 組換え酵素 CreERT2 をタンデムにノックインした遺伝子改変マウスを作製した。これらのマウスを用いて、胎生 7.5-8.5 日胚で、ニポウディスク式共焦点顕微鏡により、個々の細胞核の動きを約 1 日間連続的に観察できる系を確立した。さらに、これらのマウスは、Tamoxifen の投与により、遺伝子発現細胞特異的に Cre を作用させることができた。(Imuta et al. genesis 2013)

脊索の形態形成に胚体外組織によって生じる力の関与を発見

胎生 7.5 日の着床後胚のライブイメージングにより、脊索の収縮伸長時の細胞動態を観察した。脊索細胞は、カエルの報告と同様に、側方挿入による再配置により収縮伸長を行っていることが分かったが、同時に細胞の向きを左右軸方向から前後軸方向へと変化させることを見出した。レーザー照射による破壊実験により、このような細胞運動時には、脊索内の細胞が前後軸方向に強い張力を受けていること示した。さらに、脊索の収縮伸長には、羊膜と胚によって作られる羊膜腔の膨張が必要であることを見出した。数理モデルおよび物理シミュレーションにより、脊索の形態が長方形をしていることにより、羊膜腔の等方性の膨張により脊索には前後軸方向に強い異方性の張力が働くことが分かった。また、脊索の収縮伸長には平面内細胞極性(PCP)シグナルの関与が知られているが、羊膜腔の膨張は、PCP シグナル因子の Vangl2 タンパク質が細胞膜に局在するために必要であることを見出した。以上の結果は、胚体外組織が作る羊膜腔の膨張が、胚組織の脊索の形態形成に必要な力を、与えていることを示しており、物理的な力により胚発生を支えるという、胚体外組織の新たな働きを明らかにした。(Imuta et al. Mech. Dev.2014)

培養細胞による細胞間コミュニケーションの系を確立

マウス NIH3T3 細胞で Tead 転写因子の活性を増減させると、細胞の増殖が増減する。我々は、Tead 活性を操作した細胞を正常な細胞と共培養すると、Tead 活性が相対的に低い細胞が細胞死を起こして排除されることを見出した。この現象は、ショウジョウバエで知られている細胞競合に類似している。Tead 活性の増加は Myc の発現を増加させ、Myc を高発現した細胞も勝者となり、正常細胞を排除した。Myc タンパク質の発現は細胞密度に依存し高密度では Tead 活性によらず低下する。しかし、Tead 活性を操作した細胞と正常細胞との共培養では、両者が接するところにおいて、勝者の細胞で Myc のタンパク質の発現が高くなっていった。Tead 活性を低下させると歯医者になるが、Myc を発現させることにより、部分的に勝者になり、Tead 活性の増強した細胞は勝者になるが、Myc の発現を低下させる

ことで、その活性は部分的に低下した。これらのことから、マウスの細胞においても細胞競合が存在し、TeadとMycとが協調的に働くことで細胞競合活性を調節していることを見出した。(Mamada, Sato et al, 投稿中)

マウス胚において細胞間のコミュニケーションを検証する系を確立

培養細胞での知見をもとに、マウスにおいて、Cre recombinaseにより、Rosa26 遺伝子座に転写活性を改変した Tead や Yap を発現できるノックインマウスを作製した。このマウス胚を用いて、Tead 活性を増減させた細胞をモザイク状に持つ胎生 7-8 日胚を作製し、それらの細胞の挙動をライブイメージングにより観察した。その結果、培養細胞とは異なり Tead 活性を操作した細胞の多くは誘導直後に排除され、排除をまぬかれた細胞は生存し続けた。(未発表)このことは、マウス胚では、培養細胞とは異なる仕組みで、周囲の細胞との状態の比較を行う機構があることを示唆している。

Sal14 による始原生殖細胞の維持機構の解明

エピプラスト特異的な Sal14 ノックアウトマウスは胎生致死となり、特に始原生殖細胞の顕著な減少が認められた。そこで始原生殖細胞特異的なノックアウトも作製し、Sal14 は、始原生殖細胞維持と内胚葉への移動に必須であることを見いだした。この時期(7.5 日胚)の生殖細胞系列では幹細胞プログラムが維持されるとともに体細胞プログラムが抑制されるが、Sal14 が欠失すると後者が脱抑制された。さらに Sal14 を欠失する胚様体を用いたクロマチン免疫沈降によって、Sal14 が Prdm1 とともにエピジェネティックな機構で体細胞プログラムの抑制に関わる可能性が示唆された(投稿中)。さらに Harvard 大学と共同して、Sal14 が核内因子 Plzf と拮抗して新生児期の精子幹細胞を制御することを見いだした(Hobbs et al., Cell Stem Cell, 2012)。これは生後の生殖前駆細胞の維持にも Sal14 が必須であることを示したもので、初期胚と発生後期の分子機構の違いを明らかにしたことになる。

腎臓の起源同定に基づく幹細胞からの3次元腎臓組織の誘導

腎臓のような3次元構造を in vitro で作ることは極めて困難とされていた。西中村はマウス 8.5 日胚の後端部に位置する転写因子 T 陽性の細胞集団が腎臓の起源であることを見だし、マウス ES 細胞及びヒト iPS 細胞から T (Brachyury)陽性細胞を経由して、腎臓組織を試験管内で誘導することに成功した。T 陽性細胞を標識するマウスは佐々木によって作成されたものであり、誘導成功の鍵となった。これは立案当初には予期しなかった成果であり、佐々木と西中村の共同研究が実を結んだものである(Taguchi et al.,

Cell Stem Cell, 2014)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 19 件)全て査読有

Imuta Y, Koyama H, Shi D, Eiraku M, Fujimori T, Sasaki H. Mechanical control of notochord morphogenesis by extra-embryonic tissues in mouse embryos. **Mech. Dev.** 132, 44-58, 2014.

Taguchi A, Kaku Y, Ohmori T, Sharmin S, Ogawa M, Sasaki H, Nishinakamura R. Redefining the in vivo origin of metanephric nephron progenitors enables generation of complex kidney structures from pluripotent stem cells. **Cell Stem Cell** 14, 53-67, 2014.

Hirate Y, Hirahara S, Inoue K-i, Suzuki A, Alarcon VB, Akimoto K, Hirai T, Hara T, Adachi M, Chida K, Ohno S, Marikawa Y, Nakao K, Shimono A, Sasaki H. Polarity-dependent distribution of angiomin localizes Hippo signaling in preimplantation embryos. **Curr. Biol.** 23, 1181-1194, 2013.

Imuta Y, Kiyonari H, Jang CW, Behringer RR, Sasaki H. Generation of knock-in mice that express nuclear EGFP and tamoxifen-inducible Cre recombinase in the notochord from Foxa2 and T loci. **Genesis.** 51, 210-218, 2013.

Tanaka SS, Nakane A, Yamaguchi YL, Terebayashi T, Abe T, Nakao K, Asashima M, Steiner KA, Tam PP, and Nishinakamura R. Dullard/Ctdnep1 modulates WNT signaling activity for the formation of primordial germ cells in the mouse embryo. **PLoS One** 8(3) e57428, 2013.

Hirate Y, Cockburn K, Rossant J, Sasaki H. Tead4 is constitutively nuclear, while nuclear vs. cytoplasmic Yap distribution is regulated in preimplantation embryos. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109:E3389-90, 2012.

Yoshida S, Shiratori H, Kuo IY, Kawasumi A, Shinohara K, Nonaka S, Asai Y, Sasaki G, Belo JA, Sasaki H, Nakai J, Dworniczak B, Ehrlich BE, Pennekamp P, *Hamada H. Cilia at the node of mouse embryos sense fluid flow for left-right determination via Pkd2. **Science** 338, 226-231, 2012

Tao H, Inoue KI, Kiyonari H, Bassuk AG, Axelros JD, Sasaki H, Aizawa S, Ueno N. Nuclear localization of Prickle2 is required to establish cell polarity during early mouse embryogenesis. **Dev. Biol.** 364, 138-148, 2012.

Hobbs RM, Fagoonee S, Papa A, Webster K, Altruda F, Nishinakamura R, Chai L, and Pandolfi PP*. Functional antagonism

between Sall4 and Plzf define germline progenitors. **Cell Stem Cell** 10, 284-298, 2012.

Wada K-I, Itoga K, Okano T, Yonemura S, Sasaki H. Hippo pathway regulation by cell morphology and stress fibers. **Development** 138, 3907-3914, 2011.

Sansores-Garcia L, Bossuyt W, Wada KI, Yonemura S, Tao C, Sasaki H, Halder G. Modulating F-actin organization induces organ growth by affecting the Hippo pathway. **EMBO J.** 30, 2325-2335, 2011.

Mavromatakis YE, Lin W, Metzakopian E, Ferri AL, Yan CH, Sasaki H, Whisett J, Ang SL. Foxa1 and Foxa2 positively and negatively regulate Shh signaling to specify ventral midbrain progenitor identity. **Mech Dev.** 128, 90-103, 2011

Ralston A, Cox BJ, Nishioka N, Sasaki H, Chea E, Rugg-Gunn P, Guo G, Robson P, Draper JS, and Rossant J. Gata3 regulates trophoblast development downstream of Tead4 and in parallel to Cdx2. **Development** 137, 395-403, 2010

Ukita K, Hirahara S, Oshima N, Imuta Y, Yoshimoto A, Jang C-W, Oginuma M, Saga Y, Behringer RR, Kondoh H, Sasaki H. Wnt signaling maintains the notochord fate for progenitor cells and supports the posterior extension of the notochord. **Mech. Dev.** 126, 791-803, 2009.

Lin W, Metzakopian E, Mavromatakis YE, Gao N, Balaskas N, Sasaki H, Briscoe J, Whitsett JA, Goulding M, Kaestner KH, Ang S-L. Foxa1 and Foxa2 function both upstream of and cooperatively with Lmx1a and Lmx1b in a feedforward loop promoting mesodiencephalic dopaminergic neuron development. **Dev. Biol.** 333, 386-396, 2009.

Hirate Y, Sasaki H. The role of angiomin phosphorylation in the Hippo pathway during preimplantation mouse development. **Tissue Barriers**, 2, e28127, 2014. (総説)

Sasaki, H. Mechanisms of trophectoderm fate specification in preimplantation mouse development. **Develop. Growth Differ.** 52, 263-273, 2010. (総説)

佐々木洋、平手良和. マウス初期胚発生における Hippo シグナル経路の役割 **細胞工学** 30, 935-940, 2011. (総説)

佐々木洋、儘田博志. Hippo シグナル経路による細胞間のコミュニケーション **実験医学** 29, 1387-1392, 2011. (総説)

[学会発表](計 23 件)[全て招待講演]

西中村隆一、太口敦博 腎臓の起源同定に基づく幹細胞からの腎臓誘導法の開発 第 119 回日本解剖学会総会シンポジウム 2014 年 3 月 29 日 栃木

佐々木洋 Tead と Myc による細胞競合. 第 36 回日本分子生物学会年会 2013 年 12 月 3-6 日、神戸.

Sasaki H. Mechanism of position-dependent specification of cell fates in preimplantation mouse embryos. **Keystone Symposium**, "The Hippo Tumor Suppressor Network: From Organ Size Control to Stem Cells and Cancer", May 19-23, 2013, Monterey, California, USA.

Sasaki H. Mechanisms of position-dependent cell fate specification in preimplantation mouse embryos. **InStem workshop on mouse embryology**: From stem cells to organogenesis, March 10-12, 2013, Bangalore, India.

佐々木洋 Hippo pathway regulation by cell morphology and stress fibers.

第 34 回日本分子生物学会年会、2012 年 12 月 11-14 日、福岡.

佐々木洋 Tead regulated contact-mediated cell competition by controlling Hippo signaling and Myc expression. 第 85 回日本生化学会大会、2012 年 12 月 14-16 日、福岡.

Sasaki H. Mechanisms of trophectoderm fate specification in preimplantation embryos.

Hong Kong Society for Developmental Biology Symposium "From Embryology to Disease Mechanisms" In honor of Patrick Tam "60 years & still gastrulating." November 26-27, 2012, Hong Kong, China.

Sasaki H. Mechanisms of position-dependent specification of cell fates in preimplantation embryos. **Swiss-Japanese Developmental Biology Meeting**, November 5-9, 2012, Kyoto, Japan.

Sasaki H. Mechanisms of position-dependent specification of cell fates in preimplantation embryos. **EMBO/EMBL Symposium**: Germline Immortality through Totipotency. October 13-16, 2012, Heidelberg, Germany.

Sasaki H. Mechanisms of position-dependent specification of cell fates in preimplantation embryos. **Mouse Molecular Genetics Meeting**. October 2-6, 2012, CA, USA.

佐々木洋 Hippo シグナルによる細胞間コミュニケーションとその細胞の形・力による制御. プレインストーミングWS「多細胞動態の力学的制御とそのモデル化」~ 生化学場との統合的理解を目指して~ 2012 年 6 月 26 日, 27 日、神戸

Sasaki H. Hippo pathway controls cell fates in preimplantation mouse embryos.

第 34 回日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 13-16 日、横浜

佐々木洋、平手良和 着床前マウス胚の細胞分化における Hippo シグナルの役割とその制御. 第 84 回日本生化学会大会、2011 年 9 月 21 日-24 日、京都.

Sasaki H. Mechanisms of position-dependent cell fate specification in preimplantation mouse embryos. KEY Forum in Developmental Biology and Regenerative Medicine. September 8-9, 2011, Kumamoto.

Sasaki H, Mamada H. Cell competition through Hippo signaling pathway in cultured mammalian cells. 第 63 回日本細胞生物学会大会、2011 年 6 月 27-29 日、札幌

佐々木洋 初期胚発生における細胞間接触・細胞極性と Hippo 経路の役割. 千里ライフサイエンスセミナー 2011 年 1 月 21 日、大阪

佐々木洋 Hippo シグナル経路を介した細胞間コミュニケーションによる哺乳類細胞の増殖制御. 第 33 回日本分子生物学会年会、第 83 回日本生化学会大会合同大会 2010 年 12 月 7 - 10 日、神戸

Sasaki H. Mechanism of trophectoderm fate specification in preimplantation mouse embryos. **Society of Developmental Biologists 69th Annual Meeting**, August 5-9, 2010, New Mexico, U.S.A.

Sasaki H. Control of Hippo signaling by cell shape and F-actin. 第 43 回日本発生生物学会年会、シンポジウム 2010 年 6 月 20-23 日、京都

Sasaki H. Mechanism of trophectoderm fate specification in preimplantation mouse embryos. 第 2 回日仏合同発生生物学会、May26-28, 2010, Paris, France

21 佐々木洋 細胞の接着・極性の成り立ちから初期胚発生をみる. 第 62 回日本細胞生物学会大会、イブニングレクチャー 2010 年 5 月 19 - 21 日、大阪

22 Sasaki H. Cell fate regulation by Hippo signaling in preimplantation embryos. SKLRB Symposia on Frontiers in Periimplantation Biology, May 8-12, 2010, Beijing, China

23 佐々木洋 Hippo 経路は着床前胚における位置依存的な栄養外胚葉分化を制御する. 第 82 回日本生化学会大会、シンポジウム 2009 年 10 月 21-24 日、神戸

〔図書〕(計 2 件)

Kondoh H, Kuroiwa A (eds.) New Principles in Developmental Processes, Springer (2014).

Sasaki H “Position-dependent Hippo signaling controls cell fates in preimplantation mouse embryos” pp 249-264

Oren M., Aylon Y. (eds.) The Hippo Signaling Pathway and Cancer, Springer (2013).

Sasaki H. “Role of Hippo signaling in early mouse development” pp 41-54.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：多能性幹細胞からの腎臓誘導法
発明者：熊本大学 (西中村隆一、太口敦博)

権利者：同上

種類：特許

番号：特許願 2013-217029

出願年月日：2013 年 10 月 18 日

国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

熊本大学発生医学研究所分化制御分野

http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/cell_fate_control/index.html

熊本大学発生医学研究所腎臓発生分野

http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp/divisions/integrative_cell_biology/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 洋 (SASAKI, Hiroshi)

熊本大学・発生医学研究所・教授

研究者番号：10211939

(2) 研究分担者

西中村 隆一 (NISHINAKAMURA, Ryuichi)

熊本大学・発生医学研究所・教授

研究者番号：70291309