

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06256

研究課題名(和文) 動植物軸と左右軸の決定機構を単純な脊索動物を使って理解する

研究課題名(英文) Determination of the animal-vegetal and left-right axes using a simple chordate, *Oikopleura dioica*.

研究代表者

小沼 健 (Onuma, Takeshi)

鹿児島大学・理工学域理学系・准教授

研究者番号：30632103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：胚発生の重要なイベントに、胚軸(動植物軸、それに直行する軸、左右軸)の決定がある。本研究では、脊索動物ワカレオタマボヤの特質に着眼して、(1)動植物軸と(2)左右軸ができるしくみを調べた。その結果、

(1) 動植物軸については、植物半球後方に局在する母性mRNAを見出し、これらが未受精卵の植物極側に局在することや、この局在が卵形成過程で生じることを見出した。

(2) 左右軸については、左側決定因子Nodalがゲノム上に存在せず、骨形成タンパク質(Bmp.a)が右側に発現することを見出した。これらをもとに「Bmpを介した背腹形成を90°回転させて左右形成に転用する」という仮説を提唱した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脊索動物のオタマボヤを活かして、発生学の命題の1つである胚軸の決定機構の理解に貢献した。たとえば(1) 動植物軸はすべての動物で未受精卵から存在する。12時間という卵形成の短さを活用することで、卵母細胞の対称性が破られるしくみ、すなわち母性mRNAがいつ、どのように動植物軸にそって局在するのかを明らかにした。

(2) 左右軸についても、110年前にH.C. DeIsman博士が記載した現象を掘り起こし、「Bmpによる背腹形成を転用した左右形成」という概念を提唱した。

このように、独自に開発した「単純な体の脊索動物」を活用して、発生学の新しい研究領域を開拓した。

研究成果の概要(英文)：An important question in developmental biology is how embryonic axes (animal-vegetal (AV)-axis, the axis perpendicular to the AV-axis, and the left-right (LR)-axis) are formed during embryogenesis. In this study, we investigated the (1) AV-axis and (2) LR-axis by taking advantages of a small chordate, *Oikopleura dioica*, as an experimental animal.

(1) AV-axis. Maternal mRNAs localizing in the posterior part of the vegetal hemisphere were found. These maternal mRNAs are concentrated to the vestigial pole region of unfertilized eggs.

Furthermore, we found that the vegetal mRNA localization was established during oogenesis in the ovary.

(2) LR-axis. In *O. dioica*, the nerve cord is located on the left, not dorsal, side of the tadpole larvae. We found that this animal lacks Nodal, but utilizes right-sided Bmp expression for LR patterning. *O. dioica* can be serve as an example that the dorsal-ventral axis formation via Bmp expression can induce a 90° rotation for LR-patterning.

研究分野：発生生物学

キーワード：オタマボヤ 脊索動物 動植物軸 左右軸 Nodal Bmp 母性mRNA 進化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

多くの動物の胚は、3つの軸(動植軸、それに直交する軸、左右軸)をもっている。発生の進行にともないこれらの胚軸が決定され、生物の三次元形態をつくる基盤となる。形態形成とはこれらの胚軸にそって組織や器官が配置される過程と考えることもできる。近年の実験技術の発展により、RNA-seqによるgene regulatory networkの下流因子の理解や、ゲノム編集技術による遺伝子の機能解析が普及しつつある。しかし、胚軸ができる過程を、その上流にまで遡って調べることは簡単ではない。たとえば動植軸はすべての動物で未受精卵から存在する。すなわち母体内で作られる極性であるため、それが「いつ」「どこで」「どのように」できるのかについての知見は、ごく一部の実験モデル動物に限られていた。

この問題を踏まえて、本研究では、脊索動物のワカレオタマボヤ *Oikopleura dioica* (以下、オタマボヤ)に着目した。オタマボヤは脊索動物門の海洋性プランクトンである。脊椎動物と共通な体制をもつが、受精から孵化まで3時間、成体まで10時間という発生の早さをもち、また世代時間が5日と短い(図2)。体を構成する細胞数が4500あまりと少なく、また孵化前までの細胞系譜が解明されている。このようにオタマボヤは「線虫なみに単純な体の実験動物」の特質を備えている。その発生の速さや体の透明さを活用して、代表者らはこれまでに、ライブイメージングや遺伝子スクリーニング、ゲノムデータベースなどの基盤を開発してきた。

本研究では、(1) **動植軸**と(2) **左右軸**の決定機構に焦点を定め、オタマボヤの実験動物としての特長を活用して、その理解を試みた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、以下2点である。

(1) **動植軸** 全ての動物の未受精卵には動植軸が存在する。減数分裂のとき極体が放出される側を動物極、反対側を植物極と呼ぶ。オタマボヤや脊椎動物では、この動植軸に沿って将来の外・中・内の三胚葉が配置され、その後、原腸陥入により中内胚葉の細胞が胚内へと取り込まれる。このように、動植軸の決定機構の理解は重要であるが、他方で、動植軸は産卵される前から確立されるため研究が少なく、その理解は限られている。

オタマボヤは、卵形成過程が約半日と短いことや、卵巣で発現する母性因子のスクリーニングに適することなどの特長を備えている。これらを活用して、動植半球に局在する母性因子の解析を進め、卵形成過程における動植軸の決定機構の実体を明らかにする。

(2) **左右軸** オタマボヤの左右非対称形成(以下、左右形成)は、これまでに知られるどの脊索動物のものとも異なる。たとえば、ホヤや脊椎動物の初期胚は左右相称な形をしているが、Nodal 遺伝子が胚の左側で発現することを介して、左右非対称な体が形成される。ところがオタマボヤにはこのNodal 遺伝子がなく、また、2-4細胞期から卵割パターンに左右非対称性が存在することがH.C. Delsman (1910, 1912)によって記載されていた。この実体を追求するとともに、それらの因果関係について検証することで、左右軸の新しい決定機構を確立する。

### 3. 研究の方法

(1) **動植軸** 上述したように、動植軸は未受精卵から存在しているため、その形成には母性因子がかかわるはずである。オタマボヤの生物学的特徴を活用して、以下2つを行った。

#### 動植半球に局在する母性 mRNA のスクリーニング

姉妹群のホヤでは、母性 mRNA が初期胚の植物半球後方に局在し、体軸や組織運命の形成にかかわる(post-plasmic RNA と呼ばれる)。しかし、オタマボヤでは、post-plasmic RNA のホモログを類似配列をもとに探索しても、局在する母性 mRNA は見つかっていなかった。これらの状況を踏まえ、研究開始前に、胚の動物半球と植物半球を切り分けてRNA-seqを行い、植物半球側に多く存在する母性 mRNA を50種類以上リストアップしていた。予備的な検討では、2種類の母性 mRNA については、8細胞の植物半球後方への局在が検出された。他の候補についても、ホールマウント *in situ* hybridization (WISH) によって、初期胚に局在するかの検討を進めた。

卵巣内において、母性 mRNA が局在して動植軸が確立される過程の検討

オタマボヤの卵巣は細胞質を共有した多核体になっており、卵形成の過程で、卵巣の細胞質

がリングチャネル(孔)を通して流し込まれる。この卵形成は、約半日で完了する(一生が5日であるため)。この性質を活用して、卵巣内での母性 mRNA の合成や局在の過程を調べた。具体的には、卵巣のパラフィン切片の作成法や、切片への in situ hybridization を新たに開発することで、卵母細胞の孔から母性 mRNA が「いつ」「どのように」流入して動植物軸が確立されるのかについて理解を試みた。

## (2) 2細胞期からみられる左右非対称形成

本研究の開始時に、代表者はオタマボヤに特有な左右性をいくつか見出していた。本研究ではとくに、以下の - に着目した。

Ca<sup>2+</sup> wave の左右非対称性。受精以後、胚内を Ca<sup>2+</sup> wave が一方向に走る。2細胞期や4細胞期の胚では Ca<sup>2+</sup> wave が左側から右側に向かって走る傾向がある。2細胞胚の両割球は、将来の体の右側と左側になる。

4細胞期から卵割パターンが非対称になる。すなわち、2から4細胞胚にかけ、左前と右後の割球が植物極よりに少しずれる。

Nodal 遺伝子と同じ、TGF スーパーファミリーに属する Bmp 遺伝子の一つ (Bmp.a)が、幼生の右側に発現する。

尾の神経索が「左側に」ある。すなわちオタマジャクシ幼生については、体幹部の脳のある側を背側とした場合、神経索は(背側ではなく)、90°ずれ、尾の左側を走っている。

これらの因果関係、すなわち、「胚の左右性」と「オタマジャクシの左右性」とのつながりを検証するため、以下の **A-E** を調べた。

### **A** 卵割パターンのずれの定量。

4細胞胚について、第一卵割面どうしの角度を測定し、個体差なく同じ向きにずれのかを調べ、また、ずれの角度を定量した。比較対象として、左右対称な形態をもつマボヤ *Halocynthia roretzi* の胚でも同様の定量を行った。

### **I** Ca<sup>2+</sup> wave の形成機構。

小胞体や細胞外からの Ca<sup>2+</sup> の供給を阻害剤や低 Ca<sup>2+</sup> 海水でかく乱し、卵割や幼生の発生への影響を検証した。さらに、Bmp.a の右側発現への影響を調べた。

### **U** Bmp.a 発現細胞の由来。

Bmp.a の右側発現が初期胚の左右と結びつくのかを調べるため、可変色蛍光タンパク質の nls-Kaede により 2細胞胚の割球を片方だけ赤く標識して幼生まで育てた。その Z スタック画像を、Bmp.a の WISH を行った幼生と比較することで、一つひとつの Bmp.a 発現細胞が胚の右側・左側のどちらの子孫細胞であるのかを調べた。

### **E** Bmp.a の右側発現の機能的役割。

Bmp.a の右側発現が、細胞内シグナルの活性化と対応しているのかを調べるため、リン酸化 Smad1/5/8 (pSmad1/5/8) の抗体染色を行い、pSmad1/5/8 の核内移行の有無を調べた。さらに、Bmp.a の右側発現の機能的役割について、阻害剤処理や遺伝子ノックダウン(DNAi)により検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 母性因子による動植物軸形成のしくみ

動物半球と植物半球において RNA-seq を行い、植物半球側に多い順にリストした母性 mRNA のうち 11 種類について局在を調べたところ、8細胞胚の植物半球後方に局在する母性 mRNA を 5 種類見出した。このリストには、ほぼ 50% の確立で (5/11)、初期胚に局在する母性 mRNA が含まれていることを示しており、今後、さらに局在する mRNA が同定されると期待できる。

これらの局在する母性 mRNA の遺伝子名は、wnt-11、snail、そして unknown (既存のドメインを持たないもの) が 3 種類であった。これらのうち、ホヤ胚の post-plasmic RNA として保存されているものは wnt-11 のみである。オタマボヤにも局在する母性 mRNA が存在するものの、その種類はホヤとは大きく異なるようである。

これらの母性 mRNA は、初期胚のどの時期から局在しているのだろうか。卵や初期胚の WISH を行ったところ、おもしろいことに、3 種類の母性 mRNA が未受精卵の植物極側に濃縮されていることが分かった (図 1)。これはホヤの局在 RNA の性質と比較すると興味深い。すなわち、ホヤの post-plasmic RNA の一部 (Type I と呼ばれるもの) は、未受精卵ではわずかに植物極側への勾配をもって分布しているが、受精後の卵細胞質の移動とともに、植物極側に一時的に濃縮される (フェーズ 1)。その後、第一卵割までに植物半球後方へと運ばれる (フェーズ 2)。最近、おもしろいことに、オタマボヤではこのフェーズ 1 に該当する卵細胞質の移動がないことが明らかになった (Nishida et al., 2022)。これと合致するように、植物極側への母性 mRNA の局在は、未受精卵の段階で完了しているようである。

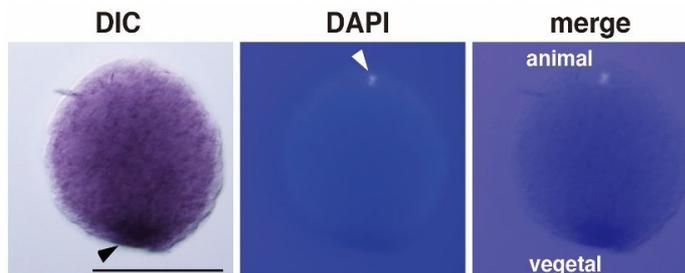


図 1. 未受精卵の植物極側への母性 mRNA の局在 (矢頭)

したがって、この植物極への母性 mRNA の局在は、産卵前の卵巣において形成されると考えられる。上でも述べたように、オタマボヤの卵巣は、数千個の卵核と保育核が入り混じった多核体であり、卵巣の細胞質がリングチャナル (孔) を通して卵母細胞へと輸送されることで卵が育っていく。卵巣のパラフィン切片を作成し、チラミドシグナル増幅反応 (TSA) をもちいた高感度の蛍光 *in situ* hybridization を開発して調べたところ、これらの母性 mRNA は保育核で産生されていること、また、卵形成にともなって卵母細胞へと輸送されていることが明らかになった。

以上を通じて、オタマボヤ胚にも post-plasmic RNA が存在すること、また、その一部が未受精卵の植物極に局在することなど、動植軸に沿った極性形成についての理解が進んだ。さらに、約 12 時間という卵形成の短さを活用することで、卵巣内で「いつ」「どこで」「どのように」この母性 mRNA の極性が形成されるのかについても答えが得られつつある。これらはホヤ胚において知られているものとは異なる知見であり、開始当初には予測できなかった成果である。今後、原著論文として順次公表していく。この実験動物の特長を活用することで、母性 mRNA の輸送・局在のしくみ (例えば、F アクチンやチューブリンの寄与) や、初期胚の細胞運命決定における役割 (ノックダウン実験による検証) など、胚軸形成についての理解が今後進んでいくだろう。

## (2) 背腹形成のしくみを転用した、左右形成の新しい原理

オタマボヤの左右形成は、ホヤや脊椎動物で知られるものとは異なる。たとえば 1 世紀前から、初期胚の卵割パターンが左右非対称にずれること (図 2A) が報告されている。また幼生では、神経索が背側ではなく左側を走る (図 2B)。これに着眼することで、以下を明らかにした。

2-4 細胞胚にかけて、第一卵割面が平均 7° ずれる (図 2A)。ずれの向きには個体差がなく、また、このずれは、姉妹群のホヤの胚ではみられないことを確認した。

2 細胞胚で、Ca<sup>2+</sup> wave が左右非対称に走る。この Ca<sup>2+</sup> wave の「向き」には個体差がみられるため左右性とのかわり方は不明である。他方で、胚発生を通して、Ca<sup>2+</sup> wave が数分の周期で持続し続ける (Ca<sup>2+</sup> オシレーション) ことを見出した。この Ca<sup>2+</sup> オシレーションの形成は、小胞体の Ca<sup>2+</sup> に依存しており、IP3 受容体やリアノジン受容体の阻害により消失する。

*Bmp.a* が幼生の右側に発現する (図 2C)。この *Bmp.a* の右発現は、Ca<sup>2+</sup> オシレーション依存性である。IP3 受容体やリアノジン受容体の阻害剤処理や、Ca<sup>2+</sup> イオノフォア処理によって、Ca<sup>2+</sup> オシレーションをかく乱すると *Bmp.a* 遺伝子の右側発現が消失する。

*Bmp.a* の発現細胞は、胚の右側からつくられる (図 2D)。nlS-Kaede により 2 細胞胚の右または左の割球を片方だけ赤く標識して育てた幼生の Z スタック画像をもとに、幼生における *Bmp.a* の発現細胞の位置を 1 つひとつ照合したところ、例外なく 2 細胞胚の右側割球の子孫細胞であることが分かった。

*Bmp* シグナルは、神経マーカーの遺伝子発現を抑制する。*Bmp* 受容体の阻害剤処理や、*Bmp.a*

遺伝子のノックダウン (DNAi) を行うと、神経特異的に発現する遺伝子 (*pax6*, *chat*, *galanin*) が幼生の右側にも異所的に発現することが分かった。これと一致して、Bmp の細胞内シグナル分子である pSmad1/5/8 の核局在も、右側の細胞で多く見られることが分かった。

以上を踏まえて、オタマボヤの左右形成について以下の仮説を提唱した (図 2E)。Bmp は本来、外胚葉における神経形成を抑制する因子であり、脊椎動物においては「腹側化因子」として働く。背側ではこの Bmp の作用が阻害されるため、中枢神経は背側につくられる。一方、ハエやロブスターなどの節足動物では、この経路が 180° 反転して働くため、神経系は腹側につくられる。ところがオタマボヤの場合はこれらのどちらにも該当せず、Bmp は右側に発現し、左側に神経索がつくられる。すなわちオタマボヤの左右形成とは、Bmp を介した背腹形成の経路が約 90 度回転して働くことで、左右性の形成へと転用されたもの (いわゆる co-option の一例) と考えられる (Onuma et al., 2020)。

以上のように、1 世紀前に H.C. Delsman 博士が記録した現象をもとに、左右形成の新しい概念を見出した。これは「オタマジャクシ型発生を保持して、どのように単純な体を実現しているのか？」という、発生学や進化学における重要な問いへの 1 つの答えでもありと考えている。本研究は、準備期間を含めると完成までほぼ 7 年を費やしたが、オタマボヤを使ったからこそ解明できた知見であることもまた疑いようがない。少なくとも、何を調べれば良いのかすらも分からなかった開始当初の状況は完全に脱した。すなわち仮説を得たことで、その分子・細胞レベルのしくみについて実験的に検討できるようになったといえるだろう。

今後の展望として、左右形成を決定づける原理の実体解明があげられる。本質的な問題は、「なぜ、2-4 細胞胚の割球が同じ向きにずれるのか」や「なぜ神経索が必ず左側にあるのか」という点に他ならない。これを踏まえて、今後は、(1) 胚の右側・左側の分子レベルでの違いは「いつ」「どのように」生じるのかを明らかにする、(2) イメージングにより、胚の左右非対称な構造を細胞レベルで明らかにする、の 2 点を調べて行きたい。たとえば研究期間中に、2 細胞胚の第一分裂面付近に、個体差のない左右非対称的な向きを持つ構造を見出しており、オタマボヤの左右性は 2 細胞期まで遡ることが分かった (昔農ら、未発表)。これらの追求により、代表者が開拓した、左右形成の新しい研究領域をさらに発展させて行きたい。

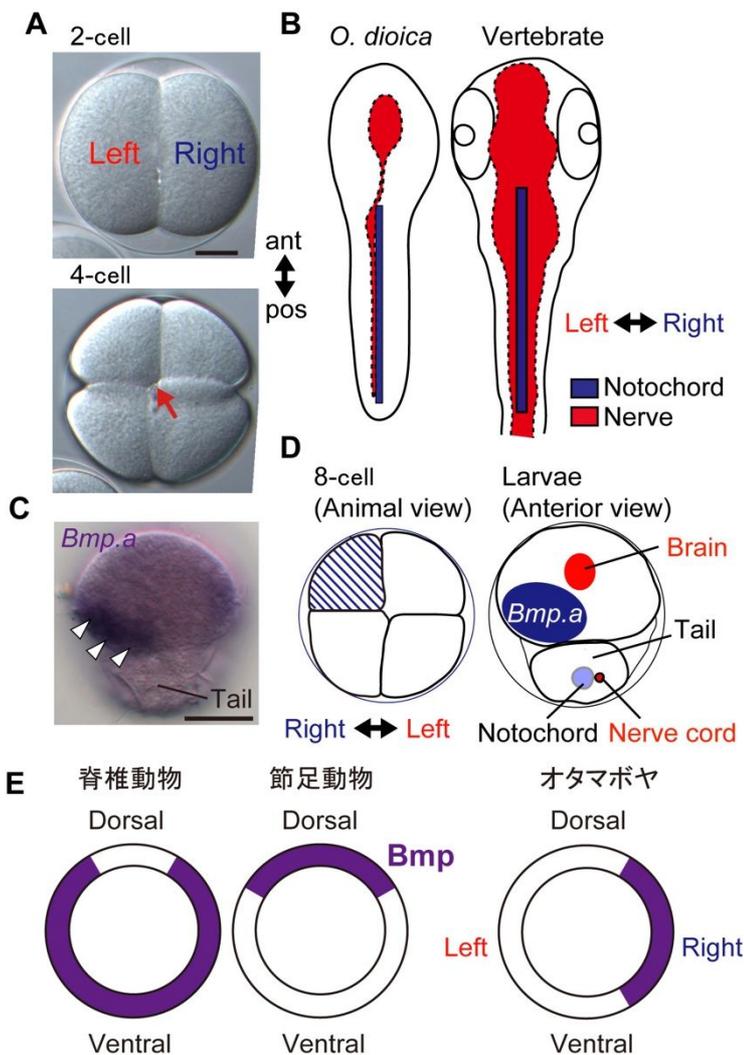


図 2. オタマボヤの左右形成 (Onuma et al., 2020 を改変)  
 (A) 2-4 細胞期。卵割の向きが左右非対称になる。  
 (B) 幼生を背側からみたもの。神経索が左側にずれる (左図)。  
 (C) *Bmp.a* の右側発現 (矢頭)。孵化前の幼生の前側。  
 (D) *Bmp.a* の発現細胞は、初期胚の右側に由来する (左図)。  
*Bmp.a* は右側に発現するが、神経索は左側にある (右図)。  
 (E) 左右形成の新しい仮説。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Morita R, Onuma TA, Manni L, Ohno N and Nishida H*.	4. 巻 230
2. 論文標題 Mouth opening is mediated by separation of dorsal and ventral daughter cells of the lip precursor cells in the larvacean, <i>Oikopleura dioica</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development Genes and Evolution.	6. 最初と最後の頁 315-327.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00427-020-00667-4,	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 Wang K, Tomura R, Chen W, Kiyooka M, Ishizaki H, Tomooka A, Minakuchi Y, Seki M, Suzuki Y, Omotezako T, Suyama R, Luscombe NM, Dentec C, Lemaire P, Toyoda A, Nishida H and Onuma TA*	4. 巻 62
2. 論文標題 A genome database for a Japanese population of the larvacean <i>Oikopleura dioica</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Development Growth and Differentiation.	6. 最初と最後の頁 450-461.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12689	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 Matsuo M*, Onuma TA, Omotezako T and Nishida N	4. 巻 460
2. 論文標題 Protein phosphatase 2A is essential to maintain meiotic arrest, and to prevent Ca <sup>2+</sup> burst at spawning and eventual parthenogenesis in the larvacean <i>Oikopleura dioica</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Biology.	6. 最初と最後の頁 155-163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2019.12.005	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 Onuma TA*, Hayashi M, Gyojya F, Kishi K, Wang K and Nishida H	4. 巻 117
2. 論文標題 A chordate species lacking Nodal utilizes calcium oscillation and Bmp for left-right patterning.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.	6. 最初と最後の頁 4188-4198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1916858117	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 Dardailon J, Dauga D, Simion P, Faure E, Onuma TA, DeBiasse MB, Louis A, Nitta KR, Naville M, Besnardeau L, Reeves W, Wang K, Fagotto M, Gueroult-Bellone M, Fujiwara S, Dumollard R, Veeman M, Volff JN, Crollius HR, Douzery E, Ryan J, Davidson B, Nishida H, Dantec C* and Lemaire P*	4. 巻 48
2. 論文標題 ANISEED 2019: 4D exploration of genetic data for an extended range of tunicates.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research.	6. 最初と最後の頁 D668-D675.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz955	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 小沼健*	4. 巻 170
2. 論文標題 特殊な現象の壁を越える ~ 「最も単純な体の脊索動物」オタマボヤから見出した新しい遺伝子阻害現象 (DNAi) と左右非対称形成 ~	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 比較内分泌学.	6. 最初と最後の頁 85-87.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5983/nl2008jsce.46.85_2	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 -

1. 著者名 小沼健*	4. 巻 0
2. 論文標題 体の左右はどのようにできるのか? -オタマボヤの左右非対称性を探る.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 academist Journal.	6. 最初と最後の頁 0
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 -

1. 著者名 小沼健*, 松尾正樹	4. 巻 171
2. 論文標題 オタマボヤ未受精卵の減数分裂停止をになう脱リン酸化酵素PP2Aの役割.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 比較内分泌学.	6. 最初と最後の頁 117-118.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5983/nl2008jsce.46.117	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 -

1. 著者名 小沼健*, 戸村亮	4. 巻 172
2. 論文標題 日本系オタマボヤのゲノムデータベースとY特異的領域.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 比較内分泌学.	6. 最初と最後の頁 28-30.
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 -

1. 著者名 Onuma TA, Hayashi M, Gyojya F, Kishi K, Wang K and Nishida H.	4. 巻 117(8)
2. 論文標題 A chordate species lacking Nodal utilizes calcium oscillation and Bmp for left-right patterning.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.	6. 最初と最後の頁 4188-4198.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1916858117	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 Matsuo M, Onuma TA, Omotezako T and Nishida N	4. 巻 460(2)
2. 論文標題 Protein phosphatase 2A is essential to maintain meiotic arrest, and to prevent Ca <sup>2+</sup> burst at spawning and eventual parthenogenesis in the larvacean <i>Oikopleura dioica</i> .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Developmental Biology.	6. 最初と最後の頁 155-163.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2019.12.005.	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 Dardailon J, Dauga D, Simion P, Faure E, Onuma TA, DeBiasse M, Louis A, Nitta N, Naville M, Besnardeau L, Reeves W, Wang K, Fagotto M, Gueroult-Bellone M, Fujiwara S, Dumollard R, Veeman M, Volff JN, Roest Crollius H, Douzery E, Ryan J, Davidson B, Nishida H, Dantec C and Lemaire P	4. 巻 48(D1)
2. 論文標題 ANISEED 2019: 4D exploration of genetic data for an extended range of tunicates.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research.	6. 最初と最後の頁 D668-D675.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkz955.	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 -

1. 著者名 Iida A, Arai HN, Someya Y, Inokuchi M, Onuma TA, Yokoi H, Suzuki T, Hondo E and Sano K	4. 巻 116 (44)
2. 論文標題 Mother-to-embryo vitellogenin transport in a viviparous teleost <i>Xenotoca eiseni</i> .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.	6. 最初と最後の頁 22359-22365.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1913012116.	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 Yamada S, Tanaka Y, Imai KS, Saigou M, Onuma TA and Nishida N	4. 巻 448(2)
2. 論文標題 Wavy movements of epidermis monocilia drive the neurula rotation that determines left-right asymmetry in ascidian embryos.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Developmental Biology.	6. 最初と最後の頁 173-182.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2018.07.023.	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 小沼健	4. 巻 -
2. 論文標題 体の左右はどのようにできるのか? -オタマボヤの左右非対称性を探る	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 academist Journal (invited)	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 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 -

1. 著者名 小沼健	4. 巻 -
2. 論文標題 特殊な現象の壁を越える: 「最も単純な体の脊索動物」オタマボヤから見出した新しい遺伝子阻害現象 (DNAi) と左右非対称形成	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 比較内分泌学 (invited)	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 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 -

1. 著者名 小沼健, 松尾正樹	4. 巻 6
2. 論文標題 母性因子の大規模な母性因子の大規模な機能的スクリーニングを可能にする新しい脊索動物.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Science Digest (invited)	6. 最初と最後の頁 42-43
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 -

1. 著者名 Yamada S#, Tanaka Y#, Imai KS, Saigou M, Onuma TA and Nishida N*	4. 巻 -
2. 論文標題 Wavy movements of epidermis monocilia drive the neurula rotation that determines left-right asymmetry in ascidian embryos	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Developmental Biology.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ydbio.2018.07.023	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 小沼健, 塚田かずみ, 西田宏記	4. 巻 52
2. 論文標題 二本鎖DNAによる新規の遺伝子ノックダウン現象 (DNAi): ガイド鎖と核酸分解酵素Argonauteからそのしくみに迫る.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本応用酵素協会誌.	6. 最初と最後の頁 11-18.
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 -

1. 著者名 小沼健, 松尾正樹, 西田宏記	4. 巻 36 (6)
2. 論文標題 オタマボヤの発生学を開拓する: 「単純な体の脊索動物」という個性を活かす試み.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学.	6. 最初と最後の頁 1021-1025.
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 -

〔学会発表〕 計28件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 小沼健.
2. 発表標題 オタマボヤをもちいて左右形成の新しい研究領域を開拓する.
3. 学会等名 生物科学セミナー（大阪，大阪大学）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小沼健.
2. 発表標題 動物繊維によるハウスの3D建築.
3. 学会等名 学術変革領域 (A) 「からだ工務店」第一回領域会議（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Onuma TA, Akiyama M, Yamasaki S, Kondo S, and Nishida H.
2. 発表標題 House construction with animal fibers in the larvacean, <i>Oikopleura dioica</i> 動物繊維をもちいたオタマボヤの「ハウス」建築
3. 学会等名 第43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 2020年

1. 発表者名 小沼健.
2. 発表標題 2020年度 日本動物学会奨励賞 受賞者講演「脊索動物オタマボヤを活かした発生学の展開」
3. 学会等名 日本動物学会、第91回大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小沼健, 西田宏記.
2. 発表標題 脊索動物オタマボヤをもちいて左右形成の新しい領域を開拓する.
3. 学会等名 第5回 ホヤ研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小沼健, 林桃子, 行者露, 岸香苗, Kai Wang, 西田宏記.
2. 発表標題 A chordate species lacking Nodal utilizes calcium oscillation and Bmp4 for left-right patterning.
3. 学会等名 第53回日本発生生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Onuma TA, Hayashi M, Gyojya F, Kishi K, Wang K, Nishida H.
2. 発表標題 A chordate species lacking Nodal utilizes calcium oscillation and Bmp4 for left-right patterning.
3. 学会等名 The 10th International Tunicate Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamada S, Tanaka Y, Imai KS, Saigou M, Onuma TA, Connop SL, Hashii M, Sawada H, Nishida N.
2. 発表標題 Neurula rotation and left-right asymmetry in ascidian embryos: Ciliary movements and the vitelline membrane signal.
3. 学会等名 The 10th International Tunicate Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuo M, Onuma TA, Nishida H.
2. 発表標題 Protein phosphatase 2A is essential to maintain meiotic arrest, and to prevent Ca <sup>2+</sup> burst at spawning and eventual parthenogenesis in the larvacean <i>Oikopleura dioica</i> .
3. 学会等名 The 10th International Tunicate Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小沼健, 林桃子, 行者露, 岸香苗, Kai Wang, 西田宏記.
2. 発表標題 The larvacean <i>Oikopleura dioica</i> lacks Nodal and utilizes calcium oscillation and Bmp expression for left-right patterning
3. 学会等名 第53回日本発生生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小沼健.
2. 発表標題 オタマボヤにおけるハウスの3D形成の原理.
3. 学会等名 第43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 2020年

1. 発表者名 小沼健.
2. 発表標題 1世紀前の謎を解く - 「最も単純な体の脊索動物」オタマボヤから見出した左右非対称形成の原理.
3. 学会等名 2020年度動物学会北陸支部会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小沼健.
2. 発表標題 「特殊な現象の壁を越える～「最も単純な体の脊索動物」から見出した新しい遺伝子阻害現象 (DNai)と左右非対称形成.
3. 学会等名 2019比較内分泌学会 学術企画委員会企画シンポジウム「壁を越える」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸香苗, 林桃子, 小沼健, 西田宏記.
2. 発表標題 複雑で規則性のないパターンを個体差なく作り出すしくみ: オタマボヤの幼生発生における表皮細胞のパターン形成.
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会, ホヤ談話会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小沼 健, 林 桃子, 行者 蒔, 岸 香苗, Kai Wang, 西田 宏記.
2. 発表標題 Nodal遺伝子を持たない脊索動物オタマボヤにおける左右非対称形成.
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小沼 健, 中西 梨奈, Kai Wang, 中山 理, 笹倉 靖徳, 小笠原 道生.
2. 発表標題 オタマボヤにおける甲状腺/内柱関連遺伝子群の発現とその発現制御.
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山村 一平, 黄 涛若, 中西 梨奈, 小沼 健, 笹倉 靖徳, 小笠原 道生.
2. 発表標題 カタコウレイボヤ幼若体における甲状腺転写因子Nkx2-1およびFoxEのノックアウト.
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黄 涛若, 山村 一平, 小沼 健, 吉村 崇, 飯郷 雅之, 小笠原 道生, 笹倉 靖徳.
2. 発表標題 遺伝子破壊に基づいた脊索動物ホヤにおける甲状腺ホルモンの機能解明.
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠原 享祐, 足立 千尋, 望月 遊, 大塚 玄航, 西野 敦雄, 小沼 健, 西田 宏記, 横堀 伸一.
2. 発表標題 オタマボヤ綱ミトコンドリアゲノムの進化.
3. 学会等名 日本動物学会第90回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浦野 明央, 北橋 隆史, 安東 宏徳, 小沼 健, 福若 雅章, 伴 真俊, 兵藤 晋.
2. 発表標題 RNA-seqから見えてきたサケの産卵回遊の神経内分泌機構.
3. 学会等名 第13回サケ学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小沼健.
2. 発表標題 オタマボヤから見出した新しい左右非対称形成の原理.
3. 学会等名 第5回ユニーク会「不思議の向こう側を分子生物学で覗く」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松尾正樹, 小沼健, 西田宏記.
2. 発表標題 Protein phosphatase 2A (PP2A) is essential for maintainance of meiotic arrest in the larvacean, <i>Oikopleura dioica</i> .
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 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 小沼健, 西田宏記.
2. 発表標題 Direction of calcium waves is linked with the left-right axis of larvacean embryos.
3. 学会等名 第70回日本細胞生物学会 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 横堀 伸一, 笠原 享祐, 大塚 玄航, 西野 敦雄, 小沼 健, 西田 宏記, 山岸 明彦.
2. 発表標題 オタマボヤ綱ミトコンドリアゲノムの進化.
3. 学会等名 日本進化学会第20回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 塚田かすみ, 西田宏記, 小沼健.
2. 発表標題 ワカレオタマボヤにおける2本鎖DNAを介した新規の遺伝子抑制現象は、小分子RNAの合成をともなう.
3. 学会等名 第4回ユニークな少数派生物を扱う若手研究者が最先端アプローチを勉強する会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松尾正樹, 森田遼, 菜那子, 塚田かすみ, 小沼健, 西田宏記.
2. 発表標題 オタマボヤを活用した発生学の新展開.
3. 学会等名 第4回 ホヤ研究会 口頭発表 (5演題を同時に発表)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小沼健, 西田宏記.
2. 発表標題 オタマボヤ幼生の3D形態形成: 体の開口および摂餌フィルター分泌からその原理を探る.
3. 学会等名 第4回ユニークな少数派生物を扱う若手研究者が最先端アプローチを勉強する会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 浦野明央, 北橋隆史, 安東宏徳, 小沼健, 福若雅章, 伴真俊, 兵藤晋.
2. 発表標題 産卵回遊途上のシロザケ間脳における遺伝子発現の網羅的解析.
3. 学会等名 第12回サケ学研究会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

1世紀前からの謎を解明、動物の左右をつくる新しい原理を発見  
<https://mainichi.jp/articles/20200220/pls/00m/020/269000c>  
(1) 1世紀前からの謎を解明！動物の左右をつくる新しい原理を発見  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200220\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2020/20200220_1)  
(2) A tadpole with a twist  
[https://resou.osaka-u.ac.jp/en/research/2020/20200220\\_1](https://resou.osaka-u.ac.jp/en/research/2020/20200220_1)  
(3) 胎生魚がお腹の子供に与える栄養素を解明  
<https://www.sci.osaka-u.ac.jp/ja/topics/7930/>

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

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