

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06183

研究課題名(和文) ツメガエル胚の外胚葉パターンニングにおける細胞張力依存的シグナル伝達制御機構

研究課題名(英文) Regulation of force-dependent signal pathways during ectodermal patterning in *Xenopus* embryo

研究代表者

道上 達男 (Michiue, Tatsuo)

東京大学・大学院総合文化研究科・教授

研究者番号：10282724

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では外胚葉パターンニングへの力の関与とその分子機構解明を目的とした。外胚葉片への伸展刺激、原腸胚への遠心刺激、異所的な頂端収縮誘導により、いずれも神経堤マーカーの発現が上昇し、逆にミオシン阻害や膜スクランブラーゼ注入で細胞張力を緩和するとその発現が減少した。以上の結果は、力の神経堤形成への関与を示唆する。更に、力の付与でWnt・BMPシグナルが亢進することも明らかにした。外胚葉各領域の剛性を吸引度測定、AFM解析により調べ、正中線付近は側方に比べて弾性率が高いことを見いだした。ヒトiPS細胞からの神経分化系では、張力付与がプラコード遺伝子の発現を亢進することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで詳細が明らかではなかった、初期胚の外胚葉パターンニングに力が関与すること、またその根拠の一つとして外胚葉におけるWnt・BMPシグナルが力依存的に活性化することを示した点は、学術的な意義が非常に大きい。また、胚にかかる力が外胚葉の領域ごとに異なる理由として外胚葉領域の剛性に着目し、一連の解析から実際に胚の正中線と側方部で剛性が異なることを示したことは、パターンニングに関与する力がどのように発生するかを解く手がかりとなる。ヒトiPS細胞の結果も併せ、本課題で得られた成果は、将来ヒト幹細胞から個体構築を目指す上で、基盤となる情報を与えることになるだろう。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the involvement of force in ectodermal patterning and its molecular mechanism. 1) Stretching stimuli on ectoderm tissues, centrifugal stimuli on gastrula embryos, and ectopic induction of apical contraction increased the expression of neural crest markers, whereas cell tension release by myosin inhibition or membrane scramblase injection reduced their expressions. These results suggest the involvement of force in neural crest formation. Furthermore, we demonstrated that force application enhanced both Wnt and BMP signaling. 2) We investigated the stiffness of ectoderm by suction measurement and AFM analysis, and found that the elasticity near the midline was higher than that of the lateral regions. 3) We demonstrated that the force application enhanced the placode gene expression in neural cells differentiated from human iPS cells.

研究分野：分子発生生物学

キーワード：外胚葉パターンニング アフリカツメガエル 物理的な力

1. 研究開始当初の背景

脳を含む全ての神経細胞は、神経胚期における単一の領域に由来する。正しく神経を分化させるため、外胚葉の領域を正確に規定することは極めて重要である。脊椎動物初期胚において、外胚葉はおおまかに4つの領域、すなわち脳・脊髄神経など中枢神経に分化する神経板、末梢神経や頭部骨格、色素細胞などに分化する神経堤、脳神経や感覚器に分化する予定プラコード、そして表皮から構成される(図1)。これまでの研究から、外胚葉の領域規定には、BMP、Wnt、FGF など、いくつかの細胞内シグナル伝達経路が関与することが分かっている。しかし、各領域が規定される原腸胚では、まさに形態形成が起きている時期でもあり、細胞の位置関係が刻々と変化する中、リガンドの濃淡だけが領域規定の要素なのだろうかと考えた。



図1 ツメガエル外胚葉を構成する4つの領域

申請者はアフリカツメガエル胚の外胚葉パターンニング、特に予定プラコードがいかに誘導されるかについて、いくつかの新規遺伝子に注目して研究を継続して行い、いくつかの論文を発表してきた。また、国内外の他の研究室の研究結果を併せ、遺伝子とパターンニングの関係についてはある程度知見が蓄積されてきた。ただ、プラコードや神経堤の領域は非常に狭く、それらがどうして正確に規定されるかは、現在もまだ解析の余地が残っている。

近年、細胞内シグナルの制御に物理的な力が関与することを示す研究報告が増えてきた。申請者も、改変 FRET 張力プローブを用いたツメガエル胚の張力測定から、表皮外胚葉と神経外胚葉でかかる細胞張力が異なることを見出し、領域規定と力との関係が強く示唆される結果を論文に報告した。ただ、これまで外胚葉パターンニングが直接力による制御を受けているかについては報告があまりない。最近国外のグループが ES 細胞からの神経分化系において、コロニー辺縁部で観察される神経板境界マーカー Pax3 陽性細胞が張力付与によりコロニー全体に広がることを見だし、これは申請者が着目していた「力」「シグナル」「細胞分化」の関係性を示すものであったが、このことが実際の初期胚のパターンニングにこの関係性を直接適用できるか否かははっきりしていなかった。

2. 研究の目的

そこで本課題ではツメガエル胚あるいはヒト iPS 細胞を用い、(1)外胚葉パターンニングにおいて部位特異的な力がどのように発生し、そしてそれが細胞内シグナリングにどのように関わるか、そして(2)外胚葉における力が BMP・Wnt シグナルに影響を与える変動するかどうか、そしてその原因はなにかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1)発現領域の可視化

本研究では、胚の外胚葉パターンの可視化が必須である。手法としては、主に Whole マウント in situ ハイブリダイゼーション(WISH)、または抗体を用いた免疫染色を行った。WISH においては、神経板マーカーとして Sox2、神経堤マーカーとして Foxd3、Slug、Sox9、予定プラコードマーカーとして Six1 を、表皮マーカーとしてサイトケラチン遺伝子 XK81 をそれぞれ用いた。一方、免疫染色では主に神経板マーカーとして Sox3、神経板境界マーカーとして Pax3 をそれぞれ用いた。

(2)遺伝子発現の解析

遺伝子発現については、上記の WISH・免疫染色に加え、RT-PCR によっても解析した。適当な発生段階に至った全胚から total RNA を抽出し、逆転写酵素(superscript III)により逆転写反応を行った。これを鋳型に、各遺伝子の発現をリアルタイム PCR によって調べた。

(3)胚への様々な張力付与・緩和

本研究では、様々な張力付与を行った時の、外胚葉パターンへの影響を調べた。行った方法は、遠心刺激(原腸胚において胚を 50mL チューブに入れ、450×g の遠心刺激を付与した)、ストレッチチャンパーによる外胚葉片の伸展刺激(フィブロネクチンコートしたシリコンチャンパー上に、初期原腸胚から切除した外胚葉シートを接着させ、30分ごとに10%ずつ、最大50%まで伸展を続ける)、RhoGEF である plekhg5 注入による異所的な頂端収縮の付与、プレビスタチン、Y27632 注入による張力の異所的緩和、膜スクランブラーゼ AaXKR の注入による張力の異所的緩和、である。詳細は結果にも記述する。

(4)細胞内シグナル強度の可視化

本課題では、Wnt シグナルについては カテニンを、FGF シグナルについては pERK を、BMP シグナルについては pSMAD1 をそれぞれ、抗体染色またはウエスタン解析により調べた。

(5)吸引アッセイによる胚の弾性率測定

ダイヤル式のマイクロインジェクター(narishige 製)、マイクロキャピラリー、圧力計をシリコンチューブで連結した装置を準備した。神経胚をアガロースプレート上に置き、一定の圧力で

胚を吸引し、キャピラリーへの胚の吸引長を測定することで、胚の弾性率を測定した。

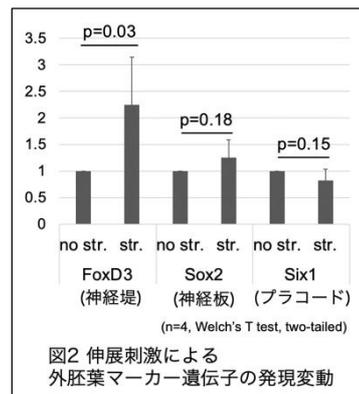
(6)原子間力顕微鏡による胚の弾性率測定

初期神経胚期において卵膜を除去し、アガロースにあけた穴に固定した上で、胚の背側前方、正中線から側方にかけて帯状の領域（最大 420 μm X 60 μm）をスキャンして計測した（本研究は北海道大・岡嶋研究室との共同研究）。

4. 研究成果

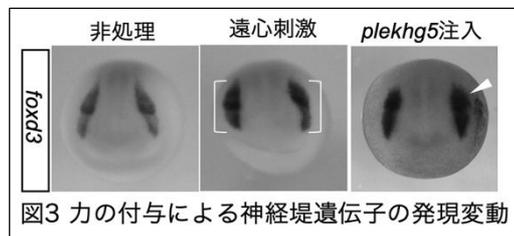
(1)外胚葉組織にかかる力の変動による外胚葉マーカー遺伝子の発現の変化の解析

外胚葉片の伸展刺激による神経マーカー遺伝子の発現変動
外胚葉組織における BMP シグナルの変化を調べるため、初期原腸胚の外胚葉片を切り出し、シリコンチャンバーに接着させた後に刺激を初期神経胚期に至るまで加えた。なお、無処理の外胚葉片では神経組織への誘導ができないため、あらかじめ胚に BMP 阻害因子 *chordin*、または dominant negative 型の BMP 受容体を注入することで、神経板領域を人為的に作り出した。この外胚葉片について、外胚葉マーカー遺伝子の発現がどのように変化するかを調べた。外胚葉片から得られた RNA を用いた RT-PCR の結果から、伸展刺激により神経板マーカー遺伝子である *Sox2* の発現の減少が見られた一方、神経堤マーカーである *foxd3* の発現の上昇が観察された（図 2）。



胚の遠心刺激によるマーカー遺伝子の発現変動

原腸胚に遠心刺激を加えた時、マーカー遺伝子の発現が変化するかどうかを *in situ* ハイブリダイゼーションで調べた結果、*foxd3*、*slug* の発現が非遠心処理胚に比べて増加することを見いだした（図 3 中）。ただ、発現の領域そのものは、両者で明確な違いが観察されなかった。



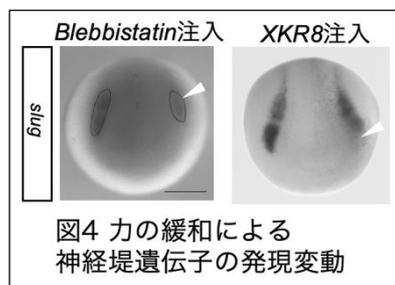
plekhg5 注入による張力付加と外胚葉マーカーの発現変動

遠心刺激は、胚に対して非常に大きな力であり、本来の発生における効果を反映していない可能性があるため、次に細胞の形状変化に起因した、いわば弱い力の付与を外胚葉領域に与えた時の

パターンニングの影響を調べた。具体的には、細胞の頂端収縮をうながす RhoGEF 遺伝子の一つである *plekhg5* mRNA を胚の一部に微量注入し、外胚葉マーカー遺伝子の発現パターンの変化を調べた、その結果、*plekhg5* 注入領域付近で *foxd3*、*slug* の発現領域の拡大が観察された（図 3 右）。次に、この拡大が、単なる細胞面積の増加に起因するのではないことを確認するため、神経板境界マーカー Pax3 の抗体染色を実施し、陽性細胞の核の数をカウントすることで *plekhg5* の注入・非注入領域での違いがあるかを調べたところ、予想通り *plekhg5* 注入領域で非注入領域よりも *pax3* 陽性細胞の数が多いことが分かった。この結果は、*plekhg5* 注入による領域拡大が細胞面積の拡大ではなく細胞の予定運命の変化によって生じたことを示唆する。

外胚葉領域での張力緩和による外胚葉マーカーの発現変動

次に、細胞にかかる力を緩和したときの効果について検証した。以前の科研費課題においてメスによる胚の一部切断による効果を調べた結果、胚の部分切断によって近傍の神経堤領域の縮小が観察されていた。ただ、胚の切断は他の効果も考慮される（例えば拡散されるシグナル分子の遮断）ことから、別の張力緩和系を用いた。まず、いくつかの薬剤を利用した解析を行った。ここではミオシン阻害剤プレビスタチン、Rho キナーゼ阻害剤である Y27632 を直接胚に注入する実験を行ったところ、予想通り神経堤領域の縮小が見られた（図 4 左）。次に、*plekhg5* のような遺伝子注入による張力弛緩を行うため、膜スクランブラーゼ AaXKR を用い、これを胚に微量注入しその影響を *in situ* ハイブリダイゼーションにより調べたところ、やはり注入領域付近において *foxd3* 発現領域の縮小が見られた（図 4 右）。



更に、以上の結果が細胞内シグナルへの直接的影響ではなく力の付与・弛緩によるものであることを検証する目的で、*plekhg5* と AaXKR を同時注入した時の神経堤領域の変化を調べた。その結果、*plekhg5* に AaXKR を加えると、*plekhg5* 注入によって見られた神経堤領域の拡大が緩和された。この結果から、これまで見てきた効果は少なくとも単なるシグナル経路の活性・抑制ではないことが示唆された。

(2)外胚葉領域における弾性率の違いの検証

神経堤（付近）に特異的な張力が生じる要因の一つとして、各外胚葉領域の剛性の違いが考え

られる。実際、申請者による過去のFRET張力プローブを用いた解析から、神経胚において神経外胚葉では表皮外胚葉に比べて強い張力が生じていることが明らかとなっている。ただ、この結果では領域間での詳細な違いは見いだせなかったことから、特に神経板境界部での違いを見いだせるかどうかを検証するため、ここでは、ピペット吸引による胚表面の吸引度の測定を正中線、左右の神経板境界と表皮の計5点において行った。その結果、神経板領域では吸引度が低く、逆に表皮では吸引度が高いことが示された(図5a)。このことは神経板における剛性が表皮領域に比べて高いことを示唆しており、FRETプローブにおける解析と矛盾しない。ただこの解析において、神経板境界の吸引度は表皮・正中線(神経板)の中間であり、特異的に吸引度が上がる、すなわち剛性が両者より高いという結果ではなかった。

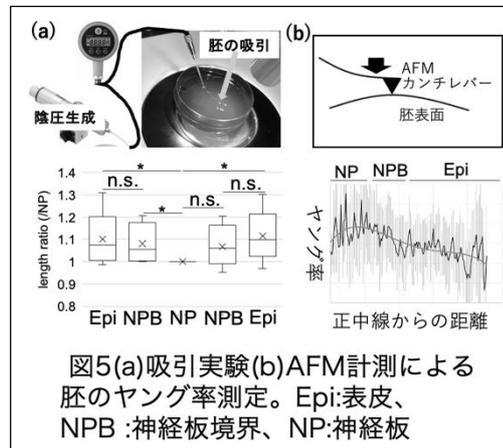


図5(a)吸引実験(b)AFM計測による胚のヤング率測定。Epi:表皮、NPB:神経板境界、NP:神経板

更に、外胚葉領域の弾性率をより細かい解像度で調べるため、原子間力顕微鏡を用いた評価を行った。具体的には、初期神経胚の正中線から側方にかけての帯状の領域についてカンチレバーを用いたスキャンを実施し、弾性率の変化を評価した。その結果、FRETプローブを用いた解析や吸引度測定の結果と同様、正中線近傍の弾性率が高く、側方にかけて弾性率の低下が認められた。さらに、AFMの解析では、神経板境界部と思われる部分については、弾性率が若干高い傾向が認められた(図5b)。ただ、この部分が明確に神経板境界と一致するかを直接同定するためには蛍光画像(理想的にはSox3-GFPトランジェニック胚の蛍光像)の同時計測が必要であり、これについては今後の課題であると考えられる。

(3) 物理的な力の付与による細胞内シグナルの強度変化の解析

これまで、物理的な力の付与によるBMPシグナルの強度変化については、ストレッチチャンバーで伸展刺激を加えた外胚葉片における解析から、伸展刺激によりpSmad1の存在量がツメガエル外胚葉領域で増加することを見出している。本課題では、Wntシグナルの力依存的な活性変化を解析した。特に、張力付与では特に神経堤の発現の上昇が示されたことから、その根拠の一つとして神経堤の形成に必要なWntシグナルの上昇が考えられる。本解析では、Wnt経路の活性化を核局在でモニター可能なカテニンの細胞内局在を指標にした。まず、プレビスタチンを胚に注入時にWntシグナルがどのように変化するかを調べたところ、プレビスタチン注入側で、カテニンの核局在が減少することを明らかにした(図6)。同様に、AaXKRを注入した時の効果も調べたところ、やはり注入側でカテニンの核局在が減少した。

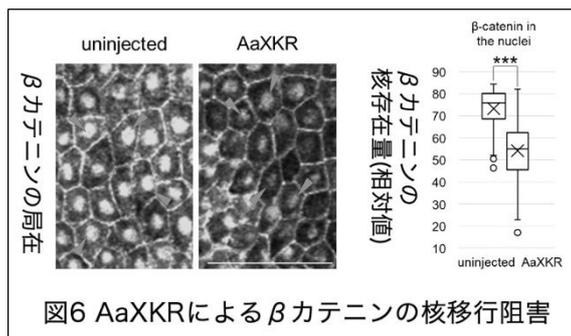


図6 AaXKRによるβカテニンの核移行阻害

更に、先行研究で明らかとなっているFGFシグナルの影響も調べたところ、先行研究と同様に、遠心刺激でpERKの存在量が上昇し、逆にプレビスタチン・AaXKRの注入ではpERKの存在量が減少することが明らかとなった。

以上、①~③の結果については論文にまとめ、既に公表済みである(Kaneshima et al., *Int. J. Dev. Biol.* 2024)

(4) ヒトiPS細胞からの神経細胞分化における張力の影響

上記の結果はツメガエルの神経胚における結果であるが、申請者の研究室ではヒトiPS細胞を用いた神経分化系も持っていることから、iPS細胞から分化させた神経細胞の分化効率が力の付与によって変化するかどうかを検証した。ヒトiPS細胞から神経細胞への分化はnogginとSB431542を用いる方法で行った。この分化系において、分化中期の細胞に伸展刺激を加えると、プラコード遺伝子であるsix1陽性細胞が増加するという結果を得た。一方、神経堤遺伝子(Sox10など)については、伸展刺激により発現量が減少するという結果が見られた。この結果はツメガエルの結果とは異なるが、少なくともヒトiPS細胞からの神経分化においても何らかの力の影響を受けることを示唆している。今後は力の影響が分化のどの段階でうけるかについて、張力付与のタイミングを変えた時の影響の違いを調べるとともに、ツメガエルでの解析と同様アクチン重合阻害やミオシン阻害によってその影響が緩和されるかなどを行うことで、神経分化と力との関係をより明確に示したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hirano S, Mii Y, Charras G, Michiue T	4. 巻 149
2. 論文標題 Unidirectional tissue tension instructs planar cell polarity via cell elongation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Development	6. 最初と最後の頁 dev200515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1242/dev.200515.	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 Tsukano K, Yamamoto T, Watanabe T, Michiue T	4. 巻 488
2. 論文標題 Xenopus Dusp6 modulates FGF signaling to precisely pattern pre-placodal ectoderm	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 81-90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ydbio.2022.05.009.	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 Yamamoto T, Kambayashi Y, Afouda B, Otsuka Y, Ciuraniuc C, Michiue T, Hoppler S	4. 巻 11
2. 論文標題 Positive feedback regulation of frizzled-7 expression robustly shapes a steep Wnt gradient in Xenopus heart development, together with sFRP1 and heparan sulfate	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 elife	6. 最初と最後の頁 e73818
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.7554/eLife.73818.	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 該当する
1. 著者名 Yamamoto T, Kaneshima T, Tsukano K, Michiue T	4. 巻 496
2. 論文標題 Heparan sulfate modification enzyme, Hs6st1, is essential for neuroectodermal patterning in Xenopus embryos.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 87-94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ydbio.2023.01.011.	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 Michiue T, Tsukano K	4. 巻 10
2. 論文標題 Feedback regulation of signaling pathways for precise pre-placodal ectoderm formation in vertebrate embryos	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Dev. Biol	6. 最初と最後の頁 35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jdb10030035.	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 Goto T, Michiue T, Shibuya H.	4. 巻 65
2. 論文標題 ccl19 and ccl21 affect cell movements and differentiation in early Xenopus development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dev. Growth. Diff.	6. 最初と最後の頁 175-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12847.	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 Yamamoto T, Kambayashi Y, Tsukano K, Michiue T.	4. 巻 65
2. 論文標題 Ndst1, a heparan sulfate modification enzyme, regulates neuroectodermal patterning by enhancing Wnt signaling in Xenopus	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Dev. Growth. Diff.	6. 最初と最後の頁 153-160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12843.	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 Goto T, Michiue T, Shibuya H.	4. 巻 64
2. 論文標題 ccr7 affects both morphogenesis and differentiation during early Xenopus embryogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dev Growth Differ.	6. 最初と最後の頁 254-260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12790.	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 Ota R, Ide T, Michiue T.	4. 巻 63
2. 論文標題 A novel cell segmentation method for developing embryos using machine learning.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dev. Growth. Diff.	6. 最初と最後の頁 406-416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dgd.12747.	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 Horikawa A, Mizuo K, Tsuda K, Yamamoto T, Michiue T.	4. 巻 16
2. 論文標題 A simple method of hiPSCs differentiation into insulin-producing cells is improved with vitamin C and RepSox.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0254373.	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 Kaneshima T, Ogawa M, Yamamoto T, Tsuboyama Y, Miyata Y, Kotani M, Okajima T, Michiue T.	4. 巻 68
2. 論文標題 Enhancement of neural crest formation by mechanical force in Xenopus development.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Int. J. Dev. Biol.	6. 最初と最後の頁 25-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1387/ijdb.230273tm.	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 Kitamura K, Yamamoto T, Ochi H, Suzuki M, Suzuki N, Igawa T, Yoshida T, Futakuchi M, Ogino H, Michiue T	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of tumor-related genes via RNA sequencing of tumor tissues in Xenopus tropicalis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 13214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-40193-7.	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 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 道上 達男
2. 発表標題 ツメガエル初期胚における外胚葉パターンの決定機構
3. 学会等名 広島大学両生類研究センター記念シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塚野皓平、山元孝佳、渡邊朋子、道上達男
2. 発表標題 FGFリガンド量のゆらぎに強いパターン形成機構—ツメガエル予定ブラコード形成におけるDusp6の機能解析—
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金島時、小川真生、山元孝佳、道上達男
2. 発表標題 機械的刺激によるツメガエル神経堤形成の促進
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 キム スンテ、道上達男
2. 発表標題 ヒトiPS細胞から予定ブラコードへの分化における張力の関与
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北村和輝、山元孝佳、越智陽城、道上達男
2. 発表標題 ネッタイツメガエルを用いた、がん形成関連遺伝子の網羅的探索
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山元 孝佳、 上林 勇太、 大塚 祐太、 道上 達男、Stefan Hoppler
2. 発表標題 Wnt-受容体フィードバックによるロバストな心膜形成 ウェットとドライの相補的アプローチ
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 道上達男、金島時、小川真生、山元孝佳
2. 発表標題 ツメガエル胚の神経領域決定における物理的な力な関与
3. 学会等名 日本動物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金島時
2. 発表標題 ツメガエル胚において機械的刺激を人為的に増減させる手法
3. 学会等名 日本ツメガエル研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto T, Kambayashi Y, Otsuka Y, Afouda BA, Giuraniuc C, Michiue T, Hoppler S.
2. 発表標題 Robust and quick shaping of Wnt gradient by Wnt-receptor feedback revealed by complementary wet and dry experiments.
3. 学会等名 19th International Xenopus conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kaneshima T, Ogawa M, Yamamoto T, Tsuboyama Y, Miyata Y, Kotani T, Okajima T, Michiue T.
2. 発表標題 Mechanical force is necessary for neural crest specification in Xenopus.
3. 学会等名 19th International Xenopus conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kitamura K, Yamamoto T, Ochi H, Suzuki M, Suzuki N, Igawa T, Yoshida T, Futakuchi M, Ogino H, Michiue T.
2. 発表標題 Identification of tumor-related genes by gene expression analysis of spontaneous tumor tissue in Xenopus skin.
3. 学会等名 19th International Xenopus conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金島時、小川真生、山元孝佳、道上達男
2. 発表標題 ツメガエル外胚葉パターンニングにおける物理的な力の関与
3. 学会等名 第94回日本動物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小川真生、金島時、山元孝佳、道上達男
2. 発表標題 力学的刺激がツメガエル神経胚の神経堤領域決定に及ぼす影響
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山元孝佳、道上達男
2. 発表標題 細胞外分子によるモルフォゲン分布制御
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 ayuki Hirano, Yusuke Mii, Guillaume Charras, Tatsuo Michiue.
2. 発表標題 Unidirectional tension acts cooperatively with Wnt to establish PCP.
3. 学会等名 日本発生物学会年会（国際学会）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 道上達男	4. 発行年 2022年
2. 出版社 裳華房	5. 総ページ数 196
3. 書名 発生物学 基礎から再生医療の応用まで	

〔産業財産権〕

〔その他〕

平面内細胞極性の軸が張力によって制御されることを発見
<https://www.c.u-tokyo.ac.jp/info/news/20220713-pr-sobun-01.pdf>

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	山元 孝佳 (Yamamoto Takayoshi) (70724699)	東京大学・大学院総合文化研究科・助教 (12601)	

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