

# 分化制御分野

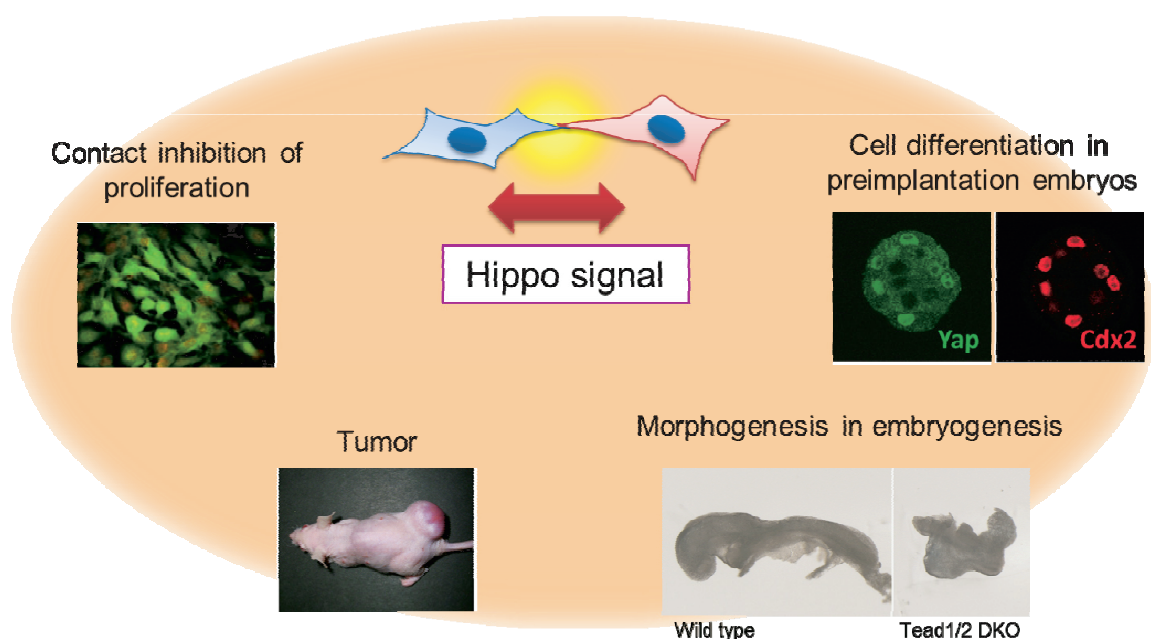
## Department of Cell Fate Control

私たちの体はたくさんの細胞から作られている。細胞はお互いにコミュニケーションを取ることで、胚発生では1つの受精卵から体を正しく作り上げ、生涯正しく維持している。分化制御分野では、これまでに、哺乳類細胞同士の接触によるコミュニケーションには、ハエで発見されたがん抑制シグナル経路の Hippo シグナル経路が重要な働きをしていることを見出してきた。そして、Hippo シグナル経路を中心として、接触等による細胞間コミュニケーションの仕組みと、コミュニケーションがマウス初期胚発生に果たす役割の研究を行っている。

Our body is made from numerous numbers of cells. By communicating each other, cells properly build up bodies during development, and maintain them throughout their lives. In the Department of Cell Fate Control, we have found that the Hippo signaling pathway, originally identified as a tumor suppressor signaling pathway, plays important roles in contact-mediated cell-cell communication. By focusing on the Hippo pathway, we are studying the mechanisms of contact-mediated intercellular communication and the roles of such communication in development of early mouse embryos.

### Hippo signaling pathway

**A contact-dependent intercellular communication signal involved in development and disease**



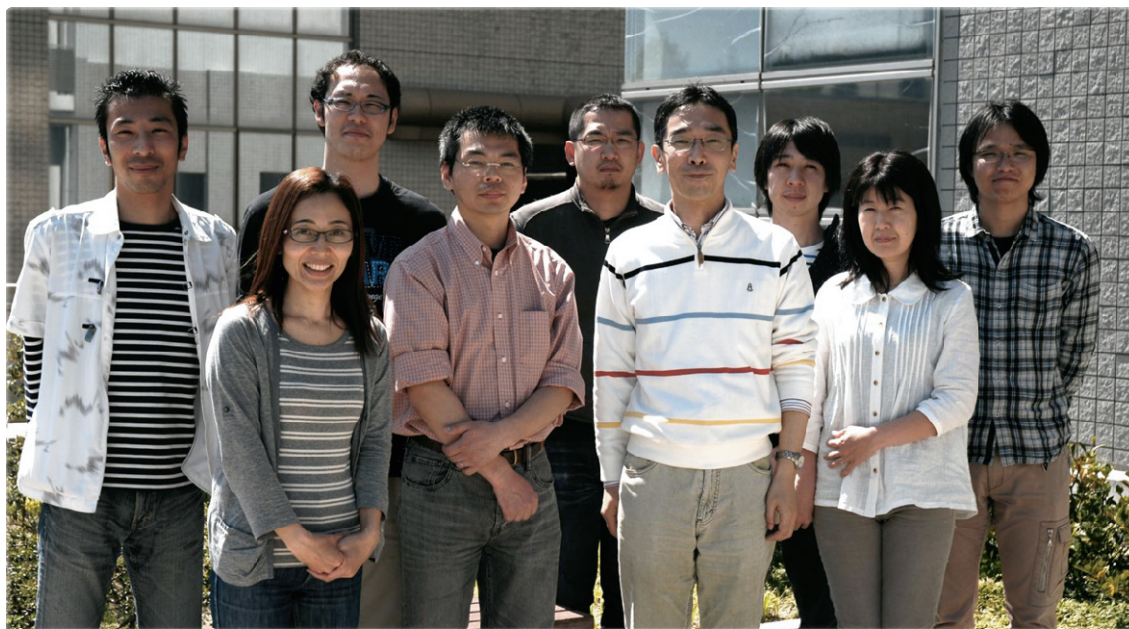
## 構成員 Staff (2012.3)

名前	職名	Name and Position
佐々木 洋	教授	Hiroshi Sasaki, Professor
平手 良和	助教	Yoshikazu Hirate, Assistant Professor
儘田 博志	研究員	Hiroshi Mamada, Postdoctoral Fellow
加村 啓一郎	研究員	Keiichiro Kamura, Postdoctoral Fellow
藺牟田 雄	大学院生	Yu Imuta, Graduate Student
桶谷 洋嗣	学部学生	Hirotsugu Oketani, Undergraduate Student
藤田 紀子	事務補佐員	Noriko Fujita, Assistant
井手上 社子	技術補佐員	Toshiko Ideue, Technical Assistant

## 元在籍者 Staff in the past (2010.9～2012.3)

名前	Name	在籍期間	在籍時職名	転出先
和田 健一	Ken-ichi Wada	2011. 4. 1 -2011. 8.31	研究員	理化学研究所

当分野は、平成22年9月に教授着任、平成23年4月に研究室を開設した。



加村

桶谷

儘田

藺牟田

佐藤

(研究員4月着任)

藤田

平手

佐々木

井手上

当研究室は 2010 年 9 月に教授着任、2011 年 4 月に研究室運営を開始した。本報告書では、前任地での研究成果も含めて、2008 年から 2012 年 3 月までの研究成果について記載している。

我々の体は、たくさん数・種類の細胞から作られており、発生過程を通して一つの受精卵から次第に作り上げられる。発生の一つの大きな特徴はその正確性であり、体は遺伝情報に基づいて、常に一定の形に作り上げられ、生後も一生涯を通して正しく維持される。そのためには、体を作る個々の細胞が、互いにコミュニケーションをとり、その振る舞いを調和させることが必要であり、その破たんは、成体であれば癌などの病気、胎児であれば、発生異常・奇形などにつながる。我々は、マウスを研究対象として、細胞間のコミュニケーションの仕組みを研究するとともに、実際にそのコミュニケーションが初期胚発生や形態形成にどのような役割を果たしているのかを研究している。細胞間のコミュニケーションには、分泌性のシグナルを介した長距離のものと、細胞間の直接の接触・接着を介した短距離のものが存在する。我々は、最近では主として後者、特に、もともとショウジョウバエでがん抑制シグナル経路として同定された、Hippo シグナル経路に注目して研究を進めている。

### 1. Wnt シグナルの PCP 経路特異的な細胞外コファクター Cthrc1

初期胚発生において、分泌性のシグナルによるコミュニケーションに重要な働きをしているのは、正中線上に存在するシグナルセンターの脊索である。我々は、初期胚発生にかかわる新規のシグナル制御機構を明らかにすること目的として、脊索に特異的に発現している遺伝子の網羅的なスクリーニングを行い、細胞外に分泌されるタンパク質をコードする Cthrc1 (collagen triple helix repeat containing 1) を同定した (Yamamoto et al 2008)。Cthrc1 欠損マウスを作成したところ、単独の変異では顕著な異常が認められなかったものの、Vangl2 ヘテロ変異胚にみ

られる弱い平面内細胞極性(PCP)の異常を増強し、PCP シグナルにかかわることがわかった。PCP シグナルは、Wnt シグナル分子が活性化するが、Wnt シグナルが、転写の活性化につながる典型的な経路を活性化するか、細胞極性を制御する PCP 経路を活性化するかは、Wnt タンパク質の特性に依存すると考えられてきた。ところが、Cthrc1 は Wnt タンパク質の種類によらず Wnt と Wnt 受容体である Fzd との結合を増強し、さらに PCP 経路を活性化する Wnt 共受容体である Ror2 と Wnt との結合を選択的に増強した。培養細胞において、Cthrc1 存在下では、どの Wnt も PCP 経路を選択的に活性化し、典型的な経路を抑制した。これらの結果は、Cthrc1 は、細胞外において Wnt のシグナル経路の選択にかかわる Wnt の共役因子であることを示唆しており、Wnt シグナル調節機構に、新しい概念を提示した (Yamamoto et al 2008)。

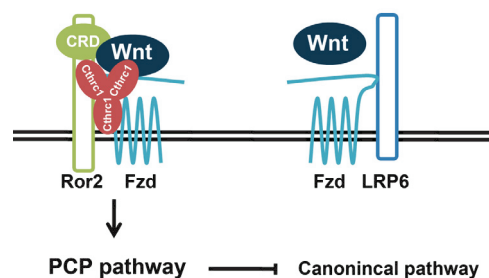


図 1. Cthrc1 による Wnt/PCP 経路の活性化

### 2. Tead 転写因子ファミリーの胚発生における働き

我々は、マウス初期胚の発生について重要な役割を果たしているシグナルセンターの脊索に注目し、その形成機構の研究を進める中で、転写因子 Tead ファミリーが、脊索の形成に必須な転写因子 Foxa2 のエンハンサーの活性化にかかわっていることを見出した (Sawada et al. 2005)。Tead ファミリーには、Tead1~Tead4 の 4 つの遺伝子が存在し、それらの初期胚発生における機能を明らかにするために、それら遺伝子のノックアウトマウスを作成した。Tead1 欠損マウスは心筋の増殖不全により胎生 11.5 日までには致死になり (Sawada et al. 2008)、Tead4 欠損マウス



胚は、着床前致死になった(後述)(Nishioka et al. 2008)。4つの遺伝子の発現は、いずれも広くみられるが、組織・発生段階によっては、特異的な役割を担っていることが明らかになった。

4つの遺伝子の中では Tead2 の発現が最も強いが、Tead2 欠損マウスに明らかな異常は見られなかった。異常が見られないのは、他の遺伝子との機能重複によると考え、心筋での異常が見られた Tead1 欠損マウスとの2重変異体を作成した(Sawada et al. 2008)。Tead1/2 の2重欠損マウスは、胎生 8.5 日には激しい形態的異常を示して、胎生 9.5 日ごろには致死になり、Tead1、Tead2 は初期胚における機能が重複していることが示された。Tead1/2 欠損マウス胚は、胎生 7.5 日過ぎから細胞増殖の低下と細胞死の増加がみられ、胎生 8.5 日に激しい形態異常を示した。前後軸・背腹軸に沿った胚葉の領域化は起こっており、唯一、脊索の形成に明確な異常が認められ、胎生 8.25 日から 8.75 日にかけて、脊索の断片化と消失が見られた。すなわち Tead1/2 は初期胚において、脊索の維持、細胞増殖・死の制御に共通して必須な役割を果たしていることを明らかにした。

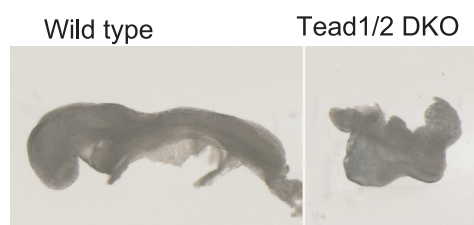


図 2. Tead1/2 2重変異体の表現型

### 3. 転写因子 Tead とそのコファクターYap による細胞増殖の制御

Tead1/2 欠損マウス胚が細胞増殖の低下を示したことから、培養細胞で、その制御機構を解析した(Ota and Sasaki, 2008)。培養細胞の増殖は細胞密度依存的に制御されており、いっぱいになると増殖を停止する、細胞増殖の接触阻止、という現象がみられる。Tead 活性を増加させた細胞では、接触阻止は見られず、逆に Tead 活性を低下させると低密度で増殖を停止し、Tead 活性が細胞密度依存的な細胞増殖を担っていることを見出した。さらに、Tead は常に核に存在しているものの、Tead のコアクチベーターである

Yap が、低密度では核に存在し、高密度では核から排除されることにより、Tead 活性を変化させていることを見出した。さらに Yap の制御は、ショウジョウバエで同定されたがん抑制シグナル経路である、Hippo シグナル経路を介して行われることを見出した。すなわち、細胞増殖の接触阻止の分子基盤は、Hippo シグナルによる Tead 活性の制御であることを示した。

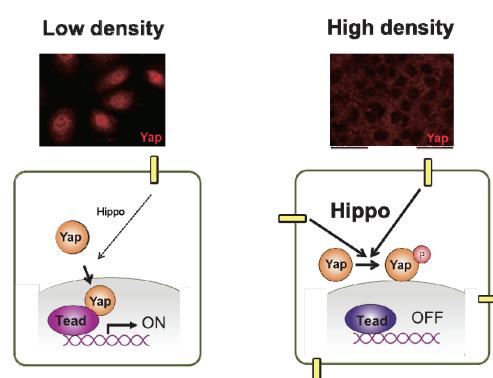


図 3. Hippo シグナルによる細胞増殖の接触阻止

細胞密度の変化は、細胞間の接着の程度を変化させるとともに、個々の細胞の形態(広がり具合)も変化させる。そこで、細胞が、細胞密度の変化感知する際に、形態の変化が関与しているのかどうかを解析した(Wada et al. 2011)。マイクロドメインと呼ばれる、微小な細胞接着領域がないで単一の細胞を培養し、マイクロドメインの大きさを変化させることにより、細胞間の

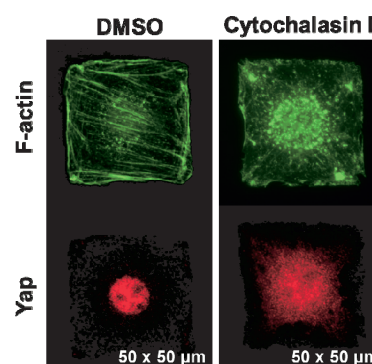


図 4. 細胞形態と F アクチンによる Yap の制御

接着が存在しない状況で、細胞の広がり具合を変化させた。大きく広がった細胞では、Yap が核に存在し、コンパクトな細胞では、Yap が強くリン酸化され核から排除される。細胞が広がると F アクチンのストレスファイバーが増加し、広がった細胞でも F アクチンを壊すと Yap は核



から排除された。これらの結果から、細胞が密度の変化を感知する要素の一つは、細胞形態の変化であり、それはアクチンファイバーの形成を介して Hippo シグナルを制御することが明らかになった。

#### 4. Hippo シグナルによる着床前胚の細胞分化制御

先に述べたように Tead4 欠損マウス胚は着床前致死になった(Nishioka et al. 2008)。着床前胚は、胎生 3.5 日までに大きな空胞を持った胚盤胞に成長する。胚盤胞は、外側の一層の栄養外胚葉とその一端の内側に接着した内部細胞塊からなる。栄養外胚葉は将来胎盤になり、内部細胞塊から胚体ができる。Tead4 変異胚は胎生 3.5 日まで発生を続けるものの、栄養外胚葉が形成されず、すべての細胞が内部細胞塊になる。そのため、着床できず発生が進まない。Tead4 は胚全体で発現しているが、内部細胞塊には必要ではなく、Tead4 変異胚から、多能性を持った ES 細胞を樹立することができる。

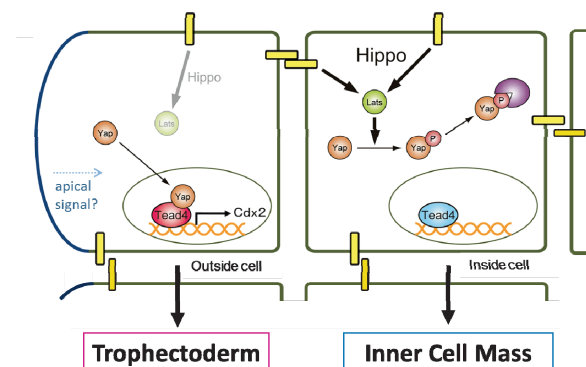


図 5. Hippo シグナルによる着床前胚の分化制御

Tead4 が胚の外側の細胞を栄養外胚葉に分化させる仕組みについては、Hippo シグナルが関与していることを見出した (Nishioka et al. 2009)。胚の内側の細胞では、細胞間接着によって Hippo シグナルが強く活性化されており、コアクチベーターの Yap が Lats によってリン酸化され核から排除される。そのため、Tead4 は存在するが、転写活性は持たない。一方、外側の細胞では、Hippo シグナルの活性化は弱く、Yap が核移行して Tead4 の転写活性を上げる。活性を持った Tead4 は栄養外胚葉特異的な転写因子 Cdx2 などの発現を誘導することにより、外側の

細胞が栄養外胚葉に分化する。外側の細胞も隣接する細胞と細胞間接着をしているため、Hippo シグナルの活性化が弱い理由はよくわかっていない。外側の細胞は、接着していないアピカル面を持っていることや、細胞極性を持っていることが関与していると考えられる。

This department started since April 2011. This report summarizes the research progresses made during the period between 2008 and March 2012.

Our body consists of large number and types of cells, and is elaborated from single fertilized egg during development. One of the important characteristics of development is its accuracy: based on the genetic information, bodies are constructed in a constant morphology and are maintained properly throughout their lives. To achieve this, the cells that constitute the body should communicate each other, and disruption of communications results in diseases like tumors in the adults and malformation in the embryos. By using mouse as a model animal, we are studying the mechanisms of intercellular communications as well as the roles of communications for embryogenesis and morphogenesis. There are two types of intercellular communications: long range communications mediated by secreted signaling molecules, and short range communications by direct cell-to-cell contacts/adhesions. We recently put our focus on the latter, especially the one mediated by the Hippo signaling pathway, which is originally identified as a tumor suppressor signaling pathway in *Drosophila*.

#### 1. Cthrc1, an Wnt cofactor specifically activating PCP signaling pathway.

During embryogenesis, the midline signaling center, notochord, play important roles in communication via secreted signaling molecules. To identify novel regulatory mechanisms involved in embryogenesis, we performed large scale screening of the genes specifically expressed in the notochord, and identified a secreted protein Cthrc1 (collagen triple helix repeat containing 1) (Yamamoto et al 2008). Cthrc1 mutant mice appeared normal, but enhanced the abnormality observed with Vangl2, a component of planar cell polarity (PCP) signaling. PCP signaling is activated by Wnt signaling molecule. Wnt proteins activate both canonical pathway and PCP pathway, and selection of these two pathways had been thought to be determined by the characteristics of Wnt proteins. Different from this

notion, regardless of types of Wnt proteins, Cthrc1 enhanced interaction between Wnts and the Wnt receptor, Fzd, and also enhanced interaction of Wnts with the co-receptor Ror2, which specifically activates the PCP pathway. In cell culture system, in the presence of Cthrc1, all Wnt proteins selectively activated PCP pathway, and suppressed canonical pathway. These findings suggest that Cthrc1 is an extracellular Wnt cofactor that controls pathway selection, and provided a novel concept on regulation of Wnt signaling (Yamamoto et al 2008).

## 2. Roles of Tead family transcription factors in embryonic development.

While studying the developmental mechanisms of the notochord, a signaling center important for mouse embryogenesis, we previously identified the Tead family transcription factors as an activator of the enhancer of *Foxa2*, a transcription factor essential for notochord development (Sawada 2005). There are four Tead family genes, *Tead1*~*Tead4*. To examine the role of Tead genes in embryogenesis, we generated Tead knockout mice. *Tead1* mutant embryos die around embryonic day (E) 11.5 because of severe reduction of myocardium proliferation (Sawada et al. 2008), and *Tead4* mutant embryos die during preimplantation stage (described below) (Nishioka et al. 2008). Therefore, although the four Tead genes are expressed widely, at least some Tead genes play specific roles depending on the tissues or developmental stages.

In spite of the strongest expression level of *Tead2* among four Tead genes, *Tead2* mutant mouse show no obvious abnormality. Absence of clear abnormality in *Tead2* mutants is likely explained by redundancies among Tead genes. Thus we next generated *Tead1*; *Tead2* double mutant mice (Sawada et al. 2008). *Tead1/2* double mutant embryos show severe morphological abnormalities at E8.5, and die around E9.5, demonstrating overlapping functions between *Tead1* and *Tead2*. *Tead1/2* double mutant embryos show reduced cell proliferation and increased apoptosis from E7.5 preceding the severe morphological abnormalities at E8.5. Regional specification of germ layers takes place normally, but development of the notochord was clearly compromised. Notochord was fragmented and disappeared between E8.25 and 8.75. Thus, *Tead1/2* play essential roles in the maintenance of the notochord, and in regulation of proliferation and death of cells.

## 3. Control of cell proliferation by the transcription factor Tead and its cofactor Yap.

Because *Tead1/2* mutants showed reduced cell proliferation, we examined its underlying mechanisms in cell culture system (Ota and Sasaki, 2008). Proliferation of cultured cells is controlled by cell density, and cells stop proliferation when they reached confluence. This phenomenon is known as the contact inhibition of proliferation. We found that the cells with increased Tead transcriptional activity did not exhibit contact inhibition, while the cells with reduced Tead activity stopped proliferation at low saturation density. Thus, Tead activity controls cell density-dependent cell proliferation. We also found that Tead proteins are always present in the nuclei, and Tead coactivator protein Yap controls Tead activity by altering its subcellular localization: Yap is present in the nuclei at low density, while excluded from the nuclei at high density. We also showed that Yap is regulated through Hippo signaling pathway, a tumor suppressor signaling pathway identified in *Drosophila*. Thus, the molecular basis for the contact inhibition of cell proliferation is regulation of Tead activity via Hippo signaling.

Changes in cell density alter cell morphology (degree of flatness) as well as degree of cell-cell contacts. We asked whether changes in cell morphology play a role when cells sense cell densities (Wada et al. 2011). We controlled the morphology of a single cell in the absence of cell-cell contacts by culturing a single cell in a variously sized micro sized cell culture area called microdomain. Yap was accumulated in the nuclei in the flat and spreading cells, while Yap was phosphorylated and excluded from the nuclei in compact cells. Amount of F-actin stress fiber increases in flat cells, and disruption of F-actin inhibit nuclear accumulation of Yap in flat cells. These results revealed that cell morphology is an important factor to sense the cell density, and regulation of Hippo signaling via F-actin stress fibers is its underlying mechanism.

## 4. Cell fate control by Hippo signaling in preimplantation embryos.

As described above, *Tead4* mutant embryos are preimplantation lethal (Nishioka et al. 2008). Preimplantation embryos develop into cyst-like structure called blastocysts by E3.5. Blastocysts consists of outer single layered epithelial tissue, trophectoderm, and a cell mass attached to one end of the inside of trophectoderm, inner cell mass. Trophectoderm forms placenta, and inner cell mass forms embryo proper. *Tead4* mutants develop up to E3.5, but they do not form trophectoderm, and all

the cells become the inner cell mass. Therefore, mutants do not implant and stop development. Tead4 is expressed in all the cells, but it is dispensable for the inner cell mass, and pluripotent Tead4 mutant ES cells can be established from Tead4 mutant embryos.

We next revealed involvement of Hippo signaling in the process of trophectoderm differentiation by Tead4 (Nishioka et al. 2009). In the inner cells, Hippo signaling is strongly activated by cell-cell adhesion, leading to phosphorylation of the coactivator protein Yap by Lats and its exclusion from the nuclei. As a consequence, Tead4 remains inactive in the inner cells. In contrast, in the outer cells, weaker Hippo signaling allows nuclear accumulation of Yap, and Tead4 becomes active. Active Tead4 induces trophectoderm specific transcription factors including Cdx2 and promotes trophectoderm differentiation. Because the outer cells also make cell-cell contacts with their neighbors, the reason by which the outer cells show weak Hippo signaling remains unknown. Presence of free apical surface and/or apico-basal cell polarity in the outer cells likely contribute to weaker Hippo signaling.



1. Yamamoto S, Nishimura O, Misaki K, Nishita M, Minami Y, Yonemura S, Tarui H, Sasaki H. Cthrc1 selectively activates planar cell polarity pathway of Wnt signaling by stabilizing Wnt-receptor complex. *Dev. Cell* 15, 23-36, 2008.
2. Sawada A, Kiyonari H, Ukita K, Nishioka N, Imuta Y, Sasaki H. Redundant roles of Tead1 and Tead2 in notochord development and the regulation of cell proliferation and survival. *Mol. Cell. Biol.* 28, 3177-3189, 2008.
3. Ota M, Sasaki H. Mammalian Tead proteins regulate cell proliferation and contact inhibition as a transcriptional mediator of Hippo signaling. *Development* 135, 4059-4069, 2008.
4. Nishioka N, Yamamoto S, Kiyonari H, Sato H, Sawada A, Ota M, Nakao K, Sasaki H. *Tead4* is required for specification of trophectoderm in pre-implantation mouse embryos. *Mech. Dev.* 125, 270-283, 2008.
5. 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.
6. Lin W, Metzkapian 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.
7. Nishioka N, Inoue K-I, Adachi K, Kiyonari H, Ota M, Ralston A, Yabuta N, Hirahara S, Stephenson RO, Ogonuki N, Makita R, Kurihara H, Morin-Kensicki EM, Nojima H, Rossant J, Nakao K, Niwa H, Sasaki H. The Hippo signaling pathway components Lats and Yap pattern Tead4 activity to distinguish mouse trophectoderm from inner cell mass. *Dev. Cell* 16, 398-410, 2009.
8. Imuta Y, Nishioka N, Kiyonari H, Sasaki H. Short limbs, cleft palate, and delayed formation of flat proliferative chondrocytes in mice with targeted disruption of a putative protein kinase gene, *Pkdcc* (AW548124). *Dev. Dyn.* 238, 210-222, 2009.
9. Sasaki, H. Mechanisms of trophoctoderm fate specification in preimplantation mouse development. *Develop. Growth Differ.* 52, 263-273, 2010.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Mavromatakis YE, Lin W, Metzkapian 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.
14. 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.
15. 山元進司、佐々木洋. Cthrc1はWntと受容体を安定化して平面内細胞極性シグナル経路を選択的に活性化する. 細胞工学 27, 1294-1295, 2008.

16. 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.
17. 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.
18. 佐々木洋「初期発生—体軸形成」. 生物機能モデルと新しいリソース・リサーチツール.

ル. 小幡祐一、城石俊彦、芹川忠夫、田中啓二、米川博通 編, エル・アイ・シー p55-68, 2011.

## 学会発表目録 Meeting Presentations

1. Sasaki H. Cell fate regulation by Hippo signaling in preimplantation embryos. SKLRB Symposia on Frontiers in Periimplantation Biology, May 8-12, 2010, Beijing, China. 招待講演
2. Sasaki H. Mechanism of trophectoderm fate specification in preimplantation mouse embryos. The 2<sup>nd</sup> French-Japan Meeting of Developmental Biologists, May26-28, 2010, Paris, France. 招待講演
3. Sasaki H. Mechanism of trophectoderm fate specification in preimplantation mouse embryos. Society of Developmental Biologists 69<sup>th</sup> Annual Meeting, August 5-9, 2010, New Mexico, U.S.A. 招待講演
4. Sasaki H. Cell polarity controls Angiotensin distribution to establish position-dependent Hippo signaling in preimplantation mouse embryos. EMBO Workshop, Lineage Commitments: Emphasis on Extraembryonic-Embryonic Interfaces. May 25<sup>th</sup>-27<sup>th</sup>, 2011. Provinciehuis Vlaams - Brabant, Leuven, Belgium.
5. Hirate Y, Hirahara S, Suzuki A, Alarcon V, Yoshihama Y, Akimoto K, Hirai T, Hara T, Niwa H, Matsuzaki F, Chida K, Ohno S, Marikawa Y, Shimono A, Sasaki H. Position-dependent cell fate specification by cell polarity-controlled Angiotensin distribution. Mouse Molecular Genetics 2011. Sep 21, 2011. Welcome Trust Conference Centre, Hinxton, Cambridge, UK.
6. Nishioka N, Yamamoto S, Adachi K, Kiyonari H, Ota M, Sato H, Sawada A, Nakao K, Niwa H, Sasaki H. Tead4 is required for specification of trophectoderm in pre-implantation mouse embryos. 第41回日本発生生物学会年会、シンポジウム 2008年5月、徳島、招待講演
7. Sasaki H. Role of Tead proteins in growth regulation and mouse development. 第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会 合同大会シンポジウム 2008年 12月、神戸、招待講演
8. Sasaki H. The Hippo signaling pathway components Lats and Yap pattern Tead4 activity to distinguish mouse trophectoderm from inner cell mass. 第42回日本発生生物学会年会、シンポジウム 2009年5月、新潟、招待講演
9. 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、招待講演
10. 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、大阪国際会議場、招待講演
11. 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、京都国際会議場、招待講演

12. 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、神戸ポートアイランド、招待講演
13. 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(千里ライフサイエンスセンター) 、招待講演
14. 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 (北海道大学) 、招待講演
15. 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. Univ. 、招待講演
16. 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、京都国際会議場、招待講演
17. 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、パシフィコ横浜、招待講演