

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：21301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591216

研究課題名（和文）造血幹細胞の増殖と酸化ストレス制御のミッシングリンク

研究課題名（英文）The missing link between proliferation and oxidative stress regulation in hematopoietic stem cells

研究代表者

峯岸 直子 (MINEGISHI NAOKO)

研究者番号：40271895

研究成果の概要（和文）：造血幹細胞は長期間の休止期を持つ独特の増殖形態や、強力な酸化ストレス防御機構により、細胞の老化や癌化を防いでいる。本研究において、われわれは、造血幹細胞の維持に必須の転写因子である GATA2 が、細胞増殖制御因と酸化ストレス関連遺伝子の両者を直接の標的とすることを明らかにした。また、酸化ストレス防御に重要な転写因子である Nrf2 を欠損するマウスにおいて、造血幹・前駆細胞動態に変化が見られることを示した。これらは、幹細胞の増殖と酸化ストレス防御の制御が共通の要素によって制御されることを示す結果である。

研究成果の概要（英文）：Long-term dormancy in proliferation and strong defense response against oxidative stresses, prevent the senescence and tumorigenesis of hematopoietic stem cells. Here, we show that GATA2, a transcription factor essential for the life-long maintenance of hematopoietic stem cells, directly activates the transcription of several genes regulating cell proliferation, as well as genes regulating oxidative status. Furthermore, mice deficient in transcription factor Nrf2, which inclusively regulates oxidative stress response genes, show the different kinetics of hematopoietic stem/progenitor cells from wild type mice. These results indicate that cell proliferation and defense against oxidative stresses have shared regulatory components in hematopoietic stem cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：転写因子

1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞 (hematopoietic stem cell, HSC) は、ヒトの一生の間の正常造血を維持する細胞であり、その異常は、白血病や骨髄異形成症候群、再生不良性貧血などの致死的な病態を引き起こす。一般に、増殖期の細胞では、DNA の複製や染色体の分配の時期に遺伝子の変異が蓄積しやすいことが知られており、HSC は長期間の休止期 (G0) 期を持つ独特の増殖形態や、強力な酸化ストレス防御機構によって、遺伝子の変異の蓄積による細胞の老化や癌化を防いでいるとされる。しかし、その分子機構については不明の点が多かった。

転写因子 Nrf2 は、化学物質や活性酸素活性酸素 (Reactive oxygen species, ROS) などが惹起する酸化ストレスの処理に関わる解毒系酵素群の発現を誘導する転写因子である。当研究グループでは、Nrf2 遺伝子改変マウス、および、Nrf2 と同時に酸化ストレス処理に重要な含セレン蛋白質を欠損するマウス (Nrf2/セレノシステイン tRNA (*Trsp*) 遺伝子欠損マウス) を作成し、これらの因子が癌の発生や進行に重要であることを報告した (研究成果の③、④、⑤、以下同様)。また、Nrf2 の発現は HSC において高いことが示され(⑩)、本因子が HSC 内において ROS の処理などの酸化ストレス制御に関わっている可能性が予想された。

一方で、当グループでは、転写因子 GATA2 についても遺伝子改変マウス等を作成して研究を行っており、本因子が HSC において発現が高いことを報告し (Minegishi et al. JBC 1998, Blood 1999)、また、本因子が HSC の発生と分化、成体における HSC 機能の維持に必須の因子であることを明らかにした (Minegishi et al. Blood 2003, Suzuki N et al. PNAS 2006)。さらに、GATA2 の発現は細胞周期の進行に伴い大きく変動し、その分解の制御にはサイクリン/Cdk によるリン酸化が関わることを示した (Koga et al. Blood 2007)。これらの結果より、GATA2 が直接に細胞周期進行の制御に関わる可能性が示唆された。また、GATA2 は *BCL-XL* 遺伝子の制御領域にも結合することから、*BCL-XL* などを通じてミトコンドリアを制御し、酸化ストレスの産生を抑制している可能性も示唆された (Koga et al. Blood 2007)。

2. 研究の目的

これまでの研究により、Nrf2 と GATA2 は HSC において高く発現していることが示さ

れ、これら因子が HSC の増殖と酸化ストレス制御の制御を介して、一生涯 HSC の幹細胞性を維持するために働くことが予想された。そこで、HSC の増殖と酸化ストレスの制御についてその分子機構を解析し、両者の接点を明らかにするとともに、HSC の幹細胞性の制御に関して包括的に理解することを目的とした。本研究期間内には、次の3点を重点に研究を行った。

(1). Nrf2 欠損マウス、および、Nrf2 と *Trsp* 遺伝子の二重欠損マウスの造血能を解析し、酸化ストレスの増強とその処理が HSC 機能の維持にどのように働くかを明らかにする。

(2). HSC などの造血細胞における GATA2 の標的遺伝子を明らかにし、GATA2 が細胞増殖制御と酸化ストレス制御の両者に関わることを明らかにする。

(3). GATA2 と Nrf2 の解析から、細胞増殖制御と酸化ストレスの抑制が HSC 内において連動的に制御されることを示し、それらと幹細胞性の維持機構との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

(1). Nrf2 遺伝子、セレノシステイン tRNA 遺伝子、GATA2 遺伝子のノックアウトマウスを用いて、HSC の機能、特に増殖制御に与える影響について、骨髄移植実験、5-FU 投与実験などの個体レベルの解析を行う。

(2). 白血病細胞株、個体由来の造血幹細胞分画などを用い、染色質免疫沈降法 (Chromatin immunoprecipitation, ChIP 法)により、GATA2 の標的遺伝子を同定する。GATA2 結合が標的遺伝子発現与える影響について、siRNA 法や遺伝子ノックアウトマウスの解析により明らかにする。

(3). GATA2 の発現は G1/S 移行期に低く、S/G2 期に高い。そこで、細胞周期や酸化ストレスの制御に関わる標的遺伝子について、その発現と GATA2 結合の細胞周期変動について解析する。細胞周期の同調のために、サイトカイン依存性増殖をする白血病細胞株 Ba/F3 を用いたサイトカイン除去/再添加実験や、白血病細胞株 P815 をコンフルエント状態まで培養後の希釈培養実験を行う。

4. 研究成果

(1). HSC 機能に対する Nrf2、含セレン蛋白質による酸化ストレス制御の貢献

Mx1-誘導性 Cre-組み換え酵素を用いて *Trsp* 遺伝子単独欠損状態を誘導したところ、中等度の貧血（ヘモグロビン 8.5 g/dL 前後）がみられた。同様の方法で *Nrf2* 遺伝子と *Trsp* 遺伝子の両者の欠損を誘導すると、貧血は高度になり（ヘモグロビン 4.7 g/L 程度）となり、赤血球への ROS の蓄積と間接ビリルビン値の上昇が認められた。これらの結果は、*Trsp* 遺伝子の欠損が細胞内の ROS の蓄積を促し、溶血性貧血を引き起こしていることを示し、さらに、*Nrf2* が ROS の除去に重要であることを示している。このマウスでは T リンパ球の分化異常による胸腺の委縮と B 細胞の減少も認められたが、骨髄球系、単球系の細胞については、著しい変化は認められず、これらの表現型が HSC の段階の変化によるものではないと判断された^⑩。

HSC の解析は *Nrf2* 単独欠損マウスを用いて行った。2 重欠損マウスでは、溶血性貧血のために HSC への増殖刺激が強くなり、これが HSC 機能の検討に影響を与えると予想されたためである。*Nrf2* 単独欠損マウスでは、無刺激時の全骨髄細胞中の ROS 量の増加は明らかではなく、HSC 数をはじめ、造血組織の通常の解析では目立った変化は認められなかった。

Nrf2 の発現を調べたところ、分化した細胞よりも未分化な HSC 分画において有意に高かった^⑩。この HSC 特異的な *Nrf2* の発現が HSC の予備力の変動を引き起こしている可能性を検討するために、代謝拮抗薬である 5-fluorouracil (5-FU) 投与実験を行った。その結果、穏やかな条件の実験において、野生型のマウスは全例生存したのに対して、*Nrf2* 欠損マウスでは 2 週間以内にほぼ全例が死亡した。この結果より、*Nrf2* が短期的な作用を持つ HSC や造血前駆細胞の増殖動態に影響を与えている可能性が間得られた。しかし、*Nrf2* が 5-FU の薬物代謝を促進している可能性を否定できないと思われた。そこで、現在、競合的骨髄移植や連続異色実験などを開始し、より詳細な検討を行っているところである。

(2). GATA2 の標的遺伝子の同定

GATA2 の標的遺伝子については、HSC の未分化性マーカーである CD34 や、SCF 受容体である *c-kit* などが報告されている。また、赤血球系の分化を誘導する転写因子である GATA1 と共通の標的遺伝子に競合的に結合し、赤血球分化を制御することが知られているなど、分化制御に関わる遺伝子については解析が進んでいる。しかし、細胞増殖や酸化ストレス制御に関連した標的遺伝子については報告がなかった。そこで、既知の細胞周期制御因子（サイクリンやサイクリンインヒビターなど）について、web 上の配列情報を用いて、その遺伝子制御領域の検討を行った。

GATA2 は、他の GATA 因子と同様に、WGATAR 配列を認識して結合する。この認識配列は確率的には 500~600 塩基に 1 個の割合で存在すると予想されるが、実際に GATA2 が結合する配列はそのごく一部である。これまでに GATA2 標的遺伝子の網羅的解析が複数報告されているが、それらの結果からは、WGATAR 配列がタンデムに繰り返す領域、2つの配列がパリンδροーム構造をとっている領域、また、他の転写因子の結合配列と近接している領域などが、GATA2 が実際に結合している可能性が高い領域とされている。また、必ずしも遺伝子制御領域が種保存性の高い領域であるとは限らないものの、数百 bp の大きさの種間の保存性の高い領域の中で、転写因子の結合配列の保存性が特に高い場合には遺伝子制御領域として働く可能性が高いことが予想された。

そこで、種間の保存性の高い領域について、GATA 因子結合配列の保存性と周囲の配列の状況を検討したところ、*CyclinE1*, *CyclinD2* 遺伝子にはそれぞれ 2 カ所の候補領域があることが明らかになった。これら G1 サイクリンは、細胞周期の G1 期後期から G1/S 移行期に一過性に発現する。また、GATA2 の発現も細胞周期変動が大きいことから、細胞周期を部分的に同調した上で ChIP 法による解析を行った。GATA2 を発現する白血病細胞株 P815 と Ba/F3 を用いて、再希釈培養、サイトカイン除去/再添加実験を行い、ChIP 解析をしたところ、G1/S 移行期の細胞を多く含むサンプルにおいて、候補領域への一過性の GATA2 結合が示された¹²。この一過性の GATA2 結合の時期と一致して、同じ領域への CBP の動員やヒストンのアセチル化が認められ、GATA2 の結合が遺伝子の染色質構造の変化を誘導し、転写活性化に働いている可能性が示された。

CyclinE1, *CyclinD2* 遺伝子に対する GATA2 結合は、胎児期の造血組織である胎児肝臓や胎盤においても認められた。

一方、本研究期間中に報告された複数の GATA2 の標的遺伝子に関する網羅的な解析では、*CyclinE1*, *CyclinD2* 遺伝子に対する有意の結合は認められないか、非常に弱かった。この結果に一致して、今回の実験において、対数増殖期の細胞を用いた検討では、これら遺伝子への GATA2 結合は弱かった。この結果より、GATA2 の結合が細胞周期特異的に一過性に起きるために、網羅的解析では検出できないものと思われた。

次に、GATA2 発現の低下がこれら遺伝子の発現に与える影響について検討した。3 種類の細胞株を用い、siRNA 法により GATA2 の発現を低下させるとこれら標的

遺伝子の mRNA 発現も低下した。さらに、GATA2 遺伝子ノックイン/ノックアウトマウス (Minegishi Blood 2003) の胎仔期造血組織である大動脈周囲領域と胎盤における遺伝子発現を検討したところ、*CyclinE1*, *CyclinD2* 遺伝子発現の有意な低下が認められ、これらの結果より、GATA2 は *CyclinE1*, *CyclinD2* 遺伝子の発現を直接に誘導していることが示された。

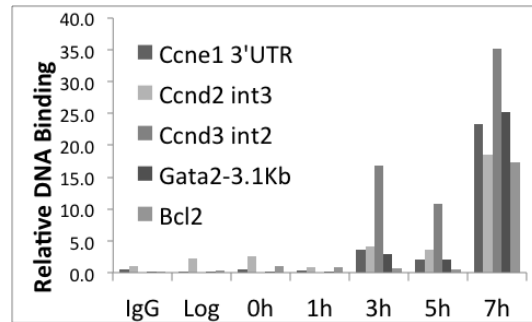
一方で、*CyclinE1*, *CyclinD2* の発現は *Cyclin/Cdk* 複合体の形成を通じて *Cdk* のリン酸化活性を増強する。また、われわれは、GATA2 は *Cdk* によりリン酸化され、分解を受けやすくなることを既に報告している (Koga 2007)。これらの結果と今回の結果を総合すると、「GATA2 は *CyclinE1*, *CyclinD2* 遺伝子の発現を誘導するが、その結果として増強された *Cdk* 活性によって自身がリン酸化されて分解される」ということになり、このような過程によって、GATA2 が両遺伝子の G1/S 移行期一過性の発現に寄与している可能性が予想された。

GATA2 は幹細胞や組織の未分化細胞などに限定して発現する因子である。GATA2 発現がそれら細胞の細胞周期特性を制御し、未分化性や幹細胞性の維持に働いている可能性について、今後も検討を行う予定である。

(3). 酸化ストレス制御と細胞周期制御の接点
BCL-XL 遺伝子が GATA2 の標的遺伝子であることは既に報告したが (Koga et al. 2007)、今回の実験系において、*BCL-XL* 遺伝子の他に、*BCL-2* 遺伝子、および、ミトコンドリア制御に関わる他の遺伝子においても GATA2 の結合が認められ、これら遺伝子への GATA2 結合も、サイクリン遺伝子と同様に細胞周期進行により大きく変動していた。

GATA2 結合が増強する G1/S 移行期、および、S/G2 期は細胞周期のチェックポイントであり、また、遺伝子の複製においても重要な時期である。*BCL-XL* 遺伝子などのミトコンドリア関連遺伝子が、GATA2 の標的遺伝子として細胞周期特異的な発現特性を持つとすると、これら遺伝子がアポトーシスの制御とともに、複製中の遺伝子の保護に関わる可能性も予想された。この点については今後のさらなる解析が必要である。

また、HSC において *Nrf2* 発現が強いことが示された。HSC など長寿命の細胞においては、酸化ストレスによる遺伝子変異を防止することが重要であると予想される。*Nrf2* 欠損による HSC 制御については未だ解析中であるが、増殖特性の変化だけでなく、白血病発症や遺伝子変異の増加等の観点からの解析も行っていく予定である。



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 12 件)

- ① Watanabe Y, Takahashi T, Okajima A, Shiokawa M, Ishii N, Katano I, Ito R, Ito M, Minegishi M, Minegishi N, Tsuchiya S, Sugamura K. The analysis of the functions of human B and T cells in humanized NOD/shi-scid/ γc^{null} (NOG) mice (hu-HSC NOG mice). *Int Immunol* (査読有) 21, 843-858, 2009, DOI: 10.1093/intimm/dxp050
- ② Kim K, Suzuki N, Ohneda K, Minegishi N, Yamamoto M. Fractionation of mature eosinophils in GATA-reporter transgenic mice. *Tohoku J Exp Med* (査読有) 220, 127-138, 2010, DOI: 10.1620/tjem.220.127
- ③ Shibata T, Saito S, Kokubu A, Suzuki T, Yamamoto M, Hirohashi S. Global downstream pathway analysis reveals a dependence of oncogenic NF-E2-related factor 2 mutation on the mTOR growth signaling pathway. *Cancer Res* (査読有) 70, 9095-9105, 2010, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0384
- ④ Satoh H, Moriguchi T, Taguchi K, Takai J, Maher J, Suzuki T, Winnard PT, Raman V, Ebina M, Nukiwa T, Yamamoto M. Nrf2-deficiency creates a responsive microenvironment for metastasis to the lung. *Carcinogenesis* (査読有) 31, 1833-1843, 2010, DOI: 10.1093/carcin/bgq105
- ⑤ Taguchi K, Maher J, Suzuki T, Kawatani Y, Motohashi H, Yamamoto M. Genetic analysis of cytoprotective functions supported by graded expression of Keap1. *Mol Cell Biol* (査読有) 30, 3016-3026, 2010, DOI: 10.1128/MCB.01591-09
- ⑥ 峯岸直子, 山本雅之. エリスロポエチン産生細胞. (第 72 回 日本血液学会学術集会教育口演要旨集) 臨床血液 (査読なし) 51, 1607-1615, 2010
- ⑦ Suzuki N, Obara N, Pan X, Watanabe M,

Jishage K, Minegishi N, Yamamoto M. Specific contribution of the erythropoietin gene 3' enhancer to hepatic erythropoiesis after late embryonic stages. *Mol Cell Biol* (査読有) 31, 3896-3905, 2011, DOI:10.1128/mcb.05463-11

- ⑧ Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Minegishi N, Yamamoto M. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells from genetically produced anemia mice. *PLoS ONE* (査読有) 6, e25839, 2011, DOI: 10.1371/journal.pone.0025839
- ⑨ Asada N, Takase M, Nakamura J, Oguchi A, Asada A, Suzuki N, Yamamura K, Nagoshi N, Shibata S, Rao TN, Fehling HJ, Fukatsu A, Minegishi N, Kita T, Kimura T, Okano H, Yamamoto M, Yanagita M. Dysfunction of fibroblasts of extrarenal origin underlies renal fibrosis and renal anemia in mice. *J Clin Invest* (査読有) 121, 3981-3990, 2011, DOI: 10.1172/JCI57301
- ⑩ Suzuki T, Maher J, Yamamoto M. Select Heterozygous Keap1 Mutations Have a Dominant-Negative Effect on Wild-Type Keap1 In Vivo. *Cancer Res* (査読有) 71:1700-1709, 2011, DOI: 10.1158/0008-5472.Can-10-2939
- ⑪ Kawatani Y, Suzuki T, Shimizu R, Kelly VP, Yamamoto M. Nrf2 and selenoproteins are essential for maintaining oxidative homeostasis in erythrocytes and protecting against hemolytic anemia. *Blood* (査読有) 117:986-996, 2011, DOI: 10.1182/blood-2010-05-285817
- ⑫ Inoue D, Kubo H, Taguchi K, Suzuki T, Komatsu M, Motohashi H, Yamamoto M. Inducible disruption of autophagy in the lung causes airway hyper-responsiveness. *Biochem Biophys Res Commun* (査読有) 405, 13-18, 2011, DOI: 0.1016/j.bbrc.2010.12.092

[学会発表] (計 22 件)

1. Yamazaki, S, Suzuki N, Obara N, Pan X, Hirano I, Jishage K, Honda C, Minegishi N, Yamamoto, M. Rescue of erythropoietin-deficient mice from anemia by complementation with BAC transgene. 51th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, New Orleans, 2009
2. Kawatani Y, Suzuki T, Shimizu R, Kelly V, Yamamoto M. Compound deficiency of Nrf2 and selenoproteins in hematopoietic cells leads to severe defects in erythroid and lymphoid development. 51th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, New Orleans, 2009
3. Suzuki T, Maher J, Kawatani Y, Yamamoto M. Select heterogenous *Keap1* mutations have a

dominant-negative effect on wild type Keap1 in vivo. JST International Symposium on Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen III, Sendai, 2009

4. Kawatani Y, Suzuki T, Kelly V, Yamamoto M. Deletion of selenocysteine *tRNA* gene results in compensatory gene induction of cytoprotective enzymes by Nrf2. JST International Symposium on Molecular Mechanism of Environmental Response to Food and Oxygen III, Sendai, 2009
5. Suzuki T, Maher J, Kawatani Y, Yamamoto M. Select heterogenous *Keap1* mutations have a dominant-negative effect on wild type Keap1 in vivo. International Symposium 2009 on Signaling Function of Reactive Oxygen Species, Aso, 2009
6. 鈴木隆史, 川谷幸恵, Vincent Kelly, 山本雅之. 含セレン蛋白質と Nrf2 による 2 段階生体防御機構. 第 82 回日本生化学会, 神戸, 2009
7. 山寄瞬, 鈴木教郎, 小原直, 潘小青, 平野育生, 峯岸直子, 山本雅之. 遺伝子欠失マウスのレスキューと条件付き *Epo* 遺伝子破壊マウスの樹立. 第 82 回日本生化学会, 神戸, 2009
8. 峯岸直子, 張替秀郎, 山本雅之. 転写因子 GATA2 による G1 サイクリン遺伝子発現の制御. 第 71 回日本血液学会学術集会, 京都, 2009
9. Minegishi N, Suzuki, N, Obara N, Pan X, Hirano I, Yamazaki S, Yamamoto M. GATA factors in tissue-specific erythropoietin gene regulation. 5th International Symposium on GATA factors, Sendai, 2010
10. Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Yamashita T, Ohneda O, Minegishi N, Yamamoto M. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells: Contribution of HIF3 α in vivo. 5th International Symposium on GATA factors, Sendai, 2010
11. Hirano I, Suzuki N, Pan X, Minegishi N, Yamamoto M. Erythropoietin from neural and neural crest cells support primitive erythropoiesis. 5th International Symposium on GATA factors, Sendai, 2010
12. Minegishi N, Suzuki N, Suzuki M, Harigae H, Yamamoto M. G1 Cyclin genes are direct target of GATA2. 5th International Symposium on GATA factors, Sendai, 2010
13. Pan X, Suzuki N, Hirano I, Yamazaki S, Obara N, Minegishi N, Yamamoto M. Isolation and characterization of renal erythropoietin-producing cells: Contribution of HIF3 α in vivo. 52th American Society of

Hematology Annual Meeting and Exposition, Orlando, 2010

14. Suzuki T, Kawatani Y, Ohkoshi A, Kelly V, Yamamoto M. Deletion of selenocysteine tRNA gene results in compensatory gene induction of cytoprotective enzymes by Nrf2. 9th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine, Selenium 2010, Kyoto, 2010
15. Kawatani Y, Suzuki T, Shimizu R, Kelly V, Yamamoto M. Compound Deficiency of Nrf2 and Selenoproteins in hematopoietic cells leads to severe defects in erythroid and lymphoid lineage development. 9th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine, Selenium 2010, Kyoto, 2010
16. Takayama M, Suzuki T, Takaya K, Okuyama R, Yamamoto M. Cytoprotective systems of skin by selenoproteins and Nrf2. 9th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine, Selenium 2010, Kyoto, 2010
17. 山寄瞬, 峯岸直子, 鈴木教郎, 小原直, 潘小青, 平野育生, 寺社下浩一, 本田紅里穂, 山本雅之. 成獣における誘導的エリスロポエチン遺伝子破壊の造血に与える影響. 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, 神戸, 2010
18. 平野育生, 潘小青, 鈴木教郎, 山寄瞬, 小原直, 峯岸直子, 山本雅之. 単離腎臓 Erythropoietin 産生細胞を用いた Erythropoietin 遺伝子制御機構の解明. 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, 神戸, 2010
19. 峯岸直子, 鈴木教郎, 鈴木未来子, 張替秀郎, 山本雅之. 転写因子 GATA2 による G1 サイクリン遺伝子発現の制御. 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, 神戸, 2010
20. 山寄瞬, 峯岸直子, 鈴木教郎, 山本雅之. エリスロポエチン欠損マウスの部分レスキューによる遺伝性超貧血マウスの樹立. 第84回日本生化学会大会, 京都, 2011
21. 平野育生, 鈴木教郎, 潘小青, 山寄瞬, 峯岸直子, 山本雅之. 胎仔期神経細胞, 神経堤細胞によるエリスロポエチン産生. 第84回日本生化学会大会, 京都, 2011
22. 高瀬昌幸, 浅田礼光, 中村仁, 小口綾貴子, 浅田三咲子, 鈴木教郎, 山村研一, 名越慈人, 芝田晋介, Tata Rao Nageswara, Hans Fehling Joerg, 深津敦司, 峯岸直子, 北徹, 木村剛, 岡野栄之, 山本雅之, 柳田素子. 慢性腎臓病における線維化と腎性貧血を担う細胞の同定およびその制御法の開発. 第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011.

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: Epo 欠損 GFPtg 貧血マウス
発明者: 山本雅之, 峯岸直子, 山寄瞬
権利者: 国立大学法人東北大学
種類: 特許願
番号: 特願 2011-83664
出願年月日: 2011年4月5日
国内外の別: 国際

6. 研究組織

(1)研究代表者

峯岸 直子 (MINEGISHI NAOKO)

宮城大学・看護学部・教授

研究者番号: 4 0 2 7 1 8 9 5

(2)研究分担者

鈴木 隆史 (SUZUKI TAKAHUMI)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号: 7 0 5 0 8 3 0 8