

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04208

研究課題名(和文)次世代型人工ニッチを用いた造血幹細胞の非対称分裂制御機構の解明と体外増幅

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of asymmetric division of hematopoietic stem cells using the next-generation artificial niche

研究代表者

新井 文用(Arai, Fumio)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：90365403

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：造血幹細胞の非対称分裂制御に関わるニッチ分子を同定し、その機能を人工ニッチを用いた分裂解析により明らかにするとともに、自己複製分裂に関わる内在性因子の同定を試みた。新規ニッチ分子としては、間葉系幹細胞分画で発現するIgfbp5、Adipoq、Ibspなどを同定した。PEGハイドロゲルマイクロウェル(PEG MW)を人工ニッチとして用いた培養では、造血幹細胞の自己複製分裂の増加、老化抑制が見られた。また分裂解析データの感度分析から、幹細胞のアイデンティティーに関わると考えられる複数の遺伝子を同定した。これらの分子群は複合的に機能することで造血幹細胞の自己複製分裂を制御していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、複数のニッチ分子の候補が同定された。これらの分子が造血幹細胞の維持どのように関わるのかを解析した研究はなく、新規性の高い結果であると考えられた。PEG MWを用いた造血幹細胞の分裂解析において、自己複製分裂が増加していたことから、PEG MWは人工ニッチのベースとして優れた性能を持つと考えられた。今後、人工ニッチの改良、自己複製関連因子の機能解明を進めることで、効率の高いヒト造血幹細胞の体外増幅系の構築が可能となると考える。その成果は、骨髄移植における治療効果の増強、品質が保証された幹細胞の必要に応じた供給によるドナー不足の解消に貢献出来ると考える。

研究成果の概要(英文)：We tried to identify the niche factors and cell-intrinsic molecules regulating the self-renewal division of hematopoietic stem cells (HSCs). To find the niche factors, we profiled the gene expression in bone marrow stromal cells and found Igfbp5, Adipoq, and Ibsp in the mesenchymal stem cells. To analyze the division patterns, we combined the culture of HSC in the artificial niche and single-cell profiling of daughter cell pairs with machine learning. PEG microwells (PEG MW) were used as artificial niches. PEG MW increased self-renewal divisions and inhibited aging-associated gene expression in the daughter cells. We identified an essential set of 8 genes related to young HSC identity and 7 genes related to adult HSCs identity by conducting a model sensitivity analysis. These molecules are thought to function in a combinatorial manner. In future issues, we need to clarify the function of the novel niche factors and cell-intrinsic molecules in the self-renewal of HSCs.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：造血幹細胞 非対称分裂 ニッチ ニッチ分子 間葉系幹細胞 人工ニッチ 人工ニューラルネットワーク

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究課題の申請時における背景・動機

組織の恒常性維持には、幹細胞が未分化な幹細胞そのものと、より分化した前駆細胞を1個ずつ生み出す「非対称分裂」の制御機構が重要であり、その異常は組織の老化、さらには悪性腫瘍はじめとした疾患の発症につながると考えられる。造血系では、幹細胞の自己複製と分化は外因性因子に依存せず、細胞内因子の働きによってランダムに選択されるという報告があり[1, 2]、細胞分裂の制御におけるニッチの機能については不明な点が多い。一方で、造血幹細胞数がニッチ分子の増減に比例する報告があることから[3-5]、ニッチからのシグナルが造血幹細胞の分裂制御にも影響を与える可能性も考えられる。

造血幹細胞の分裂パターンの制御に対するニッチの機能を明らかにするためには、分裂に伴う造血幹細胞とニッチの相互関係の変化や細胞内在性因子の機能を解析する必要がある。造血幹細胞は周囲のニッチ細胞と複雑な相互関係にある。そこで、生体内環境を再現した次世代型人工ニッチを作製し、造血幹細胞とニッチの相互関係を単純化した上で、分裂様式を解析するシステムを構築することが重要である。また、ニッチからのシグナルが細胞分裂パターンに及ぼす作用を明らかにするためには、造血幹細胞の分裂によって生まれる娘細胞の遺伝子発現プロファイルを解析し、得られる膨大なデータの中から、ニッチシグナルによって誘導され、自己複製を伴う分裂に関連する細胞内分子を抽出する必要がある。我々は Ben D. MacArthur 博士 (英国サウサンプトン大学) との共同研究により、1 個の造血幹細胞が分裂して生じる娘細胞ペア (paired daughter cell: PDC) について、シングルセルレベルの網羅的遺伝子発現解析を行い、得られたデータを機械学習モデル「人工ニューラルネットワーク (ANN)」で分析することで、個々の娘細胞が幹細胞の性質を維持しているのか、それとも前駆細胞に分化したのかを判定し、その結果に基づいて分裂パターンを鑑別するアッセイ系 (PDC-ANN 解析) を確立した。このアッセイ系は、造血幹細胞の分裂に対するニッチシグナルの作用の解析、細胞内分子ネットワークの同定を進める上で有用であると考えられる。また、ニッチシグナルによって誘導される自己複製分裂に関連する因子は分裂制御に応用することが可能であり、幹細胞の選択的増幅、正確な分化誘導など、細胞移植をベースとした組織修復・再生医療の可能性を拡げることができると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、ニッチとの相互作用が造血幹細胞の分裂パターン (対称性自己複製・非対称分裂・対称性分化の3種類) の制御に及ぼす作用を明らかにする。さらに、自己複製分裂を規定する幹細胞内在性の鍵分子を同定することで、自己複製分裂を選択的に誘導する手法の確立を目指す。

骨髄内では、血管周囲のニッチと骨内膜周囲のニッチが造血幹細胞の未分化性維持に重要な役割を果たしており、また、多種多様な細胞がニッチ細胞として働いている。特に、間葉系幹細胞は造血幹細胞の維持に重要な働きをもつことが報告されている[6]。本研究では、間葉系幹細胞を中心としたニッチ細胞から産生され、造血幹細胞の自己複製を支持するニッチ分子を同定する。さらに、造血ニッチ分子を導入した人工ニッチを作製し、これを用いた PDC-ANN 解析を行い、造血幹細胞の自己複製分裂を制御する因子とそのシグナルネットワークを同定する。

自己複製分裂因子を導入することにより、造血幹細胞の体外増幅を可能にする培養系を確立することが出来ると考えられる。

3. 研究の方法

(1) ニッチ分子の同定

骨髄間葉系幹細胞分画のシングルセル遺伝子発現解析 (Drop Sequence 解析) [7] を行い、間葉系幹細胞に発現するシグナル分子を同定する。また、骨髄イメージングにより、同定された分子の骨髄ニッチでの発現パターンを明らかにする。

(2) 人工ニッチ作製

ポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) ハイドロゲルマイクロウェル (PEG MW) を人工ニッチのベースとして用い、これに microfluidics を基盤としたパターン転写技術により、ニッチ分子・細胞外基質 (ECM) 等を導入する。導入するニッチ分子としては、細胞外マトリックス分子 (Tenascin C, Fibronectin)、サイトカイン (SCF, TPO, Angpt1, WNT)、細胞膜結合分子 (N-cadherin, JamB, JamC, VCAM1) などの既知のニッチ分子に加えて、上記 3-(1) で同定される新規分子について検討する。

(3) 人工ニッチを用いた造血幹細胞の PDC-ANN 解析

我々は造血幹細胞の対称・非対称分裂の解析に関して、「造血幹細胞」と「前駆細胞」の遺伝子発現パターンを学習させた ANN を用いて、PDC の遺伝子発現プロファイルを解析し、細胞分裂パターンを幹細胞-幹細胞 (S-S) 対称分裂、幹細胞-前駆細胞 (S-P) 非対称分裂、前駆細胞-前駆細胞 (P-P) 対称分裂に分類する PDC-ANN 解析を確立している (論文投稿中)。具体的には、4 週齢、8 週齢、および 18 カ月齢のマウスから、それぞれ造血幹細胞と 2 種類の前駆細胞の 3 分画を純化し、合計 9 つの細胞分画のシングルセル遺伝子発現プロファイルを取得して ANN に学習させ

た。次に、造血幹細胞の分裂後に得られた1組の娘細胞ペアについて、個々の娘細胞の遺伝子発現プロファイルを学習済みANNを用いて解析し、その結果に基づいて娘細胞の特性を判定し、分裂パターンを分類した。

また本研究では、次世代型人工ニッチを用いたPDC-ANN解析を行い、自己複製分裂を誘導するニッチ分子を同定する。さらに、S-S分裂あるいはS-P分裂を行い、分裂後に幹細胞と判定された娘細胞について、この細胞のアイデンティティーに関連する因子を明らかにする。

(4) 自己複製分裂因子の機能解析

①上記3-(3)の実験で同定される分子を自己複製分裂因子の候補として、その機能解析を行う。細胞膜透過性ペプチドタグ(membrane-translocating motif: MTM)を用いて造血幹細胞に特定のタンパク分子を高い効率で直接導入する系[8]により、候補因子を造血幹細胞へ導入し、PDC-ANN解析を行って、自己複製分裂を誘導できるか検討する。

②ニッチ分子Angpt1を添加したPDC-ANN解析の結果、Bmi1がPDC間で対称性に発現誘導されることを見いだしており、自己複製分裂因子の候補となると考えられた。そこで、Bmi1を過剰発現するKIマウスの造血幹細胞についてPDC-ANN解析を行う。Bmi1-KI造血幹細胞は培養により増幅されることから[9]、対称性自己複製分裂が亢進していると考えられる。

③自己複製分裂因子のMTMタンパクを導入した造血幹細胞のシングルセルRNA-Seqを行い、自己複製分裂因子の細胞内ネットワークを明らかにする。

(5) 自己複製を選択的に誘導する培養系の構築

本研究で作製される次世代型人工ニッチ、自己複製分裂因子のヒト型MTMタンパクを用い、ヒト造血幹細胞の体外増幅を達成する系の確立を目指す。

4. 研究成果

(1) ニッチ分子の同定

成体マウス骨髄のストローマ細胞分画(非血球・非血管内皮細胞分画、CD45⁻TER119⁻CD31⁻細胞)のDrop-Seq解析を行い、間葉系幹細胞に関連する遺伝子発現プロファイルを示す細胞集団を同定した。本細胞分画はレプチン受容体(LepR)陽性であり、Angpt1、Cxcl12、SCF等の既知のニッチ分子に加え、インスリン様成長因子結合タンパク質5(Igfbp5)、アディポネクチン(Adipoq)、インテグリン結合シアロタンパク質(Ibsp)などを高発現していることを見いだした(図1)。これらの分子が造血幹細胞の機能制御にどのように関わっているのかを解析した研究はほとんどなく、新規性のある結果であると考えられた。また、マウス骨髄の骨内膜領域に存在するALCAM陽性の骨芽細胞分画[10]のごく一部に、骨芽細胞、脂肪細胞、軟骨細胞への分化能をもち、間葉系幹細胞マーカー遺伝子を発現する新規間葉系幹細胞分画を同定した。さらに、この分画を用いたRNA-Seq解析を行い、ニッチ分子の候補を複数同定した。加えて、新規間葉系幹細胞分画では、Tie2受容体アンタゴニストAngiopoietin-2(Angpt2)の発現が低く、この細胞との相互作用では、Tie2/Angpt1シグナルが優位となることと考えられた。

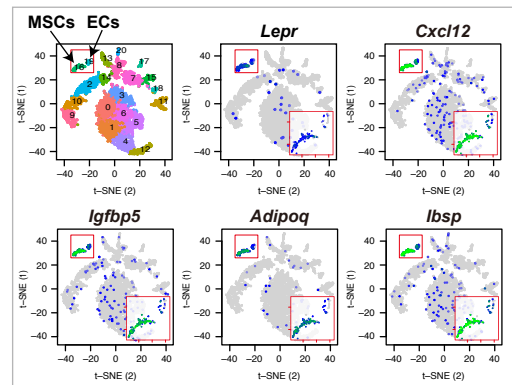


図1. マウス骨髄ストローマ細胞のDrop-Seq解析

(2) 人工ニッチの作製

PEGハイドロゲル(水分含有量: >95%)を基材とするPEG MW(ウェル直径100 μm、深さ50 μm)を作製した(図2)。現在は、反応マイクロコンタクトプリンティング法[11]を用い、PEG MWアレイにニッチ分子を導入(コーティング)し、PDC-ANN解析を進めている。

(3) PDC-ANN解析

造血幹細胞と造血前駆細胞の遺伝子発現プロファイルを学習させた学習済みANNを用いて解析を行った。PEG MWアレイ上で、ニッチ分子Angpt1を添加して造血幹細胞の培養、PDC-ANN

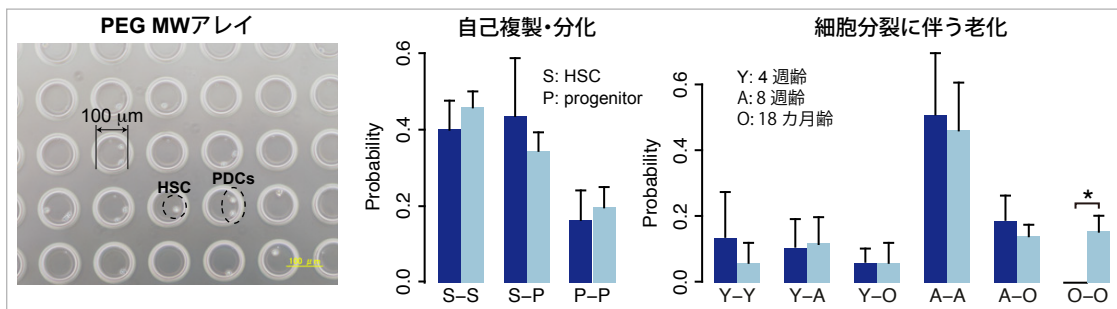


図2. 人工ニッチ上での造血幹細胞の培養とPDC-ANN解析の結果

解析を行ったところ、PEG MW アレイ上の培養では、Angpt1 の添加無しでも自己複製分裂を行う造血幹細胞の頻度が増加した。加えて、Angpt1 を添加した場合には、分裂に伴う造血幹細胞の老化関連遺伝子の発現が抑制されることを見出した(図 2)。これらの結果から、PEG MW アレイは人工ニッチのベースとして有望であると考えられた。

さらに、MacArthur との共同研究により、細胞分裂パターンを解析して得られたデータを用いて数理モデルを構築した。我々のモデルでは、造血幹細胞が「過去に経験した分裂回数」が自己複製能と関連しており、過去に 4 回以上の分裂を経験した造血幹細胞は、*in vitro* での自己複製分裂能を喪失することが推定された。

(4) 自己複製分裂因子候補の同定

幼若期造血幹細胞(4 週齢 HSC)、成体造血幹細胞(8 週齢 HSC)、および老化造血幹細胞(18 カ月齢 HSC)の PDC-ANN 解析を行い、得られたデータをもとにした Model sensitivity analysis により、各週齢の幹細胞および前駆細胞のアイデンティティに関連する遺伝子発現パターンを明らかにした。4 週齢 HSC のアイデンティティには Cd44、Gnl3、Kit、Myb、Sfp1、Mcl1、Nanog、Pou5f1 が関連し、8 週齢 HSC のアイデンティティには Mcl1、Nanog、Pou5f1、Npm1、Pml、Pten、Trp53 が関連していることが分かった(図 3)。また、Mcl1、Nanog、Pou5f1 は 4 週齢 HSC と 8 週齢 HSC の間でオーバーラップしていた。これらの分子は複合的に機能すると考えられ、いかにして造血幹細胞の自己複製を制御するのかを明らかにする必要があると考えられた。

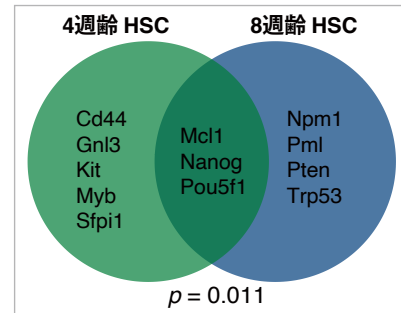


図 3. Model sensitivity analysis

5. 今後の展望

新規ニッチ分子については、人工ニッチへの導入と PDC-ANN 解析を行い、自己複製分裂に及ぼす働きを明らかにする。Bmi1 KI マウスについては、PDC のデータ取得が完了しており、引き続き ANN による解析を行う。Sensitivity analysis によって同定された遺伝子については、造血幹細胞の自己複製分裂にどのように影響するのかを明らかにする。各分子の発現を抑制した造血幹細胞、および各分子を導入した造血幹細胞についての PDC 解析を行い、自己複製分裂を誘導する分子群を同定する予定である。これらの解析を引き続き推進することにより、ニッチ分子を起点とするシグナルによって誘導され、造血幹細胞の自己複製分裂を規定する細胞内分子とそのネットワークの解明が進み、その成果はヒト造血幹細胞の体外増幅系の構築に貢献できると考える。

<引用文献>

1. Nakahata T, Gross AJ, Ogawa M. A stochastic model of self-renewal and commitment to differentiation of the primitive hemopoietic stem cells in culture. *J Cell Physiol.* 1982;113:455-8.
2. Suda T, Suda J, Ogawa M. Disparate differentiation in mouse hemopoietic colonies derived from paired progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1984;81:2520-4.
3. Ding L, Saunders TL, Enikolopov G, Morrison SJ. Endothelial and perivascular cells maintain haematopoietic stem cells. *Nature.* 2012;481:457-62.
4. Zhang J, Niu C, Ye L, Huang H, He X, Tong WG, et al. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature.* 2003;425:836-41.
5. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, et al. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature.* 2003;425:841-6.
6. Morrison SJ, Scadden DT. The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature.* 2014;505:327-34.
7. Macosko EZ, Basu A, Satija R, Nemesh J, Shekhar K, Goldman M, et al. Highly parallel genome-wide expression profiling of individual cells using nanoliter droplets. *Cell.* 2015;161:1202-14.
8. Hosokawa K, MacArthur BD, Ikushima YM, Toyama H, Masuhiro Y, Hanazawa S, et al. The telomere binding protein Pot1 maintains haematopoietic stem cell activity with age. *Nat Commun.* 2017;8.
9. Nakamura S, Oshima M, Yuan J, Saraya A, Miyagi S, Konuma T, et al. Bmi1 confers resistance to oxidative stress on hematopoietic stem cells. *PLoS One.* 2012;7(5).
10. Nakamura Y, Arai F, Iwasaki H, Hosokawa K, Kobayashi I, Gomei Y, et al. Isolation and characterization of endosteal niche cell populations that regulate hematopoietic stem cells. *Blood.* 2010;116:1422-32.
11. Lutolf MP, Doyonnas R, Havenstrite K, Koleckar K, Blau HM. Perturbation of single hematopoietic stem cell fates in artificial niches. *Integr Biol.* 2009;1:59-69.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tadokoro Yuko, Hoshii Takayuki, Yamazaki Satoshi, Eto Koji, Ema Hideo, Kobayashi Masahiko, Ueno Masaya, Ohta Kumiko, Arai Yuriko, Hara Eiji, Harada Kenichi, Oshima Masanobu, Oshima Hiroko, Arai Fumio, Yoshimura Akihiko, Nakauchi Hiromitsu, Hirao Atsushi	4. 巻 22
2. 論文標題 Spred1 Safeguards Hematopoietic Homeostasis against Diet-Induced Systemic Stress	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 713 ~ 725.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2018.04.002	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 Kidoya Hiroyasu, Muramatsu Fumitaka, Shimamura Teppei, Jia Weizhen, Satoh Takashi, Hayashi Yumiko, Naito Hisamichi, Kunisaki Yuya, Arai Fumio, Seki Masahide, Suzuki Yutaka, Osawa Tsuyoshi, Akira Shizuo, Takakura Nobuyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09028-w	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 Oshima T, Niwa Y, Kuwata K, Srivastava A, Hyoda T, Tsuchiya Y, Kumagai M, Tsuyuguchi M, Tamaru T, Sugiyama A, Ono N, Zolboot N, Aikawa Y, Oishi S, Nonami A, Arai F, Hagihara S, Yamaguchi J, Tama F, Kunisaki Y, Yagita K, Ikeda M, Kinoshita T, Kay S.A., Itami K, Hirota T	4. 巻 5
2. 論文標題 Cell-based screen identifies a new potent and highly selective CK2 inhibitor for modulation of circadian rhythms and cancer cell growth	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaau9060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aau9060	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 Hosokawa Kentaro, Arai Fumio	4. 巻 107
2. 論文標題 The role of telomere binding molecules for normal and abnormal hematopoiesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 646 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2432-4	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 -

1. 著者名 Arai Fumio	4. 巻 107
2. 論文標題 Guest editorial: Regulatory signaling in normal and abnormal hematopoiesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 624 ~ 626
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2460-0	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 Ali Mohamed A. E., Fuse Kyoko, Tadokoro Yuko, Hoshii Takayuki, Ueno Masaya, Kobayashi Masahiko, Nomura Naho, Vu Ha Thi, Peng Hui, Hegazy Ahmed M., Masuko Masayoshi, Sone Hirohito, Arai Fumio, Tajima Atsushi, Hirao Atsushi	4. 巻 7
2. 論文標題 Functional dissection of hematopoietic stem cell populations with a stemness-monitoring system based on NS-GFP transgene expression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11909-3	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 Stumpf Patrick S., Smith Rosanna C.G., Lenz Michael, Schuppert Andreas, Muller Franz-Josef, Babbie Ann, Chan Thalia E., Stumpf Michael P.H., Please Colin P., Howison Sam D., Arai Fumio, MacArthur Ben D.	4. 巻 5
2. 論文標題 Stem Cell Differentiation as a Non-Markov Stochastic Process	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Systems	6. 最初と最後の頁 268 ~ 282.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cels.2017.08.009	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 該当する

1. 著者名 Hosokawa Kentaro, MacArthur Ben D., Ikushima Yoshiko Matsumoto, Toyama Hirofumi, Masuhiro Yoshikazu, Hanazawa Shigemasa, Suda Toshio, Arai Fumio	4. 巻 8
2. 論文標題 The telomere binding protein Pot1 maintains haematopoietic stem cell activity with age	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-00935-4	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 Yamauchi T, Masuda T, Canver MC, Seiler M, Semba Y, Shboul M, Al-Raqad M, Maeda M, Schoonenberg VAC, Cole MA, Macias-Trevino C, Ishikawa Y, Yao Q, Nakano M, Arai F, Orkin SH, Reversade B, Buonamici S, Pinello L, Akashi K, Bauer DE, Maeda T	4. 巻 33
2. 論文標題 Genome-wide CRISPR-Cas9 Screen Identifies Leukemia-Specific Dependence on a Pre-mRNA Metabolic Pathway Regulated by DCPS	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Cell	6. 最初と最後の頁 386 ~ 400.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ccell.2018.01.012	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

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

造血幹細胞の機能維持と老化を制御する分子を同定 http://www.med.kyushu-u.ac.jp/app/modules/information/database_detail.php?i=975&s=0&k=
--

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	国崎 祐哉 (Kunisaki Yuya) (80737099)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究分担者	細川 健太郎 (Hosokawa Kentaro) (90569584)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	