

令和 6 年 5 月 14 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K20568

研究課題名（和文）表皮培養と胎児皮膚形成の特殊性に着目した分化機構と羊水成分の解明

研究課題名（英文）Analysis on epidermal differentiation by amniotic fluid component

研究代表者

人見 清隆 (Hitomi, Kiyotaka)

名古屋大学・創薬科学研究科・教授

研究者番号：00202276

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：表皮構造を模倣できる立体細胞培養では、分化の開始時に空気暴露という特殊な操作を施す。この際に細胞ではどのような機構が関与して分化が開始されるのかは不明であり、本研究では分子細胞生物学手法で空気暴露の有無での比較解析を行った。その結果、低酸素応答機構がその制御を担うことが判明し、新たな分化のための転写制御機構を提唱できた。また酸素濃度を制御して、空気暴露が無い状態での分化を達成できた。一方、空気暴露がない子宮の環境を考えて、羊水中に表皮細胞分化促進因子を求め、小動物の羊水から分化能を指標にタンパク質因子としての候補を精製した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

表皮立体培養系は、皮膚表皮構造を模倣できるため、再生医療や創薬、化粧品研究などでも用いられている。しかしこのシステムの空気暴露を必須とする理由はまだ不明である。今回その機構について多くの知見を得た結果、従来の液性因子に加えて低酸素応答機構の関与を示した。この点を考慮して空気暴露が無い状態での再生系を確立し、様々な成長因子の添加や表皮に本来存在する細胞の共存培養の可能性を示した。羊水中から多数の表皮分化促進能を持つタンパク質画分を精製し、候補分子を同定した。本研究の成果は、表皮形成の応用生物化学的な解析による基本的知見の蓄積に加え、産業応用や畜産学研究にも資するものである。

研究成果の概要（英文）：Epidermal structure can be reproduced by three-dimensional cultured system. In this case, air-exposure treatment is inevitable for keratinocyte differentiation. However, the mechanism by which air/liquid culture system enables the stimulation. We investigated gene and protein expression patterns between the air-exposure and the submerged cultures, by biochemical and molecular biological analyses. Then we clarified the HIF (hypoxia-inducible factor) is responsible for differentiation. We revealed its higher transcriptional activity hampers differentiation although the higher levels of protein expression is observed in the case of air-exposure culture. In parallel, we assumed the keratinocyte differentiation factor exists in the amniotic fluid because embryo skin formation was achieved without air-exposure. By purification from goat, mice, and chicken egg amniotic fluid, we identified proteins that enable differentiation. Biochemical analyses of these proteins are in progress.

研究分野：応用分子生命科学

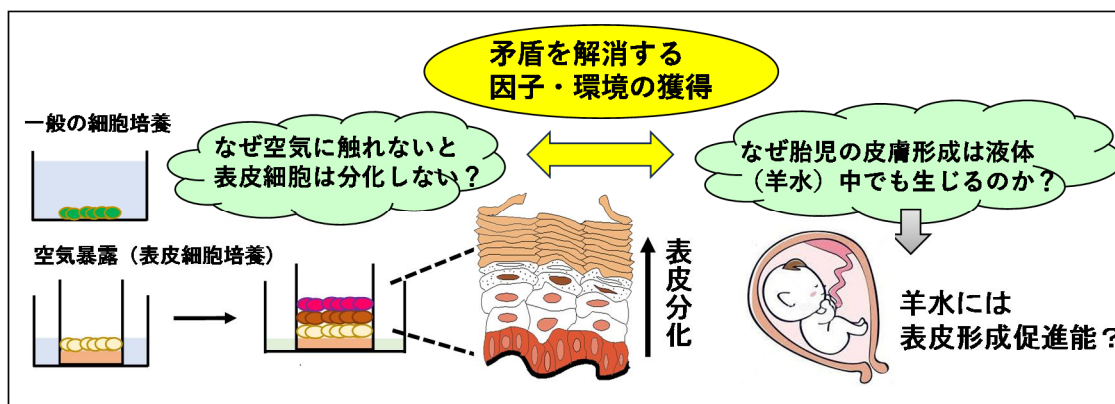
キーワード：表皮 立体培養 ケラチノサイト 低酸素誘導因子 羊水 トランスグルタミナーゼ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

皮膚表皮は体内の外界からのバリアとして機能するのみでなく、水分蒸散を防ぐなど多様な役割を担う組織である。そのため皮膚表皮形成を *in vitro* で再現する優れた実験系を確立することは、表皮の基礎的知見を始め、再生医療、創薬研究や化粧品など様々な産業応用分野でも注目をされる研究と言える。表皮形成を再現するモデルは 30 年以上も前から確立され、その後改良を加えられつつ商業的にも得られる状況である。すなわちここでは増殖段階にある細胞(未分化な基底細胞)を分化させ、最終的に 4 つの層からなる表皮同様の形成を果たし、角化へと至らせる。しかしこの立体培養系には特異な培養環境を必須とする。それは、培地を高カルシウム濃度を含有させることに加え、二重培養容器において、細胞を空気暴露させることである。この場合、二重容器で浸潤状態を維持しつつも、この操作が行われて何らかの刺激が表皮細胞分化を促す。しかしながら、長年この特異な操作について「なぜ」「どのような」分化への刺激が行われているのかは全く不明であった。

研究代表者はこれまで、表皮分化過程におけるタンパク質架橋化酵素(トランスグルタミナーゼ)の機能発現について研究する過程で、この実験系と遭遇し、空気暴露がいかにして分化刺激



となりうるのかに興味を持った。同時にまた空気暴露のない組織としての子宮では、胎児で皮膚表皮形成が生じる。このことは羊水中に、空気暴露の刺激に代替する何らかの分化制御因子の存在が想定される。

そこで本課題の予備的検討としての挑戦的研究(萌芽)への採択(2017年~2019年)と同時に、培養系についての詳細な解析やマウス羊水における因子の存在について検討を加えた。遺伝子レベルでの変動解析の結果、主に低酸素応答関連因子の変動が観察された。また、マウスでの羊水中に表皮細胞の分化マーカータンパク質の発現を変動させるものが存在することを確認した。これらで得た知見を基に本研究課題の申請採択と遂行に当たった。

2. 研究の目的

表皮細胞分化を再現できる立体培養系において、空気暴露(気相培養)という通常では行わないような操作が分化に向けた刺激をあたえる。この分化促進に必須である現象に着目して、それがなぜ分化を引き起こすのか、変動する遺伝子やタンパク質群を広く深く追求することを本研究での目的のひとつとしてきた。ひいては、このメカニズムの解明から、表皮に留まらず単なる液性因子以外の環境因子等と細胞分化との関連性を追求したいと考えた。

本研究ではこれまでの研究から明らかにしてきた、低酸素誘導因子の働きが具体的にどのように表皮分化を制御するのか、その存在量と転写促進活性などの影響を調べることを目的とした。つまり人為的に低酸素誘導因子の変動を引き起こして、立体培養において実際の表皮形成能

にどのような差をもたらすのかを明らかにすることを目的としたすなわち低酸素誘導因子の発現に影響を与える薬剤の添加、種々の関連因子の関与についても遺伝子工学的手法により調査することもめざした。表皮は上皮組織の一部であり、細胞（組織）によっては同様の分化刺激を受け取る可能性もあるので、表皮以外の上皮組織形成での働きの可能性も探ることとした。そのため、上皮特異的に遺伝子破壊や修飾タンパク質の発現が可能なモデル生物、モデル細胞の開発も行うことも視野に入れた。具体的にはマウスやメダカなどにゲノム編集法を用いて、表皮特異的タンパク質や上皮特異的タンパク質の発現異常を施せるような系の確立をめざした。

これらの課題に並行して、空気に暴露されずに表皮形成が行われる胎児に着目すると、その生育環境としての羊水中には、空気暴露刺激を補える何らかの物理化学的な支配要因があることを想定し以下のような目的についても実施を並行した。すなわち研究分担者（名古屋大学・生命農学研究科・大蔵聡、および同・村井篤嗣）より入手の可能な動物の羊水（マウス、ヤギ、トリ）を対象にして、表皮細胞の分化マーカー発現促進を指標に、影響を与える分子群の精製同定と性状解析を目的とした。この過程での精製手法を工夫する中で、有効因子の生化学的な性質から、既知の成長因子も該当するかどうかを明らかにしていきたい。得られる成分の性状解析に加えて、動物細胞系での遺伝子組換えによる生産もめざし、これらが表皮細胞の分化増殖に及ぼす効果を明らかにしようとして実施した。

3. 研究の方法

二重皿（いかに培養）で表皮細胞培養を行って、表皮層を再現するシステムを用いて行う。ここでは増殖させた細胞に対して分化用の培地（高カルシウム培地）に置き換えると同時に、培地を除いた（下面からの液体で浸潤する）状態で培養することが必要になる。ここで対象とするのはヒトの初代培養細胞、または不死化されつつ初代細胞とほぼ同じ形質を有する細胞株（Ker-CT）を対象にした。研究実施の方法は、「なぜ空気暴露が必要で低酸素誘導因子が関与するのか」を追求する課題（1）と、空気に触れずとも表皮形成が起こす胎児生育環境としての羊水中に分化制御因子の同定をめざす課題（2）の二つを別々に実施した。またこの他、上皮組織特異的に遺伝子欠損を引き起こせるモデル系開発のため、マウスやメダカなどの個体を用いてゲノム編集などの技術により作製をめざした。

（1）この培養系で、空気暴露を行った細胞と行わない（通常の沈めた状態での）液相培養細胞群を比較した。日にちを変えて回収し、形態的な観察をはじめとして、発現している遺伝子およびタンパク質の状態を比較した。細胞培養をすすめると通常は表皮細胞が角化とよばれる、終末分化が完了した状態には通常2-3週間で達成されるのでこの間の比較を行った。また、より長期に培養した場合にどのようなようになるか、電子顕微鏡レベルでの解析も併せて検討した。

発現に差異のあるタンパク質や差異のある遺伝子・タンパク質の性状と分化促進効果を検証した。その結果、既知の転写因子としてその中で低酸素誘導因子（HIF）に支配される遺伝子群が最も影響することを見出したので、それらの抗体を取得し、かつ自身で取得することも行った。同時にこの低酸素状況を模倣や抑制させる薬剤の使用、および遺伝子工学的手法により、細胞内に誘導発現させたり、欠損（抑制）させたりすることによって、表皮分化の様子を解析した。

また低酸素状況の解除が表皮分化を促進する現象を鑑みて、振とう培養を始めとした酸素供給で、空気暴露の無い状況下でも分化が促進されないか、を酸素の吹込みを始め、振とう装置での培養継続を行ってその状況を確認した。

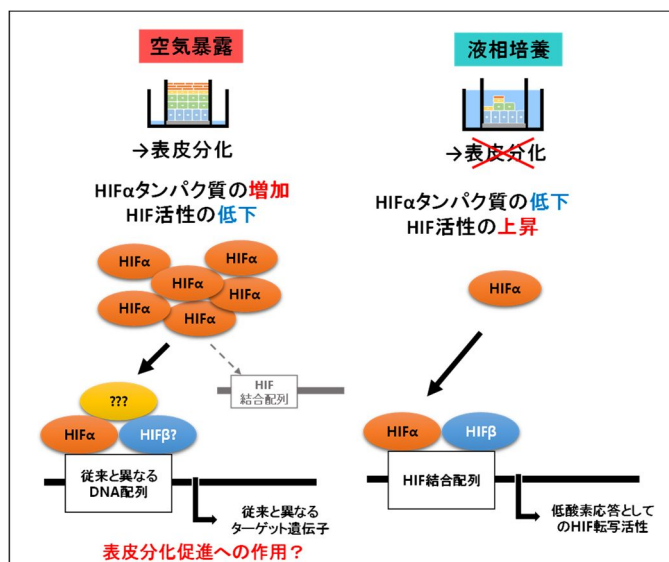
(2) 羊水を取得する対象動物の胎児皮膚形成が最も進行する時期の妊娠状態を基準に、マウス、ヤギ、トリの羊水を対象に検討した。そのため胎児の皮膚表皮形成の度合いをタンパク質架橋化酵素(TG1, TG3)などの活性や発現量で評価した。マウスについては、妊娠13日めの妊娠マウスから羊水を、また研究分担者と共同で、トリ(受精された卵)やより大量の給原としてヤギの羊水についても対象とした。まず未精製の羊水について、表皮細胞培養系に適量を加えて、TG1, TG3, ロリクリン、SPR (small proline rich protein) などの発現量を評価項目として検討し、分化に対する効果を評価した。その結果、いずれの羊水においても、分化を促進する活性を持つことが判明した。

そこで、これらの羊水および相当する液体成分を精製した。イオン交換クロマトグラフィー、ConA(糖鎖修飾)クロマトグラフィー、サイズクロマトグラフィーなどによって、タンパク質分画を行った。これらを通常の培養した初代表皮分化細胞(または細胞株 Ker-CT)に1-5%を加えて培養を続け、上記に記した分化マーカータンパク質を指標に、分画、添加、活性の評価を繰り返し、羊水中の有効な分子を同定した。活性のある画分を得て、質量分析装置にて、含まれる成分を解析し、ヤギとマウスで共通するタンパク質を初めとしていくつかの候補分子を絞った。

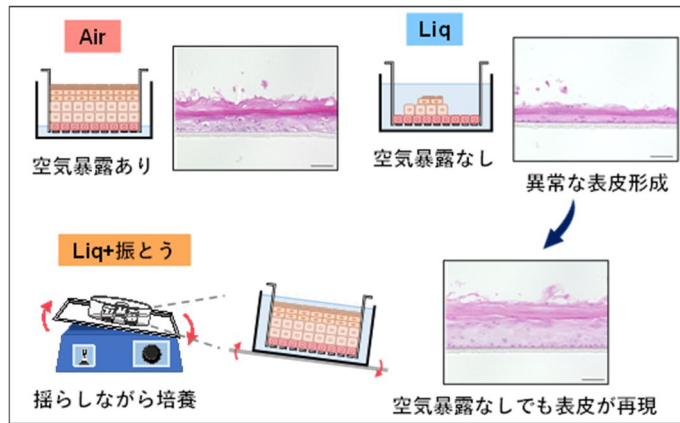
4. 研究成果

(1) 空気暴露が表皮立体培養において分化促進するメカニズムの解析

空気暴露の有無でのトランスクリプトーム解析から、低酸素応答に関わる転写因子 HIF (hypoxia-inducible factor) で支配される遺伝子群の変動が最も顕著であった。そこで、各種支配下タンパク質の抗体、分化マーカータンパク質などの抗体を用いて、空気暴露有無の状態での、それぞれの立体培養における表皮細胞の分化状態、低酸素応答状態を詳細に解析した。トランスクリプトームの結果どおり、液体培養(非空気暴露)時には低酸素応答遺伝子が多く発現していた。また、このことはルシフェラーゼアッセイとして、HIFの転写活性を直接測定した場合でも確認され、低酸素の状態であることが分化の抑制状態につながっていることが明らかになった。しかしながら興味深いことに、HIFの発現量(タンパク質量)自体は分化の進行する空気暴露において高く、核内での存在比についても同様であった。これについては表皮層でのHIFの発現分布をはじめ、HIFの転写活性を上昇・抑制させる化学物質の添加、抑制RNA(shRNA)を用いてHIF量を変動させることによっても確認した。現在、空気暴露時においては、HIFは従来の低酸素関連遺伝子に結合するのではなく、新たな分子と相互作用などを行って別のDNA結合配列への作用をしているのではないかとの仮説にたって研究を進めている(図)。これはHIFの新規な転写活性制御機構を提唱するものと考えている。



一方また、低酸素状況を解除することで分化が進行するのではないかとの考えのもと、幾つかの方法を試した。その結果、簡易な振とう培養機器で培養系を揺らして生育させると、液相培養であっても、分化マーカータンパク質の発現亢進、および構造的に角化した表皮構造物が得られた。この結果が低酸素応答のみによるのかどうかは、振とう培養の有無も含めて、トランスクリプトーム解析などで、主に HIF の有する転写活性の制御であることを示した。さらに、低酸素チャンバーで人為的に低酸素環境下において一連の培養実験を行って、これが酸素濃度のコントロールによって行われていることを確認した。このことは、空気暴露を行わずとも立体培養で表皮形成ができることを示すものであり、今後は本来表皮に存在する細胞（ランゲルハンス細胞、色素細胞）などの共存や、有効と考えられる分化増殖因子の添加などが可能になるので、より進化した形での表皮培養系を開発する道筋が開けたと考えられる。



(2) 羊水中に存在する表皮分化制御因子の精製と解析

まず入手の容易なマウス羊水を対象にして、胎生時期の異なる羊水を妊娠マウスから採取した。これらを未分化な表皮細胞に添加して培養し、細胞形態や分化マーカータンパク質の発現量などを解析した。この時、各胎生段階の胎児の表皮形成についてもトランスグルタミナーゼの活性やバリア機能の変動などを解析した。その結果、表皮バリア能形成や本酵素の発現が盛んになり始める胎生 13 日をピークに、表皮細胞を分化させる成分が含まれていることが判明した。そこで、大量の羊水をマウスから得て、これをイオン交換、糖鎖固定化、サイズ分画の各クロマトグラフィーによってタンパク質を分画し、表皮分化能を指標にして有効な因子の精製を進めた。その結果、幾つかの分画において明確に表皮分化を促進するものを得られたので、質量分析によって、含まれるすべてのタンパク質について同定した。質量分析は高感度なため、相当数の分子が得られることになり、再現性を求めてマウスについては合計 4 回の精製を行った。

これとともに、研究分担者・大蔵聡との共同作業で、ヤギ羊水からの精製を 2 度行った。その結果、同様の操作によって有効な分画を得た。こちらについても同様に質量分析に供し、含まれるタンパク質を同定して、すでに得られているマウスの有効成分因子と比較した。当面、共通するいくつかの分子について、組換えタンパク質を作製してその効果を検証することを予定している。

この他に、将来的な精製給源としての活用も見据えて、トリ（受精卵）についても研究対象とした（研究分担者・村井篤嗣との共同）。胚としての表皮バリア能を評価しつつ、胎生日数の異なる受精卵からの羊水に相当する液体成分を解析した。その結果、表皮分化を支配する転写因子群のいくつかの発現調節を行える分子の存在を確認して、現在詳細な解析を進めている。

またこれらの他、個体レベルでの表皮形成・上皮形成に重要な因子を特異的に欠損させてその表現型から機能解析をすることを見据えて、これらの組織特異的な遺伝子欠損を行える個体の作製にも挑戦した。ゲノム編集技術を活用して、メダカにおいてケラチンおよびペリプラキン（上皮特異的タンパク質）の遺伝子プロモーターおよび Cre-recombinase を用いて作製に成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Watanabe Y., Oguri R., Suzuki R., Meng Q., Ishikawa Y., Tatsukawa H., Hashimoto H., Hitomi K.	4. 巻 85
2. 論文標題 Thrombin-deficient mutant of medaka, a model fish, displays serious retardation in blood coagulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 824 ~ 833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbba098	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 Shinoda Y., Tatsukawa H., Yonaga A., Wakita R., Takeuchi T., Tsuji T., Tanaka M., Suganami T., Hitomi K.	4. 巻 136
2. 論文標題 Tissue transglutaminase exacerbates renal fibrosis via alternative activation of monocyte-derived macrophages.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Death Disease	6. 最初と最後の頁 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvac065	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 Teshima H., Endo M., Furuyama Y., Takama H., Tsuji T., Tatsukawa H., Akiyama M., and Hitomi K.	4. 巻 290
2. 論文標題 Involvement of hypoxia inducible factor activity in inevitable air-exposure treatment upon differentiation in a three-dimensional keratinocyte culture.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 2049-2063
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-023-05622-5	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 Tatsukwa H., Aoyama R., Hitomi K.	4. 巻 55
2. 論文標題 Development of peptide-based biosensors for detecting cross-linking and deamidation activities of transglutaminases.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Amino Acids	6. 最初と最後の頁 86-819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16707	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 Watanabe Y., Katsumura E., Domon T., Ishikawa Y., Oguri R., Takashima M., Meng Q., Kinoshita M., Hashimoto H., Hitomi K.	4. 巻 87
2. 論文標題 Establishment of transgenic epithelium-specific Cre-recombinase driving medaka (<i>Oryzias latipes</i>) by homology repair mediated knock-in.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1285-1294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00726-023-03272-7	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 Mizuno T., Nagano F., Ito Y., Tatsukawa H., Shinoda Y., Takeuchi T., Takahashi K., Tsuboi N., Nagamatsu T., Yamada S., Maruyama S., Hitomi K.	4. 巻 678
2. 論文標題 Novel function of transglutaminase 2 in extracellular histone-induced acute lung injury	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 179 ~ 185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.08.051	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 Kuribayashi M., Kawaguchi Y., Teshima H., Yamaguchi H., Tatsukawa H., Hitomi K.	4. 巻 711
2. 論文標題 Investigation of mouse amniotic fluid for stimulating ability of keratinocyte differentiation depending on the fetal stage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 109003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2021.109003	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 Takeuchi Taishu, Tatsukawa Hideki, Shinoda Yoshiki, Kuwata Keiko, Nishiga Miyuki, Takahashi Hiroshi, Hase Naoki, Hitomi Kiyotaka	4. 巻 65
2. 論文標題 Spatially Resolved Identification of Transglutaminase Substrates by Proteomics in Pulmonary Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 319 ~ 330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1165/rcmb.2021-00120C	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 Tatsukawa Hideki, Hitomi Kiyotaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Role of Transglutaminase 2 in Cell Death, Survival, and Fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10071842	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27件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 遠藤真悠子、手島裕文、人見清隆
2. 発表標題 空気暴露依存的な表皮形成機構への 低酸素誘導因子の関与
3. 学会等名 日本農芸化学会中部支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 遠藤真悠子、古山夢彩、手島裕文、辻徳治、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 表皮培養系において空気暴露に依存する細胞分化には低酸素誘導因子が関与する
3. 学会等名 日本生化学会第95回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田村瞭太、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 上皮バリア機能を制御するタンパク質架橋酵素トランスグルタミナーゼ1 遺伝子の誘導型欠損 マウスの作製と表現型解析
3. 学会等名 日本生化学会第95回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 手島裕文、古山夢彩、遠藤真悠子、辻徳治、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 空気暴露依存的な表皮分化には低酸素誘導因子が関与する
3. 学会等名 第45回分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辻徳治、川口友輔、小野川諒、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 二ワトリの羊水は表皮細胞の分化促進に寄与する
3. 学会等名 第45回分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 人見清隆
2. 発表標題 3次元培養細胞系での表皮分化は低酸素応答機構により制御される
3. 学会等名 2023年日本農芸化学会大会（シンポジウム）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 遠藤真悠子、古山夢彩、手島裕文、辻徳治、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 低酸素誘導因子の制御に基づいた三次元培養表皮モデルの応用的研究
3. 学会等名 2023年日本農芸化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野川諒、川口友輔、辻徳治、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 羊水成分は液相環境下においてヒト表皮細胞の分化を促進する
3. 学会等名 2023年日本農芸化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川口友輔、栗林美樹、手島裕文、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 マウス羊水中に存在する表皮細胞分化制御因子の精製
3. 学会等名 日本農芸化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石川雄太、小栗莉奈、勝村恵理、Meng Qi、渡邊優子、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 モデル生物としてのメダカの組織特異的誘導変異個体の作製
3. 学会等名 日本農芸化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口友輔、手島裕文、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 タンパク質架橋化酵素を指標とするマウス胎生時期の皮膚バリア形成の解析
3. 学会等名 第94回 日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村瞭太、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 タンパク質架橋酵素トランスグルタミナーゼ1の誘導型欠損マウスの作製と表現型解析
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青山瑠里子、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 タンパク質架橋酵素活性の制御剤探索に向けた新規FRETプローブの開発
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗林美樹、川口友輔、手島裕文、山口央輝、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 羊水中に存在する表皮細胞分化制御成分の性状解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 手島裕文、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 空気暴露が促進する表皮分化メカニズムの解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤帆南、手島裕文、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 培養ヒト表皮細胞の分化に空気暴露が必須とされるメカニズムの解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口友輔、栗林美樹、手島裕文、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 羊水中に存在する表皮細胞分化制御成分の性状解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 手島裕文、遠藤真悠子、辻徳治、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 Involvement of hypoxia-inducible factor on air-liquid interface stimulation induced epidermal differentiation
3. 学会等名 Gordon Research Conference : Epithelial differentiation and keratinization (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小野川諒、辻徳治、人見清隆
2. 発表標題 タンパク質架橋酵素トランスグルタミナーゼ1の誘導型欠損マウスの作製と表現型解析
3. 学会等名 日本薬学会東海支部
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 遠藤真悠子、手島裕文、辻徳治、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 低酸素応答の制御を利用した進化型in vitro 表皮モデルの研究
3. 学会等名 日本薬学会東海支部
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 人見清隆、辰川英樹
2. 発表標題 上皮バリア機能に必要な架橋酵素の 誘導型欠損マウスの作製と表現型解析
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渡邊優子、人見清隆
2. 発表標題 遺伝子欠損メダカを用いたトランスグルタミナーゼとその制御・標的因子の機能解析
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 遠藤真悠子、手島裕文、辻徳治、人見清隆
2. 発表標題 Promotion of skin epidermal formation in three-dimensional culture system by shaking treatment through reduction of hypoxia response
3. 学会等名 JAACT2023 動物細胞工学会国際大会（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 遠藤真悠子、手島裕文、辻徳治、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 表皮培養系における振とう培養による分化亢進メカニズムの解明
3. 学会等名 第46回分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 遠藤真悠子、手島裕文、辻徳治、辰川英樹、人見清隆
2. 発表標題 低酸素応答機構の制御によるヒト表皮立体培養系での分化促進効果
3. 学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 辻徳治、小野川諒、辰川英樹、村井篤嗣、人見清隆
2. 発表標題 羊水がヒト表皮細胞における表皮形成関連因子の発現制御に与える影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2024年度大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 人見清隆
2. 発表標題 低酸素環境の制御による立体培養系での表皮分化機構
3. 学会等名 第97回日本生化学会大会シンポジウム 酸素環境を意識した細胞培養系による革新的生命科学研究（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	村井 篤嗣 (Murai Atsushi) (10313975)	名古屋大学・生命農学研究科・教授 (13901)	
研究 分担者	大蔵 聡 (Ohkura Satoshi) (20263163)	名古屋大学・生命農学研究科・教授 (13901)	

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