

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390074

研究課題名(和文) 網膜視細胞の細胞運命決定機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of molecular mechanisms underlying retinal photoreceptor cell fate determination

研究代表者

古川 貴久 (Furukawa, Takahisa)

大阪大学・たんぱく質研究所・教授

研究者番号：50260609

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：網膜は中枢神経系に属する組織であり、構成する細胞種が少ないこと、構造や形態が比較的シンプルなこと、および多様な分子マーカーが明らかになっていることから中枢神経系発生の良いモデルである。また、脳と同じく多分化能をもった網膜共通前駆細胞から網膜を構成する6種類の細胞が産生される。我々はこれまで網膜視細胞をモデルシステムとして細胞運命の決定・分化機構に関する研究を進めてきた。本研究において、我々は視細胞の運命決定、成熟、生存におけるエピジェネティクスの役割をはじめとする複数の重要な新規分子機構を明らかにすることができた。さらに、重篤な視細胞変性に対する遺伝子治療モデルの開発に成功した。

研究成果の概要(英文)：In vertebrate retinal development, it has been known that six types of neurons and glial cells (photoreceptors, horizontal cells, bipolar cells, amacrine cells, ganglion cells, and Müller glial cells) are generated from common multipotent progenitor cells. In this developmental process, the gene expression programs controlling retinal development need to be precisely regulated by activating the expression of proper genes and repressing the expression of improper genes. We analyzed the molecular mechanisms underlying this genetic program using mouse molecular genetics. In the current project, we clarified several important mechanisms in cell fate determination, epigenetic regulation, maturation, and survival of photoreceptors. In addition, we developed a gene therapy system using AAV (adenovirus-associated virus), which is an important clue to the suitability of gene therapy for developmental disorders and degeneration of the retina in humans.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード：網膜 視細胞 網膜変性症 ノックアウトマウス 遺伝子制御

1. 研究開始当初の背景

我々は眼球の奥にある網膜で光を受容している。網膜には、光センサーとなる視細胞（桿体視細胞ならびに錐体視細胞）が存在し、この視細胞が受け取った光の刺激は、網膜神経細胞のネットワークを通じて脳に伝えられる。我々はこれまで網膜視細胞をモデルシステムとして細胞運命の決定・分化機構に関する研究を進めてきた。網膜は中枢神経系に属する組織であり、構成する細胞種が少ないこと、構造や形態が比較的シンプルなこと、および多様な分子マーカーが明らかになっていることから中枢神経系発生の良いモデルである。また、脳と同じく多分化能をもった網膜共通前駆細胞から網膜を構成する6種類の細胞が産生される。しかしながら、共通前駆細胞からそれぞれの神経細胞とグリア細胞が分化してくる分子機構の詳細はいまだ不明である。また、網膜視細胞の変性は網膜色素変性症を、双極細胞の異常は夜盲を、神経節細胞の変性は緑内障を引き起こす。これらの網膜関連疾患の克服は現代医学の重要な課題でもある。

2. 研究の目的

研究代表者は以前、網膜視細胞の分化の鍵をにぎる転写因子 Crx を単離した (Furukawa et al., Cell, 91, 531, 1997)。その発現は網膜未分化前駆細胞では認められず、分化しつつある視細胞および最終分化した視細胞に非常に高いレベルで発現していた。そして Crx はロドプシン、コーンオプシンやトランスデュシンといった光受容経路の分子や視細胞の構造を形成する多くの網膜視細胞特異的分子の発現を調節することを明らかにした。つまり、Crx が長らくこの分野の多くの研究者により探されてきた、視細胞特異的遺伝子群の上流転写因子であった。また生体レベルで Crx は視細胞の分化を誘導する活性があること、ノックアウトマウスの解析から Crx が視細胞の機能発現に必須であることを見出した (Furukawa et al., Nat Genet., 23, 466 1999)。

さらに、我々の共同研究 (Freund, Furukawa et al., Cell, 91, 543, 1997) ならびに他のグループからの報告により、臨床的には、ヒトにおいては Crx が3つのタイプの遺伝性網膜変性症の原因遺伝子であることが明らかになった。さらに我々は転写因子 Otx2 が網膜視細胞の運命決定に必須であることを見出し、報告した (Nishida et al., Nature Neurosci. 2003)。Otx2 は胎生期の視細胞に発現し、Otx2 が Crx の転写活性化因子であることも見出した。さらに、我々は最近 Otx2 が生後、双極ニューロンの終末分化にも機能していることを明らかにした (Koike et al., Mol. Cell. Biol. 27, 8318-8329, 2007)。申請者は、本研究で、視細胞の運命決定、成熟ならびに生存における遺伝子制御を転写因子エピジェネティクスの観点から明らか

にしていくとともに、網膜変性の克服のための治療法開発へとつながる基礎研究を目的とする。

3. 研究の方法

研究代表者は、分子生物学的手法により、網膜の発生や機能に重要な因子を同定し、ノックアウトマウス、トランスジェニックマウスなどの遺伝子改変モデル生物を用いて、免疫組織学的解析、電子顕微鏡、機能解析を行うとともに、生化学的解析、細胞生物学的解析を行い、遺伝子レベル、蛋白質レベルでの機能解析を行った。さらには、電気生理学的方法によって、網膜神経回路における生理機能の解析も行った。

4. 研究成果

(1) 網膜視細胞の発生と成熟機構の研究

網膜は3層の細胞層とその神経軸索や樹状突起からなる2層の網状層から構成されており、神経ネットワーク形成の極めて優れたモデル系である。視細胞の分化制御の解析により見出した転写抑制因子 Blimp1 は、網膜視細胞へと運命づけられた細胞において、視細胞への運命を固定し、網膜の他の細胞系譜の細胞へと運命転換することを抑制する機能をもつことを明らかにした (Kato et al., 2010)。また、G9a は血球系細胞において Blimp1 と結合することが報告されているヒストンメチル化酵素であるが、G9a を網膜特異的に欠損させたマウスを解析したところ、Blimp1 を欠損した網膜と同様に視細胞の減少とアポトーシスの増加、異所性の双極細胞様細胞が認められた。このことから Blimp1 は視細胞の運命を固定する際に G9a を用いて、不必要な遺伝子にヒストンメチル化マークを付与していることが示された (Kato et al., 2012)。さらに、視細胞の成熟に関しては、Otx2CKO で発現が低下した機能未知リン酸化酵素 Mak の遺伝子欠損マウスの解析により、Mak が繊毛の長さ制御を行い、視細胞の生存に必須の役割を果たすことを発見した (Omori et al., 2010)。同時に Mak 欠損動物が網膜色素変性症モデルとなることを明らかとした。一方、視細胞リボンシナプスの形成に関しては、Otx2CKO で発現が低下する因子ピカチュリンと相互作用する分子として、筋ジストロフィーの発症機構において中心的な役割を果たすプロテオグリカンであるジストロフィンを見出し、二者の相互作用がリボンシナプスの形成に重要であることを明らかにした (Omori et al., 2012)。これらの研究により、視細胞のシナプス形成と形態の分子機構解明に貢献した。

神経細胞の成熟と維持に関しては神経細胞特異的に高発現するマイクロ RNA-124a (miR-124a) の機能メカニズムの解析を miR-124a-1 欠損マウスを作製して行った。miR-124a-1 欠損マウスでは、神経細胞への細胞運命決定付けは行われるが、その後の成熟

過程においてアポトーシスを引き起こすことを TUNEL 解析によって明らかにした。また海馬歯状回顆粒細胞では、神経細胞の成熟に異常をきたし、顆粒細胞の苔状繊維が異常伸長して、CA3 領域に入り込む、てんかん患者様の表現型を示すことを Timm 染色によって明らかにした。以上の結果から miR-124a は神経細胞の生存や海馬の正常な回路形成といった、神経細胞の維持と成熟に寄与していることを明らかにした (Sanuki et al., 2011)。本研究結果は生後の脳神経系における特定のマイクロ RNA の機能を明らかにした初めての研究である。

網膜神経回路と機能の研究では、視細胞-ON 型双極細胞のシグナル伝達メカニズムを解明した。網膜 ON 型双極細胞のグルタミン酸受容体 mGluR6 と共役する視覚伝達陽イオンチャネルは長い間謎であったが、それが TRPM1 であることを世界で初めて明らかにし、暗下で放出されたグルタミン酸による陽イオンチャネル開口メカニズムを解明した (Koike et al., PNAS 2010)。さらに TRPM1 が完全型停止性夜盲症の原因遺伝子であること (Nakamura and Sanuki et al., 2010)、ならびに TRPM1 が自己抗体症の一種である癌関連網膜症の抗原となることを同定し (Kondo and Sanuki et al., 2011)、ON 経路関連疾患の原因を解明した。

これらの研究によって、網膜神経細胞のより詳細な発生メカニズムが明らかになるだけでなく疾患網膜の理解も進み、神経回路やシナプスにおける新規な生理機構も明らかになってきた。

(2) 網膜におけるヒストンメチル化によるエピジェネティック制御の役割の解析

我々は以前、運命決定直後の網膜視細胞は可塑的であり、正常に分化するためには細胞運命の固定が必要であること、さらに、その分子メカニズムを明らかにし、論文として報告してきた (Katoh et al., J Neurosci. 2010;30: 6515-6526)。このメカニズムを担う分子は Prdm ファミリーの転写因子 Blimp1 である。Blimp1 が欠損すると、視細胞の細胞運命が他の細胞系譜の細胞あるいは再び前駆細胞様の細胞へと運命転換し、その後アポトーシスにより排除される。この原因として、運命転換はしたものの、何らかの細胞プログラムが残存しているために完全には運命転換しきれず、細胞死が惹起されたためと考えられる。すなわち、個々の細胞には自身の状態を提示・認識する機構が存在する可能性が示唆された。細胞の自己提示・認識システムの一つとして考えられるのが、DNA メチル化やヒストン修飾に代表されるエピジェネティックコードにより構築される“細胞記憶”である。近年、同一の遺伝子であっても細胞・組織によって、また、分化状態によってエピジェネティックな情報 (エピジェノタイプ) が異なることが多数報告されている。一

方、どのようにしてエピジェノタイプが構築されるのかについての分子基盤に関しては不明な点が多く残されている。私たちは網膜発生の様々なステージにおける遺伝子プロファイリングおよびデータベース検索により、網膜発生前期において高く発現する H3K9 ヒストンメチル化酵素 G9a に着目した。私たちが開発した網膜特異的 Dkk3-Cre マウスを用いて網膜特異的に G9a を欠損させると、視細胞への運命決定は起こるものの、その後急激にアポトーシスにより消失すること、また、網膜前駆細胞で機能する遺伝子の発現が顕著に増加することを見出した。さらに、G9a を Crx-Cre マウスを用いて細胞周期を出て分化した視細胞で欠失させたところ、発生は正常に起こるが、視細胞が次第に死んで脱落することを観察した。これは、H3K9 メチル化は、神経細胞が細胞周期を出て分化してから、細胞増殖関係遺伝子を抑制することに機能していることを示している。このことから、G9a は運命決定後に網膜前駆細胞の細胞記憶を消去し、視細胞特有の細胞記憶を構築する分子である可能性が示唆された。また、G9a によるヒストンメチル化修飾は、より安定な遺伝子発現抑制修飾とされる DNA のメチル化とも密接にリンクしており、細胞記憶の確立に働く可能性が強く示唆される。以上、本研究で私たちは、網膜の発生の系を用いることによって、神経発生における生体での H3K9 のメチル化による抑制的エピジェネティック制御の役割が細胞分化の安定化と新生細胞の生存にあることを見出した。

(3) 網膜変性マウスの遺伝子レスキュー実験による網膜組織と機能の回復

網膜色素変性症は、眼に入った光を感受する網膜視細胞が徐々に破壊されて脱落し、最終的には失明に至る疾患であるが、その症状の程度や症状が現れる時期は原因遺伝子により様々であることが知られている。網膜色素変性症のうち、網膜視細胞の発生異常を伴い、乳幼児期から強い視力障害、視野欠損などの症状を呈する重篤な疾患に対して、遺伝子治療が有効であるかどうかは明らかになっていなかった。また発生期の網膜にどの血清型のアデノ随伴ウイルスが最も感染効率が良いかも分かっていなかった。私たちは遺伝子治療に最適なアデノ随伴ウイルスベクターの血清型を同定し、以前に私たちが開発した重篤な網膜変性症を呈する Crx 欠損マウスをモデルとして、遺伝子治療が有効であるかを検証した。

Crx は DNA に直接結合して遺伝子発現を制御する転写因子蛋白質で、網膜視細胞の発生や機能に必要なオプシン、トランスデュシンを含むほとんどの視細胞遺伝子群を“オン”にする役割を持つ、いわば司令塔遺伝子である。したがって Crx 欠損状態は他の網膜色素変性症よりも治療が難しい重篤な網膜変性を引き起こす。ヒトにおいて Crx の異常

は、幼少時より失明に至るレーベル黒内障と呼ばれる重篤な網膜色素変性症の原因となることが知られている。私たちは Crx 欠損マウスの新生児期の網膜下に Crx を発現するようにデザインしたアデノ随伴初ウイルスを投与し、成体期に網膜の神経活動を網膜電図により測定したところ、消失していた網膜電図の活性がある程度回復していることを見出した。さらに、組織切片の免疫組織染色と電子顕微鏡観察を行い、コントロール網膜では形成されなかった視細胞外節が、短いながら形成されていることを観察した。本研究により、正常な発生を経ず組織形成異常を示し、機能的にも異常に陥った網膜視細胞でも、アデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子治療により改善できることが明らかとなった。Crx が発現を指令する遺伝子の多くは他の遺伝性網膜変性症の原因遺伝子として知られている。本研究成果は、Crx だけでなく他の原因遺伝子に起因する比較的緩徐な網膜色素変性症においても遺伝子治療が有効である可能性を示している。また同時に iPS 細胞などを用いた再生医療との融合によって、さらなる難治性疾患治療への応用への貢献することが期待される。

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 21 件)

1. Watanabe S, Sanuki R, Ueno S, Koyasu T, Hasegawa T, Furukawa T (2013) Tropisms of AAV for subretinal delivery to the neonatal mouse retina and its application for in vivo rescue of developmental photoreceptor disorders. *PLoS One* 8(1):e54146.(doi: 10.1371/journal.pone.0054146)
2. Katoh K, Yamazaki R, Onishi A, Sanuki R, Furukawa T (2012) G9a histone methyltransferase activity in retinal progenitors is essential for proper differentiation and survival of mouse retinal cells. *J Neurosci* 32(49):17658-70.(doi: 10.1523/JNEUROSCI.1869-12.2012)
3. Muranishi Y, Furukawa T (2012) BAC-Dkk3-EGFP Transgenic Mouse: An In Vivo Analytical Tool for Dkk3 Expression. *J Biomed Biotechnol* 2012:973140. (doi: 10.1155/2012/973140)
4. Muranishi Y, Terada K, Inoue T, Katoh K, Tsujii T, Sanuki R, Kurokawa D, Aizawa S, Tamaki Y, Furukawa T (2011) An essential role for RAX homeoprotein and NOTCH-HES signaling in Otx2 expression in embryonic retinal photoreceptor cell fate determination. *J Neurosci* 31(46):16792-16807.(doi:10.1523/JNEUROSCI.3109-11.)
5. Sanuki R, Onishi A, Koike C, Muramatsu R, Watanabe S, Muranishi Y, Irie S, Ueno S, Koyasu T, Matsui R, Cherasse Y, Urade Y, Watanabe D, Kondo M, Yamashita T, Furukawa T (2011) miR-124a is required for hippocampal axogenesis and retinal cone survival through Lhx2 suppression. *Nat Neurosci* 14(9):1125-1134.(doi:10.1038/nn.2897.)
6. Omori Y, Katoh K, Sato S, Muranishi Y, Chaya T, Onishi A, Minami T, Fujikado T, Furukawa T (2011) Analysis of transcriptional regulatory pathways of photoreceptor genes by expression profiling of the Otx2-deficient retina. *PLoS ONE* 6(5):e19685.(doi:10.1371/journal.pone.0019911)
7. Kondo M, Sanuki R, Ueno S, Nishizawa Y, Hashimoto N, Ohguro H, Yamamoto S, Machida S, Terasaki H, Adamus G, Furukawa T (2011) Identification of autoantibodies against TRPM1 in patients with paraneoplastic retinopathy associated with ON bipolar cell dysfunction. *PLoS ONE* 6(5):e19911.(doi: 10.1371/journal.pone.0019911.)

[学会発表](計 58 件)

1. 古川貴久, 中枢神経系特異的マイクロ RNA-124a による精神神経機能制御, 千里ライフサイエンスセミナーE5 - 生命科学・医薬研究を拓くマイクロ RNA の研究最前線, 千里ライフサイエンスセンター, 2014 年 2 月 21 日
2. 古川貴久, 網膜研究による中枢神経系構築メカニズムの解明～シナプス形成、マイクロ RNA～, 日本医科大学特別セミナー, 日本医科大学, 2014 年 1 月 10 日
3. 古川貴久, 網膜の発生と機能構築の分子メカニズム, 奈良先端科学技術大学特別セミナー, 奈良先端科学技術大学, 2013 年 11 月 15 日
4. 古川貴久, Functional roles of ciliary kinases for cilia formation and retinal degeneration associated with cilia dysfunction, 第61回日本臨床視覚電気生理学学会, 千里ライフサイエンスセンターライフホール, 2013 年 10 月 5 日
5. 古川貴久, 網膜変性を救うために, 上野製薬株式会社 創業 95 周年記念講演会, 上野製薬株式会社三田事業所 R&D センターグリーンホール, 2013 年 9 月 26 日
6. Takahisa Furukawa, Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at INRA, UNH, Genes-Nutriments, Saint Genes Champanelle, France, Sep. 11, 2013
7. Takahisa Furukawa, Molecular control of

- vertebrate retinal development, Seminar at Division of Molecular Therapy, UCL Institute of Ophthalmology, London, UK, Sep. 9, 2013
8. Takahisa Furukawa, A molecular mechanism for laminar organization of photoreceptor synapses, 2013 ISOCB/ARVO Ocular Cell Biology Conference, Keble College, Oxford, UK, Sep. 6, 2013
 9. Takahisa Furukawa, Molecular control of vertebrate retinal development, Seminar at School of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, UK, Sep. 2, 2013
 10. 古川貴久, 網膜視細胞を救うために, 日本網膜色素変性症協会(JRPS)栃木県支部医療講演会, 宇都宮市総合福祉センター10階大会議室, 2013年6月30日
 11. 古川貴久, 網膜視細胞を救うために, 日本網膜色素変性症協会(JRPS)埼玉県支部医療講演会, 埼玉県障害者交流センターホール, 2013年6月9日
 12. 古川貴久, 脳を制御するマイクロRNA, 第109回日本精神神経学会学術集会, 福岡国際会議場5F D会場(502+503会議室), 2013年5月23日
 13. 古川貴久, 網膜の発生と機能の基礎研究 失明克服にむけて, 第30回大阪科学賞表彰式・記念講演, 大阪科学技術センター, 大阪市, 2012年11月29日
 14. Takahisa Furukawa, Morphogenesis of vertebrate retinal photoreceptor cells, IPR International Symposium2012, Senri Hankyu Hotel, Suita, Osaka, Nov. 22, 2012.
 15. 古川貴久, 基礎医学研究者のキャリア形成, 灘高土曜講座, 灘高等学校, 神戸市, 2012年10月6日
 16. 古川貴久, 中枢神経系特異的マイクロRNA-124aの機能解析, 福岡大学医学部小児科セミナー, 福岡市, 2012年9月3日
 17. Takahisa Furukawa, Molecular control of photoreceptor synapse development, Gordon Research Conference on Visual System Development, Colby-Sawyer College, New London, USA, Aug. 20, 2012
 18. Takahisa Furukawa, Molecular control of vertebrate retinal development, The Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics (MPI-CBG) Seminar, Dresden, Germany, Jul. 26, 2012
 19. Takahisa Furukawa, A functional role of trpm1 retinal on-bipolar transduction channel in relation with human diseases, International Society for Eye Research (ISER) 2012, Maritim Hotel, Berlin, Germany, Jul. 24, 2012
 20. 古川貴久, 網膜視細胞を救うために, 日本網膜色素変性症協会(JRPS)長野県支部医療講演会, 野沢会館, 長野県佐久平市, 2012年6月24日
 21. 古川貴久, 網膜視細胞を救うために, 日本網膜色素変性症協会(JRPS)群馬県支部医療講演会, 群馬県社会福祉総合センター, 2012年6月23日
 22. Takahisa Furukawa, Yuki Muranishi, Koji Terada, Tatsuya Inoue, Kimiko Katoh, Toshinori Tsujii, Rikako Sanuki, Yasuhiro Tamaki, RAX Homeoprotein and NOTCH-HES Signaling Regulate Otx2 Expression in Embryonic Retinal Photoreceptor Cell Fate Determination, ARVO2012, Convention Center, Fort Lauderdale, Florida, USA, May 8, 2012
 23. Takahisa Furukawa, Yoshihiro Omori, Taro Chaya, Kimiko Katoh, Regulation of cilia formation by ciliary kinases, 14th Vision Research Conference, Retina Ciliopathies-From genes to mechanisms and treatment, Convention Center, Fort Lauderdale, Florida, USA, May 4, 2012
 24. 古川貴久, 網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析, 平成23年度JST/CREST 脳神経回路 領域ミーティング, ベルサール神保町(東京千代田区), 2012年2月10日
 25. 古川貴久, 網膜シナプス形成の超高压電顕を用いた解析, 大阪大学超高压電顕センター医生物学系共同利用報告会, 大阪大学大学院生命機能研究科ナノバイオ棟 3F セミナー室, 2011年11月22日
 26. Takahisa Furukawa, A functional role and human diseases of TRPM1 retinal ON-bipolar transduction channel The autumn annual meeting for the Korean Physiology Society, Yonsei University Health System, Seoul, Korea, Oct.13, 2011
 27. Takahisa Furukawa, Molecular control of vertebrate retinal development and function, Regular seminar of Department of Biological Sciences, KAIST, Deajeon, South Korea, Oct.11, 2011
 28. 古川貴久, 網膜色素変性を引き起こす視細胞の繊毛の長さ調節機構の解明, 第15回JRPS研究助成金授与式, 浦和コミュニティーセンター, 2011年9月24日
 29. Takahisa Furukawa, Rikako Sanuki, In Vivo Functional Analysis Of Mir-124a Through The Rncr3 (retinal Non-coding Rna3) Knockout Mice, ARVO ISOCB Ocular Cell Biology Conference 2011, Marriott

Pinnacle Hotel, Vancouver, Canada,
Sep.10, 2011

30. 古川貴久, 網膜神経回路のシナプス形成と生理機能発現の解析, 包括脳ネットワーク夏のワークショップ CREST・さきがけ脳関連領域講演会/研究報告会, 神戸国際会議場, 2011年8月23日
31. Takahisa Furukawa, A functional role of TRPM1-L retinal bipolar transduction channel, CNS2011, Zhengzhou International Convention Center, Zhengzhou, China, Jul.31, 2011
32. Takahisa Furukawa, Molecular development and function of the photoreceptor synapse, FASEB2011, Carefree Resort, Arizona, USA, Jun. 21, 2011
33. 古川貴久, 網膜基礎研究から眼科疾患の解明へ～繊毛病、停止性夜盲、腫瘍関連網膜症～, 北摂眼科勉強会, 千里阪急ホテル, 2011年6月8日
34. 古川貴久, 視細胞分化・生存の遺伝子制御機構とシナプスおよび繊毛の形成メカニズム, 大阪市立大学研究交流会, 大阪バイオサイエンス研究所, 2011年3月31日
35. 古川貴久, 網膜の細胞運命決定、シナプスと繊毛の形成の分子制御, 東京大学大学院医学系研究科「医学共通講義 機能生物学」, 医学部教育研究棟 13階第6セミナー室, 2011年2月14日

〔図書〕(計 2件)

1. (分担執筆) Sanuki R, Furukawa T, Nova Science Publishers, MicroRNA let-7: Role in Human Diseases and Drug Discovery, Chapter 9 “Roles of let-7 family miRNAs in development and differentiation”, 2012, 125-144.
2. (分担執筆) 村西由紀, 辻井寿典, 古川貴久, エル・アイ・シー, 網膜視細胞形成モデル動物利用マニュアル: 第2章感覚・認知系 第2節感覚系障害マウス 第1項「網膜視細胞形成」, 2011, 147-161.

〔その他〕

ホームページ等

http://www.protein.osaka-u.ac.jp/furukawa_lab/

6. 研究組織

(1)研究代表者

古川 貴久 (FURUKAWA Takahisa)

大阪大学・蛋白質研究所・教授

研究者番号: 50260609