

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390415

研究課題名(和文)CCNファミリーの微小環境調整マスターマインドとしての分子基盤の解明と医学的応用

研究課題名(英文)Elucidation of molecular basis of CCN family action as masterminds and its medical application

研究代表者

滝川 正春 (TAKIGAWA, MASA HARU)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：20112063

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：CCNファミリータンパク質のマスターマインドとして作用の分子基盤を、そのプロトタイプであるCCN1-3、特にCCN2を中心に、それらに対する結合分子を多数同定し各々の結合がもたらす最終的な生物学的作用を明らかにすることによって解明した。次いで、CCN2等の軟骨特異的過剰発現マウスを作成し、その表現系を解析することにより、CCN2等が実際に生体内でマスターマインドとして機能していることを証明した。また、CCN2の個別モジュールを骨格系組織の再生医療に応用できる可能性を示した。さらに、CCN2遺伝子を非侵襲性に生体内で発現誘導させ、軟骨組織を再生し得ることを見だし、臨床応用への道筋を付けた。

研究成果の概要(英文)：We elucidated molecular mechanism of actions of CCN family proteins as masterminds by investigating physical interactions between CCN proteins and various molecules such as growth factors and their receptors, and by determining their final biological outcome in various cultured cells. We also generated transgenic mice overexpressing CCN2 in cartilage and found harmonized promotion of endochondral ossification in the TG mice, which would be a proof of function of a mastermind. Moreover, TSP-1 module among 4 independent modules of CCN2 had more potent action than that of full length CCN2 in cartilage regeneration in experimental osteoarthritis animal models, suggesting possible medical application of a CCN2 fragment for regenerative medicine for skeletal tissues. Furthermore, low intensity pulsed ultrasound induced gene expression of CCN2, aggrecan and collagen type II in chondrocytes, suggesting possible non-invasive application of CCN2 for cartilage regeneration in osteoarthritis.

研究分野：口腔生化学

キーワード：CCN2/CTGF CCN ファミリー CCN3/Nov マスターマインド 軟骨 骨 再生 変形性関節症

1. 研究開始当初の背景

CCN ファミリーは、当初、Cystein-rich 61(Cyr61:CCN1), Connective tissue growth factor (CTGF:CCN2), Nephroblastoma Overexpressed (Nov:CCN3)の3つのタンパク質からなるファミリーとしてその頭文字をとって命名されたが、その後 Wnt-induced secreted protein 1-3 (WISP1-3:CCN4-6)が加わり、現在6種類のタンパク質から構成されている。このタンパク質群は、システインに富む分泌タンパク質でN末からIGF結合タンパク様、フォンビルブランドタイプCリピート、トロンボスポンジンタイプ1リピート、C-末モジュールの4つのモジュールからなる構造上の特徴を有している。我々は、CCN ファミリータンパク質が、細胞外を飛び交う種々のシグナル分子を指揮することにより“組織の調和ある形成や再生”を促進する“シグナルコンダクター”とも言うべき因子との仮説のもとその分子基盤を解明してきた。しかし、今日までの成果を総合して考えると、単なる“シグナルコンダクター”と言う概念にとどまらない、細胞外マトリックスを含めた細胞外微小環境全体を調整する“マスターマインド”ともいうべき新概念で捉えなおすべき因子であることが示唆されてきた。

2. 研究の目的

本研究ではこのファミリー特有の機能についての分子基盤を“シグナルコンダクター”から“マスターマインド”という新概念で捉え直し、その概念のもとにこのタンパク質ファミリーの応用を図りたい。即ち、同タンパク質群の“マスターマインド”としての作用の分子基盤をCCN ファミリーのプロトタイプであるCCN1-3を中心に解明するとともに、骨格系組織再生医療や線維症等軟組織難病治療への応用へと展開を図る。

3. 研究の方法

CCN ファミリータンパク質を、細胞外微小環境全体を調整する“マスターマインド”ともいうべき新概念で捉えなおすべく、yeast two-hybrid 法や固相法で広く結合分子を同定し、順次、表面プラスモン共鳴法でその解離定数を決定し、結合親和性が高く重要と思われるものからその結合が及ぼす生物学的作用を *in vitro* の細胞培養系で解明する。また、CCN タンパク質を過剰に発現するマウスを作成しても生体内での最終的な outcome が、なお調和のとれたものであることを確認する。さらに、医学的応用に向けて、CCN タンパク質の低分子化を図るとともに、非侵襲的遺伝子発現促進法を探索する。

4. 研究成果

(1) CCN2 と他分子との結合とそのマスターマインドとしての意義

CCN2 が FGFR2 および FGFR3 に結合し、特に FGFR2 に対する結合は強く(Kd 値は 7.7nM)、その結果 FGFs シグナリングを修飾するという CCN2 のマスターマインドとしての役割の一端を明らかにした。(文献番号 26) また、CCN2 が FGF1 と結合することも明らかにした(文献番号 7)

CCN2 が CCN2 自身および CCN3 と強く結合すること(それぞれ Kd 値が 1.17nM および 1.95nM) を明らかにした。なお、ホモダイマーの形成には TSP-1 以外の3つのモジュールが関与し、CCN3 とのヘテロダイマーの形成には IGFBP および VWC モジュールが関与していることを明らかにした。(文献番号 28)

Wnt アンタゴニストである Wif-1 が CCN2 と結合しその活性を阻害することを明らかにした。(文献番号 31)

CCN2 が RANK と OPG の両者に結合して、RANK-RANKL シグナリングを促進し、破骨細胞形成を促進するという CCN2 のマスターマインドとしての役割の一端を明らかにした。(文献番号 4)

内軟骨性骨形成過程の各増殖・分化段階で重要な役割を果たすことが知られている各種成長因子と CCN2 との結合を表面プラスモン共鳴法で順次調べたところ、TGF-beta1, VEGF は高い親和性、TGF-beta3, PDGF-BB, GDF-5 には中等度の親和性で結合し、IGF-I, IGF-II, PTHrP には結合しないことが判明した。(文献番号 1)。これらの結果は、CCN2 のマスターマインドとしての作用機構の一つとして、ある種の成長因子類との物理的結合が重要であることを示している。

(2) CCN2 過剰発現マウスの作成によるマスターマインドとしての機能解析

CCN2 を軟骨特異的に過剰発現するトランスジェニックマウスを作成し、内軟骨性骨形成の亢進により長管骨が伸張し、その結果マウスが大きくなることが判明した。また、これが調和のとれた発育亢進であること、即ちマスターマインドとして機能していることを明らかにした。(文献番号 22)

野生型マウスを老齢(約20ヶ月)まで飼育すると約半数のマウスが膝関節に自然発症的に変形性関節症様の变化を来しこれはヒトの変形性関節症の最適なモデルとなる。このモデルに準じ、軟骨特異的 CCN2 過剰発現トランスジェニック(TG)マウスを同様に長期間飼育しても上記の変形性関節症様の退行性の変化は全く見られず若々しい軟骨が維持できていた。即ち、野生型でみられる老齢化に伴う関節軟骨における軟骨特異的細胞外マトリックスであるプロテオグリカ

ンとII型コラーゲン量の減少とI型およびX型コラーゲン、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-13の出現という微小環境のアンバランスが、老齢化によるCCN2の発現の低下を過剰発現法で防ぐことにより、軟骨微小環境が整えられ、その結果アンチエイジング効果が見られることを明らかにした。まさしく、この作用は“マスターマインド”としての作用と言える。(文献番号18)

(3) CCN2の骨格系組織再生医療への応用

上記の成果は自然発症型の変形性関節症(OA)に対するCCN2の予防・治療効果の現れとも言える。そこで、まず、CCN2の4つのモジュールのリコンビナントタンパク質をそれぞれ別個に調製して、それらを単に混合した状態での軟骨再生作用を、*in vitro*の培養系でアグリカンとII型コラーゲンの遺伝子発現促進作用、アグリカンの合成促進作用、および細胞増殖促進作用を指標として調べると、4つのモジュールが順番に連結していなくても全長CCN2の作用が再現できた。一方、3つ、および、2つのモジュールの混合ではその軟骨再生効果は弱かった。しかし、IGFBPおよびTSPモジュールは単独で全長CCN2と同程度の作用があることが判明した。この2つのモジュールの内、TSPモジュールはゼラチンハイドロゲルに結合したのでこれを徐放材としてOA動物モデルでの軟骨再生効果を調べたところ、全長CCN2より強い効果が見られた。即ち、CCN2の効果を増幅した低分子化CCN2誘導体を作成出来たことになり、大きな進展があった。(文献番号14)

CCN2が骨格筋細胞の初期分化を促進する一方、後期分化は阻害することを見いだしCCN2のマスターマインドとしての役割の一端を示した。(文献番号5)

適度な機械的刺激が内側半月板細胞のCCN2の発現を誘導すること(文献番号29)、流体ストレスによるアクチン重合により骨芽細胞の分化とCCN2の発現の亢進が起こること(文献番号27)を見いだした。

非侵襲性にCCN2遺伝子の発現を内部から誘導することにより組織再生を促す方法として、低出力超音波パルス療法(LIPUS)の適用を図るべく、まず、*in vitro*の培養系で軟骨細胞にLIPUSを照射したところ、CCN2の発現と、アグリカンおよびII型コラーゲンの発現が亢進した。次いで、*in vivo*でラット膝関節にLIPUSを照射することによって膝関節軟骨のCCN2の発現を亢進させることができた。LIPUS療法は骨折治療では保険適用されており、臨床応用の可能性が格段に高まった。(学会発表1,2,11)

(4) 線維症等軟組織難病治療への応用

CCN2が慢性膵炎の際に膵臓の星状細胞において線維化のpositive feedback因子にな

ること、また、星状細胞由来のexosomeで分泌されることを報告した。(文献番号9)

Exosomeが肝の線維化で主要な役割を果たす細胞である星状細胞間で、pro-fibrotic因子とされているCCN2の輸送を仲介することを明らかに、exosome中のCCN2が肝線維化を評価する非侵襲性のバイオマーカーになる可能性を示した。(文献番号8)

CCN3を線維芽細胞で過剰発現させることにより、I型コラーゲン、alpha smooth muscle actin、およびCCN2の発現が低下することを明らかにした。(文献番号24)

線維化抑制に関与するとされているCCN1/Cyr61のmRNAレベルもCCN2同様にそのmRNAの3'非翻訳領域で制御を受けることを見いだした。(文献番号19)以上の結果、線維症等軟組織難病治療への応用の道筋の一つをつけることができた。

(5) CCNファミリーメンバーの他の作用

CCN2が軟骨内ではLRP1によりトランスサイトosisで輸送されることを明らかにした(文献番号30)

CCN2ノックアウトマウスのメタボローム解析を行い、ATP量が低下していることを見いだした(文献番号10)。

CCN3/Novの軟骨特異的過剰発現マウスを作成し、内軟骨性骨形成の遅延による骨形成の低下が見られることを見いだした。(学会発表5,10)以上、CCN2を中心に当初から予定していたCCN1~3までの検討を加えた。

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31件) **すべて査読有り**

1. Khatab HM, Aoyama E, Kubota S, Takigawa M: Physical interaction of CCN2 with diverse growth factors involved in chondrocyte differentiation during endochondral ossification. *J. Cell Commun. Signal.*, Apr 19. [Epub ahead of print] 2015, in press, doi: 10.1007/s12079-015-0290-x
2. Takigawa M.: Terminology of CCN1-6 should not be applicable for their fragments and be limited to only full length CCN1-6. *J. Cell Commun Signal.* 2015 Mar;9(1):81-3. doi: 10.1007/s12079-015-0269-7
3. Emilio Satoshi Hara, Mitsuaki Ono, Pham Thanh Hai, Wataru Sonoyama, Satoshi Kubota, Masaharu Takigawa, Takuya Matsumoto, Marian F. Young, Bjorn R. Olsen, Takuo Kuboki: Fluocinolone acetonide is a potent synergistic factor of

- TGF- β 3-associated chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells for articular surface regeneration. *J. Bone Miner. Res.* in press. doi:10.1002/jbmr.2502.
4. Aoyama E, Kubota S, Khattab HM, Nishida T, Takigawa M.: CCN2 enhances RANKL-induced osteoclast differentiation via direct binding to RANK and OPG. *Bone*. 2015 Apr;73:242-8.
 5. Nishida T, Kubota S, Aoyama E, Janune D, Lyons KM, Takigawa M.: CCN family protein 2 (CCN2) promotes the early differentiation, but inhibits the terminal differentiation of skeletal myoblasts. *J. Biochem.* 2015 Feb;157(2):91-100.
 6. Kubota S. and Takigawa M.: Cellular and molecular actions of CCN2/CTGF and their role under physiological and pathological conditions. *Clinical Science*, 128(3):181-96, 2015 (invited review).
 7. Abd El Kader T, Kubota S, Anno K, Tanaka S, Nishida T, Furumatsu T, Aoyama E, Kuboki T, Takigawa M.: Direct interaction between CCN family protein 2 and fibroblast growth factor 1. *J. Cell Commun Signal.* 2014 Jun;8(2):157-63.
 8. Charrier A, Chen R, Chen L, Kemper S, Hattori T, Takigawa M, Brigstock DR.: Exosomes mediate intercellular transfer of pro-fibrogenic connective tissue growth factor (CCN2) between hepatic stellate cells, the principal fibrotic cells in the liver. *Surgery*. 156, 548-55, 2014,
 9. Charrier A, Chen R, Chen L, Kemper S, Hattori T, Takigawa M, Brigstock DR.: Connective tissue growth factor (CCN2) and microRNA-21 are components of a positive feedback loop in pancreatic stellate cells (PSC) during chronic pancreatitis and are exported in PSC-derived exosomes. *J. Cell Commun Signal.* 8, 147-156, 2014.
 10. Aya Maeda-Uematsu, Satoshi Kubota, Harumi Kawaki, Kazumi Kawata, Yoshiaki Miyake, Takako Hattori, Takashi Nishida, Norifumi Moritani, Karen M. Lyons, Seiji Iida and Masaharu Takigawa: CCN2 as a novel molecule that supports energy metabolism of chondrocytes. *J. Cell Biochem.* 115, 854-865, 2014.
 11. Perbal B, Trackman P, Castellot J, Brigstock D, Takigawa M, Lau L, Leask A.: Report on the 7th international workshop on the CCN family of genes *J Cell Commun Signal.*, 8(1), 71-6, 2014
 12. Kondo S, Mukudai Y, Soga D, Nishida T, Takigawa M, Shirota T: Differential expression of vascular endothelial growth factor in high- and low-metastasis cell lines of salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Anticancer Res.* 34(2):671-7. 2014
 13. Zaman F, Chrysis D, Huntjens K, Chagin A, Takigawa M, Fadeel B, Sävendahl L.: Dexamethasone differentially regulates Bcl-2 family proteins in human proliferative chondrocytes: Role of pro-apoptotic Bid. *Toxicol Lett.* 224(2):196-200. 2014
 14. Abd El Kader, T., Kubota, S., Nishida, T., Hattori, T., Aoyama, E., Janune, D., Hara, E. S., Ono, M., Tabata, Y., Kuboki, T. and Takigawa, M.: The regenerative effects of CCN2 independent modules on chondrocytes in vitro and osteoarthritis models in vivo. *Bone*, 59, 180-8 2014
 15. Kubota S., Takigawa M.: The CCN family acting throughout the body: Recent research developments. *Biomolecular Concept*, 4, 477-494, 2013
 16. Hara ES, Ono M, Eguchi T, Kubota S, Pham HT, Sonoyama W, Tajima S, Takigawa M, Calderwood SK, Kuboki T.: miRNA-720 Controls Stem Cell Phenotype, Proliferation and Differentiation of Human Dental Pulp Cells. *PLoS One*, 8, e/83545, 2013
 17. Hattori, T., Kishino, T., Stephen, S., Eberspaecher, H., Maki, S., Takigawa, M., de Crombrughe, B. and Yasuda, H.: E6-AP/UBE3A protein acts as a ubiquitin ligase toward sox9 protein. *J. Biol. Chem.*, 288, 35138-35148, 2013
 18. Itoh, S., Hattori, T., Tomita, N., Aoyama, E., Yutani, Y., Yamashiro, T. and Takigawa, M.: CCN family member 2/connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) has anti-aging effects that protect articular cartilage from age-related degenerative changes. *PLoS One*, 8, e71156, 2013
 19. Nakagawa, Y., Minato, M., Sumiyoshi, K., Maeda, A., Hara, C., Murase, Y., Nishida, T., Kubota, S. and Takigawa, M.: Regulation of CCN1 via the 3'-untranslated region. *J. Cell Commun. Signal.*, 7, 207-217, 2013
 20. Takigawa M.: CCN2: a master regulator of the genesis of bone and cartilage. *J. Cell Commun. Signal.*, 7, 191-201, 2013
 21. Sumiyoshi, K., Kubota, S., Ohgawara, T., Kawata, K., Abd El Kader, T., Nishida, T., Ikeda, N., Shimo, T.,

- Yamashiro, T. and Takigawa, M.: Novel role of miR-181a in cartilage metabolism. *J. Cell. Biochem.*, 114, 2094-2100, 2013
22. Tomita, N., Hattori, T., Ito, S., Aoyama, E., Yao, M., Yamashiro, T. and Takigawa M.: Cartilage-specific overexpression of CCN family member 2/connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) stimulates insulin-like growth factor expression and bone growth. *PLoS One*, 8, e59226, 2013
 23. Nishida, T., Kubota, S., Aoyama, E. and Takigawa, M.: Impaired glycolytic metabolism causes chondrocyte hypertrophy-like changes via promotion of phospho-Smad1/5/8 translocation into nucleus. *Osteoarthritis Cartilage*, 21, 700-709, 2013
 24. Abd El Kader T, Kubota S, Janune D, Nishida T, Hattori T, Aoyama E, Perbal B, Kuboki T, Takigawa M. Anti-fibrotic effect of CCN3 accompanied by altered gene expression profile of the CCN family. *J. Cell Commun Signal*, 7, 11-18, 2013
 25. Hara ES, Ono M, Kubota S, Sonoyama W, Oida Y, Hattori T, Nishida T, Furumatsu T, Ozaki T, Takigawa M, Kuboki T. Novel chondrogenic and chondroprotective effects of the natural compound harmine. *Biochimie*, 95, 374-381, 2013
 26. Aoyama E, Kubota S, Takigawa M. CCN2/CTGF binds to fibroblast growth factor receptor 2 and modulates its signaling. *FEBS Lett*, 586, 4270-4275, 2012
 27. Honjo T, Kubota S, Kamioka H, Sugawara Y, Ishihara Y, Yamashiro T, Takigawa M, Takano-Yamamoto T. Promotion of Ccn2 expression and osteoblastic differentiation by actin polymerization, which is induced by laminar fluid flow stress. *J. Cell Commun Signal*, 6(4), 225-232, 2012
 28. Hoshijima M, Hattori T, Aoyama E, Nishida T, Yamashiro T, Takigawa M. Roles of heterotypic CCN2/CTGF-CCN3/NOV and homotypic CCN2-CCN2 interactions in expression of the differentiated phenotype of chondrocytes. *FEBS J*, 279(19), 3584-3597, 2012
 29. Furumatsu T, Kanazawa T, Miyake Y, Kubota S, Takigawa M, Ozaki T. Mechanical stretch increases Smad3-dependent CCN2 expression in inner meniscus cells. *J. Orthop Res* 30(11), 1738-1745, 2012
 30. Kawata., K., Kubota, S., Eguchi, T., Aoyama, E., Moritani, N., Kondo, S., Nishida, T. and Takigawa, M. Role of low-density lipoprotein receptor related protein 1 (LRP1) in CCN2/connective tissue growth factor (CTGF) protein transport in chondrocytes. *J. Cell Sci*, 15, 2965-2972, 2012
 31. Surmann-Schmitt, C., Sasaki, T., Hattori, T., Eitzinger, N., Schett, G., von der Mark, K., and Stock, M. The Wnt antagonist Wif-1 interacts with CTGF and inhibits CTGF activity. *J. Cell Physiol.* 27:2207-2216, 2012.
- [学会発表](計 103 件)
1. 滝川正春: 超高齢社会における歯科基礎医学の役割: 機能的観点から~CCNファミリーメンバー2のアンチエイジング作用~ 第56回歯科基礎医学会学術大会・総会 日本学術会議シンポジウム「超高齢社会における歯科基礎医学の役割」, 2014.9.24-27, 福岡 (招待講演)
 2. Nishida, T., Kubota, S., Aoyama, E., Yamanaka, N. and Takigawa, M. LIPUS promotes CCN2-mediated cartilage matrix gene expression via MAPK pathways. 92nd IADR, Cape Town, South Africa, June 25-28, 2014
 3. Aoyama E, Kubota S, Nishida T, and Takigawa M: CCN2 induces osteoclastogenesis by regulating RANK/RANKL/OPG system. ECTS Congress 2014, Prague, Czech Republic, May 17-20, 2014
 4. Aoyama, E., Kubota, S., Nishida, T., Kawaki, H., Takigawa, M.: The novel role of CCN2 as a regulatory factor in RANK/RANKL/OPG system. Seventh International Workshop on the CCN Family of Genes, Nice, France, October, 16-19, 2013
 5. Hattori, T., Ono, M., Hoshijima, M., Kadoya, K., Kuwahara, M., Miyake, Y., Kuboki, T., Takigawa, M.: Cartilage-specific overexpression of CCN3 modulates endochondral bone formation. Seventh International Workshop on the CCN Family of Genes, Nice, France, October, 16-19, 2013
 6. Takigawa, M., Kubota, S., Hattori, T., Nishida, T., Aoyama, E., Tomita, N., Itoh, S., Janune, D., Hoshijima, M.: Roles of CCN2 and CCN3 in skeletogenesis. Seventh International Workshop on the CCN Family of Genes, Nice, France, October, 16-19, 2013

7. Kubota, S., Kawata, K., Aoyama, E., Takigawa, M.: New functional aspects of known molecules as CCN2 partners. Seventh International Workshop on the CCN Family of Genes, Nice, France, October, 16-19, 2013
8. Takigawa M.: Roles of CCN2 and CCN3 in skeletal growth. 2013 FASEB Science Research Conferences: Matricellular Proteins in Development, Health, and Disease. July 28- August 2, 2013, Saxtons River, Vermont, USA (Invitation)
9. Aoyama, E., Kubota, S., Nishida, T., Takigawa M.: Molecular mechanism of CCN2-induced osteoclastogenesis. The 38th FEBS Congress, St. Petersburg, Russia, July 6-11, 2013
10. Hattori, T., Ono, M., Hoshijima, M., Kadoya, K., Kuwahara, M., Oie, H., Miyake, Y., Kuboki, T., Takigawa, M.: Cartilage-specific overexpression of CCN3 negatively regulates endochondral bone formation. 2nd joint meeting of IBMS-JSBMR, Kobe, Japan, May 28- June 1, 2013
11. Nishida, T., Kubota, S., Aoyama, E., Yamanaka, N., Takigawa, M.: CCN2 is up-regulated in cultured chondrocytes treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS). 2nd joint meeting of IBMS-JSBMR, Kobe, Japan, May 28- June 1, 2013
12. Hoshijima, M., Hattori, T., Aoyama, E., Nishida, T., Yamashiro, T., Takigawa, M.: Roles of the heterotypic CCN2-CCN3 and homotypic CCN2-CCN2 interactions in matrix synthesis in chondrocytes. 2012 The American Society for Cell Biology Annual Meeting, San Francisco, CA, USA, December 15-19, 2012
13. Takigawa, M.: CCN proteins in bone and cartilage. A Charles Perkinson Centre Symposium: The CCN Proteins and Family of Genes and The IGF Binding Proteins - Health and Disease. 2012.10.23. Sydney, Australia (invitation)
14. Nishida, T., Kubota, S., Aoyama, E., Janune, D., Maeda, A., Takigawa, M.: Effect of CCN2 on FGF2-induced proliferation of and MMP-9 and -13 productions by chondrocytes. 22nd IUBMB-37th FEBS Congress, Seville, Spain, September 4-9, 2012
15. Abd El Kader, T., Kubota, S., Nishida, T., Hattori, T., Aoyama, E., Janune, D., Kuboki, T., Takigawa, M.: Effect of CCN2 independent modules on chondrocytic cells. IADR General Session, Iguacu Falls, Brazil, June

20-23, 2012

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 2件)

1. 名称：癌の治療又は予防剤
発明者：滝川正春他
権利者：岡山大学/日本製粉
種類：特許
番号：2013-006973
出願年月日：25.1.23
国内外の別：国内

2. 名称：癌の治療又は予防剤
発明者：滝川正春他
権利者：岡山大学
種類：特許
番号：PCT/JP2013/50907
出願年月日：25.1.18
国内外の別：外国

〔その他〕
ホームページ等
岡山大学 歯学部先端領域研究センター
(ARCOCS)
<http://www.dent.okayama-u.ac.jp/arcocs/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

滝川 正春 (TAKIGAWA MASAHARU)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：20112063

(2) 研究分担者

久保田 聡 (KUBOTA SATOSHI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：90221936

服部 高子 (HATTORI TAKAKO)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：00228488

西田 崇 (NISHIDA TAKASHI)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
研究者番号：30322233

青山 絵理子 (AOYAMA ERIKO)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：10432650