

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24701007

研究課題名(和文)新規樹立ヒト悪性グリオーマ幹細胞株を用いた分化誘導制御分子群の探索

研究課題名(英文) Identification of regulatory molecules related to the differentiation of glioma stem-like cells by an integrated proteomics.

研究代表者

南部 晶子 (NAMBU, AKIKO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・研究員

研究者番号：40572087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、悪性脳腫瘍患者組織から、グリオーマ幹細胞様細胞(GSC)を単離・樹立し、GSCとGSCを分化させた分化誘導モデルにおいて特異的に発現変動する分子群を融合プロテオミクス法により解析した。その結果、GSCの分化制御に関わる細胞外マトリックスとそのレセプター群からなる「分化ニッチ」の存在を証明し、GSCの分化誘導機構に分化ニッチ形成が重要であることを明らかにした。さらに、検証実験の結果、分化ニッチの形成促進は、GSCの腫瘍原性を低下させて化学療法・放射線療法感受性を増加させること、すなわち分化ニッチは悪性グリオーマの治療ターゲットとなることをマウス頭蓋内移植モデルにて明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In this study, to clarify the molecular mechanism of GSC differentiation, we established GSC clones having the potential to differentiate into glioblastoma, and subjected to DNA microarray and iTRAQ based integrated proteomics. We combined all of the data obtained from the integrated proteomics by utilizing sequential data mining software. GO analysis revealed that the expression of cell adhesion molecules, including integrin αV , and extracellular matrices (ECMs), such as fibronectin 1, was significantly upregulated during serum-induced GSC differentiation. Combinational treatments with integrin inhibitors and anti-cancer drug temozolomide (TMZ) significantly suppressed early events in GSC differentiation, glioma progression and lead the longer survival of mouse GSC xenograft models. These results indicate that GSCs induce/secrete ECMs to develop microenvironments with serum factors, namely differentiation niches that further stimulate GSC differentiation and proliferation.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：腫瘍学・腫瘍診断学

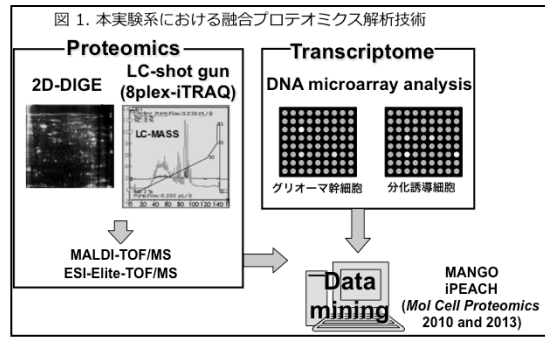
キーワード：がん幹細胞 分化 細胞外マトリックス 接着分子 脳腫瘍 プロテオミクス DNAマイクロアレイ

1. 研究開始当初の背景

悪性脳腫瘍 (glioma) は、脳腫瘍の中でも最も治療が困難な致死率の高い難治性疾患の一つである。ほとんどの症例において、外科的手術による完全な治癒は不可能であり、術後脳内に残った腫瘍細胞は放射線療法・化学療法に対する反応性、再発などの予後を決める最も重要な因子となる。しかし、現在のところ、予後を予測できる診断マーカーは存在せず、患者の化学療法感受性を見極める効果的な診断法や治療ターゲットの開発は早急に取り組むべき重要な課題とされている。近年、glioma 組織由来のがん幹細胞樹立が行われ (Singh S, Hide T at el., *Nature* 2004; Pollard at el., *Cell Stem Cell* 2009)、脳腫瘍由来がん幹細胞の研究が悪性脳腫瘍再発の謎を解く最も重要な鍵となることが示唆されるようになった。

2. 研究の目的

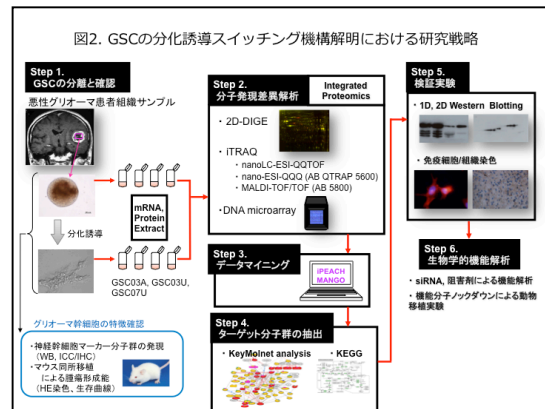
がん幹細胞根絶のため、脳腫瘍がん幹細胞マーカー分子が少なからず同定され、がん幹細胞維持機構に関するいくつかの有効な知見が報告されてきた。しかしながら、GSC 維持に関わる分子の多くが正常組織を作り出す幹細胞 (stem cell) と共通な分子、シグナル経路を織りなすことから、直接的に GSC を正常幹細胞と区別して正確にターゲットにするのは現状では困難である。がん細胞は未分化な細胞であるほど悪性度が高く、高分化な細胞では増殖能、浸潤能も低く、放射線・化学療法が有効であることから、本研究では「がん幹細胞を非幹細胞性腫瘍細胞へと分化誘導して抗がん剤治療標的にする」方法が脳腫瘍治療法として有効であると考へた。しかしながら、現在脳腫瘍がん幹細胞のマーカー分子はもとより、がん幹細胞の生化学的特徴や機能を説明する分子情報は非常に乏しい。さらには、がん幹細胞から非幹細胞性腫瘍細胞への分化誘導のスイッチングに関わる特定の遺伝子などの情報は全く報告されていないため、この治療戦略に関する研究は困難を極めていた。その原因として、タンパク質の多様性や特異的分子群を経時的に同定できる解析システム、特に微量サンプルの蛋白質レベルの解析法や解析システム・データベースの限界が考えられる。そこで、本研究では、独自にプロテオームおよび mRNA を同一サンプルから網羅的かつ定



量的に解析する融合プロテオミクス法と、膨大なデータ解析マイニング法を開発し、がん幹細胞に最適化した統合データ解析システム (図 1) を用いて脳腫瘍がん幹細胞の分化誘導スイッチング機構に関する分子の探索・同定を試みた。

3. 研究の方法

本研究では、glioblastoma 患者組織から分離・樹立された GSC、およびこれを分化誘導させて得られた腫瘍細胞間に焦点をあて、独自に開発した高感度融合プロテオミクス解析技術 (DNA microarray, 2D-DIGE, プロテオーム解析) を用いて分化誘導前後において発現変動する分子の網羅的探索と同定を行なった。全てのデータを統合マイニングし、最も分化誘導に関与すると思われる分子群、シグナルを抽出し、それらの分子群に対する発現確認 (validation) および GSC に対する影響を確認した (図 2)。



(1) グリオブラストーマ患者組織からの GSC 樹立およびがん幹細胞評価法による特性解析

より多くの GSC を用い、同定分子における検証実験 (validation) を行うため、随時 GSC を単離し、半年以上培養することを目標とした。樹立 GSC についてはがん幹細胞評価法による特性解析を行った。

- ① 自己複製能: sphere formation アッセイ、

limiting dilution アッセイを用いて自己複製能の有無を評価した。

② GSC 分化誘導モデルの確立: 樹立した GSC を血清存在下 (+10% FBS, 成長因子は除く) で一週間培養を行い、分化誘導を行った。

③ 腫瘍形成能: 脳腫瘍癌幹細胞のマウス同所性移植実験によりグリオーマ形成能を評価した。単離したマウス脳内に移 GSC を植し、形成された脳腫瘍組織を摘出、脳腫瘍の確認を HE 染色、免疫組織染色法 (抗 Ki67 抗体) 評価により行った。

(2) ヒト脳腫瘍癌幹細胞の増殖・分化のスイッチングに関わる分子群の探索・同定

① トランスクリプトーム解析 (DNA microarray)

単離した癌幹細胞を血清存在下 (+10% FBS, 成長因子は除く) で 1 週間培養を行い、分化誘導を行った。GSC と分化誘導細胞からそれぞれ細胞の mRNA を抽出・調整し、DNA microarray による発現差異解析を行った。

② 2D-DIGE; fluorescence difference 2-D gel electrophoresis technology (二次元電気泳動蛍光差異解析法)

Cy2, Cy3, Cy5 標識による蛍光二次元電気泳動法。現在得られているグリオーマを形成する 4 クローンと分化誘導細胞において発現変動の比較解析を行った。複数の GSC の分化誘導条件下のける分子発現変動の比較統計学的定量解析 Decyder (GE healthcare) および Progenesis (Perkinelmer) 2D 解析ソフトウェアを用いた。また 2D-DIGE において発現変動が検出されたタンパク質スポットに関しては泳動ゲルから全て単離・精製し、消化酵素処理後、nanoLC-MALDI-TOF/TOF MS、nanoESI-Qq-TOF MS (QSTAR-Pulsar/Elite) により、それらのタンパク質を同定した。

③ iTRAQ 法; protein quantitation by amine-reactive isobaric tagging reagents 法

随時樹立・移植実験終了後、グリオーマを形成する GSC の分化誘導前後におけるサンプルを 8-plex iTRAQ 法を用いて、陽イオン交換クロマトグラフィーによって 40 fraction に分画したすべての fraction の網羅的な定量的同定解析を行った。nanoLC-MALDI-TOF/TOF MS、nanoESI-Qq-TOF MS (QSTAR-Pulsar/Elite) を用いて高感度・高分解能・ハイスループットな環境を用いた

proteomic differential display による莫大なデータ解析は protein pilot 解析ソフトウェアを用いた。

④ DNA microarray GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 array (affymetrix) チップに用いるサンプルはタンパク質と同時に回収した (分化誘導前後) の mRNA を使用し、differential 解析を行った。解析には gene spring、あるいは Subio platform を用いて解析した。

(3) データ統合による特異的シグナル分子群の選択とシグナルネットワークの抽出

全てのデータを統合し、発現変動候補分子群を分子ネットワーク解析ソフト KeyMonet (医薬分子設計研究所: 文献上報告されている分子ネットワーク情報) により抽出することで、がん幹細胞分化に関与する分子群ネットワークを同定した。

・抽出された分子群の検証 (validation)

全てのクローンで共通して分化誘導時に連動して発現が変動するかを確認するため、抽出された分子群の抗体を用いて 2D-Western Blotting 法による確認、および免疫組織学的な解析との比較を行なった。

(4) 検出タンパク質群の細胞内機能解析と治療ターゲットとしての可能性の検討

同定された分子ネットワークの中で、最もがん幹細胞の分化のスイッチングに重要と思われる分子群を選択し、siRNA、shRNA によるがん幹細胞内でのノックダウンの検討を行なった。まず、各分子のノックダウンによるがん幹細胞の分化様式の変化を解析した。又、ノックダウンにて分化を促進あるいは抑制したがん幹細胞を用いて、細胞増殖/毒性試験等による抗がん剤の細胞機能障害の評価・タイムラプス共焦点顕微鏡による形態変化の観察を行なった。

(5) 同定分子群の臨床応用への可能性についての検討

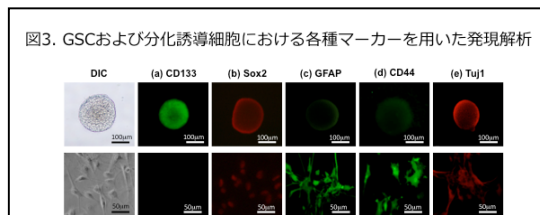
がん幹細胞形成および維持における同定分子阻害剤効果の検討

同定分子群が構成する細胞内シグナルネットワークの阻害剤を用い、がん幹細胞の形態学的変化を解析した。また、阻害剤のがん幹細胞移植マウスへの腫瘍形成の影響を解析することによって、治療に応用可能であるかの基礎検討を行なった。

4. 研究成果

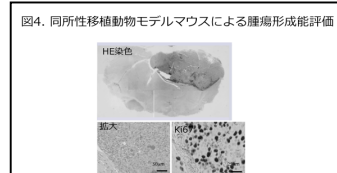
(1) グリオブラストーマ患者組織からのGSC 樹立およびがん幹細胞評価法による特性解析

本研究では、病理学的にグリオブラストーマと分類された腫瘍部位を外科的手術にて摘出後、腫瘍組織を迅速かつ注意深く破碎し、神経系幹細胞培養法を応用した特殊培養条件下 (EGF, FGF, LIF 等の成長因子存在下) において培養を行ない、9 クローン (glioblastoma: 10 検体、anaplastic oligoastrocytoma: 1 検体) の spheroid を形成する GSC を単離することに成功した。その中の 3 クローン (GSC03A, -03U, 07U) を用いて詳細な特性解析を行なった結果、GSC は幹細胞マーカー CD133、Sox2 の発現を認め、血清添加による分化誘導によってこれらが減少し、GFAP (アストロサイトマーカー)、Tuj1 (分化マーカー)、CD44 (悪性腫瘍マーカー) の発現を誘導することから、細胞は神経幹細胞様の性質とグリオーマ細胞への分化能を有していることが判明した (図 3)。



また、これらのクローンは 6-16 週内にマウス同所性移植にて、Ki67

陽性の悪性グリオーマを形成することを明らかにした (図 4)。



(2) ヒト脳腫瘍癌幹細胞の増殖・分化のスイッチングに関わる分子群の探索・同定

その中の 2 クローンをを用いてがん幹細胞から非幹細胞性腫瘍細胞に焦点をあて、独自に開発した超高感度融合プロテオミクス解析技術 (iTRAQ 法/2D-DIGE 法/DNA microarray 法の融合解析システム) を行なった。

① DNA microarray 法

また、DNA microarray 解析においては、2D-DIGE および iTRAQ 法と同様に調製した細胞から mRNA を回収し、GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 array (affymetrix) を用い

て解析を行なった結果、定量的に有意な 20,752 分子を同定した。

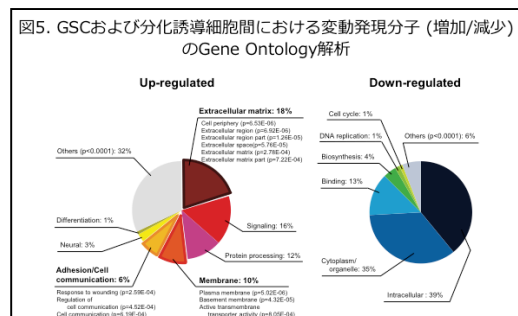
② 2D-DIGE 法

2D-DIGE においては iTRAQ 法と同様の方法で回収したサンプルを用いて解析を行なった。より多くのタンパク質スポット情報を得るため、pH3-11 と pH4-7 の二領域よって解析を行なった。その結果、pH3-11 領域においては 4,525 タンパク質スポットを、pH4-7 においては 6,785 タンパク質スポットを検出した。これらのスポットにおいてがん幹細胞群と分化誘導細胞群間の発現変動を 2way-ANOVA による統計解析を行なった結果、pH3-11 では 106 スポットが、pH4-7 では 74 スポットが定量的に有為に変動する (p-value < 0.05) スポットとして同定された。これらの変動するスポットはゲル内消化後、MALDI TOF/TOF、Q-STAR pulsar/Elite を用いて MS 解析行なった。その結果、合計 129 分子を同定した。

③ iTRAQ 法

iTRAQ 法では経時的に (培養から 2 日、7 日目) 可溶性タンパク質を抽出したサンプルに脱塩・濃縮処理を行い、トリプシン消化後に iTRAQ 標識を行なった。各サンプルは標識後に混合し、ペプチドは陽イオン交換クロマトグラフィーを用いて 40 fraction に分画した。これらの全ての画分を zip-tip で脱塩し、nanoLC-MALDI-TOF/TOF MS、nanoESI-Qq-TOF MS (QSTAR-Pulsar/Elite) による解析を行なった。その結果、iTRAQ 法では約 8,500 個のタンパク質を同定し、そのうち定量的に有意な 4,191 分子を同定した。

(3) データ統合による特異的シグナル分子群の選択とシグナルネットワークの抽出



得られた全てのデータを統合データ解析システム; iPEACH (iPEACH; Hirayama et al, *Mol. Cell. Proteomics* 2013) を用いて統合マイニングし、分化誘導によって変動する

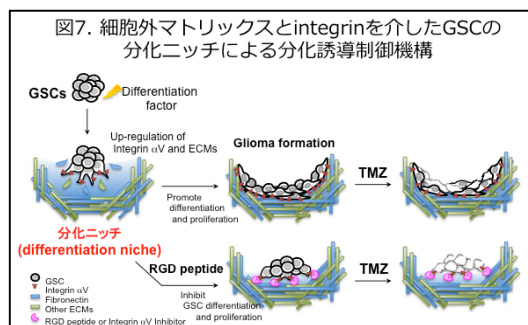
1, 458 分子を用いて Gene Springs による Gene Ontology 解析を行なった結果、興味深いことに extracellular region (p<6.92E-06), extracellular matrix (p<2.78E-04), cell adhesion/communication (p<6.19E-04) 等が抽出され (図 5)、GSC 分化刺激によって fibronectin を始めとする細胞外マトリックスタンパク質 (ECM) の分泌とインテグリン等の接着分子発現を亢進することが判明した (図 6)。次に、GSC および分化誘導細胞における同定分子の発現を western blotting 法、免疫蛍光染色法を用いて確認した。さらに、GIC 頭蓋内移植マウスにおける腫瘍組織部位において同定分子の発現を確認した。その結果、分化誘導によって fibronectin, laminin, collagen IV の発現が増加していることを確認した。また、免疫組織染色の結果から、GSC 移植マウスの腫瘍組織内において、fibronectin の発現が認められ、正常組織に比較してその発現が増加していることが明らかになった。

図6. Gene Ontology解析によりリストアップされた接着関連分子群

Entrez Gene ID	Gene symbol	Full name	Fold change ratio							
			mRNA		Protein		Protein			
			Average	S.E.	Average	S.E.	Average	S.E.		
960	CD44	CD44 molecule	6.972	3.314	1.159	0.286	1.549	0.426	3.146	0.916
1301	COL1A1	collagen, type I, alpha 1	6.850	2.835	0.940	0.286	0.937	0.267	1.250	0.191
1290	COL5A2	collagen, type V, alpha 2	3.196	0.689	1.023	0.200	ND	ND	ND	ND
3912	LAMB1	laminin, beta 1	2.571	0.521	0.987	0.200	0.989	0.163	2.343	0.243
3688	ITGB2	integrin, beta 2	2.392	1.533	1.912	0.691	0.559	0.377	6.419	1.136
1298	COL4A2	collagen, type IV, alpha 2	2.277	0.884	0.854	0.200	ND	ND	ND	ND
3676	ITGA4	integrin, alpha 4 (antigen CD49D)	2.225	0.376	1.593	0.462	ND	ND	ND	ND
2335	FN1	fibronectin 1	2.207	0.102	1.438	0.147	ND	ND	ND	ND
3914	LAMB2	laminin, beta 2	2.065	0.351	1.001	0.194	0.159	1.135	2.002	0.227
3678	ITGA5	integrin, alpha 5	1.919	0.528	1.499	0.300	0.872	0.261	1.376	0.227
1299	COL6A3	collagen, type VI, alpha 3	1.816	0.309	0.853	0.200	3.006	0.289	2.927	1.034
1282	COL4A1	collagen, type IV, alpha 1	1.907	0.041	2.230	0.604	4.098	2.871	1.785	0.322
40781	NCLAF1	integrin, alpha 3 (antigen CD48C)	1.801	0.025	1.001	0.025	ND	ND	ND	ND
3675	ITGA2	integrin, alpha 2 (antigen CD49C)	1.765	0.122	1.834	0.357	ND	ND	ND	ND
1292	COL8A1	collagen, type VIII, alpha 1	1.707	0.045	1.009	0.196	ND	ND	ND	ND
3674	ITGA2B	integrin, alpha 2b (antigen CD41)	1.668	0.028	2.193	0.581	ND	ND	ND	ND
3904	LAMB3	laminin, beta 3	1.639	0.036	0.848	0.200	2.500	0.422	2.848	0.587
3911	LAMA5	laminin, alpha 5	1.586	0.304	1.666	0.644	0.682	0.297	0.954	0.099
1077	COL1A2	collagen, type I, alpha 2	1.560	0.387	1.970	0.280	1.079	0.225	1.681	0.184
1291	COL6A1	collagen, type VI, alpha 1	1.143	0.160	1.223	0.163	1.176	0.147	1.331	0.025
10844	COL2A1	collagen, type II, alpha 1	1.140	0.047	1.170	0.047	1.170	0.047	1.170	0.047
3645	ITGAV	integrin, alpha V (antigen CD51)	1.019	0.278	0.717	0.006	1.149	0.064	1.545	0.137
3686	ITGB8	integrin, beta 8	0.910	0.252	0.801	0.200	0.969	0.261	1.331	0.076
91522	COL2A1	collagen, type II, alpha 1	0.905	0.036	1.058	0.174	0.707	0.153	1.391	0.079
3689	ITGB7	integrin, beta 7 (antigen CD29)	0.869	0.042	1.059	0.094	0.791	0.087	0.913	0.144
3913	LAMB5	laminin, beta 5 (antigen B1)	0.863	0.065	0.912	0.118	1.020	0.151	0.978	0.153
3909	ITGB9	integrin, beta 9	0.849	0.326	0.384	0.072	ND	ND	ND	ND
91573	COL2A1	collagen, type II, alpha 1	0.807	0.044	4.721	0.663	ND	ND	ND	ND
1300	COL1A1	collagen, type I, alpha 1	0.787	0.465	0.463	0.195	ND	ND	ND	ND
3915	LAMB1	laminin, beta 1	0.648	0.044	0.955	0.209	0.614	0.164	1.137	0.040
1290	COL2A1	collagen, type II, alpha 1	0.502	0.064	0.792	0.448	0.890	0.132	0.809	0.038
1306	COL5A1	collagen, type V, alpha 1	0.487	0.460	18.076	4.089	0.750	0.291	0.763	0.020
1297	COL5A1	collagen, type V, alpha 1	0.431	0.040	1.027	0.072	1.012	0.117	0.978	0.099
3873	ITGA2	integrin, alpha 2 (CD49B)	0.357	0.050	0.817	0.060	1.050	0.295	1.372	0.246
3655	ITGA4	integrin, alpha 4	0.345	0.098	1.705	0.170	0.682	0.088	0.577	0.041
3916	LAMB2	laminin, beta 2	0.289	0.102	0.022	0.029	ND	ND	ND	ND
8515	ITGA10	integrin, alpha 10	0.210	0.032	0.442	0.298	ND	ND	ND	ND
118173	COL6A3	collagen, type VI, alpha 3	0.157	0.105	2.729	2.699	4.166	3.010	6.746	0.164
7042	COL2A1	collagen, type II, alpha 1	0.115	0.008	0.332	0.013	1.513	0.062	3.517	1.731

(4) 検出タンパク質群の細胞内機能解析と治療ターゲットとしての可能性の検討
 また細胞生物学的な検証実験により、同定分子の機能解析を行なった結果、通常 GSC は分化誘導前の幹細胞状態では、抗がん剤に対して抵抗性を示すが、分化スイッチが入ることにより分化初期状態で抗がん剤感受性に転じ、さらに分化に伴い増殖が亢進し、グリオーマ形成が進行すると抗がん剤感受性は低下することを明らかにした。一方、分化ニッチにおいて、ECM と接着因子との結合を阻害する RGD ペプチドやインテグリン阻害剤を作用させることで、GSC の接着・分化、増殖は抑制され、GSC は分化初期状態に留まった状態になり、この状態において、抗がん剤

temozolomide (TMZ) の感受性は顕著に増加することを明らかにした (図 7)。



(5) 同定分子群の臨床応用への可能性についての検討

GSC 頭蓋内移植マウスでは、通常、移植後 6 週間で腫瘍形成・絶命するのに対し、RGD ペプチドと TMZ を併用することにより、TMZ/RGD ペプチド単独処理に比較して、延命が顕著に改善したことを明らかにした。

これらの結果から、GSC は分化誘導刺激により分化に必要な ECM を自己分泌し、これらのレセプター (integrin family 等) 分子群を制御することで、細胞自らが分化するための特異的な微小環境を整え、分化誘導を促進することを示唆した。申請者はこの環境を「分化ニッチ」と定義した (Nambu et al, *PLoS ONE* 2013)。この分化ニッチの概念は、国際的にも注目され、Matrix Biol J 誌の昨年度のトピックスとしてハイライトにて紹介された。

また、興味深いことに、これまでの融合プロテオミクスの結果は、特にプロテオグリカンを始めとする糖鎖修飾膜タンパク質群、これらの糖鎖を合成する糖転移酵素群が分化誘導前後で顕著に発現変動していること、その挙動は分化ニッチを形成する ECM や integrin の発現と連動して変化していることを示していた。その中でも、発現変動が顕著であったプロテオグリカンに焦点をあて、GSC 分化に伴う発現変動分子プロファイリングを行なった結果、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン CSPG4 が分化に伴い経時的に大きな変動パターンを示すことを明らかにした。予備実験から、CSPG4 は GSC の細胞膜に発現し、分化ニッチ構成分子群と相互作用することによって GSC 維持/分化の制御機能を有する事が判明した。さらに、特異的糖鎖切断酵素により CSPG4 の付加糖鎖 (コンドロイチン硫酸) を切断すると、GSC は分化様

形態を示したことから、CSPG4 あるいは糖鎖が GSC の分化に関与することが示唆された。

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 4 件)

1. Akiko Niibori-Nambu, Midorikawa U, Mizuguchi S, Hide T, Nagai M, Komohara Y, Nagayama M, Hirayama M, Kobayashi D, Tsubota N, Takezaki T, Makino K, Nakamura H, Takeya M, Kuratsu K, Araki N. 'Glioma initiating cells form a differentiation niche via the induction of extracellular matrices and integrin αV ' *PLoS ONE* May 21;8(5):e59558 (2013) (査読有).
2. Hirayama M, Kobayashi D, Mizuguchi S, Morikawa T, Nagayama M, Midorikawa U, Wilson MM, Nambu Akiko Niibori, Yoshizawa AC, Kawano S, Araki N. 'Integrated proteomics identified novel activation of dynein IC2-GR-COX-1 signaling in NF1 disease model cells' *Mol Cell Proteomics*. May;12(5):1377-94 (2013) (査読有).
3. Shimada H, Nambu-Niibori A, Wilson-Morifuji M, Mizuguchi S, Araki N, Sumiyoshi H, Sato M, Mezaki Y, Senoo H, Ishikawa K, Hatano Y, Okamoto O, Fujiwara S. 'Epiplakin modifies the motility of the HeLa cells and accumulates at the outer surfaces of 3-D cell clusters' *J Dermatol*. Apr;40(4):249-58 (2013) (査読有).
4. Khaenam P, Niibori A, Okada S, Jearanaikoon P, Araki N, Limpaiboon T. 'Contribution of RIZ1 to regulation of proliferation and migration of a liver fluke-related cholangiocarcinoma cell' *Asian Pac J Cancer Prev*. 13 (8), 4007-11 (2012) (査読有).

[学会発表] (計 1 件)

1. A. Niibori Nambu, U Midorikawa, S. Mizuguchi, T. Hide, M. Nagai, Y. Komohara, M. Nagayama, M. Hirayama, D. Kobayashi, H. Nakamura, M. Takeya, J. Kuratsu, N. Araki. "Integrated Proteomics Identified the Differentiation Niche Induced by Glioma Stem Cells" *The Human Proteome Organization (HUPO) 12th Annual World Congress*, Pacifico Yokohama, Yokohama.

Japan, September 14-18, 2013.

[図書] (計 1 件)

1. 荒木令江, 南部晶子, 小林大樹 「神経線維腫症 2 型」母斑と母斑症皮膚科臨床アセット 152013.8

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南部 晶子 (Nambu, AKiko)
熊本大学・大学院生命科学研究部・産学官連携博士研究員
研究者番号: 40572087

(2) 研究協力者

荒木 令江 (Araki, Norie)
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授
研究者番号: 80253722

永井 美奈子 (Nagai, Minako)
熊本大学・大学院生命科学研究部・技術補佐員