

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25221303

研究課題名(和文) 幹細胞維持分子の機能解析と全身の幹細胞の可視化を目指した総合的研究

研究課題名(英文) Integrative study for functional analyses of stem cell maintenance factors and visualization of stem cells

研究代表者

中山 敬一 (Nakayama, Keiichi)

九州大学・生体防御医学研究所・主幹教授

研究者番号：80291508

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 170,000,000円

研究成果の概要(和文)：われわれは1)低増殖、2)低代謝、3)低酸化の三条件が組織幹細胞の一般的な通則であることを仮定し、全身の組織幹細胞におけるp57、Fbw7、Fbx15の重要性を明らかにすることを本研究の目的とした。研究の過程でCDK阻害分子p57の発現が最も幹細胞特異的であることを発見したため、p57陽性細胞系統追跡マウスを解析したところ、造血幹細胞や神経幹細胞、腸管幹細胞で特異的な発現パターンを確認した。さらに遺伝子破壊実験や系統追跡実験を行い、p57の細胞周期停止作用や幹細胞性に対する影響を見積もり、その生物学的重要性を確認した。さらにがん幹細胞においてもp57は必須であることを実証した。

研究成果の概要(英文)：On the basis of our previous studies, we found that 1) low proliferation, 2) low metabolism, 3) low oxidation, which are attributable to p57, Fbw7, and Fbx15, respectively, are hallmarks of tissue stem cells. The aim of this study is to elucidate the biological significance of p57, Fbw7, and Fbx15 for stem cell function and maintenance. During the course of this study, we noticed that p57 is the most restricted marker for stem cells. We thus traced the lineage of p57-positive cells in mice, and found that p57 shows a stem cell-specific expression pattern in hematopoietic, neural, and intestinal stem cells. Furthermore, ablation of p57 gene in stem cells impaired the function and maintenance of stem cells with the cell cycle being aberrantly activated. These results thus suggested that cell cycle arrest induced by p57 CDK inhibitor is essential for stem cell function and maintenance. We also demonstrated that p57 is also required for cancer stem cells.

研究分野：分子生物学

キーワード：幹細胞 細胞周期 p57

1. 研究開始当初の背景

骨髄・神経・腸管・皮膚、乳腺等の組織以外では、幹細胞の純化がほとんど進んでおらず、その性質も明らかではない。幹細胞分画の同定は、その性質の解明に必須であるだけでなく、癌幹細胞の研究の基盤となる。われわれは造血幹細胞の研究から、1) 低増殖、2) 低代謝、3) 低酸化(ストレス)の三条件が幹細胞の機能維持に必須であることが明らかにした(図1)。

われわれのグループは、1)「低増殖」は p57 を介して、細胞増殖を制御するタンパク質キナーゼであるサイクリン-CDK を抑制することによって起こること [Matsumoto et al., *Cell Stem Cell* 9: 262-71 (2011)]、2)「低代謝」は Fbw7 を介して代謝系酵素の発現を司る転写因子 c-Myc を抑制することによって起こること [Matsuoka et al., *Genes Dev.* 22: 986-91 (2008); Takeishi et al., *Cancer Cell* (in second revision)]、3)「低酸化」は Fbx15 が細胞内鉄濃度を上げる IRP (Iron Regulatory Protein) を抑制することによって起こること [Moroishi et al., *Cell Metab.* 14: 339-51 (2011)]、を証明した。つまり、p57、Fbw7、Fbx15 の三分子が造血幹細胞機能の維持に重要な鍵分子であることが判明した。

2. 研究の目的

本研究では、この性質が全ての組織幹細胞で適応できる一般的な通則であることを証明するために、全身の組織幹細胞における p57、Fbw7、Fbx15 の重要性を明らかにすることを本研究の目的とする。

われわれは予備的な研究により、これらの質問について造血幹細胞においては大きな手がかりを得ることができた。詳細については次の研究方法の項で述べるが、概略は下記の通りである。

1) 少なくとも p57 は造血・神経・腸管の幹細胞において、特異的に幹細胞分画のみに発現している。これは既存のどのマーカーよりも幹細胞特異的であり、かつ直接的な機能分子である。

2) 少なくとも p57 と Fbw7 は造血幹細胞の長期維持にとって必須である。

この発見によって、組織幹細胞研究の方向性はより具体的に考えることができるようになった。

3. 研究の方法

1) 種々の組織幹細胞における p57、Fbw7、Fbx15 の詳細な発現パターンの解析

p57、Fbw7、Fbx15 に対する特異的抗体を用いて、マウス全身組織の免疫染色を施行した。非特異的バックグラウンドが高い組織は、RT-PCR を併用して検討を行った。この中で特に p57 は、いくつかの幹細胞において、高い幹細胞特異性を示すことが予備的研究からわかっている。例えば骨髄幹細胞分画におい

ては、同じ CDK 阻害分子ファミリーの p21 や p27 が広い分布を示すのに対し、p57 は幹細胞に限局したパターンを示す。この特徴は、神経幹細胞や腸管幹細胞でも同様である。神経幹細胞においては連携研究者である後藤由季子教授の指導を受けた。

例えば神経系では、その幹細胞と言われる B 細胞に特異的に p57 は発現している。腸管においても p57 は +4 ポジションと呼ばれる幹細胞分画にのみ発現している。この発現は従来 +4 ポジションマーカーとして知られる Bmi1 よりもより高い特異性を示すことが判明している。これら 3 つの独立した結果により、「p57 は全ての組織幹細胞に特異的に発現している」という仮説が推定され、これを外挿すれば、全ての組織幹細胞を可視化・同定することが可能になると期待される。同様の解析を全ての組織幹細胞において行う。また Fbw7、Fbx15 においても施行する。

2) p57、Fbw7、Fbx15 のコンディショナルノックアウトマウスにおける幹細胞機能の障害に関する解析—その 1

p57、Fbw7、Fbx15 の Flox アリルマウスは、既にわれわれのラボにおいて作製済みである [Matsumoto et al., *Cell Stem Cell* 9: 262-71 (2011); Onoyama et al., *J. Exp. Med.* 204: 2875-88 (2007); Moroishi et al., *Cell Metab.* 14: 339-51 (2011)]。まずこれらのマウスを組織特異的または薬剤誘導性 Cre トランスジェニックマウスと交配し、種々の組織幹細胞で(特定の時期に)p57、Fbw7、Fbx15 の遺伝子を破壊できるようなマウスラインを多数構築した。これらのうち、造血系においては基本的な解析がほぼ終わっており、少なくとも p57 や Fbw7 を欠損させると、著しく幹細胞機能が障害され、その数が減少することを確認している。神経幹細胞においては連携研究者である後藤由季子教授の指導を受けた。

3) p57、Fbw7、Fbx15 のコンディショナルノックアウトマウスにおける幹細胞機能の障害に関する解析—その 2

種々の組織における p57、Fbw7、Fbx15 のコンディショナルノックアウトマウスを用いて、造血幹細胞・神経幹細胞以外の幹細胞について、その機能障害について検討を行った。

4) p57、Fbw7、Fbx15 の発現を上位からコントロールする分子機構の解明

p57、Fbw7、Fbx15 のプロモーター領域を ENCODE データベースから解析し、遺伝子発現調節に重要なシス領域を推定した。また実際にプロモーターをクローニングし、ルシフェラーゼアッセイにより確認を行った。そのシス領域に結合するトランス因子を ENCODE データベースまたは実際の実験(生化学的精製や Yeast 1-hybrid 法等)によって決定した。

5) 全身の幹細胞の可視化と系統追跡

p57、Fbw7、Fbx15 の遺伝子内に蛍光タンパク質遺伝子もしくは Cre リコンビナーゼを同

時に発現するようにデザインしたノックインマウスを作製した。一例を挙げると、p57 遺伝子の下流にタモキシフェン誘導性の Cre カセット (CreER^{T2}) を挿入したマウス (p57-CreER^{T2} マウス) を作製した。このマウスと *Rosa26* 領域のマーカーマウスと交配させたマウスでは、タモキシフェン投与によりまず p57 を発現する幹細胞でのみ GFP が発現した。GFP 標識細胞の中に、組織を構成する全ての細胞が含まれていた場合、この細胞は組織幹細胞の性質をもつという結論に至る。同様の解析を *Fbw7* と *Fbx15* についても行い、これらが共通して発現する細胞を組織幹細胞の候補として、全ての組織で可視化し、系統追跡した。

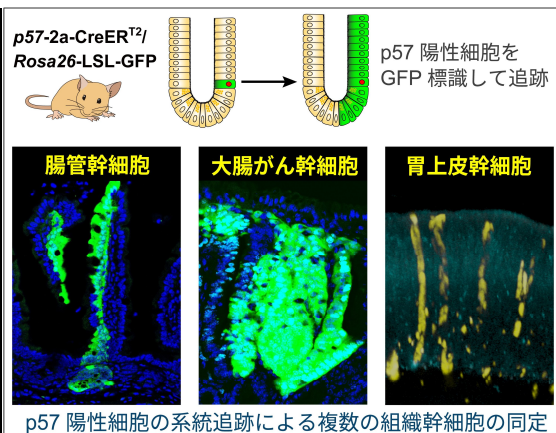
4. 研究成果

1. 「低増殖」を担う p57 の解析について

p57 はサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 阻害分子の一つであり、Cip/Kip 型ファミリーに属する。このファミリーのメンバーでは p21 や p27 が有名であるが、p57 は今まで胎児期にのみ発現するものと信じられてきた。われわれは既に骨髄幹細胞において p57 が幹細胞特異的に発現し、その発生維持に必須である一方、p21 と p27 は幹細胞特異的に存在せず、その発生維持にも必要ないことを示してきた (Matsumoto et al., *Cell Stem Cell* 9: 262-271 (2011); Zou et al., *Cell Stem Cell* 9: 247-261 (2011))。また、神経幹細胞でも同様に p57 は幹細胞特異的に発現し、その機能喪失変異体は幹細胞の消失につながることを発見した (Furutachi, S., et al., *Nature Neurosci.* 18: 657-665 (2015))。

p57、*Fbw7*、*Fbx15* の 3 分子の中で、p57 は造血幹細胞や神経幹細胞に最も限局した発現パターンを示した。そこでわれわれは p57 が、諸臓器において未発見の組織幹細胞を同定するための特異的マーカーになると考え、上述の p57 陽性細胞系統追跡マウスを解析した。その結果、p57 は腸管陰窩においても「+4 ポジション細胞」とよばれる静止状態の細胞集団に極めて限局した発現を示すことを発見した。p57 を発現する +4 ポジション細胞は定常状態では深い休眠状態にありほとんど活動していないが、5-FU や放射線による上皮傷害に応答して再活性化し、組織傷害後の再生に重要な役割を果たす幹細胞として機能していることが明らかとなった (投稿準備中)。

さらに、p57 陽性細胞は胃上皮や大腸がん組織においても希少な静止状態の細胞集団として存在しており、それらが当該組織の主要な幹細胞として機能していることも見出した (投稿準備中)。これらの知見はわれわれの当初の仮説の妥当性を強く裏付けるものであり、現在、p57 系統追跡と組織透明化法を組み合わせた全身スクリーニングを用いて、全組織における幹細胞の網羅的探索を精力的に進めているところである。



p57 陽性細胞の系統追跡による複数の組織幹細胞の同定

2. 「低代謝」を担う *Fbw7* の解析について

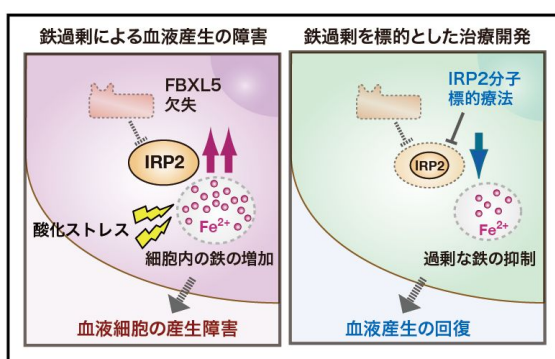
Fbw7 は代謝制御のマスター分子 c-Myc を分解に導くユビキチンリガーゼであり、幹細胞において c-Myc を分解することによって低代謝状態をもたらす分子である。*Fbw7* は c-Myc 以外にも発生分化に関わる多くの転写因子を分解することが知られており、われわれは骨分化に必須な転写因子 OASIS や軟骨分化に必須な *BBF2H7* の分解制御にも *Fbw7* が関わっていることを発見した (Yumimoto et al., *J. Biol. Chem.* 288: 28488-28502 (2014))。骨髄幹細胞や神経幹細胞では *Fbw7* が必須であることは既に実証済みである (Matsuoka et al., *Genes Dev.* 22: 986-991 (2008); Matsumoto et al., *J. Biol. Chem.* 286: 13754-13764 (2011))。また精子幹細胞においても *Fbw7* は必須の役割を果たすことが明らかとなった (Kanatsu-Shinohara et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111: 8826-8831 (2014))。また *Fbw7* はがん幹細胞においても重要な役割を果たし、その遺伝子破壊はがん治療に有用であることを実証した (Takeishi et al., *Cancer Cell* 23: 347-361 (2013); Reavie et al., *Cancer Cell* 23: 362-375 (2013))。

3. 「低酸化」を担う *Fbx15* の解析について

Fbx15 は鉄代謝のマスター分子 *IRP1/2* を分解に導くユビキチンリガーゼであり、細胞内および血液中の鉄濃度を低下させる作用を持ち、強力な抗酸化作用を発揮する。われわれは *Fbx15* の遺伝子改変マウスが肝臓の幹細胞に対してダメージを与えることを以前に示してきた (Moroishi et al., *Cell Metab.* 14: 339-351 (2011))。さらに骨髄幹細胞および神経幹細胞において、特異的に *Fbx15* を欠損させたマウスを作製し、解析を終了した。骨髄幹細胞においては予想通りその機能維持に *Fbx15* は重要であり、その機能欠損は幹細胞機能に重大な障害を与えることが明らかとなった (Muto et al., *Nat. Commun.* 8: 16114 (2017))。興味深いことに、神経幹細胞において *Fbx15* を欠損させると、幹細胞の増殖が高まり、より多くの神経幹細胞/前駆細胞が産生されることが明らかとなった

(Yamauchi et al., *Mol. Cell. Biol.* 37: e00470-16 (2017))。そのメカニズムとして、Fbx15 の欠損による酸化ストレスの上昇によって、PTEN が不活性化され、その結果としてAkt-mTOR 経路が活性化していることが明らかとなった。

さらに肝臓において特異的に Fbx15 を欠損させたマウスは、発がん誘導剤 DEN を投与すると通常のマウスよりも高率に肝がんを発症することが明らかとなった(投稿中)。これは Fbx15 の欠失によって鉄過剰状態となり、酸化ストレスが昂じて DNA 損傷を引き起こし、最終的に発がんに至るメカニズムが有力である。またヒト肝臓においても Fbx15 mRNA 量と予後との相関が認められたことから、Fbx15 が有力ながん抑制因子であることが明らかとなった。



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69件)(全て査読有)

- Hosokawa, H., Ungerback, J., Wang, X., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Tanaka, T., Rothenberg, E. V.: Transcription factor PU.1 represses and activates gene expression in early T cells by redirecting partner transcription factor binding. *Immunity* in press. (2018).
- Kita, Y., Katayama, Y., Shiraishi, T., Oka, T., Sato, T., Suyama, M., Ohkawa, Y., Miyata, K., Oike, Y., Shirane, M., Nishiyama, M., Nakayama, K. I.: The autism-related protein CHD8 cooperates with C/EBP to regulate adipogenesis. *Cell Rep.* 23: 1988-2000 (2018). 10.1016/j.celrep.2018.04.050
- Morita, M., Sato, T., Nomura, M., Sakamoto, Y., Inoue, Y., Tanaka, R., Ito, S., Kurosawa, K., Yamaguchi, K., Sugiura, Y., Takizaki, H., Yamashita, Y., Katakura, R., Sato, I., Kawai, M., Okada, Y., Watanabe, H., Kondoh, G., Matsumoto, S., Kishimoto, A., Obata, M., Matsumoto, M., Fukuhara, T., Motohashi, H., Suematsu, M., Komatsu, M., Nakayama, K. I., Watanabe, T., Soga, T., Shima, H., Maemondo, M., Tanuma, N.: PKM1 confers metabolic advantages and promotes cell-autonomous tumor cell growth. *Cancer Cell* 33: 355-367 (2018). 10.1016/j.ccell.2018.02.004
- Nakatsumi, H., Matsumoto, M., Nakayama, K. I.: Noncanonical pathway for regulation of CCL2 expression by an mTORC1-FOXK1 axis promotes recruitment of tumor-associated macrophages. *Cell Rep.* 21: 2471-2486 (2017). 10.1016/j.celrep.2017.11.014
- Yonehara, R., Nada, S., Nakai, T., Nakai, M., Kitamura, A., Ogawa, A., Nakatsumi, H., Nakayama, K. I., Li, S., Standley, D. M., Yamashita, E., Nakagawa, A., Okada, M.: Structural basis for the assembly of the Regulator-Rag GTPase complex. *Nature Commun.* 8: 1625 (2017). 10.1038/s41467-017-01762-3
- Fukushima, H., Shimizu, K., Watahiki, A., Hoshikawa, S., Kosho, T., Oba, D., Sakano, S., Arakaki, M., Yamada, A., Nagashima, K., Okabe, K., Fukumoto, S., Jimi, E., Bigas, A., Nakayama, K. I., Nakayama, K., Aoki, Y., Wei, W., Inuzuka, H.: NOTCH2 Hajdu-Cheney mutations escape SCF^{FBX17}-dependent proteolysis to promote osteoporosis. *Mol. Cell* 68: 645-658.e645 (2017). 10.1016/j.molcel.2017.10.018
- Muto, Y., Nishiyama, M., Nita, A., Moroishi, T., Nakayama, K. I.: Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells. *Nature Commun.* 8: 16114 (2017). 10.1038/ncomms16114
- Zhang, S., Chen, Q., Liu, Q., Li, Y., Sun, X., Hong, L., Ji, S., Liu, C., Geng, J., Zhang, W., Lu, Z., Yin, Z. Y., Zeng, Y., Lin, K. H., Wu, Q., Li, Q., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Deng, X., Johnson, R. L., Zhu, L., Gao, D., Chen, L., Zhou, D.: Hippo signaling suppresses cell ploidy and tumorigenesis through Skp2. *Cancer Cell* 31: 669-684 (2017). 10.1016/j.ccell.2017.04.004
- Yachie, N., Consortium, R. B. (incl. Nakayama, K. I.), Natsume, T.: Robotic crowd biology with Maholo LabDroids. *Nature Biotechnol.* 35: 310-312 (2017). 10.1038/nbt.3758
- Matsumoto, M., Matsuzaki, F., Oshikawa, K., Goshima, N., Mori, M.,

- Kawamura, Y., Ogawa, K., Fukuda, E., Nakatsumi, H., Natsume, T., Fukui, K., Horimoto, K., Nagashima, T., Funayama, R., Nakayama, K., Nakayama, K. I.: A large-scale targeted proteomics assay resource based on an in vitro human proteome. *Nature Methods* 14: 251-258 (2017). 10.1038/nmeth.4116
11. Matsumoto, A., Pasut, A., Matsumoto, M., Yamashita, R., Fung, J., Monteleone, E., Saghatelian, A., Nakayama, K. I., Clohessy, J. G., Pandolfi, P. P.: mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961-encoded SPAR polypeptide. *Nature* 541: 228-232 (2017). 10.1038/nature21034
 12. Katayama, Y., Nishiyama, M., Shoji, H., Ohkawa, Y., Kawamura, A., Sato, T., Suyama, M., Takumi, T., Miyakawa, T., Nakayama, K. I.: CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature* 537: 675-679 (2016). 10.1038/nature19357
 13. Hosokawa, H., Tanaka, T., Endo, Y., Kato, M., Shinoda, K., Suzuki, A., Motohashi, S., Matsumoto, M., Nakayama, K. I., Nakayama, T.: Akt1-mediated Gata3 phosphorylation controls the repression of IFN γ in memory-type Th2 cells. *Nature Commun.* 7: 11289 (2016). 10.1038/ncomms11289
 14. Nishiyama, M., Nita, A., Yumimoto, K., Nakayama, K. I.: FBXL12-mediated degradation of ALDH3 is essential for trophoblast differentiation during placental development. *Stem Cells* 33: 3327-3340 (2015). 10.1002/stem.2088
 15. Furutachi, S., Miya, H., Watanabe, T., Kawai, H., Yamasaki, N., Harada, Y., Imayoshi, I., Nelson, M., Nakayama, K. I., Hirabayashi, Y., Gotoh, Y.: Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nature Neurosci.* 18: 657-665 (2015). 10.1038/nn.3989
 16. Yumimoto, K., Akiyoshi, S., Ueo, H., Sagara, Y., Onoyama, I., Ueo, H., Ohno, S., Mori, M., Mimori, K., Nakayama, K. I.: F-box protein FBXW7 inhibits cancer metastasis in a non-cell-autonomous manner. *J. Clin. Invest.* 125: 621-635 (2015). 10.1172/jci78782
 17. Kanatsu-Shinohara, M., Onoyama, I., Nakayama, K. I., Shinohara, T.: Skp1-Cullin-F-box (SCF)-type ubiquitin ligase FBXW7 negatively regulates spermatogonial stem cell self-renewal. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111: 8826-8831 (2014). 10.1073/pnas.1401837111
 18. Matsumoto, A., Takeishi, S., Nakayama, K. I.: p57 regulates T-cell development and prevents lymphomagenesis by balancing p53 activity and pre-TCR signaling. *Blood* 123: 3429-3439 (2014). 10.1182/blood-2013-10-532390
 19. Lu, Z., Bauzon, F., Fu, H., Cui, J., Zhao, H., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Zhu, L.: Skp2 suppresses apoptosis in Rb1-deficient tumours by limiting E2F1 activity. *Nature Commun.* 5: 3463 (2014). 10.1038/ncomms4463
 20. Zhao, H., Bauzon, F., Fu, H., Lu, Z., Cui, J., Nakayama, K., Nakayama, K. I., Locker, J., Zhu, L.: Skp2 deletion unmask a p27 safeguard that blocks tumorigenesis in the absence of pRb and p53 tumor suppressors. *Cancer Cell* 24: 645-659 (2013). 10.1016/j.ccr.2013.09.021
- [学会発表](計153件)
1. Nakayama, K. I. Fbxw7 is essential for quiescence and drug resistance in cancer stem cell. Cullin RING ligases and Protein Neddylation: Biology and Therapeutics. Hangzhou, China. (5/28, 2017).
 2. Nakayama, K. I. Cell cycle regulation in cancer stem cell. The 47th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund: Current status and perspective of cancer stem cell research. Tokyo. (11/10, 2016).
 3. Nakayama, K. I. Cell cycle regulation in cancer stem cell. The Cell Cycle from Mechanism to Therapy. Montreal, Canada. (6/2, 2016).
 4. Nakayama, K. I. Large-scale targeted proteomics unveils a global landscape of cancer metabolism. The 10th AACR-JCA Joint Conference on Breakthrough in Cancer Research: From Biology to Therapeutics. Maui, USA. (2/18, 2016).
 5. Nakayama, K. I. FBXL12 targets ALDHs for degradation in trophoblast stem cells to induce differentiation. The 12th Stem Cell Research Symposium. Fukuoka. (5/31, 2014).
 6. Nakayama, K. I. Comprehensive profiling of cancer metabolism by the next generation proteomics. International Symposium between Kyushu University Post-Global

Centers of Excellence Program and School of Biomedical Sciences, Monash University: Cell-fate Decision: Function and Dysfunction in Homeostasis. Melbourne, Australia. (2/7, 2014).

7. Nakayama, K. I. Comprehensive profiling of cancer metabolism by the next generation proteomics. Kyushu University/Academia Sinica Biliateral Mini-Symposium on Cancer and Stem Cell. Taipei, Taiwan. (1/21, 2014).
8. Nakayama, K. I. What is the Warburg effect? Next-generation proteomics uncovers the secret of cancer. 3rd GDRI French Japanese Cancer Meeting. Toulouse, France. (11/21, 2013).
9. Nakayama, K. I. Fbw7 is essential for maintenance of quiescence and function of cancer stem cells. The 23rd Hot Spring Harbor Symposium: Recent Advances in Stem Cell Biology 2013. Fukuoka. (11/5, 2013).
10. Nakayama, K. I. Absolute quantification of human proteome by large-scale targeted proteomics. HUP0 2013 12th Annual World Congress. Yokohama. (9/17, 2013).
11. Nakayama, K. I. Cell cycle and cancer stem cells: Abrogation of quiescence by Fbw7 ablation eliminates leukemia stem cells. ISEH 42nd Annual Scientific Meeting. Vienna, Austria. (8/23, 2013).

〔図書〕(計 3 件)

1. 松本雅記, 中山敬一. LabDroid を用いた高精度プロテオミクス. 実験医学別冊「あなたのラボに AI X ロボットがやってくる: 研究に生産性と創造性をもたらすテクノロジー」(夏目徹 編) pp. 96-99. 羊土社 (東京). (2017).
2. 武石昭一郎, 中山敬一. がん関連遺伝子産物の転写後発現調節を標的とした治療法の開発. がん基盤生物学—革新的シーズ育成に向けて—(清木元治, 秋山徹, 石川冬木, 内海潤, 近藤豊, 中山敬一, 平尾敦 編) pp. 265-268. 南山堂 (東京). (2013).
3. 松本雅記, 中山敬一. 発現変動タンパク質を見つける: 新規プロテオミクスによる絶対定量を例に. 実験医学別冊「見つける、量る、可視化する! 質量分析実験ガイド」(杉浦悠毅, 末松誠 編) pp. 81-90. 羊土社 (東京). (2013).

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 3 件)

名称: タンパク質の定量方法
発明者: 中山敬一, 松本雅記
権利者: 国立大学法人九州大学
種類: 特許登録
番号: 特許第 5468073 号
取得年月日: 2014/2/7
国内外の別: 国内

名称: METHOD FOR QUANTIFYING PROTEIN
発明者: 中山敬一, 松本雅記
権利者: 国立大学法人九州大学
種類: 特許登録 (米国)
番号: US9400282
取得年月日: 2016/7/26
国内外の別: 国内

名称: METHOD FOR QUANTIFYING PROTEIN
発明者: 中山敬一, 松本雅記
権利者: 国立大学法人九州大学
種類: 特許登録 (欧州)
番号: EP2455751 (イギリス、フランス), 602010036090.3 (ドイツ)
取得年月日: 2016/8/31
国内外の別: 国外

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/saibou/index.html>
http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/saibou/index_en.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 敬一 (NAKAYAMA, Keiichi)
九州大学・生体防御医学研究所・主幹教授
研究者番号: 80291508

(2) 研究分担者

中山 啓子 (NAKAYAMA, Keiko)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 60294972

白根 道子 (SHIRANE, Michiko)
名古屋大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号: 90398082

(3) 連携研究者

後藤 由季子 (GOTOH, Yukiko)
東京大学・大学院薬学系研究科・教授
研究者番号: 70252525

(4) 研究協力者

(なし)