

令和元年5月31日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2014～2018

課題番号：26221309

研究課題名(和文)造血幹細胞のホメオスタシスの維持と破綻

研究課題名(英文)Homeostasis of hematopoietic stem cells and its breakdown

研究代表者

須田 年生(SUDA, Toshio)

熊本大学・国際先端医学研究機構・卓越教授

研究者番号：60118453

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 153,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、初めに静止期造血幹細胞を規定し、それが、分裂を開始するとき、トロンボポエチン(Thpo)のようなニッチ分子が、解糖系からミトコンドリア代謝を誘導することを明らかにした。さらに、Tumor Suppressor geneであるFolliculin(FLCN)遺伝子破壊マウスでは、ミトコンドリア代謝の異常亢進を介して、幹細胞やマクロファージ・破骨細胞に障害が出ることを示し、ミトコンドリア機能が幹細胞機能に重要であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、幹細胞研究は、再生医療などの応用において注目されるが、その実現化においても幹細胞の本質的な属性を知ることは重要と考える。本研究では、幹細胞の周囲にある細胞(ニッチ)の解析を進めると同時に、ミトコンドリア機能の制御ということに焦点を絞って、幹細胞の動態を明らかにした。本研究成果は、いくつかの論文(総説を含む)に発表し、高い評価を得ることができた。また、国際学会(EHA,ASHなど)で招待講演を行った。

研究成果の概要(英文)：It is suggested that hematopoietic stem cells (HSCs) show two types of cell division patterns; self-renewal cell division, which reproduces stem cells, and differentiation division, which generates functioning mature cells. Understanding for cell fate decision of HSCs is a long-standing subject in the research field of hematopoiesis, but it has not been realized yet. In this project, we have validated how mitochondrial function affects the cell division of HSCs. We have shown that oxidative metabolism is critical for the regulation of quiescence and maintenance of HSCs. More importantly, we clarified the underlying molecular mechanisms how mitochondria-lysosome metabolism regulates HSC and macrophage/osteoclast function through the analysis for folliculin (FLCN)-TFE3 axis. These results may be translated to the manipulation of HSCs and their progenies by the mitochondrial regulation.

研究分野：血液内科学

キーワード：造血幹細胞 ニッチ 細胞代謝 細胞回転

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

幹細胞は、多方向に分化すると同時に未分化性を維持することのできる細胞である。1960年初頭に造血幹細胞の概念が提唱されてから、本研究は目覚ましい発展を遂げている。造血幹細胞の増殖・分化は自律的に決定されるだけでなく、周囲の細胞や分子(ニッチ)によって制御されている。しかしながら、このニッチが幹細胞の運命(増殖・分化)にどのように関わるかについては、十分な検討がなされていなかった。また、幹細胞はどのような刺激で、分裂を開始するかについても、明らかではなかった。本研究では、エネルギー代謝という新しい視点から、造血幹細胞のホメオスタシスの維持とその破綻を検討した。

2. 研究の目的

本研究では、骨髄における造血幹細胞ニッチの構造を組織学的に再解析し、周辺細胞がいかなる分子機構で幹細胞を制御しているかを明らかにする。また、幹細胞はどのような機構で分裂を停止し、静止期を維持しているかを、低酸素下のエネルギー代謝を通して検討する。さらに、単細胞における遺伝子発現解析により幹細胞の分裂様式を解析し、幹細胞の属性である自己複製とその制御機構の解明に迫る。造血幹細胞における加齢に伴うDNA損傷の蓄積、ニッチ機能の劣化を通して、造血システムの恒常性の破綻を解析する。これらの研究を通して、幹細胞の老化、造血器腫瘍の発生機序の解明などの新たな応用を目指す。

3. 研究の方法

(1) 造血幹細胞ニッチの解析

造血ニッチの組織学的解析(研究分担者:石津綾子、梅本晃正)

我々は、凍結骨切片の免疫染色を可能にすることにより、骨髄の組織学的解析を進めてきた。今までに、類洞構造をもつ特殊な血管内皮細胞、破骨細胞、骨芽細胞、および間葉系細胞の特徴ならびに分化過程を明らかにした。骨髄内の骨芽細胞は分化度、機能面では均質ではないことから、内骨膜性ニッチでは、特定のニッチ細胞が造血幹細胞を維持するのではなく、間葉系前駆細胞から骨芽細胞まで、あるいは血管内皮細胞からなる各系列の各分化段階からなる「ニッチ複合体」が構成され、その構成細胞が機能分担・相互作用することで、幹細胞の静止状態の維持および自己複製能の制御を担っているという仮説を検証する。

さらに、骨髄造血の成熟過程における造血幹細胞ニッチ制御機構の変化、骨髄内での部位特異性を解析し、時空間的に特異的なニッチ制御の機構を明らかにすることにより、ニッチ複合体と造血幹細胞の相互作用の成立機構を解明する。共焦点ならびに2光子顕微鏡により、生体内における造血幹細胞の動態を明らかにする。*in vivo* imaging、超微細形態3次元の構造解析法により、造血幹細胞とこれらのニッチ細胞との関連を明らかにする。

また、我々は、静止期幹細胞は、成体になって出現し、胎生期や生後の成長期には存在しないことを指摘してきた。そこで、成長期と成体維持期の造血幹細胞とそのニッチの経時的変化を、詳細に検討する。

ニッチ細胞の分離、ニッチ分子の同定とその機能解析

ニッチ複合体による造血幹細胞の自己複製・静止期維持の分子基盤を解明する。このなかから特に重要と考えられるニッチ分子を同定し、その機能を活性化あるいは抑制することにより、*in vivo*における造血幹細胞とニッチ相互作用を解析する。この際、網羅的なMicroarrayを参考に、すでに集積されている造血幹細胞のデータベースをもとにBiomark System (Fluidigm社)を用いて、FACSで分取した幹細胞あるいはニッチ細胞をシングルセルレベルで解析する。同時に、骨髄の血管・骨梁などの組織学的変化、幹細胞の存在場所についても検証する。

(2) 幹細胞の代謝学的研究(研究分担者:馬場理也)

造血幹細胞は、静止期と細胞回転をしている状態では、代謝が異なると考えられる。静止期では、骨髄低酸素環境(酸素濃度5%以下)のもと、解糖系代謝を営む。我々は、いままでに低酸素応答因子であるHypoxia Inducible Factor (HIF)1aが安定化され、その下流分子である解糖系から、TCAサイクルに入る経路を制御するPyruvate dehydrogenase kinase (PDK)2, 4が作動し、その結果、TCAサイクルが抑制されることを見出した(*Cell Stem Cell* 2012 & 2013)。これは、酸素利用を抑え、幹細胞の活性化因子である活性酸素(Reactive Oxygen Species, ROS)を抑制するのに有効な代謝と考える。

本研究では引き続き低酸素性ニッチに存在する幹細胞の代謝研究を行う。造血幹細胞と前駆細胞の間でミトコンドリアの数量および機能を比較する。また、NADPH産生および脂肪酸、核酸代謝との関連でpentose phosphate pathwayを解析する。さらに脂肪酸の酸化(*Nature Med* 2012)と合成に関しても研究を進める。

(3) 造血幹細胞におけるDNA損傷反応

静止期にあって恒常性を維持する造血幹細胞が、Interferonなどの外的因子にどのように反応し、DNA損傷反応を起こしているのか、また、DNA損傷あるいはテロメア損傷反応は、幹細胞の動態にどのような影響を与えるのかについて、種々のマウスモデルを用いて検討を試みる。

(4) 幹細胞分裂様式 および自己複製に対するニッチ制御

我々は、今までにAng-1/Tie2(*Cell* 2004)、TPO/Mpl(*Cell Stem Cell* 2007)などのシグナルが、

ニッチ・造血幹細胞の相互作用に關与することを同定し、その解析を進めてきた。造血幹細胞を単離して培養し、2個の娘細胞(PDC)になったとき、各々の細胞を回収し、microfluidicsを用いたqPCR法により遺伝子の解析を行う。幹細胞の分裂を、Tie2陽性細胞を発現する自己複製分裂と分化分裂に分けて検討し、対称分裂、非対称分裂の頻度を明らかにする。上記の検討を基に、次に種々のサイトカインを加え、自己複製分裂と分化分裂の頻度を検討する。さらには、ニッチ細胞上で幹細胞を共培養し、自己複製分裂に対するニッチ制御の影響を解明する。

4. 研究成果

(1) 造血幹細胞ニッチの解析

造血ニッチの組織学的解析

我々は、巨核球Clec2欠損マウスの造血解析により、巨核球から産生されるThpo(トロンボポエチン)が、造血幹細胞の静止期性を制御していることを見出した(Nakamura-Ishizu A. et al. *J. Exp. Med.* 2015)。造血幹細胞のニッチとしては、間葉系細胞などの非造血細胞が考えられていたが、この「巨核球ニッチ」の場合、造血幹細胞の子孫細胞による制御で、フィードバックによる幹細胞の恒常性について検討することができるようになった。さらに、造血幹細胞から巨核球への分化について集中的に検討し、巨核球にコミットしながらも、自己複製能のある細胞を同定することができた。

2光子顕微鏡によるマウス生体内における造血幹細胞の動態を明らかにする準備が整った。造血細胞をCFSEで標識して移植し、骨髄血管内に幹細胞が生着することを確認した。先行研究(LoCelso et al, 2009)に対して、本研究では、細胞突起やミトコンドリアが解析できるまで解像度を上げて、幹細胞はニッチ内で静止せず、“Oscillation”を示すことを発見した。

ニッチ細胞の分離、ニッチ分子の同定とその機能解析

本研究では、これらのシグナルが、幹細胞の細胞周期制御にどのように関わるかを、Tie2のconditional遺伝子欠失(KO)マウスを用いて検討した。

現在のところ、幹細胞特異的Tie2 KOマウスでは、顕著な造血異常を検出していない。結合因子であるAngiopoietin(Angpt)1/2の作用から、Tie2と類似した構造をもつTie1受容体を介する代償作用も考えられるので、現在Tie1欠損マウスを作成し、その表現型を解析している。

造血幹細胞および巨核球に作用するThpoのconditional KOマウスを作成し、造血幹細胞の変化について検討した。現在Thpo KOマウスでは、造血幹細胞は著減するものの、わずかに幹細胞は残存し、マウスは生存する。興味深いことに、その幹細胞は、細胞回転を示し、Thpo投与により静止期に戻ることを見出している。本発見は幹細胞の静止期導入を解析する重要なモデルなると考え、現在詳細な検討を進めている。

(2) 造血幹細胞の細胞代謝--造血幹細胞の酸化的リン酸化

馬場 NIHから熊本大IRCMSへ移動)と共同して、tumor suppressor geneであるFolliculin(FLCN)の機能解析を行った。本分子を造血幹細胞特異的に欠損させると、マウスは、骨髄不全と骨粗鬆症を呈した。その機構としては、FLCN欠損により、その下流分子であるTFE3転写因子が核内に移動し、mTOR, PGC1aを介して、ミトコンドリアの酸化的リン酸化が過剰に進むことが考えられた。過剰なミトコンドリア代謝により、静止期幹細胞が失われ、造血不全をもたらすことを明らかにした(Baba M et al. *Stem Cells*, 2016)。

その後の解析により、骨粗鬆症は、破骨細胞の活性化によってもたられることが分かり、破骨細胞分化を示すRaw cell lineを用いて、TOF-MassによるMetabolome解析により、FLCN欠損による代謝物の変化を検索し、核酸代謝の異常がクローズアップされた。すなわち、FLCN欠損により、TFE3転写活性が亢進し、その結果、アデノシンなどの細胞内核酸が上昇することが明らかとなった。この過程では、アデノシン受容体やトランスポーターの発現亢進があることが分かった。このアデノシン代謝亢進は、Adenosine deaminase(ADA)の添加によって是正されることを示した。

また、造血幹細胞のシグナル分子であるp38KAPK分子の機能を解析した。その欠損マウスの定常状態の造血には大きな異常が認められなかったが、その幹細胞を放射線マウスに移植すると、生着率が低下していることが分かった。さらに、CFSEで標識して幹細胞分裂を検討すると、p38欠損マウスでは、生着後の最初の分裂が遅れることが分かった。本マウスでは核酸代謝に重要な酵素が抑制されていることがわかった。本酵素は、p38によってリクルートされた転写因子MiTFによって、制御されるもので、ここでも、前記能寺の変破骨細胞に見られたTFE3とプリン代謝の関係のように、MiTFファミリーの転写因子と核酸代謝の関係が注目された。静止期幹細胞が、増殖に向かうときに、核酸の需要が増し、MiTF/TFE3経路と核酸代謝は緊密にリンクしていると考えられた(国際医療センター田久保圭誉博士らとの共同研究)(Karigane D et al. *Cell Stem Cell*, 2016)。

(3) 造血幹細胞におけるDNA損傷反応

Cyclic di-GMPというような核酸やInterferonsが、造血幹細胞の増殖を抑制することを

報告した。前者では、Sting というシグナル分子が、一部 Interferon シグナルとは異なる系で、造血幹細胞を抑制していることを見出した。これらの研究は、ウイルス感染などにおける造血抑制機構を考えるうえで重要と考えられた (Kobayashi H, *Cell Rep*, 2015)。

p53 関連アポトーシス促進因子で ASPP1 を欠損させたマウスの造血を解析した。この KO マウスの造血幹細胞は、静止期幹細胞の割合が高く、移植生着率も高く、“Super Stem Cell” の性格を示した。また、放射線照射後も、アポトーシスを示す幹細胞の割合が低くストレス耐性であった。しかし、gammaH2AX, BP53 などの DNA 損傷 Foci の消失は、野生型マウスより遅れていた。ASPP1 単独欠損マウスは、白血病発症を引き起こさなかったが、p53 欠損マウスとのダブルノックアウトマウスでは、p53 単独欠損マウスよりも、高い白血病 (主として T cell 白血病) 発症率を示した。このことから、ASPP1 には、p53 と異なるシグナル経路があることが明らかになった (Yamashita M et al. *Cell Stem Cell*, 2015)。また、ASPP1 欠損造血幹細胞はストレス耐性の前白血病クローンと考えられるという仮説を Review として発表した (Yamashita M et al. *Ann NY Acad Sci*, 2016)。この後に Rnux1 ハプロ欠損状態においても前白血病クローンが発生するという発表があった (N. Speck's Group, 2016)。両者は、細胞回転が遅く、放射線などのストレスに対して耐性である前白血病細胞は、正常幹細胞に対して増殖優位性をもつという仮説を提唱した。

テロメア領域における DNA 損傷保護:

造血幹細胞のテロメア末端は、シェルタリン複合体によって保護されている。我々は、その構成分子の一つである Protection of Telomere (Pot1) に注目して検討した。Pot1 の発現は、加齢とともに著明に減少していた。Pot1 の発現を shRNA などで抑制すると、骨髄再建能などの幹細胞機能は低減し、反対に、その発現をあげると機能が增大することを見出した。また、膜通過可能な組換え Pot1 タンパクの添加によっても、幹細胞培養中の機能低下を抑制できることを示した。その機序としては、テロメア末端で、Pot1 の Capping が外れると、RPA が結合し、ATR-p53 のシグナルが入ることが考えられる。同時に、テロメア機能不全により ROS が上昇することも一因と考えられる (Hosokawa K et al. *Nat Comm*, 2017)。

(4) 幹細胞分裂様式 および自己複製に対するニッチ制御

CD150 陽性 CD48 陰性の幹細胞を単離して培養し、2 個の娘細胞 (PDC) になったときのシングルセルにおける遺伝子発現から HSC および前駆細胞の遺伝子群の「プロファイル」を決め、幹細胞・幹細胞の均等分裂 (自己複製)、幹細胞・前駆細胞の不均等分裂を数理生物学的に解析した。これに関しても、ほぼデータが揃ったので、論文化を急ぐ。

PDC を用いた造血幹細胞の不均等分裂の解析に関しては Einstein College の伊藤圭介博士との共同研究を進展させ、論文発表に至った (Ito K. et al, *Science*, 2016)。

すなわち、Tie2 陽性細胞は、生体内でも、自己複製分裂を示す頻度が高いこと、これらの自己複製幹細胞は、一部 Autophagy 機構 によって維持されていることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 17 件)

1. Vu TM, Nakamura-Ishizu A, Foo JC, Torta FT, Toh XR, Whee DM, Fangyu Z, Cazenave-Gassiot A, Shio S-A TE, Suda T, Silver DL, Wenk M, Nguyen LN: Mfsd2b is the exporter of sphingosine-1-phosphate in erythrocytes and platelets. *Nature*, 査読有, Vol.550, No.7677, 2017, DOI:10.1038/nature24053.
2. Umemoto T, Matsuzaki Y, Shiratsuchi Y, Hashimoto M, Yoshimoto T, Nakamura-Ishizu A, Petrich B, Yamato M, Suda T: Integrin α 3 enhances the suppressive effect of interferon- γ on hematopoietic stem cells. *EMBO J.*, 査読有, Vol.33, No.16, 2017, DOI:10.15252/embj.201796771.
3. Hosokawa K, MacArthur BD, Matsumoto-Ikushima Y, Toyama H, Masuhiro Y, Hanazawa S, Suda T, Arai F: The telomere binding protein Pot1 maintains hematopoietic stem cell activity with age. *Nat Commun.*, 査読有, Vol.8, No.1, 2017, DOI:10.1038/s41467-017-00935-4.
4. Ito K, Turcotte R, Cui J, Zimmerman SE, Pinho S, Mizoguchi T, Arai F, Runnels JM, Alt C, Teruya-Feldstein J, Mar JC, Singh R, Suda T, Lin CP, Frenette PS, Ito K: Self renewal of a purified Tie2+ hematopoietic stem cell population relies on mitochondrial clearance. *Science*, 査読有, Vol.354, No.6316, 2017, DOI:10.1126/science.aaf5530.
5. Karigane D, Kobayashi H, Morikawa T, Ootomo Y, Sakai M, Nagamatsu G, Kubota Y, Goda N, Matsumoto M, Nishimura EK, Soga T, Otsu K, Suematsu M, Okamoto S, Suda T, Takubo K: p38 Activates Purine Metabolism to Initiate Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Cycling in Response to Stress, 査読有, Vol.19, No.2, 2016,

DOI:10.1016/j.stem.2016.05.013.

6. Baba M, Toyama H, Sun L, Takubo K, Suh HC, Hasumi H, Nakamura-Ishizu A, Hasumi Y, Klarmann KD, Nakagata N, Schmidt LS, Linehan WM, Suda T, Keller JR: Loss of Folliculin disrupts hematopoietic stem cell quiescence and homeostasis resulting in bone marrow failure, *Stem Cells*, 査読有, Vol.34, No.4, 2016, DOI:10.1002/stem.2293.
7. Nakamura-Ishizu A, Takubo K, Kobayashi H, Suzuki-Inoue, Suda T: CLEC-2 in megakaryocytes is critical for maintenance of hematopoietic stem cells in bone marrow, *J Exp Med*, 査読有, Vol.212, No.12, 2015, DOI:10.1084/jem.20150057.
8. Yamashita M, Nitta E, Suda T: Aspp1 preserves hematopoietic stem cell pool Integrity and prevents malignant transformation, *Cell Stem Cell*, 査読有, Vol.17, No.1, 2015, DOI:10.1016/j.stem.2015.05.013.
9. Kobayashi H, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Karigane D, Haeno H, Yamamoto KN, Sato T, Ohteki T, Hayakawa Y, Barber GN, Kurokawa M, Suda T, Takubo K: Bacterial c-di-GMP affects hematopoietic stem/progenitors and their niches through STING. *Cell Rep.*, 査読有, Vol.11, No.1, 2015, DOI:10.1016/j.celrep.2015.02.066.
10. Tai-Nagara I, Matsuoka S, Ariga H, Suda T: Mortalin and DJ-1 coordinately regulate hematopoietic stem cell function through the control of oxidative stress. *Blood*, 査読有, Vol.123, No.1, 2014, DOI:10.1182/blood-2013-06-508333.
11. Kobayashi CI, Takubo K, Kobayashi H, Nakamura-Ishizu A, Honda H, Kataoka K, Kumano K, Akiyama H, Sudo T, Kurokawa M, Suda T: The IL-2/CD25 axis maintains distinct subsets of chronic myeloid leukemia-initiating cells. *Blood*, 査読有, Vol.123, No.16, 2014, DOI:10.1182/blood-2013-07-517847.
12. Kobayashi I, Kobayashi-Sun J, Kim AD, Pouget C, Fujita N, Suda T, Traver D: Jam1a-Jam2a interactions regulate hematopoietic stem cell fate through Notch signalling. *Nature*, 査読有, Vol.512, No.7514, 2014, DOI:10.1038/nature13623.
13. Okabe K, Kobayashi S, Yamada T, Kurihara T, Tai-Nagara I, Miyamoto T, Mukoyama YS, Sato TN, Suda T, Ema M, Kubota Y: Neurons limit angiogenesis by titrating VEGF in retina. *Cell*, 査読有, Vol.159, No.3, 2014, DOI:10.1016/j.cell.2014.09.025.
14. Nakamura-Ishizu A, Takubo K, Fujioka M, Suda T: Megakaryocytes are essential for HSC quiescence through the production of thrombopoietin. *Biochem Biophys Res Commun*, 査読有, Vol.454, No.2, 2014, DOI:10.1016/j.bbrc.2014.10.095
15. Ito K, Suda T: Metabolic requirements for the maintenance of self-renewing stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 査読有, Vol.15, No.4, 2014, DOI:10.1038/nrm3772.
16. Nakamura-Ishizu A, Takizawa H, Suda T: The analysis, roles and regulation of quiescence in hematopoietic stem cells. *Development*, 査読有, Vol.141, No.24, 2014, DOI:10.1242/dev.106575.
17. Nakamura-Ishizu A, Suda T: Not merely quiescent: telomeres in quiescent HSCs. *Blood*, 査読有, Vol.124, No.22, 2014, DOI:10.1182/blood-2014-10-603258.

[学会発表](計 40 件)

1. Toshio Suda, Mitochondria Metabolism in HSCs and Niche, EMBO Conference Advances in Stem Cells and Regenerative Medicine, 2017
2. Toshio Suda, Mitochondria Metabolism in HSCs and Niche, 3rd Stem Cell Symposium Metabolism & Epigenetics, Einstein Medical College, 2017
3. Toshio Suda, Mitochondria metabolism in HSCs and Niche, US-Japan Symposium on Normal Malignant Hematopoiesis and Novel Therapies, 2017
4. Toshio Suda, Metabolic exchange between stem cells and niche cells, The forty-seventh International symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research fund, 2016
5. Toshio Suda, Metabolic exchange between stem cells and niche cells, Metabolism and Cancer, Palavas les Flots France, 2016

6. Toshio Suda, Cell Metabolism of HSCs and their niches, EMBL Conference Hematopoietic Stem Cells: Form the embryo to the aging organization, 2016
7. Toshio Suda, Hematopoiesis under Stress: ROS, DNA Damage and Preleukemia, ISEH, 2015
8. Toshio Suda, The niche concept, International Conference on The tumor microenvironment in the hematological malignancies and its therapeutic targeting, European Hematology Meeting, 2015
9. Toshio Suda, Protection of DNA damage in hematopoietic stem cells, Hematopoietic stem cell IX, 2015
10. Toshio Suda, Pathway Regulating Stem Cell Homeostasis, Gordon Research Conference, stem cell and cancer, 2015
11. Toshio Suda, Metabolic control of hematopoietic stem cell function, EMBO Conference Stem Cells in Cancer and Regenerative Medicine, 2014
12. Toshio Suda, Hematopoietic stem cell niche: Hypoxia and ROS, Cell Symposia-Stem Cell Energetics, 2014

〔産業財産権〕

取得状況(計 2 件)

名称: 間葉系細胞を利用した巨核球、血小板及びノ又はトロンボポエチンの製造方法

発明者: 須田年生

権利者: 公益財団法人神奈川化学技術アカデミー、学校法人慶應義塾、株式会社 AdipoSeeds

種類: 特許

番号: 6425308

取得年: 2018

国内外の別: 国内

名称: 抗がん剤の効果増強剤

発明者: 須田年生

権利者: インフォコム株式会社、国立研究開発法人産業技術総合研究所、学校法人慶應義塾、独立行政法人産業技術総合研究所

種類: 特許

番号: 5947623

取得年: 2016

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 馬場 理也 ローマ字氏名: (BABA, Masaya)

所属研究機関名: 熊本大学 部局名: 国際先端医学研究機構

職名: 准教授 研究者番号(8桁): 10347304

研究分担者氏名: 石津 綾子 ローマ字氏名: (ISHIZU, Ayako)

所属研究機関名: 熊本大学 部局名: 国際先端医学研究機構

職名: 客員准教授 研究者番号(8桁): 10548548

研究分担者氏名: 梅本 晃正 ローマ字氏名: (UMEMOTO, Terumasa)

所属研究機関名: 熊本大学 部局名: 国際先端医学研究機構

職名: 特任助教 研究者番号(8桁): 50620225

研究分担者氏名: 田久保 圭誉 ローマ字氏名: (TAKUBO, Keiyo)

所属研究機関名: 慶應義塾大学 部局名: 医学部

職名: 講師 研究者番号(8桁): 50502788

研究分担者氏名: 坂本 比呂志 ローマ字氏名: (SAKAMOTO, Hiroshi)

所属研究機関名: 熊本大学 部局名: 発生医学研究所

職名: 助教 研究者番号(8桁): 00347014