

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430185

研究課題名(和文)トランスクリプトーム解析による脱分化機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of dedifferentiation mechanism by transcriptome analysis

研究代表者

菊池 裕 (Kikuchi, Yutaka)

広島大学・理学研究科・教授

研究者番号：20286438

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：再生可能な動物においては、損傷部位の細胞が増殖可能な細胞に変化する事により再生が起こる。この様な細胞の変化は脱分化として知られているが、脱分化機構に関しては、未だ不明な点が多く残されている。そこで、本研究においては、再生可能なゼブラフィッシュを用い、再生前後において脱分化細胞で特異的に発現する遺伝子を網羅的に単離し、脱分化に機能する遺伝子を明らかにする事を目的に実験を行った。その結果、切断前後で2倍以上発現に差がある遺伝子を132種類得る事に成功した。今後は、得られた遺伝子の脱分化における機能を明らかにする事により、脱分化機構の解明を目指す予定である。

研究成果の概要(英文)：Some vertebrates such as teleosts and amphibians can regenerate their lost appendages, whereas mammals have limited regeneration ability. In animals that have regenerative ability, the restart of cell proliferation occurs during regeneration. Although this phenomenon is well known as "dedifferentiation", the mechanism of this dedifferentiation remains elusive. To elucidate this dedifferentiation mechanism, I tried to screen genes that are expressed in the dedifferentiated proliferative cells during zebrafish fin regeneration by using next-generation sequencing. I identified the 132 genes that are up-regulated their expression more than twice after fin amputation compared with those before fin amputation. I am planning to analyze the function of these genes in dedifferentiation processes.

研究分野：分子生物学

キーワード：ゼブラフィッシュ 再生 トランスクリプトーム解析

1. 研究開始当初の背景

多くの脊椎動物は、外傷や疾患による損傷に対して高い再生能力を有するが、哺乳類等の高等動物は非常に限られた再生能力しか示さない。そこで私は、**再生能力が高い・低い脊椎動物間における再生機構の違いを解明することにより、iPS 細胞を用いた移植による再生医療ではなく、生体内での再生 (in vivo 再生) 医療の創生を目指している。**私の研究室では、再生能力が高い動物として小型熱帯魚ゼブラフィッシュを用い、尾ビレ再生を実験系として研究を行っている。尾ビレ再生においては主に3つの過程 [ 1. 分化細胞から増殖可能な未分化細胞への変換 (脱分化) 2. 脱分化細胞が集合した再生芽の形成、3. 再分化による組織・器官の再構築 ] を経て再生が進行する。しかし、現在までの再生研究では、「どのようにして再生芽の細胞から組織・器官が元に状態に再構築されるのか」という点に研究の力点がかけられていた。そのため、「**なぜ分化細胞が増殖可能な未分化細胞に変換されるのか? 或いは、なぜ再生能力が低い動物では脱分化が起こらないのか?**」という視点からの研究は、**非常に少ないのが現状である。**このような現状を踏まえ、私達は脱分化には遺伝子発現制御に關与するエピジェネティックな変化が重要であると考へ、再生過程における DNA メチル化の詳細な解析を行った。その結果、再生芽が形成されるより早い段階 (切断後 12~24 時間) で、切断面より離れた細胞で、5-メチルシトシン (5mC) 5-ヒドロキシメチルシトシン (5hmC) レベルが大幅に減少することを見出した (Hirose et al, *Epigenetics*, 2013)。更に再生が進行すると 5mC は素早く元のレベルまで戻るのに対し、5hmC レベルは再生完了までにゆっくりと戻ることを報告した (Hirose et al, *Epigenetics*, 2013)。更に、DNA メチル化レベルが低下した細胞では、細胞増殖のマーカーである Proliferation Cell Nuclear Antigen (PCNA) の発現が観察されたことから、切断後 12 時間目から切断面より離れた領域で、脱分化が起こっている事が示唆された。更に私達は、様々な阻害剤による再生阻害実験を行った結果、**Insulin-like Growth Factor (IGF)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) のシグナル経路及び canonical Wnt 経路が、再生の初期過程に必要であることを見出した (BMC Developmental Biology 2014;14(1):42.)** mTOR の下流ターゲットである ribosomal protein S6 kinase がリン酸化(p-S6K)された細胞は、切断後 6 時間目には切断面から離れた領域 (1mm 以内) でまばらに出現し、切断後 12 時間目では PCNA 発現細胞と部分的に重なっていた (図 1)。更に、尾ビレ切断魚を mTOR 阻害剤であるラパマイシンで処理すると、脱分化細胞数の減少・再生阻害が観察されることから、IGF/Akt/mTOR シグナルが脱分化に重要な機能を有することが示された。以上の私達

の研究結果を総合的に考えると、**IGF/Akt/mTOR シグナルにより切断面から離れた細胞において脱分化が誘導され、エピジェネティックな変化が起こると推測されるが、脱分化の詳細な分子機構は未だ不明な**

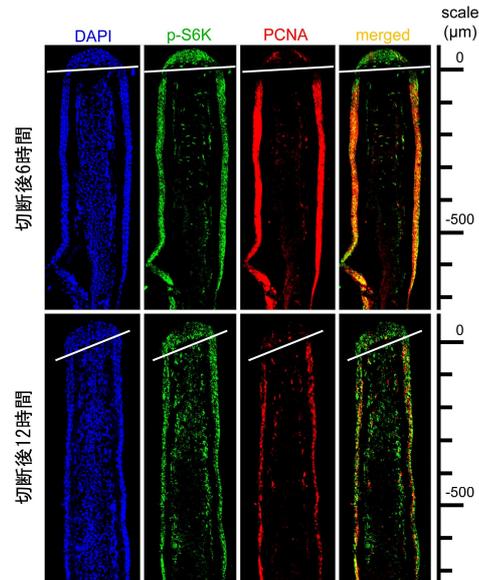


図1. 再生尾ビレにおけるリン酸化S6K(p-S6K)、PCNAの分布  
再生尾ビレにおいて、切断後6時間からS6Kがリン酸化された細胞やPCNAを発現する細胞が、まばらに分布している。p-S6Kは細胞質、PCNAは核に局在しており、同一細胞内での局在が観察された。白線は切断面。

ままである。

2. 研究の目的

再生能力が高い脊椎動物の再生過程においては、脱分化により増殖可能な未分化状態の細胞が作られ、組織・器官が再生される。しかし、脱分化の分子機構は未だ不明な点が多く残されている。本研究課題では、**ゼブラフィッシュ尾ビレ再生を実験系に用い、脱分化細胞特異的に発現する遺伝子を、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析によりスクリーニングする事を計画している。更に単離された遺伝子の機能解析を行う事により、脱分化の分子機構の解明を研究目的としている。**本研究成果により、**脱分化を制御する遺伝子が単離され、脱分化機構が明らかになれば、iPS 細胞を用いた移植による再生医療とは異なる、生体内での再生 (in vivo 再生) 医療技術の基盤になると考えている。**

3. 研究の方法

再生時に観察される、分化細胞から未分化細胞への脱分化機構を明らかにするため、次世代シーケンサーにより、脱分化細胞で特異的に発現する遺伝子をスクリーニングする。  
(1) 脱分化細胞特異的に発現する遺伝子を単離するため、翻訳リボソーム親和性精製法 (Translating Ribosome Affinity Purification; TRAP) を用いる。TRAP 法は EGFP でラベルしたリボソーム (EGFP-ribosomal protein L10a;

EGF-Rpl10a) を、EGFP 抗体でコートされたビーズで精製し、特異的な mRNA を単離するために開発された方法で、ゼブラフィッシュにも適応可能であることが最近報告された。脱分化細胞特異的に発現させるため、*elongation factor 1α (eflα)* 或いは *cyclin B1 (ccnb1)* 遺伝子のプロモーターで、*EGFP-rpl10a* 遺伝子をコントロールさせたトランスジェニックフィッシュ (*Tg[eflα:EGFP-rpl10a]*) を作製する(図2)。

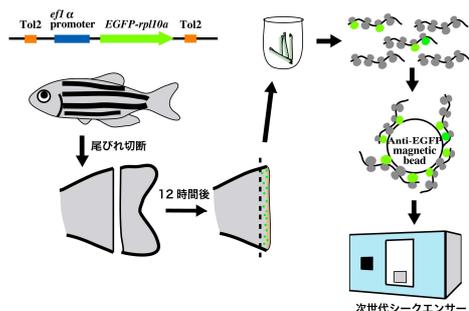


図2. 脱分化細胞特異的に発現する遺伝子のゲノムワイドなスクリーニング法

(2) 切断後12時間目の *Tg[eflα:EGFP-rpl10a]* の尾ビレ、或いは切断していない尾ビレから mRNA を抽出し、EGFP 抗体でコートされたビーズで精製した後、次世代シーケンサーを用いて発現遺伝子の比較を行い、脱分化細胞特異的に発現している遺伝子を網羅的に単離する。

(3) 単離した遺伝子が、切断後脱分化した細胞で発現していることを、*in situ* hybridization や PCNA との抗体染色により明らかにする。また、IGF 阻害剤やラパマイシンで処理した尾ビレ切断魚での発現を調べ、IGF/Akt/mTOR 経路との関連を明らかにする。

(4) ゼブラフィッシュでは、尾ビレだけでなく体の多くの組織・器官(心筋・網膜等)において、脱分化により再生されることが報告されている。そこで、単離された遺伝子が、心筋や網膜再生においても発現していることを、*in situ* hybridization や Real-Time PCR により確認する。

#### 4. 研究成果

本研究課題では、ゼブラフィッシュ尾ビレ再生時に観察される脱分化機構の解明を研究目的としている。この目的を達成するため、翻訳リボソーム親和性精製法 (Translating Ribosome Affinity Purification; TRAP) を用いることにより、脱分化細胞で特異的に発現する遺伝子を次世代シーケンサーにより単離し、脱分化に機能する遺伝子を明らかにする事を目指している。脱分化細胞を GFP 蛍光でラベルするため、*elongation factor 1α (eflα)* 遺伝子のプロモーターで、*EGFP-ribosomal protein L10a (EGFP-rpl10a)* 遺伝子をコントロールさせたトランスジェニックフィッシュ (*Tg[eflα:EGFP-rpl10a]*) の作製を行った。更にこのトランスジェニックフィッシュの再生芽から、GFP 蛍光を指標にして脱分化細

胞を集め、再生芽の脱分化細胞特異的に発現している遺伝子の単離を行った。**その結果、切断前後で2倍以上発現に差がある遺伝子を132種類得る事に成功した。**以下に、スクリーニングにより得られた主な遺伝子を、3つのカテゴリ(1. 再生への関与が既に報告或いは予測される遺伝子、2. 再生への関与が報告されていない遺伝子、3. 機能未知な遺伝子)に分けて列挙する。

#### 1. 再生への関与が既に報告或いは予測される遺伝子

*gadd45ba*: growth arrest and DNA-damage-inducible, beta 4  
*eif2s2*: eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 2 beta  
*polr3c*: polymerase (RNA) III (DNA directed) polypeptide C  
*krt93*: keratin 93

#### 2. 再生への関与が報告されていない遺伝子

*ost4*: oligosaccharyltransferase complex subunit 4  
*atp5j*: ATP synthase, H<sup>+</sup> transporting, mitochondrial Fo complex, subunit F6 atp5j  
*dlx3b*: distal-less homeobox 3b  
*jpt2*: Jupiter microtubule associated homolog 2  
*gpx4b*: glutathione peroxidase 4b  
*vdac3*: voltage-dependent anion channel 3  
*cox8a*: cytochrome c oxidase subunit VIIIA  
*nop56*: NOP56 ribonucleoprotein homolog  
*hnrl*: heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L  
*xbp1*: X-box binding protein 1  
*ssr2*: signal sequence receptor, beta  
*snap23.2*: synaptosomal-associated protein 23.2  
*dkc1*: dyskeratosis congenita 1, dyskerin  
*lrrc59*: leucine rich repeat containing 59  
*fgfbp2b*: fibroblast growth factor binding protein 2b  
*yipf4*: Yip1 domain family, member 4  
*lyve1a*: lymphatic vessel endothelial hyaluronic receptor 1a  
*rsrc2*: arginine/serine-rich coiled-coil 2  
*lima1a*: LIM domain and actin binding 1a  
*postnb*: periostin, osteoblast specific factor b

#### 3. 機能未知な遺伝子

*zgc:193505*  
*zgc:153867*  
*zgc:152863*

現在、スクリーニングで得られた遺伝子に関して、切断尾ビレにおける発現解析を行っている段階である。再生初期に発現している遺伝子に関して、ノックダウンにより再生における機能解明を行い、脱分化に関与する遺伝子の探索を続ける予定である。

< 新規尾ビレ再生制御機能の解析 >

私達は、ゼブラフィッシュ尾ビレ再生は、Mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) により制御される事を新たに見出した。更にこの mTORC1 は、インスリン様成長因子 1 受容体 (Insulin-like growth factor-1 receptor: IGFR)・ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (Phosphatidylinositol-3 kinase: PI3K) 経路及び canonical Wnt 経路の下流に位置する事を明らかにし、論文発表 (BMC Developmental Biology 2014;14(1):42.) を行った。しかし、mTORC1 の活性化は、IGF や Wnt の様な増殖因子以外にアミノ酸・外部ストレス (低 ATP、低酸素、DNA 損傷等) により制御されていることが知られている。私達は、再生時において増殖因子以外の mTORC1 制御機構を明らかにする事を研究目的に、ドラッグスクリーニングや遺伝子発現解析を行った。その結果、再生初期 (切断後 3 時間以内) では、mTORC1 の活性化は IGF, Wnt シグナルの制御下に無い事を見出した。

現在までの研究結果により mTORC1 の活性化は、ロイシン等のアミノ酸シグナル・プロトンポンプである V-ATPase によりリソソーム膜上で起こる事が報告されている。私達は、**アミノ酸シグナルの抑制、V-ATPase の阻害により、mTORC1 の活性化が抑制され、アミノ酸シグナルの活性化により、mTORC1 が活性化されることを明らかにした。**更に、尾ビレ切断時のリソソームの活性化 (酸性化) は、尾ビレの遠位近位軸に沿って変化している事を見出した。そのため、mTORC1 の活性化が尾ビレの遠位近位軸に沿った再生制御として知られているポジショナルメモリー (切断した位置により増殖する細胞数が異なる機構) の制御に関与している可能性が予想されたため、**アミノ酸シグナルを活性化させた結果、遠位での再生伸長を増加させることに成功した。**

#### 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 10 件)

1. Miles, L.B., Mizoguchi, T., Kikuchi, Y., and Verkade, H. (2017). A limited role for Planar Cell Polarity during early endoderm morphogenesis. *Biology Open* in press. (査読有)
2. Fujii, M., Sakaguchi, A., Kamata, R., Nagao, M., Kikuchi, Y., Evans, S.M., Yoshizumi M., Shimono, A., Saga, Y., and Kokubo, H. (2017). Sfrp5 identifies murine cardiac progenitors for all myocardial structures except for the right ventricle. *Nature Communications* 8: 14664. (査読有)
3. Iwasaka M., Tagawa K., and Kikuchi, Y. (2017). Magnetically tunable control of light reflection in an optical protein of squid. *AIP ADVANCES* 7: 056722. (査読有)
4. Shiomi T., Muto A., Hozumi S., Kimura H., and Kikuchi, Y.\* (2017). (\* corresponding

author). Histone H3 lysine 27 trimethylation leads to loss of mesendodermal competence during gastrulation in zebrafish ectodermal cells.

*Zoological Science* 34: 64-71. (査読有)

5. Nakahara Y., Muto A., Hirabayashi R., Sakuma T., Yamamoto T., Kume S., and Kikuchi, Y.\* (2016). (\* corresponding author). Temporal effects of Notch signaling and potential cooperation with multiple downstream effectors on adenohypophysis cell specification in zebrafish.

*Genes to Cells* 21: 492-504. (査読有)

6. Shimoda N., Hirose K., Kaneto R., Izawa T., Yokoi H., Hashimoto N., and Kikuchi, Y. (2014). No Evidence for AID/MBD4-Coupled DNA Demethylation in Zebrafish Embryos.

*PLoS One* 9(12): e114816. (査読有)

7. Hirose, K., Shiomi, T., Hozumi, S., and Kikuchi, Y.\* (2014). (\* corresponding author). Mechanistic target of rapamycin complex 1 signaling regulates cell proliferation, cell survival, and differentiation in regenerating zebrafish fins.

*BMC Developmental Biology* 14(1): 42. (査読有)

8. Muto, A., Ikeda, S., Lopez-Burks, M.E., Kikuchi, Y.\*, Calof, A.L.\*, Lander, A.D.\* and Schilling, T.F.\* (2014). (\*: These authors contributed equally). Nipbl and mediator cooperatively regulate gene expression to control limb development.

*PLoS Genetics* 10(9): e1004671. (査読有)

9. Takayama, K., Shimoda, N., Takayama, S., Hozumi, S., and Kikuchi, Y.\* (2014).

(\* corresponding author). Expression patterns of *dnmt3aa*, *dnmt3ab*, and *dnmt4* during development and fin regeneration in zebrafish. *Gene Expression Patterns* 14: 105-110. (査読有)

10. Shimoda, N., Izawa, T., Yoshizawa, A., Yokoi, H., Kikuchi, Y., and Hashimoto, N. (2014). Decrease in cytosine methylation at CpG island shores and increase in DNA fragmentation during zebrafish aging. *Age* 36:103-115. (査読有)

[学会発表] (計 22 件)

1. 青木 駿, 穂積 俊矢, 菊池 裕  
ゼブラフィッシュ初期発生における核内 F-アクチンの機能解析  
第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 2016 年 12 月 1 日, (ポスター発表)
2. 高山 和也, Jingxin Wang, 小松原 康史, 菊池 裕  
ゼブラフィッシュの尾ビレ損傷時における表皮特異的な異常細胞増殖の解析  
第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 2016 年 11 月 30 日, (ポスター発表)
3. 武藤 彰彦, 片山 大也, 菊池 裕  
染色体制御因子 NIPBL による細胞骨格を介

した脂肪細胞分化の新規制御機構  
第 39 回日本分子生物学会年会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 2016 年 11 月 30 日, (ポスター発表)

4. **穂積俊矢**, 青木駿, **菊池 裕**  
核の移動制御を介した Nodal シグナルによる内胚葉分化機構の解明  
第 88 日本遺伝学会大会, 三島市, 2016 年 9 月 7 日, (招待講演)  
ワークショップ: 細胞運命決定を左右する遺伝子発現制御機構 細胞骨格から遺伝子発現への道  
オーガナイザー **菊池 裕**

5. 青木駿, **穂積俊矢**, **菊池 裕**  
ゼブラフィッシュ外胚葉分化における核膜タンパク質 Syne2a の機能解析  
第 87 回日本動物学会中四国支部, 広島県東広島市 (広島大学), 2016 年 3 月 2 日, (ポスター発表)

6. **穂積俊矢**, 青木 駿, **菊池 裕**  
脊椎動物の中内胚葉分離における時空間的制御機構の解析  
第 38 回日本分子生物学会年会, 神戸市 (神戸ポートアイランド), 2015 年 12 月 3 日 (招待講演)  
ワークショップ 「細胞運命変換」  
オーガナイザー **菊池 裕**, 鈴木淳史

7. 廣瀬健太郎, 高山和也, 塩見太志, **穂積俊矢**, **菊池 裕**  
ゼブラフィッシュ尾ビレ再生における mTORC1 の機能解析  
第 38 回日本分子生物学会年会, 神戸市 (神戸ポートアイランド), 2015 年 12 月 4 日 (招待講演)  
ワークショップ 「TOR の実像に迫れ！」  
オーガナイザー 丑丸敬史, 前田達哉

8. 塩見太志, **武藤彰彦**, 木村 宏, **菊池 裕**  
三胚葉分化過程における細胞運命決定の可塑性制御機構の解明  
第 87 回日本遺伝学会大会, 宮城県仙台市 (東北大学), 2015 年 9 月 26 日, (口頭発表)

9. **穂積俊矢**, 宮本良祐, 糸昭苑, **菊池 裕**  
脊椎動物の中内胚葉分離における時空間的制御機構の解析  
第 87 回日本遺伝学会大会, 宮城県仙台市 (東北大学), 2015 年 9 月 26 日, (口頭発表)

10. 高山和也, **菊池 裕**  
ゼブラフィッシュの尾びれ再生における位置特異的再生機能の解析  
第 86 回日本動物学会大会, 新潟県新潟市 (朱鷺メッセ), 2015 年 9 月 17 日, (口頭発表)

11. 廣瀬健太郎, 塩見太志, **穂積俊矢**, **菊池 裕** (ポスター発表)  
Mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) はゼブラフィッシュ尾ビレ再生に必要である  
第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 2014 年 11 月 27 日

12. **武藤彰彦**, 池田晋悟, Lopez-Burks Martha, **菊池 裕**, Calof Anne, Lander Arthur, Schilling

Thomas  
四肢発生過程における染色体高次構造形成を介した遺伝子発現調節機構  
第 37 回日本分子生物学会年会, 横浜市 (パシフィコ横浜), 2014 年 11 月 27 日, (招待講演)

ワークショップ: クロマチン・染色体・細胞核のダイナミクス  
オーガナイザー **菊池 裕**, 佐渡敬

13. **穂積俊矢**, 宮本良祐, 糸昭苑, **菊池 裕**  
遺伝子発現制御解析による細胞可塑性コントロール機構の解明  
第 87 回日本生化学会大会, 京都府 (国立京都国際会館), 2014 年 10 月 16 日 (招待講演)  
シンポジウム 細胞可塑性: 膵内分泌細胞の可塑性を制御するシグナルネットワーク  
オーガナイザー **菊池 裕**, 糸昭苑

14. 下田修義, 廣瀬健太郎, 井澤俊明, 横井勇人, 橋本有弘, **菊池 裕**  
AID と MBD4 による脱メチル化はゼブラフィッシュ胚で起こるのか?  
第 86 回日本遺伝学会大会, 滋賀県長浜市 (長浜バイオ大学), 2014 年 9 月 17 日, (口頭発表)

15. **穂積俊矢**, 宮本良祐, 糸昭苑, **菊池 裕**  
bHLH 型転写因子による神経細胞での内胚葉・中胚葉性遺伝子発現誘導機構の解明  
第 86 回日本遺伝学会大会, 滋賀県長浜市 (長浜バイオ大学), 2014 年 9 月 18 日, (口頭発表)

16. 中原良成, **武藤彰彦**, 糸昭苑, 佐久間哲史, 山本卓, **菊池 裕**  
ゼブラフィッシュ Her4, Hey1 は, Notch シグナルの下流因子として体節形成期後期で発現し脳下垂体形成を制御している  
第 86 回日本遺伝学会大会, 滋賀県長浜市 (長浜バイオ大学), 2014 年 9 月 18 日, (口頭発表)

17. 塩見太志, **武藤彰彦**, 木村 宏, **菊池 裕**  
初期発生過程における細胞運命決定の可塑性制御機構の解明  
第 86 回日本遺伝学会大会, 滋賀県長浜市 (長浜バイオ大学), 2014 年 9 月 18 日, (口頭発表)

18. 高山和也, 下田修義, 高永俊祐, **穂積俊矢**, **菊池 裕**  
ゼブラフィッシュの発生・再生過程におけるマウス *dnmt3* 相同遺伝子の発現・機能解析  
第 86 回日本遺伝学会大会, 滋賀県長浜市 (長浜バイオ大学), 2014 年 9 月 18 日, (口頭発表)

19. **武藤彰彦**, 池田晋悟, Lopez-Burks Martha, **菊池 裕**, Calof Anne, Lander Arthur, Schilling Thomas  
四肢発生過程における染色体高次構造形成を介した遺伝子発現調節機構  
第 86 回日本遺伝学会大会, 滋賀県長浜市 (長浜バイオ大学), 2014 年 9 月 19 日, (口頭発表)

20. 廣瀬健太郎, 塩見太志, **穂積俊矢**, **菊池**

## 裕

ターゲットオブラパマイシン複合体 1 (TORC1) は、ゼブラフィッシュ尾ビレ再生を制御する

第 85 回日本動物学会大会, 宮城県仙台市(東北大学), 2014 年 9 月 11 日, (口頭発表)

21. 下田修義, 廣瀬健太郎, 井澤俊明, 横井勇人, 橋本有弘, **菊池 裕**

ゼブラフィッシュ胚で AID と MBD4 がカップルした脱メチル化は起こるのか?

第 8 回日本エピジェネティクス研究会年会, 東京大学伊藤国際学術研究センター, 2014 年 5 月 27 日 (ポスター発表)

22. 高山和也, 下田修義, 高永俊祐, **穂積俊矢, 菊池 裕**

ゼブラフィッシュの発生・再生過程におけるマウス *dnmt3* 相同遺伝子の発現・機能解析

第 66 回日本動物学会中国四国支部大会, 岡山県岡山市(岡山理科大), 2014 年 5 月 11 日, (口頭発表)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等:

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/~zebra/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

菊池 裕 (Kikuchi Yutaka)

広島大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号: 20286438

### (2) 研究分担者

穂積 俊矢 (Hozumi Shyunya)

広島大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号: 10597222

武藤 彰彦 (Muto Akihiko)

広島大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号: 70589366

### (3) 連携研究者

町田 雅之 (Machida Masayuki)

独立行政法人産業技術総合研究所・生物ブ

ロセス研究部門・総括研究主幹

研究者番号: 30358006

小久保 博樹 (Kokubo Hiroki)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・講師

研究者番号: 10270480

### (4) 研究協力者

( )