

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H05014

研究課題名(和文) CCNファミリータンパク質の臨床応用に向けた分子基盤の確立と橋渡し研究

研究課題名(英文) Establishment of molecular basis of CCN family proteins for therapeutic use and its related translational research

研究代表者

滝川 正春 (TAKIGAWA, Masaharu)

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) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：CCNタンパク質の機能特異的受容体の同定として、CCN2の増殖特異的受容体を同定した。4つのCCN2個別モジュールのうち、血管新生活性は、IGFBPおよびTSP1モジュールが強かった。また、IGFBP-TSP1モジュール結合体は特に強い血管新生活性を示した。なお、線維化促進活性はTSP1モジュールが強い活性を示した。超低出力パルス超音波は軟骨細胞のCCN2誘導を介して軟骨基質の産生を促進した。また、その作用はCaイオンチャネルTRPV4を介していた。その他、CCN3が実験的OAモデルでOAの予防・治療に効果があること、CCN4が骨髄間葉系細胞の軟骨細胞への分化を促進することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：As a function-specific receptor for CCN proteins, we identified a growth-specific receptor for CCN2. Among 4 individual modules of CCN2, IGFBP and TSP1 modules showed angiogenesis activity. IGFBP-TSP1 dual module-connected recombinant protein showed strong angiogenesis activity. The TSP1 module also showed fibrogenic activity. Low Intensity Pulsed Ultra Sound (LIPUS) increased expression of ECM components such as aggrecan and collagen type II in chondrocytes through induction of CCN2 production. This function of LIPUS was mediated through a Ca ion channel TRPV4. In addition, we found that CCN3 protected progression of osteoarthritis in an animal model and that CCN4 promoted chondrogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells.

研究分野：CCNファミリー研究、軟骨・骨代謝研究、血管新生(障害)因子研究

キーワード：CCNファミリー CCN2/CTGF 軟骨 血管新生 変形性関節症 受容体 モジュール LIPUS

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。このCCN2に代表されるCCNファミリータンパク質は、機能的にも、発生、血管新生、創傷治癒、組織再生等の生理的役割以外に、癌の増殖、浸潤、転移、各種線維症等の病態にも関与するなど多彩な作用を有し、ファミリー間での類似あるいは相反する作用があることも報告され注目を集めていた。申請者は、このCCN2に代表されるCCNファミリータンパク質の“多彩な作用”や“組織をチューニングさせる作用”、さらに“調和ある再生作用”等の特異な作用は、種々の成長因子、細胞膜タンパク質、細胞外マトリックスと色々なモジュールを介して結合してその作用を発揮する事、即ち細胞外微小環境全体を調整することによることも示唆してきた。即ち、これらのタンパク質の生理作用のメカニズムの分子基盤についてはかなり解明されていたが、未だ特異的受容体と断定されるものは同定されておらず、いくつものモジュールにいくつもの分子が結合し、それがどのように作用し合っ最終的はどのような機能が発揮されるのかその詳細については未だ完全には解明されておらず、その分子基盤の完全解明には至っていなかった。そのため、上記の生理作用と病理作用を統合的に理解するまでには至っていなかった。

2. 研究の目的。

本研究はCCNファミリータンパク質の作用機序に関して、今日まで集積してきたものの未統合の数多くの知見を統合的に理解するための研究を展開し、そこから得られた知見と併せてその全容を解明し、それにより生理機能と病理的側面と矛盾なく説明できる包括的な分子基盤を確立するとともに、その分子基盤に基づく、臨床応用に向けた橋渡し研究を行うことを目的とした。即ち、具体的にはCCN2を含むCCNタンパク質にはモジュール毎に機能特異的な受容体が存在するものの、当該機能を担うモジュール以外のモジュールが修飾作用を発揮するため明確な受容体が同定できなかったとの仮説のもと、個々のモジュール上の機能特異的受容体を同定し、分子基盤の全容を明らかにする。その成果に基づき、個別モジュール

あるいはそのフラグメント、必要な機能モジュール連結体等を調製し、上記の再生、疾患治療への臨床応用に向けた橋渡し研究を行う。さらに、物理療法による遺伝子発現制御による橋渡し研究も平行して行う。

3. 研究の方法

(1) 受容体の同定：固相法による結合実験に加えて、放射性ヨードでラベルしたCCN2を用いて結合実験を行い、スカチャード解析してaffinityを計算した。また、Surface Plasmon Resonance (SPR)を行った。また、真にシグナル伝達受容体であることを確認するため、自己リン酸化をWestern Blottingで調べた。

(2) 個別モジュールの機能解析とそれに基づく橋渡し研究：血管内皮細胞培養系および鶏卵漿尿膜(CAM)アッセイで血管新生活性を測定した。線維芽細胞培養系でコラーゲンの遺伝子発現を調べることにより、線維化促進作用を測定した。破骨細胞形成・分化についてはマウス骨髄細胞培養系、および前駆細胞株MLO-Y4を用いた。種々の組み換え体タンパクの調製には、プレバチラス系を用いた。

(3) 物理療法による遺伝子発現制御による橋渡し研究：物理療法として超低出力パルス超音波(LIPUS: Low Intensity Pulsed Ultra Sound)を採用し、これを培養軟骨細胞、およびヒト半月板培養細胞およびラット膝関節に照射した。その後、CCN2と軟骨基質分子の遺伝子発現をRT-PCRで調べた。また、タンパク産生をWestern Blottingで調べた。さらに、LIPUSのシグナル伝達経路解明のため、Caイオンの細胞内へのinflux、TRPV4の遺伝子発現レベルをRT-PCRで調べMAPKsのリン酸化をWestern Blottingで調べた。

4. 研究成果

(1) CCNタンパク質の機能特異的受容体の同定

CCN2の増殖シグナル特異的受容体の同定：CCN2の細胞増殖にかかわる特異的受容体として、オルファンレセプターであるErbB2を同定した。なお、スカチャード解析をして、Kd値約0.1-1nMで結合することを確認した。また、Surface Plasmon Resonance (SPR)でも結合を確認した。さらに、CCN2刺激でErbB2の自己リン酸化が起こる、ErbB(+)とErbB(-)の乳がん細胞株を用い、CCN2刺激後のCCN2の誘導が前者で起こり後者では起こらないことから、ErbB2がシグナル伝達受容体であることも明らかにした。また、CCN2のVWCモジュールに活性中心があり、そのなかの25アミノ酸配列が、増殖阻害活性を有することも見出した。

(2) 個別モジュールの機能解析とそれに基づく橋渡し研究

血管内皮細胞の増殖、遊走、管腔形成に対する個別モジュールの作用を調べたところ、増殖促進効果は4つのいずれのモジュールで

も認められたが、特に IGFBP および TSP1 モジュールでその作用が強いこと、4つの個別モジュールの mixture で全長 CCN2 の作用を再現できることが判明した。また、遊走能は TSP1 と CT モジュールが特に活性が強く全長 CCN2 を上回ることが判明した。さらに in vitro での管腔形成能は IGFBP ついで TSP1 および CT モジュールの活性が強いことが明らかとなった。また、鶏卵漿尿膜 (CAM) アッセイで血管新生活性を測定すると IGFBP と TSP1 に強い血管新生活性が認められた。

個別モジュールの線維化促進作用については、in vitro では全てのモジュールに活性があり、特に TSP1 に強い活性があった。

CCN2 は OPG に結合することに破骨細胞形成を促進するが、その結合は VWC モジュールを介することを見出した。

C タイプレクチドメインを有する膜タンパク質の一種 CD302/DCL-1 がマクロファージ以外に破骨細胞に存在することを見出し、その発現が CCN2 と同様破骨細胞成熟期に上昇し、また、CD302 と CCN2 が結合してアクチンリングの形成に協働作用していることを解明した。

活性モジュールに徐放性を付与する方法の開発：IGFBP モジュールは in vitro では活性が高いが gelatin hydrogel には結合しないので in vivo では効果がなかった。TSP1 モジュールはヘパリン結合性を有し、in vitro, in vivo の両系で軟骨基質合成を促進するので、種々の組み換え体タンパク発現系で検討した結果、プレバチラスを用いた系で IGFBP-TSP1 モジュール結合体の組み換え体タンパク質を大量調製することに成功した。また、鶏卵漿尿膜 (CAM) アッセイで、その、angiogenesis 活性を測定したところ、強い血管新生活性があることがわかった。

CCN2 の血管新生活性の発現制御機構を解明するため、ヒト軟骨細胞様細胞株 HCS-2/8 細胞において CCN2 の発現を siRNA でノックダウンすると、血管新生阻害因子 Vasohibin 1 (VASH1) mRNA の発現が低下した。ところが、同細胞にヒト VASH1 発現 vector をトランスフェクトし VASH1 を過剰発現させても、CCN2 mRNA の発現に大きな変動は認められなかった。以上の結果は、軟骨細胞において VASH1 は、CCN2 の下流に位置し、CCN2 の血管新生活性の発現を調節していることが示唆された。

(3) 物理療法による遺伝子発現制御による橋渡し研究

超低出力パルス超音波 (LIPUS: Low Intensity Pulsed Ultra Sound) による CCN2 誘導を介した変形性関節症治療に向けての橋渡し研究：CCN2 の遺伝子発現を up-regulate することにより、関節軟骨再生作用やアンチエイジング作用を発揮させる手段として、LIPUS を培養軟骨細胞に負荷し、CCN2 の誘導とアグリカンや II 型コラーゲンの軟骨特異的基質の発現の亢進が見られること、また

CCN2 ノックアウトマウスから採取・培養した軟骨細胞では、LIPUS による両軟骨特異的基質の発現の亢進が見られないことを見いだした。また、ラット関節軟骨を用いた in vivo 実験で LIPUS が CCN2 の発現を促進することも確認した。

低出力パルス超音波 (LIPUS) が軟骨細胞に与える作用のシグナル伝達機構の解析：LIPUS 照射は、Ca チャンネルである TRPV4 を介して、培養軟骨細胞への Ca の influx を誘導し、その結果 p38MAPK および ERK1/2 のリン酸化が亢進し、CCN2 の産生が亢進するという、LIPUS 刺激～CCN2 産生に至るシグナル伝達経路を明らかにし、LIPUS の作用メカニズムの分子機構を明らかにした。

LIPUS の半月板 (細胞) に与える作用と半月板損傷の修復作用：半月板から inner と outer と二つに分けて細胞を培養し、LIPUS の作用を調べたところ、両細胞、特に軟骨細胞に近い性状を示す inner 細胞で、CCN2 が強く誘導されることを見出した。また、これは mRNA 量の増加だけでなく、CCN2 蛋白量も増加することを確認した。さらに、SOX9 の遺伝子発現が上昇することを見出した。また、outer 細胞でも CCN2 の発現・蛋白産生共に上昇した。さらに、LIPUS 処置は outer 細胞の遊走を促進した。In vivo 実験でラット膝に LIPUS を照射することにより、半月板の Ccn2 の遺伝子発現は上昇し、Ccn3, Acan, Sox9, Col1a2, Col2a1, Vegf も発現上昇傾向を示した。次いで、7 週齢 SD ラットで両膝外側半月板 (LM) 断裂モデルを作成し、術後 7 日目から 1 ないし 4 週間毎日 LIPUS 刺激を与えたところ、断裂部の治癒が LIPUS 刺激で促進された。以上の結果から、LIPUS は半月板の outer 細胞には遊走を促進して損傷部への細胞遊走を促進し、inner 細胞には、その軟骨様形質の増強を図ることで半月板修復を促進すること、その促進に CCN2 の産生が寄与していることが示唆された。

(4) 他の CCN タンパク質の機能解析と橋渡し研究

CCN3/Nov が関節軟骨細胞の増殖はやや抑制するものの、分化を促進することを培養系で明らかにした。ついで、CCN3/Nov をラット実験的 OA モデルに投与して、OA の予防・治療に効果があることを証明した。

CCN4 (WISP 1) 遺伝子を骨髄間葉系幹細胞に導入して強発現させると軟骨細胞分化や軟骨修復が促進されることが判明した。

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 48 件)

- 1) Matsumoto, K., Shimo, T., (中 8 名), Yamanaka, N., Takegawa, M., Sasaki, A.: Low-intensity pulsed ultrasound stimulation promotes osteoblast

- differentiation through hedgehog signaling. *J Cell Biochem.* 2018 Jun;119(6):4352-4360. doi: 10.1002/jcb.26418. 査読有
- 2) Akashi, S., Nishida, T., El-Seoudi, A., Takigawa, M., Iida, S., Kubota, S.: Metabolic regulation of the CCN family of genes by glycolysis in chondrocytes. *J Cell Commun. Signal.* 2018 Mar;12(1):245-252. doi:10.1007/s12079-017-0420-8. 査読有
 - 3) Takigawa, M.: An early history of CCN2/CTGF research: the road to CCN2 via hcs24, ctgf, ecogenin, and regenerin. *J Cell Commun Signal.* 2018 Mar;12(1):253-264. doi: 10.1007/s12079-017-0414-6. 査読有
 - 4) Hori, A., Nishida, T., Takashiba, S., Kubota, S., Takigawa, M.: Regulatory mechanism of CCN2 production by serotonin (5-HT) via 5-HT2A and 5-HT2B receptors in chondrocytes. *PLoS One* 2017, Nov 16;12(11):e0188014. doi:10.1371/journal.pone.0188014. eCollection 2017. 査読有
 - 5) Kawata, K., Kubota, S., Eguchi, T., Aoyama, E., Moritani, NH., Oka, M., Kawaki, H., Takigawa, M.: A Tumor Suppressor Gene Product, Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Like Protein Controls Chondrocyte Proliferation and Differentiation. *J Cell Biochem.* 2017 Nov;118(11):4033-4044. doi: 10.1002/jcb.26059. 査読有
 - 6) Janune, D., Abd El Kader, T., Aoyama, E., Nishida, T., Tabata, Y., Kubota, S., Takigawa, M.: Novel role of CCN3 that maintains the differentiated phenotype of articular cartilage. *J Bone Miner Metab.* 2017 Nov;35(6):582-597. doi: 10.1007/s00774-016-0793-4. 査読有
 - 7) Takigawa, M.: CCN proteins: An overview. *Methods Mol Biol.* 2017;1489: 1-8. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_1. 査読無
 - 8) Aoyama, E., Hattori, T., Kubota, S. and Takigawa, M.: Production of Recombinant CCN2 Protein in *Escherichia coli*. *Methods Mol Biol.* 2017;1489:77-84. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_8. 査読無
 - 9) Nishida, T., Kubota, S. and Takigawa, M.: Production of Recombinant CCN2 Protein by Mammalian Cells. *Methods Mol Biol.* 2017;1489:95-105. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_10. 査読無
 - 10) Janune, D. and Takigawa, M.: In Vitro Transfection with and Expression of CCN Family of Genes. *Methods Mol Biol.* 2017;1489:107-113. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_11. 査読無
 - 11) Kubota, S. and Takigawa, M.: Preparation of Module-Specific Antibodies Against CCN Family Members. *Methods Mol Biol.* 2017;1489:115-126. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_12. 査読無
 - 12) Hoshijima, M., Hattori, T., Takigawa, M.: Protocols for Screening for Binding Partners of CCN Proteins: Yeast Two-Hybrid System. *Methods Mol Biol.* 2017;1489:145-154. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_15. 査読無
 - 13) Aoyama, E. and Takigawa, M.: Evaluation of Molecular Interaction between CCN2 Protein and Its Binding Partners by Surface Plasmon Resonance (SPR). *Methods Mol Biol.* 2017;1489:169-176. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_17. 査読無
 - 14) Nishida, T., Kubota, S. and Takigawa, M.: Cell Biological Assays for Measuring Chondrogenic Activities of CCN2 Protein. *Methods Mol Biol.* 2017;1489:219-237. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_21. 査読無
 - 15) Shimo, T. and Takigawa, M.: Cell Biological Assays for Measuring Angiogenic Activities of CCN Proteins. *Methods Mol Biol.* 2017;1489:239-249. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_22. 査読無
 - 16) Nishida, T., Kubota, S. and Takigawa, M.: In Vivo Evaluation of Cartilage Regenerative Effects of CCN2 Protein. *Methods Mol Biol.* 2017;1489:273-282. doi: 10.1007/978-1-4939-6430-7_25. 査読無
 - 17) Ishikawa, T., (中9名), Aoyama, E., Takigawa, M., Harada, A., Mori, K.: UPR transducer BBF2H7 allows export of type II collagen in a cargo- and developmental stage-specific manner. *J Cell Biol.* 2017 Jun 5;216(6):1761-1774. doi: 10.1083/jcb.201609100. 査読有
 - 18) Nishida, T., Kubota, S., Aoyama, E., Yamanaka, N., Lyons, K.M., Takigawa, M.: Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) treatment of cultured chondrocytes stimulates production of CCN family protein 2 (CCN2), a protein involved in the regeneration of articular cartilage: Mechanism underlying this stimulation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 May;25(5):759-769. doi: 10.1016/j.joca.2016.10.003. 査読無
 - 19) El-Seoudi, A., Abd El Kader, T.,

- Nishida, T., Eguchi, T., Aoyama, E., Takigawa, M., Kubota, S.: Catabolic effects of FGF-1 on chondrocytes and its possible role in osteoarthritis. *J Cell Commun Signal*. 118(11):4033-4044. 2017 Mar 25. doi: 10.1007/s12079-017-0384-8. 査読有
- 20) Hara, C., Kubota, S., Nishida, T., Hiasa, M., Hattori, T., Aoyama, E., (中 2 名) Takigawa, M.: Involvement of multiple CCN family members in platelets that support regeneration of joint tissues. *Mod Rheumatol*. 2016 Nov;26(6):940-949. doi: 10.3109/14397595.2016.1155255. 査読有
- 21) Murase, Y., Hattori, T., Aoyama, E., Nishida, T., Maeda-Uematsu, A., Kawaki, H., Lyons, K.M., Sasaki, A., Takigawa, M., Kubota, S.: Role of CCN2 in Amino Acid Metabolism of Chondrocytes. *J Cell Biochem*. 2016 Apr;117(4):927-37. doi:10.1002/jcb.25377. 査読有
- 22) Yoshioka, Y., Ono, M., (中 5 名略), Aoyama, E., Oohashi, T., Takigawa, M., Young, M.F., Kuboki, T.: CCN4/WISP-1 positively regulates chondrogenesis by controlling TGF- β 3 function. *Bone*. 2016 Feb;83:162-70. doi: 10.1016/j.bone.2015.11.007. 査読有
- 23) Hara, E.S., Ono, M., Pham, H.T., Sonoyama, W., Kubota, S., Takigawa, M., Matsumoto, T., Young, M.F., Olsen, B.R., Kuboki, T.: 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*. 2015 Sep;30(9):1585-96. doi: 10.1002/jbmr.2502. 査読有
- 24) Aoyama, E., Kubota, S., Khattab, H.M., Nishida, T., Takigawa, M.: CCN2 enhances RANKL-induced osteoclast differentiation via direct binding to RANK and OPG. *Bone*. 2015 Apr;73:242-8. doi: 10.1016/j.bone.2014.12.058. 査読有
- 25) Kubota, S. and Takigawa, M.: Cellular and molecular actions of CCN2/CTGF and their role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Feb;128(3):181-96. doi: 10.1042/CS20140264. (invited review). 査読有
- 26) Nishida, T., Kubota, S., Aoyama, E., Janune, D., Lyons, K.M., 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. doi: 10.1093/jb/mvu056. 査読有
- [学会発表](計 93 件)
- 1) Kubota, S., Hara, E. S., Akashi, S., Ono, M., Nishida, T., Hattori, T., Kuboki, T., Takigawa, M.: Small compounds that turn on CCN family genes. Ninth International Workshop on the CCN Family of Genes. November 2-7, 2017. Saint-Malo(France)(招待講演)(国際学会)
- 2) Takigawa, M., Hara, C., Kamatsuki, Y., Aoyama, E., Janune, D., Furumatsu, T., Nishida, T., Hattori, T., Yamanaka, N., Kamioka, H., Ozaki, T., Kubota, S.: CCN proteins as targets for skeletal regulation therapy. Ninth International Workshop on the CCN Family of Genes. November 2-7, 2017. Saint-Malo(France)(招待講演)(国際学会)
- 3) El-Seoudi, A., Abd El Kader, T., Nishida, T., Aoyama, E., Eguchi, T., Takigawa, M., Kubota, S.: Catabolic effects of FGF-1 on chondrocytes with reduced CCN2 production and its possible role in osteoarthritis. Ninth International Workshop on the CCN Family of Genes. November 2-7, 2017. Saint-Malo(France)(国際学会)
- 4) Aoyama, E., Kubota, S. and Takigawa, M.: Role of CCN2/CTGF-related CD302 in osteoclast maturation. 94th IADR General Session. June 22-25,2016. Seoul(Korea)(国際学会)
- 5) Aoyama, E., Hoshijima, M., Kubota, S., Takigawa, M.: A novel regulatory factor in osteoclastogenesis DCL-1/CD302: Significance of its binding to CCN2/CTGF. ECTS2016. May 14-17,2016.Rome(Italy)(国際学会)
- 6) Abd El Kader, T., Aoyama, E., Nishida, T., Hattori, T., Janune, D., Hara, E.S., Ono, M., Tabata, Y., Kubota, S., Takigawa, M.: Assessment of CCN2 independent modules regenerative capacity on osteoarthritis and further selecting the most suitable among them as a potential therapeutic drug. EB2016 (2016 Annual meeting of ASBMB). April 2-6,2016.San Diego (USA)(国際学会)
- 7) Takigawa, M., Abd El Kader, T., Janune, D., Aoyama, E., Nishida, T., Hattori, T., Hara, E. S., Ono, M., Tabata, Y., Kuboki, T., Kubota, S.: Regenerative effects of CCN2 independent modules

and CCN3 on articular chondrocytes/cartilage. Eight International Workshop on the CCN Family of Genes. November 3-8, 2015. Nice(France)(国際学会)

- 8) Kubota, S., Murase, Y., Maeda-Uematsu, A., Hattori, T., Aoyama, E., Nishida, T., Kawaki, H., Lyons, K. M., Takigawa, M.: Metabolic impacts of CCN2 in chondrocytes. Eight International Workshop on the CCN Family of Genes. November 3-8, 2015. Nice(France)(国際学会)
- 9) Nishida, T., Kubota, S., Aoyama, E., Yamanaka, N., Lyons, K. M., Takigawa, M.: Induction of CCN2 by low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in cultured chondrocytes and its biological significance. Eight International Workshop on the CCN Family of Genes. November 3-8, 2015. Nice(France)(国際学会)
- 10) 滝川正春:「CCNファミリー研究の歴史と最前線」第33回日本骨代謝学会 Meet the Experts, 2015年7月23~25日、京王プラザホテル(東京新宿区)(招待講演)

〔図書〕(計2件)

- 1) Takigawa, M. (編著): CCN Proteins: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology vol. 1489, Springer Nature, New York, 2017, pp.1-576.
- 2) Kubota, S. and Takigawa, M.: CCN. Encyclopedia of Signaling Molecules (Choi S. ed.), 2nd edition, Springer Nature, New York, 2018, pp.814-827.

〔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

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

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

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

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

(3) 連携研究者

志茂 剛 (SHIMO, Tsuyoshi)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授(現 北海道医療大学歯学部・教授)

研究者番号: 40362991

大野 充昭 (ONO, Mitsuaki)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 60613156

星島 光博 (HOSHIJIMA, Mitsuhiro)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 30736567

長岡 紀幸 (NAGAOKA, Noriyuki)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号: 70304326

古松 毅之 (FURUMATSU, Takayuki)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号: 20432651