

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月20日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390077

研究課題名（和文） 組織構築の維持と病態の組織改築におけるコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの役割

研究課題名（英文） Roles of chondroitin sulfate proteoglycan in maintenance of tissue structure and its remodeling under pathological conditions

研究代表者 渡辺 秀人

（愛知医科大学・分子医科学研究所・教授）

研究者番号：90240514

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、細胞外マトリックスの主要なプロテオグリカンであるバーシカン(Versican, 以下 Vcan) の生体内機能を解明することである。当初予定していた CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/flox</sup>・Rosa26 マウスにタモキシフェンを投与する系では実験群の調製が困難であったため Cre 酵素発現アデノウイルス感染による Vcan 局所発現欠失系に切り替えた。Vcan 欠失により肉芽形成が遅延すること、腫瘍が増大することが、各々創傷治癒実験と腫瘍移植実験でわかった。

研究成果の概要（英文）：

In this project, we are attempting to understand in vivo roles of versican (Vcan), a chondroitin sulfate proteoglycan in the extracellular matrix, in maintenance of tissue structure and several pathological conditions. By analyzing Vcan conditional knockout mice with adenoviral cre expression systems, we found that Vcan facilitates granulation during wound healing and suppress growth of transplant tumor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2011年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2012年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：プロテオグリカン、細胞外マトリックス、コンディショナルノックアウトマウス、バーシカン、創傷治癒

## 1. 研究開始当初の背景

生体内組織には必ず細胞外に細胞外マトリックス (extracellular matrix、以下 ECM) と呼ばれる構造体が存在し、組織形態を維持すると共に、種々の生理活性分子の貯留・蓄積と濃度勾配の形成を通じて細胞挙動を制御している。

ECM において、主としてコラーゲンからなる線維成分が組織骨格を構築するのに対し、線維間隙を充填するプロテオグリカン、ヒアルロン酸、その他の糖蛋白質は生理活性分子との特異的結合作用を通じて細胞機能を制御する。ECM のプロテオグリカン群のうち、巨大コンドロイチン硫酸プロテオグリカンとし

て知られる Vcan は、「その普遍的発現・他の ECM 分子群との特異的結合能・培養系にて観察される細胞挙動制御作用・遺伝子欠損マウスが重篤な表現型を呈するという事実 (Mjaatvedt CH, et al., Dev Biol, 1998)」から、ECM において主体的機能を果たすプロテオグリカンと考えられている。即ち、ECM のコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの機能は Vcan の機能に集約されるといってよい。

Vcan は、組織発生・器官形成期において細胞凝集部位に一過性に高発現して細胞分化を促進する一方、成人・成獣においては殆ど全ての組織に存在して ECM の構造分子として細胞外微小環境の維持に働く。同分子のコア蛋白質は両端に球状ドメインを、中央にコンドロイチン硫酸付加ドメインを持ち (図 1)、N-末端の G1 ドメインはヒアルロン酸と、C-末端の G3 ドメインはテネイシン (tenascins)、フィブリリン (fibrillins)、フィビュリン (fibulins) 等の ECM 分子とそれぞれ結合する。これらドメイン構造の機能から、Vcan は、(1) G1 ドメインによるヒアルロン酸高次構造形成を介したシグナル制御、(2) コンドロイチン硫酸の生理活性分子結合活性に基づくシグナル制御、(3) G3 ドメインと他の ECM 分子の複合体による成長因子の貯留と分配、という 3 つの作用点を介した機能を通じて ECM 構築と細胞挙動制御に寄与していると推測される。

Vcan を世界で初めて発見 (当時、PG-M と命名) した本研究室では、長年に亘って同分子の構造と機能に関する研究を遂行し、近年は二種類の Vcan 遺伝子改変マウスを駆使して同分子の生体内機能を検討してきた。その結果、ヒアルロン酸との結合が低下した Vcan ノックインマウス ( $Vcan^{\Delta 3/\Delta 3}$ ) は心形態形成不全 (胎生 10.5 日)、心拡張と心中核欠損 (胎生 12.5-14.5)、真皮の菲薄化、大動脈形成不全を呈し、これらの異常に TGF- $\beta$  と BMP のシグナルが関与することを明らかにした (投稿中)。また同マウスの胎児線維芽細胞培養系ではコラーゲン線維幅が減少していること、継代後同細胞は ERK1/2 のシグナル伝達の亢進によって早老症を呈することを見出した。胎生期肢芽間充織において Vcan 発現を欠失するコンディショナルノックアウトマウス ( $Prx1-Cre/Vcan^{flox/flox}$ ) の作製と解析から、同マウスが軽度の軟骨形成遅延と四肢指関節の形成異常を呈することを見出し、その詳細な解析結果から同分子が TGF- $\beta$  の細胞外集積に重要な役割を果たしていることを明らかにした。これらの遺伝子改変マウスを駆使した研究は、組織発生・器官形成における Vcan の

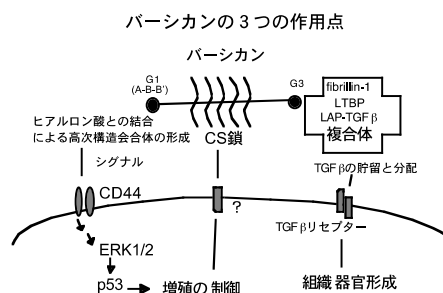


図 1. Vcan の 3 つの作用点

役割を明らかにすると共に、同分子の先天性遺伝性疾患との関連を示唆するものであった。しかし、これらの研究は出生後の同分子の生体内機能は殆ど探索し得ていない。

組織が変容する際には、Vcan の各ドメインは種々の ECM 構成分子と複合体を形成しつつ、3 つの作用点を介した細胞挙動制御作用を通じて統合的微小環境の再構築に寄与すると考えられ、炎症・修復の過程、悪性腫瘍の浸潤に伴う組織改築の過程において重要な役割を果たしていると推測される。この点を顧みた本申請者は、自らが作製した  $Vcan^{flox/flox}$  と時空間的に Cre 酵素発現抑制できるトランスジェニックマウスとを組み合わせれば、成獣において Vcan の発現を欠失させることができると考えた。そこで、タモキシフェン投与により Vcan を欠失する CAG-CreER/ $Vcan^{flox/-}$  マウス系を樹立し、その詳細な解析を通じて成長後の ECM 機能維持における同分子の役割を解明し、種々のマウス病態モデル実験を通じて、病態における同分子の関与を明らかにするという研究計画を立案した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、細胞外マトリックスの主要なプロテオグリカンであるバーシカン (Versican, 以下 Vcan) の生体内機能を解明することである。胎生期の心臓、軟骨、関節の形成における Vcan の役割を明らかにしてきた本申請者の研究を、生後の組織維持と病態の組織改築における同分子の役割の解析へと発展させるものである。既に樹立済みの Vcan コンディショナルノックアウトマウスと多面的な解析技術を駆使して、Vcan を中心とした細胞外環境による細胞機能制御の実体を解明する。Vcan の遺伝子改変マウスを用いた研究を展開しているのは本申請者のみであり、同分子の普遍的かつ重要な機能を証明できるのは本研究以外にはない。細胞外微小環境を視座とする病態の解明と病態制御・治療法開発に直結する点で意義が高い。

### 3. 研究の方法

申請時の研究方法を以下に記載する。

(1) CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/flox</sup>:Rosa26 マウスを用いた生体内 *Vcan* 機能の解析

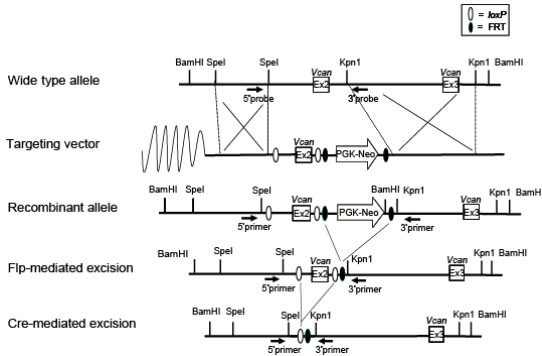


図2. *Vcan*<sup>flox/flox</sup>マウス作製図

#### ①CAG-CreER/Rosa26 レポーターマウスの作製

本研究に用いる CAG-CreER 系列、*Vcan*<sup>flox/flox</sup> 系列 (図2) はすでに樹立・維持しており、両者の交配によって得た CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/flox</sup> マウスは正常に発育成長し妊性を有することをすでに確認している。本申請者らの予備実験では、CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/flox</sup> マウスにタモキシフェンを投与した場合、*flox* 部位の切離効率が低く効果判定も難しいことが判明した。この問題を解決する目的で、*β*-ガラクトシダーゼレポーター遺伝子の発現により Cre 酵素の効果を判定できる CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/-</sup>:Rosa26 マウス系統を調製する。手順としては、CAG-Cre マウスと *Vcan*<sup>flox/flox</sup> との交配、次いで同交配マウスの C57Bl/6 との戻し交配による CAG-Cre 遺伝子座の除去を行い *Vcan*<sup>flox/-</sup> マウスを調製する。同マウスに CAG-CreER マウスと Rosa26 マウスとを順次交配させて CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/-</sup>:Rosa26 マウスを調製する。この CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/-</sup>:Rosa26 マウスにタモキシフェンを投与し、各組織に対する X-Gal 染色ならびに抗 Cre 抗体を用いた免疫染色を施し、タモキシフェン投与の至適条件を決定する。

#### ②組織の恒常性維持における *Vcan* の機能解析

上記1の CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/-</sup>:Rosa26 実験群の調製が完了した段階で以下の研究を開始する。

生後2週間及び4週間の CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/-</sup>:Rosa26 マウスにタモキシフェンを投与して *Vcan* 発現を全身で欠失させ、(i) 全身の検査 (肉眼観察、体重測定、X-線撮影による骨格検査、運動機能検査)、

(ii) 各組織の肉眼的・組織学的観察、(iii) 免疫染色法による分子の局在の検討、(iv) ウ

ェスタンブロット法と ELISA 法を用いた分子の定量を行う。免疫染色と生化学的解析は、*Vcan* を含む ECM 群 (*Vcan*、デコリン、パイグリカン、I、III、IV、V型コラーゲン、エラスチン、フィブリリン-1、2,) および *Vcan* が深く関与する TGF- $\beta$ 、BMP2/4、これらのリセプター、ならびに下流シグナル分子の Smad2/3、Smad1/5/8 を対象とする。

上記の解析についてタモキシフェン投与の有無で比較し、組織恒常性維持における *Vcan* の役割を明らかにする。なおタモキシフェン自体の影響の有無を確認する目的で、全ての実験において野生型マウスのタモキシフェン投与群、非投与群を加え、比較検討を行う。

#### ③病態の進展と治癒過程における *Vcan* の役割の検討

マウスに、組織改築を伴う以下 A) -D) の4種類の病態を創出して、病態の進展と治癒過程における *Vcan* の役割を解明する。使用するマウス群は CAG-CreER/*Vcan*<sup>flox/flox</sup>:Rosa26 と野生型の2種類で、各々タモキシフェン投与群、非投与群、即ち合計4種類のマウス群を比較する。タモキシフェン投与によって病態形成以前に組織形態が変容してしまう条件では病態モデル実験の結果の判定は難しい。従って実験に際しては、タモキシフェン投与によって組織変容を生じないか、あるいは変容が軽微な条件にて、各々の病態を作製して検討する。解析に際しては、各病態に対して上記同様、(i) 肉眼的観察、(ii) 組織学的検討 (H&E、マロリーアザン、鍍銀、シリウスレッド、エラスチカワンギーソン、アルジャンブルー、トルイジンブルー等の染色を適用)、(iii) ECM 分子と生理活性分子群、リセプター、下流のシグナル分子に対する免疫染色を用いた局在検討、(iv) これらの分子群についての生化学的検討 (ウェスタンブロット法、ELISA 法、Sircol アッセイ、Blyscan アッセイ) を行う。

検討する病態実験としては、アレルギー性皮膚炎、皮膚創傷治癒実験、腫瘍移植実験、骨折モデル実験を予定している。

#### (2) 培養線維芽細胞を用いた *Vcan* の機能解析

本申請者らは、*Vcan* <sup>$\Delta$ 3/ $\Delta$ 3</sup> マウスの胎児線維芽細胞株の培養実験から、分泌された *Vcan* がコラーゲン線維幅を規定し、ヒアルロン酸の ECM への沈着を促進し、細胞増殖に影響 (低継代数では抑制的、高継代数では促進的) することを明らかにした。そこでこの有用な実験系を拡大する目的で、2種類の *Vcan* 遺伝子改変マウスおよび野生型マウスから胎児線維



芽細胞と皮膚線維芽細胞を採取し、不活化した株を樹立した。本研究では、これらの不活化細胞株に *Vcan* の各バリエントを強制発現させて細胞挙動ならびに形成される ECM 構造を比較検討して各 *Vcan* のドメインの役割を解明する。*Vcan* はバリエントによって付加するコンドロイチン硫酸鎖の数が異なる。バリエントの機能の差異によって *Vcan* におけるコンドロイチン硫酸鎖の機能が明らかになる。*Vcan* のコア蛋白質は巨大 (V0 バリエントは約 400kDa) であり、通常の方法では強制発現が困難である。最近篠村多摩之博士 (東京医科歯科大学) によって開発された相同組換え法によって *Vcan* を強制発現させるシステムを導入し、各バリエントを恒常的に発現させる。同システムの導入については既に篠村博士から供与の快諾を得ている。

不活化した野生型 (*Vcan*<sup>+/+</sup>)、*Vcan*<sup>Δ3/Δ3</sup>、CAG-Cre/*Vcan*<sup>flx/-</sup>、CAG-CreER/*Vcan*<sup>flx/-</sup> の各細胞株のゲノムに、上記相同組換え法により各 *Vcan* バリエントの発現フラグメントとネオマイシン耐性遺伝子を挿入し、G418 にてスクリーニング後、各バリエント安定発現細胞株を得る。これらの細胞株について細胞増殖と形態変化を観察する。合成される ECM に対しては、ECM 分子群 (*Vcan*、デコリン、パイグリカン、I、III、V 型コラーゲン)、生理活性分子とそのシグナル伝達分子 (TGF-β、BMPs 関連の分子群) に関して免疫染色を行い、局在と沈着量に関して検討を加える。

#### 4. 研究成果

(1) CAG-CreER/*Vcan*<sup>flx/flx</sup>:Rosa26 マウスを用いた生体内 *Vcan* 機能の解析

①CAG-CreER/Rosa26 レポーターマウスの作製

CAG-CreER 系列、*Vcan*<sup>flx/flx</sup> 系列、Rosa26 系列の順次交配により、CAG-CreER/*Vcan*<sup>flx/-</sup>:Rosa26 系列の獲得を行ったところ、得られる個体数が著しく少ないことが判明した。その原因として恐らく Cre の漏出的発現によってマウスが胎生致死していると考えられた。実験群の準備ができなかったため、Cre 酵素発現アデノウイルス (Ad-Cre) 感染系に切り替えることとし、当該実験系の樹立へ向けての条件検討を行った。Rosa26: *Vcan*<sup>flx/flx</sup> マウスに Ad-Cre 溶液を皮内注入し 1 週間後に資料を採取して検討したところ、Ad-Cre は表皮、汗腺、脂腺、真皮線維芽細胞に発現しており、免疫染色では感染部位における *Vcan* の発現は欠失していた (図 3)。

Ad-Cre による *Vcan* 発現局所欠失実験系が確立できたので、以下の病態モデル実験を行

った。

#### ②皮膚創傷治癒実験

生後 4-6 週齢のマウス背部皮膚に直径 8mm のパンチバイオプシーにて全層欠損を作製し、経時的に肉眼的観察と写真撮影を行い、創の面積を計測した。創傷は作製後 3 日で半分的面積が、5 日ではほぼ全体に表皮で覆われることが確認できたので、3 日後と 5 日後にサンプルを採取した。*Vcan*<sup>flx/flx</sup> マウスに対して Ad-GFP を感染させた対照群と比較して Ad-Cre 感染群では肉芽の形成が遅延する傾向が見られた。現在、マウス匹数を増やし、線維芽細胞の増殖の程度、血管新生の程度の定量的評価を行っている。

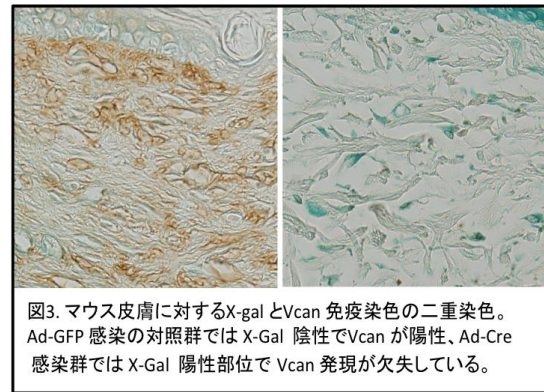


図3. マウス皮膚に対するX-galとVcan免疫染色の二重染色。Ad-GFP感染の対照群ではX-Gal陰性でVcanが陽性、Ad-Cre感染群ではX-Gal陽性部位でVcan発現が欠失している。

#### ③腫瘍移植実験

B6 系由来線維肉腫細胞株 QRsP ( $1 \times 10^7$  個) と Ad-Cre あるいは Ad-GFP の混合液を *Vcan*<sup>flx/flx</sup> マウス皮下に注射し、腫瘍形成の程度を検討したところ、Ad-Cre 投与群では腫瘍が増大していた。B6 メラノーマ細胞でも同様の結果が得られた。このことは宿主間質の *Vcan* が、腫瘍増殖を抑制することを示している。現在、*Vcan* によって制御される腫瘍増殖関連シグナル伝達経路を探索している。本研究の開始後、当該申請者は新学術領域研究・がん微小環境の公募研究者に採択されたため、本腫瘍移植実験の規模を拡大し、主として新学術領域研究のテーマとして遂行した。

(2) 培養線維芽細胞を用いた *Vcan* の機能解析

*Vcan* の V1, V3 バリエントの菌発現ベクターを作製し、HEK293 細胞に導入して同菌痛言ベクターが有効であることを確認した。現在、不活化した線維芽細胞に導入し、安定的発現株の獲得を目指している。

#### 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 12 件)

1. Nagai N, Habuchi H, Sugaya N, Nakamura

- M, Imamura T, Watanabe H, Kimata K: Involvement of heparan sulfate 6-O-sulfation in regulation of energy metabolism and alteration of thyroid hormone levels in male mice. *Glycobiology*, in press.
2. Sugiura N, Shioiri T, Chiba M, Sato T, Narimatsu H, Kimata K, Watanabe H: Construction of a chondroitin sulfate library with defined structures and analysis of molecular interactions. *J Biol Chem*, 287, 43390-43400, 2012. DOI: 10.1074/jbc.M112.412676.
  3. Ogawa H, Hatano S, Sugiura N, Nagai N, Sato T, Shimizu K, Narimatsu H, Kimata K, Watanabe H: Chondroitin sulfate synthase-2 is necessary for chain extension of chondroitin sulfate but not critical for skeletal development. *PLoS ONE*, 7, e43806, 2012. DOI:10.1371/journal.pone.0043806.
  4. Hatano S, Kimata K, Hiraiwa N, Kusakabe M, Isogai Z, Adachi E, Shinomura T, Watanabe H: Versican/PG-M is essential for ventricular septal formation subsequent to atrioventricular cushion development. *Glycobiology*, 22, 1268-1277, 2012. DOI: 10.1093/glycob/cws095.
  5. Kono A, Oguri A, Yokoo K, Watanabe H: YAG laser treatment causes rapid degeneration and regeneration of collagen fibers in pig skin and facilitates fibroblast growth. *J Plast Surg Hand Surg*, 46, 308-312, 2012. DOI: 10.3109/2000656X.2012.696197
  6. Imagama S, Sakamoto K, Tauchi R, Shinjo R, Ohgomori T, Ito Z, Zhang H, Nishida Y, Asami N, Takeshita S, Sugiura N, Watanabe H, Yamashita T, Ishiguro N, Matsuyama Y, Kadomatsu K: Keratan Sulfate Restricts Neural Plasticity after Spinal Cord Injury. *J Neurosci*, 31, 17091-17102, 2011. DOI:10.1523/JNEUROSCI.5120-10.2011.
  7. Shimokawa K, Kimura-Yoshida C, Nagai N, Mukai K, Matsubara K, Watanabe H, Matsuda Y, Mochida K, Matsuo I: Cell surface heparan sulfate chains regulate local reception of FGF signaling in the mouse embryo. *Dev Cell*, 21, 257-272, 2011. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.06.027.
  8. Sugiura N, Setoyama Y, Chiba M, Kimata K, Watanabe H: Baculovirus envelope protein ODV-66 is a novel chondroitinase with distinct substrate specificity. *J Biol Chem*, 286, 29026-29034, 2011. DOI: 10.1074/jbc.M111.251157.
  9. Sato T, Kudo T, Ikehara Y, Ogawa H, Hirano T, Kiyohara K, Hagiwara K, Togayachi A, Ema M, Takahashi S, Kimata K, Watanabe H, Narimatsu H: Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1 is necessary for normal endochondral ossification and aggrecan metabolism. *J Biol Chem*, 286, 5803-5812, 2011. DOI: 10.1074/jbc.M110.159244.
  10. Ogawa H, Shionyu M, Sugiura N, Hatano S, Nagai N, Kubota Y, Nishiwaki K, Sato T, Gotoh M, Narimatsu H, Shimizu K, Kimata K, Watanabe H: Chondroitin sulfate synthase-2/chondroitin polymerizing factor has two variants with distinct function. *J Biol Chem*, 285, 34155-34167, 2010. DOI: 10.1074/jbc.M110.109553.
  11. Zhu L, Zhuo L, Kimata K, Yamaguchi E, Watanabe H, Aronica MA, Hascall VC, Baba K: Deficiency in the serum-derived hyaluronan-associated protein-hyaluronan complex enhances airway hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 153, 223-233, 2010. DOI: 10.1159/000314362.
  12. Choocheep K, Hatano S, Takagi H, Watanabe H, Kimata K, Kongtawelert P, Watanabe H: Versican facilitates chondrocyte differentiation and regulates joint morphogenesis. *J Biol Chem*, 285, 21114-21125, 2010. DOI: 10.1074/jbc.M109.096479.
- [学会発表] (計 11 件)
1. Hideto Watanabe, Hiroyasu Ogawa, Masafumi Shionyu, Nobui Sugiura, Sonoko Hatano, Naoko Nagai, Takashi Sato, Hisashi Narimatsu, Katsuji Shimizu, Koji Kimata

- Chondroitin sulfate synthase-2/chondroitin polymerizing factor: characterization and impact on chondroitin sulfate biosynthesis  
2012 Joint Meeting of the Society for Glycobiology & American Society for Matrix Biology  
2012年11月11~14日 (San Diego, U.S.A.)
2. 塩入達政、渡辺秀人、杉浦信夫  
組換え硫酸基転移酵素を用いた人工コンドロイチン硫酸の合成と構造解析  
第31回日本糖質学会年会  
2012年9月17~20日 (鹿児島)
  3. 杉浦信夫、吉村真弓、池田素子、小林迪弘、渡辺秀人  
各種バキュロウイルスのコンドロイチナーゼ活性とカイコ囲食膜のコンドロイチン硫酸  
第31回日本糖質学会年会  
2012年9月17~20日 (鹿児島)
  4. Ayuko Kono, Akiko Oguri, Kazuhisa Yokoo, Hideto Watanabe  
YAG laser treatment causes rapid degeneration and regeneration of collagen fibers in pig skin and facilitates fibroblast growth  
23<sup>rd</sup> FECTS and ISMB Joint Meeting (Katowice, Poland)  
2012年8月25~29日
  5. 渡辺秀人  
間葉系組織の構築と維持におけるパーシカンの役割  
第101回日本病理学会春期総会  
2012年4月26~28日 (東京)
  6. Hiroyasu Ogawa, Masashi Shionyu, Nobuo Sugiura, Sonoko Hatano, Naoko Nagai, Takashi Sato, Masanori Gotoh, Hisashi Narimatsu, Katsuji Shimizu, Koji Kimata, Hideto Watanabe  
Chondroitin sulfate synthase-2/chondroitin polymerizing factor: characterization and impact on chondroitin sulfate biosynthesis  
7<sup>th</sup> International Conference on Proteoglycans  
2011年10月16~23日 (Sydney, Australia)
  7. 渡辺秀人  
軟骨と関節の形成・維持におけるパーシカンの役割  
第29回日本骨代謝学会学術集会  
2011年8月30日 (大阪)
  8. 杉浦信夫、瀬戸山由佳、千葉美恵、木全弘治、渡辺秀人  
バキュロウイルス由来の新奇なコンドロイチナーゼ  
第30回日本糖質学会年会  
2011年7月11日 (長岡)
  9. 塩入達政、伊藤浩美、千葉美恵、瀬戸山由佳、堤内要、渡辺秀人、成松久、木全弘治、杉浦信夫、  
コンドロイチン硫酸オリゴ糖および多糖体の酵素合成  
第30回日本糖質学会年会  
2011年7月11日 (長岡)
  10. 渡辺秀人  
軟骨分化と関節形成におけるパーシカンの役割  
第24回日本軟骨代謝学会  
2011年3月4日 (福岡)
  11. Hideto Watanabe, Kanyamas Choocheep, Sonoko Hatano  
Versican facilitates chondrocyte differentiation and regulates joint morphogenesis.  
2010 Biennial Meeting, The American Society for Matrix Biology  
2010年10月25日 (Charleston, U.S.A.)
- [その他]  
ホームページ等  
<http://www.aichi-med-u.ac.jp/su10/su1009/index.html>
6. 研究組織
    - (1) 研究代表者  
渡辺 秀人  
(愛知医科大学・分子医科学研究所・教授)  
研究者番号：90240514
    - (2) 研究分担者  
( )  
研究者番号：
    - (3) 連携研究者  
杉浦 信夫  
(愛知医科大学・分子医科学研究所・准教授)  
研究者番号：90454420  
永井 尚子  
(愛知医科大学・分子医科学研究所・助教)  
研究者番号：00367799  
幡野 その子  
(愛知医科大学・分子医科学研究所・助教)  
研究者番号：40434625