

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390423

研究課題名(和文) 転写因子DEC1による血圧制御機構の解明

研究課題名(英文) The molecular mechanism by which transcriptional factor DEC1 modulates circadian rhythms of blood pressure.

研究代表者

加藤 幸夫 (KATO, Yukio)

広島大学・医歯薬保健学研究院・研究員

研究者番号：10112062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)：血圧には24時間周期の概日リズムがあり、かつ心血管疾患の多くの患者で血圧の概日リズムの異常が報告されている。しかし血圧の概日リズムの分子機構は不明である。我々は、時計系の転写因子DEC1がNa/K-ATPaseのサブユニットの遺伝子であるAtp1b1のE-boxに結合してその転写を抑制すること。一方、CLOCKは同プロモーターに結合してその転写を促進することを見いだした。したがって、心血管系において、Atp1b1レベルは概日リズムを示したが、Dec1ノックアウトマウスでは発現が亢進し、逆にClock変異マウスでは発現が低下した。また同遺伝子改変マウスでは、それぞれ血圧が低下および上昇した。

研究成果の概要(英文)：Blood pressure shows a circadian variation, and many patients with cardiovascular diseases show disturbance in blood pressure circadian rhythm. We found that clock protein DEC1 binds and represses the E-boxes in the promoter of Atp1b1 gene, which encodes the beta subunit of Na/K-ATPase, whereas CLOCK activates these E-boxes. Consequently, the Atp1b1 mRNA and protein levels in the cardiovascular system showed circadian rhythms. Dec1-deficient mice showed decreased blood pressure, whereas clock-mutant mice showed increased blood pressure, as Na/K-ATPase is essential for the control of blood pressure. These findings revealed for the first time the molecular mechanism involved in blood pressure circadian rhythm.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：転写因子 ノックアウトマウス 血圧 時計遺伝子 DEC1

1. 研究開始当初の背景

(歯科と血圧) 歯科診療中の全体的トラブルの第一位は、恐怖心、痛みなどによるショック(低血圧、脳貧血、失神)である。低血圧症ではショックでなくとも朝に脳貧血になりやすい。患者によっては、歯科麻酔も血圧を大きく変動させる。一方、高血圧患者では、血圧降下剤や利尿薬により唾液分泌が低下している。さらに高血圧症は歯周病による動脈硬化リスクを高める。このように歯科分野でも、血圧調節系の理解は重要である。

(血圧の日内変動異常と病気) ヒトの血圧は昼に高く夜は低い。しかし昼は正常だが夜に血圧が高い「隠れ高血圧」が、夜勤と関連して近年増加していると言われている。隠れ高血圧では脳梗塞や心筋梗塞リスクがとくに高い。しかし血圧の概日リズムが異常になる機構は不明である。

(各生理機能での Na^+ 、 K^+ -ATPaseの重要性) Na^+ 濃度は細胞内で低く、 K^+ 濃度は細胞内で高い。 Na^+ 、 K^+ -ATPaseは人体のATPの約70%を消費してこの濃度勾配を形成している。そしてこの濃度勾配が、神経刺激伝達、栄養素やイオンの吸収、細胞内 Ca^{2+} 濃度の調節などのエネルギー源となる。このように本酵素は細胞機能の基本的因子であり、発見者のSkou-JCは1997年にノーベル化学賞を受賞した。しかし Na^+ 、 K^+ -ATPaseの生理機能には未だ不明な点が多い。

(Na^+ 、 K^+ -ATPase阻害薬は血圧を上げる) ショックで処方されるジギタリス系強心薬(ウアインなど)は本酵素の特異的阻害剤である。ジギタリスが Na^+ 、 K^+ -ATPase活性を阻害すると、細胞内 Na^+ 濃度が上昇し、その結果、 Na^+ 、 Ca^{2+} 交換系を介して細胞内 Na^+ と細胞外 Ca^{2+} 交換が起こり、流入した Ca^{2+} が心筋細胞や血管平滑筋細胞の収縮力を増強して血圧を上げる。なお Na^+ 、 K^+ -ATPaseはsubunit(ATP1A1)とsubunit(ATP1B1)からなる。本酵素の形質膜局在には、subunit(ATP1B1)の他にKlotho(抗老化)とadducin(細胞骨格)も影響する。

2. 研究の目的

歯科でも、患者の血圧変動は診療に大きく影響するが、血圧変動には不明な点が多い。私たちは最近、時計転写因子DEC1が、 Na^+ 、 K^+ -ATPaseの β subunit(ATP1B1)遺伝子の転写調節領域に結合して転写活性を抑制し、その結果として、血圧を上昇させることを発見した。またDec1-knockoutマウスでは、ヒトの本態性低血圧症と類似して、早朝で血圧が著しく低下した。本研究では、DEC1- Na^+ 、 K^+ -ATPase系に焦点を当てつつ、転写因子という新しい方向性から、低血圧、高血圧、ショックなど未解決な問題に取り組む。

3. 研究の方法

心臓と大動脈で、主要な血圧関連遺伝子の概日リズム発現を追究する。またこれらの概日リズム発現に及ぼすDEC1、CLOCK、各時計転写因子の作用を検討する。またDEC1- Na^+ 、 K^+ -ATPase系に及ぼす血圧調節因子/降圧剤の影響を検討する。

定量的RT-PCR、免疫染色、WB、クロマチン免疫沈降法、 Na^+ / K^+ -ATPase活性測定法、 $^{86}\text{Rb}^+$ 取り込み法(Herman-MB et al, Am J Physiol Renal Physiol 298, 1222, 2010)を用いる。これまでは手動の血圧測定装置BP-98を用いていたが、体内埋め込み型装置によりマウスの血圧を自動的に連続的に測定する。

4. 研究成果

(1) 23年度

各血圧関連遺伝子の概日リズム発現とDEC1ノックアウトおよびClock変異の影響について詳細に検討した。その結果、大動脈、心臓、腎臓において、 Na^+ pump ATPase-ATP1B1 mRNAレベルはいずれも明確な概日リズム発現を示し、それはDEC1ノックアウトによってより亢進した。通常DEC1が同遺伝子発現を抑制しているためである。また、Clock変異マウスでは同遺伝子発現の概日リズムが見られなくなった。一方、他の血圧関連遺伝子について検討したところ、大動脈、心臓、腎臓において、ATP1A1、 Na^+ /H交換体、アルドステロン受容体、アンジオテンシン2受容体に明確な概日リズム発現が観察されなかった。またDEC1ノックアウトもClock変異もこれらの血圧関連遺伝子の発現にほとんど影響しなかった。つまり、DEC1は Na^+ pump ATPaseのなかでもATP1B1サブユニットの転写に選択的に作用して、血圧の概日リズムを制御して、血圧調整ホルモン系にはほとんど影響しないことが明らかになった。実際に、DEC1ノックアウトマウスとClock変異マウスの血中アルドステロンレベルを測定しても、その概日リズム変動に有為な影響が観察されなかった。

(2) 24年度

前年までの本研究により、心臓や大動脈でのナトリウムポンプ遺伝子の発現を時計遺伝子産物CLOCKが促進して、時計遺伝子産物DEC1は抑制することが明らかとなった。さらに染色体免疫沈降法にて、CLOCKとDEC1は同ナトリウムポンプ遺伝子のプロモーターに直接結合して、そこからの同遺伝子の転写を制御することを明らかにした。DEC1ノックアウトマウスの血圧を、以前は安静拘束条件にて手動で測定したが、今回は、マウス体内にカテーテルで血圧、脈拍測定装置を導入して、自由行動時での血圧と心拍数を遠隔操作にて自動測定した。そ

の結果、安静時と同じく、自由行動時でも、DEC1 ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較して、収縮期および拡張期血圧が低下することが判明した。一方、心拍数は野生型と同じであった。なお DEC1 ノックアウトマウスは血圧と心拍数の概日リズムの位相と周期、および振幅にほとんど影響しなかった。また他の時計遺伝子のノックアウトマウスが影響する血中アルドステロン値 (Cryダブルノックアウトマウス) と血中ノルエピネフリン値 (Bmal1 ノックアウトマウス) を測定したが、DEC1 ノックアウトはこれらに影響しなかった。さらに Per1 ノックアウトマウスで観察されている、腎臓からのナトリウム再吸収の低下は、DEC1 ノックアウトマウスでは観察されなかった。これらの知見は、DEC1 が主として、心臓循環器系でのナトリウムポンプ遺伝子の発現を仲介して血圧に影響することを示唆している。

(3) 25 年度

一日の各時刻ポイントにおいて、マウスの血圧と心拍数を経時的に測定することにより、DEC1 ノックアウトマウスでは昼でも夜でも血圧が低下すること、また血管系および心臓での Na/K-ATPase beta subunit の発現レベルが血圧とは逆位相の概日リズムを示すことを明らかにした。しかし心拍数の概日リズムは DEC1 ノックアウトマウスでも野生型マウスと同等であった。つまり、DEC1 は心拍数に影響することなく血圧の概日リズムに影響することが判明した。また Clock 変異マウスでは、昼においてのみ血圧が上昇し、一方で心拍数は昼でも夜でも低下した。CLOCK は心拍数にも影響する点で DEC1 の影響と異なっていた。さらに CLOCK は昼にのみ血圧に影響する点でも、昼夜ともに影響する DEC1 とは異なっていた。

次に他の時計遺伝子に及ぼす DEC1 ノックアウトと Clock 変異の影響を検討した。DEC1 ノックアウトマウスの腎臓、大動脈、心臓では、Dec1 mRNA は検出されず、かつそのプロモータ領域に E-box を有する Dec2 と Per1 遺伝子の発現が上昇した。しかし、E-box を有するものの E-box 不含有の Cry1 と Per2 の遺伝子発現には影響しなかった。すなわち DEC1 ノックアウトマウスでは、他の時計遺伝子に対する影響は限定的であった。一方、Clock 変異マウスでは、Dec1、Dec2、Per1、Per2、Cry1 の遺伝子発現がすべて低下して、これらの概日リズムも失われた。すなわち Clock 変異マウスでは、他の時計遺伝子にも大きな影響があるため、その血圧への作用は複数の機構を介することが判明した。

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 19 件)

Yamanaka K, Yamamoto K, Sakai Y, Suda Y, Shigemitsu Y, Kaneko T, Kato K, Kumagai T, Kato Y. Seeding of mesenchymal stem cells into inner part of interconnected porous biodegradable scaffold by a new method with a filter paper. Dental Materials Journal, 査読有, in press 2014.

Goriki A, Hatanaka F, Myung J, Kim J, Yoritaka T, Tanoue S, Fujimoto K, Kato Y, Matsubara A, Forger D, Takumi T. A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock. PLoS Biol, 査読有, 2014 Apr 15;12(4):e1001839. doi: 10.1371/journal.pbio.1001839.

eCollection 2014.

Honda KK, Kawamoto T, Ueda HR, Nakashima A, Ueshima T, Yamada RG, Nishimura M, Oda R, Nakamura S, Kojima T, Noshiro M, Fujimoto K, Hashimoto S, Kato Y. Different Circadian Expression of Major Matrix-Related Genes in Various Types of Cartilage: Modulation by Light-Dark Conditions. J Biochem. 査読有, 2013 Oct;154(4):373-81. doi: 10.1093/jb/mvt068.

Kanawa M, Igarashi A, Ronald VS, Higashi Y, Kurihara H, Sugiyama M, Saskianti T, Pan H, Kato Y. Age-dependent decrease in the chondrogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells expanded with fibroblast growth factor-2. Cytotherapy. 査読有, 2013 Sep;15(9):1062-72. doi: 10.1016/j.jcyt.2013.03.015.

Ueno T, Nakashima A, Doi S, Kawamoto T, Honda K, Yokoyama Y, Doi T, Higashi Y, Yorioka N, Kato Y, Kohno N, Masaki T. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental peritoneal fibrosis by suppressing inflammation and inhibiting TGF- β 1 signaling. Kidney Int. 査読有, 2013 Aug;84(2):297-307. doi: 10.1038/ki.2013.81.

Mikami S, Nakashima A, Nakagawa K, Maruhashi T, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Kihara Y, Chayama K, Noma K, Ochi M, Nishimura M, Tsuji K, Kato Y, Goto

C, Higashi Y. Autologous Bone-Marrow Mesenchymal Stem Cell Implantation and Endothelial Function in a Rabbit Ischemic Limb Model. PLOS ONE, 査読有, 2013 Jul 4;8(7):e67739. doi: 10.1371/journal.pone.0067739.

加藤幸夫、本田清昌、中島歩、河本健 ラット変形性関節症モデルでの高分子ヒアルロン酸応答遺伝子の解析 臨床リウマチ 25(3), 査読無, 174-184, 2013.

Sato F, Kawamura H, Wu Y, Sato H, Jin D, Bhawal UK, Kawamoto T, Fujimoto K, Noshiro M, Seino H, Morohashi S, Kato Y, Kijima H. The basic helix-loop-helix transcription factor DEC2 inhibits TGF- β -induced tumor progression in human pancreatic cancer BxPC-3 cells. Int J Mol Med. 査読有, 2012 Sep;30(3):495-501. doi: 10.3892/ijmm.2012.1037.

Wu Y, Sato F, Yamada T, Bhawal UK, Kawamoto T, Fujimoto K, Noshiro M, Seino H, Morohashi S, Hakamada K, Abiko Y, Kato Y, Kijima H. The BHLH transcription factor DEC1 plays an important role in the epithelial-mesenchymal transition of pancreatic cancer. Int J Oncol. 査読有, 2012, 41, 1337-1346. doi: 10.3892/ijo.2012.1559.

Wu Y, Sato F, Bhawal UK, Kawamoto T, Fujimoto K, Noshiro M, Seino H, Morohashi S, Kato Y, Kijima H. BHLH transcription factor DEC2 regulates pro-apoptotic factor Bim in human oral cancer HSC-3 cells. Biomed Res. 査読有, 2012;33(2):75-82. doi: 10.2220/biomedres.33.75

Yokoi M, Hattori K, Narikawa K, Ohgushi H, Tadokoro M, Hoshi K, Takato T, Myoui A, Nanno K, Kato Y, Kanawa M, Sugawara K, Kobo T, Ushida T. Feasibility and limitations of the round robin test for assessment of in vitro chondrogenesis evaluation protocol in a tissue-engineered medical product. J Tissue Eng Regen Med., 査読有, 2012 Jul;6(7):550-8. doi: 10.1002/term.460

Ozaki N, Noshiro M, Kawamoto T, Nakashima A, Honda K, Fukuzaki-Dohi U, Honma S,

Fujimoto K, Tanimoto K, Tanne K, Kato Y. Regulation of basic helix-loop-helix transcription factors Dec1 and Dec2 by ROR α and their roles in adipogenesis(+). Genes to Cells. 査読有, 2012, 17, 109-121. doi: 10.1111/j.1365-2443.2011.01574.

x

Kawai T, Anada T, Masuda T, Honda Y, Sakai Y, Kato Y, Kamakura S, Echigo S, Suzuki O. The effect of synthetic octacalcium phosphate in a collagen scaffold on the osteogenicity of mesenchymal stem cells. European Cells and Materials, 査読有, 2011, 22, 124-136.

Suehiro F, Nishimura M, Kawamoto T, Kanawa M, Yoshizawa Y, Murata H, Kato Y. Impact of Zinc Fingers and Homeoboxes 3 (ZHX3) on the Regulation of Mesenchymal Stem Cell Osteogenic Differentiation. Stem Cells Dev., 査読有, 2011, Sep;20(9):1539-47. doi:10.1089/scd.2010.0279.

Sato F, Wu Y, Bhawal UK, Liu Y, Imaizumi T, Morohashi S, Kato Y, Kijima H. PERIOD1 (PER1) has anti-apoptotic effects, and PER3 has pro-apoptotic effects during cisplatin (CDDP) treatment in human gingival cancer CA9-22 cells. Eur J Cancer, 査読有, 2011, Jul;47(11):1747-58. doi: 10.1016/j.ejca.2011.02.025.

Bhawal UK, Sato F, Arakawa Y, Fujimoto K, Kawamoto T, Tanimoto K, Ito Y, Sasahira T, Sakurai T, Kobayashi M, Kashima I, Kijima H, Kuniyasu H, Abiko Y, Kato Y, Sato S. Basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 negatively regulates cyclin D1. J Pathol. 査読有, 2011, Jul;224(3):420-9. doi:10.1002/path.2878.

Wu Y, Sato F, Bhawal UK, Kawamoto T, Fujimoto K, Noshiro M, Morohashi S, Kato Y, Kijima H. Basic helix-loop-helix transcription factors DEC1 and DEC2 regulate the paclitaxel-induced apoptotic pathway of MCF-7 human breast cancer cells. Int J Mol Med. 査読有, 2011, Apr;27(4):491-5. doi:10.3892/ijmm.2011.617.

Kaku M, Tai M, Kawata T, Fujita T, Motokawa M, Ohtani J, Sakai Y, Kato Y, Tanne K. Mesenchymal

stem cell-induced cranial suture-like gap in rats. *Plast Reconstr Surg.* 査読有, 2011, Jan;127(1):69-77. doi:10.1097/PRS.0b013e3181f95849. 加藤幸夫、藤井紗貴子、五藤紀子、北山和子、金輪真佐美、河本健、藤本勝巳、邵金昌、桂由紀、潘海鷗、長谷川森一、辻紘一郎 無血清で増幅した間葉系幹細胞と歯髓細胞 *広島歯科医学雑誌* 査読無, 2011,39(1),1-8.

[学会発表](計 20件)

Yukio Kato, Jinchang Shao, Koichiro Tsuji, Isolation and expansion of mesenchymal stem cells from various tissues, including the umbilical cord, under serum-free conditions, Asia CORD2013 April 19-20, in Kobe, Japan

加藤幸夫、無血清で作製した他家ヒト滑膜 MSC (TEC) への期待, 第 12 回日本再生医療学会, 平成 25 年 3 月 21-23 日, 横浜市

加藤幸夫, 培養環境全体の化学的規定化による移植用間葉系幹細胞の増殖、分化の促進, (公)新化学技術推進協会 ライフサイエンス技術部会・材料分科会 平成 24 年 9 月 18 日 東京都

河本健、能城光秀、藤本勝巳、加藤幸夫, 概日リズムを制御する新規時計エレメント EL-box の同定, 第 54 回歯科基礎医学会学術大会・総会 平成 24 年 9 月 14-16 日 福島県郡山市

Yukio Kato, Tania Saskianti, Masami Kanawa, Takeshi Kawamoto, Koichi Kato, Isao Hirata, Chemical Optimization of Both Culture Surfaces and Media Markedly Enhances MSC Proliferation, ISSCR Annual Meeting June 13-16, 2012 Yokohama, Japan

長谷川森一、邵金昌、中村憲正、松下隆、金輪真佐美、鈴木美紀、原真依子、辻紘一郎、加藤幸夫, 各組織由来 MSC の均質性と細胞表面マーカーの発現に及ぼす無血清培地 (STK 培地) の影響, 第 11 回日本再生医療学会 平成 24 年 6 月 12-14 日 横浜市

邵金昌、長谷川森一、杉田憲彦、森口悠、下村和範、原真依子、桂由紀、坂井将典、河原裕美、弓削類、加藤幸夫、辻紘一郎、吉川秀樹、中村憲正, 無血清培地 (STK 系列培地) を用いた間葉系幹細胞からの Tissue Engineered

Construct(TEC)作成, 第 11 回日本再生医療学会 平成 24 年 6 月 12-14 日 横浜市

Noriko Goto, Katsumi Fujimoto, Shin-ichi Hasegawa, Kazuko Kitayama, Veronica Sainik Ronald, Katsuyuki Kozai, Yukio Kato, Enhanced Proliferation of Stem Cells from Deciduous Teeth in Serum-free Media, STK1/STK2 8th Biennial Conference PDAA(Pediatric Dentistry Association of Asia) May 24 - 26 2012 Bali, Indonesia 1st winner of scientific competition in poster presentation The best winner of scientific competition poster presentation

加藤幸夫、辻紘一郎, 膝関節症とヒアルロン酸への期待, 第 2 回 TOKYO ヘルスコレクション 平成 24 年 3 月 15 日 東京都

加藤幸夫, 再生医療用細胞 (MSC など) の培養条件の完全化学規定化 / 至適化, 第 11 回再生医療の実用化に関するニーズ発表会 平成 24 年 2 月 24 日 神戸市

Yukio Kato, Serum-Free Cultures for Human Mesenchymal Stem Cells using Defined Culture Surfaces., 1st Meeting of Surabaya Regenerative Medicine and Stem Cell Centre (SRMSC), 2nd Meeting of Indonesia Association of Tissue Bank (IATB), SYMPOSIUM, Sep.22-23, 2011, Surabaya, Indonesia

尾崎徳継、能城光秀、河本健、福崎麗、藤本勝巳、丹根一夫、加藤幸夫, 核内受容体 ROR による時計遺伝子 DEC1, DEC2 の発現調節と脂肪分化 第 52 回日本生化学会中国・四国支部例会 2011 年 5 月 13~14 日 広島市

道田将彦、河本健、能城光秀、藤本勝巳、金輪真佐美、尾崎徳継、笹本智子、丹根一夫、加藤幸夫, 間葉系幹細胞の増殖・分化ならびにインテグリン発現に対する転写因子 GATA6 の作用 第 52 回日本生化学会中国・四国支部例会 2011 年 5 月 13~14 日 広島市

笹本智子、藤本勝巳、金輪真佐美、河本健、能城光秀、道田将彦、尾崎徳継、丹根一夫、加藤幸夫, 間葉系幹細胞の軟骨分化における DEC2 の役割 第 52 回日本生化学会中国・四国支部例会 2011 年 5 月 13~14 日 広島市
鎌田浩一、藤本勝巳、西村正宏、末廣

史雄、貞森紳丞、赤川安正、加藤幸夫、細胞表面抗原を指標とした口腔内からの骨前駆細胞の分取 第 52 回日本生化学会中国・四国支部例会 2011 年 5 月 13~14 日 広島市

加藤幸夫、体内時計の異常は高血圧など生活習慣病を誘発する：分子レベルでの解析 第 17 回岐阜糖尿病・内分泌疾患研究会 平成 23 年 2 月 10 日 岐阜市

Tania Saskianti, Takeshi Kawamoto, Yukio Kato, Identification of HMGA2 and SIM2 interaction in MSC. 3rd International Workshop on BioDental Education & Research Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences 2011 年 1 月 28~30 日 広島市

Sakiko Fujii, Katsumi Fujimoto, Fusanori Nishimura, Yukio Kato, Effect of conditioned medium derived from mouse ameloblast lineage cells on differentiation of human dental pulp cells. 3rd International Workshop on BioDental Education & Research Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences 2011 年 1 月 28~30 日 広島市

Noritsugu Ozaki, Mitsuhide Noshiro, Kiyomasa Honda, Takeshi Kawamoto, Katsumi Fujimoto, Kazuo Tanne, Yukio Kato, Expression profiles of nuclear receptors and their functions in rat growth plate Chondrocytes 3rd International Workshop on BioDental Education & Research Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences 2011 年 1 月 28~30 日 広島市

Takeshi Kawamoto, Hiroshi Kubo, Tomoyuki Iwata, Katsumi Fujimoto, Mitsuhide Noshiro, Yukio Kato, Transcription factors regulating differentiation of MSC. 3rd International Workshop on BioDental Education & Research Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences 2011 年 1 月 28~30 日 広島市

〔図書〕(計 2 件)

Kato Y, Kawamoto T, Fujimoto K, Noshiro M. DEC1/STRA13/SHARP2 and DEC2/SHARP1 coordinate physiological processes, including

circadian rhythms in response to environmental stimuli. bHLH Factors in Development and Disease: Current topics in developmental biology, Elsevier, in press 2014.

加藤幸夫、邵金昌、長谷川森一、西村正宏、桂由紀、中村憲正、辻紘一郎、幹細胞用無血清培地の開発、幹細胞医療の実用化技術と産業展望 第 3 章幹細胞の維持培養と分化誘導 P50-60、2013 年 3 月 (株)シーエムシー出版 刊 293 ページ ISBN : 978-4-7813-0692-6

6 . 研究組織

(1)研究代表者

加藤 幸夫 (KATO Yukio)
広島大学・医歯薬保健学研究院・研究員
研究者番号：10112062

(2)研究分担者

能城 光秀 (NOSHIRO Mitsuhide)
広島大学・医歯薬保健学研究院・准教授
研究者番号：00144858

河本 健 (KAWAMOTO Takeshi)
広島大学・医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号：50224861

藤本 勝巳 (FUJIMOTO Katsumi)
広島大学・医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号：40294566