

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300331

研究課題名(和文)競合的がん制御場の遺伝的基盤

研究課題名(英文)Dissecting genetic basis for competitive regulation of tumorigenesis

研究代表者

井垣 達史 (IGAKI, Tatsushi)

京都大学・生命科学研究科・教授

研究者番号：00467648

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円

研究成果の概要(和文)： ショウジョウバエ上皮組織において、apico-basal極性が崩壊したがん原性の変異細胞は正常細胞に近接すると細胞競合の「loser」となり、組織から排除される。このようながん原性細胞がさらなる変異を獲得して細胞競合の「winner」に転じることが、がんの発生・悪性化に重要な役割を果たしていると考えられる。本研究では、このような競合的がん制御の「場」の分子実体の解明を目的とした遺伝学的/生化学的解析を行い、JNKシグナルによるWarts活性制御を介したloser-winnerスイッチ機構、およびこれに関わる細胞表面リガンド/受容体と神経軸索ガイダンスに関わる一連の遺伝子を同定した。

研究成果の概要(英文)： In *Drosophila* imaginal epithelium, clones of cells deficient for apico-basal polarity are actively eliminated from the tissue as “losers” of cell competition. During cancer development and progression, such loser cells would acquire further mutations that convert them from “losers” to “winners”. In this study, we found that JNK-mediated regulation of the Hippo pathway component Warts plays a important role in the loser-to-winner switching of the oncogenic mutant cells. Furthermore, we searched through a *Drosophila* genetic screen for genes involved in the loser-to-winner switching and identified a cell-surface ligand and its receptor, as well as a series of genes involved in neuronal axon guidance, as responsible genes for the competitive regulation of tumorigenesis.

研究分野：発生遺伝学、腫瘍学

キーワード：がん 細胞間コミュニケーション 細胞競合 ショウジョウバエ

1. 研究開始当初の背景

がんの発生・進行は、細胞が多段階的にがん原性の突然変異を蓄積することで“細胞自律的”に起こると考えられてきた。しかしながら、突然変異により生じた前がん細胞が組織内で増殖・拡大し、さらに浸潤・転移能を獲得していく過程において、周辺細胞との細胞間相互作用を介した“細胞非自律的”な作用が生じ、これががんの発生・進行を正や負に制御していることが近年分かってきた。例えば、がんの大部分を占める上皮由来がんでは、がん原性の上皮細胞が周辺の間質細胞や正常上皮細胞と相互作用することによりサイトカインや種々の増殖因子の発現を誘導し、増殖能や浸潤・転移能を亢進することが示されている (*Nat Rev Cancer*, 2008; *Nat Med*, 2011)。また、組織中にがんの多発“母地”が形成される「field cancerization (広域発がん)」と呼ばれる現象が様々ながんにおいて認められており、この現象においては突然変異の蓄積よりもむしろ細胞間の相互作用を介してがんの発生しやすい「場」が形成されると推察されている (*Cancer*, 1953; *Cancer Cell Int*, 2007)。一方、前がん細胞を取り巻く周辺細胞が、がんの発生・進行に対して抑制的に働く例も知られている。例えば、がん遺伝子 *Ras* により形質転換したラット胎仔線維芽細胞は、正常細胞に囲まれるとその生存能を低下させる (*Science*, 1983)。また、*Ras* や *Src* などのがん遺伝子を活性化した上皮細胞株は、正常細胞に囲まれると単層上皮シートからはじき出される (*Nat Cell Biol*, 2009; *J Cell Sci*, 2010)。さらに、ショウジョウバエの上皮組織において、apico-basal 極性が崩壊したがん原性の変異細胞は、その周囲を正常細胞に囲まれると細胞死を起こして組織から排除される (*Science*, 2003; *EMBO J*, 2003)。このように、前がん細胞とそれを取り巻く正常細胞との相互作用の「場」は、がんの発生・進行を正や負に制御する重要な因子であると考えられる。実際に、多くのヒトのがん組織は均一の遺伝的背景をもち、ポリクローナルな起源をもつ細胞集団から構成されていることも分かかってきており (*Science*, 1996; *Cancer Res*, 1997; *Clin Exp Met*, 2008)、この事実は、がんの発生・進行過程において異なる体細胞突然変異をもった細胞間の相互作用が存在することを示している。このような、細胞間相互作用を介したがん制御の「場」の性質を規定する因子として、「細胞競合」と呼ばれる現象が最近注目されつつある。

細胞競合とは、多細胞生物を構成する同種の細胞間において、相対的に適応度の高い細胞が選択され低い細胞が排除されるという、細胞の「適者選択」システムである。この現象は、1975年に Morata らによって

ショウジョウバエ上皮で発見された。すなわち、個体の形成・機能に見かけ上の異常をもたらさない変異細胞を実験的に野生型細胞と混在させると、変異細胞のみが競合的に排除され、野生型細胞のみからなる個体が形成された。重要なことに、単独で集団を形成すれば生き延びられる細胞でも、より適応度の高い細胞に出会うと積極的に排除され、また、周りの細胞との相対的な関係に依存して、ある環境で競合の敗者 (loser) となる細胞は別の環境では勝者 (winner) となりうる。すなわち細胞競合は、「ある細胞の運命がその近接細胞との質の差によって決定される」という新たな生命原理の存在を提示している。

Morata らによる細胞競合の発見以来、その分子機構や生理的意義は長らく不明であったが、ショウジョウバエ遺伝的モザイク法が確立された 2000 年代によりその研究が進展し始めた。ここ数年の研究により、細胞競合は正常発生過程におけるロバストな組織構築制御をはじめ、ニッチにおける優良幹細胞の選別、組織に生じた前がん細胞の排除、さらにはがん細胞集団が正常細胞を駆逐しつつ組織内を拡大する“スーパーコンペティション”現象など、ショウジョウバエから哺乳類に至るまで多様な生命現象に関わることが示されつつある (reviewed in *Science*, 2009; *Curr Biol*, 2011)。さらに注目すべきことに、細胞競合の制御因子として見いだされてきた分子群のほとんどが、がんの重要な制御因子でもあることが分かってきた。例えば、がん遺伝子 *Myc* の発現量 (*Cell*, 2004a, 2004b) や、がんシグナル経路である *Wnt/Wg* 経路のシグナル強度 (*Dev Cell*, 2011)、さらにはがん抑制経路である *Hippo* 経路のシグナル強度 (*Genetics*, 2007; *Dev Cell*, 2010; *PLoS Genet*, 2010) の相対的な差異が、ショウジョウバエ上皮において細胞競合を誘起し、“スーパーコンペティション”を引き起こすことが示されている。

一方、研究代表者らは、ショウジョウバエ上皮において、がん抑制遺伝子 *scribble* (*scrib*) や *discs large* の変異により極性が崩壊した細胞が細胞競合の loser となって組織から排除される現象を発見し、そのメカニズムを明らかにした (*Curr Biol*, 2006; *Dev Cell*, 2009; *Dev Cell*, 2011; *Methods Enzymol*, 2012)。また研究代表者らは、これら極性崩壊細胞が占有する「場」において、腫瘍壊死因子 (TNF) を遺伝的に欠損させると“loser-winner スイッチ現象”が起こり、loser となるべき極性崩壊細胞が winner に転換して *Hippo* 経路を介して周りの正常細胞を駆逐することを見いだした。さらに最近、ショウジョウバエ上皮においてがん遺伝子 *Src* を活性化した細胞が細胞競合の

winner となり、同様に Hippo 経路を介して周りの正常細胞を駆逐する現象を発見した。以上のように、細胞競合は種々のがん関連遺伝子の活性異常により引き起こされる“スーパーコンペティション”や“loser-winner スイッチ現象”を駆動することでがん制御の「場」を形成し、その活性・性質を規定していると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、細胞競合により駆動されるがん制御の微小環境を「競合的がん制御場」と定義し、がんの発生・進行に重要な役割を果たすと考えられるこの「場」を形成・制御する遺伝的基盤の解明を目指す。具体的には、ショウジョウバエ上皮をモデル系として用い、極性崩壊細胞が引き起こす細胞競合現象を正や負に制御する分子群を遺伝学的に同定・解析し、「loser となるべき前がん細胞が細胞競合による排除を回避して winner に転換する“loser-winner スイッチ現象”」の分子機構を明らかにすることで、「競合的がん制御場」の遺伝的基盤の理解を目指す。

3. 研究の方法

ショウジョウバエ成虫原基の上皮組織において、apico-basal 極性が崩壊した変異細胞は正常細胞に近接すると細胞死を起こして組織から排除される。ここで、組織全体が極性崩壊細胞からなる場合にはこれらの変異細胞は細胞死を起こすことなく、むしろ過剰に増殖することから、この細胞排除現象は極性崩壊細胞と正常細胞の細胞競合によって引き起こされていると考えられる (Cell, 1991; Dev Biol, 1995; Science, 2003; EMBO J, 2003; Dev Cell, 2009)。研究代表者はこれまでに、この競合の loser となる極性崩壊細胞が TNF-JNK (c-Jun N-terminal kinase) 経路の活性化を介して細胞死を促進すること、また、winner となる周辺の正常細胞が細胞死を起こさない程度に TNF-JNK 経路を活性化することで貪食能を亢進し、近接する loser にエントーシス様の細胞死を誘導することを明らかにしてきた (Igaki et al., Curr Biol, 2006; Igaki et al., Dev Cell, 2009; Ohsawa et al., Dev Cell, 2011)。ここで興味深いことに、loser となるべき極性崩壊細胞が占有する「場」(組織全体)において Eiger (ショウジョウバエ TNF ホモログ) 遺伝子を遺伝的に欠損させると、極性崩壊細胞は loser として排除されることを回避するだけでなく高い増殖能を獲得して winner に転換し、周辺の正常細胞を駆逐しながら組織内を拡大する (Igaki et al., Dev Cell, 2009; Ohsawa et al., Dev Cell,

2011)。このような“loser-winner スイッチ現象”は、極性崩壊細胞において細胞死を阻害、あるいは Myc や Src などのがん遺伝子や細胞周期関連遺伝子により強制的に細胞増殖能を促進しても引き起こされない (Science, 2003; EMBO J, 2003)。すなわち、Eiger/TNF 遺伝子の不活性化という「場」の環境変化が、極性崩壊細胞と正常細胞の競合関係に特異的に影響を及ぼし、このスイッチ現象を誘起すると考えられる。本研究では、Eiger/TNF 遺伝子の欠損により極性崩壊細胞が loser から winner に転換するモデル系を用いて、この機構を極性崩壊細胞内の Hippo 経路制御に着目して解析を進める。一方、これと並行してショウジョウバエ染色体欠失系統ライブラリーを用いた遺伝学的スクリーニングを実施し、極性崩壊細胞と正常細胞の競合の「場」の環境を規定する因子を単離・同定し、“loser-winner スイッチ現象”を誘起する「場」の成立機構を明らかにする。以下に具体的な研究計画を記す。

上述したように、Eiger/TNF 遺伝子を欠損した「場」において、極性崩壊細胞は Hippo 経路の抑制を介して loser から winner へと転換する。Hippo 経路は進化的に保存されたタンパク質リン酸化カスケードであり、Ser/Thr キナーゼ Warts が転写コアクチベーター Yorkie をリン酸化して不活性化することで細胞増殖・生存を負に制御している。また、Warts は同じく Ser/Thr キナーゼである Hippo によるリン酸化を受けて活性化される。これまでの研究により、Hippo 経路のシグナル強度が低い細胞 (つまり Yorkie の活性が高い細胞) は細胞競合の winner となり、周辺細胞を駆逐することが示されている (Genetics, 2007; Dev Cell, 2010; PLoS Genet, 2010)。研究代表者らの予備的実験により、Eiger/TNF 遺伝子を欠損した「場」においては、極性崩壊細胞内で Hippo シグナル強度が低下し、これにより変異細胞が loser から winner へと転換すると考えられた。また、Hippo 経路の各コンポーネントを強制的に活性化してその遺伝学的相互作用を解析した結果、この loser-winner スイッチ現象は Warts もしくは Yorkie のレベルで引き起こされることが分かった。研究代表者らはこれまでに、Eiger/TNF シグナルの作用は下流コンポーネントである JNK の活性化を介して発現することを明らかにしている (Igaki et al., EMBO J, 2002)。したがってこのスイッチ現象は、JNK による Warts もしくは Yorkie のリン酸化により制御されている可能性が考えられた。実際に、Warts および Yorkie タンパク質はいずれも JNK によるリン酸化コンセンサス配列を複数有している。また、Yorkie は Warts 以外の未知のキナーゼによりその活性が制御されるというデータも示

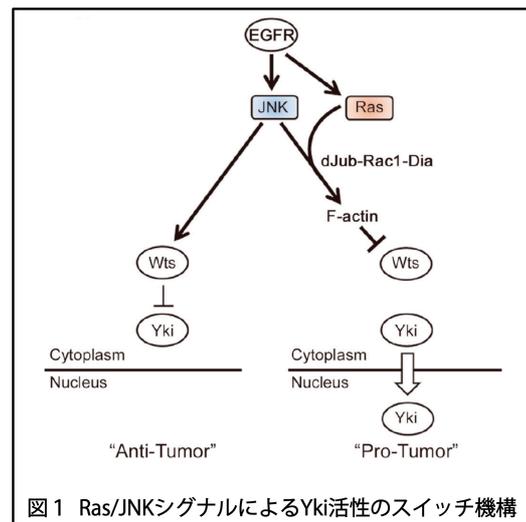
されている (*Oncogene*, 2009)。そこで本研究では、まず *Warts* および *Yorkie* の一連の変異タンパク質を作製し、ショウジョウバエ S2 細胞と成虫原基を用いた生化学的解析、およびトランスジェニックフライを用いた遺伝学的解析を行い、JNK による Hippo 経路の制御機構を解析する。

一方、“loser-winner スイッチ現象”を誘起する「場」を規定する因子の遺伝学的スクリーニングを並行して行う。本スクリーニングでは、ショウジョウバエ全ゲノムの 80%以上をカバーする染色体欠失系統 (約 1,500 系統) を用いて、極性崩壊細胞と正常細胞の競合の「場」に一連の染色体欠失変異を導入し、この競合を正や負に制御する因子を探索する。具体的には、遺伝的モザイク法を利用して、極性遺伝子 *scrib* の変異により極性が崩壊した体細胞クローン (GFP で標識) を成虫原基にモザイク状に誘導した上で、成虫原基全体に染色体欠失変異をヘテロに導入し、細胞競合による極性崩壊細胞の排除に異常をきたす (排除が抑制あるいは促進される) 変異系統 (ドミナントモディファイヤー) をスクリーニングする。本研究の準備段階において、*eiger* 変異を組織全体にヘテロに導入することでこの細胞排除が顕著に抑制されることを確認しており、本スクリーニングが有効に機能することがすでに実証されている。そこで、まず本スクリーニングを実施するための一連のテスター系統を作製 (遺伝的モザイク法を適用するための組換え酵素認識配列 FRT を 1,500 系統の染色体欠失系統に導入する) した後、ドミナントモディファイヤースクリーニングを開始する。スクリーニングにより多数得られると予想される染色体欠失領域について、一連の *small deficiency* 系統を利用して責任遺伝子領域を狭め、最終的には既存の突然変異系統や RNAi 系統、さらには CRISPR/Cas9 による候補遺伝子の変異系統作出により、責任遺伝子群を同定する。責任遺伝子群の同定後は、それらの遺伝子産物の細胞競合における役割と分子機序を遺伝学的に解析することで、「競合的がん制御場」の遺伝的基盤の解明を目指す。

4. 研究成果

ショウジョウバエ成虫原基の上皮組織において、apico-basal 極性が崩壊した変異細胞は正常細胞に近接すると細胞競合の loser となって組織から排除される。このとき、loser となるべき極性崩壊細胞が占有する「場」(組織全体)において *Eiger* 遺伝子を遺伝的に欠損させると、極性崩壊細胞は winner に転換し、周辺の正常細胞を駆逐しながら組織内を拡大する。本研究ではまず、

winner に転換した極性崩壊細胞内の Hippo 経路制御に着目した。すなわち、*Eiger* 欠損により winner となった極性崩壊細胞は、Hippo 経路の下流標的転写共役因子である *Yki* の活性上昇に伴った細胞増殖の亢進を引き起こす。この *Yki* 活性の loser-winner スイッチ機構の遺伝学的解析を行った結果、*Yki* を抑制するキナーゼ *Warts* が *Eiger*-JNK シグナルによって活性化されることを見いだした。具体的には、通常 Hippo 経路の構成因子 (*hippo*, *salvador*, *yki*) の変異細胞クローンは細胞競合の winner となって過剰に増殖するが、それらのクローン内で *Eiger*-JNK シグナルを活性化させると増殖能が強く抑制され、逆に loser として組織から排除された。ところが、*warts* 変異細胞クローン内で *Eiger*-JNK シグナルを活性化させても、この loser-winner スイッチは起こらないことがわかった。遺伝学的および生化学的解析を進めた結果、*Eiger*-JNK シグナルによる loser-winner スイッチは、JNK による *Warts* の活性の上昇を介した *Yki* 活性の抑制により引き起こされていることがわかった。さらに、Ras シグナル活性が上昇した細胞内では、JNK シグナルは細胞内 F-actin の蓄積を誘導することで *Yki* 活性をむしろ亢進させ、細胞増殖を促進することがわかった。以上の解析により、極性崩壊細胞において JNK シグナルは *Yki* 活性を抑制することで loser としての排除を促進する一方で、Ras シグナルが上昇した状況下では JNK シグナルは細胞内 F-actin の蓄積を介して *Yki* 活性を促進し、極性崩壊細胞を winner に転じさせることが明らかとなった (図 1 ; Enomoto *et al.*, *Dev Biol*, in press)。



一方、本研究では loser-winner スイッチ現象を誘起する「場」を規定する因子の遺伝学的スクリーニングも並行して進めた。本スクリーニングでは、極性崩壊細胞と正常細胞の競合の「場」にランダムな染色体欠失変異を導入し、これにより競合現象が

正や負に制御される系を探索した。その結果、まず染色体欠失領域の広い一連の染色体欠失ライブラリーを用いた一次スクリーニングにより、極性崩壊細胞の排除が抑制される染色体欠失系統（サプレッサー系統）を10系統単離することに成功した。これらの染色体欠失領域にオーバーラップする small deficiency 系統を用いてさらなるスクリーニングを進めた後、既存の突然変異系統を用いたスクリーニングを行った結果、5染色体領域のサプレッサーについて責任遺伝子を同定することに成功した。このうち1染色体領域については、当研究室で推進していた他の研究で同時に見いだしつつあった細胞表面リガンド/受容体タンパク質シグナルに関わる遺伝子であることが判明した。また、その他の染色体領域において、サプレッサー責任遺伝子として神経軸索ガイダンスに関わる Slit および Robo を同定した。さらに、Slit-Robo シグナルの下流因子も細胞競合のサプレッサー遺伝子として同定された。今後、このシグナルの細胞競合における役割と分子機序を明らかにすることで、極性崩壊細胞が引き起こす細胞競合の分子基盤とそれが制御における役割についての新たな知見が得られると期待される。

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6件)

1. Enomoto M, Kizawa D, Ohsawa S, Igaki T: JNK signaling is converted from anti- to pro-tumor pathway by Ras-mediated switch of Warts activity, *Developmental Biology*, 査読有、2015年、in press. 10.1016/j.ydbio.2015.05.001.
2. Takino K, Ohsawa S, Igaki T: Loss of Rab5 drives non-autonomous cell proliferation through TNF and Ras signaling in *Drosophila*, *Developmental Biology*, 395巻、査読有、2014年、pp19-28. 10.1016/j.ydbio.2014.09.003.
3. Igaki T, Miura M: The *Drosophila* TNF ortholog Eiger: Emerging physiological roles and evolution of the TNF system, *Semin Immunol*, 26巻、査読有、2014年、pp267-74. 10.1016/j.semim.2014.05.003.
4. Enomoto M and Igaki T: Src controls tumorigenesis via JNK-dependent regulation of the Hippo pathway in *Drosophila*, *EMBO Reports*, 14巻、査読有、2013年、pp65-72. 10.1038/embor.2012.185.

5. 大澤志津江、井垣達吏: 細胞競合-状況依存的な細胞死と代償性増殖、*医学のあゆみ*、査読無し、246巻、2013年、pp426-431
6. 大澤志津江、井垣達吏: 細胞競合が駆動する上皮の内在性癌抑制、*実験医学*、査読無し、29巻、2011年、pp1374-1380.

[学会発表] (計24件)

1. 井垣達吏: 細胞競合による上皮の恒常性維持機構、第84回日本寄生虫学会大会、2015年3月21日、東京
2. Igaki T, Yamamoto M, Kunimasa K, Ohsawa S: Identification of the ligand-receptor system that governs tumor-suppressive cell competition, 56th *Drosophila Research Conference*, 2015年3月4日~8日、シカゴ (イリノイ、アメリカ)
3. Ohsawa S, Kunimasa K, Igaki T: Cell competition that regulates epithelial homeostasis in *Drosophila*, MBI-Japan Joint Symposium on Mechanobiology of Development and Multicellular Dynamics, 2014年12月4日、シンガポール
4. 井垣達吏: 上皮細胞競合を駆動する細胞認識機構の遺伝学的解析、第37回日本分子生物学会年会、2014年11月27日、横浜 (神奈川)
5. 井垣達吏: 細胞競合における敗者の認識と細胞死誘導機構、第87回日本生化学会大会、2014年10月18日、京都
6. 井垣達吏: 上皮の極性崩壊が引き起こす細胞競合の分子基盤、千里ライフサイエンスセミナー、2014年7月28日、大阪
7. 井垣達吏: 細胞競合における細胞認識機構の遺伝学的解析、第23回 Cell Death 学会学術集会、2014年7月18日、東京
8. 大澤志津江、國政啓、井垣達吏: 上皮細胞競合を駆動する細胞認識機構の遺伝学的解析、第66回日本細胞生物学会大会、2014年6月11~13日、奈良
9. Enomoto M, Kizawa D, Igaki T: Tumor growth regulation by JNK-dependent switching of the Hippo pathway activity, 第11回日本ショウジョウバエ研究会、2014年6月4~6日、金沢 (石川)
10. 大澤志津江、國政啓、井垣達吏: Dissecting the mechanism of cell competition that regulates epithelial homeostasis in

- Drosophila、第 47 回日本発生生物学会大会、2014 年 5 月 29 日、名古屋（愛知）
11. 井垣達吏：細胞競合と協調によるがん制御、福井大学テニユアトラック制度シンポジウム、2014 年 3 月 10 日、福井
 12. 井垣達吏：細胞極性の崩壊が引き起こす細胞競合の遺伝学的解析、第 36 回日本分子生物学会年会、2013 年 12 月 5 日、神戸大学
 13. 井垣達吏：細胞競合による恒常性維持とがん制御、大阪大学タンパク質研究所セミナー「細胞が集団になって初めて発現する機能」、2013 年 11 月 28 日、大阪
 14. 井垣達吏：細胞の競合と協調によるがん制御、第 10 回日本病理学会カンファレンス、2013 年 8 月 2 日、神戸大学
 15. 井垣達吏：細胞競合による上皮の異常細胞排除機構、第 22 回日本 Cell Death 学会学術集会、2013 年 7 月 20 日、京都
 16. Tatsushi Igaki: Elimination of polarity-deficient cells by cell competition、第 65 回日本細胞生物学会大会、2013 年 6 月 20 日、名古屋（愛知）
 17. 井垣達吏：細胞間コミュニケーションを介した腫瘍悪性化の遺伝的基盤、第 60 回日本生化学会近畿支部例会、2013 年 5 月 18 日、大阪
 18. 井垣達吏：細胞競合によるがん制御、第 118 回日本解剖学会総会全国学術集会、2013 年 3 月 30 日、かがわ国際会議場（高松）
 19. 井垣達吏：細胞間コミュニケーションを介した腫瘍悪性化の遺伝的基盤、平成 24 年度文部科学省新学術領域研究がん研究分野の特性を踏まえた支援活動公開シンポジウム、2013 年 1 月 30 日、学術総合センター一橋記念堂（東京）
 20. Tatsushi Igaki: 細胞極性の崩壊が引き起こす細胞競合の遺伝学的解析、第 35 回日本分子生物学会年会、2012 年 12 月 12 日、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡（福岡）
 21. Tatsushi Igaki: Developmental elimination of unwanted neighbors by cell competition、Asia-Pacific Developmental Biology Conference、2012 年 10 月 13 日、慈恵医大（東京）
 22. 井垣達吏：Tumor growth regulation by cell competition、第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19 日、ロイトン札幌（札幌）
 23. Tatsushi Igaki: Dissecting cell competition through “non-cell autonomous” genetic screen in *Drosophila*、Cold-blooded Cancer、2012 年 9 月 2 日～4 日、スコットランド（グラスゴー）
 24. 井垣達吏：Elimination of unwanted neighbors by cell competition、第 45 回日本発生生物学会・第 64 回日本細胞生物学会合同大会、2012 年 5 月 31 日、神戸ポートアイランド（神戸）
- [図書]（計 1 件）
1. Kunimasa K, Ohsawa S, Igaki T: Cell competition: the struggle for existence in multicellular communities、New Principles in Developmental Processes、2013 年、Springer, pp27-40
- [産業財産権]
- 出願状況（計 0 件）
 - 取得状況（計 0 件）
- [その他]
- ホームページ等
研究室 HP：
<http://www.lif.kyoto-u.ac.jp/labs/genetics/>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
井垣達吏 (IGAKI, TATSUSHI)
京都大学・大学院生命科学研究所・教授
研究者番号：00467648