

平成 22 年 5 月 10 日現在

研究種目：特定領域研究（計画研究）

研究期間：2005～2009

課題番号：17013071

研究課題名（和文） 細胞核因子の修飾・制御異常による発がん機構

研究課題名（英文） Cancer development induced by deregulation of nuclear factors

研究代表者

中尾 光善（NAKAO MITSUYOSHI）

熊本大学・発生医学研究所・教授

研究者番号：00217663

研究成果の概要（和文）：

細胞核因子の修飾・制御を検討することで、発がん細胞と細胞脱制御の分子機構を解析した。メチル化 DNA 結合タンパク質 MBD1 とその相互作用因子 MCAF1 による転写調節、CTCF 依存性クロマチンインスレーターによる境界形成、HMGA タンパク質による細胞増殖と分化、核内タンパク質の SUMO 修飾、細胞核内構造、などの異常が発がん機構と悪性化に関わることを明らかにした。これらの知見は、癌診断と治療に大いに貢献すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

This study focused on investigating the molecular basis of epigenetic cell deregulation in cancer, through analyzing the abnormalities of nuclear factors including methylated DNA binding protein MBD1 and its associated factor MCAF1, CTCF-mediated chromatin insulator, HMGA proteins, SUMOylation of nuclear proteins, and nuclear substructure. These findings strongly contribute to promoting cancer diagnosis and therapy.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|------|------------|
| 2005年度 | 14,300,000 | 0 | 14,300,000 |
| 2006年度 | 14,300,000 | 0 | 14,300,000 |
| 2007年度 | 14,300,000 | 0 | 14,300,000 |
| 2008年度 | 14,300,000 | 0 | 14,300,000 |
| 2009年度 | 14,300,000 | 0 | 14,300,000 |
| 総計 | 71,500,000 | 0 | 71,500,000 |

研究分野：基礎医学・病態医化学

科研費の分科・細目：

キーワード：癌、DNA メチル化、クロマチン、細胞核

1. 研究開始当初の背景

(1) 発がんの過程では、ジェネティクスとエピジェネティクスの異常が蓄積している。前者は DNA 塩基配列の異常で、遺伝子変異や染

色体の構造異常などが含まれている。後者のエピジェネティクスには、DNA メチル化、クロマチン、ヒストン等のタンパク質の翻訳後

修飾が含まれており、癌細胞の多くで制御異常が認められている。これらはゲノム情報発現に重要な役割を果たしており、主に細胞核をその反応の場としている。発がんのメカニズムを解明することは、これからの癌医療の進歩において重要な研究に位置づけられる。

(2) DNA メチル化は、哺乳類ゲノムを生理的に修飾する唯一の機構であり、転写・複製・修復・組換えというゲノム機能に広く関与している。多くの癌細胞でゲノムワイドな低メチル化および癌抑制遺伝子のプロモーター領域の選択的な高メチル化が見られており、これらは、発がん過程に頻度の高い制御異常と考えられる。メチル化 DNA 結合タンパク質は DNA メチル化を特異的に認識して、遺伝子発現の抑制やクロマチン形成に働いており、DNA メチル化の意義を創出する本因子を中心に解析する。クロマチンは、ゲノム DNA と核タンパク質群から成る高次複合体を総称している。クロマチンの中でも、癌細胞で著しく変化するヘテロクロマチンの形成機構、癌細胞で発現レベルや局在が大きく変化するクロマチン因子に注目して、発がん関連性を明らかにする。

細胞増殖・分化や発がんに関わる転写因子や核タンパク質の多くがユビキチン様 SUMO による修飾で制御されていることが判明してきた。このタンパク質タグによる標的タンパク質の機能制御、分子間の相互作用と細胞内局在の変化を解析し、発がん関連性を検討する。癌細胞は、大小不整な核形態、ヘテロクロマチンの異常、核小体・傍核小体コンパートメントや PML ボディーの変化などの核構造異常を有しており、癌細胞の核構造異常（核異型）は細胞診断の病理学的な根拠になっている。分裂異常の結果で生じる染色体異常（異数性、倍数性）も、核構造異常に関わると推測されている。本研究では、核内因子、タンパク質修飾、細胞核構造の視点から発がん機構を明らかにすることを着想した。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、細胞核因子の修飾・制御の異常がどのように発がん機構に関わるのかを解析することで、発がん過程で細胞制御が変遷していく分子病態を明らかにし、発がんの本質的な実体を明確化することが目的である。本研究では、DNAメチル化関連因子、クロマチン関連因子、タンパク質の翻訳後修飾、細胞核構造、という4つの視点から細胞制御と発がん病態について探究した。

(2) 具体的には、DNA メチル化関連因子の

発がん関連性、クロマチン関連因子の発がん関連性、タンパク質の翻訳後修飾の発がん関連性、細胞核因子と核構造異常の分子病態の関連性、について解析した。よって、発がん機構における細胞核因子に関する新たなコンセプトを創出することを目指した。

3. 研究の方法

[1] メチル化DNA結合タンパク質MBD1および相互作用因子MCAF1の解析

メチル化DNA結合タンパク質MBD1はゲノムのメチル化を認識して、癌抑制遺伝子等の転写抑制やクロマチン形成、ゲノム安定性に寄与する。酵母2ハイブリッド法を用いて、MBD1と相互作用する分子の探索を行った。MBD1の転写抑制ドメインに相互作用するエピジェネティクス制御因子MCAF1がヒストンメチル化酵素SETDB1とともに、MBD1-MCAF1-SETDB1複合体を形成することを証明した。また、MCAF1は癌細胞で広く高発現することを見出し、Sp1と協働して、テロメラーゼ関連遺伝子の発現維持に関わる可能性について検討した。さらには、MBD1のCXXCドメインに相互作用する因子を酵母2ハイブリッド法で検索し、ポリコムタンパク質複合体に含まれるRing1bおよびhPc2がMBD1と結合することを明らかにした。(1)MBD1およびMCAF1の癌関連遺伝子に対する転写調節能、(2)細胞内免疫沈降法、リコンビナントタンパク質を用いた *in vitro* pull-downによる結合性、(3)癌関連遺伝子プロモーター上でのクロマチン免疫沈降法、(4)MBD1またはMCAF1のsiRNA ノックダウンによる遺伝子発現への影響、(5)MBD1またはMCAF1のsiRNA ノックダウンによるヘテロクロマチンへの効果、を解析した。

[2] クロマチン関連因子の解析

CTCF依存性クロマチンインスレーターの解析

核内のゲノムは多数のドメインに区画されることで、個々の遺伝子に固有の発現制御がなされている。ドメイン間の境界配列（インスレーター）はインスレーター結合タンパク質CTCFで認識されており、その生理機能と発がん関連性について解析した。CTCFに対する結合因子を酵母2ハイブリッド法で同定して、細胞内および *in vitro* の相互作用を証明した。CTCFと結合因子CHD8の核内局在、インスレーター機能、癌関連遺伝子の発現制御との関連性を検討した。さらには、ヒトゲノム上のCTCFの結合部位をChip-on-Chipで同定し、新しいCTCFの結合部位のインスレーター機能解析、癌関連遺伝子の発現制御との関連性などを検討した。

癌細胞で高発現するHMGAタンパク質の解

析

High Mobility Group A (HMGA)タンパク質は構造的クロマチン因子と呼ばれ、結合したDNAの彎曲(立体構造の変化)あるいは標的タンパク質への直接結合による機能制御に働いている。個体発生では、胎児期および幹細胞で高発現し、細胞分化とともに発現が消失するが、癌細胞では再発現する分子である。HMGA1、HMGA2の2種があり、ともに癌病態に関連すると考えられている。これらHMGAの相互作用因子の同定、HMGAの選択的なノックダウンによる癌細胞の増殖・分化への効果などを検討した。

[3] タンパク質のSUMO修飾およびSUMOリガーゼの解析

細胞の増殖・分化に関わる転写因子、クロマチン関連分子、ヒストン修飾酵素、核構造タンパク質がユビキチン様タンパク質SUMOで翻訳後修飾を受けることが知られてきた。ゲノムや遺伝子制御に関わるタンパク質のSUMO修飾の有無およびその意義について検討した。RanBP2、PML、ポリコーム関連のhPc2等のSUMOリガーゼをノックダウンや過剰発現の条件下で、新たに構築した細胞内SUMO化解析法を用いて、SUMOリガーゼおよび被修飾タンパク質の細胞内局在について検討した。

[4] 細胞核および核内構造の解析

正常細胞および癌細胞株、ヒト生体試料(生命倫理・安全対策を講じた手術等試料)において、DNAメチル化システム、クロマチン関連分子、核構造タンパク質に対する特異抗体を用いて、ウエスタンブロットおよび免疫染色法で発現と細胞内局在を検討した。エピジェネティクス関連因子、核構造因子に対するsiRNAによる特異的なノックダウンで、培養細胞の核構造の変化、ヘテロクロマチンの配置などを検討した。

4. 研究成果

[1] メチル化DNA結合タンパク質MBD1および相互作用因子MCAF1の発がん関連性

メチル化DNA結合タンパク質MBD1は、遺伝子の転写抑制、ヘテロクロマチン形成、ゲノム安定性に関わっている。その転写抑制ドメインに結合するMCAF1が、メチル化酵素SETDB1とともに、ヒストンH3の9番目リジン(H3K9)のトリメチル化を行うこと、メチル化DNA領域でMBD1-MCAF1-SETDB1複合体がHP1タンパク質によるヘテロクロマチン形成を促進することを報告した。この機構が、メチル化された癌抑制遺伝子p16、p53BP2などの転写抑制に関わっていた。一方、DNAメチル化のないゲノム領域においては、MCAF1は転写因子Sp1とともに標的遺伝子の発現を活性化する機能があること

を見出し、テロメラーゼ関連遺伝子の発現維持に関わることを見出した(図1, 図2)。

さらに、MBD1がMCAF1をリクルートする機構について、細胞核内でMBD1のSUMO化がMCAF1との結合性を強めることを報告した。MCAF1はSUMO分子に選択的に結合するSUMO結合モチーフを有することも判明した。さらに、ヒストンH3の27番目リジンのメチル化に結合するポリコーム複合体PRC1(Ring1bとhPc2を含む)とMBD1が協働することを見出し、DNAメチル化とポリコーム複合体が癌細胞のHoxA遺伝子群の発現異常、ヘテロクロマチン形成に関わる分子機構を明らかにした。

[2] クロマチン関連因子の発がん関連性

CTCF依存性クロマチンインスレーターの発がん関連性

ゲノム上のドメイン間の境界配列(インスレーター)は、インスレーター結合タンパク質CTCFで認識されている(図3)。CTCFがクロマチンリモデリング因子CHD8と協働して、インスレーター機能(とくにエンハンサー遮断効果)を果たすことを報告した。CTCF-CHD8複合体が、癌細胞でインプリンティング喪失現象が見られるH19-IGF2遺伝子領域の発現制御、BRCA1およびc-mycの癌関連遺伝子の発現制御に関わることを明らかにした。この結果は、ヒトを含む哺乳類細胞のクロマチンインスレーターの分子機構を解明する契機として高い評価を受けた。さらには、数種類のヒト培養細胞を用いて、全ゲノム上のCTCFとコヒーシンの結合部位をChip-on-Chipで同定し、発がんに関連する遺伝子やゲノム領域におけるCTCF結合部位のインスレーター機能、アポリポタンパク質遺伝子クラスターの発現制御について明らかにした。

HMGAタンパク質の発がん関連性

HMGAタンパク質は癌細胞で高発現するが、腫瘍学的な意義には不明な点が多い。酵母2ハイブリッド法を用いて、癌抑制タンパク質RBと相互作用することを示した。HMGAタンパク質は、内因性のRB阻害因子として考えられた。また、HMGA2タンパク質が膀胱癌で高発現することが知られており、ヒト膀胱癌細胞株を用いて、HMGA2が増殖分化に関与することについて明らかにした。HMGA1、HMGA2の選択的なsiRNAノックダウンを行ったところ、とりわけ、HMGA2ノックダウンによって、膀胱癌細胞の増殖低下、間葉-上皮転換(上皮-間葉転換の逆経路)を誘導することが判明した(図4)。また、HMGA1がWnt/ β -catenin/c-mycで発現誘導されて、胃癌細胞の増殖と腫瘍形成に関わることを明らかにした(図5)。

[3] タンパク質のSUMO修飾およびSUMOリガーゼの発がん関連性

マウスES細胞の未分化維持、消化管の発生と癌化に関わる転写因子Sox2が、SUMOによる修飾を受けること、SUMO化されたSox2は標的であるFgf4遺伝子プロモーター中のモチーフに結合できないことを報告した。また、細胞内タンパク質のSUMO修飾部位を同定する新しい方法（in situ SUMO化反応）を構築して、細胞内のSUMO E3リガーゼの局在や被修飾タンパク質の局在を明らかにした。化学的に穿孔したセミインタクト細胞にSUMO化酵素群、GFP-SUMO、ATPを加えて反応させて、内在性のE3リガーゼの存在する部位がGFP-SUMOで標識される実験系である。siRNAノックダウンと組み合わせると、SUMOリガーゼRanBP2が核膜孔複合体の形成、白血病に関連するPMLボディの形成に関わる知見を報告した（論文発表）。

[4] 細胞核および核内構造の異常の発がん関連性

エピジェネティクスに関わる種々のタンパク質の発現および核内局在を解析する過程で、MCAF1が癌細胞に特異的に過剰発現することを見出した。ヒト生体試料（生命倫理・安全対策を講じた手術等試料）を用いて検討したところ、子宮頸癌、胃癌、肺癌、乳癌など広範囲の癌組織で高い発現を認めることから、広域腫瘍マーカーの候補因子に位置づけた。MBD1の特異的なノックダウンでヘテロクロマチンのH3K9のトリメチル化が消失すること、hPc2の特異的なノックダウンでポリコムボディが消失すること、前述のようにRanBP2の特異的なノックダウンでPMLボディの形成が阻害されること、などを明らかにした（雑誌論文）。さらに、細胞核構造のイメージングにおいて、形態計測について開発した（産業財産権）。

ヒト癌の70%以上におけるMCAF1の高発現(広域腫瘍マーカー)

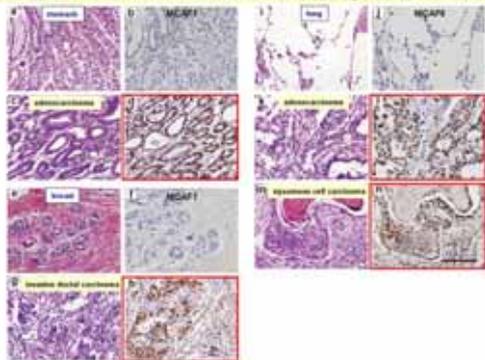


図 1

癌で高発現するMCAF1によるエピジェネティックな制御異常

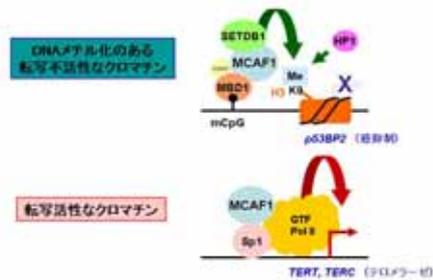


図 2

DNAメチル化はクロマチン境界を制御する

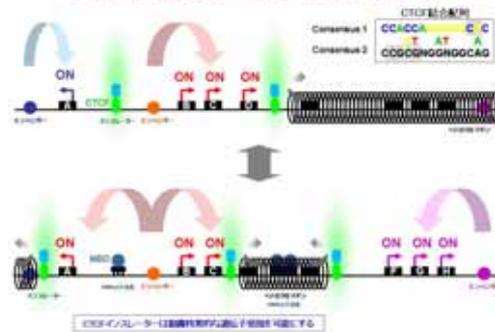


図 3

HMGA2は肺癌細胞のRAS依存性EMTの維持に関わる

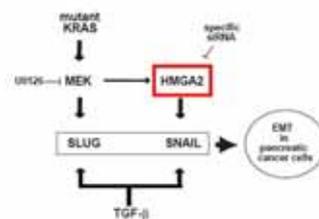


図 4

胃癌におけるWnt/β-cateninを介するHMGA1の発現と腫瘍形成

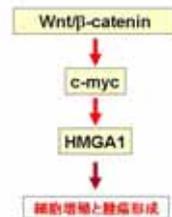


図 5

5 . 主な発表論文等

(研究代表者に下線 ; 主要な発表を抜粋)

【 雑誌論文 】 (計 2 7 件)

- 1) N. Sasai, M. Nakao, and P-A. Defossez. Sequence-specific recognition of methylated DNA by human zinc-finger proteins. *Nucleic Acids Res.* 査読有。 (in press)
- 2) S. Akaboshi, S. Watanabe, Y. Hino, Y. Sekita, K. Araki, K. Yamamura, M. Oshima, T. Ito, H. Baba, and M. Nakao. HMGA1 is induced by Wnt/ β -catenin pathway and maintains cell proliferation in gastric cancer. *Am. J. Pathol.* 査読有。 175: 1675-1685, 2009.
- 3) S. Tei, N. Saitoh, T. Funahara, S. Iida, Y. Nakatsu, Y. Kinoshita, K. Kinoshita, H. Saya, and M. Nakao. Simian virus 40 large T antigen targets the microtubule-stabilizing protein TACC2. *J. Cell Sci.* 査読有。 122: 3190-3198, 2009.
- 4) T. Mishiro, K. Ishihara, S. Hino, S. Tsutsumi, H. Aburatani, K. Shirahige, Y. Kinoshita, and M. Nakao. Architectural roles of multiple chromatin insulators at the human apolipoprotein gene cluster. *EMBO J.* 査読有。 28: 1234-1245, 2009.
- 5) S. Watanabe, Y. Ueda, S. Akaboshi, Y. Hino, Y. Sekita, and M. Nakao. HMGA2 maintains oncogenic RAS-induced epithelial mesenchymal transition in human pancreatic cancer cells. *Am. J. Pathol.*, 査読有。 174: 854-868, 2009.
- 6) L. Liu, K. Ishihara, T. Ichimura, N. Fujita, S. Hino, S. Tomita, S. Watanabe, N. Saitoh, T. Ito, and M. Nakao. MCAF1/AM is involved in Spl-mediated maintenance of cancer-associated telomerase activity. *J. Biol. Chem.*, 査読有。 284: 5165-5174, 2009.
- 7) T. Aoto, N. Saitoh, Y. Sakamoto, S. Watanabe, and M. Nakao. Polycomb group protein-associated chromatin is reproduced in post-mitotic G1 phase and required for S phase progression. *J. Biol. Chem.*, 査読有。 283: 18905-18915, 2008.
- 8) K.S. Wendt, K. Yoshida, T. Itoh, M. Bando, B. Koch, E. Schirghuber, S. Tsutsumi, G. Nagae, K. Ishihara, T. Mishiro, K. Yahata, F. Imamoto, H. Aburatani, M. Nakao, N. Imamoto, K. Maeshima, K. Shirahige, and J.M. Peters. Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature*, 査読有。 451: 796-803, 2008.
- 9) Y. Ueda, S. Watanabe, S. Tei, N. Saitoh, J. Kuratsu and M. Nakao. The high mobility group protein HMGA1 inhibits retinoblastoma protein-mediated cellular G0 arrest. *Cancer Sci.*, 査読有。 98: 1893-1901, 2007.
- 10) Y. Sakamoto, S. Watanabe, T. Ichimura, M. Kawasuji, H. Koseki, H. Baba and M. Nakao. Overlapping roles of the methylated DNA binding protein MBD1 and polycomb group proteins in transcriptional repression of HoxA genes and heterochromatin foci formation. *J. Biol. Chem.*, 査読有。 282: 16391-16400, 2007.
- 11) S. Tsuruzoe, K. Ishihara, Yasuhiro Uchimura, S. Watanabe, Y. Sekita, T. Aoto, H. Saitoh, Y. Yuasa, H. Niwa, M. Kawasuji, H. Baba and M. Nakao. Inhibition of DNA binding of Sox2 by the SUMO conjugation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有。 351: 920-926, 2006.
- 12) N. Saitoh, Y. Uchimura, T. Tachibana, S. Sugahara, H. Saitoh and M. Nakao. *In situ* SUMOylation analysis reveals a modulatory role of RanBP2 in the nuclear rim and PML bodies. *Exp. Cell Res.*, 査読有。 312: 1418-1430, 2006.
- 13) T. Aoto, N. Saitoh, T. Ichimura, H. Niwa and M. Nakao. Nuclear and chromatin reorganization in the MHC-Oct3/4 locus at developmental phases of embryonic stem cell differentiation. *Dev. Biol.*, 査読有。 298: 345-367, 2006.
- 14) Y. Uchimura, T. Ichimura, J. Uwada, T. Tachibana, S. Sugahara, M. Nakao and H. Saitoh. Involvement of SUMO modification in MBD1- and MCAF1- mediated heterochromatin formation. *J. Biol. Chem.*, 査読有。 281: 23180-23190, 2006.
- 15) K. Ishihara, M. Oshimura and M. Nakao. CTCF-dependent chromatin insulator is linked to epigenetic remodeling. *Mol. Cell*, 査読有。 23: 733-742, 2006.
- 16) T. Ichimura, S. Watanabe, Y. Sakamoto, T. Aoto, N. Fujita and M. Nakao. Transcriptional repression and heterochromatin formation by MBD1 and MCAF/AM family proteins. *J. Biol. Chem.*, 査読有。 280: 13928-13935, 2005.

【 学会発表 】 (計 2 4 件)

- 1) 中尾光善. 癌のエピジェネティクスと細胞異型の分子基盤. 第 48 回日本臨床細胞学会秋期大会 (主題シンポジウム : がんの細胞形態を科学する - multi-disciplinary approach -) 平成 21 年 10 月 30 日、(JAL リゾート-ホーク福岡)
- 2) M. Nakao. Epigenetic regulation and deregulation in cancer. Northeastern Asian Symposium on Cancer Epigenetics. November 7, 2008 (Jeju, Korea)

- 3) 中尾光善. Active involvement of chromatin factors in cancer epigenome. 第 65 回日本癌学会総会 (International Session: Basic and clinical frontiers in epigenetics) 平成 20 年 10 月 29 日、(名古屋国際会議場)
- 4) M. Nakao, Epigenetic gene and cell regulation by chromatin factors, The 21th Naito Conference on Nuclear dynamics and RNA [I], June 27, 2008 (Yamanashi)
- 5) 中尾光善. 細胞異型の成立を探る：がんのエピジェネティクスと核内構造. 第 46 回日本臨床細胞学会秋期大会 (特別講演) 平成 19 年 12 月 1 日、仙台国際センター
- 6) 坂本快郎、渡邊すぎ子、市村隆也、古関明彦、馬場秀夫、中尾光善. 癌細胞の HOXA 遺伝子群の抑制とヘテロクロマチン形成における MBD1 とポリコームタンパク質群の協調的な役割. 第 66 回日本癌学会総会、平成 19 年 10 月 4 日、パシフィコ横浜
- 7) 中尾光善. エピジェネティクス制御因子の発がん関連性. 第 65 回日本癌学会総会 (シンポジウム：転写制御研究とがん治療への展開) 平成 18 年 9 月 29 日、パシフィコ横浜
- 8) 市村隆也、坂本快郎、劉立峰、渡邊すぎ子、中尾光善. 新しいエピジェネティクス制御因子 MCAF と腫瘍関連性. 第 64 回日本癌学会総会 (シンポジウム：エピジェネティクス研究の診断・治療への展開) 平成 17 年 9 月 15 日、ロイトン札幌
- 9) T. Ichimura, K. Ishihara, S. Watanabe, Y. Sakamoto, and M. Nakao. Molecular basis of epigenetic regulation in normal and cancer cells. Asia-Pacific Cancer Conference 2005, September 7, 2005 (Seoul, Korea)

【図書】(計 15 件)

- 1) 中尾光善. 東京医学社、エピジェネティクスと疾患、小児内科増刊号 (小児疾患診療のための病態生理 1、第 4 版)、30-35, 2008.
- 2) 中尾光善. 羊土社、エピジェネティクス、分子生物学イラストレイテッド改訂第 3 版 (田村隆明、山本雅編) 105-111, 2008 (分担).
- 3) 中尾光善. 羊土社、生命の原点に挑むエピジェネティクス医科学、実験医学増刊号 (エピジェネティクス医科学、中尾光善、塩田邦郎、牛島俊和、佐々木裕之 編)、24: 1038-1044, 2006.
- 4) 青戸隆博、中尾光善. 共立出版、エピジェネティクスと核リプログラミング、蛋白質核酸酵素増刊号 (細胞核の世界、米田悦啓、木村 宏、五十嵐和彦、中尾光善 編)、51: 2024-2026, 2006.

- 5) 齊藤典子、青戸隆博、中尾光善. 朝倉書店、核内構造と動態. 細胞核の分子生物学—クロマチン・染色体・核構造—(水野重樹 編) 132-154, 2005.

【産業財産権】

○出願状況 (計 4 件)

- 1) 名称：細胞核を構成する構造体の解析方法、及び細胞核の形態の解析方法
発明者：村瀬八重子、小林民代、天川玄太、中尾光善、齊藤典子、徳永和明
権利者：オリンパス株式会社、熊本大学
種類：特許権
番号：特願 2009-223587
出願年月日：2009 年 9 月 29 日
国内外の別：国内
- 2) 名称：Therapeutic agent for cancer
発明者：中尾光善、石原宏、劉立峰
権利者：熊本大学、リンク・ジェノミクス株式会社
種類：特許権
番号：特願 2008-311403
出願年月日：2008 年 12 月 5 日
国内外の別：国内
- 3) 名称：Diagnostic agent for tumor
発明者：中尾光善、市村隆也、伊藤隆明
権利者：Link Genomics, Inc.
種類：特許権
番号：06746055.0-1223-JP2006309223
出願年月日：2007 年 11 月 30 日
国内外の別：外国
- 4) 名称：腫瘍の診断剤
発明者：中尾光善、市村隆也、伊藤隆明
権利者：熊本大学
種類：特許権
番号：特願 2005-128990
出願年月日：2005 年 4 月 27 日
国内外の別：国内

【その他】

ホームページ

<http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 光善 (NAKAO MITSUYOSHI)
熊本大学・発生医学研究所・教授
研究者番号：00217663

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者