

平成23年 3月 31日現在

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2005 ～ 2009

課題番号：17100007

研究課題名（和文） 異種移植に関する基礎的研究

研究課題名（英文） A fundamental study on xenotransplantation

研究代表者

高尾 尊身 (TAKAO SONSHIN)

鹿児島大学・フロンティアサイエンス研究推進センター・教授

研究者番号：80171411

**研究成果の概要（和文）**：本研究では、体細胞クローン技術の開発により正常な発育と繁殖機能を示すクラウン系ミニブタクローン個体を初めて誕生させ、異種移植のドナーとなる遺伝子改変ミニブタ作製の新規技術の開発を推進している。ミニブタの内在性レトロウイルスに関しては、ヒトへの感染性は低く、抗エイズ薬 AZT の有効性を見出した。また、異種間の免疫反応への High Mobility Group Box-1 と CD4+CD25+制御性 T 細胞の関与を明らかにした。

**研究成果の概要（英文）**：In our study, the cloned Clawn miniature pigs with normal growth and breeding were firstly produced by the somatic cell nuclear transfer (SCNT) technique. Then, we are promoting new technical development for production of the miniature pig with gene manipulation as a donor of xenotransplantation. Concerning the porcine endogenous retrovirus (PERV) in the Clawn miniature pig, its infectiousness to human was low, and anti-AIDS drug AZT showed the efficacy in PERV. In addition, we clarified that high mobility group box-1 and CD4+CD25+ regulatory T cells are associated in xenogeneic immune responses.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	17,200,000	5,160,000	22,360,000
2006年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2007年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2008年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2009年度	13,200,000	3,960,000	17,160,000
総計	78,400,000	23,520,000	101,920,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：(1)異種移植 (2)クラウン系ミニブタ (3)クローンミニブタ (4) $\alpha$ -1,3-ガラクトース転移酵素 (5)ブタ内在性レトロウイルス (PERV) (6) HMGB-1 (7)制御性 T 細胞

### 1. 研究開始当初の背景

移植医療は急速な発展とともにドナーの臓器不足が問題となっている。医用ミニブタはこの臓器不足を解消する重要な医用資源として注目されている。すなわち、遺伝子工学

ならびに生体工学を応用することで医用ミニブタ由来の臓器や組織のヒトへの利用が可能とされる異種移植研究が、米国をはじめとするいくつかの国々で展開されている。ミニブタはこの臓器不足を解消する重要な医

用資源として注目され、米国ミズリー大学の Prather らは、NIH ミニブタを用いて遺伝子改変ミニブタ ( $\alpha$ GalT ノックアウトブタ) を世界に先駆けて作製した。次いで、ハーバード大学の Sachs らは、この  $\alpha$ GalT ノックアウトミニブタを用いた異種移植の動物実験を行い、ミニブタとヒト間の異種移植において超急性拒絶反応制御の可能性を示唆した。これらの結果から繁殖性の優れた  $\alpha$ GalT ノックアウトミニブタを作ることが異種移植研究分野での最優先課題と考えられている。異種移植の実現は、ドナーの臓器不足に対する一つの解決策は勿論、細胞移植や組織移植における十分な材料提供、移植適応の拡大など現在の移植医療の幾つかの課題の解決に期待されている。また、クラウン系ミニブタは医学応用のため鹿児島大学で独自に開発されたもので、成熟個体体重をはじめ解剖学的、生理学的特性が他のミニブタ種に比べよりヒトに近く、医用ミニブタとして優れた性質を有している。

## 2. 研究の目的

体細胞クローン技術の開発によるクラウン系クローンミニブタの作出、次いで  $\alpha$ GalT 遺伝子のノックアウトミニブタの作出を目指す。さらに、異種移植医療の実現に向けたミニブタ内在性レトロウイルスのヒトに対する安全性ならびに異種移植免疫反応に関する基礎研究を行う。

## 3. 研究の方法

(1) 研究組織: フロンティアサイエンス研究推進センター (以下、FSRC)、農学部、医歯学総合研究科が連携し、分担研究者ならびに大学院生、ポスドクで編成された研究グループによって分担研究を行う。

(2) 研究の分担: ①農学部: 体細胞クローン技術の開発、クローンミニブタ作出技術の確立、遺伝子改変ミニブタの作出 ②FSRC: gene targeting ドナー細胞の作成、内在性レトロウイルスの解析 ③医歯学総合研究科: 内在性レトロウイルスに対する抗ウイルス薬の検討開発、異種移植免疫反応機構の解明

## 4. 研究成果

### 1) クラウン系ミニブタ細胞の遺伝子改変

#### (1) targeting ベクターの作製

図 1. pCDNEGalT-9 KO ベクターの構築

$\alpha$ GalT 遺伝子を破壊するため EGFP レポーター遺伝子を配置した KO ベクター (targeting ベクター)

pCDNEGalT-9 を作成した (図 1)。

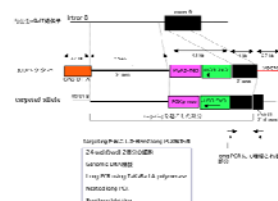
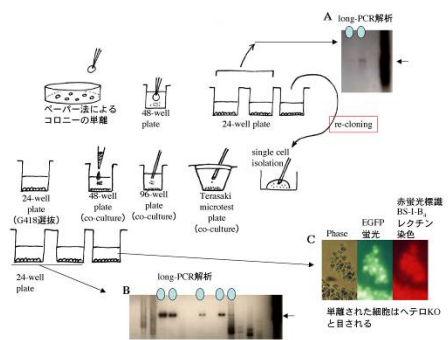


図 2. gene targeting 処置後の targeted PEF クローンの単離と解析



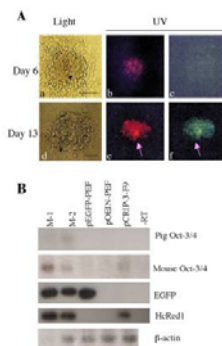
KO ベクター導入後、G418 選別によるコロニーの long PCR 解析を行い、targeted 陽性クローンを 5 個得た (図 2A: レーン上に丸を施したサンプル)。次いで、ヘテロ KO 細胞 1 個を培養し、targeted クローンを得た。再クローン処理で targeted allele を持つ均一な細胞集団を得た (図 2B: レーン上に丸を施したサンプル)。これら株は EGFP 蛍光を発し (図 2C: EGFP 蛍光写真参照)、BS-I-B4 イソレクチン染色では陽性 (図 2C: 赤蛍光標識 BS-I-B4 イソレクチン染色の写真参照) で、どのクローンも  $\alpha$ Gal エピトープを発現するいわゆるヘテロ KO 細胞と考えられた。

(2)  $\alpha$ GalT 遺伝子発現が完全に抑制されたホモ KO ミニブタ細胞の作製: KO ベクターを再度遺伝子導入されたヘテロ KO 細胞と saporin 毒素結合 BS-I-B4 イソレクチン (IB4-SAP) を培養すると、IB4-SAP は  $\alpha$ -Gal epitope 陽性細胞と結合し細胞内に取り込まれ、saporin 毒素がタンパク合成系を阻害し、IB4-SAP を取り込んだ細胞 ( $\alpha$ -Gal エピトープ陽性細胞) を殺すことで、IB4-SAP と結合しない  $\alpha$ -Gal エピトープ陰性のホモ KO 細胞のみが培地中で生存・増殖する。現在、ホモ KO 細胞の分子生物学的を行っている。

#### (3) ブタ iPS 細胞の作製

図 3. 細胞融合法によるブタ体細胞ゲノムの初期化誘導の試み

ブタ iPS 細胞作成のために、マウス ES 細胞と近似する F9 細胞とブタ体細胞 (PEF) とを細胞融合した。F9 細胞には蛍光遺伝子と puromycin 耐性遺伝子を導入したもの (pCRIP-3-F9)

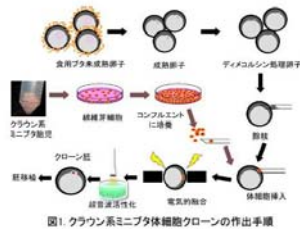


を用い、PEF には Oct-3/4 promoter-EGFP-neo を含む transgene pOEIN を導入されたもの (pOEIN-PEF) を用いた。pOEIN-PEF は G418

耐性である。pOEIN-PEF が未分化な状態で Oct-3/4 promoter が働いたため、その下流にある EGFP が発現し、細胞が緑蛍光を発する。pOEIN-PEF と pCRIP-3-F9 との間で細胞融合、G418/puromycin によるダブル選別を行い、得られたコロニーを検討した。細胞融合体の幾つかは、融合後 1 週間で ES 様のコロニーに変貌した (図 3A 内 a-c 参照)。融合後 2 週間では、明確な緑蛍光が見られ (図 3A 内 d-f 参照) ブタ由来の初期化因子 (Oct-3/4 等) の発現誘導が見られた (図 B 内 Pig Oct-3/4 のパネル参照)。以上から、ブタ細胞の初期化には、マウスの未分化細胞に含まれる初期化成分でも可能であることが判明した。

## 2) クローンミニブタ作出

ミニブタ体細胞クローン胚の作出手順を示した (右図)。



(1) 超音波活性化処理を用いて作出したミニブタクローン胚を発情同期化した

2 頭の産業雌ブタ卵管へ移植した結果、受胎ブタ 1 頭が妊娠満期まで至り、移植後 114 日に 2 頭の雄産仔が誕生した。1 頭 (体重 540g) の産仔は生存しており、順調に生育した (右写真)。産仔とドナー細胞の遺伝子型が 12 種類のマーカーすべてにおいて同一型を示し、クローンと判定された。



(2) 同様に受胎ミニブタ 1 頭が妊娠満期まで至り、移植後 114 日に 1 頭の生存雌産仔 (体重 300g) を得 (右写真上)、同様にクローンと判定された。クローン産仔は正常に発育、生後 8 ヶ月で人工授精により妊娠、生後 12 ヶ月で 4 頭の産仔を出産した (右写真下)。



## 3) α1,3-galactosyltransferase 遺伝子 KO クラウン系ミニブタ作製の検討

(1) 体細胞クローン胚の体外発生能: 3 つの EGFP 遺伝子付加 GTKO 細胞株をドナー細胞として用いたクローン胚の融合率、卵割率、胚盤胞形成率および胚盤胞細胞数に細胞株間で差はなかった。EGFP 蛍光はすべての胚盤胞で観察された (Fig. 1)。

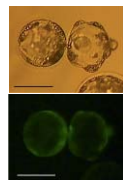
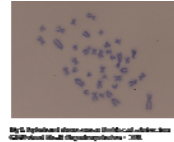


Fig. 1. Fluorescence of EGFP-transfected GTKO cells. The cells were transfected with EGFP and GTKO. The cells were cultured and the fluorescence was observed. Scale bar: 100 μm.

(2) 体内発生能と導入遺伝子動態: 胎仔の DNA を解析した結果、EGFP 遺伝子および GTKO

ベクター遺伝子の標的バンドが両胎仔に観察された。さらに、サザンブロット解析により GTKO ベクター DNA が両胎仔から検出された。胎仔細胞は正常な染色体数  $2n=38$  (Fig 2) を示した。



(3) LatA 処理が体内発生に及ぼす影響: 胚移植 21 日後の子宮内を観察した結果、24 ヶ所 (24/246; 9.8%) の着床箇所が見られ、5 頭 (5/246; 2%) の胎仔が得られた。24 ヶ所の着床箇所から得られた組織片や 5 頭の胎仔はすべて EGFP の蛍光発光が認められた。さらに、5 頭の胎仔 DNA をサザンブロット解析した結果、すべての胎仔に GTKO ベクター DNA が検出された。LatA 処理区において、胚移植 28 日後に超音波妊娠診断で 2 頭の子宮内に胎嚢が複数確認されたが、このうち 1 頭は胚移植後 29 日目に発情が回帰した。CB 処理区では、胚移植 35 日後の超音波妊娠診断の結果、3 頭中 1 頭に胎嚢が確認されたが、2 頭は胚移植後 32 日目および 42 日目にそれぞれ発情が回帰した。胎嚢が確認された受胎ミニブタ



Fig. 3. Ultrasound diagnosis of a gestational sac in the uterus of a piglet at 28 days after embryo transfer.

は妊娠中期 (移植 40 ~ 60 日) まで胎嚢または胎仔を確認できた (Fig. 3)。さらに、受胎した 3 頭は、妊娠末期まで発情回帰は観察されず、妊娠を継続した。しかし、胚移植 111 ~ 113 日後に 3 頭を安楽死させ、子宮内を観察した結果、摘出したすべての子宮内より EGFP の蛍光発光を有した遺残物が採取されたが (Fig. 4)、胎仔は観察できなかった。

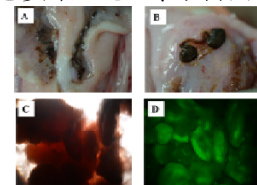


Fig. 4. The tissues excised from the uterus of transfected EGFP-GTKO SNT embryos at 111-113 days after embryo transfer. Photographs were taken under light (A, B, C) and under a light 'C' (D).

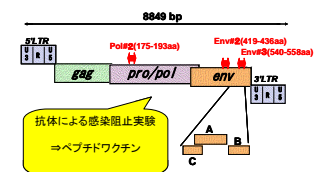
## 4) 内在性レトロウイルス (PERV) の解析

(1) PERV DNA を検出する Env, Gag, Pol gene 特異的 PCR primer と、Env gene を高感度に検出する nested-PCR 法/特異的 PCR primer 系を開発した。

(2) PERV の感染性: ミニブタ飼育従業員の血液検体の Genomic-PCR および RT-PCR では PERV-gag, pol, env は検出されなかった。通常のミニブタ飼育環境では PERV のヒトへの感染性は低いことが示された。

(3) PERV ワクチン開発の検討: PERV の pol および env タンパクペプチドに対する抗体を作成した (右図)。

### PERV 感染の制御—Env, Pol 抗体の作成





## 5) PERV の制御: 抗レトロウイルス剤の開発

(1) クラウン系ミニブタ由来の細胞に PERV の DNA を同定するとともに、そこからの mRNA および、細胞培養上清中にウイルス粒子の産生 (RT 活性) を確認した (下図)。

### 培養上清中のウイルス粒子の検出

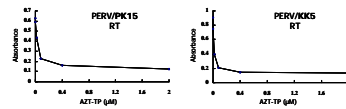
細胞	上清の濃縮倍率	RT 活性(OD)
PK15	6.1	1.015
KK5	44.4	1.281
DRK4*	38.9	1.144

\* KK5 とは異なるクラウン系ミニブタ由来の腎細胞 PERV 産生標準株である PK15 の培養上清からは、通常の RT 検出 ELISA 法にて検出できる十分な量のウイルス粒子が産生されているが、クラウン系ミニブタ由来の細胞からの産生される PERV はそれよりも 5 倍程度少ないことが分かった。

(2) クラウン系ミニブタ由来の PERV RT のアミノ酸配列は、実験室標準細胞株 PK-15 細胞より産生される PERV の RT とほぼ一致しており、特に活性中心のアミノ酸配列は良く保存されていた。

(3) 抗エイズ薬 AZT の活性型である AZT-TP は、PERV RT に対しても HIV-1 RT と同等かそれ以上の阻害効果を有していたが、d4T の活性型である d4T-TP の PERV RT に対する作用は HIV-1 RT に対する作用よりも劣っていた (上図)。

### HIV-1 RT 阻害薬の抗 PERV 効果

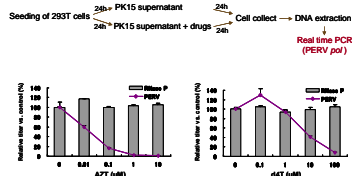


Inhibitor	HIV-1	PERV/PK15	PERV/KK5	PERV/DRK4
AZT-TP	0.054 ± 0.024	0.059 ± 0.018	0.019 ± 0.008	0.020 ± 0.007
d4T-TP	0.036 ± 0.006	0.454 ± 0.049	0.152 ± 0.051	0.174 ± 0.055

\* IC<sub>50</sub>: 50% inhibitory concentration (µM)

(4) AZT 非存在下では 293 T 細胞に PERV-provirus DNA の存在が認められ、ヒト細胞に対する PERV 感染が確認された。また、AZT 濃度依存性に PERV-provirus DNA の減少が見られ、AZT の PERV に対する有効性が認められた (上図)。

### Efficacy of AZT and d4T against proviral DNA synthesis in 293T cells infected with PERV

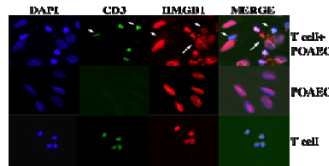
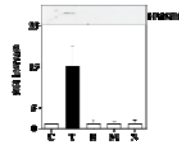


## 6) 異種移植間免疫反応に関する研究 I : 拒絶反応制御の新たな標的分子 HMGB1

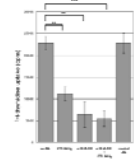
(1) ヒト白血球とブタ血管内皮細胞との共培養で、上清への HMGB1 の放出を認めた。

(2) T 細胞との共培養のみに特異的に HMGB1 の放出がみられ (右図)、T 細胞数依存的 (細胞数比; 0.5~2.0) に培養上清への HMGB1 の放出が惹起された。

(3) 共培養で、接着したヒト T 細胞、ブタ血管内皮細胞の両細胞から HMGB1 の放出が確認出来た (右図)。

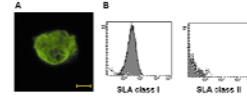


(4) 天然物質の梅エキス (10 µl/ml) は有為に T 細胞-ブタ血管内皮細胞の共培養による HMGB1 の放出を抑制した (右図)。

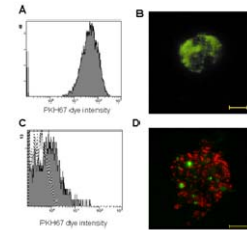


## 7) 異種移植間免疫反応に関する研究 II : CD4+CD25+制御性 T 細胞

(1) ブタ細胞は、抗サイトケラチン 5/8 モノクローナル抗体による免疫組織染色により、上皮細胞であることを確認し (下図 A)、フローサイトメトリーにより、SLA クラス I 陽性で、SLA クラス II 陰性であった (右図 B)。

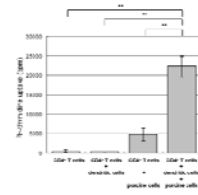


(2) 樹状細胞によるブタ細胞貪食の確認: ブタ細胞を蛍光色素 PKH67 で標識した後、フローサイトメトリーにて蛍光色素標識を確認し (右図 A)、細胞膜表面に局在していた (右図 B)。この標識ブタ細胞とヒト樹状細胞の培養後、ヒト樹状細胞を抗 HLA-ABC 抗体で染色し、フローサイトメトリーと (右図 C)、蛍光顕微鏡にて観察した。赤染のヒト樹状細胞の細胞質中に、ブタ細胞片 (緑色) が観察された (右図 D)。

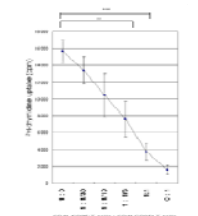


(3) ブタ細胞をパルスした樹状細胞による CD4+ T 細胞への刺激: CD4+ T 細胞とブタ細胞 (X 線照射) との共培養で、ブタ細胞からの直接刺激に比べて、樹状細胞を介した間接的な刺激は、4.57 倍も強く CD4+ T 細胞を増殖させた (右図)。

間接的な媒介を確認するために、HLA-DR 阻害抗体や、CD28 の情報伝達阻害 CTLA3-Ig キメラタンパク質を加えた結果、著明な増殖抑制を示した。



(4) CD4+CD25+ T 細胞による異種間免疫反応の抑制: CD4+ T 細胞を CD25+ と CD25- 細胞に分離し、右図に示される割合で混合してブタ細胞パルス樹状細胞と反応させると、高い T 細胞の増殖が観察されたが、CD4+CD25+ T 細胞を 1:30 の割合で混合すると、増殖の抑制が確認された。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者に下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Akasaka E, Yoshida M, Sato M. Enrichment of xenograft competent genetically modified pig cells using a targeted toxin, isolectin BS-I-B4 conjugate. Xenotransplantation 査読有 in press.
2. Nishimura T, Takao S. CD4+ CD25+ regulatory T cells suppressed the indirect xenogeneic immune response mediated by porcine epithelial cell pulsed dendritic cells. Xenotransplantation 査読有 17:313-323, 2010
3. Himaki T, Sato M, Takao S, Miyoshi K, Yoshida M. Effects of trichostatin A on in vitro development and transgene function in somatic cell nuclear transfer embryos derived from transgenic Clawn miniature pig cells. Anim Sci J. 査読有 81:558-563, 2010
4. Himaki T, Sato M, Takao S, Yoshida M. Latrunculin a dramatically improves the developmental capacity of nuclear transfer embryos derived from gene-modified clawn miniature pig cells. Cell Reprogram 査読有 12:127-131, 2010
5. Miyoshi K, Yoshida M, Sato M. Valproic acid enhances in vitro development and Oct-3/4 expression of miniature pig somatic cell nuclear transfer embryos. Cell Reprogram 査読有 12:67-74, 2010
6. Miyoshi K, Yoshida M, Sato M. Beneficial effects of reversine on in vitro development of miniature pig somatic cell nuclear transfer embryos. J Reprod Dev 査読有 56:291-296, 2010
7. Mizobe Y, Yoshida M, Miyoshi K. Enhancement of cytoplasmic maturation of in vitro-matured pig oocytes by mechanical vibration. J Reprod Dev 査読有 56:285-290, 2010
8. Mizobe Y, Yoshida M. Stage-specific effects of osmolarity of a culture medium on development of pig oocytes and miniature pig somatic cell nuclear transfer embryos activated by ultrasound treatment. Anim Sci J 査読有 81:453-460, 2010
9. Shi M, Takao S, Baba M. Inhibition of porcine endogenous retrovirus (PERV) replication by HIV-1 gene expression inhibitors. Antiviral Res 査読有 83:201-204, 2009
10. Miyoshi K, Yoshida M, Sato M. Development of a noninvasive monitoring system for evaluation of Oct-3/4 promoter status in miniature pig somatic cell nuclear transfer embryos. J Reprod Dev 査読有 55:6619-6629, 2009
11. Miyoshi K, Yoshida M. Activation and parthenogenetic development of pig Oocytes exposed to ultrasound in media containing different concentrations of Ca<sup>2+</sup>. J Reprod Dev 査読有 54:42-45, 2008
12. Miyoshi K, Yoshida M. Effects of demecolcine and sucrose on the incidence of cytoplasmic protrusions containing chromosomes in pig oocytes matured in vitro. J Reprod Dev Epub Online published 査読有 1348-4400, 2008
13. Kawahara K, Takao S, Maruyama I. HMGB1 release in co-cultures of porcine endothelial and human T cells. Xenotransplantation 査読有 14:636-641, 2007
14. Nakayama A, Sato M, Matsubara S, Yoshida M, Takao S. Efficient transfection of primarily cultured porcine embryonic fibroblasts using the Amaxa nucleofection system<sup>TM</sup>. Cloning Stem Cells 査読有 9:523-534, 2007
15. Shi M, Takao S, Baba M. Selective inhibition of porcine endogenous retrovirus (PERV) replication in human cells by acyclic nucleoside phosphonates. Antimicrob. Agents Chemother 査読有 51:2600-2604, 2007
16. Miyoshi K, Yoshida M. Birth of cloned miniature pigs derived from somatic cell nuclear transferred embryos activated by ultrasound treatment. Mol Reprod Dev 査読有 74:1568-1574, 2007
17. Miyoshi K, Yoshida M. In vitro development of cloned embryos derived from miniature pig somatic cells after activation by ultrasound stimulation. Cloning Stem Cells 査読有 8:159-165, 2006
18. Sato K, Yoshida M. Utility of ultrasound stimulation for activation of pig oocytes matured in vitro. Mol Reprod Dev 査読有 72: 396-403, 2005
19. Miyoshi K, Yoshida M. Optimization of calcium concentrations in fusion and

activation media for production of cloned embryos from miniature pig somatic cells. J Reprod Dev 査読有 51: 699-706, 2005

〔学会発表〕(計 31 件)

1. 日巻武裕, 吉田光敏:活性化後のラトランキュリン A 処理がミニブタ成体腎細胞に由来するクローン胚の発生能に及ぼす影響, 日本畜産学会第 112 回大会, 2010 年 3 月 東京
2. Himaki T, Sato M, Takao S, Yoshida M. Latrunculin A dramatically improves the developmental capacity of nuclear transfer embryos derived from gene-modified Clawn miniature pig cells, 米国繁殖学会第 42 回大会, 2009 年 7 月 Pittsburgh, USA
3. 藤吉利信, 松原修一郎, 高尾尊身:クラウン系ミニブタの PERV のヒト細胞への感染性 第12回日本異種移植研究会 2009年3月7日 鹿児島
4. 西村俊秀, 高尾尊身: CD4+CD25+制御性T細胞はブタ細胞を取り込んだ樹状細胞による間接的な異種免疫反応を抑制する 第12回日本異種移植研究会 2009年3月7日 鹿児島
5. 津田健一郎, 高尾尊身, 吉田光敏:クラウン系体細胞クローン雌ミニブタの発育および繁殖能力について第 12 回日本異種移植研究会 2009 年 3 月 7 日鹿児島
6. 藤吉利信, 松原修一郎, 高尾尊身:異種移植の安全性に関する研究—クラウン系ミニブタ内在性レトロウイルスのヒトへの感染性 第 9 回日本分子生物学会春季シンポ 2009 年 5 月宮崎
7. 川原幸一, 高尾尊身, 丸山征郎:ヒトリンパ細胞はブタ内皮細胞を標的・活性化し High Mobility Group Box 1 (HMGB1)を発現誘導する 第 11 回異種移植研究会 2008 年 2 月 23 日 大阪
8. Minyi Shi, S. Takao, M. Baba. Antiviral activity of reverse transcriptase inhibitors against porcine endogenous retroviruses (PERV).20th International Conference on Antiviral Research 2007/5/3, Palm Springs, California
9. Minyi Shi X. S. Takao, M. Baba: Antiviral Activity of Reverse Transcriptase Inhibitors against Porcine Endogenous Retroviruses (PERV) detected in Kagoshima mini-pigs. 第 10 回日本異種移植研究会 東京 3 月 10 日 2007 年
10. 中山あすか, 佐藤正宏, 高尾尊身: Nucleofection によるミニブタ初代培養

線維芽細胞への効率的遺伝子導入法の開発 第 10 回日本異種移植研究会 2007 年 3 月 10 日 東京

11. 横峯孝昭, 佐藤正宏, 高尾尊身: Endo-galactosidase 強制発現によるマウス発生成長への影響およびミニブタ PEF への遺伝子導入による検討 第 10 回日本異種移植研究会 2007 年 3 月 10 日 東京
12. 川原幸一, 高尾尊身, 丸山征郎:ヒトリンパ細胞はブタ内皮細胞を標的・活性化し High Mobility Group Box 1 (HMGB1)を発現誘導する 第 10 回日本異種移植研究会 2007 年 3 月 10 日東京
13. 篠原真理子・佐藤正宏・高尾尊身・吉田光敏:蛍光レポータータンパク質遺伝子を導入したクラウン系ミニブタ体細胞によるクローン胚作出について 第 10 回日本異種移植研究会 2007 年 3 月 10 日 東京

〔その他〕

ホームページ等

<http://xenotransplantation.fsrc.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高尾 尊身 (TAKAO SONSHIN)

鹿児島大学・フロンティアサイエンス研究推進センター・教授

研究者番号: 80171411

(2) 研究分担者

吉田 光敏 (YOSHIDA MITSUTOSHI)

鹿児島大学・農学部・教授

研究者番号: 00174954

佐藤 正宏 (SATO MASAHIRO)

鹿児島大学・フロンティアサイエンス研究推進センター・教授

研究者番号: 30287099

丸山 征郎 (MARUYAMA IKURO)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 20082282

馬場 昌範 (BABA MASANORI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 70181039

松山 隆美 (MATSUYAMA TAKAMI)

鹿児島大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号: 30145479

藤吉 利信 (FUJIYOSHI TOSHINOBU)

鹿児島大学・フロンティアサイエンス研究推進センター・准教授

研究者番号: 50173480

松原修一郎 (MATSUBARA SHUICHIRO)

鹿児島大学・フロンティアサイエンス研究推進センター・准教授

研究者番号: 60199841