

平成 21 年 5 月 21 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19370093

研究課題名 (和文) 小型魚類からマウスまでを統合した脊椎動物の骨格形成システムの解明

研究課題名 (英文) Elucidation of the molecular system of skeletal formation using mouse and medaka mutants of organogenesis

研究代表者

工藤 明 (KUDO AKIRA)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号：90270925

研究成果の概要：種々のメダカ骨格異常変異体の原因遺伝子が解明され、脊椎動物共通の骨格形成システムが明らかになった。またメダカ変異体は、ヒト疾患モデルとして重要な実験動物であり、今後もその原因解明に利用できる。小型魚類でメカニカルストレス依存性の筋間中隔形成に働き、細胞外マトリックス蛋白であるペリオスチンは、そのノックアウトマウスの解析から、切歯萌出、心筋梗塞時の心筋再生に機能することがわかった。従って、小型魚類とマウスを統合的に解析することによって、ペリオスチンがメカニカルストレスによる組織再生に機能する分子であることが明らかになった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2008 年度	6,700,000	2,010,000	8,710,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生物学

キーワード：トランスジェニックメダカ、メダカ突然変異体、骨格形成、破骨、ノックアウトマウス

1. 研究開始当初の背景

骨格の形成、特に骨形成においては骨を造る細胞：骨芽細胞と骨を削る細胞：破骨細胞の分化制御機構を分子レベルで明らかにすることと、成体において造骨と破骨のバランスの制御、すなわちリモデリングの機構を明らかにすることが必要である。

我々はこれまでにマウスとヒトを用いた骨芽細胞分化制御とその病理的解析、そして破骨細胞分化制御の注力してきた。その結果骨芽細胞制御では骨のカドヘリンとしてOB-cadherin/Cadherin-11を明らかにし(岡崎ら、J. Biol. Chem. 1994)、そのノックアウトマウス

スは骨量の減少を呈した(川口ら、J. Bone Miner. Res. 1999: アメリカ骨代謝学会誌、インパクトファクターは6.23)。またESラインへの遺伝子導入、移植によりCadherin-11は骨・軟骨分化を直接的に制御しているのが明らかになった(喜井ら、J. Bone Miner. Res. 2004)。一方、骨のリモデリングに関与する分子としてペリオスチン(堀内ら、J. Bone Miner. Res.

1999)を明らかにし、そのノックアウトマウスはマウスの切歯形成不全を呈し(喜井ら、BBRC 2006)、発生学的にもリモデリングが形態の構築に重要なことが明らかになった。ま

た破骨細胞分化制御ではTNF・が破骨分化因子であることを始めて明らかにし(東ら、J. Biol. Chem. 2000)、TNF レセプターの下流でTRAF5、TRAF2が機能していることをそれらのノックアウトマウスの解析から明らかにしてきた(金澤ら、J. Bone Miner. Res. 2004, 2006)。我々の研究の間に骨芽細胞分化では転写因子Runx2が、破骨では分化因子RANKLとそのレセプターRANK、およびRANKの下流ではTRAF6とNFATc1が必須な分子として明らかになった。また骨格形成のもう1つ重要な筋肉形成ではRockが筋芽細胞の融合に必要であることを明らかにした(西山ら、J. Biol. Chem. 2004)。

我々はリバースジェネテックスの手法であるマウスノックアウトに頼ることが、骨格の形成を研究するには不十分なことから、それを補完するフォワードジェネテックスとしてメダカの突然変異体の作成とその解析に着手した。その最初の骨格変異体の成果がHoxb8がヒレの骨である軌条形成を制御していることを、ヒレ突然変異体とその原因遺伝子のポジショナルクローニングによって明らかにし(坂口ら、Dev. Biol. 2006)、これはHoxファミリーがヒレの形成に関与することを初めて明らかにした論文である

またメダカにおける骨形成、心筋骨格筋形成がほとんど研究されていないため、その解析手法の開発にも着手した。メダカにおいてモリフォルノアンチセンスが効果的であることを初めて明らかにしたのが、Twistが椎骨から出ている骨の1つである神経棘の形成を制御していることを明らかにした論文(安武ら、Mech. Dev. 2004)である。ゼブラフィッシュにおいても多くの突然変異体が得られ、解析されているが、頭蓋骨のパターニングの異常が多く、骨の形成遺伝子にたどりつく変異体は極めて少ない。また骨発生が遅く、メダカに比べて解析が難しいこともゼブラフィッシュでの骨形成の論文が少ないことに一因である。また我々は最近マウスやヒトと同様の活性化タイプの多核破骨細胞がメダカにも存在することを発見し(根本ら、BONE in press)、メダカが骨形成、骨リモデリングの動物モデルとして優れていることを証明した。また骨格形成の基盤研究としてメダカの血管発生を明らかにすることが緊要であると考え、メダカ血管発生アトラスを完成した(藤田ら、Dev. Dyn. 2006)。

2. 研究の目的

マウスやメダカにおいて、それぞれの特徴を生かした骨格形成を研究し、それを統合することによって、その分子メカニズムが明瞭になることが期待された。その検証の一環として、これまで我々がノックアウトマウスで解析した遺伝子をゼブラフィッシュやメダカで解析する必要であると考えた。その最初の

研究がゼブラフィッシュペリオスチンのクローニングとモリフォルノアンチセンスによる機能解析で、その結果、ペリオスチンはゼブラフィッシュでは筋間隔に発現し、その形成と筋肉の発達にも関与していた(工藤ら、Dev. Biol. 2004)。マウスでもゼブラフィッシュでも、ともにメカニカルストレスに関与している骨格の組織の形成に機能していることがわかり、両方の動物モデルを使うことがメカニズム解明に必要なことが示唆された。一方、もう1つの分子であるCadherin-11はその発現は骨様の組織にも発現していたが、モリフォルノアンチセンスによる遺伝子ノックダウンの結果、発生初期における大血管の癒合不全が見られ、新たな機能が検出された。

以上の成果から、骨格形成においてマウスと小型魚類のシステムを構築し、その分子メカニズムを統合することにより、分子機能のより明瞭で深い知識が得られると考え、今回の応募に至った。小型魚類の骨格形成のシステム構築のために欠かせないのは各種トランスジェニックラインの作成である。我々はメダカにおける骨発生がマウスのものと、どれだけ違うのを明らかにするために、2つのメダカトランスジェニックラインを作成した。1つは体節において、骨のプロジェクターが存在する場所である硬節の細胞を見るのに適しているメダカTwistプロモータートランスジェニックライン、もう1つは成熟骨芽細胞を見るのに適しているメダカosteocalcinプロモータートランスジェニックラインである。この2つのラインをそれぞれGFPの緑とDsRedの赤で造り、交配後2色が同時に同時に観察するラインを作成した。その結果、硬節の細胞が椎間板に移動し、その細胞から骨芽細胞に分化したものが椎骨の形成に関わることが明らかになった(猪早ら、論文投稿中)。従って骨芽細胞分化をin-vivoで生きたままトレースできるシステムの1つができたわけである。さらに我々はフグタイプIコラーゲンプロモーターGFPトランスジェニックラインの作出にも成功しているため、より詳細に分化の行方を追跡できる。また破骨細胞ではその特異的なマーカーであるカテプシンK、TRAPのプロモータートランスジェニックラインの作出を手がけており、すでにカテプシンKについては破骨細胞の運命を追跡できるラインの作出に成功している。従来から手がけているメダカ骨格突然変異体のなかで、すでに骨格異常3種類、ヒレ骨形成異常3種類、椎骨形成異常1種類、心筋骨格筋異常2種類の原因遺伝子が決定しており、これらの遺伝子の機能解析を行うと共に、マウス、ヒトのホモログについての機能相関を検討する。筋肉形成についてはミオシン軽鎖と重鎖の2種類のプロモーターメダカトランスジェニックラインの作成を

スタートしている。またヒレ形成についてはヒレの間充織のプロジェニターを支配している転写因子 *msx* のプロモータートランスジェニックの作成を開始している。

3. 研究の方法

平成19年度

①メダカ造骨形成システムの解明

我々が確立した3種類のメダカトランスジェニックライン; Twist (骨の最も未熟な細胞を検出)、タイプIコラーゲン (骨芽前駆細胞を検出)、オステオカルシン (骨芽成熟細胞を検出) の各プロモータートランスジェニックラインをそれぞれ掛け合わせるにより、骨形成の開始から成熟までを生きのまま観察する。特にマウスでは見ることはできなかった類骨形成から石灰化のシステムをトレースする。これらのトランスジェニックラインとメダカ骨格形成突然変異体を掛け合わせるにより、変異体原因遺伝子の機能がより明確に特定できる。

その一つがメダカの椎骨から伸びている神経棘、血管棘は正常で椎骨の形成が異常な変異体である。オステオカルシンプロモーターメダカDsRedトランスジェニックラインにおいて、椎骨の様子が生きのまま観察できる。このラインと変異体を掛け合わせるにより、椎骨の形成異常を生きのまま発生過程でトレースでき、椎骨発生が明らかになる。

②メダカ破骨形成システムの解明

我々はすでにメダカカテプシン KGFP トランスジェニックラインの作成に成功している。カテプシンKがメダカでも破骨細胞特異的に発現していることはすでに明らかにした。従ってこのラインでは破骨の発生からアポトーシスで骨を削って死ぬまでの破骨の運命を知ることができる。マウスでは到底果たせなかった骨生物学の研究者の夢である破骨を生きのまま見ることが可能になったため、破骨がいつ、どこで発生し、更に増殖分化して、いつ死ぬのかを検討する。さらに破骨細胞はストローマ細胞、骨芽細胞の関与があった初めて増殖・分化するために、破骨の運命を決定する骨形成の環境について検討する。とくに破骨細胞は血管・神経系との関わりがマウスの系で推測されているため、この2つの要因については精力的に検討する。

③マウス骨格形成の解明

我々が名付けたペリオスチンはそのノックアウトマウスは切歯の萌出不全をしめし、歯の形成を司る歯根膜のリモデリングに必須なマトリックス蛋白であることが明らかになるとともに (喜井ら、BBRC 2006)、骨格形成と骨量の維持に機能している (喜井ら、日本骨代謝学会 2006)。このことはメカニカルストレスが骨格形成に影響を及ぼしていることを示唆している。我々は新しい培養系を用いて、ペリオスチンがコラーゲンマトリックス形成

と繊維化にどのように機能するかを検討し、ペリオスチン蛋白構造との関連を明らかにする。骨格形成におけるペリオスチンはまだ着手したばかりであるが、少なくとも心筋梗塞時の組織修復、筋肉の再生には重要な働きをしている。ノックアウトマウスでは心筋梗塞時の破裂が2倍以上起きやすくなり、筋肉の再生能力は7割に減少する。この分子メカニズムを検討するために、心筋と骨格筋の初期培養系におけるマトリックス形成におけるペリオスチンの役割について検討する。

④メダカ骨格形成システムの解明

ゼブラフィッシュのペリオスチンは筋間中隔の形成と筋肉発生に機能することが明らかになっていることから (工藤ら、Dev. Biol. 2004)、我々はメダカペリオスチンについて検討する。メダカペリオスチン cDNA の全長をクローニングするとともに、mRNA の発現パターン、抗体作成による蛋白の組織への局在パターン、そしてモルフォリノアンチセンスによる機能欠失について検討する。

平成20年度

①メダカ骨格形成システムとリモデリングの解明

確立したメダカ造骨と破骨のトランスジェニックラインを掛け合わせて、造骨と破骨の関係が1つの個体で追える可視化したトランスジェニックラインを作成する。これまで破骨の分化・活性化に必須な分子としてストローマ細胞・骨芽細胞上に発現している膜型分子RANKLが知られているが、適切な抗体がなく mouse in-vivoでのRANKLを発現している細胞の検出は遅れていた我々はすでにメダカのゲノム上にRANKLと思われる塩基配列を見出しているため、その発現解析とRANKLプロモータートランスジェニックラインを確立する。さらに破骨特異的トランスジェニックラインとして、破骨特異的なマーカーであるTRAP (酒石酸抵抗性フォスファターゼ) のプロモータートランスジェニックラインについても作成する。メダカのTRAP遺伝子が破骨細胞特異的発現パターンを示すことは明らかになっている (根本ら、BONE 2007)。2種類の非常に近い破骨特異的可視化メダカの確立によってより正確な破骨発生パターンの検討が可能になる。RANKLメダカとこれら2つの破骨ラインの掛け合わせによって、これまで誰も見たことのない in-vivoでの細胞間相互作用による破骨分化があきらかになるとともに、破骨からストローマ・骨芽細胞への働きかけも検出できる可能性がある。この現象はカップリング反応といい骨のリモデリングの基本反応であると言われてきたが、本当にそのようなものが存在するのか、また存在するならばその分子実態は何であるか、全く明らかになっていない。

②メダカ骨格形成遺伝子のマウス・ヒトにおける機能

平成 19 年度において、我々が確立したメダカ骨格形成異常突然変異体から原因遺伝子の解析の結果明らかになった機能について、マウスやヒトの細胞、マウス個体を用いて検証する。すでにノックアウトマウスが現存しているケースではマウスを取り寄せて、メダカで見られた新たな機能について、マウスでの検証を行う。また新規の遺伝子に関してはノックアウトマウスの作成を開始する。マウス・ヒトの細胞株を用いて、哺乳類でも分子メカニズムを共有しているか検討する。

4. 研究成果

(1) 硬骨魚類であるメダカ (*Oryzias latipes*) は飼育が容易、多産、短い世代サイクルといった遺伝学研究に適した特徴を持っている。この特徴を生かし、メダカの突然変異体の作成とその原因遺伝子の同定が試みられた。またメダカは胚が透明で、発生速度が速く、哺乳類と同等の器官、組織を備えていることで、発生工学の優れた実験モデル生物でもある。特に、哺乳類と類似した器官形成のシステムは、無脊椎動物であるショウジョウバエ、線虫などの古典的モデル生物の限界を補うことから、多様な突然変異体の作成がメダカで試みられた。我々はヒト疾患モデルとしてのメダカ突然変異体をスクリーニングするとともに、その原因遺伝子をクローニングし、疾患の分子レベルの解明を目的に本研究を実施した。

我々の突然変異体スクリーニングの結果、現在までに収集した突然変異体として、心臓・血管系の異常、血球異常、骨のパターン形成異常、鰭の異常など、ヒト疾患モデルとなりえるものが最終的に 53 系統得られ、特にゼブラフィッシュでは全く得られていない椎骨形成不全変異体の単離に成功している。このように得られた器官形成突然変異体から、特に重要な 20 種類については原因遺伝子の同定を行い、心臓・血管、ヒレ形成、骨に関わるメダカ突然変異体からポジショナルクローニングにより 10 種類の原因遺伝子のクローニングに成功している。その多くがそれぞれの器官形成に関して新規の遺伝子であり、新しいメカニズムの発見が期待される。特にヒレの伸張にかかわる遺伝子として *Hoxb8* が同定され、*Hoxb8* が *Wnt5a* を制御することによりヒレを構成する細胞の移動がおこり、その結果ヒレの伸張と鰭条形成がもたされることが明らかになった。この結果は *Hoxb8* による付属肢形成の分子メカニズムを示した初めての知見である。また、血管システムの総合的な解析に必要な血管アトラスの作成を行い、世界で初めてアトラスを発表した。またメダカ骨形成の研究基盤として、メダカに哺乳類と同様の破骨細胞が存在することを初めて明らかにし、それによる骨リモデリングの存在も証明した。

(2) メダカ骨発生様式を調べるために、硬節に特異的な発現を示す *Twist* トランスジェニックメダカ、骨芽細胞特異的な発現を示すオステオカルシントランスジェニックメダカを作成し、細胞の行方をトレースした結果、硬節由来の骨芽前駆細胞は、当初脊索と相互作用することにより、脊索の石灰化を促し、さらに脊索周囲の石灰化を亢進するとともに、椎間板領域に収束し、脊椎骨が成長し続けるための骨芽前駆細胞を供給し続けることが明らかになった。

(3) ゼブラフィッシュではメカニカルストレスに密着している組織である筋間中隔の形成と筋繊維の発達に機能しているペリオスチンは、マウスにおいてコラーゲンのクロスリンクを制御することにより、コラーゲン繊維構造形成に寄与することが明らかになった。さらにマウス心筋梗塞モデルマウスでは、梗塞時の心筋再生を促すマトリックス形成に必要な繊維芽細胞の移動に、ペリオスチンはインテグリンを介して機能していることが明らかになった。従って、ペリオスチンを欠いたマウスでは心筋のコラーゲンを主とするマトリックス形成が不十分となり、心筋の修復が起きないことから心臓破裂が頻繁になり死亡することが明らかになった。この発見は心筋梗塞時の心筋修復に関し、世界で初めて分子レベルで機能を解明したもので、高く評価されている。

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 22 件) 査読はすべて有

1. Hibiya, K., Katsumoto, T., Kondo, T., Kitabayashi, I. and Kudo, A. Brpf1, a subunit of the MOZ histone acetyl transferase complex, maintains expression of anterior and posterior Hox genes for proper patterning of craniofacial and caudal skeletons. *Dev. Biol.* 2009 Feb 27, Epub
2. Miyagoe-Suzuki, Y., Masubuchi, N., Miyamoto, K., Wada, MR. Yuasa, S., Saito, F., Matsumura, K., Kanesaki, H., Kudo, A., Manya, H., Endo, T. and Takeda, S. Reduced proliferative activity of primary POMGnT1-null myoblasts in vitro. *Mech. Dev.* 126: 107-116 (2009)
3. Miyake, A., Higashijima, S., Kobayashi, D., Narita, T., Jindo, T., Davin H. E. Setiamarga, D.H.E., Ohisa, S., Orihara, N., Hibiya, K., Konno, S., Sakaguchi, S., Horie, K., Imai, Y., Naruse, K., Kudo, A. and Takeda, H. Mutation in the *abcb7* gene causes abnormal iron and fatty acid metabolism in developing medaka fish. *Dev. Growth Differ.* 50: 703-716 (2008)
4. Kikuchi, Y., Kashima, T.G., Nishiyama, T., Shimazu, K., Morishita, Y., Shimazaki, M., Kii, I., Horie, H., Nagai, H.,

- Kudo, A. and Fukayama, M. Periostin is expressed in pericyptal fibroblasts and cancer-associated fibroblasts in the colon. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 56 (8):753-764(2009)
5. Yoshinari, N., Ishida, T., Kudo, A. and Kawakami, A. Gene expression and functional analysis of zebrafish larval fin fold regeneration. *Dev. Bio.*; 325:71-81(2009)
6. Kashima, T. G., Nishiyama, T., Shimazu, K., Shimazaki, M., Kii, I., Grigoriadis, A. E., Fukayama, M., and Kudo, A. Periostin, a novel marker of intramembranous ossification, is expressed in fibrous dysplasia and in c-Fos-overexpressing bone lesions. *Human Pathology* 40:226-237(2009)
7. Fukushima, N., Kikuchi, Y., Nishiyama, T., Kudo, A., and Fukayama, M. Periostin deposition in the stroma of invasive and intraductal neoplasms of the pancreas. *Mod. Pathol.* 21: 1044-1053 (2008)
8. Itakura, T., Chandra, A., Yang, Z., Xue X. D., Wang, B., Kimura, W., Hikosaka, K., Inohaya, K., Kudo, A., Uezato, T., and Miura, N. The medaka FoxP2, a homologue of human language gene FOXP2, has a diverged structure and function. *J. Biochem.* 143: 407-416 (2008)
9. Mise, T., Iijima, M., Inohaya, K., Kudo, A. and Wada, H. Function of Pax1 and Pax9 in the sclerotome of medaka fish. *Genesis* 46: 185-192 (2008)
10. Shimazaki, M. and Kudo, A. Impaired capsule formation of tumors in periostin-null mice. *Biochem. Biophys. Res. Com.* 342: 766-772 (2008)
11. Shimazaki, M., Nakamura, K., Kii, I., Kashima, T., Amizuka, N., Li, M., Saito, M., Fukuda, K., Nishiyama, T., Kitajima, S., Saga, Y., Fukayama, M., Sata, M., and Kudo, A. Periostin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction. *J. Exp. Med.* 205: 295-303 (2008)
12. Nakatani, Y., Nishidate, M., Fujita, M., Kawakami, A. and Kudo, A. Migration of mesenchymal cell fated to blastema is necessary for fish fin regeneration. *Dev. Growth Differ.* 50:71-83(2008)
13. Nemoto, Y., Chatani, M., Inohaya, K., Hiraki, Y. and Kudo, A. Expression of marker genes during otolith development in medaka. *Gene Exp. Patterns* 8: 92-95 (2008)
14. Takagi, K. and Kudo, A. Bone marrow stromal cell lines having high potential for osteoclast-supporting activity express PPAR \cdot 1 and show a high potential for differentiation into adipocytes. *J Bone Miner. Metab.* 1. 26. 13-23(2008)
15. Kojima, T., Freitas, P. H. L., Ubaidus, S., Suzuki, A., Li, M., Yoshizawa, M., Oda, K., Maeda, T., Kudo, A., Saito, C. and Amizuka, N. Histochemical examinations on cortical bone regeneration induced by thermoplastic bioresorbable plates to bone defects on rat calvariae. *Biomedical Res.* 28: 219-229 (2007)
16. Inohaya, K., Takano, Y. and Kudo, A.: The teleost intervertebral region acts as a growth center of the centrum: In vivo visualization of osteoblasts and their progenitors in transgenic fish. *Developmental Dynamics.* 236. 3031-3046 (2007)
17. Nishidate, M., Nakatani, Y., Kudo, A. and Kawakami, A.: Identification of novel markers expressed during fin regeneration by microarray analysis in Medaka fish. *Developmental Dynamics.* 236: 2685-2693 (2007)
18. Kojima, T., Amizuka, N., Suzuki, A., Freitas, P. H., Yoshizawa, M., Kudo, A., Saito, C. and Maeda, T. Histological examinations on the bone regeneration achieved by combining grafting with hydroxyapatite and thermoplastic bioresorbable plates. *J Bone Miner. Metab.* 25: 361-373 (2007)
19. Kondo, S., Shukunami, C., Morioka, Y., Matsumoto, N., Takahashi, R., Oh, J., Atsumi, T., Umezawa, A., Kudo, A., Kitamura, H., Hiraki, Y. and Noda, M. Dual effects of the membrane-anchored MMP regulator RECK on chondrogenic differentiation of ATDC5 cells. *J. Cell Sci.* 120: 849-857 (2007)
20. Nakatani, Y., Kawakami, A. and Kudo, A. Cellular and molecular processes of regeneration, with special emphasis on fish fins (review) *Dev. Growth Differ.* 49:145-154 (2007)
21. Moriyama, A., Kii, I., Sunabori, T., Kurihara, S., Takayama, I. Shimazaki, M., Tanabe, H., Oginuma, M., Fukayama, M., Matsuzaki, Y., Saga, Y., and Kudo, A. GFP transgenic mice reveal active canonical Wnt signal in neonatal brain and in adult liver and spleen. *Genesis* 45: 90-100 (2007)
22. Nemoto, Y., Higuchi, K., Baba, O., Kudo, A.⁺ and Takano, Y.⁺(⁺:equal correspondence) Multinucleate osteoclasts in medaka as evidence of active bone remodeling. *Bone* 40: 399-408 (2007)
- [学会発表] (計 47 件中 17 件)
1. 種田悠佑、今野さやか、牧野伸司、福田恵一、工藤明、川上厚志：心室の拍動不全メダカ変異体 *hozuki* (*hoz*) におけるストレスに依存した心筋細胞増殖機構の解析 BMB2008 (第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (2008.12.9-12) 神戸)
2. 伊藤尚基、Ampong, B. N., 工藤明、鈴木友子武田伸一；神経型一酸化窒素合成酵素は

Akt シグナルを介して筋肥大の進行を制御している BMB2008(第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会 (2008.12.9-12) 神戸

3. Chatani, M., Inohaya, K., Kudo, A.: In-vivo imaging for osteoclasts in medaka, showing the evidence of bone modeling. The 8th international meeting on zebrafish development and genetics (2008. 6. 25-6. 29) Madison, USA

4. Moriyama, A., Ohisa, Satoshi, Kudo, A.: Characterization of the medaka mutant which displays abnormalities in hematopoiesis. The 8th international meeting on zebrafish development and genetics (2008. 6. 25-6. 29) Madison, USA

5. Ohisa, S., Inohaya, K., Kawakami, A., Kudo, A.: Characterization of the medaka mutant which displays abnormalities in vertebral body. The 8th international meeting on zebrafish development and genetics (2008. 6. 25-6. 29) Madison, USA

6. Hibiya, K., Inohaya, K., Kawakami, A., Kudo, A.: Positional cloning reveals the brpfl locus in the medaka mutant which displays craniofacial homeosis. The 8th international meeting on zebrafish development and genetics (2008. 6. 25-6. 29) Madison, USA

7. Kawakami, A., Ishida, T., Yoshinari, N., Kudo, A.: Identification and functional analysis of regeneration-associated molecules using the fin-fold regeneration model in juvenile zebrafish The 8th international meeting on zebrafish development and genetics(2008. 6. 25-6. 29)Madison, USA

8. 工藤明: Vertebral bone formation in Mdeaka メダカ脊椎骨形成 第 41 回日本発生生物学会 (2008. 5. 28-30) 徳島

9. Satoshi Ohisa, Keiji Inohaya, Atsushi Kawakami, Yoshiro Takano, Akira Kudo: Characterization of the medaka mutant which displays abnormalities in vertebral body 第 41 回日本発生生物学会 (2008. 5. 28-30) 徳島

10. Takashi Ishida, Nozomi Yoshinari, Akira Kudo, Atsushi Kawakami: Gene expression and functional analysis of zebrafish larval fin-fold regeneration ゼブラフィッシュ正中膜ひれ再生における遺伝子プロファイリングと関連分子機能の解析 第 41 回日本発生生物学会 (2008. 5. 28-30) 徳島

11. Kudo, A. Bone formation in Medaka: Modeling of vertebral bone. The 54th NIBB Conference(2008. 2. 27-29) 岡崎

12. Kudo, A. Bone formation in Medaka: Analyses by mutants and bone specific transgenic Medaka. The fourth aquatic animal models of human disease conference(2008. 1. 30-2. 3)Durham, USA

13. Shimazaki, M., Nakamura, K., Kii, I.,

Sata, M. and Kudo, A. Periostin is essential for cardiac healing after acute myocardial infarction. Keystone symposia on cellular biology (2008.1.15-20) Vancouver, USA

14. 工藤明、高野吉郎: 小型魚類を用いた骨代謝研究 宇宙基礎医学研究に用いるべき最適なモデル生物に関するワークショップ (第 15 回宇宙医学研究推進分科会) (2008. 1. 11) 東京

15. 工藤明: 疾患モデルとしてのメダカ: 突然変異体の解析とアレイによるヒレ再生の解析。第 13 回動物遺伝育種シンポジウム「動物ゲノム解析と新たな家畜育種戦略」 (2007. 11. 25) つくば

16. 工藤明: メダカの世界:ゲノム・再生・宇宙。ゲノムひろば 2007 (2007. 10. 13-14) 大阪

17. 工藤明: 骨・歯の力学的負荷に機能する再生蛋白、ペリオスチン; 第 49 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会 (2007. 8. 29-31) 北海道大学
〔図書〕 (計 2 件)

1. 島崎雅司、工藤明: 心筋梗塞を修復するタンパク質、ペリオスチンの機能解明、細胞工学 27, 06, 598-599(2008)秀潤社

2. 喜井勲、工藤明: ペリオスチンと歯根膜・骨外膜、Clinical Calcium, Vo.17, No.2, 62-68 (2007)医薬ジャーナル社

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 心筋壊死を伴う疾患の治療薬及び検査薬

発明者: 工藤 明

権利者: 東京工業大学・三菱メディエンス

種類: 特許

番号: 特願 2008-187851

出願年月日: 2008 年 7 月 18 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 明(KUDO AKIRA)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号: 90270925

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし