

機関番号：14401

研究種目：基盤研究 (S)

研究期間：2008～2010

課題番号：20229010

研究課題名 (和文) 内軟骨性骨形成過程における転写制御ネットワークシステムの統合的理解

研究課題名 (英文) Integrative Study of transcriptional network systems during enchondral ossification

研究代表者

米田 俊之 (YONEDA TOSHIYUKI)

大阪大学・大学院歯学研究科・教授

研究者番号：80142313

研究成果の概要 (和文)：

内軟骨性骨形成は、非常にユニークかつ複雑な生命現象である。その過程は、多種多様な増殖因子やサイトカインならびにその下流シグナルと転写因子により巧緻かつ厳格に制御されている。転写因子 Sox9 と Runx2 は、内軟骨性骨形成過程において必須的役割を果たしている。そこで本研究では、内軟骨性骨形成の分子メカニズムについて検討を行った。まず、転写因子 p54^{nrb} が、Sox9 の標的遺伝子の写過程とスプライシングをカップリングに重要な役割を担い、内軟骨性骨形成過程に対し密接に関与していることを見出した。また Sox9 は、Ihh/Gli シグナルと協調して、PTHrP の発現を誘導し、内軟骨性骨形成の後期課程を抑制していることが示された。さらに、転写因子 Dmrt2 が Sox9 と Runx2 の仲介役として機能し、内軟骨性骨形成を巧みに制御している可能性も見出した。これらの研究成果は、内軟骨性骨形成の分子メカニズムの理解に多大なる貢献を果たすと期待される。

研究成果の概要 (英文)：

Enchondral ossification is very unique and complex biological event which is harmoniously and strictly regulated by several growth factors and cytokines. These factors regulate enchondral ossification by controlling intracellular signaling and transcription factors. Transcription factors, Sox9 and Runx2, play essential roles in enchondral ossification. We found that p54^{nrb} couples transcription to mRNA maturation during enchondral ossification by forming transcriptional complex with Sox9. In contrast, Arid5a and Znf219, both of which form transcriptional complex with Sox9, play a role in chondrocyte differentiation in association with Sox9. In addition, we found that Sox9 forms negative-feedback loop with Ihh/Gli signaling for late stage of chondrogenesis by up-regulating PTHrP expression. Furthermore, we identified that a transcription factor, Dmrt2, links Sox9 function to Runx2. Collectively, our findings provide novel insights into molecular basis of enchondral ossification.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	52,100,000	15,630,000	67,730,000
2009年度	56,000,000	16,800,000	72,800,000
2010年度	56,000,000	16,800,000	72,800,000
年度			
年度			
総計	164,100,000	49,230,000	213,330,000

研究分野：生化学

科研費の分科・細目：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：Sox9、軟骨分化、転写制御、Runx2

1. 研究開始当初の背景

脊椎動物の骨格の大部分は、内軟骨性骨形成により形成されている。内軟骨性骨形成は、未分化間葉系細胞の凝集に始まり、軟骨細胞の増殖、分化、成熟、アポトーシスを経て、軟骨組織への血管侵入ならびに骨組織への置換にて完結する。このように内軟骨性骨形成は、非常に複雑かつユニークな生物学的現象であり、その分子機構の解明は、国内外の双方において学術的に注目されている研究テーマである。また高齢化社会の到来に伴って、骨関節炎やリュウマチ性関節炎などの関節疾患の増大が著しく、軟骨分化に関する研究は、社会的にも重要視されている。WHO は、21 世紀初頭の 10 年間で「骨と関節の世紀」と位置づけており、軟骨疾患に対して、「科学的に有効な対策を講じる必要性」を唱えている。その実現には、軟骨細胞の分化調節機構を分子、細胞、そして個体レベルで包括的に理解する必要がある。近年のマウスジェネティクスを活用した研究成果から、内軟骨性骨形成の制御には、転写因子 **Sox9** ならびに **Runx2** が必須的役割を果たしていることが明らかにされ、分化過程を経る軟骨細胞の分化調節機構の理解が深まり、多くの知見が集積しつつある。しかしながら、多彩かつ巧緻に調節されている軟骨細胞の分化機構を統合的に理解するには至っていない。換言すれば、現在までの研究は、「点」としての理解が主体であり、軟骨分化を制御しているメカニズムを時間的・空間的に検討する試みはほとんどなされてこなかった。申請者らは、網羅的遺伝子発現クローニングシステムを駆使して、**Sox9** が構成する転写ファクトリーの構成因子の同定を行い、**Sox9** に特異的な転写複合体のクローニングに成功し、それぞれの分子が、**Sox9** と転写ファクトリーを構築し、軟骨分化の初期過程を促進することを明らかにしてきた。

2. 研究の目的

本研究計画では、これまでの研究成果を基盤にして、**Sox9** の転写制御メカニズムの *in vivo* における検討と、さらに **Sox9** の上流ならびに下流のシグナル、および **Sox9** と **Runx2** の時空的関連について研究を展開し、内軟骨性骨形成過程を制御する転写ネットワークシステムを時系列で解明し、軟骨細胞の分化機構を統合的に理解することを最大の目的として研究を遂行した。

3. 研究の方法

1) 内軟骨性骨形成過程における Sox9 転写ファクトリーメンバーの機能的役割

p54^{nrB} のスプライシング機能を特異的に欠失する変異型 p54^{nrB} を軟骨細胞で特異的に発現するトランスジェニックマウスを病理組織学的解析ならびに *in situ hybridization*

により検索した。

Znf219 および Arid5a の発現パターンは、whole mount *in situ* および免疫染色により解析した。Znf219 および Arid5a と Sox9 との関連は、免疫共沈降法、蛍光イメージング解析、2 型コラーゲン遺伝子プロモーター活性にて検討した。軟骨細胞分化への関与は、Znf219 および Arid5a を過剰発現あるいはノックダウンし、2 型コラーゲン、1 1 型コラーゲン、アグリカンの発現を指標に検索した。また Znf219 は、ドミナントネガティブ変異体を過剰発現し、マウス肢芽細胞の軟骨細胞分化への影響を解析した。Arid5a の分子機能は、クロマチン免疫法により解析した。軟骨形成に対する Arid5a の関与は、マウス胎児中足骨を用いた器官培養系に、Arid5a アデノウイルスを感染させて検討した。

2) 内軟骨性骨化後期における Sox9 の役割解明

マウス初代軟骨細胞およびマウス中足骨器官培養系に Sox9 アデノウイルスを作用させ、病理組織学的解析ならびに免疫組織学的解析にて検討を加えた。PTHrP の発現は、リアルタイム PCR により解析した。また PTHrP の関与は、抗 PTHrP 中和抗体を用いてその効果を検索した。

3) 内軟骨性骨形成過程における Sox9 と Runx2 の時空的相互関係

Sox9 の標的分子を明らかにするために、**Sox9**、**Sox5** および **Sox6** を間葉系幹細胞に過剰発現し GeneChip を用いた Microarray 解析を実施した。

4) リン代謝と内軟骨性骨形成

X 連鎖低リン血症性くる病 (XLH) の動物モデルである **Hyp** マウスを用いて実験を実施した。リントランスポーターの発現は、RT-PCR およびリアルタイム PCR により検討した。

4. 研究成果

1) 内軟骨性骨形成過程における Sox9 転写ファクトリーメンバーの機能的役割

すでに研究代表者らは、**Sox9** と転写ファクトリーを形成する分子として、p54^{nrB} の同定に成功しており、p54^{nrB} が **Sox9** 標的遺伝子の転写とスプライシングに重要であることを見出した。変異型 p54^{nrB} トランスジェニックマウスを詳細に解析した結果、同トランスジェニックマウスでは、内軟骨性骨形成が著明に遅延していることが明らかになった。したがって、*in vitro* で明らかにしてきた p54^{nrB} の機能的役割を *in vivo* においても証明することができた。すなわち、p54^{nrB} が転写とスプライシングをカップリングするという新しい概念を確立した。

次に **Sox9** 転写ファクトリーの構成分子候補群として同定された、**Znf219** の軟骨形

成に対する関与を検討した。whole mount in situ の結果、Sox9 および 2 型コラーゲンが強発現している肢芽領域に、Znf219 が選択的に発現していることが示された。Znf219 は、Sox9 と物理的に結合し、細胞の核内でも共局在していることも見出された。また Znf219 の過剰発現は、2 型コラーゲン遺伝子プロモーター活性を上昇させ、軟骨細胞分化を促進した。一方、Znf219 のノックダウンおよび Znf219 のドミナントネガティブ型の過剰発現は、軟骨細胞分化を著明に抑制した。以上の実験結果より、Znf219 は、Sox9 と転写ファクトリーを形成して、軟骨形成に深く関与していると考えられた。ついで、Sox9 転写ファクトリーの構成分子候補群の一つである Arid5a の機能解析を実施した。Arid5a の発現は、未分化間葉系細胞から軟骨細胞への分化に並行して増加し、マウス脛骨増殖軟骨層に発現していることが認められた。Znf219 同様、Arid5a も Sox9 と物理的に結合し、細胞核内で共局在していることが示された。また Arid5a の過剰発現は、Sox9 の転写活性ならびに軟骨細胞誘導効果を促進した。一方、Arid5a のノックダウンにより軟骨細胞分化は阻害された。さらにマウス胎児中足骨を用いた器官培養系において Arid5a を過剰発現させると、2 型コラーゲン陽性の増殖軟骨層の増大と 10 型コラーゲン陽性の肥大化軟骨層の縮小が認められた。次に、軟骨細胞分化過程における Arid5a の分子機能を明らかにするために、クロマチン免疫沈降法を実施した。その結果、Arid5a は 2 型コラーゲン遺伝子プロモーター領域に結合し、その部分のヒストン 3 蛋白質のアセチル化を亢進させることが見出された。興味深いことに、Arid5a と Znf219 は物理的に結合し、核内で共局在することが示された。したがって、Arid5a と Znf219 は Sox9 と転写ファクトリーを形成し、標的分子のヒストンコードを修飾することにより、軟骨細胞分化を促していると考えられた。そこで Sox9 転写ファクトリーの一員である p54^{nrb} と Arid5a との関係を検討した。その結果、p54^{nrb} は、Arid5a と全く異なる細胞核内局在を示した。したがって、p54^{nrb} と Arid5a/Znf219 は、時空的に異なる時期に Sox9 と転写複合体を形成していることが示唆された。すなわち、Sox9 は時空的に異なる転写ファクトリーを形成していると推察された。

2) 内軟骨性骨化後期における Sox9 の役割解明

Sox9 コンディショナルノックアウトマウスの研究より、Sox9 は、内軟骨性骨形成の後期過程に対しては抑制的に作用する可能性が推測されていた。しかしながら、Sox9

遺伝子が欠失する条件下では、その解析は、不可能である。マウス初代軟骨細胞に Sox9 を過剰発現させ、その効果を検討したところ、Sox9 は、軟骨細胞の初期分化を促進する一方で、軟骨細胞の肥大化および石灰化を著しく阻害することが明らかになった。また、マウス中足骨の器官培養系に Sox9 を過剰発現させると、内軟骨性骨形成の初期分化が促進され、後期分化が抑制された。以上の実験結果より、Sox9 は、内軟骨性骨形成の後期過程では、阻害因子として機能し、ネガティブフィードバック機能を形成していると考えられた。次にその分子作用機構を検討した。ネガティブフィードバック機構としての Sox9 の標的分子を探索するにあたって、軟骨の肥大化を抑制する分子を検索した結果、Sox9 が PTHrP の発現を著明に誘導することが見出された。Sox9 と PTHrP の相互関係に焦点を定めて、このプロジェクトを展開した。その結果、Sox9 または、Sox5 や Sox6 などの Sox9 ファミリー分子が、PTHrP のプロモーターに直接結合し、PTHrP の発現を誘導することが明らかになった。PTHrP の発現誘導には、インディアンヘッジホッグ Ihh が重要な役割を担っていることが示されている。Ihh シグナルと Sox9 との関連を検討したところ、Sox9 は、Ihh シグナル伝達分子 Gli2 と結合し、Gli2 と協調的に PTHrP の発現を調節していることが示された。次に、抗 PTHrP 中和抗体を用いて、Sox9-PTHrP 軸の生物学的重要性を検証した。その結果、抗 PTHrP 抗体は、Sox9 によって抑制される軟骨の肥大化および石灰化を回復させた。したがって、Sox9 は、PTHrP の発現誘導を介して、内軟骨性骨形成の後期過程を抑制していると示唆された。

3) 内軟骨性骨形成過程における Sox9 と Runx2 の時空的相互関係

内軟骨性骨形成の前期過程は、Sox9 およびそのファミリーによって強力に促進される。一方、軟骨の肥大化には、Runx2 および Runx3 が必須的役割を果たしている。しかしながら、両者の発現様式を考慮すると、Sox9 と Runx2 ファミリーが直接的連携を果たしているとは考えにくい。さらに、Sox9 の過剰発現では Runx2 の発現は誘導されない。したがって、Sox9 と Runx2 を連携している分子の存在する可能性が考えられた。この仮説を検証するために、マイクロアレイ解析により、Sox9 ファミリーの標的分子の同定を試みた。Sox9 ファミリーの過剰発現により幾つかの転写因子の発現が増加することが判明した。その中でも、Dmrt ファミリーに属する Dmrt2 の発現が、Sox9 ファミリーによって、著明に誘導されることが明らかになった。さらに、免疫染色の結果、Dmrt2 は、

マウス軟骨成長板の前肥大化層に強く発現していることが判明した。

次に、*Dmrt2* の分子細胞生物学的機能を探索した結果、*Dmrt2* は、*Sox9* の機能を阻害する一方で、*Runx2* の発現および機能を促進させることが見出された。これら *in vitro* の知見は、*Dmrt2* トランスジェニックマウスを用いた実験によっても裏付けられた。したがって、*Dmrt2* は、*Sox9* と *Runx2* を仲介する転写制御因子であると示唆された。

4) リン代謝と内軟骨性骨形成

臨床的知見より、リン代謝異常が、クル病などの軟骨疾患を誘発することが示されている。そこでリン代謝と内骨性骨化との相互関連を検索した結果、*Hyp* マウスでは、内軟骨性骨形成の遅延と軟骨細胞の石灰化障害が観察された。しかしながら、*Hyp* マウスにおいても軟骨細胞の形成および初期分化は、野生型マウス軟骨細胞と同様であった。*Hyp* マウス由来の軟骨細胞では、細胞内リン濃度が低下していた。そこでリン濃度の調節に重要であるナトリウム依存性リントランスポーター遺伝子ファミリー、*Npt1*、*Npt2a*、*Pit-1* の発現を検索した。*Npt1* および *Npt2a* の発現は、野生型および *Hyp* マウスでは違いはなかったが、*Pit-1* の発現が *Hyp* マウス由来軟骨細胞で有意に低下していた。次に、軟骨細胞におけるリン濃度の役割を検討した結果、細胞内リン濃度が、軟骨細胞の ATP 産生ならびにそれに伴うアポトーシスに非常に重要であることが明らかとなった。この点に関する *Pit-1* の関与を検討した結果、*Pit-1* 遺伝子導入により、*Hyp* マウス軟骨細胞で観察された ATP 産生の低下とアポトーシスの抑制がレスキューされることが認められた。これに一致して、*Pit-1* のノックダウンは、軟骨細胞の ATP 産生を低下させ、アポトーシスを阻害した。以上の研究成果より、低リン血症は、ナトリウム依存性リントランスポーター *Pit-1* の発現を抑制し、軟骨細胞のリン濃度の低下、アポトーシスの阻害を介して、内軟骨性骨形成を障害していると考えられた。

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 15 件)

- 1) Murakami T, Hino S, Nishimura R, Yoneda T, Wanaka A, Imaizumi K (2011) Distinct mechanisms are responsible for osteopenia and growth retardation in OASIS-deficient mice. *Bone* 48: 514-523 (査読有)
- 2) Amano K, Hata K, Muramatsu S, Wakabayashi M, Takigawa Y, Ono K, Nakanishi M, Takashima R, Kogo M,

Matsuda A, Nishimura R, Yoneda T (2011) *Arid5a* cooperates with *Sox9* to stimulate chondrocyte-specific transcription. *Mol Biol Cell* 22: 1300-1311 (査読有)

3) Sugita A, Kawai S, Hayashibara T, Amano A, Ooshima T, Michigami T, Yoshikawa H, Yoneda T (2011) Cellular ATP synthesis mediated by type III sodium-dependent phosphate transporter *Pit-1* is critical to chondrogenesis. *J Biol Chem* 286: 3094-3103 (査読有)

4) Takigawa Y, Hata K, Muramatsu S, Amano K, Ono K, Wakabayashi M, Matsuda A, Takada K, Nishimura R, Yoneda T. (2010) A transcription factor *Znf219* regulates chondrocyte differentiation by assembling transcription factory with *Sox9*. *J Cell Sci* 123: 3780-3788 (査読有)

5) Saito A, Hino S, Murakami T, Kondo S, Kanemoto S, Sekiya H, Saitoh M, Nishimura R, Yoneda T, Furuichi T, Ikegawa S, Ikawa M, Okabe M, Imaizumi K (2009) Regulation of ER stress response by *BBF2H7/Sec23a* pathway is essential for chondrogenesis. *Nature Cell Biol* 11: 1197-1204 (査読有)

6) Murakami T, Saito A, Hino S, Kondo S, Kanemoto S, Chihara K, Sekiya H, Tsumagari K, Ochiai K, Yoshinaga K, Saitoh M, Nishimura R, Yoneda T, Kou I, Furuichi T, Ikegawa I, Ikawa M, Okabe M, Wanaka A, Imaizumi K (2009) The signaling mediated by the ER stress transducer. *OASIS* is involved in bone formation. *Nature Cell Biol* 11: 1205-1211 (査読有)

7) Nishimura R (2009) A Novel Role for *TGF-β1* in Bone Remodeling. *IBMS BoneKey* 6: 434-438 (査読有)

8) Amano K, Hata K, Suigita A, Takigawa Y, Ono K, Wakabayashi M, Kogo M, Nishimura R, Yoneda T (2009) *Sox9* family members negatively regulate maturation and calcification of chondrocytes through up-regulation of *PTHrP*. *Mol Biol Cell* 20: 4541-4551 (査読有)

9) 西村 理行. (2010) オステオポンチン、オステオネクチン. 血液・尿化学検査 日本臨牀増刊号 233-235 (査読無)

10) Nishimura R, Hata K, Ikeda F, Ichida F, Shimoyama A, Matsubara T, Wada W, Amano K, Yoneda T. (2008) Signal transduction and transcriptional regulation during mesenchymal cell differentiation. *J Bone Miner Metab* 26: 203-212 (査読有)

11) Hata K, Nishimura R, Muramatsu S, Matsuda A, Matsubara T, Amano K, Ikeda F, Harley VR, Yoneda T (2008) Paraspeckle protein p54^{nrb} links Sox9-mediated transcription with RNA processing during chondrogenesis in mice. *J Clin Invest* 118: 3098-3108. (査読有)

12) Amano K, Ichida F, Sugita A, Hata K, Wada M, Takigawa Y, Nakanishi M, Kogo M, Nishimura R, Yoneda Y (2008) Msx2 stimulates chondrocyte maturation by controlling Ihh expression. *J Biol Chem* 283: 29513-29521 (査読有)

13) 西村 理行、波多 賢二、天野 克比古、滝川 陽子、小野 孝一郎、米田 俊之 (2008) 内軟骨性骨形成の分子制御機構. 最新医学 63: 2170-2175 (査読無)

14) Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, Hata K, Ichida F, Meguro H, Aruratani H, Nishimura R, Yoneda T (2008) BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. *J Biol Chem* 283: 29119-29125 (査読有)

15) Hikata T, Takaishi H, Takito J, Hakozaiki A, Furukawa M, Uchikawa S, Kimura T, Okada Y, Matsumoto M, Yoshimura A, Nishimura R, Reddy SV, Asahara H, Toyama Y (2008) PIAS3 negatively regulates RANKL-mediated osteoclastogenesis directly in osteoclast precursors and indirectly via osteoblasts. *Blood* 113: 2202-2212 (査読有)

[学会発表] (計 16 件)

1) Murakami T, Nishimura R, Yoneda T, Ikegawa S, Imaizumi K. (2010) OASIS, an endoplasmic reticulum stress transducer, is involved in bone formation. American Society for Biochemistry and Molecular Biology 4月26日

2) Ono K, Hata K, Nakanishi M, Amano K, Nishimura R, Yoneda T. (2009) Transcription factor Dmrt2, a downstream molecule of Sox 5/6/9, promotes late chondrogenesis as a linker between Sox5/6/9 and Runx2. 31st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research 9月12日

3) Hino S, Saito A, Nishimura R, Yoneda T, Ikegawa S, Imaizumi K. (2009) The roles of ER stress transducer BBF2H7 in chondrogenesis. 31st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research 9月11日

4) 村上智彦、西村理行、米田俊之、古市達哉、和中明生、今泉和則. (2009) 小胞体膜貫通型転写因子 OASIS と骨形成. 第 27 回日本骨

代謝学会学術集会 7月24日

5) 小野 孝一郎、波多 賢二、中西 雅子、西村 理行、米田 俊之. (2009) Sox9 の標的転写因子 Dmrt2 は Runx2 を介して内軟骨性骨化の後期分化を制御する. 第 27 回日本骨代謝学会学術集会 7月23日

6) 齋藤 敦、日野真一郎、西村理行、米田俊之、古市達哉、今泉和則. (2009) 小胞体ストレス応答と軟骨形成. 第 27 回日本骨代謝学会学術集会 7月23日

7) 齋藤 敦、日野 真一郎、西村 理行、米田俊之、古市 達哉、池川 志郎、今泉 和則. (2009) 軟骨形成における小胞体ストレスセンサー BBF2H7 の役割. 日本分子生物学会第 9 回春季シンポジウム 5月10日

8) 村上智彦、西村理行、米田俊之、池川志郎、和中明生、今泉和則. (2009) 小胞体ストレスセンサー OASIS による骨形成制御. 日本分子生物学会第 9 回春季シンポジウム 5月10日

9) Takigawa Y, Hata K, Muramatsu S, Amano K, Ono K, Takada K, Wakabayashi M, Matsuda A, Nishimura R, Yoneda T. (2009) A transcription factor Znf219 regulates chondrogenesis by forming a transcriptional factory complex with Sox9. 2nd Joint Meeting of the International Bone & Mineral Society and the Australian & New Zealand Bone & Mineral Society. 3月22日

10) 天野克比古、波多賢二、小野孝一郎、古郷幹彦、西村理行、米田俊之. (2008) Sox9 ファミリーは PTHrP の発現誘導を介し内軟骨性骨形成の後期分化を抑制する 第 26 回日本骨代謝学会 10月30日

11) 滝川 陽子、波多 賢二、村松 周治、天野 克比古、若林 真、松田 昭生、西村理行、米田 俊之. (2008) 転写制御因子 Znf219 は、Sox9 転写ファクトリーの構成因子として軟骨細胞分化を制御する 第 26 回日本骨代謝学会 10月30日

12) 小野孝一郎、波多賢二、杉田 敦、天野 克比古、滝川陽子、中西雅子、西村理行、米田俊之. (2008) 性分化制御転写因子 Dmrt2 は内軟骨性骨化を制御する 第 26 回日本骨代謝学会 10月29日

13) 日方智宏、高石官成、滝戸二郎、箱崎彰裕、古川 満、内川伸一、東門田誠一、依田昌樹、松本征仁、西村理行、松本守雄、戸山芳昭. (2008) 骨吸収における protein inhibitor of activated STAT3 (PIAS3) の役割 第 26 回日本骨代謝学会 10月29日

14) 中村 恵理子、波多 賢二、西村 理行、米田 俊之. (2008) 内軟骨性骨化過程における性分化制御転写因子 Dmrt2 の役割 第 50 回歯科基礎医学会 9月23日

15) Takigawa Y, Hata K, Muramatsu S, Amano K, Takada K, Matsuda A,

Nishimura R, Yoneda T (2008) A Transcription Factor Znf219 Regulates Chondrocyte Differentiation Through Forming Transcription Factory Complex with Sox9. 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research 9月16日

16) Ono K, Hata K, Nakamura E, Sugita A, Amano K, Nakanishi M, Takigawa Y, Nishimura R, Takenoshita S, Yoneda T (2008) Transcription Factor Dmrt2 Controls Endochondral Ossification Through Regulating Type 10 Collagen (Col10a1) Gene Expression. 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research 9月13日

〔図書〕(計 1 件)

1) 米田 俊之、西村 理行 (2009) 骨の分子生物学. 口腔外科ハンドマニュアル '09 分担執筆 p23-37 クインテッセンス株式会社

6. 研究組織

(1) 研究代表者

米田 俊之 (YONEDA TOSHIYUKI)
大阪大学・大学院歯学研究科・教授
研究者番号：80142313

(2) 連携研究者

西村 理行 (NISHIMURA RIKO)
大阪大学・大学院歯学研究科・准教授
研究者番号：60294112

波多 賢二 (HATA KENJI)
大阪大学・大学院歯学研究科・講師
研究者番号：80444496