

機関番号：32686

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20570212

研究課題名 (和文) 中胚葉領域を確定する Nodal と Notch の共役機構に関する研究

研究課題名 (英文) Coupled role of Nodal and Notch in the establishment of mesodermal tissue

研究代表者

木下 勉 (KINOSHITA TSUTOMU)

立教大学・理学部・教授

研究者番号：30161532

研究成果の概要 (和文)：アフリカツメガエルの初期発生では、Nodalシグナルが誘導源となり原腸胚の帯域にリング状の中胚葉組織を形成する。中胚葉の形成領域がどのような機構により決定されるのか明らかにするために、組織境界と細胞数を制御する分子機構を解析した。その結果、NodalシグナルはNotchシグナルと共役して中胚葉組織の境界形成を行うとともに、中胚葉細胞の増殖相から分化相への移行を制御する機構が明らかになった。

研究成果の概要 (英文)：In early development of *Xenopus* embryo, Nodal signaling induces ring-shaped mesodermal tissue in the marginal zone of gastrula embryo. To understand the molecular mechanism determining the mesoderm area, transcriptional network was examined during the mesodermal formation. Several lines of experiments showed that Nodal signaling regulates the boundary formation and the cell phase transition from growth to differentiation in the mesodermal tissue by coupling with Notch signaling.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・発生生物学

キーワード：胚葉形成・原腸形成・体節形成

1. 研究開始当初の背景

Notchシグナルは、その標的遺伝子である Hairy/Enhancer of Split (HES) の転写を誘導し、誘導された HES 分子は Groucho と転写抑制複合体を形成して細胞分化を抑制する (Artavanis-Tsakonas et al., 1995)。こうして Notchシグナルでは HES を介した分化抑制機構が一般的であるが、細胞分化に Notchシグナルが積極的に関わる例も知られている。ウニ胚の中胚葉形成では、Nodalシグナルに加えて Notchシグナルが組織誘導に積極的に関わるということが報告されている (McClay et al., 2000)。マウス胚では原腸形成期に左右

非対称性を決める Nodal の発現に Notchシグナルが必須であることが報告されている (Raya et al., 2003)。こうして、胚発生の細胞分化においては、Notchシグナルと Nodalシグナルの密接な関係が報告されているものの、細胞分化における両者の作用機構については不明な点が多く残されている。

研究代表者はツメガエルの原腸胚帯域に発現する Xdelta1 に注目し、原腸胚期における Notchシグナルの役割を解析してきた。ツメガエルの原腸胚帯域では、Nodalシグナルが中胚葉形成のマスター遺伝子である Xbra を転写誘導する。しかしその一方で、Nodal

シグナルは Notch シグナルのリガンド分子である Xdelta1 の転写を誘導する。Notch シグナルの標的遺伝子である XESR1 は Xbra の転写を抑制するため、通常のシグナルカスケードを経ると、Notch シグナルは中胚葉形成を阻害してしまう。実際、原腸胚初期の予定中胚葉領域で XESR1 の発現は検出されないため、原腸胚帯域で働く Notch シグナルでは XESR1 とは別の標的遺伝子を介した作用機構が予想される。マイクロアレイを用いて Notch シグナルの標的遺伝子を検索した結果、これまでに Notch シグナルの新規標的遺伝子の候補として Oct25 を同定している。Oct25 はマウス Oct3/4 と同じ POU ファミリー・クラス V (以後、POU-V と表記する) に属する転写因子で、Oct3/4 を欠損したマウス ES 細胞の未分化状態を維持する能力をもっている (Gillian et al, 2006)。Oct25 は Nodal に応答し原腸胚期からザイゴティックな発現を示す。Oct25 は初期胚の細胞分化と密接にかかわることが示唆されているが (Cao et al., 2006)、中胚葉形成における役割については十分な解析が行われていない。

2. 研究の目的

上記の研究背景を考慮すると、ツメガエルの中胚葉形成では、通常とは異なる Notch シグナルが働き、中胚葉組織の領域決定を行う可能性が示唆される。この可能性を明らかにするために、本研究では、以下の2つの研究目的を設定し、研究を進めることとした。

(1) 中胚葉領域決定における HES ファミリー分子の解析

下記2項目に沿って Xdelta1 の必要性和その下流シグナルカスケードを解析する。

- ①中胚葉形成における Xdelta1 の役割に関する解析
- ②HES 分子の相互作用に関する解析

(2) 中胚葉領域決定における Oct25 の機能解析

下記の2項目に沿って中胚葉領域の決定における Oct25 の役割を明らかにする。

- ①Oct25 の発現に関する解析
- ②Oct25 の機能に関する解析

3. 研究の方法

(1) 中胚葉領域決定における HES ファミリー分子の解析

①中胚葉形成における Xdelta1 の役割に関する解析

Notch シグナルの阻害を引き起こす Notch ΔICD のコンストラクト、Xdelta1 の翻訳阻害分子であるモルフォリノオリゴ DNA (以下 MO と略す) を作製し、2細胞期胚の赤道域へ顕微注入し、注入胚の原腸陥入の様子、遺伝子発現の様子を正常胚と比較解析し、予定中胚葉領域における Xdelta1 の機能を解析した。

②HES 分子の相互作用に関する解析

Notch シグナルの標的遺伝子である HES ファミリー遺伝子のうち、XESR1 と XESR5 に注目

し、正常発生およびアニマルキャップアッセイにおける遺伝子発現量の変化を、特異的プライマーを用いた RT-PCR により定量的に解析した。また、XESR1 と XESR5 の正常発生および実験胚における遺伝子発現の空間的な位置関係を Whole-mount in situ hybridization (以下 WISH と略す) 法により解析した。XESR1 および XESR5 の C 末端側にある Groucho 結合ドメインを欠損したコンストラクト (それぞれ DN-XESR1、DN-XESR5 と略す) をドミナントネガティブフォームとして作製し、この cDNA および野生型 cDNA から作製した合成 RNA を 2 細胞期の赤道領域へ注入し、予定中胚葉領域における両遺伝子の機能を解析した。

(2) 中胚葉領域決定における Oct25 の機能解析

①Oct25 の発現に関する解析

Oct25 に特異的なプライマーを作製し、遺伝子発現量の変化を RT-PCR により定量的に解析した。また、Oct25 に特異性の高い 5' 側領域を用いた DIG プローブを作製し、正常発生および実験胚における遺伝子発現の空間的な位置関係を WISH 法により解析した。また、Oct25 遺伝子のプロモーター領域を単離し、レポーターコンストラクトを作製し、トランスジェニック個体を用いて、予定中胚葉領域における Oct25 遺伝子発現の網羅的解析を行った。また Oct25 タンパクの N 末端に対する抗体を作製し、Oct25 タンパクの分布を解析した。

②Oct25 の機能に関する解析

Oct25 の翻訳阻害分子であるモルフォリノオリゴ DNA (Oct25MO) を作製し、Oct25cDNA から作製した合成 RNA または Oct25MO を 2 細胞期の赤道領域へ注入後、予定中胚葉領域における両遺伝子の機能を解析した。

4. 研究成果

Notch シグナルと Nodal シグナルが共役して、中胚葉形成の領域決定を行う機構を解析し、以下の成果が得られた。

(1) 中胚葉領域決定における HES ファミリー分子の役割

①中胚葉形成における Xdelta1 の役割に関する解析

ツメガエルの初期原腸胚において、Notch シグナルのリガンドである Xdelta1 は中胚葉形成のマスター遺伝子である Xbra と類似した発現パターンを示す。そこで中胚葉形成における Notch シグナルの機能を解析するため、

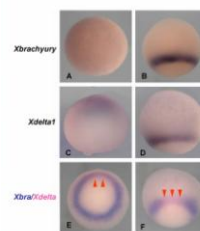


図1 Xdelta1 と Xbra の発現位置の比較

まず最初に、Notch シグナルのリガンドである Xdelta1 と Xbra の遺伝子発現時期および発現部位の比較解析を行った。その結果、Xdelta1 は Xbra の発現に先立ち予定中胚葉領域で発現するが、遅れて発現する Xbra と Xdelta1 の発現部位は完全に一致することがわかった (図 1)。Xbra 発現へ及ぼす Xdelta1 の影響を調べるために、予定中胚葉領域において Xdelta1 を過剰発現させた結果、Xbra の発現減少が認められた。この発現減少は Notch のドミナントネガティブフォームである Notch Δ ICD を共注入することにより、レスキューされた。過剰量の Notch シグナルにより、その標的遺伝子である XESR1 の発現が誘導されるか否かを調べた結果、過剰量の Notch シグナルによって XESR1 の発現が誘導されることが確認できた。また、Xdelta1 の過剰発現による Xbra の発現減少が、Notch シグナルの標的遺伝子である XESR1 によるものか否かを検討した結果、XESR1 は Xbra の発現減少を引き起こすことが確認された。以上のことより、過剰量の Notch シグナルは、XESR1 の発現を誘導し、Xbra の発現の減少を引き起こすことがわかった。

過剰量の Notch シグナルは中胚葉形成を阻害するが、原腸胚初期の帯域では Notch シグナルの標的遺伝子である XESR1 の発現がほとんど検出されない。従って、原腸胚初期の帯域で発現する Xdelta1 は Notch シグナルのリガンド分子としての役割を果たしていない可能性が考えられる。そこで、Xdelta1MO を用い Notch シグナルを阻害したときの胚の表現型を解析した。その結果、Xdelta1MO による Notch シグナルの阻害は、原腸陥入不全を引き起こした。また、その効果は Notch の活性化分子である NICD の共注入によりレスキューされた (図 2)。Notch シグナルを阻害し

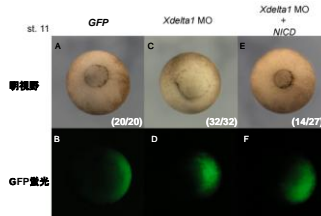


図 2 原腸形成における Xdelta1 の役割

たとき原腸陥入不全が中胚葉形成阻害によるものであるか検討するために、Xdelta1MO 注入胚における Xbra の発現を解析した。その結果、Xdelta1MO の注入部位では明らかな Xbra の発現抑制が認められた。以上の結果より、原腸胚期における Notch シグナルは中胚葉形成に必須であることが示唆された。

②HES 分子の相互作用に関する解析

過剰量の Notch シグナルは XESR1 の転写誘導を介して Xbra の発現減少を引き起こすことがわかった。しかし、初期原腸胚の帯域では、Xdelta1 は発現するものの、XESR1 の発現はほとんど検出されない。そこで、原腸胚期における Notch シグナルの新たな標的遺伝子の候補として XESR5 に着目した。XESR5 は

体節形成期における Notch シグナルの標的遺伝子として知られているが、原腸胚期における発現については調べられていない。そこで、初期胚における XESR5 の発現プロファイルを明らかにするために、XESR1 と XESR5 の経時的発現を比較解析した。その結果、XESR5 は原腸胚初期から発現が認められるのに対し、XESR1 は少し遅れた原腸胚中期から発現することがわかった (図 3 A)。原腸胚初期における XESR5 の発現位置を WISH 法により解析した結果、XESR5 は予定中胚葉領域に沿ったリング状の発現を示すことがわかった (図 3 B)。この発現は Xdelta1、Xbra の発現と非常によく似ており、このことから XESR5 は Notch シグナルの標的遺伝子として中胚葉形

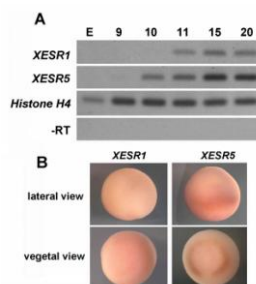


図 3 原腸胚における XESR1、5 の発現

成に関与している可能性が示唆される。次に、XESR1 と XESR5 が原腸形成に与える影響を検証するため、過剰発現実験および機能欠損実験を行った。XESR5 の過剰発現胚では著しい外形変化は認められなかったのに対し、機能欠損胚では原腸陥入不全を示した。一方、XESR1 の過剰発現胚では原腸陥入不全が引き起こされ、機能欠損胚では外形変化は認められなかった。これらの結果は、同じ HES ファミリーに属しながら、XESR1 と XESR5 が中胚葉形成において全く異なる働きを示唆している。

原腸胚初期に発現する XESR5 が Notch シグナルの下流で機能しているのか否かを調べるために、2 細胞期胚の両割球動物極側に Xnr2 および NICD の合成 RNA を顕微注入し、後期胚の動物極側を単離してアニマルキヤップアッセイを行った。その結果、XESR5 は体節形成期においては Notch シグナルの標的遺伝子であるにもかかわらず、原腸胚期においては Notch の活性化分子である NICD による発現誘導を示さず、中胚葉誘導因子である Xnr2 によって転写誘導されることがわかった (図 4)。これに対し、もう一つの HES

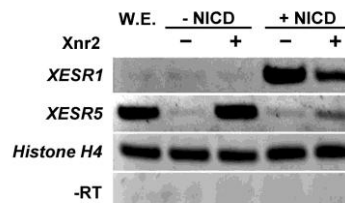


図 4 XESR 発現に及ぼす Notch シグナルと Nodal シグナルの影響

ファミリー分子である XESR1 は XESR5 とは逆の遺伝子発現を示し、NICD により顕著な転写誘導を示す一方で、Xnr2 存在下では転写の抑制が認められた (図 4)。XESR1 と XESR5 の挙動が正反対であったことから、両者は互いに拮抗関係にある可能性が考えられる。そこで XESR1 と XESR5 の相互関係を検討するために、2 細胞期胚の両割球動物極側に XESR1、DN-XESR1、XESR5、DN-XESR5 の合成 RNA を顕微注入し、アニマルキャップにおける遺伝子発現を解析した。Xnr2 により誘導される XESR5 は XESR1 により転写抑制され、そのドミナントネガティブフォームである DN-XESR1 により転写が活性化された。また、逆の組み合わせも同様の結果となった。これらの結果は、XESR1 と XESR5 が互いに転写を抑制し合う拮抗関係にあることを示している。

初期原腸胚の予定中胚葉領域では、Xdelta1 が発現しているにもかかわらず、XESR1 の発現は認められず、その一方で XESR5 の転写が起こっている (図 3)。Nodal シグナルにより転写誘導される XESR5 が XESR1 の転写を抑制している可能性を検討するために、XESR5 の抑制型である DN-XESR5 の合成 RNA を 2 細胞期胚の片割球へ顕微注入した。その結果、注入領域において、通常は発現しない XESR1 の異所発現が誘導された (図 5)。この

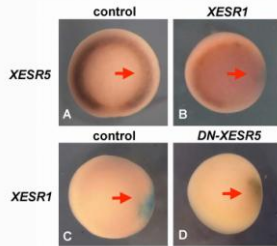


図 5 XESR1 と 5 の相互抑制効果

結果から、初期原腸胚の帯域で Xdelta1 が発現するかかわらず XESR1 の転写誘導が起きない理由は、Nodal シグナルに誘導される XESR5 が XESR1 の転写を抑制しているためであることが明らかになった。以上の結果から予想される予定中胚葉領域の転写制御機構は、図 6 のようにまとめることができる。原腸胚期

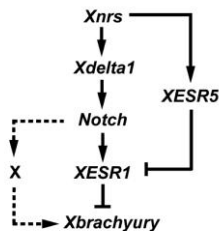


図 6 中胚葉形成領域で働くシグナル分子の転写制御モデル

に発現する HES ファミリー遺伝子には中胚葉形成を正と負に制御する役割が存在し、Notch シグナル下で直接誘導される XESR1 は、

予定中胚葉領域の境界形成に関わる負の制御として働くものと考えられる。一方、予定中胚葉領域の中央部では、Xnr2 に誘導される XESR5 が XESR1 の転写を抑制することにより、Xbra の発現可能な領域を確保するとともに、Notch シグナルは新規標的遺伝子 (図 6 の X に相当する遺伝子) を介して Xbra の発現を促す正の制御機構として働く可能性が考えられる。

(2) 中胚葉領域決定における Oct25 の役割

① Oct25 の発現に関する解析

原腸胚期における Notch シグナルの新たな標的遺伝子をマイクロアレイにより探索した結果、POU ファミリークラス V に属する転写因子、Oct25 が標的遺伝子の 1 つであることがわかった。Oct25 の初期胚における発現部位を WISH 法により解析した結果、後期胞胚の動物半球に広く発現が現れた後、原腸胚期には中胚葉領域で発現が強くなるのが明らかになった (図 7)。

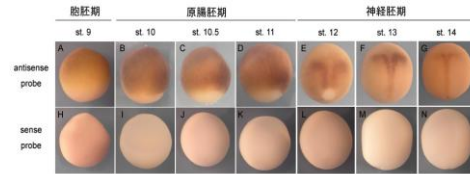


図 7 初期発生における Oct25 の発現

Oct25 遺伝子の 5' 上流領域を単離し、モチーフ解析を行ったところ、Notch シグナルおよび Nodal シグナルのシス応答配列が存在することがわかった。この 5' 上流領域を GFP に繋いだレポーターコンストラクトをゲノムに導入し、初期発生過程における GFP 発現細胞の分布を網羅的に解析した。その結果、Oct25 は原腸胚の帯域で広く発現し、組織形成が進むと次第に発現細胞の数が減少し、筋組織、骨組織、心筋組織の一部に継続して発現が維持されることがわかった。これらの組織における Oct25 の発現は Oct25 タンパクの N 末端領域に対するモノクローナル抗体を用いて確かめられた。

② Oct25 の機能に関する解析

予定中胚葉領域に発現する Oct25 の機能を調べるために、2 細胞期胚の片割球帯域に Oct25 のモルフォリノオリゴ DNA (Oct25MO) を注入し、原腸胚初期における原腸陥入を観察した。その結果、Oct25MO の注入部位では

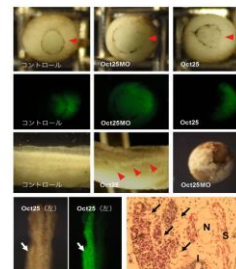


図 8 Oct25 の初期発生に及ぼす影響

原腸陥入の阻害が起こり、コントロール胚が神経胚に達するころには、顕微注入側で細胞死が起こることがわかった(図8)。次に、Oct25の過剰発現が胚に及ぼす影響を調べた結果、Oct2の過剰発現部位においても原腸陥入の遅延が観察されたが、遅延の程度はOct25 MO注入胚より軽いものであった(図8)。Oct25が中胚葉形成にどのように関わるのかを調べるために、中胚葉形成のマーカー遺伝子である Xbra の遺伝子発現に及ぼす影響を解析した。WISH による解析の結果、コントロール胚では帯域全体で Xbra の発現が検出されたのに対し、Oct25 MO 注入胚でも、Oct25 過剰発現胚においても、注入部位において局所的に Xbra の発現レベルの低下が観察された(図9)。

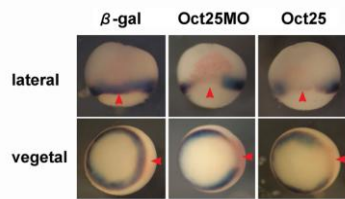


図9 Oct25によるXbra発現の抑制

Oct25 過剰発現胚の原腸胚期以降の変化を観察した結果、コントロール胚が尾芽胚に達した時点でも、顕微注入した側では体節構造が観察されず、組織形成の遅延が認められた(図8)。パラフィン切片を作製し、HE染色を行った結果、Oct25を顕微注入した側では未分化な組織の塊が観察された(図8)。

Oct25の過剰発現が細胞分裂に及ぼす影響を調べるために、2細胞期胚の両割球帯域にOct25を顕微注入し、原腸胚初期で固定した後、抗リン酸化ヒストン抗体(PH3抗体)を用いた免疫染色を行った。その結果、原腸胚期の細胞の分裂を促進することがわかった。ツメガエルの初期胚では、cdk(サイクリン依存性キナーゼ)を阻害して細胞周期を止め、細胞を増殖相から分化相へ移行させる因子としてp27^{xic1}が知られている。p27^{xic1}は原腸胚期以降に発現し、細胞分化が起こる組織において、一過的に発現が上昇することが報告されている。このp27^{xic1}遺伝子の発現に及ぼすOct25の影響を明らかにするために、2細胞期胚の両割球へOct25を顕微注入したのち、原腸胚初期まで生育させてWISHによりp27^{Xic1}の発現を解析した。その結果、Oct25の過剰発現により原腸胚期のp27^{xic1}の発現は、胚全体で完全に抑制されることが明らかになった。

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5件)

1. Yoshii S, Yamaguchi M, Oogata Y, Tazaki A, Mochii M, Suzuki S, Kinoshita T: The analysis of the expression of a novel

gene, *Xenopus polka dots*, which was expressed in the embryonic and larval epidermis during early development.、査読有、Zool. Sci., vol.28, in press, (2011).

2. Antagonistic role of XESR1 and XESR5 in the mesoderm formation of *Xenopus laevis* embryo. Kinoshita T, Haruta Y., Sakamoto C., Imaoka S.、査読有、Int. J. Dev. Biol. 55. 25-31 (2011)
3. Perturbation of Notch/Suppressor of Hairless pathway disturbs migration of primordial germ cells in *Xenopus* embryo. Morichika K., Kataoka K., Terayama K., Tazaki A., Kinoshita T, Watanabe K., Mochii M.、査読有、Dev. Growth Diff. 52, 235-244 (2010)
4. Bisphenol A disrupts Notch signaling by inhibiting gamma-secretase activity and causes eye dysplasia of *Xenopus laevis*. Baba K., Kinoshita T, Imaoka S.、査読有、Toxicol. Sci. 108(2), 344-355 (2009)
5. Mutation of DNA primase causes extensive apoptosis of retinal neurons through the activation of DNA damage checkpoint and tumor suppressor p53. Yamaguchi, M., Tonou-Fujimori, N., Yoshimura, Y., Kishi, T., Okamoto, H. and Masai, I.、査読有、Development. 137(7), 1247-57 (2008)

[学会発表] (計21件)

1. K.Morichika, K. Shimada, S. Baba, H. Kubo and T. Kinoshita: *Xenopus* Oct60 needs formation of primordial germ cell. 33th Ann. Meeting Mol. Biol. Society Jap. Dec. 9, 2010 (Kobe).
2. Y.Ogata, M.Yamaguchi and T. Kinoshita: Differentiation of Xp63 expressing cells in *Xenopus* early embryo. 33th Ann. Meeting Mol. Biol. Society Jap. Dec. 9, 2010 (Kobe).
3. 高市佳尚、森近恵祐、木下勉: 表皮細胞の形質発現へ及ぼすOct60の影響、2010年9月25日、第81回日本動物学会(東京)
4. 木下勉、前野貢: シンポジウム『シュペーマンから86年—モデル動物を用いた受精・形態形成研究の今と昔』、2010年9月24日、第81回日本動物学会(東京)
5. 嶋田啓伍、森近恵祐、久保英夫、木下勉: アフリカツメガエルの初期発生におけるOct60タンパク質の分布の変化、2010年9月23日、第81回日本動物学会(東京)
6. K.Morichika, M.Sugimoto, K.Yasuda, T.Kinoshita: Transcriptional regulation of Oct60 in *Xenopus* oocyte, 13th International *Xenopus* Conference, Sept. 14, 2010 (Canada).

7. 杉本真人、安田克輝、木下勉：卵母細胞における *Xoct60* の転写誘導機構の解析、2009年12月9日、第32回日本分子生物学会（横浜）
8. 馬場晶悟、倉橋宏尚、高橋秀治、浅島誠、木下勉：アフリカツメガエル初期胚における *Xoct60* の分化抑制機構の解析、2009年12月9日、第32回日本分子生物学会（横浜）
9. 山口雅裕、木下勉：アフリカツメガエル変態期における赤血球の増殖と甲状腺ホルモンの作用、2009年9月19日、第80回日本動物学会（静岡）
10. E. Nishitani, H. Hotta, T. Kinoshita: Gene expression and function of *Oct25* in *Xenopus* early embryo, 16th International Society of Developmental Biologists Congress, Sept. 8, 2009 (Scotland).
11. S. Yoshii, M. Yamaguchi, Y. Oogata, A. Tazaki, M. Mochii, S. Suzuki, T. Kinoshita: Characterization of *Xpod*-expressing cells in the *Xenopus* larval epidermis, 42nd Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, May 30, 2009 (Niigata).
12. M. Yamaguchi, T. Kinoshita: Analysis of proliferation and differentiation of red blood cells during metamorphosis of *Xenopus laevis*, 42nd Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists, May 29, 2009 (Niigata).
13. 馬場一信、木下勉、今岡進：Notch シグナル阻害による発生異常の解析、2008年12月12日、第31回日本分子生物学会（神戸）
14. 東久保信人、倉橋宏尚、西脇清二、木下勉：アフリカツメガエルの初期胚における *Xoct60* の機能について、2008年12月12日、第31回日本分子生物学会（神戸）
15. 春田有紀、坂本千春、今岡進、木下勉：アフリカツメガエルの中胚葉形成における Notch シグナルの役割に関する研究、2008年12月12日、第31回日本分子生物学会（神戸）
16. 佐藤夢子、木下勉、今岡進：眼の発生における低酸素応答系因子の機能解明、2008年12月12日、第31回日本分子生物学会（神戸）
17. 吉井俊祐、山口雅裕、田崎啓、餅井真、鈴木信太郎、木下勉：アフリカツメガエル幼生皮膚に点在する *Xpod* 発現細胞の解析、2008年12月12日、第31回日本分子生物学会（神戸）
18. 澤田貴子、山崎絢子、木下勉、今岡進：protein disulfide isomerase の発生過程における生理機能解析、2008年12月12日、第31回日本分子生物学会（神戸）
19. M. Yamaguchi and T. Kinoshita: The mechanism regulating the red blood cell transition from larval to adult type during metamorphosis of *Xenopus laevis*, 12th International *Xenopus* Conference, Sept. 10, 2008 (Germany).
20. Y. Haruta, C. Sakamoto, S. Imaoka, T. Kinoshita: Role of Notch signaling in mesoderm formation of *Xenopus laevis* embryo, 12th International *Xenopus* Conference, Sept. 10, 2008 (Germany).
21. M. Yamaguchi and T. Kinoshita: The mechanism regulating the red blood cell transition from larval to adult type during metamorphosis of *Xenopus laevis*, Joint Meeting of Japanese Society of DB & ISDB, May 29, 2008 (Tokushima).

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.rikkyo.ac.jp/web/tkinoshita/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木下 勉 (KINOSHITA TSUTOMU)
立教大学・理学部・教授
研究者番号：30161532

(2) 研究分担者

山口雅裕 (YAMAGUCHI MASAHIRO)
立教大学・理学部・助教
研究者番号：00360660
(2009年まで)

(3) 連携研究者

なし