

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791386

研究課題名（和文） BMPシグナル阻害因子 Dullard の骨形成における役割の解明

研究課題名（英文） Elucidation of roles of Dullard, a BMP signal inhibitor in bone formation

研究代表者

早田 匡芳（HAYATA TADAYOSHI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教

研究者番号：40420252

研究成果の概要（和文）：骨形成因子（BMP）は、骨格形成において重要な役割を果たすが、そのシグナルレベルは負の制御因子によって適正に保持される。本研究においては、新たな BMP シグナル阻害因子である Dullard の骨形成における関与を明らかにした。Dullard は、細胞内の膜構造に局在し、骨芽細胞に発現し、少なくとも BMP の細胞内情報伝達因子 Smad1 のレベルにおいて BMP シグナルを抑制する事を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Bone morphogenetic protein (BMP) plays crucial roles in skeletal formation, and its signal level is regulated properly by negative regulators. In the present study, I investigated involvement of novel BMP inhibitor Dullard in bone formation. I found that Dullard is localized in intracellular membrane structure, expressed in osteoblast, and suppress BMP signaling at least at intracellular signal transducer Smad1 level.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：骨芽細胞、骨形成、BMP、TGF-

1. 研究開始当初の背景

BMP は筋肉内に異所性に骨を誘導する能力を持つタンパク質として同定された。BMP2 および BMP4 遺伝子を同時に欠損させたマウスでは、軟骨形成、骨形成ともに正常に開始されるが、生後 1 週では骨形成が行われず、生後 3 週では、骨は吸収されてしまう。すなわち、BMP2/4 は骨形成の開始よりもむしろ、生後の骨の成熟化、維持に必要とされる。

BMP 阻害因子は、骨形成において重要な

役割を果たすことが知られている。Tob1 は、骨芽細胞に発現する細胞内の BMP 阻害因子であるが、Smad1 に結合する事により、BMP シグナルを抑制する。Tob1 欠損マウスは骨形成亢進による骨量増加の表現型を示す。

Dullard は、両生類の神経発生に必要とされる新規遺伝子として同定された。Dullard は、244 アミノ酸からなる脱リン酸化酵素をコードし、機能がよくわかっていない NLI-IF (Nuclear LIM Interactor-Interacting Factor) ドメイン

をもつ。Dullard は、BMP シグナルでリン酸化された I 型受容体 (ALK3) を脱リン酸化する。さらに、Dullard は、II 型 BMP 受容体 (BMPRII) に結合し、カベオリン経路により BMPRII を細胞内に取り込み、ユビキチン-プロテアソーム経路によって分解され、結果として BMP シグナルが抑制される。このような 2 つの経路での BMP シグナルの阻害機構はこれまで知られていなかった。

Tob1 などの BMP 阻害因子が、骨形成に關与する事及び、Dullard が BMP シグナルを抑制する分子である事から、Dullard が骨形成において重要な役割を果たす可能性が考えられた。

2. 研究の目的

Dullard が骨芽細胞において BMP シグナル伝達をどのような作用機序で抑制するか、及び、Dullard の骨芽細胞分化における役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ルシフェラーゼアッセイ

骨芽細胞株 MC3T3-E1 に、BMP 応答 (BRE)-ルシフェラーゼレポーターを骨芽細胞株にトランスフェクションし、Dullard を過剰発現または、siRNA によってノックダウンさせ、BMP シグナルの効果因子に対する影響を調べた。

(2) 骨芽細胞分化アッセイ

骨芽細胞株 MC3T3-E1 に、Dullard siRNA をトランスフェクション後、BMP 処理を行い Dullard による骨芽細胞分化を、分化の指標であるアルカリフォスファターゼアッセイおよび RT-PCR により、遺伝子発現を解析した。

4. 研究成果

(1) Dullard の骨組織における発現

定量的 RT-PCR 法により、Dullard は、骨端部、骨髄を抜き取った大腿骨の骨幹部や骨髄などの骨組織および骨芽細胞株 MC3T3-E1 に同程度のレベルで発現していた。

(2) Dullard は骨芽細胞において BMP シグナルを抑制する

Dullard が骨芽細胞において、BMP シグナルの抑制に關与するかどうかを調べるために、Dullard 発現ベクターまたは Dullard に対する siRNA を BRE-ルシフェラーゼ plasmid とともに MC3T3-E1 にトランスフェクションし、ルシフェラーゼアッセイを行った。その結果、Dullard の過剰発現は、BMP シグナルを抑制し、一方 siRNA による Dullard mRNA のノックダウンは、BMP シグナルを増強した。BMP 抑制因子である Smad6 mRNA は BMP シグナルによって誘導され、負のフィードバックループを形成していることが知られているが、MC3T3-E1 において Dullard

遺伝子発現は BMP 処理によって変化しなかった。このことは、Dullard は BMP シグナルの負のフィードバックループに關与しないことを示唆する。

(3) Dullard の BMP 抑制作用機序

次に、Dullard が BMP シグナル伝達経路のどのレベルで抑制的に作用しているかどうかを BRE-ルシフェラーゼアッセイによって調べた。Dullard が恒常活性型 BMPRIa (caALK3) の活性を脱リン酸化酵素活性非依存的に抑制する事を見いだした。さらに、Dullard は、C 末端リン酸化を模倣する恒常活性型 SMAD1-EVE、及びリンカー領域の MAPK リン酸化部位が変異した、さらに強力な SMAD1-EVE-MM の活性も抑制した。これらの実験から、Dullard は Smad1 またはその下流で BMP シグナルを抑制できる事が示された。Dullard が TGF- β シグナル経路に影響を及ぼすかどうかも検討した。Dullard は TGF- β 処理及び恒常活性型 TGF β R1 によるレポーターの活性化を脱リン酸化酵素活性非依存的に抑制した。すなわち、Dullard による BMP/TGF- β シグナルの抑制には、脱リン酸化酵素活性は必要ない事が示唆された。

(5) Dullard は、カベオリン-プロテアソーム非依存的に BMP シグナルを抑制する。

過去に発表された報告では、Dullard は、II 型受容体の細胞内領域に結合し、カベオリンを介して、細胞内に取り込み、プロテアソーム依存的なタンパク質分解によって、II 型受容体のタンパク質レベルを下げることによって、機能すると報告されていた。本研究において、しかしながら、骨芽細胞においては、蛍光免疫染色によって、Dullard と Caveolin-1 は部分的にしか共局在していないことを示した。さらに、カベオリン形成阻害剤であるニスタチンおよびメチル β -サイクロデキストリン存在下でも、Dullard は BMP シグナルを抑制した。また、プロテアソーム阻害剤である MG132 存在下でも、Dullard は BMP シグナルを抑制した。これらのことから、Dullard は、カベオリン-プロテアソームとは独立に BMP シグナルを抑制する事が示唆された。

(6) 骨芽細胞分化における Dullard の役割

BMP 誘導による骨芽細胞分化に關しては、siRNA による Dullard ノックダウンは、ALP 活性及び Id3, Osterix, osteocalcin, alkaline phosphatase 遺伝子発現を減少させた。

(7) 結論

Dullard は、BMP 受容体の分解の調節因子として以前報告されたが、I 型受容体/SMAD の

下流で BMP/TGF- β シグナル伝達の多能的な抑制因子としてより広範囲な役割を持つことが示唆された。

(8)今後の展望

過去に発表された Dullard の BMP シグナル抑制機序は、I 型受容体の脱リン酸化および II 型受容体の分解促進であった。しかしながら、本研究において、Dullard は、受容体の下流で、脱リン酸化酵素活性とは独立に、プロテアソームを介さずに、BMP シグナルを抑制する事を示した。Dullard は、TGF- β シグナルも抑制する事から、Dullard は Smad4 などの共通のシグナル伝達因子の機能を抑制する可能性が考えられる。このような Smad1 あるいは Smad4 を標的とした膜近傍での BMP/TGF- β シグナル抑制という機構は今まで知られていないので、新規性が非常に高い。現在、Dullard の骨特異的、軟骨特異的のノックアウトマウスを作成中であり、Dullard による新規 BMP/TGF- β シグナル抑制機構を介した骨格形成の制御メカニズムを明らかにしていきたいと考えている。

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9件)

(1) Morishita M, Ono N, Miyai K, Nakagawa T, Hanyu R, Nagao M, Kamolratanakul P, Notomi T, Rittling SR, Denhardt DT, Kronenberg HM, Ezura Y, Hayata T*, Nakamoto T*, Noda M*. Osteopontin deficiency enhances parathyroid hormone/ parathyroid hormone related peptide receptor (PPR) signaling-induced alteration in tooth formation and odontoblastic morphology. Tissue Cell. 2011 Jun;43(3):196-200. 査読有 *責任著者

(2) Hanyu R, Hayata T*, Nagao M, Saita Y, Hemmi H, Notomi T, Nakamoto T, Schipani E, Kronenberg H, Kaneko K, Kurosawa H, Ezura Y, Noda M*. Per-1 is a specific clock gene regulated by parathyroid hormone (PTH) signaling in osteoblasts and is functional for the transcriptional events induced by PTH. J Cell Biochem. 2011 Feb;112(2):433-8. *責任著者 査読有

(3) Kamolratanakul P, Hayata T*, Ezura Y, Kawamata A, Hayashi C, Yamamoto Y, Hemmi H, Nagao M, Hanyu R, Notomi T, Nakamoto T, Amagasa T, Akiyoshi K, Noda M*. Nanogel-based scaffold delivery of

prostaglandin E(2) receptor-specific agonist in combination with a low dose of growth factor heals critical-size bone defects in mice. Arthritis Rheum. 2011 Apr;63(4):1021-33. *責任著者 査読有

(4) Noda M, Nagao M, Hanyu R, Mizoguchi F, Notomi T, Hayata T, Nakamoto T, Ezura Y. Control of bone remodeling by nervous system. Nervous system and bone]. Clin Calcium. 2010 Dec;20(12):1801-5. 査読無

(5) Nagao M, Saita Y, Hanyu R, Hemmi H, Notomi T, Hayata T, Nakamoto T, Nakashima K, Kaneko K, Kurosawa H, Ishii S, Ezura Y, Noda M. Schnurri-2 deficiency counteracts against bone loss induced by ovariectomy. J Cell Physiol. 2011 Mar;226(3):573-8. 査読有

(6) Mizoguchi F, Izu Y, Hayata T, Hemmi H, Nakashima K, Nakamura T, Kato S, Miyasaka N, Ezura Y, Noda M. Osteoclast-specific Dicer gene deficiency suppresses osteoclastic bone resorption. J Cell Biochem. 2010 Apr 1;109(5):866-75. 査読有

(7) Saita Y, Nakamura T, Mizoguchi F, Nakashima K, Hemmi H, Hayata T, Ezura Y, Kurosawa H, Kato S, Noda M. Combinatory effects of androgen receptor deficiency and hind limb unloading on bone. Horm Metab Res. 2009 Nov;41(11):822-8. 査読有

(8) Hayashi C, Hasegawa U, Saita Y, Hemmi H, Hayata T, Nakashima K, Ezura Y, Amagasa T, Akiyoshi K, Noda M. Osteoblastic bone formation is induced by using nanogel-crosslinking hydrogel as novel scaffold for bone growth factor. J Cell Physiol. 2009 Jul;220(1):1-7. 査読有

(9) Miyai K, Yoneda M, Hasegawa U, Toita S, Izu Y, Hemmi H, Hayata T, Ezura Y, Mizutani S, Miyazono K, Akiyoshi K, Yamamoto T, Noda M. ANA deficiency enhances bone morphogenetic protein-induced ectopic bone formation via transcriptional events. J Biol Chem. 2009 Apr 17;284(16):10593-600. 査読有

[学会発表](筆頭演者)(計5件)

(1) Hayata T, Ezura Y, Asashima M, Nishinakamura R, Noda M. "Dullard, a Novel BMP Inhibitor, Targets Smad1 to Suppress BMP-dependent Transcription in Mammalian

Osteoblastic Cells.” The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, Canada. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(2) **Hayata T**, Ezura Y, Noda M. “ Dullard, a novel phosphatase, that dephosphorylates and degrades BMP receptors, suppresses signaling in osteoblasts.” The 31th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Denver, Colorado, USA. Sep 11-15, 2009. ポスター発表。Plenary Poster 賞受賞。

(3) **早田匡芳**、江面陽一、西中村隆一、浅島誠、野田政樹。「新規BMP阻害因子Dullardは、骨芽細胞においてBMP受容体及びSmad1の下流でBMP応答性の転写を抑制する」第33回日本分子生物学会年会、神戸。2010/12/6-10。口頭とポスター発表。

(4) **早田匡芳**、江面陽一、野田政樹。「Dullardは、骨芽細胞においてSmad1を標的としてBMP応答性の転写を抑制する」新規BMP阻害因子第28回日本骨代謝学会、東京。2010/7/21-23。ポスター発表。

(5) **早田匡芳**、江面陽一、野田政樹。「BMP受容体を脱リン酸化し分解する新規脱リン酸化酵素Dullardは、骨芽細胞においてBMPシグナルを抑制する」第27回日本骨代謝学会、大阪。2009/7/23-25。ポスター発表。

〔学会発表〕共同演者（計25件）

(1) Kawamata A, Yokoyama H, Izu Y, **Hayata T**, Wanger EF, Nakashima K, Ezura Y, Noda M, Amagasa T. Ovariectomy induced bone loss was prevented by the deficiency of jund which determines osteoblastic activity and basal levels of bone mass The 9th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery, Kuala Lumpur, Malaysia, November 25-28, 2010. ポスター発表。

(2) Hanyu R, **Hayata T**, Nakamoto T, , Notomi T, Henry Kronenberg, Saita Y, , Hemmi H, Nagao M, Ezura Y, Shu Takeda, Noda M. Adrenergic Receptor Regulates Anabolic Action of Constitutively Active Form of PTH/PTHrP Receptor Signaling. The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(3) Nakamoto T, Sakuma T, Motoyoshi T, Hada T, **Hayata T**, Ezura Y, Kitazawa R, Kitazawa S, Noda M. CIZ Expression is Enhanced by Inflammatory Stimulation and Transcriptionally Regulates the RANKL Promoter. The 32th Annual Meeting of the

American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(4) Watanabe C, Morita M, Ezura Y, Nakamoto T, **Hayata T**, Hemmi H, Notomi T, Moriyama K, Yamamoto T, Noda M. Cnot3, a Novel Critical Regulator of a mRNA Stability, is Involved in the Maintenance of the Bone Mass and the Bone Structure in Senile Osteoporosis Model. The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(5) Miyajima D, Kawamata A, Inoue A, Ezura Y, Nakamoto T, **Hayata T**, Notomi T, Amagasa T, Yamanashi Y, Noda M. Deficiency of Dok-1 and Dok-2, Ras-Erk Pathway Inhibitors, Enhances Bone Loss in Postmenopausal Osteoporosis Model of Mice. The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(6) Sakuma T, **Hayata T**, Miyai K, Noda M, Ezura Y. Identification of Novel Molecule for Melanoma Malignancy -Role of CIZ -. The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(7) Aryal ACS, Hanyu R, Nakamoto T, Miyai K, Nagao M, Ezura Y, **Hayata T**, Notomi T, Hemmi H, Pawson T, Noda M. Nck1, a Molecular Adaptor Prerequisite for Cell Motility, is Stimulated by Bone Morphogenetic Protein and Contributes to Maintain Bone Mass. The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(8) Nagao M, Ezura Y, Saita Y, Nakamoto T, **Hayata T**, Izu Y, Hanyu R, Hemmi H, Notomi T, Rittling S, Kurosawa H, Kaneko K, Denhardt D, Noda M. Osteopontin Plays a Pivotal Role in Sympathetic Control of Bone Mass. The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. 口頭発表。

(9) Kamolratanakul P, Ezura Y, Mizoguchi F, **Hayata T**, Hemmi H, Notomi T, Amagasa T, Noda M. PTH Anabolic Action is Influenced by the Deficiency of TRPV4 in Bone. The 32th Annual Meeting of the American Society for

Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(10) Nagao M, Ezura Y, Saita Y, Miyai K, Hanyu R, Nakamoto T, Hemmi H, Hayata T, Notomi T, Ishii S, Kato S, Fukumoto S, Kurosawa H, Kaneko K, Noda M. Schnurri2 Deficiency Increases all of 1,25(OH)2D3, Renal 25-hydroxyvitamin D 1-Hydroxylase, PTH, FGF23, Serum Calcium and Phosphate in Association with Hypercalcification in Joints. The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. 口頭発表。

(11) Suzuki T, Notomi T, Ezura Y, Nakamoto T, Hayata T, Hemmi H, Mizuno A, Suzuki M, Mizoguchi F, Y Izumi, Noda M. TRPV4 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4), a Mechanosensor for Bone Is Required for the Maintenance of Bone Mineral Density of Mandible Exposed to Occlusal Force. The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(12) Ezura Y, Nagata J, Hemmi H, Nagao M, Notomi T, Hayata T, Nakamoto T, Noda M. Unloading-induced Suppression of B-lymphogenesis and Expansion of Peripheral Monocyte/macrophage Lineage Cells is Preserved in the Mice Deficient for Osteopontin. The 32th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Toronto, CANADA. Oct 15-19, 2010. ポスター発表。

(13) Nakamoto T, Noriaki Ono, Hanyu R, Sakuma T, Hayata T, Ezura Y, Ernestina Schipani, Henry Kronenberg, Noda M. Anabolic Action of PTH/PTHrP Receptor Signaling in Bone is Suppressed by a Nucleocytoplasmic Shuttling Protein Clz. The 31th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Denver, Colorado, USA. Sep 11-15, 2009. 口頭発表。

(14) Sakuma T, Nakamoto T, Miyai K, Hayata T, Amagasa T, Ezura Y, Noda M. Deficiency of Clz, Cas Interactive Zinc Finger Protein, Suppresses Tumor Invasion into Bone. The 31th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Denver, Colorado, USA. Sep 11-15, 2009. ポスター発表。

(15) Kamolratanakul P, Kawamata A,

Yamamoto Y, Hayata T, Ezura Y, Akiyoshi K, Amagasa T, Noda M. Nanogel Scaffold Delivery of Prostaglandin E2 Receptor (EP4) Specific Agonist in Combination with BMP Repairs Microstructure of Bone Produced in the Defect via Potentiation of Transcription Activity of Smad Response Element. The 31th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Denver, Colorado, USA. Sep 11-15, 2009. ポスター発表。

(16) Morishita M, Ono N, Hanyu R, Hayata T, Kamolratanakul P, Hemmi H, Nagao M, Ezura Y, Noda M. PTH Signaling and Osteopontin Deficiency Coordinately Enhance Progenitor Niche for the Cells to Support Tooth Development. The 31th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Denver, Colorado, USA. Sep 11-15, 2009. ポスター発表。

(17) Nagao M, Saita Y, Nakamoto T, Notomi T, Hanyu R, Hayata T, Ezura Y, Noda M. Schnurri-2 (SHN-2) deficiency counteracts against bone loss induced by ovariectomy. The 31th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Denver, Colorado, USA. Sep 11-15, 2009. ポスター発表。 **Plenary Poster 賞受賞。**

(18) Hanyu R, Nagao M, Takeda S, Hemmi H, Notomi T, Hayata T, Ezura Y, Noda M. Sympathetic nervous tone modulates constitutively active parathyroid hormone receptor signaling in vivo. The 31th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, Denver, Colorado, USA. Sep 11-15, 2009. ポスター発表。 **Plenary Poster 賞受賞。**

(19) 長尾雅史、斎田良知、羽生亮、辺見弘明、納富拓也、早田匡芳、中元哲也、金子和夫、黒澤尚、江面陽一、野田政樹。マウス Schnurri2 欠失は腎 25-hydroxyvitamin D 1-alpha hydroxylase の発現高値と高カルシウム・リン積を呈して間接周囲の異所性石灰化をもたらす 第 25 回日本整形外科学会 京都 10 月 14-15 日, 2010。

(20) 羽生亮、斎田良知、長尾雅史、辺見弘明、納富拓也、早田匡芳、中元哲也、江面陽一、竹田秀、金子和夫、黒澤尚、野田政樹。副甲状腺ホルモンによる全身性骨量増加作用は交換神経系シグナルを必要とする 第 25 回日本整形外科学会 京都 10 月 14-15 日, 2010。

(21) 元吉貴之、中元哲也、江面陽一、早

田匡芳、納富拓也、長尾雅史、羽生亮、佐久間朋美、野田政樹。IL-1 はマウス軟骨細胞においてCIZの発現を促進する。第28回日本骨代謝学会 東京 7月21日-23日, 2010。

(22) 羽田佑、中元哲也、佐久間朋美、長尾雅史、**早田匡芳**、江面陽一、北澤理子、北澤莊平、野田政樹。CizによるRANKLのプロモーター制御機構の解析。第28回日本骨代謝学会 東京 7月21日-23日, 2010。

(23) 中元哲也、羽田佑、元吉貴之、佐久間朋美、**早田匡芳**、江面陽一、野田政樹。転写因子CIZの欠損は、関節炎進展を抑制する。第28回日本骨代謝学会 東京 7月21日-23日, 2010。

(24) 佐久間朋美、中元 哲也、宮井 健太郎、辺見 弘明、天笠 光雄、**早田匡芳**、江面陽一、野田 政樹。CIZは悪性黒色腫細胞の転移に促進的に働く。第33回日本分子生物学会 神戸 12月7日-10日, 2010。

(25) 長尾雅史、斎田良知、羽生亮、辺見弘明、納富拓也、**早田匡芳**、江面陽一、黒澤尚、野田政樹。「Schnurri-2欠損マウスでは卵巣摘出後も野生型の骨量を維持する」第31回日本整形外科学会基礎学術集会。横浜。平成21年11月5-6日。

〔図書〕(計1件)

(1) Noda M, **Hayata T**, Nakamoto T, Notomi T, and Ezura Y (2011). Chapter 6. Mechanical Stress and Bone, in Part II Tissue and Gravity. *Mechanosensing Biology*. Editor: Masaki Noda (Springer). pp71-86. ISBN: 978-4-431-89756-9.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早田匡芳 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 助教)

研究者番号: 40420252

(2) 研究協力者

江面陽一 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 助教)

研究者番号: 50333456

野田政樹 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 助教)

研究者番号: 50231725

西中村隆一 (熊本大学 発生医学研究所 教授)

研究者番号: 70291309

浅島誠 (東京大学大学院・総合文化研究科・

名誉教授)

研究者番号: 00090564