

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23570255

研究課題名(和文)両生類網膜再生の初期過程を制御する細胞結合の調節機構と色素上皮の分化転換

研究課題名(英文)Alteration in Cell-cell and cell-ECM interaction triggers amphibian retinal regeneration

研究代表者

荒木 正介 (Araki, Masasuke)

奈良女子大学・自然科学系・教授

研究者番号：00118449

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：成体アフリカツメガエルの網膜再生は、主に色素上皮細胞(RPE)の分化転換による。この過程で、RPE細胞は、まず基底膜から遊離し、次に残置の網膜血管膜に移動後、再び上皮シートを形成し、網膜へ分化する。つまり、上皮形成 遊離 上皮再形成という変化が見られ、細胞間結合状態は変化する。器官培養モデルでこのような細胞結合動態の変化を再現できるので、網膜再生に必要な転写因子、RxおよびPax6の発現に注目して、これが細胞間結合や細胞基質間結合状態によりどのように変化するのかを調べた。その結果、Rxの発現には基底膜からの遊離が必要であり、またPax6の発現後は次第にGap結合が失われる事がわかった。

研究成果の概要(英文)：In the amphibian retinal regeneration RPE cells play a critical role that RPE cells transdifferentiate into retinal cells. Immediate after retinal removal, RPE cells detach from the basement membrane and migrate to the retinal vascular membrane, where RPE cells form an epithelial sheet. Using a tissue culture model we have analyzed the expression of Rx and Pax6, essential genes to retinal development, in RPE cells how it is related to the alteration of cell-cell and cell-extracellular matrix interaction. Expression of Rx appears to be up-regulated by the detachment of RPE cells from the basement membrane, while expression of Pax6 was observed in cells without gap junction. Cell proliferation was also observed in the RPE cells that have lost gap junction. The initial detachment of RPE cells from the basement membrane appears to be stimulated by the expression of Matrix metalloproteinase (MMPs), since the suppression of MMPs does not induce transdifferentiation.

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：網膜再生 ツメガエル 網膜色素上皮細胞 細胞結合

1. 研究開始当初の背景

(1)両生類の網膜再生研究

網膜再生の研究は、脊椎動物のすべての種でおこなわれているが、なかでも両生類を使った研究は最も古く、永い研究の歴史をもつ。もともと有尾類のイモリを使って研究されていたが、荒木らの研究グループによって両生類モデル動物アフリカツメガエル (*X.laevis*) が実験動物として導入され、その結果、研究が格段に進んだ。

両生類網膜再生は、他の脊椎動物と比べていくつかの点できわめてユニークである。まず、網膜すべてを除去しても、ほぼ完全に再生する。他の動物では決してこのような現象は見られず、部分的な障害を修復できるだけである。次に、再生のもとになる幹細胞が複数ある。1つは本研究の対象である網膜色素上皮 (RPE) で、もう一つは毛様体辺縁部 (CMZ) の幹細胞である。前者は主に後方の網膜を、後者は周辺部の網膜を再生する。

RPE 細胞からの網膜再生は、分化転換と呼ばれる。つまり、色素上皮細胞として特定の形態と機能を持つ分化細胞が、別のタイプの分化細胞 (網膜細胞) に転換するからである。この場合、RPE 細胞はいったん幹細胞化し、その後網膜組織に発生すると言える。

(2)アフリカツメガエル網膜再生の組織培養モデル

荒木らの研究グループは、網膜再生の細胞と分子のメカニズムを研究するために、組織培養モデルを開発した。一つは、培養フィルター膜の上で RPE 組織を培養する方法で、もう一つは組織全体をゲルに埋め込んで培養する方法である。本研究では、前者の方法で RPE 細胞が神経細胞に分化する過程を解析した。なお、後者のゲル包埋の方法では、RPE 細胞から網膜の層構造形成を再現することが可能である。

もう少し詳しく説明すると、フィルター膜上に組織を置くと、時間の経過に伴って RPE 細胞が組織の周辺から膜上に這いだし、さらに周辺へと広がってゆく。この過程で次第に神経細胞の分化が始まる。つまり、RPE 細胞が神経細胞に分化する全過程を直接追跡できるのである。この培養系を用いて、細胞の移動、上皮形態の形成、細胞増殖、神経分化を解析し、細胞間および細胞と基質間の相互作用の変化と神経分化の関係を明らかにすることにした。

2. 研究の目的

(1)細胞と基質間の相互作用と網膜再生

RPE 細胞は基底膜をはさんで脈絡膜と向き合っている。脈絡膜は毛細血管の豊富な組織である。RPE 細胞の基底膜は Bruch 膜と

呼ばれ、非常によく発達した基底膜である。成体での眼球内再生では、RPE 細胞はこの基底膜から遊離し、移動後、網膜血管膜と呼ばれる別の基底膜に定着し、ここで網膜再生が始まる。もし網膜の外科的な除去の際に、この網膜血管膜をも除去すると網膜の再生は見られない。従って、網膜再生には RPE 細胞の基底膜からの遊離、別の基底膜への再定着のプロセスが重要な意味をもつと示唆される。この最初のプロセスである基底膜からの遊離には、何らかのタンパク分解酵素が必要であると予想されるので、本研究では、炎症過程で誘導される MMP 群 (Matrix metalloproteinases) に注目して、その機能を実験的に明らかにしようとした。また、基底膜からの遊離によって具体的に再生ステップの何が開始するのかを網膜発生の転写因子に注目して、調査した。

(2)細胞間相互作用と網膜再生

上述したように、RPE 細胞は基底膜から遊離後、移動し、上皮構造を再構築する。この過程では、N-cadherin による接着と Gap 結合の形成に変化が見られる。培養系では、組織から這い出した直後の RPE 細胞で Gap 結合が再構築され、その後消失する。N-cadherin は Gap 結合が消失した後もしばらくみられるが、上皮形態が失われ、神経分化が進むに従い、消えていく。

このように一過性に Gap 結合の形成が見られることにはどのような意味があるのだろうか。胚発生において神経上皮にはよく発達した Gap 結合が見られるが、RPE 細胞から神経への分化転換には Gap 結合形成は必須のプロセスだろうか、このような上皮形成の意味と細胞間連絡の役割に注目して、実験研究をおこなった。

(3)新しい両生類網膜再生モデルの確立と2つのモデルの比較による再生機構の考察

荒木らのグループは、アフリカツメガエルを実験モデル動物として網膜再生研究を進める傍ら、新しい実験モデルとしてネッタイツメガエル (*X.tropicalis*) について網膜再生の可能性を調査した。その結果、アフリカツメガエルと同様に網膜完全再生が見られた。ネッタイツメガエルは近年ゲノムがほぼ明らかにされた唯一の両生類であり、遺伝学的なアプローチにはアフリカツメガエルをはるかに凌ぐモデル動物である。おもしろいことに、ネッタイツメガエルの網膜再生は、毛様体辺縁部の幹細胞からであり、RPE 細胞からの再生は見られない。RPE 細胞は、アフリカツメガエルの RPE 細胞と同様に、遊離、移動し、定着するが、分化転換しない。このように RPE 細胞に関して、2種のツメガエルで大きな違いが見られることは、これを比較することにより、分化転換に必要な細胞環境を研究することが可能であると言える。

本研究では、培養モデルを用いて、細胞移動と網膜発生遺伝子の発現について研究した。

3. 研究の材料と方法

(1) 実験動物

実験動物には、変態後のアフリカツメガエルおよびネッタイツメガエルを用いた。

アフリカツメガエルは、変態後 3~6 ヶ月の雄カエルを用いた。ネッタイツメガエルも、ほぼ同様に変態後 6 ヶ月程度の雄カエルを用いた。ネッタイツメガエルは、広島大学両生類研究施設より供給を受けた(文部科学省ナショナルバイオリソースプロジェクトによる)。

(2) 組織培養

麻酔下でカエルから眼球を摘出し、70%アルコールで消毒後、前眼房部を除去した。後眼房部から網膜を除いた後、強膜を除いた。この状態の組織はRPE層と脈絡膜からなる。これを培養用のフィルター膜(ミリポア; Culture insert)上に置いた。培養液は、両生類用に調整した L-15 に牛胎児血清を 8%添加し、さらに FGF2 およびヘパリン硫酸を添加した。

(3) 免疫組織・細胞染色

細胞分化を調べるために、種々の抗体による染色をおこなった。間接蛍光法を用いた。

(4) In situ hybridization 法による Rx および Pax6 遺伝子の発現検出

X.laevis の Rx および Pax6 のプラスミドをもとに RNA 検出用のコンストラクトを構築した。deoxygenin 標識した DNA プローブを作成し、検出をおこなった。

(5) 定量 PCR による MMP 遺伝子発現の解析

X.laevis の MMP 遺伝子について、MMP7, MMP8, MMP9, MMP18 の 4 遺伝子についてその発現レベルを正常組織、網膜除去後 1, 5, 10 日について調べた。

(6) MMP 活性阻害剤の投与実験

1,10-phenanthroline を組織培養に 10, 20, 50 μ M の濃度になる様に投与し、RPE 細胞の周辺からの這いだし、細胞増殖、神経分化についてそれぞれの効果を検討した。阻害剤の毒性の検定のために、1 週間投与後、培養液から阻害剤を抜いてさらに 7 日間培養した。その結果、これらの濃度では細胞毒性がなかった。

4. 研究成果

(1) RPE 細胞と基質間の相互作用と網膜再生

Rx 遺伝子の発現と細胞環境

RPE 細胞が Bruch 膜から遊離し、網膜血管膜に移動、定着後、網膜再生がおこる。再生に必要な転写因子 Rx の発現がいつ開始するのかを知るために、すでに樹立した Rx promoter-EGFP 遺伝子導入アフリカツメガエルを用いた。安定した結果を得るために、F1 世代のカエルを使用した。

RPE と脈絡膜を組織培養すると、RPE 細胞は培養組織片から這い出して周辺に広がる。この過程で EGFP の発現を検出することにより、いつ Rx 遺伝子の発現が始まるのかを調べた。

培養開始後 3~5 日で、もとの培養組織中、および這い出した上皮細胞の中に EGFP 陽性の細胞が検出された。培養組織片の中の陽性細胞の状態を知るために、培養片に対して垂直方向に切片を作成して、発現細胞と脈絡膜との関係を調べた。

EGFP を発現している RPE 細胞は常に脈絡膜から離れた位置にあり、基底膜から遊離していることが示された。このことは、RPE 細胞が基底膜から遊離することによって Rx 遺伝子の発現を開始することを示している。

次に、in situ hybridization 法により、Rx 遺伝子の発現を直接検出した。その結果、Rx 遺伝子発現は、培養片から這い出した直後の RPE 細胞や、さらにその先の Gap 結合をもつ上皮ゾーン内の細胞で観察された。さらにその先の Gap 結合を失った上皮ゾーンには Rx 発現は見られなかった。

以上のことから、Rx 遺伝子の発現は、RPE 細胞が基底膜から遊離することにより誘導され、その後 Gap 結合をもつ細胞で発現が維持されている事が示された。

Pax6 遺伝子の発現と細胞環境

次に、網膜再生に必要な転写因子 Pax6 の発現について、Rx と同様に、発現に必要な細胞環境について調べた。Pax6 は特異性に優れた抗体があるので、抗体により Pax6 陽性細胞を検出した。その結果、Pax6 遺伝子は Rx 遺伝子の発現に遅れて発現し、RPE 細胞が培養片から遊離、這い出した後で検出された。Pax6 タンパクは RPE 細胞が Gap 結合を失った上皮ゾーンで観察された。

このように、RPE 細胞が基底膜から遊離した直後に Rx 遺伝子の発現が始まり、Pax6 遺伝子はそれに遅れて発現が開始する。Pax6 遺伝子の発現が認められるゾーンでは、Rx 遺伝子は次第に下方制御され、見られなくなる。このような時間的な差次的遺伝子発現は網膜の発生においても見られ、再生過程で発生の遺伝子プログラムが使われていることを示している。

RPE 細胞の基底膜からの遊離と MMP 遺伝子の発現

再生の最も初期に RPE 細胞が基底膜から遊離するのはなぜか、これは protease の働き

によると予想して、炎症や再生で発現する事が知られている Matrix metalloproteinase 遺伝子の発現レベルを調べた。目から外科的に網膜を除去して 24、72 時間後、5 日後の組織 (RPE と脈絡膜) から RNA を抽出し、Xenopus MMP7, MMP8, MMP9, MMP18 の発現を定量 PCR によって調べた。その結果、MMP9 と MMP18 は、正常組織に比べて、網膜除去 24 時間で非常に高い上昇レベルを示した。その後次第に低下した。このことは RPE 細胞が基底膜から遊離するのは MMP の発現が誘導され、その活性によって細胞外基質性が分解されるためと考えられる。

実際に、MMP9 と MMP18 遺伝子の RNA を in situ hybridization 法で組織培養で検出すると、移動開始したばかりの RPE 細胞で MMP 遺伝子が強く発現していること、移動後しばらく経つと MMP 遺伝子発現が落ちることが明らかとなった。このことは、網膜を除去すると何らかの炎症性反応が誘発され、RPE 細胞で MMP 発現が誘導された結果、RPE 細胞は遊離、移動を開始するものと考えられる。さらに調査した結果、網膜を除去後 24 時間で、炎症性のサイトカイン、IL-1b や TNF1a などの発現が一気に上昇することも明らかになった。これらのサイトカインによる MMP 発現の誘導は他の研究で示唆されている。以上の結果から次のような展開が示唆される。

網膜の外科的な除去操作により、眼内に炎症が発生、特に脈絡膜は毛細血管網が発達しており、ここで強い炎症反応が進行し、その結果サイトカインが蓄積する。これによって RPE 細胞に MMP 発現が誘導され、その結果、細胞は基底膜から遊離する。このことが Rx 遺伝子の発現を誘導する。これによって網膜細胞への分化転換が開始する。以上のような網膜再生のストーリーが考えられるのではないだろうか。今後、さらにこれらサイトカインが実際に RPE 細胞に MMP 発現を惹起するかどうかを検証する必要がある。

(2)RPE 細胞間相互作用と網膜再生

RPE 細胞間には N-cadherin を介した細胞間接着と Connexin43 で検出できる Gap 結合が見られる。これらの細胞間相互作用が再生過程でどのように機能しているのかを調査した。

何度も述べたが、RPE 細胞は、組織内では N-cadherin による接着、Gap 結合が発達しているが、培養に移すと、いったんなくした後回復する。その後次第に Gap 結合は消えて、さらに N-cadherin による接着も失われ、神経分化する。

(1)の②で述べたように、Pax6 に関しては Gap 結合を失った RPE 細胞でタンパクの存在が確認されたことから、Gap 結合の存在と何らかの関連性が示唆される。また、BrdU

の取り込みを調べたところ、RPE 細胞が這い出した後、Gap 結合をもつ領域では BrdU の取り込みは見られず、Gap 結合をなくした RPE 細胞で BrdU の高い取り込み能が見られることから、Gap 結合と分化転換(細胞増殖)との強い関連性が示唆される。

本研究では、まだ試行的ながら Gap 結合による細胞間コミュニケーションを薬理学的に阻害する実験をおこなった。今回用いた阻害剤 18 α -glycyrrhetic acid はチャネル阻害剤であるが、この薬剤の存在下で培養すると、神経細胞分化が促進されるという結果が得られた。Pax6 や BrdU の取り込みについては現在検討中であるが、阻害剤による神経分化促進という結果は、Gap 結合が分化転換に対して抑制的に働いている事を示している。この問題についてはさらに検討を要するが、分化形質の維持と分化転換の分子機構を考える上で重要な結果である。

(3)新しい両生類網膜再生モデルの確立と 2 つのゼノパスモデルの比較

ネットイツメガエルの網膜再生

ネットイツメガエルはそのゲノムの全貌がほぼ明らかにされた両生類唯一の種であり、今後の網膜再生の研究における有望なモデルである。ただ、ネットイツメガエルでもアフリカツメガエルと同様に成体において網膜再生がおこるかどうかは不明であり、今回の研究では、再生そのものについて研究をおこなった。

これまで同様、外科的操作により網膜を除去すると、1ヶ月後にはほぼ完全に再生した。さらに詳細に調べると、再生過程はアフリカツメガエルとは大きく異なることが明らかになった。RPE 細胞はいったん遊離し、移動後、網膜血管膜に定着して上皮シートを形成する。ところが RPE 細胞の網膜への分化転換は観察されなかった。むしろ毛様体辺縁部由来の幹細胞が急速に増殖し、辺縁から後方に向かって展開していく。その結果、RPE 細胞は次第に剥離・脱落し、最終的には消えていく。一方、毛様体由来の細胞は次第に層形成し、網膜を再生する。

このようにネットイツメガエルの RPE 細胞は、分化転換・網膜再生ができないようであるが、このことは、組織培養においても確認できた。アフリカツメガエルと同じ条件で RPE 細胞を培養しても、神経分化はおこらない。つまり、同じゼノパスであっても、ある種では RPE 細胞は分化転換、再生するが、別の種ではこれが全く見られない。この違いを調べることによって RPE 細胞の分化転換の条件を知ることができる。

培養下では、ネットイツメガエル RPE 細胞は、培養直後から急速に這いだし、その後明確な上皮形成をしない。つまり

N-cadherin 陽性の上皮形成がなく、Gap 結合も形成しない。特に、N-cadherin 接着が見られないことが分化転換過程に入らないのではないかと推測される。現在、Rx 遺伝子の発現について調査をおこなっており、分化転換の最初のスイッチが入るのかどうかを調べているところである。

2 種のツメガエルモデルの比較

これまで述べたように、ネットイツメガエルは毛様体辺縁部細胞の増殖、分化によって網膜再生が進行する。これは従来報告のない新しい網膜再生のパターンである。毛様体に網膜幹細胞が存在することは哺乳類においても知られている。ただ、幹細胞が神経細胞に分化することは培養下においてのみ示されており、今後、ネットイツメガエルの再生パターンとそのメカニズムをより詳細に知ることによって、哺乳類での網膜再生に向けた取り組みを一層進める事ができると考えている。

現時点では、なぜネットイツメガエルの RPE 細胞が神経分化しないのか、その原因を解明できていない。Rx の発現が培養開始後一過性に見られるが、すぐに抑制される。また、Pax6 の発現はみられない。このことから Rx の発現が維持されないことが原因であると示唆される。1 つの可能性として、Gap 結合による上皮細胞間のコミュニケーションが Rx の発現維持に必要なかもしれない。2 つの培養モデルをもちい、より一層研究を進める予定である。

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 7 件)

Matsushita T, Fujihara A, Royall L, Kagiwada S, Kosaka M and Araki M (2014) Immediate differentiation of neuronal cells from stem/progenitor-like cells of the avian iris tissues. *Exp. Eye Res.* 査読有, 123: 16-26.

Thomas MG, Crosier M, Lindsay S, A Kumar, Araki M, Leroy BP, McLean RJ, V Sheth, Maconachie G, Thomas S, Moore AT, Gottlob I (2014) Abnormal retinal development associated with FRMD7 mutations. *Human Mol. Genetics* 査読有, (in press)

Miyake A and Araki M (2014) Retinal stem/progenitor cells in the ciliary marginal zone complete the whole retina regeneration: A study of retinal regeneration in a novel animal model. *Dev. Neurobiol.* 査読有, (in press)

Steinfeld J, Ushijima I, Coronato N, Layer PG, Araki M and Vogel-Höpker A (2013) RPE specification is mediated by surface ectoderm-derived WNT signaling in the chick. *Development* 査読有, 140: 1-11.

Nabeshima A, Nishibayashi C, Ueda Y, Ogino H and Araki M (2013) Loss of cell-extracellular matrix interaction triggers retinal regeneration accompanied by Rx and Pax6 activation. *Genesis* 査読有, 51: 410-419.

Ueda Y, Mizuno N and Araki M (2012) Transgenic *Xenopus laevis* with the *ef1- α* promoter as an experimental tool for amphibian retinal regeneration study. *Genesis* 査読有, 50: 642-650.

Thomas MG, Crosier M, Lindsay S, Kumar A, Thomas S, Araki M, Talbot CJ, McLean RJ, Surendran M, Taylor K, Leroy BP, Moore AT, Hunter DG, Hertle RW, Tarpey P, Langmann A, Lindner S, Brandner M, Gottlob I (2011) The clinical and molecular genetic features of idiopathic infantile periodic alternating nystagmus. *Brain* 査読有, 134(3), 892-902

[学会発表](計 14 件)

Ueda Y, Fujita Y, Naitoh H, Okuhara E and Araki M: A complete retinal regeneration in adult *X. laevis*. (Poster session) In The 21st CDB Meeting, "from Regeneration Biology to Regenerative Medicine" Kobe, 2011 Nov. 24-26

Miyake A, Araki M: Retinal regeneration of *X. tropicalis* is at the post-metamorphic stage. (Poster session) In The 21st CDB Meeting, "from Regeneration Biology to Regenerative Medicine" Kobe, 2011 Nov. 24-26

Araki M: Retinal regeneration in amphibians. In The 21st CDB Meeting, "from Regeneration Biology to Regenerative Medicine" Kobe, 2011 Nov. 24-26.

Vogel-Höpker A, Steinfeld J, Ushijima I, T Migge, PG Layer, M. Araki: Wnt mediated signaling is involved in RPE specification during chick eye development (Oral session) 6th Chick Meeting, 2011. Sep 17-20, Edinburgh UK

Araki M: Amphibian retinal regeneration -An excellent animal model for molecular analysis of regeneration 第44回日本発生生物学会/Asia Pacific Developmental Biology Network Joint Meeting. 2011.5.18-21 沖縄、宜

野湾市

H Naito, E Okuhara, Y Ueda, N Sudou, H Ogino and M Araki: Amphibian retinal regeneration is triggered by matrix metalloproteinase and is accompanied with epigenetic modification. 第45回日本発生生物学会-第64回日本細胞生物学会合同大会。神戸市、2012年5月21日

三宅あゆ実, 荒木正介: 色素上皮細胞による網膜再生は細胞接着によって調節されている。第83回日本動物学会大会。豊中、2012年9月13日-15日

MG Thomas, M Araki, M Crosier, and I Gottlob. : Retinal Changes in Idiopathic Infantile Nystagmus associated with FRMD7 mutations. ARVO (American Society for Research of Visual Sciences and Ophthalmology) meeting. May 6-10, 2012. Fort Lauderdale, Florida, USA

J Steinfeld, I Ushijima, P G Layer, M Araki and A Vogel-Höpker: Wnt mediated signaling is involved in RPE specification during chick eye development. ARVO Meeting. May 6-10, 2012. Fort Lauderdale, USA

Araki M, Ishikawa T, Fujihara A and Kosaka M: Neural stem/progenitor cells from iris epithelium and connective tissue ワークショップ、第45回日本発生生物学会-第64回日本細胞生物学会合同大会。神戸市、2012年5月21日

荒木正介, Lars Royall, 石川珠美、藤原愛: 虹彩上皮と結合組織に存在する神経幹細胞の増殖と細胞分化。第12回日本再生医療学会、横浜、2013年3月21日-23日

A Karaiwa, S Taketani, S Nozi, M Araki: Specification of the developing telencephalon along dorso-ventral axis. 第46回日本発生生物学会、松江、2013年5月28日-31日

Y Ueda, R Teshigawara and M Araki: Rax and Pax6 expressions are required for transdifferentiation from retinal pigment epithelial cells into neurons during retinal regeneration in Xenopus. 第46回日本発生生物学会、松江、2013年5月28日-31日

白浜美咲, 荒木正介: 前脳に由来する眼胞領域はいかにして特異化されるのか。第84回動物学会。岡山市、2013年9月26-28日

〔図書〕(計 2件)

Araki M (2014) A model for retinal regeneration in Xenopus. In 'Xenopus Development' (eds by Kloc & Kubiak) John Wiley & Sons. Inc. New York.

Araki M, Rieke M and Layer P (2011) Pineal oculopotency: Factors and developmental milieu for pineal cell differentiation. In The Pineal and Melatonin, pp. 17-40 (Ed. by M Turgut, R Kumar and P Steinbok) NOVA Sci. Pub., New York (A review book)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

研究室ホームページ

<http://www.nara-wu.ac.jp/bio/develop/meanu.htm>

(2014年4月更新)

文献データベースで研究成果の紹介

Global Medical Discovery (Web news)にて、研究論文(Nabeshima et al.)が紹介された(13 Jan, 2014)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

荒木 正介 (ARAKI Masasuke)
奈良女子大学・自然科学系・教授
研究者番号: 00118449

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし