

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24370080

研究課題名(和文) リガンド依存的なNotchシグナルの活性化調節とその組織形成時の生理機能の解明

研究課題名(英文) Ligand dependent Notch activity and its function during vertebrate development.

研究代表者

伊藤 素行 (MOTOYUKI, ITOH)

千葉大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：20377906

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：MIB1は、Notchリガンドのユビキチン化を介して、Notchシグナル伝達で重要な役割を果たしている。MIB1機能解析の結果、我々は、MIB1によるSnx18とダイナミン2との間の相互作用調節がNotch活性化に重要であることを明らかにした。さらに、Notchシグナルによる感覚と運動を調節する脊髄V2介在ニューロン(V2-IN)の発生メカニズムを明らかにするため、ゼブラフィッシュV2神経発達解析の結果、V2-IN細胞前駆体の増殖およびV2A/V2b細胞運命決定では異なるセットのNotchリガンド-受容体を介していることが分かった。

研究成果の概要(英文)：Endocytic proteins such as epsin and dynamin participate in Notch ligand activity by mediating Notch ligand endocytosis. The ubiquitin ligase Mib1 also plays essential roles in Notch signaling via Notch ligand ubiquitination. However, the molecular links between Mib1 and endocytic proteins have not been fully defined. Here, we show that Mib1 modulates dynamin recruitment by regulating the interaction between Snx18 and dynamin 2 to ensure the efficient signaling activity of Notch ligands. During vertebrate development, the spinal cord is a site of sensory and motor tasks coordinated by interneurons and the ongoing neurogenesis. V2-interneuron (V2-IN) progenitors (p2) develop into excitatory V2a-INs and inhibitory V2b-INs. Using zebrafish embryos with altered Notch signaling, we show that V2-IN cell progenitor proliferation and V2a/V2b cell fate determination involve signaling through different sets of Notch ligand-receptor combinations that occur concurrently during development.

研究分野：生物学、分子生物学、シグナル伝達

キーワード：細胞分化 シグナル伝達 ゼブラフィッシュ

1. 研究開始当初の背景

Notch シグナルは進化上保存された細胞間シグナル伝達経路であり、多様な組織の発生に関わっていることが知られている。特に、高等生物では、Notch リガンド、受容体の種類が増え、組織特異的、発達期特異的など、コンテキスト依存性機能の多様性増大が特徴的である。多様な生理機能を解析するため、これまでに、複数の Notch 受容体・リガンドのノックアウトマウスが作製されているが、マウスは胎生発生であるため、特に初期発生過程での解析が不十分である。また、Notch シグナルの生理機能とその機能制御の分子機構は、複数リガンド・受容体、細胞内シグナル伝達因子の存在やそれらの発現場所・時期・活性の複雑な調節機構が存在する。そのため、Notch シグナル機能の多様な生理機能とそれを担保する分子機構については、不明な点が多く残されている。

2. 研究の目的

(1) リガンドユビキチン化修飾による Notch シグナル活性調節機構

Notch シグナルは隣接する細胞間でのシグナル伝達であり、リガンドおよび受容体が単に膜上で発現するだけでは不十分で、“活性化状態”にあることが重要である。その“活性化状態”の鍵を握るのは Mib などのユビキチン化酵素を介したユビキチン化修飾である。現在、Mib による活性化機序として、Notch 細胞外ドメインをリガンド発現細胞へ引き込むための 1) pulling force を必要とするモデルと、より活性能力のあるリガンドへ転換させるための 2) recycling が必要であるという 2 つのモデルが提唱されているが、いずれの説も決定的な証拠にかけている。これまでに、我々は、Mib の欠損によって Delta-Notch の結合には影響を及ぼさない事、Notch の結合により、Delta のユビキチン化活性は上昇し、この上昇は Mib に依存している事を明らかにした。そこで、リガンドの“活性化”状態とはなにか? Mib が二つの活性化モデルとどう関係し、如何にリガンドの活性化に関わるのかを明らかにする。

(2) ゼブラフィッシュ Notch シグナルの多様な生理機能と分子機構

in vitro では、ほぼすべてのゼブラフィッシュ Delta タンパクが Mib によってユビキチン化を受けるが、これらの機能的差異は不明である。連携研究者である川上浩一博士らは、エンハンサートラップスクリーニングによって、DeltaA の機能欠損型変異体を単離した。この deltaA 変異体と deltaD 欠損と表現型比較を行ったところ、脊髄 V2 領域の介在神経の発生過程で、DeltaA, DeltaD が冗長的に神経前駆細胞の維持に関わっていることが分かった。一方、Mib 変異体の V2 神経表現型から、Mib は V2 神経前駆細胞の維持の他に、その前駆細胞から生み出される V2a, V2b の 2 種の細胞分化に関わっている事

が分かっていた。そこで、deltaA, D 以外のリガンドが V2a/b への分化機能を分担しているとの仮説に基づき、deltaA, D 以外の delta や jagged 欠損と deltaA, D を組み合わせ、V2 細胞の運命決定に関わるリガンドの同定と Notch 受容体の同定、それらに対する Mib の作用機序を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) リガンドユビキチン化修飾による Notch シグナル活性調節機構

clustered Notch2Fc の内在化の検出

Notch2Fc 溶液に Mouse anti-Human IgG, Fc Fragment (Jackson immune research, USA) を加え、37 で 30 分インキュベートし複合体を作らせた (clustered Notch2Fc)。この clustered Notch2Fc を D111-3T3 細胞に加え 4 で 40 分インキュベートした後、HBSS buffer で洗い、すぐに細胞を 4%PFA で固定または培地に交換し 37 で 20 分または 120 分インキュベートした後細胞を 4%PFA で固定した。POD 標識 anti-Mouse IgG を反応させて luminol の化学発光量を測定し、その後細胞の lysate を回収し BCA assay によってタンパク質量を測定した。得られた値を化学発光量を全タンパク質量で補正した後、インキュベーション時間が 0 分の値から 120 分の値を引き D111-3T3 細胞内に内在化した Notch2Fc 量を求めた。

ユビキチン化タンパク質の検出

D111-3T3 細胞に clustered Notch2Fc を加え 37 でインキュベートした後、whole-cell extracts を回収した。次に免疫沈降用の抗体と protein G-sepharose を加え 4 でインキュベートした。1% Triton 0.1% SDS/PBS で 6 回洗った後、2x サンプルバッファーを加えボイルしサンプルとした。免疫沈降産物を anti-ubiquitin (P4D1) 抗体を用いてウェスタンブロットングを行い、ユビキチン化タンパク質を検出した。

ルシフェラーゼによる Notch シグナル伝達活性化の測定

D111-3T3 細胞には各 siRNA を導入し、Lfg/Notch1-3T3 には Notch 応答性ルシフェラーゼ発現プラスミドである pGL4.1-TP1-dELuc と補正用ベクターである pGL4.74[hRluc/TK] をトランスフェクションした。D111-3T3 を 0.53mM EDTA/PBS で剥がした後 Lfg/Notch1-3T3 に加え共培養した。Dual-luciferase reporter assay system (Promega, USA) のプロトコルに従って GLOMAX multi+ で化学発光を検出した。

D111-3T3 の細胞膜上の D111 発現量の検出

D111-3T3 に各 siRNA を導入し、48 時間後に hamster IgG anti-D111 抗体または hamster IgG (IgG1, k, A19-3; BD Bioscience, San Jose, CA, USA) を添加しインキュベートした。次にビオチン標識 anti-hamster IgG 抗体 (eBioscience, CA, USA) と PE 標識ストレプトアビジン (BD Biosciences) を加えた。その

後 FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences, CA, USA)と CellQuest software (BD Biosciences, CA, USA)を用いて解析を行った。

Notch 細胞外ドメインのトランスエンドサイトーシスの検出

HA-Notch1-Neuro2a細胞とDII1-HeLa細胞を20時間共培養し、2mg/mlのAlexa488 dextran 10,000MW (Life Technologies, USA)を加えて4時間共培養を行った。その後4% PFAを用いて細胞を固定し mouse anti-HA抗体および rabbit anti-Myc (A14)抗体で蛍光免疫染色を行った。

Proximity ligation assay

DII1-3T3細胞に4で40分間 clustered Notch2Fcを加えた後、HBSS bufferで洗い培地に交換し37でインキュベートした。細胞を4%PFAで固定し、0.2% Triton/PBSによって細胞膜透過処理を行った。その後、Duolink PLA (Olink Bioscience, Sweden)のプロトコルに従った。抗体はDII1には mouse anti-Flag抗体または rabbit anti-DDDDKtag抗体を使用し、dynamin 2には rabbit anti-dynamin 2、Snx18-Mycには mouse anti-Myc抗体を使用した。画像は共焦点顕微鏡 Carl Zeiss LSM700または Leica TCS SP8を用いて取得した。

ショウジョウバエにおける表現型の観察

ショウジョウバエのトランスジェニックラインは次のものを用いた。MS1096-GAL4, UAS-Mib1-RNAi (TRiP.JF02629), UAS-SH3PX1-RNAi (TRiP.JF02730 or TRiP.HMJ21552) UAS-RNAi lineを2コピー持った雄とMS1096-GAL4もつバージョンの雌を25で掛け合わせた。成体の翅を切り取り、スライドガラスにマウンティングした後、その表現型を光学顕微鏡にて観察し写真を取得した。

(2) ゼブラフィッシュ Notch シグナルの多様な生理機能と分子機構

Zebrafish (*Danio rerio*)

実験で用いたゼブラフィッシュ line は δA^{dmc72a} ;Tg(UAS:GFP)、 δA^{dai} 、 mib^{ta52b} 、Tg[vsx1;GFP]である。 δA^{dmc72a} ;Tg(UAS:GFP) lineは、遺伝研川上研で単離されたものを用いた。実験で用いる embryosは、ヘテロ変異体同士のかげ合わせによって得、採集した embryosは25、28、32のいずれかで飼育した。飼育水にはメチレンブルーを入れた水道水を用いた。embryosのステージは、体節数、形態、飼育時間で判断した。また δA^{dmc72a} 遺伝子型はPCRによって判別し、 δA^{dai} 、 mib^{ta52b} 変異体については、20体節期において体節形成が異常になるという形態から判断した。

antisense oligonucleotide (MO)

antisense oligonucleotide (MO)によってNotch, Deltaの機能を阻害した。1cell-4cellの受精卵にMOを injectionし、実験に使用した。

< in situ hybridization >

-20で保存しておいた100%MetOH中の胚を75%MetOH/PBSTw、50%MetOH/PBSTw、25%MetOH/PBSTw、1xPBSTwの順に置換した。その後1/1000希釈したProteinase/PBSTwでリンシ(受精後24時間胚の場合)、1xPBSTwですばやく洗浄した。4%PFA/PBSで20分間固定し、1xPBSTwで数回洗った後、Hybridization bufferを加え60で2時間以上prehybridizationを行った。RNA probe (hybridization bufferにより1/100に希釈)に置換し60で一晩hybridizationした。二日目、60でhot washesを行った。以降は、抗DIG抗体を用いて常法に従った。< Vsx2, Scl, GFP triple immunochemical staining >

抗体染色にはTg[vsx1;GFP] zebrafish lineを用いて実験を行った。この実験は全て受精後28時間胚で行った。4%PFA/0.5% triton-xを用いて、室温で1時間固定した。以降は除法に従った。

4. 研究成果

(1)リガンドユビキチン化修飾によるNotchシグナル活性調節機構

Mib1はdynamin 2のDII1への誘導に必要である。

これまでの研究からクラスリン依存的なエンドサイトーシスはDII1のシグナル伝達活性に重要な役割を果たすことが報告されている(Meloty-Kapella et al. 2012)。クラスリンが寄与するエンドサイトーシスでは細胞膜の陥入やクラスリン被覆の構築、細胞膜からの切断および融合など様々な段階が存在する(Kaksonen et al. 2006; McMahon & Boucrot 2011)。初期エンドソームへの輸送よりも前の段階で、dynaminは細胞膜からクラスリン被覆小胞切り離す機能を持つ。そこで、DII1とclustered Notch2Fcの結合後のdynamin 2とNotch2Fcの共局在にMib1が寄与するか検討した。その結果から、Mib1の機能欠損においてNotch細胞外ドメインのエンドサイトーシス初期段階では、DII1を含む膜陥入部位へのdynamin 2の誘導が減少するが、後期ではdynamin 2とDII1を含む膜陥入部位の総量が増加することが考えられた。

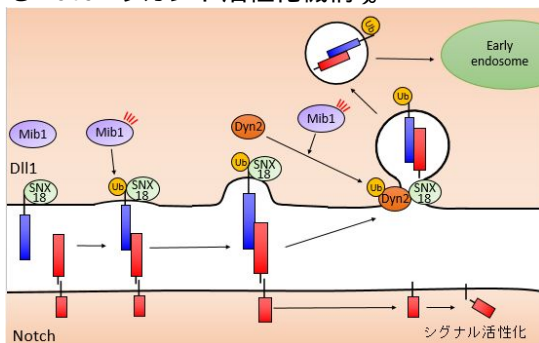
DII1発現細胞のSnx18はNotchシグナル活性化に寄与する。

次にdynamin 2の誘導に関わる因子がNotchシグナル活性化に寄与するか検討した。Dynaminの細胞膜への誘導はSnxファミリーの一つであるSnx18のようなBARドメインを持ったタンパク質によって促進されることが知られている(Lundmark & Carlsson 2004; Soulet et al. 2005; Shin et al. 2008; Park et al. 2010; van Weering et al. 2010; Ferguson & De Camilli 2012)。そこでSnx18が高発現しているNIH3T3細胞を用いてNotchシグナル伝達におけるSnx18の機能を解析し

た (Park et al. 2010)。DII1 発現細胞における Snx18 をノックダウンし、Notch 発現細胞との共培養系を用いて Notch シグナル伝達活性を測定したところ、control siRNA を導入した細胞に比べてやや減少していた (Fig. 6A)。更に、in vivo において Snx18 が Notch シグナル伝達に寄与するか検討するために、ショウジョウバエにおける Snx18 の機能を確認した。脊椎動物では Snx ファミリーは三つの遺伝子が発見されているが、ショウジョウバエではホモログが SH3PX1 の一つしかない (Knaevelsrud et al. 2013)。そこで翅成虫原基における SH3PX1 の RNAi トランスジェニックラインを用いてノックダウンし、翅とその翅脈における表現型を観察した。その結果 SH3PX1 のノックダウンでは翅の辺縁部の支脈が広がることが明らかとなった (Fig. 6B, arrowhead)。さらに過去の報告からこれらの表現型は Delta-Notch シグナル伝達の消失に関係していることが考えられ (Mummery-Widmer et al. 2009)、ショウジョウバエにおける Notch シグナル伝達に SH3PX1 が寄与し、Snx は Notch シグナル伝達に対して進化的に保存された機能を持っていることが明らかとなった。

Mib1 は dynamin 2 と Snx18 の相互作用に寄与し DII1 へ dynamin 2 を誘導する。

Snx18 が DII1 への dynamin 2 の誘導に寄与するか検討するために、Snx18 をノックダウンした DII1 発現細胞に clustered Notch2Fc 刺激を行い、DII1 への dynamin 2 の誘導について PLA を用いて確認した。Control siRNA を導入した DII1 発現細胞では DII1 と dynamin 2 の PLA シグナルは Notch2Fc 刺激後 5 分で増加したが、Snx18 のノックダウンではその増加が見られなかった。このことから、DII1 への dynamin 2 の誘導に Snx18 が寄与することが明らかとなった (下図、Mib1 による Notch リガンド活性化機構)。



(2) ゼブラフィッシュ Notch シグナルの多様な生理機能と分子機構

Mib は V2 interneuron progenitors の維持と V2a/V2b 細胞の運命決定に必要である zebrafish V2 interneuron (IN) 分化において、神経管内側に存在する V2IN progenitor (p2) から、興奮性 interneuron

V2a-IN と抑制性 interneuron V2b-IN が分化し、これらの神経は神経管外側に存在する。V2 interneuron progenitor の維持と、V2a/V2b 細胞の運命決定の二カ所に Notch シグナルが必要であることが既に報告されている。実際に、Notch シグナルが低下する zebrafish の *mib^{ta52b}* 変異体において、V2-IN progenitor marker *iro3*、V2a-IN marker *vsx2*、V2b-IN marker *scl* の発現は、p2 と V2b-IN が減少し、V2a-IN は増加したこと結果から、Mib は p2 の維持と V2a/V2b 細胞の運命決定に関与することが明らかとなった。

DeltaA、DeltaD が相補的に V2-IN progenitor を維持している。

zebrafish には、Delta family に属する 5 種類の Delta ligand と 4 種類の Notch receptor が存在する。まず p2 の維持に関わるリガンドについて考えた。早い時期から発現が見られる DeltaA、DeltaB、DeltaD について、それぞれの Delta を単独で阻害し、V2-IN progenitor marker *iro3*、V2a-IN marker *vsx2*、V2b-IN marker *scl* の発現を受精後 24 時間胚を用いて、in situ hybridization により検出した。その結果から DeltaA と DeltaD が相補的に p2 の維持を行っていると考えられた。

DeltaA、DeltaC は相補的に V2a/V2b 細胞の運命決定をしている。

次に V2a/V2b 細胞の運命決定に関与するリガンドを探索した。DeltaA と DeltaC について、単独で機能阻害した場合はコントロールと差はなかった一方 DeltaA と DeltaC 両方を機能阻害した際、V2a-IN が顕著に増加した結果、V2a/V2b のペアーが減少したことから、主に、DeltaA と DeltaC が V2a/V2b 細胞の運命決定に相補的に関与している事が明らかとなった。

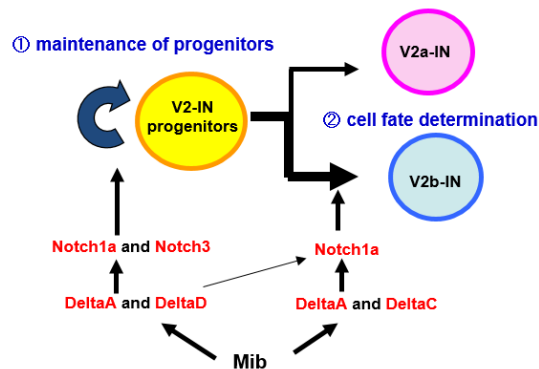
Notch1a と Notch3 が p2 の維持と V2a/V2b の運命決定を行っている。

次に、V2 interneuron 発生における 2 つの機能 p2 の維持 V2a/V2b 細胞の運命決定に関わる Notch receptor の探索を行った。まず p2 の維持について *notch1a*、*notch3* を機能阻害し、in situ hybridization により *iro3*、*vsx2*、*scl* の発現を検出した。結果、*notch1a*、*notch3* を両方機能阻害すると *iro3* の発現が減少し、*vsx2* の発現が顕著に増加するという premature な分化が見られた。一方、*notch1a* を単独に機能阻害すると、*vsx2* の発現はわずかに増加し、*scl* の発現は減少した。

これらのことから Notch1a が V2a/V2b 細胞の運命決定、Notch1a/3 が p2 の維持に関与している事が分った。

-V2 interneuron 発生モデル-

p2 の維持に関しては、Mib が活性化する DeltaA/DeltaD が Notch1a/Notch3 にシグナルを送り、progenitor を維持している。一方、細胞の運命決定に関しては、Mib が活性化する、主に DeltaA と DeltaC が Notch1a を介して V2a/V2b 細胞の運命を決定に関与している事が明らかとなった。即ち、違う Delta と Notch の組み合わせによって、V2-IN progenitors の維持、V2a/V2b の細胞の運命決定という2つの機能を制御している事が分かった(下図、NotchシグナルによるV2介在神経発達制御モデル)。



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)

Okano M, Matsuo H, Nishimura Y, Hozumi K, Yoshioka S, Tonoki A, *Itoh M. Mib1 modulates dynamin 2 recruitment via Snx18 to promote Dll1 endocytosis for efficient Notch signaling. *Genes Cells*. 2016 Feb 28. doi: 10.1111/gtc.12350. 査読有り

Mikami S, Nakaura M, Kawahara A, Mizoguchi T, *Itoh M. Mindbomb 2 is dispensable for embryonic development and Notch signalling in zebrafish. *Biol Open*. 2015, 4(11):1576-82. doi: 10.1242/bio.014225. 査読有り

Mizoguchi T, Itoh M, Notch シグナル 生体の科学 2015, 66, 440-441. DOI: <http://dx.doi.org/10.11477/mf.2425200297> 査読無し

Okigawa S, Mizoguchi T, Okano M, Tanaka H, Isoda M, Jiang YJ, Suster M, Higashijima S, Kawakami K, Itoh M. Different combinations of Notch ligands and receptors regulate V2 interneuron progenitor proliferation and V2a/V2b cell fate determination. *Dev Biol*. 2014, 391:196-206. doi: 10.1016/j.ydbio.2014.04.011. 査読有り

Itoh M, Nakaura M, Imanishi T, Obika S. Target Gene Knockdown by 2',4'-BNA/LNA Antisense Oligonucleotides in Zebrafish. *Nucleic Acid Ther*. 2014, 3:186-91. doi: 10.1089/nat.2013.0464. 査読有り

[学会発表](計 12 件)

Mib1 promotes Dll1 endocytosis and Notch signaling through ubiquitination of Dynamin2 and Snx18.

Makoto Okano, Hiromi Matsuo, Yuya Nishimura, Ledi Liu, Katsuto Hozumi, Saho Yoshioka, Ayako Tonoki, Motoyuki Itoh BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会)2015年12月2日(水) 神戸ポートアイランド

Ubiquitination of Dynamin 2 and Snx18 by Mib1 promotes Dll1 endocytosis and Notch signaling.

Makoto Okano, Hiromi Matsuo, Yuya Nishimura, Katsuto Hozumi, Saho Yoshioka, Ayako Tonoki, Motoyuki Itoh Notch meeting, Athens, October 7, 2015.

Notch Signaling Regulates V2 Interneuron Differentiation and Neurite Outgrowth

Miku Iihama, Takamasa Mizoguchi, Mizuki Nakaura1, Michi Fukada, Miki Chin1, Koichi Kawakami, Motoyuki Itoh.

第21回小型魚類研究会 2015年9月19日(土) ~20日(日) 大阪府吹田市山田丘2 大阪大学銀杏会館

Mind bomb2 is not essential for Notch signaling.

Shohei Mikami, Mizuki Nakaura, Atsuo Kawahara, Takamasa Mizoguchi, Motoyuki Itoh

第21回小型魚類研究会 2015年9月19日(土) ~20日(日) 大阪府吹田市山田丘2 大阪大学銀杏会館

Mib1 ubiquitinates dynamin 2 and Snx18 to promote Dll1 endocytosis in Notch signaling.

Makoto Okan, Hiromi Matsuo, Yuya Nishimura, Katsuto Hozumi, Saho Yoshioka, Ayako Tonoki, Motoyuki Itoh

第14回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2015 2015年9月12日(土) 千葉大学亥鼻キャンパス 医薬系総合研究棟 (薬学研究院) 口頭発表

Mib1 controls cell migration via negative regulation of Ctnd1 activity.

Takamasa Mizoguchi, Kazuya Hirose, Shoko Ikeda, Saori Watanabe, Sasa Yang, Motoyuki

Itoh.

第 48 回日本発生生物学会大会 (A P D B N 共催) を 2015 年 6 月 3 日、つくば国際会議場

Mib2 ノックアウトゼブラフィッシュは明暗周期誘発行動が抑制される

中浦 水輝、川原 敦雄、伊藤 素行 第 58 回日本薬学会関東支部大会、2014 年 10 月 4 日 (土) 昭和薬科大学 キャンパス

DeltaA plays a role in exploratory behavior

Miki Chin, Motoyuki Itoh, 第 20 回小型魚類研究会 2014 年 9 月 20 日-21 日 慶應義塾大学薬学部 (芝共立キャンパス)

The appropriate control of the Notch signaling activity is required for various neuronal subtype differentiation and their functions

Takamasa Mizoguchi, Mizuki Nakaura, Michi Fukada, Miki Chin, Koichi Kawakami, Motoyuki Itoh, 第 20 回小型魚類研究会 2014 年 9 月 20 日-21 日 慶應義塾大学薬学部 (芝共立キャンパス)

Different combinations of Notch ligands and receptors regulate V2 interneuron progenitor proliferation and V2a /V2b cell fate determination.

Sayumi Okigawa, Takamasa Mizoguchi, Makoto Okanao, Haruna Tanaka, Miho Isoda, Yun-Jin Jiang, Maximiliano Susuter, Shinichi Higashijima, Koichi Kawakami, Motoyuki Itoh 第 47 回日本発生生物学会大会 May 27- May 30, 2014 May 27(Tue) Satellite Workshop (in Japanese), WINC AICHI (Nagoya, Aichi)

Target gene knockdown by 2', 4' -BNA/LNA antisense oligonucleotides in zebrafish

Mizuki Nakaura, Takeshi Imanishi, Satoshi Obika, Motoyuki Itoh 第 47 回日本発生生物学会大会 May 27(Tue) May 30(Fri), 2014 *May 27(Tue) Satellite Workshop (in Japanese), WINC AICHI (Nagoya, Aichi)

Takamasa Mizoguchi, Kazuya Hirose, Motoyuki Itoh Mib1 is involved in the migration of the posterior lateral line primordium via Notch independent pathway.

The 10th International Conference on Zebrafish Development and Genetics June 22, 2012 Madison, WI. USA

{ その他 }
ホームページ等

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/seika/index.html>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 素行 (ITOH, motoyuki)
千葉大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号 : 20377906

(2) 連携研究者

川上 浩一 (KAWAKAMI, koichi)
国立遺伝学研究所・教授
研究者番号 : 70195048

溝口 貴正 (MIZOGUCHI, Takamasa)
千葉大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号 : 10645419