

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462296

研究課題名(和文) 関節可動亢進型エーラス・ダンロス症候群の診断法の開発と発症機構の解明

研究課題名(英文) Development of diagnosis and elucidation of the onset mechanism for hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome

研究代表者

松本 健一 (Matsumoto, Ken-ichi)

島根大学・総合科学研究支援センター・教授

研究者番号：30202328

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)： 関節可動亢進(III)型エーラス・ダンロス症候群(EDS)の診断法の確立のために、III型EDSの原因遺伝子の一つであるテネシシンX(TNX)の血清濃度の定量系の開発を、ESI-TSQ質量分析計を用いて行った。その結果、健康人の血清型TNX濃度は144 ng/mLであることが明らかとなった。また、III型EDS患者血清における病態バイオマーカーの同定のために、III型EDS患者の血清を用いて、健康人血清と比べて発現差異を示すタンパク質の解析をMALDI-TOF/TOF質量分析計を用いて行った。その結果、補体関連の6個のタンパク質が患者血清中において発現増加していることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)： Hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome (EDS) is a heritable connective tissue disorder characterized by joint hypermobility. We developed a method for quantification of serum TNX, one of the causative genes of hypermobility type of EDS, using nano-liquid chromatography tandem mass spectrometry. It was revealed that serum concentrations of TNX of healthy individuals were quantified as an average of 144 ng/ml. Furthermore, in order to identify potential serum biomarkers for hypermobility type of EDS, we examined proteins with differential levels in sera from the patients by proteomic analyses. We identified 6 proteins involved in the complement system as increased proteins in sera from the patients.

研究分野：医歯薬学

キーワード：エーラス・ダンロス症候群 テネシシンX 関節可動亢進 過剰運動症候群 プロテオミクス解析 質量分析 フィブリン/コラーゲンゲル

1. 研究開始当初の背景

エーラス・ダンロス症候群 (EDS) は、皮膚や関節や血管等に脆弱を引き起こす遺伝性結合組織疾患の一つである。EDS は主に 6 つの病型に大別され、EDS の中で最も患者数が多い病型は、関節可動亢進 (III) 型である。III 型 EDS 患者においては、全身の関節の弛緩や不安定性、慢性疼痛、自律神経症等の症状が見られる。最近になり、細胞外マトリックス (ECM) の一つであるテネイシン X (TNX) のハプロ不全による III 型 EDS の発症が明らかとなった。III 型 EDS の診断は、家族歴や臨床検査によりこれまでなされてきたが、それだけでは正確な診断は難しい。また、最近まで、III 型 EDS の原因遺伝子が不明だったこともあり、III 型 EDS の発症機構の解明はなされて来なかった。一方、TNX のホモ欠損により古典 (I) 型 EDS を発症することも報告されている。

申請者は、I 型及び III 型 EDS の原因遺伝子である TNX 遺伝子 (*TNXB*) を最初に同定した研究者の一人であり、それ以来、TNX の機能の解明を目指し、*in vivo* と *in vitro* の実験系を用いて研究を続けてきた。申請者は、自身のこれまでの研究背景から、TNX の異常が原因である I 型・III 型 EDS に興味を持ち、特に EDS の中でも最も患者数が多い III 型 EDS の診断法の開発と発症機構の解明が喫緊の課題であると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、EDS 患者の中でも最も患者数が多い III 型 EDS の分子レベルでの診断法の確立とその発症機構の解明を目的とした。まず、TNX ハプロ不全を検出し III 型 EDS 患者を同定するために、質量分析法を用いて、血清中の TNX 量を正確に定量できるシステムの開発を行った。また、III 型 EDS 患者の血清診断マーカーの同定のために、III 型 EDS と临床上同一と考えられている疾患である過剰運動症候群 (Joint hypermobility syndrome; JHS) 患者血清を用いて、健常人と比べての発現差異プロテオミクス解析を行った。さらに、III 型 EDS の発症機構の解明のために、野生型マウスと TNX 欠損 (-/-) マウスから調整した胚性線維芽 (MEF) 細胞をコラーゲンゲルやフィブリンゲル中で三次元培養し、III 型 EDS の特徴である関節過剰運動と関連している、コラーゲン線維形成やゲル収縮を調べた。

3. 研究の方法

(1) エレクトロスプレーイオン化トリプルステージ四重極 (ESI-TSQ) 質量分析計を用いての血清 TNX の定量系の開発 (Yamada *et al.*, *Clin. Chim. Acta* **459**, 94-100, 2016)

日本医科大学・渡辺淳准教授から供与を受けた TNX 欠損 EDS 患者と患者の両親の血清、6 名の健常人血清、そして市販の健常人血清を用いて、血清から主要 12 タンパク質の除

去を行った。次に、尿素、ジチオスレイトールで変性、還元を行い、ヨードアセトアミドでシステイン残基をブロック後、エンドプロテアーゼ Lys-C 及びトリプシン処理を行った。その後、トリフルオロ酢酸で反応を停止させ、脱塩、濃縮後、蟻酸溶液に溶解させた。そして、強力チオン交換 (SCX) カラムを用いて、サンプルを各 6 分画を行った。

一方、TNX の定量に最適な候補ペプチド (イオン化効率が高く、プリカーサーイオンの質量電荷比が 2 価イオンでかつ 500~800 になるペプチドで、検出が最適となるプロダクトイオンをもつペプチド) を、Pinpoint software (Thermo Fisher Scientific) により、AVAVSGLDPPAR ペプチド (以下 AVAV ペプチドと記載) を選別した。

SCX カラムで分画したサンプルに、安定同位体標識した一定濃度の AVAV ペプチドを加え (内部標準)、C18 逆相カラムを用いて蟻酸-アセトニトリルのリニアグラジエントで、濃縮、分離、溶出を行った (Ultimate 3000 NanoLC・Dionex Softron)。また、非標識の AVAV ペプチドと安定同位体標識した AVAV ペプチドを用いて検量線を作成した。次に、サンプルを ESI-TSQ 質量分析計 (Access Max・Thermo Fisher Scientific) を用いてタンデムマス (MS/MS) 解析を行った。設定した多重反応モニタリング (MRM) トランジション (同一保持時間に複数個の親イオンと娘イオンの組み合わせ) に基づき目的のペプチドを検出し、AVAV ペプチドの検量線を基に血清中の TNX 量を算定した。

(2) 過剰運動症候群 (Joint hypermobility syndrome; JHS) 患者血清を用いて、健常人と比べての発現差異プロテオミクス解析 (Watanabe *et al.*, *Int. J. Mol. Med.* **37**, 461-467, 2016)

III 型 EDS と临床上同一と考えられている疾患である過剰運動症候群 (Joint hypermobility syndrome; JHS) の 6 名の女性患者血清と 6 名の女性健常人の血清を用いた。6 名の健常人血清は等量ずつ混合しコントロールとした。次に、JHS 患者血清サンプル、健常人血清サンプル、そしてコントロール血清を用いて、血清主要蛋白質除去カラムにより多量に存在する主要蛋白質を除いた。次に各サンプルを、変性、還元、アルキル化後、トリプシン処理により分解を行った。そして、各サンプルを、異なる質量のレポーター領域を持つ isobaric tag for relative and absolute quantitation (iTRAQ) 試薬により標識を行った。標識された各サンプルを混ぜ、陽イオン交換クロマトグラフィーとナノ液体クロマトグラフ (LC) システム (DiNa・KYA テクノロジー) により分画を行った。そして、MALDI-TOF/TOF 質量分析計 (MALDI TOF/TOF 5800・AB サイエックス) で MS/MS 解析を行い、その分析結果に基づき、ProteinPilot ソフトウェアを用いて、健常人血清と比較して、JHS

患者血清において発現差異を示す蛋白質の同定と相対定量を行った。さらに、ここで同定した JHS 血清で発現差異を示す血清蛋白質の量的変動を、12 名の別の JHS 患者血清を用いて、ウエスタンブロット法により解析した。

尚、本研究で使用した全ての血清サンプルは、日本医科大学生化学分子生物学講座・渡辺淳准教授より供与を受けた。また、本研究は、「過剰運動 < hypermobility > 症候群類縁疾患における診断基準の確立ならびに病態解明」の課題名で、日本医科大学及び島根大学医学部の倫理委員会から承認を受けた。

(3) 胚性線維芽 (MEF) 細胞のコラーゲンゲル/フィブリンゲル三次元培養を用いてのコラーゲン線維形成やゲル収縮の解析 (学術論文投稿中)

野生型及び TNX 欠損 (-/-) マウスから、胎生 13.5 日 (E13.5)、17.5 日 (E17.5) の MEF 細胞を調整した。MEF 細胞を、コラーゲンゲルやフィブリンゲルに包埋し 3 次元培養を行った。そして野生型 MEF 細胞と TNX-/- MEF 細胞のゲル収縮の相違を解析した。タイプ I 型コラーゲン量を定量 PCR やコラーゲンアッセイキットにより解析した。TNX 欠損によるゲル収縮の亢進の分子機構を明らかにするために、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) -2, -9 の活性を、培養上清を用いてゼラチンザイモグラフィーにより調べた。また、MMPs やトランスフォーミング成長因子β1 (TGF-β1) や細胞骨格の、ゲル収縮に及ぼす影響を確認するために、MMP 阻害剤 (batimastat, GM6001) や TGF-β 受容体 I (ALK5) 阻害剤 (SB525334) を用いて阻害実験を行った。また、細胞骨格はファロイジン-アクチン染色により明らかにした。MEF 細胞の二次元培養時での細胞増殖は、テトラゾリウム塩 (WST-1) アッセイキットを用いて、また三次元培養時での細胞増殖は、プロモデオキシウリジン (BrdU) の細胞内への取り込みによる蛍光染色により解析した。

尚、本研究の遂行に必要な遺伝子組み換え実験の承認は、島根大学・組換え DNA 安全委員会において、「TNX 欠損マウスを用いてのエーラス・ダンロス症候群の病態発症の解明」の課題名で、また動物実験の承認は、島根大学・動物実験専門委員会において、「TNX 欠損マウスを用いての Ehlers-Danlos syndrome の病態発症の解明」の課題名で了承を得た。

4. 研究成果

(1) エレクトロスプレーイオン化トリプルステージ四重極 (ESI-TSQ) 質量分析計を用いての血清 TNX の定量系の開発 (Yamada *et al.*, *Clin. Chim. Acta* **459**, 94-100, 2016)

ウエスタンブロット解析による血清 TNX の相対量の検討

ヒト血清中の TNX (sTNX) は、結合組織に

存在する約 450 kDa の TNX の C 末端側約 140 kDa の配列を持つことが知られている。まず、ウエスタンブロット解析により、TNX 欠損 EDS 患者 (#30)、患者の両親 (#70、#71)、そして市販の健常人血清の sTNX の相対量を求めた。その結果、健常人の sTNX 量を 1.0 とすれば、#30 は 0、#70 は 0.20、#71 は 0.31 であった。

TNX の定量に最適な候補ペプチドのスクリーニング

Pinpoint software の解析により、sTNX の hu26 FNIII 配列中に存在する AVAVSGLDPAV ペプチド (AVAV ペプチド) を選別した。次に、実際にこの配列のペプチドを合成し、合成ペプチド (図 1) と血清 sTNX 由来 (図 2) の AVAV ペプチドの保持時間及び MRM トランジションが一致することを確認した。

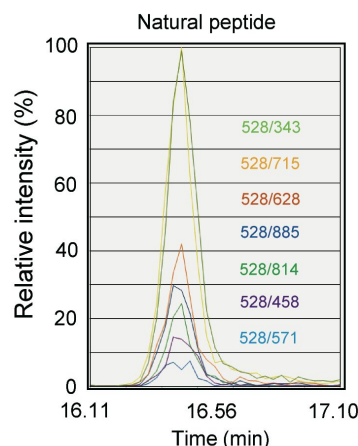


図 1. 合成 AVAV ペプチドの MRM 解析

また、実際の健常人血清 (L) 中の sTNX 由来の AVAV ペプチドは SCX カラムの分画では、主に No.2 の分画に溶出され、TNX 欠損 EDS 患者由来の血清 (#30) には、このペプチドは検出されなかった (図 2)。

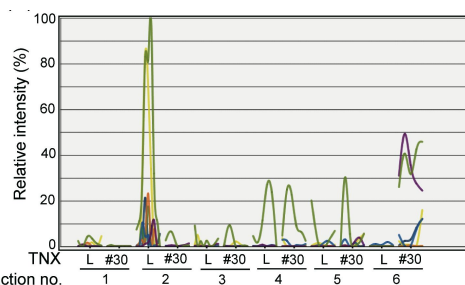


図 2. 健常人血清 (L) 中の sTNX 由来 AVAV ペプチドの MRM 解析。AVAV ペプチドは、主に No.2 の分画に溶出されることが分かる。

sTNX の定量

MRM 解析を用いて、各血清中の sTNX 濃度を算定した。この時、血清 sTNX 由来の AVAV ペプチドの 7 個の MRM トランジションの全ピーク面積を計算し、AVAV ペプチドの検量線より濃度を求めた。その結果、健常人の血清 sTNX

濃度は 144 ng/ml、患者の両親 (#70、#71) の平均値は 56 ng/ml、TNX 欠損 EDS 患者 (#30) は 0 ng/ml であった。

さらに、血清中の sTNX の検出限界 (LOQ) を、ウエスタンブロット解析とこの ESI-TSQ 質量分析計を用いての解析とにおいて比較した。その結果、ウエスタンブロット解析の最小検出量 19 pg であるのに対して、ESI-TSQ 質量分析計を用いての解析では、最小検出量が 2.8 pg と、ESI-TSQ 質量分析計を用いての解析の方がウエスタンブロット解析に比べて、約 6.8 倍感度が優れていることが明らかとなった。

最後に、ウエスタンブロット解析による血清 sTNX 量の測定結果と ESI-TSQ 質量分析計を用いての sTNX の測定結果の相関を求めた (図 3)。その結果、この 2 つの測定手法は強い正の相関 ($r=0.9428$) を示すことが明らかとなった。

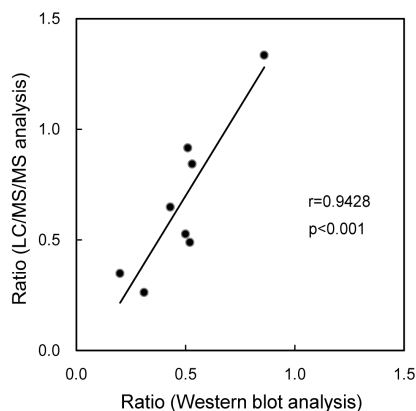


図 3. ウエスタンブロット解析による血清 sTNX 量の測定結果と ESI-TSQ 質量分析計を用いての sTNX の測定結果の相関

(2) 過剰運動症候群 (Joint hypermobility syndrome; JHS) 患者血清を用いて、健常人と比べての 発現差異プロテオミクス解析 (Watanabe *et al.*, *Int. J. Mol. Med.* **37**, 461-467, 2016)

健常人血清と比べての JHS 患者血清における発現差異プロテオミクス解析

6 名の JHS 患者血清と 6 名の健常人血清を用いて、iTRAQ 試薬による標識後、MALDI-TOF/TOF-MS/MS 質量分析計により、両方で発現差異を示すタンパク質の同定を試みた。その結果、106 個の発現差異タンパク質を同定し、その内 6 個のタンパク質が有意に JHS 患者血清中において、健常人に比べ発現増加していることが明らかとなった ($p < 0.05$, 患者血清 vs. 健常人血清)。この 6 個のタンパク質には、補体 C1r (C1R)、補体 C9 (C9)、ビトロネクチン (VTN)、C4b 結合タンパク質 α 鎖 (C4BPA) 等の補体関連のタンパク質が含まれていた (図 4)。このことは、JHS 患者において局所的な炎症が起きている可能性が示唆された。

Unused Peptide	%Coverage	Peptides number	UniProt number	Gene Symbol	Protein name	iTRAQ ratio ^a Average \pm SE	p value ^b	Molecular function
3.4	12.8	3	P00738	C1R	Complement C1r subcomponent	1.40 \pm 0.11	0.0100	Complement
211.3	42.8	133	P04114	APOB	Apolipoprotein B-100	1.28 \pm 0.05	0.0195	Ligand for LDL receptor
19.8	28.7	12	P04004	VTN	Vitronectin	1.23 \pm 0.06	0.0344	Cell adhesion molecule
6.0	18.3	4	P02748	C9	Complement component C9	1.15 \pm 0.12	0.0402	Complement
10.6	22.8	6	P04005	C4BPA	C4b-binding protein α chain	1.10 \pm 0.09	0.0372	Complement
6.2	52.4	4	P02766	TTR	Transthyretin	1.06 \pm 0.10	0.0171	Thyroxine and retinol-binding protein

^aA score of protein confidence (ProScore) for a detected protein that is calculated from the peptide confidence from spectra that are not already "used" by higher scoring proteins in the experiments.
^bThe percentage of matching amino acids from identified peptides.
^cThe number of distinct peptides with at least 95% confidence in the experiments.
^diTRAQ ratio of JHS patients' sera compared with those of the serum mixture from 6 control individuals.
^eStatistical analysis of iTRAQ ratio of JHS patients' sera/control serum mixture compared with that of control sera/control serum mixture ($p < 0.05$, JHS patients' group vs. control group)

図 4. 健常人血清と比べての JHS 患者血清における発現差異を示すタンパク質

C1R と VTN の JHS 患者血清中における発現増加をウエスタンブロット解析により確認

発現差異を示す 6 つのタンパク質の内、高い発現差異を示す C1R と VTN に焦点を絞り更に調べることにした。発現差異プロテオミクス解析により、C1R と VTN が JHS 患者血清において健常人に比べて発現増加していることが明らかとなった (C1R, 1.40 倍; VTN, 1.23 倍)。このことを更に確認する目的で、他の 12 名の JHS 患者血清と 7 名の健常人血清を用いて、ウエスタンブロット解析により確認を行った。その結果、ウエスタンブロット解析において、JHS 患者血清中では、健常人血清に比べて、C1R は 1.11 倍、一方 VTN は 1.68 倍、増加していた。

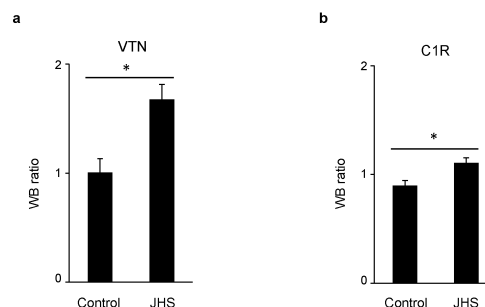


図 5. VTN と C1R の JHS 患者血清中における発現増加をウエスタンブロット解析により確認

(3) 胚性線維芽 (MEF) 細胞のコラーゲンゲル/フィブリンゲル三次元培養を用いてのコラーゲン線維形成やゲル収縮の解析 (学術論文投稿中)

野生型及び TNX-/- マウスから調整した E13.5 及び E17.5 の MEF 細胞を、コラーゲンゲルやフィブリンゲル包埋を行って三次元培養を行うと、TNX-/- MEF を含むゲル (以下 TNX-/- ゲルと記載) が、野生型 MEF を含むゲル (以下野生型ゲルと記載) に比べて有意に収縮が亢進することが明らかとなった。興味深いことに、TNX-/- MEF において、MMP-2 と MMP-9 の活性や TGF- β 1 の発現量が増加していることが明らかとなった。次に、TNX-/- ゲルの収縮の亢進に MMPs や TGF- β 1 が関与するの否かを、これらの阻害剤 (batimastat, GM6001, SB525334) を添加しゲル収縮を調べた。その結果、これら阻害剤の添加により、TNX-/- ゲルの収縮の亢進が阻害された。この

ことより、TNX-/-ゲルの収縮の亢進に MMPs や TGF-β1 の関与が明らかとなった。

次に二次元培養時や三次元培養時の MEF の細胞増殖を調べたところ、TNX-/-MEF が野生型 MEF に比べて細胞増殖活性が亢進していることが明らかとなった。

さらに、三次元培養時の MEF の細胞骨格をファロイジン-アクチン染色により調べたところ、TNX-/-MEF において、野生型 MEF に比べてアクチンの重合促進が見られ、糸状仮足様の突起の数や長さの増加が明らかとなった。また、TNX-/-MEF の細胞移動の促進も明らかとなった。さらに、野生型 MEF と TNX-/-MEF のコラーゲン産生及び I 型コラーゲンの発現を、三次元培養時において比較したところ、TNX-/-MEF においてコラーゲン産生及び I 型コラーゲンの発現とも亢進していることが明らかとなった。以上、*in vitro* 三次元コラーゲンゲル培養系で明らかになった野生型 MEF と TNX-/-MEF の特性やそれら細胞を含むゲルの収縮の相違は、III 型 EDS の発症に関与している可能性が推測される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

Yamaguchi, S., Kawakami, K., Satoh, K., Fukunaga, N., Akama, K. and Matsumoto, K. Suppression of hepatic dysfunction in tenascin-X-deficient mice fed a high-fat diet. *Mol. Med. Rep.*, in press, 2017. (査読有)

Yamada, K., Watanabe, A., Takeshita, H., and Matsumoto, K. A method for quantification of serum tenascin-X by nano-LC/MS/MS. *Clin. Chim. Acta* **459**, 94-100, 2016. doi: 10.1016/j.cca.2016.05.022. (査読有)

Watanabe, A., Satoh, K., Maniwa, T., and Matsumoto, K. Proteomic analysis for the identification of serum diagnostic biomarkers for joint hypermobility syndrome. *Int. J. Mol. Med.* **37**, 461-467, 2016. doi: 10.3892/ijmm.2015.2437. (査読有)

Kobayashi-Miura, M., Miura, T., Osago, H., Yamaguchi, Y., Aoyama, T., Tanabe, T., Matsumoto, K., and Fujita, Y. Rat articular

cartilages change their tissue and protein compositions during perinatal period. *Anat. Histol. Embryol.* **45**, 9-18, 2016. doi: 10.1111/ahe.12165. (査読有)

Oda, T. and Matsumoto, K. Proteomic analysis in cardiovascular research. *Surg. Today* **46**, 285-296, 2016. doi: 10.1007/s00595-015-1169-4. (査読有)

松本健一. 石灰化大動脈弁組織におけるテネイシン X. *CLINICAL CALCIUM*, 医薬ジャーナル社, **25**, 701-710, 2015. (査読無)

呉姝嫻, 松本健一, 立花伸哉, 井上俊夫, 野村正人. 発現差異プロテオミクス解析によるマンゴー種子脂質成分の持つ新たな生理活性の検討. 応用薬理研究会, 応用薬理, *Pharmacometrics* **88** (3/4), 57-65, 2015. (査読有)

Oda, T., Yamaguchi, A., Shimizu, K., Nikai, T. and Matsumoto, K. Does the rewarmed heart restore myocardial proteome to that of the precooling state? -A proteomic analysis of surgical samples-. *Circ. J.* **79**, 2648-2658, 2015. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0541. (査読有)

Satoh, K., Yamada, K., Maniwa, T., Oda, T. and Matsumoto, K. Monitoring of serial presurgical and postsurgical changes in the serum proteome in a series of patients with calcific aortic stenosis. *Dis. Markers* **2015**, article 694120, 11 pages, 2015. DOI: 10.1155/2015/694120. (査読有)

Sakiyama, T., Kubo, A., Sasaki, T., Yamada, T., Yabe, N., Matsumoto, K. and Futei, Y. Recurrent gastrointestinal perforation in a patient with Ehlers-Danlos syndrome due to tenascin-X deficiency. *J. Dermatol.* **42**, 511-514, 2015. doi: 10.1111/1346-8138.12829. (査読有)

Oda, T., Yamaguchi, A., Yokoyama, M., Shimizu, K., Toyota, K., Nikai, T. and Matsumoto, K. Plasma proteomic changes during hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass in aortic surgeries. *Int. J. Mol. Med.* **34**, 947-956, 2014. doi: 10.3892/ijmm.2014. (査読有)

Matsumoto, K., Satoh, K., Maniwa, T., Tanaka, T., Okunishi, H. and Oda, T. Proteomic comparison between abdominal and thoracic aortic aneurysms. *Int. J. Mol. Med.* **33**, 1035-1047, 2014. doi: 10.3892/ijmm.2014.1627. (査読有)

Kobayashi, M., Nakatani, T., Koda, T., Matsumoto, K., Ozaki, R., Mochida, N., Takao, K., Miyakawa, T. and Ichiro Matsuoka. Absence of BRINP1 in mice causes increase of hippocampal neurogenesis and behavioral alterations relevant to human psychiatric disorders. *Mol. Brain* **7**, article 12, 16 pages, 2014. doi: 10.1186/1756-6606-7-12. (査読有)

〔学会発表〕(計 30 件)

山田和夫、渡辺淳、古庄知己、竹下治男、松本健一 ナノ液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いたエーラス・ダンロス症の診断法の開発 第48回日本結合組織学会学術大会 2016年6月24日、25日 長崎大学医学部良順会館・記念講堂

松本健一、渡辺淳、佐藤和美、馬庭朋子 関節過剰運動症候群患者血清のプロテオミクス解析 第48回日本結合組織学会学術大会2016年6月24日、25日 長崎大学医学部良順会館・記念講堂

橋本恵、梶谷尚世、宮本泰則、松本健一 テネイシンX欠損による創傷治癒メカニズムの活性化 ~コラーゲン収縮に着目して~ 第48回日本結合組織学会学術大会 若手フ

オーラム 2016年6月24日、25日 長崎大学 医部良順会館・記念講堂

Ken-ichi Matsumoto. Role of tenascin-X in extracellular matrix.

“The extracellular matrix and beyond” in Symposium in honor of Ruth Chiquet-Ehrismann, Basel, Switzerland, April 22, 2016. 国際招待講演

山田和夫、渡辺淳、竹下治男、松本健一 ナノLC/MS/MSによる血清テネイシンXの定量法の開発 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1日~4日 神戸・神戸ポートアイランド

山口眞作、川上浩平、佐藤和美、赤間一仁、松本健一 細胞外マトリックス・テネイシンX欠損による肝障害抑制機構 第47回結合組織学会学術大会 2015年5月15日、16日 東京・コクヨホール

崎山とも、種本紗枝、布袋祐子(荻窪)、松本健一、久保亮治 消化管穿孔を繰り返したテネイシンX欠損によるエーラス・ダンロス症候群の1例 日本皮膚科学会東京支部 第855回合同臨床地方会 2014年7月12日 東京・都市センターホテル

Takayoshi Sumioka, Yuka Okada, Yuka Nidegawa, Masayasu Miyajima, Ken-ichi Matsumoto, Shizuya Saika. Impaired angiogenic response in cornea by lacking tenascin X in mice. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) Annual meeting, May 4-8, 2014. Orlando, Florida, USA.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 健一 (MATSUMOTO KEN-ICHI)
島根大学・総合科学研究支援センター・教授
研究者番号：30202328