

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月20日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22370050

研究課題名（和文） 胚性幹細胞における自己複製機構の解析

研究課題名（英文） Analysis of self-renewal mechanisms of embryonic stem cells

研究代表者

横田 崇 (YOKOTA TAKASHI)

金沢大学・医学系・教授

研究者番号：50134622

研究成果の概要（和文）：マウス ES 細胞は多分化能を維持したまま自己複製する幹細胞株である。本研究では、Eed（エピジェネティクス制御因子）、Baf53a（クロマチンリモデリング因子）、および LRH-1（細胞周期制御因子）の機能解析や、転写因子ネットワーク（Oct3/4、Dax1、Esrrb の相関関係や Gli など）の解析を行った。これらの因子に着目した分子生物学的解析を通して、ES 細胞が自己複製する分子メカニズムの一端を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Mouse embryonic stem (ES) cells have two major characteristics: self-renewal capacity and pluripotency. Here, we focused on Eed (epigenetic controlling factor), Baf53a (chromatin remodeler), LRH-1 (cell cycle regulator), and transcription factor network (relationship among Oct3/4, Dax1 and Esrrb; and Gli). From the investigations of these factors, we revealed molecular mechanisms of self-renewal capacity of ES cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
2011年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2012年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・機能生物化学

キーワード：細胞情報伝達機構、未分化性維持機構

1. 研究開始当初の背景

幹細胞とは未分化状態を維持して増殖する能力である「自己複製能」と、分化した細胞を作る能力「多分化能」を併せ持った細胞であり、種々の組織で幹細胞の存在が知られている。中でも、胚性幹細胞（ES 細胞）は、マウス初期胚の内部細胞塊より樹立された分化全（多）能性を持ち、かつ、未分化状

態での継代維持が可能な幹細胞株である。この細胞はノックアウトマウス作製を始めとする発生工学の担い手として世界中の数多くの研究室で利用され、現在の分子生物学的研究には欠かす事の出来ない存在となっている。また、最近ではヒト ES 細胞や iPS 細胞が樹立され、幹細胞の多分化能を利用した細胞移植や臓器再生の可能性が熱く議論さ

れている。一方で、幹細胞を利用した医療技術には、多くの問題が立ちだかっており、代表的なものとして移植した幹細胞の腫瘍化が懸念されている。また、幹細胞が自己複製する分子メカニズムは不明な点が多く、再生医療の基盤の確立という観点からも、自己複製能の全容解明は急務であると考えられる。

2. 研究の目的

マウス ES 細胞は、培地にサイトカイン LIF (leukemia inhibitory factor) を添加しておくことで、多分化能を維持したまま自己複製する幹細胞株である。マウス ES 細胞では LIF の下流で機能する転写因子群 (STAT3, Oct3/4, Nanog など) が重要な役割を果たしている。特にこれらの因子群は単独で作用するのではなく、互いに遺伝子発現制御をしたり、タンパク質同士で相互作用するなど、複雑なネットワーク (転写因子ネットワーク) を形成することで、自己複製能を制御していると考えられている。また最近の研究から、単に転写因子による制御のみならず、遺伝子のプロモーター領域のヒストン修飾や DNA のメチル化といったエピジェネティクス制御機構、クロマチン・リモデリング複合体を介したダイナミックなクロマチン構造の変化、厳密にコントロールされた細胞周期制御・増殖制御機構なども重要な役割を担っていることが分かってきた。そこで本研究では、エピジェネティクス制御機構の解析、クロマチンリモデリング複合体や転写因子ネットワークの解析、細胞周期制御機構の解析を通し、ES 細胞の自己複製制御機構の全体像の解明を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養と遺伝子導入

ES 細胞株は、ゼラチン溶液 (0.1%) でコーティングした培養皿で培養した。15%FBS、2mM グルタミン、1x 非必須アミノ酸、1x ヌクレオシド、150 μ M 1-thioglycerol、100U/mL ペニシリン、100 μ g/mL ストレプトマイシン及びマウス LIF (1:1000 希釈) を添加した DMEM の培地を使用した。HEK293 細胞は、10%FBS、100U/mL ペニシリン及び 100 μ g/mL ストレプトマイシンを添加した DMEM にて培養した。培養条件は 5%CO₂、37°C とした。プラスミド発現ベクターや RNAi (dsRNA 合成オリゴ) は、Lipofectamine2000 を用いて、ES 細胞または HEK293 細胞に導入した。翌日、培地交換し、遺伝子導入 2 日後に細胞の回収、もしくは薬剤処理を開始した。

(2) ウェスタンブロット解析と MBP プルダウン解析

ウェスタンブロット解析をするために、細

胞を回収し細胞抽出液を作成した。濃度測定後、SDS-PAGE 電気泳動で展開し、ウェスタンブロット解析を行った。MBP プルダウン解析には、細胞抽出液にアミロースリジンを加えて 12 時間反応させた。Wash Buffer [50mM Tris-HCl (pH7.5), 2mM MgCl₂, 150mM NaCl] で 3 回洗浄し、遠心分離後に上清を用いてウェスタンブロット解析を行った。

(3) RT-PCR 解析と real-time PCR 解析

細胞の Total RNA は Sepasol Reagent で単離し、Oligo (dT) 12-18 と ReverTraAce を用いて cDNA を合成した。目的遺伝子は特異的なプライマーで増幅し、PCR 産物は 1.5% アガロースゲルで電気泳動後、UV 照射上でシグナルを観察した。また real-time PCR 解析の場合には、サイバーグリーンを用いた PCR 反応を行い、MxPro Mx3005P を利用して相対定量により解析した。

(4) 細胞増殖測定と WST-1 アッセイ

ES 細胞を培養し、3 日ごとに細胞数を数え定量化した。また WST-1 アッセイには、ES 細胞を 96 ウェルプレートに播き、2 日から 4 日後に、1 ウェルごとに 10 μ L の WST-1 試薬を加えて、37°C で 30 分反応後、吸光度を測定した。

(5) ビオチン DNA pulldown Assay とクロマチン免疫沈降法

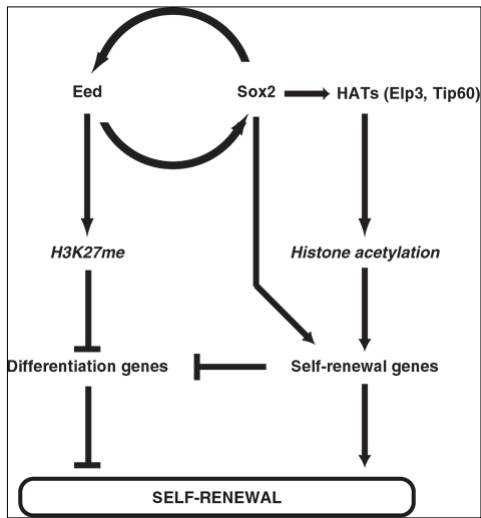
ビオチンラベルしたオリゴヌクレオチドと細胞抽出液を混ぜ、ストレプトアビジン・アガロースビーズと 12 時間反応させた。ビーズを Wash Buffer で洗浄・遠心分離し、上清を用いてウェスタンブロット解析を行うことで、DNA とタンパク質の相互作用を検討した。クロマチン免疫沈降には、OneDay ChIP Kit を利用した。細胞を固定・破碎後、抗体で免疫沈降し、目的の遺伝子の特異的プライマーで PCR 解析を行った。

4. 研究成果

(1) エピジェネティクス因子 Eed の ES 細胞における機能解析

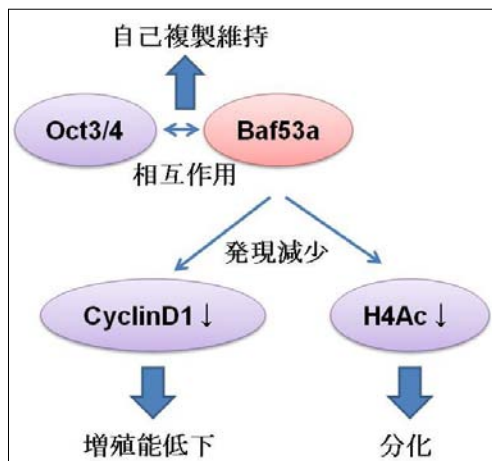
エピジェネティクス因子である Eed を欠損した ES 細胞は、H3K27me₃ の低下を伴う、分化関連遺伝子の発現が認められる。ところが Eed ノックアウト (KO) ES 細胞に Sox2 を過剰発現させると、H3K27me₃ を回復させることなく、分化関連遺伝子の発現が抑制された。ヒストンアセチル化酵素 (Tip60 や Elp3) をノックダウンすると、Sox2 を介した分化関連遺伝子の発現抑制は阻害されてしまう。Eed KO ES 細胞にヒストンアセチル化酵素を過剰発現させると、分化関連遺伝子の発現が抑制された。このことから、Sox2 はヒストンアセチル化酵素を上昇させることで Eed KO ES 細

胞の表現型をレスキューしていると考えられ、EedとSox2はregulatory loopを作り、ヒストンのメチル化とアセチル化を制御することで、自己複製維持に関与していることが明らかとなった(図参照。Ura et al., *EMBO J.* 2011)。



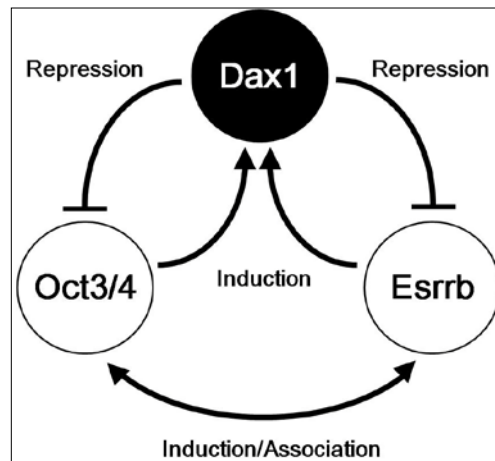
(2) クロマチンリモデリング因子 Baf53a と転写因子 Oct3/4 の相互作用

Baf53a は未分化な ES 細胞に強く発現し、細胞を栄養外胚葉に分化誘導すると、Baf53a の発現も停止した。Baf53a は Oct3/4 の POU 領域に結合し、一方 Oct3/4 は Baf53a のあらゆる領域に結合した。また、Baf53a のノックダウンは ES 細胞の増殖を阻害し、ヒストン H4 のアセチル化を減弱させるほか、ES 細胞の未分化マーカー遺伝子 (Sox2、Lefty1)、細胞周期関連因子 (サイクリン D1)、ヒストンアセチル化酵素 (Tip60) の発現を減少させた。Baf53a はクロマチンリモデリング複合体やヒストンアセチル化複合体のサブユニットであることから、Baf53a は細胞増殖や細胞の未分化状態を制御し、ES 細胞の自己複製維持に貢献していると考えられる(図参照。投稿準備中)。



(3) Dax1 と Esrrb による Oct3/4 の転写活性化能の制御機構

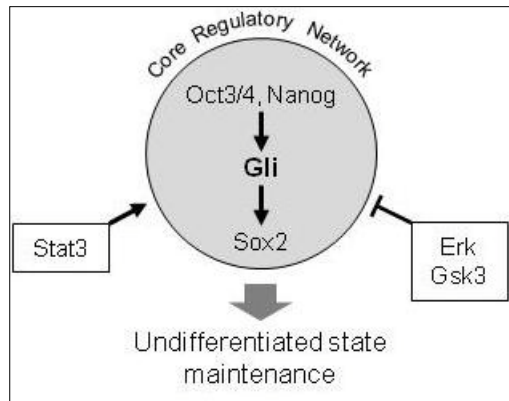
核内受容体に属する転写因子 Dax1 は未分化な ES 細胞に発現し、自己複製を制御する因子の一つであると考えている。Dax1 は、転写因子 Oct3/4 と相互作用することを以前より報告している。今回、Dax1 と相互作用する因子を酵母 two-hybrid 法でスクリーニングしたところ、核内受容体に属する転写因子 Esrrb を得ることができた。Esrrb は Dax1 の LXXLL モチーフに結合し、一方 Dax1 は Esrrb の転写活性化領域とリガンド結合領域に相互作用することを明らかにした。この相互作用により、Dax1 は Esrrb の転写活性化能を抑制的に制御することを見出した。次に Dax1、Esrrb、Oct3/4 の三者間の相関関係を解析したところ、これらの三因子は競合的に複合体を形成しており、Dax1 は Esrrb もしくは Oct3/4 に結合することで、その機能を阻害している可能性を見出した。以上から Dax1 は Esrrb や Oct3/4 の negative regulator として機能し、ES 細胞の自己複製制御に貢献していると考えられる(図参照。Uranishi et al., *Mol. Cell. Biol.* 2013)。



(4) 転写因子 Gli1 の ES 細胞の自己複製能への関与

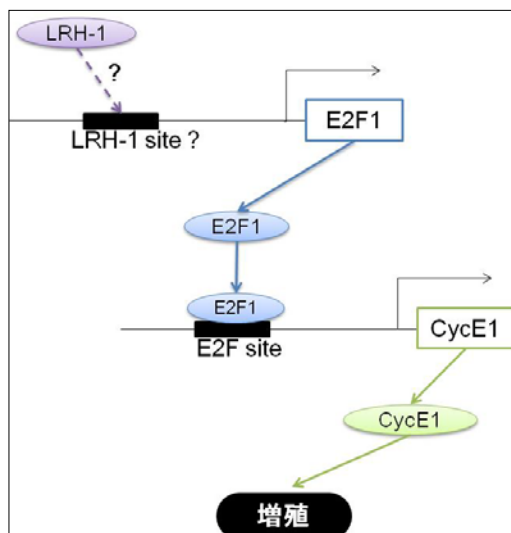
マウス ES 細胞における Gli ファミリーの発現を調べたところ、転写活性化因子である Gli1、Gli2 は LIF を除いてマウス ES 細胞を分化させた際に発現量が減少するに対し、主に転写抑制因子として知られている Gli3 は細胞の分化とともに発現量が上昇することが明らかとなった。また、Oct3/4、Nanog の発現を強制的に抑えた場合にも Gli1 と Gli2 の発現量は減少した。これらの結果から Gli の転写活性化能が ES 細胞の維持に貢献している可能性を見いだした。次に Gli1 と Gli2 の機能を抑制する目的で、Gli2 の転写活性化ドメインを欠損させたドミナントネガティブ

ブ変異体 (dnGli2) の発現をテトラサイクリンで誘導可能な ES 細胞を樹立した。dnGli2 を ES 細胞に発現させたところ、未分化状態の ES 細胞に特異的に見られるコンパクトコロニーの形成能が弱まり、Sox2 の発現量が低下した。また、分化マーカー遺伝子として知られている Gata4 や Cdx2 の発現量の上昇が見られた。dnGli2 の発現によるこれらの分化に傾倒した表現型は、2i (GSK3 β と MEK の 2 種類の阻害剤) でも抑える事はできなかった。また、dnGli2 は ES 細胞の増殖能力にも影響を及ぼす事が明らかとなった (図参照。Ueda, 金沢大学十全医学会雑誌, 2012)。



(5) 細胞周期制御における LRH-1 の関与

核内受容体 LRH-1 を ES 細胞でノックダウンすると、サイクリン E1 と E2F1 の発現量の低下とともに増殖能の低下も観察され、LRH-1 が ES 細胞の増殖に関与していることが示唆された。そこで E2F1 によるサイクリン E1 の発現制御の可能性について検討を加えた。E2F6 の過剰発現によって E2F1 の機能を阻害すると、サイクリン E1 mRNA の発現量やサイクリン E1 プロモーターの活性の低下が観察された。また、サイクリン E1 プロモーター活性は E2F1 の過剰発現によって上昇した。さらに、ビオチン修飾したオリゴ DNA を用いたビオチンプルダウンアッセイやクロ



マチン免疫沈降法から、in vitro および in vivo で E2F1 がサイクリン E1 プロモーターに存在する E2F 結合領域に結合していることを示した。これらのことから、マウス ES 細胞においては E2F1 がサイクリン E1 を直接制御していることが示唆された。以上の結果から、マウス ES 細胞では LRH-1 が E2F1 を介してサイクリン E1 の発現を制御していると考えられる (投稿準備中)。

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. Uranishi K, Akagi T, Sun C, Koide H, Yokota T. Dax1 Associates with Esrrb and Regulates Its Function in Embryonic Stem Cells. *Mol Cell Biol.* 2013;33:2056-66. doi: 10.1128/MCB.01520-12. (査読有).
2. Okamoto R, Delansorne R, Wakimoto N, Doan NB, Akagi T, Shen M, Ho QH, Said JW, Koeffler HP. Inecalcitol, an analog of 1 α ,25(OH)(2) D(3), induces growth arrest of androgen-dependent prostate cancer cells. *Int J Cancer.* 2012;130:2464-73. doi: 10.1002/ijc.26279. (査読有).
3. Tavares L, Dimitrova E, Oxley D, Webster J, Poot R, Demmers J, Bezstarosti K, Taylor S, Ura H, Koide H, Wutz A, Vidal M, Elderkin S, Brockdorff N. RYBP-PRC1 complexes mediate H2A ubiquitylation at polycomb target sites independently of PRC2 and H3K27me3. *Cell.* 2012; 148:664-78. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.029. (査読有).
4. Kelly KF, Ng DY, Jayakumaran G, Wood GA, Koide H, Doble BW. β -catenin enhances Oct-4 activity and reinforces pluripotency through a TCF-independent mechanism. *Cell Stem Cell.* 2011;8:214-27. doi: 10.1016/j.stem.2010.12.010. (査読有).
5. Ura H, Murakami K, Akagi T, Kinoshita K, Yamaguchi S, Masui S, Niwa H, Koide H, Yokota T. Eed /Sox2 regulatory loop controls ES cell self-renewal through histone methylation and acetylation. *EMBO J.* 2011;30:2190-204. doi: 10.1038/emboj.2011.126. (査読有).
6. Akagi T, Thoennissen NH, George A, Crooks G, Song JH, Okamoto R, Nowak D, Gombart AF, Koeffler HP. In vivo deficiency of both C/EBP β and C/EBP ϵ results in highly defective myeloid

- differentiation and lack of cytokine response. *PLoS One*. 2010;5:e15419. doi: 10.1371/journal.pone.0015419. (査読有).
7. Miura M, Ueda A, Takao Y, Nishimura EK, Koide H, Yokota T. A stem cell-derived gene (Sddr) negatively regulates differentiation of embryonic stem cells. *Int J Dev Biol*. 2010;54:33-9. doi: 10.1387/ijdb.082802mm. (査読有).
 8. Okamoto R, Ogawa S, Nowak D, Kawamata N, Akagi T, Kato M, Sanada M, Weiss T, Haferlach C, Dugas M, Ruckert C, Haferlach T, Koefler HP. Genomic profiling of adult acute lymphoblastic leukemia by single nucleotide polymorphism oligonucleotide microarray and comparison to pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010;95:1481-8. doi: 10.3324/haematol.2009.011114. (査読有).
 9. 赤木紀之. 正常核型急性骨髄性白血病の SNP アレイ解析. 血液フロンティア. 2010; 20:31-37. (医薬ジャーナル社) (査読無).
<https://www.iyaku-j.com/iyaku-j/system/M2-1/summary_viewer.php?trgid=22011>
- [学会発表] (計 24 件)
1. 藤井優佳, 懸川まどか, 赤木紀之, 小出寛, 横田崇. Zfp296 のマウス ES 細胞における役割. 2012 年 12 月 11 日-14 日. 第 35 回 日本分子生物学会 (福岡県・福岡国際会議場)
 2. 金井大, 武石健, 上田篤, 赤木紀之, 小出寛, 横田崇. マウス ES 細胞における LRH-1 の増殖制御機構の解析. 2012 年 12 月 14 日-16 日. 第 85 回 日本生化学会大会 (福岡県・福岡国際会議場)
 3. Tadayuki Akagi, Satu Kuure, Hiroshi Koide, Frank Costantini, Takashi Yokota. INVOLVEMENT OF ETS-RELATED TRANSCRIPTION FACTORS ETV4 AND ETV5 IN PLURIPOTENCY AND PROLIFERATION OF MOUSE EMBRYONIC STEM CELLS. June 13-16, 2012. ISSCR 10th Annual Meeting. (神奈川県・パシフィコ横浜)
 4. Kousuke Uranishi, Tadayuki Akagi, Chuanhai Sun, Hiroshi Koide, and Takashi Yokota. DAX1 ASSOCIATES WITH ESRRB AND FUNCTIONS AS A REPRESSOR IN EMBRYONIC STEM CELLS. June 13-16, 2012. ISSCR 10th Annual Meeting. (神奈川県・パシフィコ横浜)
 5. Tada Yuhki, Tadayuki Akagi, Takashi Yokota, and Hiroshi Koide. NANOG/ZFP57 PATHWAY PROMOTES ANCHORAGE INDEPENDENT GROWTH OF HT1080 CELLS BY INDUCING IMPRINTED GENES EXPRESSION. June 13-16, 2012. ISSCR 10th Annual Meeting. (神奈川県・パシフィコ横浜)
 6. Tadayuki Akagi, Satu Kuure, Hiroshi Koide, Frank Costantini, Takashi Yokota. Ets-related transcription factors ETV4/5 are involved in pluripotency and proliferation of mouse ES cells. 2011 年 12 月 13 日-16 日. 第 34 回 日本分子生物学会 (神奈川県・パシフィコ横浜)
 7. 浦西 洗介, 赤木紀之, 孫 伝海, 小出寛, 横田崇. マウス ES 細胞の自己複製維持における Oct3/4, Dax1, Esrrb の相互作用. 2011 年 12 月 13 日-16 日. 第 34 回 日本分子生物学会 (神奈川県・パシフィコ横浜)
 8. 田多 祐喜, 赤木紀之, 横田崇, 小出寛. 癌細胞における ES 細胞特異的遺伝子 Zfp57 の機能解析. 2011 年 12 月 13 日-16 日. 第 34 回 日本分子生物学会 (神奈川県・パシフィコ横浜)
 9. 浦西 洗介, 赤木紀之, 孫 伝海, 小出寛, 横田崇. 未分化なマウス ES 細胞における Oct3/4, Dax1, Esrrb の相互作用. 2011 年 5 月 28 日. 日本生化学会北陸支部 第 29 回大会. (石川県・金沢大学)
 10. 田多 祐喜, 赤木紀之, 横田崇, 小出寛. Nanog はヒト繊維肉腫 HT1080 細胞の足場非依存性増殖に必要である. 2011 年 5 月 28 日. 日本生化学会北陸支部 第 29 回大会. (石川県・金沢大学)
 11. Tadayuki Akagi, Satu Kuure, Hiroshi Koide, Frank Costantini, Takashi Yokota. Ets-related transcription factors ETV4 and ETV5 are involved in pluripotency and proliferation of mouse embryonic stem cells. 2011 年 5 月 25 日-26 日. 日本分子生物学会 第 11 回春季シンポジウム (石川県・石川県立音楽堂)
 12. Hiroki Ura, Kazuhiro Murakami, Tadayuki Akagi, Keita Kinoshita, Shukuro Yamaguchi, Shinji Masui, Hitoshi Niwa, Hiroshi Koide, Takashi Yokota. Eed and Sox2 form regulatory loop that regulates ES cell self-renewal by modulating histone methylation and acetylation. 2011 年 5 月 25 日-26 日. 日本分子生物学会 第 11 回春季シンポジウム (石川県・石川県立音楽堂)

13. 浦西 洗介, 赤木 紀之, 孫 伝海, 小出 寛, 横田 崇. マウス ES 細胞における Oct3/4, Dax1, Esrrb の相互作用. 2011 年 5 月 25 日-26 日. 日本分子生物学会 第 11 回春季シンポジウム (石川県・石川県立音楽堂)
14. Yuhki Tada, Tadayuki Akagi, Takashi Yokota, Hiroshi Koide. Nanog regulates anchorage-independent growth of HT1080 fibrosarcoma cells. 2011 年 5 月 25 日-26 日. 日本分子生物学会 第 11 回春季シンポジウム (石川県・石川県立音楽堂)
15. 金城 智章, 横田 崇, 小出 寛. ヒト繊維芽肉腫 HT1080 細胞の増殖における PDGF-C の関与. 2011 年 5 月 25 日-26 日. 日本分子生物学会 第 11 回春季シンポジウム (石川県・石川県立音楽堂)
16. Kousuke Uranishi, Tadayuki Akagi, Chuanhai Sun, Hiroshi Koide, Takashi Yokota. Involvement of nuclear hormone receptors Dax1 and Esrrb in the maintenance of self-renewal in ES cells. 2011 年 5 月 13 日-14 日. The 9th Stem Cell Research Symposium (東京都・泉ガーデンギャラリー)
17. Hiroshi Koide, Hiroki Ura, Kazuhiro Murakami, Tadayuki Akagi, Keita Kinoshita, Shukuro Yamaguchi, Shinji Masui, Hitoshi Niwa, Takashi Yokota. Eed/Sox2 regulatory loop controls ES cell self-renewal through histone methylation and acetylation. 2011 年 5 月 13 日-14 日. The 9th Stem Cell Research Symposium (東京都・泉ガーデンギャラリー)
18. Yuhki Tada, Tadayuki Akagi, Takashi Yokota, Hiroshi Koide. Nanog regulates anchorage-independent growth of HT1080 fibrosarcoma cells. 2011 年 5 月 13 日-14 日. The 9th Stem Cell Research Symposium (東京都・泉ガーデンギャラリー)
19. 浦西 洗介, 赤木 紀之, 孫 伝海, 小出 寛, 横田 崇: 未分化な ES 細胞特異的に発現している Dax1 と Esrrb の相互作用; BMB2010 2010 年 12 月 7-10 日 (兵庫県・神戸ポートアイランド)
20. 田多 祐喜, 赤木 紀之, 横田 崇, 小出 寛: Nanog is essential for anchorage-independent growth of HT1080 fibrosarcoma cells; BMB2010 2010 年 12 月 7-10 日 (兵庫県・神戸ポートアイランド)
21. 小出 寛, 横田 崇: マウス ES 細胞の分化には Eed の適切な発現レベルが必要である; 第 31 回日本炎症・再生医学会 2010 年 8 月 5-6 日 (東京都・京王プラザホテル)
22. 小出 寛: マウス ES 細胞の自己複製や分化には Eed の適切な発現レベルが必要である; 十全医学会学術集会 2010 年 7 月 9 日 (石川県・金沢大学十全講堂)
23. 上田 篤, 田多 祐喜, 浦 大樹, 赤木 紀之, 小出 寛, 横田 崇: ES 細胞における Gli2 の発現制御機構の解析; 日本生化学会北陸支部第 28 回大会 2010 年 5 月 29 日 (福井県・福井大学)
24. 田多 祐喜, 赤木 紀之, 横田 崇, 小出 寛: ヒト繊維肉腫 HT1080 細胞の増殖機構における Nanog の役割; 日本生化学会北陸支部第 28 回大会 2010 年 5 月 29 日 (福井県・福井大学)
- [図書] (計 2 件)
国内外の別: 国外
1. Hiroshi Koide and Takashi Yokota. The LIF/STAT3 Pathway in ES Cell Self-renewal in Embryonic Stem Cells. The Hormonal Regulation of Pluripotency and Embryogenesis. (Craig S. Atwood, ed.) pp 61-78. 2011.
 2. Okamoto R, Akagi T, Koeffler HP., Vitamin D and Hematologic Malignancies (Chapter 11) In: "Vitamin D and Cancer (1st edition)" (Donald L. Trump and Candace S. Johnson eds). 2010: 251-278. Springer, Heidelberg, Germany.
- [その他]
1. Atsushi Ueda. Involvement of Gli proteins in undifferentiated state maintenance and proliferation of embryonic stem cells. 金沢大学十全医学会雑誌 第 121 巻 2 号 38-46 (2012) .
 2. 浦西洗介, マウス ES 細胞の自己複製維持における Dax1 と Esrrb の相互作用, 金沢大学十全医学会雑誌 第 120 巻 第 2 号 60-61 (2011) .
- ホームページ
< <http://medstem.w3.kanazawa-u.ac.jp/> >
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
横田 崇 (YOKOTA TAKASHI)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 50134622
 - (2) 研究分担者
小出 寛 (KOIDE HIROSHI)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号: 70260536
- 赤木 紀之 (AKAGI TADAYUKI)
金沢大学・医学系・助教
研究者番号: 70532183