

はるらぼ!

HAL lab.axolotl

海人 Umihito

アクアリウム



ウーパールーパーだより

～アホロートル研究・調査活動報告～

Vol 6.0



特集1 アホロートルの骨格形成・伸長について理解する

特集2 矮小系統(ショートボディ)の要因解明と解消方法は？



2024/6/27 初版



Presented by
ウーパールーパー研究室・はるらぼ



全ての画像・文章について無許可の商業利用を禁じます!
クリエイティブ・コモンズ・ライセンス・非営利・改変禁止(CC-BY-NC-ND)

編：杉山 遥

【研究報告】

アホロートルにおける矮小個体における 軟骨形成・成長に関わる遺伝子の発現動態 に関する調査報告

報告日: 2024 年 6 月 27 日

著: 杉山 遥[※] (Ph. D)¹, 竜岡 龍騎², あすみ 悠¹, 阿保郎 太郎¹ (ファーム管理)

※ 責任著者, 監修・最終著者

所属: ¹ハルラボ (ウーパールーパー研究室), ²トラフサンショウウオラボ (仮)
since 2020~



sugiyama.haruka.axolotl@gmail.com

X (旧 Twitter): [@lab_new2](https://x.com/lab_new2)

Facebook <https://www.facebook.com/profile.php?id=61555247101938>

【国外】研究者 SNS “ResearchGate”

<https://www.researchgate.net/profile/Sugiyama-Haruka>

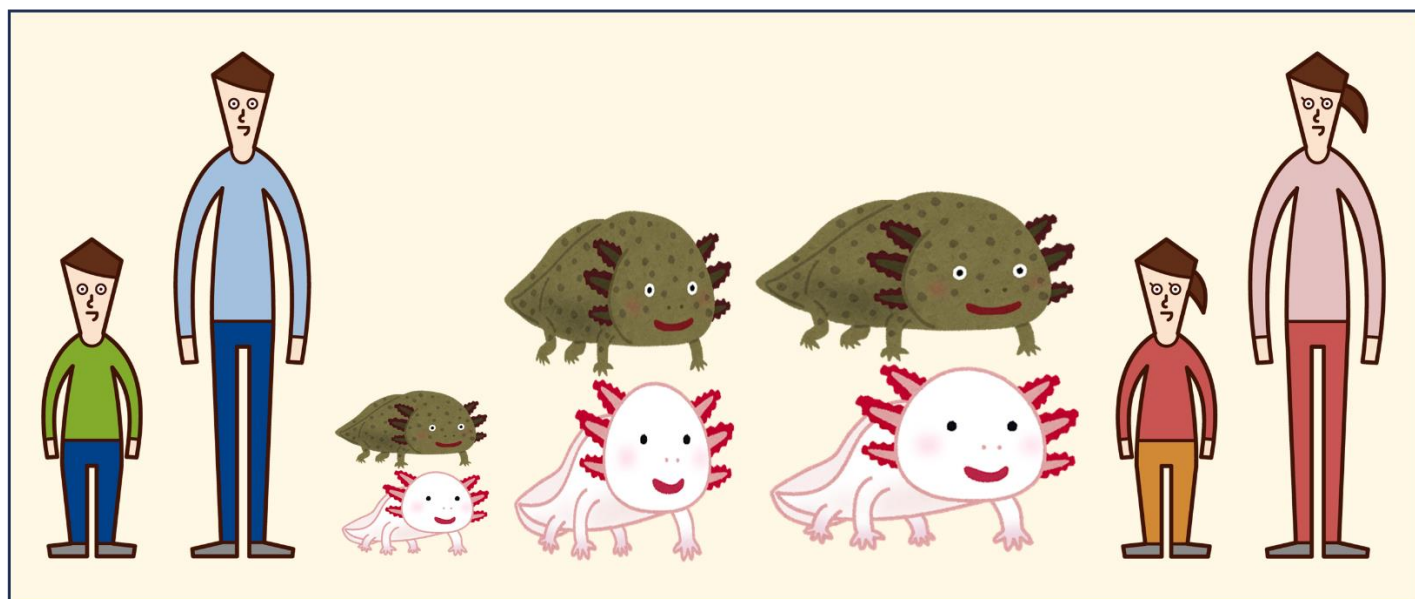
【国内】研究者ポータルサイト”Research map”

https://researchmap.jp/HAL_lab_Axolotl/?lang=ja

協賛 1: [サイマンテクノロジー](#) @SciMounTech (X/Twitter)

協賛 2: [Umihito 海人 アクアリウム](#)

協賛 3: [アホロートルレスキュー](#) @CUNEflash

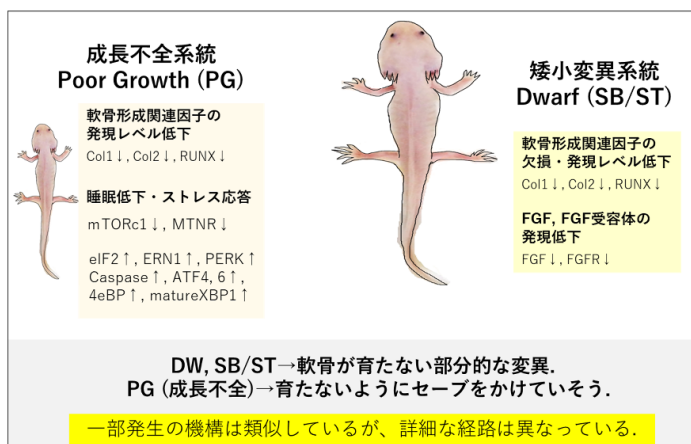
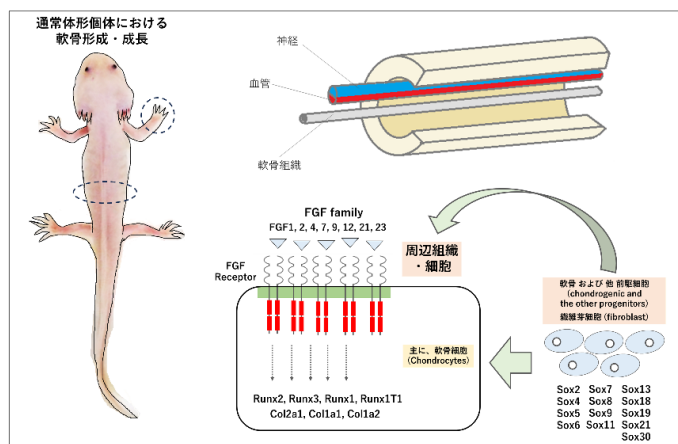


※ CC-BY-NC-ND; 本文献の許可なき商業利用、無断転載・改変の一切を禁止します。



概要 Abstract

- ・成長不全は、ヒトにおいても重篤な疾患であり、その要因解明が急務となっている。
- ・その中の一つとして、II型コラーゲン異常症 (Col2a 変異) が挙げられる。
- ・同様の変異はマウスでも見つかっており、完全に欠損した遺伝子配列をペアで持つことにより、手足を含め体つきが矮小な外見を示す。(Rani et.al., Dev. Dyn., 1999 参照)
- ・アホロートルにおいても、**胴体や尾部が顕著に短くなる矮小個体 [Dwarf(小人)変異; ショートボディ SB / ショートテイル ST]** が、ウーパールーパーの1つの品種として流通しているものの、その詳細については未解明であった。
- ・アホロートルの成長不全個体や矮小変異個体における Col2A の発現動態を確認したところ、一部の個体で配列の欠損が確認された。
- ・Col2A の欠損が見られるものの正常に生育する個体も存在し、形態形成に関わる因子である Sox family タンパク質などの mRNA の発現が顕著に増大することで、変異個体の矮小性が一部レスキューされていることが示唆された。
- ・一方で、栄養状態の改善処置や、筋肉・骨形成に関連する遺伝子発現 (Sox family, RUNX family) が亢進した個体であっても、矮小性を抑制できず成長不全を示す場合も見られた。
- ・成長不全個体の場合は成熟化が起らず幼若なままの遺伝子発現動態を示す一方で、矮小変異個体では正常型に匹敵する成長・成熟化が十分に起こる個体も存在した。
- ・これらの原因因子として、成長因子として知られる FGF (繊維芽細胞増殖因子) および その特異的受容体 FGFR の発現低下が確認され、これらの因子を投与することで成長不全や矮小性が大きく改善されたことから、FGF family を介した成長促進シグナルの低下がいずれの成長率低下にも影響していることが示唆された。
- ・遺伝子配列の欠損の程度やストレス応答・成長抑制に関わる因子 (栄養ストレス・小胞体ストレスへの応答に関わる mTORc1 複合体, PERK, 4eBP, eIF など) の発現を確認した結果、成長不全個体では関連因子がヘテロ接合となっていたり、一定レベルの配列欠損が見られたりする一方で、矮小変異系統では FGF, FGFR, Sox, RUNX, Col2 family 発現に関わる遺伝子配列の欠損、フレームシフト突然変異、複数の塩基置換 が確認でき、類似の遺伝子発現異常でありながらもその発生要因が前述の2種類の変異系統間で異なっていることが明らかとなった。



Graphical abstract: アホロートルにおける矮小個体とその原因因子の解析

導入 Introduction

・これまでの我々の研究報告にて、メキシコサラマンダー (*Ambystoma mexicanum*, Axolotl; 以下、アホロートル) の生育において、タンパク質 (アミノ酸)・脂質 (不飽和長鎖脂肪酸)・糖質 (+硫黄代謝)・底砂に付着した腸内微生物叢 (乳酸菌, 酵母)・良質な睡眠 (神経ペプチド NPY+腸内乳酸菌からの補助効果)・金属陽イオン (カチオン類; Na, K, Ca, Mg)・ビタミン類などが重要であることを明らかにしてきた。

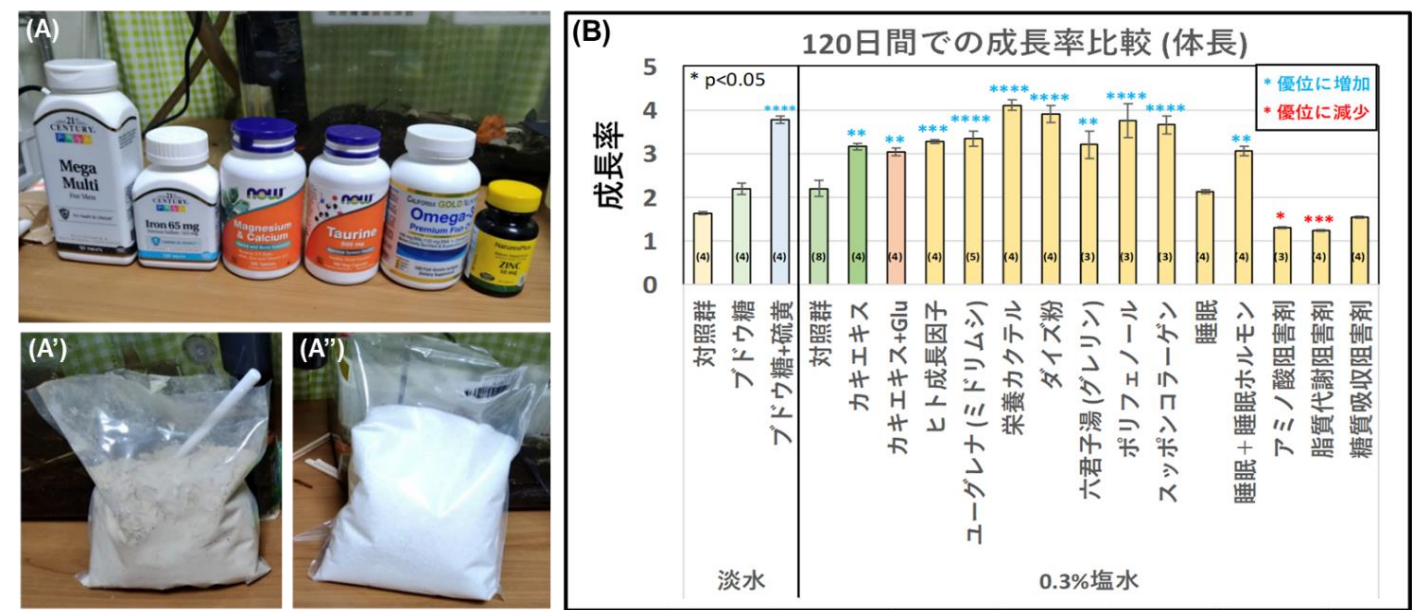
(ハルラボ@研究者ポータルサイト>業績リスト https://researchmap.jp/HAL_lab_Axolotl. 参照)

- ・タンパク質が分解されて得られるアミノ酸類を摂取することで、全身の筋肉組織を作り上げることに繋がる。これはアホロートルにおいても、牡蠣エキスの抽出物やスッポン由来のコラーゲン、生餌摂取の効果によって裏打ちされる。(杉山ほか, 2023)
- ・密度が高い環境下において、異種混泳条件では攻撃性の増大と摂食量の増大・筋肉肥大が起こり、成長が過剰になることが示唆されている。これに相当する成長・肥大を、メラトニンによる睡眠制御やポリフェノールなどの脂質の摂取などによってある程度再現することができる。(杉山ほか, 2024)
- ・投与の手法として、従来与えているペレット状の粒餌やアカムシとビタミン類を振りかけて併せて投与する方法のみならず、メダカ・フタホシオロギ・ショウジョウバエ 等に餌と共に与えた状態でアホロートルに給餌させることで、効率的にビタミン類の効果を発揮させることができた。
- ・成長不全個体のうち、ビタミン代謝経路に異常のあるものが多く確認できたが、マルチビタミンの追加で十分にレスキューできない成長不全個体も一部確認できた。

これらの個体は、低密度条件 (材料と手法. 参照) であるにも関わらず、正常個体と比較して顕著な成長不全・遅延という表現型を示した。

そこで我々は、こうした成長不全系統と、矮小変異系統 (Dwarf; SB ショートボディ/ST ショートテイル) に注目し、これらの成長・生育不全の要因について、哺乳類である程度解明が進んでいるⅡ型コラーゲン異常症や小人病 i.e. Dwarf disease (補足図 1 & 参考文献 [1]. 参照) のような成長不全疾患に注目し、それらの疾患における原因因子として報告が見られるコラーゲン (Col1, Col2) や骨/軟骨成長・形成・分化に関わる RUNX family および Sox family などに関して、アホロートルにおける役割やその発現動態について調査・研究を実施した。

以下、本研究にて得られた知見について順次報告したく思う。



過去検討結果 1: 成長・生育に関わる因子の探索・統計結果 1_day120 (杉山, 2022)

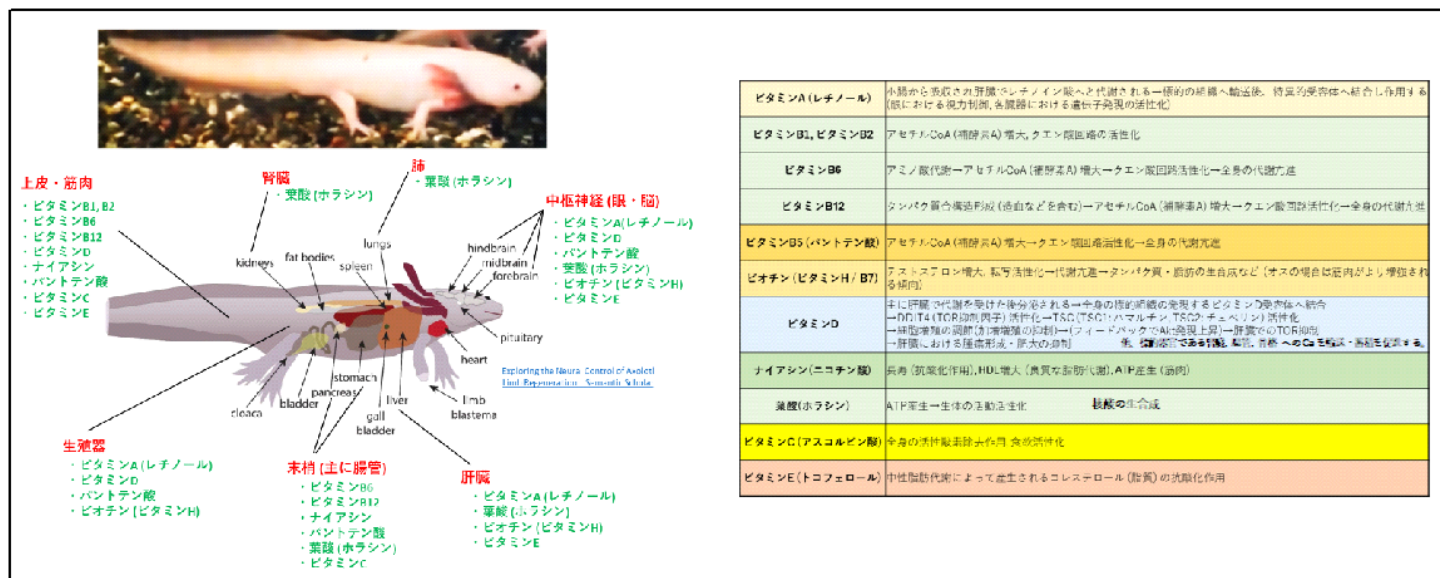
<360日間における栄養依存的な成長率の比較>



<360日間における栄養依存的な成長率の比較>

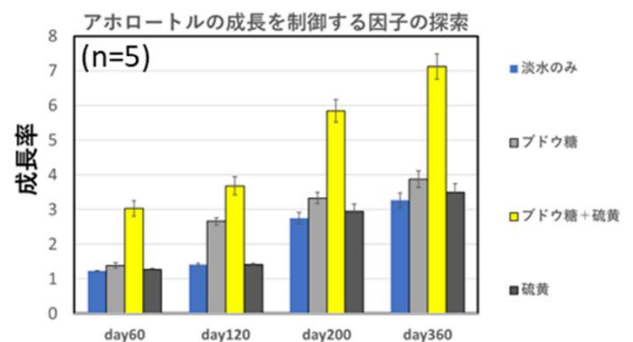
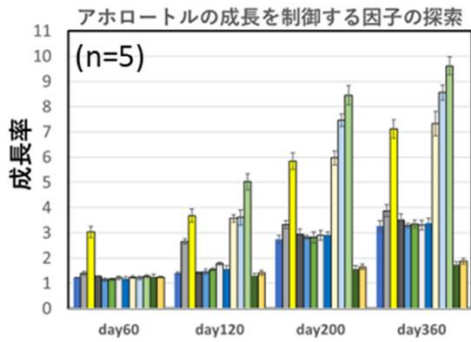


過去検討結果 2: 成長・生育に関わる因子の探索・統計結果 2_day360 (杉山, 2023)



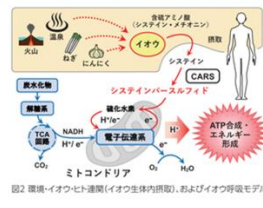
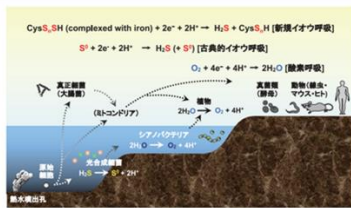
過去検討結果 3: アホロートルにおけるビタミン類の効果・作用機序と標的器官 (臓器) 一覧 (杉山, 2024)

ビタミンA (レチノール)	小腸から吸収された脂溶性ビタミンAは、肝臓でビタミンAとして貯蔵され、必要に応じて全身に供給される。ビタミンAは、上皮組織の形成と維持に重要な役割を果たす。
ビタミンB1, ビタミンB2	アセチルCoA (糖質代謝) 増大、クエン酸回路の活性化
ビタミンB6	アミノ酸代謝→アセチルCoA (糖質代謝) 増大→クエン酸回路の活性化→全身の代謝亢進
ビタミンB12	タンパク質合成促進 (造血などを含む)→アセチルCoA (糖質代謝) 増大→クエン酸回路の活性化→全身の代謝亢進
ビタミンB5 (パントテン酸)	アセチルCoA (糖質代謝) 増大→クエン酸回路の活性化→全身の代謝亢進
ビオチン (ビタミンH / B7)	アミノ酸代謝→アセチルCoA (糖質代謝) 増大→クエン酸回路の活性化→全身の代謝亢進
ビタミンD	主に腎臓で代謝を受け、活性型となる。活性型ビタミンDは、骨の代謝調節に重要な役割を果たす。
ナイアシン (ニコチン酸)	エネルギー代謝 (糖質代謝、脂質代謝) 増大、ATP産生 (筋肉)
葉酸 (ホラシン)	ATP産生→エネルギー代謝亢進、核酸の合成
ビタミンC (アスコルビン酸)	全身の代謝亢進作用、免疫の活性化
ビタミンE (トコフェロール)	中性脂肪代謝によって産生されるコレステロール (脂質) の酸化作用



人工甘味料: エリスリトール, アセスルファムK

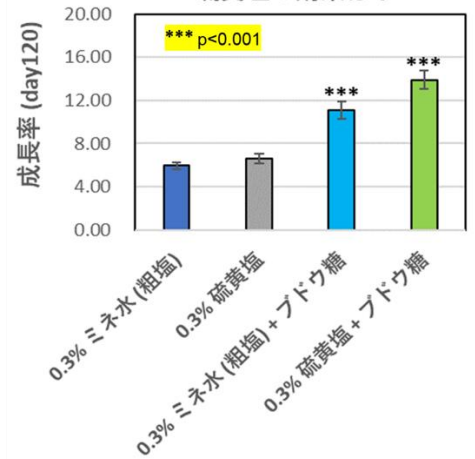
硫黄呼吸 (硫黄代謝): 硫黄を介した糖代謝経路によるATP生成
→ とはいえ、人工甘味料ではこの恩恵は得られない。



正常マウス 硫黄代謝不全マウス



硫黄塩の効果は？



	0.3% ミネ水 (粗塩)	0.3% 硫黄塩	0.3% ミネ水 (粗塩) + ブドウ糖	0.3% 硫黄塩 + ブドウ糖
容器サイズ	600 × 275 × H360 (mm)	600 × 275 × H360 (mm)	600 × 275 × H360 (mm)	600 × 275 × H360 (mm)
開始日 (mm); n=5	2.56	2.55	2.49	2.52
day360 (mm); n=5	15.19	16.75	27.37	34.92
成長率 (5匹の平均値の比較)	5.94	6.60	11.06	13.91

過去検討結果 4: アホロートルにおける糖代謝と硫黄呼吸 (杉山, 2023)

材料と手法 Materials & Methods

本研究には、メキシコサンショウウオ(ウーパールーパー)の各系統を用いた。

尚、本項に記載されていない内容は、基本的に本文中に記載されている条件を参照のこと。

本文献に掲載したデータに用いるために実施した実験・調査の手法は、過去の報告内容に準じて条件設定を行った。ただし、系統比較や近縁種との比較の中で条件設定などを調整・変更した場合は、適宜本文・図表の解説文中で適宜補足する。

また、当ラボにて用いる系統は、野生型のメキシコサラマンダー (*Ambistoma meicanum*) または 野生型×トウブタイガーサラマンダー (*Ambystoma tigrinum*) の交雑系統であるが、標的の遺伝子発現動態や生体の行動等に大きな差異が見られない条件下においては、いずれも同じメキシコサラマンダーの系統として取り扱う。

尚、当ラボの先行研究において、基本的には大きな差異は見られないことを明らかとしている。(杉山 ほか, 2024. 参照)

【アホロートルの系統】

上記内容も含め、アホロートルの生理学的な部分において、維持系統の間で大きな差が見られないことを踏まえ、**成長不全を示す系統 (Poor growth, PG と表記)** および **胴体や尾部が十分に成長せず矮小になる表現型 (Dwarf 変異体; Short body, ショートボディ, SB / Short tail, ショートテイル, ST)** をそれぞれ得るための系統を作製し用いた。(結果 1. 参照)

これらの系統は、ゲノム上において、軟骨の伸長・成長に関わる因子の配列の欠損やフレームシフトを生じている可能性が高いと考え、ゲノム PCR にて特定の領域においてデータベース上で公開されている配列情報を元に複数のプライマーを設計し、得られた配列の長さや PCR の成功率に基づき、塩基の欠損や置換が生じているかを判断した。

[一部、点突然変異の有無に関しては、シーケンスによって配列を確認・比較を行っている。(データ未掲載)]

子孫に高い頻度 (9 割程度) で成長不全個体が生じる、かつ、その子孫の多くがビタミンによって成長率が回復しない傾向が確認できる親の系統を **“成長不全系統”** とした。それらの成長不全系統のうち、マルチビタミンによって成長が顕著に促進されない 3 番目の系統を **“成長不全系統 3”** とした。本系統は、成長因子 FGF および 受容体 FGFR の投与によって、成長不全の表現型が顕著に改善したため、本研究では主にこの系統を用いている。(結果 2 & 補足図 10-12 & 文献 11, 参照.)

“矮小系統” の場合は、発現量が正常型の半分以下となり、顕性 (優性) 形質が発揮されない程度まで発現量が低下するホモ接合のまま、ある程度保持されている可能性が高い。(補足図 9. 参照) 本研究においては、主に当ラボで保持している、矮小性を示す個体のみを 3 世代交雑 (入手前を含めると 5 世代交雑) し、矮小性をある程度発揮するものを選別してある程度固定化できた (と思われる) 系統を用いた。

【明暗条件】

適切な成長制御・体内の概日リズムを保持するため、日長条件を特殊な状態にする場合を除き、実験室における飼育管理やファームにおける系統管理において、LD12:12 [明期: ZT0 (午前 6 時) ~ / 暗期: ZT12 (18 時) ~] の 日周リズムで飼育を実施した。特に、他個体認識時、求愛に際した攻撃行動・噛み合い行動等のセロトニンによって制御される行動様式が適切に発揮されることや、睡眠時におけるセロトニン→メラトニンへの合成・分泌が十分に行われることを目的とし、上記の明暗周期での管理を徹底した。

【飼育水の条件】

飼育時の水温は、通常は 18~22℃, 繁殖モード誘導時は 18℃ → 8℃ (5 日間) → 18℃ (5 日間) という処理を施した。

今回は、成長促進効果による試験結果への影響影響を加味し、全ての飼育・調査において淡水飼育条件で統一した。

水質: 淡水環境; pH6.7 (平均値), KH4.8~5.4



【飼育密度の設定】

本研究においては、高密度状態に起因した成長抑制が生じる可能性を考慮し、一部例外を除き、生体の生育時には全て低密度条件 (以下、黄色ハイライト) 下での維持とした。

飼育水槽: GEX マリーナ 60cm 水槽 (60×30×36cm MR600BKST-N 269467)

- 単独飼育・・・水槽中に 1 個体を投入し、常に単独で生育する環境とした。
- **集団 (低密度) 飼育・・・水槽中に 6 個体を投入し、常に他個体と接する環境とした。**
- 集団 (高密度) 飼育・・・ポリ容器 (25cm×18cm×9.5cm; <https://jp.daisonet.com/products/4549131590630>) に 10～14 個体相当の飼育密度を設定し、成長に応じて生育に支障のない程度に高い密度を維持した。
- 過密飼育・・・定義は明確ではないが、上記のポリ容器に 14 個体程度を上限に、多くの個体で過密にした状態。

【成長過程の記録・撮影】

成長実験には 30-50mm の幼体を用い写真を撮影後、その後定量比較に用いるタイミング (撮影開始から 30, 60, 90, 120, 150 日後) における成長後個体の撮影像と共に、画像解析ソフト Image J (Color FootPrint) にて測定を行った。飼育時の水槽は、本実験にて用いる個体では全てタイミングを統一し、成長過程に合わせて飼育水槽を大きくしていく方式を取った。

【飼育環境 および 観察・撮影条件】

成長実験には 30-50mm の幼体を用い写真を撮影後、その後定量比較に用いるタイミングにおける成長後個体の撮影像と共に、画像解析ソフト Image J (Color FootPrint) にて測定を行った。

給餌は (一部の例外を除き) 週 2-3 回、ZT および CT15-17 (午後 9-11 時) に必ず行った他、栄養試験の際には、餌中に混合した粉末成分を経口投与にて摂取させた。実験群への給餌の頻度は一定に合わせた。

【統計解析】

統計解析には、Graphpad Prism ver.6 を用いて One Way ANOVA; turkey test, * $p < 0.05$ にて有意差解析を行った。

【遺伝子発現解析に用いた手法・条件】

遺伝子発現解析の手法としては、RT-qPCR を用いた。

調査対象: 発現確認・比較に必要な全ての生育・発生ステージの個体。

系統毎に N 個体分の mRNA を回収し、逆転写した cDNA を 3 回繰り返し分析した結果を解析し、平均値を算出した。

比較方法: Relative standard

遺伝子発現強度の比較に際し、相対 mRNA 量で比較対象とした。

結果・考察 Results & Discussions

【アホロートルの成長異常は軟骨の形成・伸長不全に起因する】

アホロートルには多くの変異体が確認されており、その中には胴体や尾部、四肢などが正常に成長しないような、矮小性を示すものが確認されている。特に、小人 (Dwarf) 体型の個体 (achondroplasia, 小人病) は一部系統化されており、成長因子として知られる FGF 特異的受容体 (FGFR) の変異に起因する症例が報告されている。(補足図 1 & 文献 2, 参照.)

尚、当ラボにおいても、同様の表現型を示す系統 (SB/ST) を 3 世代に渡って維持している。(材料と手法, 参照.)

また、こうした小人体型の異常として、哺乳類におけるⅡ型コラーゲン (Col2A1) 異常症が知られている。(文献 3-5, 参照.)

これに加え、ハルラボの系統管理を外部で行っているファームにおいて、成長不全 (PG, 成体にまで至らない) になる子孫が多く産まれる系統が一部確認され、その中の一部はマルチビタミンの経口投与によって表現型が回復することを明らかにしたが、その一方で表現型が回復しない個体も確認された。(文献 11 & 材料と手法, 参照.)

これらの個体について、全伸長 および 胸部の長さについて比較を行ったところ、以下のような特徴が見られた。

1). PG では、外見上の特徴と同様に、体長の実測値においても有意に全身が成長していない。

2). SB/ST では、正常個体と比較して、顕著に胴体 (+尾部) の長さが短いことがわかる。

一方で、頭部の長さにおいては、殆ど長さの差が見られていない。(データ未掲載)

小人体型の変異は、ヒトを含む哺乳類においてⅡ型コラーゲン異常によっても引き起こされることが知られており、Col2a1 の欠損変異が原因であるという報告が見られる。(参考文献 3 & 4, 参照.)

また、脊椎動物の骨格形成に関わる RUNX family 転写制御因子や、形態形成に関わる Sox family 転写制御因子などにも着目し、qRT-PCR 法による相対発現量の確認・比較を行った。その結果、PG では全体的な発現量の低下が見られるが、特に FGFR の発現低下が顕著であった。一方で、SB/ST でも同様に全体的な発現低下が見られるものの、FGFR の発現低下の程度が PG と比較して若干軽度であることが明らかとなった。(結果 1, 参照.)

尚、ゲノム PCR による配列の確認を行うと、PG 個体に関しては正常型の遺伝子配列とフレームシフト/欠損変異配列とのヘテロ個体が多くみられるが、SB/ST では変異の程度が顕著であり、関連配列の欠損/フレームシフト突然変異の割合が PG と比較して若干高いことが示唆された。(材料と手法 & 補足図 9, 参照.)

ここまで得られた結果から、これらの成長異常は、形態形成や骨格形成に関連する遺伝子の発現低下や欠損変異による表現型の異常による、骨格 (軟骨) の形成・伸長の不全に起因する可能性が高いが、その詳細な制御機構には大きな違いがある可能性が示唆された。

【軟骨の伸長において成長因子 FGF および その特異的受容体の発現が必要不可欠である】

前述の検討から、PG と SB/ST における成長異常は全く異なる原因で生じていることが示唆された。

関連文献から、FGF シグナル および FGFR の発現が重要であることが明らかとなっており、両変異系統で共にこれらの因子の発現低下が確認された。(文献 9-10 & 図 2 (A)-(B), 参照.)

一方で、このような欠損が見られる個体のうち、十分な摂食を行っており外見上の栄養状態が十分であるにも関わらず、成長不全を示す個体が散見されることが分かっており、実際に PG 系統の F1 個体の多くで、十分な摂食量にも関わらず成長不全を示す個体が確認された。(図 2 (C) & 補足図 2, 参照.)

尚、軟骨の伸長における FGF, FGFR の重要性について確認するため、FGF および FGFR 阻害剤をそれぞれ投与する検討を行った結果、PG と SB/ST 共に FGF の投与によって、骨格の伸長率が顕著に増大することが明らかとなった。

一方で、FGFR を阻害した結果、成長率が顕著に阻害され、全て PG と同様の成長不全の表現型を示した。(結果 3, 参照.)

FGF の産生を餌条件の改良で促進する検討においては、タンパク質や脂質を豊富に含む餌では若干の成長異常の表現型が回復する傾向が見られるものの、それだけでは正常体型に匹敵するレベルとは言えない場合も見られた。そこで、FGFR を正常型の個体, PG 変異個体, SB/ST 変異個体に対して、餌条件の調整と併せて投与を行った。その結果、全ての系統において顕著な成長率の向上が確認できた。(補足図 5-8 & 10-12, 参照.)



これは、タンパク質・脂質の摂取により、特に FGF21 などの分泌量が増大する効果が見込める一方で、受容体を介したシグナル自体はその分までは増大していなかった可能性が考えられた。一方で、FGFR を添加することで、FGF のシグナルが十分に伝達されるようになることが示唆された。これらを併せることで、軟骨伸長の促進効果が更に促進されることが考えられた。こうした効果は、四肢の欠損からの完全再生においても同様の傾向が見られている。(補足図 4-7, 参照.)

【成長不全系統では栄養ストレス応答により成長・成熟化が継続的に阻害されている】

ここまでの結果から、SB/ST は骨格の伸長が遺伝的要因によって巧く行えないことから、FGF シグナルの活性化によって正常体型に近い表現型に戻すことが可能であることが明らかとなった。

一方で、PG 系統は体型に準じた摂食量であるにも関わらず、殆ど成長しないことが示唆された。

また、PG 条件では軟骨の伸長・成長に関わる因子のみならず、グルココルチコイドなどに代表される他の筋肉成長や成長・再生に関わる因子の発現の顕著な増大が確認できる一方で、筋肥大の抑制に関わるミオスタチン (MSTN) の発現量が顕著に増大する一方で、成熟化に関わる性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) の発現が殆ど見られないことが分かった。

アホーートルが成長する上で、NPY を介した腸内乳酸菌叢の制御や睡眠導入因子メラトニンによって誘導される良質な睡眠を経た成長ホルモン (GH) の分泌が、活動リズムの低下する明暗周期の暗期に行われることが必要不可欠である。SB/ST は、野生型と同様の睡眠に基づく成長性を示す一方で、PG では恒明 (LL) 条件下での飼育と同様の生育不全、成長抑制が起きていることが示唆された。(図 4-1~4-6, 参照.)

また、FGF シグナルの活性化を受けた個体では、PG 個体も野生型に匹敵する大きさにまで成長し産卵数が顕著に増大することから、PG 条件または正常個体の LL 条件のような未熟な個体の成熟化が、FGF シグナルの活性化によって大きく促進されることが分かる。(図 4-8)

PG 個体の未熟性・幼若性は、セロトニンや MTG を介した攻撃性の制御と関連しており、幼若個体の方が高い攻撃性を示すことが明らかになっている。実際に PG 個体は、繁殖誘導時の攻撃性とは異なる無差別的な攻撃性を示した。(図 4-9, 参照.)

睡眠状態が良質でないことは、日周活動リズムからも読み取ることができ、PG および LL 条件では殆ど良質な睡眠を摂らず、多動のような行動 (行動を停止すること、常に少しずつ落ち着きなく動き回っている状態) を示した。

最後に、PG が栄養を十分に吸収できていない可能性、成長抑制がかかっている可能性を考慮し、栄養ストレス応答である飢餓ストレスや小胞体ストレス (ER stress) に関連する因子について注目し mRNA の発現動態について確認を行った。

検討の結果、PG および LL 条件では、mTOR (および c1 複合体) ・メラトニン受容体の発現低下が確認され、その一方で ER stress に関連する因子 (eIF2, ERN1, PERK, Caspase, ATF4・6, 4eBP, 成熟化 XBP1) が顕著に増大することから、PG 個体の体内では一見、単に飢餓状態になっていると思いきや、**睡眠不足によるストレスに起因し過剰栄養と認識される→栄養ストレス→摂食量が減る→腸内細菌叢も不安定になる→育たなくなる→飢餓ストレスも併発...** という連続したストレスシグナルのフィードバックループが形成され、その結果、LL 条件に匹敵する強い成長抑制が生じることが示唆された。

総括 Conclusion

以下、本研究において得られた知見を示す。

- ・成長不全系統 および 矮小系統は、共に軟骨の伸長・成長に関連する因子の発現低下が見られる。
- ・矮小系統の成長・代謝制御は、正常体型と殆ど同一である。
- ・成長不全系統では、睡眠状態が悪く、栄養ストレス応答が起こることで成長が抑制されてしまう。
- ・軟骨の伸長・成長には、FGF シグナルの活性化が最も有効であり、矮小系統の強い遺伝子変異の影響は、餌条件の改善だけでは十分には補填できない。

これらの知見から、アホロートルの示す矮小性は部分的な骨格形成における異常に基づく変異である一方で、成長不全を示す変異系統では、十分な摂食ができるにも関わらず睡眠が不足している状態と同様の代謝ストレスを全身に受けてしまい、殆ど生育が停滞してしまうことが明らかになった。

これらの変異状態を改善するためには、一般的な飼育環境で対応するためには、正常個体よりも長い時間をかけて成長ホルモンを分泌させるために、高タンパク・高脂肪（および硫黄呼吸）の生餌を根気強く十分に与え、FGF シグナルが体内から少しずつ継続的に活性化されるように設定する必要があると言えるだろう。

読者の皆様も、中々成長しない個体が居ても諦めずに、根気強く育ててあげるようにしてあげて欲しいと切に願う。

謝辞 Acknowledgments

アホロートルの発生・成長に関しては、世界でも研究がある程度報告されている分野といえます。正直、我々の規模で参入するには中々ハードルが高い領域であるといえます。ですが、今回取り上げたような成長不全個体の正体については十分な知見が報告されているとはいえず、一見似たような矮小個体であっても、全く異なる遺伝的な異常が原因である場合があることも明らかとなりました。

このように、目で見えている事象や表現型に囚われ過ぎず、何が原因なんだろう？何故こうなるんだろう？といった疑問を持つ姿勢を大切にしながら、日々アホロートル達のお世話をしながら、更に新たな発見へと繋がるのではないのでしょうか。

知的好奇心と遊び心は、何歳になっても持ち続けたいものですね。

ウーパールーパー研究室_はるらぼ

代表研究者

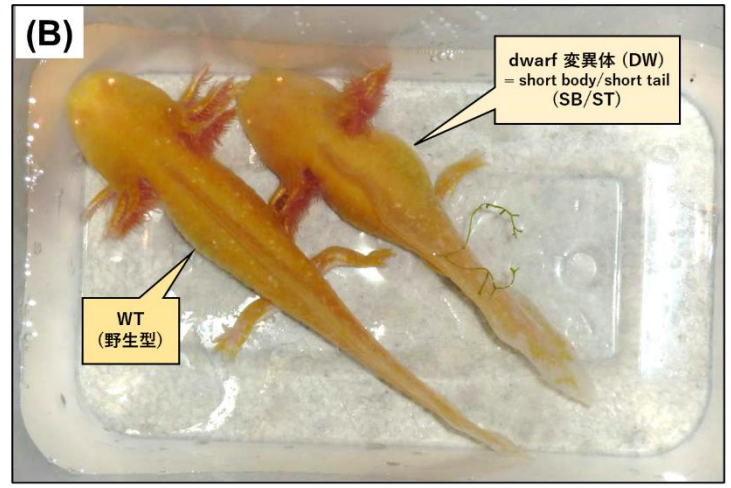
メキシコサンショウウオ生態研究部

主任研究者

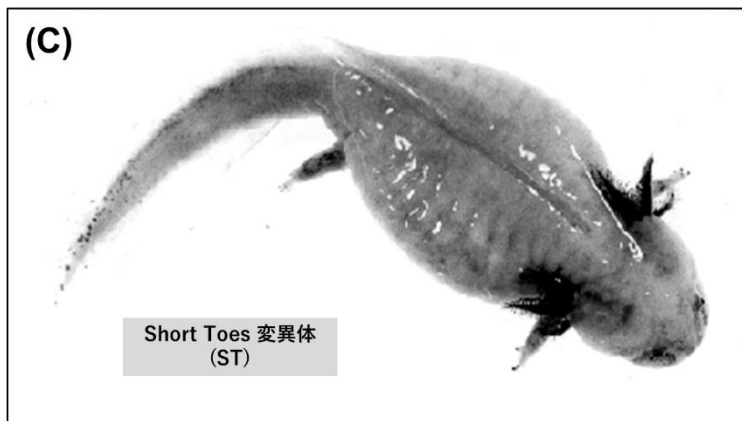
杉山 遥



(Rani et.al., Dev. Dyn., 1999) [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0177\(199901\)214:1<26::AID-DVDY3>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0177(199901)214:1<26::AID-DVDY3>3.0.CO;2-V)

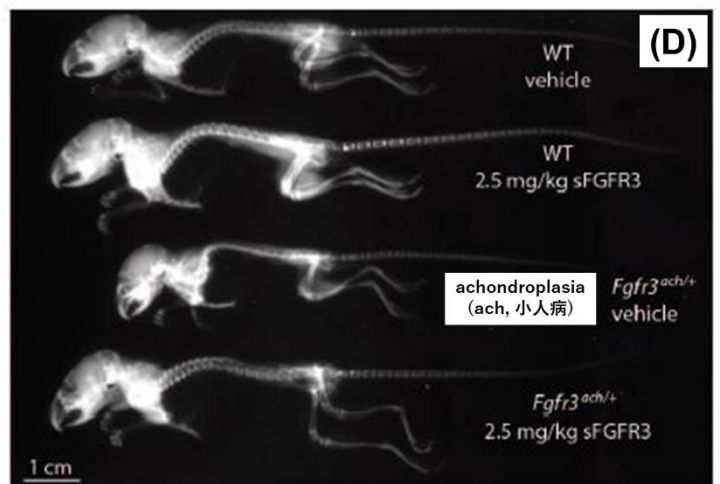


I have a dwarf! (I think) | Caudata.org: Newts and Salamanders Portal



Sal-site: <https://ambystoma.uky.edu/images/ssadult.gif>

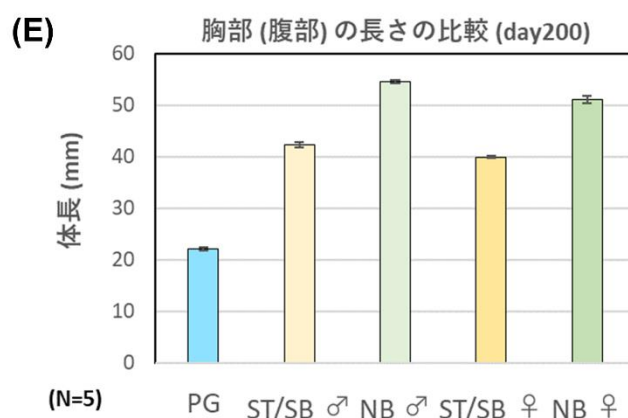
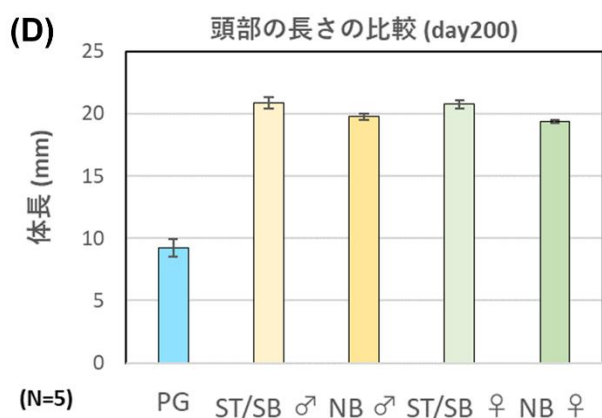
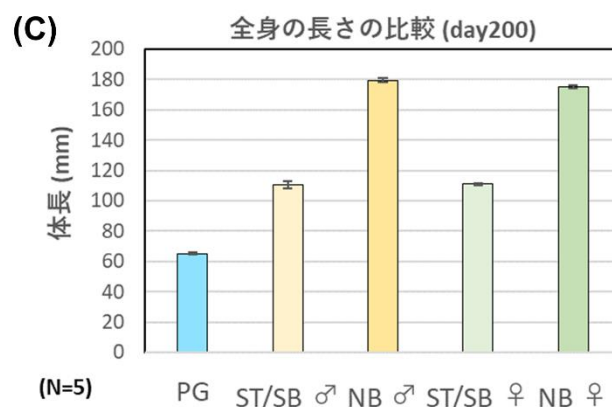
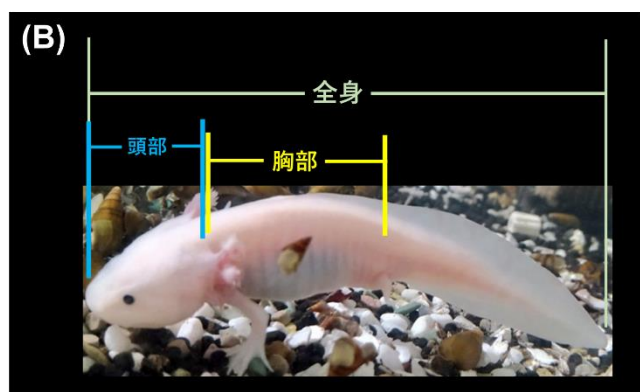
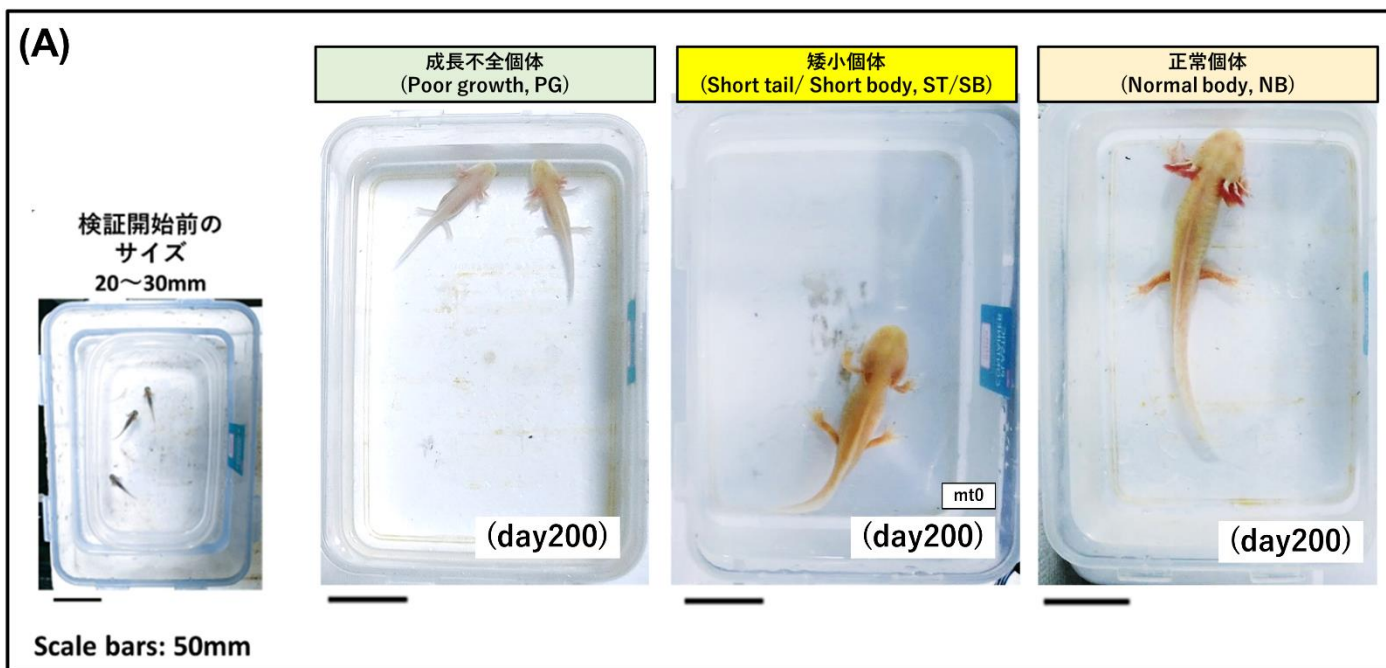
(Mescher, 1993; Tsonis et al., 1993)



(Garcia, S. et al. Sci. Transl. Med., 2013)

doi:10.1126/scitranslmed.3006247

補足図 1: マウス および アホロートルにおける 成長不全個体 および 矮小変異個体に関する先行報告・文献

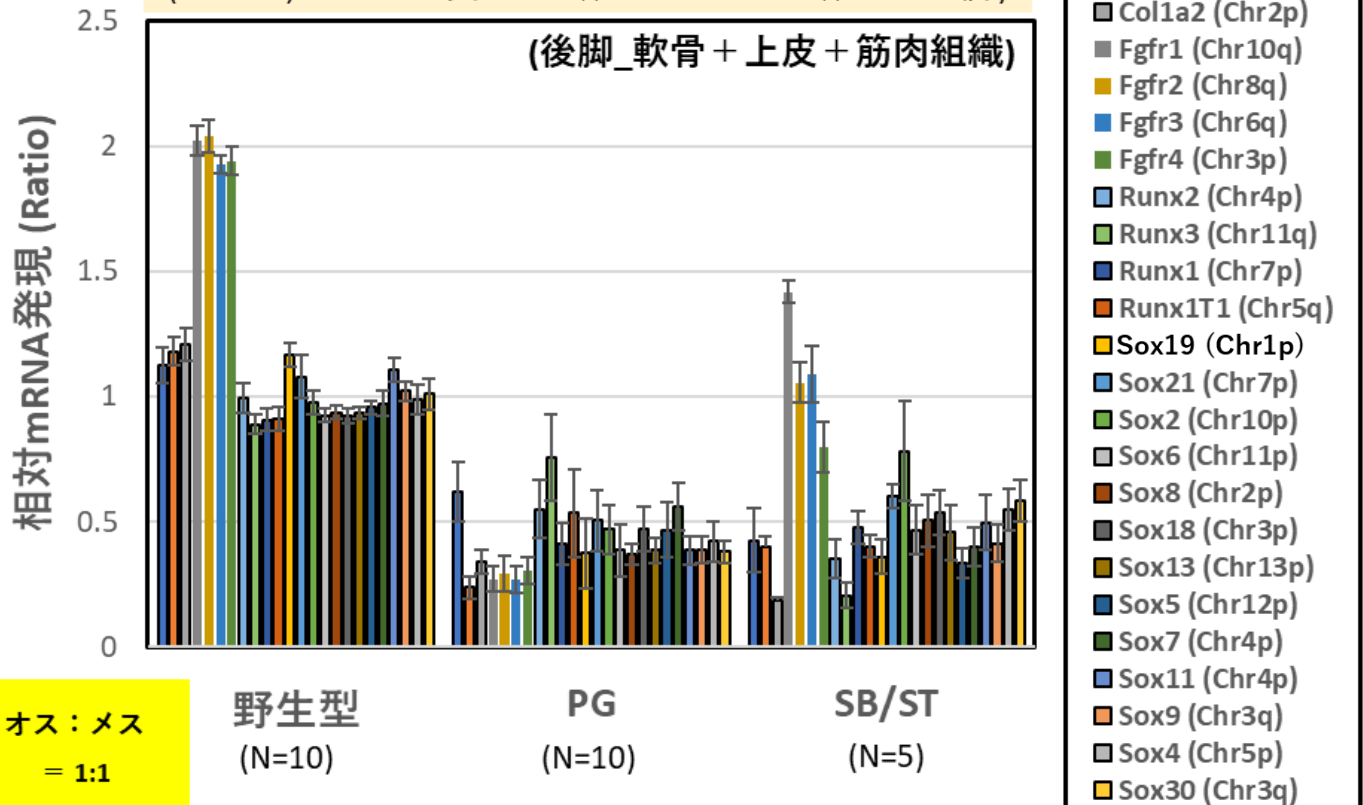


結果 1-1: 成長不全系統 および 矮小変異系統における 全身長 および 各部位の長さ比較

※ PG 系統: 矮小個体が F1 で高頻度 (9 割程度) で産まれる親系統。

成長不全/矮小個体における遺伝子発現動態 (day30)

(LD12:12, AM8時. 成長不全個体および矮小個体 との比較.)



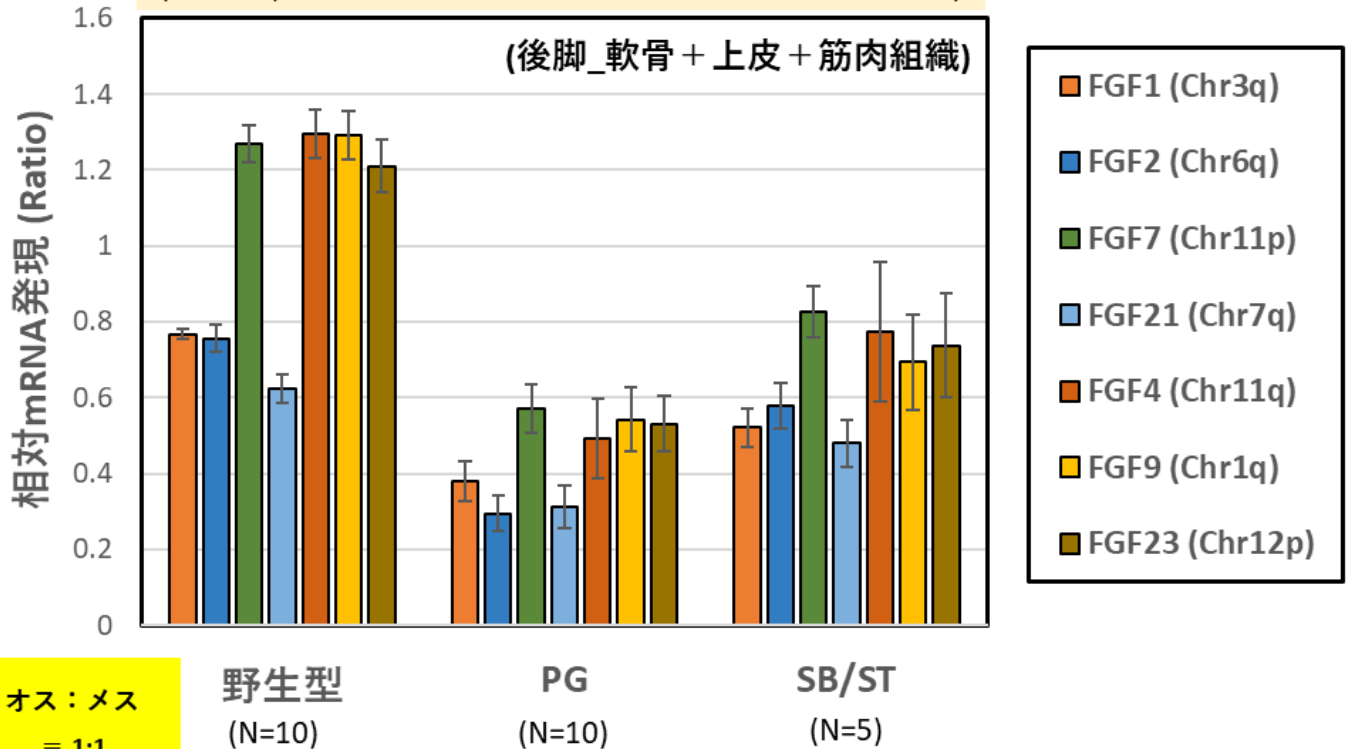
結果 1-2: 成長不全系統 および 矮小変異系統における 関連遺伝子の発現動態 1

※ day200 以降で、PG, SB/ST と判別できた個体における day30 時の mRNA 分析結果を集計。

※ PG 系統: 矮小個体が F1 で高頻度 (9 割程度) で産まれる親系統 (系統 3)。

成長不全/矮小個体における遺伝子発現動態 (day30)

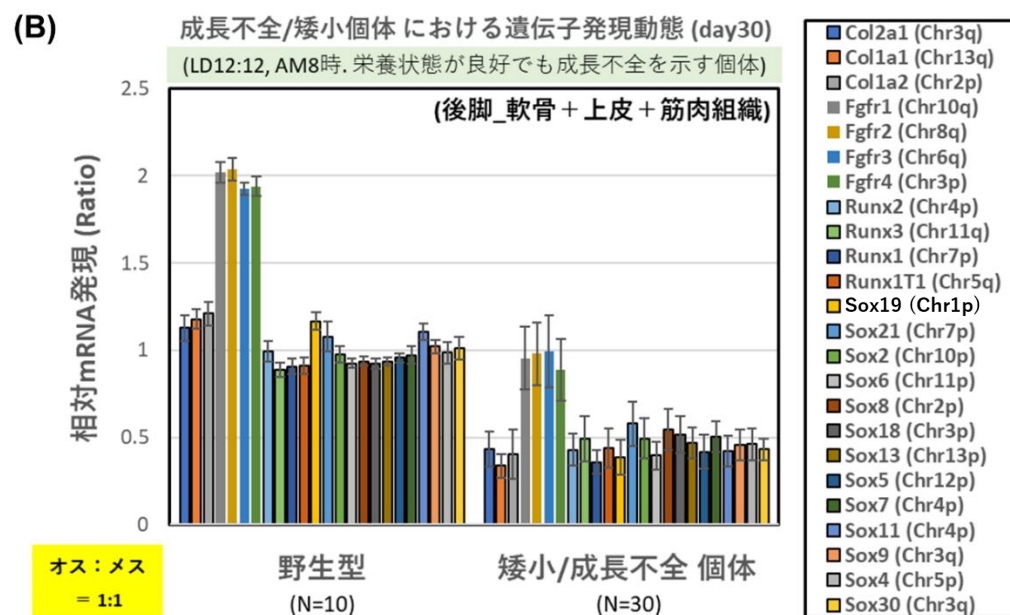
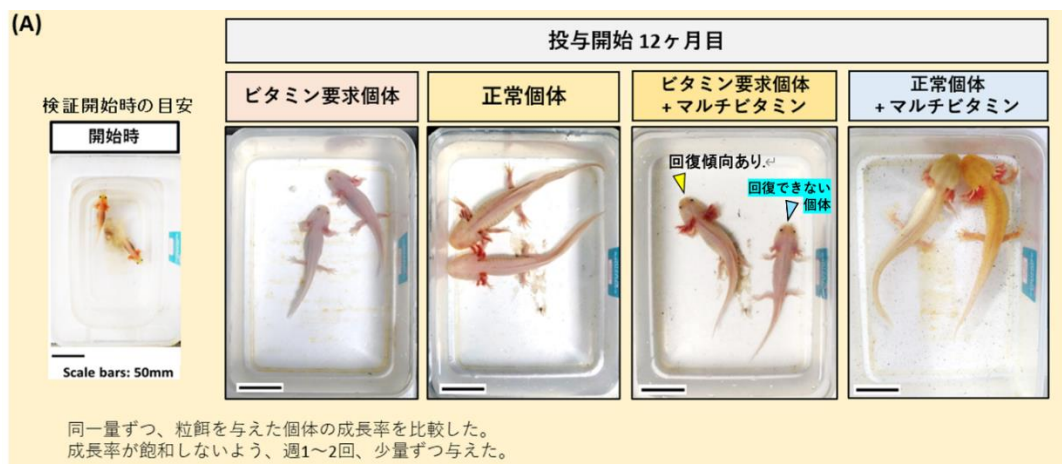
(LD12:12, AM8時. 成長不全個体および矮小個体 との比較.)



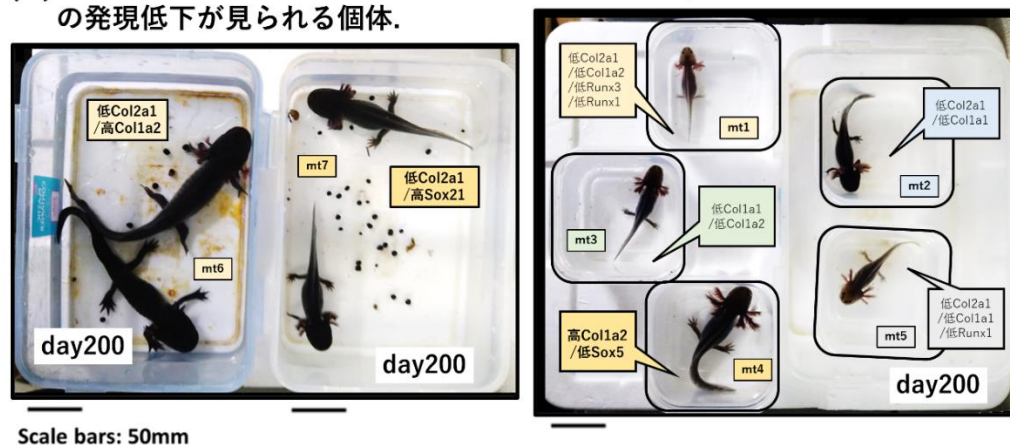
結果 1-3: 成長不全系統 および 矮小変異系統における 関連遺伝子の発現動態 2

※ PG, SB/ST 系統のうち、矮小性が認められた個体における day30 時の mRNA 分析結果を集計。

※ PG 系統: 矮小個体が F1 で高頻度 (9 割程度) で産まれる親系統 (系統 3)。



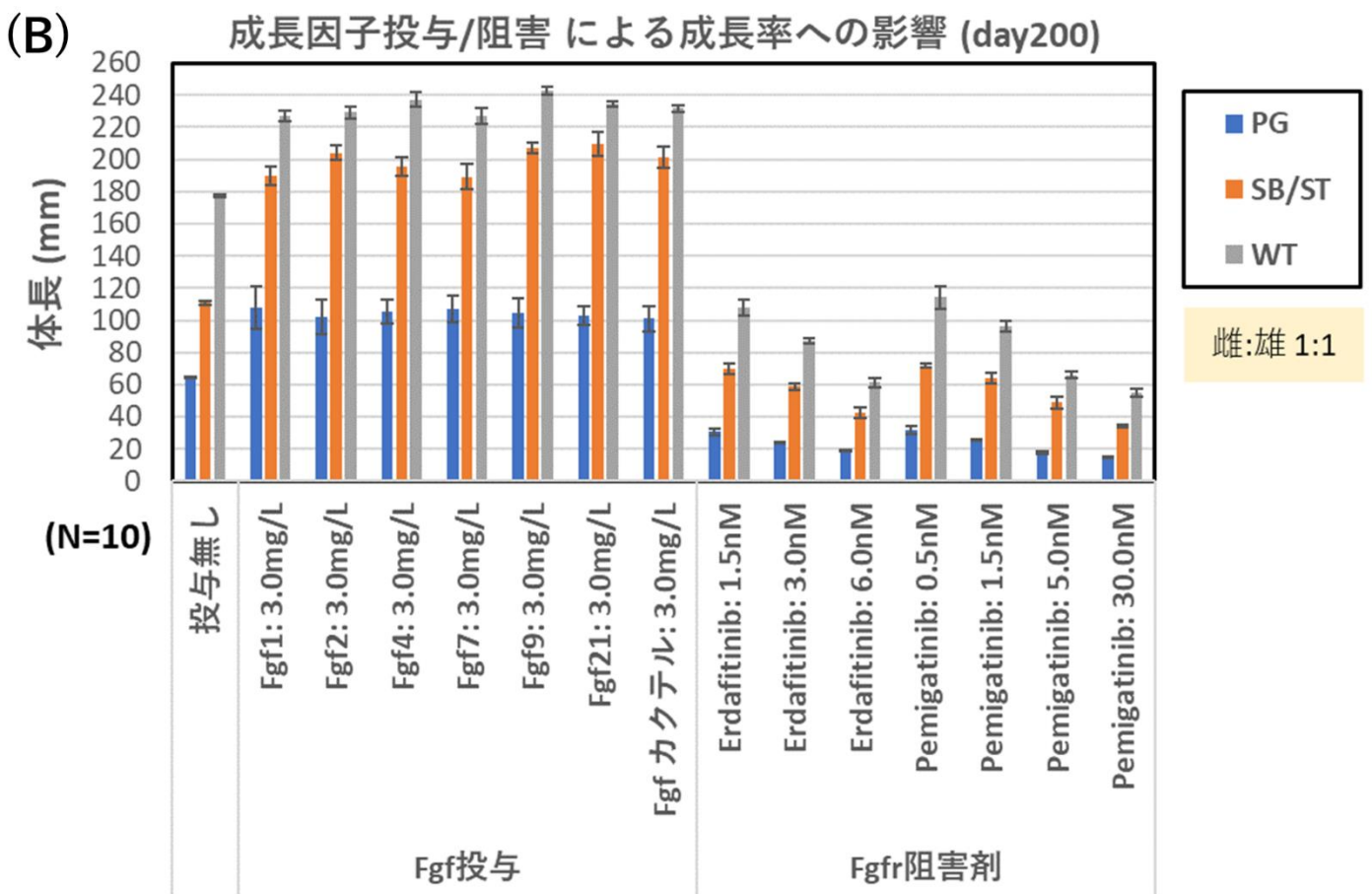
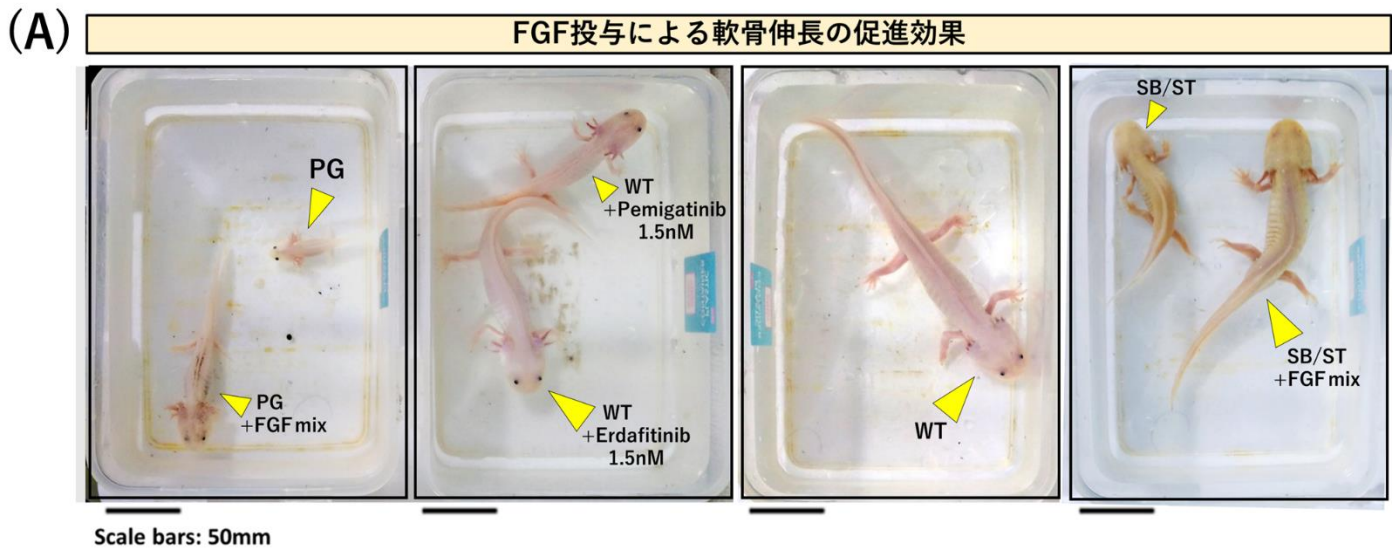
(C) 成長不全/矮小変異 個体のうち栄養状態が良いが、軟骨伸長に関連する因子の発現低下が見られる個体。



結果 2: 成長不全系統 および 矮小変異系統における 形態形成関連遺伝子の発現動態

- ※ (A) ビタミン投与によって成長不全が回復できない F1 個体が多く確認できる系統がある。そのような変異を持つ系統に注目した。
- ※ (B) 主に PG, SB/ST 系統のうち、成長異常が認められた個体における day30 時の mRNA 分析結果を集計。
- ※ (C) 変異体 mt1, 2, 3, 4, 5, 6, 7: 全て PG 系統の F1 個体。

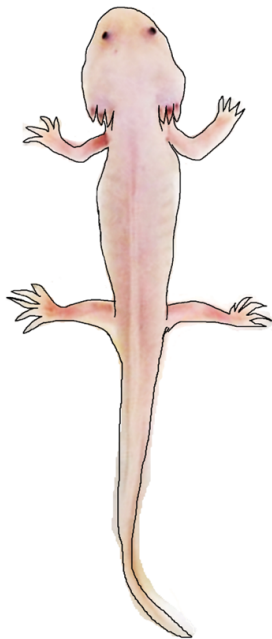
集計の結果、矮小性を示す系統では、軟骨の形成・伸長に関する遺伝子群の発現が低い傾向を示した。



結果 3: 成長不全系統 または 矮小変異系統における
成長因子投与 (day25~day200) における表現型のレスキュー検討
および FGF 阻害剤の投与による成長不全個体の再現確認 (全長)

成長不全と軟骨形成異常に関するまとめ

通常体形



成長不全系統 Poor Growth (PG)



軟骨形成関連因子の
発現レベル低下

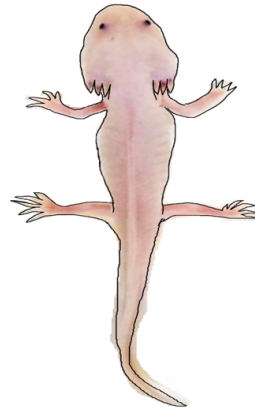
Col1 ↓, Col2 ↓, RUNX ↓

睡眠低下・ストレス応答

mTORc1 ↓, MTNR ↓

eIF2 ↑, ERN1 ↑, PERK ↑
Caspase ↑, ATF4, 6 ↑,
4eBP ↑, matureXBP1 ↑

矮小変異系統 Dwarf (SB/ST)



軟骨形成関連因子の
欠損・発現レベル低下

Col1 ↓, Col2 ↓, RUNX ↓

FGF, FGF受容体の
発現低下

FGF ↓, FGFR ↓

DW, SB/ST → 軟骨が育たない部分的な変異.
PG (成長不全) → 育たないようにセーブをかけていそう.

一部発生の機構は類似しているが、詳細な経路は異なっている.

PG (成長不全)

変異 (部分欠損、発現レベル低下)

※ 主にFGFR, RUNX 欠損の系統.



栄養状態が悪い



成育を自ら抑制するよう働く.

(腸内細菌叢の制御.

栄養欠乏に対する
ストレス応答が起こる.)



FGF の作用で
ある程度改善できる

SB/ST

変異 (欠損が酷い)

主にFGFR, RUNX 発現低下



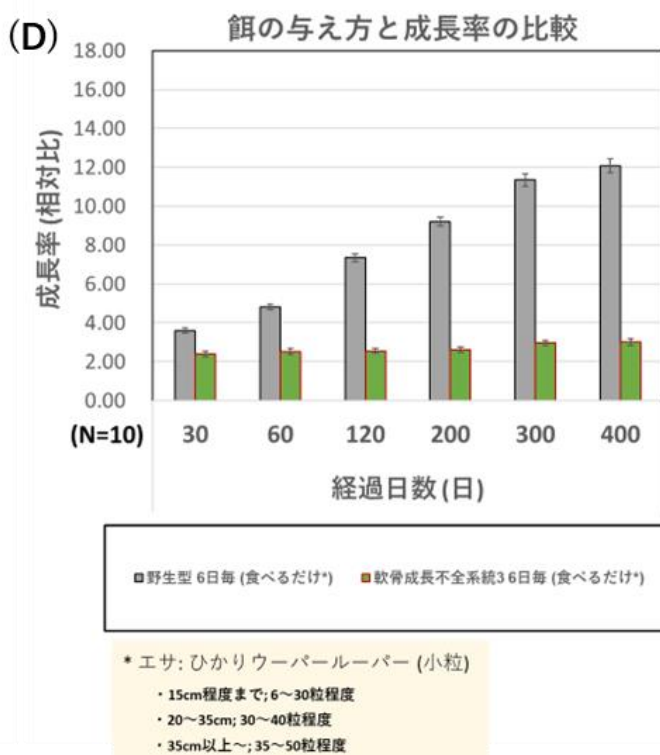
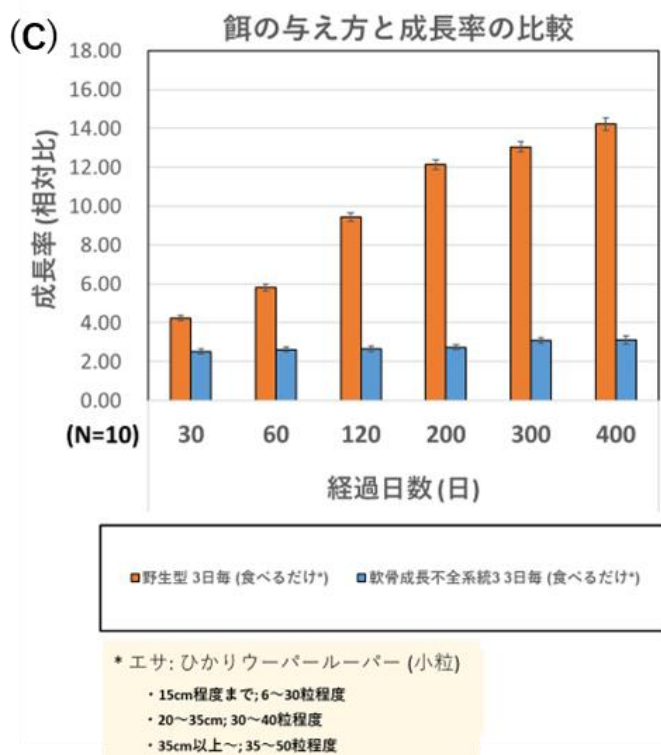
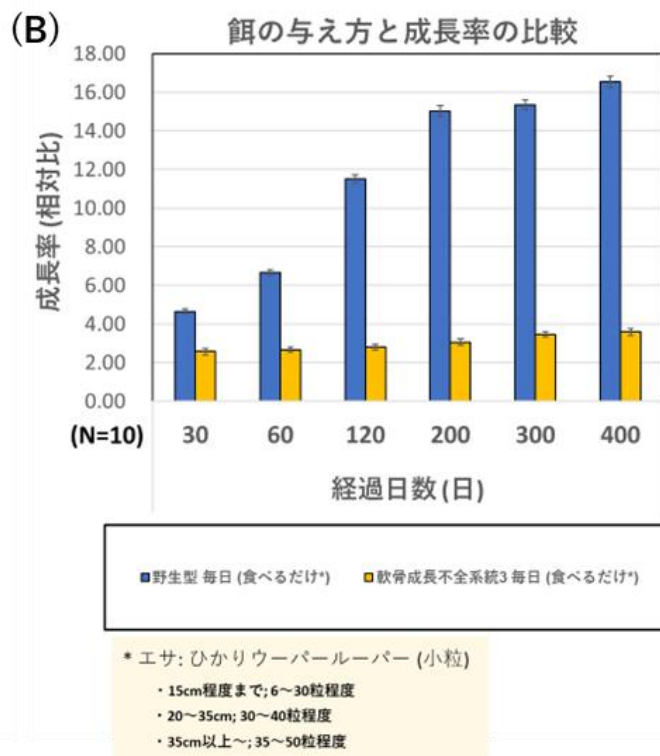
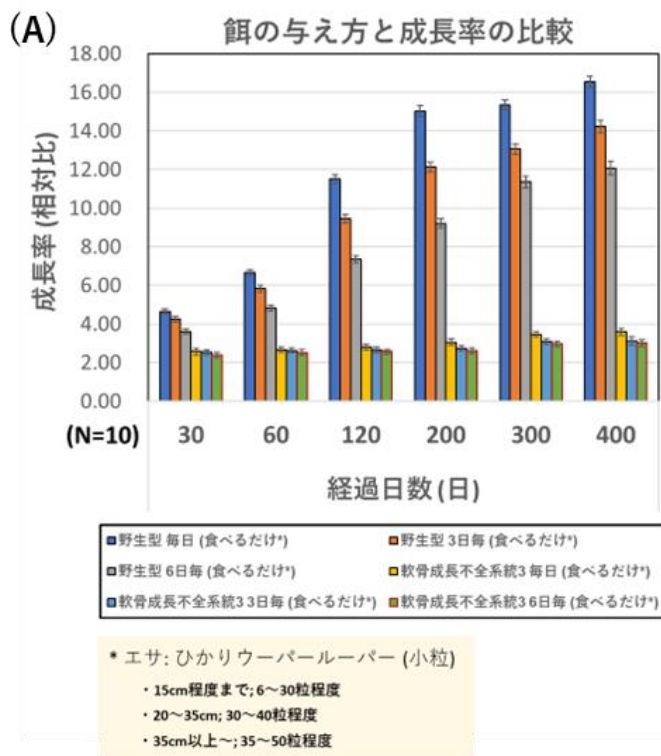
栄養状態も低下するが
ある程度生育できる.

胴体や尻尾が成長
仕切れない点が問題.



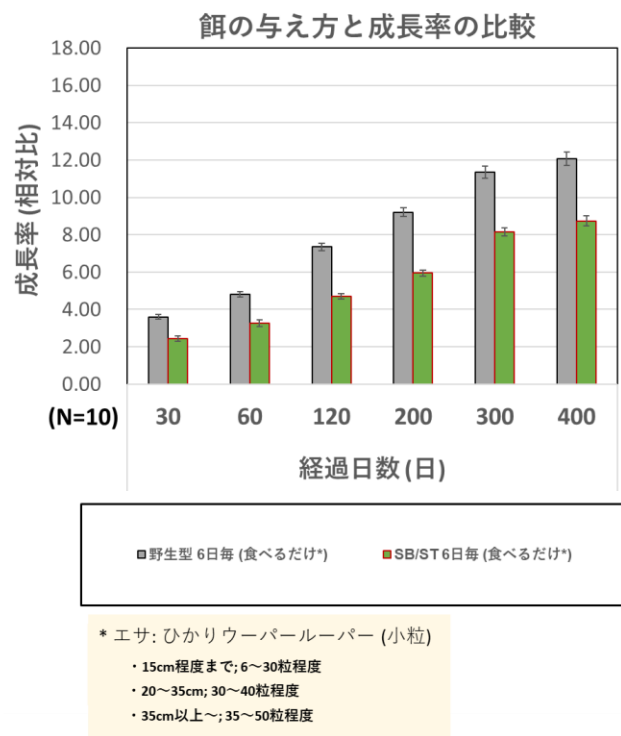
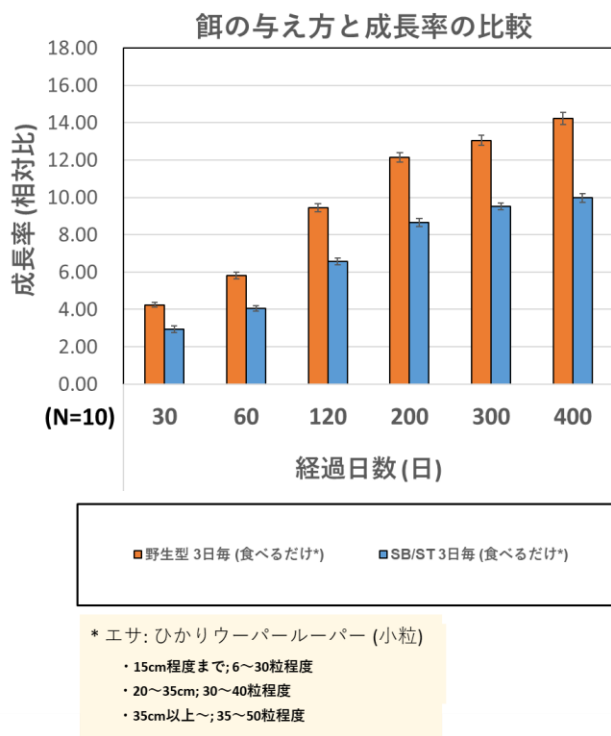
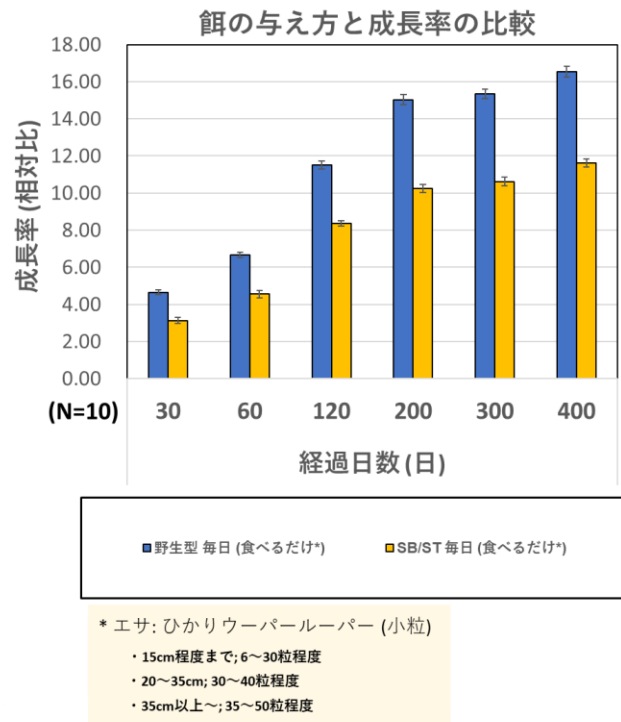
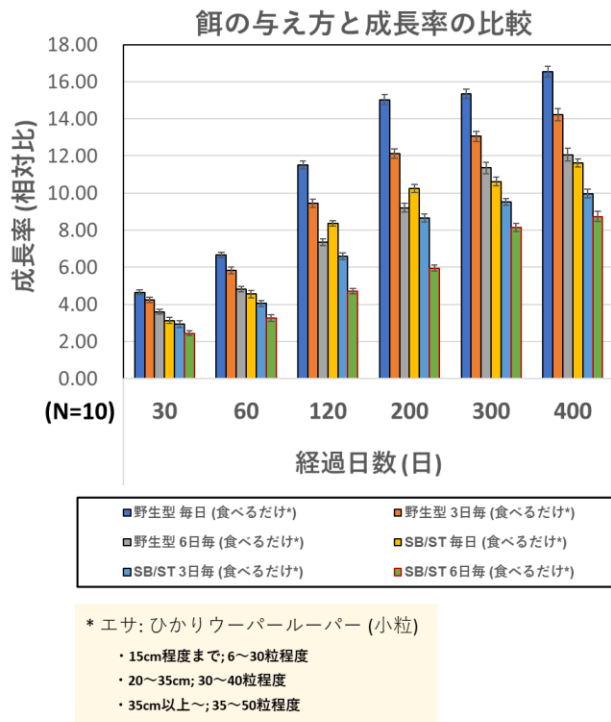
FGF の作用で
ある程度改善できる.

結果 4: 軟骨形成と矮小性に関する知見のまとめ 1



補足図 2-1: 正常系統と軟骨成長不全系統における摂食量の比較

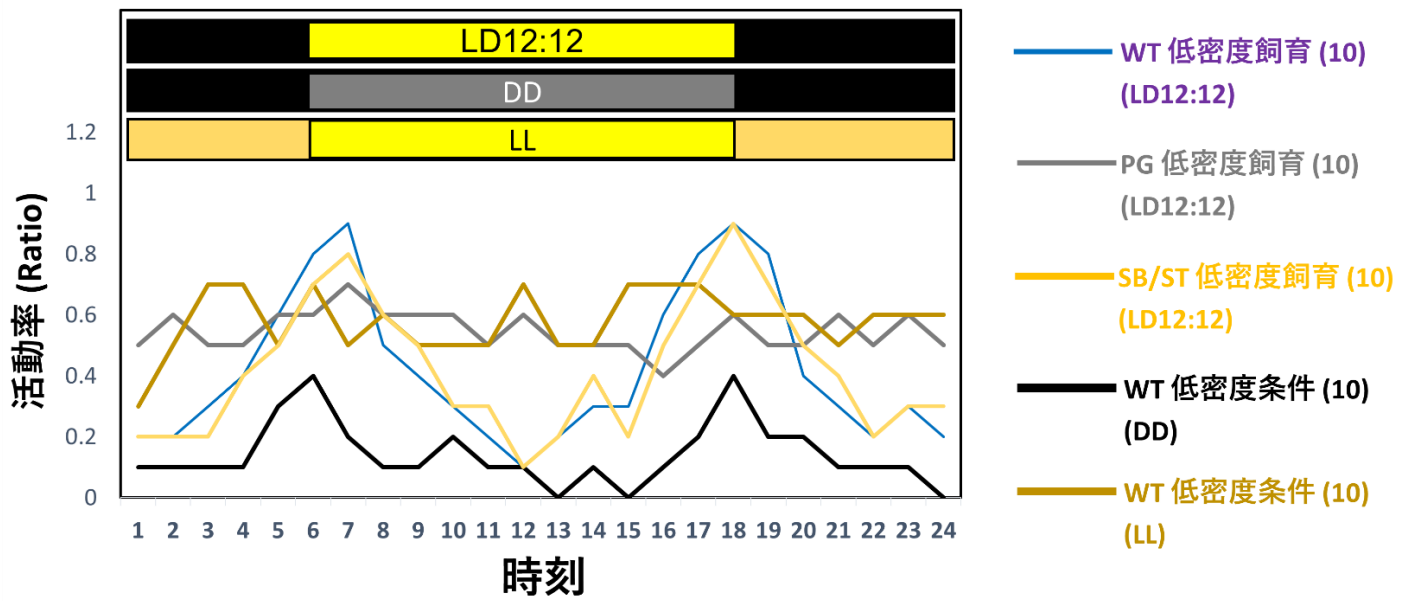
通常の餌環境では、軟骨形成不全系統は摂食量が少なくなり、十分には育たない。(雌雄=1:1)



補足図 2-2: 正常系統と矮小変異系統における摂食量の比較

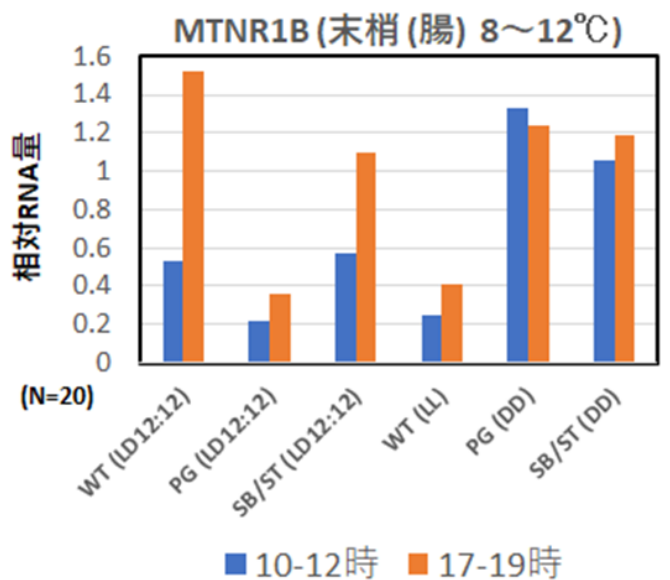
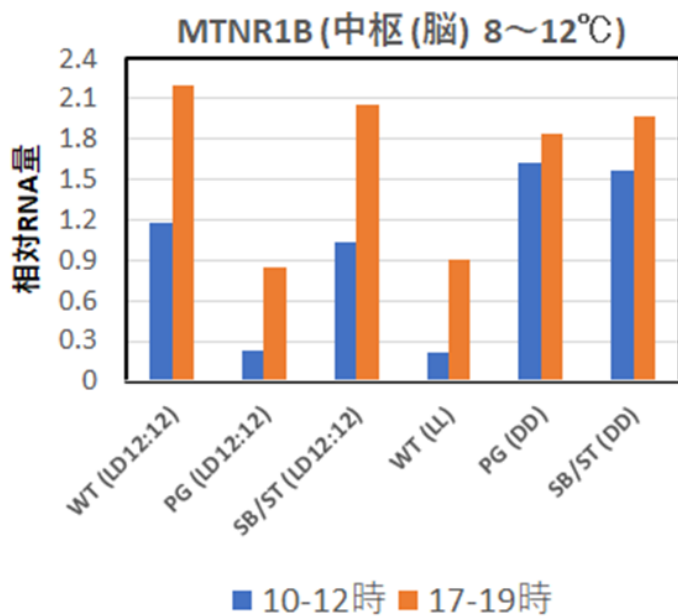
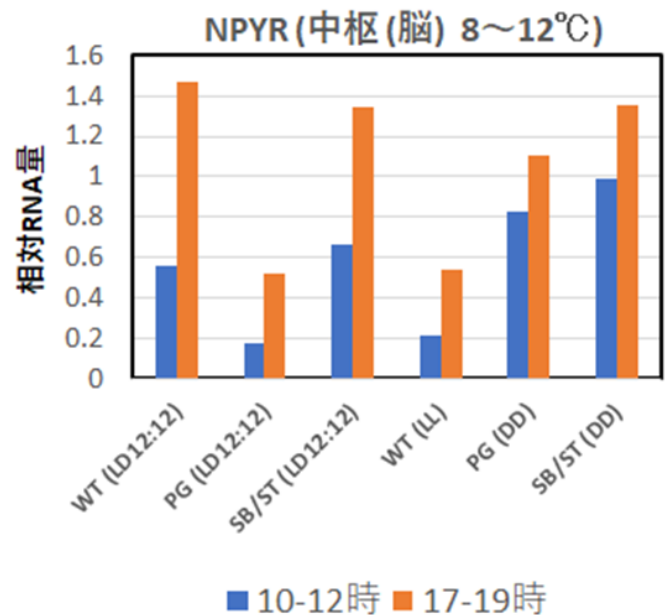
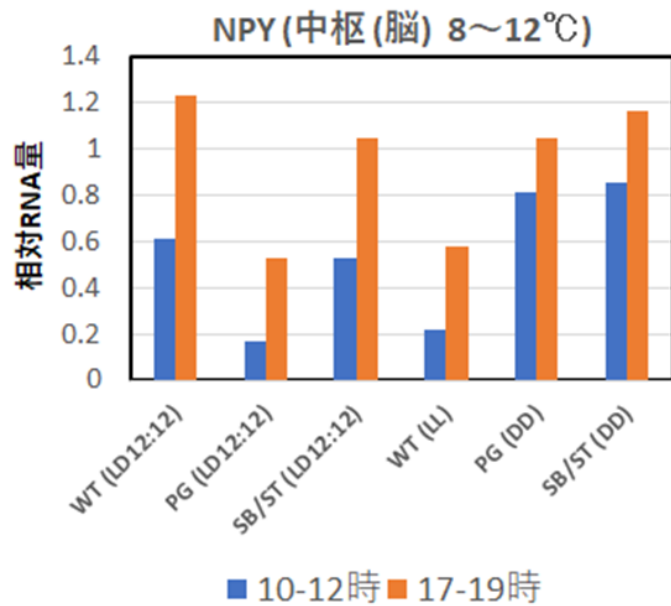
矮小変異系統は、野生型と同様の摂食量に伴った成長率を示した。(雌雄=1:1)

密度条件別のアホートルの日周活動リズム

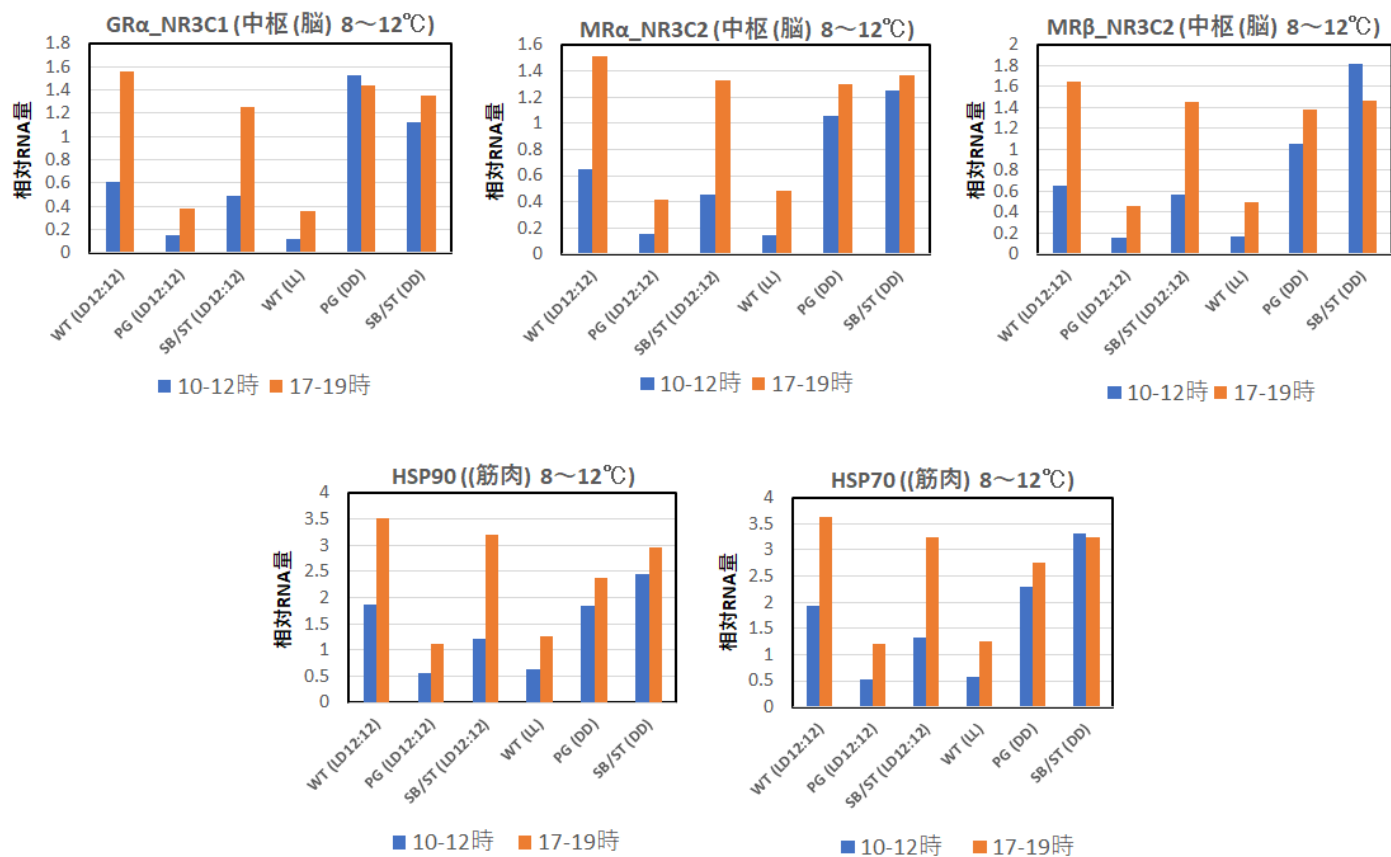


補足図 3: 成長不全個体における日周活動リズム

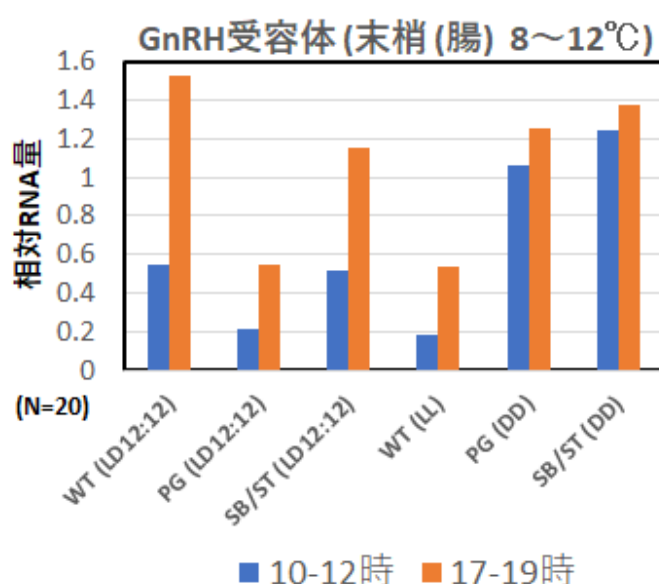
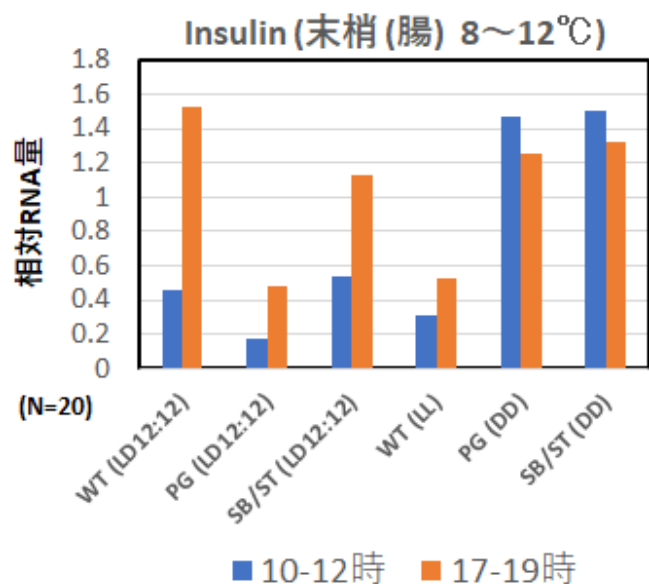
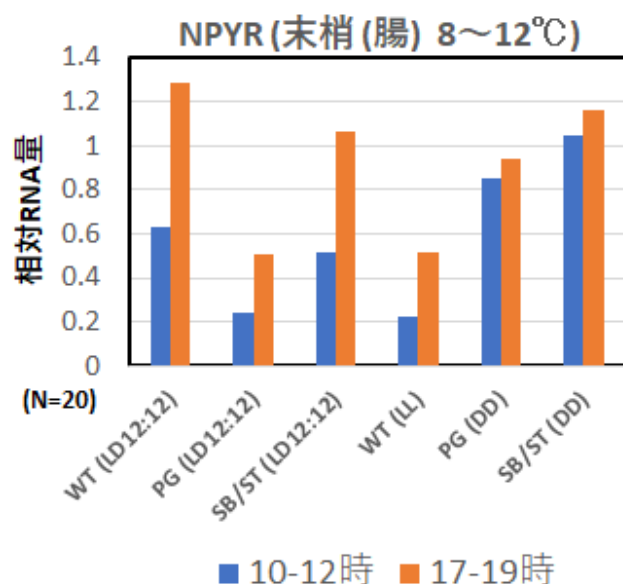
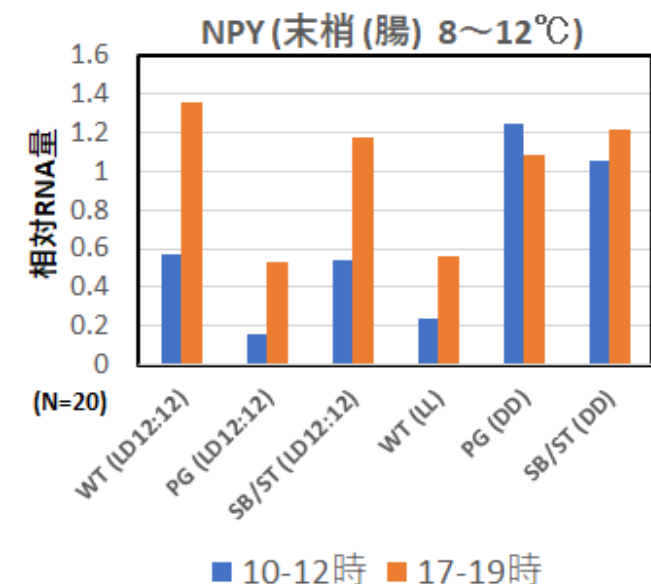
(リュウシ: マーブル: ブラック = 1:1:1)



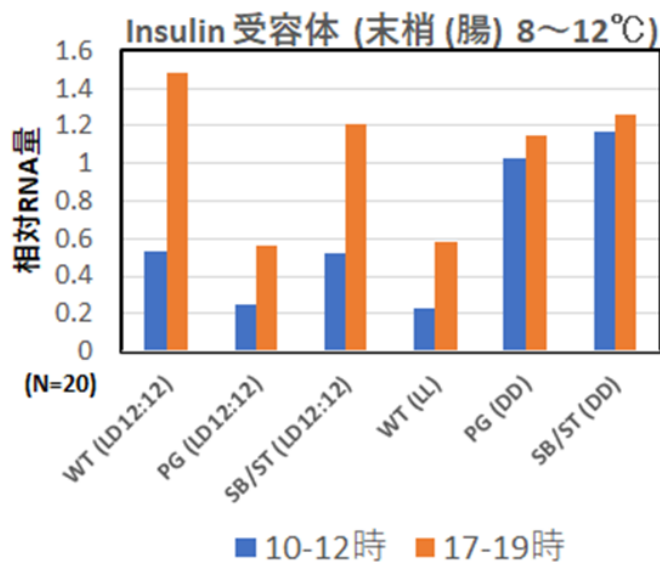
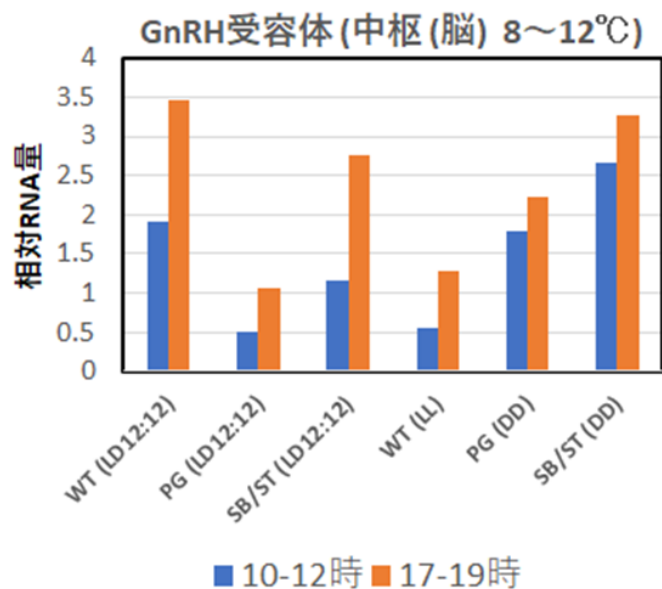
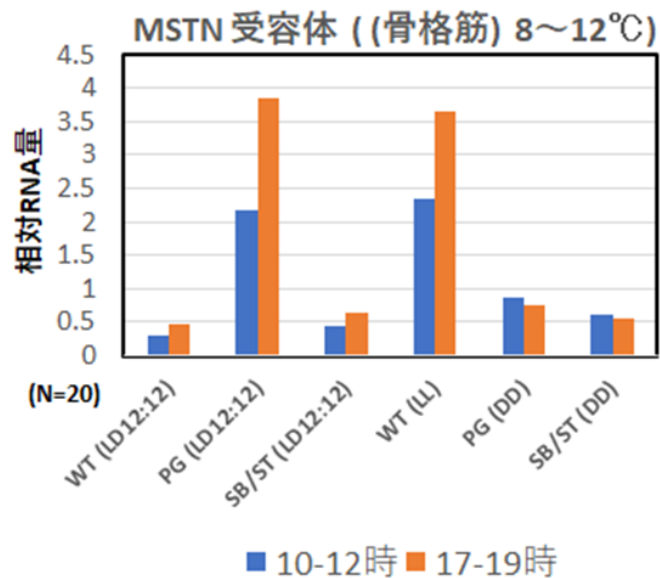
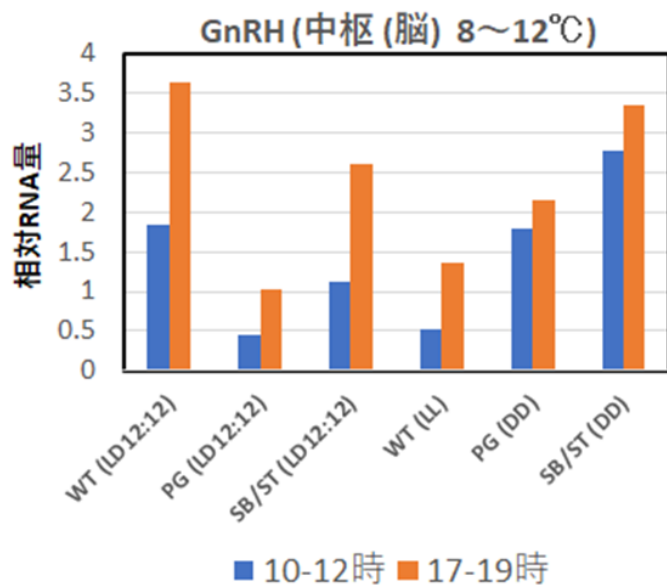
補足図 4-1: 栄養状態非依存的な成長不全個体における
成熟化・筋肉成長に関わる因子の発現動態 1 (day120, N=1)



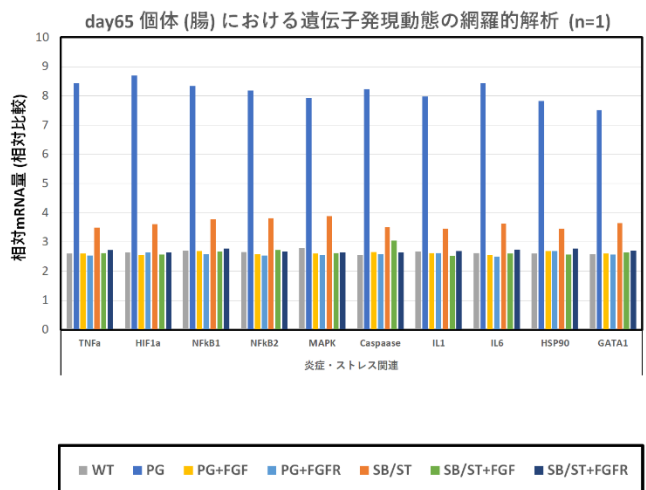
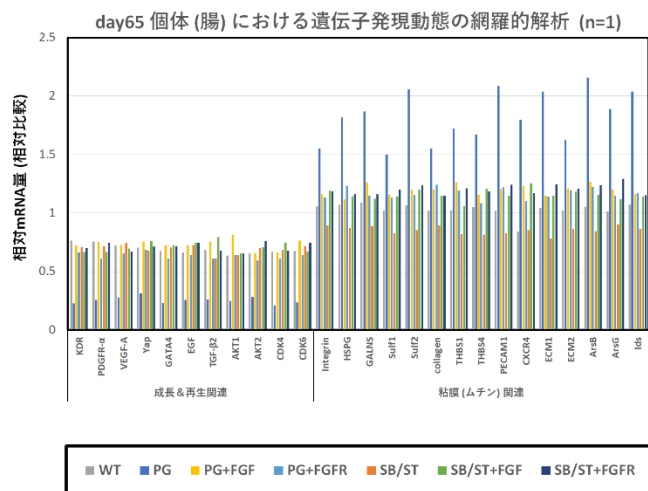
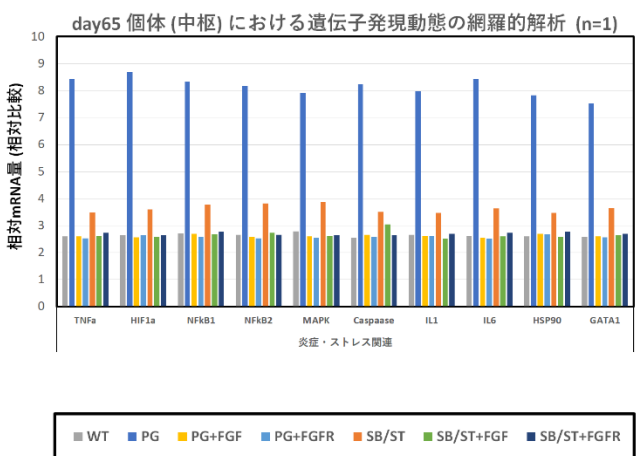
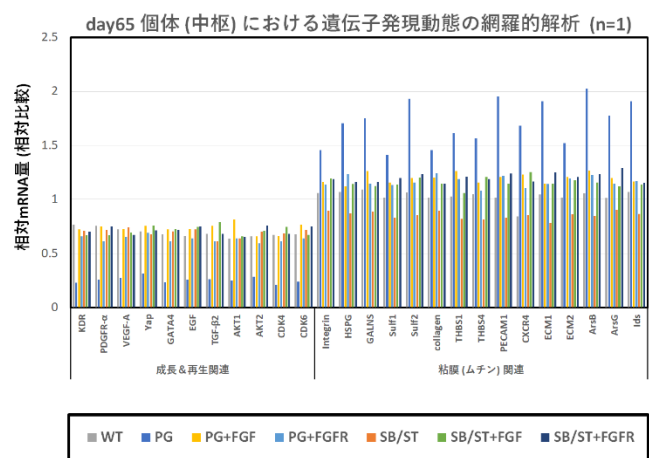
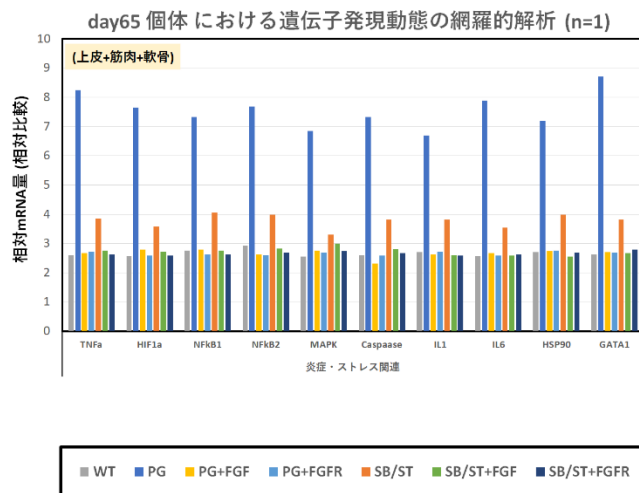
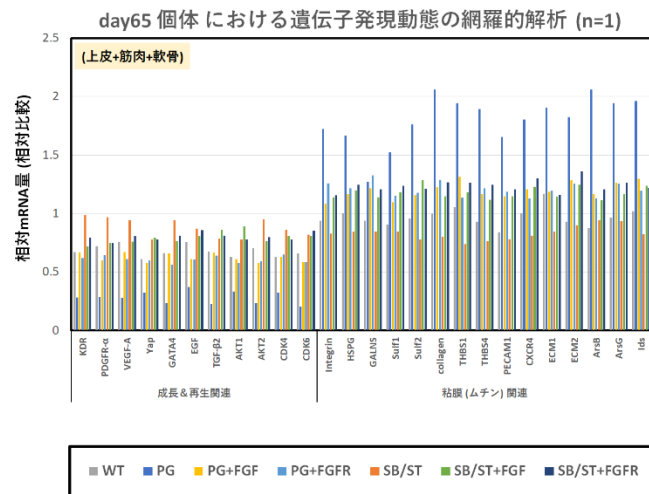
補足図 4-2: 栄養状態非依存的な成長不全個体における
成熟化・筋肉成長に関わる因子の発現動態 2 (day120, N=1)



補足図 4-3: 栄養状態非依存的な成長不全個体における
成熟化・筋肉成長に関わる因子の発現動態 3 (day120, N=1)



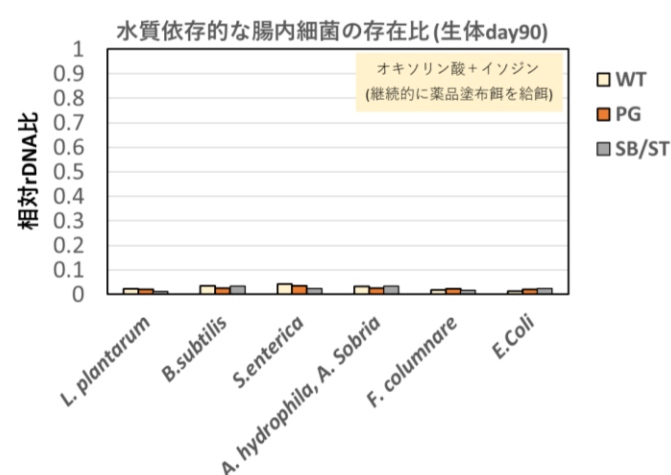
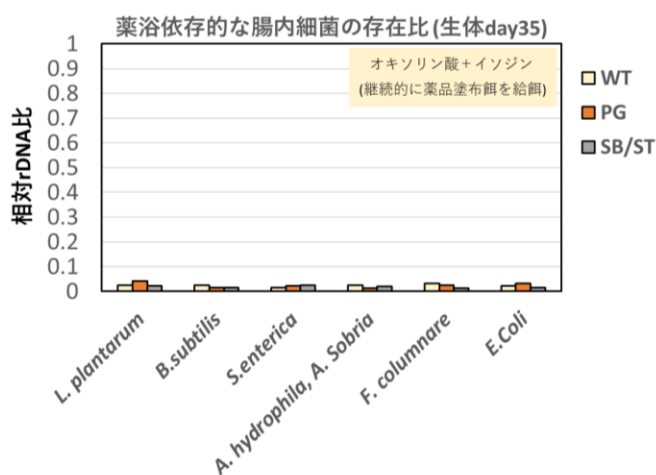
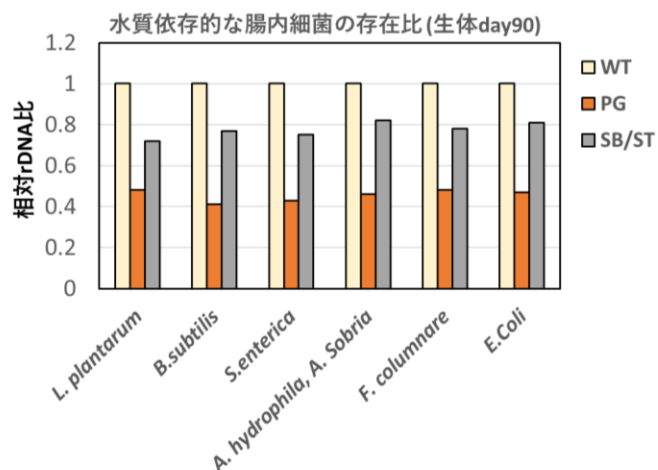
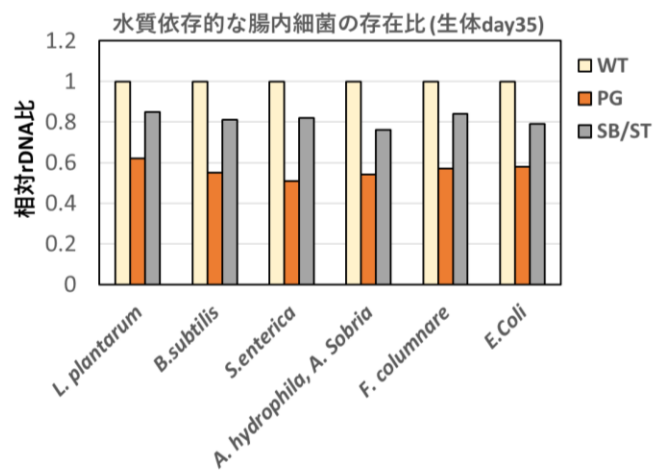
補足図 4-4: 栄養状態非依存的な成長不全個体における
成熟化・筋肉成長に関わる因子の発現動態 4 (day120, N=1)



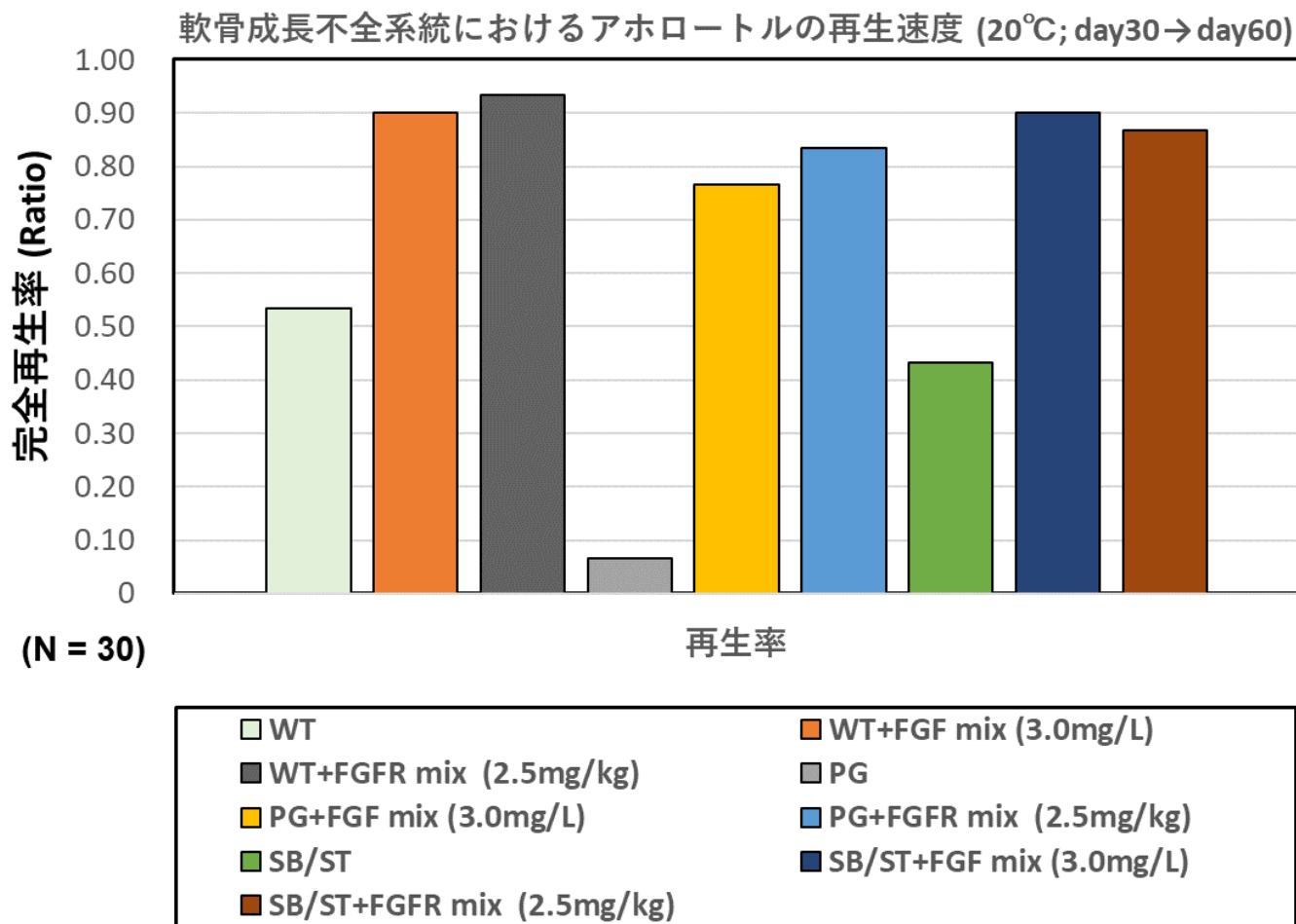
補足図 4-5: 栄養状態非依存的な成長不全個体における
成長・再生・炎症に関わる因子の発現動態 (day65, N=1)

軟骨成長不全 (PG) 個体では、成長・再生関連因子の発現が低く、炎症関連因子・粘膜関連因子の発現が高い。

→ ストレスを強く受けており、炎症反応とそれに伴う防御応答が起こりやすい傾向にあると考えられる。

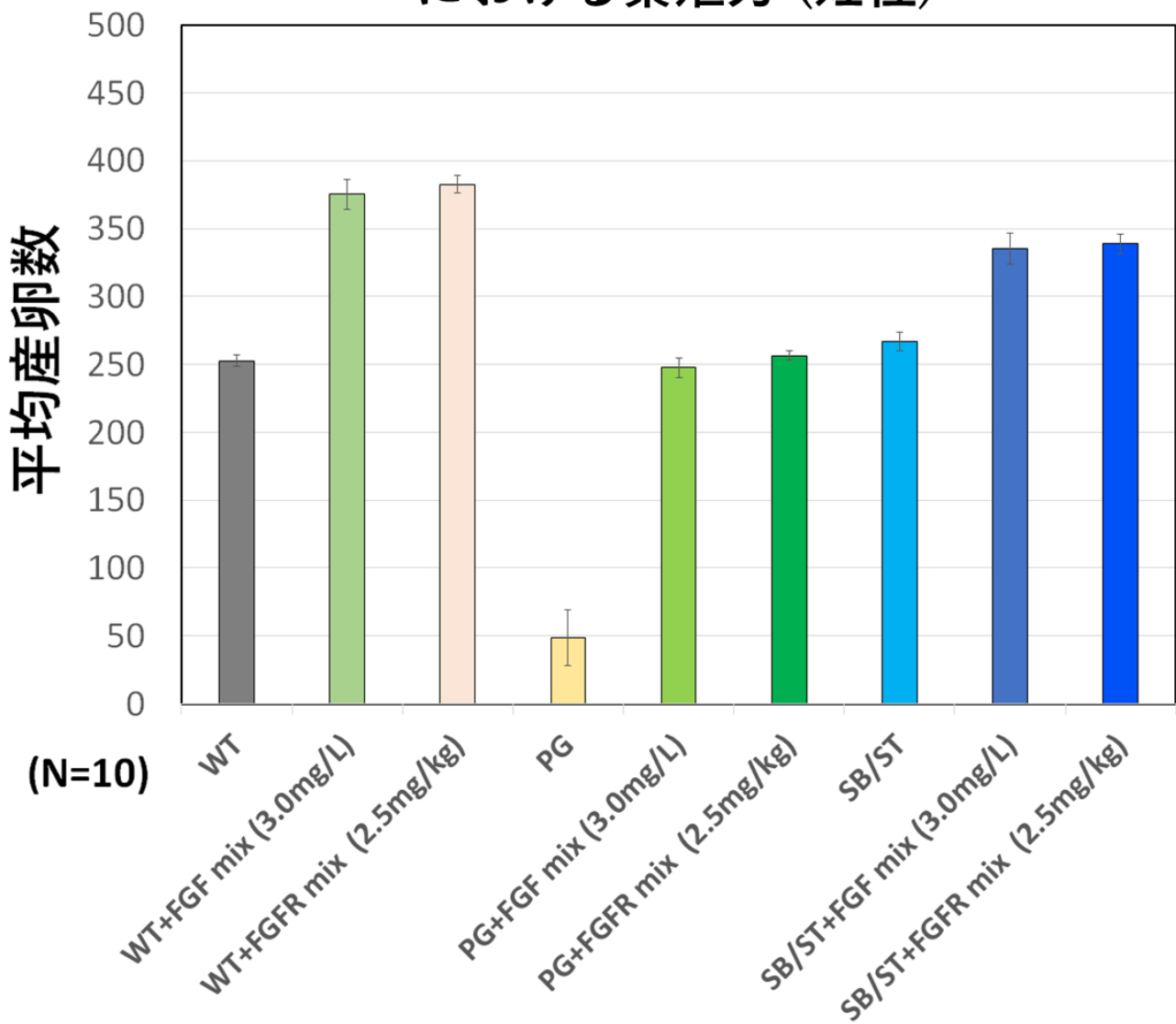


補足図 4-6: 栄養状態非依存的な成長不全個体における腸内細菌叢の状態



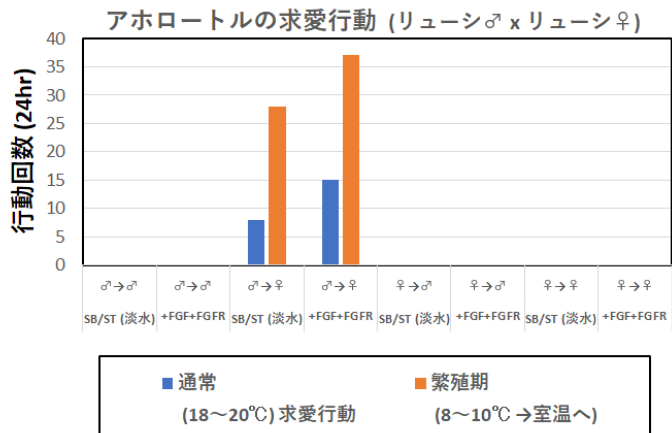
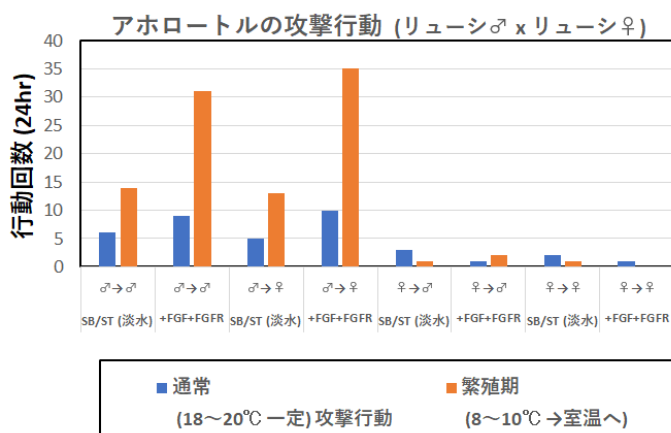
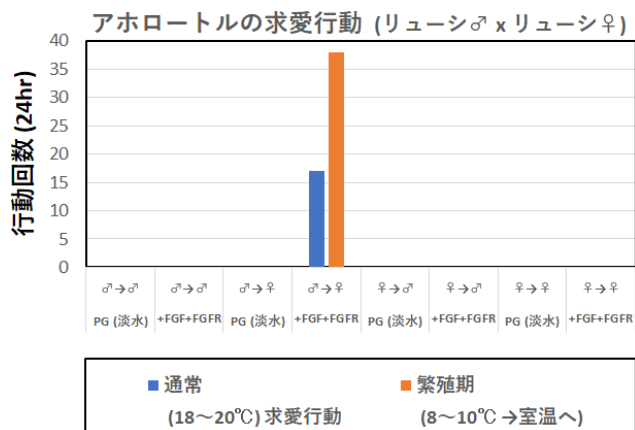
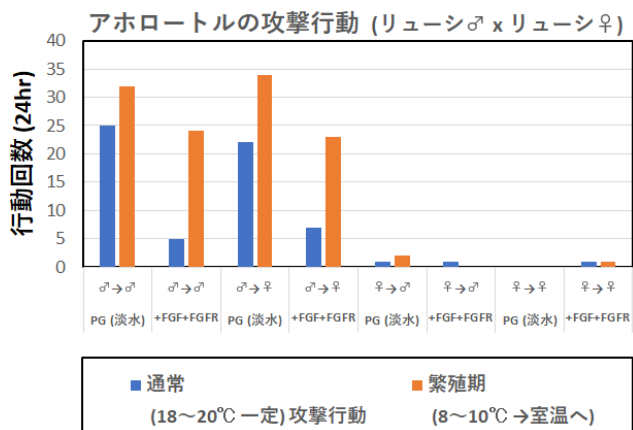
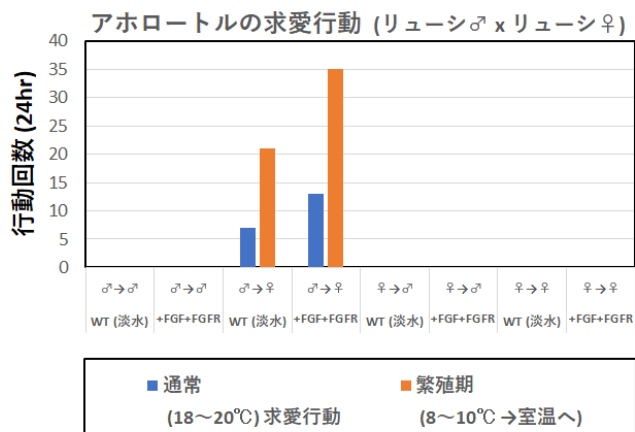
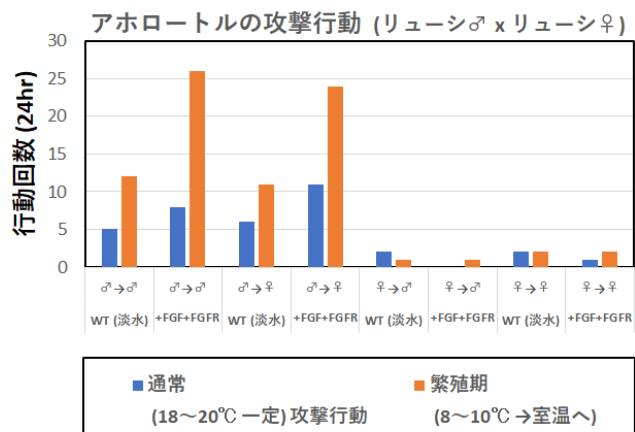
補足図 4-7: 軟骨伸長不全個体における 30 日間における損傷部位の完全再生率

成長不全系統 および 矮小変異系統 における繁殖力 (妊性)

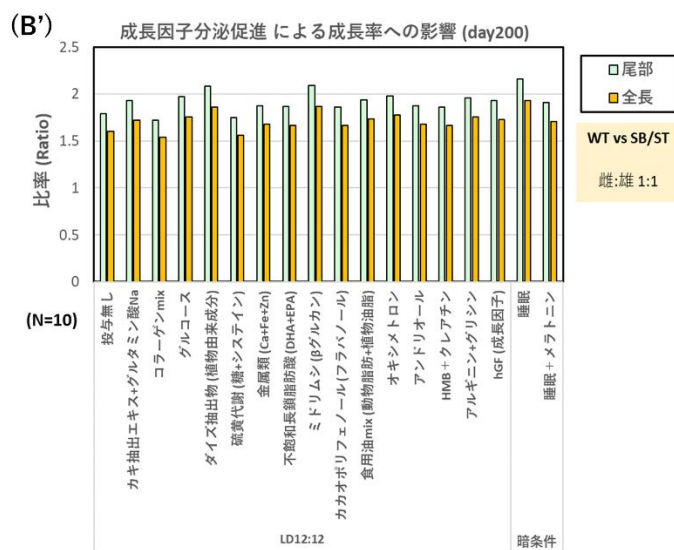
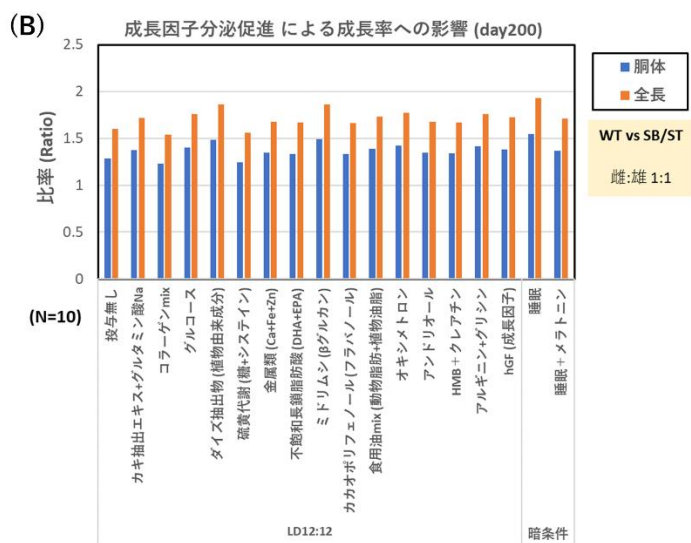
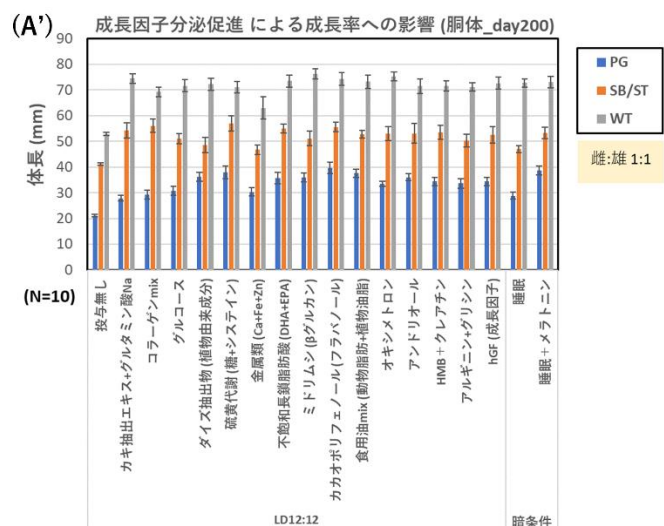
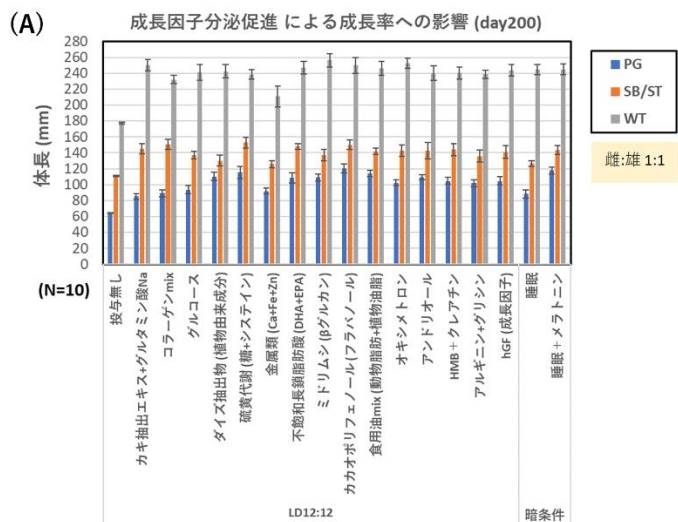


産卵数 (淡水で飼育された成体を移動させ、
1年間雌雄で分けて飼育 → 20°Cから10°C へ以降させて産卵誘導)
産卵誘導を実施する場合は、
室温→低温環境へ移動させて 5日間 保持→室温へ雌雄別々で戻し、
24hr後から1個体が産卵を完了するまでの累積産卵数をカウント。
期間: 14week～1ヶ月
単独飼育 (2year old_アダルト5ペアずつ)

補足図 4-8: 軟骨成長不全個体における妊性 1 (繁殖力)



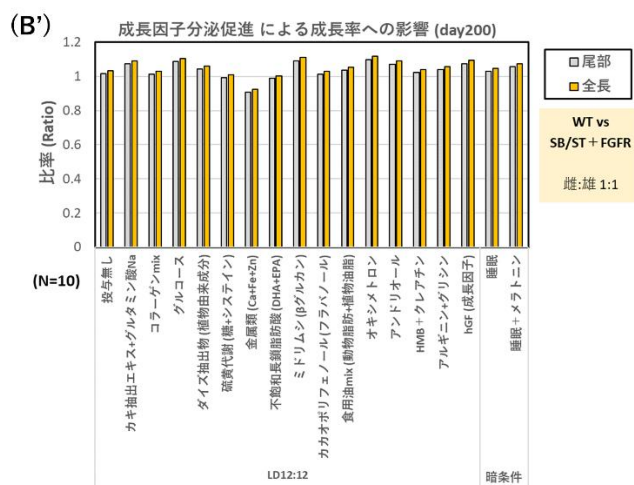
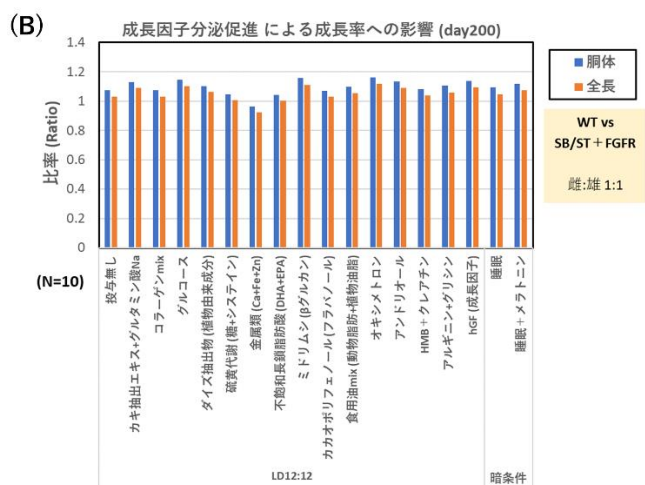
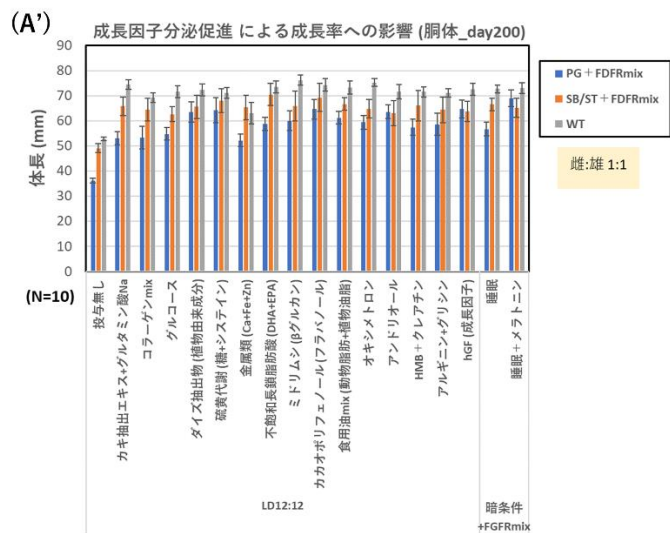
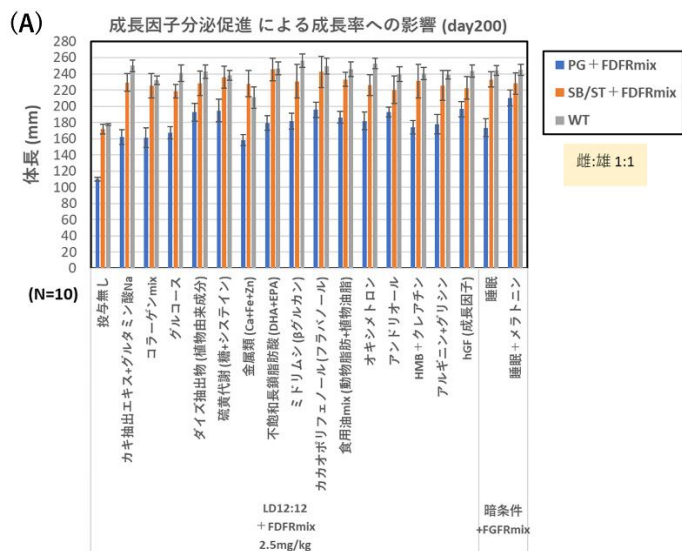
補足図 4-9: 軟骨成長不全個体における妊性 2 (求愛行動／攻撃行動)



補足図 5: 餌条件の改良による FGF 分泌促進に基づく 成長不全個体の軟骨成長促進に関する検討

全身の成長自体は促進するが、劇的に胴体／尾部の局所的な矮小性は解消されない傾向が見られた。

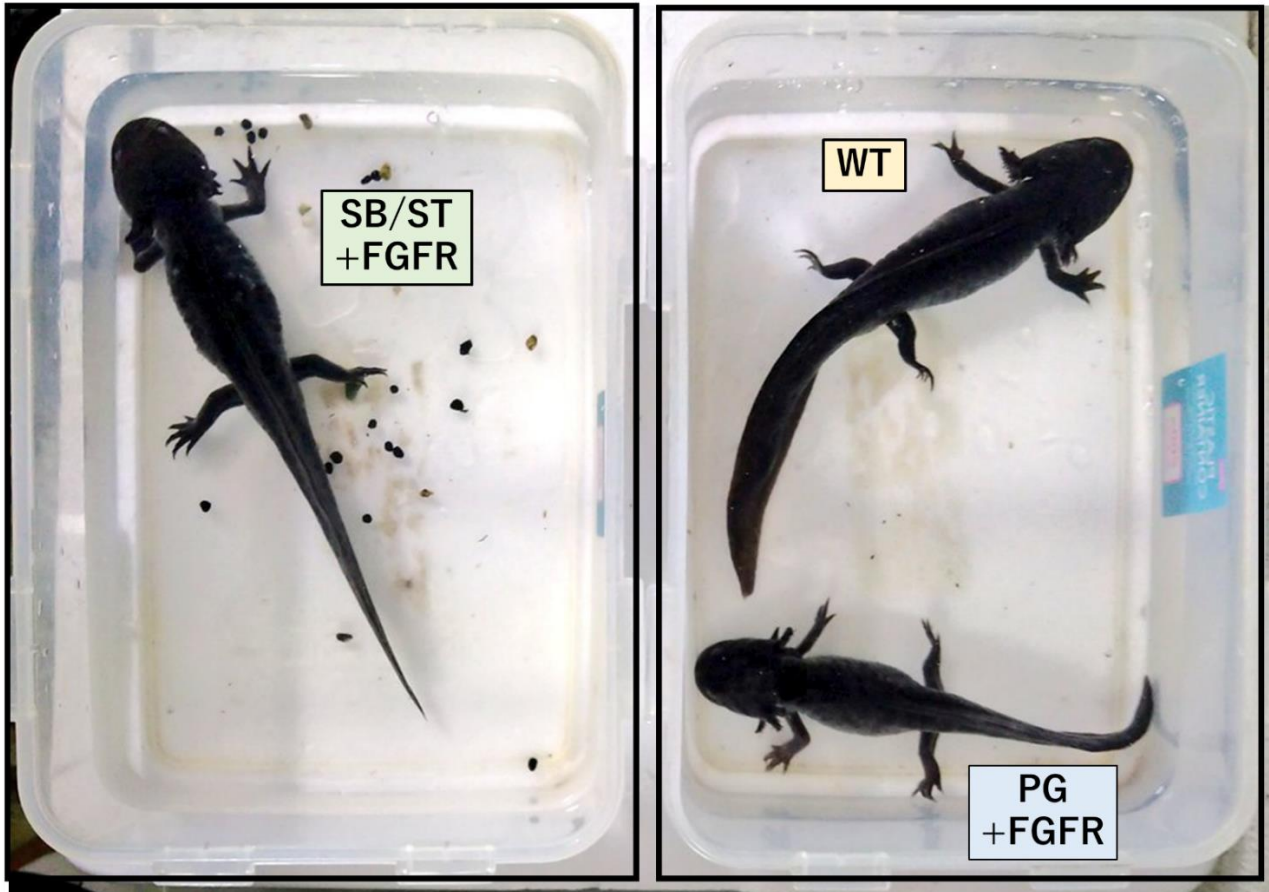
(直接投与のレベルまでは特定の FGF 分泌, FGFR 発現を担保できていない。)



補足図 6: 餌条件による FGF 分泌促進+FGFR 投与による相乗効果の確認

(FGFR の投与 (day25~300) によって体内で生成されたと思しき FGF の効果が更に強く反映された。)

FGFR投与による軟骨伸長の促進効果 (day300)

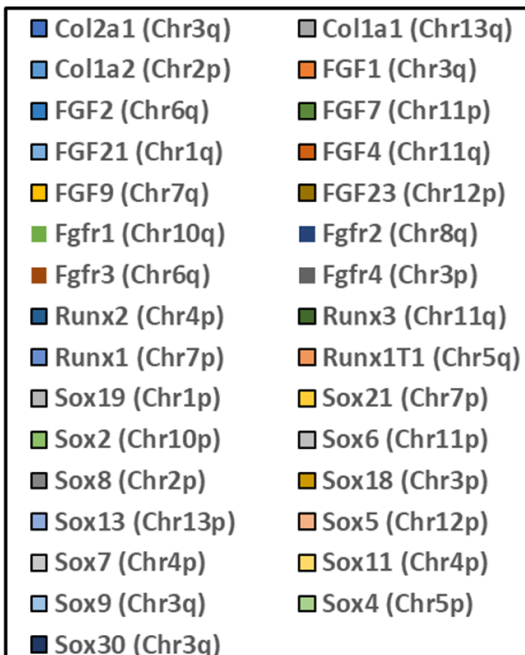
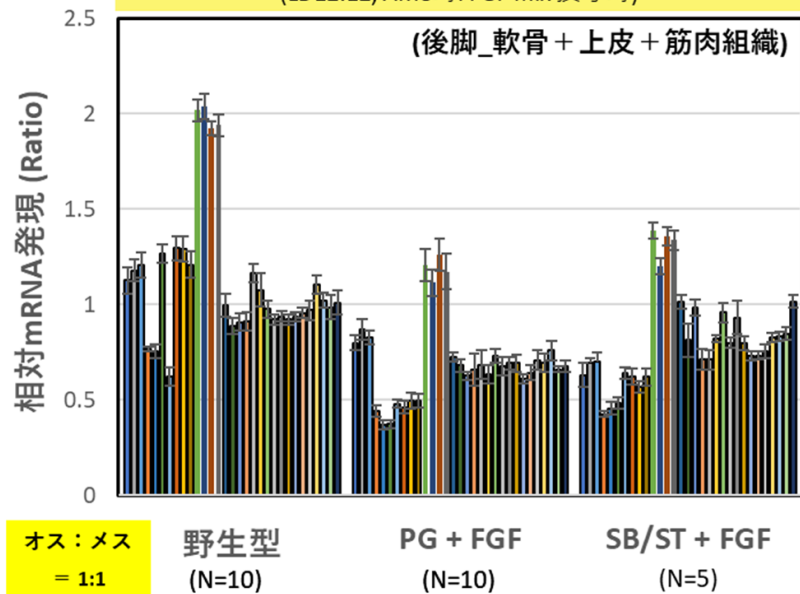


Scale bars: 50mm

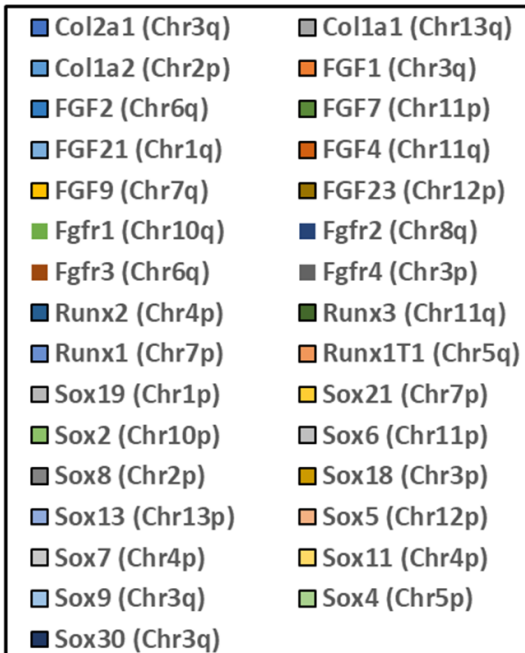
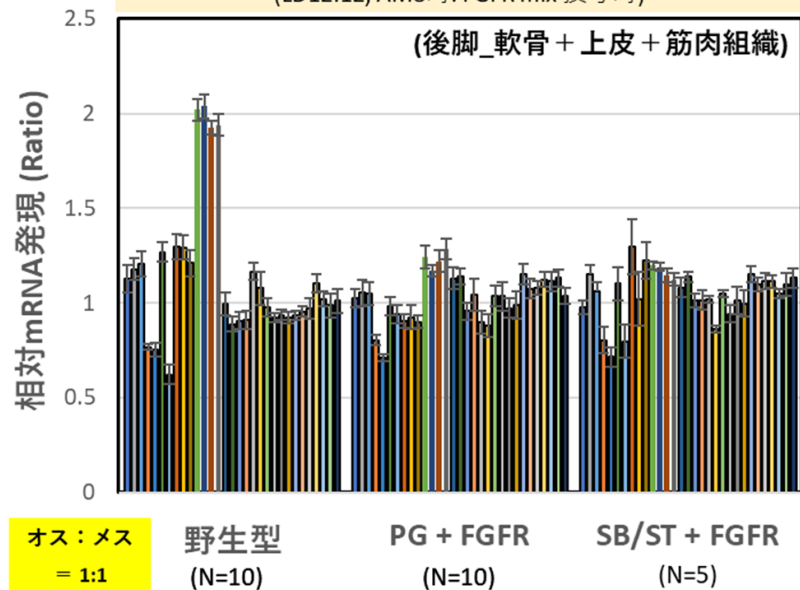
補足図 7: FGFR 投与による矮小性のレスキュー検討個体 (通常餌条件)

(FGFR (day25~300) の投与によって矮小変異の表現型が解消された。)

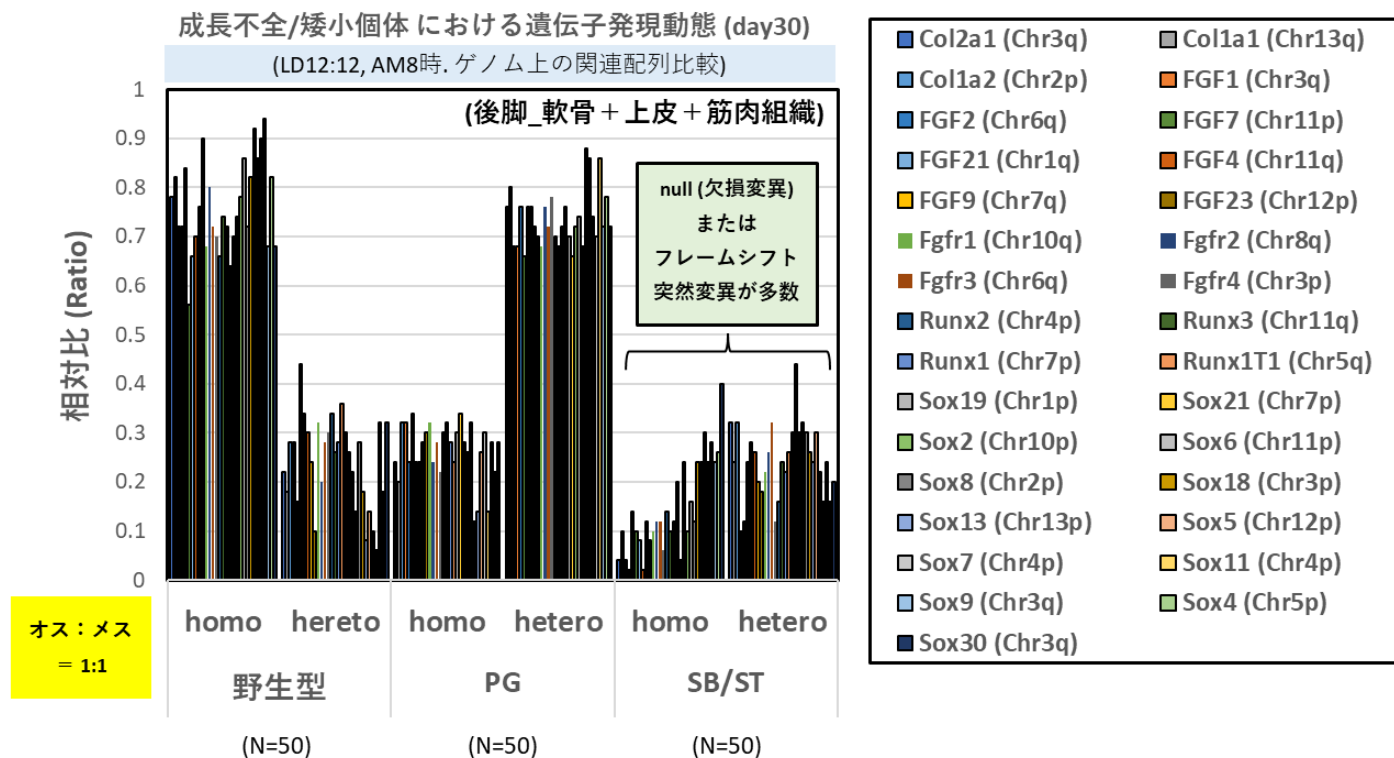
(A) 成長不全/矮小個体における遺伝子発現動態 (day200)
(LD12:12, AM8時. FGF mix 投与時)



(B) 成長不全/矮小個体における遺伝子発現動態 (day200)
(LD12:12, AM8時. FGFR mix 投与時)

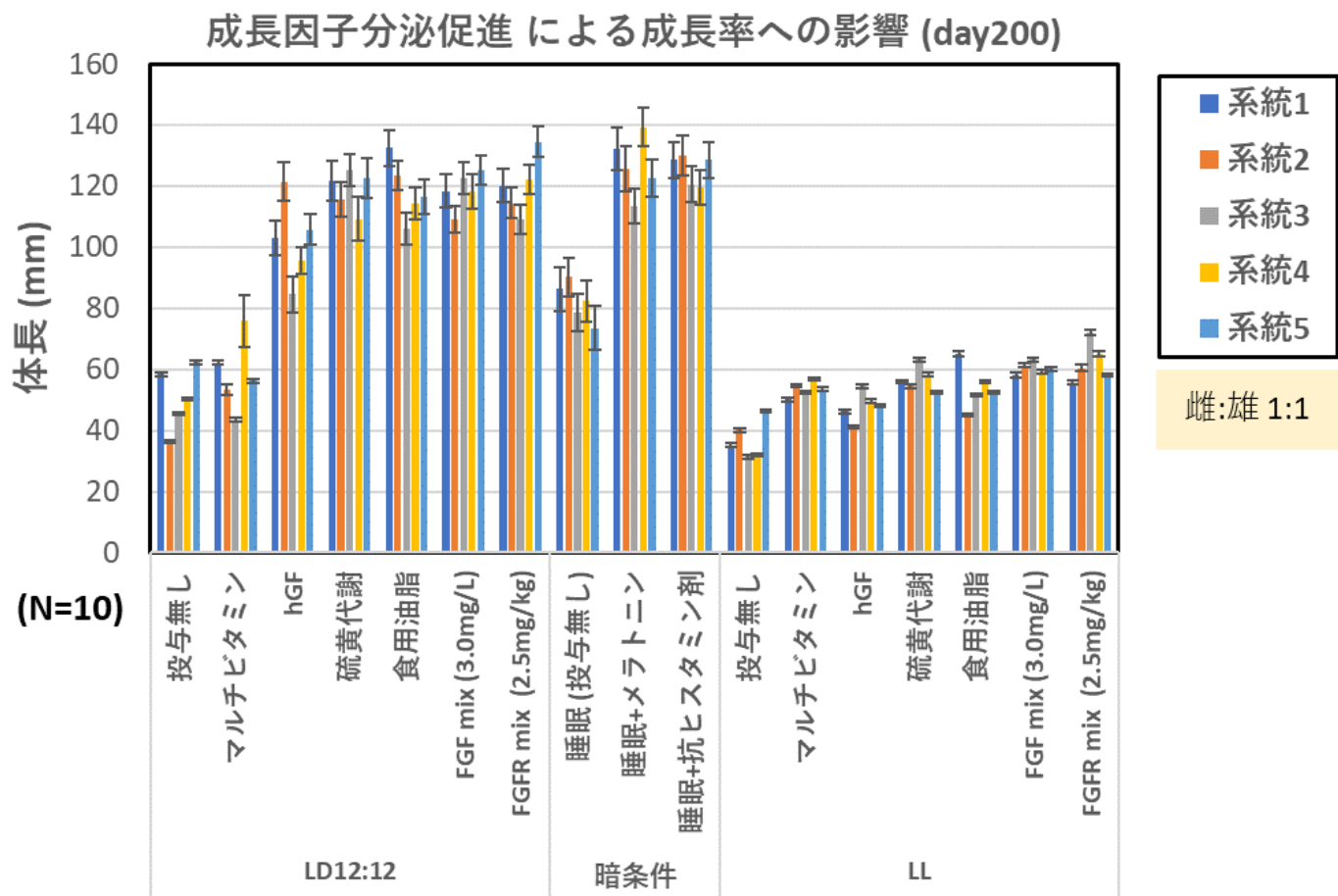


補足図 8: FGF, FGFR 投与 (day25~300) 個体における軟骨形成因子の発現動態変化



補足図 9: ゲノム配列上の軟骨伸長関連因子における突然変異の有無に関する比較

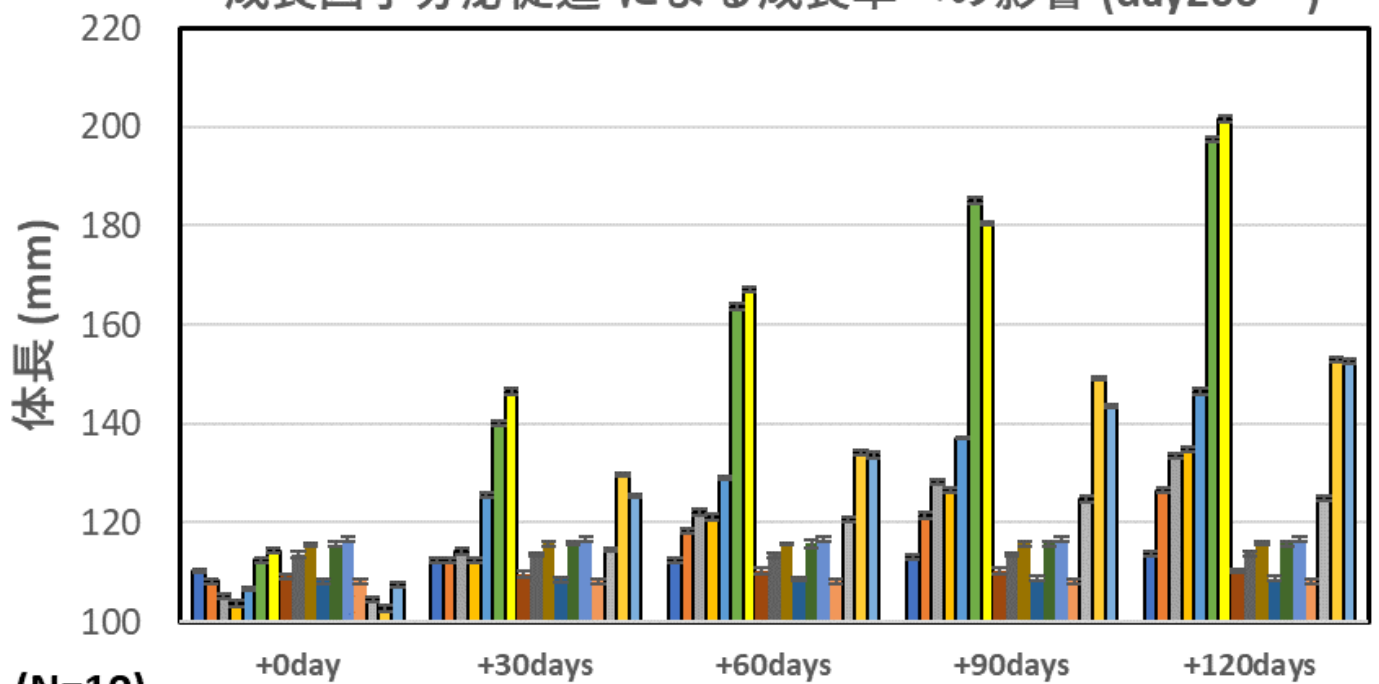
(矮小変異個体の多くで、軟骨伸長に関連する遺伝子配列の欠損や塩基置換などが見られた。)



補足図 10: マルチビタミンによるレスキュー検討と本研究における検討に用いる系統の選出

ビタミンの添加では矮小性にレスキューはかからないが、
FGF/FGFR では矮小性が回復する傾向を示す系統 3 を
本研究における検討に主に採用して用いている。

成長因子分泌促進 による成長率への影響 (day200～)

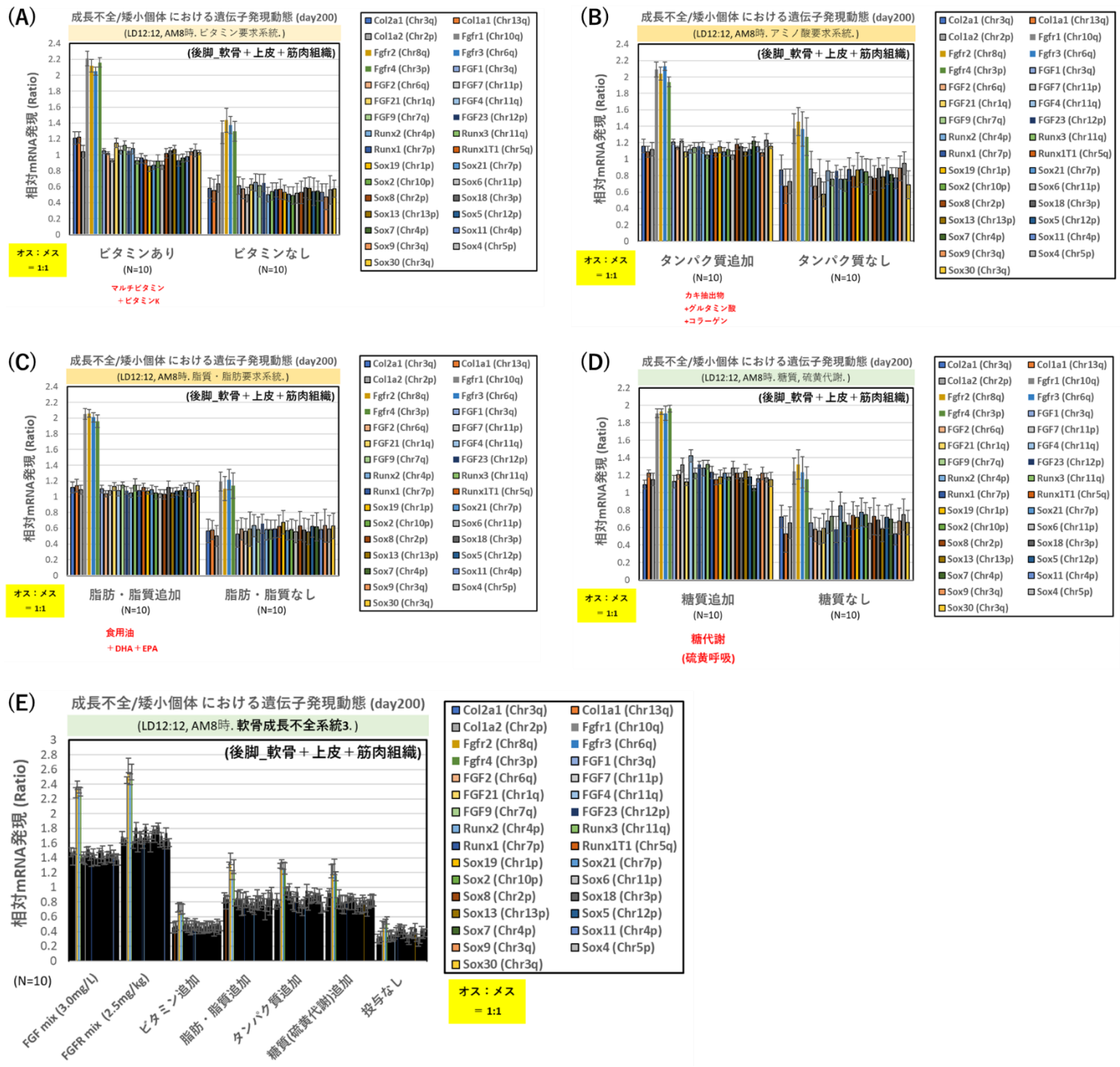


雌:雄
1:1

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------|
| ■ LD12:12 投与無し | ■ LD12:12 マルチビタミン |
| ■ LD12:12 hGF | ■ LD12:12 硫黄代謝 |
| ■ LD12:12 食用油脂 | ■ LD12:12 FGF mix (3.0mg/L) |
| ■ LD12:12 FGFR mix (2.5mg/kg) | ■ 暗条件 睡眠 (投与無し) |
| ■ 暗条件 睡眠+メラトニン | ■ 暗条件 睡眠+抗ヒスタミン剤 |
| ■ LL 投与無し | ■ LL マルチビタミン |
| ■ LL hGF | ■ LL 硫黄代謝 |
| ■ LL 食用油脂 | ■ LL FGF mix (3.0mg/L) |
| ■ LL FGFR mix (2.5mg/kg) | |

補足図 11: day200 の個体でも FGF/FGFR 添加で成長は促進されるのか？

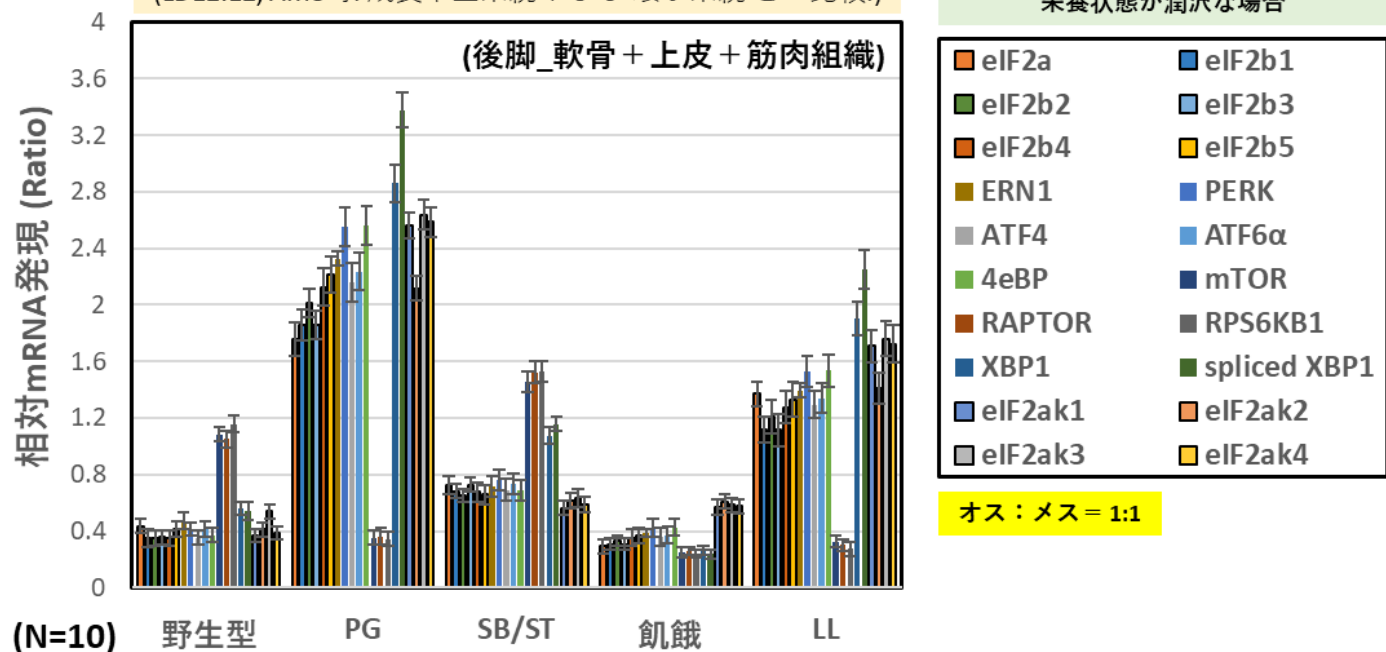
30 日間で一定の効果あり.



補足図 12: タンパク質 (アミノ酸)、糖質、脂質、ビタミン要求系統における軟骨伸長
本検討で用いた軟骨形成不全の系統は、FGF の直接投与で関連因子の発現が顕著に回復する。

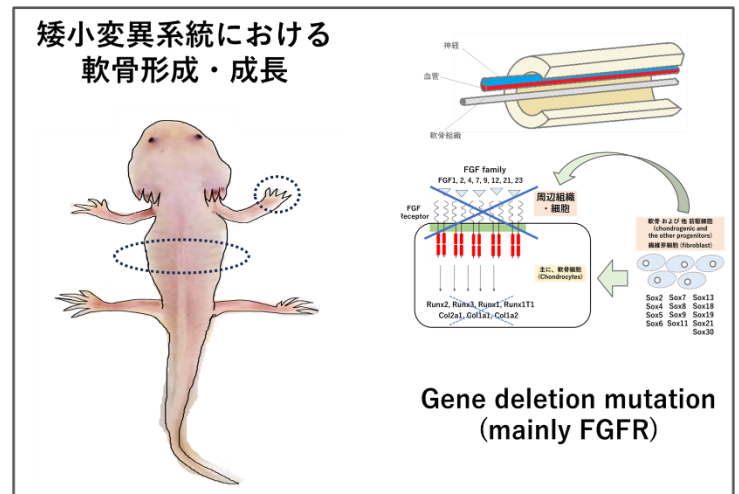
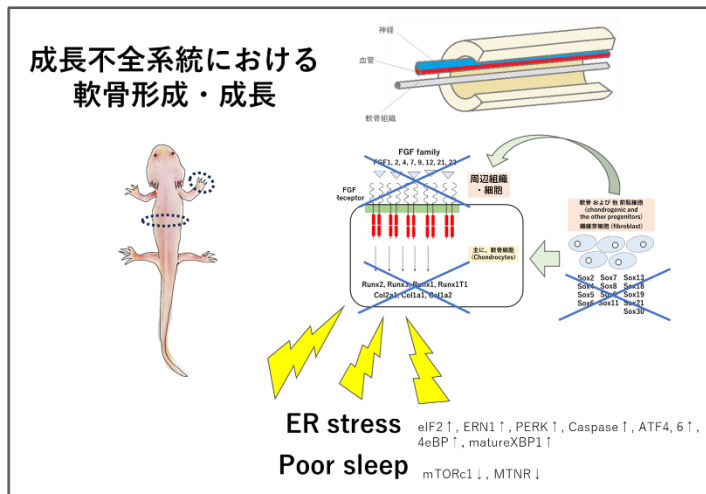
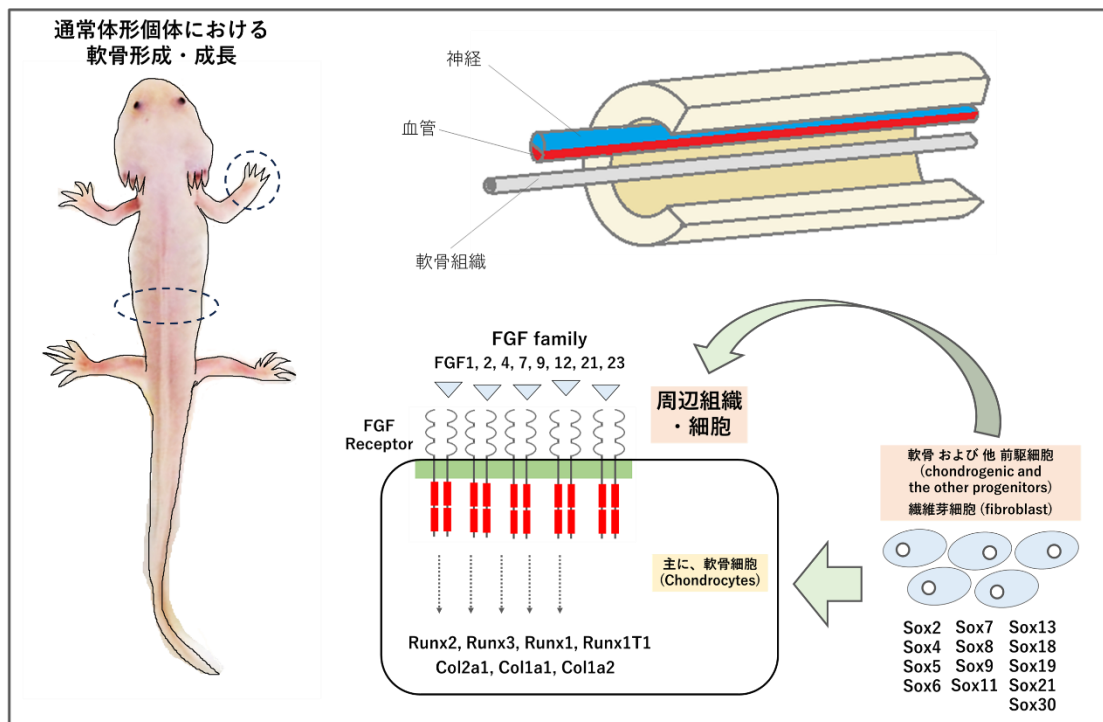
成長不全/矮小個体における eIF2 関連発現動態 (day200)

(LD12:12, AM8時, 成長不全系統 および 矮小系統 との比較.)



補足図 13: 軟骨成長不全系統 および 矮小系統における飢餓ストレス応答と成長抑制機構

軟骨成長不全系統では、LL の状態と同様の栄養ストレス応答を示すことから、
単なる飢餓条件とは異なり、軟骨の成長が強力に抑制されている可能性が示唆された。



補足図 14: 軟骨形成と矮小性制御の分子機構の予想モデル図

参考文献 References

[1] dwarf 変異体 = Short body / Short tail

<https://www.axopub.com/wp01/2013/09/19/fixing-dwarf-mice/>

[Garcia, S. et al. Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. *Science Translational Medicine* 5\(203\):1-10, 2013. doi:10.1126/scitranslmed.3006247](#)

[2] Mutant Gene List > Sal-site

<https://ambystoma.uky.edu/axolotl-research2/12-educationresources/9-mutant-genes>

[3] コラーゲン関連

[2型コラーゲン異常症関連疾患 概要 - 小児慢性特定疾病情報センター \(shouman.jp\)](#)

[2型コラーゲン異常症 - 遺伝性疾患プラス \(qlife.jp\)](#)

[2型コラーゲン異常症関連疾患について - 2型コラーゲン異常症 患者・家族の会 \(2typec.org\)](#)

[I型コラーゲン - Wikipedia](#)

[4] Human / mouse COL family ・ Osteogenesis/chondrogenesis (骨・軟骨形成)

[Interactions between Sox9 and Beta-catenin control chondrocyte differentiation \(researchgate.net\)](#)

[Restoration of normal bone development by human homologue of collagen type II \(COL2A1\) gene in Col2a1 null mice - Rani - 1999 - Developmental Dynamics - Wiley Online Library](#)

[COL1A1 collagen type I alpha 1 chain \[Homo sapiens \(human\)\] - Gene - NCBI \(nih.gov\)](#)

[COL2A1 collagen type II alpha 1 chain \[Homo sapiens \(human\)\] - Gene - NCBI \(nih.gov\)](#)

[Col2a1 collagen, type II, alpha 1 \[Mus musculus \(house mouse\)\] - Gene - NCBI \(nih.gov\)](#)

[COL2A1 protein expression summary - The Human Protein Atlas](#)

[Tissue expression of COL1A2 - Summary - The Human Protein Atlas](#)

[Collagen type II suppresses articular chondrocyte hypertrophy and osteoarthritis progression by promoting integrin \$\beta\$ 1-SMAD1 interaction | Bone Research \(nature.com\)](#)

[\(14\) \(PDF\) Up-regulation of type II collagen gene by 17 \$\beta\$ -estradiol in articular chondrocytes involves Sp1/3, Sox-9, and estrogen receptor \$\alpha\$ \(researchgate.net\)](#)

[KAKEN — 研究課題をさがす | 軟骨膜に含まれる骨軟骨前駆細胞の同定と、軟骨再生および骨損傷修復への応用 \(KAKENHI-PROJECT-21K09857\) \(nii.ac.jp\)](#)

[IJMS | Free Full-Text | Regulation and Role of Transcription Factors in Osteogenesis \(mdpi.com\)](#)

[5] Axolotl Col family

Axolotl Col2a1

[Col2a1 \[hs\]|AMEX60DD301029426.4 at chr3q:375745794-375765573](#)

[Col2a1 \[hs\]|AMEX60DD201029426.1 at chr3q:375692686-375765573](#)

[Col2a1 \[hs\]|AMEX60DD301029426.2 at chr3q:375692851-375765573](#)

[Col2a1 \[hs\]|AMEX60DD301029426.3 at chr3q:375701293-375765573](#)

Axolotl Col1a1

[Col1a1|AMEX60DD201009937.1 at chr13q:239179656-239211499](#)

[Col1a1|AMEX60DD201009937.2 at chr13q:239179669-239211499](#)

[Col1a1|AMEX60DD102009937.3 at chr13q:239179692-239211499](#)

[Col1a1|AMEX60DD201009937.4 at chr13q:239195857-239211499](#)



[Col1a1|AMEX60DD201009937.5 at chr13q:239202706-239211499](#)

Axolotl Col1a2

[Col1a2|AMEX60DD101022398.7 at chr2p:1116411251-1116419078](#)
[Col1a2|AMEX60DD101022398.13 at chr2p:1116411829-1116441455](#)
[Col1a2|AMEX60DD101022398.14 at chr2p:1116411830-1116445420](#)
[Col1a2|AMEX60DD101022398.16 at chr2p:1116412362-1116442447](#)
[Col1a2|AMEX60DD101022398.17 at chr2p:1116412365-1116447428](#)
[Col1a2|AMEX60DD301022398.1 at chr2p:1116411155-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD301022398.2 at chr2p:1116411165-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD301022398.3 at chr2p:1116411245-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD301022398.4 at chr2p:1116411246-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD301022398.5 at chr2p:1116411249-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD301022398.6 at chr2p:1116411249-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD301022398.8 at chr2p:1116411305-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD102022398.9 at chr2p:1116411820-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD101022398.10 at chr2p:1116411828-1116438140](#)
[Col1a2|AMEX60DD102022398.11 at chr2p:1116411828-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD102022398.12 at chr2p:1116411828-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD102022398.15 at chr2p:1116412355-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD101022398.18 at chr2p:1116412366-1116442215](#)
[Col1a2|AMEX60DD102022398.19 at chr2p:1116412373-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD102022398.20 at chr2p:1116412380-1116466674](#)
[Col1a2|AMEX60DD301022398.21 at chr2p:1116412395-1116466674](#)

[6] Sox family

- SoxA: SRY
- SoxB1: SOX1, SOX2, SOX3
- SoxB2: SOX14, SOX21
- SoxC: SOX4, SOX11, SOX12
- SoxD: SOX5, SOX6, SOX13
- SoxE: SOX8, SOX9, SOX10
- SoxF: SOX7, SOX17, SOX18
- SoxG: SOX15
- SoxH: SOX30

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cne.24374>

<https://www.jsdb.jp/jsdb/kaisai/jsdb2004/program/abst/1P020.htm>

<https://kaken.nii.ac.jp/ja/grant/KAKENHI-PROJECT-17018025/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21820425/>

<https://www.kochi-tech.ac.jp/library/ron/pdf/2016/03/12/a1170213.pdf>

https://en.wikipedia.org/wiki/SOX_gene_family

[SOX9 protein expression summary - The Human Protein Atlas](#)

[7] Axolotl Sox family



[Sox6|AMEX60DD301004724.3 at chr11q:306558529-307592558](#)
[Sox6|AMEX60DD301004724.4 at chr11q:306574959-307592558](#)
[Sox6|AMEX60DD301004724.5 at chr11q:306574959-307592558](#)
[Sox6|AMEX60DD301004724.8 at chr11q:306575420-307451315](#)
[Sox6|AMEX60DD201004724.9 at chr11q:306881294-307592558](#)
[Sox6|AMEX60DD301004724.11 at chr11q:307187017-307592558](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.5 at chr13p:215321948-215487420](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.6 at chr13p:215321948-215487420](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.7 at chr13p:215321982-215487420](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.8 at chr13p:215322014-215487420](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.9 at chr13p:215322014-215487420](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.10 at chr13p:215322014-215487420](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.11 at chr13p:215322023-215487420](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.12 at chr13p:215322034-215487420](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.13 at chr13p:215322044-215487420](#)
[Sox13 \[nr\]|AMEX60DD201009090.14 at chr13p:215322077-215487420](#)
[Sox13|AMEX60DD201009090.15 at chr13p:215322090-215487420](#)
[Sox19 \[nr\]|AMEX60DD201012772.1 at chr1p:86695880-86830424](#)
[Sox19 \[nr\]|AMEX60DD103012772.3 at chr1p:86807801-86830424](#)
[Sox19 \[nr\]|AMEX60DD101012772.5 at chr1p:86809926-86830424](#)
[Sox19 \[nr\]|AMEX60DD301012772.6 at chr1p:86810542-86830424](#)
[Sox8|AMEX60DD301020747.2 at chr2p:276162386-276185540](#)
[Sox18|AMEX60DD201027048.2 at chr3p:249599002-250059157](#)
[Loc115085363 \[nr\]|Sox17 \[hs\]|AMEX60DDU001023251.1 at C0148935:4523-13226](#)
[Sox2|AMEX60DD201001640.1 at chr10p:771056786-771059999](#)
[Sox2|AMEX60DD201001640.2 at chr10p:771056916-771059999](#)
[Sox14|AMEX60DD201002376.1 at chr10q:86376154-86378541](#)
[Sox6|AMEX60DD201004724.1 at chr11q:306558395-307592558](#)
[Sox6|AMEX60DD201004724.2 at chr11q:306558408-307592558](#)
[Sox6|AMEX60DD301004724.6 at chr11q:306575212-307592558](#)
[Sox6|AMEX60DD301004724.7 at chr11q:306575259-307592558](#)
[Sox5|AMEX60DD301006750.1 at chr12p:277236067-277872293](#)
[Sox5|AMEX60DD201006750.2 at chr12p:277236072-277872293](#)
[Sox5|AMEX60DD201006750.3 at chr12p:277236079-277573072](#)
[Sox5|AMEX60DD201006750.4 at chr12p:277236079-277872293](#)
[Sox5|AMEX60DD301006750.5 at chr12p:277239389-277872293](#)
[Sox13|AMEX60DD301009090.16 at chr13p:215396637-215487420](#)
[Sox19 \[nr\]|Sox2 \[hs\]|AMEX60DD301012772.2 at chr1p:86807265-86830424](#)
[Sox8|AMEX60DD301020747.1 at chr2p:276162070-276184172](#)
[Sox18|AMEX60DD201027048.3 at chr3p:250009730-250059157](#)
[Sox10|AMEX60DD201029302.1 at chr3q:334809083-334837765](#)
[Sox30|AMEX60DD301030034.1 at chr3q:616457062-616460122](#)

[Sox30|AMEX60DD301030037.1 at chr3q:616714220-617185052](#)
[Sox30|AMEX60DD301030037.3 at chr3q:616805816-617185052](#)
[Sox9|AMEX60DD201031236.1 at chr3q:1207722897-1207730691](#)
[Sox7|AMEX60DD301032807.1 at chr4p:170919001-170929867](#)
[Sox7|AMEX60DD103032807.2 at chr4p:170919061-171172151](#)
[Sox11|AMEX60DD201033320.1 at chr4p:442391471-442394505](#)
[Sox11|AMEX60DD201033321.1 at chr4p:442391671-442394505](#)
[Sox3 \[nr\]|Sox2 \[hs\]|AMEX60DD201037395.1 at chr5p:345298485-345300560](#)
[Sox4|AMEX60DD201038468.1 at chr5p:1011607409-1011611898](#)
[Loc115085363 \[nr\]|Sox17 \[hs\]|AMEX60DD301039716.1 at chr5q:544371223-544379940](#)
[Loc115085363 \[nr\]|Sox17 \[hs\]|AMEX60DD201039720.1 at chr5q:546681617-546684711](#)
[Sox1|AMEX60DD201047894.1 at chr7p:635449524-635453987](#)
[Loc109080723 \[nr\]|Sox21 \[hs\]|AMEX60DD201048613.1 at chr7q:130264218-130267639](#)

[8] Runx family

[関節軟骨を守る 2 つの遺伝子—転写因子 Runx2、Runx3 による関節軟骨維持機構—](#)

[骨形成に必須の転写因子 Runx2 によるゲノム DNA の制御機構が明らかに—DNA 設計図に基づく骨の発生機構の理解に向けて—](#)

[1st Author > 矢野 文子 | 日本骨代謝学会 - The Japanese Society for Bone and Mineral Research | 日本骨代謝学会 - The Japanese Society for Bone and Mineral Research \(jsbmr.jp\)](#)

[\[科学のコンサートホール\]BRH JT 生命誌研究館](#)

[イモリの再生と赤血球の不思議な関係_千葉 親文_筑波大学 <https://www.brh.co.jp/publication/journal/099/research/2>](#)

[東大、転写因子である Runx2 と Runx3 がそれぞれ異なるメカニズムで関節軟骨を保持していることを解明 - 日本経済新聞 \(nikkei.com\)](#)

[Runx2 and Runx3 differentially regulate articular chondrocytes during surgically induced osteoarthritis development | Nature Communications](#)

[9] Axolotl Runx family

Axolotl Runx2

[Runx2|AMEX60DD301032921.1 at chr4p:222659201-222932610](#)
[Runx2|AMEX60DD301032922.1 at chr4p:222934982-223197664](#)
[Runx2|AMEX60DD301032922.2 at chr4p:222934982-223197664](#)
[Runx2|AMEX60DD301032922.3 at chr4p:222940643-223197664](#)

Axolotl Runx2

[Runx3|AMEX60DD301005777.2 at chr11q:918650011-918865110](#)
[Runx3|AMEX60DD301005777.3 at chr11q:918650553-918865110](#)
[Runx3|AMEX60DD201005777.1 at chr11q:918645026-918865110](#)

Axolotl Runx1

[Runx1|AMEX60DD201047242.1 at chr7p:215891507-216589980](#)
[Runx1|AMEX60DD201047242.2 at chr7p:215891507-216060950](#)
[Runx1|AMEX60DD201047242.3 at chr7p:215891507-216060950](#)
[Runx1|AMEX60DD201047242.4 at chr7p:215891507-216060950](#)
[Runx1|AMEX60DD201047242.6 at chr7p:215891517-216589980](#)
[Runx1|AMEX60DD301047242.7 at chr7p:215891559-216060950](#)

Axolotl Runx1T1



[Runx1t1|AMEX60DD201040096.1 at chr5q:807983904-808169662](#)

[Runx1t1|AMEX60DD301040096.3 at chr5q:807983977-808169662](#)

[Runx1t1|AMEX60DD301040096.4 at chr5q:807983981-808168837](#)

[10] FGF 試薬情報など

[Where Proteins and Innovation Advance Biomedicine \(acrobiosystems.com\)](#)

[FGF-21 Protein - ACROBiosystems](#)

[細胞外分泌因子 FGF21 による生体機能調節 \(jbsoc.or.jp\)](#)

[Gut microbiota mediate the FGF21 adaptive stress response to chronic dietary protein-restriction in mice | Nature Communications](#)

[Cells | Free Full-Text | The Potential of FGF-2 in Craniofacial Bone Tissue Engineering: A Review \(mdpi.com\)](#)
<https://first.lifesciencedb.jp/archives/10059>

Axolotl Fgfr (Fgf receptor)

[Fgfr4|AMEX60DD201027855.4 at chr3p:608867410-608903572](#)

[Fgfr4|AMEX60DD301027855.5 at chr3p:608867649-608906823](#)

[Fgfr3|AMEX60DD301046037.1 at chr6q:1388558542-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD301046037.2 at chr6q:1388558542-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD301046037.3 at chr6q:1388558543-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD301046037.4 at chr6q:1388558543-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD201046037.5 at chr6q:1388558543-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD301046037.6 at chr6q:1388558543-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD301046037.7 at chr6q:1388558543-1388629381](#)

[Fgfr3|AMEX60DD201046037.8 at chr6q:1388558543-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD201046037.9 at chr6q:1388558545-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD301046037.10 at chr6q:1388558546-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD301046037.12 at chr6q:1388558571-1388708872](#)

[Fgfr1|AMEX60DD201002586.4 at chr10q:216837196-216977345](#)

[Fgfr3|AMEX60DD201046037.11 at chr6q:1388558546-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD301046037.13 at chr6q:1388560777-1388708872](#)

[Fgfr3|AMEX60DD201046037.14 at chr6q:1388640421-1388711939](#)

[Fgfr1 \[nr\]|AMEX60DD201046097.3 at chr6q:1421668768-1421867002](#)

[Fgfr2|AMEX60DD201053280.3 at chr8q:839412074-839571355](#)

[Fgfr-2 \[nr\]|Fgfr2 \[hs\]|AMEX60DD201053280.4 at chr8q:839412090-839571355](#)

[Fgfr-2 \[nr\]|Fgfr2 \[hs\]|AMEX60DD201053280.8 at chr8q:839518473-839571355](#)

[Fgfr-2 \[nr\]|Fgfr2 \[hs\]|AMEX60DD201053280.9 at chr8q:839518861-839571355](#)

[Fgfr1|AMEX60DD201002586.1 at chr10q:216837166-216977345](#)

[Fgfr1|AMEX60DD301002586.2 at chr10q:216837166-216986477](#)

[Fgfr1|AMEX60DD201002586.3 at chr10q:216837184-216977345](#)

[Fgfr1op2|AMEX60DD201006412.1 at chr12p:92114853-92383589](#)

[Fgfr1op2|AMEX60DD201006412.2 at chr12p:92114853-92383589](#)

[Fgfr1op2|AMEX60DD201006412.3 at chr12p:92114864-92383589](#)

[Fgfr1op2|AMEX60DD201006412.4 at chr12p:92114871-92383589](#)

[Fgfr1op2|AMEX60DD201006412.5 at chr12p:92114890-92383589](#)



[Fgfr1op2|AMEX60DD201006412.6 at chr12p:92115072-92383589](#)
[Fgfr1op2|AMEX60DD201006412.7 at chr12p:92118114-92383589](#)
[Fgfr1op2|AMEX60DD201006412.8 at chr12p:92157259-92383589](#)
[Fgfr4|AMEX60DD301027855.1 at chr3p:608865244-608919771](#)
[Fgfr4|AMEX60DD201027855.2 at chr3p:608866321-608919771](#)
[Fgfr4|AMEX60DD201027855.3 at chr3p:608867269-608919771](#)
[Fgfr4|AMEX60DD301027855.6 at chr3p:608869469-608919771](#)
[Fgfr4|AMEX60DD301027855.7 at chr3p:608872518-608919771](#)
[Fgfr4|AMEX60DD201027855.8 at chr3p:608877321-608919771](#)
[Fgfrl1 \[nr\]|AMEX60DD201046097.1 at chr6q:1421523241-1421867002](#)
[Fgfrl1 \[nr\]|AMEX60DD301046097.2 at chr6q:1421549400-1421867002](#)
[Fgfr2|AMEX60DD201053280.1 at chr8q:839412069-839571355](#)
[Kgfr \[nr\]|Fgfr2 \[hs\]|AMEX60DD201053280.2 at chr8q:839412069-839571355](#)
[Fgfr2|AMEX60DD201053280.5 at chr8q:839412114-839571355](#)
[Fgfr2|AMEX60DD301053280.6 at chr8q:839412116-839571355](#)
[Fgfr2|AMEX60DD201053280.7 at chr8q:839412117-839518169](#)

FGFR

[FGFR 遺伝子について | インサイト・バイオサイエンス・ジャパン 医療関係者向け情報 \(incytebiosciences.jp\)](#)
[Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease \(cshlp.org\)](#)
[FGFR1 Gene - GeneCards | FGFR1 Protein | FGFR1 Antibody](#)

FGFR 阻害剤

Pemigatinib (INCB054828)

<https://www.selleck.co.jp/products/pemigatinib-incb054828.html>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315352/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9991984/>
https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210324005/150892000_30300AMX00259000_K101_1.pdf

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210324005/150892000_30300AMX00259000_D100_1.pdf

Erdafitinib (JNJ-42756493)

<https://www.targetmol.jp/compound/Erdafitinib>
<https://www.glpbio.com/jp/erdafitinib.html>
<https://www.selleck.co.jp/products/jnj-42756493-erdafitinib.html>

FGFR inhibition augments anti-PD-1 efficacy in murine FGFR3-mutant bladder cancer by abrogating immunosuppression. Okato et. Al., [J Clin Invest.](#) 2024 Jan 16; 134(2): e169241.

Published online 2024 Jan 16. doi: [10.1172/JCI169241](https://doi.org/10.1172/JCI169241)

FGF (fibroblast growth factor)

[Search: FGF - The Human Protein Atlas](#)

[FGF \(fibroblast growth factor\) | 一般社団法人 日本血栓止血学会 用語集 \(medical-words.jp\)](#)

Axolotl Fgf

[Fgf12|AMEX60DD201003211.2 at chr10q:501218898-501219667](#)
[Fgf12|AMEX60DD201003212.1 at chr10q:501410054-501905564](#)



[Fgf12 \[nr\]|AMEX60DD201003212.2 at chr10q:501410055-501906054](#)
[Fgf12 \[nr\]|AMEX60DD301003212.5 at chr10q:501410056-501783951](#)
[Fgf6|AMEX60DD301006587.1 at chr12p:186589589-186744963](#)
[Fgf17|AMEX60DD201002799.1 at chr10q:317959364-318101608](#)
[Fgf17|AMEX60DD201002799.2 at chr10q:317959364-318101608](#)
[Fgf17|AMEX60DD201002799.3 at chr10q:317959364-318101608](#)
[Fgf17|AMEX60DD201002799.4 at chr10q:317959366-318511203](#)
[Fgf12 \[nr\]|AMEX60DD301003212.3 at chr10q:501410056-501923063](#)
[Fgf12 \[nr\]|AMEX60DD301003212.4 at chr10q:501410056-501625385](#)
[Fgf12 \[nr\]|AMEX60DD301003212.6 at chr10q:501410056-502113532](#)
[Fgf13|AMEX60DD201037407.1 at chr5p:351067928-351772374](#)
[Fgf14|AMEX60DD201048162.1 at chr7p:772348142-772969427](#)
[Fgf9|AMEX60DD301049338.2 at chr7q:676453462-676790504](#)
[Fgf9 \[nr\]|AMEX60DD301049338.3 at chr7q:676453462-676743481](#)
[Fgf9|AMEX60DD301049338.5 at chr7q:676453679-676790504](#)
[Fgf9|AMEX60DD301049338.6 at chr7q:676453793-676547209](#)
[Fgf12|AMEX60DD201003211.1 at chr10q:501218813-501219667](#)
[Fgf7|AMEX60DD201003767.1 at chr11p:190603014-190765718](#)
[Fgf7|AMEX60DD201003767.2 at chr11p:190603079-190765718](#)
[Fgf7|AMEX60DD201003767.3 at chr11p:190603099-190765718](#)
[Fgf4 \[nr\]|AMEX60DD301005045.2 at chr11q:528125599-528289498](#)
[Fgf3|AMEX60DD201005046.1 at chr11q:528999596-529042872](#)
[Fgf23|AMEX60DD201006585.1 at chr12p:186073529-186096384](#)
[Fgf21|AMEX60DD201017409.1 at chr1q:209673096-209687675](#)
[Fgf1 \[nr\]|AMEX60DD201028820.1 at chr3q:141104356-141919438](#)
[Fgf1 \[nr\]|AMEX60DD201028820.2 at chr3q:141104360-141919438](#)
[Fgf1 \[nr\]|AMEX60DD201028820.3 at chr3q:141422505-141919438](#)
[Fgf1 \[nr\]|AMEX60DD201028820.4 at chr3q:141422505-141919438](#)
[Fgf1 \[nr\]|AMEX60DD201028820.5 at chr3q:141422646-141919438](#)
[Fgf1 \[nr\]|AMEX60DD201028820.6 at chr3q:141422653-141919438](#)
[Fgf1|AMEX60DD201028820.7 at chr3q:141422658-141919438](#)
[Fgf1 \[nr\]|AMEX60DD201028820.8 at chr3q:141422683-141919438](#)
[Fgf1 \[nr\]|AMEX60DD201028820.9 at chr3q:141422692-141919438](#)
[Fgf1 \[nr\]|AMEX60DD301028820.10 at chr3q:141423192-141914145](#)
[Fgf16|AMEX60DD301037078.1 at chr5p:144345780-144395143](#)
[Fgf16|AMEX60DD301037078.2 at chr5p:144345885-144395143](#)
[Fgf13|AMEX60DD201037407.2 at chr5p:351244001-351764755](#)
[Fgf13|AMEX60DD201037407.3 at chr5p:351330859-351772374](#)
[Fgf10|AMEX60DD201042028.1 at chr6p:386590320-386954220](#)
[Fgf-2 \[nr\]|Fgf2 \[hs\]|AMEX60DD201044865.1 at chr6q:626462318-627015795](#)
[Fgf20|AMEX60DD201045469.1 at chr6q:1015199191-1015205690](#)
[Fgf14|AMEX60DD201048162.2 at chr7p:772348256-772969427](#)
[Fgf9|AMEX60DD201049338.1 at chr7q:676453091-676550895](#)



[Egf9|AMEX60DD301049338.4 at chr7q:676453462-676743481](#)

[Egf8|AMEX60DD301052891.1 at chr8q:640750081-640767989](#)

[Egf8|AMEX60DD301052891.2 at chr8q:640750093-640767989](#)

[11] 栄養・成長関連

【改訂版】メキシコサンショウウオ等の栄養と成長に関する最新報告

杉山 遥 (筆頭著者, 最終著者; 責任著者)

2023 年 4 月 19 日 https://researchmap.jp/HAL_lab_Axolotl/published_papers/41331050

【研究報告】マルチビタミン投与効果 (アホロートル、メダカ、コオロギ、ショウジョウバエ)

杉山 遥 (筆頭著者, 最終著者; 責任著者), 横江 諄衡, 阿保郎 太郎

2024 年 3 月 30 日 https://researchmap.jp/HAL_lab_Axolotl/published_papers/45945173

eIF2

<https://first.lifesciencedb.jp/archives/10059>

[Gut microbiota mediate the FGF21 adaptive stress response to chronic dietary protein-restriction in mice | Nature Communications](#)

[EIF2B1 Gene - GeneCards | EI2BA Protein | EI2BA Antibody](#)

[Neuronal Regulation of eIF2 \$\alpha\$ Function in Health and Neurological Disorders: Trends in Molecular Medicine](#)

[IJMS | Free Full-Text | Translation Regulation by eIF2 \$\alpha\$ Phosphorylation and mTORC1 Signaling Pathways in Non-Communicable Diseases \(NCDs\) \(mdpi.com\)](#)

https://www.jstage.jst.go.jp/article/juoeh/34/4/34_331/_pdf/-char/ja

<https://www.researchgate.net/publication/260380565> Forced swim test induces divergent global transcriptomic alterations in the hippocampus of high versus low novelty-seeker rats

[ストレスでタンパク質合成が止まる仕組み | 理化学研究所 \(riken.jp\)](#)

<https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12985-020-01362-6>

[Mutational analysis of the alpha subunit of eIF2B provides insights into the role of eIF2B bodies in translational control and VWM disease - Journal of Biological Chemistry \(jbc.org\)](#)

[IJMS | Free Full-Text | Translation Regulation by eIF2 \$\alpha\$ Phosphorylation and mTORC1 Signaling Pathways in Non-Communicable Diseases \(NCDs\) \(mdpi.com\)](#)

Axolotl eIF2

[Eif2a \[nr\]|AMEX60DD201001925.1 at chr10p:934230050-934835369](#)

[Eif2a|AMEX60DD301001925.2 at chr10p:934230051-934889192](#)

[Eif2a \[nr\]|AMEX60DD301001925.3 at chr10p:934230051-934835369](#)

[Eif2a|AMEX60DD301001925.4 at chr10p:934230053-934835369](#)

[Eif2a|AMEX60DD102001925.5 at chr10p:934230057-934835202](#)

[Eif2a|AMEX60DD301001925.6 at chr10p:934230111-934835202](#)

[Eif2b1 \(\$\alpha\$ \)|AMEX60DD201000570.1 at chr10p:186586891-186761009](#)

[Eif2b1|AMEX60DD201000570.2 at chr10p:186586899-186761009](#)

[Eif2b1|AMEX60DD201000570.3 at chr10p:186587437-186761009](#)

[Eif2b2 \(\$\beta\$ \) \[nr\]|AMEX60DD301026786.1 at chr3p:148052760-148053071](#)

[Eif2b2 \[nr\]|AMEX60DDU001005140.1 at C0030729:35152-39698](#)

[Eif2b2 \[nr\]|AMEX60DDU001005764.1 at C0033858:21946-22231](#)

[Eif2b2 \[nr\]|AMEX60DDU001010473.1 at C0089555:128365-128718](#)



[Eif2b2 \[nr\]|AMEX60DDU001024419.1 at C0152974:5663-6634](#)
[Eif2b2 \[nr\]|AMEX60DDU001039207.1 at C0206384:85369-100724](#)
[Eif2b2 \[nr\]|AMEX60DDU001041880.1 at C0216140:2098-3659](#)
[Eif2b2 \[nr\]|AMEX60DD201011144.2 at chr14p:48448953-48527417](#)
[Eif2b2 \[nr\]|AMEX60DD201011858.1 at chr14q:251811440-251812211](#)
[Eif2b2|AMEX60DD201011144.1 at chr14p:48440462-48527417](#)
[Eif2b3 \(r\)|AMEX60DD201019884.1 at chr1q:1394579531-1395521143](#)
[Eif2b3|AMEX60DD102019884.2 at chr1q:1394579558-1395838620](#)
[Eif2b3|AMEX60DD201019884.3 at chr1q:1394579569-1395521143](#)
[Eif2b3|AMEX60DD301019884.4 at chr1q:1395463551-1395521143](#)
[Eif2b4 \(δ\) \[nr\]|AMEX60DD301032562.1 at chr4p:73510604-73760449](#)
[Eif2b4|AMEX60DD101032562.2 at chr4p:73510934-73760449](#)
[Eif2b4|AMEX60DD102032562.3 at chr4p:73510942-73760449](#)
[Eif2b4|AMEX60DD102032562.4 at chr4p:73510960-73760449](#)
[Eif2b5 \(ε\) |AMEX60DD201001487.1 at chr10p:662291413-663219573](#)
[Eif2b5|AMEX60DD201001487.2 at chr10p:662291413-662398737](#)
[Eif2b5|AMEX60DD201001487.3 at chr10p:662291413-663219573](#)
[Eif2b5 \[hs\]|AMEX60DD301001487.4 at chr10p:662291436-662523737](#)
[Eif2b5|AMEX60DD301001487.6 at chr10p:662546240-663063886](#)
[Eif2d|AMEX60DD201009005.2 at chr13p:198605526-198766910](#)
[Eif2d|AMEX60DD201009005.1 at chr13p:198605469-198766910](#)

Axolotl eIF2a kinase

[Eif2ak1|AMEX60DD301025859.1 at chr2q:1241569956-1243256019](#)
[Eif2ak1|AMEX60DD301025859.2 at chr2q:1241722918-1243256019](#)
[Eif2ak1|AMEX60DD301025859.3 at chr2q:1241723221-1243256019](#)
[Eif2ak2 \[nr\]|AMEX60DD201034213.1 at chr4p:992720288-993919695](#)
[Eif2ak2 \[nr\]|AMEX60DD301034213.2 at chr4p:992728746-993919695](#)
[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.1 at chr6q:1441835893-1442266647](#)
[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.2 at chr6q:1441835893-1442266647](#)
[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.3 at chr6q:1441835893-1442234558](#)
[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.4 at chr6q:1441835896-1442266647](#)
[Eif2ak3|AMEX60DD201046142.5 at chr6q:1441835897-1442025215](#)
[Eif2ak3|AMEX60DD201046142.6 at chr6q:1441835916-1442025215](#)
[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.7 at chr6q:1441835953-1442242834](#)
[Eif2ak3|AMEX60DD201046142.8 at chr6q:1442062564-1442266647](#)
[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.9 at chr6q:1442062628-1442266543](#)
[Eif2ak4|AMEX60DD201030020.1 at chr3q:611862087-611871385](#)

IRE1

[ERN1 Gene - GeneCards](#) | [ERN1 Protein](#) | [ERN1 Antibody](#)

Axolotl IRE1 (ERN1)

[Ern1|AMEX60DD301031086.2 at chr3q:1128787547-1129537044](#)

[Ern1|AMEX60DD201031086.1 at chr3q:1128787500-1129537044](#)

EIF2AK3 (PERK)

[EIF2AK3 Gene - GeneCards](#) | [E2AK3 Protein](#) | [E2AK3 Antibody](#)

Axolotl EIF2AK3

[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.4 at chr6q:1441835896-1442266647](#)

[Eif2ak3|AMEX60DD201046142.5 at chr6q:1441835897-1442025215](#)

[Eif2ak3|AMEX60DD201046142.6 at chr6q:1441835916-1442025215](#)

[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.7 at chr6q:1441835953-1442242834](#)

[Eif2ak3|AMEX60DD201046142.8 at chr6q:1442062564-1442266647](#)

[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.9 at chr6q:1442062628-1442266543](#)

[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.1 at chr6q:1441835893-1442266647](#)

[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.2 at chr6q:1441835893-1442266647](#)

[Eif2ak3|AMEX60DD301046142.3 at chr6q:1441835893-1442234558](#)

ATF4

[ATF4 Gene - GeneCards](#) | [ATF4 Protein](#) | [ATF4 Antibody](#)

[Sinuariolide Induced Hepatocellular Carcinoma Apoptosis through Activation of Mitochondrial-Related Apoptotic and PERK/eIF2 alpha/ATF4/CHOP Pathway \(researchgate.net\)](#)

Axolotl ATF4

[NT/BL EST library \(CO782513.1\)](#)

ATF6

[ATF6 Gene - GeneCards](#) | [ATF6A Protein](#) | [ATF6A Antibody](#)

Axolotl ATF6

[Atf6|AMEX60DD301018411.2 at chr1q:662422342-663268463](#)

[Atf6|AMEX60DD301018411.1 at chr1q:662417186-663362396](#)

[Atf6|AMEX60DD301018411.3 at chr1q:662434922-663362396](#)

mTOR complex

[Mammalian Target of Rapamycin \(mTOR\): Conducting the Cellular Signaling Symphony* - Journal of Biological Chemistry \(jbc.org\)](#)

Axolotl mTOR, RAPTOR

[Cib84_004910 \[nr\]|Tor1b \[hs\]|AMEX60DDU001033453.1 at C0185118:22143-42267](#)

[Rptor_0 \[nr\]|AMEX60DD301009030.1 at chr13p:203461416-203462817](#)

[Tor3a|AMEX60DD201020084.1 at chr1q:1456180681-1456267513](#)

[Loc104572717 \[nr\]|Deptor \[hs\]|AMEX60DD301026981.1 at chr3p:220631117-220735181](#)

[Loc101938612 \[nr\]|Deptor \[hs\]|AMEX60DD301026984.1 at chr3p:221027078-221083994](#)

[Loc101938612 \[nr\]|Deptor \[hs\]|AMEX60DD201026984.2 at chr3p:221027078-221180719](#)

[Loc101938612 \[nr\]|Deptor \[hs\]|AMEX60DD301026984.3 at chr3p:221027588-221083994](#)

[Deptor|AMEX60DD301040399.3 at chr5q:992267826-992941933](#)



[Rictor|AMEX60DD301041942.1 at chr6p:344056915-344891941](#)
[Loc115082653 \[nr\]|Rictor \[hs\]|AMEX60DD201041943.1 at chr6p:345016040-345050255](#)
[Rictor|AMEX60DD201041944.1 at chr6p:345100806-345728253](#)
[Tor2a|AMEX60DD201050258.4 at chr8p:8920984-9098301](#)
[Cib84 004910 \[nr\]|Tor1b \[hs\]|AMEX60DD201050346.1 at chr8p:33254709-33303043](#)
[Cib84 004910 \[nr\]|Tor1b \[hs\]|AMEX60DD201050346.2 at chr8p:33254709-33301907](#)
[Mtor|AMEX60DD301051133.4 at chr8p:393496395-394005754](#)
[Lamtor4|AMEX60DD201013100.4 at chr1p:177552791-177585452](#)
[Lamtor4 \[nr\]|AMEX60DD301013100.6 at chr1p:177552793-177585452](#)
[Lamtor4|AMEX60DD102013100.7 at chr1p:177552795-177771192](#)
[Lamtor2 \[nr\]|AMEX60DD201016810.1 at chr1p:1385771268-1385902580](#)
[Lamtor2 \[nr\]|AMEX60DD201016810.2 at chr1p:1385771275-1385902580](#)
[Lamtor2 \[nr\]|AMEX60DD103016810.4 at chr1p:1385771297-1386008536](#)
[Lamtor2 \[nr\]|AMEX60DD201016810.5 at chr1p:1385771301-1385902580](#)
[Rptor|AMEX60DD301031343.3 at chr3q:1258918721-1259205857](#)
[Loc104476078 \[nr\]|Deptor \[hs\]|AMEX60DD301040399.4 at chr5q:993044931-993093708](#)
[Rictor|AMEX60DD201041942.2 at chr6p:344056921-344911239](#)
[Lamtor3|AMEX60DD102044277.4 at chr6q:242202793-242544816](#)
[Lamtor3|AMEX60DD102044277.7 at chr6q:242202852-242544816](#)
[Tor2a|AMEX60DD201050258.3 at chr8p:8920984-9098301](#)
[Tor2a|AMEX60DD201050258.5 at chr8p:8921001-9098301](#)
[Tor2a|AMEX60DD201050258.6 at chr8p:8921001-9098301](#)
[Tor2a|AMEX60DD301050258.7 at chr8p:8921008-9098301](#)
[Tor2a|AMEX60DD301050258.8 at chr8p:8921221-9098301](#)
[Tor2a|AMEX60DD301050258.9 at chr8p:8947573-9098301](#)
[Loc115096938 \[nr\]|Tor1b \[hs\]|AMEX60DD301050349.2 at chr8p:33848307-33872694](#)
[Mtor|AMEX60DD301051133.1 at chr8p:391299561-394005754](#)
[Tor4a|AMEX60DDU001015497.1 at C0121692:1350-6494](#)
[Castor1 \[nr\]|AMEX60DD301000952.1 at chr10p:395078417-395496156](#)
[Lamtor5 \[nr\]|AMEX60DD201009249.1 at chr13p:239750511-239773915](#)
[Lamtor4 \[nr\]|AMEX60DD301013100.1 at chr1p:177552715-177585452](#)
[Lamtor4|AMEX60DD201013100.2 at chr1p:177552754-177585452](#)
[Lamtor4 \[nr\]|AMEX60DD201013100.3 at chr1p:177552767-177585452](#)
[Lamtor4 \[nr\]|AMEX60DD201013100.5 at chr1p:177552791-177902449](#)
[Lamtor2 \[nr\]|AMEX60DD301016810.3 at chr1p:1385771295-1385902580](#)
[Rptor|AMEX60DD301031343.1 at chr3q:1258784788-1260763853](#)
[Loc115473544 \[nr\]|Rptor \[hs\]|AMEX60DD301031343.2 at chr3q:1258784819-1258878415](#)
[Otor|AMEX60DD301035833.1 at chr4q:719531068-719653748](#)
[Deptor|AMEX60DD201040399.1 at chr5q:992156296-993093708](#)
[Deptor|AMEX60DD301040399.2 at chr5q:992156536-993093708](#)
[Lamtor3|AMEX60DD201044277.1 at chr6q:242202488-242544816](#)
[Lamtor3|AMEX60DD301044277.2 at chr6q:242202500-242544816](#)

[Lamtor3|AMEX60DD201044277.3 at chr6q:242202523-242544816](#)
[Lamtor3|AMEX60DD102044277.5 at chr6q:242202794-242544816](#)
[Lamtor3|AMEX60DD102044277.6 at chr6q:242202794-242544816](#)
[Lamtor1|AMEX60DD201049868.1 at chr7q:980669301-981179495](#)
[Tor2a|AMEX60DD301050258.1 at chr8p:8920948-9098301](#)
[Tor2a|AMEX60DD301050258.2 at chr8p:8920972-9098301](#)
[Loc115097264 \[nr\]|Tor1b \[hs\]|AMEX60DD301050348.1 at chr8p:33734671-33797597](#)
[Loc115097264 \[nr\]|Tor1b \[hs\]|AMEX60DD201050348.2 at chr8p:33734703-33797597](#)
[Loc115097264 \[nr\]|Tor1b \[hs\]|AMEX60DD102050348.3 at chr8p:33736224-33797597](#)
[Loc115096938 \[nr\]|Tor1b \[hs\]|AMEX60DD301050349.1 at chr8p:33848221-33872694](#)
[Tor4a|AMEX60DD201051015.1 at chr8p:347262189-347543410](#)
[Tor4a|AMEX60DD103051015.2 at chr8p:347262413-347356963](#)
[Tor4a|AMEX60DD201051015.3 at chr8p:347262419-347474915](#)
[Mtor|AMEX60DD301051133.2 at chr8p:391299576-394005754](#)
[Mtor|AMEX60DD301051133.3 at chr8p:391299633-394005754](#)
[Castor2|AMEX60DD201054196.1 at chr9p:299427103-299930488](#)
[Castor2|AMEX60DD301054196.2 at chr9p:299427201-299903567](#)

RPS6KB1 (S6K1)

[RPS6KB1 Gene - GeneCards](#) | [KS6B1 Protein](#) | [KS6B1 Antibody](#)

[アミノ酸飢餓応答因子 GCN1 による細胞増殖制御機構の発見（医学研究科） - 弘前大学](#)

Axolotl S6K1

[Rps6kb1|AMEX60DD201054651.1 at chr9q:33570944-34269338](#)
[Rps6kb1|AMEX60DD103054651.2 at chr9q:33577372-34269338](#)

奥付

ウーパールーパーだより vol 6.0

発行日・・・ 2024/6/27

編集・著者 杉山 遥 (PN; Ph.D) ほか

発行元 ウーパールーパー研究室_はるらぼ, HAL_Lab_Axolotl

問い合わせ先 sugiyama.haruka.axolotl@gmail.com または X (Twitter) の DM へ

Twitter URL https://twitter.com/lab_new2 (@lab_new2)



注意！健康は一日にしてならず。

by 杉山 遥



ウーパールーパー研究室・はるらぼ

sugiyama.haruka.axoltl@gmail.com

since 2020～ (@lab_new2)

Twitter(X): https://twitter.com/lab_new2

