

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05041

研究課題名(和文) 筋組織における間葉系前駆細胞のニッチ形成因子としての役割の解明

研究課題名(英文) Mesenchymal progenitor cells as a niche factor of muscle tissues.

研究代表者

山内 啓太郎 (Yamanouchi, Keitaro)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・准教授

研究者番号：70272440

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：ある種の病態では骨格筋や心筋に線維化や脂肪化が生じることで筋の機能が大きく損なわれる。この線維化や脂肪化は間葉系前駆細胞を共通の起源にもつ線維芽細胞や脂肪細胞の増加によるものである。本研究では間葉系前駆細胞ならびにそれを共通の起源にもつ線維芽細胞や脂肪細胞を筋細胞周囲の環境形成因子と位置づけ、その分化制御に関わるCSPG4分子の機能を明らかにするとともに、老化間葉系前駆細胞が筋分化を抑制することや間葉系前駆細胞の分化が可逆的であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、間葉系前駆細胞の分化が可逆的であることや、老化した間葉系前駆細胞が周囲の筋の正常な発達を抑制することを見出した。さらに、間葉系前駆細胞の分化制御にCSPG4分子が関わることを発見した。これらの知見はいずれも、間葉系前駆細胞を標的とすることで筋ジストロフィーなどの重篤な筋疾患の新たな解決法の開発に繋がる可能性を示すものである。

研究成果の概要(英文)：Mesenchymal progenitor cells are common origin of fibroblasts and adipocytes whose excessive increase impairs muscle function. In the present research project, we demonstrated that fibroblastic differentiation of mesenchymal progenitors is reversible. Furthermore, we found that senescent mesenchymal progenitors strongly suppress myogenesis. Finally, we generated CSPG4 deficient rats and their phenotype was examined.

研究分野：筋再生学

キーワード：間葉系前駆細胞 筋分化 脂肪細胞 線維芽細胞 筋衛星細胞 骨格筋 筋ジストロフィー ラット

1. 研究開始当初の背景

骨格筋に存在する間葉系前駆細胞とその特異的表面抗原 CSPG4 の同定

筋ジストロフィーなどヒトの筋疾患や加齢性骨格筋減弱症（サルコペニア）では骨格筋に脂肪細胞の出現（脂肪化）や線維芽細胞の増加による線維化が生じる。これらはいずれも運動器としての骨格筋機能に重大な影響を与えるため、その成立機序を明らかにすることは疾患を克服する上で重要である。我々はこれまでにラットを用いて、骨格筋に出現する脂肪細胞の起源となる間葉系前駆細胞クローン2G11細胞を樹立した(Murakami et al., 2011)。興味深いことに2G11細胞は塩基性線維芽細胞成長因子(bFGF)への暴露により脂肪分化能を獲得する一方(Nakano et al., 2015)、形質転換成長因子- β (TGF- β)の作用を受けると線維芽細胞へと分化する(竹内ら、未発表)。従って、骨格筋にみられる脂肪化や線維化はいずれも間葉系前駆細胞が共通の起源であると考えられ、その分化制御機構を解明する上で2G11細胞は極めて有用である。

さらに我々は、2G11細胞と同様の性質をもつ間葉系前駆細胞を特異的に認識する単クローン抗体5C12の取得に成功し(竹内ら、第157回日本獣医学会(2014))、それが認識する表面抗原分子がコンドロイチン硫酸プロテオグリカン4(CSPG4)であることを明らかにした(竹内ら、第119回日本畜産学会(2015))。CSPG4は主として中枢神経系における前駆細胞群で発現が報告されており、成長因子や細胞外基質タンパク質への結合などを通じて多様な細胞機能を調節することから、本分子が骨格筋間葉系前駆細胞を起源とする脂肪化や線維化においても調節因子として機能している可能性が考えられる。

ニッチ形成因子としての間葉系前駆細胞と筋細胞との間に存在する相互分化制御機構

骨格筋の再生や発達には筋衛星細胞とよばれる筋前駆細胞が中心的な役割を担う。筋衛星細胞は刺激を受けることにより活性化して筋芽細胞となり、筋芽細胞は互いに融合して筋管細胞を形成する。この一連の過程を筋分化とよぶ。筋分化により形成した筋管細胞はその後、筋線維へと成熟する。我々は、間葉系前駆細胞が筋分化を促進すること、さらに間葉系前駆細胞がひとたび脂肪細胞へと分化した際には、逆に筋分化を阻害することを見いだした(Tekegahara et al., 2014)。また、筋損傷時には筋再生の開始に先立ってCSPG4陽性の間葉系前駆細胞が一過的に増加することを明らかにした(竹内ら、第157回日本獣医学会(2014)・竹内ら、第119回日本畜産学会(2015))。これらの知見は、骨格筋における筋分化が周囲に存在する間葉系前駆細胞の影響下にあること、すなわち間葉系前駆細胞は筋分化制御における重要なニッチ(環境)形成因子であり、それに由来する脂肪化や線維化は筋分化に大きな影響をもつことを示唆する。

一方、筋芽細胞の存在は、間葉系前駆細胞の脂肪分化を著しく阻害することから(山内ら、第157回日本獣医学会(2014))、骨格筋内においては、間葉系前駆細胞と筋細胞との間に相互分化制御機構があることがうかがえる。また、我々のこれまでの研究により、この相互分化制御機構を仲介する因子が液性因子であることもすでに判明している。

筋ジストロフィーモデルラットの作出と系統化

我々はCRISPR法を用いて、ヒト筋ジストロフィーの原因遺伝子であるジストロフィンに変異を導入したラットを作出した(Nakamura et al., 2014)。現在までにout-of-frame変異によりジストロフィンタンパク質を完全欠損した系統(DMDラット・OF系統)とin-frame変異により不完全なジストロフィンタンパク質を発現する系統(BMDラット・IF系統)の2系統が確立されている。OF系統は月齢とともに筋線維の壊死と筋力低下が進行し、末期には線維化・脂肪化を呈するなど、ヒトでみられる重篤なデュシェンヌ型筋ジストロフィー(DMD)の病態を忠実に反映する(杉原ら、第1回日本筋学会(2015))。一方、IF系統は不完全ながらもジストロフィンタンパク質が存在し、筋線維の壊死や線維化の進行は比較的緩慢で、ヒトでみられるベッカー型筋ジストロフィー(BMD)の病態を良く反映している(寺本ら、第1回日本筋学会(2015)・寺本ら、第158回日本獣医学会(2015))。

2. 研究の目的

以上を背景とし、本研究では、骨格筋に存在する間葉系前駆細胞ならびにそれに由来する脂肪細胞（脂肪化）や線維芽細胞（線維化）を筋細胞のニッチ形成因子として位置づけ、それ自身の分化制御機構と、それらが筋分化や筋機能に与える影響を明らかにする。特に、我々が見いだした CSPG4 分子に着目し、それが間葉系前駆細胞のニッチ形成因子としての振る舞いにどのように関与するかについて焦点を絞り研究を遂行する。

3. 研究の方法

A. 老化間葉系前駆細胞による筋分化抑制作用

2G11 細胞を 0.6 mM の H₂O₂ を含む通常培地（10% FBS/ DMEM）で 2 時間処理したのちに通常培地に切り替え 4 日間培養した。トリプシンを用いて継代し、さらに同様の処置を行った。細胞老化が誘導されたことは SA β-Gal 染色により確認した。得られた老化 2G11 細胞の脂肪分化能は、インスリン、デキサメタゾン、IBMX および troglitazone を含む培地で培養し、PPAR_γ と perilipin の免疫染色により評価した。線維芽細胞分化能は、10 ng/mL の TGF-β 存在下で 3 日間培養し、*Ctgf*、*Colla1*、*Acta2* の遺伝子発現（qPCR）、αSMA のウェスタンブロットおよび免疫染色により評価した。筋衛星細胞の分化能に対する影響をみる際は、Transwell の下層に老化 2G11 細胞を、上層に野生型ラット骨格筋から採取した筋衛星細胞を播種し、3 日間共培養した。筋分化能は MyoD、Myogenin、MHC の免疫染色および *Myomaker* の遺伝子発現により評価した。いずれの実験も対照群として未処置の 2G11 細胞を用いた。

B. 間葉系前駆細胞からの線維芽細胞分化の可逆性

2G11 細胞を 10 ng/mL の TGF-β 存在下で 3 日間培養し、線維芽細胞への分化を誘導した。線維芽細胞への分化は、αSMA のウェスタンブロットにより確認した。得られた線維芽細胞を様々な密度にて継代し、bFGF（10 ng/mL）存在下もしくは非存在下でさらに 3 日間培養した。これらの細胞を脂肪分化誘導培地で 4 日間培養したのちに PPAR_γ と perilipin の免疫染色により脂肪分化能を評価した。

C. CSPG4 欠損による間葉系前駆細胞の分化能変化

ラット CSPG4 遺伝子のエクソン 1 を標的とした gRNA を設計し、CRISPR/Cas 法により 2G11 細胞に変異を導入した。導入後、限界希釈法により細胞をクローニングし、抗 CSPG4 抗体（5C12）による免疫染色で陰性を示したクローンについてゲノムシーケンシングし、CSPG4 への out-of-frame 変異が導入されていることを確認した。得られた CSPG4 欠損細胞クローンについて、bFGF 依存性の脂肪分化能及び TGF-β 処理による線維芽細胞への分化能について評価した。

D. CSPG4 欠損ラットの作出と DMD ラットにおける CSPG4 欠損の影響

ラット CSPG4 遺伝子のエクソン 1 を標的とした gRNA を設計し、CRISPR/Cas 法により CSPG4 欠損ラットを作出した。最終的に out-of-frame 変異を有する 3 系統のラット（+2bp、-7bp (A)、-7bp (B)）が得られた。このうち-7bp (B) 系統につき 2 ヶ月齢及び 5 ヶ月齢の時点で表現型解析を行った。さらに、CSPG4 欠損ラット（-7bp (B) 系統）と DMD ラットを掛け合わせることで、CSPG4 欠損 DMD ラットを作出し、表現型解析を行った。

4. 研究成果

A. 老化間葉系前駆細胞による筋分化抑制作用

我々が系統化した DMD ラット骨格筋では細胞老化が生じていることを見出した(杉原ら、第1回日本筋学会 (2015)・2015-2016・挑戦的萌芽研究・細胞老化阻止による筋ジストロフィーモデルラット病態改善の試み)。老化細胞種を同定したところ、CSPG4 陽性の間葉系前駆細胞であることが明らかとなった。そこで過酸化水素処理により 2G11 細胞に細胞老化を誘導し、その脂肪細胞、線維芽細胞への分化能を調べた。その結果、両分化能ともに老化により著しく低下することが明らかとなった (図1)。

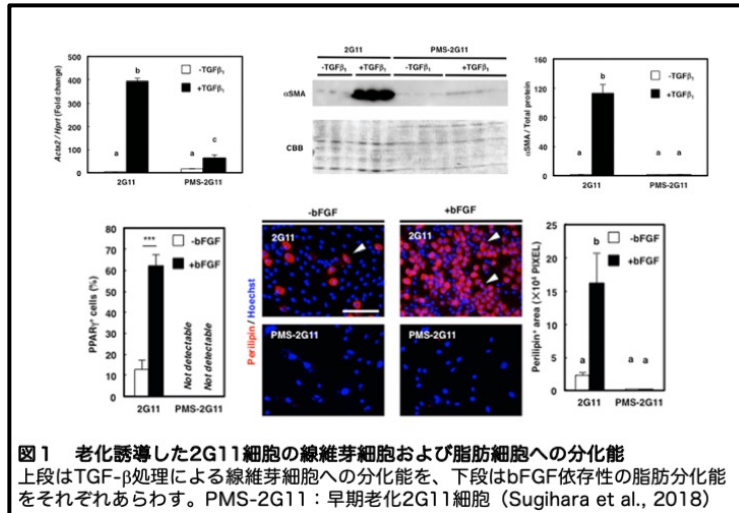


図1 老化誘導した2G11細胞の線維芽細胞および脂肪細胞への分化能
 上段はTGF-β処理による線維芽細胞への分化能を、下段はbFGF依存性の脂肪分化能をそれぞれあらわす。PMS-2G11：早期老化2G11細胞 (Sugihara et al., 2018)

次に、老化 2G11 細胞と筋衛星細胞とを共培養したところ、老化 2G11 細胞の存在下では筋衛星細胞の筋分化が著しく阻害されることが判明した (図2)。また、この作用は Transwell を用いて両細胞の接触がない条件でもみられることから、老化間葉系前駆細胞に由来する液性因子によるものと考えられた。さらに、この共培養系において、MyoD や Myogenin の発現には違いがなく、Myomaker の発現が低下していた。このことから、老化間葉系前駆細胞は筋細胞同士の融合過程を阻害していることが示された。以上のことから、DMD では間葉系前駆細胞の老化が生じており、それが筋分化を阻害することで病態の悪化に関わっている可能性が示された。

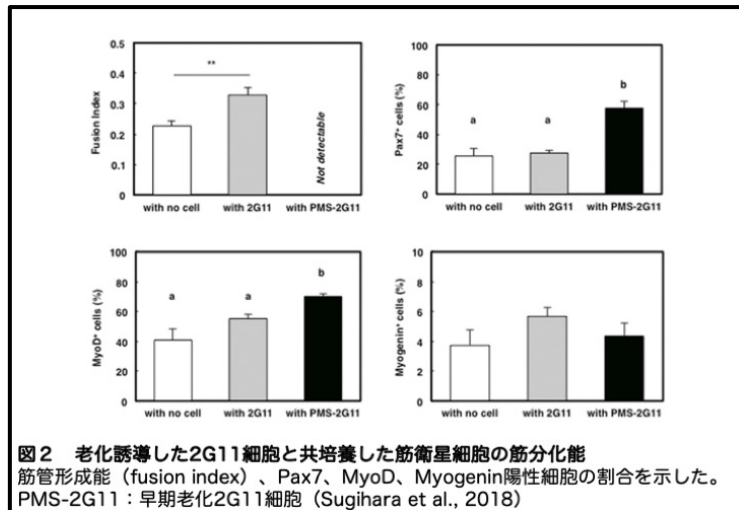


図2 老化誘導した2G11細胞と共培養した筋衛星細胞の筋分化能
 筋管形成能 (fusion index)、Pax7、MyoD、Myogenin陽性細胞の割合を示した。
 PMS-2G11：早期老化2G11細胞 (Sugihara et al., 2018)

B. 間葉系前駆細胞からの線維芽細胞分化の可逆性

DMD ラットでは病態の進行とともに線維化が最初におこり、末期になると脂肪化がみられる。このことから間葉系前駆細胞に由来する線維芽細胞の一部が脂肪細胞へと分化する可能性について検討した。2G11 細胞を TGF-βにより線維芽細胞へと分化誘導した。この細胞の培養密度を低下させ、さらに bFGF 存在下で培養したところ、未分化な 2G11 細胞と同様の紡錘形の形態へと変化した。そこでこの細胞に脂肪分化誘導を行っ

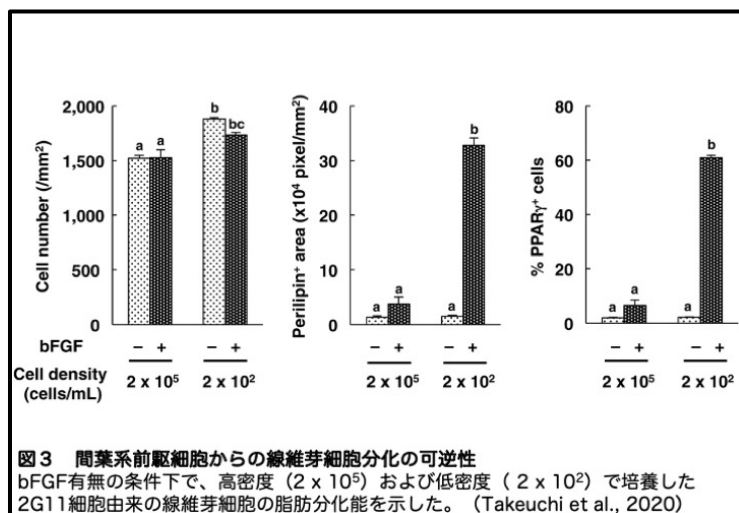


図3 間葉系前駆細胞からの線維芽細胞分化の可逆性
 bFGF有無の条件下で、高密度 (2 x 10⁵) および低密度 (2 x 10²) で培養した 2G11細胞由来の線維芽細胞の脂肪分化能を示した。(Takeuchi et al., 2020)

たところ、2G11 細胞と同様の脂肪分化能を示した (図3)。以上のことから、間葉系前駆細胞から線維芽細胞への分化は可逆的であり、生体内でも、特定の細胞外環境が整うことで再度未分化な状態へと変化しうる可能性が示された。

C. CSPG4 欠損による間葉系前駆細胞の分化能変化

CRISPR/Cas 法を用いて 2G11 細胞の CSPG4 遺伝子に変異を導入した。その結果、エクソン 1 内に out-of-frame 変異をもつ 2 つのクローン (B2G9、4bp 欠損; C1B3、1 bp 挿入) が得られた。そこで両クローンの脂肪分化能と線維芽細胞分化能を調べた。bFGF 依存性の脂肪分化能は両クローンとともに低下する一方、TGF- β 依存性の線維芽細胞分化能は両クローンで亢進していた (図4)。このことから CSPG4 は間葉系前駆細胞の分化能制御に関与する可能性が示された。

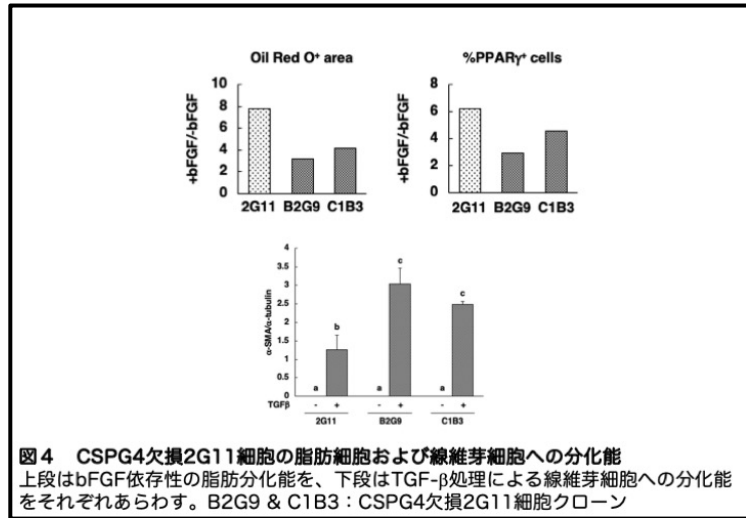


図4 CSPG4欠損2G11細胞の脂肪細胞および線維芽細胞への分化能
上段はbFGF依存性の脂肪分化能を、下段はTGF- β 処理による線維芽細胞への分化能をそれぞれあらわす。B2G9 & C1B3: CSPG4欠損2G11細胞クローン

D. CSPG4 欠損ラットの作出と DMD ラットにおける CSPG4 欠損の影響

CRISPR/Cas 法を用いて CSPG4 欠損ラットの作出を行い、CSPG4 遺伝子のエクソン 1 内に out-of-frame 変異を有する 3 系統のラット (+2bp、-7bp (A)、-7 bp (B)) が得られた。このうち-7bp (B)系統につき表現型解析を行った。その結果、2ヶ月齢では野生型ラットと比べて体重や筋重量 (前脛骨筋、ヒラメ筋) に違いはみられないものの、5ヶ月齢になると CSPG4 欠損ラットでは有意に低い値を示した (図5)。

次に、CSPG4 欠損ラットと DMD ラットを掛け合わせることで、CSPG4 欠損 DMD ラットを作出した。DMD-CSPG4 ラットでは DMD ラットに比べ、ヒラメ筋での脂肪化の軽減や線維化の亢進が観察された。一方、前脛骨筋では脂肪化や線維化に CSPG4 欠損の影響はみられなかった。

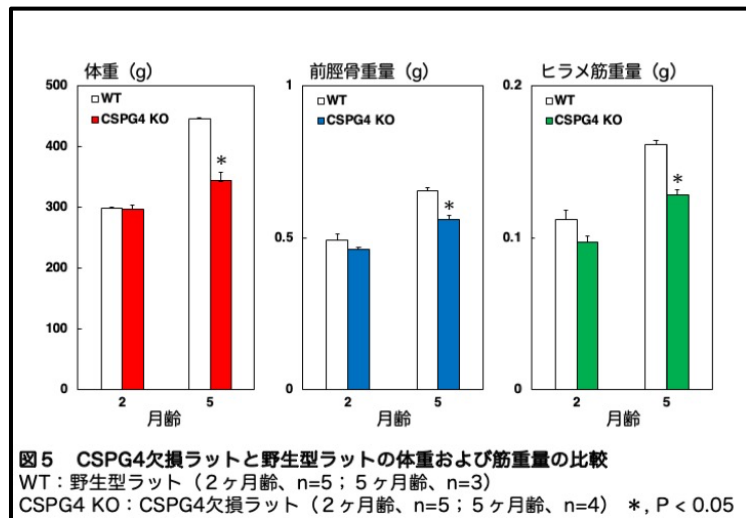


図5 CSPG4欠損ラットと野生型ラットの体重および筋重量の比較
WT: 野生型ラット (2ヶ月齢、n=5; 5ヶ月齢、n=3)
CSPG4 KO: CSPG4欠損ラット (2ヶ月齢、n=5; 5ヶ月齢、n=4) *, P < 0.05

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Omi S, Yamanouci K, Nakamura K, Matsuwaki T, Nishihara M.	4. 巻 81
2. 論文標題 Reduced fibrillar collagen accumulation in skeletal muscle of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)-null mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci	6. 最初と最後の頁 1649-1654
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1292/jvms.19-0485	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Takeuchi S, Yamanouchi K, Sugihara H, Matsuwaki T, Nishihara M.	4. 巻 91
2. 論文標題 Differentiation of skeletal muscle mesenchymal progenitor cells to myofibroblasts is reversible.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anim Sci J	6. 最初と最後の頁 e13368
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/asj.13368	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Sugihara H, Miyaji K, Yamanouchi K, Matsuwaki T, Nishihara M.	4. 巻 80
2. 論文標題 Progranulin deficiency leads to prolonged persistence of macrophages, accompanied with myofiber hypertrophy in regenerating muscle.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Vet Med Sci	6. 最初と最後の頁 346-353
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1292/jvms.17-0638.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 竹内志帆、杉原英俊、寺本奈保美、山内啓太郎	4. 巻 71
2. 論文標題 筋ジストロフィーモデルラットの作製とラット間葉系前駆細胞クローンの樹立	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 LABIO 21	6. 最初と最後の頁 7-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugihara H, Teramoto N, Yamanouchi K, Matsuwaki T, Nishihara M.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Oxidative stress-mediated senescence in mesenchymal progenitor cells causes the loss of their fibro/adipogenic potential and abrogates myoblast fusion.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101425.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi S, Nakano S, Nakamura K, Ozoe A, Chien P, Yoshihara H, Hakuno F, Matsuwaki T, Saeki Y, Takahashi S, Yamanouchi K, Nishihara M.	4. 巻 347
2. 論文標題 Roles of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in fibrogenic/adipogenic differentiation in skeletal muscle tissues.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Exp Cell Res	6. 最初と最後の頁 367-377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2016.08.023.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計27件(うち招待講演 9件/うち国際学会 8件)

1. 発表者名 杉原英俊、宮地慧、松脇貴志、山内啓太郎、西原真杉
2. 発表標題 骨格筋の再生過程におけるプログラニュリンの役割
3. 学会等名 第3回 プログラニュリン研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sugihara H, Teramoto N, Yamanouchi K, Matsuwaki T, Nishihara M
2. 発表標題 Potential role of senescent mesenchymal progenitor cells in the progression of sarcopenia.
3. 学会等名 FASEB summer research conference "Skeletal Muscle Satellite Cells and Regeneration" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi S, Yamanouchi K, Matsuwaki T, Nishihara M
2. 発表標題 Fibroblastic differentiation of mesenchymal progenitor cells may be reversible.
3. 学会等名 FASEB summer research conference "Skeletal Muscle Satellite Cells and Regeneration" (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉原英俊、山内啓太郎、寺本奈保美、中村克行、志賀崇徳、松脇貴志、西原真杉
2. 発表標題 ジストロフィン遺伝子変異ラットの筋力低下及び病態悪化に細胞老化が関与する可能性
3. 学会等名 第4回 日本筋学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺本奈保美、中村克行、杉原英俊、志賀崇徳、松脇貴志、山内啓太郎、西原真杉
2. 発表標題 ベッカー型筋ジストロフィーモデルラット骨格筋における新規ジストロフィンアイソフォームの発現
3. 学会等名 第4回 日本筋学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山内啓太郎
2. 発表標題 デュシェンヌ型筋ジストロフィーモデルラットの作製とその医療への応用
3. 学会等名 第10回ハッピースマイルクラブ(筋ジス親の会) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 寺本奈保美、杉原英俊、志賀崇徳、松脇貴志、山内啓太郎、内田和幸、西原真杉
2. 発表標題 がん抑制遺伝子p16及びジストロフィン遺伝子二重欠損に起因する横紋筋肉腫発症モデルラットの作出
3. 学会等名 第161回 日本獣医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamanouchi K
2. 発表標題 Rat as a tool for skeletal muscle research.
3. 学会等名 Feed Research Institute of Chinese Academy of Agricultural Science International Seminar Series. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山内啓太郎
2. 発表標題 デュシェンヌ型筋ジストロフィーの病態進行と細胞老化
3. 学会等名 第18回 日本再生医療学会総会シンポジウム「骨格筋再生を制御する細胞間ネットワークの解明と筋疾患に対する細胞移植治療への応用」 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Teramoto N, Yamanouchi K, Sugihara H, Matsuwaki T, Nishihara M
2. 発表標題 Abnormal expression profile of dystrophin isoforms in skeletal muscle of rat model for Becker muscular dystrophy.
3. 学会等名 FASEB summer research conference "The Biology of Calpains in Health and Disease Conference" (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺本奈保美、山内啓太郎、杉原英俊、松脇貴志、西原真杉
2. 発表標題 ベッカー型筋ジストロフィーモデルラット骨格筋における新規ジストロフィンアイソフォームの発現
3. 学会等名 第162回 日本獣医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内志帆、松脇貴志、山内啓太郎、西原真杉
2. 発表標題 骨格筋間葉系前駆細胞に由来する線維芽細胞の脱分化について
3. 学会等名 第123回 日本畜産学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山内啓太郎
2. 発表標題 骨格筋前駆細胞群の分化制御機構と筋病態モデル動物の作出
3. 学会等名 第160回 日本獣医学会 生理学・生化学分科会シンポジウム「幹細胞：基礎研究の行方」（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺本奈保美、松脇貴志、山内啓太郎、西原真杉
2. 発表標題 ジストロフィン遺伝子にin-frame変異をもつラットの骨格筋における病態解析
3. 学会等名 2017年度 遺伝研研究会「マウスとラットで拓く新しい比較実験動物学」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉原英俊、寺本奈保美、中村克行、志賀崇徳、松脇貴志、山内啓太郎、西原真杉
2. 発表標題 ジストロフィン遺伝子変異ラットの骨格筋病態悪化に細胞老化が関与する可能性
3. 学会等名 2017年度 遺伝研研究会「マウスとラットで拓く新しい比較実験動物学」
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sugihara H, Teramoto N, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M
2. 発表標題 Acquisition of SASP in senescent mesenchymal progenitor cells abrogates fusogenic potential of skeletal muscle progenitor cells.
3. 学会等名 The 9th Joint Symposium of Veterinary research among Universities of Veterinary Medicine in East Asia (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山内啓太郎
2. 発表標題 骨格筋内脂肪蓄積機構の解明とその制御に向けたモデル動物の作出
3. 学会等名 第17回 日本再生医療学会総会シンポジウム「獣医師が行う再生医療研究 小・大動物臨床への応用から畜産・動物保護」 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹内志帆、山内啓太郎、松脇貴志、西原真杉
2. 発表標題 骨格筋間葉系前駆細胞に由来する線維芽細胞の脱分化は細胞密度に依存する
3. 学会等名 第17回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉原英俊、寺本奈保美、松脇貴志、山内啓太郎、西原真杉
2. 発表標題 老化間葉系前駆細胞は筋衛星細胞の分化能低下を引き起こす
3. 学会等名 第17回 日本再生医療学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeuchi S, Nakano SI, Nakamura K, Ozoe A, Chien P, Yoshihara H, Hakuno F, Matsuwaki T, Saeki Y, Takahashi SI, Yamanouchi K, Nishihara M
2. 発表標題 Identification of chondroitin sulfate proteoglycan 4 as a marker for mesenchymal progenitor cells and its possible involvement in adipogenic/fibrogenic differentiation.
3. 学会等名 FASEB summer research conference "Skeletal Muscle Satellite Cells and Regeneration" (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Teramoto N, Sugihara H, Nakamura K, Shiga T, Tanihata J, Matsuwaki T, Yamanouchi K, Nishihara M
2. 発表標題 Pathological evaluation of rats carrying CRISPR/Cas-9-mediated in-frame mutation in dystrophin gene.
3. 学会等名 FASEB summer research conference "Skeletal Muscle Satellite Cells and Regeneration" (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山内啓太郎
2. 発表標題 ラット間葉系前駆細胞クローンの樹立とその性質に関する解析
3. 学会等名 第2回日本筋学会 骨格筋ステムセルバイオロジー (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 竹内志帆、中野真一、中村克行、尾添淳文、Peggie Chien、吉原英人、伯野史彦、松脇貴志、佐伯泰、高橋伸一郎、山内啓太郎、西原真杉
2. 発表標題 骨格筋間葉系前駆細胞の分化制御に関わる細胞表面分子の探索とその機能解析
3. 学会等名 第2回日本筋学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 杉原英俊、寺本奈保美、中村克行、志賀崇徳、松脇貴志、山内啓太郎、西原真杉
2. 発表標題 ジストロフィン遺伝子変異ラットの骨格筋病変に対する細胞老化の関与
3. 学会等名 第159回日本獣医学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山内啓太郎
2. 発表標題 哺乳類骨格筋の発達と再生に関する研究
3. 学会等名 第159回日本獣医学会 学会賞記念講演（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山内啓太郎
2. 発表標題 再生器官としての筋肉とその疾患
3. 学会等名 日本チャールズリバー株式会社 教育講演（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yamanouchi K
2. 発表標題 A novel rat model of muscular dystrophy and newly identified functional molecule in mesenchymal progenitor cells.
3. 学会等名 The 8th Joint Symposium of Veterinary research among Universities of Veterinary Medicine in East Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考