

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293395

研究課題名(和文) 硬組織を連結する組織構築の形成メカニズム

研究課題名(英文) Mechanisms underlying formation of tissue domains integrating the skeletal components

研究代表者

宿南 知佐 (Shukunami, Chisa)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：60303905

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、腱・靭帯とそれらの骨への付着部の形成メカニズムを解析するために、遺伝子改変動物の作成と解析を行った。腱・靭帯形成領域で発現する basic helix-loop-helix 型転写因子 Scleraxis (Scx) の欠失マウスの解析では、Scx が持続的に発現する腱・靭帯だけでなく、発生過程で一過性に発現する付着部軟骨の成熟にも重要であることが明らかになった。また、Scx 発現領域で Sox9 を欠失するマウスの解析から、Sox9 が顎関節の形成に必要であることを示した。さらに、lineage 解析と二重免疫染色を行って、付着部形成における Scx/Sox9 陽性細胞の寄与を明らかにした。

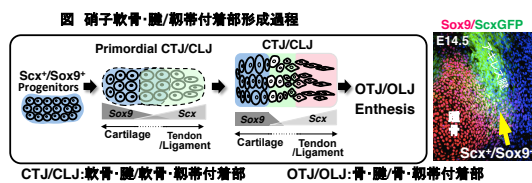
研究成果の概要(英文)：In this study, we generated and analyzed genetically modified mice to analyze the mechanisms underlying tendon/ligament and enthesis formation. We analyzed mice lacking Scleraxis (Scx), a basic helix-loop-helix transcription factor, to find that Scx is required for maturation of tissue domains for proper integration of the musculoskeletal system. Analysis of conditional knockout mice lacking Sox9 in the Scx-expressing region, we found that Sox9 is important for formation of the temporomandibular joint during development. Lineage analysis and double immunostaining revealed that cells expressing both Scx and Sox9 contribute to formation of the enthesis.

研究分野：分子生物学

キーワード：発生・分化 腱 靭帯 硬組織 遺伝子改変動物 ゲノム編集

1. 研究開始当初の背景

靭帯は骨・軟骨や歯などの硬組織の間を連結して安定化させ、筋肉と骨を連結する腱は筋肉の収縮力を骨に伝達することによって協調性のある運動器の機能発現に寄与している。筋肉-腱移行部では、コラーゲン線維と共にラミニン等の基底膜成分が介在して Myotendinous junction(MTJ)が形成される。一方、硬組織と腱・靭帯の連結部である Osteotendinous/Osteoligamentous junction OTJ/OLJ の大部分は、発生過程に、まず、軟骨と腱・靭帯との連結部である Chondrotendinous/Chondroligamentous junction (CTJ/CLJ)として形成される。下図に示すように、CTJ/CLJ の形成には、腱・靭帯形成過程で発現する Scleraxis (Scx)と軟骨形成に必須の Sox9 の両方が発現する Scx/Sox9 陽性細胞



が寄与することを、研究代表者等は報告した。

軟骨骨格との連結部である OTJ/OLJ には腱・靭帯付着部と呼ばれる構造が存在し、線維軟骨、あるいは、骨膜を介してコラーゲン線維が骨へ移行することによって物理的に腱と骨を連結している。四肢の関節、脊柱、顎関節などの腱・靭帯付着部は、過度のメカニカルストレスによる炎症、外傷が惹起されやすく再生治癒の難しい部位である。しかしながら、有効な治療法を確立するためには欠かせない腱・靭帯と硬組織の連結に関与する細胞集団の特性や分化成熟のメカニズムに関しては、ほとんど明らかにされていなかった。

2. 研究の目的

Scx や Sox9 が腱・靭帯とその付着部で欠失する遺伝子改変マウスを用いて、これらの遺伝子の役割を解析する。また、タモキシフェン誘導型遺伝子改変システムを用いて、CTJ/CLJ から OTJ/OLJ の移行過程で出現する線維軟骨細胞の分化機構を解析し、硬組織を連結する組織構築の形成メカニズムの解明を目指す。

3. 研究の方法

①川本法による非脱灰切片の作製
麻酔下にて 20%スクロースを含む 4%パラフォルムアルデヒド/PBS を灌流したマウスから組織を回収し、3時間固定した。固定した組織を、川本法の専用凍結包埋剤 (SCEM)にて凍結包埋した。包埋したブロックは、タングステンプレートで 4 μm の厚さで薄切し、非脱灰凍結切片を粘着フィルムに貼り付けることによって試料を作製した。

②免疫染色

0.25 M の EDTA によって 1 時間脱灰した切片を 3.2% の スキムミルク で ブロッキング 後、一次抗体 (抗 GFP 抗体、抗 pSmad1/5 抗体、抗 pSmad3 抗体) を添加して 16 時間インキュベートした。洗浄後、Alexa Fluor 488 あるいは Alexa Fluor 594 を結合させた二次抗体とインキュベートした。核は、DNA 結合性の蛍光色素であるジァミジノフェニルインドールによって染色した。

③細胞培養

二週齢の Wistar ラットの四肢腱を分離し、細切した組織片を EDTA 処理後、コラーゲナーゼとトリプシンを用いて消化し、セルストレイナーを用いて、腱細胞を分離した。分離した腱細胞は、5%ウシ胎仔血清を含むαMEM 培地を用いて、5% CO₂ 存在下で培養した。

④ノーザンブロット法

生体組織又は培養細胞から抽出した total RNA は、1%アガロースゲルを用いた電気泳動により分離した。RNA を Nytran メンブレンに転写した後、[α-³²P]dCTP で放射性ラベルした DNA プローブを用いてハイブリダイゼーションを行った。放射性シグナルの検出には、Kodak BioMax MS film を用いた。

⑤in situ hybridization

組織切片は 4%パラフォルムアルデヒド/PBS で後固定し、proteinase K で処理した後、40 μg/mL の salmon sperm DNA を含む 5xSSC/50%ホルムアミド溶液中でプレハイブリダイゼーションを行った。Digoxigenin で標識した RNA プローブと共に一晩ハイブリダイゼーションした後、RNaseA 溶液、2xSSC、及び 0.2xSSC で洗浄処理を行った。各遺伝子のハイブリダイゼーションによるシグナルは、Alkaline phosphatase 標識-抗 Digoxigenin 抗体を用いて検出した。

⑥siRNA によるノックダウン

Scx に対する 2 種類の siRNA オリゴ (siScx-1、siScx-2) を用いてノックダウンの実験を行った。コントロール実験には、siGENOME non-targeting siRNA Pool number 1 を用いた。歯根膜細胞へは、DharmaFECT1 トランスフェクション試薬によってこれらの siRNA オリゴを導入した。

⑦RT-PCR とリアルタイム PCR

腱細胞から抽出した 200 ng のトータル RNA を鋳型にして、逆転写酵素を用いて cDNA を合成して、RT-PCR とリアルタイム PCR に用いた。RT-PCR では TaKaRa Ex Taq を用いて増幅を行った。リアルタイム PCR は SYBR Premix Ex Taq II を用いて行った。mRNA の発現レベルは、18S rRNA に対してノーマライズを行い、2-ΔΔCT 法によって算出した。

⑧遺伝子改変動物の作成

トランスジェニックマウスの作成では、ベクターから制限酵素消化によって切り出したトランスジーンを受精卵の前核に注入し、TALENを用いた欠失マウスの作成では、高活性型の Platinum TALEN mRNA を受精卵の細胞質に注入した。偽妊娠マウスの卵管内に受精卵を移植し、発生・出産させた。

⑨骨格標本の作製

マウス胚又は組織を 99.5%エタノール中で一晚固定した後、0.15%アルシアンブルー/20%酢酸/80%エタノール溶液で1~2日間処理し、軟骨組織を染色した。20%酢酸/80%エタノール溶液で脱色処理し、1%水酸化カリウム水溶液に浸漬した後、0.004%アリザリンレッド/1%水酸化カリウム水溶液で数時間~24時間処理することにより、骨組織を染色した。染色した試料は、1%水酸化カリウム水溶液で脱色処理をした後、20%グリセロール水溶液中で保管した。

4. 研究成果

①付着部軟骨の免疫染色

4週齢の C57BL/6 マウスのアキレス腱と膝蓋腱の付着部の非脱灰切片を川本法にて作成し、免疫染色により、局在する細胞の特性を調べた。付着部の石灰化線維軟骨細胞層には、骨細胞で発現している Wnt 及び BMP のアンタゴニストである Sclerostin (Sost)陽性の細胞が存在していた。また、その領域の腱側に存在する非石灰化線維軟骨層にはII型コラーゲン陽性領域が検出された。

②Scx 欠失マウスの作成

高活性型の Platinum TALEN mRNA を受精卵の細胞質に注入して得られた新生マウス 18 個体のうち、8割近くの 14 個体のゲノムにおいて非相同末端結合による修復過程で欠失が導入されていた。フレームシフトが観察された 8 個体の中で、11 塩基が欠失し 15 番目が早期停止コドンとなり、Scx の機能に必要である bHLH を含む大部分が翻訳されない個体を野生型マウスと交配し Scx KO マウスとして樹立した。

③Sost 欠失マウスの作成

高活性型の Platinum TALEN mRNA を受精卵の細胞質に注入して得られた新生マウス 40 個体のうち、15 個体のゲノムにおいて非相同末端結合による修復過程で欠失が導入されていた。フレームシフトが観察された 9 個体の中で、26 塩基が欠失している 1 個体、2 塩基が欠失している 2 個体を野生型マウスと交配し、3 系統の Sost 欠失マウスを樹立した。

④ScxCreERT2 マウスの作成と解析

マウス Scx の 10.8kb の組織特異的発現制御下でタモキシフェン誘導型 Cre リコンビナーゼである CreERT2 を発現するトランスジェニックマウス(ScxCreERT2)を作成し、2 系統を

樹立した。Cre リコンビナーゼの作用により蛍光蛋白質 TdTomato を発現するレポーターマウスを ScxCreERT2 と交配し、胎生 11.5 日目から 14.5 日目に 4-Hydroxytamoxifen (4-OHT)を腹腔内投与して、15.5 日目における Tomato の発現を解析した。その結果、胎生 11.5 日目に 4-OHT を投与したマウス胚では、腱・靭帯組織と共に軟骨及び筋肉にも Tomato の発現が検出されたが、13.5 日目以降に 4-OHT を投与したマウス胚では、Tomato の発現は腱・靭帯組織にほぼ限局していた。従って、骨格組織形成期において腱・靭帯と周辺組織の連結部に一過性に発現する Scx は、13.5 日目以降に腱・靭帯組織特異的な発現となることが示唆された。

⑤SoxCreERT2 マウスの解析

Sox9CreERT2 マウスと TdTomato を発現するレポーターマウス(Rosa-TdTomato)を交配して得られた Sox9CreERT2;Rosa-TdTomato に 4-OHT を投与し、3 週齢から 6 週齢におけるアキレス腱-踵骨付着部での Sox9 の発現履歴を解析した。3 週齢のアキレス腱-踵骨付着部では、軟骨及び踵骨付着部周辺のアキレス腱の一部に Sox9 の発現が検出されたが、石灰化線維軟骨においては Sox9 の発現は認められなかった。一方、3 週齢で 4-OHT を投与した Sox9CreERT2;Rosa-TdTomato を 6 週齢で解析した結果、Tomato の発現は、踵骨付着部を含むアキレス腱の広範囲及び石灰化線維軟骨に検出された。従って、出生後の運動器官に局在する Sox9 発現細胞は、石灰化線維軟骨及びアキレス腱を構成する細胞を供給していることが示唆された。

⑥Scx 欠失マウスの解析

下図に示すように、Scx 欠失マウスでは、終止腱の形成不全が認められるが、これまで報告されていない、起始部の腱や、靭帯、椎間板においても成熟マーカーである Tnmd の発

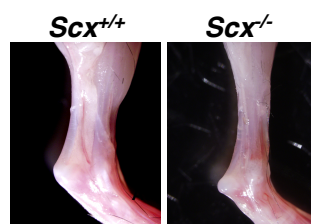


図 Scx欠失によるアキレス腱の形成不全

現はほぼ消失し、成熟不全が認められることが新たに見出された。四肢の腱においては Tnmd 以外に、Type14 collagen, Decorin, Mohawk, Early growth response1 などの発現が低下していた。また、腱だけではなく、その付着部の軟骨も低形成を示した。4 週齢の Scx 欠失マウスの膝関節、アキレス腱の付着部では Sclerostin 陽性の石灰化線維軟骨細胞が認められず、付着部の階層構造が低形成であった。胎生 13 日において付着部軟骨では、Smad3 及び、Smad1/5 のリン酸化と Sox9 の発現が低下していたため、付着部形成には TGF- β スーパーファミリーのシグナルの関与が示唆された。

⑦ *Sox9^{fl};ScxCre* マウスの解析

Sox9-flox マウスと *ScxCre-H* マウスを交配することにより、*Scx* 発現細胞で *Sox9* の発現が消失するコンディショナルノックアウトマウス(*Sox9^{fl};ScxCre*)を得た。胎生 17.5 日目から出生直後までの臼歯の歯胚において *Sox9* 蛋白質の発現を解析した結果、*Sox9^{fl};ScxCre* では、歯乳頭での *Sox9* の発現がほぼ消失していた。また、星状網、エナメルノット、及び、外エナメル上皮の *Sox9* 蛋白質の発現に部分的な消失が認められた。一方、*Sox9^{fl};ScxCre* の歯胚では、出生直後までに形態的な異常は認められなかった。

⑧ 不死化腱細胞株の樹立

マウス尾部腱より分離した初代培養腱細胞は、レンチウイルスを用いて SV40 Large + Small T antigen を安定発現させることにより不死化させた。次に、コロニーカップ法を用いて細胞のクローン化を行い、*Tnmd* を比較的高発現しているクローンを選別し T2S (Tail Tenocyte immortalized by SV40 antigen)細胞と命名した。

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 15 件)

1. Arimura H, Shukunami C, Tokunaga T, Okamoto K, Taniwaki T, Sakamoto H, Mizuta H, Hiraki Y. TGF- β 1 improves the biomechanical strength by extracellular matrix accumulation without increasing the number of tenogenic lineage cells in a rat rotator cuff repair model. *Am J Sports Med.* in press. (査読有り)
2. Dex S, Alberton P, Wilkomm L, Söllradl T, Bago S, Milz S, Shakibaei M, Ignatius A, Bloch W, Clausen-Schaumann C, Shukunami C, Schieker M, Docheva D. Tenomodulin is required for tendon endurance running and collagen I fibril adaptation to mechanical load. *EBioMedicine.* in press. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.05.003. (査読有り)
3. Yoshimoto Y, Takimoto A, Watanabe H, Hiraki Y, Kondoh G, Shukunami C*. Scleraxis is required for maturation of tissue domains for proper integration of the musculoskeletal system. *Scientific Reports.* 7: 45010, 2017. doi: 10.1038/srep45010. (査読有り)
4. 宿南知佐. 腱・靭帯と骨格筋. CLINICAL CALCIUM. Vol.27:43-49, 2017. doi: CliCa1703367373. (査読無し)
5. Shukunami C*, Yoshimoto Y, Takimoto A, Yamashita H, Hiraki Y. Molecular characterization and function of tenomodulin, a marker of tendons and ligaments that ingenerate musculoskeletal components. *Jap Dent Sci Rev (invited review).* 52: 84-92, 2016. doi:10.1016/j.jdsr.2016.04.003. (査読有り)
6. Dex S, Lin D, Shukunami C, Docheva D. Tenogenic modulating insider factor: Systematic assessment on the functions of tenomodulin gene. *Gene (invited review).* 587: 1-17, 2016. doi: 10.1016/j.gene.2016.04.051. (査読有り)
7. Guo L, Yamashita H, Kou I, Takimoto A, Meguro-Horike M, Horike S-I, Sakuma T, Miura S, Adachi T, Yamamoto T, Ikegawa S, Hiraki Y, Shukunami C*. Functional investigation of a non-coding variant associated with adolescent idiopathic scoliosis in zebrafish: elevated expression of the ladybird homeobox gene causes body axis deformation. *PLOS Genet.* 12:e1005802, 2016. doi: 10.1371/journal.pgen.1005802. (査読有り)
8. 吉本由紀、滝本 晶、宿南知佐. 靭帯の形成と再. Keynote RA. Vol.48:20-25, 2016. (査読無し)
9. Tokunaga T, Shukunami C, Okamoto N, Okada T, Taniwaki T, Oka Kiyoshi, Sakamoto H, Mizuta H, Hiraki Y. FGF-2 stimulates the growth of tenogenic progenitor cells to facilitate the generation of Tenomodulin-positive tenocytes in a rat rotator cuff healing model. *Am J Sports Med* 43:2411-22, 2015. (査読有り)
10. Takimoto A, Kawatsu M, Yoshimoto Y, Kawamoto T, Seiryu M, Takano-Yamamoto T, Hiraki Y, Shukunami C*. Scleraxis and osterix antagonistically regulate tensile force-responsive remodeling of the periodontal ligament and alveolar bone. *Development* 142:787-96, 2015. (査読有り)
11. Alberton P, Dex S, Popov C, Shukunami C, Schieker M, Docheva D. Loss of Tenomodulin results in reduced

self-renewal and augmented senescence of tendon stem/progenitor cells. *Stem Cells Dev* 24:597-609, 2015. (査読有り)

12. 滝本 晶、吉本由紀、山下 寛、**宿南知佐**. 腱・靭帯形成の制御. 整形・災害外科. Vol. 58:1373-1379, 2015. (査読無し)
13. 吉本由紀、山下 寛、**宿南知佐**. 筋と骨をつなぐ臓器：腱と筋膜. THE BONE. Vol. 29:63-68, 2015. (査読無し)
14. Austin BF, Yoshimoto Y, **Shukunami C**, Lincoln J. Sox9- and Scleraxis-Cre Lineage Fate Mapping in Aortic and Mitral Valve Structures. *J Cardio. Dev Dis.*, 1, 163-176, 2014. (査読有り)
15. Miura S, Kondo J, Takimoto A, Sano-Takai H, Guo L, **Shukunami C**, Tanaka H, Hiraki Y. The N-terminal cleavage of chondromodulin-I in growth-plate cartilage at the hypertrophic and calcified zones during bone development. *PLoS One* 9:e94239, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0094239. (査読有り)

***Corresponding author**

[学会発表] (計 27 件)

1. **Chisa Shukunami**: Regulation of intervertebral disc development by Pax1 and Sox9. Gordon Research Conference (Cartilage Biology and Pathology) (招待講演) 2017.4.4. Renaissance Tuscany Il Ciocco. Lucca (Barga), Italy.
2. **宿南知佐** : 腱・靭帯付着部形成のメカニズム. 第 24 回母子医療センターシンポジウム(招待講演) 2017.2.17. 母子医療センター.和泉市
3. 吉本由紀、滝本 晶、渡邊仁美、近藤 玄、開 祐司、**宿南知佐** : 筋・骨格系を連結する腱・靭帯の形成における Scleraxis の役割. 第 4 回若手による骨格筋細胞研究会 2016.11.15. ウィンクあいち. 名古屋市.
4. **宿南知佐** : 腱・靭帯付着部の形成メカニズム. 第 31 回日本整形外科学会基礎学術集会 (招待講演) 2016.10.14. 広島大学広仁会館. 広島市.
5. **Chisa Shukunami**: Molecular characterization and function of tenomodulin,

a marker of tendons/ligaments to integrate the musculoskeletal components. The 13th Bone Biology Forum (招待講演) 2016.8.19. クロスウェーブ幕張.千葉市.

6. 吉本由紀、滝本 晶、佐久間哲史、渡邊仁美、近藤 玄、山本 卓、開 祐司、**宿南知佐** : 筋・骨格系を連結する Scleraxis の機能解析. 日本ゲノム編集学会第 1 回大会 2016.8.6.広島国際会議場.広島市.
7. 山下 寛、吉本由紀、**宿南知佐** : 新たに樹立した腱細胞株 T2S を用いた成熟腱分子マーカー Tenomodulin の発現制御機構の解析. 第 2 回日本筋学会 (招待講演) 2015.8.5.国立研究開発法人国立精神・神経医療センター.小平市.
8. 山下 寛、吉本由紀、**宿南知佐** : 新たに樹立したマウス由来不死化腱細胞株 T2S を用いた成熟腱分子マーカー Tenomodulin の発現制御に関わる細胞内シグナル伝達経路の解析. 第 34 回日本骨代謝学会学術集会・第 3 回アジア太平洋骨代謝学会議 2016.7.22.大阪国際会議場. 大阪市.
9. **宿南知佐** : bHLH 型転写因子 Scleraxis による腱・靭帯形成制御. 第 11 回しまなみ骨・関節フォーラム (招待講演) 2016.6.30. 愛媛大学医学部基礎第 3 講義室.東温市.
10. **宿南知佐** : 筋・骨格系を統合する腱・靭帯の形成・維持機構. 第 48 回日本結合組織学会学術大会 (招待講演) 2016.6.25.長崎大学医学部良順会館.長崎市.
11. 山下 寛、吉本由紀、**宿南知佐** : 新規マウス由来腱細胞株 T2S を用いた腱分化関連遺伝子の発現制御機構の解析. 第 7 回骨バイオサイエンス研究会 2016.6.4.大阪国際会議場.大阪市.
12. **Chisa Shukunami**: Molecular mechanisms regulating tendon and ligament formation. 「獣医科学グローバルリーダー育成プログラム」の The 21st Leading Special Lecture(招待講演) 2016.1.22.北海道大学大学院獣医学研究科講堂.札幌市
13. **宿南知佐** : 腱・靭帯形成の分子メカニズム. 第 37 回骨北海道大学獣医学学術交流基金群講演会 (招待講演) 2016.1.21.北海道大学大学院獣医学研究科講堂.札幌市.
14. **Chisa Shukunami**: The anti-angiogenic action of Tenomodulin, a specific marker for tendons and ligaments. 6th Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry Symposium (招待講演)

2015.10.23.広島国際会議場.広島市.

15. **Chisa Shukunami**: Contribution of the Scx⁺/Sox9⁺ cell population to the establishment of the junction between tendons/ligaments and cartilage. 第57回歯科基礎医学会学術大会 日韓合同シンポジウム (招待講演) 2015.9.13.朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター.新潟市.
16. **宿南知佐**: 骨格と筋肉を連結する腱の形成. 第1回日本筋学会 (招待講演) 2015.8.8.国立研究開発法人国立精神・神経医療センター.小平市.
17. 吉本由紀、滝本 晶、開 祐司、**宿南知佐**: Scx による腱・靭帯付着部の形成の制御. 第32回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演) 2015.7.25.京王プラザホテル.東京都新宿区.
18. 滝本 晶、開 祐司、**宿南知佐**: Pax1 と Sox9 による軟骨細胞の分化制御と脊柱の組織構築. 第33回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演) 2015.7.23.京王プラザホテル.東京都新宿区.
19. **宿南知佐**: 運動器コンポーネントの連結を制御する機構. 第6回骨バイオサイエンス研究会 (招待講演) 2015.7.4.岡山コンベンションセンター.岡山市.
20. **宿南知佐**: 腱・靭帯の形成機構. 第26回 Bone Research Joint Meeting (招待講演) 2015.6.9.大阪大学銀杏会館.吹田市.
21. **宿南知佐**: 歯周靭帯におけるメカニカルストレス応答. 日本組織培養学会大88回大会 (招待講演) 2015.5.26.広島大学広仁会館.広島市.
22. **宿南知佐**: 腱・靭帯付着部の形成機構. 第28回日本軟骨代謝学会 (招待講演) 2015.3.7.大阪国際会議場.大阪市.
23. 吉本由紀、**宿南知佐**: 歯周靭帯形成を解析するための *in vivo* モデルの構築. 第56回歯科基礎医学会学術大会・総会 2014.9.26.福岡国際会議場.福岡市.
24. 滝本 晶、吉本由紀、秋山治彦、開 祐司、**宿南知佐**: 腱・靭帯と骨格の付着部を形成する細胞の分化と系譜解析. 第15回運動器科学研究会 2014.9.5.ベルサール三田.東京都港区.
25. **Chisa Shukunami**: Molecular mechanisms regulating tendon and ligament formation. The 11th Bone Biology Forum (招待講演) 2014.8.23.富士教育研修所.裾野市.

26. **宿南知佐**: 腱と骨を連結する分子機構. 第32回日本骨代謝学会学術集会 (招待講演) 2014.7.26.大阪国際会議場.大阪市.

27. **宿南知佐**: 筋骨格系を連結する腱・靭帯形成の分子機構. 第27回骨代謝セミナー (招待講演) 2014.6.6.ホテル椿山荘東京東アンフィシアター.東京都文京区.

[図書] (計2件)

1. **宿南 知佐**: 骨の血管・神経. 日本骨代謝学会編 骨ペディア 骨疾患・骨代謝キーワード事典 (羊土社).p.25-29, 2015.

2. **宿南 知佐**: 腱・靭帯細胞 (p106-107), Chondromodulin-I (p.108), Tenomodulin (p108-109), Scleraxis (p.109)再生医療 用語ハンドブック(日本再生医療学会監修/メディカルトリビューン) 2015.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

[その他]

ホームページ

研究代表者の研究室のホームページ

http://www.hiroshima-u.ac.jp/dent/kenkyuusitu/p_npehnp.html

PLOS Genetics (雑誌論文: 欧文6)と *Scientific Reports* (雑誌論文: 欧文3)に掲載された論文のプレスリリースを行った。

6. 研究組織

(1)研究代表者

宿南 知佐 (SHUKUNAMI CHISA)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号: 60303905

(2)研究分担者

秋山 治彦 (AKIYAMA HARUHIKO)
岐阜大学・医学研究科・教授
研究者番号: 60402830

滝本 晶 (TAKIMOTO AKI)
京都大学・健康長寿社会の総合医療開発ユニット・特定助教
研究者番号: 00378902

(3)連携研究者

なし。

(4) 研究協力者

ゲルト・シェーラー (GERD SCHERER)
Freiburg University (Germany)
ラルフ・キスト (RALF KIST)
Newcastle University (UK)