

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K01753

研究課題名(和文)筋サテライト細胞に対する細胞外マトリックスニッチの構築

研究課題名(英文)Construction of an extracellular matrix niche for muscle satellite cells

研究代表者

赤澤 智宏 (Akazawa, Chihiro)

順天堂大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：80291160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：骨格筋幹細胞はin vitroで培養することで分化してしまい、細胞移植効率が著しく低下してしまうことが知られている。本研究では、生体内の骨格筋微小環境を評価し、骨格筋幹細胞がラミニン(LM) a2-5で包まれていることを明らかにした。組換え LM-E8 断片の存在下で幹細胞を培養することにより、未分化状態の筋サテライト細胞の増殖が促進されることがわかった。損傷した筋肉組織に移植すると、LM-E8で培養した筋サテライト細胞は骨格筋の再生を促進した。これらの知見は、組換え LM-E8 断片を用いて筋サテライト細胞ニッチを模倣することにより、移植細胞を効率的に培養する方法を開発することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外傷や筋ジストロフィーをはじめとする筋疾患では、筋サテライト細胞の数・質が低下するため、重篤化した場合には呼吸など生命維持に欠かせない機能が損なわれることもある。しかしながら、骨格筋においては、in vitroで未分化性を維持し増殖させる培養法が確立されておらず、再生医療を先行するgood practiceとなり得ていない。「細胞外マトリックスニッチ」を用いた分化抑制・自己複製能の促進が可能となれば、短期間に多くの移植用幹細胞を得ることができる。また、組織幹細胞である筋サテライト細胞を用いた移植治療開発は、安全で有効な再生医療の実用化を加速する原動力となることが期待される。

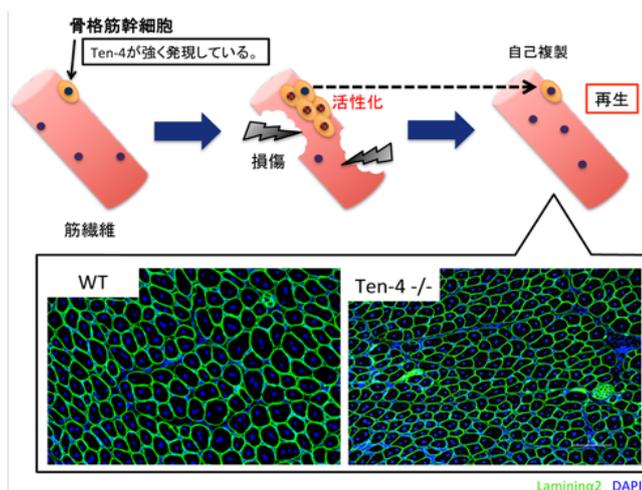
研究成果の概要(英文)：Satellite cells function as precursor cells in mature skeletal muscle homeostasis and regeneration. In healthy tissue, these cells are maintained in a state of quiescence by a microenvironment formed by myofibers and basement membrane in which LAMININs (LMs) form a major component. In the present study, we evaluated the satellite cell microenvironment in vivo and found that these cells are encapsulated by LMa2-5. We sought to recapitulate this satellite cell niche in vitro by culturing satellite cells in the presence of recombinant LM-E8 fragments. We show that treatment with LM-E8 promotes proliferation of satellite cells in an undifferentiated state. On transplantation into injured muscle tissue, satellite cells cultured with LM-E8 promoted the regeneration of skeletal muscle. These findings represent an efficient method of culturing satellite cells for use in transplantation through the recapitulation of the satellite cell niche using recombinant LM-E8 fragments.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：筋サテライト細胞 細胞外マトリックス ラミニン ファイブロネクチン

1. 研究開始当初の背景

私たちの体を構成している骨格筋は全体重の大部分を占めており、骨との協調によって運動や姿勢の保持を司っている。近年、骨以外の組織とのクロストークのメカニズムも一部解明されてきており、体の恒常性及び疾患に対する骨格筋組織の重要性が注目されている。骨格筋組織には、筋サテライト細胞と呼ばれる幹細胞が存在し、通常は筋繊維細胞膜と基底膜の間で静止期状態を保っている。骨格筋が損傷を受けると筋サテライト細胞は活性化され、失われた骨格筋の再生に重要な役割を担っている。申請者は近年、静止期筋サテライト細胞特異的に発現している膜貫通型蛋白質 Teneurin-4 (Ten-4) 遺伝子が、筋サテライト細胞の未分化性維持に関わることを報告した (Ishii et al., *Stem Cells*, 2015)。実際、Ten-4 ノックアウトマウスでは、損傷後の筋再生が不十分なことから、再生した筋繊維が細く、繊維数も少ないことが観察された (右図)。生体内において Ten-4 遺伝子を発現している筋サテライト細胞が、骨格筋再生に重要な役割をしていると考えられる。



超高齢化社会を迎えた我が国においては、高齢者が筋骨格系の疾患に罹患する確率は極めて高く、骨格筋の再生・機能の維持は非常に重要な課題である。老化に伴う筋萎縮(サルコペニア)などにおいても、疾患への筋サテライト細胞の移植が試みられているが、骨格筋幹細胞は *in vitro* で培養することで筋芽細胞に分化してしまい、細胞移植効率が著しく低下してしまうことが知られており、骨格筋再生治療の実現における大きな障壁となっている。

筋サテライト細胞の未分化維持シグナルかわる研究は既にいくつか報告されているが、筋サテライト細胞を *in vitro* にて未分化維持できるまでには至っていない。そこで、生体内の未分化維持に必須であった Ten-4 遺伝子シグナルに着目し、外因的に刺激をいれることで筋サテライト細胞の培養方法が改善されるのではないかと、いう発想に至った。本研究では、筋サテライト細胞を効率良く生体内に移植する方法を開発し、筋サテライト細胞の移植効果の有効性を検証することを目的とする。生体内での骨格筋環境を模倣した培養方法「細胞外マトリックスニッチ」の構築を行い、生体に近い状態での筋サテライト細胞の挙動や組織再生構築能力の評価を解析する。

2. 研究の目的

細胞移植において、現状では少なくとも 1×10^7 の 7 乗以上の細胞が必要であり、再生医療実現のためには細胞増幅法の開発が急務になっているのが現状である。このような背景のもと、当該研究においては骨格筋サテライト細胞に関して下記の 3 点について検討する。

- (1) 細胞外マトリックス構成成分を用いたマウス筋サテライト細胞未分化維持培養法の確立
- (2) 筋サテライト細胞移植治療効果の解析筋疾患治療への応用
- (3) 筋サテライト細胞の未分化維持機構の解明と他種幹細胞への応用

3. 研究の方法

マウス筋サテライト細胞未分化維持培養法

マウス骨格筋組織からの筋サテライト細胞の分離について、当研究室で既に確立した手技を持っており、安定した細胞分離が可能である (Ishii et al., *Stem Cells*, 2015)。その技術を用いて、組織から筋サテライト細胞を分離し、細胞外基質をコーティングした培養ディッシュに播種した後、未分化状態を維持したまま培養できる

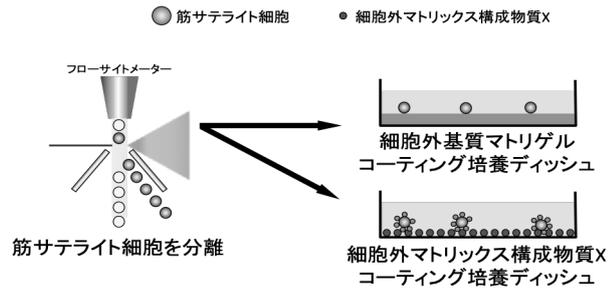


図: 筋サテライト細胞の分離と未分化維持培養

かどうかの解析を行う (右図)。コントロールとして一般的に筋サテライト細胞に用いられるマトリゲルを用いる。既に研究代表者らは複数の細胞外マトリックスカクテルの適正なコーティング方法・濃度条件について検討済みである。本実験ではさらに、液性因子として加えた場合や、ディッシュ表面以外の支持体にコートして培養するなど、細胞外マトリックスカクテルの活性が高める方法も並行して探索する。細胞外マトリックス構成物質による筋サテライト細胞の未分化維持効果を詳細に解析し、分化を抑えた状態で自己複製能力を促す培養法の確立を目指す。

マウスモデル動物移植実験による筋サテライト細胞移植治療効果の解析

マウス筋サテライト細胞を用いて、骨格筋損傷モデルマウスに対し、培養した細胞群とマトリゲル上で培養した細胞群を移植投与し、損傷骨格筋再生への寄与を解析する (下図)。骨格筋の損傷・再生モデルとしては Cardiotoxin やブピバカイン (マーカイン™) を筋注して作成する。この場合の損傷は一過性で通常2週間で損傷前の状態に修復・再生される。骨格筋の再生能力を判定する定性的・定量的モデルとして世界的に定着している。ヒト筋サテライト細胞を用いて、免疫不全マウス (NSG-Du/Du マウス) に移植し筋再生能を評価する。コントロールとして、マトリゲルで培養したヒト筋サテライト細胞を使用する。移植したヒト筋サテライト細胞が NSG-Du/Du マウスで生着し再生を促しているかを、骨格筋組織の凍結切片を用いて、各種マーカー (Pax7、MyoD、Myogenin、Myosin heavy chain) 免疫染色により評価する。

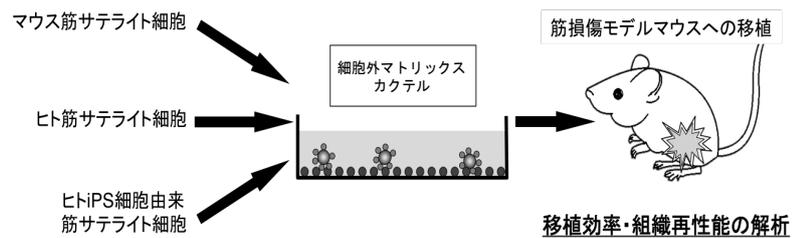


図: 筋損傷モデルマウスを用いた細胞移植治療の有効性の検討

他種幹細胞筋サテライト細胞未分化維持培養法

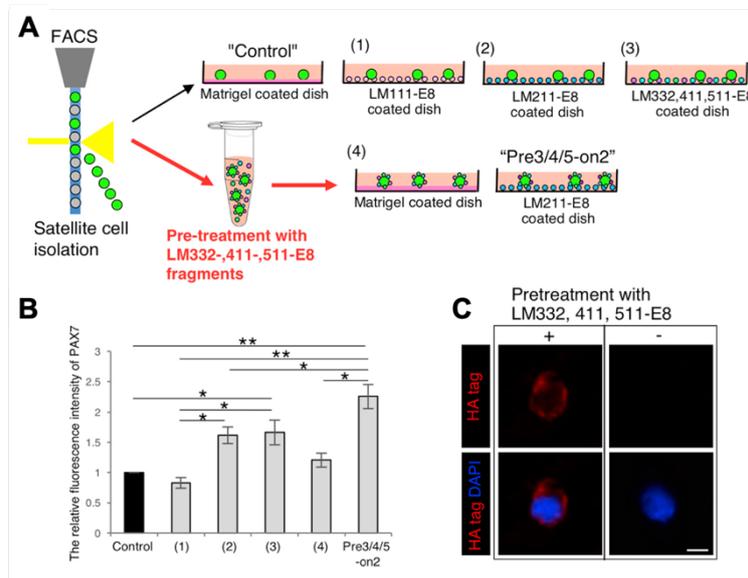
ヒトおよびウシ由来筋サテライト細胞の解析を試みる。ヒト試料を用いた実験については東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を既に受けている (承認番号: 2121)。「マウス細胞とヒト細胞の性質の違い」は本研究の目標達成の為の大きな要因として挙げられる。最近報告された抗 VCAM-1 抗体を用いる筋サテライト細胞分離方法 (Liu et al., *Nat. Protoc.*, 2015) 及び CD82 抗体 (Alexander, et al., *Cell Stem Cell*, 2016) の検討を行い、最適な条件を決定する。また、ウシ由来サテライト細胞については、未だ効率的な分離方法が確立していないため、分離方法を確立する。マウス細胞の培養方法を元にして、ヒトおよびウシ由来筋サテライト細胞の培養増幅方法を確立し、未分化維持機構を応用した培養スケールアップ技術の開発を試みる。

4. 研究成果

ラミニン-E8 断片による細胞外 LM 環境の再構築

ラミニン(LM) a サブユニットの発現解析から、細胞外 LM アイソフォームの構成要素が、培養サテライト細胞における PAX7 の発現維持に関与している可能性が示唆された。静止衛星細胞は、衛星細胞に発現する抗原を認識する SM/C-2.6 抗体を用いて、フローサイトメーターにより 8 週齢のマウス筋肉から直接分離した (Fukada et al, 2004)。細胞外/細胞周囲の LM 環境を再現するために、LM-E8 フラグメントを用いた様々な培養条件をテストした。LM332-, 411-, 511-E8 で前処理を行った後、マトリゲル上で培養した (研究成果 1 A)。その結果、PAX7 の相対蛍光強度は、Pre3/4/5-on2 群で最も高いことを見出した (研究成果 1 B)。ラミニンフラグメントが細胞に直接結合していることを確認するために、HA タグを付けた E8 断片を用いて実験を行ったところ、細胞膜上に LM332-, 411-, 511-E8 断片を検出した (研究成果 1 C)。これらのデータは、LM-E8 を用いて細胞外 LM 環境を機能的に再構成する (Pre3/4/5-on2) ことで、PAX7 を発現する未分化衛星細胞を *in vitro* で維持できることを示唆している。

【図：研究成果 1】

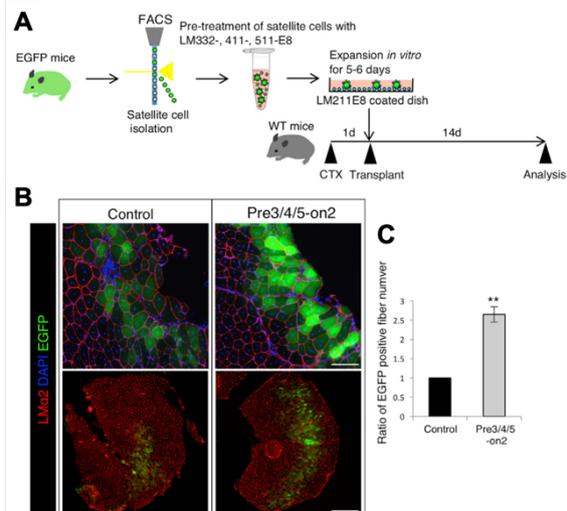


ラミニン-E8 によるニッチ環境の再構築

(A) マウスから単離した筋サテライト細胞に用いた培養方法。(B) コントロール (Matrigel) または LM-E8 断片の組み合わせで 5 日間培養した後の PAX7 の相対蛍光強度を示す。(C) ラミニン 332-, 411-, 511-E8 で処理した細胞の HA タグ (赤) および DAPI (青) に対する免疫染色。

LM-E8 フラグメントは筋サテライト細胞移植の効率を高める

Pre3/4/5-on2 上で培養した筋サテライト細胞の再生効率を解析するために、C57BL/6-EGFP マウスから分離した培養筋サテライト細胞を、8 週齢の野生型 C57BL/6 マウスの TA 筋に注入した (研究成果 2 A)。移植の 24 時間前に、被移植体の C57BL/6 筋に心筋毒を注射して組織損傷を誘発し、再生反応を開始させた。移植の 2 週間後、EGFP 陽性線維の検出により、筋組織の再生に対する移植細胞の寄与を調査した (研究成果 2 B)。これらの蛍光シグナルは、組織内の自家蛍光に由来するものではないことを確認している。Pre3/4/5-on2 で培養した筋サテライト細胞を移植すると、マトリゲル上で培養した細胞よりも有意に多くの EGFP 陽性線維が生じた (研究成果 2 C) ことから、Pre3/4/5-on2 で培養した筋サテライト細胞は再生に貢献する能力が向上していることが示唆された。

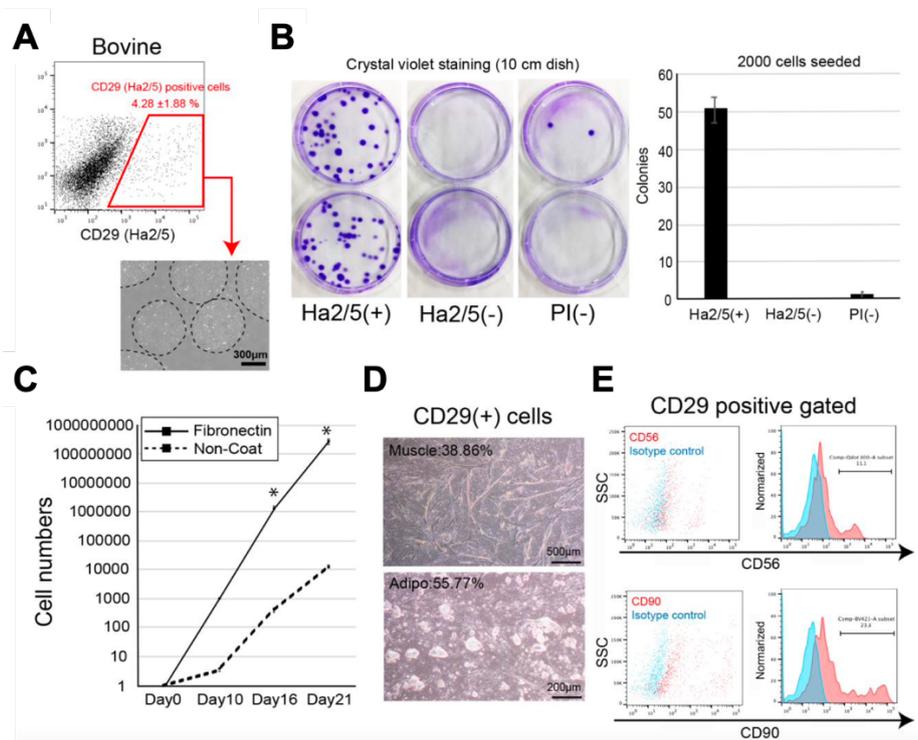


【図：研究成果 2】 Pre3/4/5-on2 で培養した筋サテライト細胞は再生能力を高める

(A) EGFP 陽性筋サテライト細胞を選別し、マトリゲル対照群および Pre3/4/5-on2 群で 5 日間培養した。これらの細胞を C57BL/6 前脛骨筋 (TA) へ注入した。(B) 注入後 2 週間、断面を LMa2 (赤) および DAPI (青) で染色した。(C) TA 筋の EGFP 陽性線維の数を算出した。Matrigel コントロールの比率を 1.0 とした。

コロニー形成細胞の特異的細胞表面抗原のスクリーニング

ウシ組織中の Ha2/5+細胞、Ha2/5-細胞、およびすべての生細胞 (Propidium iodide: PI 陰性細胞) を比較して、コロニー形成能を検討した (研究成果 3A)。Ha2/5+細胞は、全生細胞と比較して 100 倍もコロニーが濃縮されていた (研究成果 3B)。また、Ha2/5-細胞の画分には、コロニー形成細胞はほとんど含まれていなかった (研究成果 3B)。CD29 (Ha2/5) は $\beta 1$ インテグリン受容体であるため、CD29 はフィブロネクチンなどの細胞外マトリックスの主要な受容体として、また細胞間接着分子として機能するインテグリンファミリーの β サブユニットである。そこで、フィブロネクチンを塗布したディッシュ上での Ha2/5+細胞の増殖能について解析した (研究成果 3C)。フィブロネクチンでコーティングしたディッシュで培養した細胞は、コーティングしていないディッシュで培養した細胞と比較して、約 23,600 倍もの増殖能が認められた (研究成果 3C)。興味深いことに、培養を続けると、Ha2/5+細胞が成熟した細胞として観察された (研究成果 3D)。Ha2/5+画分は、CD56 (筋肉細胞マーカー: 11.1%) と CD90 (間葉系細胞マーカー: 23.8%) を発現していた (研究成果 3E)。フィブロネクチンを利用することで、ウシ組織中の筋サテライト細胞をスケールアップ培養する技術を開発することができた。



【図：研究成果 3】 細胞表面マーカーによるコロニー形成細胞の単離 (A) CD29 (Ha2/5 clone) 抗体で染色したウシ筋肉組織の代表的なフローサイトメトリーの図。(B) Ha2/5+画分のコロニー形成能の解析。(C) CD29+細胞は、フィブロネクチンをコートした (線) 培養皿とコートしていない (点線) 培養皿で培養した。グラフは、21 日間の培養細胞数を示す。(D) CD29+細胞の分化能。スケールバー=500 μ m。(E) CD29 陽性画分における CD56 および CD90 細胞表面マーカーの発現を示す (赤色)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Yamazaki Morio, Sugimoto Kotaro, Mabuchi Yo, Yamashita Rina, Ichikawa-Tomikawa Naoki, Kaneko Tetsuharu, Akazawa Chihiro, Hasegawa Hiroshi, Imura Tetsuya, Chiba Hideki	4. 巻 9
2. 論文標題 Soluble JAM-C Ectodomain Serves as the Niche for Adipose-Derived Stromal/Stem Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 278-278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9030278	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 Harada Seiko, Mabuchi Yo, Kohyama Jun, Shimojo Daisuke, Suzuki Sadafumi, Kawamura Yoshimi, Araki Daisuke, Suyama Takashi, Kajikawa Masunori, Akazawa Chihiro, Okano Hideyuki, Matsuzaki Yumi	4. 巻 39
2. 論文標題 FZD5 regulates cellular senescence in human mesenchymal stem/stromal cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STEM CELLS	6. 最初と最後の頁 318-330
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/stem.3317	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 Niibe Kunimichi, Ohori-Morita Yumi, Zhang Maolin, Mabuchi Yo, Matsuzaki Yumi, Egusa Hiroshi	4. 巻 8
2. 論文標題 A Shaking-Culture Method for Generating Bone Marrow Derived Mesenchymal Stromal/Stem Cell-Spheroids With Enhanced Multipotency in vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Bioengineering and Biotechnology	6. 最初と最後の頁 590332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fbioe.2020.590332	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 Suto Eriko G., Mabuchi Yo, Toyota Saki, Taguchi Miyu, Naraoka Yuna, Itakura Natsumi, Matsuoka Yoh, Fujii Yasuhisa, Miyasaka Naoyuki, Akazawa Chihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Advantage of fat-derived CD73 positive cells from multiple human tissues, prospective isolated mesenchymal stromal cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-72012-8	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 Ueno Yuta, Fujisaki Keiko, Hosoda Shoko, Amemiya Yusuke, Okazaki Shogo, Notsu Chihiro, Nishiyama Chiharu, Mabuchi Yo, Matsuzaki Yumi, Oda Akihisa, Goitsuka Ryo	4. 巻 9
2. 論文標題 Transcription factor Tlx1 marks a subset of lymphoid tissue organizer-like mesenchymal progenitor cells in the neonatal spleen	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56984-w	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 Suzuki Nobuharu, Hyodo Mai, Hayashi Chikako, Mabuchi Yo, Sekimoto Kaori, Onchi Chinami, Sekiguchi Kiyotoshi, Akazawa Chihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Laminin 2, 4, and 5 Chains Positively Regulate Migration and Survival of Oligodendrocyte Precursor Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19882
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56488-7	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 Hayashi Chikako, Suzuki Nobuharu, Mabuchi Yo, Kikura Naomi, Hosoda Yukina, de Vega Susana, Akazawa Chihiro	4. 巻 523
2. 論文標題 The extracellular domain of teneurin-4 promotes cell adhesion for oligodendrocyte differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 171 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.002	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 Ouchi Rie, et al.	4. 巻 30
2. 論文標題 Modeling Steatohepatitis in Humans with Pluripotent Stem Cell-Derived Organoids	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 374 ~ 384.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2019.05.007	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 該当する

1. 著者名 Tanaka Junichi, Mabuchi Yo, Hata Kenji, Yasuhara Rika, Takamatsu Koki, Kujiraoka Satoko, Yukimori Akane, Takakura Ikuko, Sumimoto Hidetoshi, Fukada Toshiyuki, Azuma Masayuki, Akiyama Haruhiko, Nishimura Riko, Shimane Toshikazu, Mishima Kenji	4. 巻 382
2. 論文標題 Sox9 regulates the luminal stem/progenitor cell properties of salivary glands	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 111449 ~ 111449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2019.05.030	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 Ishii Kana, Sakurai Hidetoshi, Suzuki Nobuharu, Mabuchi Yo, Sekiya Ichiro, Sekiguchi Kiyotoshi, Akazawa Chihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Recapitulation of Extracellular LAMININ Environment Maintains Stemness of Satellite Cells In?Vitro	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 568 ~ 582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2017.12.013	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 Hashimoto Kyoko, Ochi Hiroki, Sunamura Satoko, Kosaka Nobuyoshi, Mabuchi Yo, Fukuda Toru, Yao Kenta, Kanda Hiroaki, Ae Keisuke, Okawa Atsushi, Akazawa Chihiro, Ochiya Takahiro, Futakuchi Mitsuru, Takeda Shu, Sato Shingo	4. 巻 115
2. 論文標題 Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 2204 ~ 2209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1717363115	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 Mizuno Mitsuru, Katano Hisako, Mabuchi Yo, Ogata Yusuke, Ichinose Shizuko, Fujii Shizuka, Otabe Koji, Komori Keiichiro, Ozeki Nobutake, Koga Hideyuki, Tsuji Kunikazu, Akazawa Chihiro, Muneta Takeshi, Sekiya Ichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Specific markers and properties of synovial mesenchymal stem cells in the surface, stromal, and perivascular regions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-018-0870-9	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 Sullivan S, Stacey GN, Akazawa C, Aoyama N, Baptista R, Bedford P, Bennaceur Griscelli A, Chandra A, Elwood N, Girard M, Kawamata S, Hanatani T, Latsis T, Lin S, Ludwig TE, Malygina T, Mack A, Mountford JC, Noggle S, Pereira LV, 他	4. 巻 13
2. 論文標題 Quality control guidelines for clinical-grade human induced pluripotent stem cell lines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Regenerative Medicine	6. 最初と最後の頁 859 ~ 866
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2217/rme-2018-0095	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 該当する

1. 著者名 Ogata Yusuke, Mabuchi Yo, Shinoda Kosuke, Horiike Yuta, Mizuno Mitsuru, Otabe Koji, Suto Eriko Grace, Suzuki Nobuharu, Sekiya Ichiro, Akazawa Chihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Anterior cruciate ligament-derived mesenchymal stromal cells have a propensity to differentiate into the ligament lineage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 20 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2017.12.001	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 Mizuno Mitsuru, Katano Hisako, Mabuchi Yo, Ogata Yusuke, Ichinose Shizuko, Fujii Shizuka, Otabe Koji, Komori Keiichiro, Ozeki Nobutake, Koga Hideyuki, Tsuji Kunikazu, Akazawa Chihiro, Muneta Takeshi, Sekiya Ichiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Specific markers and properties of synovial mesenchymal stem cells in the surface, stromal, and perivascular regions	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13287-018-0870-9	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 Hashimoto Kyoko, Ochi Hiroki, Sunamura Satoko, Kosaka Nobuyoshi, Mabuchi Yo, Fukuda Toru, Yao Kenta, Kanda Hiroaki, Ae Keisuke, Okawa Atsushi, Akazawa Chihiro, Ochiya Takahiro, Futakuchi Mitsuru, Takeda Shu, Sato Shingo	4. 巻 115
2. 論文標題 Cancer-secreted hsa-miR-940 induces an osteoblastic phenotype in the bone metastatic microenvironment via targeting ARHGAP1 and FAM134A	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 2204 ~ 2209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1717363115	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 -

1. 著者名 Ishii Kana, Sakurai Hidetoshi, Suzuki Nobuharu, Mabuchi Yo, Sekiya Ichiro, Sekiguchi Kiyotoshi, Akazawa Chihiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Recapitulation of Extracellular LAMININ Environment Maintains Stemness of Satellite Cells In?Vitro	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 568 ~ 582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2017.12.013	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 Ogata Yusuke, Mabuchi Yo, Shinoda Kosuke, Horiike Yuta, Mizuno Mitsuru, Otabe Koji, Suto Eriko Grace, Suzuki Nobuharu, Sekiya Ichiro, Akazawa Chihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Anterior cruciate ligament-derived mesenchymal stromal cells have a propensity to differentiate into the ligament lineage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 20 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2017.12.001	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 Ishii Kana, Suzuki Nobuharu, Mabuchi Yo, Sekiya Ichiro, Akazawa Chihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Technical advantage of recombinant collagenase for isolation of muscle stem cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Regenerative Therapy	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.reth.2017.06.001	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 Fujiwara Naho, Miyahara Katsumi, Nakazawa-Tanaka Nana, Akazawa Chihiro, Yamataka Atsuyuki	4. 巻 53
2. 論文標題 Increased expression of Semaphorin 3A in the endothelin receptor-B null mouse model of Hirschsprung disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Surgery	6. 最初と最後の頁 326 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.034	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 -

1. 著者名 Suzuki Nobuharu, Sekimoto Kaori, Hayashi Chikako, Mabuchi Yo, Nakamura Tetsuya, Akazawa Chihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Differentiation of Oligodendrocyte Precursor Cells from Sox10-Venus Mice to Oligodendrocytes and Astrocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-14207-0	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 Suto Eriko Grace, Mabuchi Yo, Suzuki Nobuharu, Suzuki Koji, Ogata Yusuke, Taguchi Miyu, Muneta Takeshi, Sekiya Ichiro, Akazawa Chihiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Prospectively isolated mesenchymal stem/stromal cells are enriched in the CD73+ population and exhibit efficacy after transplantation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4838
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-05099-1	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 Takeda Masahiro, Miyahara Katsumi, Akazawa Chihiro, Lane Geoffrey J., Yamataka Atsuyuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Sensory innervation of the anal canal and anorectal line in Hirschsprung's disease: histological evidence from mouse models	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 883 ~ 886
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-017-4112-5	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 -

1. 著者名 Takeda Masahiro, Miyahara Katsumi, Okawada Manabu, Akazawa Chihiro, Lane Geoffrey J., Yamataka Atsuyuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Semaphorin 3A expression following intestinal ischemia/reperfusion injury in Sox10-Venus mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Surgery International	6. 最初と最後の頁 383 ~ 388
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00383-016-4039-2	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kana Ishii, Hidetoshi Sakurai, Nobuharu Suzuki, Yo Mabuchi, Ichiro Sekiya, Kiyotoshi Sekiguchi, and Chihiro Akazawa
2. 発表標題 Reconstitution of Extracellular Laminin Environment Maintains Stemness of Satellite Cells in vitro
3. 学会等名 The 12th New York Stem Cell Foundation Annual Meeting, Rockefeller University (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 幹細胞の分離方法ならびに培養および分化誘導方法	発明者 赤澤智宏、須藤絵里子、子グレース、馬淵洋、武部貴則	権利者 東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-079272	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 移植効率を向上させる間葉系幹細胞の純化方法	発明者 赤澤智宏、須藤絵里子、子グレース、馬淵洋	権利者 東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2018/18351	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 移植効率を向上させるヒト間葉系幹細胞（MSC）の新鮮純化方法	発明者 赤澤智宏、須藤絵里子、子グレース、馬淵洋	権利者 東京医科歯科大学
産業財産権の種類、番号 特許、2017-095216	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京医科歯科大学 大学院保健衛生学研究科 分子生命情報解析学分野 http://akazawalab.com/publication/ 順天堂大学 難病の診断と治療研究センター https://akazawalab.com/publication/
--

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
研究分担者	鈴木 喜晴 (Suzuki Nobuharu) (30596565)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授 (12602)	
研究分担者	馬淵 洋 (Mabuchi Yo) (50424172)	順天堂大学・大学院医学研究科・特任准教授 (32620)	
研究分担者	須藤 絵里子グレース (Suto Eriko Grace) (60748367)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・プロジェクト助教 (12602)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関