

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07082

研究課題名(和文)筋衛星細胞の未分化性維持メカニズムの解明と筋ジストロフィー治療への応用

研究課題名(英文)Analysis of molecular mechanisms regulating stemness in muscle stem cells

研究代表者

林 晋一郎 (Hayashi, Shinichiro)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第一部・室長

研究者番号：10732381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では筋衛星細胞における新規の未分化維持機構を明らかにすることを目的とした。レチノイン酸受容体およびレチノイド受容体アゴニストの筋分化能に対する効果を検討した結果、レチノイン酸受容体アゴニストで高い分化抑制効果が見られた。次に、培養に用いる細胞外基質について検討した結果、ラミニンフラグメントが最も優れた分化抑制効果を持ち、レチノイン酸と共に培養することで相乗的に分化抑制効果をもたらすことが明らかとなった。また、ヒト筋衛星細胞においても本培養法で分化を抑制しうること、さらに培養した筋衛星細胞を免疫不全-mdxマウスに移植するとより効率よく筋再生に寄与することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

筋ジストロフィーの根治療法として骨格筋幹細胞である筋衛星細胞を移植する方法が挙げられるが、生体外で筋衛星細胞の未分化な状態を保持したまま培養することが難しく、移植に十分な数の筋衛星細胞を得られないことが課題となっている。本研究結果によって、これまでは困難であった骨格筋の幹細胞を生体外で未分化な状態のまま維持・増産できる事が可能となった。今後、レチノイン酸による筋分化抑制機構の分子メカニズムを明らかにすることによって細胞移植治療の発展に貢献できると期待される。

研究成果の概要(英文)：Satellite cells, a stem cell population in skeletal muscle, are essential for muscle regeneration. Transplanted satellite cells can fuse with endogenous muscle fibers and contribute regeneration in dystrophic muscle. However, once they are cultured in vitro, the ability of stemness maintenance is rapidly diminished. In this study, we aimed to understand molecular mechanisms to maintain stemness in satellite cells. We found that incubation of satellite cells with retinoic acid maintains satellite cell stemness and inhibits differentiation through retinoic acid receptor- α . In addition, laminin fragment also supports to inhibit satellite cell differentiation. This protocol improved engraftment of human satellite cells in dystrophic mice compared to conventional methods. Therefore, this new protocol may support ex vivo satellite cell expansion and stem cell therapy for treating dystrophy patients.

研究分野：筋幹細胞学

キーワード：骨格筋 筋幹細胞 筋ジストロフィー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

筋ジストロフィーは筋線維の壊死と再生を繰り返しながら徐々に筋萎縮や線維化・脂肪置換が進行する遺伝性筋疾患である。有効な治療法は未だに確立されていないが、根治療法として正常な筋衛星細胞を移植する治療法が期待されている。筋衛星細胞は骨格筋中の組織幹細胞であり、筋損傷が起こると活性化され、増殖・分化して筋再生に寄与する。単離直後の筋衛星細胞は、移植後に新たな筋線維として筋再生に寄与する割合や筋衛星細胞としてそのまま生体へ生着する率も高いが、ひとたび培養すると筋衛星細胞は自発的な分化が進み、幹細胞としての性質・機能を維持できなくなる。筋ジストロフィー治療に必要な細胞数を十分に確保するためには培養による増産が不可欠であるが、生体外培養によって自発的分化プログラムを開始した筋細胞は移植しても正着しないため、培養筋衛星細胞の未分化性の維持および分裂能の限界が本治療法の課題となっている。そのため、筋衛星細胞の未分化性維持の詳細なメカニズムの解明が待たれているが、未だ明らかではない。

Klf5 はストレスに応答して誘導される転写因子で、動脈硬化や癌の病態形成を担うほか、脂肪細胞では分化を促進するなど様々な機能を有する。私はこれまでに Klf5 が転写因子 MyoD や Mef2D などと協調して骨格筋特異的な遺伝子の発現制御部位に結合し、その発現を促進する、筋分化に重要な転写因子であることを明らかにした(引用文献)。これらの結果から、Klf5 を基軸とした転写・エピゲノム制御が筋衛星細胞の分化に重要であり、筋分化促進因子である Klf5 の発現あるいは機能を抑制することで、筋衛星細胞の未分化性を維持できる可能性が考えられた。

2. 研究の目的

これまでの結果から、Klf5 を介した筋分化プログラムの抑制が筋衛星細胞の未分化性保持に重要である可能性が高い。そこで本研究では、Klf5 の発現・機能抑制を介した筋衛星細胞の未分化性維持メカニズムを明らかにし、高い移植率と再生能を保持した筋衛星細胞の新規培養法を確立することで、筋ジストロフィー治療への応用を目指した基盤を構築することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) Klf5 の機能抑制を基軸とした筋衛星細胞の未分化性維持機構の解明

Klf5 欠損マウス由来筋衛星細胞の機能解析

骨格筋細胞特異的に Klf5 を欠損したマウス ($Pax3^{Cre/+}; Klf5^{flox/flox}$) から筋衛星細胞を単離し、コントロールマウス ($Klf5^{flox/flox}$) 由来細胞と増殖能および分化能を比較した。

レチノイン酸受容体アゴニストによる筋分化抑制機構の解析

レチノイン酸受容体アゴニストである Am80 は Klf5 に直接作用して Klf5 の発現と転写活性を抑制する事が報告されている(引用文献)。そこで、レチノイン酸受容体 (RAR) およびのアゴニスト (all trans retinoic Acid (atRA), Am80) およびレチノイド X 受容体 (RXR) アゴニスト (Tz335, PA024, HX630) を野生型筋衛星細胞初代培養系に添加し、Pax7 およびクレアチンキナーゼ (Ckm) の mRNA 発現を解析することで筋分化能に対する効果を検討した。さらに、RAR、RXR をノックダウンし、RAR アゴニストの作用機序を解析した。

(2) 筋衛星細胞のより高い未分化性を保持する培養法の開発

細胞の恒常性維持にとって足場となる培養基質が非常に重要であることが知られている。近年、ラミニン 511-E8 フラグメントが iPS 細胞の未分化性を保持することが報告された(引用文献)。通常筋細胞の培養に用いられるマトリゲル、I 型コラーゲンさらにラミニン 511-E8 フラグメント上でそれぞれ培養し、筋衛星細胞の未分化性保持に最適な培養基質を検討した。

(3) 新規培養法による筋衛星細胞の移植効率の変化の解析

上記の方法で確立した培養法によりヒト由来筋衛星細胞を培養し、未分化性の維持および増殖への効果を解析する。さらに、培養後の筋衛星細胞を重度免疫不全筋ジストロフィーモデルマウスへと移植し、筋再生能を通常培養した筋衛星細胞を移植したマウスと比較・評価した。

4. 研究成果

(1) Klf5 の機能抑制を基軸とした筋衛星細胞の未分化性維持機構の解明

Klf5 欠損マウス由来筋衛星細胞の機能解析

骨格筋特異的 Klf5 欠損マウス由来筋衛星細胞は、コントロールマウス由来細胞と比較して高い増殖能を有していた。また、Pax7 の発現を指標として筋衛星細胞の未分化性を評価した結果、Pax7 陽性率はコントロールマウスよりも高いことが明らかとなった。一方、分化誘導するとコントロール細胞ではほぼ全ての筋衛星細胞が速やかに筋分化プログラムへと移行し融合したが、

Klf5 欠損筋衛星細胞は分化誘導後 5 日を経過しても約 30%の細胞が分化せずに Pax7 を発現しており、高い未分化性を保持した。

レチノイン酸受容体アゴニストによる筋分化抑制機構の解析

RAR および のアゴニストである atRA、Am80 および RXR 、 のアゴニストである Tz335、PA024、HX630 を筋衛星細胞初代培養系に添加し、Pax7 および CKM の mRNA 発現を解析したところ、atRA と Am80 添加区では Pax7 の発現が対照の DMSO 添加区と比較して発現が有意に高く、Ckm の発現は DMSO 添加区よりも低いことから RAR または を介して筋衛星細胞の未分化な状態を維持できる事が明らかとなった。また、atRA および Am80 の添加により、Klf5 の mRNA 発現も減少した。一方、RXR のアゴニスト添加ではその効果は見られなかった。次に、RAR 、 、 を siRNA によりノックダウンし、RAR アゴニストの作用機序を解析した。その結果、RAR をノックダウンした時のみ筋分化抑制効果がキャンセルされた。この結果から、筋衛星細胞では atRA (Am80) -RAR を介して分化が制御されることが明らかとなった。

(2) 筋衛星細胞のより高い未分化能を保持する培養法の開発

マトリゲル、I 型コラーゲンおよびラミニン 511-E8 フラグメント上で筋衛星細胞をそれぞれ培養し、筋衛星細胞の未分化性保持に最適な培養基質を検討した。Pax7、Myogenin の発現を免疫染色および q-PCR で解析した結果、ラミニン 511-E8 フラグメントを培養基質に用いた場合に最も Pax7 の陽性細胞率が高く、Myogenin の陽性率が低い結果となった。次いでマトリゲル、I 型コラーゲンの順で Pax7 陽性率は低下し、Myogenin 陽性率は上昇した。一方、3 つの培養基質上で培養し分化誘導を行ったところ、マトリゲル、I 型コラーゲンでは筋管を形成したが、ラミニン 511-E8 上では細胞死が起こり殆ど筋管形成は見られなかった。以上の結果から、ラミニン 511-E8 上で筋衛星細胞を培養することで未分化性を維持できることが明らかとなった。さらに、ラミニン 511-E8 上で培養し、培養液に atRA あるいは Am80 を添加する事により相乗的に筋衛星細胞の未分化性を維持できる事も明らかとなった。

(3) 新規培養法による筋衛星細胞の移植効率の変化の解析

上記の方法で確立した培養法によりヒト由来筋衛星細胞を培養し、未分化性の維持および増殖への効果を解析した。ヒト筋衛星細胞では細胞増殖能に関しては変化がなかったものの、MYOD1 と MYOGENIN の発現は有意に低下した。さらに、atRA を分化培地に添加し、分化誘導を行ったところ、atRA はヒト筋衛星細胞の分化を濃度依存的に抑制した。これらの結果から、本研究で確立した培養法によりヒト筋衛星細胞においても未分化性を維持しつつ培養できることが明らかとなった。さらに、本培養方で維持したヒト筋衛星細胞を重度免疫不全筋ジストロフィーモデルマウスへと移植し、筋再生能を通常培養した筋衛星細胞を移植したマウスと比較・評価した。その結果、新規培養法で維持した筋衛星細胞を移植したマウスではヒト Spectrin 陽性かつ Dystrophin 陽性の筋線維が通常培養法のものと比較して多く出現した。

本研究の結果から、Klf5 欠損筋衛星細胞では未分化性が高く維持されること、Klf5 の発現と転写活性を抑えるレチノイン酸受容体リガンド atRA あるいは Am80 により RAR を介して筋分化を抑制する機構を明らかにした。また、培養基質をラミニン 511-E8 にすることにより、相乗的に筋衛星細胞の未分化性を保ちつつ培養可能なことが明らかとなった。さらに、本培養法で培養した筋衛星細胞は、これまでの培養法よりも筋再生への寄与率が高く、本培養法は非常に有用であることが示された。しかしながら、RAR がどのような下流遺伝子に作用して筋衛星細胞の未分化性を維持するのか、また、この作用が筋衛星細胞においても Klf5 の発現と転写活性の抑制を介してのものであるのかは不明である。今後 ChIP-seq などの解析を通してこれらを明らかにすることにより、さらなる培養法の改善が期待でき、筋ジストロフィー治療に貢献できると考えられる。

引用文献

Klf5 regulates muscle differentiation by directly targeting muscle-specific genes in cooperation with MyoD in mice. Hayashi S, Manabe I, Suzuki Y, Relaix F, Oishi Y. *Elife*.5:e17462,2016

Synthetic retinoid Am80 suppresses smooth muscle phenotypic modulation and in-stent neointima formation by inhibiting KLF5. Fujii K, Manabe I, Ishihara A, Oishi Y, Iwata H, Nishimura G, Shindo T, Maemura K, Kagechika H, Shudo K, Nagai R. *Circ Res*.97(11):1132-41, 2005

Laminin E8 fragments support efficient adhesion and expansion of dissociated human pluripotent stem cells. Miyazaki T, Futaki S, Suemori H, Taniguchi Y, Yamada M, Kawasaki M, Hayashi M, Kumagai H, Nakatsuji N, Sekiguchi K, Kawase E. Nat Commun. 3:1236, 2012

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Inoue M, Tanboon J, Hirakawa S, Komaki H, Fukushima T, Awano H, Tajima T, Yamazaki K, Hayashi R, Mori T, Shibuya K, Yamanoi T, Yoshimura H, Ogawa T, Katayama A, Sugai F, Nakayama Y, Yamaguchi S, Hayashi S, Noguchi S, Tachimori H, Okiyama N, Fujimoto M, Nishino I	4. 巻 77
2. 論文標題 Association of Dermatomyositis Sine Dermatitis With Anti-Nuclear Matrix Protein 2 Autoantibodies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Neurology	6. 最初と最後の頁 872-877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamaneuro.2020.0673	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 Okubo Mariko, Noguchi Satoru, Hayashi Shinichiro, Nakamura Harumasa, Komaki Hirofumi, Matsuo Masafumi, Nishino Ichizo	4. 巻 139
2. 論文標題 Exon skipping induced by nonsense/frameshift mutations in DMD gene results in Becker muscular dystrophy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Human Genetics	6. 最初と最後の頁 247 ~ 255
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00439-019-02107-4	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 Der Vartanian Audrey, Quetin Marie, Michineau Stephanie, Aurade Frederic, Hayashi Shinichiro, Dubois Christelle, Rocancourt Didier, Drayton-Libotte Bernadette, Szegedi Aniko, Buckingham Margaret, Conway Simon J., Gervais Marianne, Relaix Frederic	4. 巻 24
2. 論文標題 PAX3 Confers Functional Heterogeneity in Skeletal Muscle Stem Cell Responses to Environmental Stress	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Stem Cell	6. 最初と最後の頁 958 ~ 973.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stem.2019.03.019	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 該当する

1. 著者名 Inoue Michio, Uchino Shumpei, Iida Aritoshi, Noguchi Satoru, Hayashi Shinichiro, Takahashi Tsutomu, Fujii Katsunori, Komaki Hirofumi, Takeshita Eri, Nonaka Ikuya, Okada Yukinori, Yoshizawa Takuya, Van Lommel Leentje, Schuit Frans, Goto Yu ichi, Mimaki Masakazu, Nishino Ichizo	4. 巻 86
2. 論文標題 COX6A2 Variants Cause a Muscle-Specific Cytochrome C Oxidase Deficiency	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 193 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25517	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 該当する

1. 著者名 Nishikawa Atsuko, Iida Aritoshi, Hayashi Shinichiro, Okubo Mariko, Oya Yasushi, Yamanaka Gaku, Takahashi Ikuko, Nonaka Ikuya, Noguchi Satoru, Nishino Ichizo	4. 巻 7
2. 論文標題 Three Novel MTM1 Pathogenic Variants Identified in Japanese Patients With X-linked Myotubular Myopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 e621 ~ e621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mgg3.621	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 Okubo M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Watanabe A, Arahata H, El Sherif R, Noguchi S, Nishino I.	4. 巻 395
2. 論文標題 Three novel recessive DYSF mutations identified in three patients with muscular dystrophy, limb-girdle, type 2B.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 169-171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.10.015.	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 該当する

1. 著者名 Ishiyama A, Iida A, Hayashi S, Komaki H, Sasaki M, Nonaka I, Noguchi S, Nishino I.	4. 巻 5
2. 論文標題 A novel LMNA mutation identified in a Japanese patient with LMNA-associated congenital muscular dystrophy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 19-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-018-0018-6.	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 Inoue M, Iida A, Hayashi S, Mori-Yoshimura M, Nagaoka A, Yoshimura S, Shiraishi H, Tsujino A, Takahashi Y, Nonaka I, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I.	4. 巻 5
2. 論文標題 Two novel VCP missense variants identified in Japanese patients with multisystem proteinopathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Human Genome Variation	6. 最初と最後の頁 9-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-018-0009-7.	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 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 林 晋一郎
2. 発表標題 筋発生・再生過程における骨格筋細胞の分化制御機構
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 晋一郎
2. 発表標題 骨格筋の再生・発生過程における筋細胞の分化制御メカニズム
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Okubo M, Iida A, Inoue M, Saito Y, Ogasawara M, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I
2. 発表標題 Genetic diagnosis in large Japanese cohort using targeted re-sequencing system
3. 学会等名 24th International Congress of the World Muscle Society（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saito Y, Noguchi S, Nishikawa A, Hayashi S, Iida A, Nishino I
2. 発表標題 ADSSL1 myopathy is a fatigability disease presenting both nemaline bodies and lipid droplets in skeletal muscles-a study of 57 Japanese cases
3. 学会等名 24th International Congress of the World Muscle Society（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kumutpongpanich T, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I
2. 発表標題 ETS1 facilitates muscle satellite cell proliferation and stemness perpetuation
3. 学会等名 24th International Congress of the World Muscle Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi S, Noguchi S, Kumutpongpanich T, Iida A, Okubo M, Matsuo M, Nishino I
2. 発表標題 Mutation-specific therapy for X-linked myotubular myopathy
3. 学会等名 24th International Congress of the World Muscle Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Indrawati LA, Noguchi S, Tanboon J, Ogasawara M, Saito Y, Kumutpongpanich T, Inoue M, Okubo M, Fukuda T, Sugie H, Goto Y, Iida A, Hayashi S, Nishino I
2. 発表標題 Infantile-onset lipid storage myopathy.
3. 学会等名 24th International Congress of the World Muscle Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大久保真理子, 野口 悟, 飯田有俊, 林 晋一郎, 西野一三
2. 発表標題 次世代シーケンサーを用いたデュシェンヌ/ベッカー型筋ジストロフィーの遺伝学的解析 (続報)
3. 学会等名 第64回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上道雄, 内野俊平, 飯田有俊, 野口 悟, 林 晋一郎, 高橋 努, 藤井克則, 小牧宏文, 竹下絵里, 埜中征哉, 岡田随象, 吉澤拓也, Van Lommel L, Schuit F, 後藤雄一, 三牧正和, 西野一三
2. 発表標題 COX6A2変異は横紋筋特異的なチトクロームc酸化酵素欠損症を引き起こす
3. 学会等名 日本筋学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉岡和香子, 飯田有俊, 岡田随象, 大矢 寧, 大久保真理子, 小川 恵, 松田文彦, 日笠幸一郎, 森 まどか, 中村治雅, 林 晋一郎, 野口 悟, 西野一三
2. 発表標題 GNEミオパチー-p.D207V変異は軽症型変異であり、ホモ接合体では極めて稀にしか発症しない
3. 学会等名 日本筋学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kumutpongpanich T, Hayashi S, Noguchi S, Nishino I
2. 発表標題 ETS1 regulates muscle stem cell proliferation and stemness perpetuation
3. 学会等名 日本筋学会第5回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hayashi S.
2. 発表標題 Establishment of a long-term culture system for Muscle stem cells.
3. 学会等名 5th Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayashi S, Oishi Y, Manabe I, Nishino I.
2. 発表標題 Klf5 has essential roles in myoblast differentiation and survival during fetal muscle development.
3. 学会等名 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Matsuo M, Nishino I.
2. 発表標題 Nonsense mutation induced exon skipping in Becker muscular dystrophy.
3. 学会等名 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kumutpongpanich T, Hayashi S, Iida A, Okubo M, Matsuo M, Noguchi S, Nishino I
2. 発表標題 Novel deep intronic mutations in MTM1 in X-linked myotubular myopathy.
3. 学会等名 23rd INTERNATIONAL CONGRESS OF THE WORLD MUSCLE SOCIETY (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayashi S, Manabe I, Oishi Y, Nishino I.
2. 発表標題 Regulation of muscle stem cell function during murine fetal development.
3. 学会等名 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshioka W, Okubo M, Ogawa M, Matsuda F, Higasa K, Mori-Yoshimura M, Oya Y, Kimura E, Nakamura H, Hayashi S, Iida A, Noguchi S, Nishino I
2. 発表標題 Frequency of c.620A>T homozygotes is extremely low in Japanese GNE myopathy patients: What is determining the pathogenicity?
3. 学会等名 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okubo M, Noguchi S, Hayashi S, Nishino I.
2. 発表標題 Comprehensive analysis in Japan: Nonsense mutation induced exon skipping in Becker muscular dystrophy.
3. 学会等名 11th Japanese-French Workshop “New insights in personalized medicine for neuromuscular diseases: From Basic to Applied Myology” (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hayashi S.
2. 発表標題 Klf5 regulates myoblast differentiation and apoptosis during fetal muscle development.
3. 学会等名 第6回若手による骨格筋細胞研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林晋一郎, 大石由美子, 真鍋一郎, 西野一三
2. 発表標題 Klf5による骨格筋発生の制御機構
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 武田 伸一, 林晋一郎, 他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 230
3. 書名 超高齢社会に挑む骨格筋のメディカルサイエンス	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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			
フランス	Universite Paris Est Creteil	Inserm		
ベルギー	KU Leuven			
エジプト	Egypt Air Hospital			