

【目的】 骨格筋にはサテライト細胞と呼ばれる幹細胞が存在し、骨格筋の再生能力を保証している。この再生過程で、サテライト細胞は自身の数を維持する（自己複製）能力があるため、繰り返しの損傷に対しても何度でも再生することができる。一方で、遺伝性筋疾患である筋ジストロフィーでは、欠損遺伝子に起因する慢性的な筋変性が再生能力を上回ることで、脂肪化・線維化を伴う進行性の病態を示すと考えられている。しかし、どのようなメカニズムによりサテライト細胞による再生能力が低下するのかについては分かっていない。本研究では、「なぜ本来優れた再生能力があるにもかかわらず、筋ジストロフィーでは筋再生能力が低下していくのか」について、独自のモデル動物を用いて明らかにし、遺伝子筋疾患治療法開発を目指した基礎研究を行う。

【方法】 我々は間葉系前駆細胞（Pa 細胞） 特異的に TGF- β シグナルの受容体である *Tgfb2* を欠損させた結果（cKO: *Pdgfra^{CreERT}::Tgfb2^{lox/lox}*）、繰り返しの筋再生がほとんど起きず、脂肪細胞が蓄積することを観察していた。そこで、まず脂肪細胞由来因子が、サテライト細胞の増殖を抑制しているかについて検討を行った。さらに、脂肪細胞分化のマスターレギュレーターである Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) のアンタゴニストとである GW9662 を我々が樹立した重篤な筋ジストロフィーモデルマウスに投与することで、脂肪細胞の出現が筋ジストロフィー病態に与える影響を組織学的に検討した。また、どの時期からコントロール群と cKO の再生像に違いが出てくるのかを明らかにするために、筋損傷後のサンプルを回収し、real-time PCR により各種筋再生マーカーの発現を検討した。

【結果】 脂肪細胞由来の培養上清を用いた検討を行ったところ、予想と異なり脂肪細胞由来の因子はサテライト細胞の増殖を促進していた。更に、GW9662 を 2 ヶ月間毎日投与した群においても、筋重量、筋力、組織学的な解析において顕著な改善は認められなかった。これらの *in vitro* および *in vivo* の結果より、脂肪細胞から分泌される因子が再生阻害因子でないことが明らかとなった。そこで、筋再生過程でどの時期から異常がでるのかについて検討を行ったところ、再生 7 日目に、脂肪細胞マーカーである Perilipin の発現増加がみられ、また筋再生過程で一過性に増加する *Colla1* の発現にもコントロール群と cKO 群で違いが認められた。

間質細胞特異的な *Tgfb2* 欠損でみられる繰り返しの再生異常

