

長寿医療研究開発費 2022年度 総括研究報告

サルコペニア・関節疾患の発症病理に関する研究（21-5）

主任研究者 渡邊 研 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（部長）

研究要旨

高齢者の日常生活動作を低下させるサルコペニアおよび関節疾患について、分子・遺伝子レベルの情報を得ることにより、新たな診療基盤の形成することを目的として、変形性関節症自然発症マウスの解析、脊柱管狭窄症の家族内集積例の家系ゲノム解析、MRI 画像データの QTL 解析、骨格筋幹細胞のシグナル伝達機構の解析、およびヒト骨格筋幹細胞の単離の確立を行う。研究計画書年度の 2022 年度では、変形性関節症発症要因としてのフェロトーシスの関与の知見を得るとともに、ゲノム解析等を進めた。また、サルコペニア研究では骨格筋幹細胞での研究ツールの整備を行った。

主任研究者

渡邊 研 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（部長）

分担研究者

細山 徹 国立長寿医療研究センター 運動器疾患研究部（副部長）

A. 研究目的

高齢者の日常生活動作を低下させる運動器疾患の中でも、サルコペニアおよび関節疾患は、その分子病理やマーカーが未だ確立せず、そのため効果的な薬物療法などもない。特に変形性関節症・変形性腰椎症はその潜在的な患者数が国内で数千万人という試算からも、早期診断、リスク診断、新規治療法の開発が望まれている。一方、サルコペニアはこれらの高齢者の関節疾患の基盤となっていることが示唆されており、運動器の退行性病変への対策は NCGG としても重要な課題である。本研究では、病院やメディカルゲノムセンターの協力を得て、バイオバンク試料・情報を用いたヒトでの検討から、マウス遺伝学などを用いた疾患基盤研究をとおしてこれらの運動器疾患の発症病理に関する研究を行う。近年、個体老化に伴う骨格筋幹細胞の減少や機能変化がサルコペニアの一要因となる可能性が示され、骨格筋幹細胞を標的としたサルコペニアの予防法や治療法の開発が期待されている。これまでに我々は、老齢動物の骨格筋幹細胞で ERK シグナルに変化が生じることを見出しており、本研究ではこの ERK シグナルを軸に、骨格筋幹細胞の質的・量的維持に

における各種細胞内シグナル伝達機構の役割とその制御機構、さらにサルコペニアの発症や増悪化との関わりを明らかにする。

関節研究では、変形性関節症のモデルマウスを用いた研究と、患者の臨床情報と遺伝情報を用いてバイオマーカーやリスク因子の開発・同定を行う。特に家族内集積症例を用いた遺伝因子の検討ならびに脊柱管狭窄症の中間表現型の開発においては、臨床情報と遺伝情報から得られた知見について、マウスモデルなどを通してエビデンスの取得を行い、診断や新規治療法の開発基盤を確立することを目的とする。

B. 研究方法

家族内集積例の登録：家系の登録は発端者からの聞き取りとその家族内協力者の登録時に、研究参加とバイオバンク登録の同意を得て、全ゲノム解析を行い、発症者と関連のあるレアバリエントを抽出した。

中間表現型の開発：バイオバンクに登録の 600 例の各椎間における計測データを元に GWAS を行った。

変形性関節症マウス：STR/*ort* ならびに STR/*ort* に C57BL/6N を 8 回戻し交配した STR/B6 系統を使用した。さらに Slc7a11-ENU マウスを理研 BRC より入手した。In vitro では、野生型、変異型を発現させたマウス軟骨細胞株 ATDC5 を用いた。

p27mVenus マウスの導入と維持、Pax7CreER:Erk1-/-:Erk2flox/flox;p27mVenus マウスの作出：東京大学医科学研究所で作出された mVenus-p27K マウス（ヘテロ）を理研 BRC から導入し (Oki et al., Sci Rep. 2014)、野生型マウスとの交配による系統維持および mVenus-p27K ホモマウスの作出に供した。mVenus-p27K ホモマウスを更に Erk1-/-:Erk2flox/flox と交配して Erk1-/-:Erk2flox/flox;p27mVenus マウスを作出し、ブリーディングマウスとして系統維持した。

ヒト検体からの MuSC 単離：NCGG 整形外科において膝関節 (TKA) 置換術を施した高齢者、および重工記念病院整形外科において膝十字靭帯 (ACL) 再建術を施した若齢者からそれぞれ内側広筋と半腱様筋を採取し、CD82 に対する抗体を用いて MuSC を濃縮単離した。TKA 検体は採取後すぐに単離作業に供したが、ACL 検体は Hibernate A (ギブコ社) で満たしたフラスコに入れ院内冷蔵庫で数時間～一晩保存したのちに NCGG に移して細胞単離に供した。CD82 抗体を用いた MuSC 単離には磁気ビーズ法を用い、ビオチン標識抗 CD82 抗体 (ミルテニー社)、磁気ビーズ標識抗ビオチン抗体 (ミルテニー社)、MACS カラムを使用して CD82 陽性 MuSC を濃縮した。磁気ビーズ法で濃縮した CD82 陽性分画は、コラーゲンコートした 48 ウェルディッシュに播種し、Ultrocer-G を添加した 20%FBS/DMEM 中で培養維持した。MuSC 単離の有無を確認する為、細胞を一定期間培養し融合させ、多核筋管細胞形成が目視で確認された時点で抗 MHC 抗体での免疫蛍光染色を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究課題の実施にあたっては、令和3年「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、厚生科学審議会答申「手術等で摘出されたヒト組織を用いた研究開発の在り方」（平成10年12月16日）等の関連指針に則り、人間の尊厳及び人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、適正に研究を実施し、個人情報の保護を徹底する。本研究に関しては、手術材料を用いた研究、バイオバンク試料を用いた研究ならびにゲノム解析研究については既に倫理・利益相反委員会で承認を得ている。また、動物実験は、国立研究開発法人国立長寿医療研究センターの動物実験指針等に則り、動物愛護上の配慮に留意し、年度毎の動物実験倫理委員会の承認を得て行っている。

C. 研究結果

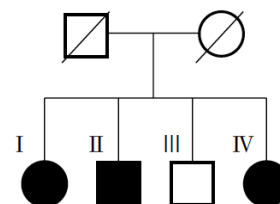
変形性関節症の病理病態に関する研究

これまでに遅発性の変形性関節症を自然発症するマウス系統の遺伝解析から、アミノ酸トランスポーター遺伝子 *Slc7a13* のミスセンス変異を同定した。これまでにフェロトーシスに関与するトランスポーターは SLC7A11 しか知られておらず、この既知分子の阻害は *in vitro* でフェロトーシスを誘導するものの、*in vivo* や *Slc7a11* のノックアウトマウスなどの解析では誘導活性が不十分であり、SLC7A11 以外のシスチントランスポーターの存在が示唆されていた。この *Slc7a13* 遺伝子が新たなフェロトーシス関連遺伝子としての機能を明らかにし、変形性関節症自然発症マウスで同定されたミスセンス変異はシスチン取り込み能が減少しフェロトーシス感受性を亢進させることを見出した。さらに炎症シグナルによる発現増強ならびに加齢依存的発現上昇を認め、ヒト病態と類似する遅発性との相関が示唆された。フェロトーシスは近年定義された細胞膜の過酸化を特徴とする新しい細胞死の型で、ネクロトーシス（制御された細胞死）の一種であり、神経変性疾患や心疾患への関与が報告されている。変形性関節症では関節腔内の IL-1 濃度の上昇が知られているが、われわれは IL-1 β 依存的な軟骨細胞死がフェロトーシス特異的阻害剤で抑制される事を示し、これまでアポトーシスと記述されていた軟骨細胞死もフェロトーシスが関与する可能性を示唆した。フェロトーシスは細胞内の2価鉄による酸化と、グルタチオンによる還元作用のバランスが破綻することにより誘導される。その経路の必須因子であるグルタチオンペルオキシダーゼ4（Glutathione Peroxidase 4, GPX4）はセレン含有酵素で、還元型グルタチオンをコファクターとして、生体膜の過酸化脂質をアルコールへと還元し、過酸化脂質の蓄積を抑える。そのためセレン欠乏により GPX4 の活性低下が引き起こされる。この知見は家族性ヘモクロマトーシス（鉄過剰）において好発する関節症や Kashin-Beck 病（セレン欠乏）における関節変形などへの関与も考えられ、最近報告された82万人規模の変形性関節症の大規模 GWAS においても *HFE* が見出されていることから、フェロトーシスがヒト変形性関節症の発症機序に関わる可能性が考えられた。このため、ヒト変形性膝関節症の GWAS のメタ解析データおよび NCGG バイオバンク登録のゲノムデータの詳細解析から、*SLC7A13* を含むフェロトーシス関連遺伝子の関与について検討を進めている。

関節疾患家族内集積症例の解析

昨年度までに登録した1家系4名（兄弟姉妹：腰椎変性すべり症）の全ゲノム解析を行い、同胞解析から疾患と相関したレアバリアントの抽出を行った。全ゲノム解析はペアエンドのショートリードでマッピング率が98.3%であった。サンプルQCで性別、遺伝型欠損、血縁テストの全てでパスした。4兄弟姉妹のうち3名が発症しており（下図右 I, II, IV）、顕性（ヘテロ接合）と推定し、絞り込み条件として、コード領域の多型であり、ゲノムデータベース（gnomAD, ToMMo, 1000genome, ExAC, ESP6500, UK10K）のデータを用いて、minor allele frequency (MAF)が、0.1%未満のレアバリアントを抽出、その上で家系での疾患相関から、11個の単一塩基バリアント（SNV）と1か所の塩基挿入（insertion）を検出した。これらはそれぞれ1つずつの遺伝子（計12遺伝子）上に存在し重複はなかった。サンガー法によるバリデーションを行ったところ、8遺伝子上の8 SNVsが確認され、これらが疾患関連遺伝子多型候補として挙げられた（下図左）。

I	II	III	IV	Chr	Pos	Gene	cDNA	Protein
T/C	T/C	C	T/C	18	22804886	ZNF521	c.2996G>A	p.S999N
A/G	A/G	G	A/G	22	46859960	CELSR1	c.3827C>T	p.P1276L
T/G	T/G	G	T/G	4	84379549	MRPS18C	c.201G>T	p.L67F
A/G	A/G	G	A/G	4	108816992	SGMS2	c.283G>A	p.V95I
T/C	T/C	C	T/C	5	79950778	MSH3	c.232C>T	p.H78Y
A/G	A/G	G	A/G	5	96083058	CAST	c.1198G>A	p.G400R
G/A	G/A	A	G/A	8	42587079	CHRN3	c.629A>G	p.K210R
C/T	C/T	T	C/T	8	68939464	PREX2	c.449T>C	p.M150T

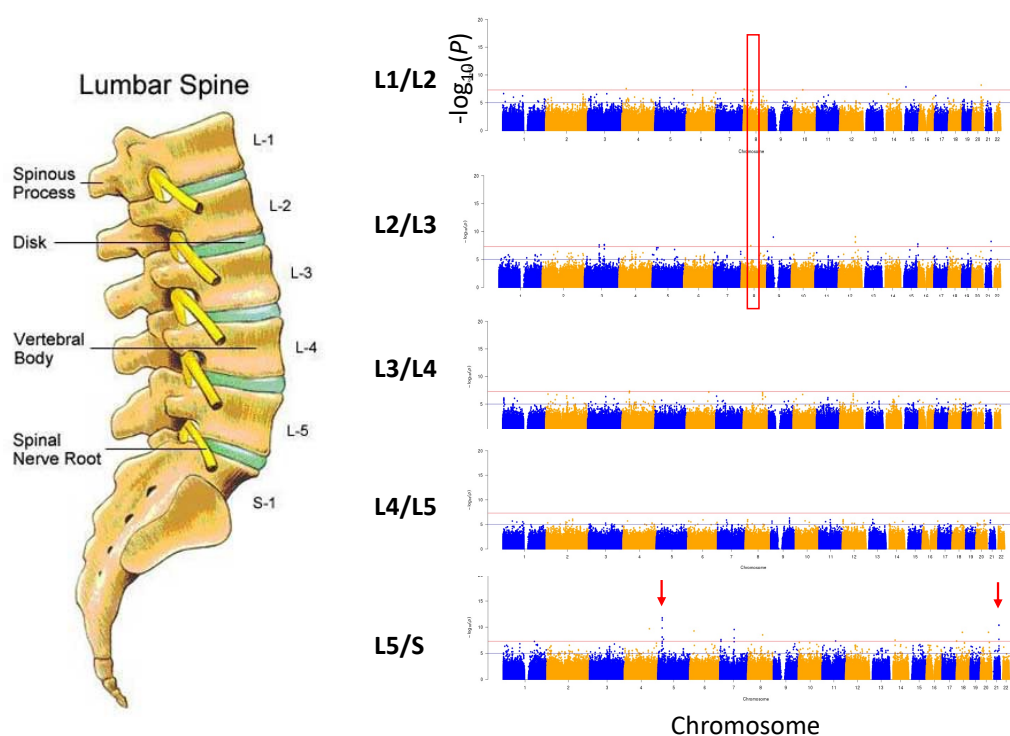


これらについて *in silico*での病的変異予測アルゴリズム Combined Annotation Dependent Depletion (CADD; <http://cadd.gs.washington.edu/home>)スコアを求めたところ、CADDスコアの最も高かった遺伝子多型は CELSR1 遺伝子上のもので 29.9 であった。CELSR1は、Cadherin EGF LAG Seven-pass G-type Receptor 1という膜タンパクをコードしている遺伝子であり、今回検出したレアバリアントはN末端側の細胞外ドメインのcadherinドメインに位置していた。マウス、ニワトリ、ゼブラフィッシュからアフリカツメガエルまで保存されているアミノ酸残基であり、その変異がその機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。また、この遺伝子における変異では、neural tube defect (NTD)である頭蓋脊椎破裂や二分脊椎との関連が報告されており、症状や onset は異なるものの影響部位が脊椎であることから、候補の一つとして浮上した。今回検出したレアバリアントはこれらの疾患とは異なる部位にあり、症状や onset などの表現型との差異の可能性も示唆された。また、ゼブラフィッシュでの変異では老化表現型を示すことが最近報告されており関係が注目される。また、2番目に高いCADDスコアを示した多型は CAST 遺伝子上のもので 29.0 であった。CASTはcalpastatinというカルパインの内在性インヒビターをコードしており、Cast過剰発現マウスモデルでは廃用性の筋萎縮に抵抗性を示すことが報告されている。骨格筋の表現型が本症に結び付くとなれば魅力的な候補である。SGMS2は我々が発見したスフィンゴミエリン合成酵素遺伝子の一つであり、すでに変異マウスを保有している。骨脆弱性を伴う頭

蓋ドーナツ様病変 (Calvarial Doughnut Lesions with Bone Fragility) での変異が知られているが、対象者における顕著な骨量低下は観察されていない。これらの候補についてバイオバンクの腰椎変性すべり症症例の既存ゲノムデータ (WGS, SNPs) を用いて、関連遺伝子座における SNP の偏向性の解析を始めている。

脊柱管狭窄症の中間表現型の開発

画像形態計測データを有するバイオバンク登録検体につき、613 例まで SNP タイピングが終了した (事業計画書に記載の計画症例数 400)。これらのデータを用いて MRI 形態計測データ (各腰椎/椎間における骨要素・靭帯要素、その他二次パラメータ) を用いたゲノムワイド QTL 解析を行い、脊柱管形態の遺伝率の算出と形態関連遺伝子座の同定を行った。サンプル情報についての Sample QC とタイピングデータの Marker QC を経て、598 例に対して各椎



間それぞれで 7,806,551 SNPs を用いた。共変量として年齢・性別を加えることで補正を行い計算を行ったところ、狭窄度 (靭帯面積/脊柱管面積比) での GWAS では、ゲノムワイド有意水準の $p < 5 \times 10^{-8}$ を示す関連遺伝子座を 5 椎間で合わせてのべ 64 ヶ所を同定した。そのうち、高位の L1/L2 と L2/L3 に共通する遺伝子座を特定した。腰椎において上位椎間は、脊柱管狭窄症の好発部位である L3/L4, L4/L5 に比べ力学的負荷が小さく、そのため遺伝的素因の関与度が高い可能性が考えられた。一方、L5/S においては他の椎間とは異なり、 $p < 1 \times 10^{-10}$ と高い相関性を示す遺伝子座が複数同定された。L5/S は形態的にも力学的にも他の椎間と異なり、この遺伝素因の差異との関連も考えられた。現在、各遺伝子座における近隣

遺伝子ならびに eQTL 等の検索を行い、遺伝的素因と狭窄度に与えるメカニズムの推定、さらに好発部位、脊柱管狭窄症の発症との関連についても検討を加える予定である。

また、脊柱管の断面積についても GWAS とともに、caucasian (脊柱管断面積が大きい) と east asian (小さい) という人種間差も利用して、各 SNP の頻度を含めて検討を進めている。

骨格筋幹細胞における ERK シグナルの機能についての検討

これまでに骨格筋幹細胞スフェア培養において ERK の阻害剤 PD184352 を添加することにより、幹細胞マーカー Pax7 発現細胞数が減少し、筋細胞マーカー MyoD 陽性細胞が増加したことから、ERK シグナルが幹細胞の維持に関わり、その抑制は筋分化を促進することが示唆された。また、26 ヶ月齢の老齢マウスより単離した筋線維の *ex vivo* 器官培養系を用いた解析では、若齢 (4 ヶ月齢) マウス由来の筋線維と比較して、幹細胞 (Pax7 陽性細胞) における ERK 活性化 (リン酸化 ERK) の量が顕著に減弱していた。そこで、筋幹細胞特異的に ERK シグナルを遮断するマウス系統 (ERK1/ERK2 の Pax7 陽性骨格筋幹細胞でのダブルノックアウト: Pax7CreER/Erk1^{-/-}/Erk2^{fllox/fllox}、ERK^{scK0}) の作出を行い、現在表現型の解析を進めている。5 週齢の成長期ならびに 7 ヶ月齢の成熟期の骨格筋における筋線維あたり骨格筋幹細胞数はいずれも ERK^{scK0} で減少していた。また、EdU の取り込みによる増殖を検討したところ低下が認められた。また、ERK^{scK0} 由来細胞を用いた検討では、コントロールに比べて cyclinD1 の発現の低下が認められたことから、今後骨格筋幹細胞の *in vivo* での細胞周期について p27mVenus による解析を進める。一方、17 週齢 (5 週齢で tamoxifen 投与して、骨格筋幹細胞で ERK シグナルを遮断、12 週後に解析) の ERK^{scK0} マウスでは骨格筋表現型の骨格筋断面積や筋線維タイプについて対照群とは差が見出されなかった。そこでカルディオトキシンによる筋障害からの骨格筋再生について検討したところ、ERK^{scK0} マウスでは顕著な再生の遅延が観察された。さらに Tenotomy (腱を切除し近傍筋の代償性肥大を誘導する手法) による筋肥大への影響についても検討したところ、ERK^{scK0} マウスにおいて筋肥大抑制が生じていた。これらのことから、活性化骨格筋幹細胞における ERK シグナルの重要性が示唆された。さらに ERK シグナルの上流に位置する骨格筋幹細胞の維持に関わるサイトカイン・増殖因子として、FGF2 を候補として見出し、加齢やシグナルについて検討を行っている。

ヒト MuSC の単離には表面抗原として CD56 が古くから用いられてきたが、CD56 は myocyte である筋芽細胞でも発現しており、MuSC 単離用の表面抗原としての特異性が議論されている。そこで本研究では、最近ヒト MuSC 特異的表面抗原マーカーとして新たに報告された CD82 を用いて、本表面抗原が有用か否かについて老齢検体および若齢検体を用いて検討した。本研究では、特に若齢検体を用いる際の時間的ギャップを考慮して磁気ビーズ法を採用して MuSC の濃縮単離を検討した。何度かの検討の末、若齢・老齢いずれの検体においても 1g 程度のヒト骨格筋検体があれば比較的十分量の MuSC が濃縮単離できることわかった。そこで、若齢者・高齢者それぞれから単離した MuSC に ERK シグナルの活性化因子の一つである bFGF

を反応させ、ERK シグナルの活性化について検証したところ、マウス細胞と同様にリガンドに対する応答性の低下が認められた。この結果は、加齢によりヒト骨格筋幹細胞の ERK 活性が低下することを示唆している。

D. 考察と結論

関節研究では、変形性関節症自然発症マウスの遺伝学的解析ならびにモデル解析、*in vitro*での機能解析を通して、フェロトーシスがその発症に関わっている可能性を示した。家族性鉄過剰症でも関節症の発症が見られることから、ヒトにおいても同様な関連が示唆された。また、神経変性疾患や心疾患などもフェロトーシスの関与が知られており、最近、長寿パラメータに関するゲノムワイド関連解析のメタ解析とメンデルランダム化解析と多変量解析により、ヘムの代謝、特に血清鉄とトランスフェリンの値が長寿と関連する可能性が示されている (Timmers et al. 2020)。ただ実際の検査値ではサポートされないことから、このヘム代謝と同様なパスウェイの関与も想定される。フェロトーシスはヘムと細胞内酸化ストレスおよびその解消の破綻による細胞死であり、高齢者の疾患との関与についてさらなる検討が必要と考える。また、昨年ビタミン K がフェロトーシスの抑制機能を有することが発表された (Mishima et al. 2022)。低ビタミン K またはワーファリンの使用が変形性関節症による人工関節置換術へのリスクとなっていることも報告されており、発症病理としてビタミン K とフェロトーシスについて検討が必要と思われた。また、NCGG バイオバンク検体の探索から、変形性膝関節症のドナー特異的に見られる同遺伝子のレアバリエントを同定しており現在機能解析を進めている。

家系ゲノム同胞解析、脊柱管画像 QTL 解析については、候補遺伝子群のリストアップまで至っており、特に脊柱管 QTL についてはパスウェイ解析を行い

サルコペニア研究では、長期飼育実験を行い、*Erk* 欠損による幹細胞数減少が加齢によって骨格筋にどのような影響をもたらすかについて検証した。結果として、定常状態であっても *Erk* 欠損による幹細胞減少が筋萎縮を引き起こすことが示された。このことは、積極的な筋損傷を伴わない自然老化過程においても、骨格筋幹細胞が骨格筋維持に重要であることを示唆しており、加齢に伴う ERK 活性の低下によって生じる幹細胞の減少が最終的に筋萎縮に寄与する可能性、すなわちサルコペニアにおける幹細胞の ERK 活性低下の関与を提示している。依然として ERK 活性の低下が加齢に伴ってどのように誘導されているかについての詳細は明らかではないが、マウス同様にヒトにおいても刺激因子に対する ERK シグナルの応答性低下がみられることから、マウスとヒトにおいて共通機構が存在することが推定される。骨格筋幹細胞の ERK シグナル制御の分子機構の解明に加えて、今後は、ヒト幹細胞を用いた ERK シグナル活性化因子のスクリーニングなどを行う必要があると考えている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujii Y, Taniguchi M, Nagaya S, Ueda Y, Hashizume C, Watanabe K, Takeya H, Kosaka T, Okazaki T. A novel mechanism of thrombocytopenia by PS exposure through TMEM16F in sphingomyelin synthase 1 deficiency. *Blood Adv.* 5(20):4265-4277. (2021)
- 2) 渡邊 研 骨粗鬆症と脆弱性骨折のゲノム解析 生活習慣病の克服に向けたゲノム医療 医学のあゆみ 278 巻 5 号 p.456-461 (2021)
- 3) Hiranuma T, Watanabe K, Yamashita T, Okazaki T, Tokudome Y. Role of collagen degradation pathway in sphingomyelin synthase 2-deficient mouse skin. *Biomed. Dermatol.* 5, 1 (2021)
- 4) Yamanouchi K, Nakamura K, Takeuchi S, Hosoyama T, Matsuwaki T, Nishihara M. Suppression of MyoD Induces Spontaneous Adipogenesis in Skeletal Muscle Progenitor Cell Culture. *Animal Science Journal.* 92(1):e13573. (2021)
- 5) 津島博道, 細山 徹, 杉本昌隆 細胞老化とフレイル 「サルコペニア・フレイルの基礎研究の新展開」 日本サルコペニア・フレイル学会誌 6(1): 5-9. 2022.

2. 学会発表

- 1) 馬 凌云、重水大智、中村博幸、尾崎浩一、渡邊 研 変形性関節症自然発症マウスモデル STR/ort の軟骨変性に関わる遺伝子変異の同定と ferroptosis の関与 第 94 回日本生化学会大会 2021 年 11 月 5 日 (Web 開催)
- 2) Hosoyama T, Kawai-Takaishi M. Role of the ERK signalling in muscle stem cells and muscle aging. 第 44 回日本基礎老化学会大会, 大府市, 2021 年 6 月 13 日
- 3) Hosoyama T. Stem Cell Aging in Muscle and Sarcopenia. Asia Pacific Virtual Symposium on Sarcopenia and Frailty Research, Web, May 22nd, 2021.
- 4) 細山 徹 微小重力培養から見えてきた骨格筋幹細胞の維持制御機構 ヤマト科学 Web セミナー「微小重力環境培養装置クリノスタット Zeromo を用いた最先端の研究」, Web, 2021 年 6 月 2 日
- 5) 細山 徹 筋幹・前駆細胞の維持機構と加齢 第 129 回日本畜産学会大会シンポジウム「畜産学における組織幹細胞研究の現在・未来」 2021 年 9 月 15 日 Web 開催

- 6) Hosoyama T. Stem Cell Pool Maintenance and Muscle Aging. The 7th Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2021年11月5日、WEB開催（シンポジスト）
- 7) Hosoyama T. Exploration of sarcopenia-related factors using in vitro human muscle model. NCGG-ITRI Joint Symposium 2022. Feb. 14th. 2022. (オンライン).
- 8) 細山 徹、高石美菜子、遠藤昌吾、深田宗一朗、渡邊 研 骨格筋幹細胞の維持制御における ERK 経路の役割とその加齢性変化 第 21 回日本再生医療学会総会 2022年3月18日（オンライン）
- 9) 細山 徹 骨格筋老化のセルバイオロジー 第64回日本老年医学会学術集会 シンポジウム8「サルコペニア基礎研究の最前線」 2022年6月2日、大阪
- 10) 細山 徹 サルコペニア・フレイルのバイオマーカー探索の試み 第77回日本体力医学会大会 シンポジウム 23「加齢・病態における骨格筋異常とその治療法」 2022年9月22日 Web開催
- 11) 津島博道、浅井あづさ、細山 徹、多田敬典、杉本昌隆 マウス筋細胞由来抗細胞老化因子の探索 第95回日本生化学会大会 2022年11月9日 名古屋
- 12) Iida H, Hosoyama T., Takegami Y, Imagama S. PDZRN3 suppresses adipogenic differentiation of fibro/adipogenic progenitors by regulating sfrp4. Orthopaedic Research Society 2023 Annual Meeting, Dallas, TX, USA. Feb 10-14. 2023.
- 13) 細山 徹、林 大鈞、漆畑拓弥、佐藤亜希子、関根圭輔、渡邊 研 老化骨格筋の Spatial Transcriptomics 第9回骨格筋生物学研究会, 2023年3月4日, 神奈川

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし