

骨格筋内脂肪の形成に寄与する間葉系前駆細胞の同定

上住 聡芳 土田 邦博

要約 骨格筋組織の主たる機能は収縮により生物に動きをもたらすことで、健康的な日常生活を送る上で重要である。骨格筋の機能低下は日常生活に制限を加え、QOLの低下と密接に関連する。本来、骨格筋は優れた再生能を有しており、傷害を受けても速やかに再生し、その機能を回復する。骨格筋の再生は骨格筋幹細胞である筋衛星細胞が担っている。すなわち、筋損傷後に筋衛星細胞が活性化し増殖、分化、融合を経て新たな筋線維を形成することで骨格筋は再生する。ところがいくつかの病態下では、筋の変性、萎縮に伴い、骨格筋内に脂肪細胞の蓄積を認める。骨格筋内に異所性に形成された脂肪細胞は筋力低下の要因になるばかりでなく、筋線維への栄養素供給の妨げとなり病態の進行にも寄与する。この異所性脂肪細胞が筋衛星細胞の分化異常により発生するのか、他に供給源となる細胞が存在するのかは不明であった。私達は最近、骨格筋間質に筋衛星細胞とは異なる間葉系前駆細胞を同定し、この細胞が骨格筋内に見られる異所性脂肪細胞の起源となることをつきとめた。本稿では、この新たに見出された間葉系前駆細胞の特性と、骨格筋組織恒常性維持における筋衛星細胞との相互作用の重要性について紹介したい。

Key words : 骨格筋, 異所性脂肪, 間葉系前駆細胞, 筋衛星細胞

(日老医誌 2011; 48: 99-103)

骨格筋内に形成される異所性脂肪

生体内において脂質は脂肪組織の脂肪細胞に主に蓄えられる。しかし、様々な病的環境下において脂肪組織以外の組織に脂肪が蓄積することがある¹⁾。こうした脂肪を異所性脂肪といい、骨格筋や肝臓が異所性脂肪の見られる主要な組織である。

骨格筋に見られる異所性脂肪はその出現様式から、筋線維内脂肪滴と筋線維間脂肪細胞とに分けられる(図1)。筋線維内脂肪滴の蓄積は肥満²⁾³⁾や2型糖尿病⁴⁾⁵⁾、老化骨格筋^{6)~8)}等において認められる。筋線維内脂肪滴の蓄積の程度はインスリン感受性と逆相関を示し、インスリン抵抗性のよい予測因子になることが報告されている³⁾⁹⁾¹⁰⁾。

筋線維内脂肪滴の蓄積は高脂肪食の摂取や血中遊離脂肪酸の上昇により増加する^{11)~13)}。また、筋線維内脂肪滴の蓄積増加は脂肪酸のβ酸化能の低下や¹⁴⁾、β酸化が行われるミトコンドリアの機能低下による¹⁵⁾との報告もある。これらをまとめると脂質の供給と消費のバランスが筋線維内脂肪滴の蓄積量に重要であると考えられる(図1)。

一方、筋線維間脂肪細胞の形成が顕著な疾患の代表はDuchenne型筋ジストロフィーである¹⁶⁾。Duchenne型筋ジストロフィーの末期では筋線維はほとんど消失し、脂肪組織に置き換わってしまう。筋線維間脂肪細胞は筋ジストロフィー以外の様々な疾患においてもその存在が認められている。肥満²⁾³⁾¹⁷⁾や2型糖尿病¹⁷⁾¹⁸⁾、神経性の筋萎縮¹⁹⁾、老化骨格筋^{8)20)~22)}等である。筋線維間脂肪細胞は筋力低下¹⁸⁾²⁰⁾²¹⁾やインスリン抵抗性³⁾¹⁷⁾と関連すると報告されており、その予防や治療が望まれるが、筋線維間脂肪細胞の形成機序に関する報告はほとんどなく不明である。

以後に、筋線維間脂肪細胞の起源となる細胞に関する最近の研究の進展について、我々の研究成果を中心に紹介する。

骨格筋の再生と筋衛星細胞

骨格筋は非常に優れた再生能力を有した組織であり、その再生は筋衛星細胞が担っている。筋衛星細胞とは筋線維の細胞膜と基底膜の間に存在する単核の細胞と形態学的に定義されている²³⁾。通常、筋衛星細胞は静止状態にあるが、骨格筋が損傷を受けるとすばやく活性化し、その後、増殖、分化し、互いにまたは既存の筋線維と融合することにより再生筋線維を形成する²⁴⁾。筋衛星細胞は成体の骨格筋で筋系譜の細胞を生み出す主要な細胞源

Identification of mesenchymal progenitors that contribute ectopic fat cell formation in skeletal muscle
Akiyoshi Uezumi, Kunihiro Tsuchida : 藤田保健衛生大学総合医科学研究所難病治療学

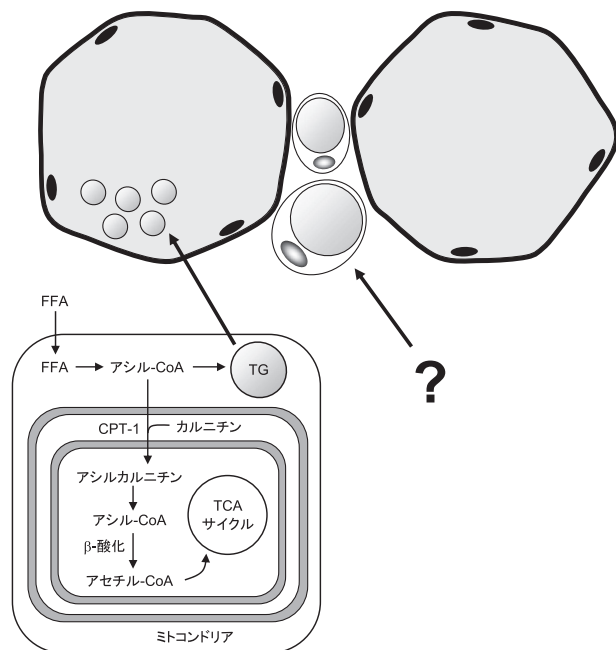


図1 筋線維内脂肪滴と筋線維間脂肪細胞
筋線維に取り込まれた遊離脂肪酸 (FFA) はアシル-CoA となりカルニチンと結合し、酵素 CPT-1 の下、ミトコンドリア内へ運ばれる。その後、ミトコンドリア内でβ酸化を受け、TCA サイクルに入り、エネルギー産生に利用される。この脂質の供給と利用のバランスが崩れると、細胞質内のアシル-CoA のプールが増加し、トリグリセリド (TG) となり、筋線維内脂肪滴の蓄積増加を導く。一方、筋線維間脂肪細胞の形成機序は不明であった。

であり²⁵⁾、筋再生過程において再生筋線維を生み出すだけでなく、一部は自己複製し未分化な筋衛星細胞としてとどまることで自らを保存し、さらなる筋損傷に備える²⁶⁾²⁷⁾。このように筋衛星細胞は成体の骨格筋再生、維持に必須な骨格筋幹細胞として機能する。

筋衛星細胞の多分化能

上述のように、筋衛星細胞が成体において筋系譜の細胞を生み出す中心的細胞であることが明らかにされてきたが、一方で筋衛星細胞が筋細胞以外の細胞へ分化する能力も有するという報告もある。培養条件によっては、筋衛星細胞が脂肪細胞や骨芽細胞様細胞へと分化することが示されている^{28)~30)}。筋線維間脂肪細胞は多くの場合、筋再生不全時や重度の筋萎縮時に出現すること¹⁹⁾とあわせて、筋衛星細胞の分化異常により筋線維間脂肪細胞が形成されることが示唆されてきた。しかし、筋衛星細胞の脂肪分化は *in vitro* でしか示されておらず、*in vitro* の脂肪分化に関しては、培養中に起こる形質転換や筋衛星細胞以外の細胞のコンタミネーションの可能性も否定

できない。

Pax7 ノックアウトマウスの表現形は、筋衛星細胞の筋線維間脂肪細胞形成への関与に疑問を抱かせ興味深い。Paired-box 転写因子である Pax7 のノックアウトマウスでは、筋衛星細胞が生後の成長過程で急速に減少し、成体においてはほとんど枯渇している^{31)~33)}。成体の Pax7 ノックアウトマウスは重度の筋再生不良を呈し、顕著な筋線維間脂肪細胞形成が見られる³⁴⁾。このことは筋衛星細胞が成体の筋再生に必須であることを示す一方で、筋衛星細胞以外の細胞が筋線維間脂肪細胞の形成に関与することを強く示唆している。

筋線維間脂肪細胞形成を担う 間葉系前駆細胞の同定

我々は、筋線維間脂肪細胞の起源となる細胞を明らかにするべく研究に取り組んできた。脂肪細胞の起源を明らかにするには予期的 (prospective) に細胞を同定、単離することが求められる。予期的な細胞の単離とは、まず組織内において特異的なマーカー等で細胞を同定、区別しておき、それを fluorescence activated cell sorting (FACS) により分取することである (図2)。こうした FACS を利用した予期的細胞単離技術を駆使することで、我々は骨格筋中に血小板由来増殖因子受容体 α (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α) を特異的に発現する間葉系前駆細胞を見出した。In vitro の培養実験や *in vivo* の移植実験から、骨格筋中に存在する細胞で脂肪細胞へ分化可能な細胞は PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞だけであることが明らかとなった。また、骨髄由来の細胞が血流を介して骨格筋に到達することが考えられるが、骨髄キメラマウスを用いた実験から骨髄由来細胞が PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞や筋線維間脂肪細胞に寄与する可能性も否定された。これらの結果から、我々は骨格筋内在性の PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞が筋線維間脂肪細胞の起源であると結論した³⁵⁾。

PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞は骨格筋の間質に局在しており、この局在から筋衛星細胞とは明らかに異なる細胞であることが分かる。また、PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞は特に血管近傍に多く存在していたが³⁵⁾、筋線維間脂肪細胞は血管近傍に観察されることが多く²⁾¹⁶⁾、この局在の一致からも、PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞が筋線維間脂肪細胞の起源であることが支持され興味深い。

PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞は筋細胞へはほとんど分化せず、やはり、成体において筋系譜の細胞を生み出す中心的細胞は筋衛星細胞があった。興味深いことに、筋衛星細胞は *in vitro* の脂肪分化誘導条件下において

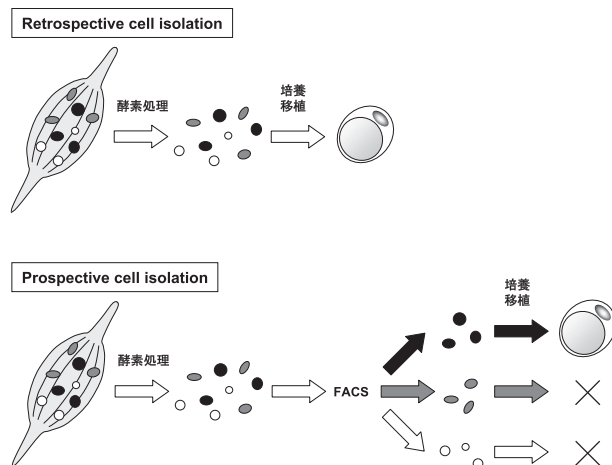


図2 予期的な細胞単離による脂肪細胞の起源の同定
組織から酵素処理等により得られた細胞は、多様な細胞が混在している。従来の古典的な細胞単離法 (retrospective cell isolation) では、細胞を混在した状態のまま扱うため、培養等で脂肪細胞が得られても、どの細胞に由来するのか明らかにできない。一方、予期的な細胞単離法 (prospective cell isolation) では、まず組織内において特異的なマーカー等で細胞を同定、区別しておき、それをFACSにより分取する。これにより得られた脂肪細胞の由来が明らかになる。図では黒色の細胞が脂肪細胞の起源となることが分かる。

も、*in vivo* の脂肪変性条件下においても筋細胞にのみ分化した³⁵⁾。このことから、筋衛星細胞は多分化能を有した幹細胞ではなく、筋系譜にコミットした骨格筋幹細胞であると考えられる。

PDGFR α 陽性間葉系前駆細胞は細胞表面マーカーの解析の結果、CD13⁺、CD29⁺、CD34⁺、CD90⁺、Sca-1⁺でCD31⁻、CD45⁻、CXCR4⁻、c-kit⁻、Integrin α 7⁻であった³⁵⁾。我々と別のグループはCD31⁻、CD45⁻、CD34⁺、Sca-1⁺という細胞表面マーカーに基づいて、骨格筋内にfibro/adipogenic progenitors (FAPs)を同定しているが、FAPsもPDGFR α 陽性であることから³⁶⁾、我々が同定したPDGFR α 陽性間葉系前駆細胞とFAPsは同一の細胞と考えられる。最近、脂肪組織に存在する脂肪前駆細胞についても報告されている³⁷⁾³⁸⁾。それらはCD31⁻、CD45⁻、Ter119⁻、CD29⁺、CD34⁺、Sca-1⁺、CD24⁺という骨格筋の間葉系前駆細胞と似た表現形を示す。また、我々の解析では脂肪組織の脂肪前駆細胞もPDGFR α 陽性である(未発表)。興味深いことに、骨髄に存在する間葉系幹細胞もPDGFR α やSca-1をマーカーに同定できることが報告されている^{39)~41)}。間葉系幹/前駆細胞は様々な組織に存在するが⁴²⁾、それらを共通のマーカーで同定できるかも知れない。様々な組織に由来する間葉系

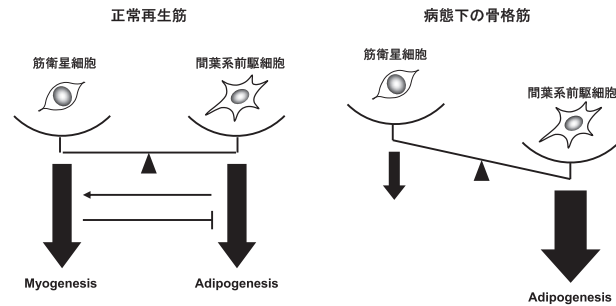


図3 筋細胞と間葉系前駆細胞の相互作用

筋細胞(筋線維)を生み出す筋衛星細胞と異所性脂肪細胞を生み出す間葉系前駆細胞は全く異なる細胞である。筋衛星細胞の生み出す筋細胞は間葉系前駆細胞の脂肪分化を強く抑制する。筋再生不良や筋萎縮により筋細胞からの抑制が弱まると間葉系前駆細胞が異所性に脂肪分化を果たす。

幹/前駆細胞が同様の性質を持つのか、由来する組織に固有の特性を持つのか興味深い。

筋衛星細胞と間葉系前駆細胞の相互作用

間葉系前駆細胞は健康な骨格筋にも存在するが、通常は脂肪細胞を生み出さない。我々は、共培養実験や変性骨格筋と再生骨格筋を用いた相互置換移植実験から、筋衛星細胞が生み出す筋線維が間葉系前駆細胞の脂肪分化を抑制していることをつきとめた³⁵⁾。すなわち、筋再生に障害が見られたり筋線維が萎縮する病態下では、筋線維から生じる抑制性のシグナルが弱まり、間葉系前駆細胞が異所性に脂肪分化してしまう。一方、筋細胞との正常な相互作用の下では、間葉系前駆細胞が筋衛星細胞の筋分化を促進することが示唆されている³⁶⁾。これらから、筋衛星細胞と間葉系前駆細胞のバランスのとれた相互作用が筋組織の恒常性維持に重要であると考えられる(図3)。正常な筋再生にはマクロファージが必須で、マクロファージを抑制した骨格筋では筋再生の遅延と脂肪細胞の浸潤が見られる^{43)~45)}。しかし、間葉系前駆細胞とマクロファージの共培養実験では間葉系前駆細胞の脂肪分化抑制が見られないことから(未発表)、マクロファージが直接的に脂肪分化抑制機能を有しているとは考えにくい。おそらくは、筋衛星細胞への影響を介した二次的な影響の結果、脂肪細胞の浸潤が見られると考えられる。

間葉系前駆細胞の支持作用

上述のように、骨格筋の間葉系前駆細胞は筋細胞と相互作用し、筋再生を間接的に支持する。最近、骨髄間葉系幹細胞が骨髄内において造血を支持するnicheとして機能していることが示された⁴⁶⁾。また、発生過程におい

てPDGFR α を発現する間葉細胞が器官形成を間接的に支持することが知られている^{47)~49)}。間葉系幹/前駆細胞が全身の様々な組織に存在することは先に述べたが、その組織の多くで間葉系細胞が生み出され続けている事実はない。これらのことから、実質細胞と相互作用し間接的に組織を支持することが間葉系幹/前駆細胞の本質的機能であると示唆される。重要なことに、異所性に形成された脂肪細胞は造血幹細胞や骨幹細胞、毛包幹細胞に対して負の因子を産生し、組織恒常性に悪影響を与えることが報告されている^{50)~52)}。つまり、間葉系幹/前駆細胞は未分化な状態でその支持的機能を正常に発揮できると考えられる。

骨格筋に形成される異所性の脂肪細胞の起源となる間葉系前駆細胞について解説した。間葉系前駆細胞は本来、未分化な状態で筋細胞と相互作用し、筋組織恒常性維持に機能していると考えられる。間葉系幹/前駆細胞と実質細胞の相互作用は、骨格筋以外の組織においても重要となるであろう。間葉系幹/前駆細胞と実質細胞との相互作用機序の解明は、その組織の恒常性維持機構の理解につながる重要な課題である。

文 献

- 1) Szendroedi J, Roden M: Ectopic lipids and organ function. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20 (1): 50-56.
- 2) Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A, Manco M, Morrioni M, Cinti S, et al: Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 2002; 51 (1): 144-151.
- 3) Sinha R, Dufour S, Petersen KF, LeBon V, Enoksson S, Ma YZ, et al: Assessment of skeletal muscle triglyceride content by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity. *Diabetes* 2002; 51 (4): 1022-1027.
- 4) Falholt K, Jensen I, Lindkaer Jensen S, Mortensen H, Volund A, Heding LG, et al: Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1988; 5 (1): 27-31.
- 5) Goodpaster BH, Theriault R, Watkins SC, Kelley DE: Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss. *Metabolism* 2000; 49 (4): 467-472.
- 6) Tucker MZ, Turcotte LP: Aging is associated with elevated muscle triglyceride content and increased insulin-stimulated fatty acid uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285 (4): E827-835.
- 7) Slawik M, Vidal-Puig AJ: Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Res Rev* 2006; 5 (2): 144-164.
- 8) Kim JY, Kim DH, Choi J, Park JK, Jeong KS, Leeuwenburgh C, et al: Changes in lipid distribution during aging and its modulation by calorie restriction. *Age (Dordr)* 2009; 31 (2): 127-142.
- 9) Krssak M, Falk Petersen K, Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, et al: Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study. *Diabetologia* 1999; 42 (1): 113-116.
- 10) Perseghin G, Scifo P, De Cobelli F, Pagliato E, Battezzati A, Arcelloni C, et al: Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ¹H-¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents. *Diabetes* 1999; 48 (8): 1600-1606.
- 11) Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, et al: Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2001; 50 (11): 2579-2584.
- 12) Schrauwen-Hinderling VB, Kooi ME, Hesselink MK, Moonen-Kornips E, Schaart G, Mustard KJ, et al: Intramyocellular lipid content and molecular adaptations in response to a 1-week high-fat diet. *Obes Res* 2005; 13 (12): 2088-2094.
- 13) Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S: Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes* 2001; 50 (7): 1612-1617.
- 14) Kelley DE, Goodpaster B, Wing RR, Simoneau JA: Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss. *Am J Physiol* 1999; 277 (6 Pt 1): E1130-1141.
- 15) Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al: Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 300 (5622): 1140-1142.
- 16) Banker BQ, Engel AG: Basic reactions of muscle. In: *Myology*, Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds), McGraw-Hill, New York, 2004, p691-747.
- 17) Goodpaster BH, Thaete FL, Kelley DE: Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (4): 885-892.
- 18) Hilton TN, Tuttle LJ, Bohnert KL, Mueller MJ, Sinacore DR: Excessive adipose tissue infiltration in skeletal muscle in individuals with obesity, diabetes mellitus, and peripheral neuropathy: association with performance and function. *Phys Ther* 2008; 88 (11): 1336-1344.
- 19) Carpenter S, Karpati G: Cells and structures other than skeletal muscle fibers. In: *Pathology of skeletal muscle*, Oxford, New York, 2001, p314-369.
- 20) Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, et al: Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (5): 897-904.
- 21) Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Newman AB, Nevitt M, Rubin SM, et al: Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60 (3): 324-333.

- 22) Marcus RL, Addison O, Kidde JP, Dibble LE, Lastayo PC: Skeletal muscle fat infiltration: impact of age, inactivity, and exercise. *J Nutr Health Aging* 2010; 14 (5): 362-366.
- 23) Mauro A: Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 9: 493-495.
- 24) Bischoff R: Satellite and stem cells in muscle regeneration, In: *Myology*, Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds), McGraw-Hill, New York, 2004, p66-86.
- 25) Sherwood RI, Christensen JL, Conboy IM, Conboy MJ, Rando TA, Weissman IL, et al: Isolation of adult mouse myogenic progenitors; functional heterogeneity of cells within and engrafting skeletal muscle. *Cell* 2004; 119 (4): 543-554.
- 26) Collins CA, Olsen I, Zammit PS, Heslop L, Petrie A, Partridge TA, et al: Stem cell function, self-renewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 2005; 122 (2): 289-301.
- 27) Sacco A, Doyonnas R, Kraft P, Vitorovic S, Blau HM: Self-renewal and expansion of single transplanted muscle stem cells. *Nature* 2008; 456 (7221): 502-506.
- 28) Asakura A, Komaki M, Rudnicki M: Muscle satellite cells are multipotential stem cells that exhibit myogenic, osteogenic, and adipogenic differentiation. *Differentiation* 2001; 68 (4-5): 245-253.
- 29) Wada MR, Inagawa-Ogashiwa M, Shimizu S, Yasumoto S, Hashimoto N: Generation of different fates from multipotent muscle stem cells. *Development* 2002; 129 (12): 2987-2995.
- 30) Shefer G, Wleklinski-Lee M, Yablonka-Reuveni Z: Skeletal muscle satellite cells can spontaneously enter an alternative mesenchymal pathway. *J Cell Sci* 2004; 117 (Pt 22): 5393-5404.
- 31) Seale P, Sabourin LA, Girgis-Gabardo A, Mansouri A, Gruss P, Rudnicki MA: Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 2000; 102 (6): 777-786.
- 32) Oustanina S, Hause G, Braun T: Pax7 directs postnatal renewal and propagation of myogenic satellite cells but not their specification. *Embo J* 2004; 23 (16): 3430-3439.
- 33) Relaix F, Montarras D, Zaffran S, Gayraud-Morel B, Rocancourt D, Tajbakhsh S, et al: Pax3 and Pax7 have distinct and overlapping functions in adult muscle progenitor cells. *J Cell Biol* 2006; 172 (1): 91-102.
- 34) Kuang S, Charge SB, Seale P, Huh M, Rudnicki MA: Distinct roles for Pax7 and Pax3 in adult regenerative myogenesis. *J Cell Biol* 2006; 172 (1): 103-113.
- 35) Uezumi A, Fukada S, Yamamoto N, Takeda S, Tsuchida K: Mesenchymal progenitors distinct from satellite cells contribute to ectopic fat cell formation in skeletal muscle. *Nat Cell Biol* 2010; 12 (2): 143-152.
- 36) Joe AW, Yi L, Natarajan A, Le Grand F, So L, Wang J, et al: Muscle injury activates resident fibro/adipogenic progenitors that facilitate myogenesis. *Nat Cell Biol* 2010; 12 (2): 153-163.
- 37) Rodeheffer MS, Birsoy K, Friedman JM: Identification of white adipocyte progenitor cells in vivo. *Cell* 2008; 135 (2): 240-249.
- 38) Tang W, Zeve D, Suh JM, Bosnakovski D, Kyba M, Hammer RE, et al: White fat progenitor cells reside in the adipose vasculature. *Science* 2008; 322 (5901): 583-586.
- 39) Takashima Y, Era T, Nakao K, Kondo S, Kasuga M, Smith AG, et al: Neuroepithelial cells supply an initial transient wave of MSC differentiation. *Cell* 2007; 129 (7): 1377-1388.
- 40) Morikawa S, Mabuchi Y, Niibe K, Suzuki S, Nagoshi N, Sunabori T, et al: Development of mesenchymal stem cells partially originate from the neural crest. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379 (4): 1114-1119.
- 41) Morikawa S, Mabuchi Y, Kubota Y, Nagai Y, Niibe K, Hiratsu E, et al: Prospective identification, isolation, and systemic transplantation of multipotent mesenchymal stem cells in murine bone marrow. *J Exp Med* 2009; 206 (11): 2483-2496.
- 42) da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB: Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *J Cell Sci* 2006; 119 (Pt 11): 2204-2213.
- 43) Summan M, Warren GL, Mercer RR, Chapman R, Hulderman T, Van Rooijen N, et al: Macrophages and skeletal muscle regeneration: a clodronate-containing liposome depletion study. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290 (6): R1488-1495.
- 44) Arnold L, Henry A, Poron F, Baba-Amer Y, van Rooijen N, Plonquet A, et al: Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med* 2007; 204 (5): 1057-1069.
- 45) Segawa M, Fukada S, Yamamoto Y, Yahagi H, Kanematsu M, Sato M, et al: Suppression of macrophage functions impairs skeletal muscle regeneration with severe fibrosis. *Exp Cell Res* 2008; 314 (17): 3232-3244.
- 46) Mendez-Ferrer S, Michurina TV, Ferraro F, Mazloom AR, Macarthur BD, Lira SA, et al: Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature* 2010; 466 (7308): 829-834.
- 47) Heldin CH, Westermark B: Mechanism of action and in vivo role of platelet-derived growth factor. *Physiol Rev* 1999; 79 (4): 1283-1316.
- 48) Hoch RV, Soriano P: Roles of PDGF in animal development. *Development* 2003; 130 (20): 4769-4784.
- 49) Andrae J, Gallini R, Betsholtz C: Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008; 22 (10): 1276-1312.
- 50) Verma S, Rajaratnam JH, Denton J, Hoyland JA, Byers RJ: Adipocytic proportion of bone marrow is inversely related to bone formation in osteoporosis. *J Clin Pathol* 2002; 55 (9): 693-698.
- 51) Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D, Baker RE, Maini PK, Maxson R, et al: Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature* 2008; 451 (7176): 340-344.
- 52) Naveiras O, Nardi V, Wenzel PL, Hauschka PV, Fahey F, Daley GQ: Bone-marrow adipocytes as negative regulators of the haematopoietic microenvironment. *Nature* 2009; 460 (7252): 259-263.