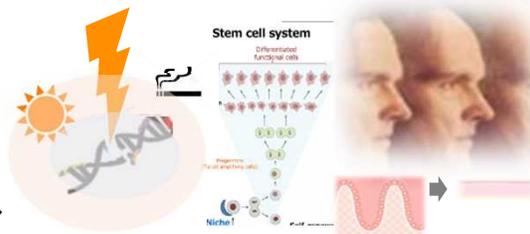


皮膚の幹細胞を中心とした皮膚レジリエンスの加齢性変容と臓器間フレイル関連機構の解明

(西村 栄美/東京大学、岡本 一男/東京大学、清田 純/理化学研究所、沖山 奈緒子/東京医科歯科大学)

背景

外界とのバリアを形成している表皮などの上皮組織は、様々な環境因子に晒されながらも幹細胞システムを形成し巧みに個体を守っています。個体の発生から死に至るまで、その構成細胞を入れ替えながら変容を遂げていきますが、その外観は個体老化の進行度を測る優れた指標になることが知られています。私たちは、これまでに加齢に伴う組織幹細胞の運命を明らかにし、皮膚の再生のみならず老化において重要な役割を果たすこと、表皮幹細胞における細胞競合が皮膚の若さとレジリエンスを支えており、その変容と破綻を経て皮膚が老化することを明らかにしてきました。しかし、その仕組みが他の臓器の老化や個体老化とどう関わりうるのか、まだ明らかではありません。

目的
方法

私たちは老化のトリガーとして表皮において高頻度で自己複製を繰り返す表皮幹細胞において絶えず発生するDNA二本鎖切断(DSB)に着目し、これを促進する内的外的ストレスの同定、ストレス下での組織幹細胞の運命、皮膚の加齢性変容、さらに他臓器との関連を理解すべく研究を進めます。まず、表皮幹細胞に特異的なDSBの誘導系や加齢マウス、早老症モデルマウス皮膚を用いて、1細胞遺伝子発現解析を行います。表皮幹細胞に特異的にDSBが誘導された際のニッチ細胞や免疫細胞など周辺細胞の網羅的遺伝子発現解析と、生体内での幹細胞のクローン追跡、病理学的な解析、オルガノイドを用いたイメージングにより、幹細胞とその周辺細胞の運命や動態を探り、そのインパクトが周辺細胞や組織にどのように波及するのか検証します。マウス・ヒト表皮オルガノイドを用いて、幹細胞-免疫系相互作用の関与、特に筋骨格系など他臓器との関連とそのメカニズムの解明を進めます。これらのアプローチを通して表皮幹細胞システムのレジリエンスの加齢性変容を明らかにし、それがフレイルや寿命に関わりうるのか、臓器間にフレイル関連が存在するのか、そのメカニズムの解明に取り組みます。

基礎的
到達

1. 生理的な野生型マウスの皮膚での加齢プロセス、環境または遺伝的要因により皮膚老化の促進したマウスの加齢プロセスをシングルセル遺伝子発現解析によってその特徴を捉え、共通性と差異を把握することで、皮膚の主要細胞集団の加齢変容を捉えます。
2. 表皮幹細胞におけるDNA二本鎖切断(DSB)に着目し、その誘導系を作製します。短期と長期でDSBを獲得した幹細胞とその周辺の幹細胞、ニッチ細胞、免疫細胞へのインパクト、さらに皮膚のバリア機能や構築の変化を検証し、その結果を得ます。
3. 上記実験による皮膚の加齢性変容が表皮から皮膚のどの深さまで及ぶかその深達度を検証します。
4. 上記の表皮幹細胞に起因する皮膚の加齢性変容が皮膚以外の遠隔臓器にどのような影響を及ぼすか解析する。
5. 上記の解析において表皮幹細胞を起点とした臓器間のフレイル関連が存在するか、その実態を解明し医療展開へと繋げる

医療
への
展開

本課題で行う基礎研究をもとに、今後、加齢性の骨粗鬆症を含む筋骨格系のフレイルや、皮膚潰瘍、褥瘡、難治性びまん性脱毛症の治療薬の開発、さらに早期リスク予測などへの展開を目指しています。幹細胞を制御するシーズを探索するために低分子化合物、天然物ライブラリーのスクリーニングのほか、分子標的薬の探索を行い、加齢性疾患においてアンメットメディカルニーズの高い疾患を対象とした医薬品開発へと繋げていきます

