

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 2 年 4 月 2 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 熊本大学
職 名 特任准教授
研究代表者 西村(佐田) 亜衣子

下記のとおり令和元年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 19002)

1. 共同研究課題名	超短命魚ターコイズキリフィッシュを用いた幹細胞老化関連代謝因子の探索			
2. 共同研究目的	近年、身体に加齢変化の一因として、分化細胞の供給源である組織幹細胞の代謝異常を伴う老化が提唱されているが、その実態には未だ不明な部分が多い。本研究では、マウスを始めとする哺乳類では困難な老化表現型の迅速なスクリーニングを、超短命魚ターコイズキリフィッシュを用いることで実現し、特に代謝経路に関わる新規の幹細胞老化関連因子を同定することを目的とする。本研究により、幹細胞老化の原因を究明し、老化診断・制御法の開発に向けた基盤を創出する。			
3. 共同研究期間	平成31年 4月 1日 ~ 令和 2 年 3月31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 西村(佐田) 亜衣子	熊本大学国際先端医学研究機構	特任准教授	マウス解析	
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	個体統御システム分野	氏 名	石谷 太 荻沼 政之

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

身体に加齢変化の一因として、分化細胞の供給源である組織幹細胞の恒常性の破綻(幹細胞の老化)が挙げられるが、マウスを始めとする哺乳類では老化研究に長い期間を要するため、未だ知見が乏しい。申請代表者・佐田は、先行研究において、新規のマウス表皮幹細胞集団を同定し、それらを特異的に単離・可視化する系を開発した(Sada et al., Nat Cell Biol 2016)。さらに、若年、老年マウスから単離した幹細胞を用いたトランスクリプトーム解析により、表皮幹細胞の老化に関わる遺伝子群を網羅的に同定している(未発表)。本研究では、マウスで得られた幹細胞老化関連遺伝子群を、短命脊椎動物ターコイズキリフィッシュにおいて欠損させる。これにより数ヶ月といった短い期間で老化表現型を解析することが可能となり、幹細胞老化に関わる普遍的な標的因子や作用機序の解明が期待される。

研究計画1: マウスを用いた幹細胞老化関連遺伝子の同定

申請代表者はこれまでに、独自に確立したトランスジェニックシステムを用い、若年・老年マウスの皮膚から特異的に表皮幹細胞を単離し、RNA シークエンス解析を行った(未発表)。得られた遺伝子リストから、表皮幹細胞において、加齢に伴い発現が変化する遺伝子群を抽出する。

研究計画2: 短命脊椎動物ターコイズキリフィッシュを用いた候補遺伝子の機能解析

研究計画1で同定した候補遺伝子を欠損させたターコイズキリフィッシュを作成する。老化ターコイズキリフィッシュ個体で見られる体表組織(うろこ)の劣化や、老化関連酸性 β -ガラクトシダーゼ(SA β -Gal)の活性を、表皮老化の指標とする。さらに、マウスで同定した表皮幹細胞マーカーを元に、レポーターフィッシュを作成・使用することで老化に伴う幹細胞の変化を可視化する。将来的には、ターコイズキリフィッシュにおいて老化表現型が見られた遺伝子について、マウスでも解析を深め、種を超えた普遍的な幹細胞老化メカニズムを明らかにしていく。

7. 共同研究の成果

申請者は、野生型老年マウスや、老化促進モデルマウス SAMP1、SAMP8 を用いた表現型解析により、分裂頻度の高い表皮幹細胞では加齢に伴い顕著に増殖能が低下すること、一方で分裂頻度の低い表皮幹細胞では分化マーカーの発現低下や異所的発現が見られることを見出した(Changarathil et al., PLoS One, 2019)。若年・老年マウスの皮膚から単離した分裂頻度の異なる幹細胞の RNA シークエンス解析を行い、加齢に伴い発現が変化する遺伝子群を同定した。幹細胞の老化に関わる候補因子の発現・機能解析を行った。また、分裂頻度の低い幹細胞で特異的に発現する Dlx1-CreER と、分裂頻度の高い幹細胞で特異的に発現する Slc1a3-CreER を使用し、幹細胞の長期的な系譜解析を行い、老化皮膚では幹細胞のアイデンティティが失われる可能性を見出した。今後は、短命脊椎動物ターコイズキリフィッシュを用い、マウスで得られた候補遺伝子についてさらなるスクリーニングを進めたい。

申請者は、群馬大学生体調節研究所にて共同研究課題についての講演を行った。また、第42回分子生物学学会年会では、石谷が座長をつとめたシンポジウムにて、Epithelial stem cells in tissue regeneration and aging というタイトルで発表を行い、密に研究交流を図った。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

該当なし

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

該当なし