

第 44 回日本基礎老化学会シンポジウム

～組織再構築と老化～

日時：2023年11月11日（土）12：00～受付開始

会場：長崎大学医学部ポンペ会館（長崎大学坂本キャンパス）

プログラム

- 13:00-13:10 開会の挨拶
森 亮一
第 44 回日本基礎老化学会シンポジウム世話人、長崎大学医学部病理学
- 13:10-13:50 ステムセルバイオロジーの視点から紐解く皮膚老化と再生
佐田 亜衣子
熊本大学国際先端医学研究機構 皮膚再生・老化学講座

座長 森 亮一（長崎大学）
- 13:50-14:30 皮膚のリモデリングとエイジング
豊島 文子
京都大学医生物学研究所 組織恒常性システム分野
東京医科歯科大学難治疾患研究所 恒常性医学分野

座長 下川 功（合同会社 SAGL、長崎大学）
- 14:30-15:10 胎仔皮膚再生治癒から本質的な若返り治療を目指して
中島 由佳理
慶應義塾大学 医学部 形成外科学教室

座長 大山 恭司（東京医科大学）

15:10-15:30 休憩

- 15:30-16:10 **線虫を使った健康寿命のミニ集団解析技術 C-HAS の開発と社会実装**
首藤 剛
熊本大学大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター
株式会社C-HASプラス
- 座長 安田 邦彦 (帝京大学)
- 16:10-16:50 **角層の変化から老化を考える**
宮井 雅史
株式会社資生堂 みらい開発研究所
- 座長 梅原 敬弘 (産業医科大学)
- 16:50-17:00 **閉会の挨拶**
石神 昭人
日本基礎老化学会理事長、東京都健康長寿医療センター研究所

ステムセルバイオロジーの視点から紐解く皮膚老化と再生

佐田 亜衣子

熊本大学国際先端医学研究機構 皮膚再生・老化学講座

組織幹細胞は、臓器の再生や修復に働き、再生医療の優れた細胞ソースとして期待されている。近年では、組織幹細胞の機能低下や破綻が、がんや疾患、老化を引き起こす可能性も示唆され、基礎・応用の両面から理解が求められている。

皮膚は、加齢に伴う内的変化に加え、紫外線などの外的要因により老化が進行し、外観や組織学的変化として現れることから、優れた老化モデルとして注目されている。近年、皮膚の加齢性機能低下の一因として、分化細胞の供給源である幹細胞の老化（ステムセルエイジング）が提唱されている。

我々は、マウス皮膚において分裂頻度の異なる Dlx1、Slc1a3 陽性の表皮幹細胞集団の存在を見出し、その性質や制御機構の解明に取り組んできた¹。加齢に伴い、分裂頻度の低い Dlx1 陽性の表皮幹細胞クローンが拡大する一方で、活発に分裂する Slc1a3 陽性の表皮幹細胞クローンは徐々に減少し、表皮幹細胞集団の不均衡が生じていることが分かった。さらに細胞外マトリクスである Fibulin-7 が表皮幹細胞周囲の微小環境を構築し、皮膚レジリエンスを長期的に維持することで老化を防ぐ鍵となるマトリクスである可能性を見出した²。

本シンポジウムでは、生体内で長期的に表皮幹細胞の運命を追跡する細胞系譜解析、細胞分裂動態の可視化、網羅的な分子プロファイリングにより実態が明らかにされつつある皮膚再生・老化の仕組みについて最新の知見を交えて議論したい。

1. Raja E, et al., *EMBO Rep.* 2022; 23(12):e55478
2. Sada A, et al., *Nat Cell Biol.* 2016; 18(6):619-31

皮膚のリモデリングとエイジング

豊島 文子

京都大学医生物学研究所 組織恒常性システム分野

東京医科歯科大学難治疾患研究所 恒常性医学分野

皮膚は、各ライフステージにおける生理的な体形変化に応じてダイナミックに伸展・収縮する。この皮膚のリモデリングには、皮膚に存在する表皮幹細胞の適切な増殖と分化の制御が重要である。表皮幹細胞の増殖・分化を左右する要因として、細胞にかかる張力や真皮からのシグナルなど細胞外の環境要因の役割が注目されている。一方、老化した皮膚では、DNA 損傷の蓄積によって表皮幹細胞の機能が低下することが知られている。しかし、表皮幹細胞を取りまく環境要因の加齢変化や、それが表皮幹細胞に及ぼす影響については未解明である。

我々は、急速な伸展が起こる妊娠期の腹部皮膚のリモデリング機構を解析し、表皮幹細胞から高い増殖能を持つ細胞群が妊娠期特異的に産生されることを見出した。この細胞群は転写因子 Tbx3 を発現しており、遺伝学的に Tbx3 を除去すると妊娠に伴う皮膚伸展が顕著に抑制された。さらに、妊娠期には腹部皮膚の体表血管が発達し、それに依存して Tbx3 陽性細胞が出現することが分かった。また、出産後には体表血管が退縮し、それと共に Tbx3 陽性細胞は分化して表皮から排出されていた。このことから、体表血管が表皮幹細胞の増殖を促す環境要因の一つであることが示された。一方、老化した皮膚では、若齢の皮膚に比べて体表血管の優位な減少が認められた。さらに、血管減少によって真皮の硬化が誘導され、メカノセンサーの過剰な活性化によって表皮幹細胞が早期分化し、幹細胞枯渇が誘導されることが分かった。本講演では、妊娠と老化の比較解析から見えてきた、「血管と力場」による皮膚リモデリング機構について紹介したい。

1, Ichijo R, et. al., *Sci. Adv.* 7, ea2575, 2021.

2. Ichijo R, et. al., *Nat. Aging* 2, 592-600, 2022.

胎仔皮膚再生治癒から本質的な若返り治療を目指して

中島 由佳理、高谷 健人、貴志 和生
慶應義塾大学医学部形成外科学教室

形成外科は、日常診療では外表の先天異常、外傷、悪性腫瘍切除後などの再建を手術を用いて行っている。正常なものをより美しくという美容外科も形成外科の一分野である。そこで、「失われた形態を美しく作りあげるか」を目標に、日々診療、研究を行っている。手術でいかに美しく形作り、いかにきれいに縫合しても、傷痕を跡形なく治すことはできない。そこで、当研究室ではこれまで独自の方法でマウス胎仔皮膚切開創を作成し、完全に再生する時期と癒痕治癒する時期を明らかにし、その比較から形態学的、分子生物学的にそのメカニズムを明らかにしてきた。^{1,2)} 本講演の前半では、当教室でこれまで明らかにしてきた皮膚再生のメカニズムの一端と現在行っている取り組みについて報告する。

また、その延長線上に形成外科が取り組むべき仕事として若返りがある。近年、若返りの研究は一流紙を賑わしているが、我々も、数年前から個体の若返りを目指して基礎研究のチームを組んで行っている。その中で、老化細胞特異的な細胞表面マーカーを絞り込み、慶應義塾大学薬学部とともに老化細胞特異的に発現する遺伝子をターゲットとし、老化細胞を殺し分ける薬剤の開発を行っている。若返り治療についての最新知見についても報告する。

1. Kishi K, et al. *Keio J Med.*61(4),2012
2. Takaya K, et al. *Sci Rep.*23,12(1),2022

線虫を使った健康寿命のミニ集団解析技術 C-HAS の開発と 社会実装

首藤 剛

熊本大学大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター
株式会社 C-HAS プラス

健康寿命とは、平均寿命から日常的・継続的な医療・介護に依存して生きる期間を除いた期間のことを指し、寿命の質の指標となる。これから迎える”新時代”においては、個々人の健康寿命の質的な改善を企図し、安心安全で健康に資する素材を精査することや、人々の高い健康リテラシーを育てていくことが重要である。一方、熊本大学では、文部科学省予算を活用し、「有用植物×創薬システムインテグレーション拠点推進事業 (UpRod)」を立ち上げ、有用天然物の成分探索・機能評価を基盤とした創薬・健康食品などの開発に資する研究プラットフォームの形成、および、社会実装化のためのオープンイノベーションの推進に取り組んできた (2017-2021)。当該事業の推進を契機に、演者は、ヒトと共通性の高い実験動物 C エレガンス (線虫) の健康寿命を測定するための評価系を発案し、その妥当性の検証・精度向上を経て、健康寿命に影響を与える因子や薬を網羅的に探索するプラットフォーム (C-HAS) を構築した^{1,2,3}。C-HAS を用いると、特定の線虫の集団を、寿命の質的相違に基づき分類する、ミニ集団解析 (標準集団、健康長寿集団、短命集団、不健康集団) も可能となり、ヒトの集団解析でかかる時間を短縮可能である。

本講演では、線虫を使った健康寿命のミニ集団解析技術 C-HAS 技術開発の経緯と、C-HAS で取得可能な健康寿命関連データについて示すとともに、その疾患研究や天然素材等の機能性・安全性評価への応用についてお話ししたい。さらに、当該技術をベースにスピニアウトした研究開発型ベンチャー企業、株式会社 C-HAS プラスの設立の経緯や思いについてもご紹介し、ベンチャー社長と大学教員の 2 足の草鞋を履く創業者視点についても議論したい。

1. Nakano Y, et al. *J Pharmacol Sci.* 145(3):241-252. 2021.
2. 首藤剛、福島友太郎. *バイオインダストリー (B&I).* 79(4): 308-310. 2021.
3. 首藤剛. 野村ヘルスケアノート. No.23-02. 2023 年 2 月 27 日発行

角層の変化から老化を考える

宮井 雅史、柴田 道男、日比野 利彦
株式会社資生堂 みらい開発研究所

肌は、ヒト最大の臓器で常に外部環境に曝されている。肌の役割は、外部環境からの体内保護、また体内環境（水分、体温など）の恒常性維持、そして外部環境の変化をいち早く体内に伝えることである。肌の老化の原因は、乾燥や紫外線といった外部環境によるものと生活習慣や社会的ストレスによる内部環境によるものに分けられる。

私たちが着目している肌の最外層に位置する角層も外部環境から影響を受け、老化すると考えている。角層は、保湿機能とバリア機能を担っているが、その形成には、複数の時空間的な分化を経る必要があり、多くの酵素が関与していることが明らかになってきている。保湿機能は、細胞間脂質と天然保湿因子（Natural Moisturizing Factor : NMF）が存在することで保たれ、NMF の産生にはブレオマイシン水解酵素（Bleomycin Hydrolase : BH）¹やカスパーゼ 14（Caspase-14 : C14）²といった酵素が関与している。バリア機能は、表皮のターンオーバーが繰り返されることで維持されており、角層成熟から角層剥離までの間には C14 だけでなく、KLKs³や Mesotrypsin⁴といった酵素群が関わっている。我々は既にこれらの酵素群の加齢変化を報告しているが、さらに季節や温度・湿度、紫外線といった環境要因でもこれらの酵素の発現や活性が乱れることを最近発見した。すなわち、環境要因などによる影響が肌に蓄積することによって、肌の保湿機能とバリア機能が徐々に低下し、肌老化の要因の一つになっている可能性を示唆している。このような角層では、日常の環境変化でも慢性炎症が起きやすくなり、肌機能が更に低下するという老化の負のスパイラルが広がることで、肌全体の老化トリガーとなっている可能性を考えている。

1. Kamata Y, et al, *J Biol Chem*. 2009 May 8;284(19):12829-36.
2. Tanaka-Yamamoto M, et al, *Cell Death Dis*. 2014 Apr 17;5(4):e1181.
3. Yamamoto M, et al, *J Biol Chem*. 2012 Sep 21;287(39):32825-34.
4. Miyai M, et al, *J Invest Dermatol*. 2014 Jun;134(6):1665-1674.

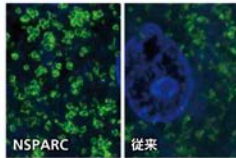


超解像共焦点レーザー顕微鏡システム

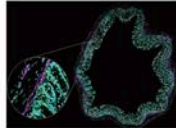
AX / AX R with NSPARC

共焦点イメージングの 新たな可能性を追求

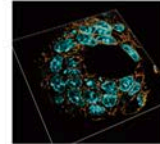
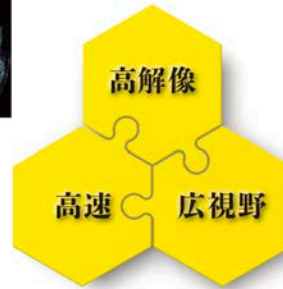
共焦点スキャナー AX/AX R に装着可能な、Nikon Spatial Array Confocal (NSPARC) デテクターを新開発。25 個のアレイデテクターにより、従来の光学分解能の限界 (230nm) を超えて、従来の共焦点画像よりも優れた XY 方向解像度を高 S/N 比で実現します。



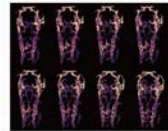
美しい画像のその先へ



最大 8192 × 8192 画素を有する高解像度の画像が取得可能です。低倍率の対物レンズを使用した撮影においても、詳細な構造情報を捉えることができます。



AX/AX R は、業界唯一の広視野 (対角 25mm) を、倒立顕微鏡と正立顕微鏡の双方において実現。組織切片などの大型標本の全景や広範囲にわたる細胞の反応も、単一の画像での取得が可能となります。



AX R のレゾナントスキャナーは、最速で毎秒 720 フレーム (2048 × 16 画素) の高速取得が可能です。ライブセルイメージングや *in vivo* イメージングなど、生きたサンプルの形態変化や刺激反応を逃さずに捉えることができます。

第 44 回日本基礎老化学会シンポジウム
賛助団体・企業

株式会社テクノ・スズタ

株式会社ニコンソリューションズ

正晃株式会社

平薬品産業株式会社

山下医科器械株式会社

(50 音順)