

2024 年度年次報告書

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出

2020 年度採択研究代表者

豊島 文子

東京科学大学 統合研究院
教授

生理的組織モデリング機構の解明と臓器操作技術の開発

主たる共同研究者:

岩城 光宏 (情報通信研究機構 未来 ICT 研究所 主任研究員)

岩城 光宏 (理化学研究所 生命機能科学研究センター 客員研究員)

牧 功一郎 (京都大学 医生物学研究所 助教)

山本 拓也 (京都大学 iPS 細胞研究所 教授)

研究成果の概要

豊島 G は、妊娠期皮膚リモデリングにおいて真皮マトリックスリモデリングを担う線維芽細胞クラスターを同定した。この線維芽細胞クラスターは、真皮剛性を調節するとともに、剛性変化を化学シグナルへ変換し、表皮基底細胞の増殖を促す役割も担うことを見出した。山本 G, 岩城 G, 牧 G と共同で妊娠期の生理的皮膚リモデリングにおける、力場-化学変換場の細胞・シグナル因子の実態を解明した。

山本 G は、非妊娠・妊娠マウス腹部真皮の scRNAseq データに基づき HybISS と pciSeq 解析を実施し、線維芽細胞の各クラスターの皮膚組織上へのマッピングに成功した。また、加齢マウスの小腸上皮では、分化細胞の数や機能は変化するものの、幹細胞の数や増殖能は維持されることを見出した。また、単一細胞遺伝子発現解析やオルガノイドを用いた解析により、IFN- γ と ERK/MAPK 経路が幹細胞維持に協調して働く一方で、分化細胞の加齢変化を誘導し、全身の代謝異常を引き起こす可能性があることを示した(1)。

岩城 G は、デジタルフォースセンサによる線維芽細胞-基質間の張力測定に関して、皮膚組織の硬さを模倣したハイドロゲルへ固定したフォースセンサの蛍光シグナルを、安定して取得するプロトコルを確立した。また、皮膚組織内の張力測定に向けて、コラーゲン抗体と RGD に連結したデジタルフォースセンサも開発した。張力情報を記憶するための DNA ストランドも合わせて設計し、*in vitro* での実証実験で張力情報が記憶されることを確認した。

牧 G は、コラーゲンの束化を通じて皮膚の剛性増加に寄与する分子をノックアウトしたマウスに対して、AFMを用いた力学計測を実施した。予想通り、繊維の束化の減弱、および、剛性低下が見出されたことから、力学的観点からの検証がさらに進んだ。また、細胞核内の力学環境に応答する分子複合体を同定し、高圧環境で相分離することを確認した(2)。皮膚組織に生じる引張力に対しても相分離状態を変化させる仕組みの理解が期待できる。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Nakajima-Koyama M., Kabata M., Lee J., Sogabe Y., Sakurai S., Hirota A., Kimura M., Nakamura T., Imoto Y., Kometani K., Hamazaki Y., Hiraoka Y., Saitou M., Nishida E. and Yamamoto T. The balance between IFN- γ and ERK/MAPK signaling activities ensures lifelong maintenance of intestinal stem cells. *Cell Reports* 44, 115286 (2025).
- 2) Maki, K., Fukute, J., Adachi, T. Super-resolution imaging reveals nucleolar encapsulation by single-stranded DNA, *J. Cell Sci.* 137, 20 (2024).