

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

2020 年度 年次報告書

豊島 文子

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所
教授

生理的組織リモデリング機構の解明と臓器操作技術の開発

§ 1. 研究成果の概要

生体内の各臓器は、体の生理変化に応じて形態と機能を変化させる。この臓器リモデリングは、多様な細胞の不均一性、階層性、相互作用の時空間的な変化により誘導されると予想されるが、それを担う多細胞ネットワークや制御機構は不明である。臓器リモデリングが急速に起こる生理現象として「妊娠期」が挙げられ、母体の様々な臓器が妊娠の進行に伴い再編成される。近年、妊娠期には種々の組織幹細胞の増殖・分化が亢進することが報告された。幹細胞の増殖・分化は、組織を構成する細胞の数と種類を変え、臓器の形態と機能を変化しうる。従って、臓器リモデリングを解明する上で、組織幹細胞を基軸とした細胞の振る舞いの定量的解析が必須である。また、妊娠に伴う幹細胞増殖は腫瘍化を誘導せず、出産後には定常状態に戻る。従って、妊娠期の幹細胞増殖・分化制御機構を再現することにより、低リスクに臓器リモデリングを操作できる再生医療技術の開発が期待できる。

我々は、妊娠期に急速に拡張する腹部皮膚において、真皮シグナルに依存して表皮幹細胞から増殖性の高い Tbx3 陽性の基底細胞が産生されることを報告した。この機構は創傷治癒にも機能し、妊娠と組織再生の類似性を提示した。本年度は、Tbx3⁺基底細胞の機能と細胞運命について解析した。その結果、Tbx3⁺基底細胞は周囲の細胞に ADAM8 の発現を誘導し、EGF-ERK シグナルを活性化して表皮増殖クラスターを形成することを見出した。また、Tbx3⁺基底細胞をラベルトレースできるマウスを作出し、単一細胞系譜解析を実施した結果、この細胞は出産後には分化して表皮から排除されることが分かった。さらに、Tbx3⁺基底細胞は、体表血管の発達と退縮によって幹細胞性と分化が左右される血管依存的 prime 型表皮幹細胞であること、皮膚に張力を負荷すると血管誘導を介して Tbx3⁺基底細胞が出現することを示した。

§ 2. 研究実施体制

(1) 豊島グループ

- ① 研究代表者: 豊島 文子 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授)
- ② 研究項目
 - ・皮膚リモデリング機構における血管の重要性の検証
 - ・妊娠期皮膚リモデリングにおける表皮・真皮の細胞多様性の検証

(2) 山本グループ

- ① 主たる共同研究者: 山本 拓也 (京都大学 iPS 細胞研究所 准教授)
- ② 研究項目
 - ・妊娠期皮膚リモデリングにおける単一細胞遺伝子発現解析

(3) 岩城グループ

- ① 主たる共同研究者: 岩城 光宏 (理化学研究所 生命機能科学研究センター)

副チームリーダー)

② 研究項目

- ・フォースセンサの開発

(4) 牧グループ

① 主たる共同研究者: 牧 功一郎 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 助教)

② 研究項目

- ・AFM を用いた皮膚の力場測定