

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23939

研究課題名(和文) ヒト老化モデルの細胞老化に及ぼすメカニカルストレスの効果

研究課題名(英文) The effects of mechanical stress on cellular senescence in adult progeria Werner syndrome

研究代表者

加藤 尚也 (Kato, Hisaya)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90841974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝性早老症ウェルナー症候群(WS)は、一般的なヒトの老化に見られるような症状(白内障、糖尿病、悪性腫瘍など)を若年で呈する一方、間葉系組織を中心とした臓器に、一般老化では見られないような特有の症状(難治性皮膚潰瘍、肉腫など)を呈するが、その原因は明らかではない。本研究では、患者を苦しめる主要な要因の一つである難治性皮膚潰瘍に焦点を当て、メカニカルストレスとの関連について研究を進めた。その結果、WS患者由来足部線維芽細胞は体幹部線維芽細胞とは異なる表現型を示すことが明らかとなり、今後の病態解明や治療開発に役立つ可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WS患者の四肢は、皮下脂肪が萎縮し、石灰化を伴う難治性皮膚潰瘍を高頻度に伴う一方、体幹部の皮膚には明らかな異常は見られない。しかしその差が生じる機序は不明であった。今回我々は2名のWS患者の足部および体幹部から皮膚線維芽細胞を樹立し、表現型を比較した。その結果、足部由来線維芽細胞は体幹部由来に比し、脂肪・軟骨分化能が低下している一方、骨分化能は同等に保たれていた。これらの結果はWSの難治性皮膚潰瘍と密接に関連している可能性があり、今後の治療開発への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Adult progeria Werner syndrome exhibits symptoms similar to general human aging (cataracts, diabetes, malignant tumors, etc.) at a young age. On the other hand, there are WS-specific symptoms such as refractory skin ulcers and sarcomas, which are mainly involved in organs with mesenchymal origin. The cause of this disease phenotype is unclear. This study focused on intractable skin ulcers, which are one of the major factors that distress patients, and their relationship with mechanical stress. As a result, the foot fibroblasts derived from WS patients showed a phenotype different from that of the trunk fibroblasts. These findings may be useful for future pathological elucidation and therapeutic development.

研究分野：老化

キーワード：早老症 老化 ウェルナー症候群 線維芽細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

早老症ウェルナー症候群(Ws)は、思春期以降に白髪・禿頭、白内障、糖尿病、動脈硬化、悪性腫瘍といった老化徴候が加速的に出現し、50歳代で死亡する常染色体劣性遺伝疾患である。Ws患者の四肢は、皮下脂肪が萎縮し、石灰化を伴う難治性皮膚潰瘍を高頻度に伴う一方、体幹の皮膚には明らかな異常は見られない。しかしその差が生じる機序は不明である。

2. 研究の目的

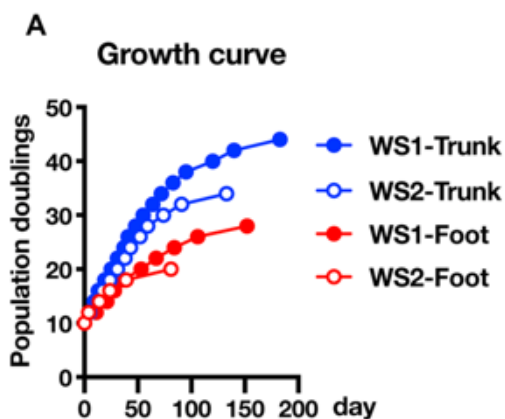
我々は、Ws患者の体幹と足部から採取した皮膚線維芽細胞を比較検討し、その機序を解明することを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

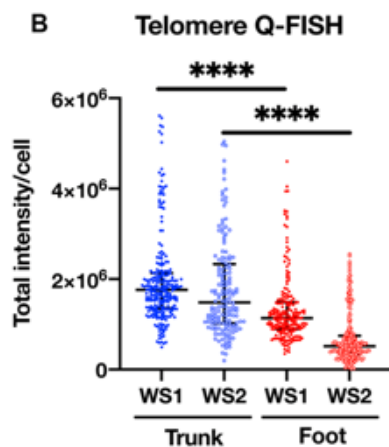
足部皮膚潰瘍の治療目的に入院したWs患者2名の体幹および足部から皮膚線維芽細胞を樹立し、長期培養により成長曲線を作成した。また、テロメアFISH法によるテロメア長の定量およびRNAシーケンスによるトランスクリプトーム解析を行った。さらに、in vitroで脂肪分化、軟骨分化、骨分化を誘導し、分化能を比較した。

4. 研究成果

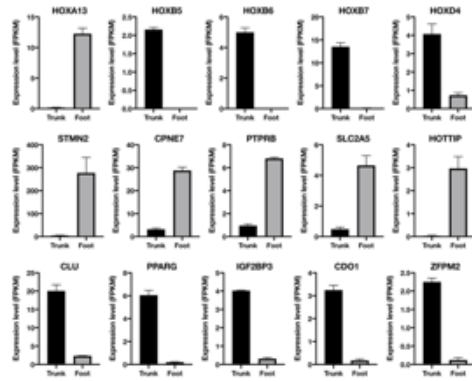
長期培養の結果、最終的な細胞分裂回数は体幹群では 39 ± 5 、足部群では 24 ± 4 であり、足部群において増殖能が低下していた(下図)。



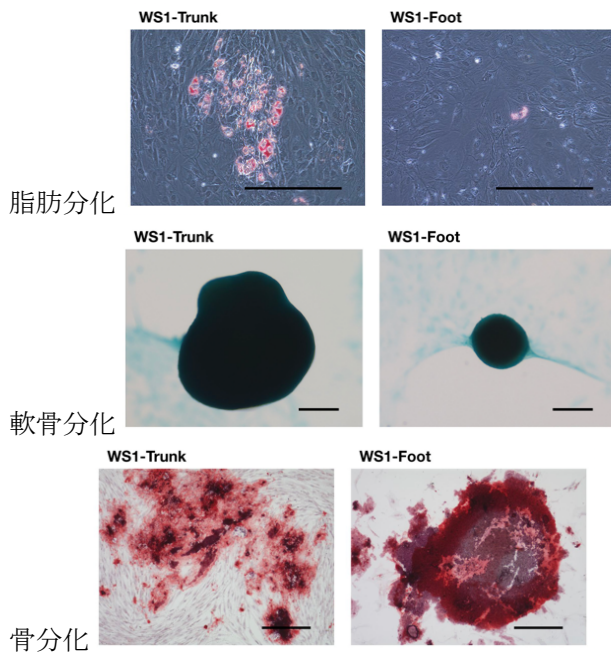
また、テロメア長は足部群において有意に短縮していた(下図)。



トランスクリプトーム解析では、脂肪分化、軟骨分化に関する遺伝子発現が足部群で減少していた一方、骨分化に関する遺伝子発現は足部群で増加していた(下図)。



in vitro での脂肪分化能、軟骨分化能は、足部群で低下していたものの、骨分化能は両群で同程度に保たれていた（下図）。



本研究において、WS 患者の体幹および足部皮膚線維芽細胞は異なる表現型を示すことが明らかとなった。本研究から得られた知見は WS 患者の臨床症状と合致しており、病態に寄与している可能性がある。

上記の図は以下の論文から引用した。

Kato, Hisaya, et al. "Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome." *Aging* (Albany NY) 13.4 (2021): 4946.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Fang EF, Hou Y, Lautrup S, Jensen MB, Yang B, SenGupta T, Caponio D, Khezri R, Demarest TG, Aman Y, Figueroa D, Kato H, et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 NAD+ augmentation restores mitophagy and limits accelerated aging in Werner syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-13172-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Takayama Naoya, Ouchi Yasuo, Kaneko Hiyori, Kinoshita Daisuke, Takada-Watanabe Aki, Oshima Motohiko, Koshizaka Masaya, Ogata Hideyuki, Kubota Yoshitaka, Mitsukawa Nobuyuki, Eto Koji, Iwama Atsushi, Yokote Koutaro	4. 巻 13
2. 論文標題 Fibroblasts from different body parts exhibit distinct phenotypes in adult progeria Werner syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 4946 ~ 4961
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/aging.202696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------