

令和 4 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16542

研究課題名(和文) ヒト老化モデルのエクソソームがもたらす老化機序の解明

研究課題名(英文) Deciphering the aging mechanism directed by exosomes in the 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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ウェルナー症候群(Ws)は常染色体潜性遺伝の早老症で、若年期より白髪、白内障、糖尿病、動脈硬化性疾患、悪性腫瘍などを罹患する。加えて、アキレス腱の石灰化、難治性皮膚潰瘍が挙げられるが、根本的な治療法は未確立である。Ws患者は間葉系幹細胞(MSC)の異常が疑われる一方で、Ws由来MSCが皮膚潰瘍に与える影響は不明である。本研究ではWs-MSCを皮膚潰瘍モデルマウスに注射し、Ws-MSCは健常MSCに比して創傷治癒能に劣ることを明らかにした。また、VEGFとの混合投与により、Ws-MSCの創傷治癒能が改善することを発見した。これらの知見から今後の病態解明や治療応用への展開が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ウェルナー症候群患者から樹立したiPS細胞から分化させた間葉系幹細胞が、早期細胞老化を示すこと、分泌因子に異常をきたすこと、中でも血管新生に大きな影響を持つVEGFの異常が疑われることを明らかにした。VEGFとウェルナー症候群間葉系幹細胞の混合投与が難治性皮膚潰瘍モデルマウスの創傷治癒を促進させたことから、分泌因子を中心とした病態メカニズムやこれらをターゲットとした治療応用へと発展させることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Werner syndrome (WS) is an autosomal recessive premature aging disorder that causes gray hair, hair loss, cataracts, diabetes, dyslipidemia, atherosclerotic disease, and malignant tumors from a young age. WS patients are also characterized by calcification of Achilles tendons and soft tissues and intractable skin ulcers, but no fundamental treatment has yet been established. Abnormalities of mesenchymal stem cells (MSCs) are suspected to be responsible for these symptoms, but the effect of WS-derived MSCs on skin ulcers is unknown. In this study, iPS cells derived from WS patients were differentiated into MSCs and injected into mouse models of skin ulcers, and we found that WS-MSCs have inferior wound-healing ability compared to healthy MSCs. Additionally, the wound healing ability of WS-MSCs was improved by mixed administration with VEGF. These findings are expected to be applied to the elucidation of pathological conditions and therapeutic applications in the future.

研究分野：老化

キーワード：早老症 老化 ウェルナー症候群 間葉系幹細胞 iPS細胞

1. 研究開始当初の背景

ウェルナー症候群は常染色体潜性遺伝の早老症で、若年期より白髪、脱毛、白内障、糖尿病、脂質異常症、動脈硬化性疾患、悪性腫瘍などを罹患し、平均年齢 50 歳代で死亡する。これらに加え、ウェルナー症候群に特徴的な症候として、アキレス腱や軟部組織の石灰化、難治性皮膚潰瘍が挙げられる。中でも難治性皮膚潰瘍は激痛を伴い、慢性骨髄炎に至って下肢切断を余儀なくされることも稀ではない。しかしながら根本的な治療法は未確立である。

近年間葉系幹細胞による皮膚潰瘍等への再生医療が注目されている。ウェルナー症候群患者は内臓脂肪蓄積や肉腫の発症等間葉系組織に症状が出現しやすいことから、間葉系幹細胞の異常が疑われる。一方で、ウェルナー症候群由来間葉系幹細胞が皮膚潰瘍に与える影響は不明である。

2. 研究の目的

我々は、ウェルナー症候群患者から iPS 細胞を樹立し、間葉系幹細胞へと分化させることで、健常者 iPS 細胞由来間葉系幹細胞と比較して、皮膚潰瘍への治癒効果に差があるかについて検討した。

3. 研究の方法

SCID マウスにストレプトゾトシンを投与し、パンチ生検することで難治性皮膚潰瘍モデルとした。創傷部に間葉系幹細胞を注射し、創傷面積を定量解析した。また、組織切片において、Pecam-1 陽性細胞を in situ hybridization 法で定量した。さらに、間葉系幹細胞の培養上清においてプロテオーム解析を行った。

4. 研究成果

SCID マウスにストレプトゾトシンを投与し、パンチ生検することで難治性皮膚潰瘍モデルとした。創傷部に間葉系幹細胞を注射したところ、ウェルナー症候群由来間葉系幹細胞では有意に創傷治癒力が低下していた(図 1)。また、創傷部の Pecam-1 陽性細胞が有意に減少しており、血管形成促進能が低下していることが示唆された(図 2)。

さらに、間葉系幹細胞の培養上清についてプロテオーム解析を行ったところ、血管形成の主要なドライバーである VEGF の発現がウェルナー症候群間葉系幹細胞では有意に低下していた(図 3)。そこで、SCID 糖尿病マウスの創傷部に、VEGF とウェルナー症候群間葉系幹細胞の混合投与を行ったところ、ウェルナー症候群間葉系幹細胞単独投与に比して有意に創傷治癒能が改善した(図 4)。

本研究では VEGF の作用不全がウェルナー症候群間葉系幹細胞の創傷治癒力低下に結びついている可能性が考えられた。本発見をウェルナー症候群の病態解明や新たな治療開発へと結びつきたい。

図 1

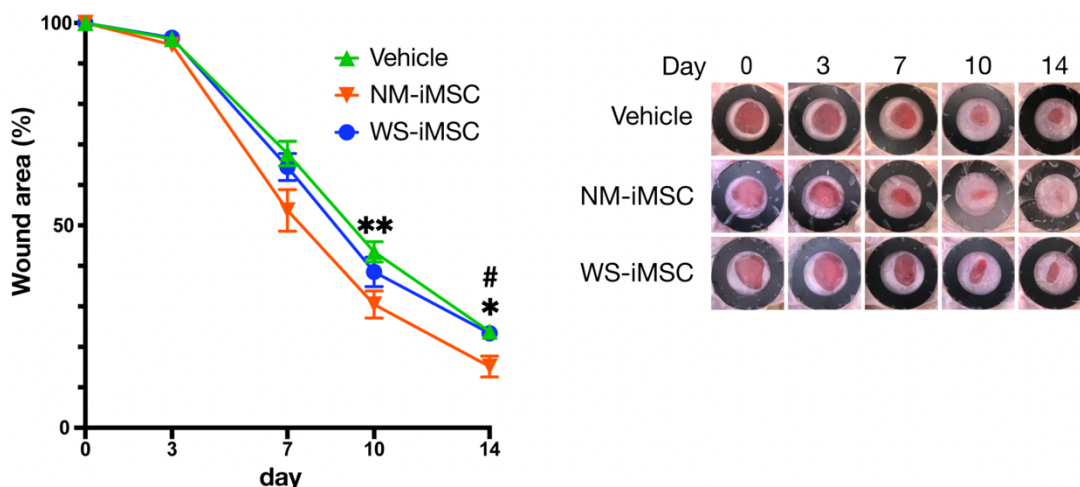


图 2

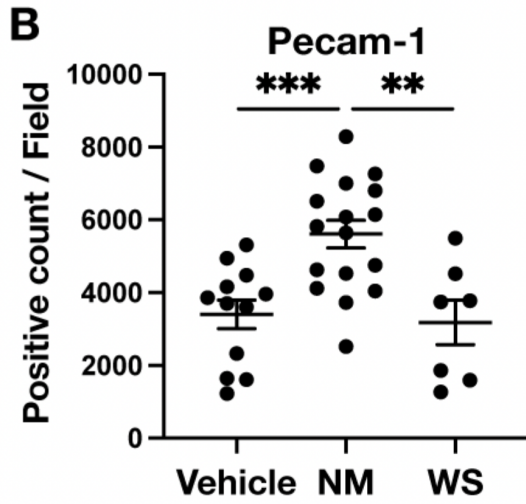


图 3

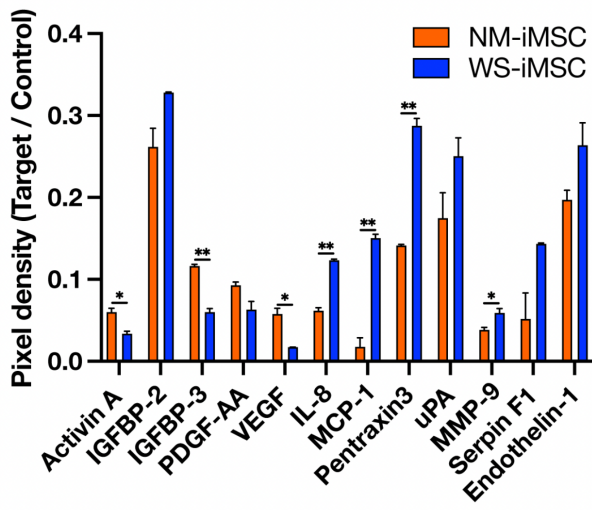
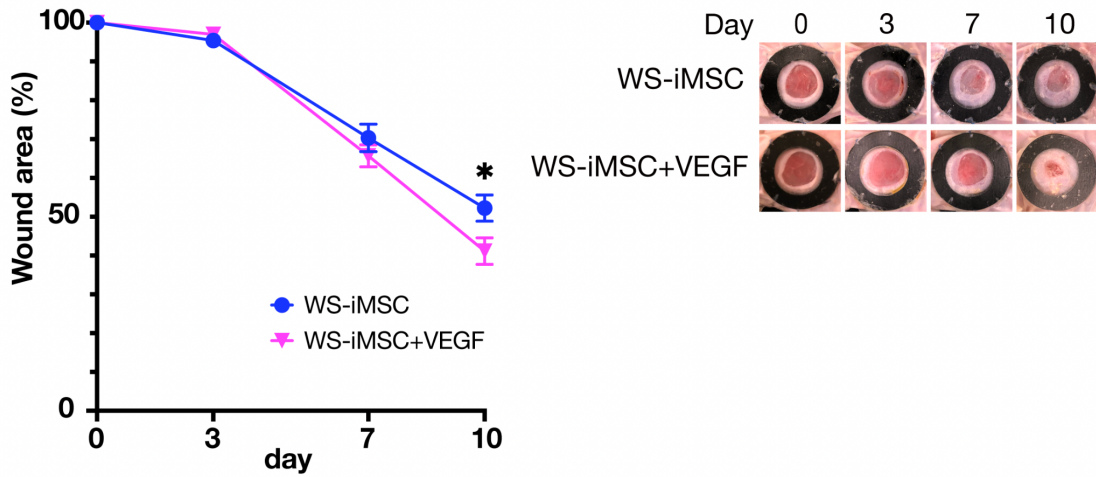


图 4



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funayama Shinichiro, Kato Hisaya, Kaneko Hiyori, Kosaka Kentaro, Sawada Daisuke, Takada-Watanabe Aki, Minamizuka Takuya, Baba Yusuke, Koshizaka Masaya, Shimamoto Akira, Ouchi Yasuo, Iwama Atsushi, Endo Yusuke, Takayama Naoya, Eto Koji, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro	4. 巻 -
2. 論文標題 Stem cell therapy for skin regeneration using mesenchymal stem cells derived from the progeroid Werner syndrome-specific iPS cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.06.15.448474	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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
---------	---------