


再生と線維化の境界研究：イモリが魅せる最高難度の脱分化を解く

	研究代表者	筑波大学・生命環境系・教授 千葉 親文（ちば ちかふみ）	研究者番号:80272152
	研究課題情報	課題番号：23H05483 キーワード：再生、線維化、脱分化、イモリ、マウス	研究期間：2023年度～2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

我々は「再生と線維化は表裏一体である」との仮説をもっている。ここで言う再生とは、成体イモリの再生を指す。本研究では、再生と線維化の境界、すなわち「脱分化」に着目し、片やイモリの進化において、片や医療において、再生か線維化を決定づけた、あるいは再生か線維化かを決定づける細胞内外因子を明らかにする。

再生と線維化は表裏一体

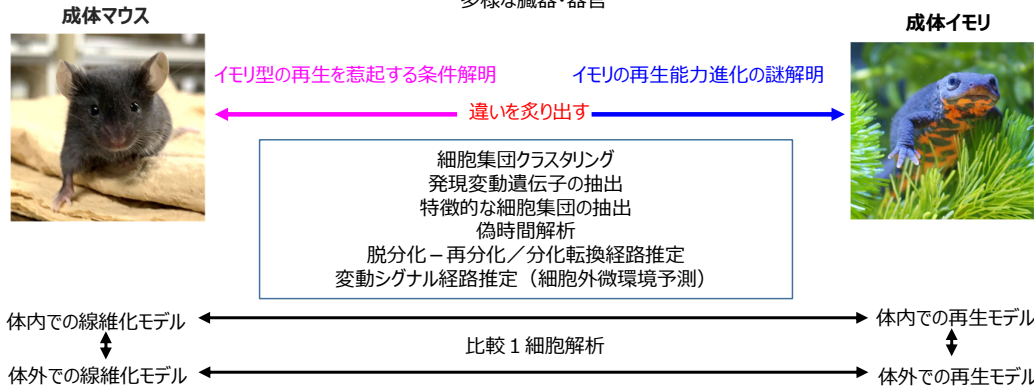
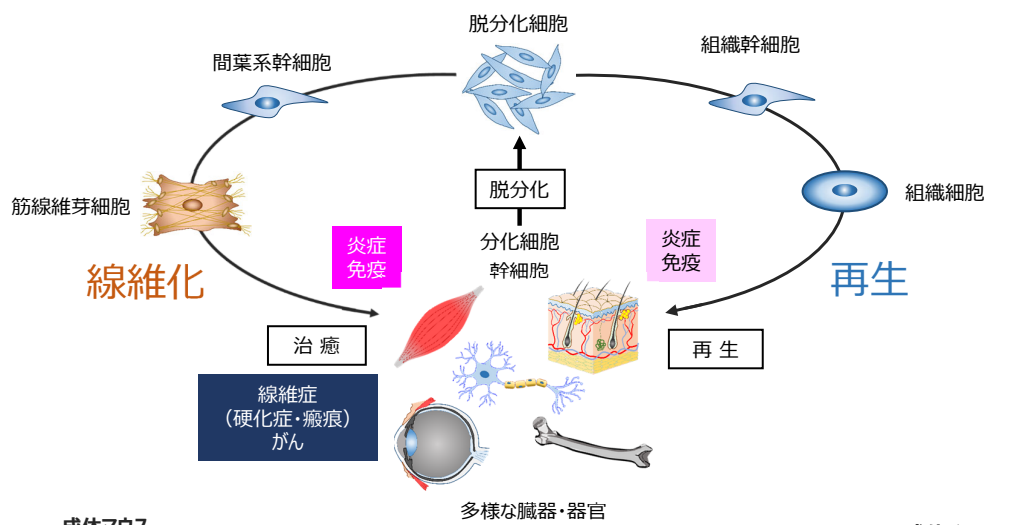


図1 研究全体のイメージ図

●再生

成体イモリは、未分化性をなくし、分裂をやめ、ある生理機能のために高度に特殊化した終分化体細胞を脱分化し、それらの細胞を損傷した臓器の再生のために動員する能力を持つ。こうした最高難度の脱分化は、ヒトを含む四肢動物（4本足の脊椎動物）が共通に持つ線維化のメカニズムを土台に進化したと考えられる。

●線維化

線維化は、全身のあらゆる臓器に生じる病理的現象であり、線維症（硬化症・瘢痕）の基本メカニズムである。怪我や疾患、感染症などによる組織損傷が原因であり、炎症が遷延することにより憎悪し、癌のリスクを高める。有効な治療法が少なく、治療後も後遺症が残ることが多いため、根本的な治療に向けて様々な研究開発が進められている。

●目的

「イモリは進化の過程で線維化の何をどのように変えたのか？」この学術的問いが解ければ、再生と線維化の違いが明らかとなり、イモリの再生原理の理解が格段に進むとともに、この原理を線維化の治療や再生医療に活かすことができる。焦点は再生と線維化の境界、すなわち「脱分化」、および「脱分化細胞の運命制御」である。

本研究では、脱分化の難易度が異なる三つの細胞種（肢の骨格筋線維細胞－最高；目の網膜色素上皮細胞－高；皮膚の線維芽細胞－中）に焦点を当て、成体アカハライモリの再生と成体マウスの線維化を、生体内と生体外の独自の実験系により、細胞レベルで対応付けて比較解析することで、この問いを解く。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

成体イモリの再生過程と成体マウスの線維化過程の違いを明らかにすることで、イモリの再生能力進化の謎を解明するとともに、成体マウスにイモリ型の再生を惹起する条件を明らかにする。

●肢（骨格筋線維細胞(SMFCs)）と目（網膜色素上皮細胞(RPECs)）

肢のSMFCsと目のRPECsに焦点を当て、最高難度の脱分化を規定する細胞内外因子を明らかにする。そのために、成体イモリ肢再生モデルと成体マウス肢瘢痕治療モデル、および成体イモリ網膜再生モデルと成体マウス網膜線維症モデルを比較解析する。

●皮膚（線維芽細胞(FBCs)）

皮膚のFBCsに焦点を当て、脱分化を規定する細胞内外因子を明らかにする。そのために、成体イモリ皮膚再生モデルと成体マウス皮膚瘢痕治療モデルを比較解析する。

●細胞構成と細胞外環境の予測

炎症・免疫細胞を含む全ての細胞（細胞集団）の構成と動態、および細胞間相互作用の予測から、線維化を抑制し再生を促進する細胞構成と細胞外環境を明らかにする。

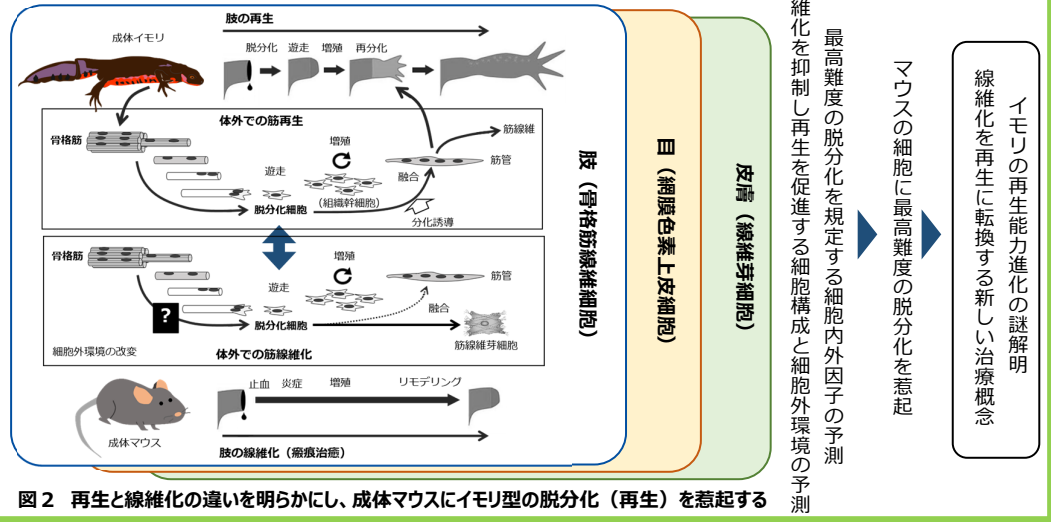


図2 再生と線維化の違いを明らかにし、成体マウスにイモリ型の脱分化（再生）を惹起する

ホームページ等

- <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000001184>
- <https://www.biol.tsukuba.ac.jp/~chichiba/>
- <https://www.biol.tsukuba.ac.jp/~chichiba/Newtic%20regeneration%20forum.html>