

糖鎖異常に起因する幹細胞老化プロセスの理解と制御 (佐田亜衣子/九州大学・熊本大学)

背景

近年、組織の加齢性機能低下の一因として、分化細胞の供給源である幹細胞の老化(ステムセルエイジング)が提唱されている。しかし、幹細胞老化に関する知見の多くは、個々の遺伝子やゲノム制御に着目したもので、解析の難しいタンパク質の修飾やダイナミクスの視点からの研究が遅れている。

申請者はこれまでに、生命機能に必須の分子であるが未解明な部分の多い糖鎖に着目し、表皮幹細胞の加齢に伴い、膜タンパク質の糖鎖修飾パターンが、高マンノース型からシアル酸を含む複合型へと変化する「グリコームシフト」が起こることを発見した。しかし、糖鎖修飾の制御メカニズムや機能的役割については不明であった。

目的方法

本研究では、糖鎖を介した幹細胞老化の分子基盤と生物学的意義を解明し、皮膚や個体老化の包括的理解につなげる。研究開発項目1では、コアタンパク質について糖鎖依存的な機能と生化学的特性を解明し、加齢した表皮幹細胞で見られる糖鎖異常の分子基盤を明らかにする。研究開発項目2では、高齢型の糖鎖を持つマウスモデルを作製し、糖鎖に起因する老化表現型を細胞—組織—個体レベルで解明する。研究開発項目3では、レクチンアレイ法を用い、ヒト皮膚や表皮幹細胞の老化度を規定する新規バイオマーカーの同定を行う。

基礎的到達

本研究開発では、皮膚をモデルとし、組織幹細胞における糖鎖制御の分子基盤と生物学的意義を解明し、幹細胞老化プロセスの包括的理解を目指す。また、糖鎖異常に起因する老化モデルマウス、および糖鎖構造の違いを検出するレクチンをプローブとした老化バイオマーカーを確立する。

医療への展開

本研究で得られる成果は、老化した幹細胞の糖鎖を標的とした新たな治療戦略・創薬標的・診断マーカーの創出へ繋がる。組織幹細胞の老化メカニズムの解明とその克服は、生体内における予防医療への寄与のみならず、幹細胞異常を起因とする皮膚疾患や再生医療上の課題を解決する糸口となることが期待される。

