

研究課題名 細胞外基質の架橋変容から生じる組織硬化の分子基盤の解明

研究者氏名 辰川 英樹 (名古屋大学 大学院創薬科学研究科 助教)

研究領域「加齢による生体変容の基盤的な理解」
(研究総括: 三浦 正幸 先生、2022年度年度発足) 2期生

研究の概要

ヒトの体は細胞からというよりも、細胞と細胞外マトリクス(ECM)から作られていると言っても過言ではない。加齢によりECMは、リシロキシダーゼLOXや類似酵素LOXL、架橋酵素トランスグルタミナーゼTG2による架橋修飾を受け、変容したECM自体が様々な病態の増悪ループを促進する。本研究では、ECMの「量」だけでなく、「質」の変化が組織修復の破綻を伴う組織硬化(線維化)を誘導する分子機構解明を目指す。

提案研究終了時の達成目標(簡潔に記載)

加齢によるECMの架橋変容が引き起こす線維化の病態分子機構の解明

提案研究の独創性・新規性・優位性 (国内外の類似研究との比較のうえ記述)

架橋酵素TG2により架橋修飾されるタンパク質の同定研究は古くからあるが、これらは架橋される基質因子や修飾配列の推定を前提とした解析法であり、未知の標的基質に対する修飾残基の網羅的解析については前例がない。本研究では、申請者のみが有する架橋修飾されるアミノ酸残基を網羅的に同定解析する手法を用いて、加齢により増加する架橋修飾ECMが線維化の病態増悪ループを引き起こす病態分子機構を解明する。

提案研究の挑戦性

加齢が組織修復異常を伴う様々な疾患を引き起こす根本的原因の理解

研究の将来展望

(1) 学術研究としての、さががけ研究成果の将来展開

これまでの細胞外マトリクスの過剰蓄積が単に慢性炎症の結果として起こる現象とされる古くからの概念を打ち破り、架橋変容したECM自体が周辺の免疫細胞や線維芽細胞に影響を与え、様々な加齢疾患の病態形成を引き起こす新たな疾患誘導機構の提唱

(2) さががけ研究成果と社会との将来の接点(新技術の創出・知的財産権の取得及び活用、又は社会普及・社会受容等)

加齢により起こる様々な疾患増悪の制御方法の開発、および未だ治療・予防法のない線維症の有効な治療法の開発

