

小型魚類を活用した皮膚老化機構の解明と 抗老化因子の探索

大阪大学微生物病研究所 石谷 太

1. 緒言

皮膚を若く保つことは、ヒトの健康増進のみならず豊かでアクティブな社会の実現に重要である。そのためには、皮膚の老化機構の解明と抗老化因子の同定は必須である。一方で、*in vivo*における老化機構と老化制御因子を解明するためには「動物を使った実験」が重要であるが、昨今、動物愛護の考え方からマウスなどの哺乳類モデルを使った研究が徐々に困難になってきている。そこで本研究では、新たな*in vivo*皮膚老化研究のモデルとして小型魚類であるゼブラフィッシュとターコイズキリフィッシュ(本報告書ではキリフィッシュと略、学名*Nothobranchius furzeri*)を提案する。これらの新たなモデルを用いた独自のアプローチにより、ヒトの皮膚のアンチエイジングにつながる脊椎動物共通の皮膚老化機構と抗老化因子を明らかにし、コスメトロジーの発展に寄与したい。

2. 方法

2.1. ゼブラフィッシュをモデルとした皮膚老化機構の解明

我々は最近、イメージングに適したモデル脊椎動物を用いた解析により、健康な皮膚組織において病的な細胞が出現すると、隣接する正常細胞集団がその出現を感知して組織から排除することと、

老化細胞が蓄積した皮膚組織ではこの排除機構が破綻することを発見した¹⁾。そこで本研究では、この病的細胞排除機構とその破綻を理解することで皮膚老化機構に迫る。

2.2. キリフィッシュをモデルとした皮膚老化機構の解明

*in vivo*の皮膚組織の老化機構を理解するためには、加齢(自然老化)に伴う皮膚組織の機能低下とそれを制御するメカニズムを理解する必要がある。しかしながら、代表的なモデル動物であるマウスはその老化に2~3年の時間を要するため、結果、老化機構の研究に膨大な時間が必要となっている。そこで本研究では、研究室で飼育可能な脊椎動物の中で最短の寿命を持つキリフィッシュに注目する。キリフィッシュは、アフリカの半乾燥地帯に生息する魚であり、卵から孵化して数週間で一気に成体になり、その後3カ月程度で急速に老化し、死に至る。このため、短期間で皮膚老化機構を解析できる。また、皮膚の老化を理解するためには血液やほかの臓器との連関を無視することはできないが、キリフィッシュは脊椎動物であるため、ヒトとほぼ同様の細胞・臓器を備えており、皮膚老化における臓器間連関も解析可能である。我々は2017年よりキリフィッシュの大規模飼育系・解析系を立ち上げ、独自の老化評価系・

ゲノム編集系の構築に成功している²⁾。そこで本研究では、このキリフィッシュの特長を活かした皮膚老化機構の解明と抗老化因子の探索を行う。

3. 結果

3.1. ゼブラフィッシュをモデルとした皮膚老化機構の解明

3.1.1. Foxo3を介した細胞競合が病的細胞を排除する

皮膚を含む動物組織は、環境変動や紫外線などの外的攪乱や複製エラーや突然変異などの内的攪乱に常にさらされており、その結果、細胞の分化や増殖を制御するシグナルが破綻した細胞や、代謝が異常な細胞、細胞内小器官に異常が生じた細胞、染色体やDNAに異常が生じた細胞など様々な異常を持つ細胞が頻繁に生じてしまう。組織は、こうした多様な病的細胞に対してどのように対処するのだろうか？ 近年、細胞競合と呼ばれる細胞間コミュニケーションを介した病的細胞の感知・排除機構が注目されている。現在までに、Wntシグナル破綻やShhシグナル破綻、発がんシグナル活性化、リボソーム異常、多能性低下、ミトコンドリア異常を持つ細胞が隣接正常細胞によって感知・排除されることがわかっている。し



■ 図1 Foxo3を介した細胞競合が病的細胞を排除する

細胞に囲まれたときだけに起きた。すなわち、正常細胞とのコミュニケーションの結果としてFoxo3が発現上昇することがわかった。さらに、少なくともWntシグナル破綻細胞とShhシグナル破綻細胞の排除にFoxo3の発現上昇と活性化が必須であることもわかった。このように、Foxo3が魚類のみならず哺乳類でも働く細胞競合の普遍的制御因子であることがわかった(図1)³⁾。

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。