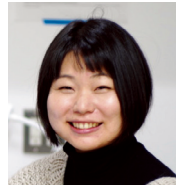




恒常性システムの起源の解明 — 形態形成から恒常性維持へのステージ遷移 —

生命機能研究科

准教授 森田 梨津子

Researchmap <https://researchmap.jp/r-morita>

研究の概要

組織幹細胞を中心とした器官の恒常性を維持する仕組みの基盤は、胎児期に形態形成と共に生み出され、生後に引き継がれると考えられているが、その過程は十分に理解されていない (Fig. 1)。私たちは、これまで全く明らかにされてこなかった、幹細胞および器官の形態形成期から恒常性維持期への転換過程を明らかにし、恒常性システムの起源と創出原理を理解することを目指している。さらに、その成果を元に、研究・医療分野への応用につながる技術基盤の確立を目指す。

研究の背景と結果

器官が正常に機能するためには、細胞が適切に配置され協調して働くこと、さらに日々失われる細胞を補う組織幹細胞システムが恒常的に稼働することが不可欠である。これまで成体組織幹細胞については、分子特性やニッチとの相互作用が明らかとなりつつある一方、こうした恒常性システムの基盤が胎児期の形態形成過程からどのように構築され、生後の成体幹細胞へと受け継がれるのかは未解明の領域として残されていた。

この課題に対し私たちは、毛包をモデルとして1細胞解像度ライブイメージングと1細胞トランスクリプトームを組み合わせた独自のデータ駆動型解析基盤を構築し、毛包発生を多面的に捉える大規模マルチオミクスデータを蓄積してきた。最近では、発生期および出生後の皮膚・毛包全体を対象とした包括的データセットの拡充を進め、発生段階を網羅した経時的1細胞トランスクリプトームに加え、10ステージの皮膚・毛包組織を対象とした空間トランスクリプトミクス (Xenium) 解析を取得した。これらの多階層データの統合解析により、上皮細胞の区画化とそれに対応する間充織区画が同期して発展すること、そして器官形成の根幹を支える上皮-間充織相互作用の実体が明らかになりつつある (Fig. 2)。正常発生を網羅的かつ詳細に解析した本データは、基礎的知の蓄積として重要であるのみならず、疾患モデルや異常発生との比較解析にも活用可能な汎用性の高いリソースである。

さらに、胎児期から成体期にかけて幹細胞領域を標識する NFATc1 レポーターマウスを用いた解析により、胎児期の毛包幹細胞が成体幹細胞領域の形成には寄与する一方で、分化細胞を生み出さないことを確認し、同じマーカーを共有していても胎児期と成体期では幹細胞の性質・振る舞いが根本的に異なることを確認している。出生後に向けて、幹細胞の静止性やコロニー形成能など幹細胞機能を段階的に獲得する過程を明確に捉えることができた。現在、1細胞マルチオーム解析や質量分析イメージングデータの取得を進めており、幹細胞成熟の分子原理解明に向けた研究を展開している。

研究の意義と将来展望

私たちはこれまで、毛包をモデルに独自のデータ駆動型解析を展開し、発生過程における細胞動態・系譜・状態変化を統合した「毛包発生4次元細胞系譜アトラス」を構築してきた。この解析により、胎児期の幹細胞は成体幹細胞とは性質も振る舞いも異なり、形態形成期から出生後にかけて自己複製能や静止性といった幹細胞アイデンティティを段階的に獲得していく可能性が示された。こうした幹細胞成熟過程の実体を明らかにすることは、恒常性システムの成立機構や幹細胞ニッチ形成の理解につながる。

さらに、本研究で得られる幹細胞成熟の知見を、私たちが保有する独自の皮膚・毛包の生体外培養系へ導入することで、従来のオルガノイドや器官培養では未達成であった器官の生体外成熟化を実現したいと考えている。器官の生体外成熟化技術は、再生医療モデルの高度化や薬剤スクリーニングの精度向上に寄与し、基礎研究と応用研究の双方に大きな波及効果をもつと期待される。

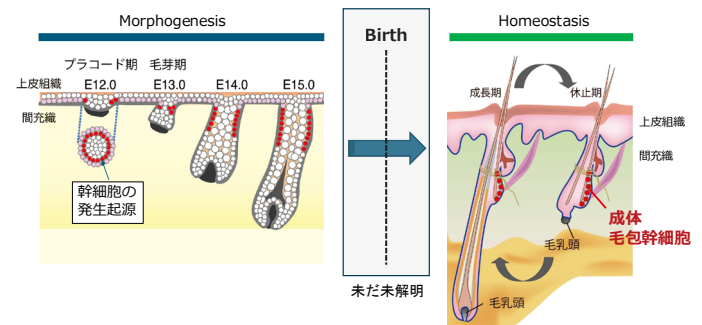


Fig. 1

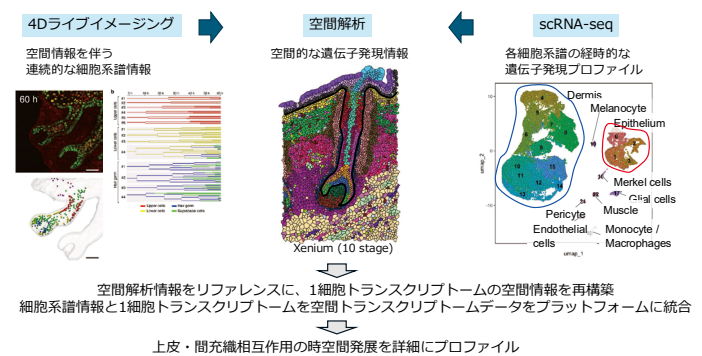


Fig. 2

特許	
論文	Morita, Ritsuko; Sanzen, Noriko; Sasaki, Hiroko et al. Tracing the origin of hair follicle stem cells. Nature. 2021, 594, 547-552. doi: 10.1038/s41586-021-03638-5 Morita, Ritsuko; Fujiwara, Hironobu. Tracing the developmental origin of tissue stem cells. Dev Growth Differ. 2022, 64(9), 566-576. doi: 10.1111/dgd.12816
参考URL	https://www.fbs.osaka-u.ac.jp/en/research_group/detail/53
キーワード	皮膚、毛包幹細胞、恒常性システム、ライブイメージング、シングルセルオミクス