

令和 6 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		色素細胞の老化制御機構に関与するゲノム構造の解明		
新規・継続の別		継続		
研究代表者	所属	神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 皮膚科学教室	40 歳 以下○	35 歳 以下○
	職名・氏名	准教授・福本毅		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 皮膚科学教室	/	/
	職名・氏名	研究員・吉岡 愛育	○	
	所属	神戸大学大学院 医学研究科 内科系講座 皮膚科学教室	/	/
	職名・氏名	大学院生・橋本 真哉	○	
	所属	神戸大学大学院 医学研究科 臨床検査医学分		
	職名・氏名	大学院生・西田 全子		○
受け入れ教員	職名・氏名	教授・野間健一		
概要 (100～150 字程度)		皮膚色素細胞（メラノサイト）の老化制御機構の解明とその破綻が引き起こす病態の検証を、先駆的なゲノミクスの手法を用いてヒトゲノムの 3 次元構造（3D ゲノム構造）解析により明らかにする。将来的にはメラノサイト以外にも知見を拡大し、皮膚の老化が関与する多くの病態の予防方法の開発を目指す。		
研究目的 (300 字程度)		メラノーマの発症に感染が関与している明らかな因果関係は未だ示されていないが、皮膚は人体の最外表を保護しており、多くの感染契機に晒されている。そこで本研究では、皮膚への感染などの外的刺激が細胞老化を誘発し、メラノーマの発症に関与している可能性を検証することを目的とする。本研究によってメラノサイトの老化制御機構とその破綻が引き起こす病態を世界に先駆けて明らかにする。そしてメラノーマだけでなく、色素斑や白斑などメラノサイトの老化制御機構の破綻が引き起こすと考える病態に対する新規の作用点に着目した、治療薬や予防方法の開発の分子基盤を確立する。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		本共同研究期間中は、月 1 回の Web 会議を行った。さらに必要時には、別途 Web 会議やメール会議を行い、研究の進捗報告や相談を進めてきた。2024 年 8 月には研究代表者と研究分担者が北海道大学遺伝子病制御研究所で実際に研究を行い、細胞老化がメラノーマを含めた、さまざまな皮膚疾患に関与している結果を得ることができた。さらに学んだ技術を神戸大学でも再現出来た		

	めに、飛躍的に共同研究の進捗が得られた。今後はこの成果をさらに発展させていくことで、未だ報告されていない細胞老化のメラノーマの発症への寄与を明らかにし、その新規メカニズムを標的とした新規治療戦略の開発に挑戦する。共同研究の成果の一つとして神戸大学の取得している特許を用いて、iPS 細胞から分化させたメラノサイトを樹立した。その iPS 細胞から分化させたメラノサイトを北海道大学と神戸大学で共に培養し、飛躍的に実験を進めることが出来た。 iPS 細胞から分化させたメラノサイトの利点として、メラノサイトの安定した培養が可能となるため、形態学的変化（巨大化や平化や空胞変性）に加えて、細胞老化マーカーである SA-β-gal 活性や p16 INK4A 発現を評価することによりメラノサイトの細胞老化の観察が容易に行うことが出来た。この iPS 細胞から分化させたメラノサイトを用いて、DNA に損傷を起こし老化を誘発する刺激である紫外線やシスプラチンによって、メラノサイトにどのような反応が出るのかを調べた。DNA 損傷の修復機構が同じであることから、シスプラチンによる刺激が紫外線照射を模倣することが判明した。すなわち、発がんに関与する紫外線照射によって起こる細胞老化の詳細な機序の解明を、シスプラチンを添加する系で再現性を担保しながら行えることが出来る。この成果は、現在、Nature Aging 誌に投稿中である。今後は、以上の成果を国際的に認知度の高い雑誌に掲載することと、シスプラチン添加の系を用いて、紫外線による老化（光老化）の進行を遅らせることができる治療候補分子の同定を進める予定である。
成果	【学会報告】 なし 【論文発表】 著者、論文名、掲載誌名、号・年・ページ等、IF 入力のこと 1. Wang X, Yik-Lok Chung C, Yoshioka A, Hashimoto S, Jimbo H, Tanizawa H, Ohta S, Fukumoto T, Noma KI. Chemo-senolytic therapeutic potential against angiosarcoma. <i>J Invest Dermatol</i>. 2024 Apr 1:S0022-202X(24)00268-9. IF=6.5 2. Wang X, Fukumoto T, Noma KI. Therapeutic strategies targeting cellular senescence for cancer and other diseases. <i>J Biochem</i>. 2024. Feb 15:mvae015. IF=3.4 【新聞報道】 なし