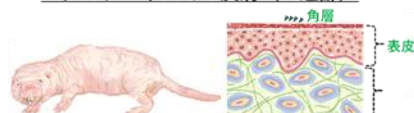
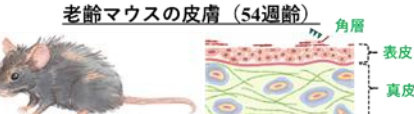
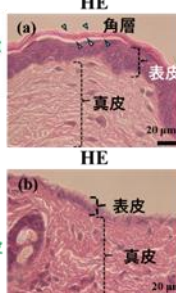
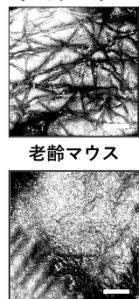
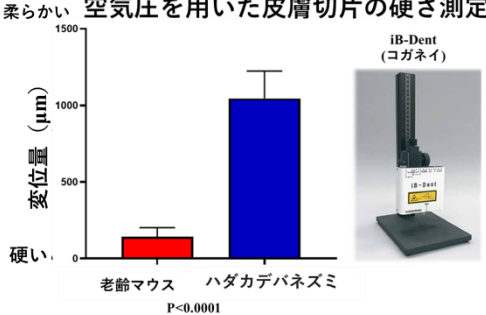


別紙様式 3

4 大学連携研究（公募型）支援費に係る研究成果（ホームページ用）

事 項	（所 属）	（職 名）	（氏 名）
共同研究 代表者	工繊大	教授	朱 文亮
研究組織 の体制	工繊大 府立医大	教授 講師 教授 講師	朱 文亮 足立 哲也 松田 修 大迫文重
研究の名称	分光学的手法を用いた抗老化メカニズムの理解		
研究のキー ワード（注1）	ハダカデバネズミ、抗老化、分光光学解析		
研究の概要 （注2）	加齢という生物学的プロセスに介入を行い、加齢に伴う加齢関連疾患の発症確率を下げ、健康長寿を目指す抗加齢医学は2000年代以降に急速に発展した。近年、組織切片を用い網羅的な遺伝子発現プロファイルと空間情報と紐づける空間オミクスで、老化の分子メカニズムの解析が行われている。しかしながら、これまでの空間オミクス解析では遺伝子の量的な評価にとどまっていた。これまでに老化細胞の科学的な解明は継続的に試みられてきた一方で、老化組織における分子構造や物理特性等それらを包括した老化の全貌を理解する試みはほとんどなかった。顔はアイデンティティの中核であり、老化の最も顕著な変化として、顔の”シワ”や”たるみ”が表れる。加齢によって皮膚の階層構造に変化が生じ、真皮の弾力や収縮力が低下し硬化することでシワやたるみが生じる。コロナ禍のマスク生活を経て、シワやたるみ対策のニーズが高まったといえる。また、皮膚の最も外側に位置する表皮は、体全体の表面を覆うことで体内と体外を隔てる”バリア機能”を担っており、病原体やアレルゲンからの防御や水分保持だけでなく、肌の質感や透明感にも影響を与える重要な組織となっている。老化により新陳代謝が低下するとECMである角質が脱落し、保湿力の低下やアレルゲンや病原体の侵入を容易に許すことになり、様々な皮膚トラブルが起こる。 ECMの構造変化により退行性疾患が引き起こされるが、ECMの物理特性を評 ハダカデバネズミの皮膚（54週齢）  ECM階層構造の維持 老齢マウスの皮膚（54週齢）  ECM階層構造の破綻  図1. ハダカデバネズミ（54週齢）の表皮は肥厚しているのに対し、同じ週齢老齢マウスの表皮は菲薄化している。デバネズミの角層は維持されているのに対し、老齢マウスの角層は脱離している。		

	価する解析は、既存の遺伝子解析や染色等の研究手法だけでは難しいとされていた。
研究の背景	申請者のグループは、前処理不要で蛍光プローブを使わずそのままの状態で複数の分子の構造解析や定量解析が可能なラマン分光および赤外分光等の解析法に着目した。ラマン分光法と赤外分光法はそれぞれ検出が得意な分子や測定範囲が異なっており、双方から得られる分子の振動の情報は相補的な関係となっている。したがって、さまざまな種類の分子を分析するためにはラマン分光法、赤外分光法の両方のスペクトルを計測する必要があるしかし、抗老化の分子機構を明らかにするためには、高分子HAだけでなく複数のECM構成分子（タンパク質の2次構造、脂質、水和水等）が生体内でどのように分布し、タンパク質の2次構造にどのような影響を与えているかを調べる必要があり、生体内で分子量の違いを分別し可視化する方法が必須となるが、そのような解析方法はこれまで存在していない。本研究は分子構造を可視化できる分光解析などを組合せることで、ハダカデバネズミの様々なECM構成分子の質と空間情報を同時に分析し、ECMから抗老化・抗加齢の分子メカニズムを明らかにする。
研究手法	ハダカデバネズミとヒト・老齢および若齢マウス、及び人間の皮膚のコラーゲンを構成するタンパク質2次構造の構造をラマンおよび赤外分光解析し、高分子ヒアルロン酸やセラミドおよび水分子がタンパク質2次構造の安定化に寄与するかを確認した。得られたスペクトルはクラスター分類し、画像を再構成し、抗加齢因子の可視化を試みた。さらに、免疫染色により、ヒアルロン酸や老化変性検出プローブで変性コラーゲンの発現を確認した。同時に光干渉断層計（OCT）を用いて皮膚のECM階層構造の観察を実施した。
研究の進捗状況と成果	皮膚の老化は、細胞外基質(ECM)の階層構造の破綻が主因である。申請者らは、54週齢のハダカデバネズミの皮膚ではこの構造が良好に保たれることを見出した（図1）。老齢マウスの表皮は菲薄し、角層が脱落していたのに対し、ハダカデバネズミの表皮は厚みや角層を維持していた。また、ハダカデバネズミのHAは基底膜下層状および真皮に集塊状に分布していたのに対し、老齢マウスはHAが均質に分布していた（図2）。また、AIによりハダカデバネズミのHAは周期性を有しており、マウスやヒトと構造が異なることを見出した。さらに、ハダカデバネズミの皮膚はヒトと同じようなキメ構造を有し、老齢マウスやヒトと比較し、弾性があることが明らかとなった（図3）。 図2. ヒアルロン酸の可視化. (a,b) 免疫染色,(c,d) ラマン,(e,f) 赤外分光,(g,h) AIクラスターリング. ハダカデバネズミ真皮のHAは偏在（基底膜直下に局在）する。老齢マウス真皮ではHAは普遍的に存在する。AIを導入することで、皮膚ECM構成分子の可視化が可能である。矢尻はHA

	非染色で分子構造や形態を観察できる本法は、本来の分子の特性を損なわずに解析できる点が独創的である。組織学的解析法と分光学的解析法によって、ハダカデバネズミのECMの分子構造を生体に近い状態で解析することで、抗老化に関連する分子機構の一端を明らかにした。 皮膚表面のキメ ハダカデバネズミ  老齢マウス Scale bar: 1 mm 空気圧を用いた皮膚切片の硬さ測定  変位量 (μm) 老齢マウス ハダカデバネズミ P<0.0001 iB-Dent (コガネイ) file:///C:/Users/t-ada/Downloads/SP265_iB-Dent_L.pdf 図3. OCTにより、ハダカデバネズミの皮膚はヒトと類似した明瞭なキメ構造が形成されていることが確認された。一方、老齢マウスはキメ構造が認められなかった。また、ハダカデバネズミ皮膚は老齢マウスよりも弾性を有する。
地域への研究成果の還元状況	本研究の基盤技術であるOCT顕微鏡は、共同研究者であるタツタ電線株式会社(京都府福知山市)で製造された。眼科領域ですでに臨床応用されているOCTを皮膚科や歯科領域で診断機器として展開することができれば、地域の経済効果が期待できる。
研究成果が4大学連携にもたらす意義	これまであまり注目されなかったECMの全貌を理解するには既存の研究手法だけでは難しいと考えられる。本法により、医学と工学を融合することで、ECM関連疾患の病態解明や治療法が確立できれば、京都府民だけでなく国民の健康増進に寄与することとなり、その意義は大きいと考えられる。
研究発表 (注3)	Adachi T, Oseko F, Mazda O, Zhu W et al. Spectroscopic analysis of the extracellular matrix hierarchical structure in naked mole-rat skin. Gels. In press.

(注1) 「研究のキーワード」欄には、ホームページ閲覧者が、研究内容のイメージをつかめるように、キーワードとなる用語を3個から5個程度、記述すること。

(注2) 「研究の概要」欄には、ホームページ閲覧者の理解の助けとなるように、写真、表、グラフ、図などを用いて作成すること。

(注3) 「研究発表」欄には、論文、学会発表、ニュース・リリース等について記述すること。

(注4) 研究成果が「知的財産」の発明に該当する場合は、ホームページでの公表により、新規性の喪失となるため注意すること。

(注5) 本書は、A4サイズ3ページ以内とすること。