

細胞機能制御学部門  
Department of Molecular and Cellular Biology

## 器官発生再生学分野

### Division of Organogenesis and Regeneration

教 授：鈴木 淳史

Professor : Atsushi Suzuki, Ph.D.

器官発生再生学分野では、哺乳動物の「発生」や「再生」と「疾患」について、幹細胞の性状理解と機能制御を中心に研究を展開している。特に、代謝や解毒の中核器官である肝臓の発生メカニズムや損傷後の再生メカニズム、幹細胞の機能破綻による疾患の発症メカニズムの解明に向け、遺伝子、細胞、組織、器官、個体レベルの実験を通じて多角的に研究を行っている。そして、得られる知見から「肝臓」という器官を統合的に理解し、肝疾患に対する革新的な治療法の開発へとつなげていく。

2025 年度においては、鈴木淳史（教授）、堀澤健一（准教授）、川又理樹（助教）、唐澤皐月（大学院医学系学府・博士）、坂口嘉彬（同（成長発達医学・小児科）・博士）、何其磊（同・博士）、鈴木陵雅（同・博士）、冉婧茹（同・博士）、谷口純彬（同（麻酔科蘇生科）・博士）、前田翔平（同（小児外科）・博士）、舒景浩（同・博士）、朱樂樂（同・博士）、井原麻理子（同・修士）、羅一強（同・修士）、岩崎良美（テクニカルスタッフ）、藏田光洋（同）、本田結城（同）、野見山直子（事務補佐員）の計 18 名で研究を開始し、2025 年 10 月から王君婷（研究生）が研究室に加わった。

鈴木淳史は、2025 年 10 月に主幹教授の称号を授与された。唐澤皐月と坂口嘉彬、並びに 2023 年 3 月をもって単位修得退学した後藤那奈子（現弁理士法人深見特許事務所）と従野雅義（現エムスリー株式会社）は、2026 年 3 月に博士（医学）の学位を取得した。井原麻理子と羅一強は、2026 年 3 月に修士号を取得した。川又理樹は、2026 年 4 月より山口大学細胞デザイン医科学研究所の教授に就任することが決定した。坂口嘉彬は、2026 年 4 月より当研究室の助教に就任することが決定した。唐澤皐月と井原麻理子は、2026 年 4 月よりそれぞれアステラス製薬株式会社と株式会社ニデックに就職することが内定した。王君婷は、2026 年 3 月をもって在学期間を満了した。藏田光洋と本田結城は、2026 年 3 月をもって退職した。

#### A. ダイレクトリプログラミングによるマウス肝細胞の直接誘導

肝細胞は多くの転写因子の働きによって胎生期に肝前駆細胞から分化するのが普通だが、まれに、障害を受けた膵臓の外分泌細胞や骨髄などに含まれる間葉系幹細胞から肝細胞が分化することがある。また、骨髄移植後に血液細胞が肝細胞と融合し、肝細胞として肝臓組織を構築することもある。これらの事象は、肝細胞以外の細胞を肝細胞に変化させる因子の存在を示唆しており、ある環境下ではそれらの因子が活性化して肝細胞以外の細胞を肝細胞に変化させていると考えられる。したがって、もし、

このような肝細胞の運命決定因子を同定することができれば、それらを使って皮膚の線維芽細胞を直接肝細胞へ変化させることが可能になるかもしれない。そこで我々は、肝細胞の運命決定を担う特定因子を同定し、マウスの線維芽細胞から肝細胞を直接作り出すことを試みた。その結果、線維芽細胞に Hnf4 $\alpha$  と Foxa (Foxa1, Foxa2, Foxa3 のいずれかひとつ) という肝細胞分化に関連した 2 種類の転写因子を導入することで、線維芽細胞を肝細胞の性質を有する「誘導肝細胞 (iHepC)」へ変化させることに成功し、肝細胞の運命決定因子を同定した (Sekiya and Suzuki, *Nature*, 2011)。作製した iHepC は肝細胞の形態的特徴や遺伝子・タンパク質発現を有し、肝細胞特有の機能をもったまま培養下での増殖や維持、凍結保存が可能であった。また、iHepC は肝細胞と同様に中性脂肪の合成や蓄積と分泌が可能であり、既知の脂肪酸合成阻害薬にも反応することができた (Miura and Suzuki, *Front. Cell Dev. Biol.*, 2014)。さらに、肝機能不全で死に至る高チロシン血症モデルマウスの肝臓へ iHepC を移植すると、肝細胞として障害を受けた肝臓組織を機能的に再構築し、マウスの致死率を大幅に減少させることが可能であった。本法では、わずか 2 種類の転写因子を線維芽細胞に発現させるだけで、人工多能性幹細胞 (iPSC) を経由することなく、直接、線維芽細胞から短時間で肝細胞を作製可能なことから、移植医療や創薬研究、バイオ人工肝臓の開発などへの応用が期待される (Miura and Suzuki, *Inflamm. Regen.*, 2014; Suzuki, *Inflamm. Regen.*, 2014; Horisawa and Suzuki, *Innovative Medicine: Basic Research and Development*, Springer Japan, 2015; Kawamata and Suzuki *J. Biochem.*, 2017; Horisawa and Suzuki, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, 2020)。

上述したように、iHepC は医療・創薬への応用が強く期待される細胞だが、その機能レベルが生体の肝細胞よりも低いことが問題であった。そこで次に、iHepC をより高機能な肝細胞へと成熟させるために研究を進めた。その結果、細胞凝集塊形成による Hippo シグナルの活性化、並びに Hnf1 $\alpha$  を筆頭とする肝細胞分化関連転写因子の活性化が、iHepC の成熟化を強く促進することを見出した (Yamamoto et al., *Cell Rep.*, 2018)。また、iHepC の発展的研究として、肝細胞へのダイレクトリプログラミング技術ががん治療に応用できないかと考え、これまでの研究で重要性が明らかになった肝細胞分化誘導因子セット (HNF4A, FOXA3, HNF1A) をヒトの肝がん細胞に導入した。その結果、肝がん細胞の長期的な増殖阻害やがん形質の消失、並びに肝細胞分化マーカーの発現上昇が認められた (Takashima et al., *Cancer Sci.*, 2018)。このことから、ダイレクトリプログラミング技術を利用した肝がん細胞の肝細胞化が、肝がんの治療や制御に有効であることが示唆された。

線維芽細胞から iHepC へのダイレクトリプログラミングは、誘導因子の導入後、迅速かつ劇的に進行するが、その分子メカニズムは不明であった。そこで我々は、iHepC へのダイレクトリプログラミングを誘導する転写因子の挙動を詳しく解析するととも

に、線維芽細胞が肝細胞の運命を獲得する過程で生じる遺伝子発現変化やクロマチン状態変化、エピゲノム状態変化などを統合的に解析し、iHepC 誘導メカニズムの解明を試みた。その結果、導入した転写因子の DNA 結合から始まる一連のダイナミックな細胞状態変化の全容を解明し、さらに Foxa 転写因子ファミリーの作用機序の違いについて興味深いデータを得ることができた (Horisawa et al., *Mol. Cell*, 2020)。iHepC 誘導因子の 1 つである Foxa3 は、同じファミリーに属する Foxa1 や Foxa2 と同じくパイオニア因子として転写開始点遠位に結合しクロマチン構造を開くが、Foxa3 はその後速やかに転写開始点近位に転位して RNA ポリメラーゼ II や Hnf4 $\alpha$  と結合し、それらと一緒に DNA 上を動くことで標的遺伝子の転写を活性化することが判明した。この特徴的な Foxa3 の作用機序は、Hnf4 $\alpha$  と Foxa3 を用いた iHepC 誘導に必須であることも判明した。RNA ポリメラーゼ II と転写因子の機能的な結合は他の転写因子でも起こりうることから、細胞運命制御に関わる転写因子の新しい機能として、今後の研究の発展が期待される。この研究で明らかとなった iHepC の誘導メカニズムは、iHepC の質の向上や安全性の担保など、iHepC の医療応用において重要な知見になるだけでなく、肝細胞の分化機序やその破綻による病気の発症機構の解明にもつながると考えられる。

## B. ダイレクトリプログラミングによるヒト肝前駆細胞の直接誘導

我々は、マウスの線維芽細胞に 2 種類の転写因子を発現させることで、iHepC へのダイレクトリプログラミングを誘導することに成功した (Sekiya and Suzuki, *Nature*, 2011)。iHepC の誘導技術は、将来、肝疾患治療への応用が期待されることから、マウス iHepC に続き、ヒト iHepC の作製を試みた。しかし、作製されたヒト iHepC は増殖能が低く、大量の細胞を必要とする細胞移植医療や創薬研究に応用することは難しいと考えられた。この問題に対し、我々は、増殖できない肝細胞ではなく、高い増殖能と分化能を有する肝前駆細胞をダイレクトリプログラミングの手法によって作り出せないか考えた。この考えに基づき転写因子の組み合わせを再検討した結果、最終的に 3 種類の転写因子 (FOXA3, HNF1A, HNF6) をヒトの臍帯静脈や末梢血由来の血管内皮細胞に導入することで、長期培養による安定的な増殖が可能な「誘導肝前駆細胞 (iHepPC)」を作製することに成功した (Inada et al., *Nat. Commun.*, 2020)。作製されたヒト iHepPC は三次元培養下で肝・胆管組織様構造体を形成し、それぞれ機能的な肝細胞と胆管上皮細胞へ分化・成熟する能力をもっていた。また、ヒト iHepPC から分化した肝細胞を致死率の高い急性肝不全モデルマウス (生存率 2 割) の肝臓へ移植したところ、マウス肝臓内でヒト肝実質組織を再構築して機能し、高い救命効果 (生存率 8 割) を発揮することも判明した。ヒト iHepPC から機能的に成熟した肝細胞や胆管上皮細胞を大量に調達できることから、将来、それらを用いた肝疾患患者に対する新しい移植医療の実現や、個人レベルで薬剤の効果や毒性を評価できる医療システム

の構築が期待される。

ヒト iHepPC は肝疾患治療や病態解析において高いポテンシャルを有するが、ヒト iHepPC へのリプログラミング効率は決して高いとはいえないため、十分な数の細胞を得るまでには時間がかかる。そこで我々は、ヒト iHepPC へのリプログラミング効率を改善させるべく研究を行った。近年、細胞の性質変化やリプログラミングにおいて、特定の低分子化合物が強い効果を有することが多くの研究で明らかになっている。そこで、過去の研究で細胞のリプログラミングに影響を与えることが報告されている 10 個の低分子化合物を候補として選出し、それら低分子化合物がヒト iHepPC へのリプログラミング効率に与える影響を解析した。その結果、10 個の低分子化合物の中にヒト iHepPC へのリプログラミング効率を顕著に上昇させる低分子化合物 (CHIR99021) が含まれることが判明した (Miura et al., *Stem Cell Reports*, 2025)。また、オープンクロマチン解析とトランスクリプトーム解析を行った結果、同定した低分子化合物はクロマチンリモデリングと遺伝子発現変化を迅速に誘導することで、ヒト iHepPC へのリプログラミングをより効果的に誘導することが明らかとなった。さらに、ヒト iHepPC へのリプログラミングには、WNT2B によって媒介される内因性 Wnt シグナルの活性化が必須であることも判明した。今後、当該低分子化合物を用いたヒト iHepPC 誘導法を標準化することで、大量のヒト iHepPC をより短い時間で調達するための汎用性の高いプロトコルを構築し、臨床応用への足がかりとして活用したいと考えている。

### C. 配列データ利用効率向上のための *in vitro* 転写由来重複と PCR 重複のインシリコ分離法の開発

ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による DNA ライブラリーの増幅過程は、配列比にバイアスを導入する可能性がある。そのため、次世代シーケンサー (NGS) を用いる近年のゲノム解析及びトランスクリプトーム解析手法の多くでは、鋳型ポリヌクレオチド鎖の増幅に *in vitro* 転写 (IVT) が利用されている。IVT は核酸配列を線形的に増幅するため、PCR の指数関数的増幅と比較してバイアスの影響を受けにくい。

転写因子結合やヒストン修飾を解析する手法である Chromatin Integration Labeling sequencing (ChIL-seq) では、DNA 増幅工程において、PCR の代わりに IVT を導入することで、単一細胞を含む少量サンプルの解析を可能にしている。我々は、ChIL-seq データ解析の前処理段階において、PCR 重複として除外される配列の多くに、IVT に由来する増幅産物が含まれていることを見出した。さらに、NGS データから PCR 重複のみを選択的に除去しつつ、IVT 由来の増幅産物を保持する *in silico* 手法を開発した (Suzuki et al., *Bioinform. Biol. Insights*, 2025)。本手法は、過度なデータ削減を防ぎ、NGS データの利用効率を大幅に向上させることが可能である。

## D. 肝再生が加齢による遺伝子発現および代謝機能の変化に及ぼす差異的影響の解明

加齢は、さまざまな臓器における細胞の遺伝子発現および代謝機能に大きな変化をもたらす。肝再生が加齢によって遅延することは知られているが、肝再生過程における遺伝子発現および代謝機能の変化に対する加齢の影響については、さらなる検討が必要である。そこで我々は、若齢マウス及び老齢マウスにおいて、肝再生に伴う遺伝子発現と代謝機能の変化を網羅的に解析し、それらの変化に対する加齢の影響を検討した。その結果、肝再生過程において、若齢及び老齢マウス由来の肝細胞の遺伝子発現プロファイルは、それぞれ近接した状態を保ちながら段階的に大きく変化することが明らかとなった。さらに、肝再生の完了後には、老齢マウス肝細胞で加齢特異的な発現パターンを示していた遺伝子が、若齢マウスに近い発現レベルへと変化した。一方で、これらのトランスクリプトーム解析の結果とは対照的に、老齢マウス肝臓で検出された加齢特異的な代謝状態の変化は、肝再生完了後も大部分が維持されていることが明らかとなった (Murayama et al., *Aging Cell*, 2025)。これらの結果は、老齢マウスの肝臓における遺伝子発現状態は肝再生によって柔軟に変化する一方で、代謝状態はロバストであることを示している。本知見は、加齢と肝再生の関係に関する理解を深めるとともに、加齢に伴う肝疾患発症率増加の原理解明に寄与するものである。

## 業績目録

### 原著論文

1. Suzuki R., Horisawa K., Machara K., Ohkawa Y., Suzuki A. (Aug 2025)  
*In silico* separation of *in vitro* transcription-derived duplicates from PCR duplicates to enhance sequence data utilization.  
**Bioinformatics and Biology Insights** 19:1-7.
2. Murayama R., Horisawa K., Miura S., Taniguchi S., Shu J., Takahashi M., Izumi Y., Bamba T., Ishigami K., Suzuki A. (Oct 2025)  
Differential effects of liver regeneration on aging-related changes in gene expression and metabolic function.  
**Aging Cell** 24:e70197.
3. Miura S., Horisawa K., Inada H., Sakaguchi Y., Yorino M., Suzuki A. (Nov 2025)  
Activation of canonical Wnt signaling is required for efficient direct reprogramming into human hepatic progenitor cells.  
**Stem Cell Reports** 20:102688.

## 受賞

1. 鈴木 淳史. (2025/4/1)  
第33回木原記念財団学術賞
2. 鈴木 淳史. (2025/4/1)  
第1回新日本先進医療研究財団優秀研究者賞

## 学会発表等

1. 三浦 静, 堀澤 健一, 唐澤 皐月, 鈴木 淳史. (2025/7/18)  
Conversion of hepatocytes into intestinal epithelial cells. (三浦: 招待講演)  
第77回日本細胞生物学会・第58回日本発生生物学会 合同大会, 愛知.
2. 鈴木 淳史. (2025/7/25)  
ダイレトリプログラミング研究の進展と医療展望. (招待講演)  
第31回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 東京.
3. 坂口 嘉彬, 三浦 静, 堀澤 健一, 鈴木 淳史. (2025/7/25)  
ヒト誘導肝前駆細胞を用いた肝線維化に対する新規細胞療法の開発. (ポスター発表)  
第32回肝細胞研究会, 札幌.
4. 三浦 静, 堀澤 健一, 鈴木 淳史. (2025/7/25)  
Wntシグナルの活性化によるヒト誘導肝前駆細胞誘導効率の改善. (ポスター発表)  
第32回肝細胞研究会, 札幌.
5. 鈴木 淳史. (2025/8/21)  
ダイレトリプログラミングによる細胞運命の直接転換. (招待講演)  
日本組織培養学会第97回大会, 山口.
6. 堀澤 健一, 村山 僚, 鈴木 淳史. (2025/12/5)  
肝再生シグナルが老化肝臓にもたらす転写・代謝レイヤーにおける影響の乖離. (堀澤: 選抜口演)  
第48回日本分子生物学会年会シンポジウム「メタボローム研究の最前線」, 横浜.
7. 三浦 静, 堀澤 健一, 鈴木 淳史. (2026/3/19)  
肝細胞の可塑性を利用した細胞運命転換法の確立. (三浦: 座長&招待講演)  
第25回日本再生医療学会総会シンポジウム「肝疾患研究の新展開: *in vitro*および*in vivo*モデルを用いた挑戦」, 神戸.

## 皮膚再生老化学分野

### Division of Skin Regeneration and Aging

教 授：佐田 亜衣子

Professor : Aiko Sada, Ph.D.

当分野では、皮膚をモデルとし、ステムセルバイオロジーの視点から臓器再生と老化のメカニズムの解明と制御に関する研究を進めている。不均一な皮膚幹細胞集団の維持と破綻を左右する分子基盤を明らかにし、皮膚の永続的な再生とレジリエンス維持を可能とするための戦略を提案する。当分野は、遺伝子改変マウスを用いたアプローチを軸としながら、糖鎖工学やバイオエンジニアリング、オミクス解析、イメージングといった異分野の知識や技術を取り入れながら多角的に解析を行うことで、新しい知見の創出を目指している。

2025 年度は、佐田亜衣子(教授), 武尾真(准教授), 石川瑞穂(助教), Aiya Yesbolatova (特定プロジェクト教員), テクニカルスタッフ 2 名, 博士学生 7 名, 学部生 1 名, 研究生 4 名の計 18 名で研究および教育活動を行った。2 名の学生が学位審査を終え、佐田研究室発足以来、初めての学位取得となった。Trisha Biswas Shanta が ISSCR2025 における travel award および生医研リトリートにおける Excellent Poster Presentation Award を受賞した。佐田が第 22 回日本学術振興会賞を受賞した。

#### A. 加齢関連炎症性皮膚疾患に対する幹細胞標的治療法の開発

超高齢化社会を迎えた現在、高齢者で好発する臓器機能障害や加齢関連疾患に対する新たな治療戦略の確立が喫緊の課題である。加齢関連炎症性皮膚疾患の一つである類天疱瘡疾患は、近年の高齢化に伴い患者数が増加し、難治化及び重症化のために治療に難渋する。現在の標準治療法であるステロイド内服は、炎症の制御や自己抗体産生の抑制に対する効果が認められる一方で、高齢者における重篤な副作用や皮膚機能低下が臨床的課題となっている。本研究プロジェクトは、加齢や炎症によって惹起される表皮幹細胞変容が、加齢関連炎症性皮膚疾患の難治化と重症化に寄与するという仮説のもと、それを介入ポイントとすることで、免疫抑制とは異なる原理による炎症性皮膚疾患に対する新規治療法を開発することを目的とする。

2025 年度は、炎症に伴い表皮幹細胞集団の不均衡が生じるメカニズムの解明を進めた。TPA (12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate) 誘発皮膚炎モデルを用い、FACS 単離した表皮幹細胞のトランスクリプトーム解析を実施したところ、TPA の下流で、自然免疫応答に中心的にはたらく炎症性サイトカインである IL-1a/IL-1b, IL-1R1 受容体, およびその下流因子が発現上昇すること、IL-1 のデコイ受容体である IL-1R2 が発現低下することを見出した。IL-1 シグナルの機能的役割を明らかにするため、IL-1a お

よび IL-1b の皮内注射により皮膚炎を誘導し、皮膚炎症の度合いおよび表皮幹細胞不均衡の評価を行なった。その結果、TPA の皮膚塗布と同様に、IL-1a および IL-1b の局所的投与によって、表皮の肥厚、スケール（高頻度分裂表皮幹細胞領域）サイズの減少が生じることを見出した。その逆の実験として、IL-1 のデコイ受容体としてはたらく IL-1R2 をドキシサイクリン依存的に過剰発現する Tg マウスを独自に作製し、TPA によって誘導される炎症の減衰および表皮幹細胞不均衡が有意に改善されることを示した。次に、炎症下で高頻度分裂表皮幹細胞の喪失が起こる原因因子として、Wnt/b-catenin シグナルに着目した。薬理学的に Wnt シグナルを活性化するため、Wnt3a 様ペプチドを皮下に局所投与し、炎症応答の減衰が起こる可能性を検証した。その結果、Wnt3a の投与によって、Wnt レポーター活性が上昇し、炎症に伴う表皮の肥厚の抑制、スケール（高頻度分裂表皮幹細胞領域）サイズの回復が起こることを示した。以上の結果より、TPA 誘導皮膚炎モデルでは、IL-1 シグナルの下流で、高頻度分裂表皮幹細胞の系譜を規定する Wnt/b-catenin シグナルが抑制され、幹細胞集団の不均衡が起こっている可能性が示唆された (Phung et al., *bioRxiv* 2026)。

このようなマウスで見られた IL-1-Wnt を軸とする制御がヒト表皮幹細胞で起こっている可能性を検討するため、ヒト初代培養ケラチノサイトの培地中に、IL-1a, IL-1b のリコンビナントタンパク質を添加し、IL-1 および Wnt シグナルの構成因子の発現変化を解析した。その結果、IL-1a, IL-1b はいずれも NFkb および MAPK/AP1 経路の活性化と Wnt シグナル関連因子の発現低下を引き起こすとともに、高頻度分裂表皮幹細胞マーカー SLC1A3 の発現減少、ヒトにおける低頻度分裂表皮幹細胞マーカー ASS1 の発現増加が見られた。この結果は、ヒトケラチノサイトにおいても IL-1-Wnt シグナルのクロストークが起こっている可能性を示唆する (Phung et al., *bioRxiv* 2026)。現在、皮膚科医との連携のもとヒト炎症性皮膚疾患の検体及び疾患マウスモデルを用い、マウスとヒトに共通する標的因子や分子機構について解析を進めている。

本研究は将来的に、高齢者でより高率に発症し、難治化及び重症化する炎症性皮膚疾患に対して、表皮幹細胞を標的とした再生医療の発想に基づいた疾患制御を目指す。表皮幹細胞は免疫系の病的なクロストークを介した疾患の発症や進展に関与するのみならず、表皮組織のリモデリングを促進することで皮膚バリア再生効果を持つ。このように表皮幹細胞を標的とすることで既存治療であるステロイド内服による免疫抑制とは異なる新しい角度から疾患治療標的の創出が期待される。

## B. 組織の凹凸を保持した三次元皮膚モデルの開発

1980 年代、ヒト表皮幹細胞の体外培養と自家移植による熱傷治療が世界で初めて成功して以来、皮膚に関する再生医療は大きく発展してきた。しかし、臨床的な有用性が示されているのは、組織の最も表層にある「表皮」の再建にとどまり、結合組織も

含めた複雑な皮膚の構造を完全に再生することは未だ困難である。

ヒト皮膚において、表皮と真皮の境目は平坦ではなく、上皮脚/真皮乳頭と呼ばれる表皮が真皮に入り込んだ凹凸構造をとることが知られている。この構造は、①表皮幹細胞の局在と関係すること、②皮膚の加齢や病変により形状が変化することが示唆されているが、マウス皮膚には明確な上皮脚が存在しないことから、幹細胞制御や皮膚機能に対する凹凸構造の役割を実証するのは困難であった。

我々は、マウスにおいても上皮脚を示す口腔粘膜に着目し、in vivo において凹凸構造と幹細胞局在・挙動との関連性を調べた。その結果、分裂頻度の異なる上皮幹細胞が組織の凹凸構造と対応し、規則的かつ領域化した局在パターンを示すことを見出した (Ishikawa et al., *J Invest Dermatol*, 2026)。さらに、泉健次 (新潟大学)、水野潤教授 (国立成功大学、台湾)、株式会社小松精機工作所、多木化学株式会社らとの共同研究により、凹凸構造を模倣したコラーゲン足場材 (マイクロパターンゲル) を用いた三次元皮膚モデルの開発に取り組んだ。足場材に、ヒト初代培養表皮幹細胞を播種し、高カルシウムおよび気相液相界面培養により分化・重層化を誘導した。その結果、①平坦な足場と比べ凹凸を持った足場ではより厚みを持った表皮構造を誘導できること、さらに②in vivo における不均一な増殖パターンの一部を模倣できることが分かった (Ishikawa et al., *J Invest Dermatol*, 2026)。本培養系は、高齢皮膚から単離した細胞においても三次元構造が安定的に構築できることが分かり、老化研究のプラットフォームとしての活用も期待される。今後、系の改良及び凹凸構造や剛性といった力学的微小環境に対する幹細胞応答を規定する分子基盤の解明を進める。

### C. レチノイン酸シグナルに応答した表皮幹細胞ダイナミクス解析

レチノイン酸は、光老化や内因性老化、乾癬などの炎症性疾患を改善するため、皮膚治療において様々な作用を発揮することが知られる。1987年 Schweizer らによって、全トランス型レチノイン酸 (ATRA) を尾部皮膚に塗布すると、高頻度分裂表皮幹細胞が局在するスケール構造が縮小することが報告された。さらに、レチノイン酸シグナルは、造血幹細胞の休眠と活性化のバランスの制御、精原幹細胞の分化、毛包幹細胞の系譜や毛周期の制御などに必須な役割を果たす。このように組織幹細胞におけるレチノイン酸シグナルの普遍的な機能が示唆されていたが、表皮幹細胞に対するレチノイン酸の作用については未解明であった。

ATRA をマウス皮膚に塗布すると、表皮幹細胞の増殖・分化が促進し、表皮が肥厚した。さらに、ATRA の塗布により、Dlx1 陽性の低頻度分裂表皮幹細胞集団の位置するインタースケール領域が拡大した。一方、Slc1a3 陽性の高頻度分裂表皮幹細胞クローンは分化によって徐々に喪失し、スケール領域のサイズが縮小した。基底層に残存した Slc1a3 陽性クローンは、ATRA の塗布により恒常状態では発現しないインタースケール

ル領域のマーカーを発現したことから、幹細胞系譜の転換が生じている可能性が示された。このような ATRA によって誘導される表皮幹細胞の不均衡は、ヒトの初代培養ケラチノサイトにおいても観察された。

以上、ATRA が高頻度分裂幹細胞を減少させる可逆的変化を誘導し、表皮幹細胞のバランスを制御することを明らかにした。本研究は、博士学生 Thisakorn Dumrongphuttidecha が中心となって行い、造血幹細胞で RA シグナルに関する先駆的な研究を行う Dr. Nina Cabezas-Wallscheid との国際共同研究として論文発表した (Dumrongphuttidecha et al., *J Invest Dermatol*, 2025)。

#### D. 糖鎖異常に起因する幹細胞老化プロセスの理解と制御

細胞表面の糖鎖は「細胞の顔」とも呼ばれるように、細胞の種類や状態によって劇的に変化することが知られる。血液型や腫瘍マーカーをはじめ、糖鎖の違いは優れたバイオマーカーとしても幅広く利用されてきた。細胞表面のタンパク質や脂質を修飾する糖鎖は、細胞間コミュニケーションやシグナル伝達、細胞外マトリクスとの接着などに関わり、発生やがん化、炎症といった多様な生命現象を司る。さらに近年、ヒト三次元皮膚モデルを用い、糖鎖関連遺伝子をゲノム編集法により欠損させ、その生理機能を調べる“Glycoskin”が開発され、皮膚における糖鎖の重要性が注目されている。しかし、生体内において、糖鎖の構造—機能—生物学的意義を結びつけた研究は少なく、未知な部分が多い。特に成体幹細胞は、組織を構成する全細胞の 1 パーセント以下の割合で存在するごく少数の細胞であり、微量の生体サンプルを用いた糖鎖解析は技術的に困難であった。

佐田らはこれまでに、糖鎖工学を専門とする舘野浩章（産業技術総合研究所）との共同研究により、若年、老年マウスの皮膚から単離した表皮幹細胞を用いた網羅的な糖鎖プロファイリングを行った。舘野らが開発したレクチンアレイ法は、糖結合タンパク質であるレクチンをスライドガラス上に固定化することで、糖鎖構造を高感度かつ迅速に検出可能とし、幹細胞の生化学的特性を理解する上での技術的な制約を克服した。この系を用い、我々は、加齢に伴い、表皮幹細胞の糖鎖修飾パターンがダイナミックに変化する「グライコームシフト」が起こることを発見した (Oinam et al., *Aging Cell*, 2020)。さらに、高齢皮膚で見られる糖鎖構造を持つトランスジェニック (Tg) マウスを作出し、高マンノース型からシアル酸を含む複合型へ糖鎖修飾パターンが変化することで皮膚や表皮幹細胞の老化が加速される可能性を調べた。ドキシサイクリン依存的にシアル酸の付加に働く糖転移酵素 (St6gal1)、およびマンノースの分解に働く Man1a 遺伝子を過剰発現した単独または二重 Tg マウスに対して、1～8 週間の Tg 発現誘導後、皮膚および全身性の表現型を調べたところ、脱毛や皮膚炎症といった肉眼所見が観察されるとともに、炎症の指標である脾臓重量の増加や炎症性サイ

トカインの発現上昇が見られた。また、表皮幹細胞の増殖低下や表皮の菲薄化が見られ、RNA-seq 解析データからも表皮幹細胞の機能低下の表現型が示唆された。

糖鎖修飾の違いが生じるコアタンパク質を同定するため、マウス初代培養表皮幹細胞に、加齢に伴って発現上昇する St6gal1, Man1a を発現させ、高齢型の糖鎖パターンを誘導した。α2-6 シアル酸に結合する SNA を用いた免疫沈降・質量分析を行い、コアタンパク質の候補として、N 型糖鎖への結合能を持ち、表皮幹細胞制御に働くインテグリンファミリータンパク質を同定した。その他、膜タンパク質として Hepatocyte growth factor receptor (c-MET) や MUC18 (CD146) など候補として同定され、現在機能解析を進めている。

糖鎖は、細胞表面に位置し、アクセスしやすいという利点から、創薬や診断の標的分子として注目が高まっている。糖鎖をツールとして、表皮幹細胞の老化状態を簡便に検出し、制御することが可能となれば、老化を予防し、健康長寿を目指す糸口となるとともに、より精度の高い再生医療の実現が期待される。

## 業績目録

### 原著論文

1. Ishikawa M., Ngo YX., Nishikawa I., Kato H., Maeda R., Mizuno R., Mizuno J., Izumi K., Sada A\*.  
Spatial organization of epithelial heterogeneity through undulating structures of the skin and oral mucosa.  
*J Invest Dermatol* 2026, in press.
2. Sawayama J., Takeo M., Takayama Y., Takase M., Aoyagi H., Takimoto A., Mizutani S., Onuki M., Ikeo S., Nagata S., Ogawa M., Yano K., Tsuji T., Takeuchi S., Fujita H. (Jan 2026)  
Living sensor display implanted on skin for long-term biomarker monitoring.  
*Nat Commun.* 17(1):56.
3. Dumrongphuttidecha T., Ishikawa M., Cabezas-Wallscheid N., Sada A\*. (Sep 2025)  
Retinoic acid signaling alters the balance of epidermal stem cell populations in the skin.  
*J Invest Dermatol.*, S0022-202X(25)02433-9.

### 総説

1. Ishikawa M., Phung HM., Dumrongphuttidecha T., Sada A\*. (Dec 2025)  
New insights into signaling networks in skin regeneration and aging.  
*Curr. Opin. Cell Biol.*, 97:102594.
2. 佐田 亜衣子. (2025 年 5 月)

表皮幹細胞ダイナミクスから紐解く皮膚再生と老化.

実験医学増刊「皮膚の健康・疾患のサイエンス」, 43 (7)1101-1105 (ISSN:0288-5514) .

## 受賞

1. 佐田 亜衣子.  
第 22 回 (令和 7 (2025) 年度) 日本学術振興会賞.
2. Trisha Biswas Shanta.  
ISSCR 2025. Travel award.
3. Trisha Biswas Shanta.  
Excellent Poster Presentation Award, 第 27 回生医研リトリート 2025.

## 学会発表等

1. Aiko Sada. (2025/5/5)  
Unraveling Stem Cell Dynamics in Skin Regeneration and Aging. (招待講演)  
ICOB and EMBO Sponsored Seminar, Taiwan.
2. Mizuho Ishikawa, Yen Xuan Ngo, Ikuto Nishikawa, Hiroko Kato, Ryo Maeda, Ryosuke Mizuno, Jun Mizuno, Kenji Izumi, Hiromi Yanagisawa, Aiko Sada. (2025/5/23)  
Defining epithelial stem cell heterogeneity through undulating structures of the skin and oral mucosa. (ポスター発表)  
第 22 回幹細胞シンポジウム, 淡路.
3. Wenxin Fan, Mizuho Ishikawa, Erna Raja, Ahmed M. Hegazy, Hinata Date, Yen Xuan Ngo, Yoshifumi Sato, Kazuya Yamagata, Hiromi Yanagisawa, Aiko Sada. (2025/5/29)  
Integrin-binding matricellular protein Fibulin-5 maintains epidermal stem cell heterogeneity during skin aging. (ポスター発表)  
Cold Spring Harbor Laboratory, NY, USA.
4. Mizuho Ishikawa, Yen Xuan Ngo, Ikuto Nishikawa, Hiroko Kato, Ryo Maeda, Ryosuke Mizuno, Jun Mizuno, Kenji Izumi, Hiromi Yanagisawa, Aiko Sada. (2025/6/3)  
Defining epithelial stem cell heterogeneity through undulating structures of the skin and oral mucosa. (ポスター発表)  
Gordon Research Conference 2025, Epithelial Differentiation and Keratinization, Ventura, USA.
5. Hung Manh Phung, Ikuto Nishikawa, Nguyen Thi Kim Nguyen, Ahmed M. Hegazy, Aiko Sada. (2025/6/3)  
Alterations in epidermal stem cell heterogeneity in response to skin inflammation. (口頭発表)  
Gordon Research Conference 2025, Epithelial Differentiation and Keratinization, Ventura, USA.

6. Trisha Biswas Shanta, Nguyen Thi Kim Nguyen, Erna Raja, Lalhaba Oinam, Ahmed Gamal Kamel Habib, Hiromi Yanagisawa, Hiroaki Tateno, Aiko Sada. (2025/6/11)  
Elucidating the Role of Glycosylation in Epidermal Stem Cell Aging. (ポスター発表)  
ISSCR 2025, 香港.
7. Hung Manh Phung, Ikuto Nishikawa, Nguyen Thi Kim Nguyen, Ahmed M. Hegazy, Aiko Sada. (2025/6/11)  
IL-1 signaling interferes with niche environment, causing alteration in epidermal stem cell heterogeneity. (ポスター発表)  
ISSCR 2025, 香港.
8. Thisakorn Dumrongphuttidecha, Mizuho Ishikawa, Nina Cabezas-Wallscheid, Aiko Sada. (2025/6/11)  
Elucidating the roles of retinoic acid signaling in the regulation of epidermal stem cell population balance in the skin. (ポスター発表)  
ISSCR 2025, 香港.
9. Aiko Sada. (2025/7/18)  
Alterations in epidermal stem cell dynamics in skin inflammation and aging. (口頭発表)  
2025 年度日本発生生物学会・日本細胞生物学会合同大会シンポジウム, 名古屋.
10. Hung Manh Phung, Ikuto Nishikawa, Nguyen Thi Kim Nguyen, Aiya K. Yesbolatova, Ahmed M. Hegazy, Tomson Kosasih, Hitoshi Takizawa, Aiko Sada. (2025/7/22)  
Inflammatory IL-1 signaling overrides Wnt-mediated niche cues to rewire epidermal stem cell population balance. (口頭発表)  
第 27 回生医研リトリート 2025, 佐賀.
11. Trisha Biswas Shanta, Nguyen Thi Kim Nguyen, Erna Raja, Lalhaba Oinam, Ahmed Gamal Kamel Habib, Hiromi Yanagisawa, Hiroaki Tateno, Aiko Sada. (2025/7/22)  
Elucidating the role of glycosylation in epidermal stem cell aging. (ポスター発表)  
第 27 回生医研リトリート 2025, 佐賀.
12. Hinata Date, Mizuho Ishikawa, Motomi Osato, Goro Sashida Aiko Sada. (2025/7/22)  
Perturbed RUNX1 function in epidermal stem cells contributes to inflammation-prone gene expressions preceding skin pathology. (ポスター発表)  
第 27 回生医研リトリート 2025, 佐賀.
13. Ikuto Nishikawa, Hung Manh Phung, Nguyen Thi Kim Nguyen, Aiya K. Yesbolatova, Ahmed M. Hegazy, Tomson Kosasih, Hitoshi Takizawa, Aiko Sada. (2025/7/22)  
Inflammation induces reversible shifts in epidermal stem cell population dynamics. (ポスター発表)  
第 27 回生医研リトリート 2025, 佐賀.

14. 西川 幾音. (2025/9/3)  
炎症に応答した表皮幹細胞ダイナミクスの変容. (口頭発表)  
AdAMS 若手支援技術講習会, 長野.
15. 佐田 亜衣子. (2025/9/24-25)  
マイクロパターンゲルを用いた皮膚再生老化研究. (口頭発表)  
COSMEweek2025 大阪, 大阪.
16. 石川 瑞穂. (2025/10/22)  
Defining epithelial stem cell heterogeneity by undulating structures of the skin and oral mucosa. (口頭発表)  
Singapore Skin Research Seminar Series, Singapore.
17. 佐田 亜衣子. (2025/11/3)  
炎症ストレスに伴う幹細胞変容と皮膚リモデリング機構の解明. (口頭発表)  
第 98 回生化学会大会シンポジウム, 京都.
18. Aiko Sada. (2025/11/17)  
The Journey to Independence: Building Vision, Identity, and Network. (招待講演)  
RIKEN Mirai Alliance kickoff symposium, 神戸.
19. 佐田 亜衣子. (2025/12/3)  
炎症に伴う表皮幹細胞変容メカニズムの解明 (口頭発表)  
第 48 回日本分子生物学会年会シンポジウム, 横浜
20. 佐田 亜衣子. (2025/12/12)  
皮膚再生・老化を司る幹細胞ダイナミクス～見ることで見えてくる表皮幹細胞の不思議～.  
(招待講演)  
『受賞者の今』NIKON JOICO AWARD シリーズウェビナー第 5 回, オンライン.
21. 佐田 亜衣子. (2026/2/7)  
シナジーが生む, 新しい皮膚科学を目指して. (口頭発表)  
日本研究皮膚科学会 (JSID) きさらぎ塾, 沖縄.
22. 伊達 日向. (2026/2/7)  
Perturbed RUNX1 function in epidermal stem cells contributes to inflammation-prone gene expressions preceding skin pathology. (ポスター発表)  
日本研究皮膚科学会 (JSID) きさらぎ塾, 沖縄.
23. 佐田 亜衣子. (2026/2/10)  
皮膚の再生と老化: 幹細胞制御の視点から. (招待講演)  
日本プロダクティブ・エイジングアライアンス勉強会, オンライン.
24. 佐田 亜衣子. (2026/2/10)  
幹細胞ダイナミクスから理解する皮膚再生・老化機構. (口頭発表)

第 24 回日本再生医療学会総会シンポジウム，神戸.

## 幹細胞医学分野

Division of Stem Cell Medicine

准 教 授 : 三 浦 静

Associate Professor : Shizuka Miura, Ph.D.

幹細胞医学分野では、腸や膵臓、胃、肝臓などの内胚葉系組織に着目し、オルガノイドや細胞リプログラミング技術、さらに生体由来の細胞が有する「可塑性」を利用した新たなアプローチで細胞作製法の開発と疾患メカニズムの解明を行っている。特に、重篤な肝疾患や炎症性腸疾患、糖尿病に対する新たな治療法の開発を目指している。それぞれの組織の幹細胞の機能や幹細胞システムの破綻に伴う疾患機序を明らかにし、新たな治療戦略を確立することで再生医療に貢献したい。

### A. ヒト肝前駆細胞へのリプログラミング効率を改善する方法を確立

ダイレクトリプログラミングとは、体細胞に組織特異的な転写因子を導入することで、目的の細胞へと運命転換させる手法のことである。我々はこれまでに、3つの転写因子（FOXA3, HNF1A, HNF6）を組み合わせることで、ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）からヒト誘導肝前駆細胞（hiHepPC）を作製することに成功している（Inada et al., *Nat. Commun.*, 2020）。hiHepPCは、増殖能を維持したまま長期間培養が可能であり、成熟した肝細胞と胆管上皮細胞に分化可能であった。さらに、急性肝不全モデルマウスの致死率を大幅に減少させることができた。そのため、hiHepPCは移植や創薬研究への利用が期待される。一方、移植や創薬研究には大量の細胞が必要であり、hiHepPCにおいては、リプログラミング効率の低さが問題であった。そこで我々は、hiHepPCへのリプログラミング効率を改善する方法を探索した。その結果、hiHepPCへのリプログラミング過程においてWntシグナル経路を活性化することで、HUVECからhiHepPCへのリプログラミング効率が上昇することが明らかになった。さらに、HUVECからhiHepPCへのリプログラミング初期には、主にWNT2Bを介する内因性のWnt活性化が必要であることが判明した。このことから、Wntの活性化はhiHepPCの効率的な大量生産を可能にし、創薬研究および臨床応用に有用であることが示された（Miura et al., *Stem Cell Reports*, 2025）。

## 業績目録

### 原著論文

1. Miura S.\*, Horisawa K.\*, Inada H., Sakaguchi Y., Yorino M., Suzuki A. (\*co-first author) (Nov 2025)

Activation of canonical Wnt signaling is required for efficient direct reprogramming into human hepatic progenitor cells.

Stem Cell Reports 20(11):102688.

## 学会発表等

1. 三浦 静, 堀澤 健一, 唐澤 皐月, 鈴木 淳史. (2025/7/18)  
Conversion of hepatocytes into intestinal epithelial cells. (三浦：招待講演)  
第77回日本細胞生物学会・第58回日本発生生物学会合同大会, 愛知.
2. 三浦 静, 堀澤 健一, 唐澤 皐月, 鈴木 淳史. (2025/7/25)  
Wntシグナルの活性化によるヒト誘導肝前駆細胞誘導効率の改善. (三浦：ポスター発表)  
第32回肝細胞研究会, 札幌.
3. 坂口 嘉彬, 三浦 静, 堀澤 健一, 鈴木 淳史. (2025/7/25)  
ヒト誘導肝前駆細胞を用いた肝線維化に対する新規細胞療法の開発. (坂口：ポスター発表)  
第32回肝細胞研究会, 札幌.
4. 三浦 静, 堀澤 健一, 鈴木 淳史. (2026/3/19)  
肝細胞の可塑性を利用した細胞運命転換法の確立. (三浦：オーガナイザー&招待講演)  
第25回日本再生医療学会総会, 神戸.