



Title	Decoding Skin Aging Mechanisms through Systems-Level Analysis and Modulation by Retinoic Acid
Author(s)	羽賀, 雅俊
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://doi.org/10.18910/98724
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (羽 賀 雅 俊)

論文題名

Decoding Skin Aging Mechanisms through Systems-Level Analysis and Modulation by Retinoic Acid
(システムレベルでの解析とレチノイン酸による調節を通じた皮膚老化メカニズムの解明)

論文内容の要旨

老化過程における皮膚の恒常性維持は、見た目の維持だけでなく外部刺激に対する生物学的防御にも重要である。従来からオミクスアプローチは遺伝子調節の全体像を把握するために用いられているが、数千の遺伝子の中から主要な調節構造を特定することは困難である。そのため、皮膚老化に関する包括的なシステムレベルの分析は依然として十分に明らかにされていなかった。老化は動的な変化であるため、オミクス解析と数学的モデリングシミュレーションを組み合わせることで、内的小および外的要因によって制御される皮膚老化の主要なメカニズムネットワークを理解することが可能になる。

本研究では、TGF- β 1経路を介してヒトの皮膚老化を正および負に調節するトロンボスポンジン1 (THBS1) およびフィブロモデュリン (FMOD) からなる調節ネットワークを特定した。また、全トランス型レチノイン酸 (ATRA) がTHBS1を抑制する転写因子 (TF) ネットワークのメカニズムを明らかにした。

複製ストレス (RS) によって誘導される老化した真皮線維芽細胞のトランスクリプトミクスおよびエピジェネティクスデータの解析により、TGF- β 1が主要な上流調節因子であることを明らかにした。内部および外部の老化を表すRNA-seqデータセットとして、*in vitro* (Marthandanら、PLoS One、2016) および*in vivo* (Fleischerら、Genome Biol、2018) を解析した結果、THBS1およびFMODの発現レベルが細胞集団倍加レベル及び年齢と相関していることを明らかにした。*In vitro*実験では、THBS1およびFMODがそれぞれ細胞老化を促進および抑制することを示した。阻害剤およびノックダウンアッセイは、TGF- β 1伝達によるTHBS1生成およびVEGFシグナルネットワークによるFMOD生成を示した。これらの結果、THBS1およびFMODによって制御される新規皮膚老化の調節ネットワークを特定した。

実験結果に基づき、皮膚老化の2つの常微分方程式 (ODE) モデルを構築し、システムの挙動を定性的および定量的に解析した。TGF- β 1、THBS1、およびFMODからなるコアネットワークの分岐解析により、TGF- β 1を介したTHBS1およびFMODの発現調節における不可逆的かつ二峰性分布を明らかにし、*In vitro*実験においても実証した。別途、TGF- β およびVEGF受容体シグナルネットワークの包括的なODEモデルを構築し、THBS1発現がTGF- β 1の変化に敏感である一方で、FMOD発現が強固な調節メカニズムに関連していることを示し、*in vitro*実験でも実証した。これらの結果は、THBS1が皮膚老化の有望な薬物標的であることを示唆した。

さらに、ATRAが核内の転写調節を通じてTHBS1の抑制を行っていることを明らかにした。TGF- β 1およびATRA処理に関するオミクスデータは、TGF- β 1とATRA間の相互抑制ネットワークを明らかにした。TFネットワーク解析により、レチノイドX受容体 (RXR)、SMAD、およびTEAドメイン転写因子 (TEAD) がTGF- β 1およびATRA処理の両方に重要であることを示した。また、真皮線維芽細胞におけるTEADの抑制がTHBS1および老化マーカーの発現を促進することを示した。疾患を模したシミュレーションの需要が高まっており、この点において本研究は皮膚老化のモデリングにおいて大きな進歩を示している。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 （羽 賀 雅 俊）		
	（職）	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 岡田 眞里子
	副 査	教授 水口 賢司
	副 査	教授 石谷 太

論文審査の結果の要旨

羽賀雅俊氏の学位論文（和文）「システムレベルでの解析とレチノイン酸による調節を通じた皮膚老化メカニズムの解明」（英文）「Decoding Skin Aging Mechanisms through Systems-Level Analysis and Modulation by Retinoic Acid」に対する審査を行った。

老化過程における皮膚の恒常性維持は、外部環境における生物学的防御の観点から重要である。皮膚研究においては、従来から遺伝子調節の全体像を把握するためにオミクス解析が用いられてきたが、数万の遺伝子の中から特定の調節メカニズムを特定することは困難であった。そのため、皮膚老化に関する包括的なシステムレベルの理解は十分になされていなかった。この課題を克服するために、申請者は、オミクス解析に加え、数理モデリングを利用して、ヒトの皮膚老化のメカニズムを明らかにしようと試みた。結果として、トロンボスポンジン-1（THBS1）とフィブロモジュリン（FMOD）がそれぞれ、皮膚老化におけるトランスフォーミング成長因子 $\beta 1$ （TGF- $\beta 1$ ）シグナルの正の制御因子、負の制御因子として働くことを見出した。また、TGF- $\beta 1$ シグナルの数理モデルの構築とシミュレーション解析により、THBS1の発現は容易に制御可能なのに対し、FMODは堅牢に制御されていることが示され、THBS1が皮膚老化において制御可能な標的分子であることが示唆された。この知見をもとに、申請者は天然物ライブラリーを用いた薬剤スクリーニングにより、オールトランスレチノイン酸（ATRA）を強力なTHBS1抑制因子として同定した。さらに、ATRAが転写制御因子TEADを介してTHBS1を制御する可能性を明らかにした。このように、申請者は、実験研究に、データ解析と数理的手法を組み合わせることで、皮膚老化の新たなメカニズムの解明に成功した。これらの計算手法と実験的手法を統合した多角的な研究は、博士の学位として十分に高い水準にあると認められた。発表および質疑に対する応答にも問題はなく、これにより、博士学位論文は合格と判断した。

受理された学術雑誌掲載論文の情報

- Haga M, Okada M. Systems approaches to investigate the role of NF- κ B signaling in aging. *Biochem J.* 2022;479(2):161-183.
- Haga M, Iida K, Okada M. Positive and negative feedback regulation of the TGF- $\beta 1$ explains two equilibrium states in skin aging. *iScience.* 2024;27(5):109708.