

**研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>現 所 属</b>	国際医療研究センター
<b>氏 名</b>	松下 真弥
<b>研 究 テーマ</b>	肥満に伴う皮膚構成細胞の変質と、その代謝疾患及び皮膚疾患における意義の解明
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。          (図表、写真等の貼付を含む)</li> </ul>	
<p><b>研究目的</b></p> <p>肥満症の病態およびその形成メカニズムの全容解明はなお困難であり、治療技術の開発のための新たな治療標的分子・経路の同定が求められる。皮膚は個体にとって巨大な外界とのインターフェースであり、外界環境に応じた生理学的変化、種々の免疫応答、液性因子の分泌などを通じて、個体のホメオスタシス維持に関わっていることが近年明らかとなりつつあるが、肥満症の病態において皮膚の果たす役割はこれまでのところ未知である。そこで本研究では、肥満によって生ずる皮膚構成細胞の遺伝子発現変化を同定し、これが全身の肥満合併症の病態形成にどのような役割を果たしているかを、マウス・ヒト皮膚の単一細胞解析及び遺伝子改変モデルマウスを用いた実験によって個体レベルで明らかにすることを目指した。</p> <p><b>研究手法</b></p> <p>野生型マウス及び高脂肪食負荷マウスの皮膚を用いて、シングルセル RNA シークエンシング解析を行った。その結果に基づき、複数の病態関連候補分子について遺伝子改変マウスを作成した。また、マウスで得られた皮膚変化のデータがヒトにおいても認められるか否かを確認する目的で、形成外科手術に際して得られるヒト顔面の余剰皮膚を入手し、健康人皮膚の検体として同様にシングルセル解析を行った。</p> <p><b>研究成果</b></p> <p>クラスター解析とマーカー遺伝子による細胞集団のアノテーションを行った結果、各細胞集団は良好に分離されていた。これらのクラスターごとに、遺伝子発現を野生型と高脂肪食負荷肥満モデルとの間で比較したところ、肥満モデルマウスにおいては免疫学的性質の強い線維芽細胞の増加と、炎症性分子の発現上昇が認められた。この結果から、肥満モデルマウスの皮膚では線維芽細胞の炎症性変化が起きると考えられた。こうした線維芽細胞はマーカー遺伝子 <i>Ptx3</i> の高発現に特徴づけられていた (<i>Ptx3</i><sup>high</sup> Fibroblast) が、in situ hybridization の結果からはその局在は表皮近傍に認められ、マトリックスを形成する真皮深層の線維芽細胞とは局在が異なっていた。これら線維芽細胞の代謝的意義を明らかにする目的で、複数のモデルマウスを作成し、現在そのコロニー拡大を行っている。更にこうした変化がヒトでも認められるものか否かをヒト検体を用いて確認する方針であり、現時点でヒト皮膚のシングルセル解析の実験条件を確立することができた。</p>	

**研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –**
**研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>**

<b>現 所 属</b>	国立国際医療研究センター
<b>氏 名</b>	松下 真弥
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入すること。 なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線を引く</u>こと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めないこと。</li> </ul>	
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	<b>発表時期</b>	<b>発表学会名、発表者名、演題</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	<b>投稿/発表時期</b>	<b>雑誌名、学会名等</b>
1		
2		
3		
4		
5		
6		