

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.

E-mail : aiko.sada@bioreg.kyushu-u.ac.jp



Profile

- 静岡大学理学部卒業、総合研究大学院大学生命科学研究科修了
- 2011年、米国コーネル大学・博士研究員
- 2016年、筑波大学生存ダイナミクス研究センター・助教
- 2019年、熊本大学国際先端医学研究機構・特任准教授
- 2023年、九州大学生体防御医学研究所・教授
- 2021年、文部科学大臣表彰若手科学者賞受賞

皮膚幹細胞の不思議を解き明かし、  
老化制御や再生医療の新たなステージへ進む

■研究概要

組織幹細胞は臓器の再生や修復に働き、再生医療の優れた細胞ソースとして期待されている。近年では、組織幹細胞の機能低下や破綻が、がんや疾患、老化を引き起こす可能性も示唆され、基礎・応用の両面からの統合的理解が求められている。皮膚は、外的・内的ストレスを常に受けながらも、柔軟に応答し、組織を回復する力を持つレジリエンスの高い臓器の一つであるが、加齢や疾患により組織の機能不全が生じる。我々の研究室では、ステムセルバイオロジーの視点から皮膚再生・老化メカニズムの解明を目指す。これにより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創出する。

古典的なモデルにおいて、組織幹細胞は、分裂頻度を低く抑えることで、DNA損傷やテロメア短縮等の影響を最小限にし、老化を防ぐと考えられてきた。一方、我々は、マウス皮膚においてゆっくり分裂する幹細胞の他に、活発に分裂する幹細胞も存在することを世界に先駆けて発見し、表皮幹細胞に分裂不均一性があることを提唱してきた。さらに近年、加齢とともに分裂頻度の低いDlx1陽性の表皮幹細胞クローンが拡大する一方で、活発に分裂するSlc1a3陽性の表皮幹細胞クローンは徐々に減少し、

表皮幹細胞集団の不均衡が生じていることを見出した。しかし、このような加齢に伴う表皮幹細胞変容が起こる原因は分かっていない。

我々は、表皮幹細胞集団の不均一性や皮膚のレジリエンス維持を司る因子として、幹細胞のニッチ環境を構築するシグナル分子や細胞外マトリクス、糖鎖の役割を解析し、近年、細胞外マトリクスfibulin-7が炎症や分裂ストレスに対する保護的作用を持ち、抗老化にはたらくことを報告した。さらに、エピゲノム、代謝、転写ネットワークによって、表皮幹細胞の固有のアイデンティティが維持され、それが加齢と共に破綻するメカニズムをマルチオミクス解析などの手法を用い、階層的に明らかにしていく。皮膚は、高い再生能力を持つ臓器であり、自家培養表皮を用いた熱傷治療は、再生医療の先駆けとなった。しかし、複雑な皮膚の立体構造や機能を再生することは未だ困難である。我々は、皮膚構造—表皮幹細胞局在を三次元的に捉える独自の視点から、in vitroヒト皮膚モデルを開発し、その評価指標を確立することで、次世代皮膚再生医療へ向けた基盤を創出する。本研究は、より生体に近い環境を模した皮膚培養系の確立へとつながり、臓器移植や創薬プラットフォームとしての利用が期待される。

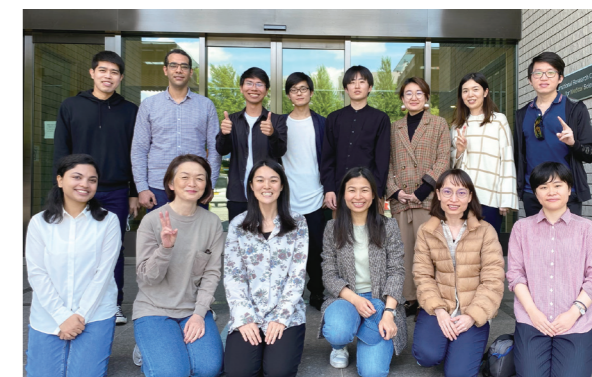
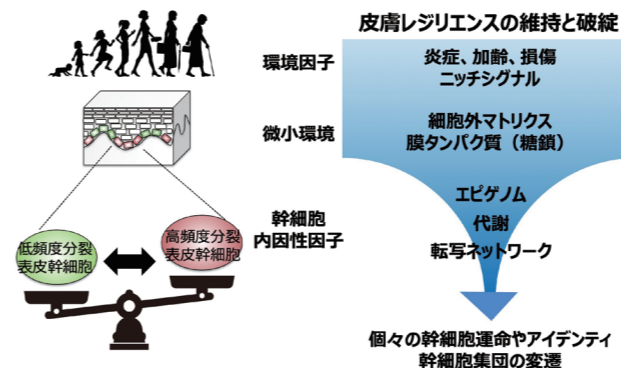
■Research Projects

Tissue stem cells maintain tissue integrity during homeostasis and exhibit remarkable plasticity in response to stress and injury. Misregulation of stem cells leads to tissue dysfunction, such as impaired wound healing, chronic inflammation, tumorigenesis, and aging. Our research focuses on elucidating the cellular and molecular mechanisms that regulate stem cell dynamics in physiological and pathological conditions of the skin.

We have identified a novel stem cell population in mouse skin epidermis and established genetic tools and molecular markers to analyze these cells in vivo. We have shown that the stem cell heterogeneity exists not only in mouse skin, but also in the other epithelial tissues of the eye and oral mucosa, as well as in human skin. We are combining cellular and molecular biology techniques, mouse genetics, omics analysis, bioengineering, and glycobiology to analyze the function of biomolecules involved in skin stem cell regulation. We also aim to develop 3D skin models in humans to reproduce the heterogeneity of epidermal stem cells and their niche environment in vitro. Our research goal is to identify the drivers and effectors of stem cell dysfunction; targeting these factors will allow us to prevent and treat diseases at the stem cell level, with potential applications in regenerative therapies and future treatments for cancer, aging, and inflammatory skin diseases.

■Major Recent Publications:

1. Raja E., Changarathil G., Oinam L., et al. The extracellular matrix fibulin 7 maintains epidermal stem cell heterogeneity during skin aging. **EMBO Rep.** 23(12): e55478, 2022.
2. Ishii R., Yanagisawa H., Sada A. Defining compartmentalized stem cell populations with distinct cell division dynamics in the ocular surface epithelium. **Development** 147(24): dev197590, 2020.
3. Oinam L., Changarathil G., Raja E., et al. Glycome profiling by lectin microarray reveals dynamic glycan alterations during epidermal stem cell aging. **Aging Cell** 19(8): e13190, 2020.
4. Sada A., Jacob F., Leung E., et al. Defining the cellular lineage hierarchy in the interfollicular epidermis of adult skin. **Nat. Cell Biol.** 18: 619-31, 2016.
5. Sada A., Suzuki A., Suzuki H., et al. The RNA-binding protein NANOS2 is required to maintain murine spermatogonial stem cells. **Science** 325(5946): 1394-98, 2009.



ダイバーシティ  
豊かな  
環境の中で、  
知を創造する

Teaching Staff



准教授  
武尾 真  
Associate Professor:  
Makoto Takeo, Ph.D.



助教  
石川 瑞穂  
Assistant Professor:  
Mizuho Ishikawa, Ph.D.