

令和 2年 4月 6日

## 若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880214

氏 名 齋藤 那由多

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。  
なお、下記記載の内容については相違ありません。

### 記

1. 派遣先：都市名 バルセロナ (国名 スペイン)
2. 研究課題名 (和文)：慢性閉塞性肺疾患における LaminB1 制御性細胞老化亢進とリプログラミングの検討
3. 派遣期間：平成 31 年 3 月 30 日 ~ 令和 2 年 3 月 6 日 ( 342 日間)
4. 受入機関名・部局名：生物医学研究所、分子医学 可塑性と疾患
5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、細胞老化亢進を主病態とする老化関連呼吸器疾患である。

先行研究にて最終段階の細胞老化の指標として重要で、DNA の複製、修復、エピジェネティックな遺伝子発現制御等の役割を担う核膜裏打ちタンパクである LaminB1 が、COPD 病態における気動上皮細胞の細胞老化亢進、老化関連分泌現象を制御していることを報告した。つまり、COPD は細胞老化に特徴的なヒストン修飾の変化という、エピジェネティックな変化を伴う、不可逆的な晩期老化状態であると考えられる。現在根本的な治療法がなく、細胞、組織修復の可能性を探求することは、COPD 病態における細胞老化亢進による組織障害に対する新たな治療的アプローチへ繋がると考えられる。

派遣先研究機関であるバルセロナ生物医学研究所(Institute for research in biomedicine(IRB) Barcelona)の Dr. Manuel Serrano らは、細胞老化によるサイトカインの放出、炎症細胞浸潤により組織のリモデリングが生じるが、リプログラミング因子(Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc)を発現させたマウスにおいて、細胞老化とリプログラミングが同時に起こることを見出し、老化細胞は、隣接細胞のリプログラミングを誘導すると報告した。老化細胞からのサイトカインが重要で、組織障害や

加齢でも認め、細胞老化関連疾患の新規治療の手がかりとして注目されている。

本研究は、喫煙刺激誘導性の細胞老化により、リプログラミング因子の存在下で、リプログラミング(再プログラム化、初期化)が誘導、亢進されるかを明らかにすることを目的とする。

In vitro の実験系として、気動上皮細胞(HBEC)へのリプログラミング因子の導入、喫煙刺激による細胞老化誘導、老化関連分泌現象、そしてリプログラミングの評価を行なっている。

In vivo 実験系として、リプログラミング因子導入マウスで肺気腫モデルを作成し、肺気腫、細胞老化、そして組織修復の評価を行なっている。

## 6. 研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

喫煙刺激誘導性細胞老化亢進に伴うリプログラミング、組織再生の可能性を明らかにすることは、対症療法中心のCOPDに対する組織修復へのアプローチを検討する点で意義が大きいと考えられる。

派遣先研究機関で引き続き実験を行なう予定である。詳細な組織評価、呼吸機能評価、サイトカインなどの評価により、組織修復に対して、より有効なリプログラミング因子の導入法を含めて研究を行なっていく。合わせて、in vitro モデルを用いることにより、そのメカニズムについても検討していく。

## 7. 本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

長年の念願であった海外での研究生活のスタートを切ることができたのは、本プログラムのおかげであり、心から感謝している。

派遣先の研究機関は、バルセロナ大学 Institute of Research in Biomedicine という機関で、ヨーロッパだけでなく、世界中からトップレベルの研究者が集まる研究所であり、また、世界中の研究機関や病院との共同研究などのネットワークも広い。

派遣先研究室のボスである Dr. Manuel Serrano は Science などのトップジャーナルの業績を持つ、細胞老化研究の第一人者の一人である。Dr. Serrano とのディスカッションは、いつも刺激的で新しい発見に対する夢をみさせてくださるようなとてもワクワクするものである。

また、熱意溢れるラボメンバーは、メンバー同士尊重しあい、助け合う雰囲気であり、ラボ全体として Science を愛しているような雰囲気がある。

臨床医としての経験を積んでから、海外に留学し、研究生活を開始することに対しては、緊張もあったが、このような雰囲気の中、日々研究を行えることは大変ありがたい。大学院に入学後に研究を始め、今後は自分自身で研究をデザインし、進め、また後進を指導していく立場になっていく過程にある私にとって、学ぶことが大きい。

先輩のコネクションなどが無い、研究室での研究を熱望しても、実際にラボに参加するとなると、ややもすれば少しハードルの高いことのように思えるが、本プログラムのサポートのおかげ「挑戦」できたと思っている。