



熊本大学  
Kumamoto University



筑波大学  
University of Tsukuba

令和4年10月21日

報道機関 各位

国立大学法人 熊本大学

国立大学法人 筑波大学

## 表皮幹細胞を老化から守る仕組みの解明

### ～皮膚の抗老化因子として細胞外マトリクスに期待～

(ポイント)

- 加齢に伴い、表皮幹細胞の性質が損なわれ、分裂の早い表皮幹細胞が徐々に減少していくことを発見しました。
- 細胞外マトリクスである **fibulin-7** は、表皮幹細胞を長期的に維持し、皮膚再生能力を制御するために必要なタンパク質であることを明らかにしました。
- 表皮幹細胞の微小環境は、老化に関連した炎症への反応や創傷治癒の障害から幹細胞を保護する役目を果たすことが分かりました。

(概要説明)

熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS) の佐田亜衣子特任准教授、筑波大学生存ダイナミクス研究センターの柳沢裕美教授らの研究グループは、細胞外マトリクス **fibulin-7** が、表皮幹細胞周囲の微小環境を構築することで、皮膚の老化を防ぐ鍵になる因子の一つであることを解明しました。本研究成果は、老化した表皮幹細胞や環境因子を標的とした皮膚の老化予防・制御法の創出へとつながることが期待されます。

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すが、加齢とともに徐々にその能力を喪失していきます。佐田らは、先行研究において、表皮幹細胞には、分裂の早い集団、遅い集団のそれぞれが存在することを発見し、表皮幹細胞に分裂不均一性があることを提唱してきました。本研究では、2つの表皮幹細胞の集団バランスを担う環境因子として細胞外マトリクスである **fibulin-7** が重要であることを見出しました。

本研究の成果は、EMBO Reports 誌に 2022 年 10 月 24 日 19 時 (日本時間) にオンライン公開されます。

※本研究は、日本医療研究開発機構の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-PRIME : JP21gm6110016)、文部科学省科学研究費助成事業 (20H03266、20K22659、17H05631、16H06660) 等の支援を受けて実施しました。

## [背景]

私たち生物の体の最も表層に位置する皮膚は、外界とのインターフェイスとしてはたらき、刺激や異物の侵入から体内を保護する役割を果たします。皮膚のバリア機能は加齢とともに低下し、刺激に弱くなり、乾燥や炎症が起こりやすくなります。皮膚は、高い再生能を持つ臓器の一つですが、創傷治癒能力は加齢とともに低下します。皮膚は、加齢の影響が外観にも現れやすいことから、一般的にも老化に強い関心が持たれています。

このような皮膚の再生・回復力（レジリエンス<sup>注1)</sup>）を支える中心的役割を果たすのが組織幹細胞<sup>注2)</sup>です。組織幹細胞は、生涯にわたって自己複製と分化細胞の産生を行う細胞で、組織の恒常的なターンオーバーや損傷修復にはたります。一方、加齢に伴い組織幹細胞の機能が低下する現象はステムセルエイジング<sup>注3)</sup>として知られ、皮膚、造血、筋肉、神経幹細胞などを中心として関連報告が増えています。

従来 of 幹細胞モデルでは、組織幹細胞は分裂頻度を低くすることで、分裂に伴うストレスや老化を回避していると考えられてきました。そうした中で、佐田らはこれまでに、マウス表皮では分裂頻度の低い細胞だけでなく、活発に分裂する細胞も幹細胞としてはたらくことを見出しました。しかし、表皮幹細胞の分裂頻度の違いにより老化のスピードが異なるのか、どのような因子がその制御に関わるのかは不明でした。

## [研究の内容と成果]

本研究では、以下に示すとおり、ライフコースを通じた長期的な細胞系譜解析<sup>注4)</sup>やトランスクリプトーム解析<sup>注5)</sup>を行い、加齢に伴う表皮幹細胞動態の変化に関わる分子メカニズムの一端を解明しました。

### 1. 老化プロセスにおける表皮幹細胞の運命を追跡

始めに、マウスの平均寿命である2年間にわたる細胞系譜解析を行ったところ、加齢とともに分裂頻度の高い表皮幹細胞が徐々に失われることを発見しました。若齢皮膚においては、分裂頻度の異なる表皮幹細胞の亜集団は高度に区画化し、互いの領域への移動はほぼ起こりませんが、高齢皮膚では境界をまたぐクローンが観察されました。このような幹細胞レベルでの変化と一致して、分裂頻度の異なる表皮幹細胞集団が作り出す組織の領域化パターンが乱れていることが分かりました。さらにRNAシーケンス解析によって、分裂頻度の異なる表皮幹細胞集団に特有の分子変化を見出しました。若齢の表皮幹細胞では抑制されている表皮分化や毛包形成に関わる遺伝子群の発現が、高齢の表皮幹細胞では増強されていることから、老化した表皮幹細胞では未分化状態の維持や細胞に固有のアイデンティティが損なわれている可能性が示唆されました。

### 2. 表皮幹細胞の老化を制御する細胞外マトリクス fibulin-7 の同定

次に、加齢に伴い発現が変化する遺伝子群の中から皮膚における機能が未知であった細胞外マトリクス<sup>注6)</sup> fibulin-7 に着目しました。Fibulin-7 を欠損したマウスでは、分裂頻度の高い表皮幹細胞クローンの減少が促進するとともに、創傷治癒が遅延するなど、老化皮膚様の表現型を示すことが分かりました。Fibulin-7 が長期的に表皮幹細胞

を維持する仕組みを理解するため、fibulin-7 欠損マウスの皮膚から単離した表皮幹細胞を用いて、RNA シークエンスを実施しました。その結果、fibulin-7 欠損マウスでは、抗原提示、サイトカイン産生など炎症関連遺伝子群の発現が上昇していました。以前の報告で、皮膚の炎症反応の一部として、表皮幹細胞の性質を規定する遺伝子群の発現異常が報告されていました。これらのマーカー遺伝子を解析すると、高齢マウスで見られる特徴的な分子変化である表皮分化マーカーの増強などが、fibulin-7 欠損マウスでは1歳齢の段階で既に現れていました。つまり fibulin-7 欠損マウスでは、分子レベルでも表皮幹細胞の老化表現型が加速している可能性が示唆されました。

### 3. Fibulin-7 は細胞外マトリクスタンパク質と結合し、表皮幹細胞の微小環境を制御する

Fibulin-7の生化学的な機能を明らかにするために、fibulin-7と結合するタンパク質をアフィニティークロマトグラフィーと質量分析により同定したところ、基底膜構造タンパク質、増殖調整因子、マトリセルラータンパク質、マトリクス分解酵素が含まれていました。Fibulin-7は基底膜構造タンパク質である Collagen IV などと相互作用を示し、fibulin-7 欠損マウスでは基底膜の不規則な肥厚パターンや発現異常が生じていました。これらの結果から、fibulin-7 は細胞外マトリクスタンパク質との物理的な相互作用を通じて、表皮幹細胞の微小環境を維持していることが分かりました。

最後に、表皮幹細胞の培養細胞を用い、fibulin-7 を過剰発現させ、表皮幹細胞に保護的な作用を及ぼす可能性について検討しました。Fibulin-7 を過剰発現した表皮幹細胞は未分化かつ低分裂状態で維持されること、増殖と分化の制御は fibulin-7 タンパク質の異なるドメインに依存していることが示されました。さらに、老化した皮膚の微小環境を模倣するため、低血清または炎症様ストレス環境下での影響を調べたところ、fibulin-7 はいずれの条件においても、表皮幹細胞の増殖を低く維持することが明らかになりました。以上、fibulin-7 は表皮幹細胞能力を長期的に維持する「抗老化マトリクス」としてはたらく可能性が示唆されました (図)。

#### [展開]

本研究は、表皮幹細胞の分裂頻度と老化との関係を明らかにし、その制御因子として皮膚の抗老化に作用する細胞外マトリクス fibulin-7 やその結合タンパク質を同定しました。Fibulin-7 を介した表皮幹細胞の微小環境の制御は、皮膚の慢性炎症や創傷治癒不全、加齢性皮膚疾患の治療標的として有用な候補となる可能性があります。

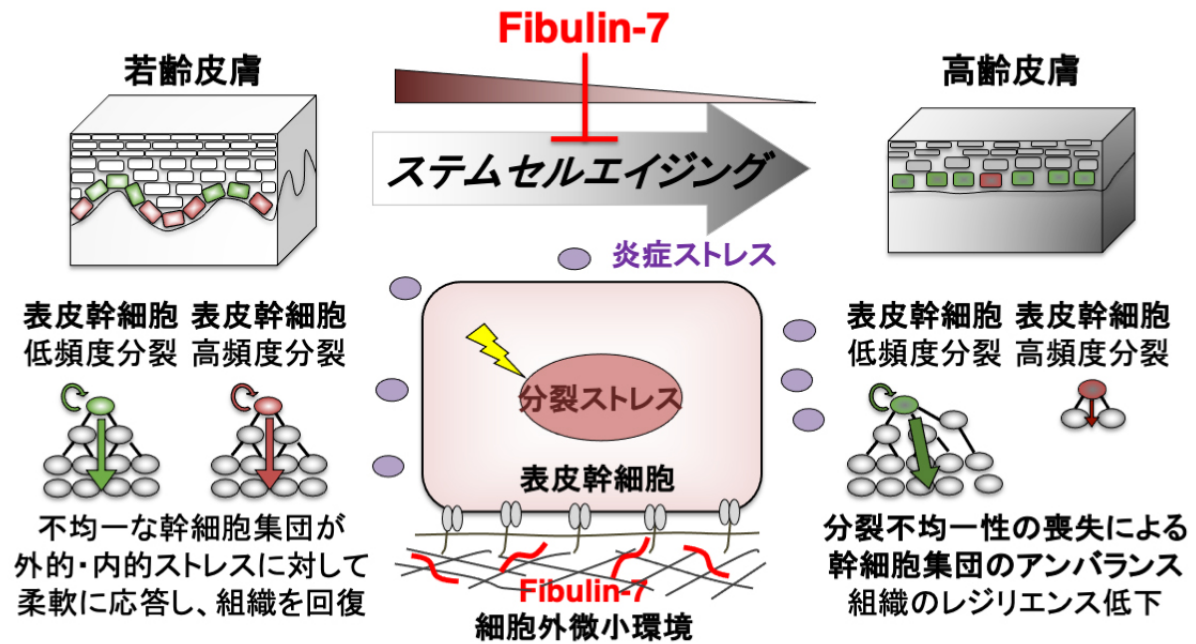


図 細胞外マトリクス fibulin-7 を介した表皮幹細胞制御  
 加齢に伴い、分裂頻度の高い表皮幹細胞集団が失われ、幹細胞集団の不均衡が生じる。  
 Fibulin-7 は、表皮幹細胞周囲の微小環境を構築し、外的・内的ストレスに対して表皮  
 幹細胞を保護する機能を持つ。

[用語解説]

注1) レジリエンス

ストレスや危機的な状況に対して、しなやかに適応し、回復して元に戻る力。生物学におけるレジリエンスは、①DNA 損傷や酸化ストレス等の細胞レベルで起こるストレスや刺激、②組織損傷、感染、紫外線といった組織・個体レベルで晒される一過的、かつ急性の因子に対する生体反応として解釈される。

注2) 組織幹細胞

成体幹細胞とも呼ばれる。成体の臓器や組織において、自己複製能（幹細胞自身を長期的に増やす能力）と分化能（分化・成熟した細胞を産生する能力）を兼ね備えた細胞。組織の再生や損傷修復を担う。

注3) ステムセルエイジング

加齢に伴って、組織の大元の細胞である幹細胞自身が機能低下や破綻を起こし、老化の原因となっているという説。

注4) 細胞系譜解析

目的の細胞を遺伝学的に標識し、細胞運命を追跡する手法。組織幹細胞の自己複製・分化能を調べる目的で使用される。1つの細胞に由来する子孫細胞を含む集団をクローンと呼ぶ。

注5) トランスクリプトーム解析

細胞や組織内の遺伝子発現パターンを網羅的に解析する手法のこと。次世代シーケンサーを用いたRNA シークエンス解析やマイクロアレイ解析などが含まれる。

注6) 細胞外マトリクス

細胞の外に局在する高分子複合体の総称で、組織や細胞の機能制御に必須の役割を果たす。コラーゲンや糖タンパク質、プロテオグリカンなど、多様な分子から構成される。

**(論文情報)**

論文名 : The extracellular matrix fibulin 7 maintains epidermal stem cell heterogeneity during skin aging

(和文タイトル : 細胞外マトリクス fibulin-7 は、皮膚老化における表皮幹細胞の不均一性維持にはたらく)

著者 : Erna Raja, Gopakumar Changarathil, Lalhaba Oinam, Jun Tsunozumi, Yen Xuan Ngo, Ryutaro Ishii, Takako Sasaki, Kyoko Imanaka-Yoshida, Hiromi Yanagisawa, Aiko Sada

掲載誌 : EMBO Reports

doi : 10.15252/embr.202255478

URL : <https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.202255478>

**【お問い合わせ先】**

熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS) 特任准教授  
筑波大学生存ダイナミクス研究センター 客員准教授  
担当 : 佐田 亜衣子 (さだ あいこ)

筑波大学生存ダイナミクス研究センター 教授  
担当 : 柳沢 裕美 (やなぎさわ ひろみ)