

皮膚をつくる幹細胞の同定に成功 ～古典的概念を覆す新しいモデルの提案～

研究成果のポイント

1. マウス皮膚に、性質の異なる2種類の表皮幹細胞が共存することを発見しました。
2. 長年見つかっていなかった、マウス表皮幹細胞を特定する分子マーカーを同定しました。
3. 表皮幹細胞を正確に特定できるようになったことで、再生医療への応用、皮膚がん・肌老化の理解へとつながることが期待されます。

国立大学法人筑波大学生命領域学際研究センターの佐田亜衣子助教(当時、米国コーネル大学博士研究員)は、新規の分子マーカーを用いて、マウス表皮幹細胞を同定・可視化することに成功しました。表皮幹細胞の正確な同定は、再生医療への応用や、がん化・老化の原因究明へ向けて、重要な基盤となります。

古典的なモデルにおいて、成体の各臓器に存在する幹細胞は、ゆっくり分裂することで、がん化や老化を防いでいると考えられていました。本研究では、新たに同定した分子マーカーを用い、マウス表皮においてこのモデルを再検証したところ、驚くべきことに、ゆっくり分裂する細胞だけでなく、活発に分裂する細胞も、幹細胞として働くことを発見しました。マウスで見つかった分子マーカーの中には、ヒトの皮膚においても同様の発現パターンを示すものが複数見られることから、ヒト表皮幹細胞の理解にもつながることが期待されます。

本研究の成果は、英国科学誌Nature Cell Biologyに、英国時間2016年5月16日16時(日本時間5月17日午前0時)付でオンライン公開されます。

※本研究は、Tudorita Tumber准教授(米国コーネル大学)への米国国立衛生研究所の支援を受けています。

研究の背景

幹細胞は、生涯にわたって自分自身を維持しながら、分化細胞を作り出す能力を持つ特別な細胞です。このような細胞が、私たちの体の中の色々な場所に存在するので、古い細胞が失われても、日々新しい細胞を作り出すことができます。しかし、幹細胞は臓器の中で最も大元となる細胞なので、これに異常が現れると、臓器は正常に機能することができなくなり、がん化や老化を引き起こします。逆に、正常で健康な幹細胞を取り戻すことができれば、色々な病気を根本から治すことにもつながります。よって、幹細胞を正確に同定し、その性質を知ることが、再生医療への応用や、がんや老化の理解に向けて非常に重要であると言えます。

成体の臓器に存在する幹細胞(組織幹細胞)は、ゆっくり分裂することで、細胞のがん化や老化を防いでいると考えられていました。一方、活発に分裂する細胞は、transit-amplifying(TA)細胞と呼ばれ、すでに幹細胞としての能力を失った細胞であるとされていました。このような概念は、「階層的幹細胞/TA細胞モデル」として古くから提唱され、ショウジョウバエ生殖巣や、マウス毛包などの幹細胞に当てはまります(図1左)。

皮膚には、表皮、毛包をそれぞれ生み出す幹細胞が存在し、肌のターンオーバーや、毛の生え変わり、皮膚損傷の治癒などの役割を担っています。毛を生み出す毛包幹細胞については比較的研究が進んでいますが、表皮の

幹細胞については、特異的な分子マーカーが同定されていなかったため、どの細胞が真の幹細胞集団であるかが、長年の議論となっていました。

研究内容と成果

本研究では、マウス表皮において、階層的幹細胞/TA細胞モデルを再検証するため、ゆっくり分裂する細胞と、活発に分裂する細胞を単離し、それぞれの細胞に特異的な分子マーカーを同定しました。これらの分子マーカーと、様々なマウスモデルを組み合わせ、詳細に解析を行ったところ、表皮では、ゆっくり分裂する細胞だけでなく、幹細胞ではないと考えられていた活発に分裂する細胞も、幹細胞として働くことを発見しました(図1右)。これら2種類の幹細胞は、皮膚の異なる領域(=特異的なニッチ^{注1)})に局在し(図2)、異なる種類の表皮分化細胞を産出していました。さらに、これらの幹細胞は、皮膚損傷等の危機的な状況に置かれると、互いの機能を補完し合う能力を持っていることも分かりました。

以上の研究成果は、古典的な階層的幹細胞/TA細胞モデルを覆すものであり、細胞分裂頻度の低い細胞・高い細胞の挙動や生物学的意義を最定義する新たなモデルとして、幹細胞研究分野において大きなインパクトを与えると期待されます。さらに、分子マーカーの欠如により長年実態が不明であった、マウス表皮幹細胞の同定とその動態の解明に初めて成功し、皮膚科学の基礎・応用研究の両面において、重要な知見となることは疑いありません。

今後の展開

本研究で同定した分子マーカーの中には、ヒトの皮膚においても同様の発現パターンを示すものが複数見られることから、ヒト表皮幹細胞も複数の異なる細胞集団である可能性が示唆されます。今後は、マウスで得られた知見を手がかりに、ヒトの表皮幹細胞の解析を進めることで、より精度の高い再生医療の実現や、皮膚がんや肌老化の予防・治療へとつながることが期待されます。

用語解説

注1) ニッチ

幹細胞を取りまく特別な環境。幹細胞の維持や分化をコントロールする。

参考図

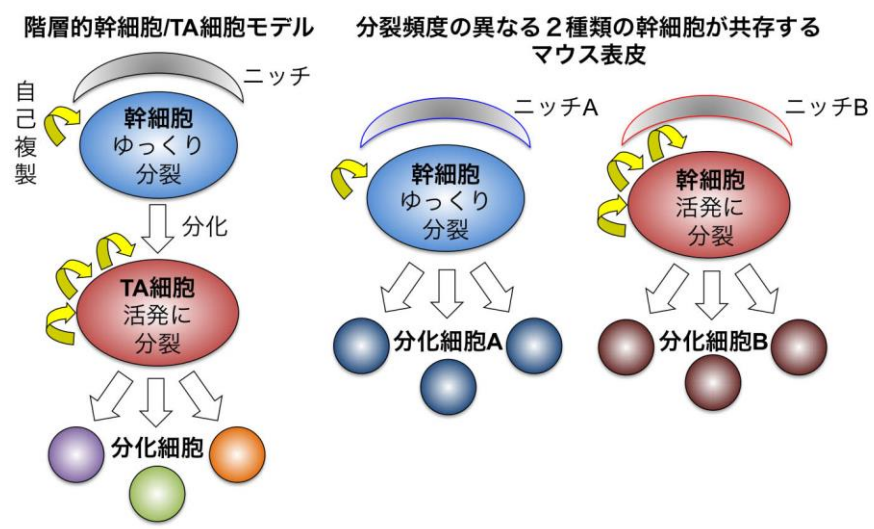


図1. 幹細胞/TA細胞モデルと表皮幹細胞における新規モデル

従来の幹細胞/TA細胞モデルでは、左図のように、幹細胞は自身の分裂頻度を減らし、活発に分裂するTA細胞を生むことで、がん化や老化を防ぐとされる。マウス表皮は、このモデルに当てはまらず、ゆっくり分裂する細胞、活発に分裂する細胞が、独立した幹細胞として働く(右図)。これらの幹細胞は、異なるニッチに局在し、異なる分化細胞を生む。

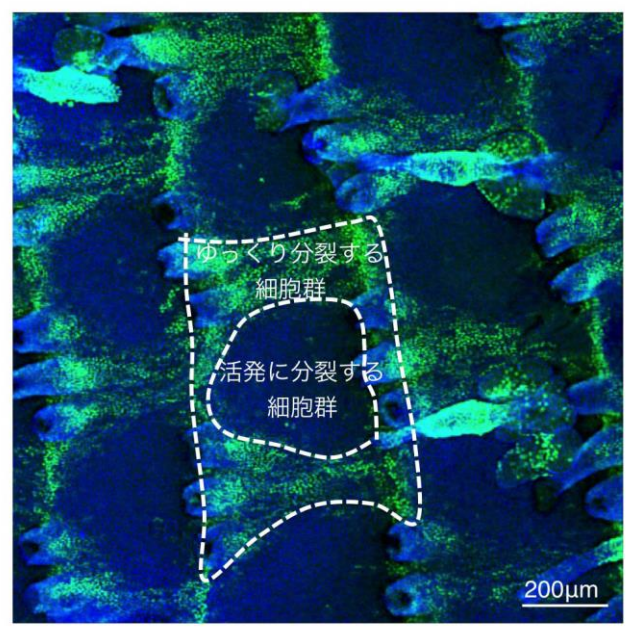


図2. ゆっくり分裂する細胞と活発に分裂する細胞のマウス皮膚における局在

ゆっくり分裂する細胞(GFP陽性=緑のシグナル)と、活発に分裂する細胞(GFP陰性=青のシグナル)の局在を観察した。写真は、皮膚を上から眺めた図である。ゆっくり分裂する細胞と活発に分裂する細胞は、皮膚の別々の場所に大きなクラスターを作っていることが分かる。

掲載論文

【題名】 Defining the cellular lineage hierarchy in the inter-follicular epidermis of adult skin
(和文タイトル: 成体皮膚において毛包間表皮の細胞系譜を規定する)

【著者名】 Aiko Sada, Fadi Jacob, Eva Leung, Sherry Wang, Brian S. White, David Shalloway and Tudorita Tumber

【掲載誌】 Nature Cell Biology. DOI: 10.1038/ncb3359(2016年5月16日オンライン公開)

問い合わせ先

佐田 亜衣子(さだ あいこ)

筑波大学 生命領域学際研究センター 助教