

血管減少による真皮の硬化が表皮幹細胞の加齢変容を誘導する —皮膚老化メカニズムの一端を解明—

概要

京都大学医生物学研究所 一條遼 助教、豊島文子 同教授らの研究グループは、マウスを用いて皮膚老化の新規メカニズムの一端を解明しました。

皮膚は外界から体内を守るバリアとして機能する重要な組織です。皮膚のバリア機能の維持には表皮の新陳代謝が必須であり、これには表皮幹細胞^{*1}の増殖と分化の制御機構が要となります。加齢によって表皮幹細胞の機能は低下しますが、その原因はよく分かっていません。本研究では、生体イメージング^{*2}、1細胞解析技術^{*3}、遺伝子改変マウスを用いて、加齢による真皮の硬化が表皮幹細胞の機能低下の一端となること、さらに真皮の硬化は体表血管の減少によって誘導されることを明らかにしました。本研究の成果は今後のアンチエイジング技術の開発に貢献すると考えられます。

本成果は、2022年7月11日（現地時刻）に国際学術誌「Nature Aging」にオンライン掲載されました。

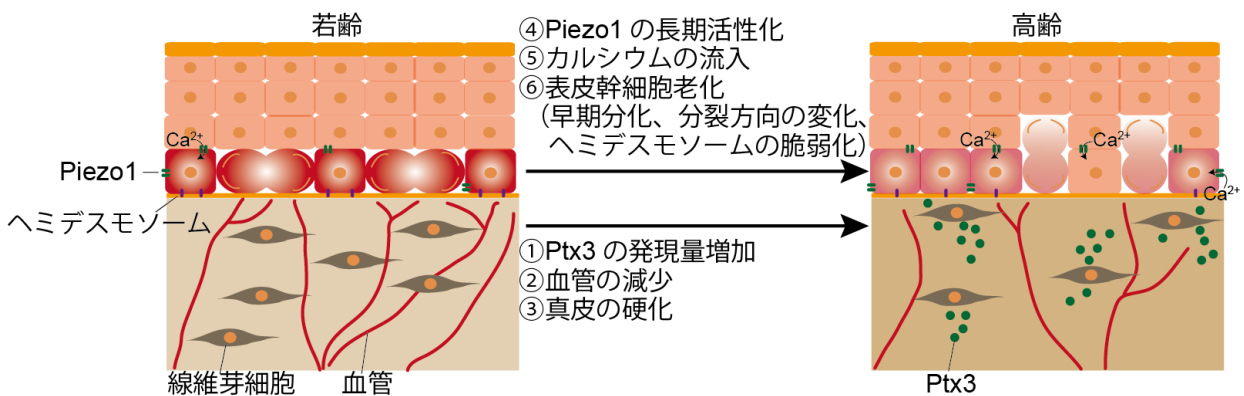


図1 皮膚の老化機構

1. 背景

皮膚は表皮、真皮、皮下組織から形成されます。表皮は分化段階の異なる複数の細胞層から構成されており、上層から角質層、顆粒層、有棘層、基底層となります。基底層は基底細胞と呼ばれる一層の細胞層であり、基底膜に結合することによって表皮幹細胞としての機能を保ちます。表皮幹細胞は恒常的に増殖するとともに、基底膜から剥がれて上層に移行することによって段階的に分化し、最後は垢となって剥がれるという一連の新陳代謝を繰り返します(図2)。表皮幹細胞は加齢によって機能が低下し、基底膜との接着が弱くなり細胞分裂の方向性も異常になることが知られています。この表皮幹細胞の加齢変容は、酸化ストレスなどによって生じるDNA損傷など細胞内部の変化が要因であることが報告されていました。しかし、表皮幹細胞を取りまく周囲の環境の加齢変化やそれが表皮幹細胞に及ぼす影響については未解明でした。本研究では、表皮を裏打ちする真皮のかたさに着目することで、表皮幹細胞を取り巻くメカノフィールド^{※4}の加齢変容が、表皮幹細胞老化を誘導するメカニズムを解明しました。

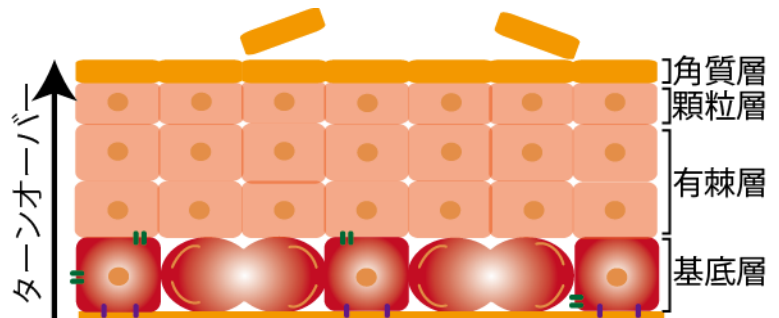


図2 皮膚の新陳代謝

2. 研究手法・成果

若齢、高齢マウス足底部表皮の違いに着目し、両者の違いについて検討したところ、高齢マウスの表皮幹細胞では、基底膜との接着を支えるヘミデスモソーム^{※5}の減弱化、基底膜に対する縦分裂の増加、分化マーカーの異所性発現^{※6}といった加齢変容が認められました。この加齢変容の原因を探るため、表皮幹細胞の遺伝子発現を若齢マウスと高齢マウスで比較したところ、高齢マウスで発現上昇した遺伝子群には、カルシウムシグナルに関する遺伝子が有意に濃縮していました。カルシウムはケラチノサイト^{※7}の分化やヘミデスモソームの乖離を誘導することが培養細胞を用いた研究で報告されていました。そこで、生体マウスの足底部表皮幹細胞のカルシウムイメージングを実施したところ、高齢マウスでは若齢マウスに比べて、20秒以上の長期にわたるカルシウムパルスが頻発していることを見出しました。この原因として、細胞にかかる力学変化を感知して活性化するイオンチャンネルが関わっているのではないかと考えました。そこでまず、組織のかたさの変化している可能性について検討したところ、高齢マウスでは若齢マウスよりも真皮が硬くなっていることが分かりました。さらに、基質のかたさを認識して活性化するメカノイオンチャンネル^{※8}である Piezo1^{※9}を表皮特異的にノックアウトしたところ、加齢で誘発される長期カルシウムパルスが抑制されるとともに、表皮幹細胞の加齢変容も抑制されました。従って、加齢による真皮の硬化が表皮基底細胞での Piezo1 の持続的活性化を誘導し、カルシウムが持続的に流入することによって、表皮幹細胞の加齢変容が誘発されることが分かりました。

次に、加齢による真皮硬化の原因を探りました。その結果、高齢マウスでは真皮の血管が減少しており、遺伝子改変マウスを用いて人為的に血管を増加させると、加齢に伴う真皮の硬化が抑制され、表皮幹細胞の加齢変容も抑制されることが分かりました。逆に、若齢マウスにおいて遺伝子改変により血管を減少させたところ、真皮の硬化と表皮基底細胞の加齢変容の表現型が誘導されました。そこで次に、加齢に伴う血管減少の原因を探りました。若齢、高齢マウスの皮膚真皮について1細胞解析技術(single cell RNA sequence)を行った結果、高齢マウスでは血管新生阻害作用を持つ分泌因子である Pentraxin 3(Ptx3)^{※10}を高発現する線維芽細胞^{※11}の割合が増加していることを見出しました。また、Ptx3ノックアウトマウスでは、加齢による血管減少が抑制され、真皮の硬化が改善され、表皮幹細胞の加齢変容も緩和されました。さらに、ヒトの皮膚サンプルを用いて解析したところ、高齢者の皮膚では若齢者の皮膚よりも Ptx3 が真皮に多く蓄積していることが分かりました。

以上の結果から、加齢に伴い真皮線維芽細胞から Ptx3 の発現が上昇し、それが血管の減少と真皮の硬化を

誘導し、Piezo1 を介したカルシウム の長期流入による表皮幹細胞の加齢変容を誘発するという新たな皮膚老化機構が明らかとなりました。

3. 波及効果、今後の予定

Ptx3 はマウスだけではなく高齢者の皮膚でも蓄積しているため、ヒトの皮膚老化の原因の1つとなっている可能性があります。Ptx3 を標的としたシース開発を実施することで、老化による創傷治癒遅延を回復させる技術や医薬品の開発につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医生物学研究所バイオメカニクス分野、京都大学 iPS 細胞研究所、京都大学大学院医学研究科皮膚科学、浜松医科大学、明海大学、北海道大学との共同研究として行われました。本研究は、先端バイオイメージング支援プラットフォーム、先進ゲノム解析研究推進プラットフォームからの技術支援ならびにAMED-PRIME(20gm5810029)、CREST (JPMJCR2023)、JSPS 科研費(19K17796、21K16209、17H05640、20K21601)、公益財団法人 花王 芸術・科学財団、藤原記念財団、武田科学財団より資金的支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 **表皮幹細胞**：表皮の最下層である基底層に存在し、未分化性と増殖能を有する。増殖して、新しい細胞を上層に供給する。

※2 **生体イメージング**：生体内で生きたままタンパク質やイオンなどを可視化し、組織内での分布や時系列に沿った変化を検出する手法。

※3 **1細胞解析技 (single cell RNA sequence)**：次世代シーケンサーによって、個々の細胞が持つ mRNA を1細胞レベルで網羅的に調べる方法。

※4 **メカノフィールド**：力場。組織内では、細胞を取り巻く環境のかたさや、細胞にかかる張力や圧力を指す。

※5 **ヘミデスモソーム**：上皮細胞と基底膜を接着させる働きをもつ細胞膜上の構造物。

※6 **異所性発現**：組織内の特定の領域に、正常な状態では認められないタンパク質が発現する状態のこと。

※7 **ケラチノサイト**：角化細胞。表皮を構成する細胞の総称。

※8 **メカノイオンチャネル**：力学的刺激に応じてイオン通過孔であるチャネルの開閉を制御する機械受容チャネル。

※9 **Piezo1**：機械刺激を細胞内にシグナルとして伝達する機械受容チャネル。細胞膜に湾曲や張力がかかると構造変化を起こしてゲートが開き、カルシウムなどの正電荷イオンが細胞内に流入する。

※10 **Pentraxin 3(Ptx3)**：自然免疫系におけるパターン認識受容体であるペントラキシンスーパーファミリーの1つ。炎症応答性の急性期タンパク質であり、補体の活性化や貪食細胞の認識を調整する。自然免疫以外にも、細胞外基質リモデリング、生殖機能、創傷治癒など多数の生理機能をもつ。FGF 誘導性血管新生に対する阻害活性が報告されている。

※11 **線維芽細胞**：結合組織に存在する細胞。皮膚では真皮に存在し、コラーゲンやエラスチンなどの真皮の繊維成分を分泌する。

<研究者のコメント>

本研究では、生物学・工学・情報学の研究手法を融合させることにより、新しい老化メカニズムを解明することができました。多くの異分野の研究者から技術を学び、互いに時間をかけて理解しあうことで、オリジナリティーの高い研究成果が得られたと思います。本研究の成果が高齢者の創傷治癒能力の改善などに役立つこ

とを期待しています。(一條 遼)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Vasculature atrophy causes a stiffened microenvironment that augments epidermal stem cell differentiation in aged skin (血管減少は真皮の硬化を誘導し、表皮幹細胞の分化を促進する)

著者：Ryo Ichijo, Koichiro Maki, Mio Kabata, Teruasa Murata, Arata Nagasaka, Seiichiro Ishihara, Hisashi Haga, Tetsuya Honda, Taiji Adachi, Takuya Yamamoto, Fumiko Toyoshima

掲載誌：Nature Aging DOI：10.1038/s43587-022-00244-6