

令和 3 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23746

研究課題名（和文）幹細胞競合における女性ホルモンの関与と皮膚老化の仕組みの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the role of estrogen in skin homeostasis maintenance and aging by focusing on stem cell competition

研究代表者

劉楠（Liu, Nan）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・プロジェクト助教

研究者番号：20853203

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：エストロゲンは重要な女性ホルモンである。閉経後、エストロゲンの合成は減少することにより、様々な皮膚のトラブルが引き起こされる。多くの組織の恒常性維持において、幹細胞システムが重要な役割を果たしている。我々は皮膚が細胞競合を通して、ストレスを受けた幹細胞を分化させ、皮膚から排除させることで、若い皮膚を維持するが、加齢とともに、細胞競合能を失うことで、老化皮膚に至ることを明らかにしてきた。本研究では、幹細胞競合に着目して、エストロゲンがどのようにして皮膚の恒常性を維持するのか、老齢に伴うエストロゲンの減少が競合能を喪失させることで皮膚老化に至らせるのか否かの検証を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、エストロゲンが、細胞競合を通じた組織恒常性と破綻に関わる仕組みを解明することで、どのようにして正常組織が細胞競合を介して組織構築を維持し、最終的に組織の破綻に至るのかというような加齢による機能低下の本質的な基本原理に迫ることができる。そのため、皮膚の再生・老化予防における新規薬剤開発へ繋がる点で意義の高い研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Estrogen is an important sex hormone. Following menopause, estrogen synthesis decreases, leading to a variety of skin problems. Stem cells play an important role in homeostasis maintenance. Previously, we show in the young skin, damaged cells are differentiated and eliminated from the skin through cell competition, however by aging, decreased ability of cell competition leads to skin aging phenotypes. In this study, we examine the role of estrogen in skin homeostasis maintenance and aging by focusing on cell competition.

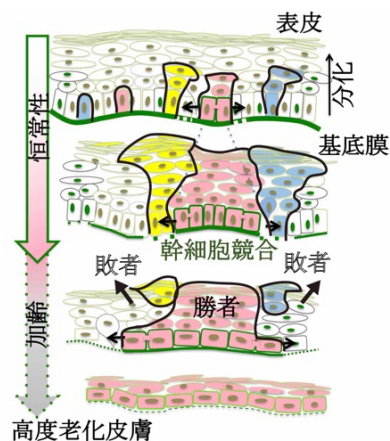
研究分野：幹細胞生物学

キーワード：皮膚老化 エストロゲン 細胞競合

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の組織や臓器は、その多くが組織幹細胞システムを形成しその恒常性を保っている。しかしながら、加齢に伴って、その機能や再生能力の低下を引き起こすようになる。皮膚において、組織の菲薄化、創傷治癒の遅延など、様々な変化を呈するようになる。先進国での更なる超高齢化社会が進む中で、難治性皮膚潰瘍や褥瘡（床ずれ）はQOL(quality of life)の観点からも問題となっており、皮膚の老化機構の解明による皮膚の脆弱化を予防する根本的治療法開発が求められている。

女性において、閉経後、エストロゲンの減少に従い、表皮に菲薄化、損傷修復の遅延など、皮膚の老化が加速することやエストロゲン補充療法は症状を改善できることが知られている (Hall et al., *J Am Acad Dermatol* 2005)。また、表皮基底細胞特異的なエストロゲン受容体欠損マウスは、損傷治癒反応が遅延することや卵巣摘出マウスは表皮の萎縮、損傷修復の遅延すること (Campbell L et al., *J Exp Med*. 2010; Zhou et al., *Cell Physiol Biochem*. 2016) などが知られており、エストロゲンは皮膚の恒常性に対する重要性が示されつつあるが、その具体的な仕組みについてはいまだ未解明である。



(図1) 皮膚の若さの維持と老化のメカニズム

我々の皮膚を構成する表皮組織は、若齢時には、皮膚の幹細胞はアクティブに分裂しつつ、細胞競合を介して、質の悪い細胞を分化させ、皮膚から排除することにより、皮膚の恒常性を保っているが、加齢すると、その競合能が減弱し表皮の老化形質を発現することを申請者らが明らかにしてきた (Liu et al., *Nature* 2019; 図1)。しかしながら、この細胞競合を介する皮膚老化にエストロゲンが関わるかどうかについては全く分かっていない。

幹細胞において、エストロゲンは、造血幹細胞の分裂を促進しつつ、赤血球系への分化を促進している (Nakada et al., *Nature* 2014)。また、ヒト培養皮膚角化細胞においても、エストロゲンが幹細胞分裂を促進することが示されている (Kanda et al., *J Invest Dermatol* 2004)。これらのことから、我々は、エストロゲンが表皮幹細胞の細胞競合を適度に促進することにより皮膚の若さを保ち、その不足により競合が起こらなくなると老化形質を発現するようになる想定した。そこで、本研究では、細胞競合実験モデルや遺伝子改変モデルを駆使して、エストロゲンによる細胞競合を介する皮膚恒常性の維持及び老化機構の解明を目指すことを着想した。

2. 研究の目的

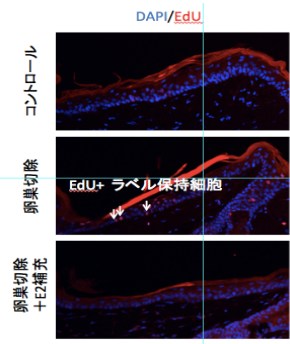
本研究では、表皮幹細胞において、エストロゲンが細胞分裂を促進することを検証する。さらに、細胞分裂制御を介して、エストロゲンが表皮幹細胞の細胞競合を適度に促進することにより皮膚の若さを保ち、その不足により競合能が低下し、老化形質を発現するようになる想定し、これらの仕組みを解明する。これにより、女性ホルモンによる皮膚恒常性維持機構の実態を解明し、皮膚の老化予防や再生促進へと繋げることを目的とする。

3. 研究の方法

既に構築した *in vivo* 細胞競合実験系を用い、幹細胞競合におけるエストロゲンの役割を検証する。具体的には、クローンの運命を解析することができるレポーターマウス (*R26RBrainbow2.1*) と表皮基底細胞特異的に薬剤タモキシフェン依存性に Cre 酵素を発現するマウス (*K14creERT2*) を用いて、タモキシフェン投与により、個々の表皮基底細胞を GFR, YFP, RFP, CFP のいずれかでマーキングすることで、*in vivo* 細胞競合実験系の構築に成功している。このマウスに卵巣摘出術を施したり、抗エストロゲン剤を作用させたり、卵巣摘出マウスにエストロゲンを補充したりすることによりエストロゲンが細胞競合に及ぼす効果を表皮幹細胞のクローンの追跡にて解析を行う。

4. 研究成果

2020 年度までに、マウスに卵巣摘出し、また卵巣摘出されたマウスへエストロゲン補充により、表皮基底幹細胞の増殖(図 2)および細胞競合能が変わることから、エストロゲンはその制御に関わる可能性を明らかにした。今後の研究の推進方策として、加齢マウスを解析して、加齢に伴う卵巣及び皮膚エストロゲンの発現変化が、どのように幹細胞競合に関わり、皮膚老化に寄与するのか検証を行っている



(図 2) 生体マウスでの表皮基底細胞の *slow cycling* 細胞の検出

EdU 投与後、卵巣切除術を行った 28 日目、コントロール表皮と比較し、卵巣切除後の表皮において、基底細胞分裂が遅延された。また、エストロゲン補充により、基底細胞増殖は速くなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsumura Hiroyuki, Liu Nan, Nanba Daisuke, Ichinose Shizuko, Takada Aki, Kurata Sotaro, Morinaga Hironobu, Mohri Yasuaki, De Arcangelis Ad?le, Ohno Shigeo, Nishimura Emi K.	4. 巻 1
2. 論文標題 Distinct types of stem cell divisions determine organ regeneration and aging in hair follicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Aging	6. 最初と最後の頁 190 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43587-021-00033-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liu Nan, Matsumura Hiroyuki, Kato Tomoki, Ichinose Shizuko, Takada Aki, Namiki Takeshi, Asakawa Kyosuke, Morinaga Hironobu, Mohri Yasuaki, De Arcangelis Ad?le, Geroges-Labouesse Elisabeth, Nanba Daisuke, Nishimura Emi K.	4. 巻 568
2. 論文標題 Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 344 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1085-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Nan Liu
2. 発表標題 Stem cell competition driven by symmetric cell division governs skin aging
3. 学会等名 26th Annual Meeting of Chinese Society of Dermatology (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nan Liu , Hiroyuki Matsumura, Tomoki Kato, Daisuke Nanba, Emi K. Nishimura.
2. 発表標題 Epidermal stem cell competition coupled with stem cell divisions in mammalian epidermis.
3. 学会等名 Keystone symposia, Cell competition in development and disease (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nan Liu, Hiroyuki Matsumura , Tomoki Kato, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Takeshi Namiki, Kyosuke Asakawa, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Daisuke Nanba, Emi K. Nishimura
2 . 発表標題 stem cell competition underlies skin homeostasis and aging.
3 . 学会等名 International skin conference Japan-Singapore (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nan Liu, Hiroyuki Matsumura , Tomoki Kato, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Takeshi Namiki, Kyosuke Asakawa, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Daisuke Nanba, Emi K. Nishimura:
2 . 発表標題 STEM CELL COMPETITION AND DIVISION GOVERN SKIN HOMEOSTASIS AND AGEING
3 . 学会等名 ISSCR 2019 Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Nan Liu , Hiroyuki Matsumura, Tomoki Kato, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Takeshi Namiki, Kyosuke Asakawa, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Adele De Arcangelis, Elisabeth Geroges-Labouesse, Daisuke Nanba & Emi K. Nishimura.:
2 . 発表標題 Stem cell competition regulates skin homeostasis and ageing.
3 . 学会等名 Gordon Research Conference-Innovative Molecular, Cellular and System Approaches in Basic and Translational Epithelial Biology (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hiroyuki Matsumura , Nan Liu, Tomoki Kato, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Takeshi Namiki, Kyosuke Asakawa, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Adele De Arcangelis, Elisabeth Geroges-Labouesse, Daisuke Nanba, Emi K. Nishimura.
2 . 発表標題 Epidermal stem cell competition orchestrates skin organ homeostasis and aging.
3 . 学会等名 49th Annual ESDR Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 松村 寛行、劉 楠、西村栄美
2. 発表標題 上皮系臓器の老化の仕組み：幹細胞競合が司る皮膚の恒常性と老化について
3. 学会等名 第19回抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 劉楠、松村寛行、加藤智起、市野瀬志津子、高田亜紀、並木剛、浅川杏祐、森永浩伸、毛利泰彰、Adele De Arcangelis、Elisabeth Geroges-Labouesse、難波大輔、西村 栄美
2. 発表標題 幹細胞競合が皮膚の恒常性と老化を制御する
3. 学会等名 細胞競合コロキウム第8回
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松村寛行、Nan Liu、高田亜紀、西村 栄美
2. 発表標題 ヘミデスモソーム構成因子による幹細胞競合における役割の解明
3. 学会等名 細胞競合コロキウム第8回
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 iu, Nan; Matsumura, Hiroyuki; Kato, Tomoki; Ichinose, Shizuko; Takada, Aki; Namiki, Takeshi; Asakawa, Kyosuke; Morinaga, Hironobu; Mohri, Yasuaki; De Arcangelis, Adele De Arcangelis, Georges-Labouesse, Elisabeth; Nanba, Daisuke & Nishimura, Emi.
2. 発表標題 Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing
3. 学会等名 The 14th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 松村寛行、劉楠、西村栄美	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 6
3. 書名 生体の科学，幹細胞競合と皮膚の再生老化	

1. 著者名 松村寛行、劉楠、西村栄美	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 2
3. 書名 医学のあゆみ、幹細胞競合が皮膚の恒常性維持と老化を担う	

1. 著者名 松村 寛行、劉 楠、西村 栄美	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 9
3. 書名 医学のあゆみ，表皮幹細胞の細胞競合と皮膚の再生・老化：	

1. 著者名 松村寛行、劉楠、西村栄美	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 7
3. 書名 臨床皮膚科、細胞競合が担う皮膚の恒常性維持と老化	

1. 著者名 劉楠、松村寛行、西村栄美	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 16
3. 書名 再生医療、表皮幹細胞の細胞競合が担う皮膚の再生・老化	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------