

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19399

研究課題名（和文）幹細胞クローン系譜解析を駆使した上皮系器官の再生・老化原理の挑戦的探索

研究課題名（英文）Search for the common principles for epithelial organ regeneration and aging

研究代表者

西村 栄美（Nishimura, Emi）

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70396331

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：近年、老齢個体において“老化細胞”が蓄積し、その分泌性因子を介して加齢関連疾患を引き起こすと考えられている。我々は毛包において組織幹細胞を起点とする毛包の再生と老化を司る幹細胞分裂プログラムが存在することを見出したことから、他の器官においても同様のプログラムが存在するのか探索を行った。その結果、表皮においても再生型とストレス反応型の幹細胞分裂によって幹細胞プールを維持しており、DNA二本鎖切断を獲得した表皮幹細胞は細胞老化に陥るものの蓄積することな体表面から排除されていることが判明した。以上のことから複数の器官においてその再生と老化を司る幹細胞分裂プログラムが存在することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、老化細胞の蓄積が加齢関連疾患の病態であると考えられがちである。しかし、幹細胞システムを構築する多くの臓器は組織の損傷やストレスに抵抗し長年にわたり恒常性を維持し続ける。本研究によっ、複数の上皮組織が組織幹細胞を起点とする器官の再生と老化を司る幹細胞分裂プログラムを持ち合わせており、いずれも効率よく老化幹細胞を生体から排除していることが明らかになった。この成果は、組織の再生と老化のみならず、加齢関連疾患の発症機構や病態の理解において全く新しい視点を与えるものであり、今後、疾患の発症や病態の制御へと繋げていくことにより社会的意義が最大化されるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In recent years, the accumulation of 'senescent cells' in ageing individuals has been considered to cause age-related diseases via their secretory factors. Having found the existence of a stem cell division program in hair follicles that regulates hair follicle regeneration and ageing, we explored whether a similar program exists in other organs. The results showed that the epidermis maintains a stem cell pool through regenerative and stress-responsive stem cell divisions, and that epidermal stem cells that have acquired DNA double-strand breaks are eliminated from the body surface without accumulating, although they do undergo cellular senescence. These findings indicate that several organs have a stem cell division program that regulates their regeneration and ageing.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：毛包 毛包幹細胞 細胞分裂 ストレス 老化 再生 幹細胞 細胞老化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我々の体を構築する組織や臓器の多くは、加齢に伴って器質的に変化すると同時にその機能レベルが低下する。近年、老齢個体の組織においては“老化細胞”が蓄積し、老化細胞由来の分泌性因子が加齢関連疾患の発症や病態を引き起こすものと考えられている。申請者らは毛包において組織幹細胞を起点とする毛包の再生と老化の仕組みについて研究し、器官再生と萎縮性機能低下の運命を決定づける幹細胞分裂プログラムの存在について報告した(Matsumura H et al. Nature Aging, 2021)。しかし、毛包以外の器官においてそのようなプログラムが存在するのか否か、器官のタイプを超えた普遍性があるのか、さらに表皮内に老化細胞が容易に蓄積しうるのかどうかは未解明であった。

### 2. 研究の目的

表皮幹細胞はその増殖と分化のバランスを制御し表皮の恒常性を維持しているが、損傷やストレスが起こった際にどのような仕組みでバランスを制御しているのかについては十分に明らかにされていない。毛包と同様の幹細胞分裂プログラムが存在するのか否かについても明らかではない。そこで、表皮幹細胞に環境ストレスが作用した場合、特に DNA 二本鎖切断などの損傷が起こった際に、特有の幹細胞分裂プログラムを始動させているのかどうか、表皮内に老化細胞が容易に蓄積しうるのかどうかについて 1 細胞レベルで幹細胞の運命追跡を行い、毛包との比較から上皮組織の恒常性維持機構、老化機構を探ることを目的とした。

### 3. 研究の方法

我々は臓器老化モデルとして表皮の老化過程に着目し、生体内における表皮幹細胞の 1 クローンの系譜解析を行なった。具体的には、表皮幹細胞の動態解析と 1 クローン解析を行うために K14-CreER; ROSA26-LSL-H2BGFP マウス、ならびに K14-CreER; ROSA26-LSL-IPpo-I マウスを用いて、1 幹細胞とその子孫細胞の運命、分布、動態を経時的に解析した。特に個々の幹細胞が安定的に分裂停止している(細胞老化に陥っている)かどうか、細胞老化マーカーとして知られる分子の発現と合わせて経時的に解析した。

### 4. 研究成果

毛包と同様に表皮においても、DNA 損傷応答に続いて XVII 型コラーゲン (COL17A1/BP180) による再生型とストレス反応型の幹細胞分裂が表皮幹細胞プールを維持することが判明した。とくに、表皮幹細胞に特異的に DNA 二本鎖切断 (DSB) を誘導した際には幹細胞は増殖せずに分化を経て落屑した (Kato T et al. Dev Cell, 2021)。さらにこれらの DSB を獲得した幹細胞は、完全に増殖を停止 (細胞老化) すると同時に COL17A1 の発現を失い分化しており、基底膜から剥離し体表面から角質細胞として落屑することが明らかになった (投稿準備中)。周辺に発生する COL17A1 レベルの低い表皮幹細胞は、老化型の幹細胞分裂を反復し、より COL17A1 レベルの高い表皮幹細胞との間での細胞競合による選別を受けて排除されるおとによって組織の恒常性を維持することが明らかになった。以上のことから、表皮幹細胞は、毛包幹細胞と類似の分裂プログラムを備えており、かつ、幹細胞間での相互作用による細胞競合を引き起こして幹細胞の選別を受けることにより、より長期にわたって皮膚のバリアが維持されることを明らかにした。さらに、発生した老化幹細胞は効率よく速やかに体外へと排除されていることが明らかになった。以上の結果から、外胚葉由来上皮組織である表皮ならびにその付属器の毛包は、共通の幹細胞分裂プログラムによってその恒常性維持を担うこと、加えてそれぞれ異なる特性も併せ持つことが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yang J H, Hayano M, Griffin P T, ...Nishimura EK,...Sinclair D A.	4. 巻 186(2)
2. 論文標題 Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 305-326
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14824	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 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 5件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 西村栄美
2. 発表標題 加齢、生活習慣によるステムセルエイジングと脱毛
3. 学会等名 第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会 シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村栄美
2. 発表標題 Stem cell-centric mechanisms of organ aging, Lessons from the skin
3. 学会等名 東京大学医科学研究所 第49回創立記念シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村栄美
2. 発表標題 組織幹細胞の自律的品質管理から老化の本態を考える
3. 学会等名 第31回日本医学会総会2023東京（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西村栄美
2. 発表標題 Environmental regulation of melanocyte stem cell fate, dynamics and melanomagenesis
3. 学会等名 25th International Pigment Cell Conference2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西村栄美
2. 発表標題 IL 加齢、生活習慣によるステムセルエイジングと脱毛症
3. 学会等名 日本臨床毛髪学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西村栄美
2. 発表標題 幹細胞の品質管理から老化の謎に迫る
3. 学会等名 SAMURAI研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西村栄美
2. 発表標題 幹細胞の品質管理から老化の謎に迫る
3. 学会等名 国立国際医療研究センター研究所冬季リトリート2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医科学研究所 老化再生生物学分野 西村研究室  
<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/aging-regeneration/>

東京医科歯科大学難治疾患研究所幹細胞医学分野  
<https://www.tmd.ac.jp/mri/scm/index.html>

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		
米国	University of California San Francisco		