

## 幹細胞競合が皮膚の恒常性維持と加齢変化を制御する

Liu N, Matsumura H, Kato T, et al.  
*Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing.*  
*Nature.* 2019 ; 568 : 344-50.

ヒトを含む哺乳類において、外界と生体の境界を形成している表皮構造の恒常性は、表皮の最下層(基底層)に位置する表皮幹細胞の正常な機能により維持される。一方、紫外線や活性酸素による表皮幹細胞DNAの損傷や経年的クロマチン構造変化が表皮幹細胞の機能低下を引き起こし、その結果として加齢性変化(表皮の菲薄化、脱色素斑)や癌化が生じることは、広く受け入れられた概念である。

表皮幹細胞の基底膜への固定は、ヘミデスモゾーム構成蛋白で膜貫通型接着分子であるXVII型コラーゲン(COL17A1)と基底膜内分子ラミニン332との結合により維持されている。著者らは、COL17A1発現が低い表皮幹細胞をCOL17A1発現が高い表皮幹細胞が均等分裂により基底膜上から排除する、いわゆる幹細胞競合現象による表皮恒常性維持メカニズムの存在を初めて明らかにした。若いマウスではCOL17A1発現の高い表皮幹細胞が多く、基底膜との接着を維持しながら水平方向に均等分裂するため、幹細胞競合によりCOL17A1発現の低い幹細胞は排除され、表皮の恒常性が維持される。しかし、加齢により表皮幹細胞のCOL17A1発現は総じて減少し、表皮幹細胞

は水平方向への均等分裂能を失い垂直方向の不均等分裂が主体となる結果、幹細胞競合機構は減弱し、表皮幹細胞数は次第に減少するため、表皮の菲薄化や白斑などの加齢性変化が生じる。さらに、紫外線照射などでDNA損傷が生じた表皮幹細胞はCOL17A1発現を減少するため、若いマウスの表皮では幹細胞競合により排除されるが、COL17A1発現が減弱した加齢性表皮では幹細胞競合による排除機構は働かず、これが加齢性発癌の発生母地を形成している可能性がある。さらに著者らは、COL17A1の発現を誘導する分子の投与により表皮幹細胞の均等分裂による幹細胞競合機構を回復させて、表皮の加齢性変化を抑制するという、新たなコンセプトの医薬開発の可能性を示した。

医薬による幹細胞競合の誘導により高機能の幹細胞をより多く組織内に維持することが可能になれば、抗加齢、癌化抑制、組織再生能の改善など、現代医学の重要課題解決のための有効な手立てになると期待される。

大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座  
玉井 克人