



プレス通知資料（研究成果）

報道関係各位

2022年1月26日

国立大学法人東京医科歯科大学
国立大学法人東京大学医科学研究所

「DNAに傷が入った老化幹細胞を皮膚から選択的に排除する現象を発見」 —表皮が持つ自律的な品質管理機構がその若さを保つ—

【ポイント】

- 老化やがんの発生に関わることが知られている DNA 二本鎖切断(DSB)を受けた表皮幹細胞を生体内で追跡する系を開発しました。
- DSB を受けた表皮幹細胞が周辺に位置する幹細胞のクローン化を促すと同時に、連動する形で自律的に表皮から排除される現象をはじめて発見しました。
- 上皮が自律的に自らの幹細胞ゲノムの品質を保つことによって、その若さを保つことを明らかにしたことから、抗老化技術の開発への応用が期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・幹細胞医学分野の西村栄美教授(東京大学医科学研究所・老化再生生物学分野教授兼任)と加藤智起 大学院生らのチームは、ハーバード大学や慶應義塾大学との共同研究により、上皮が持つ幹細胞の品質管理機構を発見しました。この研究は 2021 年 12 月 20 日、国際科学誌 Developmental Cell に発表されました。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)『老化メカニズムの解明・制御プロジェクト』や文部科学省科学研究費学術変革領域研究『多細胞生物自律性』などの支援のもと行われました。

【研究の背景】

哺乳類の多くの組織には組織幹細胞が存在し、日々失われる細胞を自己複製や分化を介して補充することで、組織の恒常性を維持しています。DNA に損傷をひきおこす遺伝毒性ストレス(ゲノムストレス)^{※1}は幹細胞から生じる子孫細胞全体へと影響を及ぼし恒常性の破綻へと繋がるため、受精卵から成体組織に至るまで、幹細胞のゲノム完全性の維持は生命にとって極めて重要です。一般的に、DNA 二本鎖切断(DSB)^{※2}などの細胞毒性の強いゲノムストレスが致死量に至ると細胞死を誘導する一方で、非致死的な場合に DNA 損傷応答を経て細胞周期を不可逆的に停止する“細胞老化”(cellular senescence)^{※3}に至ったり、最終的にがん化に至ったりすると考えられています。しかし、紫外線など日常的に経験するような DNA 二本鎖切断(DSB)を受けた細胞が、生体内で実際にどのような運命を辿っているのかについては、

明らかにされていませんでした。

皮膚の最外層に位置する表皮組織の最下層(基底層)には表皮幹細胞が存在し、自己複製しながら分化細胞を非基底層に供給することで外界との境界面でバリアとして働いています(図 1)。表皮幹細胞は紫外線などのゲノムストレスに日々暴露されていますが、健全な若い個体の皮膚では、日焼けしても急激な老化やがん化は生じません。そこで、本研究グループは表皮組織ではゲノムストレスを受けた幹細胞を選択的に処理する未知の仕組みが存在する可能性を想定し、研究を行いました。

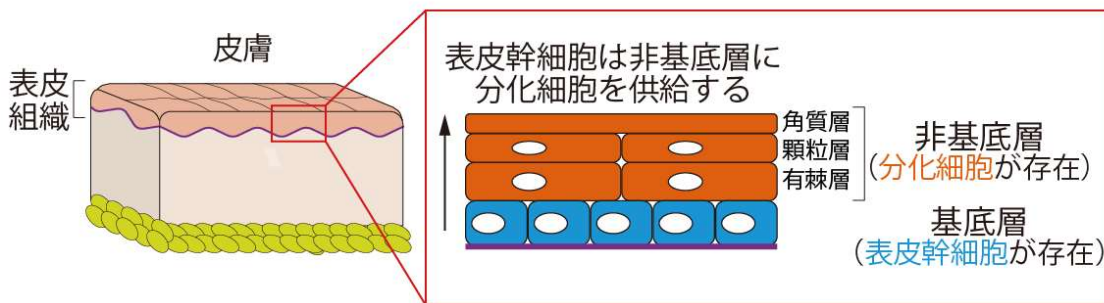


図 1 表皮組織の基底層に存在する表皮幹細胞は分化細胞を供給する

【研究成果の概要】

本グループは、マウスの皮膚が薄く赤くなる程度の紫外線量では、有意にアポトーシスを誘導しないことを確認したうえで、紫外線 1 回照射後の表皮組織の変化を経時的に観察しました。先行研究の結果通り、紫外線照射後は表皮幹細胞の増殖が亢進し、表皮の厚みが増す一方で、表皮幹細胞の数は変化しませんでした。また、DNA 二本鎖切断 (DSB) による DNA 損傷応答に伴うフォーカス形成が表皮幹細胞の存在する基底層に多く誘導された後に、分化細胞の存在する非基底層へと分布が変化する像を見出しました。これらの結果より、ゲノムストレスを受けた表皮幹細胞は基底層から非基底層へ移動し、最終的に組織から消失している可能性が示唆されました。

さらに、一部の表皮基底層にのみ DSB を誘導し、かつ、その細胞の運命を遺伝学的に追跡^{※4}可能なマウス (iDSB マウス) を用いた、ゲノムストレスを受けた細胞の追跡システムを新たに構築し、それらの細胞の運命を解析しました。その結果、DSB を誘導された表皮幹細胞は、分裂せずに基底層を離れて非基底層へと移動し、1 ヶ月以内に表皮組織から消失することが明らかになりました(図 2)。また、DSB を誘導した直後(該当の細胞が基底層に存在しているタイミング)に解析を行った結果、DSB 誘導により p53 の発現およびリン酸化が誘導され、表皮幹細胞の分化を促進する Notch シグナルが亢進すること、および細胞増殖の停止に関与する p21 の発現が亢進することを示しました。

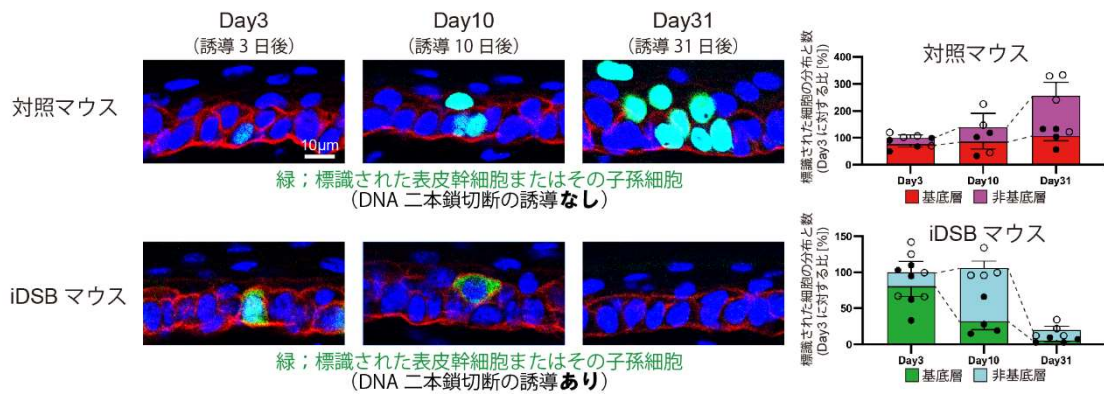


図 2 DNA 二本鎖切断の誘導された表皮幹細胞は基底層を離れて表皮組織から消失する

また、iDSB マウス中に存在する、DSB の誘導されていない表皮幹細胞を解析した結果、均等分裂が亢進し幹細胞クローンのサイズが増加していることを明らかにしました。さらに、紫外線を照射したマウスにおいても同様の現象が生じていたことから、一部の表皮幹細胞がゲノムストレスを受けた場合、周囲の無傷の表皮幹細胞がそれらを積極的に組織から排除し、上皮細胞集団として自律的な品質管理を行っていることが示唆されました(図 3)。

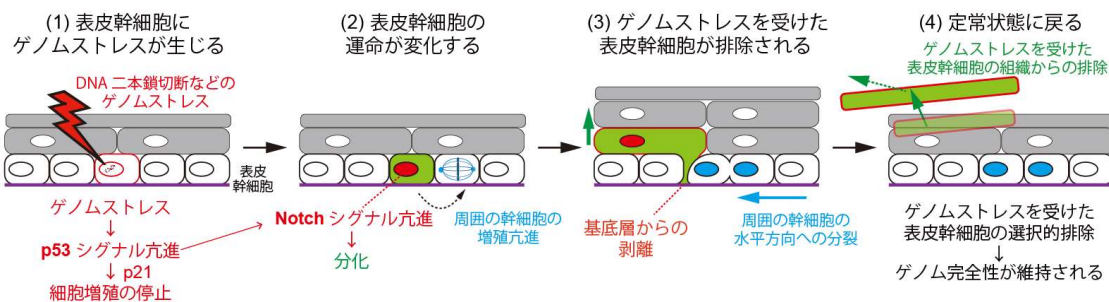


図 3 ゲノムストレスを受けた表皮幹細胞が表皮組織から排除されるプロセス

【研究成果の意義】

過去の研究では、ゲノムストレスを受けた細胞を特異的に可視化し追跡することができなかつたため、それらの細胞は①アポトーシスなどによる細胞死とその貪食により処理されるか、②不可逆的に増殖を停止して(細胞老化(senescence))組織に残るか、③DNA 損傷修復を受ける際に変異を獲得してがんの発生源になると考えられてきました。本研究では、新たに開発した、DNA 損傷を受けた表皮幹細胞の追跡システムを用いた解析の結果、これらの細胞は細胞周期を停止し最終分化へとコミットし(老化分化と命名)組織から排除されることを明らかにしました。このことから、上皮が自律的に幹細胞を選択し、そのゲノム品質を管理する機構を備えており、上皮自身が早期の老化や癌化を防いでいることが明らかになりました。

本研究において細胞毒性の強い DNA 二本鎖切断(DSB)を受けた幹細胞は p53-Notch-p21 シグナルを介して老化分化することが判明しましたが、加齢した皮膚では p53 や Notch の変異クローンが定着しやすいことから、上記機構の回避により癌化リスクを亢進させていると考えられます。今回発見した選択機構が哺乳類の表皮に限らず種や系譜を超えて広く多細胞生命のゲノム品質管理を担っているのか、普遍性の検証が待たれます。また、加齢関連疾患の予防や治療への応用が期待されます。

【用語解説】

※¹ゲノム(DNA 全体の遺伝情報)がストレスを受けると、遺伝情報が変化したり失われたりする。その結果、がん化や老化などの、恒常性の破綻に繋がることが知られている。

※²DNA は二重らせん構造を取っていますが、その両方の鎖が切断されることを DNA 二本鎖切断と呼ぶ。DNA 二本鎖切断はゲノムストレスの中でも、最も重大な影響を及ぼすものの一つとして知られている。

※³細胞増殖が非可逆的に停止した状態を細胞老化(senescence: セネッセンス)と呼ぶ。がん(細胞の異常増殖)に対する防御機構として働くほか、老化細胞が出す分泌因子等により組織の老化の一因になると考えられている。

※⁴遺伝子組換えによって特定の細胞に標識を行い、該当細胞および、その細胞から生み出される細胞の運命を追跡することが可能になる。今回の研究で用いた iDSB マウスでは、DNA 二本鎖切断が生じた細胞、およびその細胞から生み出された細胞特異的に、特定の配列のペプチド(HA タグ)および蛍光タンパク質(GFP)が発現するよう標識されている。

【論文情報】

掲載誌: Developmental Cell

論文タイトル: Dynamic stem cell selection safeguards the genomic integrity of the epidermis

著者: Tomoki Kato, Nan Liu, Hironobu Morinaga, Kyosuke Asakawa, Taichi Muraguchi, Yuko Muroyama, Mariko Shimokawa, Hiroyuki Matsumura, Yuriko Nishimori, Li Jing Tan, Motoshi Hayano, David A. Sinclair, Yasuaki Mohri, and Emi K. Nishimura.

DOI: 10.1016/j.devcel.2021.11.018

【研究者プロフィール】

加藤 智起(カトウ トモキ) Tomoki Kato

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 幹細胞医学分野 大学院生

・研究領域 幹細胞生物学、皮膚科学など



西村 栄美(ニシムラ エミ) Emi K. Nishimura

東京大学医科学研究所 老化再生生物学分野 教授

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 幹細胞医学分野 教授

・研究領域 幹細胞生物学、老化・再生生物学、皮膚科学、実験病理学など

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京大学医科学研究所 老化再生生物学分野

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 幹細胞医学分野

西村 栄美(ニシムラ エミ)

https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/lab/cancerbiology/page_00158.html

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

東京大学医科学研究所 国際学術連携室(広報)

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

TEL:090-9832-9760

E-mail:koho@ims.u-tokyo.ac.jp