

□文献紹介□

ミトコンドリア機能異常は年齢依存性に多様な作用を表皮および表皮幹細胞にもたらす

組織の恒常性は年齢とともに衰えるが、これは一部には組織幹細胞の再生・分化能力が衰えるためである。皮膚において、紫外線によるミトコンドリアのDNA障害は光老化の一因であると報告されているが、表皮再生におけるミトコンドリアの機能はほとんどわかっていなかった。Velardeらは、表皮の再生におけるミトコンドリアの機能を解析するために、表皮特異的にミトコンドリア活性酸素分解酵素：superoxide dismutase 2(Sod2)を欠損させたコンディショナルノックアウトマウスを作成した。このマウスでは表皮細胞におけるミトコンドリアは活性酸素が除去されず、その機能障害を生じる。表皮特異的 Sod2 欠損マウス(以下、K14S マウス)の老年マウスでは表皮が菲薄し創傷治癒は遅延したが、驚くことに若年マウスでは創傷治癒は促進された。若年の K14S マウスの創傷治癒過程では創縁における顆粒層が肥厚し、ロリクリンなどの細胞分化関連遺伝子の発現量が増加し、サイクリン A2 などの細胞増殖関連遺伝子の発現量に変化は認めなかった。よって、若年マウスにおいて、ミトコンドリア機能異常は細胞分化を促進し、創傷治癒を促進すると考えられた。一方で老年の K14S マウスの創傷治癒過程においては、CDC20 などの表皮幹細胞関連遺伝子の発現量が低下しており、K14S マウスで

は老年期において表皮幹細胞が枯渇していると考えられた。実際に老年の K14S マウスにおいて、細胞老化マーカーである senescence-associated β -galactosidase (SA- β gal) および p16^{INK4a} の発現量は増加していた。さらに若年の K14S マウスに強力な発がんプロモーターである 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) を外用し細胞増殖を強制的に促したところ、表皮は菲薄化し老年 K14S マウスの表皮とはほぼ同様の表現系を呈した。このことは、ミトコンドリアの機能異常が表皮幹細胞の枯渇を促進することを支持するデータである。表皮特異的な Sod2 欠損は、若年マウスにおいては細胞増殖の抑制と細胞分化の促進をもたらし、創傷治癒を促進させる。一方で老年マウスでは、表皮幹細胞の枯渇を介して、創傷治癒遅延をきたすことが示された。

Velarde MC, et al: Pleiotropic age-dependent effects of mitochondrial dysfunction on epidermal stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112: 10407, 2015

(慶應義塾大学 堀川 弘登)