

## □文献紹介□

### 幹細胞競合が皮膚の恒常性と老化を統制する

皮膚幹細胞が老化に伴いどのような動態を取り、組織に対してどう作用するかについては現在までほとんど知られていない。基底膜の接着装置のヘミデスモゾームを構成する XVII 型コラーゲン (COL17A1) は、老化に伴い発現量が低下して行く。そこで著者らは表皮基底層の幹細胞が発現する COL17A1 に着目し、皮膚の恒常性と老化のメカニズムの解明を試みた。

著者らは、まずマウスの培養角化細胞や皮膚組織を解析し、老化した細胞でみられるようなゲノムへのストレスの蓄積が、COL17A1 の蛋白分解を引き起こすことを発見した。老化したマウスの皮膚では、COL17A1 の発現量が高い幹細胞のクローンが組織において大きな割合を占め、逆に COL17A1 を欠損させた表皮角化細胞のクローンは基底層に止まらずに分化し、やがて表皮から消失して行った。同様に 3D 培養角化シートの培養系でも、COL17A1 の発現量を低下させた細胞は野生型の細胞に囲まれると基底層から消失することを確認した。さらに、表皮幹細胞は若年マウスではその多くが 2 つの自己複製能を有した娘細胞となる対称分裂をしていたが、老化に伴い COL17A1 の発現が低下することで、片方が自己複製能を失い分

化していく娘細胞となる非対称分裂の割合が増加することを発見した。以上より、幹細胞競合の結果 COL17A1 の発現量がより高いものが選択的に基底層に留まることで、対称分裂する幹細胞が維持され皮膚の恒常性を保つことができるというメカニズムが明らかとなった。また老化に伴う COL17A1 の発現量低下は、色素細胞や線維芽細胞の減少と関連し、この現象が老化した皮膚の色素沈着異常や脆弱性の原因になると考えられた。最後に、筆者らは COL17A1 の発現を誘導する物質の外用治療が老化でみられる創傷治癒の遅延が改善されることを確認した。今回の研究結果は、老化を制御する治療介入の新たな可能性を示した。

Liu N, et al: Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and aging. *Nature* **568**:344-350, 2019

(慶應義塾大学 田原 海)