

2017年09月15日

妊娠期に腹部の皮膚が広がる仕組みの一端をマウスで解明

一條遼 元生命科学研究科博士課程学生（現ウイルス・再生医科学研究所研究員）と豊島文子 教授らの研究グループは、妊娠したマウスを用いて腹側皮膚を構成する細胞の動きを観察しました。その結果、妊娠が進むとともに、皮膚の最外層にあたる表皮の奥に、表皮幹細胞を起源とする高い増殖能を持つ細胞集団が出現することを発見しました。

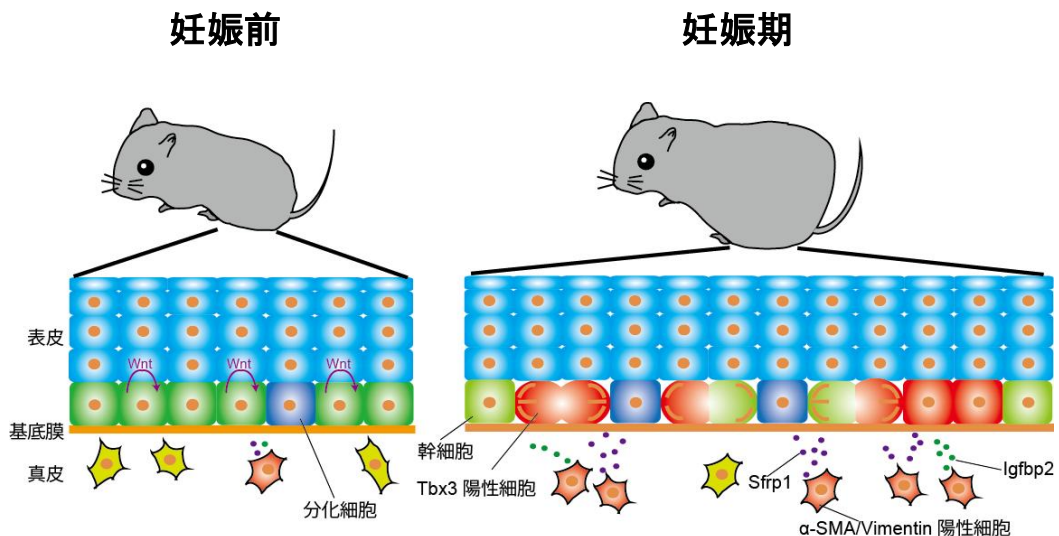
本研究成果は、2017年9月11日午後6時に英国の科学誌「Nature Communications」に掲載されました。

概要

皮膚は、体形の変化に応じて柔軟に拡張・収縮する機能を持ちます。特に妊娠期には、胎児の成長に伴って、母体腹側の皮膚が急速に拡張していきます。しかし、その背景となる細胞動態や仕組みは不明でした。

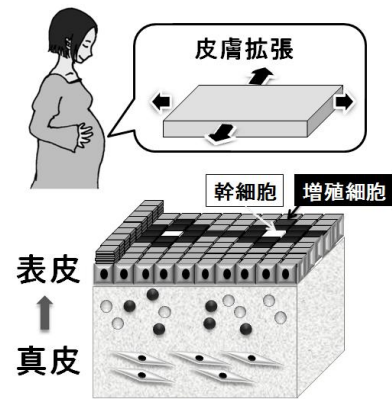
研究グループは、妊娠したマウスを用いて腹側皮膚を構成する細胞の動きを観察しました。その結果、妊娠が進むとともに、皮膚の最外層にあたる表皮の奥に、表皮幹細胞を起源とする高い増殖能もつ細胞集団が出現することを発見しました。この細胞集団の出現には転写因子 Tbx3 が必要であり、Tbx3 を腹側皮膚で働かないようにしたマウスでは妊娠しても皮膚が拡張しにくくなることが分かりました。また、これらの表皮細胞の動きは、真皮に存在する細胞が分泌するタンパク質によって引き起こされることも分かりました。この増殖性の細胞集団は、皮膚の創傷時にも出現して傷の治りを促す働きがあります。真皮からの分泌タンパク質をマウスの皮膚内に注射してみたところ、傷の治りが早くなることも分かりました。

今回発見した増殖性の高い表皮細胞集団や表皮と真皮の相互作用に着目することで、皮膚の拡張を促す、新たな再生医療の技術を開発できる可能性があります。



1. 背景

皮膚は、外部からの刺激によってダメージを受けやすいため、常に新陳代謝を繰り返すことで恒常性を維持しています。新陳代謝のために新しい細胞を供給しているのが、表皮の深い部分に存在する表皮幹細胞です。近年、皮膚の新陳代謝や創傷治癒における表皮幹細胞の役割が明らかになりつつあります。一方、皮膚はライフステージごとの体形変化に応じて表面積を柔軟に変化させますが、生理的な体形変化に対して表皮幹細胞がどのように応答しているのかについては全く不明でした。



2. 研究手法・成果

今回の研究では、マウスを用いて、急速に拡張する妊娠期の腹部の皮膚に着目し、その拡張メカニズムを解析しました。まず、妊娠期には腹部表皮の奥に高い増殖能を持つ細胞集団が出現することを見出しました。マイクロアレイ解析とノックアウトマウスの形質解析により、転写因子である Tbx3 が、妊娠期腹部表皮の基底細胞の増殖と皮膚拡張に必須であることを明らかにしました。Tbx3 陽性細胞は、表皮幹細胞が表皮と真皮の間にある基底膜に対して水平に非対称分裂あるいは対称分裂分化することにより作られ、Tbx3 陽性細胞がさらに水平分裂を繰り返すことにより、妊娠期の急速な表皮拡張を可能にしていることが分かりました。さらに、妊娠期には真皮に存在する α -SMA/Vimentin 陽性細胞が Sfrp1、Igfbp2 というタンパク質を分泌し、表皮幹細胞から Tbx3 陽性細胞の産生を促進することを明らかにしました。更に、Tbx3 陽性細胞は創傷時にも出現し治癒を促進すること、Sfrp1 や Igfbp2 を注射することで治癒が促進されることが分かりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、表皮幹細胞から産生される、増殖性の高い新規の細胞集団の存在が明らかとなりました。この細胞集団は、妊娠期の皮膚拡張や創傷治癒に必須であったことから、皮膚の拡張時に重要な役割を果たすと考えられます。増殖性の細胞集団の産生は、真皮の分泌因子によって誘導できたことから、再生医療への応用展開につながると期待しています。

<論文タイトルと著者>

タイトル : Tbx3-dependent amplifying stem cell progeny drives interfollicular epidermal expansion during pregnancy and regeneration

著者 : Ichijo, R., Kobayashi, H., Yoneda, S., Iizuka, Y., Kubo, H., Matsumura, S., Kitano, S., Miyachi, H., Honda, T., and Toyoshima, F.

掲載誌 : *Nature Communications* 8: 508, 2017 DOI: 10.1038/s41467-017-00433-7