

平成 29 年 12 月 19 日

真皮幹細胞の維持に重要なタイプ 5 コラーゲンの発見！ ～皮膚における幹細胞の存在場所と再生メカニズムの解明～

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）の『名古屋大学 メナード協同研究講座（特任講師：長谷部 祐一（はせべ ゆういち）、特任准教授：長谷川 靖司（はせがわ せいじ））』は、2013 年に日本メナード化粧品株式会社（社長：野々川 純一）と名古屋大学が産学連携によるものづくりを推進するために開設されました。本講座及び日本メナード化粧品株式会社は、これまでに藤田保健衛生大学医学部応用細胞再生医学講座（教授：赤松 浩彦）及び皮膚科学講座（教授：杉浦 一充）と共同で、皮膚^{※1}における幹細胞^{※2}の研究を進め、医療・健康・美容への応用について検討してきました。今回、本研究グループは、これまで不明な点が多かった皮膚の真皮組織における幹細胞の存在場所と、その維持・再生メカニズムを明らかにしました。

これまでも皮膚の幹細胞の研究は表皮組織を中心に精力的に進められ、すでに培養表皮などは再生医療への応用が進んでいます。しかしながら、真皮組織の幹細胞については、未だその存在や維持・再生メカニズムに関して不明な点が多く残されていました。将来的に、皮膚全体の再生を可能にし、創傷治療や創薬、また、皮膚の美容と健康の技術革新を目指すためには、表皮組織だけではなく真皮や皮下脂肪、毛包組織なども含めて皮膚全体の総合的な再生メカニズムの解明を目指す必要があります。

そこで、本研究グループは、まず、真皮組織の上層部（乳頭層）と下層部（網状層）の病理学的な構造の違いから、それぞれのエリアに存在する細胞や膠原線維^{※3}の詳細な解析を行いました。その結果、真皮乳頭層において幹細胞（CD271 陽性細胞^{※4}）が多く存在していること、また、そのエリアではタイプ 5 コラーゲン^{※5}が強く発現していることを突き止めました。さらに、タイプ 5 コラーゲンと真皮幹細胞との関係について調べた結果、タイプ 5 コラーゲンが幹細胞の未分化維持に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。この結果から、真皮組織では真皮乳頭層に幹細胞が存在し、そこを起点として組織の再生が行われていると考えられました。そして、真皮幹細胞を維持するためには、タイプ 5 コラーゲンが重要な役割を果たしていることがわかりました。今後は、さらに研究を進めることで、産学連携を活かした再生医療、健康、美容の技術革新に繋げて参ります。なお、この研究成果は「Journal of Dermatological Science」に掲載されました（2017 年 10 月 18 日付けの電子版）。

皮膚における幹細胞の存在場所と再生メカニズムの解明 ～真皮幹細胞の存在場所とその維持に重要なタイプ5コラーゲンの発見～

ポイント

- これまで不明な点が多かった皮膚(真皮組織)における幹細胞の存在場所を特定した。
- 真皮組織の乳頭層に真皮幹細胞が存在し、再生の起点となっていると考えられた。
- タイプ5コラーゲンが真皮幹細胞の未分化維持に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。
- 真皮組織の再生メカニズムが明らかになれば、皮膚の創傷治療や健康・美容のさらなる進歩に繋がると期待された。

1. 背景

生体における幹細胞の中で、皮膚は古くから研究が進められ、すでに表皮においては、人工表皮の培養技術も確立されており、重症熱傷などに対する再生医療への実用化も進んでいます。しかしながら、表皮より深い真皮や皮下脂肪、また、毛包組織などにおいては幹細胞の存在は報告されているものの、それぞれの再生メカニズムについては未だ不明な点が多く残されています。将来的に皮膚全体の再生を考えた場合、表皮以外の真皮や皮下脂肪及び毛包組織などにおける幹細胞の研究を進めることは重要な課題であり、これらの課題を一つひとつ解明していくことは、創傷治療や創薬、さらに、皮膚の健康と美容の技術革新につながると期待されます。

本研究グループは、これまでに皮膚の幹細胞に関する研究を進め、その過程において幹細胞の分離培養技術や三次元培養皮膚の作製技術などを培い、さらに、加齢による変化や創傷治癒過程における幹細胞の役割について明らかにしてきました。今回は、皮膚の幹細胞の中でも特に不明な点が多い、真皮の幹細胞をターゲットに研究を進め、真皮の維持・再生メカニズムについて検討しました。

2. 研究成果

真皮は、上層部の乳頭層と下層部の網状層から構成されており、真皮の乳頭層は膠原線維が細く密度が低い、しなやかな組織です。一方で、下層の網状層は膠原線維が太く、密度の高い強固な組織となっています。研究グループは、これら真皮の乳頭層と網状層の病理学的な違いに着目し、まず、それぞれのエリアに存在する細胞や膠原線維の特徴について詳細な解析を行いました。その結果、真皮の乳頭層に幹細胞(CD271陽性細胞)が多く存在していることが明らかになりました(図緑の部分)。さらに、真皮幹細胞が存在する周囲にタイプ5コラーゲンが高発現していることを確認しました(図赤の部分)。この結果から、真皮の乳頭層に幹細胞が存在する特別な領域(タイプ5コラーゲンの発現が高い領域)が存在していることがわかりました。

さらに、真皮幹細胞とタイプ5コラーゲンとの関係について明らかにするための研究を進めました。タイプ5コラーゲンは、これまでに血管新生や創傷治癒などに関わる機能的なコラーゲンとして知られていましたが、幹細胞との関係については研究されていませんでした。そこで、タイプ5コラーゲンの有無の条件にて真皮幹細胞を培養したところ、タイプ5コラーゲンが無いと幹細胞性が維持されず、数が減少していくことが明らかになりました。つまり、タイプ5コラーゲンは真皮幹細胞の未分化維持に重要な役割を果たしていることがわかりました。

皮膚は紫外線や創傷など外界からの様々なストレスにさらされており、他の臓器に比べ高い組織

再生能が必要です。この中で、真皮の再生に必須の真皮幹細胞は乳頭層に存在し、そこを起点として日常的な組織の再生を担っていることが伺えました。また、その維持にはタイプ5コラーゲンが重要な役割を果たしていることが明らかになりました。

3. 今後の展開

今回の研究から、真皮幹細胞は乳頭層に存在し、そのエリアではタイプ5コラーゲンが高発現していることが明らかになりました。つまり、真皮幹細胞は乳頭層に特殊な微小環境（ニッチ）を構築することで自身を維持しつつ、そこを起点として組織の再生を行っていると考えられました。今後は、この特殊な領域をターゲットとして、それを上手く制御する技術を開発することで、組織の再生を活性化し、表皮だけではなく皮膚全体の再生医療や健康・美容の維持、改善を目指した技術革新を目指します。

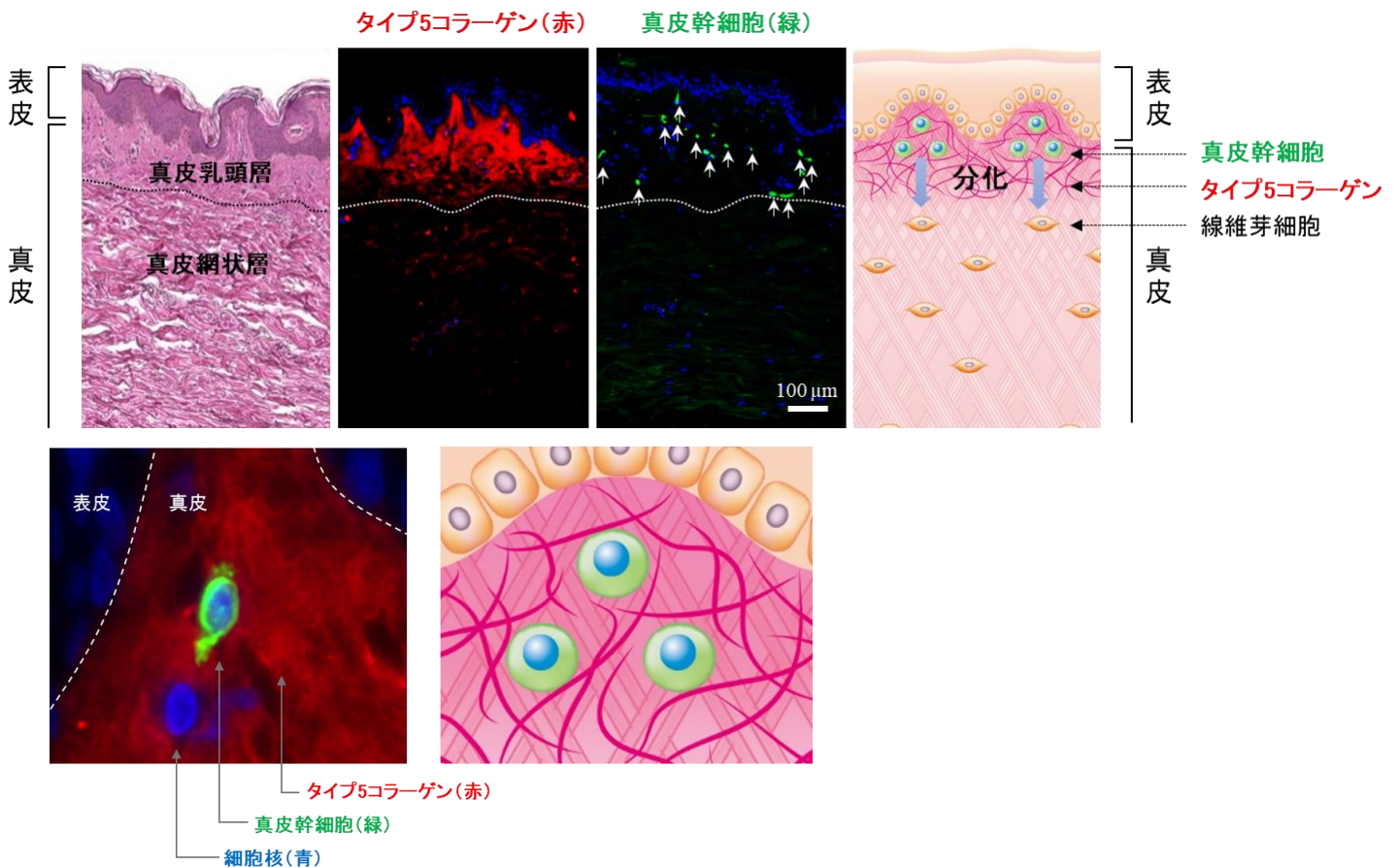


図 真皮幹細胞の存在場所

ヒト皮膚組織画像(HE 染色)と免疫染色画像：赤色は「タイプ5コラーゲン」、緑色は「真皮幹細胞 (CD271)」、白矢印の先は「真皮幹細胞」、点線は「真皮乳頭層と真皮網状層の境界」をそれぞれ示しています。この図から、真皮乳頭層に真皮幹細胞が多く存在していることがわかります。下図は「タイプ5コラーゲン」、「真皮幹細胞 (CD271)」を染色した拡大画像を示しています。この図から、幹細胞周囲にタイプ5コラーゲンが取り囲んでいることがわかりました。

4. 用語説明

1. **皮膚**：ヒトの身体全体を覆う皮膚は、成人で面積が約 1.6m²にもなる最大の臓器です。皮膚組織は表皮、真皮、皮下脂肪組織の 3 層から形成されており、身体保護・体温調節・排泄・感知など生命を維持するために重要な役割を果たしています。皮膚には、その他にも毛髪、爪、汗腺、皮脂腺、乳腺などの付属器があります。

2. **皮膚の幹細胞**：幹細胞は臓器や組織を作る元となる細胞で、組織の維持や再生に重要な細胞と考えられています。皮膚では現在、表皮幹細胞、真皮幹細胞、脂肪幹細胞、色素幹細胞、毛包幹細胞、皮脂腺幹細胞などが知られています。

3. **膠原線維**：結合組織の細胞間に見られる線維でコラーゲンなどから形成されています。真皮、腱、靭帯などに多く含まれており、柔軟で非常に強度を持った線維です。

4. **CD271 陽性細胞**：本研究グループでは、これまで表皮幹細胞、真皮幹細胞、脂肪幹細胞の細胞表面上に CD271 と呼ばれるタンパク質が特異的に発現していることを報告しています (Akamatsu et al. 2016)。真皮に存在する CD271 陽性細胞は、幹細胞の持つ能力である自己複製能と多分化能を備えていることを確認しています (Hasebe et al. 2011)。

5. **タイプ 5 コラーゲン**：タイプ 5 コラーゲンは線維性のコラーゲンでコラーゲン $\alpha 1$ (V 型) 鎖、 $\alpha 2$ (V 型) 鎖、 $\alpha 3$ (V 型) 鎖が様々な割合で混合した三量体構造をしています。タイプ 5 コラーゲンは、これまでに血管新生や創傷治癒に関わる機能的なコラーゲンとして知られています。また、タイプ 5 コラーゲンの異常により結合組織の脆弱性を症状とするエーラス・ダンロス症候群を発症すると考えられています。

5. 発表雑誌

Yuichi Hasebe^{a, b}, Seiji Hasegawa^{a, b}, Yasushi Date^{a, b}, Satoru Nakata^a, Akiko Yagami^c, Yohei Iwata^d, Kazumitsu Sugiura^d and Hirohiko Akamatsu^e

a Research Laboratories; Nippon Menard Cosmetic Co., Ltd., Nagoya, Aichi, Japan

b Nagoya University-MENARD Collaborative Research Chair, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

c Department of Allergology, Fujita Health University Second Educational Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

d Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan

e Department of Applied Cell and Regenerative Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Aichi, Japan

" Localization of collagen type 5 in the papillary dermis and its role in maintaining stem cell functions "

Journal of Dermatological Science (2017 年 10 月 18 日付けの電子版に掲載)

DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.10.005

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Journal_of_D_20171219en.pdf