

皮膚加齢における基底膜蛋白の生理学的意義の解明

北海道大学病院皮膚科

夏賀 健

In skin, epidermal basement membrane zone (BMZ) is served as niche for epidermal stem cells and involves in regulating cell homeostasis. Type XVII collagen (COL17) is a hemidesmosomal protein located at the epidermal BMZ. COL17 deficiency in mice and human exhibits early aged phenotype as gray hair and hair loss. In that context, COL17 has been known to engage in maintaining melanocyte stem cells and hair follicle stem cells. However, the role of COL17 in regulating stem cells in interfollicular epidermis has not been elucidated. Here we show that COL17 distribution in epidermal basal cells is altered with aging and this change also induces epidermal proliferation. Notably, overexpression of human COL17 in aged mice epidermis restores COL17 distribution and epidermal quiescence. These findings demonstrate that COL17 is crucial for maintaining epidermal homeostasis. Our study implicates that faulty epidermal BMZ is involved in uncontrolled cell proliferation, phenocopying aged skin and oncogenesis.

1. 緒言

皮膚は全身を覆う人体最大の臓器であり、外表面に位置していることから老化の表現型を容易に捉えることができる。皮膚の上皮である表皮は、表皮幹細胞の自己複製と分化によって維持されている。表皮幹細胞は、表皮基底膜をニッチにしており¹⁾、加齢においても表皮基底膜の変化が生じると考えられている²⁾。本研究の目的は、加齢に伴う表皮基底膜の変化を詳細に解析し、それに伴って生じる幹細胞の異常を解明することである。

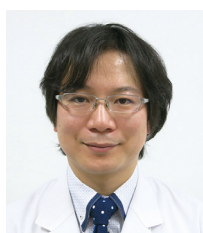
2. 方法

6週齢(若年群)と18~24ヶ月齢(加齢群)野生型(C57BL/6)マウスを安楽死させ、掌蹠皮膚(毛包間表皮)をサンプリングし、凍結切片あるいはパラフィン固定切片を用いて組織学的解析を行った。また、RNA抽出からRT-PCR、定量PCRを行った。同様に、ヒト17型コラーゲン(COL17)を表皮特異的(K14プロモーター)に強制発現させるK14-hCOL17マウス³⁾皮膚についても、組織学的解析を行った。同マウスは、Kim Yancey教授から供与された。BrdU標識のため、8.33 µg/gのBrdU (BD Pharmingen)を安楽死の4時間前にマウスへ腹腔投与した。

3. 結果

3.1. 加齢に伴って毛包間表皮は過増殖する

若年群と加齢群の毛包間表皮を比較したところ、表皮



Identification of physiological roles of epidermal basement membrane zone proteins on skin aging

Ken Natsuga

Department of Dermatology, Hokkaido University Hospital

層数は加齢群で増加しており、増殖マーカーであるPH3、BrdU、PCNAいずれでも加齢群で陽性細胞数が増加していた(図1)。

3.2. 加齢に伴って毛包間表皮のCOL17の分布は変化する

若年群と加齢群の毛包間表皮における遺伝子発現を比較したところ、分化マーカーであるPpl、Evplはやや加齢で低下する傾向を認めた(図2上)。また、幹細胞マーカーであるItga6やItgb1は加齢で有意に低下していたが、同様な幹細胞マーカーであるCol17a1は遺伝子発現に変化はなかった(図2上)。一方、COL17の分布は、若年群で表皮基底細胞を取り囲むように分布するのに対し、加齢群では表皮真皮境界部に局在するようになった(図2下)。

3.3. COL17の強制発現によって、加齢に伴う毛包間表皮の過増殖は消失する

COL17の加齢における役割を明らかにするため、加齢したK14-hCOL17マウス毛包間表皮を解析したところ、対照群と比較してK14-hCOL17マウスでは表皮層数が減少し、各種の増殖マーカーの陽性細胞数も減少していた(図3)。

4. 考察

本研究により、加齢によって毛包間表皮は過増殖に至ること、COL17に代表される表皮基底膜領域蛋白の分布が変化するること、COL17を表皮で強制発現させることによって加齢による過増殖の表現型が解除されることを明らかにした(図4)。毛包幹細胞では、タンパク分解酵素ELANEの活性が上昇することによって、COL17が加齢に伴って減少するとされるが⁵⁾、毛包間表皮でのELANEの発現は確認できなかったため(data not shown)、毛包と毛包間表皮におけるCOL17の制御は異なるものと考えられた。本研究

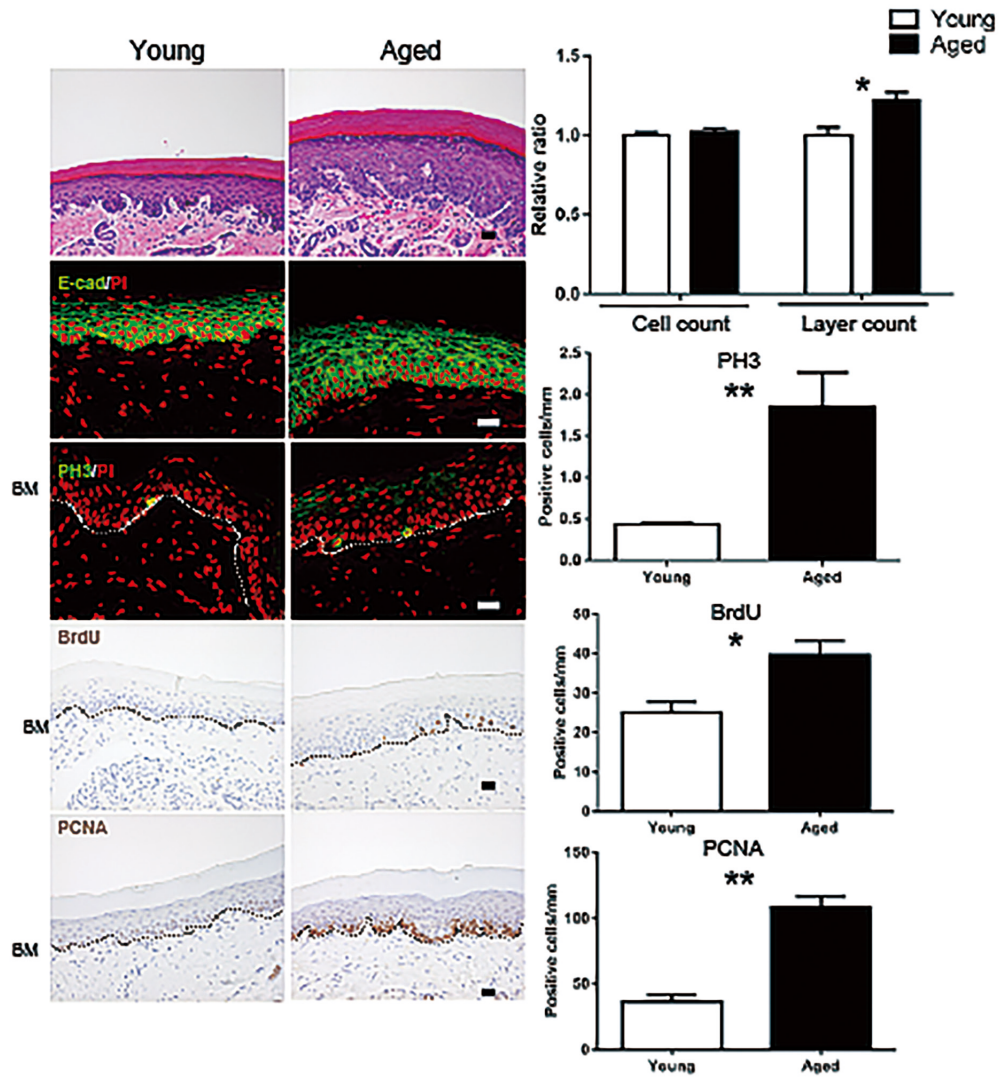


図1 加齢による毛包間表皮の増殖能の変化(文献4から改変)
BM: basement membrane, E-cad: Eカドヘリン, PI: 核染色

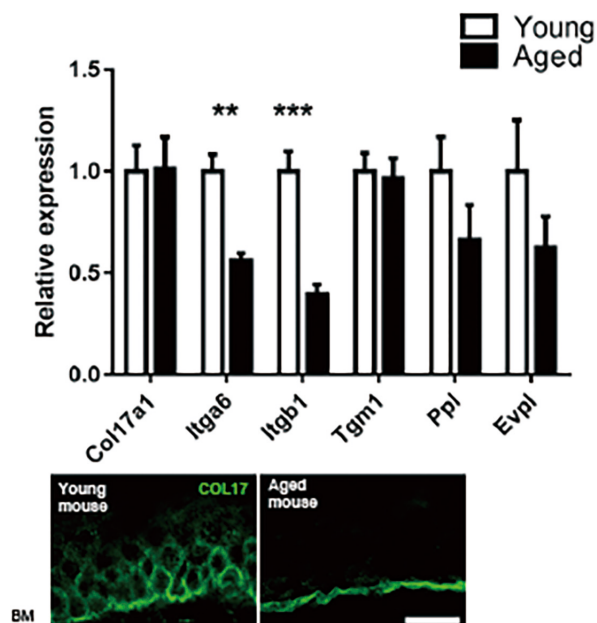


図2 加齢毛包間表皮における遺伝子発現解析とCOL17の分布(文献4から改変)

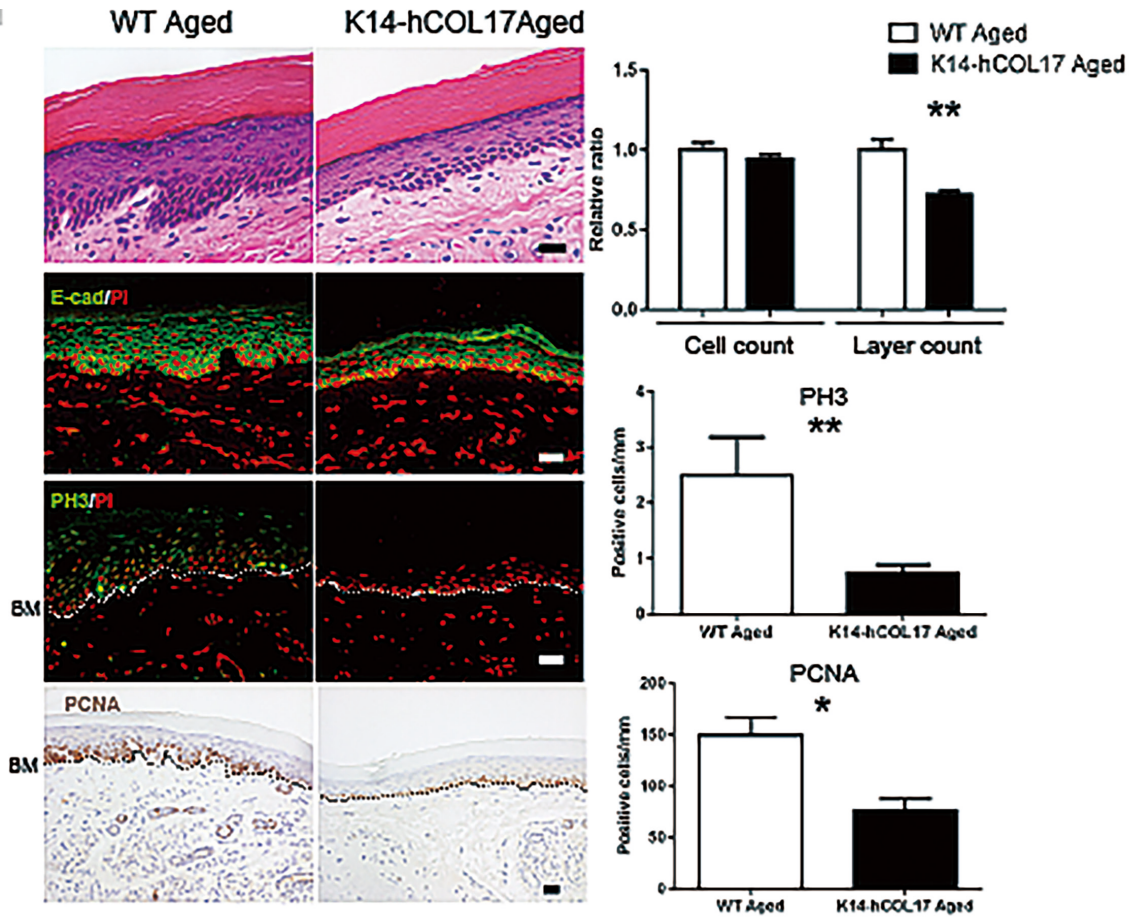


図3 加齢したK14-COL17 マウス毛包間表皮の解析(文献4から改変)

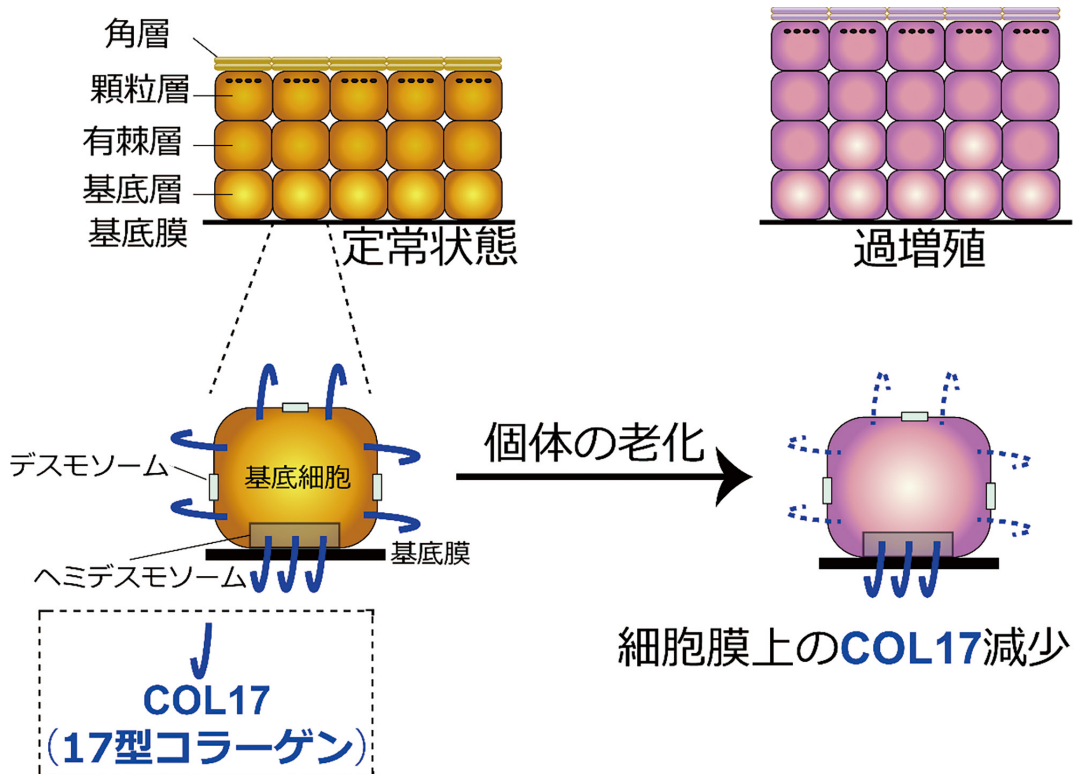


図4 毛包間表皮の加齢の模式図(文献4から改変)

と、毛包におけるCOL17の抗加齢効果を報告した先行研究⁵⁾によって、COL17が皮膚の老化を抑える重要な分子であることが解明された。今後は、COL17の発現を調整する抗加齢医学の進歩が望まれる。なお、本報告書に記載した実験結果を含む内容で、2017年に論文発表した⁴⁾。

謝 辞

本研究をサポートして下さった公益財団法人コスメトロジー研究振興財団の関係者の皆様に深謝いたします。

(引用文献)

- 1) Watt FM, Fujiwara H: Cell-extracellular matrix interactions in normal and diseased skin. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3: a005124, 2011
- 2) Amano S: Possible involvement of basement membrane damage in skin photoaging. *J Investig Dermatol Symp Proc* 14: 2-7, 2009
- 3) Nishie W, Sawamura D, Goto M, Ito K, Shibaki A, McMillan JR, Sakai K, Nakamura H, Olasz E, Yancey KB, Akiyama M, Shimizu H: Humanization of autoantigen. *Nat Med* 13: 378-383, 2007
- 4) Watanabe M, Natsuga K, Nishie W, Kobayashi Y, Donati G, Suzuki S, Fujimura Y, Ujiie H, Shinkuma S, Nakamura H, Murakami M, Ozaki M, Nagayama M, Watt FM, Shimizu H: Type XVII collagen coordinates proliferation in the interfollicular epidermis. *Elife* 6: e26635, 2017
- 5) Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hoeijmakers J, Nishimura EK: Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science* 351: aad4395, 2016