



## どうして足の裏の皮は厚いのか？

### 生きたマウスで皮膚の深部の 3 次元ライブ観察に成功

#### 研究成果のポイント

- ・生きたマウスにおいて皮膚深部を高い分解能で 3 次元的にライブ観察する方法を樹立。
- ・表皮を維持する細胞が分裂の様子を観察・解析することに成功し、「ななめ方向」の細胞分裂を実証し、厚い皮膚ほどその頻度が高いことを初めて明らかにした。
- ・「ありのまま」の状態、皮膚の深部構造や厚さを維持する様子を観察できることから、アレルギー反応など、生体防御機能、皮膚疾患の解明や薬の開発に役立つ可能性が高い。

#### 研究成果の概要

表皮の厚さは、足の裏では厚く耳では薄いなど、身体の部位によって異なることが知られています。しかし、厚い表皮と薄い表皮の厚さを維持するためのメカニズムは、あまりよくわかっていませんでした。今回、北海道大学電子科学研究所の根本知己教授らは、最先端のレーザー顕微鏡技術を活用し、生きたマウスにおいて、皮膚の深部構造を高精度 3 次元ライブ観察する方法を樹立しました。薄い表皮を持つ背中と耳、厚い表皮を持つ足の裏と尻尾において、表皮の細胞を供給する基底細胞の分裂方向に着目し、厚い表皮ほど「ななめ」方向の分裂が多いことを初めて示しました。この方法は、生体に傷害を与えることなく、長時間の観察をすることが可能です。更に、この方法は遺伝子に一部欠陥のあるマウスモデルや、薬を投与したマウスの皮膚を細胞レベルでモニターすることが可能になることから、病気のメカニズムや治療法の開発も期待されます。

#### 論文発表の概要

研究論文名：Three-dimensional analysis of cell division orientation in epidermal basal layer using intravital two-photon microscopy (生体 2 光子顕微鏡を用いた上皮基底層における細胞分裂方向の 3 次元解析)  
著者：一本嶋佐理<sup>1,2</sup>、日比輝正<sup>1</sup>、根本知己<sup>1,2</sup> (1 北海道大学電子科学研究所, 2 北海道大学大学院情報科学研究科)  
公表雑誌：PLOS ONE  
公表日：日本時間 (現地時間) 2016 年 9 月 23 日 (金) 午前 4 時 (米国東部時間 2016 年 9 月 22 日 (木) 午後 2 時)

## 研究成果の概要

### (背景)

皮膚の表皮は、生体防御の最前線の要の臓器です。特徴的な層構造を取っており、最も下層に存在する基底細胞だけが分裂することができます(図1)。分裂によって生まれた細胞は、徐々に表面へ向かっていき、やがて角化して垢となって剥がれ落ちていきます。このように表皮は、ターンオーバーすることによって維持されています。その一方で、表皮の厚さは、部位によって異なります。マウスの場合、耳と背中と同じくらい薄く、足の裏や尻尾はかなり厚くなっています。表皮の厚さが違う部位では、厚さを維持するためのメカニズムに違いがあるのかどうかは、知られていませんでした。加えて、皮膚を対象とした研究では、観察が容易なことから、耳で実験されることが多く、他の部位でほとんど行われていませんでした。

一方で、根本教授らは、ありのままの状態、生きたマウスの体内を高精度で観察する最先端の顕微鏡技術(*in vivo* イメージング)の研究に取り組んできました。特に、最先端のレーザー顕微鏡を用いた観察方法は、生体深部でもあっても細胞レベルの高解像度で、かつ、経時的にモニターできるという優れた特徴があります。

### (研究手法)

本研究では、2光子顕微鏡という最先端のレーザー顕微鏡を用いて、生きたマウスの皮膚の深部構造や細胞分裂を*in vivo* イメージングする手法を樹立し、身体の様々な部位で皮膚の構造を3次元解析することに成功しました(図2)。この方法は、生きたマウスの皮膚を傷つけることなく、厚い表皮でも深部まで観察することが可能です。

### (研究成果)

本研究で樹立した皮膚の*in vivo* イメージング法を用いると、各部位の皮膚の深部で、細胞分裂を高精細に観察することができました。さらに、背中と耳の薄い皮膚では、分裂のほとんどが基底膜に平行に分裂していたのに対し、足の裏と尻尾の厚い皮膚では、ななめ方向に分裂している細胞が実存することを証明しました(図3)。そこで分裂方向を3次元的に解析した結果、表皮の厚さと、基底膜に対してななめ方向に分裂する頻度とは、相関することが明らかになりました。このことは表皮の厚さを維持するために、ななめ分裂が重要な役割を担っているかもしれないという重要な意味を示す結果です。

### (今後への期待)

本研究によって、細胞分裂の方向が、表皮の恒常性維持を理解するために重要な鍵となることを示唆する結果が得られました。また、確立した観察方法は、生体に侵襲を与えることなく深部観察が可能だけでなく、細胞内部構造などを高い空間分解能で観察することができます。これらの特徴は、更なる表皮の幹細胞の理解、皮膚がんや他の皮膚病モデルマウスを使って、直接皮膚の細胞をモニターすることにより、将来的には生体防御機能の理解、疾患の解明や治療の開発に応用できる可能性があると考えられます。

## お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学電子科学研究所 教授 根本 知己(ねもと ともみ)

TEL：011-706-9362 FAX：011-706-9363 E-mail：tn@es.hokudai.ac.jp

ホームページ：<http://www.es.hokudai.ac.jp/labo/mcb/>

【参考図】

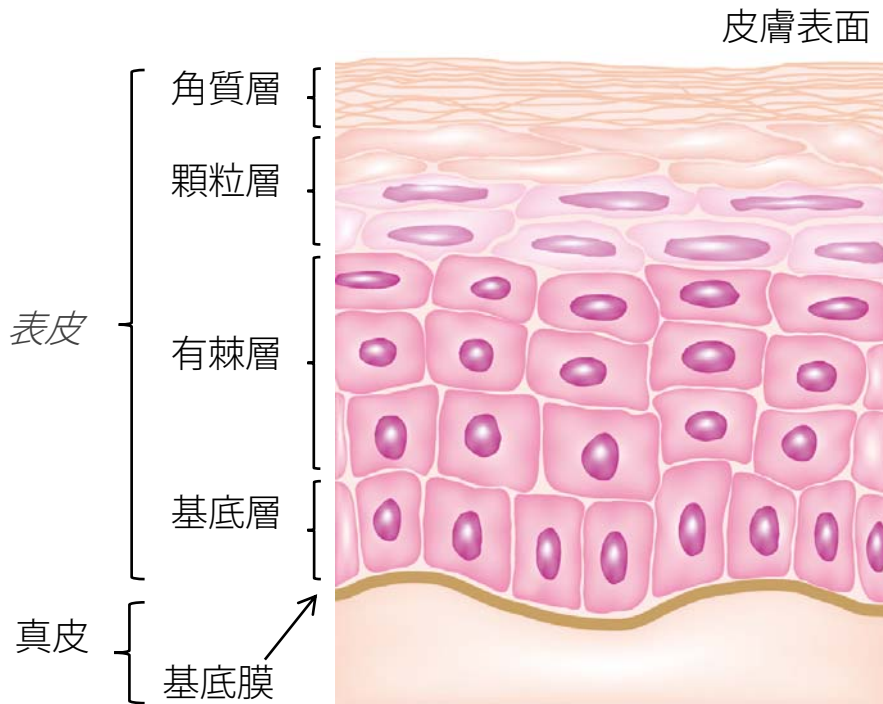


図 1 : 表皮の概略図

本研究で注目しているのは、基底層に存在する基底細胞である。表皮では基底細胞だけが分裂できるため、基底細胞は表皮の細胞の供給源である。

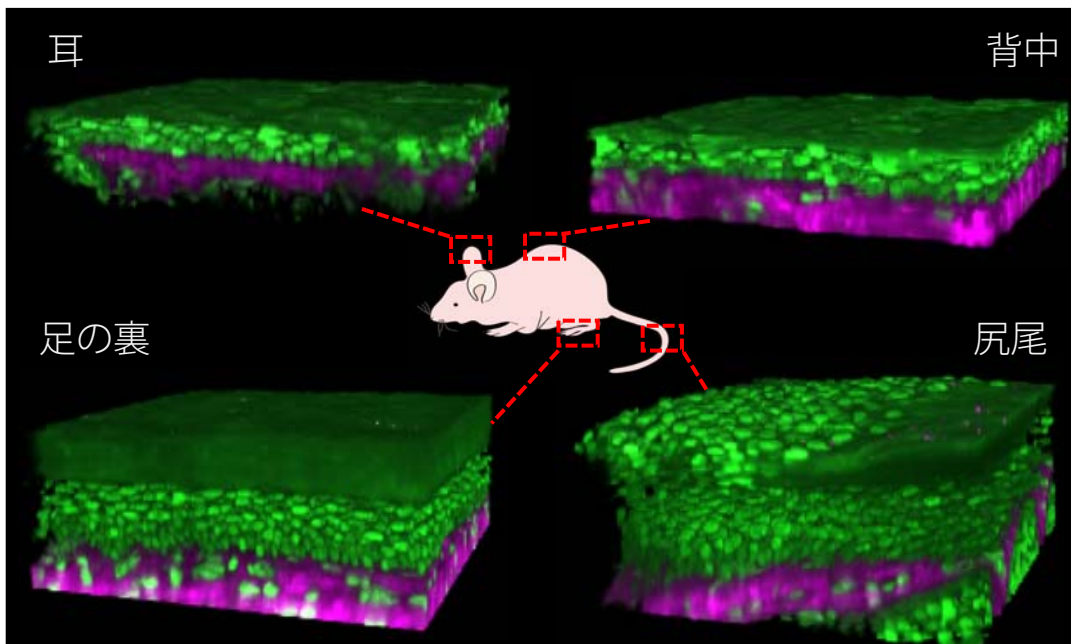
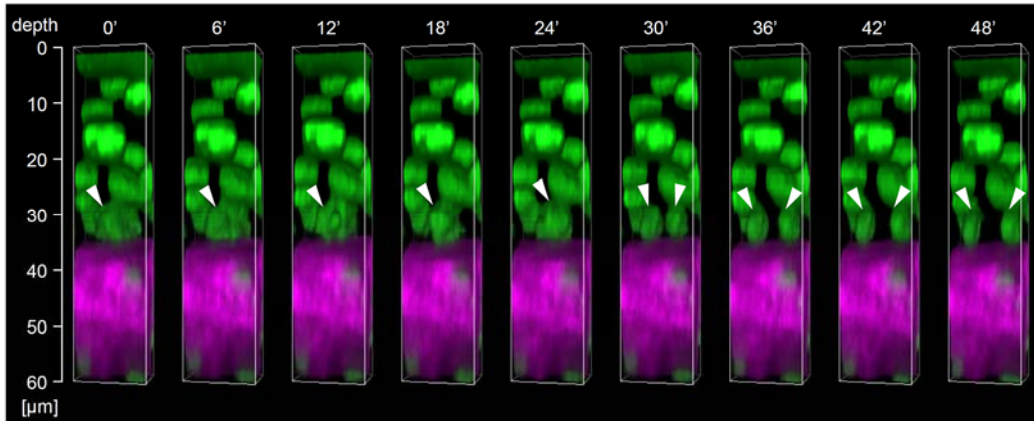


図 2 : 様々な部位の 3 次元皮膚画像

全身の細胞の核が光る R26H2BEGFP ヘアレスマウスの皮膚を観察した。耳と背中は表皮の厚さが薄く、足の裏と尻尾の表皮は厚いことがわかる。(紫：コラーゲン繊維 (SHG)， 緑：細胞の核 (H2B-EGFP))

## 平行分裂



## ななめ分裂

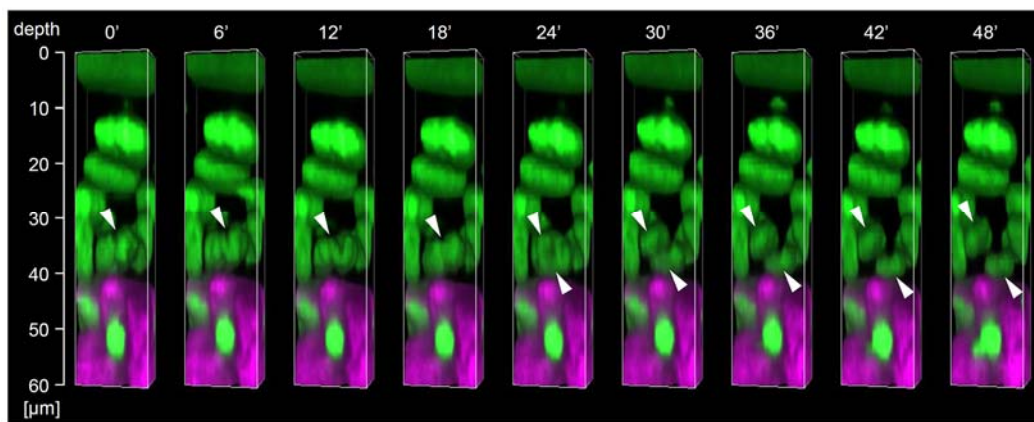


図3：「ななめ分裂」の存在の実証

生きたマウスの足の裏の *in vivo* イメージングで観察された「平行分裂」(上)と「ななめ分裂」(下)。上側が皮膚表面を示し、下側が真皮側を示す。各画像の上に示した数字は、時間(分)を表し、6分おきの画像を並べている。平行分裂では、分裂後2つの基底細胞が生まれるのに対し(矢頭)、「ななめ分裂」では片方は基底細胞で(下の方の白色の矢頭)、もう片方は基底層の上の層の細胞(上の方の白色の矢頭)となっている。