

皮膚の細胞は飢餓状態にあると自ら模様を作る

～皮膚の再生医療への貢献に期待～

ポイント

- ・皮膚の細胞は飢餓状態にあると自ら模様を作成。
- ・この模様が出現する飢餓状態では、より厚みのある皮膚を生成。
- ・飢餓状態での皮膚細胞の培養による、皮膚の再生医療の発展に期待。

概要

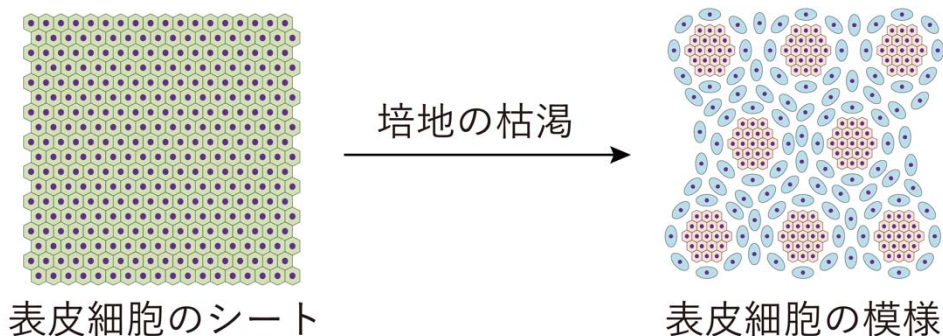
北海道大学大学院医学研究院の夏賀 健准教授、眞井洋輔客員研究員らの研究グループは、皮膚の細胞が飢餓状態にあると自ら一定の模様を形成することを発見しました。

皮膚は体の最も表面に位置し、体のバリアを担う臓器です。皮膚は外側から表皮、真皮、皮下脂肪の三つの層がありますが、特に最外層の表皮が分厚くなってバリアとして働きます。表皮が分厚くなるために、表皮の細胞が「増える（増殖する）細胞」、「バリアとしての機能を持つために準備する（分化する）細胞」という二つの役割を、それぞれが協調し合って持つ必要があると考えられています。

研究グループは、皮膚の表皮細胞が自ら一定の間隔で密に集まる「模様」を作ることで、表皮が厚くなることを発見しました。この模様は細胞が飢餓状態の時に出現し、模様を作るためには表皮細胞同士がくっつく力である細胞間接着が必須であることを見出しました。また、この模様に従って表皮細胞は増殖する役割と分化する役割を持つ細胞に分かれ、その役割を決めるための分子メカニズムも見つけました。

さて、この研究で見つけた模様は、実際に皮膚の再生医療に応用できるのでしょうか？今回の研究では、飢餓状態（すなわち細胞培養液を交換せずに少しサボること）で厚みのある表皮を作ることに成功しました。皮膚を作る再生医療は重度の熱傷の患者さんや生まれつき弱い皮膚を持つ患者さんを救うために必要な技術であり、今回の研究結果が患者さんの治療法開発の一助になればと期待しています。

なお、本研究成果は2024年7月18日（木）公開のLife Science Alliance誌に掲載されました。



皮膚の表皮細胞は飢餓状態（培地の枯渇）で、等間隔に細胞が密に分布する模様を形成する。

【背景】

皮膚は人体の最外層に位置し、外敵からのバリアとして重要な機能を果たします。皮膚は外から順に表皮、真皮、皮下脂肪組織の三つの層で形成され、表皮が十分な厚みを持つことでそのバリアとしての機能を持つことができます。表皮を構成する表皮細胞は増殖、分化という役割をそれぞれの細胞が適切な割合で担うことにより、良い表皮の厚みを維持しますが、役割分担のメカニズムはまだ明らかになっていません。このメカニズムを明らかにすることは、皮膚を作る再生医療を発展させることに繋がります。

研究グループは、表皮細胞の培養中に細胞が自ら模様を作る現象を発見し、その模様が表皮細胞の役割分担を決めるメカニズムになるのではないかと考え、研究を始めました。

【研究手法】

表皮細胞単体をプラスチック培養皿で培養し、培地を交換しない（いわゆる飢餓状態）で観察を続け、表皮細胞が模様を形成するか検討しました。模様が出現する前の段階で、細胞間接着を阻害する条件の培養に変更することや、細胞間接着を担う分子（ α -catenin）をノックアウトした細胞を使い、細胞間接着がどのように模様の形成に影響を与えるか検討しました。また、数理モデルを用いて、細胞間接着が十分に強固であった場合、このような模様が生じ得るのかをシミュレーションしました。

次に、模様を作った表皮細胞を詳細に観察し、どの表皮細胞が増殖しているか、分化しているかを調べました。模様を作る表皮細胞における増殖や分化を制御するメカニズムを明らかにするため、細胞間接着によって制御される Yes-associated protein（YAP）という分子に着目しました。YAP は細胞の核内に存在することで細胞増殖に、細胞質内に存在することで分化の方向に細胞を誘導することが知られており、模様を作った表皮細胞で YAP の細胞における局在を調べました。また、YAP の活性化剤、阻害剤を用いて、模様を作る表皮細胞の増殖や分化がどのように変化するかを検討しました。

この表皮細胞の模様に着目した培養方法を再生医療に応用するため、三日に一回培地を交換する培地枯渇条件と、毎日培地を交換する培地潤沢条件で表皮細胞から厚みのある表皮を作る三次元培養を行い、どちらの条件がより良い厚みを持つ表皮を形成するか調べました。また、この培養方法が実際の生体の皮膚でもより厚みのある表皮を作るかを検討するため、新生仔マウスの背部に人工的に傷を作り、その傷を持つ皮膚を切除して、傷が治るまで皮膚を培養する方法を樹立しました。そして、このマウスの傷を持つ皮膚の培養を、二日に一回培地を交換する培地枯渇条件と、毎日培地を交換する培地潤沢条件で比較し、どちらの条件で傷が治る際により早く厚みのある皮膚を作るか検討しました。

【研究成果】

表皮細胞は培地交換せずに培養を継続することで、自ら一定の間隔で密に集まる模様を作ることを発見しました（図 1）。この模様は培地交換を毎日行くと形成されなくなり、培地に添加されているウシ胎仔血清^{*1}が枯渇すると形成されることを明らかにしました。また、この模様の形成には細胞間接着が必要であることを発見しました（図 2）。さらに、数理モデルを用いたシミュレーションを用いて、細胞間接着が十分に強固であった場合、細胞は自ら同様の模様を形成することを明らかにしました。

また、模様を作った表皮細胞は密に集まっているところで分化し、逆に疎に分布している場所では増殖しており（図 3）、表皮細胞はこの模様の分布に従ってそれぞれの役割を決定していることを発見しました。細胞間接着分子である α -catenin をノックアウトした細胞では密に集まり分化する細胞は消失し、模様による表皮細胞の役割決定は細胞間接着に依存していることを明らかにしました。細胞間接着によって制御される YAP は密に集まる細胞では細胞質内に存在し、疎に分布する細

胞では核内に存在することを発見し（図 4）、この YAP の局在は密に集まる細胞が分化すること、疎に分布する細胞が増殖するという現象に一致していました。YAP の活性化剤を用いることで YAP は強制的に核内に分布し、分化する細胞が減少することを確認しました。逆に、YAP の阻害剤を用いることで YAP は強制的に細胞質内に分布し、増殖する細胞が減少することを示しました。以上から、模様を作った表皮細胞における細胞の役割決定には YAP が重要な役割を果たすことを明らかにしました。

表皮細胞から厚みのある表皮を作る三次元培養では、毎日培地を交換する培地潤沢条件よりも、三日に一回培地を交換する培地枯渇条件の方が、より厚みのある表皮を作ることができました（図 5）。また、傷を作ったマウスの皮膚の培養でも、毎日培地を交換する培地潤沢条件より、二日に一回培地を交換する培地枯渇条件の方がより厚みのある表皮を作ることを明らかにしました（図 5）。

【今後への期待】

表皮細胞は培地中の血清が枯渇することにより模様を形成することが分かりました。この模様を形成する培地枯渇培養は、より厚みのある表皮を作ることができるため、皮膚を作る再生医療に応用することができるかもしれません。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 JP23K15277、JP22K03428、JP23H04936、JP23H02928、JST CREST JPMJCR1926、東京生化学研究会、中富健康科学振興財団、秋山記念生命科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団の助成を受けたものです。

論文情報

論文名	Patterning in stratified epithelia depends on cell-cell adhesion（重層上皮の模様は細胞間接着に依存する）
著者名	眞井洋輔 ¹ 、小林康明 ^{2,3} 、北畑裕之 ⁴ 、瀬尾拓志 ¹ 、野原拓馬 ¹ 、板本想太 ¹ 、眞井翔子 ¹ 、熊本淳一 ² 、長山雅晴 ² 、西江 渉 ¹ 、氏家英之 ¹ 、夏賀 健 ¹ （ ¹ 北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室、 ² 北海道大学電子科学研究所附属社会創造数学研究センター人間研究分野、 ³ 城西大学理学部数学科、 ⁴ 千葉大学大学院理学院物理学研究部門）
雑誌名	Life Science Alliance（生命科学の専門誌）
D O I	10.26508/lsa.202402893
公表日	2024 年 7 月 18 日（木）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 准教授 夏賀 健（なつがけん）
T E L 011-706-7387 F A X 011-706-7820 メール natsuga@med.hokudai.ac.jp
U R L <https://www.derm-hokudai.jp>

配信元

北海道大学社会共創部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）
T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

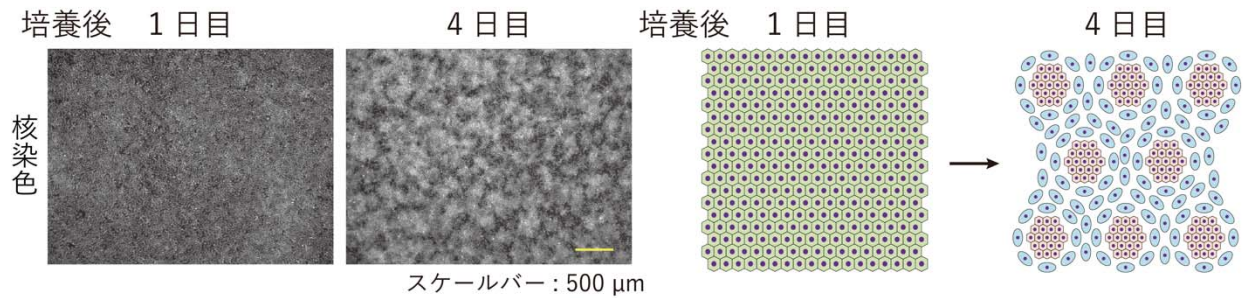


図 1. 表皮細胞は培地が枯渇することにより、自ら一定の間隔で細胞が密になる模様を形成する。

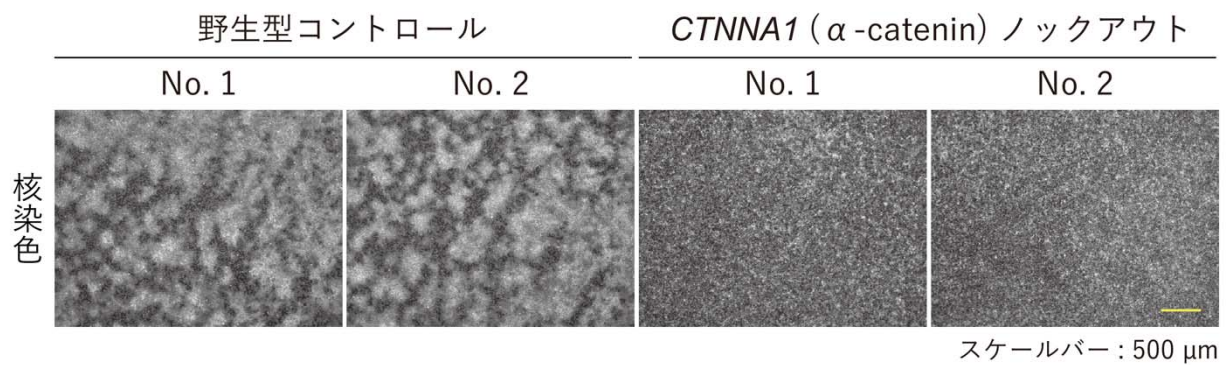


図 2. 細胞接着を阻害することにより、表皮細胞は模様を形成できなくなる。

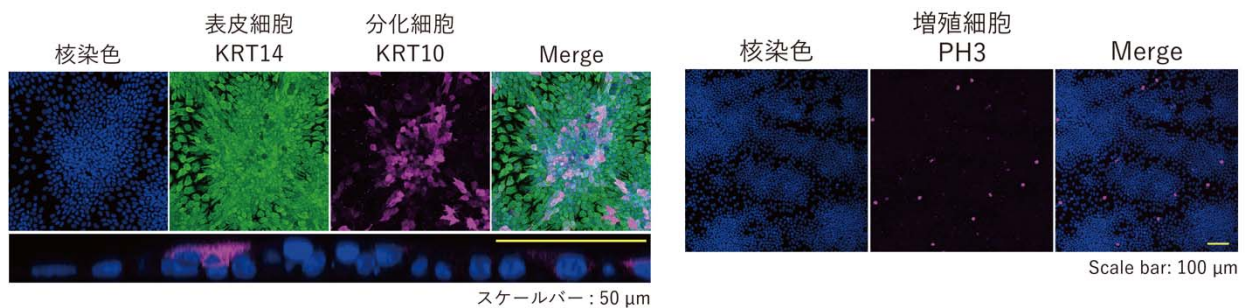


図 3. 模様の分布に従い、密に集まる細胞は分化し、疎に分布する細胞は増殖する。

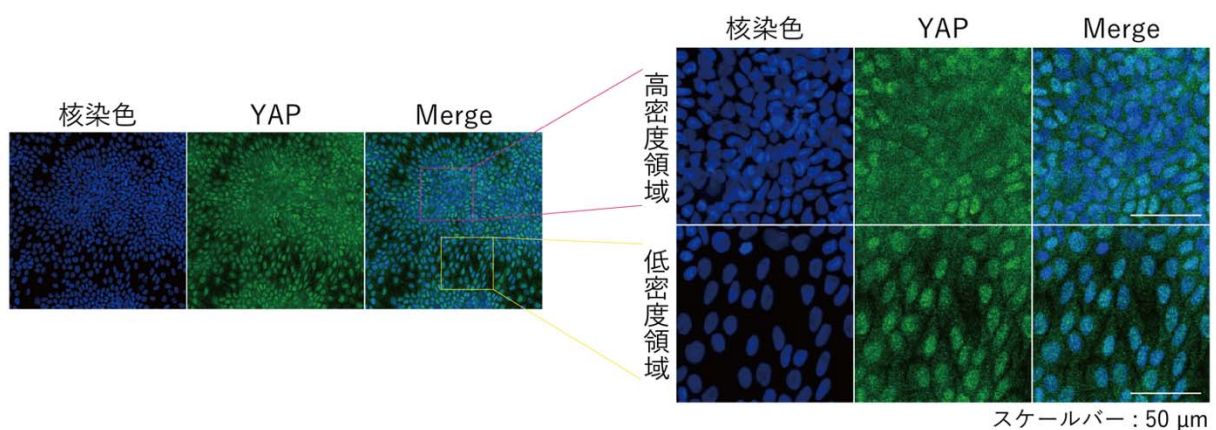


図 4. YAP は細胞が密な領域（高密度領域）と細胞が疎な領域（低密度領域）で異なる局在を示す。

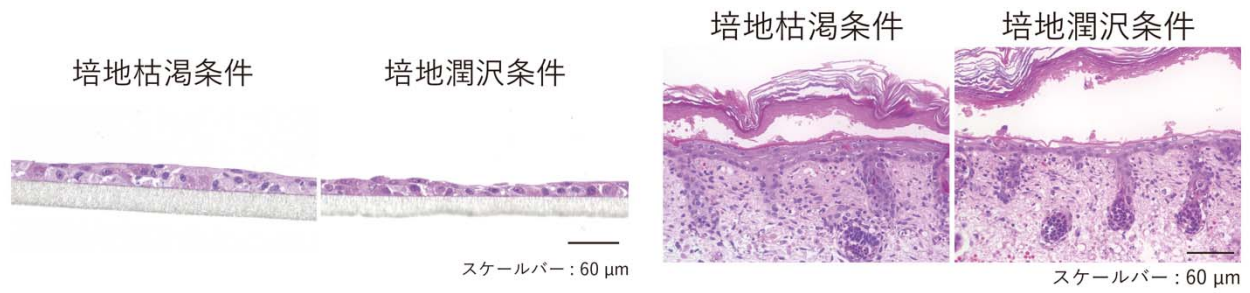


図 5. 培地枯渇条件ではより厚みのある表皮ができる。

【用語解説】

- *1 ウシ胎仔血清 … ウシの胎仔の血液から調製された血清のこと。細胞の増殖や成長に必要な因子を多く含むため、細胞培養液に添加される。