

**【目的】** 古典的なモデルにおいて、組織幹細胞は、細胞分裂頻度を低く抑えることで、分裂に伴って起こる DNA 損傷・テロメア短縮等の影響を最小限にし、がん化や老化を防ぐと考えられてきた。しかし我々は近年、マウス表皮において、活発に分裂する幹細胞の存在を見いだした。従って、幹細胞の分裂頻度と老化メカニズムを再考する必要性が生じた。本研究は、分裂頻度の異なる 2 つの独立した幹細胞を持つマウス表皮をモデルとし、幹細胞の老化メカニズムを、細胞・分子レベルで明らかにすることを目的として遂行した。

**【方法】** 始めに、分裂頻度の異なる幹細胞間で老化表現型に違いが見られるかを野生型 2 歳齢マウス皮膚の組織学的解析により解析した。次に、分裂頻度の低い表皮幹細胞と高い表皮幹細胞では、細胞の性質や老化に対する応答・制御メカニズムに違いがあるのではないかという仮説のもと、若年マウスにおいて、分裂頻度の低い表皮幹細胞と高い表皮幹細胞の単離、トランスクリプトーム解析を行った。最後に、老化によって幹細胞ダイナミクスがどのような影響を受けるかを明らかにするため、細胞系譜解析を遂行した。

**【結果】** 加齢マウスでは、分裂頻度の低い表皮幹細胞の局在領域において、アポトーシスの増加、DNA 損傷の蓄積、分化マーカーの発現低下が見られた。細胞増殖は分裂頻度の低い表皮幹細胞でも高い表皮幹細胞でも全体的に減少傾向にあった。このように、当初の予想とは異なり、分裂頻度の高い幹細胞よりも、低い幹細胞でより顕著に加齢の影響が見られた。

分裂頻度の異なる幹細胞で 2 倍以上発現が高い遺伝子群の Gene Ontology 解析の結果から、分裂頻度の低い表皮幹細胞では、アポトーシス抑制に関わる遺伝子が高発現していることが推定された。さらに、2 つの幹細胞集団では、代謝に関わる遺伝子群に発現の違いが見られることも分かった。このような遺伝子発現の違いが、老化、特に DNA 損傷や分裂ストレスに対する細胞の応答性を変えている可能性が示唆された。

細胞系譜解析の結果、タモキシフェン投与 1 年後までは、2 種類の表皮幹細胞は、それぞれ特異的な領域に位置しており、互いのニッチへの移動はほとんど観察されなかった。今後、一方の幹細胞の機能が低下した際に、もう一方の幹細胞が機能を補完するような現象が見られるかを、タモキシフェン投与 2 年後まで、時間経過を追って解析していく。

今後は、加齢マウス皮膚の組織学的解析の結果と、遺伝子プロファイリング、細胞系譜解析で得られた結果を総合的に解釈することで、組織・細胞レベルでの加齢変化を、分子レベルでの加齢変化と結びつける。また、表皮幹細胞の老化メカニズムが、表皮以外の幹細胞システムにも普遍的に存在するかに迫るため、他の組織においても、候補遺伝子群の発現・機能解析を遂行する。

分裂頻度の異なる表皮幹細胞の加齢変化

