



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	体性幹細胞の老化と若返り
Author(s)	佐藤, 真理; 田村, 正人
Citation	北海道歯学雑誌, 31(2), 124-126
Issue Date	2010-12-15
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/45821
Type	journal article
File Information	13_sato.pdf



最新の歯学

体性幹細胞の老化と若返り

Stem cell aging biology

北海道大学大学院歯学研究科口腔生化学教室

佐藤 真理, 田村 正人

はじめに

iPS 研究の広がりとともに, stem cell biology が新たな展開を見せている. 中でも, 幹細胞の老化と若返りに関する研究はまだ始まったばかりではあるが, 再生医療応用への可能性が高く, 注目すべき研究分野である. 本稿では, 研究が進んでいる造血幹細胞と神経幹細胞を中心に, 体性幹細胞の老化と若返りに関する新知見, ならびに歯科領域の幹細胞への発展性について解説する.

1. 造血幹細胞について

造血幹細胞 (hematopoietic stem cell; HSC) は, 自己複製能と多様な血液細胞への分化能をもつ細胞であり生涯枯渇しない. 生体内に存在するすべての血液細胞はこの HSC に由来する. HSC がその特性および機能を維持するためには, ニッチとよばれる微小環境が重要である. 生体骨髓内では, HSC が骨芽細胞および血管内皮細胞と接して存在していることが報告され, 骨髓内には骨芽細胞性ニッチと血管性ニッチの少なくとも 2 つの幹細胞ニッチが存在することが明らかとなってきた¹⁻³⁾.

加齢による HSC の老化に関する研究は, 古くからヒトやマウスの骨髓移植実験により行われてきた^{4,5)}. すなわち, 高齢マウスもしくは若齢マウスをドナーあるいはレシピエントとして骨髓移植を行い, HSC の生着と造血再構築能を比較するといったものである. その結果, 加齢により HSC の数は増加するものの, 骨髓生着能や造血再構築能は低下しており連続的な移植に耐えられないことが示された. さらに, 老齢マウスの骨髓を移植したレシピエントマウスの末梢血では, 血液細胞成分が変化しており, 免疫に重要な役割をもつリンパ球の数が減少していることが分かった^{6,7)}.

このような, HSC の老化依存的な変化が HSC-intrinsic なものなのか, それともニッチ環境に起因する HSC-extrinsic なものなのかについては双方からの報告がある. HSC-intrinsic な因子としては, 加齢に伴う DNA 損傷の蓄積, サイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p16^{INK4a} の増加が報告されている^{8,9)}. 一方 HSC-extrinsic な因子としては, ニッチからのシグナルが仮説としてあげられていたが, 実験的な証拠はこれまでなかった. しかし 2010 年に, 並体

結合マウスを用いた実験により, 骨芽細胞ニッチの老化による変化が HSC の機能不全を実際に引き起こすことが確認された¹⁰⁾. さらに骨芽細胞ニッチの老化は, 若齢マウスの循環系に暴露させることで回復し, その結果 HSC の老化も回避された. これらのことから, HSC のみならずニッチ細胞を標的とした血液系の若返りと, 免疫機能回復への効果が期待できそうである.

2. 神経幹細胞について

神経幹細胞 (Neural Stem cell; NSC) は, ニューロンやグリア (アストロサイト, オリゴデンドロサイト) などの神経系細胞を生み出し, 複雑な神経ネットワークを作り出す. しかし HSC とは異なり, NSC は常にすべての細胞を生み出せるわけではない. 発生段階においては, 外胚葉から神経系が誘導された後, 胎生中期では発生初期型神経幹細胞によるニューロンが産生され, 胎生後期から出生後になって初めて, 発生後期型神経幹細胞からグリアが産生されるようになる. このように, 特定の時期に特定の場所に適切な細胞が生み出されるよう NSC は厳密に制御されている¹¹⁾. このような発生における時間特異的な NSC の分化応答性は, ニューロンを生み出す若い NSC が, 時間とともにグリアを生み出す老いた NSC に老化していると捉えることができる. この老化に関係する因子として, COUP-TF I, II や Ecrg4 が報告されている^{12,13)}.

一方, 成体の NSC は脳室下帯と海馬に存在し, 神経新生が一生継続している¹⁴⁾. NSC もニッチ環境下で維持されているが, HSC とは異なり特定のニッチ細胞が同定されているわけではない. 血管の近傍で, 数種類のニューロン前駆細胞やグリア細胞, 基底膜細胞が協調して作り出す微小環境こそが NSC のニッチである¹⁵⁾. 加齢により脳室下帯の NSC の数は減少し, それに付随して神経新生が低下する. しかし, 老化した NSC は効率こそ低いものの, 増殖能や種々の神経細胞への分化能は保たれていた^{16,17)}. この NSC の老化に関与する因子として, Notch シグナルやサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p16^{INK4a} が報告されている^{18,19)}.

NSC 研究領域においては, 成体の脳から抽出, もしくは ES 細胞から作り出した神経幹細胞を, *in vitro* で分化・増殖させることができる neurosphere 法が古くから確立さ

れている²⁰⁾。そのため、複雑に構成されるニッチ環境の加齢に伴う変化よりも、NSC 固有の老化因子もしくは若返り因子の同定に関する研究の方が今後も先行すると思われる。

3. 歯性幹細胞について

歯性幹細胞 (Dental stem cell; DSC) は、歯髄や歯根膜、歯小嚢に存在することが報告されている²¹⁻²³⁾。歯髄幹細胞からは象牙質と歯髄が、歯根膜幹細胞からはセメント質と歯根膜が、歯小嚢幹細胞からはセメント質、歯根膜および骨ができることが *in vivo* 実験で確認されている。また、マウスやラットにおいては、切歯である常生歯の形成端がニッチであり、歯胚が恒常的に維持されているとの報告がある²⁴⁾。

DSC の老化と若返りに関する情報は非常に少ない。理由のひとつとして、歯の複雑な発生過程があげられる。歯は外胚葉と、中胚葉および神経堤由来の間葉から発生し、上皮と間葉の相互作用を通して時間的・空間的な細胞増殖と分化の制御を受けて形態が形成される。外胚葉からはエナメル質が、間葉からは象牙質、歯髄、歯根膜などを含む他の組織が形成される²⁵⁾。このように、由来の異なる細胞が相互に影響しながら歯を作りあげていくため、NSC のように stem cell 単独の明確な時間特異性は今のところ明らかではない。

成体の DSC においては、ラットの歯髄幹細胞とヒトの歯根膜幹細胞で老化と若返りに関する報告がある。ラットの歯髄幹細胞は、加齢により増殖能が低下し、osteogenic な分化能が上昇していた。この歯髄幹細胞を、若齢ラットの歯髄細胞培養上清に暴露させると、増殖能と分化能は若齢の歯髄幹細胞様となった²⁶⁾。同様に、加齢により増殖能と分化能が低下したヒトの歯根膜幹細胞は、若齢歯根膜細胞の培養上清に暴露することで増殖能と分化能が回復した²⁷⁾。これらのことから、歯髄幹細胞と歯根膜幹細胞の老化と若返りは幹細胞の周囲環境に起因するという可能性が示された。しかしながら、これらの報告だけでは不明な点も多いため、DSC の老化と若返りに関する今後のさらなる研究が望まれる。

おわりに

HSC の若返りによって免疫機能の回復が、NSC の若返りによって神経機能の回復が見込まれる。このように、stem cell aging biology は iPS や ES 細胞を用いる方法とは異なる組織再生の可能性を提示している。

歯の再生は、動物実験レベルではかなり現実味をおびた段階まで進んでいる。しかしながら咬合や咀嚼といった本来の機能をも含めた再生には、歯根膜や歯槽骨といった歯周組織をも含む複合的な再生が必須である。先述したとおり、複合組織として歯が機能するためには非常に複雑な発

生過程を経ており、それを再現させるのは容易ではない。歯と歯周組織を同時に回復させるには、由来の異なる数種類の DSC を同時に制御する必要があると筆者は考えている。もしも、DSC に共通の若返り因子の同定が実現すれば、iPS 細胞や ES 細胞を用いるよりも簡便で、複合的な組織の再生が可能かもしれない。歯科分野ではこれらの研究は難しく、未だ報告が少ないのが現状ではあるが、今後の Stem cell aging biology の進展に期待したい。

謝 辞

この原稿を書くにあたり、神戸大学大学院医学研究科内科学講座血液内科学 片山義雄講師、ならびに慶應義塾大学医学部生理学教室 仲・金田勇人特別研究助教に大変お世話になりました。この場をお借りして、心よりお礼申し上げます。

参 考 文 献

1. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, Weber JM, Olson DP, Knight MC, Martin RP, Schipani E, Divieti P, Bringhurst FR, Milner LA, Kronenberg HM, Scadden DT. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 425 : 841-846, 2003.
2. Zhang J, Niu C, Ye L, Huang H, He X, Tong WG, Ross J, Haug J, Johnson T, Feng JQ, Harris S, Wiedemann LM, Mishina Y, Li L. Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature* 425 : 836-841, 2003.
3. Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, Yilmaz OH, Terhorst C, Morrison SJ. SLAM family receptors distinguish haematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell* 121 : 1109-1121, 2005.
4. Ogden DA, Micklem, The fate of serially transplanted bone marrow cell populations from young and old donors. *Transplantation* 3 : 287-293, 1976.
5. Harrison DE, Astle CM. Loss of stem cell repopulating ability upon transplantation: Effects of donor age, cell number, and transplantation procedure. *J. Exp. Med.* 156 : 1767-1779, 1982.
6. Morrison SJ, Wandycz AM, Akashi K, Globerson A, Weissman IL. The aging of hematopoietic stem cells. *Nature Med* 2 : 1011-1016, 1996.
7. Liang Y, Van ZG, Szilvassy SJ. Effects of aging on the homing and engraftment of murine haematopoietic stem and progenitor cells. *Blood* 106 : 1479-1487, 2005.
8. Rossi DJ, Bryder D, Seita J, Nussenzweig A, Hoeijmakers J, Weissman IL. Deficiencies in DNA damage repair limit the function of haematopoietic stem cells

- with age. *Nature* 447 : 725-729, 2007.
9. Janzen V, Forkert R, Fleming HE, et al. Janzen V, Forkert R, Fleming HE, Saito Y, Waring MT, Dombkowski DM, Cheng T, DePinho RA, Sharpless NE, Scadden DT. Stem-cell ageing modified by the cyclin-dependent kinase inhibitor p16^{INK4a}. *Nature* 443 : 421-426, 2006.
 10. Mayack SR, Shadrach JL, Kim FS, Wagers AJ. Systemic signals regulate ageing and rejuvenation of blood stem cell niches. *Nature* 463 : 495-500, 2010.
 11. Temple S. The development of neural stem cell. *Nature* 414 : 112-117, 2001.
 12. Naka H, Nakamura S, Shimazaki T, Okano H. Requirement for COUP-TFI and II in the temporal specification of neural stem cells in CNS development. *Nat Neurosci* 11 : 1014-1023, 2008.
 13. Kujuro Y, Suzuki N, Kondo T. Esophageal cancer-related gene 4 is a secreted inducer of cell senescence expressed by aged CNS precursor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 : 8259-8264, 2010.
 14. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med* 4 : 1313-1317, 1998.
 15. Miller FD & Gauthier-Fisher A. Home at Last: Neural Stem Cell Niches Defined. *Cell Stem Cell* 4 : 507-510, 2009.
 16. Maslov AY, Barone TA, Plunkett RJ, Pruitt SC. Neural stem cell detection, characterization, and age-related changes in the subventricular zone of mice. *J. Neurosci.* 24 : 1726-1733, 2004.
 17. Ahlenius H, Visan V, Kokaia M, Lindvall O, Kokaia Z. Neural stem and progenitor cells retain their potential for proliferation and differentiation into functional neurons despite lower number in aged brain. *J. Neurosci.* 29 : 4408-4419, 2009.
 18. Imayoshi I, Sakamoto M, Yamaguchi M, Mori K, Kageyama R. Essential roles of notch signaling in maintenance of neural stem cells in developing and adult brains. *J. Neurosci.* 30 : 3489-3498, 2010.
 19. Molofsky AV, Slutsky SG, Joseph NM, He S, Pardoll R, Krishnamurthy J, Sharpless NE, Morrison SJ. Increasing p16^{INK4a} expression decreases forebrain progenitors and neurogenesis during ageing. *Nature* 443 : 448-452, 2006.
 20. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the mammalian central nervous system. *Science* 255 : 1707-1710, 1992.
 21. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) *in vitro* and *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 13625-13630, 2000.
 22. Seo BM, Miura M, Gronthos S, Bartold PM, Batouli S, Brahimi J, Young M, Robey PG, Wang CY, Shi S. Investigation of multipotent postnatal stem cells from human periodontal ligament. *Lancet* 364 : 149-155, 2004.
 23. Hata K, Saito M, Tsunoda A, Yamauchi M, Hattori S, Sato S, Toyoda M, Teranaka T, Narayanan AS. Progenitor cells from dental follicle are able to form cementum matrix *in vivo*. *Connect Tissue Res* 43 : 406-408, 2002.
 24. Harada H, Ohshima H. New perspectives on tooth development and dental stem cell niche. *Arch Histol Cytol* 67 : 1-11, 2004.
 25. Thesleff I. Epithelial-mesenchymal signaling regulating tooth morphogenesis. *J Cell Sci* 116 : 1647-1648, 2003.
 26. Ma D, Ma Z, Zhang X, Wang W, Yang Z, Zhang M, Wu G, Lu W, Deng Z, Jin Y. Effect of age and extrinsic microenvironment on the proliferation and osteogenic differentiation of rat dental pulp stem cells *in vitro*. *J Endod* 35 : 1546-1553, 2009.
 27. Zheng W, Wang S, Ma D, Tang L, Duan Y, Jin Y. Loss of proliferation and differentiation capacity of aged human periodontal ligament stem cells and rejuvenation by exposure to the young extrinsic environment. *Tissue Eng Part A* 2009; 15 : 2363-2371, 2009.