

色素幹細胞の質的变化に着目した白髪発症機序の解明と 老化解明へのアプローチ

Elucidation of the mechanisms of hair graying:
an approach for tissue ageing

西村 栄美 (NISHIMURA EMI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・幹細胞医学分野・教授



研究の概要

組織が老化する仕組みを理解するために、マウスの色素幹細胞システムの加齢変化に着目し、白髪がおこるメカニズムを解明する。特に加齢やゲノム損傷ストレスが色素幹細胞の運命制御にどのように関わっているのかを明らかにし、その維持制御が破綻する仕組みを解明する。その成果を、抗老化戦略、加齢に伴う疾患の予防や再生治療へと繋げる。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：色素細胞 幹細胞 白髪 老化

1. 研究開始当初の背景

多細胞生物は、加齢に伴い老化を経て生命の終焉を迎えるが、その仕組みについてはよくわかっていない。高齢化社会を迎え、老化克服への需要も高まっており、新しい切り口が必要とされている。白髪は、我々の経験する老化現象の中でも最も早い時期から顕著に見られる典型的な老化形質である。我々は、毛包内の色素細胞の供給源として色素幹細胞を同定し (Nishimura EK et al. Nature 2002)、この細胞が加齢に伴って質的な変化を伴って枯渇することで白髪を発症することを見いだした (Nishimura EK et al., Science 2005)。

2. 研究の目的

多くの組織が幹細胞システムを構築していることが明らかになっているが、その老化メカニズムを明らかにするために、典型的な老化現象である白髪と色素幹細胞システムに着目した。本来はニッチ (幹細胞の生態的適所) においては、未分化な色素幹細胞のみを認めるが、加齢に伴って未分化な色素幹細胞が変わって異所性にメラニンを持った色素細胞が出現するという現象を見いだしている。この現象を切り口に、組織の老化に先立ってみられる幹細胞の老化とはどのようなメカニズム

によりおこるのか、組織の老化モデルとして白髪がおこるメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

ゲノムの不安定性が見られるヒト早老症やマウスモデルにおいて、しばしば白毛化が早発性に見られる。これらのモデルマウスや野生型マウスで外因性のゲノム損傷を誘発した後に色素幹細胞の運命解析を行い、色素幹細胞がゲノム損傷に際してどのような運命を辿るのか、加齢で見られる一連のプロセスと比較検討しながら明らかにする。

4. これまでの成果

色素幹細胞の運命解析の結果、非致死量の放射線照射などによるゲノム損傷ストレスの誘導によって幹細胞がニッチの中で異所性に分化し自己複製できなくなること、加齢によって見られる色素幹細胞の変化に酷似していること、これによって、幹細胞プールが枯渇し子孫細胞である色素細胞が足りなくなるため白髪になることをはじめて明らかにした。従来、ゲノム損傷ストレスに対し、幹細胞も一律にアポトーシス、または細胞老化に陥ると想像されてきたが、生体内で白髪が誘発される程度の生理的な加齢や非致死量のゲノム損傷ストレスでは幹細胞が自己複製せずに分化という運命をたどることが

判明した。さらに、そのメカニズムとしてゲノム損傷応答 (DNA damage response (DDR)) が重要な役割を担っていることも明らかになった。ATM キナーゼは、DDR において鍵となるトランスドューサーで、その遺伝子変異や欠損によりゲノムの損傷修復の効率が低下し、ヒトでは毛細血管拡張性小脳失調症と呼ばれる分節性早老症を発症し、マウスでも同様の疾患を発症する。ATM 欠損マウスを用いて解析したところ、色素幹細胞における異所性分化や白毛化の促進が見られた。ATM を中心としたゲノム損傷応答機構が、幹細胞の分化制御を介して幹細胞プールの品質を一定レベル以上に保っていると考えられた (Inomata K. et al. Cell, 2009 (文献3))。

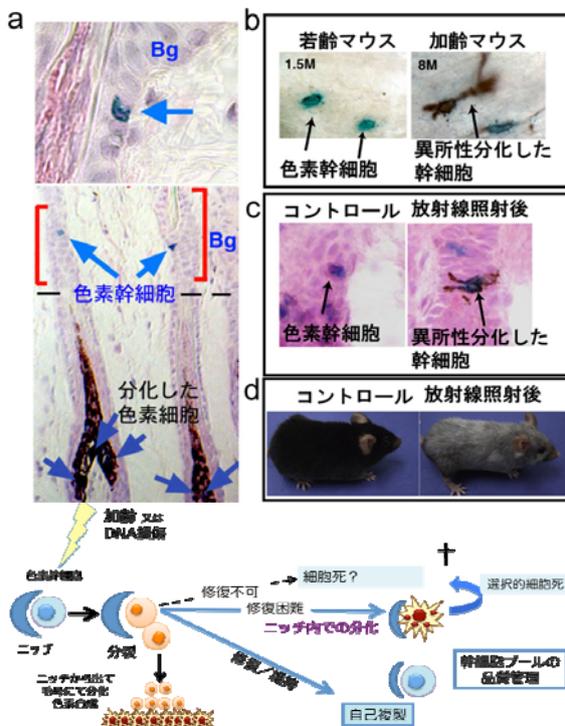


図 色素幹細胞の加齢およびゲノム損傷に伴う異所性分化と品質管理。

- マウス体毛毛包のバルジ領域(Bg)に分布するメラノblast(色素幹細胞)(上段:拡大図)および毛母に局在する分化したメラニン顆粒をもつ色素細胞
- マウス髭毛包ニッチ内のメラノblast(色素幹細胞)の加齢変化。異所性に分化した色素細胞が現れる。
- マウス体毛毛包バルジ領域の未分化メラノblast(色素幹細胞)が放射線照射後、成長期中期毛包においてニッチ内で異所性分化する。
- 放射線照射 (5 Gy) 後の野生型マウス体毛の変化。
- 色素幹細胞の品質管理の仕組み (模式図)。

5. 今後の計画

(1) 色素幹細胞の異所性分化の分子メカニズムの解明

① DDR 関連遺伝子群のノックアウト マウス (ATR ノックアウトマウスなど) における色素幹細胞の解析、白毛化の解析。

② ゲノム損傷ストレスにより色素細胞の分化プログラムが活性化する仕組みの解明。

(2) 上記の(1)に基づく抗老化戦略、加齢に伴う疾患の予防や再生治療への応用を考案。

6. これまでの発表論文等

1. Nishimura EK*, Suzuki M, Igras V, Du J, Lonning S, Miyachi Y, Roes J, Beerman F, Fisher DE. Key roles for Transforming growth factor β in melanocyte stem cell maintenance. *Cell Stem Cell*, 5;6(2):130-40, 2010

2. Miura M, Ueda A, Takao Y, Nishimura EK, Koide H, Yokota T. A stem cell-derived gene (Sddr) negatively regulates differentiation of embryonic stem cells. *Int J Dev Biol*. 54(1):33-9, 2010

3. Inomata K, Aoto T, Binh NT, Okamoto N, Tanimura S, Wakayama T, Iseki S, Hara E, Masunaga T, Shimizu H, Nishimura EK*. Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation. *Cell*. 137(6):1088-99, 2009 <主要な成果>

4. Yang G, Li Y, Nishimura EK, Xin H, Zhou A, Guo Y, Dong L, Denning MF, Nickoloff BJ, Cui R. Inhibition of PAX3 by TGF-beta modulates melanocyte viability. *Mol Cell*. 32(4):554-63, 2008

5. Sato-Jin K[§], Nishimura E.K.[§], Akasaka E, Huber W, Nakano H, Miller A, Du J, Wu M, Hanada K, Sawamura D, Fisher DE, and Imokawa G. Epistatic Connections between MITF and Endothelin signaling in Waardenburg Syndrome and other pigmentary disorders. *FASEB J*. 22(4):1155-68, 2008

6. Nishimura, E.K.*, Granter, S.R., Fisher, D.E. Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche *Science*. 307(5710):720-724. 2005

7. Nishimura, E.K., Jordan, S.A, Oshima, H., Yoshida, H., Osawa, M., Jackson, I.J., Barrandon, Y., Yoshiki, M. Nishikawa, SI. Dominant Role of the Niche in Melanocyte Stem Cell Fate Determination. *Nature*. 416(6883):854-60, 2002.

平成19年4月19日

文部科学大臣表彰 若手科学者賞 受賞

平成15年5月24日

第52回“皆見省吾”記念賞 受賞

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/mri/scm/index.html>