

課題番号	LS042
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成24年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	組織幹細胞に着目した毛包の組織老化メカニズムの解明
研究機関・ 部局・職名	東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授
氏名	西村 栄美

1. 当該年度の研究目的

加齢による白髪と脱毛のメカニズムを明らかにするため、加齢した野生型マウスや早老症モデルマウスなどを用いて、加齢に伴う組織構築の変化、加齢やゲノムストレスに伴う毛包幹細胞および色素幹細胞におけるゲノム損傷応答の解析、幹細胞マーカーの発現変化、幹細胞の運命解析などを行うことによって、その加齢変化の本質とメカニズムを明らかにすることを旨とした。色素幹細胞において世界に先駆けて“自己複製チェックポイント”の存在を見出していたが、毛包幹細胞など他の組織幹細胞においても同様に自己複製チェックポイントが存在するかどうか、その制御に関わる候補遺伝子の関与についても検証し、発癌抑制に寄与する可能性について調べる。さらに色素細胞の癌であるメラノーマが、体幹や四肢などの毛包のない掌蹠に高い頻度で生じることに着目して、無毛部における色素幹細胞の有無を調べ、ゲノム損傷応答との関連、毛包内色素幹細胞との異同、メラノーマのオリジンとなるかどうかを検証する。以上の研究から加齢に伴う白髪、脱毛、および癌発生のメカニズムについて明らかにする。

2. 研究の実施状況

我々は、加齢に伴い色素幹細胞がニッチ内において分化成熟し自己複製しなくなることを見出し、ゲノムストレスによりこれが加速することを既に見出していた。そこで、このような加齢に伴う幹細胞の分化制御の異常は、表皮や毛包といった上皮組織などにおいても見られる普遍的な現象で老化形質の発現に関与するかどうかを検証した。その結果、加齢に伴ってマウスに脱毛が見られはじめるのに先立ち、毛包幹細胞におけるゲノム損傷応答の異常が見られるようになり、毛包幹細胞の維持に必須の遺伝子の発現異常がおこり、これにより幹細胞が自己複製せずに分化制御異常を生じて枯渇し、毛包自体の構築変化（リモデリング）と脱毛に至ることをはじめて明らかにした（投稿中）。また、毛包幹細胞のような上皮系の幹細胞においても、自己複製チェックポイントの存在が明らかになった。また毛包幹細胞が色素幹細胞のニッチ細胞として必須であり、色素幹細胞の維持においても必須であることを明らかにした。さらに、マウスの **Footpad** において汗腺内に未知の細胞集団を見出し、色素幹細胞として同定することに成功した。この細胞は非致死性のゲノム損傷に対して自己複製を促進するため、メラノーマの発生へと繋がりやすいと考えられた。以上の研究から、組織幹細胞が組織の老化癌化において重要な鍵となることを明らかにした。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 0 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 0 件 (掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 16 件</p>	<p>専門家向け 計 16 件 1) 西村栄美:ゲノム毒性と幹細胞制御:毛の老化の謎に迫る:第29回日本毒性病理学会総会:(つくば)2013年2月1日 2) 西村栄美:Hair Follicle aging and stem cell regulation:リエゾンラボ研究会:(熊本大学発生医学研究所)2013年1月23日 3) 西村栄美:毛包が老化するメカニズム:第35回日本分子生物学会年会:(福岡国際会議場・マリンメッセ福岡)2012年12月13日 4) 上野真紀子, 西村栄美:色素幹細胞の活性化状態と維持機構:第20回毛髪科学研究会:2012年12月1日 5) 西村栄美:identification of melanocyte stem cells in eccrine glands:第24回日本色素細胞学会学術大会:(長浜)2012年11月24日 6) 西村栄美:幹細胞の維持制御とエイジング:なぜ白髪になるのか?:日本抗加齢医学会研修用講習会:(東京)2012年11月18日 7) 西村栄美:Hair Follicle Aging and stem cell regulation:The 34th Japan Society for Biomedical Gerontology Symposium & Micro-Nano Global COE:(名古屋)2012年10月16日 8) 西村栄美:17型コラーゲンと薄毛、白毛の関係について:毛髪再生研究会:(銀座)2012年9月21日 9) 西村栄美:毛の再生と老化:第3回Molecular Cardiovascular Conference II:(キロロ;北海道)2012年9月8日 10) 西村栄美:幹細胞制御と毛髪老化:第30回日本美容皮膚科学会総会:(名古屋)2012年8月18日 11) 西村栄美:毛髪のエイジングと幹細胞制御:第8回加齢皮膚医学研究会:(高知)2012年7月8日 12) 西村栄美:幹細胞制御と毛髪老化:第12回日本抗加齢医学会総会:(パシフィコ横浜)2012年6月23日 13) Takahiro Aoto, Natsuko Okamoto, Hisashi Uhara, Hidenori Akutsu, Akihiro Umezawa, Yoshiki Miyachi, Toshiaki Saida, <u>Emi K. Nishimura.</u>: Identification of eccrine gland melanocyte stem cells in mouse acral skin as a potential source of acral melanoma:10th ISSCR Annual Meeting :</p>

様式19 別紙1

	<p>(PACIFICO YOKOHAMA) June 14th, 2012</p> <p>14) 西村栄美：毛包のステムセルエイジングと老化：第111回日本皮膚科学会総会：（京都）2012年6月2日</p> <p>15) Emi K. Nishimura：Stem cell regulation by Stem cells in hair follicles：SID Annual Meeting: (North Carolina, U.S.A) May 9-12th, 2012</p> <p>16) 西村栄美：毛包における幹細胞制御とエイジング：第116回日本眼科学会総会「シンポジウム2 幹細胞のサイエンス」：（東京国際フォーラム）2012年4月5日 一般向け 計0件</p>
<p>図書 計1件</p>	<p>上野真紀子、西村栄美：「幹細胞と白斑」皮膚科臨床アセット 11 シミと白斑最新診療ガイド p262-268, 2012（中山書店）</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>（取得済み）計0件 （出願中）計0件</p>
<p>Webページ （URL）</p>	<p>http://www.tmd.ac.jp/mri/scm/index.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>該当なし</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計0件</p>	
<p>その他</p>	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	137,000,000	79,100,000	28,950,000	28,950,000	0
間接経費	41,100,000	23,730,000	8,685,000	8,685,000	0
合計	178,100,000	102,830,000	37,635,000	37,635,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	0	28,950,000	0	28,950,000	26,034,629	2,915,371	0
間接経費	0	8,685,000	0	8,685,000	7,810,389	874,611	0
合計	0	37,635,000	0	37,635,000	33,845,018	3,789,982	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	15,890,146	密閉式自動固定包埋装置、試薬など
旅費	985,246	SID Annual Meeting、抗加齢医学会総会など
謝金・人件費等	4,956,774	博士研究員人件費、技術補佐員人件費
その他	4,202,463	動物飼育管理料、ゲノム解析室利用料など
直接経費計	26,034,629	
間接経費計	7,810,389	
合計	33,845,018	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
簡易型分光色差計	NF333	1	719,565	719,565	2012/12/12	東京医科歯科大学
密閉式自動固定包埋装置	ティシュー・テック VIP5 ジュニア	1	4,032,000	4,032,000	2013/3/13	東京医科歯科大学
パラフィン包埋ブロック作	ティシュー・テック TEC プラス	1	1,743,000	1,743,000	2013/3/13	東京医科歯科大学