

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分  
平成29年3月8日現在

幹細胞制御に着目した毛包の再生・老化ダイナミクスの

解明から応用まで

Stem Cell Regulation and Dynamics  
in Hair Follicle Regeneration and Aging

課題番号：26221303

西村 栄美 (NISHIMURA EMI)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所 教授



研究の概要

毛包の老化ダイナミクスの実体解明

毛包幹細胞の自己複製またはエイジングにおける17型コラーゲン (COL17A1) の役割

組織において老化プログラムが存在するののかについて検証

組織の老化を制御できる可能性への挑戦

研究分野：幹細胞生物学、皮膚科学、実験病理学、老化生物学

キーワード：再生、老化、脱毛、組織幹細胞、自己複製、毛包幹細胞、色素幹細胞

1. 研究開始当初の背景

臓器の老化の仕組みについては、古くより諸説提唱されてきたが、加齢による組織構築の変化、機能低下、さらに再生能力の低下を統合的に理解するには至っていない。実際に生体内でいつどの細胞がどのような契機でどのような運命をとるために組織の機能や構築が変化していくのか、機能が低下するののか、その仕組みや、加齢関連疾患の発症へと繋がる仕組みはこれまで殆ど不明のままであった。われわれは、色素幹細胞をはじめて同定し、色素幹細胞が毛周期ごとに分化した色素細胞を毛母に供給し、毛に色をつけること (Nishimura EK et al. Nature 2002)、さらに加齢によって色素幹細胞の維持が不完全になると白髪を発症することを明らかにした (Nishimura EK, Science 2005)。このことから幹細胞枯渇が典型的な組織の老化形質を直接的に引き起こしうることをはじめて明らかにした。しかし、毛包などの実質組織や臓器自体の老化において、幹細胞の加齢変化が組織そのものの老化にどう関わるのか、組織の老化の実体については不明であった。

2. 研究の目的

高齢化社会において加齢関連疾患の克服に向けて、組織の老化機構の解明が急務となっている。本課題では、皮膚の付属器で、上皮系の小器官である毛包を臓器老化のモデルとしてとりあげ、毛包が老化する仕組みに

ついて解明することを目指す。その加齢変化の実体はいかなるものであるの、そのダイナミクスを読み解き、毛包幹細胞を中心とした老化プログラムが存在するののかどうかを検証する。とくに毛包幹細胞の維持に必須のヘミデスモソーム構成分子である17型コラーゲン (COL17A1) に着目し、幹細胞の加齢変化において果たす役割、さらに毛包の老化に直接に関わる可能性について検証する。毛包の老化ダイナミクスの理解を通して、臓器の生理的な老化の仕組みを解明し、健康長寿に向けた疾患克服への応用や抗老化戦略へと繋げる。

3. 研究の方法

われわれは、毛包幹細胞が発現し基底膜に自身を係留するヘミデスモソーム構成蛋白の17型コラーゲンが、毛包幹細胞の自己複製に必須で、欠損すると毛包幹細胞の枯渇により脱毛を発症すること (Tanimura S, Nishimura EK et al. Cell Stem Cell, 2011)、さらに毛包幹細胞においてその発現が加齢によって低下することを明らかにしていた (当時未発表)。そこで、まず毛包を臓器老化のモデルとしてとりあげ、その組織構築の変化を形態学的に明らかにし、ステージングを行なった。さらに、毛包幹細胞の加齢変化を明らかにするために、網羅的な遺伝子発現解析から、その老化シグニチャーを明らかにした。さらに加齢によって変化した毛包幹細胞の運命を追跡するために、K15-CrePR1; CAG-CAT-GFP マウスを用いて毛包幹細胞

胞を若齢時に GFP ラベルし、加齢を経てその運命追跡を行ない、加齢した幹細胞が組織の加齢変化にどのように関わるのかを明らかにした。

#### 4. これまでの成果

まず野生型マウスの長期観察から、マウスの皮膚においてもヒトの加齢で見られる老人性脱毛症と同様のびまん性の脱毛を示すことを明らかにした。さらにマウスとヒトの若齢および老齢皮膚の毛包の形態的な加齢変化を詳細に解析し、加齢によって毛包がミニチュア化（矮小化）するのに伴って毛が細くなり、最終的に毛包そのものが皮膚から消失し脱毛に至ることを明らかにした。

野生型マウスを用いて加齢による薄毛脱毛の仕組みを明らかにするために、毛の再生において重要な役割を果たす毛包幹細胞の解析を行なったところ、加齢に伴い一部の毛包から毛包幹細胞が失われていき、次第に全体としての毛包幹細胞が減少していくことが判明した。さらに、これに先立って毛包幹細胞の維持に必須の膜貫通性のコラーゲンである 17 型コラーゲンが消失していることも判明した。毛包幹細胞の網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、加齢に伴って幹細胞シグニチャーの消失、表皮分化に関わる分子群の発現上昇、DNA 損傷修復に関わる分子群の発現低下を認めた。

次にこれらの加齢した毛包幹細胞の運命を追跡するために、K15-CrePR1; CAG-CAT-GFP マウスを用いて毛包幹細胞を若齢時に GFP 標識し、毛包幹細胞やその子孫細胞の運命追跡を行なった。その結果、加齢やゲノムストレスなどによって 17 型コラーゲンを失った毛包幹細胞は、自己複製せずに表皮分化するため、次第に枯渇し毛包自体がミニチュア化して最終的に消失することを明らかにした。加齢に伴って幹細胞運命のスイッチングがおこる仕組みとして、我々は加齢に伴って毛包幹細胞において DNA の損傷蓄積や DNA の損傷応答の遷延化がみられることに着目し、幹細胞の運命変化との関連を探ったところ、DNA 損傷応答が一定レベル以上におこると、これによって毛包幹細胞の 17 型コラーゲンが分解されてしまうこと、これによって幹細胞が自己複製せずに表皮へと運命を変えて、皮膚表面から角層、さらに皮垢となって消失することが明らかになった。またこれら一連の加齢変化は、毛包幹細胞において 17 型コラーゲンを強制的に維持することによってレスキューできることを明らかにした。

以上の結果から、加齢による薄毛脱毛の発症メカニズムとして、幹細胞を中心として極めてダイナミックな組織構築変化が起こっていること、幹細胞を中心とした組織の老化のプログラムが存在し、これを制御出来ることが明らかとなった (Matsumura H et al. *Science*, 351(6273):575, 2016)。

#### 5. 今後の計画

上記の成果に基づき、加齢による 17 型コラーゲンの枯渇の抑制が加齢や放射線などによる脱毛症の予防や治療などに有効である可能性が示唆された。今後、幹細胞とそのニッチを標的として、幹細胞を制御する化合物や天然物を探索し、脱毛症のほか、上皮組織の加齢関連疾患の予防や治療へと応用できるよう研究を展開する予定である。

#### 6. これまでの発表論文等の抜萃

1) Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hoeijmakers J, Nishimura EK. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis.

**Science**, 351(6273):575, 2016

2) Karigane D, Kobayashi H, Morikawa T, Ootomo Y, Sakaki M, Nagamatsu G, Kubota Y, Goda N, Matsumoto M, Nishimura EK, Soga T, Otsu K, Suematsu M, Okamoto S, Suda T, and Takubo K. P38 $\alpha$  Activates Purine Metabolism to Initiate Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Cycling in Response to Stress.

**Cell Stem Cell**, 19(2):192-204, 2016

#### 3) 産業財産権

特願 2015-230477 (2016 年 1 月 12 日出願)  
発明の名称：『脱毛および白毛化を抑制もしくは改善するための組成物ならびにその使用』  
発明者：西村 栄美, 松村 寛行, 特許出願人：国立大学法人 東京医科歯科大学

#### 4) 受賞

2015 年 Chanel-Ceries Research Award

ホームページ

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