東京医科歯科大学

担当部署連絡先：
統合研究機構事務部 研究推進係
03-5803-5871

作成日：2020年02月20日
更新日：—

科研費 KAKENHI

組織幹細胞に着目した皮膚の再生と老化の仕組みの解明

研究者所属・職名：難治疾患研究所・教授

ふりがな　にしむら　えみ
氏名：西村　栄美

主な採択課題：
- 基盤研究(S)「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」(2014-2018)
- 新学術領域研究(研究領域提案型)「色素幹細胞における老化ストレスと幹細胞の運命制」(2014-2018)
- 若手研究(S)「色素幹細胞の質的変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」(2007-2011)

分野：幹細胞生物学、実験病理学

キーワード：幹細胞、再生、老化、がん、細胞競合、皮膚、脱毛、白髪

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

私たちは黒髪のもととなる色素幹細胞を同定し (Nishimura EK et al. Nature 2002)、この細胞が加齢やストレスで枯渇すると色素細胞が不足し白髪になることを明らかにしていました（Nishimura EK et al. Science, 2004)。当時、組織幹細胞は生涯にわたって維持されると信じられていたが、枯渇することを発見したことから、これを生かして生命の未知の謎に迫りたいと考えた。そこで毛包をモデルに臓器の一生、つまり発生、再生、老化、癌化を通じて幹細胞の運命と動態、さらにこれに基づく臓器運命を明らかにし、幹細胞の維持制御と老化の基本原理の解明、更に加齢関連疾患の予防や治療への応用することを目指すこととした。

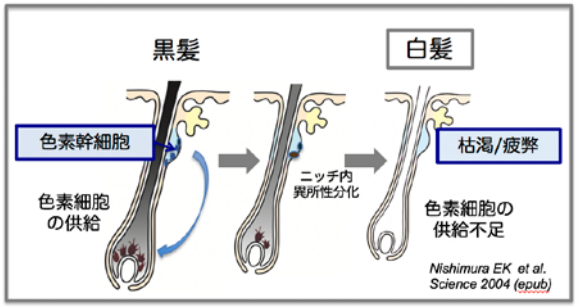

図1　色素幹細胞の枯渇と白髪

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

当初は組織幹細胞の同定、可視化、純化が困難で、幹細胞の可視化や長期運命追跡のための遺伝子改変マウスの作製に加え、幹細胞の自己複製能、組織の機能レベル、器官老化のステージングなどの評価系構築に試行錯誤し最適化する必要があった。色素幹細胞に加えて皮膚を中心に複数の組織幹細胞を対象とし可視化し追跡することで、幹細胞老化の実体解明と臓器の維持、再生、老化、加齢関連疾患発症にどう関わるか、その解明に取り組んだ。

東京医科歯科大学
担当部署連絡先：
統合研究機構事務部 研究推進係
03-5803-5871
作成日：2020年02月20日
更新日：—

科研費 KAKENHI

組織幹細胞に着目した皮膚の再生と老化の仕組みの解明

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

皮膚の再生・老化の仕組みを解明するため、皮膚の組織幹細胞の運命追跡やクローン解析を行い、いかなる契機で幹細胞に加齢変化が起こり、白髪、脱毛、皮膚老化に至るのか、幹細胞動態の時空間的な変遷を中心に解析した。まず、色素幹細胞のニッチ細胞として毛包幹細胞を同定し責任分子と責任シグナルを明らかにした（Nishimura EK et al. Cell Stem Cell, 2010)(Tanimura S et al. Cell Stem Cell, 2011）。続いて、生体内で色素幹細胞がストレスを受けると活性化された際に自己複製せずに分化を経て**枯渇**することを見出し、その運命決定において“**自己複製チェックポイント**”なるものが存在し機能していることを提唱した。これによってストレスを受けた細胞を分化させて早期に組織から除去することにより良質の幹細胞を残存させ、幹細胞プールの質を保つと考えられた（Inomata K et al. Cell 2009）。

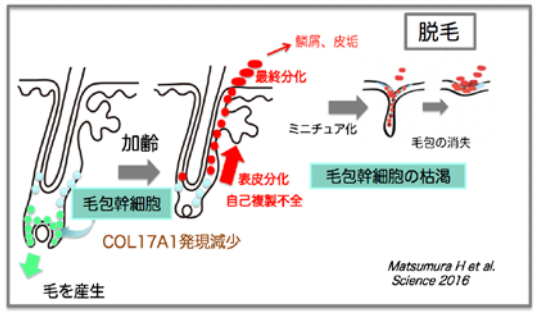

図2　加齢による毛包幹細胞の枯渇、毛包のミニチュア化、脱毛

次に毛包幹細胞においても加齢やストレスによって幹細胞が自己複製せず表皮分化を経て皮膚表面から効率よく排除されること、これによって毛包がミニチュア化し消失するため薄毛脱毛を発症することを明らかにした。これら一連の研究から幹細胞を中心とした毛包の老化プログラムが存在し、毛包幹細胞におけるXVII型コラーゲンの減少が引き金となることを明らかにした(Matsumura H et al. Science, 2016)(図2)。

一方、表皮においては表皮基底層において幹細胞同士が実は競り合って**細胞競合**と呼ばれる現象を引き起こしていること、組織幹細胞の対称性または非対称性の分裂の制御が細胞競合を駆動し、ストレスを受けた幹細胞を排除しながら幹細胞自身が入れ替わることで皮膚の若さを維持していること、遂には幹細胞増幅を繰り返した幹細胞が疲弊し細胞競合能を失うことによって皮膚老化が顕著となることを初めて解明した(Liu N et al. Nature 2019)(図3)。

以上の研究から、加齢によって毛包のように矮小化し消失する器官では**幹細胞の枯渇**、一方、生涯にわたって維持される表皮においては**幹細胞競合**による幹細胞の枯渇回避と長期の若さと機能の維持を促し、前者は老化形質の発現に、後者はその抑制に働くことを見出した。

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

今後、皮膚以外の上皮系臓器や小器官にと比較しながら検証し、複数の上皮系臓器を貫く普遍的原理となるか検証する。明らかになる分子メカニズムに基づき幹細胞の維持制御剤を開発し、老化や癌の制御、褥瘡、脱毛症などの加齢性難治疾患の予防や治療へと役立てる。これらのアプローチにより、中高年者のQOLの改善ならびに**健康寿命の延伸**に貢献したい。

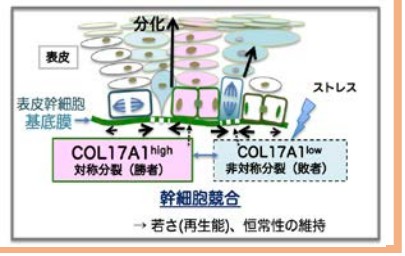

図3　表皮幹細胞の細胞競合と皮膚の恒常性維持