

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08294

研究課題名(和文) 色素幹細胞を用いた神経分化抑制因子Restの幹細胞因子としての機能解明

研究課題名(英文) Analysis of master negative regulator Rest as a stem cell regulator by using melanocyte lineage

研究代表者

青木 仁美 (AOKI, Hitomi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号：10550361

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：神経分化抑制因子Restは、神経の分化制御以外にも、受精卵や胎児期などの幹細胞で発現し、その分化に影響するが、成体の組織幹細胞におけるRestの機能は不明な点が多い。申請者は、神経堤細胞から色素幹細胞への分化にRestが寄与することを報告したが、生涯にわたり毛色や皮膚色に影響する成体色素幹細胞でのRestの機能は解明されていない。

本研究では、加齢性白髪化の実験モデルとRestの発現を制御できる遺伝子改変マウスを用い、成体マウスの毛包で維持される色素幹細胞をモデル系としてRestの役割を解析し、これまでに解明されていない成体幹細胞でのRestの機能を解明することを目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

白髪化は、色素幹細胞やそのニッチである毛包幹細胞の何らかの異常により生じるが、その発生頻度の高さや心理的影響の大きさにも関わらず、有効な改善法や効果的な予防法は確立されていない。また、早期白髪化などでの特定の遺伝子が原因である場合を除き、加齢性の白髪化では、その発生や進行、頻度に個人差や人種差が大きく、遺伝的な要因と環境要因などの影響を受けていると思われる。転写調節因子RestによるMif1を介した色素幹細胞への作用には、エピジェネティックな要因も関連しており、本研究で示された可能性は、将来的な白髪化の予防や改善に貢献する手がかりとなるとと思われる。

研究成果の概要(英文)：The neural differentiation inhibitor Rest has various functions other than regulation of neural differentiation, and is involved in maintenance of homeostasis, stress response, carcinogenesis, etc. Rest is expressed in the stem cells in embryos and affects their differentiation, but the function of Rest in adult tissue stem cells is unclear. We previously reported that Rest contributes to the differentiation of neural crest cells into melanocyte stem cells. However, the function of Rest in adult melanocyte stem cells, which influences hair and skin color throughout life, has not been elucidated.

In this study, we analyzed the role of Rest in melanocyte stem cells using an experimental model of age-related hair-graying model and genetically modified mice that can regulate the expression of Rest, and made efforts aimed to elucidate the function of Rest as a differentiation regulator of melanocyte stem cells.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：神経分化抑制因子 Rest 幹細胞 色素細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) Rest (RE-1-silencing transcription factor) は神経関連遺伝子の発現を抑制する master negative regulator として発見され、神経幹細胞や非神経細胞において発現し、エピジェネティックな機構も動員して神経でない細胞が神経へ分化するのを抑制している興味深い転写調節因子である¹⁻³⁾。近年、Rest は胚性幹細胞、始原生殖細胞、受精卵などでも発現することが報告され⁴⁻⁶⁾、これらの幹細胞の維持や分化にも関与するだけでなく、恒常性の維持、ストレス応答、発ガンに関与するなど、神経の分化制御以外にも多彩な機能が報告されている。

(2) Rest は加齢性神経変性疾患や神経発達障害にも関与し、アルツハイマー患者の脳では加齢に伴う Rest の発現の増加が観察されず、ストレスに対する神経保護作用が脆弱となり症状が重症化する⁷⁾。Rest の減少は、外因性の障害に対する神経幹細胞の分裂を低下させ、細胞死の誘導を重篤化する⁸⁾。成体での神経幹細胞の維持や分化における Rest の機能に関する報告は多いが、神経幹細胞以外の成体の組織幹細胞における Rest の機能は不明な点が多い。

(3) Rest 欠損マウスは胎生致死となるため、我々は条件付き Rest 欠損マウスを作製した。中枢神経特異的 Rest 欠損マウスは致死的な表現型を示さないが³⁾、神経堤細胞特異的 Rest 欠損マウスは神経堤に由来する細胞の機能異常と思われる症状を呈し新生時期に致死となる⁹⁾。神経堤細胞特異的 Rest ヘテロ欠損マウスは致死性を示さないが、消化管や心臓、血管などで神経堤細胞由来の神経の異常を連想させる障害が加齢に伴って重篤化する。これは、アルツハイマー患者の脳やそのモデルマウスでの、Rest の発現と神経変性症状の重症化⁷⁾を連想させる。しかしながら、この現象が神経に限定されるのか、それとも、幹細胞に共通した Rest による制御機構の一端を示しているのかは解明されていない。

2. 研究の目的

(1) Rest の異常は、報告されているだけでも胚性幹細胞 (ES 細胞)、神経 (幹) 細胞、心筋、骨格筋、血管平滑筋、内膜、間葉系幹細胞、神経堤細胞、始原生殖細胞などのさまざまな細胞に影響する。そのため、Rest は個々の細胞種で特異的な機能に重要な役割を果たすだけでなく、多くの細胞種で幹細胞の運命を調節していると考え、幹細胞における Rest の機能を統一的に理解することが本研究の目的である。しかしながら、成体で維持される神経以外の組織幹細胞やそのニッチ細胞の加齢変化に関する Rest の研究は少なく、Rest の寄与は解析されていない。そのため、老化における加齢変化と Rest の発現異常により加齢に伴い重篤化する症状での、さまざまな組織幹細胞の挙動や分化した細胞の機能を解析し、Rest の発現とこれらの表現型との関連を確立する。そして、成体で維持される組織幹細胞やそのニッチ細胞での Rest の機能を解明する。

(2) 組織幹細胞の加齢変化を解明するために、幹細胞維持因子とニッチの性質、およびその分子の実体が詳細に解析されている色素細胞に注目し、色素幹細胞およびそのニッチ細胞で Rest の発現量を変化させ、幹細胞の維持・分化・老化が受ける影響を、Rest 遺伝子改変マウスや色素幹細胞及びそのニッチ細胞との共培養系などを用いて解析し、Rest が幹細胞の stemness へ与える影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、時間的・空間的に Rest の発現を誘導あるいは欠損できる Rest 遺伝子改変マウス (*Rosa-rtTA*; *Col1A1-tetOP-Rest* あるいは *Rosa-rtTA*; *Col1A1-TetOP-Cre*; *Rest^{flxed/flxed}* ないしは *Promoter-Cre*; *Rest^{flxed/flxed}*) を用い、白髪化の程度を評価することで、色素幹細胞における Rest の機能を評価する。実際に加齢変化に伴う白髪化の観察に加え、加齢性白髪化と同様の発生機序で白髪化を生じる放射線誘導白髪化モデル¹⁰⁾を用い、白髪化の誘導の前後、あるいは、毛包バルジに存在する色素幹細胞ないしはそのニッチを構成する毛包幹細胞で特異的に Rest の発現を変化させる。色素幹細胞とそのニッチ細胞の機能的変化を毛色に注目して解析し、色素幹細胞の維持における Rest の必要性を検証する。色素細胞の増殖や機能不全の有無に加え、組織幹細胞の自己再生能の喪失あるいはニッチの破綻による幹細胞の枯渇など成体幹細胞システムの異常を解析する。

(2) Rest は抑制性の転写調節因子であるため、色素細胞の分化や増殖を直接抑制するのではなく、何らかの因子を介した間接的な関与が予想される。この因子を特定するために、色素幹細胞ないしはそのニッチを構成する毛包幹細胞を分取し、放射線照射により発現の変化する遺伝子をマイクロアレイや二次元タンパク電気泳動などを行い検出する。Rest 欠損 ES 細胞や Rest 欠損神経幹細胞を用いたマイクロアレイで、Rest の有無で発現が変動した遺伝子と比較することで、直接的な標的遺伝子と間接的な標的遺伝子を探索し、色素細胞関連の因子や幹細胞に重要な因子、ニッチ因子などが含まれるかを解析する。

4. 研究成果

(1) Rest は単独で体細胞初期化を促進することはできないが、ES 細胞の初期分化で細胞運命

を修飾でき、広範な転写制御を介して細胞分化に関与することを、我々は独自に作製した *Rest* 遺伝子改変マウスや ES 細胞により発見した^{3, 6}。神経堤細胞では、*Wnt* シグナルにより *Rest* (神経分化の master regulator) と *Mitf* (色素細胞分化の master regulator) が同時に制御され、神経と色素細胞の分化が調節される¹¹。発生過程で神経堤細胞特異的に *Rest* を欠損すると色素細胞の発生が障害されることから、*Rest* は胎児期の神経堤細胞から色素細胞への分化に寄与する¹²。そのため、少なくとも発生過程で *Rest* の寄与が示されている神経堤細胞に由来する非神経系細胞である色素幹細胞を解析した。神経堤細胞特異的な *Rest* 欠損マウスは新生児致死であるため、神経堤細胞特異的な *Rest* ヘテロ欠損マウス (*Wnt1-Cre; Rest^{floxed/+}*) と、神経堤を派生する神経管を含む中枢神経特異的な *Rest* 欠損マウス (*Sox1-Cre; Rest^{floxed/floxed}*) を用いて、7~8 週齢の成体に放射線を照射した。白髪化の程度は、マウスの毛色の観察と、分光測色計で毛の明度を L* 値として数値化し評価した。いずれのマウスでも、*Rest* を欠損しないコントロールマウスと *Rest* 欠損マウスの白髪化に有意な影響はできなかった。これは、神経堤細胞から派生する色素細胞における *Rest* の欠損が、成体での白髪化に影響しないことを示すが、神経堤細胞特異的な *Rest* 欠損マウスはヘテロ欠損であるため、致死性を回避して、ホモ欠損で解析する必要がある。

(2) *Rest* 欠損マウスは胎生致死であるため、予備実験で *Rest* ヘテロ欠損マウス用放射線誘導白髪化への影響を観察したところ、放射線誘導白髪化は重症化する傾向を示した。この再現性と有意性を調べるため、検体数を増やしたが、有意差は検出されなかった。*Rest* の白髪化への影響を確定するには、致死性を回避し、ホモ欠損で解析する必要がある。そこで、時間的に特異的に *Rest* のホモ欠損を誘導できる *Rosa-rtTA; Col1A1-TetOP-Cre; Rest^{floxed/floxed}* マウスを作製し、白髪化への影響を検証した。放射線照射の前日から 1 週間、*Rosa-rtTA; Col1A1-TetOP-Cre; Rest^{floxed/floxed}* マウスにドキシサイクリンを飲水投与し、*Rest* をホモ欠損させ、白髪化における *Rest* 欠損の効果を調べた。*Rest* を欠損しないコントロールマウスと比較して、*Rest* ヘテロ欠損マウスでは放射線照射による白髪化が重症化する傾向があるものの有意差は検出されなかったが、*Rest* をホモ欠損する *Rosa-rtTA; Col1A1-TetOP-Cre; Rest^{floxed/floxed}* マウスでは、有意な差を持って白髪化が重症化することを発見した。*Rest* の欠損が放射線ストレスに対しても脆弱となることは、最近報告された高齢者の脳での *Rest* の神経保護作用やアルツハイマー病の高齢者の脳での *Rest* の喪失⁷、*Rest* 欠損に伴う加齢性の神経変性の発症⁸) などの結果と一致する。

(3) 色素細胞は神経堤細胞に由来し全身に移動する細胞で、生後のマウスの皮膚では毛包にのみ存在する。色素幹細胞はバルジと呼ばれる毛包幹細胞で構成された領域をニッチとして維持され、毛周期に応じて増殖・分化し、毛髪に色素を供給する¹³。放射線誘導白髪化では色素幹細胞自身が障害される前に、そのニッチ機構が破綻し白髪化を生じる¹⁴。そこで、色素幹細胞を含む色素細胞系譜で特異的に *Rest* の欠損を誘導できる *Tyr-Cre; Rest^{floxed/floxed}* マウスと毛包幹細胞を含むケラチのサイトで特異的に *Rest* の欠損を誘導できる *K14-Cre; Rest^{floxed/floxed}* マウスを用い、*Rest* の欠損が白髪化を重症化する標的細胞の特定を試みた。これにより、成体の毛包で維持される色素幹細胞とそのニッチである毛包幹細胞での加齢性変化に関する *Rest* の寄与を分けて解析できる。予想に反して、いずれの場合にも、*Rest* を欠損しないコントロールマウスと比較して、これらのマウスで白髪化への有意な影響は観察できなかった。これは、これらのマウスでは、胎児期からそれぞれの細胞系譜で *Rest* が欠損した状態が維持され、成体では既に転写調節機構が安定しているためかもしれない。そのため、これらの細胞系譜で、放射線障害時に *Rest* を欠損させ、白髪化を解析する必要がある。

(4) 加齢性変化は不可逆的であり、幹細胞も不老ではない。幹細胞の加齢変化のモデルとして白髪化を評価し、幹細胞の老化と加齢関連変化の発症原理を *Rest* を中心とした視点から検証するため、*Rest* の過剰発現が白髪化に及ぼす影響を解析した。*Rest* の過剰発現を誘導できる *Rosa-rtTA; Col1A1-tetOP-Rest* マウスを用い、(2) と同じ条件でドキシサイクリンを放射線照射の前日から 1 週間投与し、*Rest* の発現を誘導して白髪化における *Rest* の効果を調べた。*Rest* を過剰発現しないドキシサイクリン未投与のコントロールマウスと、*Rest* を過剰発現するドキシサイクリン投与マウスの白髪化に、有意な差は観察できなかった。そこで、ドキシサイクリンを放射線照射の 10 日前から放射線照射の 1 週間後まで投与した。コントロールマウスと比較して、*Rest* 過剰発現マウスで、有意な差はないものの、白髪化が抑制される傾向を示した。*Rest* は白髪化の過程に間接的に作用している可能性があるため、*Rest* が作用しやすいドキシサイクリンの投与時期を精査する必要がある。

(5) *Rest* と共同して色素細胞の分化や増殖に作用する因子を特定するため、色素幹細胞とそのニッチを構成する毛包幹細胞を分取し、放射線照射による *Rest* の発現の変化に伴って発現が変化する遺伝子をマイクロアレイや二次元タンパク電気泳動などを行い検出することを試みた。そのため、*Rosa26R-YFP* を (3) で用いたマウスに導入し、色素幹細胞や毛包幹細胞をラベルした。蛍光を指標に FACS でこれらの細胞を分取する手法を確立するため、条件を検討した。しかしながら、実験 (1) ~ (4) より、*Rest* の発現制御に伴う放射線誘導白髪化に有意な差を見出せなかったため、幹細胞の加齢変化を制御する可能性のある候補因子を探索することで、幹細胞システムの破綻や抗老化システムの破綻を予防することを目指した取り組みを行った。白髪化は、見た目の印象を大きく左右するため、審美的・心理的な影響も大きく、生活の質に影響する。それにもかかわらず、白髪化は毛髪や皮膚の生理的な老化に伴って増え続ける加齢現象

として捉えられるため、その発生頻度の高さにもかかわらず、疾患として扱われない。白髪化の遺伝的な要因はごく一部しか解明されておらず、包括的な分子機構も未解明で、原因論に基づいた有効な改善法や予防のための効果的な対処法は確立されていない。そこで、白髪化を抑制する天然由来成分として、ヒトで白髪化の予防効果が示されているヤーバサンタに注目した¹⁵⁾。ヤーバサンタには2種類の亜種があるが、アングスティフォリウムという亜種が、白髪化を抑制する¹⁶⁾。アングスティフォリウムは、色素幹細胞と毛幹細胞に作用し¹⁷⁾、その有効成分として、ステルビン、ルテオリン、ヒドロキシゲンクワニンなどを特定した^{18、19)}。これらの作用機序として、色素細胞の分化や増殖に重要な、エンドセリンシグナル、Kitシグナル、Wntシグナル、Mc1rシグナルなどへの作用を解析している。

<引用文献>

- 1) Chen ZF, Paquette AJ, Anderson DJ. NRSF/REST is required in vivo for repression of multiple neuronal target genes during embryogenesis. *Nat Genet.* 1998;20(2):136-142.
- 2) Chong JA, Tapia-Ramírez J, Kim S, et al. REST: a mammalian silencer protein that restricts sodium channel gene expression to neurons. *Cell.* 1995;80(6):949-957.
- 3) Aoki H, Hara A, Era T, et al. Genetic ablation of Rest leads to in vitro-specific derepression of neuronal genes during neurogenesis. *Development.* 2012;139(4):667-677.
- 4) Nechiporuk T, McGann J, Mullendorff K, et al. The REST remodeling complex protects genomic integrity during embryonic neurogenesis. *Elife.* 2016;5:e09584.
- 5) Okamura D, Mochizuki K, Taniguchi H, et al. REST and its downstream molecule Mek5 regulate survival of primordial germ cells. *Dev Biol.* 2012 372(2):190-202.
- 6) Yamada Y, Aoki H, Kunisada T, Hara A. Rest promotes the early differentiation of mouse ESCs but is not required for their maintenance. *Cell Stem Cell.* 2010;6(1):10-15.
- 7) Lu T, Aron L, Zullo J, et al. REST and stress resistance in ageing and Alzheimer's disease. *Nature.* 2014;507(7493):448-454.
- 8) Noh KM, Hwang JY, Follenzi A, et al. Repressor element-1 silencing transcription factor (REST)-dependent epigenetic remodeling is critical to ischemia-induced neuronal death. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(16):E962-E971.
- 9) Aoki H, Hara A, Omori Y, et al. Neonatal lethality of neural crest cell-specific Rest knockout mice is associated with gastrointestinal distension caused by aberrations of myenteric plexus. *Genes Cells.* 2014;19(10):723-742.
- 10) Inomata K, Aoto T, Binh NT, et al. Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation. *Cell.* 2009;137(6):1088-1099.
- 11) Liang H, Fekete DM, Andrisani OM. CtBP2 downregulation during neural crest specification induces expression of Mitf and REST, resulting in melanocyte differentiation and sympathoadrenal lineage suppression. *Mol Cell Biol.* 2011;31(5):955-970.
- 12) Aoki H, Hara A, Kunisada T. White spotting phenotype induced by targeted REST disruption during neural crest specification to a melanocyte cell lineage. *Genes Cells.* 2015;20(5):439-449.
- 13) Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H, et al. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature.* 2002;416(6883):854-860.
- 14) Aoki H, Hara A, Motohashi T, Kunisada T. Keratinocyte stem cells but not melanocyte stem cells are the primary target for radiation-induced hair graying. *J Invest Dermatol.* 2013;133(9):2143-2151.
- 15) Taguchi N, Hata T, Kamiya E, et al. Reduction in human hair graying by sterubin, an active flavonoid of *Eriodictyon angustifolium*. *J Dermatol Sci.* 2018;92(3):286-289.
- 16) Taguchi N, Hata T, Kamiya E, et al. *Eriodictyon angustifolium* extract, but not *Eriodictyon californicum* extract, reduces human hair greying. *Int J Cosmet Sci.* 2020;42(4):336-345.
- 17) Taguchi N, Homma T, Aoki H, Kunisada T. Dietary *Eriodictyon angustifolium* Tea Supports Prevention of Hair Graying by Reducing DNA Damage in CD34+ Hair Follicular Keratinocyte Stem Cells. *Biol Pharm Bull.* 2020;43(10):1451-1454.
- 18) Taguchi N, Yuriguchi M, Ando T, et al. Flavonoids with Two OH Groups in the B-Ring Promote Pigmented Hair Regeneration. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(9):1446-1449.
- 19) Taguchi N, Yuriguchi M, Ando T, et al. Flavonoids with Two OH Groups in the B-Ring Promote Pigmented Hair Regeneration. *Biol Pharm Bull.* 2019;42(9):1446-1449.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Taguchi Nobuhiko, Kitai Ryosuke, Ando Takuya, Nishimura Toshihiro, Aoki Hitomi, Kunisada Takahiro	4. 巻 2
2. 論文標題 Protective Effect of Hydroxygenkwanin against Hair Graying Induced by X-Ray Irradiation and Repetitive Plucking	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JID Innovations	6. 最初と最後の頁 100121 ~ 100121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xjidi.2022.100121	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aoki Hitomi, Abe Chikara, Hara Akira, Miyazaki Tatsuhiko, Morita Hironobu, Kunisada Takahiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Induced genetic ablation of <i>Rest</i> leads to the alteration of stimulus induced response of the vagal nerve	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 45 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12819	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 青木仁美	4. 巻 42(83)
2. 論文標題 白髪メカニズムと改善を目指した取り組み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日皮協ジャーナル	6. 最初と最後の頁 27-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Taguchi N, Hata T, Kamiya E, Homma T, Kobayashi A, Aoki H, Kunisada T.	4. 巻 42(4)
2. 論文標題 Eriodictyon angustifolium extract, but not Eriodictyon californicum extract, reduces human hair greying.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cosmet Sci.	6. 最初と最後の頁 336-345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi N, Homma T, Aoki H, Kunisada T.	4. 巻 43(10)
2. 論文標題 Dietary Eriodictyon angustifolium Tea Supports Prevention of Hair Graying by Reducing DNA Damage in CD34+ Hair Follicular Keratinocyte Stem Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 1451-1454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00455.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 青木仁美	4. 巻 83
2. 論文標題 白髪メカニズムと改善を目指した取り組み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日皮協ジャーナル	6. 最初と最後の頁 27-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi Nobuhiko, Yuriguchi Minoru, Ando Takuya, Kitai Ryosuke, Aoki Hitomi, Kunisada Takahiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Flavonoids with Two OH Groups in the B-Ring Promote Pigmented Hair Regeneration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1446 ~ 1449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00295	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Taguchi Nobuhiko, Hata Toshihiro, Kamiya Emi, Kobayashi Ai, Aoki Hitomi, Kunisada Takahiro	4. 巻 92
2. 論文標題 Reduction in human hair graying by sterubin, an active flavonoid of Eriodictyon angustifolium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 286 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.11.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 青木仁美
2. 発表標題 白髪化のメカニズムとその抑制に有効な因子の探索
3. 学会等名 第 45 回毛髪技術者協会 西日本学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hhitomi AOKI
2. 発表標題 Rest (RE-1 silencing transcription factor) affects mouse hair pigmentation
3. 学会等名 JAPAN-SINGAPORE INTERNATIONAL SKIN CONFERENCE 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木仁美
2. 発表標題 色素幹細胞の維持機構と白髪の発症メカニズム
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木仁美
2. 発表標題 白髪のメカニズムと改善を目指した取り組み
3. 学会等名 日本産業皮膚衛生協会 夏季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 監修：岩渕徳郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 283
3. 書名 毛髪科学の新展開	

1. 著者名 正木 仁・鈴木敏幸・安藤秀哉 編集	4. 発行年 2018年
2. 出版社 技術教育出版（有）	5. 総ページ数 420
3. 書名 「最新・化粧品開発のための美容理論、処方/製剤、機能評価の実際」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------