

研究種目：若手研究（S）

研究期間：2007～2011

課題番号：19679006

研究課題名（和文） 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

研究課題名（英文）

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

研究代表者

西村 栄美（NISHIMURA EMI）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究者番号：70396331

研究代表者の専門分野：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 毛包

1. 研究計画の概要

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）。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に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。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

2. 研究の進捗状況

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た。

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）。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に伸展している。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 色素幹細胞の異所性分化の分子メカニズムの解明

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。

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。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計5件)

1. Nishimura EK et al. Key roles for Transforming growth factor in melanocyte stem cell maintenance. Cell Stem Cell, 5;6(2):130-40, 2010
2. Miura M, Nishimura EK, Yokota T. ほか3名 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, (ほか8名) 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

〔学会発表〕(計14件)

1. Emi Nishimura: "Why does our hair turn gray? JSPS/JHU/NIA-sponsored symposium: (Baltimore, U.S.A) Ageing vs .Regenerative Medicine: How Much Can Stem Cell Do? (NIA, Baltimore, USA) Feb. 19th 2010
2. 西村栄美:色素幹細胞におけるステムセルエイジング:再生医療学会 シンポジウム『ステムセルエイジング』(東京)平成21年3月5日
3. 西村栄美:ステムセルエイジングと白髪について:第22回日本色素細胞学会総会 特別講演:(福岡)平成21年12月5日
4. Shintaro Tanimura,ほか6名 Emi K. Nishimura:Hair follicle stem cells provide a COL17A1-dependent niche for melanocyte stem cells, The 7th Stem Cell Research Symposium, May 15th, 2009
5. Ken Inomata, ほか9名,Emi K. Nishimura: Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation: The 7th Stem Cell Research Symposium, May 15th, 2009
6. Nishimura, E.K.,Melanocyte stem cell maintenance and ageing:International Symposium on Regenerative Medicine Tenth Anniversary of Institute for Frontier Medical Sciences.: (Kyoto) December 4th, 2008
7. Nishimura, E.K.: Hair graying, melanocyte stem cell and their

niche.: 41st Annual Meeting for the Japanese Society of Developmental Biologists.: (Tokushima) May 30, 2008

8. Nishimura, E.K., Suzuki, M., Igras, V., Inomata, K., Widlund, H., Du, J., Beermann, F., Roes, J., Miyachi, Y., Fisher, D.E.: Roles of transforming growth factor beta in melanocyte stem cell renewal.: Cojoint Meeting of XXth International Pigment Cell Conference (IPCC) & Vth International Melanoma Research Congress (IMRC), (Sapporo) May 8th, 2008
 9. Nishimura, E.K.:Mechanisms of melanocyte stem cell maintenance by their niche.: International Investigative Dermatology 2008, Hair Research Symposium.: (Kyoto) May 13, 2008
- その他5件

〔図書〕(計3件)

1. 西村栄美:『色素幹細胞』 遺伝子医学 Mook 別冊 進みつつける細胞移植治療の実際上巻 株式会社メディカルドゥ p110-114 2008
2. 西村栄美:「皮膚の幹細胞」実験医学, 最先端の幹細胞研究, 2008 増刊 p 107-112
3. 田所優子, 西村栄美:「毛包における幹細胞とそのニッチ」最新医学, 64(通号 806) 2009(増刊) 1391~1403

〔産業財産権〕

- 出願状況(計4件)
- 名称:『Methods for inhibiting hair depigmentation and hair loss』
- 発明者:西村栄美ほか
- 権利者:金沢大学
- 種類:米国特許
- 番号:12/035,733
- 出願年月日:2008年2月22日
- 国外
- 名称『脱毛の抑制方法および毛髪の脱色素化の抑制方法』
- 発明者:西村栄美ほか
- 権利者:金沢大学
- 種類:PCT
- 番号: :PCT/JP2008/53210
- 出願年月日:2008年2月25日
- 国内
- その他1件

〔その他〕

1. 平成19年4月19日 文部科学大臣表彰 若手科学者賞 受賞
2. 本研究費による主要な研究成果(左記文献#3)に対して、平成21年6月5日、東京医科歯科大学よりプレスリリース。テレビ取材を受け、NHK おはよう日本、スーパーニュースなどにて報道。新聞掲載多数(読売新聞、朝日新聞、毎日新聞、日本経済新聞、東新聞掲載:日本経済新聞、東京新聞、日刊工業新聞など。)BBC ニュースのほか、Bloomberg News など海外のメディア報道。