

令和元年6月11日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2014～2018

課題番号：26221303

研究課題名(和文)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

研究課題名(英文)Stem Cell Regulation and Dynamics in Hair Follicle Regeneration and Aging

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 155,000,000円

研究成果の概要(和文)：臓器の老化メカニズムを解明するためにマウスの毛包の老化過程をそのモデルとして毛包幹細胞の運命と動態を解析した。加齢に伴い毛包幹細胞の維持に必須のXVII型コラーゲンが失われ、毛包幹細胞が自己複製せず表皮の角化細胞へと分化し皮膚表面から剥脱し、毛包がミニチュア化するため永久脱毛に至ることが判明した。また幹細胞の制御により毛包老化を遅延・抑制したことから、幹細胞を中心とした毛包老化プログラムが存在することが判明し、その制御による臓器老化制御への道が開かれた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、加齢性脱毛や白髪など典型的な老化形質の発現をモデルとして、組織幹細胞の加齢変化が器官老化において中心的な役割を果たすこと、加齢によって品質の低下した幹細胞を効率よく生体から排除する仕組みが働くため幹細胞が枯渇し、その結果、器官を構成している機能細胞群も全体として減少すること、これによって器官自体も小型化し機能低下に至ることを世界に先駆けて解明した。また本成果に基づく組織幹細胞の枯渇を防ぐ抗老化技術ならびに再生促進技術の開発は超高齢化社会において健康長寿の延伸へと繋がるものと期待できる。

研究成果の概要(英文)：Hair thinning and loss are prominent aging phenotypes but have an unknown mechanism. We showed that hair follicle stem cell (HFSC) aging causes the stepwise miniaturization of hair follicles and eventual hair loss in wild-type mice and in humans. In vivo fate analysis of HFSCs revealed that the DNA damage response in HFSCs causes proteolysis of type XVII collagen (COL17A1/BP180), a critical molecule for HFSC maintenance, to trigger HFSC aging, characterized by the loss of stemness signatures and by epidermal commitment. Aged HFSCs are cyclically eliminated from the skin through terminal epidermal differentiation, thereby causing hair follicle miniaturization. The aging process can be recapitulated by Col17a1 deficiency and prevented by the forced maintenance of COL17A1 in HFSCs, demonstrating that COL17A1 in HFSCs orchestrates the stem cell-centric aging program of the epithelial mini-organ and indicating potential angles for anti-ageing therapeutic intervention.

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 幹細胞 自己複製 毛 脱毛 COL17A1

## 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であった。われわれは、色素幹細胞をはじめとして同定し、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, 2004)。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世界に先駆けて明らかにしていた。しかし、毛包などの小器官を含む臓器の老化において、幹細胞の加齢変化が果たして中心的な役割を果たしているのかどうか、その実体については不明であった。

## 2. 研究の目的

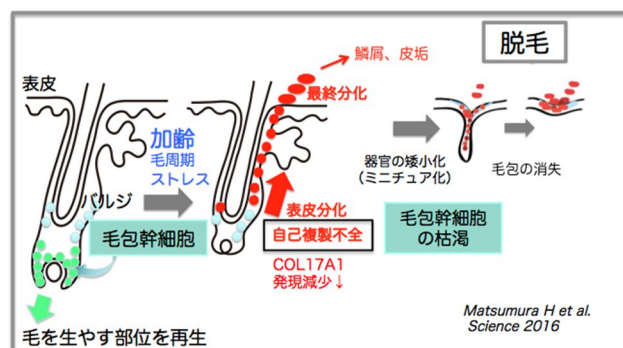
高齢化社会において加齢関連疾患の克服に向けて、組織の老化機構の解明が急務となっている。本課題では、皮膚の付属器で、上皮系の小器官である毛包を臓器老化のモデルとしてとりあげ、毛包が老化する仕組みについて解明することを目指す。その加齢変化の実体はいかなるものかそのダイナミクスを明らかにし、毛包幹細胞を中心とした老化プログラムが存在するのかどうかを検証をめざした。報告者らの先行研究で明らかにしていた毛包幹細胞の維持に必須のヘミデスモソーム構成分子である XVII 型コラーゲン (COL17A1) に着目し、幹細胞の加齢変化において果たす役割、さらに毛包の老化に直接に関わる可能性について検証することとした。これらの検証をもとに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ことを目標とした。

## 3. 研究の方法

報告者らは、毛包幹細胞自身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 COL17A1 は、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. et al. Cell Stem Cell, 2011)、さらに加齢によってその発現が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 マウス等を用いて毛包幹細胞を若齢時に GFP ラベルしたうえで運命追跡を行ない、毛包老化過程における幹細胞の運命と動態を解析した。

## 4. 研究成果

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) するに伴い毛が細くなり、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。次に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 COL17A1 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



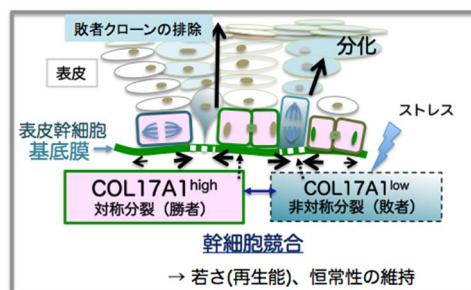
次にこれらの加齢した毛包幹細胞の運命を追跡

するために、K15-CrePR1; CAG-CAT-GFP マウス等を用いて毛包幹細胞を若齢時に標識し、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 COL17A1 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が大きく変化する仕組みとして、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達すると、毛包幹細胞の COL17A1 が分解されること、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、皮膚表面から角層として剥がれ落ちることで体内から完全に排除されることが明らかになった。さらにヒトにおいても毛包幹細胞における 17 型コラーゲン減少や幹細胞の減少、さらに毛包のミニチュア化など加齢マウスと同様の変化を認められた。またこれら一連の加齢変化は、マウス毛包幹細胞において COL17A1 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、加齢による毛包老化(加齢性脱毛)のメカニズムとして、幹細胞を中心として極めてダイナミックな幹細胞の運命変化による組織構築変化が起こっていること、幹細胞を中心とした器官老化プログラムが存在し、これを制御しうることが明らかとなった (Matsumura H et al. Science, 351(6273):575, 2016)。

当初の目標であった毛包の老化ダイナミクスの解明に基づき、次にその応用に取り組んだ。加齢による毛包幹細胞における COL17A1 の発現減少が引き金となるため、これを抑制するためにその発現の維持を促進する低分子化合物の探索を行なった。その結果、加齢マウスにおける脱毛を抑制または遅延できる化合物が得られ、出願と早期審査を経て特許取得に至っている(特許第 6355222 号)。産学共同研究により、脱毛症治療薬(発毛剤)・予防薬の開発に取り組んでいる。

また上記の研究と並行して表皮幹細胞における多色クローン解析の系を確立し、表皮を中心とした皮膚老化研究へと繋げた。その結果、表皮においては幹細胞間において細胞競合を起こして自然淘汰を起こすため長期にわたって表皮の若さ(質)を維持できることや周辺の色素細胞や繊維芽細胞も維持できること、競合不全により老化形質が顕著に発現することを明らかにした(Liu N et al. Nature, 568(752):344-350, 2019)。さらにその制御剤の開発を行い(特願 2019-59616)、実用化に向けて取り組んでいる。これら一連の研究によって、本課題で研究対象とした小器官である毛包は、大型上皮系臓器である皮膚全体の老化と比較してより早期から器官特異的な組織幹細胞の枯渇によってより顕著な老化形質を発現することが明らかになった。本成果は、今後次第に広く認識されるところとなり、諸臓器の老化機構の解明や個体老化の理解へと繋がるものと期待される。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 7 件)

Liu N, Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis, Geroges-Labouesse E, Nanba D, Nishimura EK

Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing.

**Nature**, 査読有, Vol.568, No.752, 2019, pp344-350, **2019**

DOI:10.1038/s41586-019-1085-7.

Noguchi S, Honda S, Saitoh T, Matsumura H, Nishimura EK, Akira S, Shimizu S

Beclin 1 regulates recycling endosome and is required for skin development in mice.

**Communications Biology**, 査読有, Vol. 2:37, **2019**

DOI:10.1038/s42003-018-0279-0.

Sasaki M, Shinozaki S, Morinaga H, Kaneki M, Nishimura EK, Shimokado K

iNOS inhibits hair regeneration in obese diabetic (ob/ob) mice.

**Biochemical and Biophysical Research Communications**, 査読有, 501(4):893-897, **2018**

DOI:10.1016/j.bbrc.2018.05.071. PMID:29763605

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**, 査読有, Vol.19, No.2, pp192-204, **2016**

DOI:10.1016/j.stem.2016.05.013.

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**, 査読有, Vol.351, No.6273, pp575-589, **2016**

DOI:10.1126/science.aad4395.

Okamoto N, Aoto T, Uhara H, Yamazaki S, Akutsu H, Umezawa A, Nakauchi H, Miyachi Y, Saida T, Nishimura EK.

A melanocyte-melanoma precursor niche in sweat glands of volar skin.

**Pigment Cell & Melanoma Research**, 査読有, Vol. 27, No.6, pp1039-1050, **2014**

DOI:10.1111/pcmr.12297.

Ueno M, Aoto T, Mohri Y, Yokozeki H, Nishimura EK.

Coupling of the radiosensitivity of melanocyte stem cells to their dormancy during a hair cycle.

**Pigment Cell & Melanoma Research**, 査読有, Vol.27, No.4, pp540-551, **2014**

DOI:10.1111/pcmr.12251.

〔学会発表〕(計 46 件中 15 件記載)

Emi K. Nishimura, Epidermal stem cell competition coupled with stem cell divisions in mammalian epidermis, 2019 Keystone Symposia Conference-Cell Competition in Development and Disease, 2019

西村 栄美, Cell fate determination in aging organs: stem cell aging vs cellular senescence, 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018

Emi K. Nishimura, Melanocyte stem cells and melanoma: Montagna Symposium on the Biology of Skin, 2018

西村 栄美, 幹細胞老化とメラノーマ, 第 77 回日本癌学会総会, 2018

西村 栄美, 哺乳類表皮における細胞競合と皮膚の恒常性維持, 第 91 回日本生化学会大会, 2018

Emi K. Nishimura, Stem cell and niche dynamics in aging skin, Gordon Research Conferences-Issue niches and resident stem cells in adult epithelia, 2018

西村 栄美, 毛包における幹細胞制御と老化のプログラム, 第 65 回日本実験動物学会総会, 2018

Emi K. Nishimura, Stem cells orchestrate hair follicle aging program, Joint 3<sup>rd</sup> Singapore International Conference on Skin Research & 9<sup>th</sup> Pan Asia Pacific Skin Barrier Research Symposium, 2018

Emi K. Nishimura, Stem cell-centric Mechanisms of hair follicle aging, Gordon Research Conference-Cornea and Ocular Surface Biology and Pathology, 2018

Emi K. Nishimura, Stem cells orchestrate hair follicle aging program, International Meeting on RECQ Helicases and Related Disease, 2018

Emi K. Nishimura, Stem cell orchestrate hair follicle aging, JSPS&NUS Joint 2<sup>nd</sup> Symposium "New Horizons in Normal and Cancer Stem Cell Research", 2018

西村 栄美, Stem cell orchestrate hair follicle aging program, 日本研究皮膚科学会総会第 42 回年次学術大会, 2017

Emi K. Nishimura, Stem cells orchestrate hair follicle aging program, Cell Press LabLinks, Stem Cells in Disease Modeling and Therapeutics, 2017

Emi K. Nishimura, The mechanism of aging-associated hair graying and hair thinning: toward the discovery of pharmacological targets, World Congress of Hair Research (WCHR) 2017, 2017

Emi K. Nishimura, Stem cells orchestrate hair follicle aging program, WCHR2017(10<sup>th</sup> World Congress Hair Research), 2017

その他 26 件

〔図書〕(計 10 件)

西村 栄美, 羊土社, 実験医学, 2017, 37-42

西村 栄美, 羊土社, 実験医学, 2017, 1272-1278

西村 栄美, 羊土社, 実験医学, 2017, 1285-1290

西村 栄美, 医歯薬出版, 医学のあゆみ, 2016, 794-796

西村 栄美 他, 羊土社, 実験医学, 2016, 1775-1778

西村 栄美 他, 慶応義塾大学出版会, 2015, 23-30

西村 栄美 他, 日本臨床社, 日本臨床, 2015, 243-247

西村 栄美, 癌と化学療法社, 2014, 433-436

西村 栄美 他, 羊土社, 実験医学, 2014, 2557-2561

西村 栄美, メディカルトリビューン, 再生医療用語ハンドブック, 2014, 284-286

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称:皮膚用組成物  
発明者:西村 栄美  
権利者:国立大学法人 東京医科歯科大学  
種類:特許  
番号:特願 2019-59616  
出願年:2019年  
国内外の別:国内

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  
権利者:国立大学法人 東京医科歯科大学  
種類:特許  
番号:特願 2015-230477  
出願年:2016年  
国内外の別:国内外、欧米各国移行中

取得状況(計 1 件)

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  
権利者:国立大学法人 東京医科歯科大学  
種類:特許  
番号:特許第 6355222 号(P6355222)  
取得年:2018年  
国内外の別:国内

〔その他〕

ホームページ <http://www.tmd.ac.jp/mri/scm/index.html>

- (1) 受賞: 2015年 Chanel-Ceries Research Award
- (2) テレビ報道 NHK 総合 おはよう日本、日本テレビ News Zero、News Every、ZIP!、テレビ朝日 報道ステーション、TBS NEWS23、あさチャン!
- (3) 新聞掲載  
毎日新聞:「蛋白質減少が原因 東京医科歯科大解明」2016年2月5日  
日本経済新聞:「加齢による薄毛、コラーゲン減が原因 東京医科歯科大が解明」2016年2月5日  
科学新聞:「加齢による薄毛・脱毛の仕組み解明」2016年2月5日  
産経新聞:「薄毛原因は幹細胞ダメージ」2016年2月5日  
朝日新聞:「薄毛防止 コラーゲンがカギ?」2016年2月5日  
読売新聞:「加齢で脱毛 予防に光」2016年2月5日  
朝日新聞:DO 科学「どうして白髪になるの?」2015年11月21日 その他多数
- (4) 海外ニュース  
The Scientist Magazine:「Stem Cells to Blame for Hair Loss?」February 8, 2016  
The Japan Times:「Age-linked hair loss caused by disappearing collagen, researchers say」February 5, 2016  
TIME:「Shrinking Stem Cells Are the Real Reason for Hair Loss」February 5, 2016  
その他多数
- (4) 市民講座  
東京医科歯科大学難治疾患研究所市民公開講座-最先端生命科学講座シリーズ第13回  
「歳をとると白髪や脱毛になる仕組みは?」2015年10月23日

6. 研究組織

(1) 研究分担者  
研究分担者氏名:松村 一  
ローマ字氏名:MATAUMURA, Hajime  
所属研究機関名:東京医科大学  
部局名:医学部  
職名:主任教授  
研究者番号(8桁):80256263