

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02637

研究課題名(和文) 幹細胞分裂に着目した毛包老化の仕組みの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanisms for hair follicle aging focusing on stem cell divisions

研究代表者

松村 寛行 (Matsumura, Hiroyuki)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教

研究者番号：70581700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：毛包は、哺乳類の毛を生やす小器官であり加齢に伴い脱毛を引き起こす。本研究では、老化した毛包幹細胞(HFSC)が、非定型的幹細胞分裂プログラムを引き起こすにより、再生能力を失うことを明らかにした。このタイプの分裂は、ヘミデスモソームタンパク質COL17A1と細胞極性タンパク質aPKCの不安定化を伴い、毛包ニッチを再生する代わりに、表皮角化細胞を生成した。これらの分裂の繰り返しにより、HFSCは基底膜から剥離し、表皮に除去され、毛包老化が引き起こされた。これらのことから幹細胞分裂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、その制御が加齢に伴う脱毛症の新規治療法に繋がることも期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、哺乳類の上皮系器官において再生と老化を担う幹細胞分裂プログラムの存在がはじめて明らかにした。これにより、加齢によって質の低下した幹細胞を効率よく生体から排除し、毛包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。また本成果は、器官の再生と老化の機序において幹細胞分裂がいかに中心的な役割を果たしているかを明確に示すと同時に、加齢に伴う脱毛症の新規治療法開発やその他の上皮系臓器の加齢関連疾患の機構解明やその治療法開発にも繋がるものと期待される。

研究成果の概要(英文)：Hair follicles, mammalian mini-organs that grow hair, miniaturize during aging, leading to hair thinning and loss. In this study, we revealed that hair follicle stem cells (HFSCs) lose their regenerative capabilities during aging owing to the adoption of an atypical cell division program. This type of division is accompanied by the destabilization of hemidesmosomal protein COL17A1 and cell polarity protein aPKC and generates terminally differentiating epidermal cells instead of regenerating the hair follicle niche. With the repetition of these atypical divisions, HFSCs detach from the basal membrane causing their exhaustion, elimination and organ aging. These results demonstrate that distinct stem cell division programs may govern tissue and organ aging.

研究分野：幹細胞生物学

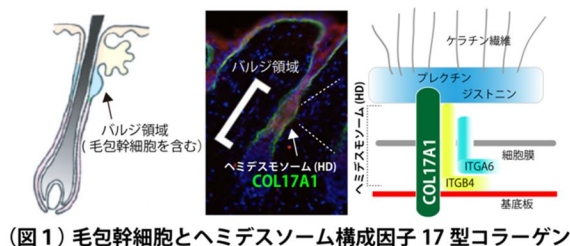
キーワード：毛包幹細胞 幹細胞分裂 17型コラーゲン aPKC

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

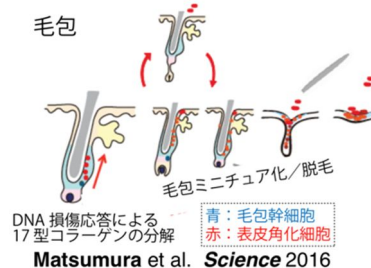
幹細胞は、自己複製を行うと同時に分化細胞を供給する能力を持つ細胞であり、一般的には普段から細胞極性を維持することにより、非対称分裂を行っていると考えられてきた。実際、*Drosophila* 生殖幹細胞やマウス神経幹細胞において、非対称分裂を行なっていることが示されている。また、マウスの表皮でも表皮基底細胞が非対称分裂を行い、Notch シグナルを介して表皮角化細胞の分化制御を行っているという報告 (Williams et al., *Nature* 2011) がある。しかし、その一方で、マウス毛包に存在する色素幹細胞では、その運命は幹細胞ニッチによって優性に制御されおり (Nishimura et al., *Nature* 2002) マウス皮膚の毛包幹細胞において、幹細胞は二段階の活性化を受けることで細胞集団として非対称性を示すものの、対称分裂のみを行なっている可能性も示唆されるようになった (Zhang et al., *Cell Stem Cell* 2009)。実際、小腸粘膜の組織幹細胞と考えられている Lgr5 陽性細胞において対称分裂による恒常性維持機構も証明されている (Snippert et al., *Cell* 2011)。このような背景をふまえて、毛包などの組織では幹細胞の対称分裂と非対称分裂を適切に制御する仕組みが存在する可能性を考えるに至った。

我々は、マウス毛包幹細胞が、ヘミデスモソーム(HD) と呼ばれる細胞-マトリックス間接着構造を持ち、構成分子として 17 型コラーゲン(COL17A1)を高発現しており(図1)、毛包幹細胞の自己複製制御において必須であること、その欠損により毛包幹細胞が枯渇し脱毛を発症することを明らかにしている (Tanimura et al., *Cell Stem Cell* 2011)。



(図1) 毛包幹細胞とヘミデスモソーム構成因子 17 型コラーゲン

また、加齢に伴い毛包幹細胞がゲノム損傷ストレスを受け、17 型コラーゲンの分解を亢進し、それに伴い毛包がミニチュア化し、永久脱毛に至る一連の過程を『加齢に伴う脱毛症』の 1 つの機構として明らかにしてきた (図2) (Matsumura et al., *Science* 2016)。この研究過程で、若齢マウスで見られる 17 型コラーゲンの発現局在(化)が、加齢に伴い大きく変化する現象を突き止めた。このことは、17 型コラーゲンが、細胞極性に関与し、幹細胞性を制御する可能性を示唆している。さらに加えて、毛包幹細胞特異的 17 型コラーゲン欠損マウスや加齢マウスは、細胞極性制御因子の毛包を含む皮膚での欠損マウスに酷似していること (Salvador et al., *Science* 2005、Niessen et al., *JCB* 2013)、*Drosophila* 生殖幹細胞では、加齢に伴い分裂軸制御に異常をきたすこと (Cheng et al., *Nature* 2008) などから、加齢に伴い変化するヘミデスモソーム構成因子が細胞極性制御、及びその幹細胞の運命制御に関わる可能性があると考えた。そこで、申請者は、ヘミデスモソーム構成因子 (17 型コラーゲン (COL17A1) やインテグリン 6 (ITGA6)) (図1) が毛包幹細胞の分裂軸および、分裂極性制御に関わる可能性について検証し、幹細胞分裂や幹細胞老化において果たす役割を明らかにすることを計画した。



(図2) 毛包の老化モデル

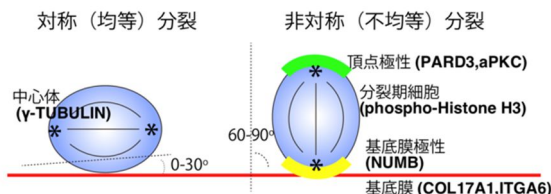
2. 研究の目的

本研究では、ヘミデスモソームの構成因子である 17 型コラーゲンおよび、インテグリン α6、加えて分裂制御因子 aPKC の毛包幹細胞特異的な欠損を誘導できるマウスや加齢マウスを用いて、加齢により変化するヘミデスモソームが、幹細胞分裂制御に関わるのか検証し、組織幹細胞の自己複製を制御する仕組みを解明する。これにより、幹細胞分裂制御を軸とした組織再生や抗老化戦略へと繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

成体の毛包幹細胞での分裂軸および、分裂極性制御の実態を明らかにする。

非対称分裂の際に極性を持つタンパク質として、基底膜側だけに発現が強くなる NUMB 頂点側だけに発現が強くなる PAR3、aPKC と、分裂方向を規定する中心体蛋白質である γ-TUBULIN と細胞分裂 M 期にリン酸化されるヒストン H3、それぞれに対する抗体や細胞分裂終期に分裂軸を示すサバイビン抗体などを用いて、構造的に識別可能な基底膜の細胞の非対称分裂を組織免疫染色により解析できるのか検討する (図3)。成体期のバルジにおける毛包幹細胞の分裂軸及び分裂極性は、分裂中の M 期の毛包幹細胞の



(図3) 幹細胞分裂の検出

検出が技術的に困難なため、今まで全く解析されていない。そこで、申請者は、分裂期の解析により、毛周期の中でも毛包幹細胞の分裂が最も高頻度で起こる時期を特定した。この時期の毛包組織切片で、免疫染色法により非対称分裂を解析する。

ヘミデスモソーム構成因子 *Col17a1* および *Itga6* 遺伝子が、分裂軸および、分裂極性制御に関わり、機能的に幹細胞を維持しているのかを明らかにする。

これまでに Cre 酵素依存的に *Col17a1* 遺伝子を欠損できるマウス (*Col17a1 flox*) を独自に作出した。さらに Cre 酵素依存的に *Itga6* 遺伝子を欠損できるマウス (*Itga6 flox*) を Georges E. 教授 (IGBMC, France) との共同研究により既に入手しており、これらマウスに成体で薬剤 (RU486) 投与依存的に毛包幹細胞特異的な Keratin15 プロモーター下に Cre 酵素を発現するマウス (K15-CrePR) (Ito et al., *Nature Med* 2005) を導入し、成体 *Col17a1* 或は、*Itga6* 遺伝子の欠損を毛包幹細胞特異的に誘導できるマウスを作出する。薬剤投与により、それぞれの欠損を誘導し、これらのマウスが若年性の脱毛や白髪を発症する *Col17a1* 全身欠損マウスの表現型に酷似するのかどうかを解析する。次に、毛包幹細胞が効率的に分裂する時期に、*Col17a1* 或は、*Itga6* 遺伝子を欠損させ、その分裂極性の異常の有無、さらに、Cre 酵素発現により組換えを引き起こすと CAG プロモーター下で EGFP を発現するレポーターマウス (CAG-CAT-EGFP) と組み合わせることにより、COL17A1 或は、ITGA6 を失った個々の幹細胞がどのような運命をたどるのかを EGFP を指標に解析する。

分裂制御に関わる *aPKC* 遺伝子が、分裂軸および、毛包幹細胞の分裂制御に関わり、機能的に幹細胞を維持しているのか明らかにする。

申請者は、分裂極性制御に関わり頂点側に発現する *aPKC* (図 3) を Cre 酵素依存的に欠損できるマウス (*aPKC flox*) を大野茂男教授 (横浜市立大学医学部) との共同研究により入手しており、*aPKC* を毛包幹細胞特異的に欠損させ、これらマウスの表現型および、これらを失った細胞の運命を解析する。

ヘミデスモソーム構成因子が細胞極性制御因子と直接または間接的に結合して、その制御に関わる可能性を検証する。

*in vivo* マウス皮膚ライゼートや初代培養ヒトケラチノサイトを用いて、共免疫沈降法により、細胞極性因子 (*aPKC*) などとヘミデスモソーム構成因子が、結合しているのか解析を試みる。また、ヘミデスモソーム構成因子を過剰発現させた細胞での細胞極性制御因子の発現変化や、逆に細胞極性制御因子を過剰発現させた細胞でのヘミデスモソームの発現変化と併せて解析し、生体内での共局在と比較することにより相互関係を解析する。

加齢により変化するヘミデスモソーム構成因子が細胞極性制御因子を介して幹細胞の対称分裂および非対称分裂のバランスを制御する可能性について検証する。

ヒトやマウスの毛包において、加齢に伴い細胞極性制御因子はどのように変化するのか、分裂極性はどのように変化するのか解析を試みる。本解析により細胞極性に関わる幹細胞老化の可能性についてのみならず、加齢により変化するヘミデスモソーム構成因子が細胞極性制御因子を介して幹細胞の対称分裂および非対称分裂のバランスを制御する可能性についても検証できるものと考えられる。

#### 4. 研究成果

##### 幹細胞を増幅する再生型幹細胞分裂とニッチ再生のための幹細胞分裂

若齢マウスの毛包において、毛包が再生する過程における幹細胞分裂と幹細胞の運命との関係性を解析するために、毛包幹細胞を GFP でラベルし毛包再生過程においてその系譜追跡を行う系と幹細胞の分裂軸を合わせて解析する系を構築した(図 4 上)。成体の毛包再生の時期を観察したところ、毛包幹細胞が、基底膜に対して水平な分裂を行う対称分裂、もしくは垂直に分裂して細胞極性因子の局在化を認める典型的な非対称分裂を引き起こしていることがわかった。また、これらの分裂によって、COL17A1 を発現する毛包幹細胞を自己複製させることで、新たに幹細胞ニッチであるバルジ領域(膨隆部)を倍加していることが明らかになった(図 4 上)。これらの結果は、毛包幹細胞は、生理的な条件下で、対称・非対称分裂を引き起こすことを示している。

##### 加齢に伴う非典型的な非対称分裂

生理的な老化が幹細胞分裂の挙動にどのような影響を与えているかどうかを調べるために、8-9 週齢の若齢と 24-27 ヶ月齢の加齢の休止期毛包を抜毛後に細胞分裂の分裂軸や極性タンパク質の局在化を比較したところ、加齢した毛包では、非対称分裂の割合が増加し、極性タンパク質の発現自体も失われていることが分かった(図 4 下)。次に、この非典型的な非対称分裂が、どのような細胞を生み出しているか解析したところ、直接異所性に表皮角化細胞を生み出していることが明らかになった(図 4 下)。

##### ヘミデスモソームの不安定化によるストレス応答性の非対称分裂

COL17A1 は、毛包幹細胞の維持に必須な分子であり、ゲノム・酸化ストレスによる分解に感受性が高い。DNA 損傷応答が遅延化した加齢した毛包幹細胞は、COL17A1 を分解させることで、加齢に伴う脱毛を引き起こす。これに一致して、10Gy の放射線や過酸化水素の塗布などのゲノムストレスや酸化ストレスを加えると加齢で見られるような非典型的な非対称分裂が観察された。そこで我々は、この特殊な幹細胞分裂を”ストレス応答性の非対称分裂”と名付けた(図 4 下)。次に、HD 分子の不安定化が毛包老化の引き金となるかどうか検証するために、毛包幹細胞特異的 COL17A1、ITGA6(インテグリン 6)の単独、及び、同時欠損マウスを作成し解析したところ、若齢よりストレス応答性の非対称分裂が観察された。このことから、加齢に伴う HD 分子の不安定化によって、典型的な対称分裂と非対称分裂を引き起こす代わりに、ストレス応答性の非対称

分裂により異常な表皮角化細胞を生み出すことで、幹細胞枯渇と毛包の矮小化がおこることが明らかとなった。

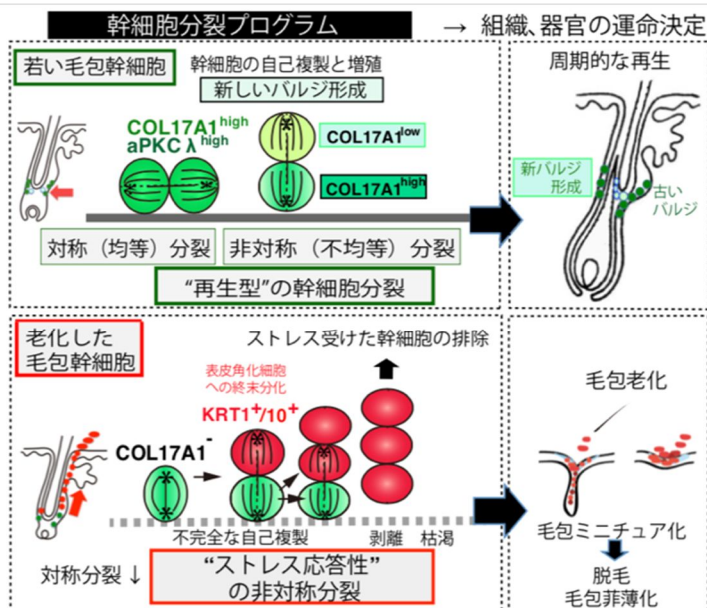
細胞極性制御因子 aPKC とストレス応答性の非対称分裂

ストレス応答性の非対称分裂の分子メカニズムを明らかにするために、細胞分裂の配向性に重要な分子である aPKC に着目した。毛包幹細胞特異的 aPKC を作成し解析したところ、このマウスにおいても、加齢・HD 欠損マウスと同様に、ストレス応答性の非対称分裂と顕著な毛包再生不全が観察されたことから、aPKC が HD を介した幹細胞分裂制御に関わる可能性が示唆された。そこで、aPKC と HD の関係性を免疫沈降 (IP) や PLA アッセイ (IP の代替法で、近接距離のタンパク質相互作用を視覚的に蛍光シグナルにて検出する方法)、毛包幹細胞トランスクリプトーム解析などをおこなった。その結果、成体毛包の対称分裂を行う細胞において COL17A1 が aPKC と細胞膜内側で近接距離にて共同在し、細胞極性因子のタンパク質・RNA レベルで、安定化に寄与していることが明らかになった (図 4 上)。

ストレス応答性の非対称分裂を介した幹細胞の剥離

最後に我々は、ストレス応答性の非対称分裂を引き起こした毛包幹細胞がその後どのような運命を辿るのかどうか、4 色の蛍光色素をランダムにラベルすることで個々の幹細胞の運命を解析できる ROSA confetti マウスを用いて老化過程において解析した。その結果、加齢した毛包では、単体の剥離細胞よりも単色化しながら分裂し数珠状に繋がった細胞塊が基底膜から排出される現象が有意に多く観察されたことから、ストレス応答性の非対称分裂を引き起こした毛包幹細胞は、その繰り返しの細胞分裂を経た後、基底膜より剥離されることが明らかになった ((図 4 下)。

本研究により哺乳類の上皮系器官において再生と老化を担う幹細胞分裂プログラムの存在がはじめて明らかになり、HD 構成因子である COL17A1 と細胞極性因子 aPKC を介したその分子基盤の一端が解明された。どのような機構で COL17A1 が aPKC を安定化しているかについては今後の課題であるが、本研究成果は、器官の再生と老化の機序において幹細胞分裂がいかに中心的な役割を果たしているかを明確に示すと同時に、加齢に伴う脱毛症の新規治療法開発やその他の上皮系臓器の加齢関連疾患の機構解明やその治療法開発にも繋がるものと期待される。



(図 4) 幹細胞分裂タイプの違いが毛包器官の老化と再生を決定する

## 5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kato Tomoki, Liu Nan, Morinaga Hironobu, Asakawa Kyosuke, Muraguchi Taichi, Muroyama Yuko, Shimokawa Mariko, Matsumura Hiroyuki, Nishimori Yuriko, Tan Li Jing, Hayano Motoshi, Sinclair David A., Mohri Yasuaki, Nishimura Emi K.	4. 巻 56
2. 論文標題 Dynamic stem cell selection safeguards the genomic integrity of the epidermis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 3309 ~ 3320.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2021.11.018	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 該当する

1. 著者名 Nanba Daisuke, Toki Fujio, Asakawa Kyosuke, Matsumura Hiroyuki, Shiraishi Ken, Sayama Koji, Matsuzaki Kyoichi, Toki Hiroshi, Nishimura Emi K.	4. 巻 220
2. 論文標題 EGFR-mediated epidermal stem cell motility drives skin regeneration through COL17A1 proteolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cell Biology	6. 最初と最後の頁 e202012073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.202012073	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 該当する

1. 著者名 Morinaga Hironobu, Mohri Yasuaki, Grachtchouk Marina, Asakawa Kyosuke, Matsumura Hiroyuki, Oshima Motohiko, Takayama Naoya, Kato Tomoki, Nishimori Yuriko, Sorimachi Yuriko, Takubo Keiyo, Suganami Takayoshi, Iwama Atsushi, Iwakura Yoichiro, Dlugosz Andrzej A., Nishimura Emi K.	4. 巻 595
2. 論文標題 Obesity accelerates hair thinning by stem cell-centric converging mechanisms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 266 ~ 271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-021-03624-x	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 該当する

1. 著者名 Matsumura H, Liu N, Nanba D, Ichinose S, Takada A, Kurata S, Morinaga H, Mohri Y, Adele De Arcangelis, Ohno S, Nishimura E K	4. 巻 1
2. 論文標題 Distinct types of stem cell divisions determine organ regeneration and aging in hair follicles	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Aging	6. 最初と最後の頁 190-204
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 該当する

1. 著者名 Busani A H, Sobaihi A S, Nojima K, Tanemura A, Yaguchi T, Kawakami Y, Matsumura H, Nishimura E K, Yokozeiki H, Namiki T*	4. 巻 97
2. 論文標題 NUAK2 localization in normal skin and its expression in a variety of skin tumors with YAP	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 143-151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.01.008.	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 該当する

1. 著者名 Liu N#, Matsumura H*#, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, Georges-Labouesse E, Nanba D, Nishimura E K*	4. 巻 658
2. 論文標題 Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 344-350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-019-1085-7.	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 該当する

1. 著者名 Noguchi S, Honda S, Saitoh T, Matsumura H, Nishimura E K, Akira S, Shimizu S	4. 巻 2
2. 論文標題 Beclin 1 regulates recycling endosome and is required for skin development in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-018-0279-0.	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 該当する

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 松村 寛行
2. 発表標題 Distinct types of stem cell divisions determine organ regeneration and aging in hair follicles
3. 学会等名 2021年度東京医科歯科大学難治疾患研究所研究発表会, 最優秀論文賞発表 (招待講演)
4. 発表年 2021年 ~ 2022年

1. 発表者名 松村 寛行
2. 発表標題 Distinct types of stem cell divisions determine organ regeneration and aging in hair follicles
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会・ワークショップ
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Matsumura , Nan Liu, Daisuke Nanba, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Sotaro Kurata, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Adle De Arcangelis, Shigeo Ohno, Emi K. Nishimura
2. 発表標題 Distinct stem cell division programs determine organ regeneration and aging in hair follicles
3. 学会等名 ESDR(European Society for Dermatological Research) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Matsumura , Nan Liu, Daisuke Nanba, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Sotaro Kurata, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Adle De Arcangelis, Shigeo Ohno, Emi K. Nishimura
2. 発表標題 Distinct types of stem cell divisions determine organ regeneration and aging in hair follicles
3. 学会等名 ISSCR (International Society for Stem Cell Research) 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Hiroyuki Matsumura , Nan Liu, Daisuke Nanba, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Sotaro Kurata, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Adle De Arcangelis, Shigeo Ohno, Emi K. Nishimura
2. 発表標題 Distinct types of stem cell divisions determine organ regeneration and aging in hair follicles
3. 学会等名 18th Stem Cell Research Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 松村 寛行
2. 発表標題 幹細胞分裂タイプの違いが毛包の再生と老化の運命を決定する
3. 学会等名 第8回皮膚の会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 松村 寛行
2. 発表標題 幹細胞競合が皮膚の恒常性維持と老化を司る:
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会・ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 松村 寛行
2. 発表標題 幹細胞ダイナミクスを中心とした皮膚老化機構の解明
3. 学会等名 昭和大学学士会後援会セミナー(招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Matsumura , Nan Liu, Tomoki Kato, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Takeshi Namiki, Kyosuke Asakawa, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Daisuke Nanba, Emi K. Nishimura:
2. 発表標題 Epidermal stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing.
3. 学会等名 ESDR 2019(国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年



1. 発表者名 Hiroyuki Matsumura , Nan Liu, Tomoki Kato, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Takeshi Namiki, Kyosuke Asakawa, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Daisuke Nanba, Emi K. Nishimura:
2. 発表標題 Stem cell competition and division govern skin homeostasis and ageing.
3. 学会等名 ISSCR 2019 ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 松村 寛行 、 劉 楠、西村栄美
2. 発表標題 上皮系臓器の老化の仕組み：幹細胞競合が司る皮膚の恒常性と老化について
3. 学会等名 第19回抗加齢医学会総会 ( 招待講演 )
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 Nan Liu, Hiroyuki Matsumura , Tomoki Kato, Shizuko Ichinose, Aki Takada, Takeshi Namiki, Kyosuke Asakawa, Hironobu Morinaga, Yasuaki Mohri, Daisuke Nanba, Emi K. Nishimura
2. 発表標題 Stem cell competition and division govern skin homeostasis and ageing.
3. 学会等名 International skin conference Japan-Singapore. ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 Nan Liu, Hiroyuki Matsumura , Tomoki Kato, Daisuke Nanba, Emi K. Nishimura
2. 発表標題 Epidermal stem cell competition coupled with stem cell divisions in mammalian epidermis
3. 学会等名 Keystone Symposia 2019, Cell Competition in Development and Disease ( 国際学会 )
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 松村 寛行、西村 栄美	4. 発行年 2021年
2. 出版社 北隆館	5. 総ページ数 5
3. 書名 月刊細胞、細胞個性に基づく幹細胞競合と皮膚再生・老化	

1. 著者名 松村 寛行、西村 栄美	4. 発行年 2021年
2. 出版社 洋土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 実験医学、幹細胞分裂タイプの違いが毛包の老化と再生を決定する	

1. 著者名 松村 寛行、劉 楠、西村 栄美	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 8
3. 書名 医学のあゆみ、表皮幹細胞の細胞競合と皮膚の再生・老化	

1. 著者名 松村 寛行、劉 楠、西村 栄美	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 2
3. 書名 医学のあゆみ、幹細胞競合が皮膚の恒常性維持と老化を担う	

1. 著者名 松村 寛行、劉 楠、西村 栄美	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 7
3. 書名 臨床皮膚科、細胞競合が担う皮膚の恒常性維持と老化	

1. 著者名 劉 楠、松村 寛行、西村 栄美	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 16
3. 書名 再生医療、表皮幹細胞の細胞競合が担う皮膚の再生・老化	

〔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
---------	---------