

令和元年6月11日現在

機関番号：12602

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26115003

研究課題名(和文)色素幹細胞における老化ストレスと幹細胞の運命制御

研究課題名(英文)Cellular Stress and Fate Determination in Melanocyte Stem Cells

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) 105,600,000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白髪・脱毛ならびに皮膚メラノーマの発生をそのモデルとして幹細胞およびニッチの運命と動態を解析した。加齢に伴って色素幹細胞にとってのニッチに相当する毛包幹細胞においてDNA損傷応答が遅延して起こるようになり、これによって17型コラーゲンが減少すると、色素幹細胞の自己複製が不完全となり分化細胞の供給が不十分となることによって白髪を発症することを明らかにした。また毛包幹細胞の制御により毛包老化を遅延・抑制したことから、幹細胞およびニッチ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において組織幹細胞の加齢変化が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、器官自体が矮小化し、毛を生やしたり色素を沈着させるなどの機能が低下す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促進へと繋がるものと期待できる。

研究成果の概要(英文)：Hair graying and hair thinning are prominent aging phenotypes, yet the underlying mechanisms have been elusive. We previously found that hair follicle stem cells (HFSCs) provide a functional niche for melanocyte stem cells (McSCs). In vivo fate analysis of HFSCs revealed that the DNA damage response in HFSCs causes downregulation of type XVII collagen (COL17A1), a critical molecule for maintenance of HFSCs, to trigger HFSC aging and resultant hair follicle miniaturization. As COL17A1 is not expressed by McSCs but is critical for HFSCs to maintain McSCs, COL17A1 downregulation in HFSCs causes depletion of McSCs through their ectopic differentiation in the niche. The hair follicle 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、老化生物学、皮膚科学

キーワード：幹細胞老化 幹細胞 再生 毛包 色素幹細胞 白髪 毛包幹細胞 脱毛

1. 研究開始当初の背景

組織は加齢とともにその機能低下などの典型的な加齢変化を示すと同時に、癌の発症頻度も増加する。毛包は、他の多くの組織と同様に幹細胞システムを形成し、幹細胞とニッチの相互作用によりその恒常性を維持している。我々は黒髪のもとになる色素幹細胞を同定し、加齢やゲノムストレスによりその維持が不完全となり白髪を発症することを明らかにした (*Nature* 2002, *Science* 2005, *Cell* 2009)。さらに、色素幹細胞は、放射線照射などのゲノム毒性ストレスや加齢によって自己複製しなくなり、ニッチ内において異所性に分化して枯渇すると、新しく生えてくる毛が白毛化することを明らかにした(*Cell* 2009)。その一方で加齢や紫外線暴露と相関して色素細胞系譜の癌であるメラノーマの発症が増加することから、加齢中に暴露される老化ストレスの種類によって、幹細胞枯渇を経て白毛化に至る場合と、幹細胞枯渇を経ずにメラノーマ発生に繋がる場合に分けられる可能性が想定できた。

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色素幹細胞とそのニッチである毛包幹細胞に着目して解明することを目指す。とくに加齢中に暴露される老化ストレスを白毛化シグナルと発癌シグナルに分け、それぞれによって色素幹細胞がどのような運命や挙動を示すのか、その運命追跡、シグナルの同定を行い、組織の老化または癌化との関係性を探る。これらの検証をもとに臓器の老化と癌化の仕組みを解明し、健康長寿に向けた抗老化戦略ならびに抗癌化戦略へと繋げる契機を見出すことを目標とした。

3. 研究の方法

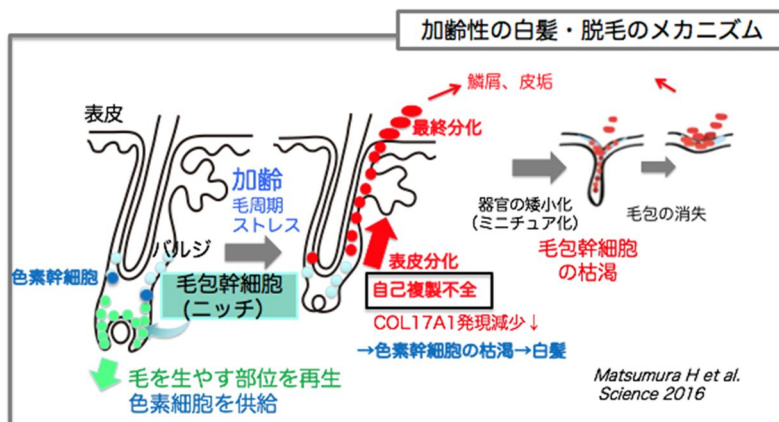
報告者らは、毛包幹細胞が色素幹細胞のニッチであること、毛包幹細胞が発現し基底膜に自身を係留するヘミデスモソーム構成蛋白の COL17A1 は、毛包幹細胞の自己複製に必須で、欠損すると毛包幹細胞の枯渇により脱毛を発症すること (Tanimura S. et al. *Cell Stem Cell*, 2011) その欠損により色素幹細胞へのニッチとしての機能も低下することから色素幹細胞も枯渇しやすくなり白髪を発症することを明らかにしていた。そこで、毛包を臓器老化のモデルとしてとりあげ、加齢による毛包幹細胞における COL17A1 の発現と、色素幹細胞ならびに毛包幹細胞の運命制御を K15-CrePR1; CAG-CAT-GFP マウス、ならびに Dct-CreER; CAG-CAT-H2BEGFP マウス等を用いた生体内での幹細胞運命追跡や網羅的な遺伝子発現解析などを組み合わせて解析した。

4. 研究成果

まず野生型マウス(C50BL/6N)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に加えて軽度の白毛化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。さらに、毛包幹細胞がその基底膜において発現する COL17A1 が、隣接して存在する色素幹細胞の維持においても必須であり、加齢に伴ってニッチ側に相当する毛包幹細胞における COL17A1 が減少すると、色素幹細胞の自己複製が不完全となることを遺伝子改変マウスを用いて証明した。生理的な老化におけるニッチの変化は、色

素幹細胞の運命制御機構を理解する上で極めて重要であり、本研究で当初計画した以上の知見が得られた (Matsumura H et al. *Science*, 2016)。また、毛包幹細胞の運命や動態を解析することに成功し、加齢に伴って色素幹細胞ニッチそのものが顕著な加齢変化を遂げること、これによって色素幹細胞がニッチ内で異所性に分化しやすくなり、加齢に伴う薄毛・脱毛のみならず白髪も引き起こしやすくなることが判明した。

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、色素幹細胞に対しては間接的に制御していることを明らかにし、これらは制御可能であることを見出した (Matsumura H et al. *Science*, 351(6273):575, 2016)。本研究成果は、国内外で報じられ、各種メディアで報じられた。



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)。創薬シーズとして製薬会社・化粧品会社との共同研究を開始し、抗白髪剤ならびに脱毛症治療薬(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、さらに周辺の色素細胞も維持できること、競合不全により老人性色素異常などの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。

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 α

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 3rd Singapore International Conference on Skin Research & 9th 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 2nd 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(10th 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

(5) 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 該当無し