

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K15663

研究課題名(和文) 毛包における幹細胞制御と環境要因

研究課題名(英文) The effects of environmental factors on hair follicle stem cell

研究代表者

森永 浩伸 (Morinaga, Hironobu)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・プロジェクト助教

研究者番号：70707942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：マウスの皮膚をモデルとして用い、環境因子、特に肥満がどのように皮膚の恒常性維持に影響を与えるかを調べた。マウスの毛包はヒトと同じく加齢によりその数が減少するが、肥満状態で毛周期が回ればより早く毛包の減少が誘発されることがわかった。直接因には毛包幹細胞が表皮ケラチノサイトへと細胞運命を転換することが減少の原因となることがわかった。内的因子の変化としては、肥満環境ではIL1Rシグナルの活性化や脂質の蓄積が毛包幹細胞内で生じ、これが原因となり毛包幹細胞の維持に必須のSHHシグナルが活性化されなくなる。本研究では肥満という全身性の変化から脱毛に至るプロセスの全容が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

組織や臓器は加齢によってその機能が低下し、最終的には個体の死に繋がる。加齢による組織の機能低下は避けられないものであるが、その仕組みの理解は治療や新規薬剤の可能性を生み出し、健康寿命の延伸へとつながることが期待される。昨今特に先進国で深刻な問題となっている肥満は、特定の臓器でがんを誘発するなど様々な疾患のリスクファクターとなることが知られている。本研究では毛包を組織のモデルとし、肥満がいかに毛包の維持に有害か、その詳細な因子・メカニズムについて明らかにした。本研究は環境因子が組織の恒常性維持に与える影響を明らかにするとともに、脱毛予防や治療に対する新たな戦略を創造した。

研究成果の概要(英文)：By using mouse skin as a model, I investigated how environmental factors, especially obesity, affect the maintenance of skin homeostasis. It was known that the number of hair follicles in mice decreases with age, as in humans. Here I showed that hair loss is accelerated in an obese mice. The direct cause of hair loss is the conversion of hair follicle stem cells to epidermal keratinocytes. As for changes in internal factors, obesity causes activation of IL1R signaling and lipid accumulation in hair follicle stem cells, which in turn leads to inactivation of SHH signaling, which is essential for the maintenance of hair follicle stem cells. This study has revealed the entire process of hair loss from the systemic changes of obesity.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：皮膚科学

キーワード：毛包幹細胞 肥満

1. 研究開始当初の背景

生体を構成する多くの臓器・組織は、加齢に伴い機能が衰え再生能力も低下する。加齢に伴う脱毛は典型的な老化形質であり、その仕組みの解明は脱毛治療のみならず、他の臓器・組織に共通した老化の原因を突き止める手掛かりにもなり得る。老化は遺伝的要因と環境要因などが複雑に絡み合っており、その一つ一つを明らかにしていくことが全容解明に必須である。

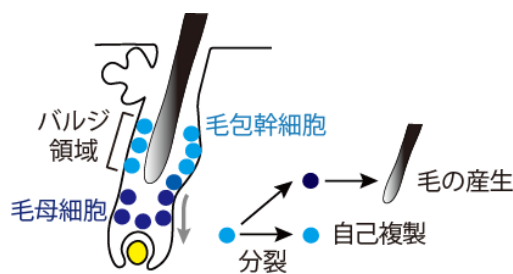


図 1. 毛包の構造と毛包幹細胞

組織は一般的に組織幹細胞が分化細胞を耐えず供給することで維持されている。毛包幹細胞は毛包のバルジ領域と言われる場所に存在し、自身を維持(自己複製)しながら毛包を作る実質細胞(毛母細胞)を繰り返し供給することのできる細胞である(図1)。若い個体では毛が脱落しても毛包幹細胞が毛母細胞を供給するので毛の再生が行われるが、年を取ると毛包幹細胞が表皮細胞へとその性質が変化し、自己複製されなくなることで維持されなくなり、毛が再生できなくなる。しかしながら実際の脱毛の速度に個体差があることは明らかである。脱毛を促進する環境要因が同定されればその予防・治療のみならず、環境因子の組織への影響についての普遍的なメカニズムの解明につながることを期待される。

2. 研究の目的

老化はヒトなどほとんどの高等生物で避けられないものである。老化の速度や現れ方には遺伝的要因に加えて環境要因が関わっているとされるが、環境要因がそれぞれの組織にどのような影響を与えるかはわかっていない部分が多い。本研究は、毛包の機能を破綻させる環境要因の同定及びそのメカニズムを明らかにすることで、環境ストレスに抗する組織幹細胞システム制御機構の解明を目的とする。

3. 研究の方法

まず毛包の恒常性維持に影響を与える因子として肥満が脱毛を促進することを明らかにした(図2)。通常のマウスに比べて、遺伝的な肥満マウスや高脂肪食を与えたマウスでは脱毛の促進が見られた。原因となる内的因子を同定するため、tracing、マイクロアレイ、RNA-seq、ATAC-seqなどを行い、Shh経路の関与が示唆された。これを確かめるため、遺伝的にShh経路を抑制すれば短期間で脱毛が見られることや逆に活性化することで高脂肪食による脱毛が抑制されることなども明らかにした。またShh経路を抑制する因子を明らかにするため、周辺細胞の関与なども調べた。

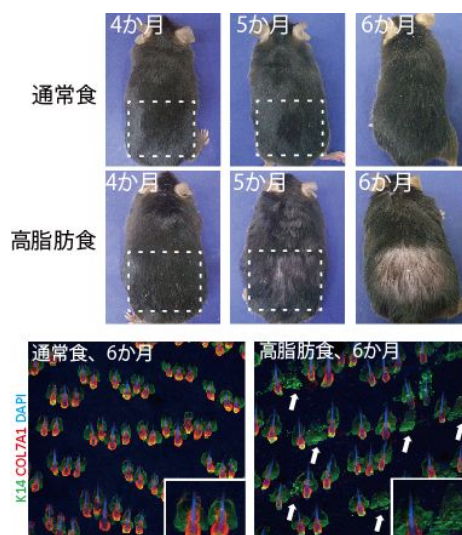


図 2. 高脂肪食による脱毛の促進

4. 研究成果

まず肥満の影響については、若いマウスから高脂肪食を与え、かつ毛周期を早めることによ

り脱毛が促進されることがわかった。trace 実験などと組み合わせて考えると、毛包が分裂期になった時に肥満の何らかの因子によって毛包幹細胞が表皮ケラチノサイトに分化することで毛包幹細胞が枯渇するのが原因であることが明らかになった。網羅解析などを用いると、毛包幹細胞維持に必須の経路である Shh 経路が分裂期特異的に抑制されていることが明らかになった。Shh 経路の抑制が肥満による脱毛の直接的な原因であることは、遺伝学的なアッセイにより明らかになった。また Shh 経路の抑制には複数の因子が関わっていることが明らかになり、少なくとも ROS の上昇、IL1R シグナルの活性化、脂質の蓄積などが関与していることがわかった(図3)。

本研究は昨今特に先進国で深刻な問題となっている肥満が、毛包の恒常性維持に与える影響についてその全容を明らかにしたものである。遺伝的变化と違い実験をするうえで時間がかかるものの、特定の遺伝子の欠損よりはヒトの日々の生活に直接関与するものとしての重要性があると考えられる。また明らかになった内的因子は脱毛予防や治療に対する新たな戦略へとつながると考えている。

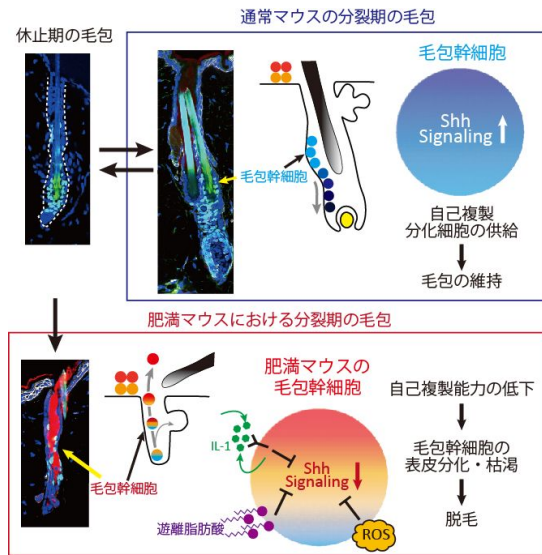


図3. 高脂肪食による脱毛のメカニズム

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Morinaga H, Mohri Y, Grachtchouk M, Asakawa K, Matsumura H, Oshima M, Takayama N, Kato T, Nishimori Y, Sorimachi Y, Takubo K, Suganami T, Iwama A, Iwakura Y, Dlugosz AA & Nishimura EK.	4. 巻 -
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 -
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 -
1. 著者名 Matsumura H, Liu N, Nanba D, Ichinose S, Takada A, Kurata S, Morinaga H, Mohri Y, Arcangelis AD, Ohno S & Nishimura EK	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） 10.1038/s43587-021-00033-7	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 -
1. 著者名 Fujino T, Goyama S, Sugiura Y, Inoue D, Asada S, Yamasaki S, Matsumoto A, Yamaguchi K, Isobe Y, Tsuchiya A, Shikata S, Sato N, Morinaga H, Fukuyama T, Tanaka Y, Fukushima T, Takeda R, Yamamoto K, Honda H, Nishimura EK, Furukawa Y, Shibata T, Abdel-Wahab O, Suematsu M, Kitamura T	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Mutant ASXL1 induces age-related expansion of phenotypic hematopoietic stem cells through activation of Akt/mTOR pathway	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature communication	6. 最初と最後の頁 1826-1845
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-22053-y	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 Liu N, Matsumura H, Kato T, Ichinose S, Takada A, Namiki T, Asakawa K, Morinaga H, Mohri Y, De Arcangelis A, Geroges-Labouesse E, Nanba D, Nishimura EK	4. 巻 568(7752)
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki M, Shinozaki S, Morinaga H, Kaneki M, Nishimura EK, Shimokado K	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 iNOS inhibits hair regeneration in obese diabetic (ob/ob) mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.05.071	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0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------