

平成26年度(基盤研究(S))研究概要(採択時)

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学)



研究課題名 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

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 **にしむら えみ**
西村 栄美

研究課題番号: 26221303 研究者番号: 70396331

研究分野: 幹細胞医学、老化生物学、皮膚科学、実験病理学

キーワード: 再生、老化、脱毛、組織幹細胞、自己複製、毛包幹細胞、色素幹細胞、白髪

【研究の背景・目的】

高齢化社会を迎え、癌をはじめとする加齢性疾患が顕著に増え続けており、その対策が急務である。加齢に特徴的な組織や臓器の機能低下や構築の変化は加齢関連疾患の発症基盤となるため、その実体と仕組みの解明は極めて重要な課題である。

申請者らは、マウスの毛包のバルジ領域に色素幹細胞を発見し(Nature, 2002)、相同の細胞集団がヒトにも存在し、加齢により枯渇すると白髪になること(Science, 2005)を世界に先駆けて見出した。続いて、加齢やゲノムストレスによって幹細胞がニッチにおいて分化し自己複製しなくなると幹細胞が枯渇し、成熟した色素細胞を供給できなくなるため白毛化へと至ること(Cell, 2009)を明らかにしてきた。つまり、このような幹細胞の枯渇へと繋がるステムセルエイジングが、典型的な老化形質の発現へと直結することを明らかにすることが出来た。さらに、幹細胞ニッチが色素幹細胞の運命を優勢に決定すること(Nature, 2002)、毛包幹細胞が色素幹細胞のニッチとして機能すること(Cell Stem Cell 2010, 2011)を明らかにし、その責任分子の同定を行ってきた。その一つとして明らかにしたヘミデスモソーム構成分子であるXVII型コラーゲンCOL17A1は、毛包幹細胞に発現し(図1)、その自己複製においても必須であることを見出した(Cell Stem Cell, 2011)。以上のことから、加齢に伴う毛包幹細胞の加齢性変化(ステムセルエイジング)が一連の毛包の加齢性変化の起点となりうるものが考えられる。他の組織においてもステムセルエイジングについて報告がなされてきているものの、実際の加齢性の組織変化との関連については殆ど明らかにされていない。

そこで、本課題では、COL17A1などの幹細胞制御因子に着目した毛包幹細胞の自己複製の仕組みの解明と加齢性変化の解析から、上皮系組織が老化形質を発現する仕組みを明らかにする。特にCOL17A1が幹細胞の自己複製とそのエイジングにおいて果たす役割を解明し、一連の加齢性の組織構築変化が、毛包幹細胞またはニッチを起点とする組織特異的な老化プログラムによる可能性を検証する。これらのアプローチによって毛包と表皮の老化ダイナミクスの実体を明らかにし、毛包の再生と疾患克服へと応用する。

【研究の方法】

(1) 毛包・表皮の老化ダイナミクス解析

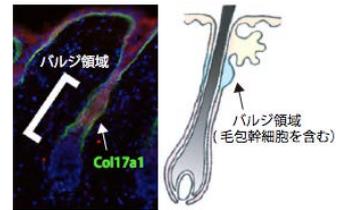
(2) 毛包幹細胞における老化シグネチャーの同定

(3) 加齢による毛包幹細胞制御分子の発現変化とその仕組みの解明

(4) 毛包幹細胞制御分子のconditional欠損マウスを作製し、幹細胞の自己複製を制御する仕組みを解明

(5) 幹細胞ニッチに着目し組織構築と機能が変化する仕組みを解明する

(6) 幹細胞制御因子による再生医療、または先制医療への応用へと繋ぐ



(図1)

【期待される成果と意義】

本課題によって、組織の老化には一定のプログラムが存在するのか、さらにステムセルエイジングが組織老化の起点となるのか、加齢性疾患の発症や病態との関連を明らかにすることが出来る。さらに本課題の遂行により、他の上皮系の他の組織へと応用される老化の基本原理を明らかにすることで、組織幹細胞の制御が再生医療や先制医療へと繋がることを示す。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Tanimura S et al. Hair follicle stem cells provide a functional niche for melanocyte stem cells. *Cell Stem Cell*, 8, 177-187, 2011

・ Inomata K et al. Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation. *Cell*. 137(6):1088-99, 2009

・ Nishimura EK et al. Mechanisms of hair graying: incomplete melanocyte stem cell maintenance in the niche *Science*. 307(5710):720-724. 2005

・ Nishimura EK et al. Dominant role of the niche in melanocyte stem cell fate determination. *Nature*. 416(6883):854-60, 2002.

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
150,000千円

【ホームページ等】

<http://www.tmd.ac.jp/mri/scm/>