

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）

研究期間：2008～2009

課題番号：20890084

研究課題名（和文）色素幹細胞のゲノム損傷応答から明らかにするメラノーマ発生機序の解明

研究課題名（英文）The molecular mechanism of melanomagenesis from the study of DNA-damage response of Melanocyte Stem Cell.

研究代表者

青戸 隆博（AOTO TAKAHIRO）

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教

研究者番号：90457599

研究成果の概要（和文）：

これまでに加齢に伴い色素幹細胞ニッチェにおいて、本来なら毛母に存在するはずの分化した色素を含んだ細胞が異所性に出現しており、常に白髪に先だっていたことを見出していたが、内在性のゲノム修復応答異常を呈するマウスでは若齢時や低線量放射線照射時においても同様にメラニン色素を沈着した分化した細胞群が色素幹細胞ニッチェ出現することを見出した。また活性酸素などの腫瘍の発生や維持に關与すると考えられるゲノム損傷刺激が同様に若齢時マウスにメラニン色素を持つ分化した細胞群を幹細胞ニッチェに誘導できることがわかった。このときDNA損傷のマーカである γ -H2AXフォーカスや癌抑制遺伝子であるATMの活性化などが幹細胞で認められたことから、色素幹細胞においてはDNA損傷応答と細胞の分化プログラムは未知の分子機構により密接にリンクしていることを意味する。これらは、加齢に伴うゲノム損傷と癌抑制遺伝子群の活性化が色素幹細胞の性質変化をもたらす要因であることを強く示唆し、また通常幹細胞しか存在しないはずのニッチェにおいても、ゲノム障害は幹細胞の自己複製に破綻もしくは機能異常をもたらすことで幹細胞システム全体の調節に影響することを示唆するものである。

研究成果の概要（英文）：

Ectopically differentiated melanocytes have been found in the melanocyte stem cell niche of mouse hair follicle preceding hair graying, but the mechanism of how this occurs are largely unknown. I found genotoxic stress, including X-ray or free-radical species, can reproduce these phenomena even in young mice. In addition, DNA repair deficient mice are subjected to premature differentiation of stem cells as well as accelerated hair graying, suggesting accumulated exogenous damage or endogenous DNA damage due to metabolic process are candidate factor leading to hair graying. Ectopically differentiated cells shows DNA damage response such as γ -H2AX foci during aging process. Furthermore, I found ATM, a well known tumor suppressor, protects stem cell differentiation to prevent hair graying in normal condition. Collectively, these data indicates genotoxic stress induce premature stem cell differentiation, and affect the homeostatic control of stem cell systems.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,340,000	402,000	1,742,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,540,000	762,000	3,302,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：実験病理学

キーワード：幹細胞、皮膚、細胞分化、DNA 損傷応答、白髪

1. 研究開始当初の背景

悪性黒色腫(メラノーマ)は増殖および転移能の極めて高い悪性腫瘍の代表例であり、表皮基底層に分布する色素細胞(メラノサイト)のDNA 損傷などの変異蓄積などによる腫瘍化に由来するものと考えられてきた。しかしこのようなメラノーマのもとになる色素細胞系譜にも、他の組織同様に幹細胞が存在する。これら色素幹細胞と呼ばれる細胞は、毛包のバルジ(恒常部下端)をその生態的適所(ニッチ)とし、幹細胞システムにおける腫瘍の発生機序を考える上で大きな利点を有することより、これら色素幹細胞の腫瘍発生への関与を思い立った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、加齢や腫瘍発生との関わりが深いゲノム損傷応答に対して色素幹細胞がそのような対処を行うことで、未分化かつ分化能を有する色素幹細胞群の維持に機能し、潜在的な腫瘍化を防いでいるのか、さらにこれらゲノム損傷応答の破綻が色素細胞の腫瘍を元にするメラノーマにどのように寄与しているか調べることにある。

3. 研究の方法

さまざまな遺伝子欠損マウスのマウス体毛毛包の毛周期での変化を組織学的染色に供することで色素幹細胞のゲノム損傷時の挙動変化を追跡する。

4. 研究成果

これまでに加齢に伴い色素幹細胞ニッチにおいて、本来なら毛母に存在するはずの分化した色素を含んだ細胞が異所性に出現しており、常に白髪に先だっていたことを見出していたが、内在性のゲノム修復応答異常を呈するマウスでは、若齢時や低線量放射線照射時においても同様にメラニン色素を沈着した分化した細胞群が色素幹細胞ニッチに出現することを見出した。また活性酸素などの腫瘍の発生や維持に関与すると考えられるゲノム損傷刺激が同様に若齢時マウスにメラニン色素を持つ分化した細胞群を幹細胞ニッチに誘導できることがわかった

。このときDNA損傷のマーカーであるg-H2AXフォーカスやA癌抑制遺伝子であるATMの活性化などが幹細胞で認められたことから、色素幹細胞においてはDNA損傷応答と細胞の分化プログラムは未知の分子機構により密接にリンクしていることを意味する。これらは、加齢に伴うゲノム損傷と癌抑制遺伝子群の活性化が色素幹細胞の性質変化をもたらす要因であることを強く示唆し、また通常幹細胞しか存在しないはずのニッチにおいても、ゲノム障害は幹細胞の自己複製に破綻もしくは機能異常をもたらすことで幹細胞システム全体の調節に影響することを示唆するものである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

Aoto T, Saitoh N, Sakamoto Y, Watanabe S, Nakao M. Polycomb group protein-associated chromatin is reproduced in post-mitotic G1 phase and is required for S phase progression. J Biol Chem. 査読有 2008, 283:pp18905-18915.

Inomata K, Aoto T, Binh NT, Okamoto N, Tanimura S, Wakayama T, Iseki S, Hara E, Masunaga T, Shimizu H, Nishimura EK. Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation. Cell. 査読有 2009, 137:pp1088-1099.

[学会発表](計 3件)

Ken Inomata, Takahiro Aoto(発表者) et al., Genotoxic stress abrogates renewal of melanocyte stem cells by triggering their differentiation 第7回幹細胞シンポジウム 2009年5月16日 東京・港区

Ken Inomata(発表者), Takahiro Aoto et al., Genotoxic stress induces hair graying through melanocyte stem cell differentiation in the niche 日本研究皮膚科学会 第34回年次学術大会 2009年12月4日福岡・博多

猪又顕、青戸 隆博(発表者) 他 ゲノム損傷ストレスによる色素幹細胞の自己複製阻害機構についての解析第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 12 月 9 日神奈川・横浜

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：色素幹細胞の未分化性維持促進剤

発明者：西村栄美、青戸隆博、猪又顕

権利者：西村栄美、青戸隆博、猪又顕

種類：特願

番号：2 0 0 9 - 2 4 4 4 4 7

出願年月日：平成 2 1 年 10 月 23 日出願

国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

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

6 . 研究組織

(1)研究代表者

青戸 隆博 (AOTO TAKAHIRO)

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・助教

研究者番号：90457599

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし