

Mechanisms of melanocyte stem cell maintenance and hair graying

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17256

【研究紹介】

色素幹細胞の維持機構と白髪メカニズム

Mechanisms of melanocyte stem cell maintenance and hair graying

金沢大学がん研究所がん幹細胞研究センター
幹細胞医学研究分野

西村 栄 美

はじめに

近年、様々な組織において組織幹細胞の存在が示され、幹細胞システムが予想された以上に広く多くの組織の新陳代謝と恒常性を担っていることが明らかになってきた。我々が最近見いだした色素幹細胞システムは、その機能レベルが視覚的にも評価できる上に、ニッチにおける幹細胞の局在や形態も視覚的に捉えることが出来るなどそのユニークな利点から幹細胞とニッチの知られざる側面が明らかになりつつある。また、組織や個体の老化解明に向けても大変示唆に富むシステムである。本稿では、組織幹細胞の特徴、色素幹細胞の発見、色素幹細胞の維持に必須となる分子の同定、さらに白髪メカニズムの解明まで、我々が進めてきた研究を中心に紹介する。

I. 組織幹細胞の特徴

幹細胞研究の黎明期には、『幹細胞(Stem cell)』の定義は混沌としていたが¹⁾、血液、表皮、小腸上皮など古くから知られる典型的な幹細胞システムにおける知見の共通項をもとに組織幹細胞の条件としてPottenらは以下の項目を挙げている²⁾。1: 自己維持(自己複製)すると同時に、分化した多数の子孫細胞(progeny)を供給しうる。2: 未分化であり、増殖能力をもつ細胞である。3: 損傷時に系譜を再生できる能力をもつ。さらに、組織のなかではminor populationで、通常は静止期で休止しているか、あるいは極めてゆっくりと細胞周期がまわるslow-cycling cellである。多能性の組織幹細胞も多いが、多能性は必須項目ではない³⁾。近年、神経や筋肉など再生しないと考えられてきた組織も含め、多くの組織臓器で組織幹細胞の存在が示され、上記の特徴を併せ持つことが確認され、当初考えられた以上に組織幹細胞が広く組織の恒常性を担うことが知られるようになってきている。

II. 毛包の幹細胞

皮膚は、外界から個体を護るほかに、毛髪や皮膚の色調やパターンにより個体の識別や防御においても重要な役割を果たしている。外側から表皮、真皮、皮下脂肪織の3層からなり、毛包が表皮から連続して皮下脂肪織に向かって伸長し、毛包の恒常部は毛周期を通じて維持されるのに対し、一過性部は毛周期に同調してその成長と退縮を周期的に繰り返している(図1)。1990年、Cotsarelisらは、サイミジン(³H]TdR)のパルスチェイスの実験によりslow-cycling cellの局在を示し、毛包の幹細胞がバルジ領域に存在することを提唱した⁴⁾。その後、バルジ領域の角化細胞は、コロニーアッセイにて高い増殖能力を保持していること⁵⁾、移植実験から毛包の周期的再生を担うだけでなく、創傷時においては毛包自身に加えて脂腺や表皮にもなりうる多能性幹細胞であることが明らかにされている^{6,7)}、色素細胞へと分化することはない。

III. 色素幹細胞の同定

—色素細胞の発生と白毛が治る再生過程に着目して—

色素細胞は、皮膚においてメラニン色素を産生し、周囲の角化細胞へと受け渡すことで、皮膚や毛に色素を供給している。色素細胞は、神経堤に由来し、全身の表皮や毛包に局在するようになるユニークな細胞であり、発生後にはその局在部位に従って異なった運命を辿る。色素細胞がいかにして皮膚に分布するようになるのか研究する中で、私たちは発生中の色素細胞において細胞間接着因子のカドヘリンの発現パターンが遊走過程において遭遇する微小環境に応じて変化し、発生中に複数の細胞集団へと多様化していくことが明らかになった⁸⁾。局在部位に応じて多様化していくなかで、表皮内に局在する細胞集団はほとんど増殖せずに軽度分化し、そのまま維持されるのに対し、毛包では毛周期と同調して周期的に細胞の増殖分化や生存の制御を受けるようになる。さらに、毛包のステージが発生から再生のサイクルへと切り替わり、毛周期ごとに毛包が伸長と退縮とを繰り返すようになる。

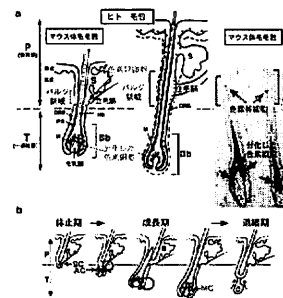


図1 毛包の構造と色素幹細胞の分布

a. 色素幹細胞は、毛包の恒常部(P)下端に相当するバルジ領域に位置する。APM: 立毛筋, S: 脂腺, HS: 毛, ORS: 外毛根鞘, IRS: 内毛根鞘, M: 毛母
b. 毛周期における色素幹細胞とその子孫細胞の分布
色素幹細胞は、成長期初期に分裂し、娘細胞の少なくとも一つがバルジ(恒常部(P)下端)に残ると同時に、毛包の一過性部(T)に局在して増殖分化する子孫細胞を供給する。これら子孫細胞は複数回の分裂を経て分化する。SC: 色素幹細胞, AC: 増殖中の色素細胞, MC: 分化した色素細胞

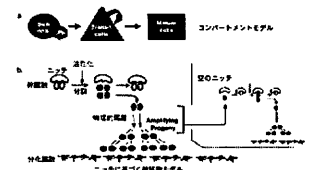


図2 コンパートメントモデルとニッチを基盤とする幹細胞モデル¹⁰⁾

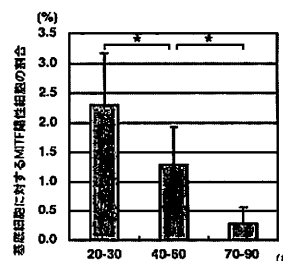


図3 色素幹細胞における加齢による変化
異なる年齢層におけるヒト頭皮毛包のバルジ領域付近に分布するMITF陽性メラノブラスト(色素幹細胞に相当)の割合の変化。*統計的有意差を認める(P<0.01)(文献12より)

幹細胞同定への1つの手がかりとして、新生仔期マウスをKit阻害抗体⁹⁾処理することで、増殖分化している色素細胞を完全に失って毛色が白くなったマウスも、毛が生え変わると毛色が戻るという現象に着目した。毛包内にKit-非依存性に生存しうる未分化なメラノプラストが存在し、分化した色素細胞の供給源となっていることを想定した。そこで、新生仔期マウスをKit阻害抗体にて処理した後に皮膚に残存すると考えられるメラノプラストを同定する方法を模索するなかで、発生初期のメラノプラストをも検出できるDct-lacZトランスジェニックマウスを用いて調べてみたところ、発生後の皮膚において毛包の恒常部の下端に相当するバルジ領域とその直下付近に、Dct-lacZ陽性の全く未知の細胞集団を見いだすことに成功した(図1a)¹⁰⁾。

これらの細胞が組織幹細胞であるかどうか検討するために、上で述べた“組織幹細胞に共通の属性”⁹⁾を満たすかどうか検討した。その結果、バルジ領域のDct-lacZ陽性のメラノプラストは、毛周期を通じて恒常部の下端に局在しており(図1b)、胞体は小さく、メラニン顆粒やチロシナーゼを持たない未分化な細胞でKit非依存性に生存していた。移植実験において、高い再生能力を示し毛包において色素細胞系譜を再構築した。さらに、毛包が成長期に入るときにのみ核酸ラベルが可能であり、取り込んだラベルを長期にわたってとどめるslow-cycling cellであった。以上のことから、バルジ領域のメラノプラストは、自己維持すると同時に毛母に分化した子孫細胞を多く供給し、毛包内でメラノサイト系譜を再構築する能力を持つこと、未分化でslow-cycling cellであることが判明し、上述の組織幹細胞に共通する属性を十分に満たした⁹⁾。

IV. ニッチの果たす役割

色素幹細胞は、毛周期を通じ毛包の幹細胞集団であるバルジ領域の基底膜上に角化細胞に囲まれて存在する。ニッチの概念は約30年前にSchofieldによって提唱され¹¹⁾、以後、幹細胞の維持に重要であることがいくつかの系で示されてきた。我々は、尋常性白斑の治療過程に酷似する皮膚の再色素沈着モデルの系を用いて、いったんニッチから出た子孫細胞も、再び空の(幹細胞が存在しない)バルジ領域に取り込まれると、以後の毛周期において再び幹細胞として機能できるようになることから、幹細胞周囲の微小環境(ニッチ/Niche)が幹細胞の運命を優勢に決定しうることを実験的に示した(niche-based stem cell model)(図2b)¹⁰⁾。ショウジョウバエの生殖幹細胞とそのニッチとの関係にも共通する点が多く、この優勢に働くニッチの実体、ニッチの分子基盤は何であるのか、大変興味深い。まず、幹細胞を維持する仕組みを明らかにするために、最初の手がかりとして私たちは白髪に着目した。

V. 色素幹細胞の維持機構と白髪

白髪は、我々の誰もが経験する最も目立つ老化現象である。白毛を生やす毛包では色素を産生する色素細胞の数が減少していることは現象として知られていたが、そのメカニズムについては殆ど知られていなかった。幹細胞の維持に必須の分子を明らかにするために白髪モデルマウスに着目し、色素細胞の発生におけるマスター制御因子としても知られるbHLH Zip typeのMITF転写因子が色素幹細胞の生存維持において必須であることを証明した¹²⁾。同時に、細胞死を抑制することで知られるBcl2遺伝子がMITFの標的遺伝子の一つでもあり¹³⁾、かつ、色素

幹細胞が¹⁴⁾休眠状態に入る際に、Bcl2遺伝子が幹細胞の生存維持に必須となる¹⁵⁾ことをはじめて明らかにした。最近、Notchシグナルが色素細胞の発生と色素幹細胞の維持においても重要であることも示された^{14,15)}。今後、色素幹細胞の維持に関わる多くの分子が同定されていくであろうと考えられる。

VI. 白髪のメカニズムと幹細胞老化

古代エジプト人の寿命はたかだか30年くらいであったと推定されており、ミイラの毛髪も多くは有色であるが、高齢化した現在人ではほぼ例外なく白髪を経験する。マウスでも加齢に伴い軽度の白毛化が見られる。加齢マウスやヒトの異なる年齢層の頭皮から採取した組織切片を用いて解析した結果、色素幹細胞は、加齢に伴って未分化性を失い、ニッチに成熟した色素細胞が異所性に現れるようになり幹細胞プールが減少する現象が白髪に先行するを見いだした(図2)。つまり、種を超えて、加齢に伴う色素幹細胞の維持不全により白髪を発症することが明らかになったわけである¹²⁾。この加齢に伴って色素幹細胞において認められた変化を、“ニッチにおける異所性分化”と呼んでいる。未分化で小さな胞体をもつ色素幹細胞とは対照的に、樹状の形態と大きな胞体を持ち、メラニン色素を蓄えるようになる。さらに、メラノサイトのマスター転写因子である*Mitf*の*vililigo*変異によって促進されることが明らかになった¹²⁾。今後、毛母でみられる通常の色素細胞の分化とどう違うのか、加齢によって幹細胞レベルでどういった変化がおこっているのか興味深い。

おわりに

高齢化社会を迎え、再生医療や老化に対する関心が高まる中、今後、ますます幹細胞研究の重要性は高まって行くと思われる。本来、幹細胞は生涯に渡り維持されるであろうと想定されてきたが、必ずしもそうではない。少なくとも、色素幹細胞については加齢によって十分に維持されなくなりシステムが徐々に破綻していくことも判明した。こういった加齢に伴う幹細胞の量的質的な変化が、色素幹細胞システム以外の他のシステムにおいても共通して見られるのか、老化や癌と如何に関連しているのか研究を展開中である。

文 献

- 1) Lajtha LG: Differentiation (1979) 14:23-34
- 2) Potten CS: Development (1990) 1001-1020
- 3) Loeffler M, et al.: Stem Cells (1997) Edited by Potten SC. London, Academic Press
- 4) Cotsarelis G, et al: Cell (1990) 61:1329-37
- 5) Kobayashi K, et al: PNAS (1993) 90:7391-95
- 6) Oshima H, et al: Cell (2001) 104:233-245
- 7) Ito M, et al: Nat Med (2005) 11:1351-14
- 8) Nishimura EK, et al: Dev Biol (1999) 215: 155-66
- 9) Nishikawa S, et al: Embo J (1991) 10: 2111-18
- 10) Nishimura EK, et al: Nature (2002) 416: 854-860
- 11) Schofield R, et al: Blood Cells (1978) 4: 7-25
- 12) Nishimura EK, et al: Science (2005) 307:720-724
- 13) McGill GG, et al: Cell (2002) 109: 707-718
- 14) Moriyama M, et al: J Cell Biol (2006) 173:333-339
- 15) Schouwey K, et al: Dev Dyn (2007) 236: 282-89