

氏名(本籍)	栗田啓(神奈川県)		
学位の種類	博士(理学)		
学位記番号	博甲第4688号		
学位授与年月日	平成20年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Studies on the Regeneration System of the Hair Follicular Melanocytes during the Hair Cycle (毛周期に伴った毛包色素細胞の再生システムの研究)		
主査	筑波大学准教授	理学博士	中村幸治
副査	筑波大学教授	理学博士	漆原秀子
副査	筑波大学教授	理学博士	沼田治
副査	筑波大学教授	博士(医学)	千葉智樹

論文の内容の要旨

毛髪のための代表的な老化現象である白髪は、毛根部における色素産生能の低下が原因であることが知られている。近年、白髪の予防、治療においては、色素産生酵素の活性化だけでは不十分であり、毛球部の色素細胞数を増加させる必要があることが分かってきた。そのためには、色素幹細胞の分化・増殖プロセスの解析に基づく、毛周期に伴った毛髪の色素細胞再生システムの解明が必須であると考えられている。幹細胞の制御機構の解明は、生体の恒常性を理解する上で、重要な課題である。

まず、毛成長のモデルとして一般的なC57BL/6マウスを用いて、毛周期に伴う色素細胞の局在について免疫染色法により解析した。その結果、毛髪の特定の領域(=バルジ領域)に色素細胞の幹細胞が存在し、それが毛周期成長期にのみ分化・増殖し、毛髪色素細胞の供給源となっていることが明らかとなった。その一方で、増殖した色素細胞の一部は色素を産生せずに、バルジ領域において、次の毛周期が始まるまで休眠する幹細胞制御システムが存在することを見出した。さらに、ヒトの毛髪についても解析を行ったところ、マウス同様の幹細胞制御システムがあることが強く示唆された。続いて、白髪の発症プロセス解明を目的にヒト白髪についても同様に検討を行った結果、黒髪と比較して色素細胞数は明らかに減少しているものの、白髪の7割については色素細胞が存在し、さらに、白髪においてもバルジ領域に色素幹細胞が多く見出された。これらの結果は、幹細胞が十分に増殖できないことが、白髪発生の原因であることを示した最初の例であると考えられる。

一方、色素細胞のマスター遺伝子である(microphthalmia-associated transcription factor; MITF)の変異は、マウスにおいては体毛の白色化(白毛化)を、またヒトにおいてはワールデンブルグ症候群2型と呼ばれる白髪を症状の一つに含む疾患を引き起こすことが知られている。MITF変異マウスのうち、加齢に伴う白毛化が観察される *Mitf^{White}* マウス(別名:ピチリゴマウス)を白髪発症モデルとして、色素細胞の減少を抑制する因子の検討を行った。色素細胞の代表的な分化誘導因子として知られている、ステムセルファクター(SCF)、肝細胞増殖因子(HGF)、およびエンドセリン-3(ET3)を選択し、本ピチリゴマウスとこれら3因子のトランスジェニックマウスの交配によって得られたダブルトランスジェニックマウスを用いて解析を

行った。その結果、生後6ヶ月までに、ビチリゴマウスは色素細胞の減少に伴い体毛の白色化が進行するが、SCF、HGFの遺伝子導入によって、色素細胞の減少が完全に抑制された。その一方で、ET3ではその効果が全く見られなかった。さらに、ビチリゴマウスから初代培養した色素細胞に対して、HGFでは増殖作用が見られたが、ET3では見られないことも明らかとなった。これら3因子は全て色素細胞の増殖、色素形成を強く活性化するものであるが、SCF、HGFはチロシンキナーゼ型受容体、ET3はGタンパク質結合受容体を介してシグナルを伝えることが知られており、*Mitf^{mit}*と変異の回復能の有無は、このシグナル伝達経路の違いによるものと考えられた。

これらの成果は、加齢現象の一つの原因として考えられている幹細胞の機能低下を、増殖因子により抑制できる可能性を示すものとして、皮膚・毛髪科学分野だけでなく再生医学の面からも特筆すべき発見であるとともに、加齢に伴う諸症状の解決に向け、「幹細胞の制御」という視点が有効であることを示した。また、本研究は白髪の根本的な治療は不可能であるという常識を改めさせるものであり、本分野の進展に大きく寄与するものである。

審 査 の 結 果 の 要 旨

毛髪の代表的な老化現象である白髪は、毛根部における色素産生能の低下が原因であることが知られている。近年、白髪の予防、治療においては、色素産生酵素の活性化だけでは不十分であり、毛球部の色素細胞数を増加させる必要があることが分かってきた。白髪の治療のためには、色素幹細胞の分化・増殖プロセスの解析に基づく、毛周期に伴った毛髪の色素細胞再生システムの解明が必須であると考えられている。幹細胞の制御機構の解明は、生体の恒常性を理解する上で、重要な課題である。

本論文において、毛髪における色素幹細胞の存在や、毛周期に伴った色素細胞再生サイクル、また幹細胞制御に関わる増殖因子などについての新たな知見が示された。今後、毛髪における幹細胞の未分化状態維持システム、ならびに分化・増殖ステージへの移行制御機構の解明により、生体に普遍的に存在する幹細胞の共通制御システムの発見、さらには幹細胞制御不全に伴う様々な病気や老化に関する諸症状に対する予防、治療法の開発につながることを期待される。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。