

## 色素幹細胞の品質管理とエイジング

西村 栄美

(東京医科歯科大学 難治疾患研究所 幹細胞医学分野)

多細胞生物は、加齢に伴って老化する運命にあり、ほ乳類においては、加齢に伴って白髪などの老化形質が目立つようになる。しかし、これらの老化形質が発現する仕組みや、組織幹細胞のゲノム安定性との関連については明らかではない。我々は、これまでに毛髪の色素を産生する色素細胞の供給源となる色素幹細胞を毛包バルジ領域内に同定し、色素幹細胞が加齢に伴い質的量的な変化を経て枯渇すると白髪になること、つまり、幹細胞の枯渇が典型的な老化形質につながる例が実在することを明らかにしてきた。さらに、色素幹細胞は、通常、ニッチにおいて未分化な状態で維持されているが、加齢に伴ってニッチ内においてメラニン色素を持ち樹状の形態を示す細胞が現れ、これに次いで色素幹細胞が枯渇し白髪になることを明らかにしている。そこで、色素幹細胞の運命はゲノム損傷に際しどのように制御されているのかを明らかにすべくその運命解析を行った。その結果、色素幹細胞は、一定レベル以上のゲノム損傷ストレスを受けると幹細胞分裂した後にニッチ内で未分化性を失い分化してしまうため、幹細胞プールが枯渇し、成熟した色素細胞も供給できなくなるため白髪を発症すること、これらは加齢で見られる一連の色素幹細胞変化と酷似することが判明した。さらに、ゲノム不安定性および早老症状を有するマウスにおける色素幹細胞の運命解析から、ゲノム損傷応答が幹細胞の自己複製制御において重要な役割を果たしており、幹細胞プールの質を保っていることが明らかになった。