

(別紙様式第3号)

学 位 論 文 要 旨

氏名: 飯 田 真 智 子

題目: 毛周期に伴うマウス頬髭毛包上皮および毛乳頭の毛幹新生能の質的変動
(Hair-forming abilities of follicular epithelia and dermal papillae of mouse vibrissal follicles during the hair cycle)

生涯を通じて繰り返される毛の再生現象には、毛包上皮幹細胞システムが深く関与する。毛包上皮幹細胞はバルジと呼ばれる特別なニッチに存在し、バルジ幹細胞から生じた子孫細胞は活発に分裂しながら下方に移動し、退行期に消失した下部毛包上皮および毛母を再生すると考えられている。しかし、幹細胞がいつどのようなメカニズムで活性化され子孫細胞を生み出すのか、供給された子孫細胞はどのような制御のもと毛球部へ移動し毛母に分化するのかなど、毛包再生現象を理解するうえで非常に重要な問題はいまだ説明されていない。

毛包上皮細胞は、成長期の開始時には毛包再生の、成長期には毛母形成の源となるため、毛包上皮細胞の毛周期を通じた毛幹新生能を明らかにすることは、毛包再生の起点となる二次毛芽形成や毛母形成の調節メカニズム、ひいては毛周期進行メカニズムを解明する上で非常に重要であると考えられる。そこで、本研究では、毛包長軸に沿った毛包上皮細胞の毛周期を通じた毛幹新生能の変化に着目した。

実験には、体毛毛包と比べてサイズが非常に大きく、毛包長軸に沿った毛包上皮細胞の分化度の違いを詳細に解析する上で大変有利であるマウス頬髭毛包を用いた。毛包長軸に沿って毛幹新生能を調べるために、頬髭毛包を4つに横断して得られた各毛包断片に、毛幹新生に必要な毛乳頭を挿入して同系マウスの腎被膜下に移植した。どの毛周期ステージの組み合わせにおいても、毛包上皮幹細胞を含む断片 III(バルジ領域)からだけでなく、その子孫細胞からなる断片 II(下部毛根鞘)からも毛幹が新生した。毛幹新生率は毛包断片および毛乳頭の両方の毛周期ステージの影響を受けることが分かった。終期成長期のバルジ領域および退行期/休止期の下部毛根鞘は、初期成長期の毛乳頭を組み合わせた時の方が中期成長期の毛乳頭と組み合わせたときと比べて毛幹新生能が高かった。一方、成長期の下部毛根鞘では、中期成長期の毛乳頭を組み合わせたときに初期成長期の毛乳頭を組み合わせるよりも高率で毛幹が新生することが分かった。

成長期の断片 II から毛幹が新生したことは、細胞増殖能を示さないと考えられている毛包下部上皮細胞でも特定の時期の毛乳頭からの刺激があれば毛幹を新生できることを示している。すなわち、毛乳頭の毛幹新生能は初期成長期と中期成長期で質的に異なること、毛包上皮細胞には、細胞増殖能を示す活動期と、静的な非活動期の2つの状態が存在することが示唆され、また、静的な状態にある毛包上皮細胞の毛幹新生能は中期成長期の毛乳頭によって効果的に引き出されることが分かった。

毛包上皮の毛幹新生能と増殖性との関係を調べるために、毛周期を通じた毛包上皮細胞の増殖性を免疫組織化学的に調べた結果、毛包上皮細胞の増殖性が終期成長期に急激に低下することが明らかになった。終期成長期は毛包上皮の毛幹新生能が質的に変化する時期と重なるため、この時期に毛包上皮前駆細胞の性質がダイナミックに変動する可能性が示唆された。

毛包の再生とそれにとまなう毛幹新生には、毛乳頭から刺激が必須である。そこで、次に毛乳頭の毛幹新生能と関連することが示唆されているアルカリフォスファターゼ (ALP) 活性に着目した。毛周期の進行にとまなう活性変化を体系的に比較解析するために、成長期をさらに5つのステージに、退行期・休止期を3つのステージに分類し、各ステージの類髭毛包における ALP 活性を調べた。その結果、毛乳頭における ALP 活性の発現パターンは毛周期ステージを通じてダイナミックに変動することが分かった。内毛根鞘が形成されはじめたばかりの成長期の最初期には、毛乳頭での ALP 活性レベルは中程度であったが、毛幹形成が開始される初期成長期には最も強い活性を示した。中期成長期になると毛乳頭近位端から ALP 活性が次第に減少し始め、終期成長期には近位側半分において ALP 活性がほとんど検出されなくなった。このような成長期の間でみられる毛乳頭における ALP 活性の発現パターンの変動は、上に述べた毛乳頭の毛幹新生能が成長期の間で質的に変化するという結果と一致する。

ALP 活性は、一部の毛包上皮細胞でも検出された。毛乳頭近位を囲むように分布する胚芽細胞において、中期から終期成長期にかけて顕著な ALP 活性が検出された。胚芽細胞に囲まれた毛乳頭近位領域では、胚芽細胞での ALP 活性が高まるにつれて ALP 活性が減少するという逆の相関関係がみられた。また、終期退行期には、次の成長期の毛球再生のため下部毛根鞘から移動してきたと考えられる毛球最外層の毛包上皮細胞において ALP 活性が観察された。

ダイナミックな ALP 発現の変動パターンは、従来の分子マーカーでは識別できなかった毛乳頭および毛球上皮のサブポピュレーションの存在を明らかにした。ALP 活性を示した毛乳頭細胞、真皮毛根鞘細胞、胚芽細胞、毛球上皮細胞はいずれも毛球再生過程において重要な役割を担うことが示唆されている細胞であることから、ALP 活性はこれらの細胞の機能を変化させて毛周期の進行メカニズムを調節していると考えられる。

本研究では、毛周期ステージを細かく分類したマウス類髭毛包を用い、毛周期を通じた毛包上皮および毛乳頭の毛幹新生能とそれに関連した細胞性質の変化を調べた。その結果、毛幹新生能に関する特性が、成長期、退行期、休止期の各ステージの移行時期に変わるのみならず、成長期、あるいは退行期の中でもダイナミックに変動することが明らかになった。このことは、毛周期にとまなう毛球の消失と再生が、退行期の開始期、あるいは成長期の開始期の一時的な切り換えメカニズムによって起こるものではなく、毛周期を通じた連続的な相互作用により秩序だてて制御されていることを強く示唆している。本研究により明らかになった毛周期を通じた細胞性質の変化をさらに分子レベルで解析することによって、包括的な毛周期進行メカニズムの理解が進むと期待する。