

論 文 内 容 要 旨

題目 VDR is an essential regulator of hair follicle regression through the progression of cell death
(VDR は細胞死の促進による毛包退縮の必須の調節因子である)

著者 Yudai Joko, Yoko Yamamoto, Shigeaki Kato, Tatsuya Takemoto, Masahiro Abe, Toshio Matsumoto, Seiji Fukumoto, Shun Sawatsubashi

2023年9月6日発行

Life Science Alliance 第6巻第11号 e202302014 に発表済

DOI: 10.26508/lsa.202302014

内容要旨

活性型ビタミンDをリガンドとしたビタミンD受容体(VDR)は、骨や腸管でのカルシウム・リン代謝調節を担うことがよく理解されている。一方で皮膚、特に毛髪の恒常性においては活性型ビタミンDは関与せず、リガンドに依存しないVDRの働きの重要性が示唆されている。VDRは毛髪および体毛の恒常性維持に必須であり、VDRの機能欠失はヒトおよびマウスにおいて進行性の脱毛症を引き起こすことが知られているが、そのメカニズムは未だ不明である。またVDR遺伝子の不活性型変異によって引き起こされるビタミンD依存性くる病II型では骨変形とともに禿頭が認められるが、その治療法は未だ存在していない。毛髪の産生器官である毛包は表皮基底細胞から発生し、成長・退縮・休止のサイクルを繰り返すことで動的に維持される。本研究において、表皮および毛包細胞特異的VDR遺伝子欠損(VDR cKO)マウスでは脱毛症に先立って毛包の退縮が進行途中で停止することを見出した。また、通常は退縮の過程で細胞死によって消失していく上皮細胞がVDR cKOマウスの毛包においては“surviving epithelial strand”として残存していることを明らかにした。加えてシングルセルRNA-seq解析による遺伝子発現のパターンから、この“surviving epithelial strand”がGata3+/Dst+/Krt14+細胞で構成されていることを示した。申請者らはこの細胞集団が成長期後期の毛包の下部に存在することを観察しており、毛包下部由来の細胞が“surviving epithelial strand”を形成している可能性があることを示唆している。これらの結果から、毛周期において、これまで重要視されていなかった『退縮期(Catagen)』の進行異常が後の脱毛症につながることで、またVDRは細胞死を介した毛包再生の制御因子であることが明らか

様式(8)

となった。興味深いことに、**Catagen** で一時停止した毛包は未処理条件では毛包としてのアイデンティティを喪失し、毛包形成不全・脱毛へと至ったが、一時停止後早期に抜毛刺激を加えることによって、毛包は再形成可能であることが見出された。この結果から、一時停止した **Catagen** の毛包であっても毛包幹細胞は毛包形成のポテンシャルを喪失しておらず、外部からシグナルを与えることで毛包幹細胞を再活性化できることが示され、将来的な治療の可能性を示唆していると考えられる。