

## ビタミンD受容体は細胞死を介した毛周期の 進行に不可欠であることを発見

### <報道概要>

先端酵素学研究所の沢津橋（さわつばし）俊准教授らの研究グループは、ビタミンD受容体（VDR）が細胞死を介した毛周期の進行に不可欠な制御因子であることを発見しました。またビタミンD依存性くる病／骨軟化症の一部でみられる脱毛症状を理解するうえで、重要な知見を得ることができました。本研究成果は、令和5年9月6日午前9時（米国東海岸時間）（日本時間9月6日午後10時）に科学雑誌『Life Science Alliance』オンライン版に掲載されました。

### 【本研究成果のポイント】

- ビタミンD受容体（VDR）は、毛周期の中で『退行期』の進行に必要不可欠な因子であることを見出しました。
- VDR遺伝子の欠損は、退行期の細胞死の頻度を低下させ、一部の細胞が残存してしまうことから、毛包の恒常性維持には不要となった細胞の適切な除去機構が極めて重要であることを見出しました。
- VDR遺伝子の欠損により停止した毛周期は、早期の抜毛刺激によって再活性化することができ、毛包の再形成が可能であることを見出しました。

### 【研究の背景】

活性型ビタミンD<sup>\*1</sup>をリガンドとしたビタミンD受容体（VDR）は、骨や小腸でのカルシウム・リン代謝を担うことがよく分かっています。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ビタミンD受容体の働きの重要性が示唆されています。VDRは、毛包<sup>\*2</sup>の恒常性維持に必須であり、その機能欠失は脱毛を引き起こすことが知られていますが、そのメカニズムは未だ分かっていません。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／骨軟化症<sup>\*3</sup>では、骨変形とともに禿頭が認められ、その治療法は未だ存在していません。

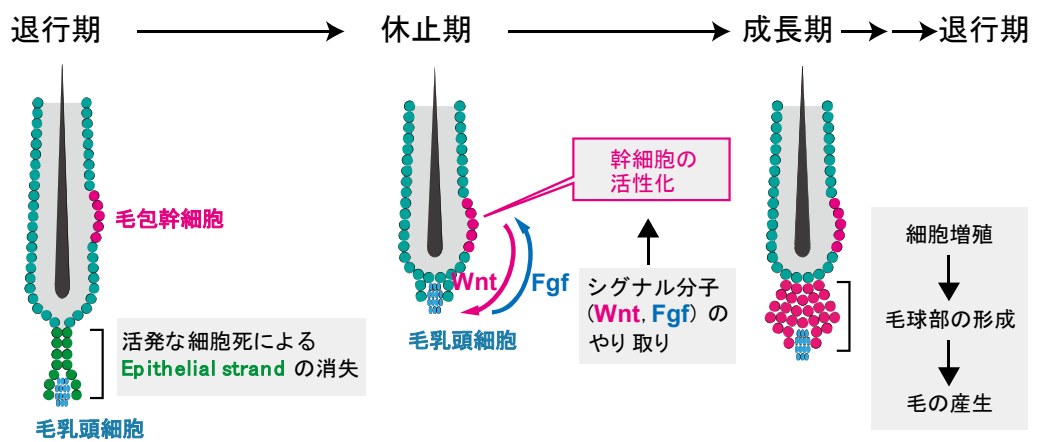
### 【研究成果】

本研究グループは、VDR遺伝子欠損マウスでは、脱毛に先立って毛周期<sup>\*4</sup>の『退行期』が進行途中で停止することを見出しました。また、このVDR遺伝子欠損マウスの毛包では、通常退行期に細胞死によって消失していく上皮細胞が“surviving epithelial strand”として残存していることを突き止めました。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

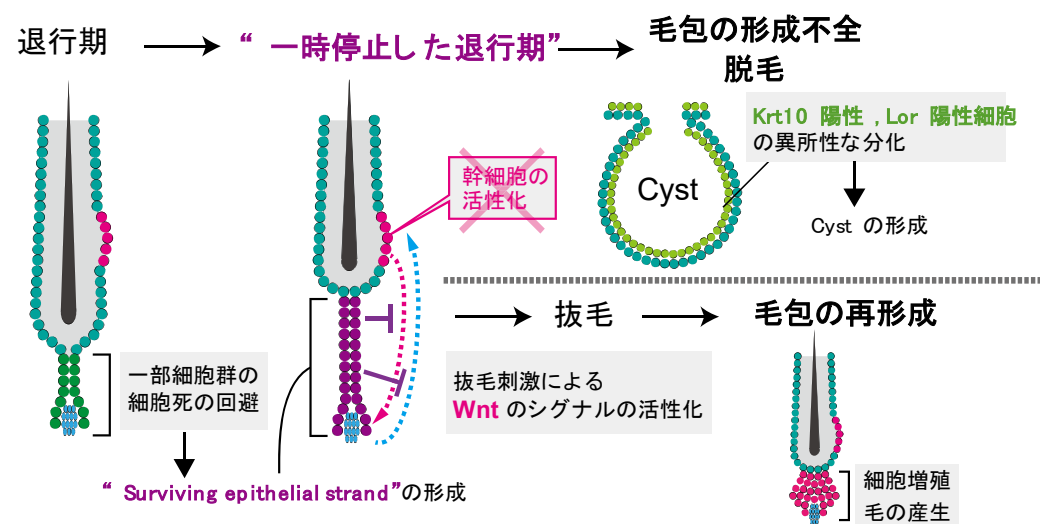
epithelial strand”は毛包下部の細胞種で構成されることを示すことが判明しました。これらの結果から、毛周期つまりは毛包の再生過程においてこれまで重要視されていなかった『退行期』の進行異常が、後の脱毛につながることで、またVDRが毛包再生の制御因子であることが明らかとなりました。

興味深いことに、退行期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・脱毛へと至りましたが、早期の抜毛刺激を加えることによって、毛包は再形成できることが見出されました。この結果から、『一時停止した退行期』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は喪失しておらず、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ます。

## 通常の毛周期



## ビタミン D 受容体遺伝子欠損による毛周期の破綻モデル



Joko Y. et al, *Life Sci Alliance* (2023)

将来的には、カルシウム・リン代謝を担うビタミン D 依存的な機能と、毛髪の恒常性を担うビタミン D 非依存的な機能、VDR がこの 2 つの機能を各々の細胞種で使い分ける仕組みの解明に取り組むことで、指定難病であるビタミン D 依存性くる病／骨軟化症の治療法確立につながることを期待されます。

本研究成果は9月6日午前9時（米国東海岸時間）、（日本時間9月6日午後10時）にEMBO、Rockefeller University、Gold Spring Harbor Laboratoryにより創刊された生命科学系オープンアクセス学術誌『Life Science Alliance』に掲載されました。

\*本研究は、藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会、日本学術振興会・科学研究費助成事業（21J12961、16K19556、18K19518）の支援を受けて遂行されました。

掲載誌名：Life Science Alliance

論文題目：VDR is an essential regulator of hair follicle regression through the progression of cell death

論文著者：Yudai Joko, Yoko Yamamoto, Shigeaki Kato, Tatsuya Takemoto,  
Masahiro Abe, Toshio Matsumoto, Seiji Fukumoto,  
Shun Sawatsubashi\*

（下線：徳島大学、\*責任著者）

### 【用語解説】

#### \*1 ビタミンD

ビタミンDは食事やサプリメントで摂取するほか、日光に当たることにより皮膚で合成されます。これらのビタミンDは生物学的に不活性型であり、体内で水酸化を受け、活性型ビタミンDとなります。このようにビタミンDは不可欠な栄養素かつ生体内で合成される内分泌ホルモンで、血中のビタミンD濃度は骨代謝や新血管系、免疫系、脂質代謝に影響し、その濃度低値はがん、メタボリックシンドローム、糖尿病、認知症などの疾患との関連が示唆されています。

#### \*2 毛包

哺乳類において毛を作り出す器官で、胎児期の毛包形成以降、生涯にわたって周期的に退縮と再生を繰り返し、毛が生え替わります。いち早く成体における組織幹細胞（毛包幹細胞）の存在が特定された器官であり、器官再生のモデルとしても研究対象とされています。

#### \*3 ビタミンD依存性くる病／骨軟化症

ビタミンD依存性くる病／骨軟化症は、ビタミンD依存症ともいい、生理量のビタミンDではその作用が不足する病態を示す遺伝性疾患です。通常生後数か月以内に、くる病所見や、低カルシウム血症によるテタニーやけいれんで発症します。ビタミンD受容体（VDR）遺伝子の不活性型変異に由来してビタミンDの作用が障害される場合は、ビタミンD依存症2型（Vitamin D-dependent rickets, type 2: VDDR 2）に分類され、指定難病とされています。

#### \*4 毛周期

毛周期は毛の生え替わるサイクルを指し、毛が伸びる時期の成長期、伸びない時期の休止期、成長期から休止期へ移行する時期の退行期で構成されます。成長期には、毛母細胞が活発に増殖分化し毛幹を形成します。退行期に移行すると、毛包内の細胞の増殖は停止し、アポトーシス（細胞死）が起こり、毛包の下部が次第に退縮していく形態の変化が見られます。その後、毛を作り出すことを休む休止期の後、次の成長期に移行することでサイクリングしています。

お問い合わせ先

部局名 先端酵素学研究所リエゾンオフィス

担当者 准教授 沢津橋 俊

電話番号 088-633-7426

メールアドレス shun-sawa2@tokushima-u.ac.jp