

2020年2月

<海外文献紹介>

## **Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells.**

**Bing Zhang, et al.**

**Nature. 577: 676-681 (2020).**

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31969699>

よくストレスが溜まると白髪が増えると言われるように、ストレスと白髪化との関係は、経験的に良く知られています。しかし、ストレスが白髪化を促進するメカニズムなど、両者の関係については、科学的に未検証である部分が少なくありません。今回ご紹介する論文において、ハーバード大学の Ya-Chieh Hsu らのグループはマウスを用いた実験で、ストレスが交感神経の活性化を介してメラノサイト（メラニン形成細胞、メラニン色素細胞）幹細胞を枯渇させることで、白髪化が促進されることを示しています。

まず論文著者らは、ストレスの種類が白髪化に与える影響を調べるため、拘束ストレス、予測不可能なストレス、痛覚ストレスなどのストレスをマウス（C57BL/6J 系統の黒毛マウス）に与えたところ、いずれのストレスでも白髪化の誘導が見られました。その中で、痛覚ストレス（カプサイシンのアナログであるレシニフェラトキシン（RTX）投与による）が最も早くかつ明確な影響が現れたため、以下の実験でもストレスの誘発に用いています。また白髪化の原因としては、メラニン色素合成の低下、分化したメラノサイトの減少、メラノサイト幹細胞の減少などが考えられますが、著者らは形態学的な観察により、メラノサイト幹細胞の枯渇が原因であることを示します。

引き続き、どの様にしてストレスがメラノサイト幹細胞の枯渇を引き起こすかを調べました。ストレス時には免疫系の活性化やストレスホルモン（コルチゾルなど）の分泌が高まることが知られています。しかし、T細胞、B細胞などの免疫細胞を欠くマウスや、副腎を除去したマウスでもストレスによる白髪化が見られたことから、免疫系や副腎由来のストレスホルモンの関与は示唆されませんでした。しかし、ノルアドレナリンを皮内投与すると白髪化が見られたことから、副腎以外でノルアドレナリンを放出する交感神経系に着目します。

そこで最初に、RTX 投与により神経活性化のマーカーである FOS の発現が交感神経で誘導されることを示し、ストレスにより交感神経の活性上昇が起こることを示します。引き続き、交感神経特異的な神経毒である 6-ヒドロキシドーパミンの投与により交感神経が破壊されたマウス、および交感神経終末からのノルアドレナリン放出を阻害する薬物処理を施されたマウスでは、RTX 投与による白髪化とメラノサイト幹細胞の枯渇が起こらなくなることを明らかにしました。これらの結果は、ストレスによる白髪化、そして、その原因となるメラノサイト幹細胞の枯渇には、交感神経からのノルアドレナリン放出が関与していることを示します。さらに、このメラノサイト幹細胞の枯渇は、通常は一部のメラノサイト幹細胞だけがメラニン細胞に分化し、増殖脳を持つメラノサイト幹細胞が一定の割合で維持される場所、ノルアドレナリン刺激によりほぼすべてのメラノサイト幹細胞がメラニン細胞に分化してしまうことから来ることを示しました。

今回紹介した研究は、ストレスと言う個体レベルでの生理学的状態が、体性幹細胞の維持に影響を与えることを示した研究でもあります。そして、幹細胞は失われると元に戻らないため、このストレスー交感神経ーノルアドレナリン経路によって生じた白髪化は不可逆的であることとなります。しかし、ストレスだけが白髪化を誘導する要因となるわけではありません。また加齢に伴う白髪化の進行が、今回明らかにされたストレスによる白髪化と同じシグナル系を介するとは限らず、著者らも、両者が同じメカニズムを介するのかどうかの解明が、残された興味深い課題であると述べています。

(文責：柿澤 昌)