

Differential response of epithelial stem cell populations in hair follicles to TGF- β signaling

位於毛囊不同位置的上皮幹細胞對於TGF- β 訊息傳遞的差異反應

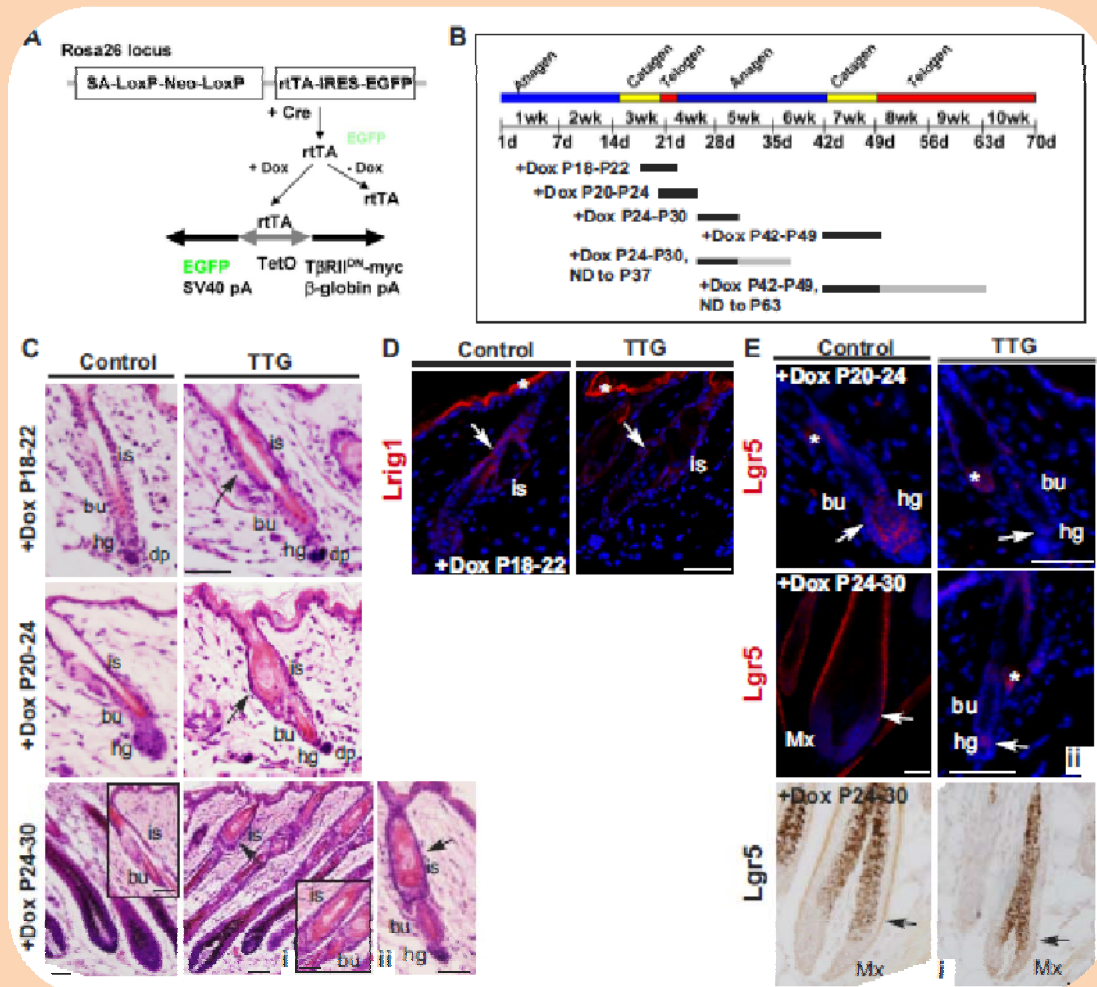


楊良棟 助研究員
細胞及系統醫學研究所
國家衛生研究院

毛囊是一個迷你器官，它循環於生長期，衰退期，與休眠期，因而提供一個很好的平台作再生醫學研究。位於皮膚上皮層不同位置的上皮幹細胞持續進行自我更新與分化成不同的子代細胞來維持表皮的組織恆定。小鼠位於膨脹區的毛囊幹細胞主要負責維持毛髮的再生，而位於表皮與毛囊交界附近的上皮幹細胞則負責再生上皮細胞與皮脂肪細胞。

在先前細胞培養與小鼠動物實驗的結果顯示TGF- β 訊息傳遞在維持皮膚與毛囊的組織恆定扮演重要角色，而TGF- β 訊息傳遞在出生後的毛囊週期中的功能比較不清楚。我們在國衛院的研究是利用一種四環素誘發基因的動物模式，來研究TGF- β 訊息傳遞對位於毛囊不同位置的上皮幹細胞的影響。此系統是將TRE(tetracycline-response element)-dominant-negative Tbr2, Rosa26- rtTA，及Tgfb3-Cre這三個Transgene放在同一小鼠內，以便能用四環素誘發暫時阻斷TGF- β 訊息傳遞在毛囊及上皮上層。運用這個動物模式在毛囊週期的不同時期投藥，我們分析了TGF- β 訊息傳遞對各個毛囊時期的影響。暫時在衰退期阻斷TGF- β 訊息傳遞並不影響毛囊進入休眠期，而位於表皮與毛囊交界附近的上皮幹細胞則進行異常的增生和分化成包囊和皮脂肪細胞。在休眠期暫時阻斷TGF- β 訊息傳遞則影響毛囊進入生長期；而在生長期暫時阻斷TGF- β 訊息傳遞則影響髮梢的終端分化，secondary hair germ及bulb matrix也有凋亡現象產生。在體外培養毛囊幹細胞，並用四環素誘發阻斷TGF- β 訊息傳遞，毛囊幹細胞則減少增生。在分子機制層次，阻斷TGF- β 訊息傳遞導致表皮與毛囊交界附近表現Lrig1的幹細胞減少，以及導致毛囊幹細胞中表現Lgr5這個比較活躍的幹細胞群減少。Lrig1和Lgr5的減少表現在恢復TGF- β 訊息傳遞後回復。

我們以上的研究結果顯示，TGF- β 訊息傳遞對位於毛囊不同位置的上皮幹細胞的增生，分化，及凋亡有不同影響，特別是維持Lrig1的表現以維持上皮與皮脂腺的組織恆定，以及維持Lgr5的表現來促進毛囊再生。



Inducible expression of dominant-negative *Tgfr2* ($T\beta RII^{DN}$) in hair follicles and suprabasal epidermis leads to hair cycle defect. (A). Schematic illustration of the combined Cre/loxP and rtTA/TRE system for spatiotemporal and lineage-specific expression of $T\beta RII^{DN}$. (B). Illustration of doxycycline treatment intervals spanning distinct stages of the first two synchronous hair cycles after birth. ND: normal diet. (C). H&E-stained sagittal sections of back skin samples from control and TTG mice treated with doxycycline at intervals indicated in each panel. (D). Back skin sections of control and TTG mice treated with doxycycline were immunostained for Lrig1. (E) Back skin sections from control and TTG samples were immunostained for Lgr5. For detail information, please look at our published paper online <http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.10.021>



2012.10.31 楊良棟老師於台大醫學院演講