

# External light activates hair follicle stem cells through eyes via an ipRGC–SCN–sympathetic neural pathway

陳示國老師實驗室/林頌然老師實驗室

生科系陳示國老師跟林頌然老師實驗室共同完成的研究，今天在PNAS上刊出了。林老師實驗室和陳老師實驗室想一起回答的問題是"外在環境如何與體內的幹細胞對話?" 答案是："可以透過眼睛"。體內幹細胞受到局部微環境(microniche or local microenvironment)以及全身性環境(macroniche or systemic environment)的調控，進而保持靜止或被活化。但是外在巨環境(meganiche or external environment)如何與內在幹細胞對話，是我們一直很有興趣的研究。這一篇文章是講透過眼睛，但卻"視而不見"來調控體內幹細胞的神經路徑以及所涉及的分子訊號。

對許多動物而言毛髮是保護皮膚的第一道防線，週期性的毛髮再生可以更新脫落或受損的毛髮以提供身體適當的保護。當季節變換的長期慢性的日照時間改變時，可能透過改變其日夜週期節律而影響動物的毛髮生長。因此，沒有接觸到光線的毛囊幹細胞，可能可以透過某種機轉，來跟外在巨環境(meganiche)對話。但是兩個互相隔開又不接觸的細胞與環境，到底是如何對話的呢？這是我們實驗室研究生范邁儀想回答的問題。

范博士發現非常酷的現象，因為有點不可思議，一開始我們還重複了幾十次，也在不同實驗室看到相同的重複性。讓小鼠每天看強光(特別是藍光)，幾天內毛囊幹細胞會活化，長出新的毛髮。這樣的再生是“視而不見”的生理感應，並非經由錐狀與桿狀細胞這兩個與視覺成像相關的感光細胞所調控，而是利用視網膜內的內生感光視神經細胞(Intrinsically photosensitive retinal ganglion cell, ipRGC)作為受體，向視交叉上核發出訊號，隨後活化全身交感神經致使皮膚中的去甲腎上腺素(norepinephrine)釋放增加，促進活化 hedgehog signaling pathway，最後激活毛囊幹細胞。此反應並不影響原有的日夜生理週期。

研究中最驚喜的時刻是，陳示國老師利用melanopsin knockout的小鼠，一次就找到了此反應的photoreceptor molecule and cell。此研究也發現了視網膜內的內生感光視神經細胞ipRGC調節自主神經系統的新功能，以及提出眼睛與控制生理時鐘的腦區有多重神經迴路，來控制許多不同的生理功能的可能性。例如我們也看到小鼠看到強光會心跳加速，流汗，腎上腺交感神經活性大增等。因為小鼠是夜行性動物，生性避光。需要接觸到強光，應該是在stressed condition（逃難 躲避其他動物的追擊）。因此此神經迴路，應該是用來coordinate systemic responses to stress。逃難時難免會有皮膚損傷或掉髮，迅速在生新髮會提供動物好的保護。

本研究第一作者為台大醫工所畢業的范邁儀博士，目前擔任台大醫院醫研部/皮膚部的博士後研究員，第二作者為生命科學系畢業的張宜婷碩士，目前於美國約翰霍普金斯大學攻讀博士。台大醫工所參與的研究人員還包括陳志龍博士，王維宏博士，黃文彥博士及黃海恩碩士。醫學院藥理所陳文彬副教授及台大醫院神經科潘明楷助理教授，加州大學爾灣分校Maksim Plikus教授，及北京生命科學研究所陳婷研究員也參與此合作研究，為共同作者。我們也感謝台大醫院眼科陳達慶醫師，醫學院解剖暨細胞生物學科謝松蒼教授以及台大醫院皮膚科吳君泰醫師在實驗過程的協助及建議。

## Abstract

Changes in external light patterns can alter cell activities in peripheral tissues through slow entrainment of the central clock in suprachiasmatic nucleus (SCN). It remains unclear whether cells in otherwise photo-insensitive tissues can achieve rapid responses to changes in external light. Here we show that light stimulation of animals' eyes results in rapid activation of hair follicle stem cells with prominent hair regeneration. Mechanistically, light signals are interpreted by M1-type intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs), which signal to the SCN via melanopsin. Subsequently, efferent sympathetic nerves are immediately activated. Increased norepinephrine release in skin promotes hedgehog signaling to activate hair follicle stem cells. Thus, external light can directly regulate tissue stem cells via an ipRGC–SCN autonomic nervous system circuit. Since activation of sympathetic nerves is not limited to skin, this circuit can also facilitate rapid adaptive responses to external light in other homeostatic tissues.

