

マルホ皮膚科セミナー

2011年5月19日放送

第61回日本皮膚科学会中部支部学術大会①

シンポジウム4「脱毛症：基礎から臨床へ」より

「最近の脱毛研究の動向」

久留米大学 皮膚科准教授
鶴田 大輔

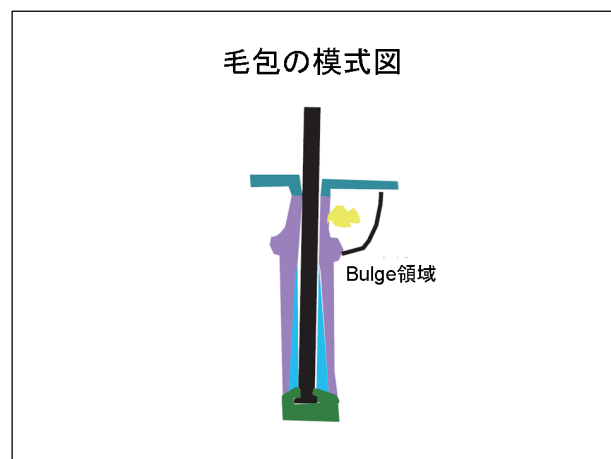
総論

今回のシンポジウムでは最近の脱毛研究の中から重要と思われるものを選択して、テーマ毎にオーバービューしました。また、我々のグループも細胞外マトリックス分子と毛周期に関する研究を行なっておりますので、それも報告致します。

はじめに毛の研究の総論です。毛の研究は大きく、毛の発生に関するものと、毛の周期に関するものの2つに分かれます。毛の発生に関するものとは、胎児期に皮膚から毛の元になる組織が発生する現象のメカニズムを解明するものです。これは毛が無い皮膚から毛を生やそうというものに値しますので、将来の毛髪再生医療にも通じるものです。

次に毛の周期ですが、ヒトの毛は約3年かけて伸び続けます。この時、毛を包む組織である毛包は皮下脂肪組織へと深く侵入します。これを成長期。その後3週間程度かけて毛包は縮んでいきます。これを退縮期といいます。その後3ヶ月程度成長も退縮も休みます。これを休止期といいます。そしてまた、毛は成長期へと向かいます。この成長期、退縮期、休止期のサイクル

を毛周期と言います。この毛周期の調節機構についての研究が2つ目の大きな柱になっています。この、毛発生、毛周期どちらにも重要な働きをする毛を作る元になる細胞が毛母細胞、それに真皮側から刺激あるいは抑制シグナルを出す細胞が毛乳頭細胞という



細胞です。

さらに、近年皮膚科領域で最も注目されている細胞としてこの毛母細胞を作り出す細胞である毛の幹細胞というものがあります。この細胞はマウスで最初に発見されたものでマウスでは立毛筋が毛包に付着する部分に見つかりました。ヒトではこれがやはり立毛筋付着部周辺にあることはわかっていますが、マウスよりはより広い部分にあるのではないかと考えられています。このヒトでの幹細胞の部位、機能についての研究もかなり進みました。

各 論

1. 基礎的研究

まず、毛の幹細胞研究についてお話しします。慶應義塾大学の大山学先生はマウスの毛包組織をバルジ領域、バルジ上領域、バルジ下領域、さらにその下の毛球上部の4つに分割してマイクロダイセクションという方法を用いて、それぞれの部位に特異的に発現するマーカー分子を探索されました。その結果 **CD200** という毛の幹細胞に特異的に発現するマーカー分子を見つけられました。また大山先生は近年、犬の毛髪組織がヒトの毛髪組織に類似しており、マウスよりもヒトの毛の幹細胞研究に最適ではないかということも見つけられました。

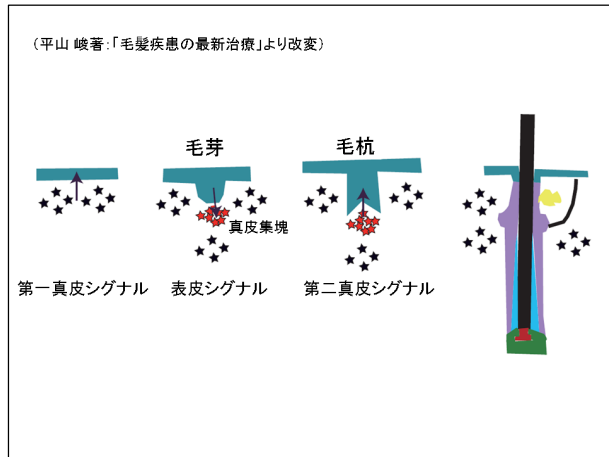
次に、**Ralf Paus** のグループからの報告をお話しします。現在日本をリードする研究者の中に彼の元で研究された方、私のように彼と共同研究を行っている方たちは多数おられます。**Paus** のグループはヒトの毛の器官培養に強いグループです。彼らはヒトの頭の手術検体から毛包組織をなるべく傷つけずに分離して、培養液の中で生体内と近い状態で培養することをツールとしています。かれらは、この生きたままの器官培養組織そのものに緑色蛍光蛋白 **GFP** の遺伝子を導入して、毛の幹細胞を眼で見えるようにすることに成功しております。このことは、毛の幹細胞が生きたままのように動くかというダイナミクスを見ることができるようになった点で画期的です。

次に **George Cotsarelis** のグループの報告を紹介します。彼ら毛の幹細胞は通常は毛だけの幹細胞として働き、皮膚の細胞の供給源としてはほとんど働かない一方、一旦怪我をしますと欠損した皮膚を補うために積極的に細胞を供給することを報告しました。このことは、浅い怪我が早くなおって、深い怪我が治りにくいのはなぜかについて回答できると思います。というのは浅い怪我では毛が残存していますので、毛の幹細胞からも積極的に怪我を治す細胞が供給される一方、深い怪我ですとこれが起きないからです。

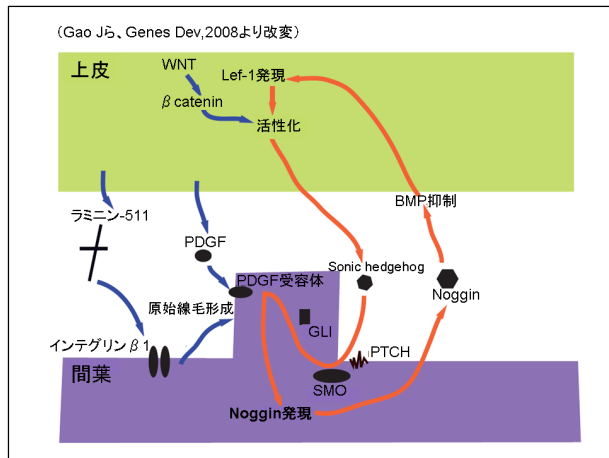
幹細胞についての最後の研究紹介は北里大学の天羽康之先生の報告です。彼らはヒトの毛の幹細胞はバルジ領域直上、皮脂腺直下の部位に存在し、この細胞を **human hair follicle pluripotent stem cell, hfPS cell** と名づけました。この細胞をマウスの足の神経断裂モデルの神経断裂部に移植すると、足の運動が元にもどるという画期的な研究をしました。このことは、この領域の幹細胞は毛や皮膚だけではなく、多能性を持ち、少な

くとも神経には分化できうることを示すものです。

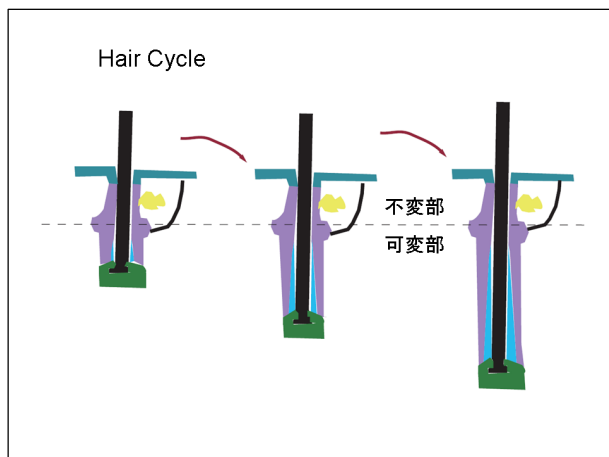
次のトピックスです。胎生期の毛の発生に関するシグナルに関するものです。これを解明することは将来の毛の再生医療につながるものです。胎児期の皮膚はまず、外側の表皮と成人で真皮にあたる間充織から発生します。そして、この表皮と間充織との相互作用でまず表皮の側が肥厚して、毛の原器である毛芽をつくります。そして、この表皮間充織相互作用はさらに進み、毛坑となり、最後に毛包へと成長します。これに関連するシグナルとして間充織からの BMP4, noggin シグナル、表皮側の BMP2, LEF1、Wnt、beta-catenin、E-cadherin, sonic hedgehog があります。この表皮側のシグナル解明に **Saler Miller** のグループが関与しています。



また、最近のトピックスとして、**Peter Marinkoivich** らは、**ラミニン-511** がこれらの表皮—間充織相互作用の最上流に位置する分子ではないかという報告をしております。この分子は皮膚の基底膜分子として以前**ラミニン-10** として知られていたものです。少なくとも**ラミニン-511** は **integrin beta 1** というレセプターと結合すると**ノグギン**という間充織の重要分子を活性化して **BMP** という毛の抑制因子を抑制することで結果的に毛の発生を促すということが考えられます。



次に毛周期のメカニズムに関連する研究を紹介します。毛周期を作り出すシグナルとしては古くから**バルジアクティベーションセオリー**というものがあります。バルジまでの部分ができるのが、毛の発生であるのに比べて、バルジより深い部分から皮下脂肪までの成長がこの毛周期での毛成長に当たります。バルジは、先程申し上げました



ように毛の幹細胞のありかですが、この部分に対して、毛乳頭細胞がシグナルを出して、活性化させることが毛母細胞の分裂に重要で、それが毛周期を創り出すというものです。この毛成長を促す分子群としては **hepatocyte growth factor, keratinocyte growth factor, fibroblast growth factor** や先程の毛の発生の際に活性化する分子群も多くが活性化することが知られています。今回、先ほど毛発生での重要分子として紹介したラミニニン-511 がわれわれの研究で毛周期でも重要な役割を担うこと、退縮期ではこの発現が減ること、また抗癌剤での脱毛でも急激に発現低下し、毛の退縮へ誘導する役割をもつことを報告しました。

他の毛周期研究としては、**Chuong** のグループによると真皮からの **BMP** シグナルの変動が毛周期のリズムを形作るのではないかと報告がなされました。幹細胞、毛発生、毛周期以外の基礎研究を述べます。浜松医大の伊藤泰輔先生のグループは **Paus** 先生とともに毛の器官培養を用いて毛包が免疫寛容臓器たりうることを報告しています。また、彼らのグループは、毛における神経内分泌現象についても研究を進めています。人間の内分泌作用については古くから生理学的に脳の視床下部からのシグナルが脳下垂体を刺激あるいは抑制し、体内の内分泌臓器からのホルモン産生を調節することが知られています。これと同じことが末梢臓器である毛および毛包でも起こっているのではないかと研究です。

2. 臨床的研究

ここまで基礎研究についてお話ししましたが、最後に臨床研究についてもお話しします。代表的な毛髪疾患として、円形脱毛症、男性型脱毛症、瘢痕型脱毛症、白髪があります。大阪大学の乾重樹先生らは男性型脱毛のシグナル研究の第一人者ですが、男性ホルモンアンドロジェンが男性型脱毛患者の毛乳頭細胞から **transgenic growth factor beta-1** 発現を誘導して、毛の成長を抑制することを報告しています。また、その調節因子としてアンドロジェン受容体 **co-activatorHic-5/ARA55** が関与することも報告しました。彼らはダーモスコピーの臨床応用についても盛んに報告しています。治療についてですが先程の大山学先生抗アレルギー剤の円形脱毛治療効果について臨床レベル動物レベルのどちらにも有効であることを報告しました。また伊藤泰輔先生は円形脱毛の治療として局所的な紫外線治療だけでなく、内服 **PUVA** 療法を全身的に行い、プレドニゾロン内服と併用すれば、制御性 **T** 細胞を誘導出来る結果、円形脱毛治療に良い結果をもたらせることを報告しております。

白髪研究としては東京医科歯科大学の西村栄美先生えによりますと、**genotoxic** ストレスによって、毛に存在するメラニン産生細胞であるメラノサイトのリニューアルが抑制されることが明らかになりました。

最後に毛髪再生研究です。一本の毛から細胞を取り出してここから毛をたくさん創りだして移植することは動物実験では成功しておりますが、ヒトの毛では実現できており

ません。しかしながら、東京理科大学の辻孝先生のグループは毛と同様に付属器に属する歯では上皮細胞と間葉細胞の培養を行った後、歯の器官形成に成功しました。また彼らは将来的にはこの研究が毛の再生につながることを仄めかしており、近い将来ヒトの毛が細胞レベルから再構築される日が訪れることを予感させています。

