

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2011年8月25日放送

第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会①会長講演

「毛成長誘導の主役は毛乳頭細胞？毛包幹細胞？」

北里大学 皮膚科教授
勝岡 憲生

はじめに

毛髪の生物学的特性に関する基礎研究は、ラットの髭から採取した毛乳頭細胞の培養の成功に端を発します。1980年代初め、Jahoda CAB, Oliver RFらが始めてラット髭由来の培養毛乳頭細胞に関する研究を手掛けました。そして、毛乳頭細胞の生物学的特性が次々と明らかとなっていきました。並行して毛乳頭の移植実験も進み、毛成長における毛乳頭細胞の重要性を確証するに至りました。

一方、1990年、Cotsarelis Gら¹⁾は、「毛包幹細胞がバルジ(bulge)領域に存在し、毛の発生・成長を司る」という、バルジ活性説を提唱しました。その後、この説を実証しようとする研究が活発に行われ今日に至っています。

現在、毛の発生・成長誘導の過程における主導的役割は毛包幹細胞にある、と考えるのが主流ですが、毛乳頭細胞も不可欠であることに変わりはありません。

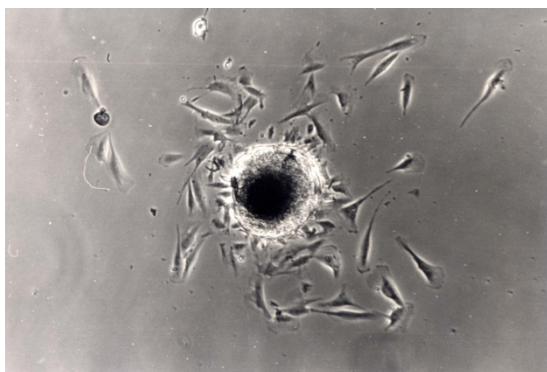
本日は、私自身および教室の研究成果を踏まえて、毛乳頭細胞と毛包幹細胞に関する研究の発展の軌跡を概説します。

培養ヒト毛乳頭細胞の生物学的特性

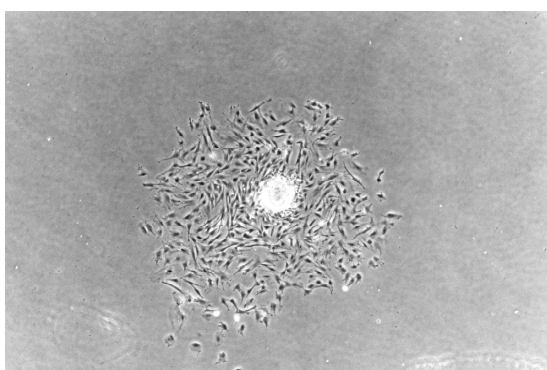
私は1984年1月にドイツのErlangen-Nurnberg大学皮膚科に留学し、主任教授のOtto.P.Hornstein先生に師事しました。新たに設置された毛髪の研究室に配属となり、当時は先駆的であった、培養ヒト毛乳頭細胞に関する研究に従事しました。

2年余の留学期間で得られた培養ヒト毛乳頭細胞の生物学的特性についての研究成果を簡単に要約します。毛乳頭細胞は培養において、①明瞭な細胞集合(aggregation)を示す(図1)。

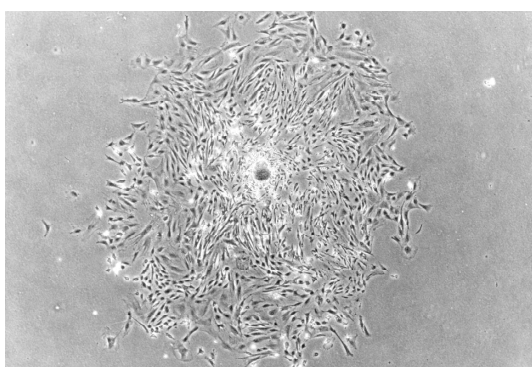
図1. 培養ヒト毛乳頭細胞



培養3日目



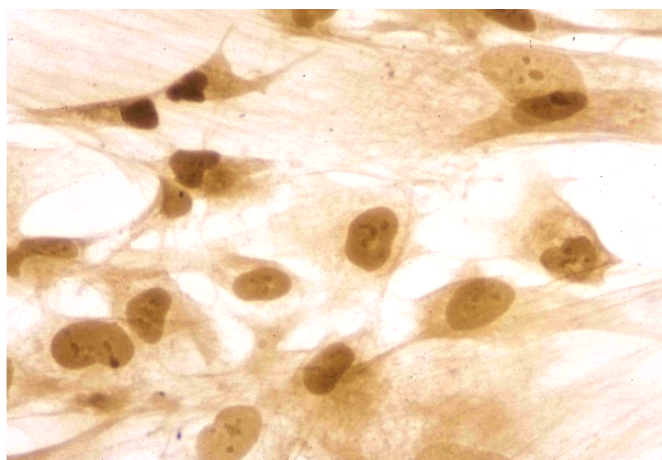
培養7日目



培養11日目

②細胞は扁平かつ大型で、多数の細胞突起 (cytoplasmic processes) を有する。③細胞増殖速度は著しく緩徐であるが、EGF,FGFなどの細胞増殖因子に反応して増殖が促進する。このことは生体においては何らかの抑制因子により常に増殖が抑制されている可能性がある。④毛乳頭細胞は laminin,type IVcollagenなどの basement membranecomponents を産生する。この結果は毛乳頭細胞が発生的に線維芽細胞の一つの subpopulation であることを示す。⑤毛乳頭細胞は Androgen Receptor を発現している (図2)。

図2. ヒト培養毛乳頭細胞のアンドロゲン受容体の局在



勝岡憲生ほか。日皮会誌 99:525-,1989.より

このことは男性ホルモン（DHT）は、毛乳頭細胞の **Androgen Receptor** を介して毛母細胞を活性化する可能性がある。培養毛乳頭細胞には以上のような特性があることが明らかとなりました ²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。

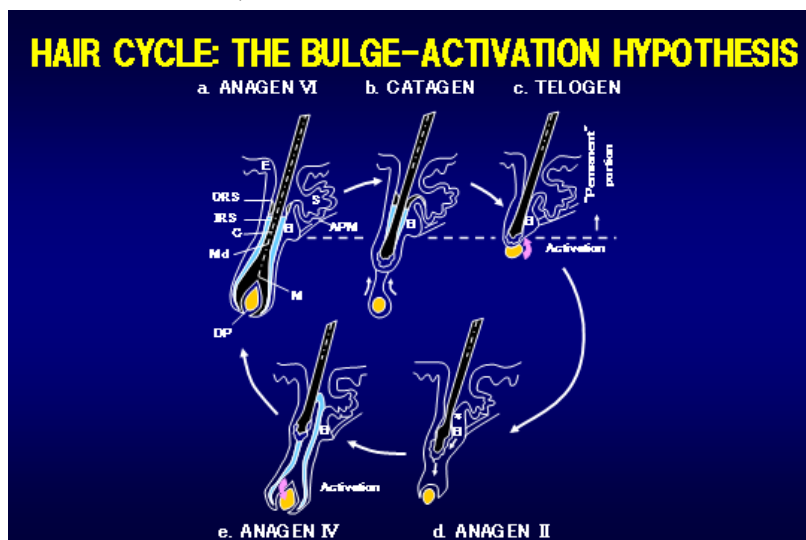
in vivo の研究結果

In vitro の研究が進むと同時に、*in vivo* の研究も活発に行われました。その成果の幾つかを紹介します。それは、毛乳頭あるいは毛乳頭細胞の移植実験です。Oliver RF⁶⁾ 及び Jahoda CAB⁷⁾らは、マウスの成熟毛包由来の毛乳頭や培養毛乳頭細胞の塊を足底や耳の皮下に植え込むと毛包が誘導されることを証明しました。そして、Horne KA⁸⁾及び Jahoda CAB⁹⁾は、移植によって再生される毛包のサイズは、植え込んだ毛乳頭の大きさや性質に左右されることを示しました。これらの *in vivo* の研究結果は、毛包の発生および成長に毛乳頭が不可欠であることを如実に示しています。さらに Reynolds¹⁰⁾は、ヒトにおける毛乳頭の移植実験において、他人由来の移植毛乳頭が免疫の排除を受けず、毛包を誘導することを示しました。このことは、毛包は *immunoprivilege site and tissue*、すなわち、免疫監視機構から逃れる特権を有する特異な組織であることを意味しています。そして Itami S¹¹⁾ら及び Shimaoka S¹²⁾は毛乳頭細胞が多くの細胞増殖因子(IGF-1, HGF, VEGF, FGF など) を産生し、毛母細胞の分裂・分化に深く関与するとともに、休止期から成長期への移行シグナルも毛乳頭細胞から発せられることを報告しました。以上のように 30 年ほど前から始まった基礎研究により、毛包の発生・成長において毛乳頭細胞が不可欠であることは実証されました。

バルジ活性化説

毛乳頭細胞の研究が進む一方で、1990年、Cotsarelis G が提唱したバルジ活性化説（図3）は毛髪研究者に大きな衝撃を与えました。

図3. バルジ活性化説



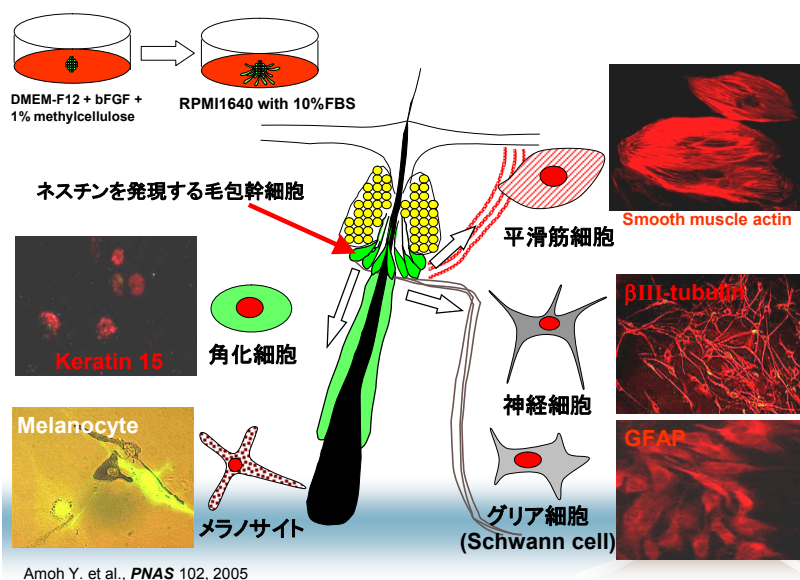
Cotsarelis G ら。Cell, 61:1329-1990.より

バルジ活性化説では、マウスにおいて、label-retaining cell としての毛包幹細胞が毛包中部の立毛筋付着部にあるバルジに局在し、毛周期を調節する、としています。ヒトの成人毛包でのバルジは痕跡的隆起ではありますが、同様に毛包幹細胞の局在部位であるとしています。今日までの研究成果に基づくと、毛包幹細胞は以下のような特性を有します。幹細胞の属性としては、細胞分裂の周期はゆっくりであるが(slow-cycling)、固体の寿命を越えた持続的な高い分裂能を有し、毛包を構成するあらゆる細胞に分化しうる多分化能を有する。形態的および生理的特性としては、細胞内小器官に乏しく、未分化な性質を示し、slow-cycling という性質を反映して、BrdU などラベルすると、幹細胞の核は label-retaining cell として識別できる。そして、免疫組織学的マーカーとして、keratin 15, keratin 19 が陽性で、beta-1 integrin, EGF receptor を強く発現する。毛包幹細胞と毛周期との関連では、①退縮期末期の毛包において毛乳頭とバルジが最も接近する。すると、バルジが毛乳頭からの何らかの影響を受けて活性化され、増殖能の高い一過性の transient amplifying cells (TA cells) を供給しながら毛包は増殖する。その結果、毛周期は再び成長期に入って行く。そして、②成長期末期には TA cells の供給が停止する。その結果、毛周期は退縮期へと移行すると考えられる。以上が毛包幹細胞の特性として知られています。

一方、当科の Amoh Y ら¹³⁾は、◎毛包幹細胞は、神経系幹細胞に発現する中間系フィラメントであるネスチンを発現している、◎ネスチン陽性毛包幹細胞は、Cotsarelis のいうところのバルジ領域より上部の脂腺開口部付近に局在する、◎このネスチン陽性

毛包幹細胞が真の幹細胞であり、毛周期を制御している、としています。また、ネスチン陽性毛包幹細胞は、培養系において神経細胞、グリア細胞、上皮細胞、平滑筋細胞、そしてメラノサイトに分化するなど、多分化能を有することも実証しています(図4)。

図4. 毛包幹細胞の局在と多分化能



Amoh Y ら。Proc Natl Acad Sci USA.102;5530-,2005.より

毛乳頭細胞および毛包幹細胞の役割

以上のような毛乳頭細胞および毛包幹細胞に関する研究の軌跡を踏まえて、毛包の生理における両者の役割は以下のようにまとめることができます。

- 1) 毛包の発生・成長、毛周期は表皮成分と真皮成分の相互作用によって成立し、真皮側の成分は毛乳頭に代表される。
- 2) 毛乳頭細胞は多くの細胞増殖因子を産生し、毛母細胞、毛包上皮細胞の分裂・分化に強い影響を与える。
- 3) 退縮期末期の毛包において毛乳頭とバルジ領域が接近すると、毛乳頭が発現する複数のシグナルによって毛包幹細胞が活性化される。活性化された毛包幹細胞は、毛包に幹細胞を供給しながら成長期毛を誘導する。すなわち、毛成長、毛周期は毛乳頭細胞と毛包幹細胞の相互作用により成立する。

このように、毛成長誘導メカニズムの研究は、毛乳頭細胞と幹細胞の研究の歴史でもあります。毛の発生・成長には毛乳頭細胞と毛包幹細胞のどちらが主役とも言えず、両者が必要不可欠であることは明らかであります。しかし、各々の特性と両者の相互作用については、未だ未だ研究の余地を多く残しており、今後の課題であると同時に、近未来における毛包再生医療への発展が期待されます。

「文献」

- 1)Cotsarelis G et al: Label-Retaining Cells Reside in the Bulge Area of Pilosebaceous Unit: Implications for Follicular Stem Cells, Hair Cycle, and Skin Carcinogenesis. *Cell*,61; 1329-, 1990.
- 2)Katsuoka K et al : Comparative morpho-logical and growth kinetics studies on human hair bulb papilla cells and root sheath fibroblasts in vitro. *Arch Dermatol Res.*279:20-.1986.
- 3)Katsuoka K et al : Epidermal growth factor and fibroblast growth factor accelerate proliferation of human hair bulb papilla cells and root sheath fibroblasts cultured in vitro. *Br J Dermatol*,113;692-,1985.
- 4)Katsuoka K et al : Collagen type synthesis in human hair papilla cells in culture. *Arch Dermatol Res.* 280:140-,1988.
- 5)勝岡憲生ほか：ヒト培養毛乳頭細胞におけるアンドロゲン結合蛋白の局在と dihydrotestosterone(DHT)の影響の検討。 *日皮会誌* 99:525-,1989.
- 6)Oliver RF: The experimental induction of whisker growth in the hooded rat by implantation of dermal papillae. *EmbryolExp Morph*,18;43-,1967.
- 7)Jahoda CAB et al: Induction of hair growth by implantation of cultured dermal papilla cells. *Nature*,311;560-,1984.
- 8)Horne KA et al: Whisker growth induced by implantation of cultured vibrissa dermal papilla cells in the adult rat. *J Embryol Exp Morph*,97;111-,1986.
- 9)Jahoda CAB et al: Induction of follicle formation and hair growth by vibrissa dermal papillae implanted into rat wounds: vibrissa-type fibres are specified. *Development*, 115 ;1103-1109,1992.
- 10)Reynolds AJ et al: Trans-gender induction of hair follicles. *Nature*,402; 33-,1999.
- 11)S.Itami et al: Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun*,212;988-1995.
- 12)Shimaoka S et al: Hepatocyte growth factor/scatter factor expressed in follicular papilla cells stimulates human hair growth in vitro. *J Cell Physiol*,165;333-,1995.
- 13)Amoh Y et al: Multipotent nestin-positive, keratin-negative hair follicle bulge stem cells can form neurones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 102;5530-4,2005.