

aderans plus

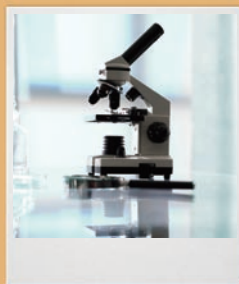
【研究開発レポート】 アデランスプラス

アデランスR&D

2019 Spring Vol.05

特集

2019年春、最新毛髪科学の研究現場から



アデランス



aderans plus
アデランス プラス

2019 Spring vol.5

2019年2月28日発行

発行 株式会社アデランス

〒160-8429 東京都新宿区新宿1-6-3

Staff

Editor / 佐藤彰芳（ウィンダム）

Photographer / 环 邦信

Art director / 後藤裕二（ティオ）

※本誌掲載の写真・図版・記事などの無断使用・
転載・複製を禁じます。

P.02 「女性型脱毛症」と新たな変更点が
追加された2017年版「診療ガイドライン」

板見 智教授 大分大学医学部 客員教授

P.05 プラズマクラスターとネイチャーテクノロジー
を中核としたシャープの「モノづくり力」で
アデランスの熱い思いを「カタチ」にしました。

シャープ株式会社 健康・環境システム事業本部
健康美容開発部長 大塚雅生（工学博士）さんと
ヘアドライヤー「N-LED Sonic」開発陣

P.08 抗がん剤脱毛を抑制するαリポ酸誘導体は
脱毛症治療の新医療として注目を集める

猪股雅史教授 大分大学医学部 消化器・小児外科学講座

P.11 成体由来幹細胞を用いて毛髪再生を実証。
iPS細胞を含めての今後の展開とは。

辻 孝博士 国立研究開発法人 理化学研究所 生命機能科学研究センター
器官誘導研究チーム チームリーダー

P.16 第10回世界毛髪研究会議（WHCR2017）より

ジョージ・コトサレリス教授
米国ペンシルベニア大学 ペレルマン医学大学院皮膚科部長

マイク・フィルポット教授
ロンドン・クイーン・メアリー大学 細胞生物学&皮膚研究ブリザード研究所・皮膚生物学

P.19 老化の原因物質「AGE」をためる
生活習慣から脱却せよ！

山岸昌一教授 久留米大学医学部 糖尿病血管合併症病態・治療学講座

P.22 脱毛症へのLED照射の有効性と、
今後の毛髪再生医療の広がり

倉田荘太郎理事長 別府ガーデンヒルクリニック くらた医院

201902-2000
K021212

大分大学医学部 客員教授

板見 智教授に聞く

「女性型脱毛症」と新たな変更点が追加された2017年版「診療ガイドライン」

男性型脱毛症（AGA）に関する治療法をまとめた「男性型脱毛症診療ガイドライン」が策定されたのは2010年。その後、新たな治療法や新しい薬が加わり、2017年末、名称も「男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン」として改訂された。2010年版に引き続き、今回も策定委員として中心的に携わった板見教授に、「女性型脱毛症」が加わった理由とともに、新たな変更点についてお話をうかがった。

「女性型脱毛症」を追加した理由をうかがう前に、「男性型脱毛症」とはどのようなものなのか——、改めてそのメカニズムをおうかがいします。

男性型脱毛症のメカニズム

板見 智 人間の毛髪は成長期、退行期、休止期というヘアサイクルを繰り返しながら、2～6年をかけて生え替わっていきます。ところがこのヘアサイクルが乱れ、成長期が短くなり、毛髪が十分に伸びる前に抜けてしまい、頭頂部や前頭部の毛髪が薄くなるのが男性型脱毛症です。

この乱れに深く関与しているのが、テストステロンという男性ホルモンです。このテストステロンが血中を流れて毛髪の成長を制御する毛乳頭細胞内に入ると、5 α 還元酵素（リダクターゼ）の働きにより、DHT（ジヒドロテストステロン）という強い男性ホルモンに変化します、ちなみに5 α 還元酵素にはⅠ型とⅡ型があり、後ほど出てくるAGA内服治療薬に深く関わってきます。このDHTが細胞内でレセプター（受容体）と結合して毛乳頭内の核に入り、標的遺伝子のプロモーター^{*1}と結合すると、ヒゲには毛の成長

を促すシグナルを出す一方、頭頂部や前頭部には毛髪の発育を抑えるシグナルを出します。その結果、男性型脱毛症が進むのです。

女性型脱毛症を追加した理由

——こうした男性型脱毛症をどう抑えるのか、そして新たに加わった女性型脱毛症への対処法も併せ持つ新たな診療ガイドラインについてうかがいます。女性型脱毛症に関して取材すると、男性に比べ脱毛の原因が分からない部分が多いのですが、2017版の診療ガイドラインのタイトルに女性型脱毛症という言葉が入りましたが……。

板見 そう、女性型脱毛症の原因がよくわからないからこそ誤った治療をしてはいけないので、新たに女性型脱毛症の診療ガイドラインを入れたのです。男性型脱毛症は遺伝と男性ホルモンが原因であるとはっきりしています。女性型脱毛症は、遺伝と男性ホルモンが原因である、というデータは出ていないのです。

女性型脱毛症は、発症時期が男性とは違いますし、薄くなってくるパターンも違います。もちろん男性型脱毛症も女性型脱毛症を引き起こす一つの要

因に含まれますが、女性の場合、脱毛症の背景にはその他にさまざまな要因があります。男性型脱毛症の原因となる遺伝子について調べても、女性に関してははっきりしたデータは出ていませんし、男性ホルモンとの相関がまったくないケースもあるのです。例えば、男性ホルモンをつくる遺伝子に異常がある女性でも薄毛になる症例もあり、男性ホルモンだけでは説明できないのが女性型脱毛症なのです。

——男性に比べ、女性型脱毛症は複雑なのです。

板見 女性の場合、男性ホルモンに依存性がある人もたくさんいます。女性は元々、ホルモンに対する依存性は男性よりも敏感なのです。思春期に女性もニキビができたり、性毛と発育が促進されます。女性には男性ホルモンが10分の1しかありません。少ないからこそ敏感に作用し、それがいろいろな症状として出やすいのではないかと私は考えています。また、男性の場合は思春期以降に脱毛が起こりますが、女性の場合は更年期以降に脱毛するケースが多い。男性型脱毛は頭頂部や前頭部が薄くなるM型とO型というパターンが多いのですが、女性型脱毛症

は多くの場合、頭頂部を中心に広範囲の脱毛が多い。男性と女性ではさまざまな脱毛の違いがあるので、国際的にも男女の脱毛症の診療方法は分けて考えるようになってきているのです。

——男性には有効な診療でも女性にはまったく効かない、または行ってはいけない診療もあるということですね。

板見 診療ガイドラインで取り上げているAGA内服薬のフィナステリド^{*2}については、二重盲検比較試験をした結果、少なくとも女性では無効という結論に達しています。

——新たにデュタステリド^{*3}が加わりました。男性型脱毛症では推奨度はAですが、女性型脱毛症では行うべきではないというDですね。

板見 男性型脱毛症で有効だというエビデンス^{*3}が出ているデュタステリドですが、女性に関してはきちんとしたエビデンスがありません。フィナステリド、デュタステリドのどちらも、妊娠可能年齢で服用すると、胎児になんらかの影響を及ぼす可能性がありますから、どちらの薬もDなのです。ただし、妊娠可能年齢を過ぎた更年期以降の女性に関しては、デュタステリドは期待していいのではないかと思います。これは女性の場合、男性ホルモンが男性の10分の1しか無いのに反応がいいということは、男性に一生働き続ける5 α 還元酵素のⅡ型が女性には無く、女性はⅠ型が働いているのではないかと予測できるからです。しかし、どこの製薬メーカーも臨床試験を行っていないので、エビデンスとしてのグレードは今のところ一番低いのです。

フィナステリドとデュタステリド

——男性型脱毛症の内服薬として新たに診療ガイドラインに加わったデュタステリドとはどういうものですか。

板見 デュタステリドに関して半年間で十分臨床効果が出るだろうと、特例で製薬メーカーが二重盲検比較試験を行いました。結果、半年間でフィナステリドより良い結果が得られました。しかし、データを見る限りは半年でフィナステリドより良い結果が得られたのは事実ですが、果たして1年間服

用し続けた結果はどうかとなると、フィナステリドとあまり変わらないかもしれません。デュタステリドは何がメリットかといえば、臨床結果が早く出ることです。なぜデュタステリドで早く効果が出るのか、製薬メーカーでもまだよくわかっていない。半年で効果の差がつかずなら、1年後にはフィナステリドよりもっと差が出るんじゃないかと期待しますが、それはまだ分かりません。

——フィナステリドを服用していた人がデュタステリドに替える、またはその逆で飲み替える方法もありますね。

板見 フィナステリドを1年飲んであまり効果が現れなかった人がデュタステリドに替えたら効果が現れたという結果も出ています。そういう意味では両方試してみる価値はあります。

——二つの内服薬の効果の現れ方で考えられることとは何でしょうか。

板見 5 α 還元酵素にはⅠ型とⅡ型があり、フィナステリドはⅡ型のみを、デュタステリドはⅠ型とⅡ型を抑制しています。しかし果たしてデュタステリドはⅠ型とⅡ型の両方を抑制しているから効いているのか、またはⅠ型を抑制しているから効いているのか、そのところはまだわかりません。なぜならⅠ型だけを抑制する薬剤がまだ無いから、真相はわからないのです。

ただし、デュタステリドの半減期（薬成分の血中濃度が半減するまでの時間）は非常に長くて数週間。フィナステリドの半減期は数時間。デュタステリドを1年以上服用している人は、薬成分が身体の中に長くとどまっているので、このまま早く効果が表れることも予想されます。

LEDおよび低出力レーザー

——新たに加わった項目にLEDおよび低出力レーザー照射があります。その推奨度はBです。

板見 この診療ガイドラインに取り上げるうえで大事なことは、科学的な根拠があるかどうかです。LEDおよび低出力レーザー照射の二重盲検比較試験の結果が複数の施設から出ていて、国際的に評価の高い雑誌にも取り上げ

2017年版診療ガイドラインは医療従事者向けですが、自分にとってのベストミックスな方法を考える手引きにもなりますね。
（板見智教授）



※1：遺伝子の転写が行われるときの、転写開始部分として機能している領域

※2：医学の試験・研究で、被験者が使用する薬品等が検証目的のものかプラセボ（比較用のダミー）なのかを医師からも患者からも不明に行う方法
※3：臨床結果などの科学的根拠

項目	男性型脱毛症	女性型脱毛症
フィナステリドの内服は有用か？	A	D
新規 デュタステリドの内服は有用か？	A	D
ミノキシジルの外用は有用か？	A	A
新規 LEDおよび低出力レーザー照射は有用か？	B	B
新規 かつらの着用は有用か？	C1	C1
新規 成長因子導入および細胞移植療法は有用か？	C2	C2
新規 ミノキシジルの内服は有用か？	D	D
自毛植毛術は有用か？	B	C1（前回はB）
アデノシンの外用は有用か	B（前回はC1）	C1

推奨度分類

A……… 行うよう強く勧める
B …… 行うよう勧める
C1……… 行ってもよい
C2……… 行わないほうがよい
D …… 行うべきでない

られています。先に低出力レーザーの複数のエビエンスが先行し、LEDも同じようにレベルの高いエビデンスが近年発表されてきました。

——低出力レーザーやLEDはどのように使用すればいいのでしょうか。

板見 フィナステリドやミノキシジルを服用するなどの治療方法に加え、補助的療法として使用すれば相乗効果が期待できます。最近注目されているLEDは環境的に負荷が少なく、長年植物の栽培等にも使用されていてその安全性は高く、副作用もないことが大事なことです。

ただし、海外ではレーザー光を用いた機器はFDA（米国食品医薬品局）により医療機器として承認を得ている会社はありますが、LED機器に関しては、国内では医療機器として承認されてはならず、美容機器扱いになっています。

ウィッグ着用の項目も加わる

——今回はウィッグの着用という項目も加わっています。

板見 2010年の診療ガイドライン策定の段階では、円形脱毛症の治療には有効であるという報告はわずかにありましたが、男性型脱毛症や女性型脱毛症についての報告はほとんどありませんでした。ところが2017年の診療ガイドライン策定にあたっては、サイエンティフィックな評価方法を使った英文報告が2つ提出されたので採用しました。これはウィッグを着用することによりQOLがどれだけ改善するか

ということに関し、客観的な評価方法が示されたものでした。ウィッグ着用がC1にとどまった理由はまだ少数のエビデンスであり、今後複数のところから多くの報告書が出てくれば、ウィッグ着用はBになる可能性もあります。

——客観的実証の積み重ねがどれだけ多いかということですね。また、女性の脱毛に関しては、抗がん剤治療に関わる心の問題も大きいですね。

板見 抗がん剤治療に伴う脱毛に関して、東京大学の真田弘美教授などが研究を進めていますから、新たなエビデンスが出てくることが期待できます。

成長因子導入および細胞移植療法について

——毛髪再生医療の分野が新たに取り上げられていますが、まだC2という段階ですね。

板見 再生医療の項目として取り上げる時期だということは、策定委員会では一致しているのですが、細胞成長因子を使った成長期誘導や毛包の細胞を使った細胞治療などは、現状では責任をもって評価をし、使用の可否を判断するには至っていません。

例えば、自分の脂肪肝細胞を培養して、その培養上清を注入するという療法や血小板の中の細胞成長因子を使ったPRP（多血小板血漿）療法、さらに細胞移植治療など注目に値する療法がありますが、まだ基礎的検討が十分にされていない部分、例えば未知のものが含まれている可能性もあり、現時点では長期の安全性が保証されないとい

う点で、C2にとどまっています。

これらの治療は現在、美容医療の自由診療で走りすぎているきらいがあり、いずれにしてもそうした治療を行う際には「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」に基づいて適切な届け出をした上で行わなければなりません。

新ガイドラインを有効に使う

——脱毛に関する診療ガイドラインが新たに改訂されました。これを我々はどうに使えばいいのでしょうか。

板見 診療ガイドラインそのものは、あくまで医療従事者向けで、毛髪治療が専門領域ではない場合でも、このガイドラインを見てもらえば、どのような治療がスタンダードとなるのかは分かってもくれます。

もちろん、一般の人がこのガイドラインを参考にするのは何の問題ありません。男性型脱毛症や女性型脱毛症の治療に、LEDなど補助的に併用したり、内服薬、外用薬などとともに自分にとってベストミックスな治療法を考えてみるのも一つの手ですね。

PROFILE | いたみ さとし

1978年大阪大学医学部卒業。マイアミ大学皮膚科学教室研究員、大分医科大学皮膚科助教授等を経て、2006年大阪大学大学院医学系研究科 皮膚・毛髪再生医学寄附講座教授。現在、大分大学医学部客員教授。毛髪研究の第一人者であり、著書に『専門医が語る 毛髪科学最前線』（集英社新書）などがある。2010年度版「男性型脱毛症診療ガイドライン」に引き続き、2017年版「男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン」の策定委員として中心的に携わった。

（取材：2018年7月24日）

シャープ株式会社

IoT HE事業本部



健康美容企画開発部長 **大塚雅生**（工学博士）さんと

「N-LED Sonic」ドライヤー開発陣

プラズマクラスターとネイチャーテクノロジー
を中核としたシャープの`モノづくり力、`
アデランスの熱い思いを`カタチ、`にしました。

静電気除去や保湿効果があるシャープの「プラズマクラスター技術」と、大阪大学とアデランスが共同で開発を進めてきた、頭皮に照射するとヘアケア効果などが期待できる赤色LED^{*1}「N-LED beam」を搭載。この二つの要素を余すことなく髪と頭皮に届けようと、もう一つのシャープが誇るモノづくり技術「ネイチャーテクノロジー」によって2017年秋に誕生したドライヤーが「N-LED Sonic」です。

この画期的なドライヤーは今、アデランスのサロンはもちろん、多くの理美容室に導入され、頭皮や髪のケアに興味を持つ幅広い層に支持されています。そこで、「N-LED Sonic」ドライヤーを開発したシャープ株式会社IoT HE事業本部を訪ね、シャープのモノづく

り力の神髄に迫ってみました。取材に対応していただいたのは、健康美容企画開発部の大塚雅生部長と、開発に参与した各部門の方々です。

**静電気除去や保湿効果がある
プラズマクラスター技術**

——まず最初に、シャープのプラズマクラスター技術とはどのようなもののでしょうか。

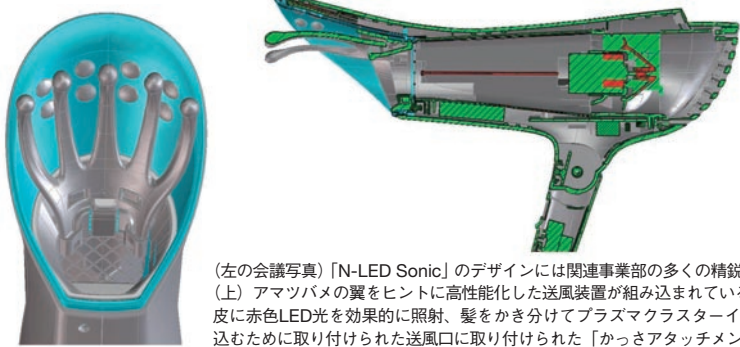
大塚 プラズマクラスターが商品化されたのは18年前です。その後多くの改良を重ね、プラズマクラスターの効果をさらに発展させ続けていて、現在もシャープのさまざまな製品に搭載されています。

プラズマクラスターとはプラス（+）イオンとマイナス（-）イオンを人工

的に空気中に放出する技術で、元々は空気清浄機の技術として開発されました。普通の空気清浄機はフィルターで悪い空気を濾し取りますが、シャープの空気清浄機は、+と-イオンを放出させ、それらを室内に放出して能動的に浄化します。例えば、ゴキブリを駆除するにはシート式殺虫剤と燻蒸式殺虫剤がありますが、燻蒸式殺虫剤が部屋の隅にいるゴキブリを駆除するように、プラズマクラスターは+と-イオンが部屋全体に飛び出して部屋を空気清浄するという能力をもっています。この+と-イオンですが、森の中や滝のまわりの大自然に満ち溢れている水素（H）の+イオンと酸素（O₂）の-イオンのことです。ちなみにイオン濃度は都市部では1cmあたり+と-イ

※4：幹細胞を培養液の中で培養した際に得られる上澄み溶液

※1：大阪大学大学院とアデランスが共同研究した超狭帯域の赤色LED光は、「頭皮下の深達度にすぐれ、毛乳頭細胞をはじめとするさまざまな細胞の活性化をうながし、育毛・発毛効果がある」と2010年8月、第28回日本美容皮膚科学会総会で発表している。



(左の会議写真)「N-LED Sonic」のデザインには関連事業部の多くの精鋭が関わった。
(上) アマツバメの翼をヒントに高性能化した送風装置が組み込まれている。(左) 頭皮に赤色LED光を効果的に照射、髪をかき分けてプラズマクラスターイオンを送り込むために取り付けられた送風口に取り付けられた「かっさアタッチメント」

オンはともに200個ほどですが、森林では1cmあたり+イオンは600個、-イオンは800個ほどが存在します。そこでプラズマクラスターは、プラズマ放電によって空気中の水分を電気分解し、自然界にあるイオンと同じ種類の+と-イオンを人工的に作り出しているのです。放出された+と-イオンには周りに水分子が寄り集まり、ぶどうの房(=クラスターの意)のようになって安定して空気中を飛びはじめます。これらの+と-イオン効果には次の三つの基本的な作用があります。

一つは、ホコリを付着しにくくする「除電(静電気除去)」効果があります。そして二つ目は、イオンを取り囲む水分子が髪や肌に水分子コートを形成し、「髪と肌の水分を保持する」効果を発揮します。そして三つ目が、空気中に漂っている微小な粒子(浮遊菌、浮遊カビなど)の表面に付着し、強力な酸



(上) プラズマクラスターなしのドライヤーで乾かしながらブラッシング。静電気を帯びて髪の毛が広がる(下)「N-LED Sonic」で乾かしてブラッシング。徐電され、潤いを保ち、櫛どおりも滑らかだった

※2<除電効果>●試験期間：シャープ株式会社調べ●試験方法：毛髪に温風をあてながら5回ブラッシングし、毛髪とブランの電位差を測定。●試験結果：「プラズマクラスターイオンなし(送風のみ)」と比較し、「プラズマクラスターイオンあり」では電位差が約1/4(2.69kV→0.63kV)となったことから、静電気抑制効果を確認。

化力を持つ「OHラジカル」というものに変化し、菌やウィルスを抑え、除菌するなど「空気浄化・脱臭」効果を発揮するのです。そして最終的には、 $H+OH=H_2O$ (水)となって空気中に戻るというのが、プラズマクラスターのメカニズムです。

このように、シャープのプラズマクラスターはいまや空気清浄機はもとより、冷蔵庫、掃除機、洗濯機などの家電製品、静電気除去などを目的とした食品工場、空気環境の改善を目的とした公共空間、ホテル、鉄道車両など幅広い分野にわたり、世界109の国と地域で幅広く展開されています。

——では、「N-LED Sonic」に搭載されたプラズマクラスター技術は、具体的に髪と頭皮のケアにはどのような効果を発揮しているのでしょうか。

大塚 ドライヤーの本来の目的は髪を乾かすことですが、一般的なものはヒーターで非常に高い熱を加えるので乾かし過ぎるのです。しかしこの「N-LED Sonic」はプラズマクラスターをどんどん放出しますから、髪が乾きながらもたっぷりの水分子を加えて髪をコーティングして髪のうるおいを保つことができます。また、+と-イオンで静電気を中和して除去しますから、滑らかでサラリとした髪にして

くれます。

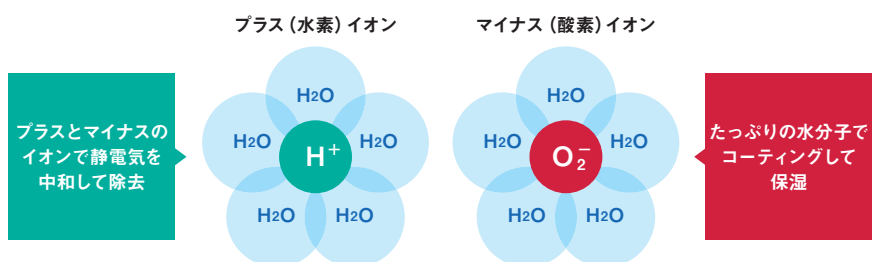
では、実演(左の写真参照)をしてみましょう。プラズマクラスターなしのドライヤーで乾かしてブラッシングすると、髪が広がって髪の毛が絡み合って櫛どおりが悪くなり、枝毛・切毛のもとになります。「N-LED Sonic」で乾かしてブラッシングすると除電され、潤いを保ち、櫛どおりも滑らかです。どれだけ電気の帯電量が違うかというと、プラズマクラスターなしに比べて4分の1ほどにおさめることができます。静電気抑制効果のメカニズムはこうです。ふつうブラッシングすると摩擦により静電気が発生します。髪は+に、ブラシは-に帯電し、まとわりつきが起こります。しかし帯電した髪にプラズマクラスターを当てると、髪には-イオンが、ブラシ側には+イオンが働き、それぞれの静電気を抑制するのです。

——髪も傷みにくいのですね。

大塚 キューティクルが見えるようにあえて結んだ毛髪の拡大写真があります。これは毛髪に温風を当てながら約2カ月相当ブラッシングした結果の拡大写真です。プラズマクラスターイオン無しではダメージを受けてしまいましたが、プラズマクラスターイオン有りでは、電気摩擦によるダメージを抑

プラズマクラスターによる 静電気抑制&保湿効果

ヒミツは水分子に囲まれたうるおいたっぷりの+と-のイオン



え、ツヤのある髪が保てています。

このようにキューティクルを保っている理由として、当社調べでプラズマクラスターイオン効果で水分量が16%アップ、潤い効果が上がっていることも実証しています。また髪の毛の弾力も向上し、髪の毛なども改善するなど、当社や第三者である機関で調べて数値化したエビデンスに基づいた商品作りをしています。

自然界の力を応用した ネイチャーテクノロジー

——送風口に「かっさアタッチメント」というものを装着していますね。

大塚 これは5本の指のようなものですが、これで髪をかき分けながら頭皮に効果的に、アデランス様の赤色LED光「N-LED beam」を照射します。このアデランス様の赤色LEDの技術に私も20年前に出合っていたら、(自らの頭を指しながら)こうはならなかったのに、と嘆く次第です(笑)。

また同じく、高濃度のプラズマクラスターイオンを髪をかき分けながら頭皮に届けることで、水分子コーティングで頭皮の角質層の潤いを保ち、それにより頭皮の皮脂を抑制して皮脂バランスを整え、頭皮環境を改善することができます。さらに頭皮の清浄を保つことで、フケ・かゆみを抑制することができます。

——さて、シャープのネイチャーテクノロジーとはどのような技術ですか。

※3<ツヤをアップ>●試験機関：シャープ株式会社調べ●試験方法：被験者の毛髪に温風をあてながら約5分間ブラッシングした後のツヤ値変化量を測定。●試験結果：「プラズマクラスターイオンなし(送風のみ)」の場合、温風をあてながらブラッシングした後のツヤ値が低下しているのに対し、「プラズマクラスターイオンあり」の場合、ツヤ値が向上していることを確認。
※4<潤い効果>●試験機関：シャープ株式会社調べ●試験方法：毛髪に冷風を約5分間あて、水分量を測定し、冷風をあてる前の水分量から変化率を算出。●試験結果：「プラズマクラスターイオンなし(送風のみ)」より「プラズマクラスターイオンあり」の水分量が約16%多かったことから、うるおい効果を確認。
※5<髪の毛の弾力>●試験機関：有限会社シー・ティー・シー・ジャパン●試験方法：毛髪に冷風を5分間あて、髪の毛の弾力を測定。●試験結果：「プラズマクラスターイオンなし(送風のみ)」よりも「プラズマクラスターイオンあり」の髪の毛のほうが弾力性が高いことを確認。
※6<補正効果>●試験機関：シャープ株式会社調べ●試験方法：試験管に巻き付けてクセを付けた毛髪に冷風を約7分間あて、毛髪の全長を測定し、クセ改善率を算出。●試験結果：「プラズマクラスターイオンなし(送風のみ)」よりも「プラズマクラスターイオンあり」の毛髪のほうが長さの変化率が高いことを確認。
※7<かっさ>約2500年前から中国で使われてきた「かっさ」が原点。「刮(かつ)」はけずるという意味、「(さ)」は動けなくなって滞っている血液のことをさす。この「かっさ」からヒントをえて、ヘアドライ後、頭皮へ心地よく刺激を与えながら髪の毛をかき分けてプラズマクラスターイオンや赤色LEDを効率よく頭皮に届ける。
※8<プラズマクラスターの頭皮への効果>●試験機関：株式会社総合医科学研究所●被験者：59名(40～63歳女性)●試験方法：かっさアタッチメントを頭皮にすべらせながら洗髪乾燥後の毛髪に毎日約5分、ドライヤーの温風を頭皮と毛髪に12週間あてる。●試験結果：①「うるおいを保つ」：試験前から試験開始12週間後の頭皮の水分蒸散量の変化量において、「プラズマクラスターイオンなし(送風のみ)」に対し、「プラズマクラスターイオンあり」で水分蒸散量を抑制したこと確認。②「頭皮の皮脂バランスを整える」：試験前から試験開始8週間後の頭皮の油分量の変化量において、「プラズマクラスターイオンなし(送風のみ)」に対し、「プラズマクラスターイオンあり」で油分量を抑制したこと確認。
※9<フケ・かゆみを抑制>●試験機関：株式会社総合医科学研究所●被験者：59名(40～63歳女性)●試験方法：かっさアタッチメントを頭皮にすべらせながら洗髪乾燥後の毛髪に毎日約5分、ドライヤーの温風を頭皮と毛髪に12週間あてる。●試験結果：試験前から試験開始12週間後に、主観評価[VAS(感覚を数字で表す測定法)による評価]を実施し、「プラズマクラスターイオンなし(送風のみ)」に対し、「プラズマクラスターイオンあり」で「フケが気にならなくなった」「頭皮のかゆみが気にならなくなった」効果を確認。

頭皮や毛髪のケアに悩む人々のために「N-LED beam」を頭皮に効率よくお届けしたい。それを具体化するのが、シャープの技術者の使命だと思っています。

(大塚雅生)



大分大学医学部 消化器・小児外科学講座

猪股雅史教授に聞く

抗がん剤脱毛を抑制するαリポ酸誘導体は脱毛症治療の新医療として注目を集める

「抗がん剤脱毛を防ぐことができれば、乳がん患者など治療に向き合う患者の意識も変わる」と患者の心理的な負担を取り除く研究から「癌・炎症と抗酸化（αリポ酸）研究会」を発足。大分大学医学部内外、基礎医学と臨床医学の研究者がタッグを組んで、αリポ酸誘導体による脱毛の抑制剤を開発した。その効果は世界的な反響を呼び、治療の副作用による脱毛に効果的な頭皮用ローションが発売されるまでになっている。

抗がん剤脱毛を防ぐαリポ酸誘導体の研究成果

——猪股先生には、2015年秋号vol.3で登場いただきました。改めてαリポ酸誘導体を用いた抗がん剤治療とはどういうものなのかをお話いただけますか。

猪股雅史 がんの治療には外科療法、抗がん剤治療、分子標的治療^{※1}などのほか、最近では免疫療法^{※2}というものが普及してきていますが、やはりがん治療の基本は外科手術です。そこで大分大学医学部では、がんの外科療法を行っていく上で、手術に対して体に少しでも負担の少ない低侵襲手術、つまり体表に傷を作らない内視鏡を用いた手術を進めています。これは手術後、身体の機能が温存され、QOL（Quality of Life、生活の質）をできるだけ落とさないという治療法です。

次に抗がん剤治療に関しても、同様でできるだけ副作用を少なくする必要があります。手術よりも薬のほうが患者さんにとってダメージが少ないかという点必ずしもそうではありません。抗がん剤の場合は長く副作用に悩む人がいて、「手術は何回受けてもいいけど、抗がん剤治療は受けたくない」という患者さんもいるほどです。そこで、

抗がん剤治療の効果を高めながら、副作用を予防していくという取り組みを行いました。

副作用予防での一番大きな目的として挙げたのが、脱毛を防ぐということです。これは女性だけではなく男性にも言えることですが、脱毛は目に見えるという身体的なダメージだけではなく、心理的なダメージが非常に大きいのです。脱毛があるから抗がん剤治療を受けたくないとか、途中でやめたいという患者さんも少なからずいます。そこで、抗がん剤によって脱毛がどうして起こるのかを調べたところ、実はこれまであまり研究されていませんでした。それを受けて抗がん剤による脱毛がどうして起こるのか、どうしたら予防できるのか、そして抗がん剤脱毛にはどのような治療薬が必要なのか、新たな研究テーマとなったのです。

——その治療薬を世に出すために、「癌・炎症と抗酸化研究会(CIA研究会)」が発足したのですでしたね。

猪股 そうです。基礎医学の生化学者、病理学者、がん治療専門の臨床の先生をはじめ、皮膚科、薬学、治験のエキスパートたちが集まって研究会が発足し、その研究に取り組んできました。また、その知見を商品に反映して開発するノウハウを持っている毛髪のリーディン

グカンパニーであるアデランスさんにご協力をいただき、産学連携で抗がん剤脱毛の予防剤の開発を進めた結果、2018年1月に大分大学とアデランスが協同で、αリポ酸誘導体という抗酸化物質を配合した頭皮用ローションによる抗がん剤脱毛の抑制に関する臨床結果を発表しました。

毛母細胞の老化を食い止める抗酸化作用の威力

——抗がん剤による脱毛は、抗がん剤が引き起こす酸化が原因ということですね。

猪股 人が老化する原因は体の組織が「酸化」することによるものという概念があります。酸化を抑制する「抗酸化」によって、さまざまな病気を抑えることができるのではないかとわれてきました。

そこで抗がん剤の副作用としての脱毛は抗酸化作用によって予防できるのではないかと。さらに抗がん剤によって起こる末梢神経障害、皮膚炎などの症例においても研究を進めていきました。

——脱毛だけではないのですね。

猪股 抗酸化により腸炎や肺臓炎を予防しうる基礎研究成果を医学雑誌に報告し、さらに2011年に出版された外科系医学雑誌に、抗がん剤脱毛の原因

は酸化によるという研究結果も報告しました。こうした基礎研究をもとに抗酸化作用のあるαリポ酸誘導体の研究が進んでいきました。

正常な細胞の老化を進め、細胞を死に至らしめる細胞死のことを「アポトーシス」といいます。人の細胞には寿命があって、最後には細胞が死んでいきます。その代わりに新しい細胞が出てくるので、その新陳代謝で人の身体はバランスが取れているのです。しかし抗がん剤を使うと、髪の毛の一番のもとになる毛母細胞とその周辺組織がアポトーシスを起こしていくことを突き止めました。これまでの基礎研究で、αリポ酸誘導体を塗布することでアポトーシスを抑制し、抗がん剤による脱毛が起こりにくい、また細胞の新陳代謝による回復が早くなることがわかりました。その結果をもって、今度は本当に人に効くのかどうか、100人以上の患者さんで臨床試験が実施されたのです。

——抗がん剤治療をおこなう100人の患者さんで臨床試験を実施した、とありました。

猪股 正確には103人です。この臨床試験は乳がんの専門施設といわれている愛知県がんセンター、国立病院機構九州がんセンター、筑波大学附属病院の三カ所で臨床試験を行っていただきました。もちろん各施設の倫理委員会の承認と患者さんへのインフォームド・コンセントを得た上で行われています。

——研究の中心にいる大分大学医学部はどのような立場なのですか。

猪股 大分大学医学部はαリポ酸誘導体に関する特許を持っていますから、実際の臨床試験をすると利益相反になってしまいます。ですから、厚労省の臨床研究の倫理指針に沿って、倫理委員会を通して大分大学とは無関係な組織に評価をお願いしなければなりません。我々には確かなコンセプトがありますが、大分大学医学部は研究事務局として臨床試験に関する全体のマネジメントをします。他の医療機関で評価をしていただき、第三者から見てどれだけの効果があったのか客観的なデータを取っていただき、そのデータを世界中に発信することが大事なのです。

——具体的にはどのような臨床試験が行われたのですか。

猪股 乳がんの外科手術をした後に、抗がん剤治療を行う103人の患者さんに半年間、αリポ酸誘導体が入ったローションを1日4回、頭部の8カ所に付けてから全体にしっかりと塗り込んでいただき、どれだけ脱毛が抑制されるかを調べていただきました。

——αリポ酸誘導体のローションを塗らない場合、ほとんどの方が脱毛が起きるのですか。

猪股 何も措置をしなければ、ほぼ100%脱毛が起こることは明らかです。ですから、この研究に関する臨床試験では、抗がん剤の種類と使う期間は全部規定して評価していますし、厳密に行われました。抗がん剤の種類が変わると、脱毛の程度が変わって何が効いたのかよく分からなくなりますから。100%脱毛するといわれている抗がん剤治療期間中にこのローションを使用し続けてどのくらい脱毛するかを調べ、その結果を1年かけて解析したのです。

——その結果はどうなったのですか。

猪股 髪が50%以上抜けることを「脱毛（グレード2）」と規定し、すべての人が一旦は脱毛しました。

ところがαリポ酸誘導体のローションを塗ると、脱毛からの回復が非常に早いということが明らかになりました。普通、抗がん剤治療をやめて3ヵ月目に脱毛が回復する人は1〜2割なのですが、今回αリポ酸誘導体を塗った患者さんは8割の人が回復していました。回復率は2割から8割にアップした可能性が考えられます。

——それは毛母細胞の酸化を食い止める抗酸化作用が働いたということですね。

猪股 αリポ酸が毛母細胞のところで抗がん剤によるダメージとアポトーシスが進むのを抑制していると考えていいと思います。

——抗がん剤を使用し始めたときから塗り始めるのですか。

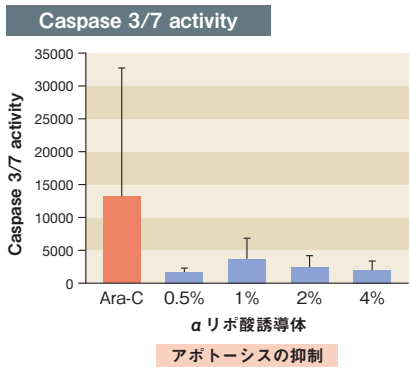
猪股 抗がん剤の投与を始めた時からローションを使用するという計画で臨床試験は行われました。ですから、抗がん剤を始める1週間〜2週間前からこれを使ったら、もっと脱毛が抑制される可能性があります。最初から抗酸化の

抗がん剤治療をやめて3ヵ月目に、
脱毛が回復する患者は2割ですが、
αリポ酸誘導体を塗った患者は
8割の人が回復しました。
（猪股雅史教授）

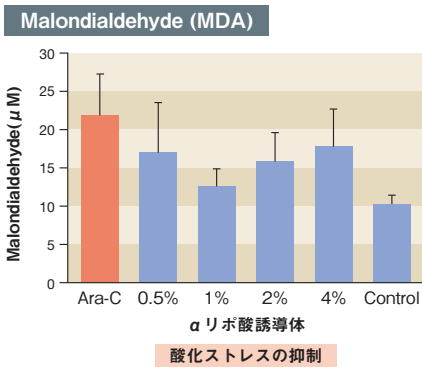
※1：がん細胞は正常細胞と違い際限なく増殖し続けるが、増殖するのに必要ないろいろな特有の因子がある。これらの因子を狙い打ちする治療

※2：免疫本来の力を回復させることによってがんを治療する方法

アポトーシスと抗酸化作用

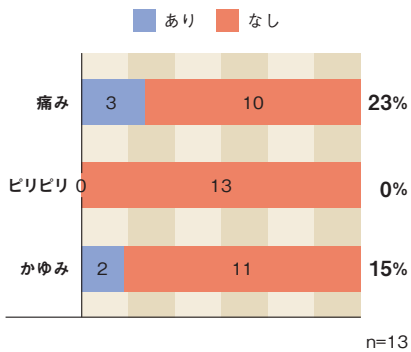


アポトーシスのマーカーが抑制され、抗アポトーシス作用を示す



過酸化マーカーが抑制され、抗酸化作用を示す

脱毛随伴症状



αリボ酸誘導体を塗布した人13人に、痛み、ビリビリ、かゆみ症状の「あり」「なし」を聞いた結果

あるαリボ酸に頭皮を十分浸しておけば、抗がん剤が及ぼす副作用はなかなか頭皮には及ばない、とも考えられますね。

抗がん剤のさまざまな副作用を抑える効果がある

猪股 抗がん剤の脱毛を抑制する、回復を早めるという事は明らかになったのですが、αリボ酸誘導体には別の作用がありました。

副作用として脱毛が起こるとききの脱毛随伴症状というのがあります。それは頭皮の痛み、ビリビリ感、かゆみなどです。つまり抗癌剤による炎症によるものですが、それらも抑制しているのではないかと考えられます。

ところが、抗がん剤を投与した時に患者さんがどのぐらいの痛みやビリビリ感を感じるのかということを調べた研究はありません。今後は、同じく100人の患者さんで、何も使わない患者さん50人、αリボ酸誘導体を塗布した患者さん50人というように、ローションの使用者と未使用者をランダムに割り付けし、脱毛随伴症状の痛みやビリビリ感、かゆみが抑えられるかを評価できれば、患者さんにとって二つ目の素晴らしい効果になります。

さらに脱毛に関してももっと踏み込んで研究しようと考えています。脱毛抑制の作用がどのようにして行われるのかを明確にするために、αリボ酸誘導体を使用したのちに回復した毛髪の状態も調べていきます。そのことで新たなメカニズムの発見の可能性も考えられ、脱毛抑制剤の開発に大きくつながることであろうということで、アデランスさんと大分大学

の共同研究の中で新たに研究を実施する方向で進めています。

倫理委員会を通して、αリボ酸誘導体を用いるものと用いないものとのランダム化比較試験、第三相試験^{※3}の実施を通じて新しい領域に踏み込む研究なのです。——αリボ酸誘導体の研究はさらに広がりを見せていますが、将来的には保険適用になるのでしょうか。

猪股 もちろんです。患者さんに役に立つと科学的に示されたものは認められるべきと思っています。厚労省から患者さんのQOLに貢献し得る薬剤として、将来的に保険適用になることを目指しています。

——本当にαリボ酸誘導体配合ローションが保険適用になったら、多くのがん患者さんは精神的にも明るくなりますね。

猪股 今は日本人の3人に2人ががんになり、2人に1人ががんで亡くなる時代です。いろんながん種の中で、がんになった患者さんの3分の1が抗がん剤を使っています。その人たちの脱毛を予防できる商品ができたとなれば、ものすごい朗報ですね。

αリボ酸誘導体は男性型脱毛にも効果があると考えられる

——αリボ酸誘導体は男性型脱毛症にも有効に効くのではないのでしょうか。

猪股 男性脱毛の要因の一つは、頭皮が老化するとともに毛髪も老化して炎症を起こしているのです。少なくともαリボ酸誘導体は高い抗酸化作用による抗炎症作用があります。抜けていく時は当然アポトーシスも進みますから、それ

らを抑制する可能性が考えられます。

実際に世の中には男性型脱毛を予防するという薬が出ていますが、それにはちょっとした副作用も伴います。例えば、男性機能の低下などです。ですから、酸化を抑えることで副作用が既存のものよりも随分減らせ、男性型脱毛を予防できるといのであれば、非常に有用な存在となるのではないのでしょうか。抗がん剤脱毛の103人の患者さんに行った臨床研究では、この薬剤自体の副作用というのはほとんど何もないのです。抗酸化というものが体に優しい治療法になりますから、それを使って男性型脱毛の予防ももっと検証していきたいと思っています。

——いろんな方向でアンチエイジングにもひろがりそうですね。

猪股 どんどん広がっていく可能性を持っているのが、αリボ酸誘導体だと思っています。

——αリボ酸誘導体が配合された商品は、すでに市販されていますか。

猪股 先頃、頭皮用ローションとして販売開始されました。頭皮だけでなく眉毛にも使用できるもので、より多くの方の手に早く届けたいという思いから、まずは化粧品としてスタートしています。原料であるαリボ酸誘導体の合成から始めなくてはならないため、製造に時間がかかりますが、商品の需要が高まり、今後はもっと大量生産して、コストダウンも実現できることを期待しています。

PROFILE | いのまた まさふみ

1988年大分医科大学医学部卒。大分医科大学医学部附属病院（外科第一）、国立病院九州がんセンター（外科）、国立がんセンター研究所病理部などをへて、2014年より消化器・小児外科学講座教授

国立研究開発法人 理化学研究所
生命機能科学研究センター 器官誘導研究チーム
チームリーダー

辻孝博士に聞く

成体由来幹細胞を用いて毛髪再生を実証。iPS細胞を含めての今後の展開とは。

辻孝先生が器官（臓器）のもととなる「器官原基」を再生する細胞操作技術である「器官原基法」を開発し、機能的な器官再生の道を拓いてきました。その先駆的な研究には、生物の根本的な原理である「細胞同士の直接的なコミュニケーション」という独自の研究哲学がありました。成体由来の二種類の幹細胞を用いて歯や毛髪を再生させ、世界で初めての毛包再生医療が始まろうとしています。さらに世界に先駆けてiPS細胞から皮膚器官系を再生させ、いまや世界的に注目される辻先生は、2017年末、毛髪に蓄積された健康データを活用する「毛髪診断コンソーシアム」まで新たに立ち上げました。

出発点はアフリカツメガエル

——辻先生が毛髪再生医療を研究するまでの経緯を教えてください。

辻 孝 「人の役に立つ研究がしたい」と私が最初に選んだ研究の場は民間企業の山之内製薬（当時、今のアステラス製薬）です（1986年）。しかし「新しい研究を進めるには、自分自身に研究哲学を持つことが大事だ」と、肝臓再生の増殖因子HGF^{※1}を見つけた九州大学大学院の中村敏一教授の研究室に入りました（1986年）。研究における哲学とは何か。同じものを研究者が見たとしても、自分自身はそれをどう捉えて解決するのか。研究者も作家や映画監督のように、その人ならではの視点でものを視て、表現する哲学が必要なのです。

その研究室では、多くの研究をしましたが、アフリカツメガエルの受精卵^{※2}の発生にのめり込みました。顕微鏡で見ていると、受精卵の内側に細胞が陥入して、外を覆う外胚葉に作用して神経の誘導をします。このとき異なる二つの細胞集

団が互いに接触してコミュニケーションする現象にとっても興味をもちました。あたかも原始的な村社会のように、直接、近くにいる人とだけコミュニケーションすることから始まり、やがて現代の社会のように、遠くにいる人とでもコミュニケーションできるような高度な細胞社会が形成されて、私たち、生物のからだがつくられていく。アフリカツメガエルの受精卵で、最も生物の原始的な、根本的な現象に気づいたのです。

骨髄の中の造血幹細胞研究

その後、再び、新潟大学の研究室に移り、私の幹細胞研究の出発点である骨髄の中の造血幹細胞の研究を始めました。いまほど幹細胞や再生という言葉が使われる時代ではなく、骨髄の中に血液の元となる幹細胞がいることが初めて明らかにされました。その後、まるでトレジャーハンティングのように、私たちのからだをつくっている様々な組織幹細胞の研究につながりました。

骨髄は生涯にわたって血液をつくり続

けることが知られています。なぜそこだけ血液がずっとつくられ続けるのか。それは血液の元となる造血幹細胞が骨髄に居続けるからです。幹細胞とは、いつてみれば未熟な赤ちゃんで、受けた教育（刺激）によって「特定の能力を持った人間に変わっていく」という成長（分化）をして細胞の運命が決まっていき、血液や骨、筋肉などのいろいろな細胞になっていく。このとき、いわば赤ちゃんである幹細胞を守ってくれる「ゆりかご」のような「ニッチ」をつくる細胞がそばにいて、幹細胞の未熟性と多分化能を生涯にわたって守り続けているのです。このニッチ細胞の数が変わらないから、造血幹細胞の数も変わらないのです。例えば血液を失ったときに、造血幹細胞がたくさん増えるかというそうではなく、血液の方向に教育を受けてすぐに働ける、大学生のような血液前駆細胞が増えて、緊急事態に備えています。血液の元となる造血幹細胞はゆっくりとしか増えないのです。この現象は、アフリカツメガエルの受精卵で見た時の、生

※3：多数の患者様に対する対象物の使用で、有効性、安全性、使い方を確認します。

※1：肝細胞増殖因子。臓器の形成や組織の修復に関与する生理活性物質
※2：南アフリカ原産。単にツメガエルとも呼ばれ、実験動物として有名である
※3：トレジャーハンティング は、財宝を探索する人のこと

生物の根本的な原理は、細胞同士の直接的なコミュニケーションで生まれてくる。その仕組みを利用して次世代の器官再生に挑んできました。（辻孝博士）



物の根本的な原理、村社会での仕組みとよく似ていました。これが私の生涯にわたる研究の原点になりました。

その後、民間企業の日本たばこ産業（JT）の生命科学研究所、医薬探索研究所に移り、造血幹細胞の研究を続けました（1994年）。

——JTでの研究成果とは。

辻 白血病患者に対する骨髄移植の場合、治療を受ける人と提供者の移植タイプが合わないと拒絶反応が起こります。一卵性双生児なら完全に一致しますが、親子の場合は半分、他人ですが、一致することはありません。兄弟姉妹でも一致確率は4分の1。日本人は基本的に北方、南方、中国の3方向からの流入で民族が形成されていますから、20万人のドナーバンクがあれば、90%はカバーできると言われています。しかしアメリカの場合は多民族ですから、ドナーが見つかる確率は200万人に1人くらいの確率と言われています。骨髄移植の場合、提供者となる人の骨盤のところに穴を開け、500mlほどの造血幹細胞を含む骨髄液を採取し、それを腕の血管から点滴によって患者に移植するだけです。すると造血幹細胞は賢くて、自ら、ゆりかごのあるところ、「骨髄」まで辿り着きます。自分のいるべき場所を知っているのです。

造血幹細胞はまた、赤ちゃんの血液である臍帯血（胎盤の中の血液）の中にも多く含まれます。1年間に生まれてくる子どもが約100万人とすれば、100万種類のライブラリーができることになります。日本人は20万人の提供者があれば90%をカバーできる、といいましたが、1年間に100万人の臍帯血が苦痛を伴わず採取できるのに、捨てられています。しかし臍帯血は量が少なく、体重40キロまでの子どもにしか移植できませんでした。そこで私は、この造血幹細胞を増やして、ライブラリーをつくって凍結保存し、必要な時に、必要な患者に届ける「細胞医薬」という概念で研究をしていました。いまでいう「再生医療」です。

骨髄の中には造血幹細胞を守り育てる、ゆりかごのような細胞がいます。生体外で造血幹細胞を維持する培養方法もない時代に、私は骨髄の微小環境を

再現すれば、臍帯血の造血幹細胞を増やせるのではないかと考えていました。造血幹細胞を増やして保存できれば、提供者を探さなくても骨髄移植ができ、提供者が見つからなくて亡くす生命を救うことができます。私は、骨髄の環境を再現する、ゆりかごの細胞を見つけ、その上で造血幹細胞を培養しました。すると造血幹細胞は1-2週間程度の培養で100倍以上に増えたのです。この研究成果をもとに、2003年には東海大学医学部で世界で初めての「生体外で増幅した造血幹細胞移植」の臨床研究へとつながりました。

しかし大手の製薬会社は、いわゆる「薬（低分子化合物）」を中心に研究を進めており、ヒトから採取した細胞を利用するなど倫理的な課題や感染リスクなどから、開発を進めていませんでした。JTといえども例外ではなく、会社として取り組まないという決定もあり、それなら私は、「大学に研究室をもって新しい治療法を確立して事業化したい」と考えるようになっていました。大学では、どのような研究をするかは研究者の裁量ひとつですから自由な研究ができます。

私の研究開発は、学問的な医学・生物学の研究というよりは、「人を助ける」「人が幸せになる」ための研究をすること、そして全く新しい革新的な研究にチャレンジし、患者の治療にまで持っていくことを大切な信条としています。この夢の実現に向けて、東京理科大学、基礎工学部がチャンスを与えました。

からだの始まりは たった二つの細胞

ちょうどこのころ、「再生医療」という学問領域ができ始めていました。第一世代の再生医療の研究開発が始まっており、造血幹細胞移植のように、からだから組織幹細胞を採取して、ばらばらのまま悪い場所へ移植するというものでした。そして2000年頃から第二世代の再生医療である「組織再生」の研究が始まったばかりでした。私たちのからだは、同じ細胞の種類の細胞が横につながって「組織」を形成しています。細胞を増やして二次元的なシートにする細胞シート工学が組織再生の先駆けでした。

研究が実を結ぶには早くて数年、長ければ10年の時間が必要です。すでに組織再生の先駆けが進んでいるとすれば、研究室をつくったばかりで、研究をしたこともない学生と研究を始めても、追いつけないのは明らかで、二番煎じの研究に私は何の価値も感じることはありません。そこでその次の世代の再生医療として最も困難な三次元の器官（臓器）再生に挑むことにしました。「臓器」とは胸や腹部などの内臓を指し、正しくは「器官」と呼びます。肝臓や腎臓などの内臓だけでなく、目や歯、毛をつくりだす毛包、爪など、複数の細胞が立体的に配置して一つの機能を発現するものを「器官」と呼びます。それまで人工臓器の開発に、数十年に渡り多くの研究者が挑んでいました。しかし、うまくいっていたのは物理的な機能をする臓器である、ポンプとしての心臓、濾過器としての腎臓でした。ほとんどの器官（臓器）は、細胞が働き、代謝や神経機能、ホルモンや生理活性物質を産生するため、研究から実用化に至る人工的な器官はありませんでした。

細胞は、取り出してくるとバラバラの単位になります。組織は種類の細胞がつながって二次元的にシートを形成しています。例えば皮膚は、表皮とその内側に真皮の細胞が横につながっています。器官は三次元的な構造物で、その中に機能的な細胞が複数種含まれるほか、血管による栄養や酸素運搬、神経による調節など周辺組織と接続しており、内部には組織幹細胞が存在し、細胞が古くなれば新たな細胞が幹細胞から供給され、生涯にわたり自律的に維持されています。

器官をつくることは建物をつくることに似ています。例えば肝臓は、1グラムに1億個の細胞が存在しています。大きな器官をつくらうとすれば、100万階建て以上のビルをつくるようなもので、部屋を細胞に例えれば、100万階のビルの隅々にまで、通路や上下水道、電気、通信ネットワークが入り込んでいないと住むことはできないですよ。器官もそれと同じです。生命科学が進んだいまでも、それほど立体的な構造物を人間の知恵でつくれることはできません。

では、私たちのからだはどうやってできあがるのか？ それは受精卵から始まります。はじめにボディプランといって、からだの位置情報が出来上がります。まさに都市計画です。都市計画では、商業地や住宅地、工業地などまず区画割りができ、その場所にふさわしいものができます。私たちの体も同じです。胸には肺や心臓ができ、腹部には消化器ができます。皮膚には毛包や皮脂腺、汗腺ができます。これが胎児期に起こります。その最初の発生の営みは、たった二種類の細胞、表面を覆う上皮性幹細胞と、その裏打ちをしている間葉性の幹細胞が位置情報に従って、互いに細胞同士でコミュニケーションをして器官の元となる器官原基（種）をつくります。この二種類の幹細胞の発生は、ほとんどすべてで共通しており、すべて位置情報に従っています。ここでも生物の根本原理である、村社会のような隣り合うふたつの細胞の反応なのです。これが一貫して、私たちの研究哲学です。

そう考えれば、このたった二つの細胞を正しく配置して器官の種をつくれれば、あとは生体に移植して、身体が育てられるのではないか。その研究ですらすでに30年に渡り進められていました。しかし、そのアプローチですら、三次元の細胞配置という困難な問題が待ち構えていました。

器官原基法による歯の再生

私は長らく肝臓の再生に興味を持っていました。しかし重要な臓器である肝臓を取り出すと、動物はすぐに死んでしまい、研究のモデルにふさわしいものではありませんでした。最初に目を付けた器官は、歯や毛包でした。歯や髪の毛は生き死に関係ない分、動物モデルが組みやすく、どこまでうまくいって、何が課題かを見極めることができます。もう一つの着眼点は、産業化です。日本の再生医療は、ほかに治療のない患者を助けることから始まっていました。しかし、患者数が少ないうえに、高額医療費を保険で賄うには国民医療費に負担をかけるばかりか、産業化も十分ではありません。実際、この日本の政策は、18年が経過したいまでも克服できておら

ず、国民の税金をたくさん使って、再生医療の産業化ができたかと言えば、それは残念ながらノーのままです。

私は、再生医療の本質は、生物学的に重要な原理原則を解き明かしながら進めていくことだと考えています。そのためには、世界的にも革新的なしっかりとした基礎研究を進め、臨床応用に進めていく。そのため、器官再生医療では、生き死に関係する「いのちの再生医療」である臓器再生も重要ですが、まずはしっかりとした基礎研究を進めるために、体表面に近く、逆に生き死に関係しないけれども多くの国民を豊かにする「みんなの再生医療」を実現し、器官再生の社会基盤をつくるのが大事だと考えました。それで歯や毛包の再生の研究を始めることにしました。

器官のもととなる器官原基をつくるにしても、三次元的な細胞の塊です。それも上皮性と間葉性の2種類の幹細胞を使う必要があります。細胞をピンポン玉だと考えてください。2種類の幹細胞を10万個ずつ使って、正しく器官へと発生するように組み立てる。世界中で30年間にわたり、足場材料に細胞を固定したり、細胞を沈殿して固めたり、いろいろな研究が進められましたが、安定して発生する方法はありませんでした。私たちは3年以上かけて、その組み立て方を研究し、いろいろと試行錯誤をした結果できた技術が、器官のもととなる種をつくる「器官原基法」なのです。

器官原基法では、コラーゲンというネバネバした液体の中に、高密度にした上皮幹細胞を10万個程度入れて、その後、間葉性幹細胞を高密度で上皮性幹細胞の凝集塊に密着させると、生体内の細胞密度でこれらの幹細胞がびたりと接触し、界面をつくります。コラーゲンは細胞の足場ではなく、上皮性、間葉性幹細胞を外から固定して、細胞の直接的なコミュニケーションを誘導し、生体内で発生するときと同じ環境をつくり出すのです。この方法でつくった歯や毛の器官原基は生体内で見事に発生し、ばらばらの細胞をどう立体的に組み立てるのか、という方法に、大きなブレイクスルーを果たしました。

この研究成果は、2007年に権威ある

科学雑誌のネイチャーメソッズに発表すると、多くの新聞の一面を飾り、世界中で大きな反響が起きました。歯や毛が再生できると。このとき、図らずも内臓などの再生だけでなく、世界中の人たちにとって、歯や毛の再生がいかに期待されているかを知ることになったのです。

しかしこの時はまだ、ただ細胞の正しい組み立て方を開発しただけで、本当に歯がない、毛がない場所で機能的に再生できたわけではなく、私には逆に大きなプレッシャーになりました。その後、2年間かけて、2009年には、歯の再生原基を歯が抜けたところに移植して、マウスでは30日間かけて歯が生え、50日で反対側の歯にぶつかって歯の成長は止まり、再生した歯が、噛めて、歯根膜を有して移動することができ、痛みすら感じることができる、機能的な完全な再生ができることを示すことができました。ようやく本当に器官再生医療の実現可能性が見えてきました。

器官原基法ができた時点では、「髪の毛も生やせる」、ほかの器官も再生できると確信していました。その後、実際に、2012年には毛包の再生、2013年には、唾液腺や涙腺の機能的な再生を発表し、私たちの研究は世界中で高く評価されるようになりました。



再生歯胚移植により萌出した再生歯

器官原基法による毛包の再生

ほとんどの器官は、胎児期にしか器官をつくることができません。そのため臓器が機能不全になれば、臓器を入れ替える移植治療が行われます。ところが

毛髪をつくる工場である毛包だけは、一定期間ごとに再生する能力を持っています。これがヘアサイクルです。髪をつくる工場である毛母細胞と毛乳頭がある毛球部を自ら壊して、場所も、門である毛穴もそのままに、工場だけをリニューアルしているのです。ヒトの頭髪なら3～7年で生え変わります。しかも毛の種類は、ボディプランで全て毛乳頭が記憶しているため、頭髪や眉毛、産毛など、位置を変えてもその運命は変わりません。毛包は、器官再生能力を持った上皮性幹細胞と、間葉系幹細胞である毛乳頭を生涯、能力を失うことなく器官再生する唯一の器官なのです。

この仕組みから、私たちは、ヒトで器官再生医療にまで応用できる最初の器官は毛包だと考えました。毛包は、発生過程ではボディプランに従って皮膚領域ができます。その後、上皮幹細胞と間葉幹細胞の相互作用によって毛包が誘導され、毛が生えてきます。毛包が再生するということは、胎児期の幹細胞と同じ幹細胞が毛包の中に保管されています。毛包の上部のバルジ領域と呼ばれるところに上皮幹細胞が存在し、毛乳頭は間葉性幹細胞であることが知られていました。私たちは、これらの細胞を取り出して器官原基法で毛包の種をつくり、また毛穴をつくるために、移植した皮膚の傷が閉じてしまわないように細いナイロンを一本入れる技術を開発し、再生毛包器官原基を移植した場所から毛穴を有して毛を再生することに成功しました。この再生した毛は、一度だけ生えるわけではなく、立毛筋や神経とも接続して、マウスの生涯にわたって再生し、ヘアサイクルを繰り返すことがで



再生毛包器官原基移植により生えたマウス再生毛

きます。さらに毛の種類を制御できるほか、毛の密度や色を制御することもできます。

2012年、この研究の成功は、世界中で大きく取り上げられ、人間が長い間、夢見てきた毛を再生する技術が世界で初めて実現したのです。

世界初の三次元器官再生医療に向けて

脱毛症の治療には、育毛剤や内服の酵素阻害薬など多様な治療法がありますが、重度の男性型脱毛症の患者は、後頭部から毛包を採取し、脱毛部に移植する自家単毛包移植があります。これは後頭部の毛包の運命は脱毛部に移植しても変わらないため、有効な方法ですが、髪の毛の絶対数は増えません。毛包再生医療で期待されることは、毛包をつくる幹細胞を生体外で増やし、毛包自体の数を増やすということです。この毛包の幹細胞を生体外で増やす、という研究開発に、実に7年の歳月がかかりました。なぜなら幹細胞を培養すると、ほとんどの場合、自分の運命や記憶を無くしてしまうからです。幹細胞の記憶をなくさないように、生体外で増やすには、幹細胞が本来、いるべき場所の環境を再現することが必要です。造血幹細胞の増幅の時には、骨髄のニッチ環境を再現しました。毛包の場合には、特に上皮性幹細胞の増幅が難しく、生涯にわたって上皮性幹細胞が存在し、維持される場所、バルジ領域での環境を再現することが大事であり、ヘアサイクルで作用する生理活性物質を片っ端から調べました。

頭皮から毛包を採取し、バルジ領域の上皮性幹細胞、間葉性幹細胞である毛乳頭、髪の毛に色をつける色素幹細胞へと分離して、そのそれぞれが能力を失わないように培養液の中に、それぞれに適した生理活性物質を入れて能力を保持したまま、生体外で増やす技術開発に成功しました。この技術開発によって、後頭部の毛包の記憶をなくすことなく、20日間の培養によって100倍の毛包に増やすことができるようになりました。ヒトの場合には、1cmに100本の毛包がありますので、これを生体外で増やせば、

1万本にまで増やすことができ、男性型脱毛症の場合、頭頂部全体をカバーできる夢の技術ができました。

しかし、研究開発の段階では手作業で毛包の種をつくるのもいいのですが、私の目標はあくまでも製品化、実用化です。となると、製品にするための規格化、製造の安定化が必要です。器官原基法とナイロンの糸を合わせて規格化された製品化ができれば、世界初で初めての三次元再生医療製品になります。2018年までの2年間で、京セラと共同研究を進め、安定的に規格化した再生毛包原基を製造する方法を開発しました。

現在、ヒトでの臨床研究に向けて、動物を用いた非臨床安全性試験を実施しています。まずは動物での安全性を確認した上で、ヒトに移植しての安全性と有効性を確認する臨床研究に移る予定です。毛包移植は、男性型脱毛症の場合には保険診療外自由診療になりますが、科学的エビデンスのしっかりした治療法として確立するだけでなく、先天性乏毛症や癬痕性脱毛症など、ほかの治療方法がない患者の治療法になるように、しっかりとした研究開発を進めています。

——自由診療による毛髪移植療法は、どれだけの金額になるのでしょうか。

辻 一種類の細胞を3週間培養した皮膚シートは、初めの治療費は一人分が1200万円ほどしました。毛包という再生医療製品は、細胞を3種類培養し、立体加工をすることから、治療開始時はそれ以上のコストがかかると思いますが、普及によりそのコストは低くなっていくと考えています。携帯電話がいい例です。出始めた頃は100万円以上でしたが、普及していくにつれ価格は下がり、いまでは小学生も持てるほど安価になりました。それと同じように、ウィッグなどと同じような価格帯まで落としていけるのではないかと考えています。脱毛症の治療がすべて再生医療に変わるわけではなく、毛髪治療の選択肢に、育毛剤や医薬品、ウィッグ、植毛治療に加えて、その選択肢の一つとして毛包再生医療という選択肢が加わり、患者の選択肢が増えるということです。

iPS細胞から皮膚器官系を再生

——辻先生のiPS細胞による完全な皮膚の再生も世界的な反響を呼びました。

辻 胎児のときに上皮幹細胞と間葉幹細胞から器官原基が誘導されて器官ができます。毛包だけは自分の細胞から器官再生のための幹細胞がとれますが、ほかの器官や臓器には器官を再生する幹細胞はないのです。そうすると、胎児をつくる受精卵、初期胚と同じ能力を持った細胞、全能性幹細胞であるES細胞やiPS細胞から器官をつくり出すという研究が必要になります。これがオルガノイド研究です。私たちの研究と並行して、その研究が世界中で進められ、全能性幹細胞にボディプランの誘導シグナルを入れて位置情報を与えることによって、いまではほとんどの器官ができるようになりました。まだ0.5mmくらいの小さな器官ですので、これを移植に使えるくらい、大きくするのがこれからの課題です。

私たちは、マウスiPS細胞に皮膚になれという刺激を与えて皮膚のフィールドをつくると、あとは細胞の意思で皮膚に必要な器官をつくるための反応が起き、毛包や皮下脂肪、真皮、皮脂腺など皮膚に含まれる器官がすべて誘導されて皮膚器官系を再生し、世界に先駆けて複数の器官からなる器官系の再生に成功しました。2016年にこれを発表すると、世界的に高く評価され、カテルバアワードという「持続的な社会に向けたノーベル賞（ロイターによる）」の健康社会分野において最終、10人にノミネートされました。これは再生医療に留まることなく、人々の健康社会形成に向けて大きな期待を感じました。



マウスiPS細胞から再生した皮膚（緑色）とその再生毛

毛髪で健康診断する取り組みへ

——辻先生の構想の下、理研とともに、アデランス、ヤフー、京セラなど18社の機関が参加して2017年末に「毛髪診断コンソーシアム」が結成されました。どのような内容なのですか。

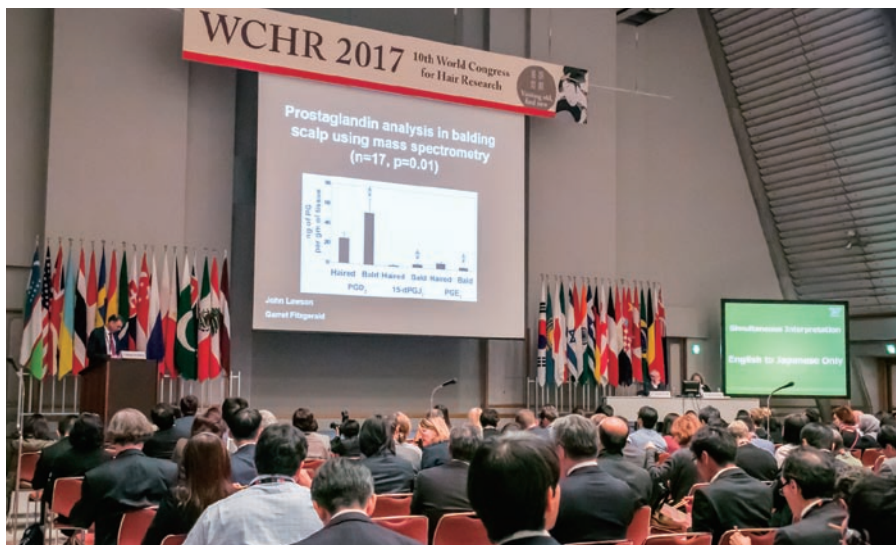
辻 病気になってから治療するのではなく、健康で豊かに生きるために、もっと身近な健康指標、健康情報を活用できる仕組みづくりを長らく考えてきました。

これまでの健康診断は、侵襲的な血液検査や非侵襲的な尿検査が用いられてきました。しかしこれらの健康診断指標は、飲食によって一日中変動するため、ある一定の制限をしないと不安定です。ところが髪の毛は、毛母細胞が死んで固まった細胞標本であって、ある意味、精密検査で用いられる細胞診断と同じ意味を持っています。細胞は、内部に取り込むものを制限しているため、体液のように流動的ではなく安定しています。これまでも事件、事故の時の髪の毛の変形や薬物摂取など、幅広く法科学で利用されています。さらに、髪は日々、伸びていますので、根本はいま、12センチ先は1年前の自分の細胞であり、生体の中でも数少ない過去ログを持っている媒体といえます。これまでも小規模の研究では、がんや糖尿病などで毛髪の中に情報があるという報告もあります。私たちは、過去ログを持っていて容易に採取できる毛髪から、健康状態や病気を見つけ出す新しい健康診断の仕組みを、科学的にしっかりしたエビデンスをもとに、一人一人の健康寿命の延伸に向けて、民間企業が個々人に生活改善を提案できるソリューションを社会実装したいと考えています。

PROFILE | つじ たかし

1962年、岐阜県生まれ。九州大学大学院理学研究科満期退学。東京理科大学基礎工学部から2014年に独立行政法人理化学研究所、グループディレクターへと異動。現在、国立研究開発法人理化学研究所生命機能科学研究中心、器官誘導研究チーム、チームリーダー（博士（理学））。慶應義塾大学医学部、関西学院大学、神戸大学などの客員教授も務める。

第10回世界毛髪研究会議 (WCHR2017)より



2017年10月31日(火)～11月3日(金)に開催された第10回世界毛髪研究会議(WCHR2017)で講演を行った毛髪科学研究の権威、米国のジョージ・コトサレリス教授と英国のマイク・フィルポット教授に、最新の毛髪研究の内容をうかがった。

米国ペンシルベニア大学
ペレルマン医学大学院皮膚科部長

ジョージ・コトサレリス教授

毛髪成長の障害因子PGD₂を発見。 特効薬は現在、臨床試験の段階にある！

ジョージ・コトサレリス教授が率いる米国ペンシルベニア大学の研究チームは、「PGD₂」という物質が毛髪成長の障害因子となっていることを突き止めた。この研究成果を生かした特効薬はすでに臨床段階にあり、有効な治療法の登場までもうすぐだというのだ。

遺伝的アプローチの脱毛症研究

——脱毛は遺伝が主な原因と言われて久しいですが、脱毛と遺伝の因果関係をどのようにお考えですか。

コトサレリス 遺伝的要素によって脱毛症状が起こることは疑いの余地

はありません。ただし、脱毛症状をもたらす遺伝子が特定されているわけではありません。特に男性型脱毛症の場合、父親か母親のどちらかが脱毛症状がある場合のファミリーヒストリーは非常に重要なポイントになります。男性型脱毛症は英語で“Androgenetic Alopecia”といいますが、“Alopecia”とは「雄性発生」という遺伝子研究の専門用語であることからもお分かりいただけると思います。

遺伝子アプローチからの脱毛症研究はかなり前から行われていて、脱毛に関わる遺伝子はおそらく複数の遺伝

子が存在し、遺伝子的な要素として複雑に作用していることは間違いなさそうです。この複雑さが最終的な解明にたどり着くのを難しくしています。

——先生が脱毛の原因として突き止めたプロスタグランジンD₂(PGD₂)という物質はどのようなものですか。

コトサレリス 男性の頭で脱毛している部位と脱毛していない部位を徹底的に比較したところ、脱毛している部位では「プロスタグランジンDシンターゼ」という合成酵素の働きが活発で、酵素の一種であるPGD₂をより多く作っていました。このPGD₂をヒトの毛包に加える実験をしたら、毛幹の生成が遅れました。さらにPGD₂をマウスに投与すると、毛の生成量も減少したのです。このように、PGD₂が細胞レセプター(受容体)の活性化を通じて毛髪の成長を抑制していることを発見したのです。また、この細胞レセプターの抑制因子の一つが、毛髪の成

長を障害するPGD₂のマイナス効果を防ぐ役割を果たすことも分かりました。この抑制因子の一つは現在、男性パターン治療における臨床段階に入っています。

プロスタグランジンとはホルモンや神経伝達物質なども含まれる脂質で、さまざまな生理学的な活動を行ったり、身体の機能を抑制したりするもので、毛髪の成長を促進する役割も果たしていますが、このプロスタグランジンには毛髪の成長にとって良い作用をするものと悪い作用をするものがあります。毛髪の成長を促進するのは、プロスタグランジンF₂という物質です。この物質がなぜそのような作用をするのかということも併せて解明しようとしています。PGD₂については、発毛を阻害している細胞レセプターをブロックすれば、毛髪の成長障害を防げるのではないかと考えられます。

——毛髪の成長周期では、脱毛の抑制や防止の治療に最も効果的な時期はいつなのでしょう。

コトサレリス 毛髪が成長する成長期(Anagen)、毛髪の成長がゆっくりとなる退行期(Catagen)、毛髪が抜けていく休止期(Telogen)の3段階がありますが、成長期に治療を行いのが有効でしょう。また、毛包を成長期の状態で維持できれば、毛髪の成長をうながし続けられ、毛包の小型化阻止にもつながりますから、脱毛がおきないようにすることができるとも考えられます。

脱毛症の特効薬開発へ

——PGD₂の発見により、脱毛症に効く特効薬が開発されることが期待できますね。

コトサレリス 私たちは、マウスを使った実験を通じてより強力なPGD₂を生成することもできました。このPGD₂をマウスに投与すると全身の体毛が失われてしまうほど強力なものです。マウスの皮膚を顕微鏡で拡大して観察すると、毛包の縮小が著しく進んでとても小型化している状態になっています。肉眼では全身の体毛が失われているように見えますが、実際には毛包は存在していて、毛幹の成長は依然として続いているのです。しかし、毛

幹自体はとても短くて細いため、それを肉眼で確認するのは難しいのです。そして、人間の場合にもPGD₂が毛包を非常に極小化しているため、脱毛症状をおこしているように見えてしまうのです。

こうした実験の結果、PGD₂に対処するための薬は、現在臨床試験の段階にあります。臨床試験が完了し、薬品として認可されるまでには2～3年は

かかるだろうと思います。ですから、我々が開発した特効薬が製品として市場に出回り、毛髪治療の世界に新しい局面が開かれるようになるまでには、5～6年ぐらいかかるかもしれません。

また、薬品と同様に遺伝子的なアプローチが進めば、患者さん一人ひとりの遺伝子的な要因に対応した治療を施すことができ、より高度な毛髪治療が行えるだろうと考えています。

PROFILE |

George CONTSARELIS

米国ペンシルベニア大学の医学大学院で皮膚科部長を務める医学博士。上皮幹細胞と毛包生態、創傷治療、皮膚再生に焦点を当てた研究活動を行っている。特に、毛髪成長を阻害する因子としてプロスタグランジンD₂の存在を発見し、世界的に注目されている。



ロンドン・クイーン・メアリー大学
細胞生物学&皮膚研究ブリザード研究所・皮膚生物学

マイク・フィルポット教授

毛髪生物学は知識を蓄積する時代から、 その知識を活用して 毛髪トラブルを解決する時代に入った。

30年以上の長きにわたり毛包研究を続けてきたフィルポット教授は、世界中の毛髪研究機関で使われている、毛包構造を再現する「フィルポット・モデル」を開発し、世界的な毛包研究の第一人者として知られる人物だ。

毛髪研究における中心的な課題

——人間の毛髪が生える仕組みとは。フィルポット ヒトの毛髪は周期的に成長しています。ヘアサイクルは髪が伸びる成長期、成長が退行する退行期、成長が休止する休止期という3段階を経て、再び成長期に戻って毛髪の成長が始まりますが、実はもう一つ、古い毛髪繊維が毛包から排出される発生期(Kenogen)という段階があることも分かっています。ヘアサイクルを解明する

こととヘアサイクルが何によってコントロールされているかを理解することが、過去30年以上にわたる毛髪研究の中心的な課題でした。

今ではヘアサイクルは明らかになりましたが、ヘアサイクルのコントロールについては、複数の遺伝子が発現を変化させるため、私たちが想定した以上に複雑であることも明らかになりました。そして最も困難な課題こそ、成長周期のマスタースイッチ(周期的な成長をうながす主な原因)を突き止めることです。

発毛を促進させるインスリン様成長因子(IGF-1)とそのレセプター(受容体)がマスタースイッチの一つであるらしいことは明白なのですが、ヘアサイクルにおいて、そのレセプターをコントロールしているのは何かについては、いまだに

※：IGFとは、細胞培養ではインスリンと同様に有糸分裂誘発などの反応を引き起こす。

IGF-2は初期の発生に要求される第一の成長因子であると考えられるのに対し、IGF-1の発現は後の段階で見られる成長因子と呼ぶ。

久留米大学医学部 糖尿病血管合併症病態・治療学講座

山岸昌一教授に聞く

老化の原因「糖化」による生成物「AGE」をためる生活習慣から脱却せよ！

人の体が老化するには原因がある。年をとれば、皮膚がたるみ、血管がボロボロになり、視力が落ちる。これは自然にそうなるのではなく、体の中で組織が何らかの変化を起こすからだ。その老化のきっかけになるのが「糖化」という現象で、糖化によって「AGE」という物質が生成される。このAGEは、体のなかでつくられるだけでなく、食べ物の中に含まれて体内にもとりこまれるという。やっかいなのは、人のたんぱく質が入れ替わってもこのAGEだけは残り、どんどん蓄積されていく。このAGEを体にためない生活習慣改善から毛髪について考える。

体を老化させるAGEの正体

老化物質AGEとは何か——。

山岸先生の著書『老けたくなければファーストフードを食べな』（PHP新書）から引用して説明いたします。

100年ほど前、フランスの食品を研究する化学者メイラードが糖とたんぱく質を加熱すると褐色あるいは黄色い物質ができることを発見しました。以後、この褐変反応は「メイラード反応」と呼ばれます。我々の生活の中でいえば、小麦粉（糖）と卵（たんぱく質）をミックスしてホットケーキを作るとキツネ色（褐色）になる現象や、肉や魚を焼けば焼き目や焦げ目がつく現象が挙げられます。

1969年、血液を専門に研究するアメリカのサムエル・ラーバー医師が、メイラード反応は食品だけでなく人間の身体の中でも起きていることを発見しました。血液中のヘモグロビンは赤血球の中にあるたんぱく質の一種で、肺から体の各組織に酸素を運搬する働きをします。あるときラーバー医師が糖尿病患者のヘモグロビンを調べたら、奇妙な性質を持つヘモグロビンを発見しました。それは結合して変質（糖化）した物質「ヘモグロビンA1c」でした。しかも高血糖である糖尿

病患者は、これが普通の人の2〜3倍多く存在していました。

さて、糖尿病患者に共通する特徴的な症状とは何か。それはまさしく「老化」です。普通の人より皮膚が脆く、骨がボロボロになり、歯周病や白内障、認知症になるのも格段に早いといわれています。血管も脆く、心筋梗塞や脳梗塞になるリスクも普通の人の約3倍も高いそうです。

しかし、これらの老化の犯人はヘモグロビンA1cではありませんでした。なぜなら、ヘモグロビンを含む赤血球は4カ月ごとに入れ替わるからです。新しい赤血球に入れ替われば、ヘモグロビンA1cも「無し」となります。もちろんそのまま高血糖が続けば再びヘモグロビンA1cは増えますが、治療により血糖値を下げれば元の正常なヘモグロビンに戻ります。ではなぜ、血糖値を下げて正常なヘモグロビンに戻しても老化やさまざまな病気の進行はいっこうに止まらないのでしょうか。

ここで、先の食品化学で糖とたんぱく質を加熱すると褐色になる「メイラード反応」が体の中でも起こっているのではないか、という研究が進みます。ヘモグロビンというたんぱく質と糖が体温37度で長い時間温められた結果、体内にも焼き目や焦げ目のような反応が起こって

いるのではないか、という研究です。

その結果、ヘモグロビンA1cに代表される糖化物質はさらに反応が進み、たんぱく質が糖化し変質（つまりメイラード反応を起こした）した物質、いわば毒性の強い終末糖化産物に置き換わった物質が老化を進めている、ということが明らかになりました。この終末糖化物質は、時間という「加齢age」を意識して「AGE」という略号で呼ぶようになったのです。

やっかいなのは、このAGEという最終的な糖化物質はなかなか代謝されず、体のたんぱく質が入れ替わっても（赤血球は4カ月で入れ替わる）残り続け、どんどん蓄積されていくのです。AGEは「高血糖の記憶」として体に残り続け、各細胞のレセプター（受容体）「RAGE」と結びつき（21頁の左上図参照）、糖尿病患者の細胞を攻撃し、組織を劣化させ、老化を加速させるのです。

老化を速めるAGEの存在

——山岸先生がAGEの研究をするようになった経緯を教えてください。

山岸昌一 ことの始まりは糖尿病患者の診療からです。私が医者になったのは1989年で、その頃糖尿病はおいしいものを食べ過ぎた人になるという、



PROFILE |
Mike PHILPOTT
ウェールズ大学で海洋生物学と生化学の学士号、オックスフォード大学で博士号を取得。ケンブリッジ大学で毛包生物学を研究。2005年にロンドン・クイーン・メアリー大学皮膚生物学教授に就任。毛包代謝や基底細胞腫瘍、皮膚生物学におけるステロイドホルモンなどに強い関心を持ちつつ、毛髪成長の実験室モデルにフォーカスした研究を30年以上にわたって続けている。

分かっていないのです。

そして毛髪生物学におけるもう一つの主要分野は、毛包幹細胞をどう理解するかという研究です。この分野では、いまなお、マウスの幹細胞に焦点が当てられたままになっていて、ヒトの毛包幹細胞について十分な知識を持つまでにはいたっていないのです。

この理由は、実験を行うための生体組織が足りないということです。そのため、必ずしもヒトの毛髪生態を忠実に反映するものではないにも関わらず、ほとんどの研究がマウスによって行われているのです。私たちはヒトの毛髪の成長モデルを30年前に作り出しましたが、この成長モデルは、実はヒトの頭皮組織の確保が十分でないことで制約を受けてきました。そしてヒトの頭皮組織を確保することは、ますます困難になってきています。そこで私たちの研究グループは、毛包細胞から不死の細胞株を作り出す試みにも着手しました。その目的は、試験管の中で毛包構造を再現しようということです。こうした細胞から毛包を作り出すことができれば、ヒトの毛髪生態学を研究するための新しいモデルを開発できるようになると思います。

そしてもう一つ。新たに毛包を作り出して、脱毛部位に毛包を植え込むということにも関心が高まっています。ただし、私たちは不死の細胞株を作り出せたとしても安全面で大きなリスクが伴いますから、作り出した細胞を植え込んだりはしません。また、いくつかの研究グループは、移植のために培養された細胞から毛包を作り出す研究も行われています。

試験管内で毛包構造を再現

——フィルポット教授の毛包研究の具体的な内容を教えてくださいませんか。

フィルポット 私の毛包研究はオックスフォード大学の博士課程にまで遡りますが、当時、ヒトの皮膚から毛包を切り離す方法を工夫して、実験室で少なくとも10日間は毛包を生きたままにすることに成功しました。この間、毛包は成長を続け、毛髪繊維が生成されていましたから、いろいろな実験や研究を行うことができました。これは「フィルポット・モデル」として知られ、現在も多くの毛髪研究機関などで利用されています。

このモデルを使って最初に研究したのは、何が毛包の成長を促進させているのか。この研究を通じて分かったのは、毛包の成長を促進しているのは脂肪ではなく、グルコースとグルタミンであることが明らかになりました。同時に毛包がワールブルグ効果（好氣的な解糖）と呼ばれる代謝を行っていることと、グルコースのほとんどが乳酸に変換されていることも分かりました。

——ワールブルグ効果とは、どのようなものなのでしょうか。

フィルポット 毛包の細胞を含めたヒトの細胞は、成長するためのエネルギーとして糖を使っていて、その共通する糖はグルコースです。通常グルコースは糖分解のプロセスでピルビン酸塩になり、クレプス回路（＝クエン酸回路）というプロセスによって、エネルギーと二酸化炭素に分解されます。

しかし毛包が示すワールブルグ効果では、ピルビン酸塩はクレプス回路というプロセスに入らず、さらに乳酸に分解されます。したがって毛包は、大量のグルコースを使いながら、大量の乳酸をつくることになるのです。先のクレプス回路に入れば、36個のエネルギーユニットが得られるのですが、ワールブルグ効果で得られるエネルギーユニットはわず

か4個なのです。

——なぜ毛包はワールブルグ効果を示すのでしょうか。

フィルポット 毛包がワールブルグ効果を示す理由は、まだ分かっていません。ただ次のような仮説が考えられます。毛包を含め、ワールブルグ効果を示す全ての細胞組織は、とても迅速に生成され、その共通のものとしての分子が存在しています。したがって、エネルギーが作り出されると同時に、たんぱく質や脂肪、DNA、RNAなどを形成するために細胞が取り込む分子も作り出されているのではないかと。ですから、毛包が人体の中で最も早く細胞をつくって、毛髪を迅速に生成しているため、ワールブルグ効果を示しているのだらうと確信し、この事象を確認するための研究を行っています。

毛包の成長を刺激する因子

IGF-1が毛包を刺激する因子であることも分かりました。毛包からIGF-1を除去すると、毛包はヘアサイクルの退行期に入ることが分かりました。その後、ヒトの皮膚の生体組織検査でも同様の研究を行い、人体の全ての皮膚において、退行期の毛包がIGF-1レセプター（受容体）のスイッチになることも発見しました。現在では、IGF-1は毛包をコントロールする主要なたんぱく質の一つと考えられています。

毛包の機能と役割の解明へ

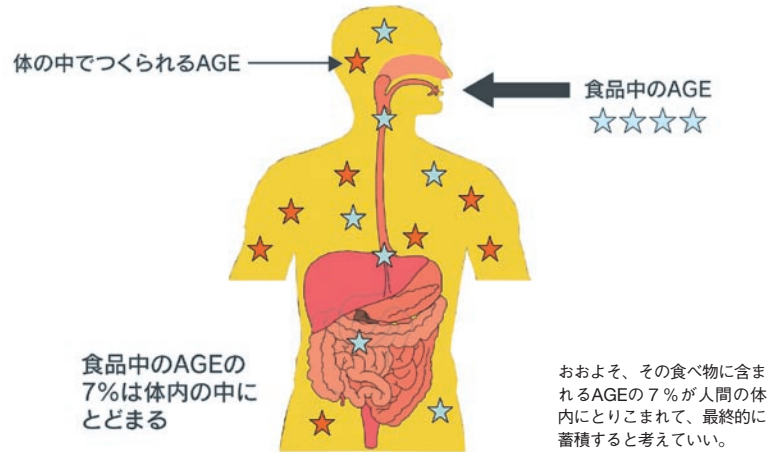
私たちは実験室で行ってきた研究を通じて、毛包が毛髪を成長させるためのエネルギーをどうやって得ているのか、また、どういう変化が毛髪の成長に影響を与え、場合によっては毛包にダメージを与えたりしているのかを理解しようとしてきました。もし、毛包がどのようにエネルギーを得ているかが解明できれば、毛髪の生成に苦闘している毛包のエネルギーを増大させる方法を見出すことができます。また、グルコースが新しい毛髪を作り出すために使われているとしたら、この作用を促進することも可能になるかもしれません。こうした展開が現実のものとなっていけば、毛包がより健康な毛髪を生成できると考えています。



AGEを抑えるような食事を取り、体の内側からアンチエイジングする対策をとることで、抜け毛を予防してください。

（山岸昌一教授）

高血糖によって体の中につくられるだけでなく、食べ物の中に含まれるAGEが体にとりこまれる



おおよそ、その食べ物に含まれるAGEの7%が人間の体内にとりこまれて、最終的に蓄積すると考えていい。

いわば贅沢病という位置づけでした。当時の糖尿病患者の多くは血管がボロボロになって心筋梗塞を起こしたり、透析が必要になって病院に運び込まれてくるのですが、そうした糖尿病患者の診察をしていると、ほかにも骨が脆かったり、がんや認知症を発症する人も多いという印象を持ちました。

専門的にいいますと、糖尿病になると大小の血管に障害が起こり、とりわけ腎臓と目の血管、心臓の血管がやられます。特徴的なのは目の網膜の血管がボロボロになる網膜症を発症することで、それは糖尿病以外では起きないことも分かっていました。では先ほどの心筋梗塞や透析が必要になる腎臓病はどうかといえば、実は糖尿病患者でなくても起きるのです。心筋梗塞を起こした患者は、30～40%は糖尿病で、残りは糖尿病ではありません。透析が必要な人も、糖尿病が原因の患者は45%で、55%は外れます。ところが、糖尿病で目の網膜に異常のある人の眼底写真を見ると、百発百中、糖尿病なのです。

そこで私は、目の網膜障害が一体どういう機序で起きるのか、というところから研究を進めました。糖尿病は高血糖の病気で、糖尿病が長く続くと何よりも先に目に障害が起きるのです。しかし不思議なのですが、試験管レベルで目の細胞（たんぱく質）をいくら高血糖に晒しても、目の網膜で起きている障害は起きないのです。高血糖は糖尿病が目の網膜症を起こす必要条件ではありますが、十分条件ではなかつ

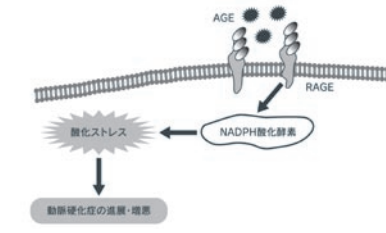
たのです。ところが、高血糖に目の細胞を長い間晒していたら、人の網膜で起こる障害を再現することができた。これはどういうことかといえば、高血糖から何か別のものが作られ、それが作られるにはある程度の時間が必要だということが分かりました。つまり糖尿病は高血糖ではあるけれど、高血糖が網膜障害を起こすのではなく、高血糖が時間の経過の中で次の段階にステップして何かに置き換わり、網膜障害を起こしていたんです。高血糖が必要条件で、そこに時間という十分条件で網膜症になっていたのです。

——その何かに置き換わった物質こそが、AGEというものだったのですね。

山岸 そうです。AGEの概念がアメリカの医学論文に出たのは1984年で、まだ日本の医者は誰もその存在を知らない頃です。私が初めて糖尿病と、糖尿病が引き起こす特徴的な網膜症との間には、高血糖に時間をかけて作られた老化物質AGE(Advanced Glycation End Products=終末糖化産物)が直接絡んでいるということを発見しました。

そこで糖尿病に特徴的な目の障害がAGEで説明できるのなら、糖尿病患者のいろいろな臓器が障害を受けて老化が進むのは、臓器を作っているたんぱく質の糖化現象が本質的に関わっているのではないかと、さまざまな臓器に関して研究を進展させていきました。心筋梗塞は先ほど申し上げましたように、糖尿病でなくても起きますが、血管内のたんぱく質の老化現象であるAGEの存在によってある程度の病態が説明できました。また骨が

AGEは各細胞のRAGEと結びつき、酸化反応を起こす



AGEが細胞に対してアタックするには強力なサポーターがいる。それはAGEの受容体「RAGE (receptor for AGE)」だ。これは体中の細胞の一つひとつにあり、AGEが細胞のRAEGにとりつくくと、とりついた細胞はもちろん、その周囲に対しても悪質な攻撃を仕掛ける。「AGE-RAGE」複合体は、ある酵素が活性化され、「NADPH酸化酵素」となり、細胞を酸化させ（サビになる）、体にさまざまなダメージを与え続ける。

脆くなる骨粗しょう症やアルツハイマー病にも、糖尿病によって生体内のたんぱく質の糖化現象が進み、AGEが関わっていることが明らかになってきたのです。

AGEをためない食事をする

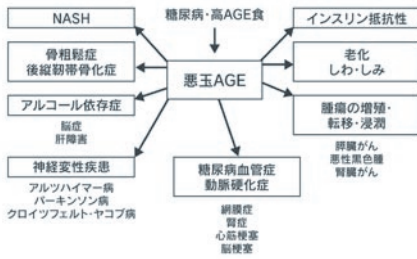
——なぜこれほど高血糖が原因の糖尿病患者が増えたのでしょうか。

山岸 体の中でAGEは作られますが、1997年に加工品やファストフードなどの食事によって外からもAGEが体の中に入ってくる可能性があることがアメリカの論文で示されます。

AGEとは、実は豊かな生活との引き換えに体に入ってくるトレードオフなのです。というのも、人類が火を発見したのと引き換えに、食事由来のAGEを口にするようになりました。火を発見するまでは食べ物はずべて生で食べていて、体にAGEなど入る余地はほとんどありませんでした。火の発見は人間足らしめる発見ですが、火を使っておいしい食事を追求した結果、AGEが体の中に入るのは避けられなくなったのです。

しかも高血糖による障害はリアルタイムに発症するのではなく、蓄積されてから発症するというタイムラグも重要です。欧米の研究では、糖尿病患者のグループを二つに分け、一方ははじめの6年間に徹底的に血糖値を下げ、もう一方はあまり血糖値を気にせずに緩い治療をしました。そしてその後の24年間、両方とも血糖値を下げる治療をするのですが、30年後に緩い治療をしたグループでは血管障害と死亡のリ

「AGE-RAGE」の各種病態への関与



スクが上がるという結果が報告されています。高血糖のツケは蓄積して残り、そのツケとはAGEなのです。

——AGEを体にためないためには、どんな食生活を送ればよいのでしょうか。

山岸 現在、糖尿病患者は二極化していて、一方は飽食で金持ちのグループ、もう一方は貧困が原因のグループです。糖分が体の総カロリーに占める割合は、欧米系は50～55%、アジア系は55～60%がちょうどいいわれています。過度の糖質制限をしている人や70%以上の糖分を摂っている人は死に至る確立が高いので要注意です。

糖質制限をしている人の中に動物性たんぱく質、MEC (Meet, Egg, Cheese) 中心に補っている人を多く見かけますが、心筋梗塞に要注意です。ただし、40%程度の糖質制限をしている人でもその分を植物由来の脂肪とたんぱく質、例えば納豆が豆腐で補っている人は死亡率が上がリません。また、70%以上の糖分を摂っている人は肺炎で亡くなる確立が高い。おかず無しの白米だけを食べている人で、栄養を摂っていない栄養失調状態なので免疫力がないのです。

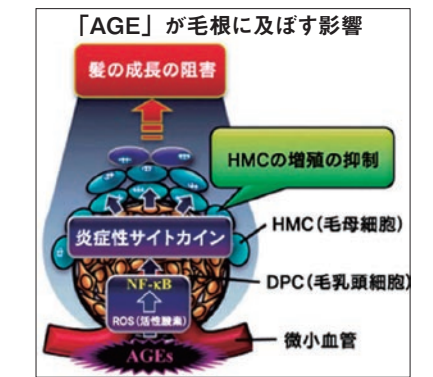
同じ食材でも調理の仕方によってAGE量が違います。一般に生で摂取すればAGE量は最も少なく、鍋物や水炊きは次に少ないのです。焼いたり、油で揚げれば、AGE量は格段に増えてしまいます。特にこの30年間に蔓延している加工食品やファーストフード、清涼飲料水は要注意食品です。最近の清涼飲料水の甘味づけには果糖とフルクトース・コーンシロップ^{※2}を使ったものが多く、ブドウ糖に比べ

10倍も速くAGEを作っているのですから。

薄毛防止策はAGEを減らすこと

——AGEを減らすことは、脱毛予防にも効果的ですね。

山岸 糖尿病患者あるいは食事からAGEを摂っている人は、老化が進んでいろいろな病気を発症します。また、「老け顔は早く死ぬ」という研究論文も海外では出されています。実際に糖尿病患者100人の顔に関する調査をしましたが、AGEが顔のコラーゲンにたまれば皮膚に与える影響は大きく、皮膚はたるみ、しわになるし、しみができ老け顔になりますし、そういう人ほどさまざまな病気を持っているのです。



髪の毛に関しても、体にAGEがたまることと髪の毛根にある毛乳頭細胞にもたまります。AGE毛根にある受容体(レセプター)に合致すると毛根部で炎症が起きてしまい、発毛を促す因子が生成されず、髪の毛が抜けてしまったり、太くならないこともわかっています。ですから、今から食習慣を変えて、AGEを抑えるような食事を摂って、体の内面からアンチエイジング対策をとることで、少しでも抜け毛を予防することが大事だと考えられます。とにかく、AGE対策は、できるだけ早く、今からやらなければならないことなのです。

PROFILE | やまぎし しょういち
1963年生まれ。金沢大学医学部卒。医学博士。ニューヨーク、アルバート・アインシュタイン医科大学研究員を経て、現在、久留米大学医学部教授。糖尿病と循環器の専門医として診療に携わる一方、糖尿病の血管合併症の研究から老化物質AGEに着目。AGEの研究で日本糖尿病学会リリー賞、アメリカ心臓病協会基礎科学部門最優秀賞を受賞。著書に『老けたくなければファーストフードを食べるな』(PHP新書)などAGEに関する著書多数。

※1：一方を追求すれば他方を犠牲にせざるを得ないという状態・関係のこと

※2：主にブドウ糖からなるコーンシロップ（トウモロコシ）を、酵素がアルカリによって異性化した果糖とブドウ糖を主成分とする糖。米国では使用制限が広がっている

別府ガーデンヒルクリニック くらた医院

倉田 莊太郎 理事長に聞く

脱毛症へのLED照射の有効性と、今後の毛髪再生医療の広がり

2017年度版「男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン」の中に新たにLEDおよび低出力レーザー照射の項目が加わりました。その推奨度は男性型脱毛症と女性型脱毛症ともにB。今後の男女の脱毛症診療におけるLEDの有効性と、今後の毛髪再生に期待が持てる診療術について話をうかがった。

2017年版「診療ガイドライン」に加えられたLED照射の効果

——2017年度版「男性型および女性型脱毛症診療ガイドライン」の中に新たにLEDが加わったことについて、どのようにお考えですか。

倉田 莊太郎 AGAに対して代表的な治療方法は内服薬と外用剤です。外用剤のミノキシジルは男性に対しても女性に対しても有効であるということで推奨度はA評価を受けています。一方の内服薬は男性に対しては高評価ですが、女性には推奨されていませんでした。ところが今回、B評価として低出力レーザーとLED照射が加わったことは、女性型脱毛症の治療の幅が広がったということで大きな意味合いがあり、女性の場合は外用剤プラスLEDあるいは低出力レーザーという組み合わせが基本治療になっていくということが考えられます。もちろん男性にとっても、内服薬あるいは外用剤のミノキシジル、今回B評価になったアデノシン、それらが完全に100%有効で満足できる結果をもたらすかという、そうでもない人もいますわけです。LEDの立ち位置として、それらの内

服薬や外用剤で満足できない人にプラスアルファの治療を加えることができるということが非常に大きい意味があります。男性型脱毛症の人は今後、内服薬をベースに、外用剤ミノキシジルあるいはアデノシン、加えてLEDあるいは低出力レーザーを使うというような複合的な治療法が、プラスアルファの大きな効果が出てくるのではないかと期待できます。それでも満足いかない場合は、自毛植毛を考えましょうということになってくるのではないのでしょうか。もちろん植毛した人も薬剤療法やLEDなどを併用する方が多くなると思います。

LEDのメカニズムを考えると、これは他の治療と併用しても何ら阻害することなく、副作用なく使えるというのが大きい。だから今からはこういう複合的な治療が多くなってくると考えてます。

——倉田先生のところに来る前に、LEDを組み込んだヘアドライヤーを開発したシャープを訪問してきました。今後はサロンだけではなく、個人でLEDを自在に使える時代が来たような気がします。

倉田 LEDの装備されたヘアドライヤーの特徴は育毛効果を狙った赤色

LEDに加えて、シャープが開発したプラズマクラスターが導入された大きなコンビネーションですね。育毛効果としてはまだ高評価は得ていないかもしれませんが、LEDの作用が生かされていて、科学的にも非常に注目されるヘアドライヤーです。

新たにデュタステリドが加わった治療の広がり

——この診療ガイドラインでもう一つ注目されるのが、デュタステリドが加わったことですね。

倉田 デュタステリドが加わったことによる大きな意義は、内服薬が一種類から二種類へと選択肢が増えたことです。フィナステリドとデュタステリドのメカニズムはかなり近い。実際にはフィナステリドは5αリダクターゼ（還元酵素）のタイプIIを抑えてくれるということで、男性の脱毛メカニズムの根幹を改善するという作用なんです。デュタステリドはタイプIとタイプIIの両方の酵素を抑えてくれます。ただし、タイプIは男性型脱毛症に大きな影響があるという証拠はありません。タイプIIだけを抑えるだけで本当は良いはずなんです。タイプI

とタイプIIの両方抑えるという機能を持った薬品としてデュタステリドは登場してきて、フィナステリドと同じように効く、あるいはさらに良く効くと言われている部分もあるので、使い方を医療従事者の側が考えながら選択していくことができるようになりました。

——5αリダクターゼのタイプIIを抑える内服薬、フィナステリドが効かない人がいるということですか。

倉田 効きが悪いか、あるいは抑えきれないぐらい進行の度合いが極めて強いという人もいます。20代で脱毛症が急速に進行してしまうという人もいます。そういう人はフィナステリドの通常の用量では少ないのかもしれませんが。そうすると、フィナステリドをたくさん飲むという選択肢が正しいかどうかということになってくる。例えばあなたは1錠、あなたは3錠というようにして良いかどうか、3錠飲むんだったら高額になってしまう。そうすると、もうちょっと効果の高い薬が選択肢としてあれば、そちらを選ぶということではできるわけです。

薬の効き方は人それぞれで、100点の人ばかりではなく、60点、50点の人もいる。フィナステリドが効かなければ、デュタステリドに替える、またはデュタステリドが効かなければフィナステリドに替える。いろんな処方を選択肢ができたという意味では、治療に於けるオプションとしてはデュタステリドの登場は非常に大きい。さらに先ほどのLEDなどの補助的なものを使って複合的な治療をすれば、男性型脱毛症はかなり改善していきます。

成長因子導入への期待

——注目すべき項目として、成長因子導入および細胞移植療法があります。

倉田 私自身は脂肪肝細胞には興味があります。自分のあるいは他人の脂肪肝細胞を培養して、その培養上清を注入するという療法です。また、血小板の中の細胞成長因子を使ったPRP（多血小板血漿）療法には注目していますが、今回は、そのどちらも行わないほうが良いというC2になっています。

しかし私自身は、今後はサイトカイン^{*}（細胞増殖因子）というものが毛髪医療のキーワードになると思っています。毛

周期でいえば、どのように成長期を誘導するのか、成長期を維持するのか、退行期を食い止めるのか。そのためのサイトカインを引っ張り出してくれる治療が今後は中心になっていくのではないかと。例えばLED照射は毛髪の成長期を誘導して維持するというサイトカインの働きを高めるということを外因性（外から追加して）として行います。それがもっと直接的に内因性として行える治療なのです。それは自分の細胞がサイトカインを作ってくれることにつながります。

例えば、PRPの中に含まれているサイトカイン、細胞増殖因子がそういう働きをしてくれるということで、LEDのように外からも、PRPのように内からも相互作用が起こってくれるということが非常に重要だと思います。

脂肪肝細胞というのは、細胞自体を使うものと、脂肪肝細胞の培養上清液を使うものがあります。細胞を培養する時というのは、液体を入れて育てます。その中に入れた液体の中に、細胞から出てくるサイトカイン、細胞増殖因子が多量に含まれている。それを集めて体内に導入するというもので、PRPと似たところがある治療なんです。ただし、そうしたものの使い方とともに、これらのサイトカインの性質はまだ完全には解明されていないのです。

——効果はあると聞いていますが…。

倉田 効果はあるのですが、問題はいつ、どんな条件で採ったものか、すべてのものが同じ品質かが問題です。中には逆に成長期から退行期を促すサイトカインが含まれている可能性があり、この場合髪の成長にマイナスに作用するものが混入していることになります。必要なものだけ取り出す方法があるか、あるいはどのくらいの量が入っているのか、そういう研究をしっかりとしないと良い治療にはなっていないのです。

PROFILE | くらた・そうたろう

1983年愛媛大学医学部卒業。大阪大学医学部附属病院皮膚科形成外科、大分医科大学皮膚科形成外科、ウィスコンシン大学霊長類研究所などを経て、1999年に大分県別府市に別府ガーデンヒルクリニックくらた医院開業。日本臨床毛髪学会常任理事。日本臨床皮膚外科学会理事。日本美容外科学会理事。

新薬、デュタステリドの登場とともに、成長因子の放出をうながす補助的なLED照射の併用で、脱毛症医療は進化しています。
（倉田 莊太郎 理事長）

※：標的細胞にシグナルを伝達し、細胞の増殖、分化、細胞死、機能発現など多様な細胞応答を引き起こすたんぱく質の総称