

Hyper trichotic agents for the treatment of alopecia

■日時 2012年11月23日(金) 14:00~14:50

■会場 国際文化会館

座長 別府ガーデンヒルクリニック くらた医院 院長
日本臨床毛髪学会 常任理事、日本臨床皮膚外科学会 理事 **倉田 荘太郎** 先生

演者1 アシル化ホモセリンラク톤の経皮投与による毛包新生の誘導

東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻
創傷看護学分野・特任講師・博士(農学)

峰松 健夫 先生

演者2 マウス毛周期においてレプチンは成長期を誘導する：
35アミノ酸レプチンフラグメント(aa22-56)の
新規育毛ペプチドとしての可能性

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 准教授

乾 重樹 先生

演者3 抗癌剤投与による脱毛の予防；
新規 α リボ酸誘導体を用いた抗癌剤誘発脱毛予防剤の開発

大分大学医学部 総合外科学第一 准教授

猪股 雅史 先生



アシル化ホモセリンラク톤の 経皮投与による毛包新生の誘導

男性型脱毛症や、抗癌剤治療、外傷などによる脱毛症が患者のQOLを著しく損なうことは広く知られている。しかし、現在までに実用化されている治療法は毛周期の異常を改善するものであり、毛包の損傷や喪失による脱毛症に対する治療法としては、毛包や前駆細胞等の移植のみが可能性を有している。私達は、本研究においてアシル化ホモセリンラクトン (Acylated homoserine lactone, AHL)がアダルトマウスにおける毛包新生を誘導することを発見した。

AHLとは、緑膿菌のQuorum Sensing Systemにおいて細菌間情報伝達物質として用いられている脂溶性化合物である。緑膿菌は絶えずAHLを分泌し、また環境中のAHL濃度つまり細菌密度をモニターしている。環境の細菌密度が一定数を超えた時、転写因子であるAHL受容体が活性化し、種々の病原因子の発現が誘導される。私たちは、創傷感染の成立機序におけるAHLの役割に着目していたが、この発見はその過程で得られたものである。

当初、慢性創傷モデルとして肥満マウス(ob/ob)を用いて実験を行った。ob/obマウスでは、8週齢に背部の除毛を行うと少なくとも1カ月は発毛が観察されない。除毛した背部中央に10 μM AHL溶液を24時間塗布したところ、約3週後には発毛が観察され、4週目には除毛部位が豊富な体毛で覆われた。一方、正常マウス (C57BL/6J)において同様の実験を実施したところ、AHL塗布マウス・Vehicle (0.1% DMSO溶液)塗布マウスともに約1週間後に発毛が観察され、4週目には除毛部が体毛で完全に覆われた。しかし、スキンマイクロスコプを用いて体毛の密度を計測したところ、Vehicle塗布マウスの32.07 ± 2.39本/mm²に

比べてAHL塗布マウスでは37.82 ± 2.45本/mm²であり、約18%の有意な増加が認められた。これらの結果は、AHLの毛周期促進作用と毛包新生効果の2つの可能性を示唆している。

そこで本研究では、AHLによる毛包新生効果を証明するために、まずAHL塗布マウスの皮膚組織における毛芽の同定を試みた。正常マウスの背部を除毛した後、10 μM AHL溶液あるいはVehicle溶液を24時間塗布し、7、9、14日目の皮膚組織をH&E染色、interleukin-1 receptor type 1 (IL1-RI)とtransforming growth factor β receptor type 2 (TGFβ-RII) の二重染色、およびcytokeratin 17 (KRT17)の単染色に供した。その結果、7日目ではStage 0-3 (Paus et al. J Invest Dermatol 113: 523-532, 1999)の毛芽が豊富に観察され、9日目ではStage 5以降と思われる毛芽が豊富に観察された。

更に、7および9日目組織における毛芽形成関連因子の発現をリアルタイムRT-PCR法にて解析したところ、Sox2およびShhに変化は認められなかったが、Jag2、Lef1、Wnt10bおよびNotch1は7日目にAHL群で有意に発現が増加していた。Myo6およびMyo7aは7日目にAHL群で増加傾向を示し、9日目にはMyo6が有意に増加していた。これらの結果はAHLの毛包新生効果を強く示唆している。

本研究はAHL塗布による毛包新生の可能性を探索的に検討したものであるため、AHL塗布と毛包新生との因果関係は明らかになっておらず、更なる研究が必要である。しかし、AHLはこれまで為す術のなかった広範囲の熱傷などによる毛髪の喪失に対する全く新しい治療法としての可能性を有していると言える。

略歴(2012年8月31日現在)

- 1973年 長崎県出身
- 1995年3月 筑波大学第二学群農林学類(生物資源学類)卒業
- 2004年3月 筑波大学大学院博士課程農学研究科 終了
博士(農学)取得
- 2004年4月 東海大学医学部 基盤診療学系病理診断学
特別奨励研究員
- 2006年4月 独立行政法人農業生物資源研究所
遺伝子組換え家畜研究センター 特別研究員
- 2007年11月 株式会社バイオマスター 研究開発部 研究員
- 2008年11月 東京大学大学院医学系研究科 老年看護学分野 助教
- 2009年4月 東京大学大学院医学系研究科
アドバンススキンケア(ミスパリ)寄附講座 特任助教
- 2011年4月 東京大学大学院医学系研究科 創傷看護学分野 特任講師

【所属学会】

日本創傷治療学会、日本褥瘡学会、日本創傷・オストミー・失禁管理学会、日本臨床毛髪学会

【受賞】

- ・日本家禽学会2002年度秋季大会 優秀発表賞
「ニワトリ始原生殖細胞に対する紫外線照射の影響」
- ・平成19年度日本家禽学会奨励賞
「ニワトリにおける始原生殖細胞を用いた
体細胞核移植の試み」
- ・平成22年度日本褥瘡学会大塚賞(大塚Grant)
「創面タンパク質の局在の解析法の開発」



マウス毛周期においてレプチンは 成長期を誘導する： 35アミノ酸レプチン フラグメント_(aa22-56)の新規育毛ペプチドとしての可能性

乾 重樹、澄川 靖之、中島 武之、板見 智

レプチンはobese遺伝子によってコードされるアディポカインで、146アミノ酸から成り、視床下部経路を介して食物摂取とエネルギー消費を調節している。毛髪科学の分野では、レプチンが毛乳頭細胞から産生されていることが報告されたものの、毛周期への影響は知られていなかった。レプチンが毛周期の進展に必須の分子であるStat3の活性化を促進するとの知見から、我々はレプチンが毛周期において成長期誘導に関与する可能性を推測し、マウス毛周期における成長期誘導能について調べた。まずレプチン受容体を欠損したdb/dbマウスと野生型マウスの生後毛周期を比較検討した。その結果、5週齢のC57/BL6マウスでは、毛周期はすでに成長期終期に達していたのに対し、同週齢のdb/dbマウスにおいては、毛周期は最初の休止期でとどまったままであった。その後、このマウスにおいて成長期移行が観察されたのは、生後40日後であった。このことから、マウスの2回目の毛周期への進展にレプチンが必須であることが示唆された。また、8週齢のレプチン欠損ob/obマウスの背部の毛を剃った上、10 μ gレプチン溶液を局所注射したところ、16日後、注射部周囲の皮膚が黒色化した。これは毛周期が成長期に移行したことを意味し、レプチンの成長期誘導能が示唆された。さらに、野生型マウスにおいての同様の実験を行ったところ、20日後には注射部に毛成長がみられた。一方、ヒト毛組織の免疫組織学的検討を行ったところ、レプチンは退行期から成長期早期の毛包において陽性に染色されていた。したがって、レプチンがヒトにおいても成長期誘導因子として働く可能性が考えられた。他方、in vitroの検討では、10 ng/mlのレプチンを培養ヒトケラチノサイトに添加したとこ

ろ、ウェスタンブロット法により、ヒトケラチノサイトにおけるErk, Jak2, Stat3のリン酸化が促進されていることが明らかとなり、レプチンがケラチノサイト内のこれらのシグナル経路を介してその増殖活性を刺激すると考えられた。さらに、RT-PCRおよびELISA法により、低酸素条件で毛乳頭細胞からのレプチン産生が刺激されることがわかった。このことから、退行期および休止期の毛組織における低酸素状態がレプチンの産生を刺激することが想定された。以上より、毛周期においてレプチンは成長期を誘導し、新しい毛周期の調節因子であることが示唆された。さらに、摂食抑制作用を持つことが知られているレプチンフラグメント(aa22-56)の成長期誘導ペプチドとしての可能性を検索したところ、このフラグメントは全長のレプチンと同様に、ob/obおよび野生型マウスの背部皮膚への局所注射で成長期誘導能を示し、ヒトケラチノサイトに添加するとErk, Jak2, Stat3のリン酸化が促進された。臨床的な視点からは、男性型脱毛症、休止期脱毛症など、退行期および休止期毛率が高い疾患ではレプチンが有効な薬剤となることが推測される。特に、全長のレプチンと同様の作用を示したレプチンフラグメント(aa22-56)は、新規育毛ペプチドとしての可能性が期待される。また、円形脱毛症は自己免疫学的因子の関与による脱毛症であるが、成長期誘導因子であるミノキシジルの外用薬が有効であると報告されているので、レプチンも有効性を示すことが予想される。

以上より、よく知られたアディポカインであるレプチンが毛周期において成長期誘導因子として働く新しい毛周期調節因子であることが示された。

略歴

1991年 大阪大学医学部医学科卒業
1991年 大阪大学医学部皮膚科学教室入局
1992年 大阪労災病院皮膚科医員
1996-8年 米国留学(ウイスコンシン大学、ロチェスター大学)
この間、1997年 大阪大学大学院博士課程修了、学位取得
1999年 大阪大学医学部皮膚科学教室医員
2000年 大阪大学医学部皮膚科学教室助手
2006年 大阪大学医学部皮膚・毛髪再生医学寄附講座准教授
(附属病院皮膚科兼任)

【専門医資格】

日本皮膚科学会専門医、日本アレルギー学会専門医・指導医、日本臨床毛髪学会認定医、日本褥瘡学会認定師(医師)、日本抗加齢医学会専門医、日本がん治療認定医機構暫定教育医

【学会役職】

日本臨床毛髪学会理事、日本研究皮膚科学会評議員、日本アレルギー学会代議員、日本抗加齢医学会評議員、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会評議員、日本美容皮膚科学会評議員、日本褥瘡学会評議員

【受賞】

2001年 国際毛髪科学学会 Oral Presentation Award、2003年 JSID Shiseido Fellowship Award、ガルデルマ賞、2006年 日本美容皮膚科学会 アイデアアンドイノベーション賞、2008年 日本抗加齢医学会総会 奨励賞、日本皮膚科学会東部支部総会 会長賞、2010年 日本皮膚科学会雑誌論文賞



抗癌剤投与による脱毛の予防； 新規 α リポ酸誘導体を用いた 抗癌剤誘発脱毛予防剤の開発

猪股雅史¹⁾、中嶋健太郎¹⁾、河野洋平¹⁾、萩原 聡²⁾、野口隆之²⁾、北野正剛³⁾、上尾裕昭⁴⁾、藤富 豊⁵⁾
大分大学医学部第一外科¹⁾、同麻酔科²⁾、大分大学³⁾、うえお乳腺外科⁴⁾、厚生連鶴見病院⁵⁾

【目的】近年、様々な癌において化学療法は治療の1つの柱となっており、比較的若い世代の女性に多い乳癌では初期治療および再発後治療における化学療法の占める役割は特に大きい。しかしながら、その副作用の脱毛は患者に心理的ダメージを与え、化学療法を拒否する大きな要因ともなり、その予防や治療法の開発が望まれるが、現在、臨床的に有効なものはない。一方、 α リポ酸は生体内に元来備わっているビタミン様の物質であり、生体内レドックス制御に重要な役割を果たしている。 α リポ酸は抗酸化作用、抗炎症作用といった多彩な効果を発揮するが、水に溶けにくく空気中で容易に酸化され、安定した製剤として使用できない。我々はこのような α リポ酸の欠点を補うため新規 α リポ酸誘導体を開発し、その薬理作用について研究を行っている。今回、新規 α リポ酸誘導体DHL-HisZnの抗癌剤脱毛に対する抑制効果について、ラットモデルを用いた基礎研究および臨床研究を行った。

1. ラット抗癌剤誘発脱毛モデルを用いた基礎研究

【方法】生後8日目のSprague-Dawley (SD) ラットに対し抗癌剤Ara-Cの腹腔内投与を行い、Ara-C誘発脱毛モデルを作製した。DHLHisZn含有軟膏(ワセリンのみ)、0.5、1、5、10%を背部皮膚に塗布し、脱毛程度の観察および皮膚組織の病理組織学的検討を行った。【結果】背部皮膚の観

察ではワセリンのみ群と比較し、DHLHisZn1%塗布群で著明な脱毛抑制効果を認めた。皮膚組織の病理組織学検討ではワセリンのみ群で毛根、毛幹の消失と炎症細胞浸潤を認め、DHLHisZn塗布群ではこれらの組織学的変化は軽快した。

2. 乳癌患者を対象とした臨床研究

【方法】術後補助化学療法(アンスラサイクリン、タキサン)を受ける乳癌症例に対し抗癌剤投与期間中にDHLHisZn1%含有ローションの頭皮への塗布を行い脱毛程度および脱毛随伴症状(痛み、掻痒)の検討を行った。

【結果】2施設で15例にDHLHisZn含有ローションの塗布を行った。1日4回塗布を行い抗癌剤治療終了時(8サイクル)まで毛髪が保持された著効例を1例認めた。抗癌剤終了時(4サイクルまたは8サイクル)にはほとんどの症例で80%以上の脱毛が確認されたが、3サイクル終了時の評価では頻回塗布群は1回塗布群と比較し脱毛は抑制された。さらに塗布症例では脱毛随伴症状(痛み、掻痒)は軽快した。

【結論】新規 α リポ酸誘導体DHLHisZnは抗癌剤脱毛モデルに対し抗炎症作用を介した脱毛抑制効果を示した。また同様に臨床的効果の可能性も示し、さらなる臨床応用にむけた研究の進展が期待できる。

略歴(2012年10月1日現在)

1962年 大分県出身
1988年3月 大分医科大学医学部卒業
1988年6月 大分医科大学医学部付属病院
外科第一(研修医)
1990年4月 国立病院九州がんセンター 外科
1994年5月 国立がんセンター研究所 病理部
(対がん10ヵ年総合戦略・リサーチレジデント)
1997年3月 大分医科大学 大学院修了 医学博士 取得
1999年4月 大分医科大学医学部 外科第一 助手
2003年4月 大分大学医学部 総合外科学第一 講師
2010年4月 大分大学医学部 総合外科学第一 准教授

【所属学会】

日本外科学会 指導医、日本消化器内視鏡学会 評議員、日本内視鏡外科学会 評議員 日本臨床外科学会 評議員、日本創傷治療学会 評議員、日本がん分子標的治療学会 評議員、米国臨床腫瘍学会(ASCO)、癌・炎症と α リポ酸研究会 事務局

【主な活動・受賞】

- (1) The Best Paper Award; 7th Annual Conference of Organization for Oncology and Translational Research, Hong Kong, 2011, 「The effectiveness of a new α -lipoic acid derivative, sodium zinc dihydrolipoylhi stidinate (DHLHZn) in preventing chemotherapy-induced alopecia」
- (2) 学術振興会科学研究費補助金(基盤研究C)
(平成23年度~24年度); 主任研究者
「がん特異的ラジカルスカベンジ制御に基づく新しい癌休眠療法の確立」
- (3) 学術振興会科学研究費補助金(平成23年度~24年度); 分担研究者
「新規抗酸化剤を用いた抗癌剤誘発脱毛に対する抑制剤の開発」
- (4) 特許出願: 「がん予防又は治療剤」特願2010-208624
「がん化学療法誘発脱毛に対する抗脱毛用組成物」
特願2010-208621

