

Role of increased vascular permeability in chemotherapy-induced alopecia: *In vivo* imaging of the hair follicular microenvironment in mice

## 抗癌剤誘発脱毛症における血管透過性亢進の役割:マウスの毛包微小環境の *in vivo* イメージング

佐川 倫子<sup>1</sup>、大嶋 佑介<sup>1,2</sup>、平塚 孝宏<sup>1</sup>、河野 洋平<sup>1</sup>、衛藤 剛<sup>1</sup>、猪股 雅史<sup>1</sup>

1 大分大学医学部 消化器・小児外科学講座、2 富山大学 工学部

### 【目的】

抗癌剤誘発脱毛症 (Chemotherapy-induced alopecia: CIA) は患者にとって最も苦痛な抗癌剤治療の副作用のひとつであるが、なぜ抗癌剤が脱毛を引き起こすのかはいまだ明らかにされていない。今回我々は、生体内の深部で起きる反応をリアルタイムで観察できる2光子顕微鏡を使用した *in vivo* イメージング法<sup>\*1</sup>を用いて、抗癌剤治療による脱毛症のメカニズムの解明を行った。

### 【方法】

ICR マウス<sup>\*2</sup> にシクロホスファミド<sup>\*3</sup> (120  $\mu$ g/g) を腹腔内注射し、毛球の形態、皮下における血管透過性<sup>\*4</sup>、血管密度の変化を、2光子顕微鏡と従来の方法<sup>\*5</sup> で評価した。また、血管透過性と脱毛の間に因果関係があるかを判断するために、シクロホスファミド (50  $\mu$ g/g) をヒスタミン<sup>\*6</sup> と組み合わせて皮下投与した。

### 【結果】

シクロホスファミド注射の24時間後、注射前に比べ、2光子顕微鏡と従来の方法による観察では毛球が縮小し (図1、表1)、毛包周辺の血管の直径が減少し、血管透過性の亢進 (図2) が確認された。また毛包周辺の血管内皮細胞および毛球と毛乳頭ではアポトーシス<sup>\*7</sup> が生じていた (図3)。そしてヒスタミンで血管透過性を一時的に高めることにより脱毛が悪化した。

### 【結論】

シクロホスファミドは皮下の血管密度の低下と血管透過性の亢進を引き起こすことが明らかになり、この血管透過性亢進が抗癌剤誘発脱毛症の原因の1つであることが示唆された。

---

\*1 生きたままの個体の画像から観察する方法。2光子顕微鏡を用いることである程度の深さまでの画像を個体への侵襲が少なく得られる。

\*2 アルビノ (毛の白い) マウスの一種、生体試験には古くから用いられている

\*3 乳癌をはじめ多種の癌化学療法に用いられることの多い抗癌剤の一種: CYPとも記される

\*4 血管とその周りの組織との間で起こる水分や栄養分などの移動のこと。通常タンパク質などの分子量の大きな物質は透過しないが、血管のトラブルや炎症状態、低栄養など様々な原因で同化性が亢進する

\*5 マウスを犠牲させて採取した皮膚組織の切片を用いて検査する方法。HE染色法などがある

\*6 生体内で炎症、アレルギー反応、胃酸分泌、神経伝達に関与している物質の一種

\*7 細胞が自ら死を迎えること

図 1. 毛包を含む皮下組織

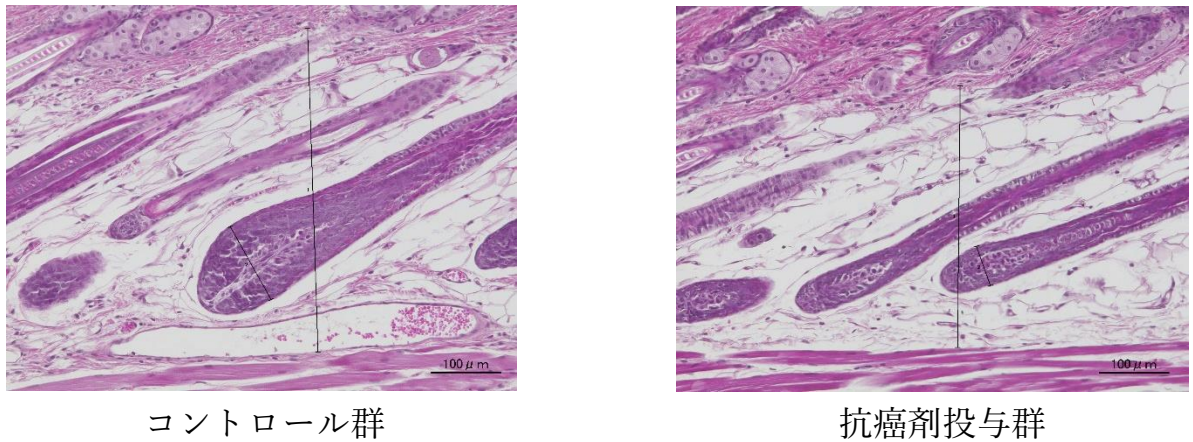
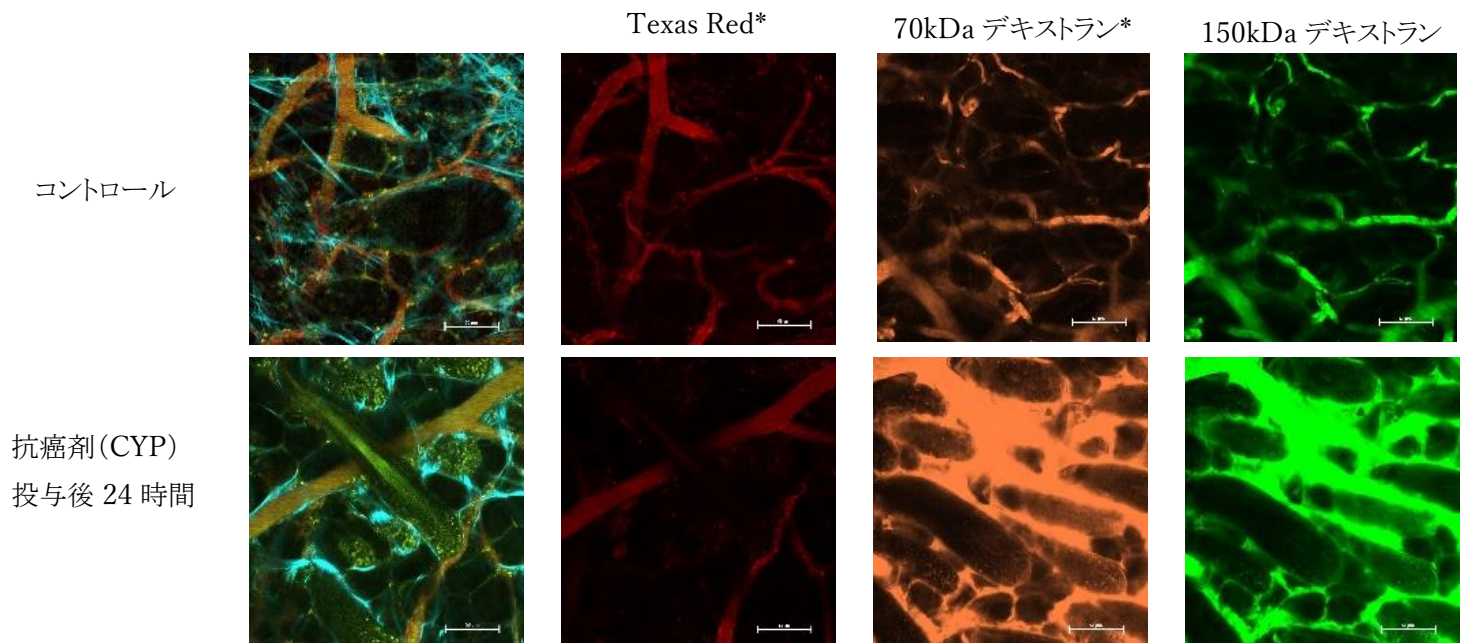


表 1. 毛包径と皮下組織厚

	コントロール	抗癌剤	P value
毛包径 (μm)※	109.0±23.1	59.9±13.1	p<0.001
皮下組織長 (μm)※	408.9±22.6	359.8±38.5	p<0.05

※平均値±SD (μm)

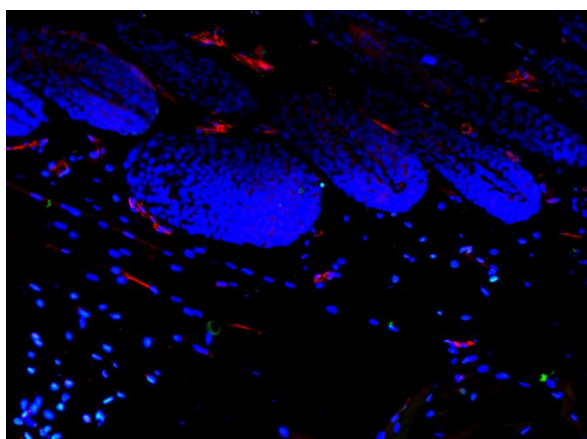
図 2. 抗癌剤が毛包周囲の血管透過性に及ぼす影響



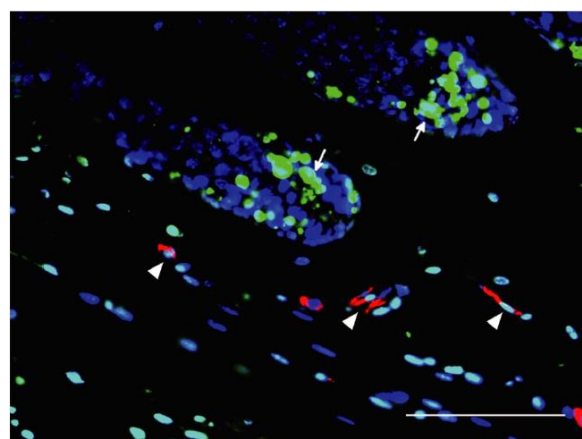
\*Texas Red: = 蛍光色素の一種

\*デキストラン=血漿増量剤などに用いられる多糖体の一種、血管透過性の画像撮影のために蛍光着色 (150kDa は 70kDa より高分子)

図3. 毛包周囲組織の蛍光免疫染色 (TUNEL, CD31 and DAPI)



コントロール群



抗癌剤投与群

- 抗癌剤投与群では毛包および毛包の周辺組織の TUNEL 陽性細胞(アポトーシスした細胞)が毛包周囲の血管内皮細胞(白矢頭)、毛球と毛乳頭(白矢印)に認められた。一方、コントロール群では認められなかった。

Cancer Science

<https://doi.org/10.1111/cas.14396>

Accepted: 14 March 2020