

Efficacy of cooling therapy and α -lipoic acid derivative against chemotherapy-induced alopecia in an animal model

動物モデルにおける抗がん剤脱毛に対する皮膚冷却療法と α リポ酸誘導体の治療効果

相場 崇行¹、河野 洋平²、衛藤 剛¹、河野 陽子¹、大嶋 佑介^{1,3}、猪股 雅史^{1,2}

1 大分大学医学部 消化器・小児外科学講座

2 大分大学医学部 先端がん毛髪医療開発講座[アデランス]

3 富山大学 工学部

【目的】

Chemotherapy-induced alopecia is frequently induced by various regimens of chemotherapy and has a significant impact on mental health and quality of life. However, the effect of available current treatment for chemotherapy-induced alopecia is not sufficient.

This study aimed to clarify the therapeutic effects and mechanism of skin cooling and the antioxidant α -lipoic acid derivative on chemotherapy-induced alopecia.

抗がん剤脱毛は、化学療法のさまざまなレジメン^{*1}によって頻繁に誘発され、精神面や QOL に大きな影響を与える。しかし、抗がん剤脱毛に対する現在利用可能な治療の効果は十分とは言えない。本研究は、抗酸化物質である α リポ酸誘導体と皮膚冷却療法による抗がん剤脱毛に対する治療効果とメカニズムを明らかにすることを目的とする。

【方法】

We developed a chemotherapy-induced alopecia model of cyclophosphamide (120 μ g/g) using Institute of Cancer Research mice. We used cooling therapy and α -lipoic acid derivative application as the treatments. We compared the alopecia score, hair bulb diameter, insulin-like growth factor-1 level, vascular permeability, and apoptosis between the control and treatment groups.

我々は ICR(Institute of Cancer Research)マウスを使用して、抗がん剤シクロフォスファミド 120 μ g/g の抗がん剤脱毛モデル^{*2}を作成した。治療は皮膚冷却^{*3}と α リポ酸誘導体塗布^{*4}を行った。それによる脱毛スコア、毛包径、IGF-1^{*5}値、血管透過性^{*6}、およびアポトーシス^{*7}細胞数を、シクロフォスファミド投与のみの場合とシクロフォスファミド+各治療群とで比較^{*8}した。

【結果】

The alopecia score significantly improved in each treatment group compared with that in the cyclophosphamide group.

Hair bulb diameter significantly improved in the cyclophosphamide + cooling group compared with that in the cyclophosphamide group.

The insulin-like growth factor-1 level and vascular permeability level was significantly retained and suppressed, respectively, in each treatment group compared with that in the cyclophosphamide group. The number of apoptotic cells in the vascular endothelium significantly decreased in the cyclophosphamide + α -lipoic acid derivative group compared with that in the cyclophosphamide group.

脱毛スコアは、シクロフォスファミド群と比較して、各治療群で有意に改善した。(図 1)

毛包径はシクロフォスファミド群に比べ、シクロフォスファミド+冷却群が有意に改善した。(図 2a~d)

IGF-1 値と血管透過性は、シクロフォスファミド群と比較して、各治療群でそれぞれ有意に保持および抑制された。(図 3 a~c) (図 4 a、b)

血管内皮のアポトーシス細胞数は、シクロフォスファミド群に比べてシクロフォスファミド+ α リポ酸誘導体群で有意に減少した。(図 5 a、b)

【結論】

In conclusion, cooling therapy and α -lipoic acid derivative facilitated recovery from chemotherapy-induced alopecia caused by cyclophosphamide through decreasing vascular permeability.

冷却療法と α リポ酸誘導体は、血管透過性を低下させることにより、シクロフォスファミドによって引き起こされた抗がん剤脱毛からの回復を促進することが示された。

*1 使用する抗がん剤の種類、用法、用量、休薬期間だけではなく、制吐剤などの副作用を軽減するために使用する薬剤も含めて、投与に関するすべてのものを時系列で示した治療計画。

*2 ICR (アルビノ (白い毛) のマウス、生体試験には古くから用いられている) 6 週齢マウスの背部皮膚を脱毛して成長期毛包に揃えたマウス (この日を日数カウントの起点日とする) に対し、9 日目に抗がん剤投与。

*3 サーキュレータ (冷却液の循環器)を用いて抗がん剤投与前後に背部皮膚を 2 時間冷却 (投与前 30 分および後 1 時間 30 分、皮膚表面温度 19°C)

*4 α リポ酸誘導 1%配合ローションを 8 日目から評価日まで継続して背部に塗布。

*5 インスリン様成長因子：毛髪、体毛や体の成長や発達に重要な役割を果たす。

6 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。抗がん剤により頭皮内の血管も透過性が亢進することが明らかになっている。

*7 細胞が自ら死を迎えること。

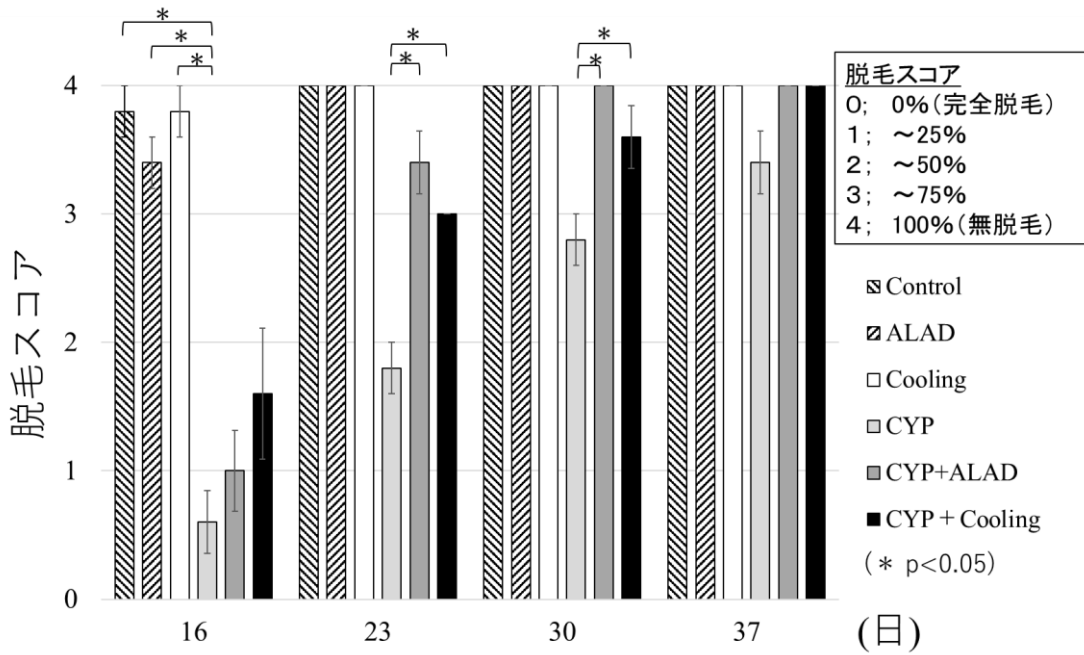
*8 10 日目(抗がん剤投与後 24 時間)、16 日目、37 日目といった経時的に各種測定。

* Sagawa, Oshima, Hiratsuka, Kono, Etoh, Inomata (2020) 「Role of increased vascular permeability in chemotherapy-induced alopecia: In vivo imaging of the hair follicular microenvironment in mice」 *Cancer Science* <https://doi.org/10.1111/cas.14396>

用語について

- ・ CYP：シクロフォスファミド（抗がん剤）
- ・ ALAD： α リポ酸誘導体
- ・ Cooling：皮膚冷却
- ・ Control：比較のために特別な措置を行わない、対照群

図 1



脱毛の程度を数値化して推移を評価。抗がん剤による脱毛から ALAD、Cooling により早期に回復した。抜毛より 23 日目において、CYP 群に対して、CYP+ALAD 群、CYP+Cooling 群で有意に脱毛スコアの改善を認めた。30 日目においても同様に、CYP 群に対して、CYP+ALAD 群、CYP+Cooling 群で有意に脱毛スコアの改善を認めた (*p<0.05)。

図 2

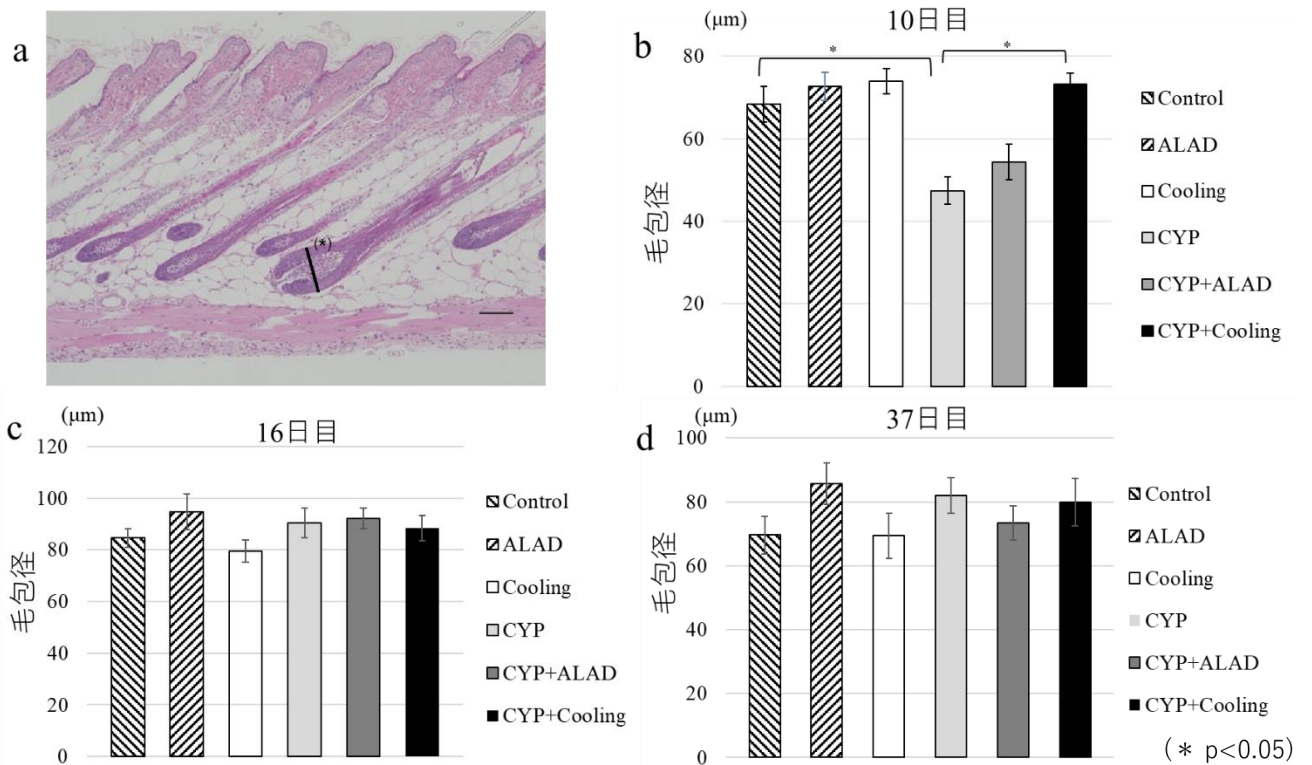


図 2：毛包径の比較。

図 2b：早期相（抜毛より 10 日目）において、コントロール群に比べ CYP 群で毛包径は短縮。CYP 群に比べ、CYP+Cooling で有意に毛包径は保たれた (*p<0.05)。

図 2c,d：16 日目、37 日目において有意差はなかった。

図 3

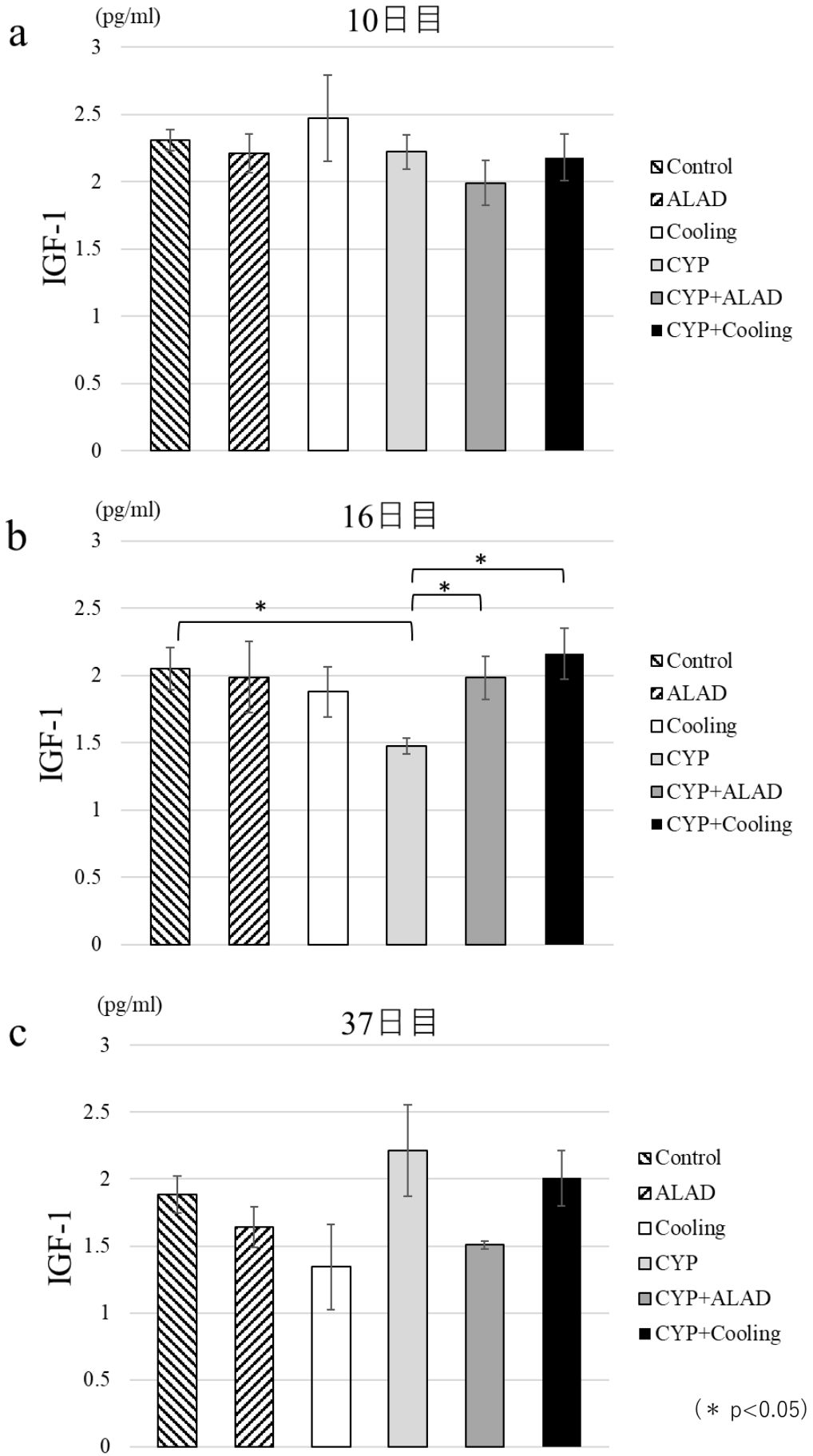


図 3 : IGF 1 値の測定結果。
図 3b : 16 日目において、コントロール群に比べて CYP 群では IGF-1 が低下、 対して CYP+ALAD 群、 CYP+Cooling 群では有意に IGF-1 の低下を抑えた (*p<0.05)。
図 3a,c : 10 日目、 37 日目において有意差はなかった。

図 4

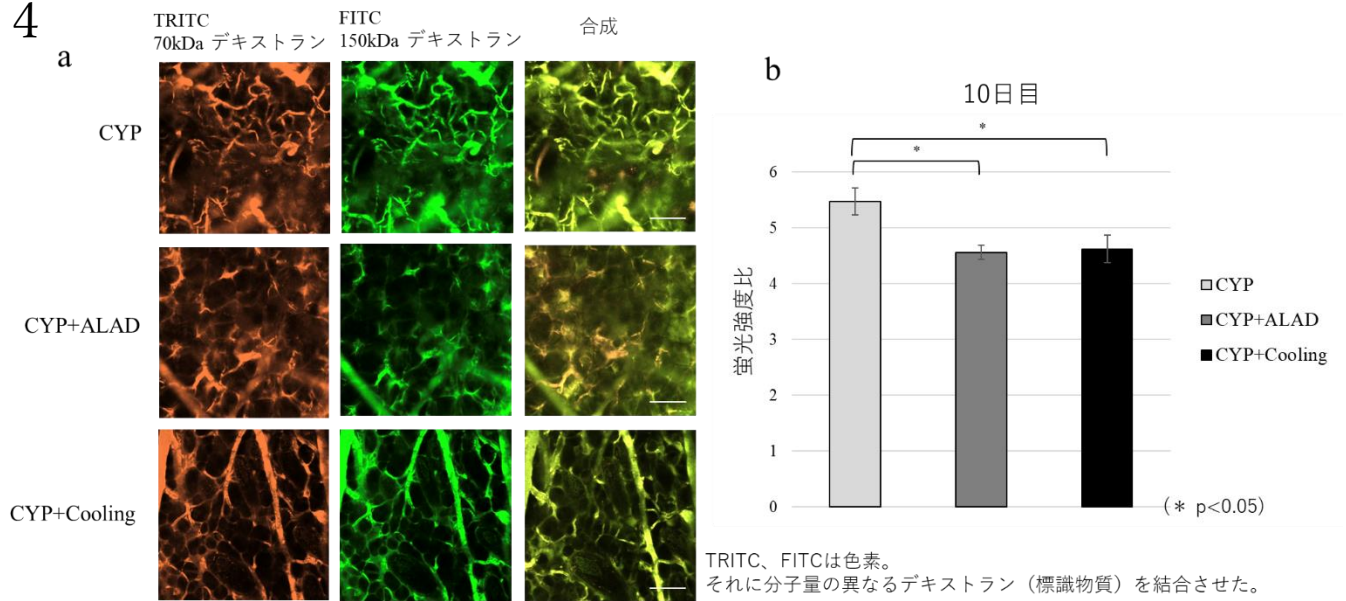


図 4a：二光子顕微鏡を用いて行った血管透過性の評価（10 日目、抗がん剤投与後 24 時間目）。分子量の異なる 2 つの物質に蛍光着色して撮影。
図 4b：解析ソフトを用いて血管像を抽出、それ以外の部分の輝度を血管外への色素の漏れとして測定、比較した。CYP 群に比べ、CYP+Cooling 群と CYP+ALAD 群ともに血管透過性が抑制されたことが示された (* $p < 0.05$)。

図 5

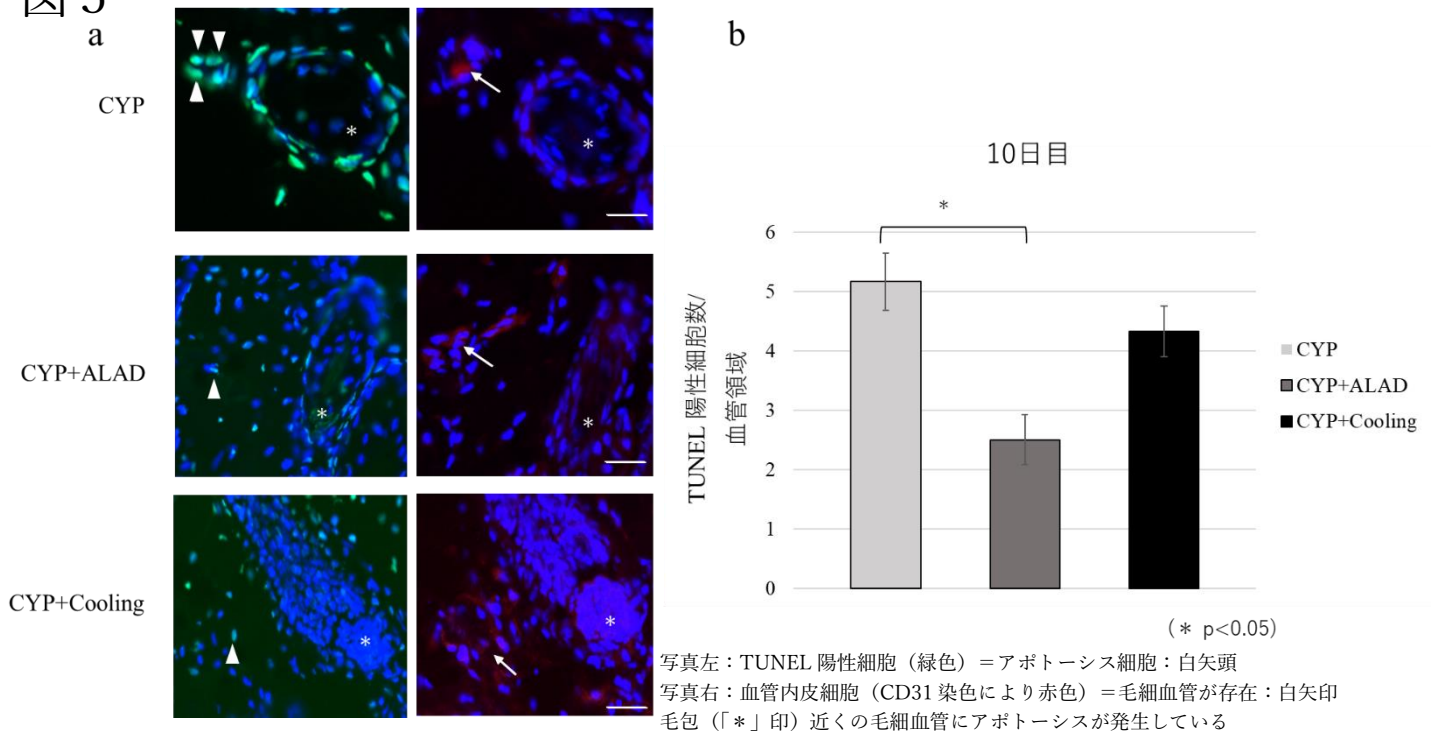


図 5a：10 日目の皮膚の免疫染色で毛包近傍血管のアポトーシス（TUNEL 陽性）
図 5b：アポトーシス細胞数の比較結果。CYP 群に比べ、CYP+ALAD 群は有意に血管内皮アポトーシス細胞数が少なかった (* $p < 0.05$)。ALAD によってアポトーシスが抑制されたと考える。