

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

2009年10月8日放送

第108回日本皮膚科学会総会② What's New in Dermatology より

「毛髪の科学・疾患」

徳島大学大学院 皮膚科 教授
荒瀬 誠治

徳島大学皮膚科の荒瀬誠治です。私は今年の4月、福岡での日本皮膚科学会総会の、What's New in Dermatology（皮膚科学最近の進歩）のセッションで、毛髪の科学および疾患に関する講演をしました。

実は、昨年5月に、京都で国際研究皮膚科学会が開かれた時に、私たち毛髪科学研究学会（SHSR）は、「毛髪研究シンポジウム」を主催しました。全世界から100人以上の毛髪研究者が参加し、最新の毛髪研究について意見交換をしました。日皮総会では、そのシンポジウムでの講演のうち、主に日本の研究者の発表した最新知見について話しました。今日は、その講演内容をかいつまんでお話しし、皆様と最新の情報を共有したいと思います。

私たちの皮膚では、胎生10週前後に突然、毛包の最初の構造物ができます。これは原始毛芽とよばれます。この原始毛芽ができるためには、Wnt、Shh、BMPをはじめ数多くの遺伝子がきちんと働かなければ駄目だということが分かっています。はっきりしているだけでも、約20以上の遺伝子がうまく働いて、はじめて原始毛芽ができるようです。

ところが「皮膚のこの場所に毛包をつくれ」という、最初のシグナルが分かっておりません。多分これは表皮細胞由来ではなく、原始毛芽の直下に集まってくる真皮細胞由来と考えられていますが、詳細は不明で、多くの研究者が最初のシグナルを探していますが、未だに分かっていません。

原始毛芽はその後、約3ヶ月前後できれいな毛包となり、お母さんのおなかの中で、

胎児は毛髪をつくりはじめます。原始毛芽ができてからの3ヶ月間に、毛包となり、毛をつくるためには、またまた数多くの遺伝子が働かなくてはなりません。いちいち述べませんが、先天性毛髪異常の患者さんや、毛に異常をみる動物、遺伝子をノックアウトした結果毛髪異常が見られたネズミなどの研究より、少なくとも50以上の遺伝子がうまく働いてきれいな毛包や毛髪をつくっているようです。毛包や毛髪のような非常に小さくて単純な臓器でも本当に数多くの遺伝子がちゃんと働かないと、正常な物をつくれないようです。

さて、私たち皮膚科医は、生まれつき毛髪に異常をみる患者さんによく出会います。多いのが、先天性の乏毛症／無毛症の患者さんです。約10年前より、世界中で研究が進み、無毛症や乏毛症の責任遺伝子の一部が分かってきました。

たとえば、外胚葉形成不全の患者さんでは、エクトディスプラシンという遺伝子に異常があるとか、ビタミンD依存性くる病Ⅱ型の患者さんには、ビタミンDレセプター遺伝子に異常があるなどです。しかしながら、日常よく出会う、毛髪がちじれて、細く弱く、あまり伸びず、よく見ると毛髪数も非常に少なくなっている **wooly hair**／**Hypotrichosis simplex** いわゆるちじれ毛や乏毛の患者さんでは、何が原因なのかは全く分かっていませんでした。

ここに風穴を開けたのが、新潟の下村さんたちで、彼らは内毛根鞘のヘンレ、ハクスレイの両層で発現する **P2R5** という遺伝子の異常が、内毛根鞘の機能や形態に異常な変化をおこす結果、強いまっすぐな毛髪がつかれず、ちじれ毛や乏毛を引き起こすことを見出しました。**P2R5** 遺伝子は、オレイルーLーリソホスファチジン酸という生理活性脂質の受容体をつくるのですが、その受容体に異常があるため、**P2Y5** 受容体以後のシグナルが全く内毛根鞘細胞で働かないために、内毛根鞘に異常が生じるわけです。その結果、ちじれ毛をもとにした乏毛症という形の病態が生じます。

その他、コルネオデスモシン遺伝子に異常があっても、同じような乏毛症を引き起こすことが分かりました。また、表皮の細胞接着で重要なデスモグレイン4の遺伝子異常は連珠毛様の乏毛症を引き起こします。現在は、先天性脱毛症／乏毛症を引き起こす責任遺伝子として、コルネオデスモシン、デスモグレイン4、ヘアレス、ビタミンD3受容体、**P2Y5**、**LIPH** 等が分かってきました。これらの遺伝子産物の機能が分かると、きっと乏毛症、無毛症の患者さんの治療につながるものとして、私たちは期待しております。

次は毛包の幹細胞の話です。毛包の幹細胞は、立毛筋が付着する膨隆部 (**bulge area**) に存在するのですが、毛包の幹細胞に特異的なマーカーがなかったため、幹細胞だけを取り出し実験に使うことは今までは困難でした。

慶應の大山さんたちは、膨隆部の毛包細胞と、それ以外の毛包細胞で発現されている遺伝子を徹底的に調べ、幹細胞で特異的に発現している膜蛋白を同定しました。この膜蛋白抗体を用いて、FACSにより、限りなく純粋に近い毛包の幹細胞を集めることに成功したわけです。これから彼の方法で採取された幹細胞を使つての研究の進展が期待されます。

一方、北里大学の天羽さんたちは、マウス毛包の膨隆部近くに、神経幹細胞のマーカーであるネスチンを強く発現する細胞群を見出しました。そして毛周期に伴つてその細胞群が、毛包幹細胞と同様の行動をすることを発表しました。その後、これらネスチン陽性細胞群を培養すると、上皮細胞、繊維芽細胞、色素細胞、神経細胞等に分化することも示し、ネスチン陽性細胞群こそが毛包幹細胞であろう、と発表しました。

すごいことに、これらのネスチン陽性細胞を、神経を切断したところに植え込むと、切断された神経がはやくつながり、修復されることもわかりました。残念ながらこの結果は、今はまだ動物の段階ですが、ヒトでの試験が進むことを期待しております。

最後に、ペンシルバニア大学の伊藤真由美さんたちの見事な仕事を紹介します。彼女は、マウスの背中の皮膚を小さく切りとり、その後ずっと観察したところ、なんと毛包が再生されることを見出しました。ただし、あまり大きな傷ではこの現象は見られませんでした。この新しい毛包をつくる細胞はいったいどこから来たかといいますと、傷近くの毛包幹細胞由来ではなく、どうも周辺皮膚の幹細胞由来で、傷の中に集まってから毛包をつくることがわかりました。この時、Wnt という遺伝子のシグナルがないと、この現象が見られないこともわかりました。

毛包は胎児期に形成され、その後は決して新生されないといわれてきましたが、マウスでは、傷が小さな場合は、傷の中に毛包の新生が起こることが分かったわけで、まるでトカゲの尻尾の再生の様です。マウスでそうなら、ヒトでも同じかというところが残念ながらそうではありません。ヒトでは頭に小さな傷をつけても、その後に毛包の新生等は見られません。でもいつか、彼女の発見がヒトにおける毛包の新生、再生につながるだろうと期待しています。

今までお話したように、最近の毛包および毛髪の研究では、多くの日本人が見事な成果を見せています。今日ご紹介した先生方の仕事の他にも、毛包の色素幹細胞で非常な進展を発表された西村先生や、毛乳頭の機能と毛包再生、円形脱毛症、男性型脱毛症のメカニズム、毛包と癌の関係等に関して、多くの日本人研究者が活躍をしています。今日の話をお聞きになった皆様が、少しでも毛髪の研究に興味を示していただければ幸甚です。

ありがとうございました。