

本リリースのカラー版をご希望の方は、
下記担当者までご連絡ください。

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課

広報担当 吉野・富田

Tel : 03-5363-3611 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp



2013年1月23日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

ヒト iPS 細胞を用いた毛包の部分再生に成功 脱毛症治療薬の開発、再生医療へ道

慶應義塾大学医学部皮膚科学教室の大山 学専任講師、生理学教室の岡野栄之教授らの研究グループは、ヒト iPS 細胞から皮膚の前駆細胞（注1）を作成し、毛を誘導する能力をもつマウス幼若線維芽細胞（注2）とともに免疫不全マウス（注3）に移植することにより、毛包構造の再現に成功しました。再生された毛包内にヒト細胞由来であることを示すシグナルが検出されたことから、ヒト iPS 細胞が毛包構造の一部を再生したことが確認されました。

現在のところ、進行した脱毛症には自分の毛包を外科的に採取し脱毛部分に植え直す自家植毛など限られた治療の選択肢しかありません。しかし、個人から採取できる毛包には当然限りがあるため、iPS 細胞を用いた毛包再生技術の確立が期待されています。また、自由にヒトの毛包を再生できれば脱毛症の治療薬の開発を大きく進める可能性があります。

本研究は、ヒト iPS 細胞を利用した毛包の再生を実現するための技術的基盤を提供しており、今後のヒト再生毛包を利用した脱毛症治療薬の開発、再生医療に向けての第一歩であると考えられます。

本研究成果は、Journal of Investigative Dermatology 電子版に公開されました。

1. 研究の背景

ヘアスタイルが個人の印象を大きく左右することがあることからわかるように、脱毛症が患者さんに与える精神的ダメージ、社会生活への影響は大変大きなものがあります。しかし、外傷、熱傷などによる脱毛、進行期の男性型脱毛症など毛包が不可逆的に傷害された脱毛症に対する治療法は非常に限られているのが現状です。

例えば自家植毛はこうした症状に有効な治療ですが、この方法は自分の毛包を使用するので移植できる毛包の数が限られてしまいます。そのため、ヒト毛包を再生し脱毛部に移植する再生医療の開発が望まれています。

毛包はその構造の主体をなす皮膚の細胞（ケラチノサイト）と、毛包の下端（もっとも皮膚の深い部分）に位置し毛髪を作る、あるいは、毛包自体を再生させるシグナルをケラチノサイトに出す毛乳頭の細胞により構成されます（図 A）。これまで、マウスを使用した研究では分離したケラチノサイトと毛乳頭細胞を混合し、生体内に戻すと自然に毛包が再生されることが報告されてきました。理論的にはヒトでも同様の操作で毛包の再生ができる可能性はありますが、実際に医療に応用する場合には大量の細胞が必要となります。

このような場合、通常、生体から採取した細胞を培養し細胞数を増やしますが、ヒトのケラチ

ノサイトや毛乳頭細胞は培養すると毛包を作り出す性質を失ってしまうという問題がありました。ヒト iPS 細胞は様々な細胞になる能力と、高い増殖力があり、毛包を再生するのに必要な細胞を作り出すためには最適な素材といえます。

私たちはヒト iPS 細胞からケラチノサイトになる手前の様々なものになる余力を残した前駆細胞を誘導し、それを用いて毛包の再生を試みました。

2. 研究の概要と成果

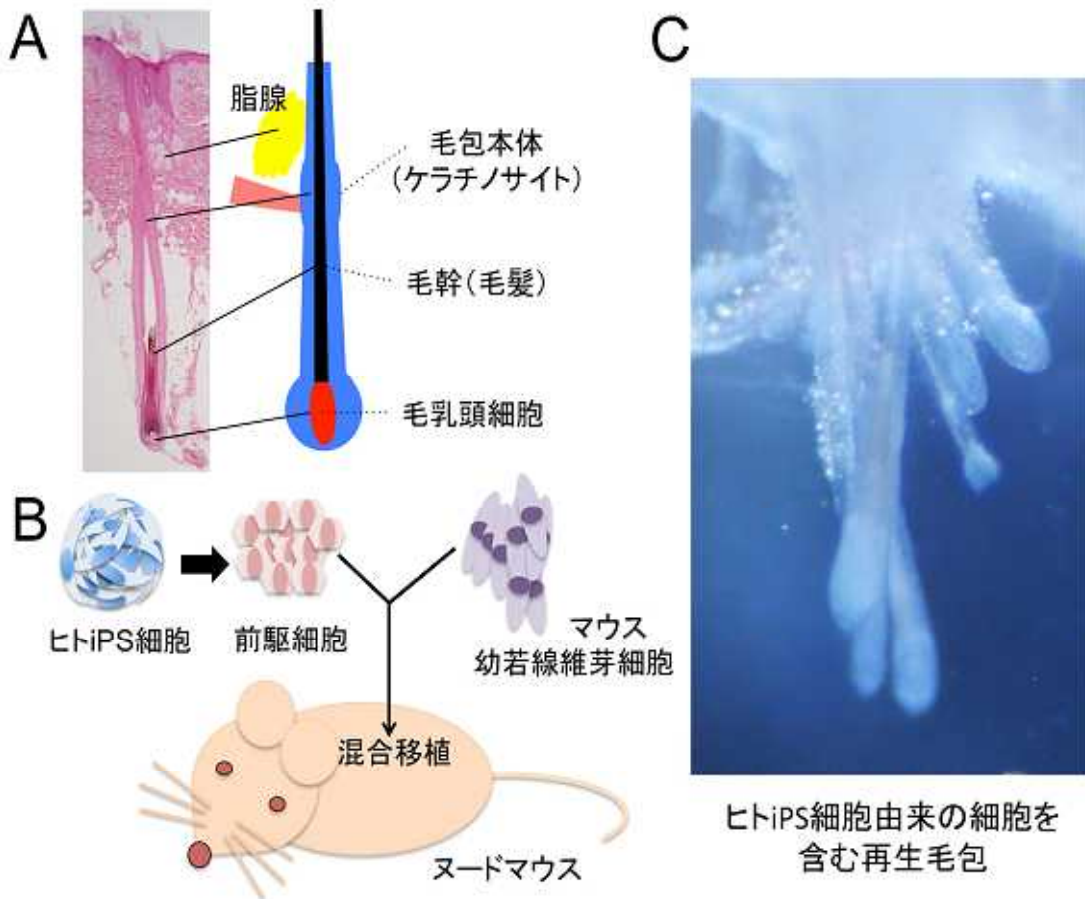
異なるドナーから作成された3つの系統のヒト iPS 細胞を、ケラチノサイトへの分化（注4）を促進する条件で培養し、ケラチノサイトになる手前の前駆細胞を作りました。

次にヒト毛乳頭細胞と3系統のヒト iPS 細胞に由来する前駆細胞と一緒に培養したところ、201B7 というヒト iPS 細胞株から得た前駆細胞が毛乳頭細胞と最も良好に相互作用することがわかりました。201B7 iPS 細胞株由来前駆細胞と毛を誘導する能力の高いマウスの幼若線維芽細胞を混合して免疫不全マウスの皮下に移植したところ（図B）2-3週間後に毛包の構造が再現されました（図C）。再生されたハイブリッド毛包（注5）ではヒト由来の細胞であることを示すシグナルが検出され、ヒト iPS 由来の細胞が毛包構造の一部となっていることが確認できました。また、再生された毛包でヒトの毛包幹細胞に特徴的な遺伝子の発現がみられたことから、頻度は低いと考えられますが、ヒト iPS 細胞に由来する細胞が毛包のもととなる幹細胞（注6）となっている可能性があることがわかりました。

前駆細胞に誘導していない、または、誘導の途中の iPS 細胞とマウス幼若線維芽細胞を混合し免疫不全マウスの皮下に移植した場合には、毛包の構造は再現されますが、iPS 細胞が直接毛包構造に組み込まれる所見がなかったことから、ヒト iPS 細胞は毛包構造の再生に直接関わるだけでなく、様々な因子を放出することなどにより間接的にも毛包再生を促進していることが考えられました。

興味深いことに、今回の実験の条件では、ヒト iPS 細胞由来ではない通常のヒトケラチノサイトを iPS 細胞由来前駆細胞のかわりに使用した場合には毛包構造は確認できず、ヒト iPS 細胞を毛包再生に利用する利点を支持する結果となりました。

【参考図】



- A. ヒト毛包の構造（断面組織標本）：毛包の本体はケラチノサイトと呼ばれる細胞が筒状の構造を形作っている（図の青い部分）。下端に毛乳頭細胞（図の赤い部分）があり、それに接する特殊なケラチノサイト（毛母細胞）にシグナルを送り分裂させ毛幹（いわゆる毛髪）（図の黒い部分）を作り出す。
- B. ヒト iPS 細胞から再生毛包を作る実験系：ヒト iPS 細胞から毛包の本体となる前駆細胞を誘導し、毛を誘導する能力のあるマウスの幼若線維芽細胞とともにヌードマウスの皮下に移植する。
- C. ヒト iPS 細胞由来の細胞を使ってマウスの皮下に再生された毛包。はっきりと毛髪が作られていることがわかる。ヒトの細胞に特異的なシグナルが毛包内に検出されたことから、ヒト iPS 細胞が毛包の構造を担っていることが確認された。

3. 研究の意義

今回の研究により、ヒト iPS 細胞を利用して毛包を再生できる可能性が示されました。脱毛症の病態の研究、再生医療の実現に向けての一助となると考えられます。

また、毛包などの器官を形成するには、完全に分化した細胞より、分化途中の前駆細胞を用いた方が有利である可能性も示されました。成人の組織の細胞を前駆細胞に戻すことは技術的に困

難ですが、iPS 細胞から前駆細胞を誘導することは比較的容易であるため、iPS 細胞を再生医療に使用する利点が別の角度からクローズアップされたこととなります。

さらに、本研究により iPS 細胞は系統ごとに特性が微妙に異なり、目的ごとに（本研究の場合には毛包再生に適した）その特性を事前に評価することが大切であることが改めて明らかになりました。

4. 今後の発展

ヒト再生毛包の実用化の観点からみると、まだ解決すべき課題が多く残っています。特に今回の研究では毛包の本体はヒト iPS 細胞から作ることができましたが、毛包を作るシグナルを出す細胞にはマウスの細胞を用いています。これはドナーから採取できるヒトの毛乳頭細胞の数が限られることと、毛乳頭細胞は培養すると毛包を誘導する力を失うことによるものです。

すでに本研究室では培養で一度失われたヒト毛乳頭細胞の特性を回復させることに成功しています。また、ヒト iPS 細胞から毛乳頭細胞を再生することも理論的には可能です。今後はマウスの細胞のかわりにこうしたヒトの細胞を使うことにより完全にヒト細胞からなる再生毛包が作成可能になることが期待されます。

ヒト再生毛包は脱毛症治療に使用可能であるのみならず、毛包の発育を促進する薬剤の開発など多方面で活用されるでしょう。

また、これまで、再生医療の手法により培養したケラチノサイトからなる皮膚のシートが作成され、実際に重症熱傷の治療に用いられてきましたが、これには毛包や汗腺などの皮膚の付属器がありませんでした。すでにヒト iPS 細胞から皮膚シートは作成可能であることから、本研究は付属器を有するより実物に近い再生皮膚実現への第一歩ともいえます。

さらに、あえて完全に分化しきっていない前駆細胞をヒト iPS 細胞から作成し、器官形成に使用するという本研究のコンセプトは、他の器官の再生にも応用できることから、今後の再生医療への応用が可能であると考えられます。

5. 特記すべき事項

本研究は、主に以下の事業・研究領域・研究課題によって遂行されました。

- ・文部科学省グローバル COE プログラム：「幹細胞医学のための教育研究拠点」（慶應義塾大学大学院医学研究科）
- ・ロート皮膚医学研究基金
- ・コスメトロジー研究振興財団研究助成金

6. 論文について

“Human induced pluripotent stem cell-derived ectodermal precursor cells contribute to hair follicle morphogenesis *in vivo*”

「ヒト iPS 細胞に由来する外胚葉系前駆細胞は生体内での毛包発生に寄与する」

著者名

Ophelia Veraitch、小林哲郎、今泉陽一、赤松和土、佐々木貴史、山中伸弥、天谷雅行、岡野栄之、大山 学*（*責任著者）

【用語解説】

注1：前駆細胞

ある細胞のもととなる細胞。通常、幹細胞から前駆細胞を経て組織を構成する細胞になる。

注2：幼若（ようじゃく）線維芽細胞

結合組織（皮膚であれば真皮）に存在する細胞。若い（幼若）マウスの線維芽細胞は毛包を誘導する力があることが知られている。

注3：免疫不全マウス

自己以外の組織を拒絶しない特殊なマウス。

注4：分化

細胞がある特定の機能や形態をもつなど特殊化していくプロセスのこと。iPS細胞は未分化な細胞の代表例である。

注5：ハイブリッド毛包

異なる種（例えばヒトとマウスなど）に由来する細胞が混ざった状態で形作られた毛包。

注6：幹細胞

組織のおおもととなる細胞。この細胞が自己複製しながら娘細胞を作り出すことで毛包の維持・再生が可能になる。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部皮膚科学教室

大山 学 専任講師

TEL:03-5363-3823 FAX 03-3351-6880

E-mail: manabuohy@z8.keio.jp

<http://www.derma.med.keio.ac.jp/derma/index.html>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課:富田

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

<http://www.med.keio.ac.jp/>