

特 集

医工学における次世代細胞・
組織培養の関連技術の発展と
化学工学的アプローチ

毛髪再生医療のための細胞組織工学

福田 淳二・右田 裕起・景山 達斗

Tissue Engineering for Hair Regeneration Medicine

1. 脱毛症について

国内だけでも1200万人以上が抜け毛や薄毛に悩んでいるとの報告がある¹⁾。脱毛症は、様々な要因で生じるが、精神面からQOL低下につながる場合が多い。現在の脱毛症の治療法には薬剤や自毛植毛などがあるが、副作用の問題や治療効果の点から革新的な治療法が求められている。

2. 毛髪再生医療について

近年、新しい治療法として毛髪再生医療に注目が集まっている。毛髪再生医療では、患者自身の毛包に存在する幹細胞を生体外に取り出し、増殖培養して、脱毛部に移植することで治療する(図1)。この一連のプロセスにおいて重要なのは、幹細胞の増殖技術および移植組織の作製技術であり、移植後の治療効果に直接関与する。治療結果まで見通すと、毛髪を再生して見た目を改善するには、少なくとも数千本の毛髪を再生する必要がある。一方、患者から採

取する毛包は、10本程度と可能な限り少ない方が負担が少なく良い。したがって、細胞数は少なくとも数百倍に増加させる必要があり、さらにその細胞を用いて数千個規模の移植組織を作製できることが求められるため、スケールアップ可能な手法が不可欠である。毛包由来の幹細胞の増殖培養法は紙面の関係で省略し、本稿では移植組織の作製法について2つのアプローチを解説する。1つ目のアプローチは、頭皮に移植後に毛包を形成させるための移植組織の作製法(毛包原基)であり、2つ目のアプローチは生体外培養系で毛包を形成させたうえで頭皮に移植する手法(毛包オルガノイド)である。

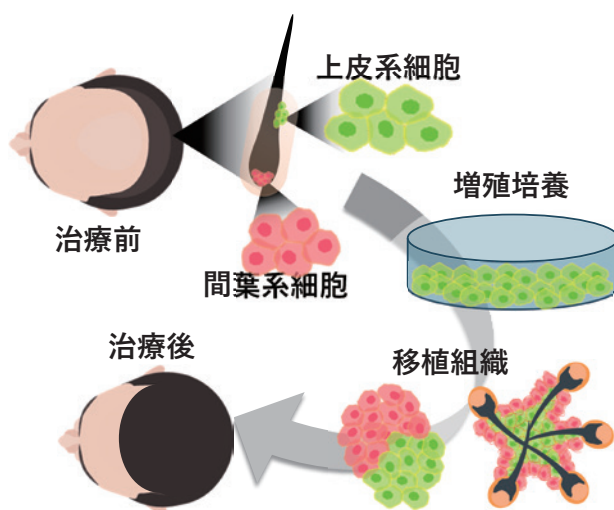
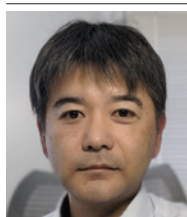


図1 毛髪再生医療のプロセス



Junji FUKUDA (正会員)
2003年 九州大学 博士(工学)
現 在 横浜国立大学 教授
KISTEC グループリーダー
連絡先; 〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常磐台 79-5
E-mail fukuda@ynu.ac.jp

Yuki MIGITA
2024年 法政大学 学士
現 在 横浜国立大学 修士1年
連絡先; 〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常磐台 79-5
E-mail migita-yuki-yn@ynu.jp



Tatsuto KAGEYAMA (正会員)
2017年 横浜国立大学 博士(工学)
現 在 KISTEC 常勤研究員
横浜国立大学 助教
連絡先; 〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常磐台 79-5
E-mail Kageyama-tatsuto-tp@ynu.ac.jp

2025年3月6日受理

3. 毛包原基様の移植組織作製法

再生医療では、移植組織の設計において、一般に胎児期の発生プロセスに注目する。すなわち、発生を模倣することで、移植後に形態形成のプログラムを誘導し、目的組織を再生するという戦略である。毛包の発生では、胎児皮膚表層の上皮系細胞とその直下にある間葉系細胞が、毛包原基と呼ばれる特徴的な構造を形成し、上皮-間葉相互作用を介して、ダイナミックな形態形成が進行する。これを模

做し、毛包原基に類似した組織体を生体外で作製し移植することで、高効率に毛包が再生されることが報告された²⁾。ただし、患者の治療には数千個の移植組織が必要であるものの、既報の手法では、顕微鏡下で1つずつ手作業で作製する方法でありスケールアップが困難であった。

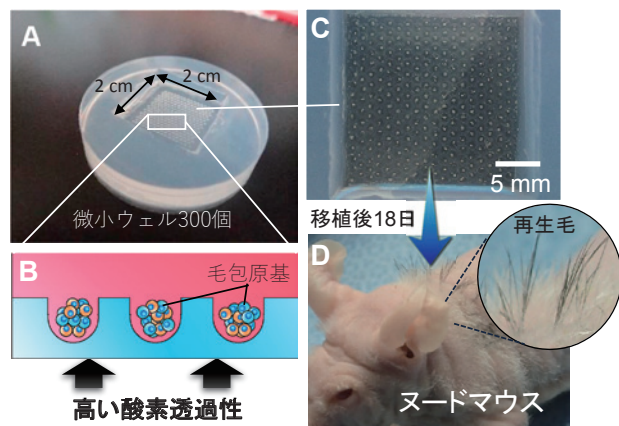


図2 自発的な毛包原基の作製法 A) 培養デバイス, B) マイクロウェル構造と酸素供給, C) 形成された毛包原基, D) 移植後に再生した毛幹

そこで我々は、細胞の自己組織化を誘導する培養環境の構築に取り組んだ。そもそも発生プロセスでは、毛包原基は自発的に皮膚内で大量に形成されることから、そのプロセスを再現できれば、手作業で作製する必要はないと考えた。培養環境の構築に必要なとなったのは、微細加工、材料表面への細胞付着抑制技術、酸素分圧を考慮したデバイス設計であった(図2³⁾)。数千個の毛包原基を作製するために、マイクロウェルを高密度に三角配置し、その表面をポリマー修飾により細胞非付着性とした。また細胞凝集塊を形成しても十分な酸素が供給されるよう培養デバイスの材料そのものを酸素透過性シリコーンゴムで作製した。これにより2 cm × 2 cmの培養面積で300個の毛包原基が3日間培養するのみで自発的に形成されることを見出した。培養環境を維持したままスケールアップすることも容易であり、直径10 cmの培養デバイスで5,000個の毛包原基が準備可能であることも実証した。このようにして作製した毛包原基は、マウス背部皮膚に移植すると高効率に毛包を再生し、正常な毛周期を少なくとも半年間は繰り返すことを確認した。

4. 毛包オルガノイド

毛包原基を移植し、皮膚で毛包を形成させる手法は、審美性の観点から問題がある可能性がある。なぜなら毛髪は皮膚に垂直に生えているのではなく、頭皮の場所に応じて一連の流れを有しているためである。移植した毛包原基

が、皮膚内で周囲組織の環境を読み取り、その場に応じた方向に形成されるかは、実際にヒトに移植する臨床試験を実施するまで明らかにならない。脱毛症クリニックでは、後頭部から採取した毛包を自然な流れを再現して脱毛部に移植できるかどうか医師の技量に依存しており、患者がクリニックを選ぶ重要な基準の1つとなっている。したがって、審美性を担保可能な異なるアプローチについても我々は基礎的な研究に取り組んでいる。そのアイディアは、毛包オルガノイドを誘導し、生体外培養系で毛包組織を作り出し、これを自毛植毛と同じ要領で、毛髪の流れに合わせて移植することである。

我々はまず、上述した毛包原基を3日間の培養で形成させた後、移植せずにそのまま培養した。しかしながら、移植後に発毛する効率が80%程度であるにも関わらず、培養系では毛包原基から発毛する効率は1%以下であった。そこで、生体外で発毛させる培養条件を検討した結果、マトリゲルまたはType Iコラーゲンをゲル化しない程度の低濃度で添加することで、ほぼ100%の効率で発毛することを見出した(図3⁴⁾)。形成された毛包には、バルジ、サブバルジ、毛乳頭、メラノソーム、脂肪細胞など生体内の毛包の重要な特徴を備えていることが確認された。さらに培養3-4週目には、毛幹の長さは3 mm以上に伸長し、ピンセットで把持できる程度となった。そこで、植毛と同じ要領でマウス皮膚に移植したところ、生着したのちに少なくとも半年間は正常な毛周期を繰り返すことを確認した。

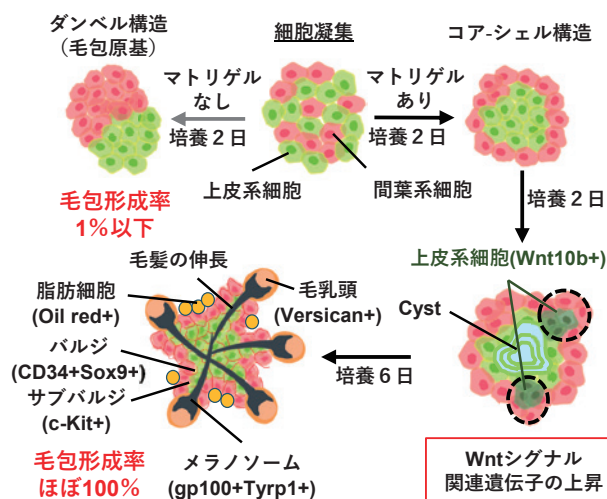


図3 2種類の細胞の空間配置制御による毛包オルガノイドの誘導

我々は毛包オルガノイドの形成において、細胞凝集体内で2種類の細胞がコアシェル構造を形成することが重要であると考えている。コアシェル構造または毛包原基様のダンベル構造の形成は、熱力学的な観点から説明できると考えられる。すなわち、Differential adhesion hypothesisによると2種類の細胞からなる凝集体構造は同種と異種の細

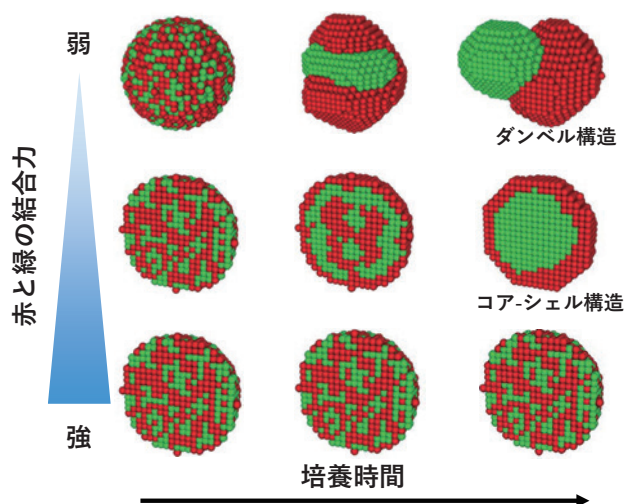


図4 2種類の細胞の自己組織化シミュレーション

胞間の細胞接着性のバランスに依存し、最終的に系内のエネルギーを最小化ようになる⁵⁾。この仮説に基づくモンテカルロシミュレーションの結果、異種間の細胞が同種の細胞と比べて弱い場合にはダンベル状の凝集体を、異種間の細胞接着が同種の細胞接着と同程度の強度である場

合、コアシェル状の凝集体を形成する(図4)。我々はこの関係の確からしさをE-およびN-カドヘリンという細胞接着分子の発現を変化させて実験的に確認した。一見複雑そうな細胞の自己組織化が物理化学の法則に従っていることは興味深い。

5. おわりに

本研究では、マウス由来の細胞を用いて毛包原基およびオルガノイドの作製法を報告した。今後はヒト由来細胞を用いて同じ研究を実施する。そして、ヒト由来細胞用に、培養条件の最適化やマトリゲル代替物の探索、酸素透過性デバイスの設計パラメーターの最適化などが必要である。そして、安全性試験を経て、臨床試験の実施へと展開し、次世代の脱毛症治療法として実現したいと考えている。

参考文献

- 1) 湘南美容クリニック (<https://www.sbc-aga.jp/aga/>)
- 2) Toyoshima K. et al. : *Nat. Commun.*, **3**, 784(2012)
- 3) Sugiyama E. et al. : *Biomaterials*, **154**, 291-300(2018)
- 4) Kageyama T. et al. : *Sci. Adv.*, **8**(42), eadd4603(2022)
- 5) Y. Sun et al. : *Soft. matter*, **9**, 2172(2013)