



東京理科大学 TLO

科学雑誌『*Nature Communications*』（オンライン版）に成果を発表

## 『成体毛包由来幹細胞による毛髪再生を実証』

—2007年、2009年に世界に先駆けて成功した器官再生医療技術を更に進展させて、次世代の器官再生医療としての毛髪再生の実現可能性を示す—

この度、東京理科大学・総合研究機構 辻 孝（つじ たかし）教授が中心となって推進してきた次世代再生医療としての毛包器官再生による毛髪再生に関する研究成果が、科学雑誌『*Nature Communications*』で発表されることとなりました。

辻教授らの研究グループは2007年、*Nature Methods* 誌に、臓器・器官のもととなる「器官原基」を再生する細胞操作技術として「器官原基法」を世界に先駆けて開発し、「歯」や「毛」の再生につながる技術として期待されました。2009年には、同技術で再生した歯の器官原基（再生歯胚）から再生歯が口腔内で萌出・成長して、機能的な歯へと成長することを明らかにする共に（*PNAS* 誌、米国科学アカデミー紀要）、2011年には再生歯胚から再生歯ユニットを作製し、完成した器官を移植して歯の生理機能を回復可能であることを報告しました（*PLoS ONE* 誌）。これらの研究成果は、将来の歯科再生治療のみならず幅広い臓器・器官の再生の実現可能性を示すものとして、世界中で大きな反響を呼びました。

今回の研究成果は、総合研究機構社会連携部、プロジェクト研究員、豊島公栄らと共同で、胎児毛原基だけでなく、成体毛包に由来する毛包上皮系幹細胞と間葉系の幹細胞である毛乳頭細胞から再生した毛包原基から毛が再生して萌出することを示しました。さらに再生毛包は、移植した皮膚内において正常な毛周期を有するばかりでなく、毛種に応じた適切な様式で立毛筋や神経と自律的に接続して反応する機能的な毛包が再生できました。この研究成果は、成体に存在する細胞を用いた毛髪再生医療のコンセプトを実証すると共に、成体由来幹細胞による「機能的な器官再生医療」の実現可能性を世界に先駆けて示すものです。研究成果の詳細につきましては、添付の参考資料をご参照ください。

本研究成果は、入江太郎講師、立川哲彦名誉教授（昭和大学歯学部口腔病理学講座）、佐藤明男特任教授（北里大学医学部、再生医療形成外科学寄附講座（株式会社オーガンテクノロジーズ））、武田明准教授（北里大学、医学部、形成外科・美容形成外科学講座）らとの共同研究によるものです。

報道解禁は『*Nature Communications*』での正式発表後、4月17日（火曜日）、ロンドン時間16時（日本時間では、4月18日（水曜日）、午前0時）となりますので、厳守ください。

## 研究の解説

### 【研究の背景】

次世代の医療システムである再生医療は、幹細胞研究の進展に伴って基礎研究と臨床応用化が進められています。現在の再生医療では、外傷や種々の疾病のより部分的に損傷した臓器を成体の修復力により治癒させる目的で、損傷部位に組織修復能を有する幹細胞を移植する「幹細胞移入療法」を中心に展開されています。一方、次世代の再生医療では、機能不全に陥った臓器を、成体外で人為的な細胞操作により作製した臓器（器官）と置換する「臓器置換再生医療」が提唱され、その基盤技術や実証モデル研究が進められています。

本研究グループでは、器官再生研究の中でも、器官発生の仕組みから再生する研究を進めてきました。ほとんどすべての器官は胎児期の上皮・間葉相互作用によって誘導される器官原基から発生することが知られています。私たちは、生体外で細胞操作により単一化した上皮細胞と間葉細胞から、臓器・器官のもととなる器官原基を人為的に再構築する「器官原基法」を開発し、「歯」や「毛」といった幅広い外胚葉性器官の再生につながる可能性を示しました（*Nature Methods* **4**, 227-230, 2007）。さらに、胎児歯胚より歯のもととなる単一化した上皮、間葉細胞より人為的に歯の器官原基を再生し、口腔内の歯の喪失部位へ移植して、咬合や歯の移動、神経による知覚を有する機能的な歯へと成長することを実証しました（*PNAS* **106**, 13475-13430, 2009）。これらの研究成果から、再生器官原基による器官再生のコンセプトが実証されました。

### 【今回の研究成果の概要】

本研究グループは、毛髪再生の実現を目指して、毛包再生の技術開発を進めました。毛包は胎児期に誘導される外胚葉性器官のひとつです。毛包の特徴としては、毛包器官ができた後も、数年に1回、毛包の下部（可変部、図1a）をつくりなおすことにより、毛髪を作る工場としての毛包を再生することです（図1b）。成体の中で器官を再誘導できるのは毛包だけと考えられています。そのため、毛包には成体であっても毛包をつくりなおすことができる幹細胞が存在することが知られています。これは歯などの器官では、上皮・間葉相互作用によって器官誘導をできる幹細胞が胎児期にしか存在しないのに対して、毛包では成体由来の幹細胞が利用できる可能性を示しており、器官再生医療の実現可能性が最も高いと考えられます。

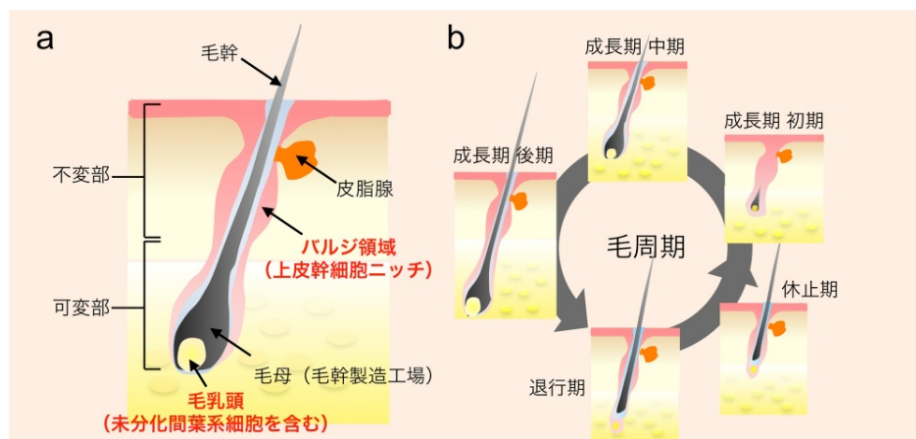
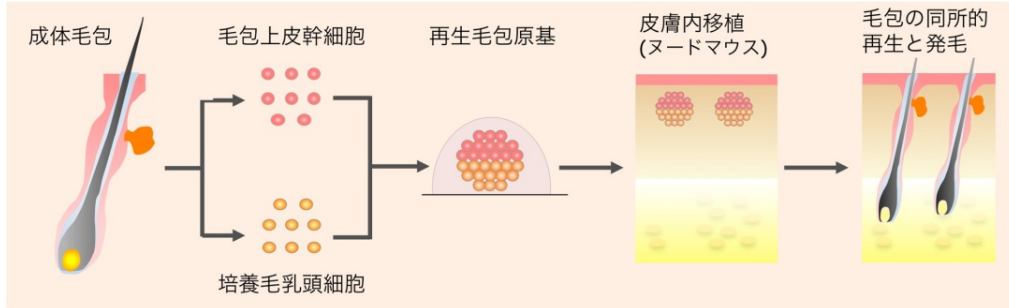


図1. 毛包の構造と毛周期

(a) 成体毛包の構造と幹細胞ニッチ. (b) 成体毛周期における毛包組織構造の周期的変化の模式図.

そこで本研究では、成体の毛包から上皮性幹細胞と毛乳頭細胞（間葉細胞）を採取し、器官原基法により人為的に作製した再生毛包原基を皮膚内に移植し、機能的な毛包を再生し、永続的に毛髪を発毛することができるかどうかを解析しました（図2）。



図

図2. 成体毛包由来細胞から作製した再生毛包原基の皮膚内移植による毛包の同所的再生

この研究における重要なポイントは3つあります。

- (1) 成体由来細胞から再生した再生毛包原基が皮膚内において毛包へと成長して、発毛可能であるかどうか
- (2) 再生した毛包が幹細胞システムを再現して、永続的な毛周期を持つかどうか
- (3) 毛包が神経や立毛筋といった、付属組織と接続を再現して、天然毛と同様に立毛機能をもつかどうか

という問題です。このように成体由来細胞から再生した器官が機能的再生をするかは、これまでに他の器官でも明らかにされておらず、将来の毛髪再生医療の実用化のみならず、臓器置換的再生医療の実現可能性に係わる大きな課題だと考えられました。

### 1. 再生毛包の発毛能の解析

成体マウス頬ひげ由来細胞より作製した再生毛包原基をマウス皮膚に移植すると、再生毛包原基は毛包へと発生し、約74%の頻度でもとのひげと同等の毛を発毛させることができました（図3a, b）。

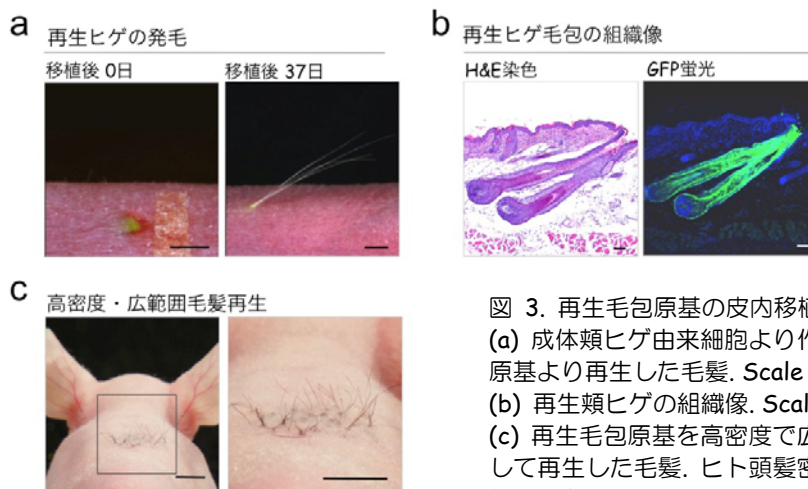
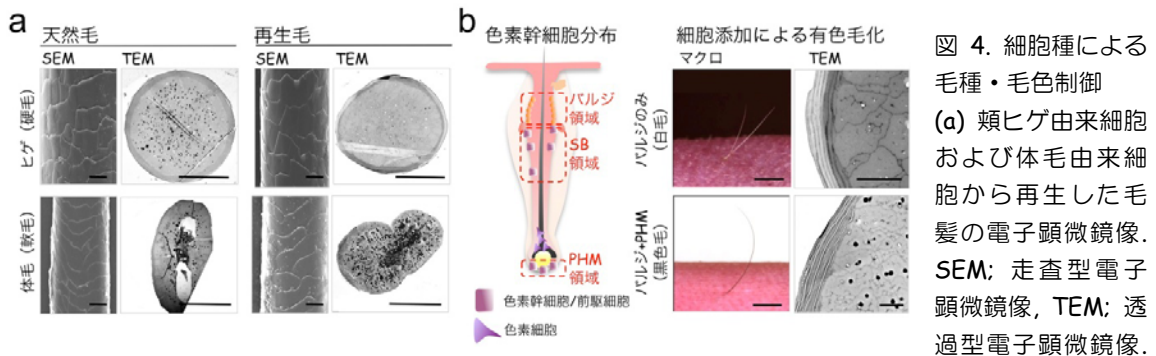


図3. 再生毛包原基の皮内移植で再生した毛髪  
(a) 成体頬ひげ由来細胞より作製した再生毛包原基より再生した毛髪. Scale bars, 1 mm  
(b) 再生頬ひげの組織像. Scale bars, 100 μm  
(c) 再生毛包原基を高密度で広範囲に皮内移植して再生した毛髪. ヒト頭髪密度以上を達成した. Scale bars, 5 mm

この再生毛包移植による毛髪再生技術は、ひとつの再生毛包原基から発毛する本数を制御することが可能であり、現在、臨床で行われているヒトでの毛包移植技術をそのまま応用できる

利点があり、ヒト頭髮の密度（120本/cm<sup>2</sup>）と同等以上の密度で毛髪を再生可能であることが示されました（図3c）。

毛髪には体毛や頭髮など、生えている場所や機能に応じて幾つかの種類があり、さらに人種や年齢を特徴付ける毛色により、個体にバラエティー豊かな個性を表現することができます。この再生毛包移植による毛髪再生技術では、再生毛包原基を構成する細胞の由来を変えることで毛種を変えることが可能であることが示されました。体表面を広く覆う柔らかい毛髪である体毛から得られた細胞からは体毛を再現し、硬毛であるヒゲ由来細胞ではヒゲを再現可能であることが示されました（図4a）。さらに、毛包のバルジ領域以外に含まれる色素幹細胞を添加することで毛色の制御が可能であることが示されました（図4b,c）。



Scale bars, 20 μm.

(b) 細胞添加による再生毛の毛色制御. バルジ領域上皮に SB (サブバルジ, data not shown) または PHM (毛母下端部) 由来細胞を添加することで、メラニン顆粒を含む有色毛が再生した。

## 2. 再生毛包の幹細胞ニッチの再構築と毛周期

毛包は生涯にわたって毛包を一定期間ごとに再誘導し、再生する能力をもっているため、周期的な脱毛と成長（毛周期、図1b）を繰り返しています。これは、毛包に存在する幹細胞ニッチが適切かつ永続的に機能するためと考えられています。そのため機能的な毛包の再生には、再生毛包が移植部位で発生するだけでなく、幹細胞ニッチを再生して永続的に機能することが重要です。

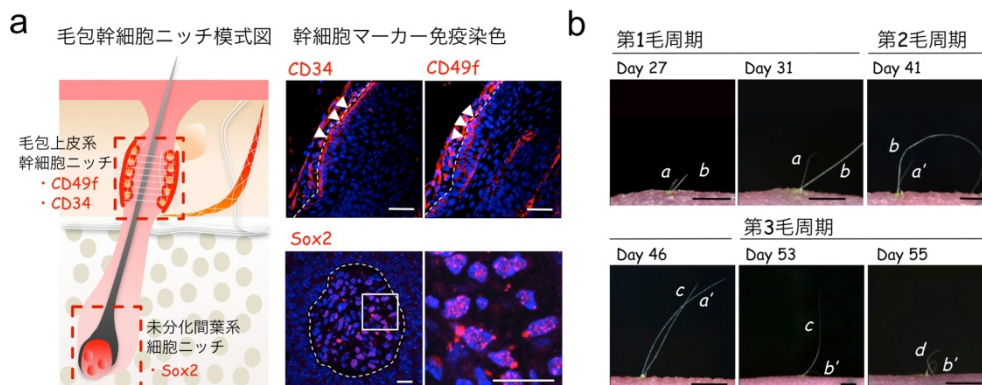


図 5. 再生毛包における毛包幹細胞ニッチの機能的再生

(a) 再生ヒゲにおける毛包幹細胞ニッチの再生. Scale bars, 50 μm.

(b) 再生ヒゲの毛周期追跡. 5本の再生毛包より発毛した毛幹を識別して、毛周期ごとに追跡した.

a, bとa', b' は同じ毛穴より発毛している. Scale bars, 1 mm.

再生毛包において、上皮性幹細胞や毛乳頭細胞（一部が未分化間葉性幹細胞と考えられています）、色素細胞へ分化する幹細胞について解析すると、これらの幹細胞、または未分化細胞が適切な位置に分布していることが判明しました。さらに再生毛の毛周期を長期間にわたり観察したところ、天然毛包と同じ周期で脱毛と成長を繰り返していることから、この毛包幹細胞システムが機能して、再生毛包が永続的に機能していることが実証されました（図5）。

### 3. 再生毛包と周囲組織との接続、立毛応答能の再生

ほぼ全ての毛包には感覚神経が接続し、外界からの接触刺激や温度刺激を受容すると共に、筋組織と連携して立毛能を介して体温の恒常性維持に機能していると考えられています。そのため機能的な毛包の再生において、神経や筋組織との連携機能の再生は重要だと考えられます。

本研究において、再生毛包は、ひげや体毛の種類に応じて毛包上皮の特定の領域にのみ選択的に接続することから、適切に神経や筋肉と接続することが明らかとなりました。また再生毛包周囲への神経伝達物質の投与により立毛することから、再生毛包は筋組織との接続を介して立毛機能を再生していることも示されました（図6）。

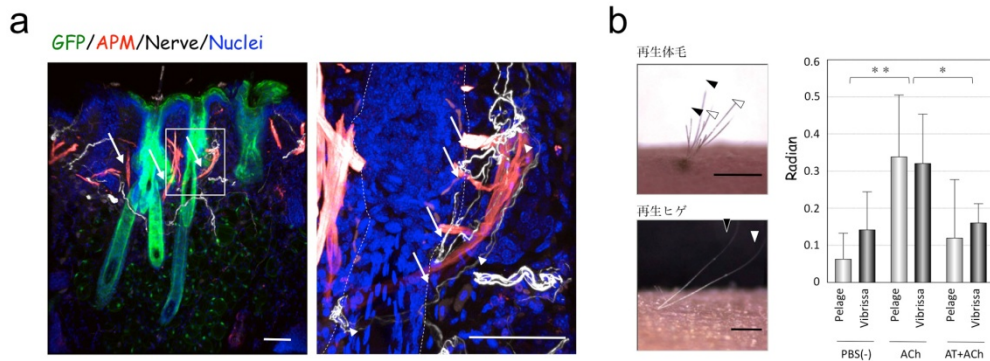


図6. 再生毛包への神経および筋接続の機能的再生

(a) 再生毛包接続した神経と筋肉を特異的のマーカーに対する抗体で染色した。四角で囲まれた領域を拡大写真で示した。Scale bars, 100  $\mu$ m.

(b) 再生毛の立毛機能解析。再生毛包の近傍へのアセチルコリン(ACh)投与による立毛角度変化を計測した。白矢尻はACh投与前、黒矢尻はACh投与後を表している。また立毛変化角度を計測して比較した。

#### 【研究のまとめと展望】

以上の研究成果から、成体毛包由来の上皮性幹細胞と培養毛乳頭細胞から再生した毛包原基を皮膚内に移植することにより機能的な毛包を再生可能であることから「毛包の再生医療」の実現可能性を実証することができました（図7）。また、成体由来の幹細胞から発生させた再生器官が成体内で正常に機能する可能性を示し、疾病や傷害を受けた臓器・器官を自己の細胞から再生した臓器・器官と置換する臓器置換再生医療の実現可能性が示されました。

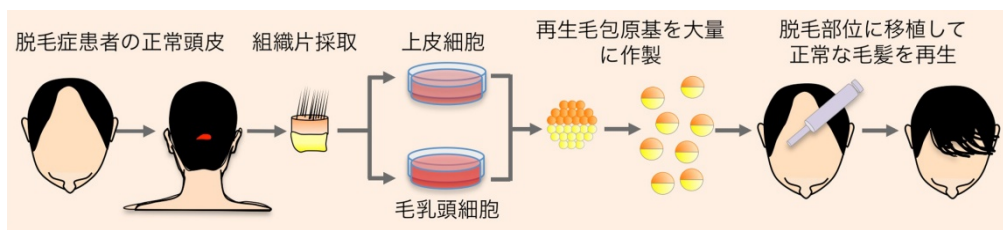


図7. 再生毛包原基の皮内移植による毛髪再生医療の模式図



## ■ 論文について

### Fully functional hair follicle regeneration through the rearrangement of stem cells and their niches

Koh-ei Toyoshima<sup>a</sup>, Kyosuke Asakawa<sup>b</sup>, Naoko Ishibashi<sup>b</sup>, Hiroshi Toki<sup>a</sup>, Miho Ogawa<sup>c</sup>, Tomoko Hasegawa<sup>b</sup>, Tarou Irie<sup>d</sup>, Tetsuhiko Tachikawa<sup>d</sup>, Akio Sato<sup>a, e, f</sup>, Akira Takeda<sup>a, f</sup>, and Takashi Tsuji<sup>a, b, c\*</sup>

<sup>a</sup>Research Institute for Science and Technology, Tokyo University of Science, Chiba 278-8510, Japan

<sup>b</sup>Department of Biological Science and Technology, Graduate School of Industrial Science and Technology, Tokyo University of Science, Noda, Chiba 278-8510, Japan

<sup>c</sup>Organ Technologies Inc., Tokyo 101-0048, Japan

<sup>d</sup>Department of Oral Pathology, Showa University School of Dentistry, Tokyo 145-8515, Japan

<sup>e</sup>Tokyo Memorial Clinic, Tokyo 151-0053, Japan

<sup>f</sup>Department of Plastic and Aesthetic Surgery, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara, Kanagawa 252-0374, Japan

\*To whom correspondence may be addressed: Takashi Tsuji, PhD.

## ■ 関連機関およびプロジェクトについて

### ● 東京理科大学、総合研究機構、社会連携部

オーガンテクノロジー器官再生工学プロジェクトについて（総合研究機構年報より抜粋）

総合研究機構は新しい学問の進展に対応し、かつ社会のニーズに応えるために、複数の学問分野の教員が協力して、学際型、分野横断型の総合的な研究体制を構築すると共に、産業界や行政、学外の専門家とも積極的な連携を図ることにより、優れた研究効果を創出・発信することを目指しています。さらに本学の学術教育研究体制の持続的発展・強化と人材育成環境の格段の高度化を実現することにより、社会に大きく貢献することを目的としています。総合研究機構、社会連携部は、本学の教員が責任者となり実施する外部資金による共同研究のうち、社会連携の推進に対し、特段に貢献できると認められるもので、重要性を有する社会連携プロジェクトを実施することを目的とします。社会連携部、オーガンテクノロジー器官再生工学プロジェクトは平成21年1月に設置。

・所在地：〒278-8510 千葉県野田市山崎2641

東京理科大学 野田地区 器官再生工学プロジェクト研究棟

・プロジェクト代表者：辻 孝（総合研究機構・教授、大学院基礎工学研究科・生物工学専攻・教授）

### ● 株式会社 オーガンテクノロジーについて

別紙、（株）オーガンテクノロジーの説明資料参照のこと

・所在地：〒101-0048 東京都千代田区神田司町2-2

・代表取締役社長：朝井 洋明

・ホームページ：<http://www.organ-technol.co.jp/>

・主な事業概要：再生医療向け医薬品および材料の製造・販売および輸出入、治療用細胞、組織、器官の受託製造、販売、および輸出入