

表 1 脱毛症に関する再生医療の現状 (2019年8月現在)

治療方法	Origin	効果の理由	細胞の有無	頭皮内毛包数	効果の持続性	発がん性	エビデンスレベル / 研究進捗	認定再生医療等委員会
PRP (自己多血小板血漿療法)	自家	サイトカイン	無	不変	短期間	無	メタ解析	3種
脂肪吸引組織培養上清液	他家	サイトカイン	無	不変	短期間	議論	症例報告	—
臍帯血幹細胞培養上清液	他家	サイトカイン	無	不変	短期間	議論	症例報告	—
脂肪幹細胞培養上清液	自家	サイトカイン	無	不変	短期間	議論	症例報告	3種
脂肪幹細胞 (培養)	自家	サイトカイン / 成長期への誘導?	有	不変	半永続的?	未知	治験計画中	2種
毛根鞘細胞 (培養)	自家	間葉細胞の置換	有	不変	半永続的?	未知	治験実施中	2種
上皮系および間葉系幹細胞 (培養)	自家	再生毛包	有	増加	半永続的	未知	治験計画中	2種
iPS細胞を用いた新生毛包	iPS細胞	新生毛包	有	増加	永続的	懸念	未	1種

われた。1990年代には毛乳頭細胞を培養する方法、2000年代には毛球部毛根鞘細胞を培養し注入する方法などが考案され研究されてきた。このように、組織や器官の修復のために組織幹細胞を移入する「幹細胞移入療法」が進められており、幅広い疾患において臨床研究が進められている³⁾。さらに第二世代再生医療として、単一の細胞種からなる組織を再生する技術開発が進んでおり、細胞シート工学や、吸収性/非吸収性の人工担体と細胞とを組み合わせた組織形成技術の開発が進められ、臨床応用が始まっている^{4,5)}。

一方、再生医療の大きな目標は、疾患や外傷、エイジングにより機能不全に陥った器官を、再生した器官と置き換える「器官再生医療」である⁶⁾。これまでに、組織工学の研究領域において、器官を構成する複数種の細胞とその足場となる担体を組み合わせた三次元的な細胞操作のアプローチが進められてきたものの、人為的に高度な組織構造を再構築することは達成されておらず、いまだ実用化段階には至っていない。一方、幹細胞生物学の進展により、生物の発生の仕組みを利用して、胎児の時期にできる器官のもととなる器官原基を再生して移植する器官再生の戦略から、歯や毛包などの器官再生に向けて長らく研究開発が進められてきた⁷⁻¹⁰⁾。2007年に、筆者らは世界に先駆けて、三次元的な細胞操作技術である「器官原基法」の

開発に成功し、歯や毛包、外分泌腺の機能的な再生が可能であることを概念実証した^{11,12)}。

毛包再生のこれまでの取り組み

器官発生には、上皮性、ならびに間葉性幹細胞が必要であることは知られており、毛包再生研究では新生仔マウス皮膚が用いられてきた¹³⁻¹⁶⁾。この皮膚を酵素処理することによって得られる単一化細胞には、毛包の上皮性、ならびに間葉性幹細胞である毛乳頭細胞が含まれており、この細胞群を凝集させると、細胞凝集塊内部にランダムに毛包が誘導されることが示された^{13,14)}。これらの方法では、再生器官原基の方向や大きさを制御できないことから、再生技術としては十分な到達度と考えられていない。またこれまでの毛包再生においては、毛包と皮膚の表皮細胞を接続して毛穴をつくることができなかつたため、表皮を除去したパッチ法が開発され、研究レベルでは有用であるものの、毛包再生医療の技術レベルとしては克服すべき課題が数多く残されていた^{17,18)}。さらに毛包の外毛根鞘細胞を利用して毛包を賦活化する再生方法や、iPS細胞からの毛包再生技術も確立されつつあり、幅広いアプローチによる毛包再生医療の技術開発は進みつつある¹⁶⁾。

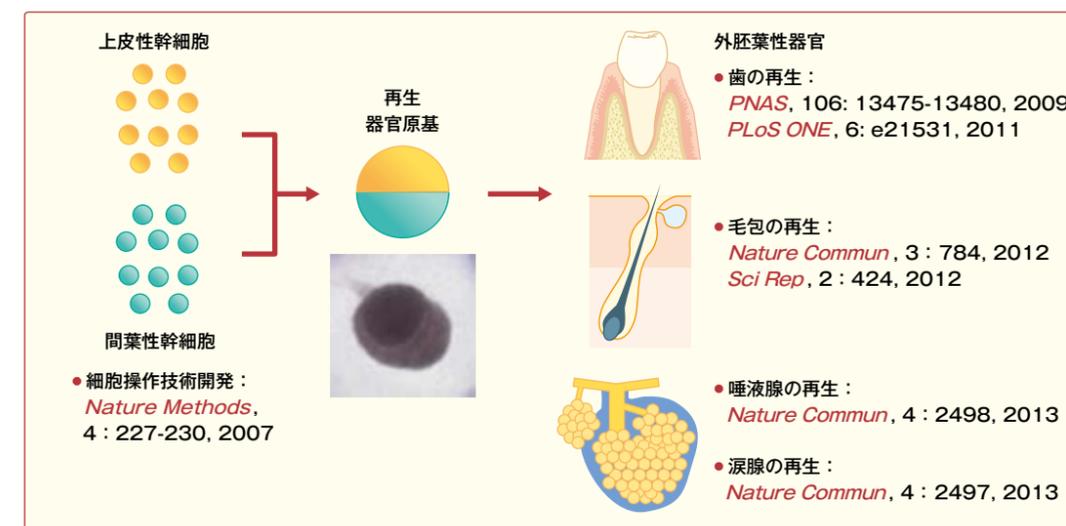


図 1 器官原基法による器官再生

器官原基法

まず筆者らは器官再生医療の実用化に向けて、上皮性と間葉性の幹細胞から安定的に器官原基を再生する技術開発に取り組んだ (図 1)。2007年に、マウス胎児由来の歯胚や毛包原基から分離した上皮性、ならびに間葉性幹細胞を、コラーゲンゲル内において、高細胞密度で区画化して配置することにより、効率よく上皮・間葉相互作用を誘導して正常な歯や毛包を再生することを可能とした。この三次元的な細胞操作技術を「器官原基法」と名づけた¹¹⁾。この器官原基法により再生された歯や毛包の器官原基は、正常な組織構造を有する歯や毛包へと発生することから、幅広い器官再生の研究に道を拓いた (図 1)。

再生毛包密度の制御

ヒトの頭髪は、1毛包単位あたり1~4本の毛が存在し、密度は1cm²あたり約100本であることが知られている¹⁹⁾。ヒトの毛髪の再生医療を実現するには、再生する毛髪の

密度を制御する技術が必要である。これまでに開発されていた細胞凝集による再生では、毛包がランダムに形成され、またシスト内に毛幹が生えるために、毛幹の萌出や均質な密度での毛包再生は困難であると考えられてきた^{17,18)}。筆者らが開発した器官原基法による再生毛包原基移植では、原基移植の密度を任意に調節することが可能であることから、臨床応用化に適していると考えられる。

発生過程における毛包誘導は、その場における活性化因子と抑制因子による典型的なTuringモデルによって説明され、一定の間隔で毛包が形成されることが知られている¹⁶⁾。筆者らの器官原基法による上皮・間葉相互作用では、任意に上皮・間葉相互作用の反応面積を制御できることから、活性化因子と抑制因子の拡散波の数を調節できると予測した。そこで毛包形成において、器官原基法により上皮性幹細胞数と毛乳頭細胞数を変えて上皮・間葉相互作用面積を制御すると、これらの細胞数に依存して毛包数(毛幹数)を制御できることが判明した (図 2A)¹⁶⁾。この再生毛包原基から発毛する本数を制御する技術を利用して再生毛包原基の移植数を調節すると、1cm²あたり124本というヒト頭髪と同等である毛密度での再生が可能であった (図 2B)。