

論文の内容の要旨

論文題目 毛周期・毛髪成長に対する酸素濃度の影響の解析 と酸素療法の有用性についての検証

加藤 晴之輔

脱毛症、いわゆる薄毛、禿は、遺伝、ホルモン代謝異常、外傷、感染症、化学療法、自己免疫異常、癬痕など様々な原因で生じる。しかし、虚血が脱毛症を引き起こすかどうかは調べられていない。また、虚血は血流の低下であり、それにより低酸素、低栄養が引き起こされるが、このうち酸素が毛髪の成長や毛周期に及ぼす影響も、やはり詳細に調べられていない。虚血が脱毛症を引き起こしうるとすれば、その改善により虚血と関連した脱毛症治療・予防が可能となりうる。虚血の改善方法の一つは、血流改善である。ミノキシジルの内服や、局所微小血行改善、いわゆる血管新生によるものとしては、成長因子、PRP (Platelet rich plasma)、脂肪移植、脂肪由来幹細胞移植などや、プロスタグランジン投与、血行再建、血行改善や、近年ではボツリヌス毒素による血行改善の試みなども報告されている。しかし、いずれも虚血の改善であり血行の改善である。虚血の実態は、主に低酸素と低栄養であり、このうち我々は特に酸素に着目した。酸素の投与方法については、高圧酸素投与に関して多くの報告があるが、特殊な設備が必要であり、酸素毒性などによる細胞障害が問題となる。我々は高圧高濃度酸素ではなく、正常圧高濃度酸素 (Normobaric hyperoxygenation: NBO) の影響について調べた。NBO がラットの各臓器の酸素分圧に与える影響は確認されており、諸臓器・組織の酸素分圧は濃度依存性に上昇し、毛包が存在する皮膚・皮下脂肪でも組織酸素分圧は上昇する。しかし、100%O₂ 下では酸素による肺胞障害により飼育したラットが死亡するため、安全性の面から 60%O₂ を NBO として、その効果を評価した。

本研究ではまず、脱毛症が低酸素と関連性があるかどうかを小動物にて虚血環境を再現することで検証を行い、脱毛症と虚血・低酸素が相関するかどうかを検証した。また、NBO (60%O₂) が毛髪成長・毛周期に与える影響を基礎的に検証した。虚血がマウス毛包に与える影響を検証するため、マウスの鼠径部虚血モデルを作成し、皮弁上の毛髪とコントロール上の毛髪を比較した。C57BL/6Jc1 マウスの体毛には4タイプあり、全てのタイプでコントロール側が虚血側より有意に長く、虚血側で毛包の伸びが遅かった。切片あたりの毛包の数は、コントロール側が虚血側に比較して有意に成長期毛包の数が多かった。これらの結果から、虚血により毛の伸びが遅延し、虚血が毛周期に影響を与えたことが示唆された。

6週令 C57BL/6Jc1 マウスの髭を、正常圧酸素濃度 1%O₂、6%O₂、20%O₂ 下で器官培養したところ、毛の伸長は酸素濃度 20%で最も速く、濃度依存性に毛が伸びた。フェイスリフト手術より採取したヒト頭髪を正常圧酸素濃度 1%O₂、6%O₂、20%O₂ 下で器官培養したところ、同様に毛の伸長は酸素濃度 20%で最も速く、濃度依存性に毛が伸びた。いずれも成長期毛包は7日間成長を継続

し、免疫染色で主に毛母において、細胞増殖を示す Ki67 陽性となる毛母細胞が多数散見された。

NBO が成長期誘導後の成長に影響を与えるかどうかを検証するために、抜毛直後より 7 日間 (60%O₂ 群) 環境下で C57BL/6Jc1 マウスを飼育し、20%O₂ 環境下 (20%O₂ 群) で飼育下マウスとその体毛の経時的変化を比較した。抜毛後 3 日後の毛包内毛母細胞全体に対する Ki67 陽性細胞の割合は、いずれも 60%O₂ 群の方が 20%O₂ 群よりも Ki67 陽性毛母細胞が有意差をもって多かった。これは NBO が成長期誘導後の毛髪の伸びを促進する効果があることを示している。

NBO が成長期中期での毛の成長に与える影響を検証するために、C57BL/6Jc1 マウスを抜毛後 1 週間目より 7 日間酸素投与したところ、60%O₂ 群で有意に体毛が伸びており、NBO により体毛の成長が促されたことが示された。NBO が退行期移行に与える影響を検証するため、抜毛後 2 週間後より 7 日間 60%酸素環境下でマウスを飼育し、20%酸素環境下で飼育下マウスとその体毛の経時的変化を比較したところ、抜毛後 19 日目において、60%O₂ 群の方が 20%O₂ 群よりも TUNEL 陽性毛母細胞が有意差をもって少なかった。このことは NBO が退行期移行を抑制し、結果として成長期を延長する効果があることを示している。

NBO による生理的成長期誘導の検証を行った。C57BL/6Jc1 7 週令マウスの体毛は休止期にあり、抜毛を行うことで成長期に誘導された。剃毛では成長期誘導は起こらず休止期が維持される。60% O₂ が成長期誘導を引き起こすかどうかを検証するために、剃毛後より 8 週間 60%酸素環境下でマウスを飼育し、20%酸素環境下で飼育下マウスとその体毛の経時的変化を比較した。剃毛の際、表皮を傷つけるなどの injury による外的刺激により成長期誘導を起こしてしまった個体は 20%O₂ 群で 4 匹、60%O₂ 群で 2 匹認められ、これらは評価対象より外した。35 日以降で成長期誘導が起きた個体の、成長期誘導が起きた日数の平均では有意差は認められなかった。

本研究ではまず、虚血と脱毛症の相関について検証した。マウスに成長期を誘導した後、虚血皮弁を作成して毛包周囲の虚血環境を再現した。コントロール側と虚血側を比較すると、マウスの全タイプの体毛で各々の体毛の伸長速度が遅くなった。また、虚血皮弁における切片内の、成長期毛包の数が有意に少なかった。これらの結果から、虚血により、成長期毛包の成長スピードが遅延し、脱毛症いわゆる薄毛につながるのではないかと推察される。早期の男性型脱毛症の前頭部の皮下の血流は、健常人のそれよりも約 2.6 倍少ないことが報告されており、本研究は虚血側がコントロール側に対し約 1/3 程度の酸素分圧になっていることから、この報告を裏付ける結果となった。

マウス髭、ヒト頭髪を用いて 1%O₂、6%O₂、20%O₂ の酸素濃度別に器官培養を行ったところ、いずれも濃度依存性に毛が伸びた。低酸素下の方が生理的状态比べて成長期毛包の伸長速度が遅かった。これらの結果から NBO が成長期毛包の成長を促すことが示唆された。95%O₂ 下と 20% O₂ 下ヒト毛髪の器官培養を行っている報告がある。95%O₂ と 20%O₂ で比較を行うと、毛母の構造が 95% O₂ 下の方が、20%O₂ と比較して毛母の構造をより長く維持でき、毛母細胞の degeneration を抑制できたとしている。これは成長期毛髪の退行期移行抑制効果を示唆していると考えられる。毛髪の伸長速度については検証していないので、本研究の着眼である伸長速度の促進効果とは異なるが、退行期移行抑制効果としての、高濃度酸素の有効性を示している。

In vivo では、マウス背部体毛を成長期誘導後、7日間 NBO 下で飼育することにより、20%O₂ 下より、60%O₂ 下の方が毛母における Ki67 陽性が多いことが明らかとなった。これは 60%O₂ 下において結果的に体毛の伸びの速さが促進されたことを意味している。また、マウスを抜毛し成長期誘導をかけてから7日経過した後、7日間 NBO 下で飼育した場合においても抜毛した毛の長さが 20%O₂ 下より、60%O₂ 下の方が長いことが明らかとなった。これは成長期における毛髪の伸びを NBO が促すことを示唆している。これらの結果は、臨床において毛髪の成長を促す可能性を示しており、NBO の育毛効果を期待できると考えられる。

C57BL/6Jc1 マウスを成長期誘導した後、約 16 日から 19 日付近で退行期移行に移行することがわかっている。この退行期移行にかけて7日間 NBO 下で飼育したところ、TUNEL 陽性細胞の数が 20%O₂ 下より、60%O₂ 下の方が少なかった。成長毛包が退行期に移行する際は、毛母細胞が TUNEL 陽性となることが知られており、この結果は NBO による退行期移行の遅延効果の可能性が考えられる。この退行期移行は臨床においては、毛周期における自然な脱毛に相当するが、退行期移行の遅延が自然な毛周期脱毛の低下につながるのではないかと考えられる。

休止期から成長期に移行する際の NBO の効果を評価するために、体毛を抜毛ではなく、剃毛して NBO を行ったところ、健全毛周期においては 60%O₂ 下において、休止期から生理的な成長期に移行を促す程の発毛効果は得られなかった。しかし、この実験においては、休止期体毛を剃毛する際の技術的な障害による人為的な成長期誘導がかなり起こることが実際に行ってみると明らかとなった。

本研究を通して毛包周囲の虚血により、毛包の成長速度が遅くなった。また、成長期における毛包の伸長速度が促進され、退行期移行が遅延した。これらのように、酸素が毛包成長や毛周期に影響を与えることを基礎的に示した研究はほかに見られない。虚血によって脱毛症が起こりうるという可能性が示唆された。また酸素による脱毛症治療・予防の確立が期待できる。また、加齢による老年期の脱毛や、脱毛症に対する外科的治療法として行われる植毛手術や、現在注目されている毛髪再生治療などへの補助療法としての NBO の幅広い応用が期待できると考えられる。