

# 審査の結果の要旨

氏名 白井章雄

男性型脱毛はヒトで最も多く見られる脱毛であり、古来よりその治療薬が熱望されてきた症状でもある。しかしながら、男性型脱毛の原因・進行に関する分子レベルでの理解はほとんど進んでいない。また、世界的に用いられている *finasteride* や *minoxidil* (MXD) といった治療剤においても、副作用が見られたり、あるいは効果が不十分であることから、現在においてもなお、安全で真に有効な治療剤への期待が高まっている。

一方、癌化学療法における副作用の一つとして、抗癌剤による脱毛が挙げられる。この抗癌剤脱毛は、白血球や血小板の減少、悪心・嘔吐など他の副作用と比較して軽視されがちであるが、患者の *Quality of Life* がますます重要視されるようになってきた今日、癌の専門医からも治療薬の要望が増加している。抗癌剤脱毛においては脱毛の機序が上述の男性型脱毛とは異なり、また、薬剤による治療が一部試験的に行われているものの効果が不十分であることから、抗癌剤脱毛に対して真に有効な治療薬の出現が待ち望まれている。

本研究では、上記の男性型脱毛と抗癌剤脱毛という機序が異なる2つの毛成長障害に着目し、それぞれに関する基礎知見を得ることと治療剤の探索を行う目的で、マウスを用いたモデル系の確立を試み、以下の成果を得た。

## 1. ランダムスクリーニングを可能とする新規 *in vitro* 男性型脱毛モデルの確立

生後2回目の毛成長期にあたる4週齢マウスの体毛組織を用い、①複数の構成細胞を有する毛包を器官の状態で培養するため、細胞培養系と比較してより *in vivo* (個体) を反映している、②スキンスライサーという道具を用いて比較的均質な組織を大量に調製することが出来るため、特定の物質に関する機能評価のみならず、ランダムスクリーニング等の用途にも利用できる、③画像解析装置を用いて毛包成長を反映した組織面積変化率を測定することにより、定量的な解析が可能である、という3つの特徴を有する組織培養系を確立した。この培養系においてはMXDによる濃度依存的な毛成長促進が認められ、ヒト男性型脱毛の *in vitro* モデルとなり得る可能性が示唆された。

## 2. 新規育毛物質 KF19418 の発見

上述の4週齢体毛組織培養系を用い、協和発酵工業株式会社の所有する合成化合物のうち約1600種についてランダムスクリーニングを実施した。その結果、MXDと同等以上の毛成長促進活性を有する化合物の一つとしてKF19418を見出した。

次に、毛休止期にある8週齢マウスの体毛を除毛後、KF19418の1%懸濁液を2週間塗布したところ毛再生の促進が観察された。このことから、KF19418が経皮吸収され、実際に生体に対し

ても育毛作用を示すことが確認された。

さらに KF19418 の作用メカニズムを解析するため、新生児マウス体毛組織からディスパーゼ・コラゲナーゼ等の酵素処理により調製した毛包細胞の培養系において、KF19418 の細胞増殖に対する影響を調べた。本培養系の毛包細胞には毛のもととなる毛母細胞が多く含まれており、KF19418 は濃度依存的に細胞増殖を促進したことから、KF19418 が毛母細胞に直接作用して毛成長を促進することが示唆された。

以上の結果から、本研究で確立されたマウス 4 週齢体毛組織培養系が育毛作用物質の *in vitro* 探索に適当であることが示された。また、本研究で見出された KF19418 と MXD では化学構造が全く異なる上、KF19418 には MXD では報告されていない様々な薬理活性を有していることから、KF19418 の作用メカニズムをより詳細に解析することにより、男性型脱毛治療剤の新たな候補の発見に繋がることが期待された。

### 3. 新規な回復メカニズムを示す *in vivo* 抗癌剤脱毛モデルの確立

マウスの生後 2 回目の毛成長期の anagen 4 において、抗癌剤 cyclophosphamide (CPM) 投与による毛包の障害と障害毛包に対する cyclosporin A (CSA、著明な免疫抑制剤であるが副作用として育毛作用が知られている) の外用での作用について解析を行った。

その結果、CPM 投与後 21 日目までにおいて、溶媒塗布群では完全脱毛後、極めて粗な短い毛が観察されたに過ぎなかったが、0.5% CSA 塗布群では、完全脱毛することなく、密度・長さとも通常の個体に近い程度の発毛が観察された。組織学的解析により、CPM により障害を受けた成長期毛包は、退縮期に類似した様相を呈したのち休止期へと移行するが、退縮期の段階において CSA が作用すると、速やかに再び成長期へと移行し、毛成長が再開することが明らかとなった。

これは、抗癌剤により障害を受けた毛包が組織修復を行うことで休止期を経ることなく成長期を再開することができるという従来の常識にない毛周期のあり方を示唆するものである。

### 4. 抗癌剤による障害を受けた毛包の回復における PPIase の関与

上述の抗癌剤脱毛モデルを用いて、CSA と同様に peptidyl-prolyl *cis-trans* isomerase (PPIase) 阻害作用を有し育毛作用が知られている FK506 を用いて実験を行ったところ、CSA の場合と同様の結果が得られた。一方、同じく PPIase 阻害作用を有する ascomycin では、CSA や FK506 とは異なり通常の育毛作用は認められないことが報告されているが、本実験では有効性を示した。この結果から、本実験における作用は通常の育毛作用とは分離され、かつ PPIase 阻害が関与している可能性が示唆された。

以上、本研究で確立された *in vitro* 男性型脱毛モデルにより、*in vivo* でも有効で、かつ既存の治療剤とは異なる作用メカニズムが推測される新規育毛物質 KF19418 が見出された。また、本研究で確立された *in vivo* 抗癌剤脱毛モデルにより、抗癌剤により障害を受けた毛包が、毛休止

期へ移行することなく、組織修復を行うことにより毛成長を再開するメカニズムの存在が明らかにされた。これらの研究成果は、毛成長障害のメカニズム解析ならびに男性型脱毛治療剤および抗癌剤脱毛治療剤に関する創薬研究を進める上で重要な知見を与えるものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判断した。