

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：菅谷 文人

専攻分野：形成外科学

指導教授：梶川 明義

主論文の題目：

**Influence of Human Placenta Extracts on Prostanoids
Production in Cultured Hair Follicle-Derived
Keratinocytes: The Possibility of Pharmaceutical
Regenerative Medicine**

(培養毛包由来の表皮細胞からのプロスタノイド産生に対するヒト胎盤抽出物の影響：薬剤学的再生医療の可能性)

共著者：

Rena Sumie, Ryota Nabeshima, Ryotaro Miyano,
Takayuki Takeuchi, Nagaoki Wakisaka, Kazuhiro
Kobayashi, Hajime Inoue, Akiyoshi Kajikawa

緒言

男性ホルモンである dihydrotestosterone (DHT) は、毛包に存在するアンドロゲン受容体を介して、毛包の萎縮を招き男性に特徴的な頭髪の脱毛を引き起こす。この病態は androgenetic alopecia (AGA) と呼ばれ、若年から壮年にかけての若禿の原因である。現在 AGA 治療には DHT 合成を阻害する薬物 finasteride, dutasteride が応用されている。一方、AGA 患者では皮膚・皮膚付属器由来のアラキドン酸代謝物である prostaglandin E₂ (PGD₂) が増加し、この PGD₂ が脱毛を促し、prostaglandin E₂ (PGE₂) が脱毛を抑制することが報告されている。アラキドン酸代謝物の中で、特に PGE₂ は、様々な細胞において血管新生因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) を始めとする増殖

因子の産生を促す。

そのことから、finasteride とは別の機序で禿髪治療として認められている minoxidil は、毛乳頭に直接作用し、VEGF 等のサイトカインを産生していると考えられている。古くから肝機能障害治療薬として薬事承認されているヒト胎盤抽出物質は、近年、薄毛治療にも応用されているが、その作用機序は明らかでない。そこで本研究では、外毛根鞘由来上皮細胞のアラキドン酸代謝に、ヒト胎盤抽出物質が及ぼす影響について調べ、minoxidil と比較検討した。

方法・対象

手術時に余剰となった腋窩部の毛包を顕微鏡下採取し、表皮細胞を培養した。培養表皮細胞が自然産生するアラキドン酸代謝物、PGE₂, prostaglandin F_{2a} (PGF_{2a}) , Thromboxane B₂ (TXB₂) : TXA₂ 安定代謝物, 6keto-prostaglandin F_{1a} : PGI₂ 安定代謝物, PGD₂ を EIA 法で測定した。各種濃度の胎盤抽出物質またはミノキシジルとともに培養された表皮細胞から、アラキドン酸代謝物合成酵素遺伝子の発現を PCR によって検討した。

本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会臨床試験部会の承認(第1548号)のもと実施された。

得られた結果の統計学的解析は、Student の t 検定を用い、Bonferroni の補正によって評価した。

結果

1. 表皮細胞からは5種類のプロスタノイドが全て産生されていた。
2. Prostaglandin E₂ synthase gene (PTGES) ならびに prostaglandin F₂ synthase gene (PTGFS) : Aldo-keto reductase1C3 (AKR1C3) については極めて強い発現を認めた。
3. Thromboxane A₂ (TXA₂) synthase gene (TXAS), prostaglandin I₂ synthase gene (PTGIS) , prostaglandin D₂ synthase gene (PTGDS)

は全て定量限界以下であった。

4. プロスタノイド産生のための律速酵素である Cyclooxygenase (COX)-2 の発現は、胎盤抽出物質に全く影響されなかった。しかし、ミノキシジルは COX-2 発現を抑制する傾向にあった。

5. 胎盤抽出物質は、PTGES, AKR1C3 遺伝子発現を増強したが、TXAS 発現に影響しなかった。

6. minoxidil はアラキドン酸代謝酵素の遺伝子発現に影響しなかった。

7. 遺伝子の発現を認めなかった PTGDS の反応産物である PGD2 は胎盤抽出物質を添加すると用量依存的に産生が低下した。一方、PGE2 は用量依存的に増加した。

考察

表皮細胞は5種類のプロスタノイドを自然産生していた。表皮細胞では PTGDS の発現を認めないにも関わらず、その反応産物である PGD2 が検出された。このことから表皮細胞においては未知の代替経路を介して、PGD2 が検出されたものと推察される。今回の検討において、表皮細胞では、AGA 型脱毛を促進する PGD2 と予防に関わる PGE2 が恒久的に産生されていることも判明した。ヒト胎盤抽出物質が発毛を促すことは現象論的に報告されているがその機序は明らかにされていない。本研究結果では胎盤抽出物質のアラキドン酸代謝への作用は、minoxidil と比較して明らかに異なっていた。minoxidil は、finasteride の様に 5 α -reductase を阻害しない発毛薬である。minoxidil は、毛乳頭に直接作用し、K-channel を介して VEGF 等のサイトカインの産生を促進し発毛を促すとされている。一方、表皮細胞からは多量の VEGF が産生されるが、この作用は PGE2 の存在で増強される。今回の検討に於いて胎盤抽出物はプロスタノイド合成酵素関連遺伝子の発現を増強し、その反応産物である PGE2、PGF2a を増加させ、PGD2 産生を低下した。このこと

は、胎盤抽出物質の投与が、AGA 患者に認める PGD2 産生の増強、PGE2 産生の低下という状況を是正する可能性がある。特に PGE2/PGD2 比で検討すると、明らかにその存在比率が PGE2 有意となり、Garza らの報告によるとこの比率の変化は、発毛方向に向かうと考えられた。

これらの結果は、胎盤抽出物質が表皮細胞に影響し、脱毛を抑制している可能性を示唆する。現在胎盤抽出物質で処置した表皮細胞から産生されるアラキドン酸代謝物が、毛乳頭細胞の VEGF 産生に及ぼす相互作用を検討している。今後、胎盤抽出物質の毛包に及ぼす効果を総合的に検討する必要がある。

結論

胎盤抽出物質は、ヒト表皮細胞のアラキドン酸代謝に影響して、発毛に関わる PGE2 産生を促し、脱毛を促進する PGD2 産生を低下させた。この作用は、胎盤抽出物質が臨床において脱毛予防効果をもたらすメカニズムの一つと考えられ、胎盤抽出物質の禿髪に対する薬剤学的再生医療となる可能性を示唆した。