

Mini Review

男性型脱毛の発症メカニズムと治療戦略

板見 智

大阪大学大学院医学系研究科 分子病態医学専攻皮膚科学講座

Pathomechanism of androgenetic alopecia and new treatment

Hair follicle is composed primarily of epithelial and dermal components that develop from embryonic ectoderm and mesoderm respectively. Hair growth cycle is coordinated and complex processes that are dependent on the interactions of epithelial and dermal components. Beard and frontal scalp dermal papilla cells (DPCs) were recently shown to possess the characteristics of androgen target cells. These DPCs expressed androgen receptor and type II 5 α -reductase mRNA. To know the mode of androgen action in human hair follicles, we developed an *in vitro* coculture system using DPCs and follicular keratinocytes. Androgen significantly stimulated the proliferation of keratinocytes cocultured with beard DPCs, suggesting that these DPCs produce androgen-dependent diffusible growth factors. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) was identified as one of the androgen dependent paracrine growth factors from beard DPCs. On the contrary, we could identify inhibitory roles of androgen on the growth of keratinocytes cocultured with DPCs from human balding frontal scalp, when DPCs were transfected with the AR expression vector. The inhibitory effect was mediated by TGF- β 1 from the DPCs. Minoxidil and Finasteride were recently introduced for the treatment of androgenetic alopecia, and TGF- β 1 is a next target for the innovative treatment.

Rec.1/28/2004, Acc.2/16/2004, pp118-120

Satoshi Itami

Department of Dermatology, Course of Molecular Medicine,
Graduate School of Medicine, Osaka University

Key words hair, dermal papilla cell, androgenetic alopecia, IGF-I, TGF- β 1

はじめに

男性型脱毛は遺伝的素因を有する主に男性に特定のパターンをとって発症する。男性型脱毛の発症に遺伝とともに男性ホルモンが関与していることは50年前に明らかにされている。しかしながら、同じ男性ホルモンがなぜ部位によって毛の発育と退縮という全く逆の作用を示すのかというパラドックスは未解決であった。近年毛器官を構成する細胞を単離培養することが可能になり、*in vitro*での解析から男性ホルモンの標的細胞が間葉系細胞の毛乳頭細胞であることが明らかになり、男性型脱毛の発症メカニズムについても分子レベルで解明されてきている。

毛周期

毛器官(一般的には毛包と呼ばれる)は主に外胚葉由来の上皮系組織と中胚葉に由来する結合織性組織により構成されており、これらの組織間相互作用により毛包が再

生する。毛包の最もユニークな点は生涯にわたり毛周期と呼ばれる組織再生と退縮のプロセスを自立的に繰り返すことにある。成長期と呼ばれる細胞増殖、分化の盛んな時期の後には退行期へ移行する。毛母では細胞分裂が停止しアポトーシスを生じ、急速に細胞数が減少して毛隆起といわれる部まで萎縮し休止期に入る。毛乳頭も休止期には縮小するが消失することなく残存し、次の成長期に再び膨大する(図1)。この毛周期のメカニズムについては、主に遺伝子改変マウスの皮膚の表現型から胎生期の器官形成に関わる分子群が毛周期にも必須であることが明らかにされている。Wnt, HGF, IGF-I, Shhなどの増殖因子や β -catenin, Lef-1, STAT3などの転写因子は休止期から成長期への移行を促進する。一方、退行期にはTGF- β , neurotrophin, Vitamin D受容体やHairlessを介するシグナルなどが関与する¹⁻³⁾。ステロイドレセプターファミリーはヒトの毛周期に影響を及ぼすが、その作用

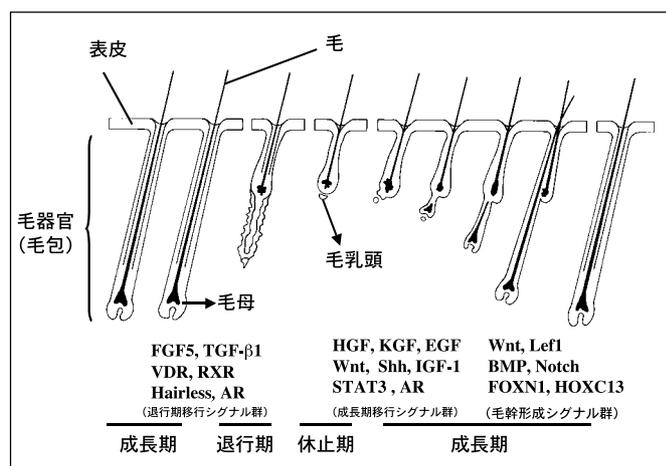


図1 毛周期に関わる分子群

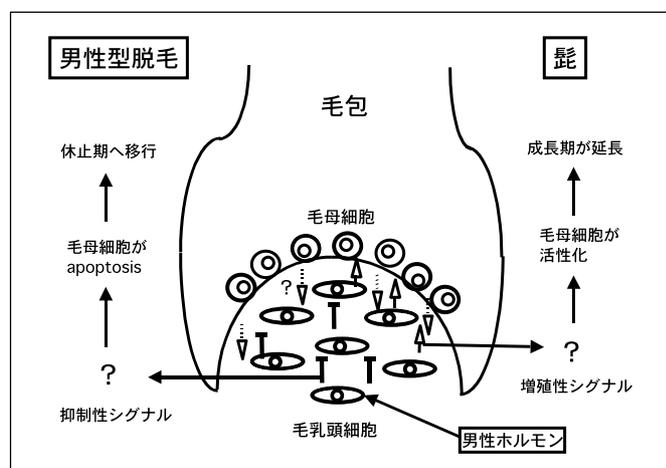


図2 毛包における男性ホルモン標的細胞とシグナル伝達

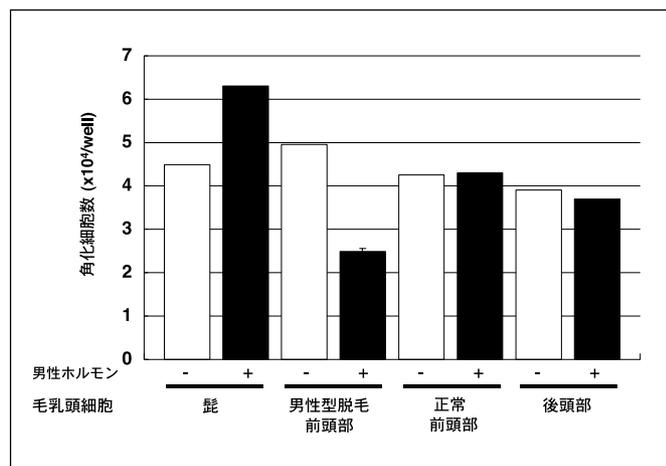


図3 毛乳頭細胞と角化細胞の共培養下における男性ホルモンの効果 (男性ホルモンレセプターを過剰発現させた系)

の多くは毛包の上皮系細胞に対するものである。男性ホルモンのユニークな点は、標的細胞が間葉系細胞であることと、毛器官の種類によって成長期誘導とその逆の退行期誘導という異なる作用点を有することである。

毛包における男性ホルモン標的細胞

男性ホルモンは思春期以後のある種の毛の毛周期を変化させるが、その反応性は部位によって異なっており、例えば、髭、胸毛は思春期以後に成長期が延長し、軟毛より終毛へ変化する。一方、遺伝的素因を有する特定の男性においては、前頭部毛の成長期を短縮させ、男性型脱毛の発症に關与する。後頭部毛髪、眉毛などはその発育に男性ホルモンは關与していない。このような部位による男性ホルモン感受性の違いが毛乳頭細胞により決定されると考えられてきている。

男性ホルモンレセプター、型、型の5-リダクターゼのmRNAの発現を色々な部位の毛乳頭細胞で比較してみると、男性ホルモンレセプターの発現は髭、腋毛、前頭部毛で多い。さらに髭、男性型脱毛の毛乳頭細胞は型の5-リダクターゼのmRNAを発現している。一方、男性ホルモン感受性がない後頭部の毛乳頭細胞では型の5-リダクターゼの発現しか認めず、男性ホルモンレセプターの発現もわずかである⁴⁾。一方、毛包の上皮系細胞には男性ホルモン受容体は認められない⁵⁾。これらのことから、毛包では男性ホルモンの標的細胞は上皮系ではなく間葉系細胞であり、毛乳頭細胞が男性ホルモン依存性に分泌するシグナルにより毛の成長がコントロールされると考えられる(図2)。この因子について、我々は毛包の上皮系細胞と毛乳頭細胞を用いた共培養実験を行い、思春期に発育してくる性毛では、毛乳頭細胞から男性ホルモン依存性に分泌される Insulin like growth factor-I (IGF-I) が毛の増殖因子であることを明らかにした⁶⁾。

男性型脱毛の病態

男性型脱毛とは遺伝的素因に基づいて思春期以後に雄性優位に頭頂、前頭に一定のパターンをもって出現する進行性の脱毛のことである。脱毛と呼ばれるが、毛包が消失するのではなく、頭頂、前頭の硬毛が毛周期を繰り返すうちに次第に成長期が短縮し軟毛となる毛包のミニチュア化現象が病態である。男性ホルモンの標的細胞が毛乳頭細胞であることから、男性型脱毛の毛乳頭細胞は上皮系毛包細胞の増殖を抑制するシグナルを出すことが推測される(図2)。

培養毛乳頭細胞の男性ホルモンレセプターのmRNA発現量は継代培養により減少していくため、男性型脱毛の

毛乳頭細胞に男性ホルモンレセプターを強制発現させた後、角化細胞と共培養したところ、男性ホルモンによる角化細胞の増殖抑制が観察された(図3)。このときの培養上清を分析したところ、角化細胞の強力な増殖抑制因子であるTGF- β 1が男性ホルモンによって産生亢進し、さらに活性化も増強していた⁷⁾。TGF- β 1のノックアウトマウスでは毛の成長期が延長しており、これにTGF- β 1を投与することで退行期を誘導できる⁸⁾。このことから、TGF- β 1が毛包の退行期誘導因子として機能していると考えられ、男性型脱毛症の発症メカニズムにおいても、男性ホルモンによって毛乳頭細胞から分泌されるTGF- β 1が重要なメディエーターとして働いていると推測される。

男性型脱毛の治療

40代の男性の30%が罹患するポピュラーな疾患であるにもかかわらず、従来有効な薬物療法がなかったが、最近新しい治療薬が話題を集めている。

1. ミノキシジル

本邦では数年前に1%ミノキシジル溶液(商品名:リアップ)が市販され話題になった。本来Kチャンネルオープナーで抗圧剤として開発されたが、副作用に多毛が認められることより外用剤として用いられている。作用機序は不明な点が多いが、毛乳頭細胞のアデノシントリフォスフェート感受性Kチャンネルオープナーの受容体であるアデノシン・スルフォニルウレア受容体を介してVEGF(vascular endothelial growth factor)の産生を促すことが報告されている⁹⁾。

2. フィナステライド

欧米ではフィナステライド(プロペシア)が飲む「毛生え薬」として処方されている。II型5 α -レダクターゼの特異的阻害剤でテストステロンから5 α -ダイハイドロテストステロンへの活性化の阻害により男性ホルモンの作用を抑制する。前立腺肥大症の治療薬として開発されたが、使用中男性型脱毛の改善がみられたため、用量を少なくして男性型脱毛治療薬として使用されるようになった¹⁰⁾。副作用として数%に性欲の減退がみられる。男児を妊娠中の女性では胎児の女性化が生じるため内服禁忌とされている。本邦でも臨床治験が終了したのでやがて使用可能になるものと思われる。

おわりに

男性ホルモンの標的細胞は毛乳頭細胞で毛の発育はパラクリンに制御されていることが明らかになり、同じ男性ホルモンがなぜ部位によって毛の発育と退縮という全く逆の作用を示すのかというパラドックスも一部は明

らかにされた。今後はTGF- β 1をターゲットにした新しい治療薬が開発される可能性がある。

文 献

- 1) Sano S, Kira M, Takagi S, Yoshikawa K, Takeda J, Itami S: Two distinct signaling pathways in hair cycle induction: Stat3-dependent and -independent pathways. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 13824-13829, 2000.
- 2) Huelsken J, Vogel R, Erdmann B, Cotsarelis G, Birchmeier W: β -Catenin controls hair follicle morphogenesis and stem cell differentiation in the skin. *Cell*, 105: 533-545, 2001.
- 3) Jamora C, DasGupta R, Kocieniewski P, Fuchs E: Links between signal transduction, transcription and adhesion in epithelial bud development. *Nature*, 422: 317-322, 2003.
- 4) Nakanishi S, et al: Expression of androgen receptor, type 5 α -reductase in human dermal papilla cells. in *Hair Research for the Next Millenium*. (eds. Van Neste D, Randall VA), Elsevier, Netherlands, pp333-337, 1996.
- 5) Itami S, Kurata S, Takayasu S: Interaction between dermal papilla cells and follicular epithelial cells in vitro: effect of androgen. *Br J Dermatol*, 132: 527-532, 1995.
- 6) Itami S, Kurata S, Takayasu S: Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 212: 988-994, 1995.
- 7) Inui S, Fukuzato Y, Nakajima T, Yoshikawa K, Itami S: Androgen-inducible TGF- β 1 from balding dermal papilla cells inhibits epithelial cell growth: a clue to understanding paradoxical effects of androgen on human hair growth. *FASEB J*, 16: 1967-1969, 2002.
- 8) Foitzik K, Lindner G, Mueller-Roever S, Maurer M, Botchkareva N, Botchkarev V, Handjiski B, Metz M, Hibino T, Soma T, Dotto GP, Paus R: Control of murine hair follicle regression (catagen) by TGF- β 1 in vivo. *FASEB J*, 14: 752-760, 2000.
- 9) Li M, Marubayashi A, Nakaya Y, Fukui K, Arase S: Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonyleurea receptor 2B as a target of minoxidil. *J Invest Dermatol*, 117: 1594-1600, 2001.
- 10) Price VH, Menefee E, Sanchez M, Ruane P, Kaufman KD: Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia after treatment with finasteride, 1 mg, daily. *J Am Acad Dermatol*, 46: 517-523, 2002.