

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：32643

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861851

研究課題名(和文)新規発毛促進スカルプケア技術開発を目指すアシル化ホモセリンラクトン類の剤形の検討

研究課題名(英文) Fundamental study on dosage form of acylated homoserine lactone based on technological development of new scalp hair promotion care

研究代表者

西島 良美(Nishijima, Yoshimi)

帝京大学・医学部・助教

研究者番号：10710733

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、発毛促進作用を立証しているアシル化ホモセリンラクトン(AHL)を用いた新規発毛促進スカルプケア技術開発を目的に、AHLの作用を安定かつ効果的に発揮する投与方法の基礎的検討を行った。その結果、ローションタイプの剤形における安定的な投与方法の条件を明確にすることができた。今後はAHLによる皮膚への作用機序の解明を足掛かりとして、スカルプケア技術の開発を成せるために更なる検討を重ねる。

研究成果の概要(英文)：This is a basic study on administrative method of acylated homoserine lactone (AHL), of which hair growth action is already established, for technological development of scalp hair promotion care.

The administrative condition with lotion type was clarified, however external use preparation was not developed. Further studies is necessary for scalp hair promotion care based on investigation of the mechanism of AHL effect on the skin.

研究分野：基礎看護学

キーワード：スカルプケア アシル化ホモセリンラクトン

## 1. 研究開始当初の背景

抗がん剤性脱毛症は治療の副作用の一部であり、数カ月後には回復するという認識の下、重要視をされないことが多い。しかし、脱毛症は患者の精神的 QOL 低下のみならず頭皮のバリア機能や機械的強度も損なう。従って毛髪が回復するまでの期間を短縮する新たな治療法の確立は急務であると考えられる。

看護現場では、脱毛に対する情報提供や心理的なケア、医療用ウィッグの推奨といったケアがなされている。また脱毛時は頭皮の疼痛や乾燥による掻痒感の訴えがありスカルプケア指導もなされるが、皮膚の状態を清潔に保ち刺激を与えないようにするダメージ予防などの対症療法に留まり、本質的で有効なスカルプケア技術は確立されていない。

抗がん剤による脱毛は、増殖の活発な毛母細胞が破壊されることで生じるため、再発毛には幹細胞の遊走と分化が必要となる。現在科学的根拠に基づき実用化されている発毛促進技術はいずれも男性型脱毛症の発毛周期異常の改善効果に基づくもののみであり、抗がん剤性脱毛症に有効な発毛促進技術は開発されていない。

そこで我々は発毛促進作用を有する新規化合物として同定したアシル化ホモセリンラクトン(AHL)に着目した(Minematsu et al. 2013)。

AHL は皮膚創傷において表皮前駆細胞の遊走および筋線維芽細胞の分化を促進し、治癒期間を短縮する効果も有する(Nakagami et al. 2011; Paes et al. 2012)。AHL は先行研究において、発毛周期が遅延している肥満モデルマウスを用いた動物実験により、発毛促進効果を立証している。しかしその効果的な投与方法については確立していない。

そこで、AHL を利用した発毛促進スカルプケア技術の開発を目標とした研究を開始した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、新たな発毛促進スカルプケア技術開発を目標とした AHL の作用を安定かつ効果的に発揮する投与方法を確立することである。

## 3. 研究の方法

### 1) AHL の経皮投与における条件の抽出

発毛周期の遅延が確認されている肥満モデル(*ob/ob*)マウスを用い、除毛した背部に塗布し、その効果について発毛促進をアウトカムとして検討を行った。

#### 【供試動物】

雄性 *ob/ob* マウス(8 週齢)

除毛した背部中央に AHL 溶液を投与した。

#### 【実験デザイン】

AHL の発毛促進効果を立証した塗布群をポジティブコントロールとして比較実験を行った。実験群は以下のように設定した。

- 塗布群：AHL 溶液を背部皮膚に塗布した。
- ガーゼ貼付 30 分群：  
AHL 溶液をガーゼに浸み込ませ、30 分間貼付後除去した。
- ガーゼ貼付 24 時間群：  
図 1 のように、AHL 溶液をガーゼに浸み込ませて背部に貼付し、さらにテガダームで固定し、24 時間保持した後、除去した。(図 1)

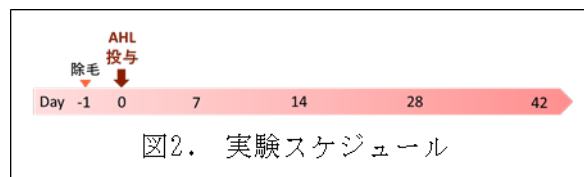


#### 【試薬】

AHL 溶液：10 $\mu$ M AHL/生理食塩水 100 $\mu$ l

#### 【実験スケジュール】

下記のように、除毛後1日をおいたのち投与し、最長6週間観察を行った(図2)。



#### 【解析項目】

肉眼的観察による発毛の有無と経過日数を算出した。

### 2) 形態学的手法を用いた AHL 投与の皮膚組織内への影響の解析

*ob/ob* マウスの背部皮膚を除毛後、AHL を経皮投与したのち、塗布後4週目より発毛を認めた個体の皮膚組織材料をサンプリングし、組織学的解析を行った。

## 【供試動物】

雄性 *ob/ob* マウス(8 週齢)

## 【試薬】

AHL 溶液：10 $\mu$ M AHL/生理食塩水 100 $\mu$ l

Vehicle 溶液：0.1% DMSO 溶液 100 $\mu$ l

## 【方法】

AHL および Vehicle 溶液を背部皮膚に塗布して経過を観察した。塗布後 4 週目より、発毛を認めた個体を順次ソムノペンチルを過剰投与することで安楽死させ、背部皮膚組織のサンプリングを行った。サンプリングした組織材料より、4%PFA 固定パラフィン包埋ブロックおよび電子顕微鏡用包埋試料を作製し、組織内部の変化について、形態学的解析を行った。

## 4. 研究成果

### 1) 発毛効率

発毛はおおよそ Day16 から認め始め、いずれの実験群も Day28 には全ての個体に発毛を認めた。またポジティブコントロールとして設定した塗布群と、ガーゼ貼付 24 時間群に関しては、ほぼ同様の経過を示していた(図 3)。

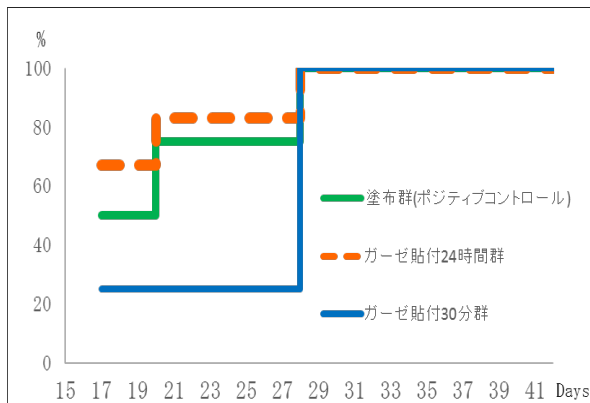


図3. 発毛効率

いずれの群もDay28で全ての個体に発毛を認めた。ガーゼ貼付24時間群が、ポジティブコントロールとほぼ同様の経過を示した。

### 2) 発毛に至るまでの平均経過日数

さらに、発毛に至るまでの平均経過日数を実験群ごとに算出して比較を行った。塗布群では平均 17.3 日で発毛に至り、ガーゼ貼付 30 分群は 26 日と最も発毛までに時間がかかった。ガーゼ貼付 24 時間群は、15.6 日と発毛に至るまでが最も短期間であった。塗布群およびガーゼ貼付 24 時間群では、統計学的に有意な差はなく、ほぼ同時期に発毛に至った(図 4)。

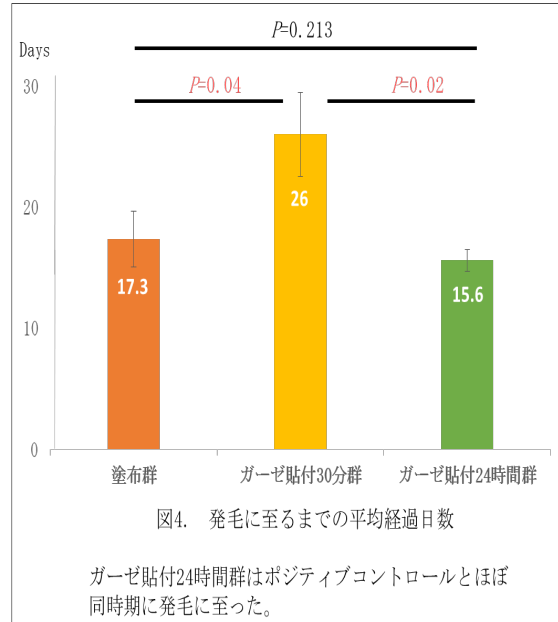


図4. 発毛に至るまでの平均経過日数

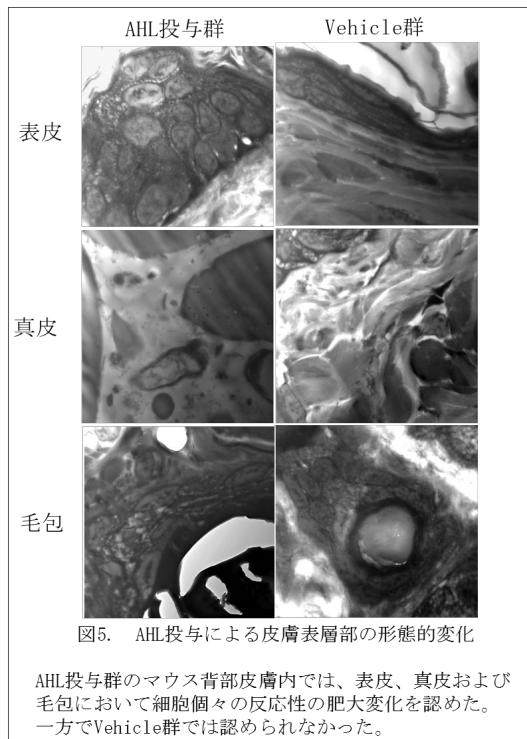
ガーゼ貼付24時間群はポジティブコントロールとほぼ同時期に発毛に至った。

これらの結果より、「ガーゼ貼付 24 時間群」は、ポジティブコントロールである「塗布群」と同等の発毛促進効果を認めた。そのため単回投与の場合、24 時間持続させても塗布と同程度の発毛促進効果しか誘導されない、と考えられた。また、同じ貼付方法でも、「30 分間」と「24 時間」の曝露では、長時間のほうがより発毛効率が高く、早期に発毛に至った。これにより、皮膚への AHL の感作時間がその作用の発揮に重要であると考えられた。

以上の結果より、低用量でかつ長時間の感作が、AHL の経皮投与における発毛促進効果を発揮するためには重要であることが示唆された。

### 3) 経皮投与による皮膚組織内への影響についての組織学的解析

組織学的手法を用いて背部皮膚の AHL 投与による影響について、新たに Vehicle 群を加えて解析を行った。その結果、電子顕微鏡下において AHL を投与した皮膚内では、表層部分および毛包においてのみ、細胞個々の反応性の肥大変化が認められた(図 5)。これにより AHL は体内深くに浸透せず、皮膚表層部分にとどまり発毛促進効果を発揮することが推測された。



以上より、発毛促進効果という画期的なAHLの作用を効果的に発揮させるためには、水溶性のローションタイプの剤形で塗布による投与を行うこと、単回投与かつ一定時間の感作が必要であることを明らかにした。しかしながら一部、同一個体内での発毛箇所のはらつきが認められた。組織学的解析を用いてその原因究明を含めた経皮投与における組織内の影響について検討を試みたが、明確な原因の解明には至らず、そのために外用剤の開発への次段階への移行が叶わなかった。今後はAHLによる作用機序の解明を足掛かりとして、スカルブケア技術の開発を成せるために検討を重ねる。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

### [雑誌論文](計 1 件)

Yoshimi Nishijima, Ai Ibuki, Takeo Minematsu, Hiromi Sanada.  
Expression profiles of the antioxidant enzymes gene (SOD1, CAT, GPX, and HMOX1) in the skin of UV-irradiated and obese mice. Journal of nursing science and engineering 査読有. 2016; 3(1): 13-20

### [学会発表](計 3 件)

西島 良美、峰松 健夫、萩原 治夫、真田 弘美。

発毛促進作用を発揮するアシル化ホモセリンラク톤の投与方法の検討。

第19回日本臨床毛髪学会、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)、2014年11月23-24日

西島 良美、峰松 健夫、田崎 なつみ、Rajendran K Naresh、真田 弘美。

アシル化ホモセリンラク톤の抗酸化能の検証。

第23回日本創傷・オストミー・失禁管理学会、大宮ソニックシティ(埼玉県さいたま市)、2014年5月16-17日

Naresh Kumar, Takeo Minematsu, Yoshimi Nishijima, Gojiro Nakagami, Hiromi Sanada。

The N-(3-oxododwcanoyl)-L-homoserine lactone promotes wound healing through the up regulation of HMOX1 and inhibits oxidative stress in diabetic rats.

第23回日本創傷・オストミー・失禁管理学会、大宮ソニックシティ(埼玉県さいたま市)、2014年5月16-17日

### [図書](計 2 件)

峰松 健夫、池田 真一、西島 良美、東京大学出版会 看護学における生物学的アプローチ 看護理工学(真田弘美、森武俊編)2015. 234(68-79).

Takeo Minematsu, Nao Tamai and Yoshimi Nishijima, Nova Science Publishers. Chapter 3. Nursing Biology.

In, Bioengineering Nursing: New Horizons of Nursing Research (Hiromi Sanada and Taketoshi Mori Eds). 2014. 221(25-59).

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

西島 良美 (NISHIJIMA Yoshimi)

帝京大学・医学部・助教

研究者番号：10710733