

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2023

課題番号：17K10211

研究課題名（和文）遺伝性多毛症由来毛乳頭細胞を用いた新たな上皮間葉系クロストークの解析

研究課題名（英文）The analysis about the new epithelial-mesenchymal crosstalk using hereditary hypertrichosis-derived papilla cells.

研究代表者

大湖 健太郎（OHKO, KENTARO）

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：90595274

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：毛は、掌蹠をのぞく全身皮膚に存在し、頭髮、眉毛、腋毛などの硬毛とほかの多くの皮膚に分布する軟毛に分類され、その恒常性維持は整容的意味における生活の質への影響が大きい。本研究は、遺伝性多毛症であるCantu症候群の毛乳頭細胞を用いて、間葉系細胞における多毛にいたるシグナルを解析し多毛症の本態を明らかにすることを目的とした。Cantu症候群患者群、健常コントロール群において毛乳頭細胞の分離培養系を確立し、これらの細胞が発現している遺伝子群、タンパク質に関して、網羅的に解析を進めた。また、確立した毛乳頭細胞培養系に、既知の発毛促進剤を投与することで、発毛関連タンパク質の発現が認められる事を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、Cantu症候群の多毛における分子動態が明らかにされた。加えて、本研究の成果は、新規発毛剤のシーズにもなりうると考えられた。

研究成果の概要（英文）：Hair is found on the entire body, except for the palms, and is classified into two categories: hard hair, such as head, eyebrows, and axillary hair, and soft hair, which is found on many other parts of the skin. In this study, we analyzed the signals leading to hypertrichosis in mesenchymal cells using papilla cells from patients with Cantu syndrome, an inherited form of hypertrichosis, to clarify the true nature of the disorder. We also analyzed the genes and proteins expressed by these cells comprehensively. In addition, we confirmed that the expression of hair growth-related proteins was observed when the established hair papilla cell culture system was treated with a known hair growth stimulator.

Translated with DeepL.com (free version)

研究分野：皮膚科学

キーワード：多毛症 Cantu症候群 毛乳頭細胞 SUR2B遺伝子 Minoxidil 発毛 Dermal papillae

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

毛は、掌蹠をのぞく全身皮膚に存在し、頭髮、眉毛、腋毛などの硬毛とほかの多くの皮膚に分布する軟毛に分類され、その恒常性維持は整容的意味における生活の質への影響が大きい。一方、Cantu 症候群は、1982 年、Cantu らにより初めて報告された常染色体優性疾患であり、主な特徴として、多毛症、特徴的顔貌、心拡大、動脈瘤、骨軟骨形成異常を有する、極めて希な疾患である。近年、本症候群は、ATP 感受性カリウムチャネルの SUR2 subunit をコードする、ABCC9 遺伝子変異によって生じる機能異常であるものと明らかにされた。元来、SUR2 は、心筋、骨格筋、血管平滑筋、膵臓 β 細胞、毛乳頭細胞で発現している。ABCC9 の変異により、本チャネルの構造的な変化が生じ、常に開口している状態になっていると考えられる。また、SUR2 チャネルは、ミノキシジルにより開口することが明らかになっており、Cantu 症候群の症状は、ミノキシジル内服の副反応に相似しており、結果的に成長期が長く続いていると考えられていたが、しかしながら、Cantu 症候群における、毛組織を含めた皮膚病理組織学的評価は十分なされておらず、加えて遺伝子発現に関しても十分評価されていなかった。

2. 研究の目的

- (1)本邦における Cantu 症候群症例において、毛組織の皮膚病理組織を評価する。
- (2)本邦における Cantu 症候群および健常人の皮膚科学会より毛包を剥離し、さらに毛乳頭を分離、それぞれの毛乳頭細胞株を樹立し、発現している遺伝子プロファイルを評価する。

3. 研究の方法

診断済みのCantu症候群患者の前頭部から前額までの皮膚生検を施行し、病理組織標本作成用に検体を採取し、加えて実体顕微鏡下で、頭部と前額剛毛部位毛包をわけて毛乳頭を分離し、それぞれの毛乳頭細胞株を樹立した。健常人サンプルも同様に採取し毛乳頭細胞株を樹立した。その後、樹立した患者毛乳頭細胞株について、3次元培養系を確立し、それぞれマイクロアレイ解析を施行し、シグナル分子のプロファイリングを施行し、発症に寄与しているシグナルに関しての解析を行った。さらに、発毛作用のある、Minoxidilを培地中に加え、発毛に関連するシグナルを解析した。

4. 研究成果

<皮膚病理所見>

症例1では、右前頭部～前額部にかけての皮膚生検を行った。前頭部には、太い毛幹をもつ毛包を多数認め、毛球部は帽状腱膜まで達しており、成長期毛と考えられた。前額部側も同様に成長期毛と考えられる毛包を認めた。また、驚くべき事に、脂腺組織を認めなかった。電顕所見では、膠原線維にエーラスダンロス様の変化を認めなかった。

症例2、3でも同様に、成長期毛を多く認め、同様に脂腺の欠損を認めた。



<シグナル解析>

得られた毛乳頭細胞株を3次元培養し、発現している遺伝子プロファイルを比較したところ、発毛に関連するシグナルの発現亢進を認めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kentaro OHKO, Kimiko NAKAJIMA, Hideki NAKAJIMA, Yoko HIRAKI, Kazuo KUBOTA, Toshiyuki FUKAO, Satoko MIYATAKE, Naomichi MATSUMOTO, Shigetoshi SANO	4. 巻 47
2. 論文標題 Skin and hair abnormalities of Cantu syndrome: A congenital hypertrichosis due to a genetic alteration mimicking the pharmacological effect of minoxidil	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 306-310
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大湖健太郎、中島英貴、柴田夕夏、中島喜美子、佐野栄紀
2. 発表標題 遺伝性多毛症Cantu症候群の毛包における組織学的検討
3. 学会等名 第116回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ohko K, Nakajima K, Shibata Y, Nakajima H, Hiraki Y, Toyoshima K, Tsuji T, Sano S.
2. 発表標題 The three cases of Cantu syndrome, a congenital hypertrichosis with the similar condition to minoxidil use
3. 学会等名 10th World Congress for Hair Research (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中島 喜美子 (Nakajima Kimiko) (20403892)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・准教授 (16401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	佐野 栄紀 (Sano Shigetoshi) (80273621)	高知大学・医学部・特任教授 (16401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関