

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2006 年度～2008 年度
 課題番号：18790805
 研究課題名 (和文) 円形脱毛症における発毛関連遺伝子の解析ならびに遺伝子導入による発毛の誘導
 研究課題名 (英文) Analysis of the hair growth gene in alopecia areata and induction of hair growth by gene transduction.
 研究代表者
 齊藤 典充 (SAITO NORIMITSU)
 北里大学・医学部・講師
 研究番号：80276120

研究成果の概要：

我々は、ヒトの成長期毛における Myc の発現を検討し、Myc は毛包の Bulge 領域に存在する、stemcell に発現し、毛周期をコントロールしている可能性があることを示唆する結果を得た。一方、円形脱毛症患者における Myc 発現を病期ごとに検討した。その結果、円形脱毛症患者においては、円形脱毛症発症時、症状完成期のみならず、回復し発毛がみられた後でも Myc の毛包 Bulge 領域ににおける発現が減弱していることを証明した。その結果は未だ不十分ではあるが、症状の回復した患者でも依然として防御機構は破たんした状態が続き、このことは、未だ解明されていない円形脱毛症の再発が繰り返される機序を解明するための基盤になると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,100,000	0	1,100,000
2007 年度	900,000	0	900,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	300,000	3,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・皮膚科学

キーワード：円形脱毛症、発毛関連遺伝子、遺伝子発現

1. 研究開始当初の背景

(1) 髪の毛の伸長、脱毛に関与すると考えられている因子は様々あるが、そのうち今回我々は、Myc/Mad 遺伝子は、毛周期に各ステージにおける毛髪の分化/成長に密接に関与していることが示唆されている。特に Myc 遺伝子は表皮の Stem cell に発現し、その分化に関与していることも報告されており、毛周期コントロールにお

いても重要な役割を果たしていると考えられている。

(2) 近年毛髪は遺伝子治療のターゲットとして注目されており、さまざまな因子を遺伝子レベルで毛髪へ導入し有意な結果を得たとの報告が相次ぎ、毛髪に対する遺伝子治療の効果が確かめられている。

2. 研究の目的

(1)毛周期が停止している疾患である円形脱毛症患者の毛髪において Myc/Mad 遺伝子の発現を解析し、これらの遺伝子の毛周期に関わる役割について明らかにする。

(2)Myc/Mad 遺伝子を導入した組織をヌードマウスあるいは SCID マウスに移植することによって、これら遺伝子の生体における役割を解析し、休止期毛から成長期毛を誘導し発毛を促す

3. 研究の方法

(1)臨床検体による遺伝子発現の検討。

免疫組織学的検討

健常毛髪を含む皮膚を採取。また円形脱毛症患者の脱毛部、発毛部の皮膚を採取し、HE 染色ならびに抗 Myc および抗 Mad 抗体を用いてその発現を、脱毛発症からの時期ごとに免疫組織学的に検討。

また、共焦点顕微鏡を用いることにより Myc, Mad の共発現を検討する。

(2) Cell line への遺伝子導入

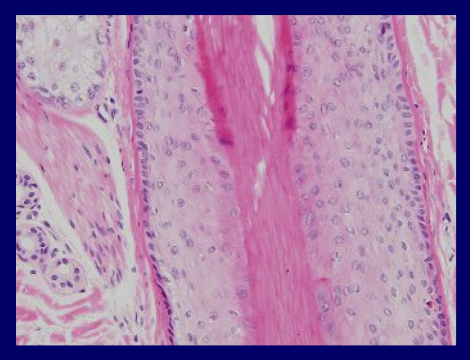
毛髪由来細胞への遺伝子導入

培養皮膚および毛髪への遺伝子導入

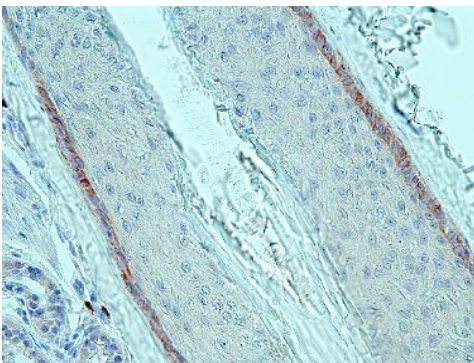
遺伝子導入後組織切片のマウスへの移植

4. 研究成果

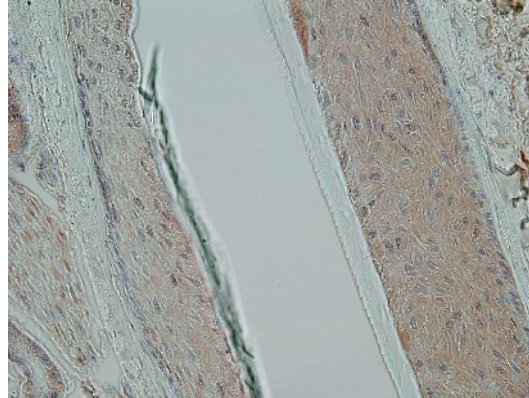
(1)健常人における Myc, Mad の発現



毛包の Bulge 領域において

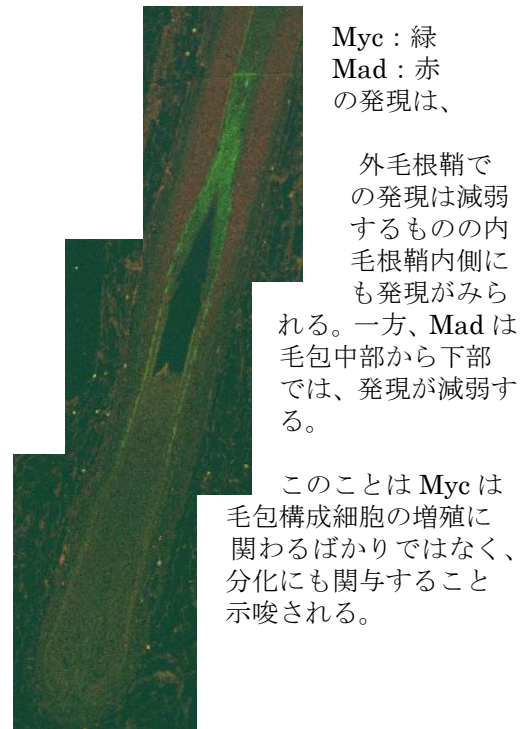


Myc は外毛根鞘に局限して強発現し、



Mad は内毛根鞘全体に強発現している。

さらに、毛包下部における Myc, Mad の発現を共焦点顕微鏡で検討した。

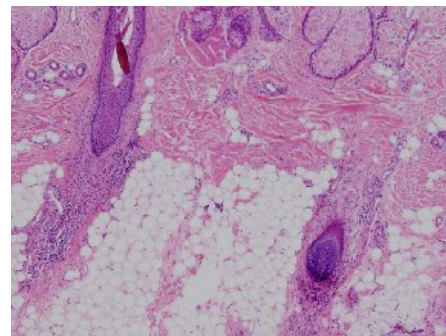


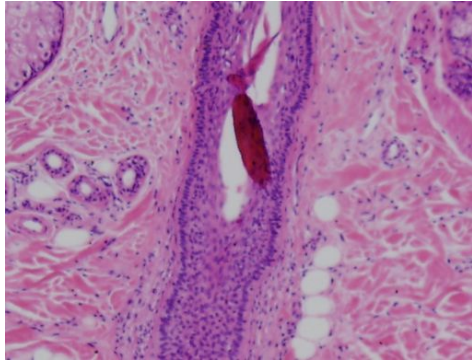
Myc : 緑
Mad : 赤
の発現は、

外毛根鞘での発現は減弱するものの内毛根鞘内側にも発現がみられる。一方、Mad は毛包中部から下部では、発現が減弱する。

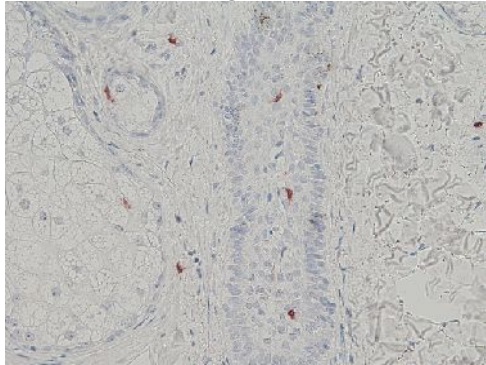
このことは Myc は毛包構成細胞の増殖に関わるばかりではなく、分化にも関与すること示唆される。

続いて円形脱毛症患者の時期の異なる皮膚切片において Myc の発現を検討した。

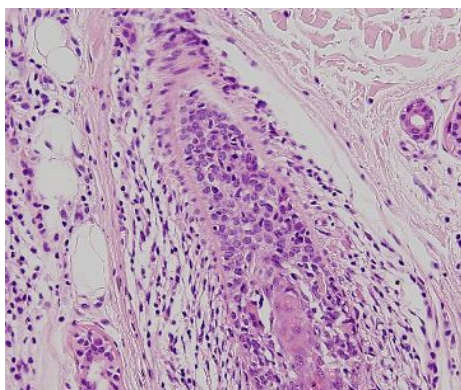
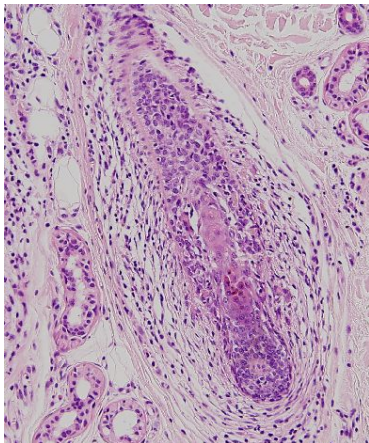




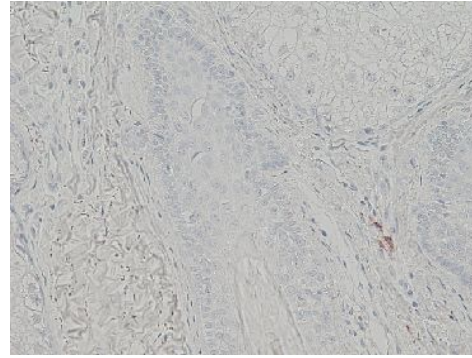
脱毛初期毛包の Bulge 領域では



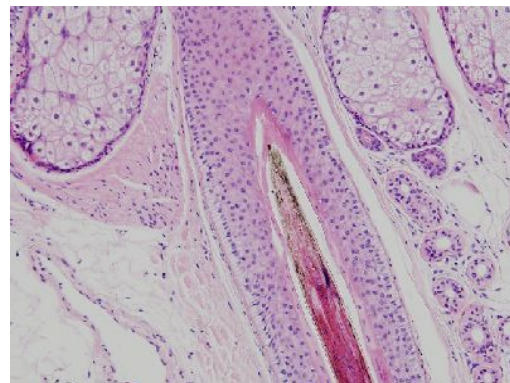
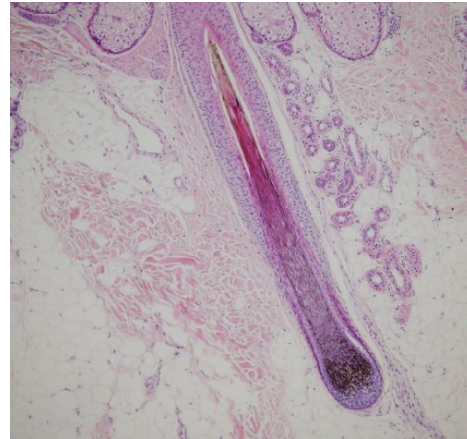
外毛根鞘における Myc の発現はみられない。



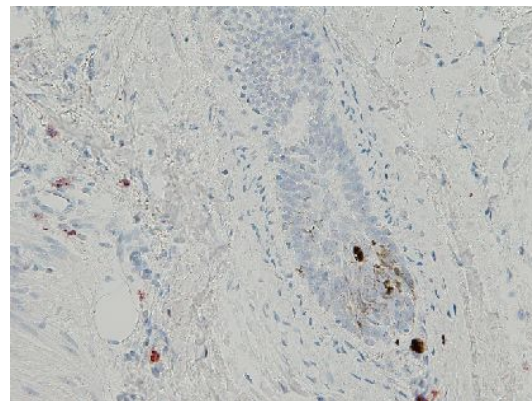
脱毛完成期毛包の bulge 領域でも



外毛根鞘における Myc の発現はみられない。



しかし、発毛期毛包の Bulge 領域においても



外毛根鞘における Myc の発現はみられない。

以上のことから、毛包 bulge 領域において Myc は毛包構成細胞の細胞増殖そのものに関わるのではなく、細胞の分化、成熟あるいは、毛包の immune-privilege (免疫学的特権) の形成に関与することが示唆された。

(2)Myc, Mad 遺伝子の様々な細胞への遺伝子導入による効果の検討であるが、遺伝子導入効率が不十分であり、その効果を検討出来る状態にまで至らなかった。今後ベクターの改良、細胞培養条件の検討。遺伝子導入法の検討が今後の課題である。

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)

円形脱毛症の発症機序と難治例に対する今後の治療の展望—全頭脱毛、汎発性脱毛患者にどのように対峙していくか—

齊藤典充

皮膚病診療 30(4) : 366-372, 2008、査読無

[学会発表] (計 2 件)

(1) Expression of Myc/Mad1 in The Human Hair Follicle During Hair Cycle and Alopecia Areata

Norimitsu Saito, Yuko Hamada, Kensei Katsuoka

6. 13-16(15). 2007 5th International Congress on Hair Research, Vancouver, Canada

(2) Acute diffuse and total alopecia of the female scalp

Norimitsu Saito, Hideki Maejima, Kensei Katsuoka

11. 15-17(17). 2007 8th Congress of the German-Japanese Society of Dermatology, Yokohama

6. 研究組織

(1)研究代表者

齊藤 典充 (SAITO NORIMITSU)

北里大学・医学部・講師

研究者番号 : 80276120