

技術情報

育毛剤研究の概況とアデノシンの有効性

資生堂リサーチセンター 中沢陽介

1. はじめに

ふさふさとした健康的な髪は若さと美しさの象徴でもあり、薄毛に直面した人の悩みは周囲が想像する以上に深刻である。最近では、ストレス社会や女性の社会進出に伴い、若い世代や女性も含む薄毛人口が増加してきている。このため、育毛剤の効果に対する期待はますます高まり、医薬・化粧品メーカーによる育毛剤の開発競争は激化を極めている。

近年の分子生物学の進歩を背景に、育毛作用メカニズム研究も飛躍的に進み、それらの研究成果を応用したヒット商品も生まれてきている。しかし、薄毛の原因は、遺伝的素因、老化、ストレス、生活習慣などの複数の要因が複雑に絡み合って関与していると考えられ、まだ十分に解明された訳ではない。また、多くの育毛剤の中で、ヒトでの有効性が科学的に実証されている育毛剤は数少ないのが現状である。

ここでは、最近の育毛剤研究の概況について述べ、新規育毛剤有効成分「アデノシン」の作用メカニズムと有効性について紹介する。

2. 育毛剤研究の概況

日本国内で許可発売されている育毛剤は、主に、医薬品と医薬部外品に大別されるが、市場では両者が混在しているのが現状である。1999年に一般用医薬品「リアップ」(大正製薬)が登場すると、育毛剤市場は一気に拡大した。その後、ブームの落ち着きとともに市場規模は徐々に縮小していたが、2004年頃から医薬部外品を中心に新製品の発売が相次ぎ、市場は再び活性化の兆しを見せている。さらに、経口育毛剤の「プロペシア」(万有製薬)や「女性用リアップ」(大正製薬)が承認・発売されると、市場規模や各社シェアが大きく変動する可能性がある。

育毛剤の評価方法としては、古くから、血流試験、ウサギやマウスでの発毛試験、培養毛包細胞での増殖試験などが行われてきたが、最近では、分子生物学、再生医療分野の研究技術が次々と導入され、遺伝子、細胞レベルでの作用メカニズムの解明が急速に進んでいる。毛髪は、皮膚の中にある毛包でつくられ、成長期、退行期、休止期からなるヘアサイクルを繰り返し、数年の

周期で生え替わっている。男性型脱毛では、通常2~7年間とされる成長期が徐々に短くなり、毛髪が十分に太く長く成長できなくなる“うぶ毛化”が原因で、頭皮が透けて見えるようになる。成長期毛包の毛乳頭細胞からは、インスリン様増殖因子-1(IGF-1)、血管内皮増殖因子(VEGF)、肝細胞増殖因子(HGF)、線維芽細胞増殖因子(FGF)、退行期にはトランスフォーミング増殖因子-(TGF-β)などの因子が産生され(図1)、これらが毛母細胞などに作用することで、ヘアサイクルが制御されていると考えられている¹⁾。

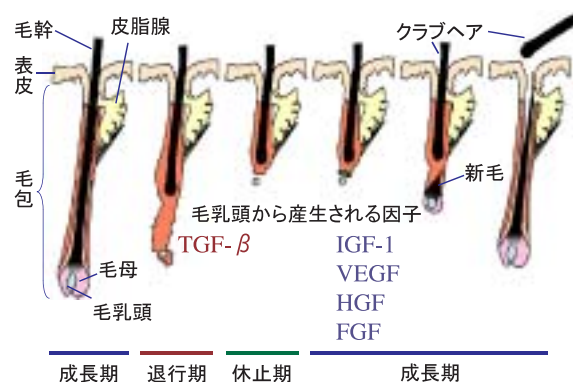


図1. 毛髪のヘアサイクル

3. アデノシンの有効性

3-1. 男性型脱毛の原因解明

徳島大学皮膚科の荒瀬誠治教授らと共同で以下の研究を行った。男性型脱毛の原因について調べるために、男性型脱毛を呈する43歳男性の薄毛部（頭頂部）及び非薄毛部（後頭部）の毛髪を抜き、毛球部を有するまま採取できた毛包の毛球部から毛乳頭細胞を取り出し、10%牛胎児血清を含むDMEM（GIBCO社）で培養した（図2）。



図2. 薄毛部及び非薄毛部毛乳頭細胞の採取

薄毛部と非薄毛部由来の毛乳頭細胞（継代2代目）を75cm²培養フラスコでコンフルエントになるまで培養した。ISOGENによりTotal RNAを抽出し、マイクロアレイ（Agilent社、Human1 cDNA Microarray、遺伝子数約20,000）により遺伝子発現量の違いを解析した。その結果、薄毛部由来毛乳頭細胞ではFGF-7遺伝子の発現量が、非薄毛部に比べ約1/2に減少していた。しかし、ヘアサイクルに関与するとされている、IGF-1、VEGF、HGF、TGF-などの因子は、遺伝子発現量に差は見られなかった。FGF-7は、ケラチノサイト増殖因子（KGF）とも呼ばれ、成長期の毛乳頭細胞から産生され、上皮系の毛母細胞に作用する発毛促進因子であることが知られている²⁾。実際に、FGF-7は、ヒト器官培養毛包の毛幹伸長を促進する（図3）。これらの実験結果から、男性型脱毛の毛乳頭細胞では、FGF-7の産生量が減少し、毛成長が抑えられている可能性が示された。

3-2. アデノシンの作用メカニズム

アデノシン（図4）は、核酸の構成成分などとして体内に広く存在する物質であり、血管拡張作用など、多様な生理活性を有することが知ら

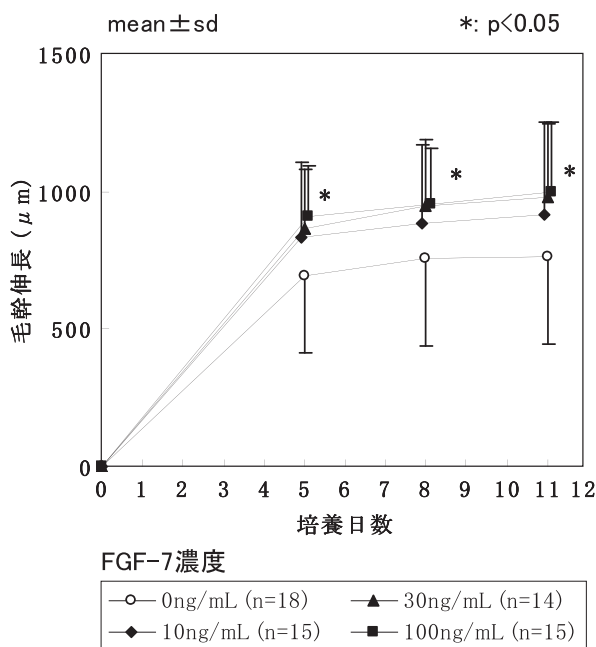


図3. FGF-7による毛幹伸長効果

れている。荒瀬教授らのグループは、ミノキシジルの作用メカニズムのひとつとして、ミノキシジルサルフェートがSUR2B (sulfonylurea receptor 2B)を刺激してアデノシンを放出させ、これが毛乳頭細胞表面のアデノシン受容体を刺激してVEGFなどの増殖因子を産生させる経路を解明し、毛成長におけるアデノシン受容体の重要性を提唱していた³⁾。

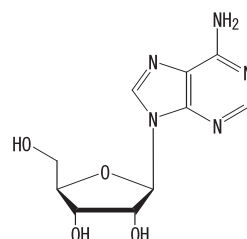


図4. アデノシンの構造式

アデノシンの毛包に対する作用を研究したところ、アデノシンが薄毛部毛乳頭細胞に作用し、FGF-7の産生を促すことを発見した（図5）。アデノシン受容体には、A1、A2a、A2b、A3の4種類が知られているが、アデノシンは、毛乳頭細胞表面のA2b受容体を刺激し、cAMPの上昇を介して、発毛促進因子FGF-7を産生させる作用メカニズムを明らかにすることができ（図6）⁴⁾、アデノシンの育毛剤としての活用が期待された。

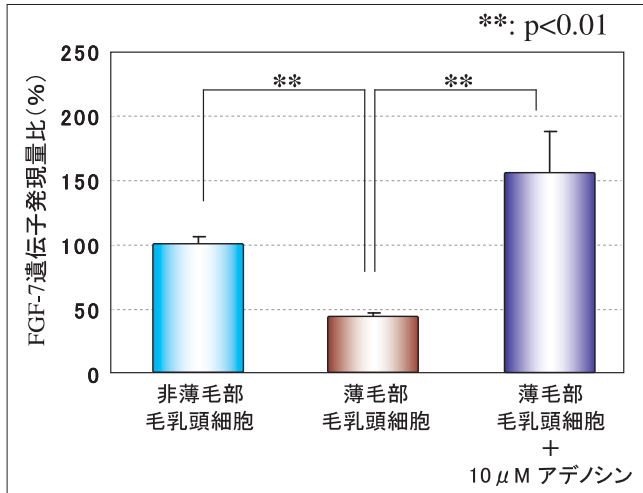


図5 . アデノシンによるFGF-7遺伝子発現亢進効果

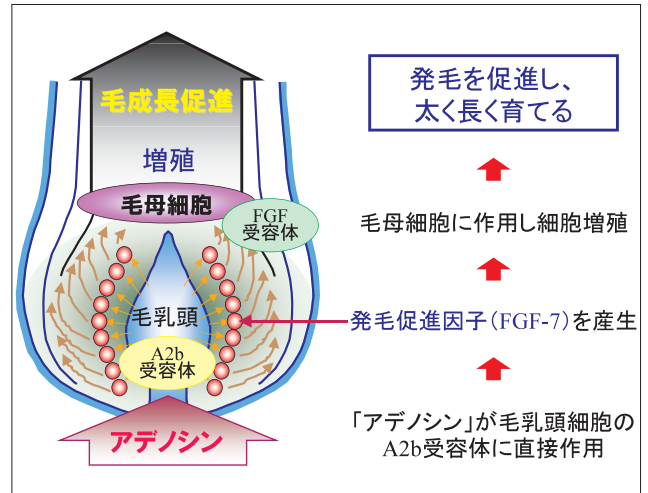


図6 . アデノシンの毛成長作用メカニズム

3-3. アデノシンの育毛効果

アデノシン配合剤の有効性や安全性を評価する目的で、男性型脱毛の男性102名(30~50歳)を対象とした、ダブルブラインドランダム化試験法による育毛剤ヒト試験を行った(試験責任医師:医療法人社団研靖会ワタナベ皮膚科 院長 渡辺靖)。陽性対照は、医薬部外品有効成分として前例を有するニコチン酸アミドとした。被験者を、アデノシン配合剤使用群またはニコチン酸アミド配合剤使用群の2群に分け、6ヵ月間使用した。有効性の評価は、医師の外観観察を中心に評価した全般改善度、薄毛部の毛髪を5mm角に毛刈りした部分をデジタルマイクロスコブで撮影した拡大画像により計測した太毛率の変化などとした(図7)。

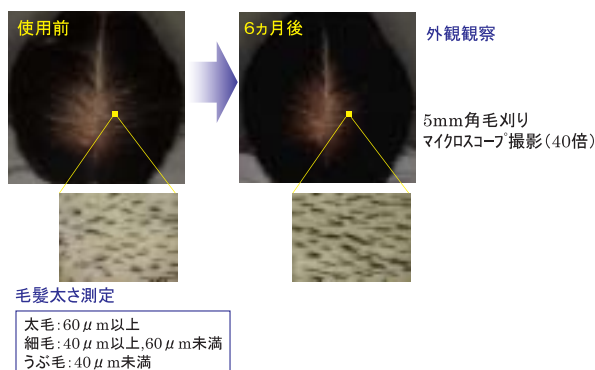


図7 . 有効性の評価方法

全てのデータを確定した後、キーコードを開票した結果、アデノシン配合剤使用群は、ニコチン酸アミド配合剤使用群に比較して全般

改善度が有意に高かった(表1)。拡大画像による計測では、毛髪本数はほとんど変化しなかったが、毛髪径60 μm以上の太毛率が有意に増加した(図8)。

判定	アデノシン 配合剤使用群 (n=51)		ニコチン酸アミド 配合剤使用群 (n=50)		検定結果
	人数	割合(%)	人数	割合(%)	
著明改善	2	3.9	2	4.0	p=0.0000 (U検定)
中等度改善	19	37.3	6	12.0	
軽度改善	20	39.2	8	16.0	
軽微改善	7	13.7	22	44.0	
不変	2	3.9	12	24.0	p=0.0124 (Fisherの直接法)
悪化	1	2.0	0	0.0	
軽微改善以上 不変・悪化	48	94.1	38	76.0	
	3	5.9	12	24.0	

ニコチン酸アミド配合剤使用群は、海外転勤により1名脱落し50名で解析

表1 . 全般改善度の解析結果(群間比較)

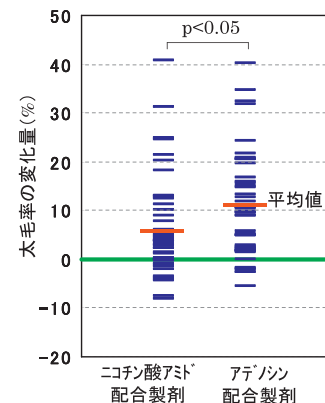


図8 . 太毛率の変化量(群間比較)

これらの結果から、アデノシン配合剤の育毛効果は、男性型脱毛によりうぶ毛化してしまった毛髪を太毛化することによるものと考えられ

た。製剤の安全性も高く、アデノシン配合製剤は育毛剤としての有用性が高いものと考えられた⁵⁾。

4. まとめ

アデノシンは、毛乳頭細胞の受容体を刺激し

て発毛促進因子FGF-7を産生させ、毛成長を促進する作用メカニズムが明らかとなった。ダブルブラインド ランダムイズド試験法による育毛効果も実証され、さらに安全性及び安定性にも問題が無かったことから、厚生労働省から新規医薬部外品有効成分として承認された。

参考文献

- 1) Cotsarelis G et al.: Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med* 7, 293-301, 2001
- 2) Danilenko DM et al.: Keratinocyte growth factor is an important endogenous mediator of hair follicle growth, development, and differentiation. Normalization of the nu/nu follicular differentiation defect and amelioration of chemotherapy-induced alopecia, *Am J Pathol* 147,145-154, 1995
- 3) Li M et al.: Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonylurea receptor 2B as a target of minoxidil, *J Invest Dermatol* 117 (6) ,1594-1600, 2001
- 4) 江浜他: ヒト毛乳頭細胞におけるアデノシンの線維芽細胞増殖因子 - 7 亢進作用はcAMPを介する, 第77回 日本生化学会大会 プログラム・抄録集, 2004
- 5) 渡辺他: アデノシン配合育毛剤の男性型脱毛に対する有用性, 第67回 日本皮膚科学会東京支部 プログラム・抄録集, 2004