

氏名(本籍)	ないとうあつし (神奈川県)		
学位の種類	博士(農学)		
学位記番号	博甲第5020号		
学位授与年月日	平成21年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Effect of Androgen on Hair Growth during Hair Cycle (男性ホルモンが毛周期における毛成長に及ぼす影響)		
主査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	博士(薬学)	柳澤純
副査	筑波大学准教授	博士(薬学)	木村圭志
副査	筑波大学准教授	博士(農学)	谷本啓司

論文の内容の要旨

毛髪は哺乳類において温度調節や体表保護等の生理学的役割を担っているが、ヒトではその生理学的機能はほとんど意味をなさず、外見による区分の代表的な記号となっている。それ故、精神的苦痛を伴う脱毛を生理学的に改善することは、高齢化社会に向けたQOL向上に大きく寄与する。特に男性型脱毛は加齢に伴う代表的な外見の所見として広く認識されており、40代の男性では30%以上が罹患している。しかしながら現在の改善策には、血流促進/改善, エネルギー代謝, 細胞増殖等があるが、顕著な効果を示す薬剤は無い。以上より、著者は、脱毛改善にはその原因である男性ホルモンに着目した検討が必須であると考え、解析に取り組んだ。

毛髪は成長期・退行期・休止期からなる「毛周期」に従って生え変わるが、男性型脱毛では、退行期への移行が促進され、成長期が短くなる。男性型脱毛を解析する上で有用なモデル動物が無いことから、マウスの妥当性を検証する目的で、背部体毛を除毛することにより成長期を誘導したマウスにDHTを投与し、体毛を観察した。その結果、DHT投与マウスにおいて成長期の誘導及び促進がコントロールと比較し抑制されることを見出し、さらに男性ホルモン受容体欠損 (Androgen receptor knockout mouse: ARKO) マウスを用いた同様の検討では抑制されなかったことから、本作用はARを介した作用であることが示唆された。次にARKOマウスの毛周期を野生型マウスと比較したところ、第2成長期が延長していることを見出し、さらに、毛が長く、太くなっていることを確認した。以上の結果より、DHTはマウス体毛の成長を阻害することを明らかとし、本現象はヒトと同様であることからDHT投与マウスが男性型脱毛の有用なモデルとなる可能性を示した。

毛は間葉系細胞である毛乳頭細胞 (Dermal papilla cells: DPC) と上皮系細胞である角化細胞から構成され、その相互作用により毛周期を営むと考えられている。そこで第一章第二項では、DHTの制御下で毛に悪影響を及ぼす因子を明らかとするためDPCにおいてDNAアレイ解析を実施した。その結果、DHT添加により発現が増大した41因子から、その中でも脱毛との関連が示唆されているNeurotrophin-4 (NT-4) に着目し、著者は以下の検討を進めた。まず、リアルタイムPCR及び細胞抗体染色によりDHTを添加したDPCにお

いて遺伝子及びタンパクレベルで NT-4 の発現増加を確認した。続いて DHT 投与マウスにおける NT-4 の発現を組織抗体染色により確認したところ、DPC で NT-4 の発現が認められた。さらに TUNEL 染色によりアポトーシス陽性細胞を検出したところ、上皮系細胞でアポトーシスが誘導されていることを明らかとした。著者は以上の結果より、DHT が DPC で NT-4 の発現を誘導し、それが上皮系細胞にアポトーシスを誘導することにより成長期から退行期への移行が促進されるという脱毛メカニズムを推定した。

脱毛の原因として遺伝・男性ホルモン以外に皮脂・ストレス・不規則な食生活も古くから言われている。そこで第二章では、皮脂が毛成長に与える影響を皮脂の酸化物（過酸化脂質）をマウス背部に塗布することにより調べた。その結果、除毛 17 日後の LH 塗布マウスにおいて退行期への移行がコントロールマウスと比較し、促進されていることを明らかとした。さらに、まだ毛包の大きさに違いが見られなかった除毛 13 日後において既に LH 塗布マウスの上皮系細胞にアポトーシスが誘導されていることを見出した。興味深いことに抗酸化物質を同時に塗布したところ本現象は正常に戻ることを明らかとした。また LH を添加した皮膚上皮系細胞において、p53 等のアポトーシス関連遺伝子の変動を確認した。著者らは以上の結果より、皮脂による脱毛メカニズムは、UV により酸化された過酸化脂質が連鎖的脂質過酸化反応によりラジカルを発生し、それが DNA を直接攻撃することにより p53 が発現し、毛包上皮系細胞でアポトーシスを誘導すると推定した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究において、第一章第一項で見出した知見は、男性ホルモンがマウス体毛において毛成長を阻害するという事実を示しただけでなく、男性型脱毛モデル動物として男性ホルモンを投与したマウスが有用であることを示唆し、今後の男性型脱毛研究を加速する知見であると思われる。

また、第二項では、NT-4 が男性ホルモンによって制御されることを発見した。男性ホルモンにより制御され毛成長を阻害する因子としてこれまで報告があった TGF- β や Dickkopf1 以外に新たに NT-4 を見出し、男性型脱毛メカニズムの一端を解明したと思われ、今後の研究の更なる発展が期待される。

第二章では、これまで科学的に証明されていなかった皮脂と脱毛との関連を明らかとし、皮脂が毛包上皮系細胞にアポトーシスを誘導し、直接脱毛に働くことが示唆された。皮脂も男性ホルモンにより分泌される因子であることから、男性型脱毛を加速する一つの因子となると思われる。

よって、著者は博士（農学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。