

第4章 脂肪由来幹細胞分泌蛋白を利用した毛髪再生治療

福岡大太郎^{*1}, 菅 浩隆^{*2}

1 はじめに

毛髪再生治療には様々な方面からのアプローチがあるが、我々は生体内の各種サイトカインによる毛包細胞の制御が重要だと考えている。特に、各種サイトカインの分泌源として脂肪由来幹細胞に着目している。脂肪由来幹細胞は多分化能を持つ組織幹細胞として再生医療への応用が期待されているが、vascular endothelial growth factor (VEGF) や hepatocyte growth factor (HGF) などの様々なサイトカインを分泌することも知られており、これらのサイトカインが血管新生や創傷治癒において重要な働きをしていることが示唆されている^{1,2)}。また、脂肪由来幹細胞から分泌されるサイトカインが毛包の細胞にも影響を与えていることが近年になって報告されている^{3,4)}。このような背景のもと、脂肪由来幹細胞が分泌する蛋白を精製した製剤 (advanced adipose-derived stem cell protein extract:AAPE[®], Prostemics社, 韓国) が商品化されており、我々はこれを毛髪再生の治療に用いてきた⁵⁻⁷⁾。今回、この治療の実際について述べ、代表的な症例を提示する。

2 治療対象

男女を問わず、薄毛、禿髪、脱毛症が治療対象となる。脂肪由来幹細胞分泌蛋白に含まれる各種サイトカインが腫瘍細胞の増殖を促進する可能性があるため、悪性腫瘍及びその既往のある患者は適応外となる。また、全頭の脱毛症や禿髪の経過が長い症例など、毛包の萎縮や瘢痕化がある場合には治療期間が長くなり、効果も限定的であることが多い。患者には以上のことを予め説明しておく必要がある。

3 使用薬剤

3.1 脂肪由来幹細胞分泌蛋白 (AAPE[®])

AAPE[®]は健康な成人女性から採取、分離した脂肪由来幹細胞を培養し、その分泌蛋白を精製した製品である。作成の過程で細胞を一定期間低酸素下に置き、サイトカインの分泌を促進する

* 1 Hirotaro Fukuoka 桜花クリニック; 杏林大学 形成外科

* 2 Hirotaka Suga 杏林大学 形成外科; 桜花クリニック

よう工夫がなされている³⁾。製品には、VEGF, HGF, PDGF, bFGF など多くのサイトカインが豊富に含まれることが確認されている (表1)。製品は粉末状であり、これを使用直前に1バイアルあたり5 ml の生理食塩水で溶解して使用する (図1)。

表1

蛋白	濃度
PDGF	3.88 pg/ml
bFGF	1.38 pg/ml
KGF	14.82 pg/ml
TGFbeta-1	173.49 pg/ml
HGF	32.71 pg/ml
VEGF	77.66 pg/ml
Type 1 collagen	1837.68 ng/ml
Fibronectin	196.32 ng/ml

ADSCs-CM (AAPE[®]) の1 ml あたりの成長因子の量



図1 バイアル瓶

3.2 その他の使用薬剤

ブフロメジル (0.15 mg ~ 0.25 mg), ビタミンH (1 mg), ビタミンB₁ (5 mg), ビタミンB₂ (1 mg), ビタミンB₃ (0.2 mg ~ 0.3 mg), ビタミンB₆ (2.5 ~ 5 mg), ビタミンC (80 ~ 100 mg), ビタミンE (5 mg), コエンザイムQ10 (10 U), 12%アミノ酸製剤0.5 ml を混合した育毛メソカクテルを5 ml 準備する。

4 治療方法

まず、シャンプーの後に前述の育毛メソカクテルを頭皮全体に浸透させる。浸透を良くするため、エレクトロポレーションの機器を使用している。続いて、AAPE[®] 3 ~ 4 ml をパピューラ法 (皮内注射) で投与する。注入深度を調節できる針を用いて1 cm 間隔で頭皮全体に注射を行う (図2)。真皮内に注射することがポイントである。無麻酔でも治療は可能であるが、痛みを強く訴える患者にはリドカインによる表面麻酔や、眼高上神経および大後頭神経に対するブロック麻酔を行う。この一連の治療を月に1回のペースで6 ~ 8回繰り返す。また、毎日のケアとして頭皮のマッサージを自宅で積極的に行なってもらう。男性の場合は、治療中の併用療法として、もしくは治療終了後の維持療法としてフィナステリドの内服をしてもらうこともある。

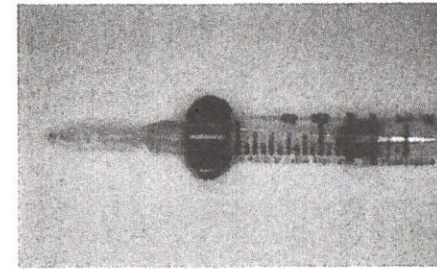


図2 シリンジの先にロック可能なアダプター (黒色, Medikan, Seoul, 韓国; 国内代理店: メトラス株式会社) と針の長さが調整可能な31G (FeelTechCo., Ltd. Gunsan-si, 韓国; 国内代理店: カキヌマメディカル)

5 評価方法

5.1 写真撮影

治療効果を評価するためにも、治療前、治療中、治療後の写真撮影は重要である。適宜ヘアピンなどを使用し、生え際、頭頂部、後頭部を、それぞれ角度を変えて数枚ずつ撮影する。より正確な比較ができるよう、撮影時の条件 (ライティング, シャッタースピード, 絞りなど) を統一しておくといよい。

5.2 トリコグラム

より客観的なデータを得るため、同意の得られた患者ではトリコグラムによる評価も行なっている^{4, 5)}。患者の両側外眼角を頭側に延長し、両耳と頭頂を結ぶ線と交差する2点に墨汁で刺青をし、マーキングを行う。マーキングを中心に2 cm の範囲を剃毛する。トリコグラムは、毎回マーキングを中心に毛の方向を変えて2枚撮影 (Canon Power Shot 450, 東京) する。撮影範

囲に含まれる刺青を中心とした直径 11 mm の円 (面積 95 mm²) 内の毛髪数を 2 名の決まった験者が測定し、その平均値を求める (図 3)。

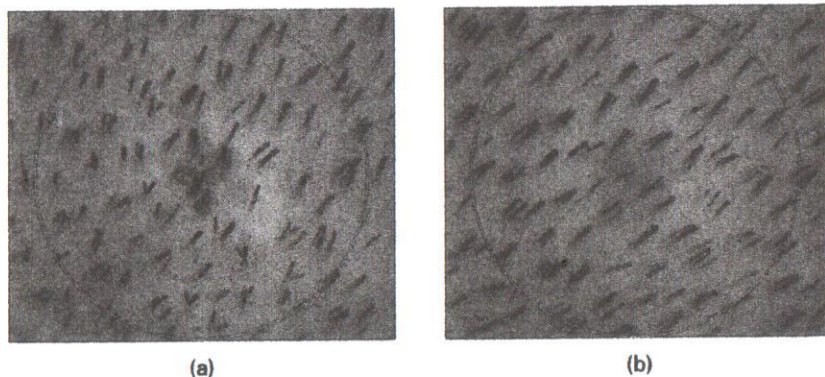


図 3 41 歳男性 プロベシア服用なし。トリコグラム
(a) 治療前 毛髪本数 131 本, 毛根数 70 個
(b) 4 ヶ月後 4 回治療後 毛髪本数 149 本, 毛根数 83 個

6 治療経過

最初の 2, 3 回の治療では増毛を実感できないのが通常である。その場合でも頭皮を観察すると、赤みの軽減といった炎症所見の改善、細い発毛が確認されることは多い。毎日のマッサージを奨励しつつ、治療を継続していく。5 回目の治療が終了したあたり (治療開始後 4~6 ヶ月) から効果を実感できるようになることが多い。毛髪のコシが出てきたり、薄毛の範囲が縮小しているのを写真で確認できたりするようになる。また、最終治療終了後も効果が持続する印象がある。経時的に評価していくと、最終治療終了後半年から 1 年で効果がピークに達することが多い。これは、脂肪由来幹細胞分泌蛋白に含まれる各種サイトカインによって毛包の細胞が活性化され、その活性化状態が維持されることに加え、血流やコラーゲン量といった頭皮全体の状態が改善するためと考えられる。

7 症例

症例 1 : 36 歳男性。生え際の薄毛を対象に治療を行った。合計 6 回の治療を行った。治療 3 年前よりフィナステリド 1 mg の内服をしており、治療中も持続した。治療 3 回目 (初回より 2 ヶ月目) 頃より生え際に毛髪を認めるようになり、その後も生え際近傍の毛量の増加を伴う良好な経過を得た (図 4)。

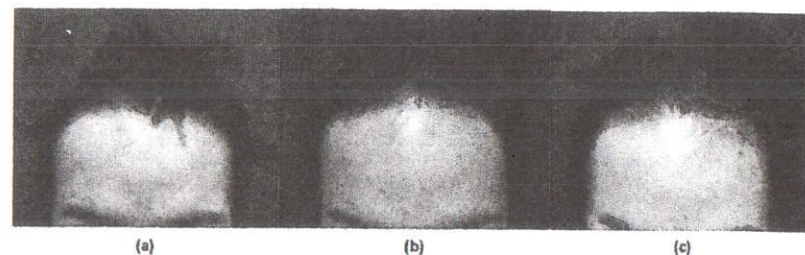


図 4 症例 1 36 歳男性。プロベシアを 3 年前から服用中。
(a) 治療前
(b) 治療開始から 6 ヶ月 (5 回治療後 1 ヶ月)
(c) 治療開始から 9 ヶ月 (6 回治療後 3 ヶ月)

症例 2 : 38 歳男性。頭頂全体の薄毛に対して 8 回の治療を行った。初回治療時よりフィナステリド 1 mg の服用開始した。治療 4 回目 (初回より 3 ヶ月目) より発毛が認められ、治療 6 回目 (初回より 5 ヶ月目) より改善の自覚がでてきた (図 5)。

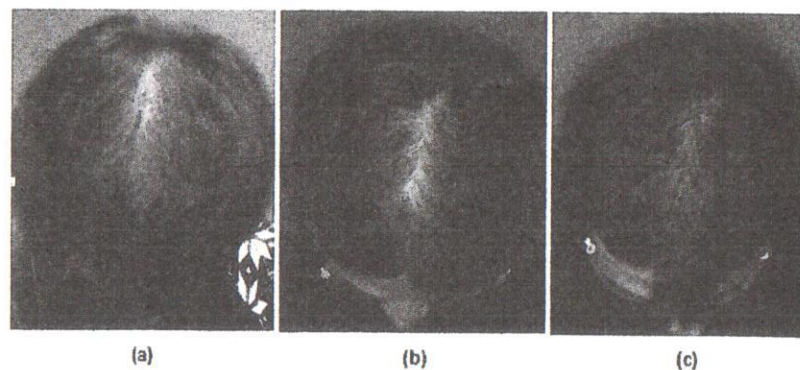


図 5 症例 2 38 歳男性 初回治療時よりプロベシア (1 mg) 服用。
(a) 治療前
(b) 初回より 10 ヶ月 (8 回治療後 2 ヶ月)
(c) 初回より 1 年 7 ヶ月 (8 回治療後 9 ヶ月)

症例 3 : 45 歳女性。全体の薄毛に対して 8 回の治療を行った。初回治療時よりプロベシア服用なし。治療 4 回目より発毛が認められた。治療 6 回目 (初回より 5 ヶ月目) より発毛の増加と太さの改善がみられた (図 6)。

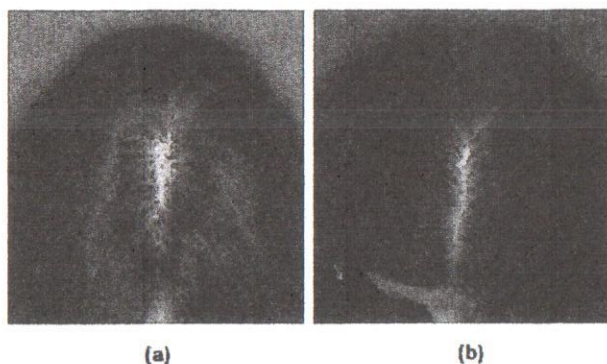


図6 症例3 45歳女性 プロペシア服用なし。
(a) 治療前
(b) 初回より10ヶ月 (8回治療後3ヶ月)

文 献

- 1) Rehman J, Traktuev D, Li J, *et al*: Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation* 109: 1292-1298 (2004)
- 2) Suga H, Eto H, Shigeura T, *et al*: IFATS collection: fibroblast growth factor-2-induced hepatocyte growth factor secretion by adipose-derived stromal cells inhibits postinjury fibrogenesis through a c-Jun N-terminal kinase-dependent mechanism. *Stem Cells* 27: 238-249 (2009)
- 3) Won CH, Yoo HG, Kwon OS, *et al*: Hair growth promoting effects of adipose-derived stem cells. *J Dermatol Sci* 57: 134-137 (2010)
- 4) Festa E, Fretz J, Ryan B, *et al*: Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. *Cell* 146: 761-771 (2011)
- 5) 福岡大太郎, 巢瀬忠之, 大久保文雄: 脂肪由来幹細胞分泌蛋白を利用した毛髪再生治療. 形成外科 53: 1095-1104 (2010)
- 6) 福岡大太郎, 菅浩隆: 幹細胞由来因子の毛髪再生への応用. 形成外科 55: 1083-1089 (2012)
- 7) Fukuoka H, Suga H, Narita K, *et al*: The latest advance in hair regeneration therapy using proteins secreted by adipose-derived stem cells. *Am J Cosmetic Surg* 29: 273-282 (2012)
- 8) Park SH, Kim WS, Choi JS, *et al*: Hair growth stimulate by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia :evidence of increased growth factor secretion. *Biomed Res* 31(1): 27-34 (2010)