

2024年2月16日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学  
MED R&D株式会社  
マイキューテック株式会社

## ケラチンマイクロ球体ゲルによる発毛・育毛効果をマウスで実証

毛髪の主成分であるケラチンをマイクロ球体化し、水中に分散させた「ケラチンマイクロ球体ゲル」が、毛包の成長促進に効果があることをマウスを用いた実験により実証しました。副作用がほとんどない発毛・育毛剤の有効成分としての応用が期待できます。

皮膚には、粒子の浸潤や外因性の攻撃を制限するバリア機能があります。最近の研究では、発毛関連物質を小さな粒子にすることで、皮膚バリアを通過して、毛根を包んでいる毛包に送達できることが示されています。本研究では、マウスを用いて、水溶性の酸化ケラチンから成るマイクロ球体ゲル（ケラチンマイクロ球体ゲル）を皮膚に塗布することで、毛根内にある毛乳頭細胞における細胞増殖と発毛関連遺伝子の発現が有意に増大し、発毛・育毛が促進されることを実証しました。

剃毛したマウスの背中にケラチンマイクロ球体ゲルの水分散液を塗布したところ、塗布後2日目から発毛が見られ、それ以降も速いペースで育毛が観測されました。これは、発毛の有効成分として知られるミノキシジルを塗布した場合と同等の効果でした。また、マウスの背面皮膚組織の遺伝子解析を行った結果、毛周期調節や皮膚恒常性維持に関連する遺伝子の発現が有意に増大していることが確認されました。さらに、ヒト由来の培養表皮モデルを上側、ヒト初代毛乳頭細胞を下側で共培養した皮膚モデルを構築し、ケラチンマイクロ球体のゲル皮膚透過性を介した毛乳頭細胞の活性化作用を、遺伝子発現解析により確認しました。

今回の成果は、ケラチンマイクロ球体ゲルの発毛・育毛効果を実証した初めての例です。ケラチンは毛髪や皮膚の主成分であることから、副作用がほとんどない発毛・育毛成分としての応用が期待できます。

### 研究代表者

筑波大学生命環境系

礒田 博子 教授

筑波大学数理物質系

山本 洋平 教授

## 研究の背景

毛髪の成長には、成長サイクルの調整が重要な役割を果たします。毛包<sup>注1)</sup>の成長サイクルは、成長期(成長)、退行期(退行)、休止期(休止期)の3段階に分かれています。毛包の複雑な三次元構造には、独特の生化学的、代謝的、免疫学的特性が含まれており、毛包は、物質が皮膚のより深い層に入る経路として機能します。従って、発毛・育毛を促進するには、毛包に有効成分を届けることが重要です。

現在、利用可能な脱毛治療薬としては、FDA(アメリカ食品医薬品局)が承認したミノキシジル<sup>注2)</sup>などがありますが、これらは部分的な治療効果しか見られない上、副作用が大きな問題となっており、特に女性や子供への投与は大きく制限されています。一方、皮膚と毛包の機能は、ケラチン発現の制御に依存していることから、広範囲の皮膚および毛髪疾患における新規治療戦略の開発において、ケラチンに大きな関心が寄せられています。ケラチンは、上皮細胞<sup>注3)</sup>および表皮のさまざまな層に見られるタンパク質です。皮膚と毛包細胞の両方の生理学および病理学的状態を反映する独特の遺伝子発現パターンを示し、表皮のタンパク質の約30%、毛包タンパク質の90%以上を構成します。毛包前駆細胞の維持と活性化は、さまざまなケラチン発現パターンのホルモン調節の影響を受けることが知られています。近年、毛髪由来のケラチンから作られたマイクロニードルパッチ<sup>注4)</sup>が毛髪の再生を促進するために使用されている他、組換えヒト毛髪ケラチンナノ粒子が皮膚の創傷治癒を促進することが報告されています。そこで本研究では、マイクロ球体化したケラチンを用いて、その発毛・育毛効果を調べました。

## 研究内容と成果

本研究では、水溶性酸化ケラチンから成る粒径数ミクロンのマイクロ球体を水中に分散させたマイクロ球体ゲル(図1)に、発毛および育毛効果があることを世界で初めて実証しました。羊毛由来の水溶性酸化ケラチンをスプレーミスト法でマイクロ球体化し、これを水中に再分散させた球体ゲル(ケラチンマイクロ球体ゲル)を用いて、剃毛したマウスの背中に塗布したところ、塗布2日目には発毛が観測され、約2週間の塗布でほぼ完全に毛が生えそろうました(図2)。この発毛・育毛のペースは、ミノキシジルの水溶液を使用したときに観察される効果とほぼ同等です。一方で、水に不溶なケラチン粉末の水分散液を塗布した場合には、発毛・育毛の効果はほとんど観測されませんでした。

発毛したマウスの背中の細胞について遺伝子診断を行った結果、毛包の発達やケラチノサイト<sup>注5)</sup>の分化に関与するNotch1、メラノサイト<sup>注6)</sup>幹細胞分化や毛包形態形成、毛周期過程、線維芽細胞増殖のポジティブ因子に関与するCtnnb1、毛髪成長サイクルやメラノサイト・ケラチノサイトの接着・分化に関与するCadherin、細胞周期や増殖、Notch1およびAKT経路の制御に関与するK14など、発毛・育毛に関連する遺伝子の発現が、対照実験に使用したマウスと比較して、優位に促進されていることが明らかになりました(図3、表1)。さらに、ヒト由来の培養表皮モデル<sup>注7)</sup>LabCyte EPI-MODELを上側、ヒト初代毛乳頭細胞<sup>注8)</sup>を下側で共培養<sup>注9)</sup>した皮膚モデルを構築し(図4)、ケラチンマイクロ球体ゲルの皮膚透過性を介した毛乳頭細胞の活性化作用を、遺伝子発現解析により確認しました。

## 今後の展開

本研究により、ケラチンをマイクロサイズに球体化して皮膚に塗布することで、発毛・育毛の促進効果が得られることが明らかになりました。ケラチンは毛髪や皮膚の主成分であることから、このケラチンマイクロ球体ゲルは、副作用がほとんどない発毛剤や育毛剤、養毛剤などとしての応用が期待できます。

参考図

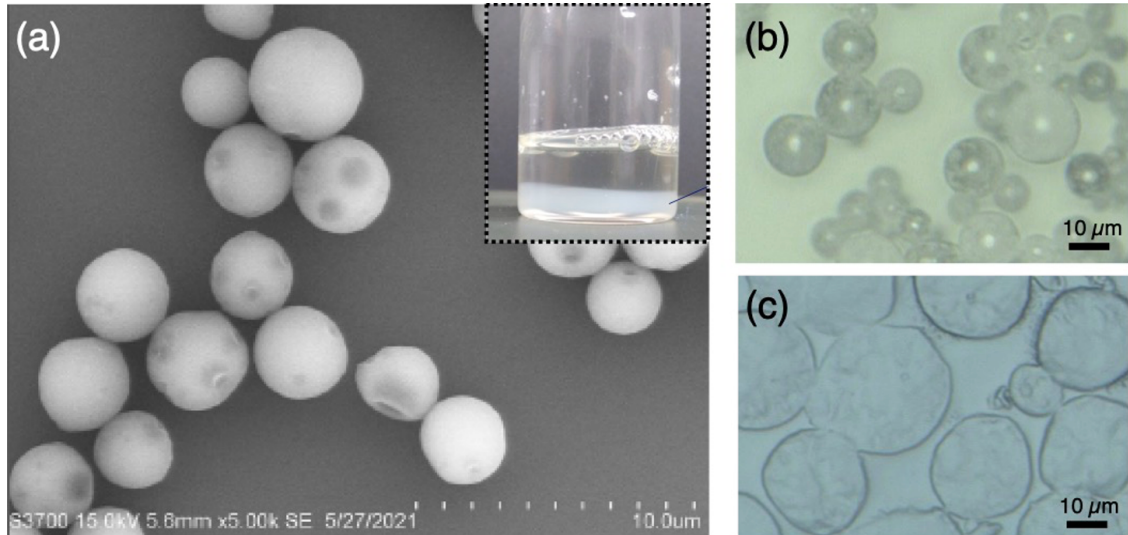


図1 (a) ケラチンマイクロ球体の電子顕微鏡写真（内挿図：懸濁液の写真）。(b) ケラチンマイクロ球体の固体状態の光学顕微鏡写真。(c) ケラチンマイクロ球体を水中に分散したのち基板上に滴下乾燥させた試料の光学顕微鏡写真。水分散液中では、球状のハイドロゲル<sup>注10)</sup>として存在していることが示唆される。

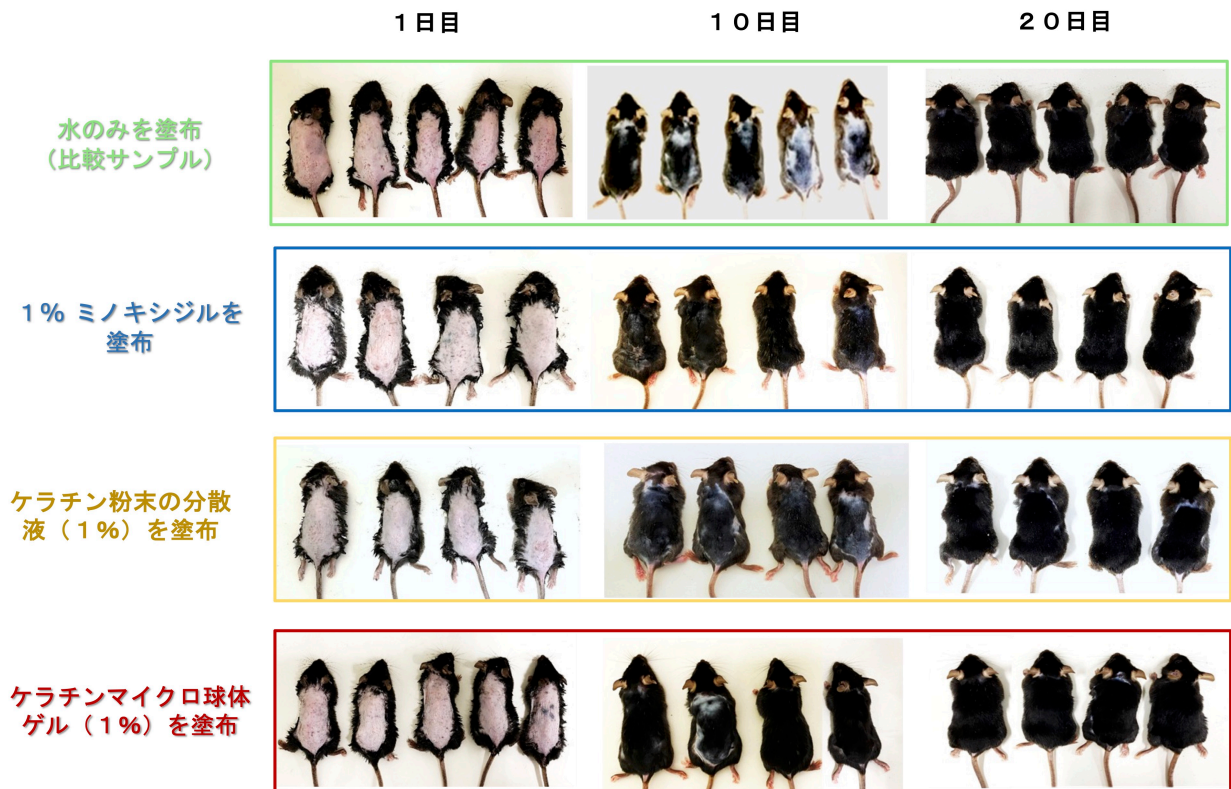


図2 マウスに対する発毛効果に関する実験結果。(1段目) 対照実験：水を塗布したマウス、(2段目) 1%ミノキシジル水溶液を塗布したマウス、(3段目) ケラチン粉末の水分散液を塗布したマウス、(4段目) 1%ケラチンマイクロ球体ゲルを塗布したマウス。ケラチンマイクロ球体ゲルを塗布した場合、塗布10日目の時点で、1%ミノキシジルを塗布した場合とほぼ同等の成長促進効果が確認できる。

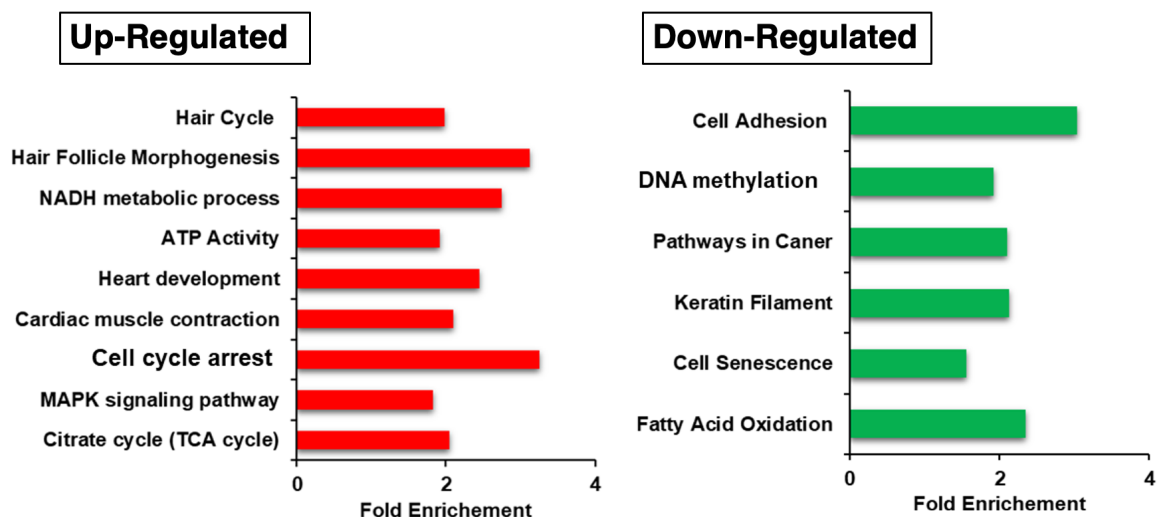


図3 1%ケラチンマイクロ球体ゲルを20日間塗布したマウスの細胞の遺伝子解析において、ケラチン粉末の1%水分散液を20日間塗布したマウスと比較して、発現が促進（左図）、もしくは抑制（右図）した遺伝子の機能。

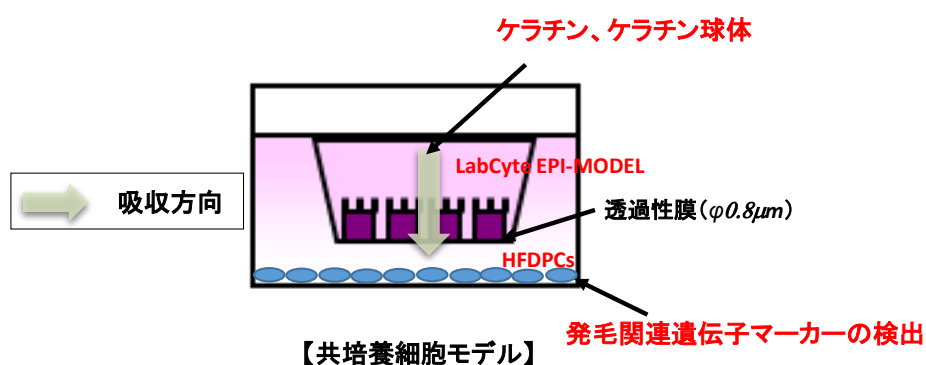


図4 共培養細胞モデルによる、ケラチンやケラチン球体ゲルの透過試験の模式図。共培養細胞モデルからなる透過性膜をケラチン球体ゲルが透過し、発毛関連遺伝子が発現することを確認した。

表1 発現の促進が確認された遺伝子とその生物学的機能、およびケラチン粉末分散液（対照実験）とケラチン球体ゲルの塗布における発現数値の比較。（数値が高いほど、活性が高い。）

遺伝子名	生物学的機能	ケラチン粉末分散液	ケラチン球体ゲル
Notch 1	毛包の発達、ケラチノサイトの分化	3.38	4.29
Ctnnb1	メラノサイト幹細胞分化、MITF活性化、色素沈着、毛包形態形成、毛周期過程、線維芽細胞増殖因子のポジティブ制御	1.67	2.04
Cadherin	間葉系幹細胞の分化、毛髪成長サイクル、メラノサイト・ケラチノサイトの接着、ケラチノサイトの分化	2.67	5.09
K14	K14 細胞周期、増殖、Notch1 及び AKT 経路の制御	2.34	6.98
Lnk	Jak/Statの活性化、阻害による炎症性疾患、メラニン生合成過程、色素沈着	1.76	2.11
Dux	間葉系幹細胞の移動、毛包幹細胞の分化	2.06	3.02



## 用語解説

### 注1) 毛包

頭皮の内側で毛根を包んでいる皮膚組織で、毛嚢（もうのう）ともいう。毛根を生成・保護して抜けないように支持し、毛髪が育つ上で重要な役割を担う。

### 注2) ミノキシジル

日本の市販（OTC）医薬品の中で唯一、壮年性脱毛症における、発毛、育毛、脱毛（抜け毛）の進行予防、の効果が認められている成分。

### 注3) 上皮細胞

体や体腔、臓器などの表面を覆う細胞。上皮細胞は、隣接する細胞同士が互いに強く結合して薄いシート状の細胞層を構成し、これにより、体や臓器を外部から隔て、病原菌の侵入や物質の漏出を防ぐ。

### 注4) マイクロニードルパッチ

化粧品などの成分をマイクロサイズの針状にしてパッチに敷き詰めたもの。肌に貼ると、針が角層まで入り込み、溶け出した成分をダイレクトに届けることができる。

### 注5) ケラチノサイト

皮膚の最外層の表皮を構成する細胞。角化細胞ともいう。

### 注6) メラノサイト

メラニンと呼ばれる色素を産生する細胞。メラニンはメラノソーム（細胞小器官）で生成され、メラノソームはメラノサイト内でのみ形成される。

### 注7) ヒト由来の培養表皮モデル

ヒト正常表皮細胞を重層培養したヒト3次元培養表皮モデル。主として実験動物による皮膚刺激性試験に用いる皮膚の代替材料として開発された。

### 注8) 毛乳頭細胞

毛根の根元にある毛乳頭に存在する細胞で、育毛促進因子である FGF-7 を産生したり、ヘアサイクルを正常に保つ働きを担う。毛乳頭細胞が増えると毛髪が太く成長する。

### 注9) 共培養

同時に培養すること。

### 注10) ハイドロゲル

ゲルとは「あらゆる液体に不溶な三次元構造をもつ高分子物質およびその膨潤体」であり、液体が水の場合をハイドロゲルと呼ぶ。

## 研究資金

本研究は、JST による事業化プロジェクト（SCORE）の支援を受けて実施されました。また、本研究は、筑波大学とMED R & D株式会社およびマイキューテック株式会社それぞれとの共同研究契約に基づいて行われました。

## 掲載論文

【題名】 Keratin Microspheres as Promising Tool for Targeting Follicular Growth  
(毛包の成長を標的にするための有望なツールとしてのケラチンマイクロ球体)

【著者名】 Meriem Bejaoui, Wey Yih Heah, Aprill Kee Oliva Mizushima, Mitsutoshi Nakajima, Hiroshi Yamagishi, Yohei Yamamoto, and Hiroko Isoda

【掲載誌】 *ACS Applied Bio Materials*

【掲載日】 2024年2月14日

【DOI】 10.1021/acsabm.3c00956

問合わせ先

【研究に関すること】

(マウス実証実験に関すること)

磯田 博子 (いそだ ひろこ)

筑波大学 生命環境系 教授

URL: <https://isodalabtsukuba.wordpress.com>

(マイクロ球体ゲルに関すること)

山本 洋平 (やまもと ようへい)

筑波大学 数理物質系 教授

URL: [https://www.ims.tsukuba.ac.jp/~yamamoto\\_lab/](https://www.ims.tsukuba.ac.jp/~yamamoto_lab/)

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: [kohositu@un.tsukuba.ac.jp](mailto:kohositu@un.tsukuba.ac.jp)

M E D R & D 株式会社

TEL: 029-853-3981

E-mail: [nakajima@med-rnd.com](mailto:nakajima@med-rnd.com)

マイキューテック株式会社

TEL: 029-853-5030

E-mail: [yamamoto@myqtech.jp](mailto:yamamoto@myqtech.jp)