

皮膚の老化と再生医療

吉村浩太郎

サマリー

皮膚は体表を覆う重要な器官であるが、そのために皮膚の老化は紫外線の影響を強く受けるとともに、その治療には機能のみならず美容的改善が要求される。皮膚のアンチエイジング治療は多様化し、これまでの美容外科、美容皮膚科的治療から美容内科的治療や再生医療といった新しい領域に広がりを見せている。培養真皮線維芽細胞を用いたシワ治療、培養毛乳頭細胞や培養表皮幹細胞を用いた毛髪再生医療は臨床研究が始まっている。また、皮膚のタルミなどの治療を目的とした組織増大治療として、脂肪前駆細胞を利用した新しい脂肪移植治療が行われており、治療の有効性が報告されている。今後も、最近承認された自家培養皮膚製品をはじめ、細胞外基質や他の組織幹細胞などを使った治療など再生医療研究の進展が期待されている。

皮膚の老化

皮膚は体表を覆う器官であり他の内部臓器と異なり、その老化には加齢による老化 **chronological aging** のみならず、紫外線による光老化（ひかりろうか） **photoaging** と呼ばれる老化がある。また、その治療-アンチエイジング-には、体表であるがゆえに、機能と美容という2つの側面がある。光老化の代表的症状は紫外線による真皮の菲薄化、真皮上層の弾性線維の集積であり、老人性（日光性）色素斑などのしみ、皮膚色の変化（くすみ）、悪性変化（日光性角化症）なども問題となる。さらに、メラニンの少ない白人では紫外線による真皮のダメージが大きく、皮膚癌や血管拡張などの病変が増加する。加齢変化においても、表皮のターンオーバーが遅くなるとともに、角層の機能不全によりバリア機能の低下、水分保持機能の低下が起こる。皮脂の分泌は減少し、角質機能の低下とともに、皮膚の乾燥をもたらす。こうした皮膚の質的な加齢変化および皮膚を支持する皮下脂肪などの支持組織の加齢変化に伴い、皮膚のシワやたるみが生じる。

皮膚のアンチエイジング治療

皮膚のアンチエイジング治療は元来外用剤（保湿剤、サンスクリーン、抗酸化剤、レチノイド、漂白剤など）が中心であるが、近年は加齢に伴うイボ、シミや皺などへの美容治療を目的としたレーザー技術も発達し、シワ治療を目的としたコラーゲンやヒアルロン酸などの注入充填剤 **filler** も多く商品化されている。加齢性（男性型）脱毛も老化の1つとみなすなら、植毛などの禿髪治療もアンチエイジングと言える。治療手技の面から言えば、美容外科的治療、皮膚科的治療、内科的治療、再生医療と分けることもできる。

皮膚の再生医療

皮膚の再生医療として現在行われている試みには、①皮膚欠損の修復を目的とした培養皮膚移植、②難治性潰瘍などの皮膚欠損の創傷治癒促進を目的とした骨髄幹細胞移植、③シワなどの改善を目的とした線維芽細胞移植、④毛髪再生を目的とした細胞移植（毛乳頭細胞など）、⑤若返りを目的とした脂肪および脂肪由来幹細胞移植、などがあげられる。③～⑤はまさしく皮膚の老化の治療を目的とした再生医療の試みである。

- ① の培養皮膚には、表皮のみ、真皮のみ、表皮真皮複合型の3種類があり、原則として **autograft** が前提である。表皮のみの場合は培養表皮角化細胞のシートとして熱傷などの皮膚欠損に移植される。真皮のみの場合は、ヒアルロン酸やコラーゲンゲルの中に線維芽細胞が播種されており、主に放出するサイトカイン、増殖因子による創傷治癒促進を目的に使用されている¹⁾。表皮真皮複合型の場合は、培養線維芽細胞を含むヒアルロン酸ゲルや無細胞真皮 **acellular dermal matrix**（スキンバンクからの真皮を無細胞化したもの）などの上に表皮角化細胞を播種し重層化させたものである。企業により製品化に向けた取り組みも行われており、2007年我が国において表皮型の培養皮膚の商品化がはじめて承認された。
- ② の骨髄由来幹細胞の利用は血管新生、創傷治癒促進を目的に、アルギン酸ゲルやコラーゲンスポンジなどの製品化された創傷被覆剤に新鮮細胞を播種して創面に貼付する形で、もしくは周囲組織に局所注射する形で、医師主導の臨床研究が行われている。

皮膚の老化を目的とした再生医療の試み

1. シワなどの改善を目的とした自家培養線維芽細胞移植

Filler(注入剤)は有効性、安全性も確立され、すでに広く普及しているが、いずれも半年から1年で徐々に吸収され消失する。そのため移植後の効果が持続することを期待して、自己培養線維芽細胞を使ったしわ治療の試みがなされている。患者自身の皮膚小片から線維芽細胞を採取し、培養して増殖させて注射剤として充填する。臨床研究が米国、欧州、日本などで行われている。体積は小さいため反復注射を必要とし、移植後の効果が持続することを期待しているが²⁾、コラーゲンなどの既存の細胞外基質注入製品と比較すると、現状ではまだ効果が小さい。同様の目的の治療法として、細胞外基質(コラーゲンなど)を患者自身の皮膚や脂肪組織から直接抽出して注射する方法も試みられている。

2. 毛髪再生を目的とした再生医療

禿髪(男性型脱毛症)治療の現状としては、finasteride(プロペシア®、5 α リダクターゼ阻害剤)などの抗アンドロゲン療法、ミノキシジルなどの血行改善薬において一定の有効性が確認されており、finasteride はわが国においても2005年末に生活改善薬の1つとして承認された(自由診療)。外科的には後頭部からの自家植毛手術が行われている。

皮膚には表皮幹細胞と毛包幹細胞と2種類の上皮系幹細胞が存在することが知られており、表皮幹細胞は通常は表皮の組織恒常性維持を司り、毛包幹細胞は毛包、表皮、汗腺や皮脂腺等あらゆる皮膚付属器に分化することができる幹細胞である。毛包幹細胞から派生した上皮細胞は毛包内を下方移動して、間葉系の毛乳頭細胞との相互作用を経て、毛幹へと分化することにより、毛幹は成長している³⁾。このように、毛髪の成長には上皮系、間葉系の相互作用が必須であり、禿髪においてはその片方、もしくは両方が障害を受けている。

禿髪の治療として現在行われている自家植毛術(培養をせずに1本1本を後頭部から禿髪部に移植する)と異なり、極少数の毛包から多数の毛髪を再生することを目的とした研究が行われている。動物実験においてはいくつかの実験モデルにおいて細胞移植により安定的な発毛がすでに見られている(図7)。自己培養毛乳頭細胞単独、もしくは自己培養毛乳頭細胞と自己培養表皮幹細胞もしくは毛包幹細胞とを混合して、禿頭皮膚に移植する形での研究が行われており、一部では臨床研究も始まっている。しかし、侵襲性の小さい移植技術の開発、再生毛の太さや方向の制御、など、解決しなければならない課題もまだいくつか残されている。

3. 加齢による軟部組織委縮、タルミ改善を目的とした再生医療

加齢による頬や眼窩周囲の陥凹変形やたるみに対して吸引脂肪(破碎されている)移植が行われているが、生着率を高めることを目的に、脂肪由来幹細胞の混合移植の試みも行われている。また、脂肪や皮膚などの自家組織から細胞間基質を抽出して移植する試みも行われている。

瘦身目的で行われる脂肪吸引で採取される吸引脂肪には、血管や脂肪などへの分化が期待できる脂肪組織由来前駆細胞群が含まれていることがわかり、骨髄に変わる新たな成人幹細胞源として注目されている⁴⁾。採取される細胞は主にCD34陽性の多能性間質細胞(脂肪由来幹細胞 adipose-derived stromal cells; ASC)で、血管内皮細胞、血管壁細胞なども含まれている⁵⁾。ASCは脂肪組織内において血管周囲に多く存在し、脂肪細胞および血管内

皮細胞などの前駆細胞として機能していると考えられている。脂肪組織由来前駆細胞群は大量採取が可能であるため(500mlの吸引脂肪から億単位の細胞が採取可能)、培養せずに新鮮でminimal manipulationの状態の細胞としての臨床応用が可能である。吸引脂肪は正常脂肪組織に比べて前駆細胞数が少なく、そのため移植後に組織の委縮が見られるが、別に採取した移植用脂肪組織に添加・接着させて前駆細胞リッチな移植材料として移植することにより、軟部組織増大効果を高める治療法(Cell-assisted lipotransfer; CAL)が開発された⁶⁾。現在、神奈川バイオ医療産業特区で行われており、すでに140例を超える臨床実績があり、一部はすでに論文発表されている^{7,8)}。

おわりに

美容を目的とした再生医療は競争する既存治療がすべて自由診療であり高価格であるため、価格競争力の面からは有利であるという特徴を持つ。再生医療の領域では、癌化リスクの少ない成人幹細胞を使うとは言え、培養に伴う諸問題を解決する必要がため、とくに生命の危機を伴わない美容領域においては細胞培養を必要としない新鮮細胞や細胞間基質の利用から少しずつ普及していくと思われる。

参考文献

- 1) Kubo, K., Kuroyanagi, Y. Development of a cultured dermal substitute composed of a spongy matrix of hyaluronic acid and atelo-collagen combined with fibroblasts: cryopreservation. *Artif. Organs* 28:182-188, 2004.
- 2) Fagien, S. Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen). *Plast Reconstr Surg* 105: 362-373, 2000.
- 3) Claudinot S, Nicolas M, Oshima H, Rochat A, Barrandon Y. Long-term renewal of hair follicles from clonogenic multipotent stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:14677-82, 2005.
- 4) Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng* 7: 211-228, 2001.
- 5) Yoshimura K, Shigeura T, Matsumoto D, Sato T, Takaki Y, Aiba-Kojima E, Sato K, Inoue K, Nagase T, Koshima I, Gonda K. Characterization of freshly isolated and cultured cells derived from the fatty and fluid portions of liposuction aspirates. *J Cell Physiol* 208: 64-76, 2006.
- 6) Matsumoto D, Sato K, Gonda K, Takaki Y, Shigeura T, Sato T, Aiba-Kojima E, Iizuka F, Inoue K, Suga H, Yoshimura K. Cell-assisted lipotransfer (CAL): supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng* 12: 3375-3382, 2006.
- 7) Yoshimura, K., Sato, K., Aoi, N., Kurita, M., Hirohi, T., and Harii, K. Cell-assisted lipotransfer (CAL) for cosmetic breast augmentation -supportive use of adipose-derived stem/stromal cells-. *Aesthetic Plast Surg*, 2007; doi:

10.1007/s00266-007-9019-410.

8) Yoshimura, K., Sato, K., Aoi, N., Kurita, M., Inoue, K., Suga, H., Eto, H., Kato, H., Hirohi, T., and Harii, K. Cell-assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose-derived stem cells. *Dermatol. Surg.*, in press.

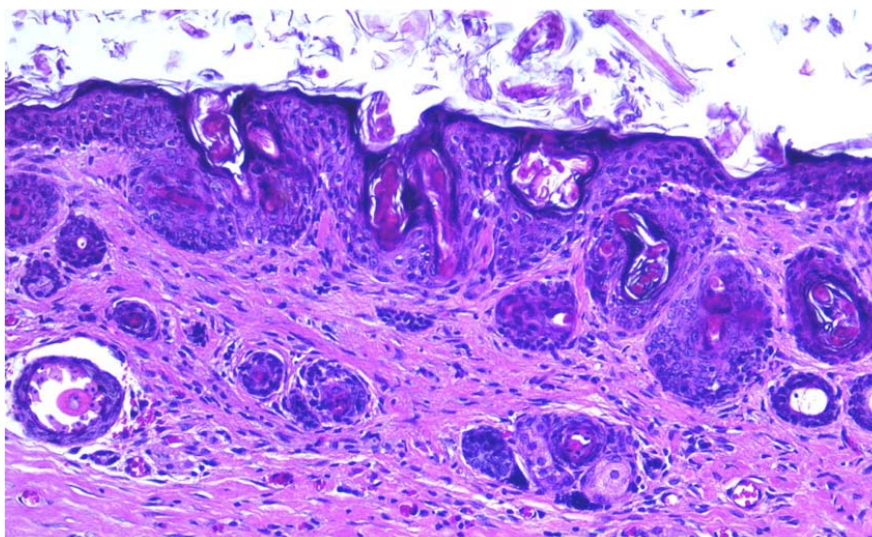


図1. 毛髪再生の実験モデル

(上)ブラックマウスの毛乳頭細胞、表皮幹細胞をチャンバー法で移植することにより、ヌードマウスに黒い毛の再生が見られる。(下)組織像 (HE 染色)。毛幹は細いが、数多くの毛包が再生している。

組織増大目的の再生医療



図2. 脂肪組織由来幹細胞を利用した組織増大治療の模式図

脂肪組織から前駆細胞群を採取して、破碎脂肪に添加したのちに、顔、バストなど注射により移植を行う。移植脂肪の委縮が最低限に抑えられ、移植量の40－90%の体積が新たな脂肪組織として維持される。