

研究報告2021 目次

【研究開発部】

有望シーズ展開事業

「再生毛髪的大量調製革新技術開発」プロジェクト

◆総括	141
◆毛包上皮幹細胞の増殖培養技術の開発	144
◆Electrical stimulation of human follicle dermal papilla cells to promote hair regeneration	146
◆業績	149

「再生毛髪的大量調製革新技術開発」プロジェクト

プロジェクトリーダー 福田 淳二

【基本構想】

毛髪を生み出す毛包組織は、胎児期において、上皮系と間葉系の2種類の幹細胞からなる原基を形成し、これらの細胞の相互作用がトリガーとなり生み出される。他の臓器では、この胎児期にしか原基が作られないが、毛包組織は唯一、誕生後も一定間隔（毛周期）で一生涯再生を繰り返すという特徴がある。したがって、毛包組織は臓器発生プロセスを理解するための有用な実験系となる可能性がある。一方、毛包原基から始まる毛包組織形成プロセスを人為的に再現することで、脱毛症の治療を行う毛髪再生医療に期待が集まっている。我々が考えている毛髪再生医療の手順を図1に示す。ここでは、患者本人の毛髪を毛包組織ごと数本を取り出し、そこから上皮系と間葉系の2種類の幹細胞を単離する。そしてこれらの細胞を、例えば 100 本分に増殖させた上で、毛包原基様の移植体を生体外で作製し、これを脱毛部に移植する。我々の研究プロジェクトの出発点は、毛包原基様の移植体が細胞の自己組織化により形成されることを発見したことに始まる。すなわち、上皮系と間葉系の細胞を混ぜて 1 つの凝集体を形成させると、培養初期は 2種類の細胞がバラバラの状態では凝集体内に存在するものの、培養 3 日間のうちにそれぞれの細胞が凝集体内で自発的に分離し毛包原基様の構造が形成されることを発見した。これを応用して独自の細胞培養器を開発することで毛包原基を大量調製する技術を確認した。毛髪再生医療では、患者1名に数千個の移植体が必要であり、細胞の自己組織化を利用する本手法は、毛包原基の大量調製へとスケールアップ可能である点が技術的な有意性である。本研究プロジェクトでは、この技術をもとに毛包原基の作製以外の手順も含めて技術開発に取り組む。そして、連携企業や医療機関などと協力し、脱毛症患者の毛包由来細胞へと当該技術を適用することで、毛髪再生医療の実用化を目指す。

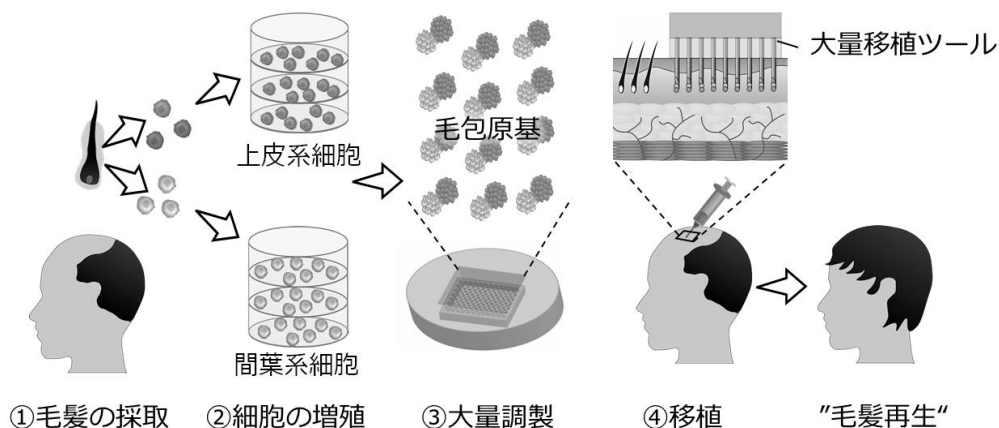


図1 毛包原基の大量調製法を用いた毛髪再生医療

1. 2020 年度の研究目的

プロジェクト1年目となる2020年度は、以下の各項目を重点項目として研究を進めた。ただし、動物実験については、横浜国立大学動物実験専門委員会の承認を得て実施し、患者組織の利用については、横浜国立大学倫理委員会（人を対象とする医学系研究）の承認を得て実施した。

- (1) ヒト毛包上皮幹細胞の増殖培養
- (2) ヒト毛乳頭細胞の増殖培養
- (3) ヒト毛包原基の形成とマウス移植実験
- (4) ヒト毛母細胞の分離と発毛活性の評価

これまでにシーズ育成事業では、主にマウスの細胞を用いて毛髪再生医療の手順を確認してきた。本研究プロジェクトではこれをヒト細胞を用いて実現する。(1)では、ヒト毛包上皮幹細胞に適した培養条件の最適化により、毛包幹細胞マーカー（CD200 等）陽性細胞を複数回の継代で約1000万個程度まで増殖させることを目標とする。(2)では、毛髪再生医療に必要な大量（約1000万個）の毛乳頭細胞を増殖させる培養技術を開発する。そして、(3)では、これら毛包上皮幹細胞と毛乳頭細胞を用いて、毛包原基を作製し発毛を評価する。また、再生した毛髪がヒト由来のもの

か否を明らかにする。この(1)から(3)のプロセスを繰り返すことによって、高い発毛効率の得られる各ステップの条件を見出す。(4)については、当初の研究計画からの変更点であるが、上皮系細胞の細胞源として、毛包上皮幹細胞に限定していたが、毛母細胞についても検討を加えることとした。これは、他者の文献や特許より得られた情報により可能性が浮上したためである。

本報告書では、(1)、(2)については、それぞれ景山研究員、Zhang 研究員が報告することから、ここでは主に(3)、(4)について報告する。

2. 2020 年度の研究成果

(1) ヒト毛包原基の形成とマウス移植実験

シーズ育成事業では、ヒト毛包原基を免疫不全マウスに移植すると発毛が見られる場合があるものの、その頻度は非常に低いことが分かった。その原因として、1) ヒト毛包由来細胞が培養系において毛髪再生能を失ってしまったこと、2) マウス皮膚では毛髪再生に必要な因子が供給されないこと、が考えられた。1)については、発毛関連遺伝子を指標として継続的に培養技術の向上を図っているが、2)については種差に関連することである。実際、ヒトとマウスでは、毛周期の長さそのものや毛周期に関連するメカニズムに違いがあることが分かっている。そこで、移植後もいくつかの因子が供給されることを期待して、毛包上皮幹細胞と毛乳頭細胞に加えて、第3の細胞を加えるなどの工夫を行った。第3の細胞としては、ヒト脂肪由来幹細胞、ヒト血管内皮細胞、多血小板血漿などである。特に、ヒト脂肪由来幹細胞は、高い発毛活性の向上を誘導した(R. Nakajima, et al., J. Biosci. Bioeng., in press, 2021)。この実験では、毛乳頭細胞と脂肪由来幹細胞はヒト由来であるが、実験上の都合で上皮系細胞はマウス由来のものを使用した。これは、上皮細胞がヒト由来の場合には発毛試験に数

カ月を要するのに対して、マウス由来では2週間程度で結果が得られるためである。ただし、上述した通り、すべてヒト由来細胞を使用した毛包原基に対して発毛効率の向上を評価する必要がある、これは次の実験である。

(2) 伸長した毛幹におけるヒト由来ミトコンドリアの検出
前年度までに、脱毛症患者由来の細胞を用いて毛包原基を作製し、これを免疫不全マウスに移植することで毛髪が再生することを示してきた。しかし、マウスに移植したヒトの毛包原基が、“ヒトの毛髪を形成しているのか”、それとも“ホスト（マウス）の毛包の活性化を促しているのみなのか”は明らかになっていなかった。そこで、再生毛髪のミトコンドリア DNA を解析することで再生毛髪の由来（マウスかヒトか）を解析した。そもそも毛幹は毛母細胞が角化してできる組織であり、生きた細胞は存在しない。そのため、他の組織で解析されるような RNA や DNA から由来を同定することが難しい。そこで、我々は毛幹に保存されているミトコンドリア DNA から由来を判定する手法を選択した。予備検討として、ヒトとマウスの毛髪からミトコンドリア DNA を回収し、RT-PCR によるミトコンドリア DNA の解析を行った結果、マウスおよびヒト特異的な配列で由来を同定できることが確認された（図2）。実際にこの系で再生毛髪を評価してみると、ヒト特異的なミトコンドリア DNA 配列とマウス特異的なミトコンドリア DNA 配列がともに同定され、ヒトとマウスの両方の細胞を含む毛髪が形成されていることが確認された（図2）。これまでに、脱毛症患者由来の細胞を用いて毛髪再生に成功した例はなく、再生毛髪にヒト細胞が含まれていたことは評価に値するが、マウス細胞も含まれていることから、今後さらなる最適化を行う必要があることが明らかになった。

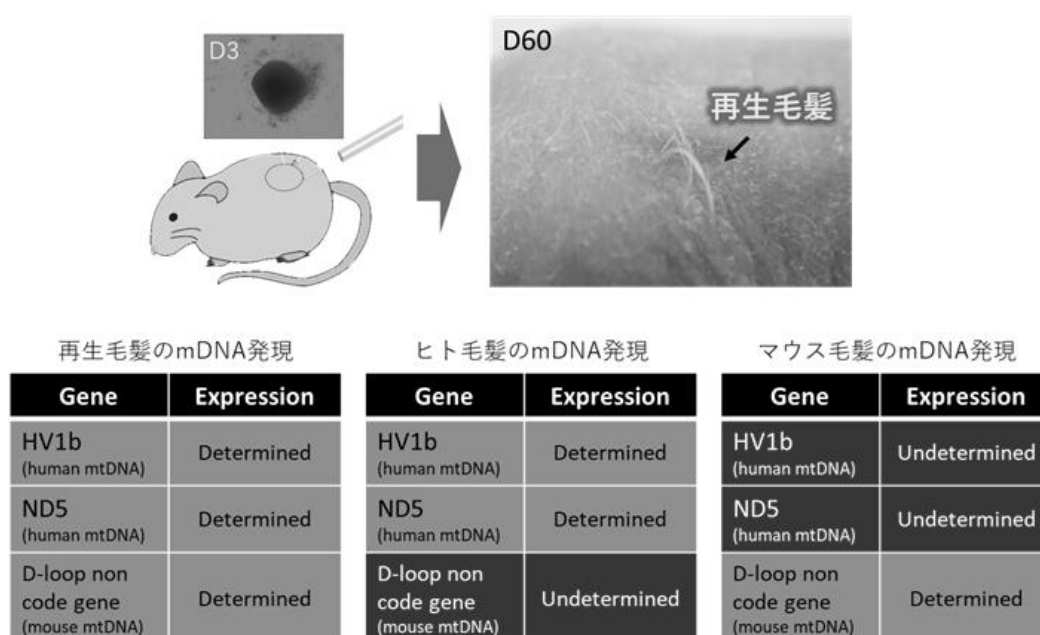


図2 伸長した毛幹におけるヒト由来ミトコンドリアの検出

(3) 遠心式の毛包原基形成法

上述したように、我々は上皮系と間葉系細胞の自己組織化による毛包原基の形成を利用した手法を用いてきた。今後もこの手法を中心にプロジェクトを推進するが、次世代型のより良い方法の開発は継続している。特にヒト細胞では発毛効率の低下という課題があることから、自己組織化を利用した毛包原基作製にのみ依存することなく、いくつかの作製手法を検討してきた。自己組織化を利用する方法では2種類の細胞を同時に培養するための培養液の最適化が必要となる。一般に2種類の細胞のいずれにも適した培養液の開発は難しく、時間を要する。そこで、この培養プロセスそのものを省略できる方法として遠心力を利用した毛包原基作製法を検討した。また、毛髪再生医療では、一人の患者に、数百 μm サイズの毛包原基を数百から数千個移植するが、これにも熟練者が必要で手間とコストを伴う。つまり、より簡便な操作で毛包原基を移植する技術も毛髪再生医療を実現する上で重要である。これらを踏まえ、遠心充填により移植針内に毛包原基を形成させる手法を確立し、医療現場ではこれを皮膚に打ち込むのみで毛髪を再生可能となる技術の開発を目指した。

具体的には、図3に示すようにシリンジの先端に遠心充填部（直径 300 μm 、高さ 1 mm）を備えたデバイスを作製した。遠心充填部の周囲は、犠牲層となる 20 wt%ゼラチン層が形成されている。このデバイスにマウス胎児皮膚由

来の間葉系細胞、上皮系細胞を順に導入して、それぞれ3分間遠心充填した。そして、37℃に加温してゼラチンを溶解し、ヌードマウスの背部に形成した移植穴にデバイスの先端を挿入し、毛包原基を移植した（図4）。この一連の組織作製プロセスは準備等を含めても、30分以内に完了することから、非常に素早い毛包原基構築法といえる。そして、この組織体をヌードマウスの皮下に移植したところ、移植後3週間後に毛髪伸長が観察された。今後、本手法をマルチニードルへと応用し、大量の毛包原基を一括作製する技術を確立する。また、さらに実際の臨床現場を想定すると、このニードルが凍結保存できれば、クリニックに輸送したあと、必要な本数を解凍して移植するという方法が可能となる。これは、操作性やコストの面からも有用であると考えられることから、引き続き検討する予定である。

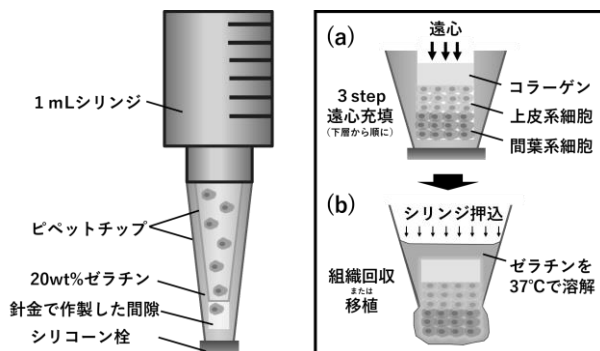


図3 遠心充填デバイス (a) 遠心充填後に形成した毛包原基構造、(b) ゼラチンを溶解しシリンジを押し込むことで組織回収

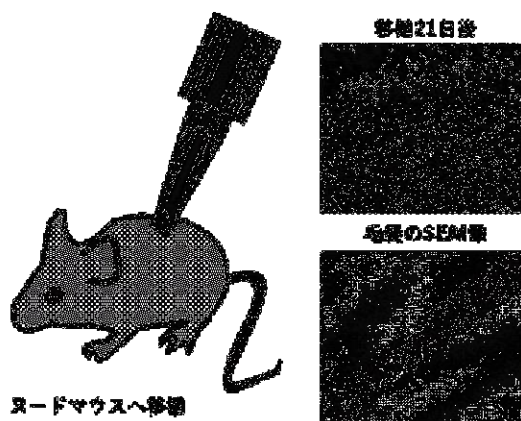


図4 毛包原基の移植により再生した毛髪とキューティクル構造

毛包上皮幹細胞の増殖培養技術の開発

景山 達斗

1. はじめに

毛髪再生医療は、植毛や薬剤治療にかわる脱毛症の新たな治療法として期待されている。この治療法は、数本の毛髪から、毛包上皮幹細胞と毛乳頭細胞という2種類の細胞を分離・増殖させ、大量の毛包原基を調製した後、これを頭皮に移植することで毛髪を再生する方法であり、毛髪の本数を増やせることが最大の利点である。この分野の研究開発は急速に加速しているものの、毛髪再生医療を臨床応用まで持っていくには未だ大きな課題が残されている。特に、ヒト毛包上皮幹細胞は、培養基板上で増殖培養中に発毛能力を急激に失ってしまうため、世界的に見ても増殖培養に成功した例はほとんど報告されていない。近年、マウスの毛包上皮幹細胞をマトリゲルに包埋して三次元培養することで、機能維持培養する方法が提案された¹⁾。この方法で増殖した細胞を免疫不全マウスに移植すると、発毛することも確認されている。本研究では、この三次元培養技術を改良し、独自のスフェロイドアレイ培養器を使用した新たな増殖培養技術を提案する。さらに、この培養法が脱毛症患者から採取した毛包上皮幹細胞においても有効かについても検討を行った。

2. 実験と結果

2. 1 毛包上皮幹細胞の三次元培養

C.A. Chacon-Martinez らは、毛包上皮幹細胞をマトリゲル内で三次元培養することで機能を維持したまま培養する方法を提案した¹⁾ (図1)。この方法では、マトリゲルに包埋した毛包上皮幹細胞が、培養中に近接する細胞と凝集体を形成しながら増殖する。しかし、この凝集体のサイズや配置、組織形成に要する時間には、ばらつきがみられ

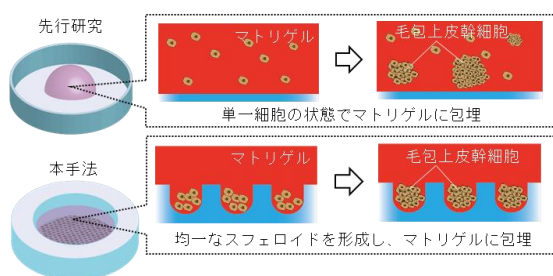


図1. 先行研究と本研究の3次元培養法

た。我々は、この凝集体形成プロセスを制御することが毛包上皮幹細胞の機能維持培養の鍵となると仮説を立て、研

究室でこれまでに開発を進めてきた微小ウェルアレイチップ²⁻⁴⁾を毛包上皮幹細胞の増殖に利用しようと考えた(図1)。なぜなら、チップのウェル直径やピッチ、ウェルの曲率を調整することで、凝集体のサイズ、配置、組織形成に要する時間などを容易に制御できるためである。

毛包上皮幹細胞の培養のために最適化したチップでは、直径1 mm、深さ1 mmの丸底微小ウェルを培養器底面に複数個配置した。このチップに細胞懸濁液を注ぐと細胞はそれぞれのウェル内で均一な粒径をもつ細胞凝集体を数時間で形成することができる。チップの材質には、酸素透過性に優れたポリジメチルシロキサン(PDMS)を用いており、PDMS膜を介した底面からの酸素供給が可能である(図2A)。そのため、培養液中の酸素濃度勾配の変化が最小限に抑えられ、三次元培養の最大の課題である細胞の低酸素障害も抑制することが可能となる。

実際にチップの表面に細胞非接着処理を施した上で、マウスの毛包上皮幹細胞を懸濁した培養液を注ぐと、各ウェル内で直径100 μm の粒径をもつ均一な細胞凝集体が形成した。培養液をマトリゲルに置換して培養を続けると、凝集体の直径は14日間で約350 μm まで増大し(図2B)、細胞数は播種前の約15倍まで増加した。免疫染色より、凝集体を構成するほとんどの細胞がCD34(マウス毛包上皮

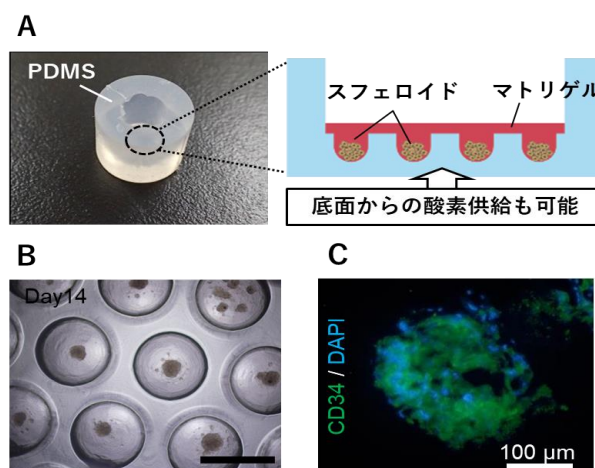


図2. 微小ウェルアレイチップを用いた増殖培養

(A) 微小ウェルアレイチップと酸素供給、(B) 培養14日後の毛包上皮幹細胞スフェロイド、(C) 培養14日後のCD34陽性細胞

幹細胞マーカー(陽性であることも確認している(図2C))。

興味深いことに、我々の培養法とC.A. Chacon-Martinezらの手法を比較すると、培養14日目の毛包上皮幹細胞の細胞数は、我々の培養法で2倍増加しており、幹細胞マ

カーである CD34、Tcf3、Nfatc1 の遺伝子発現においても我々の培養法で有意に向上していた。さらに、増殖した毛包上皮幹細胞の毛髪再生能を評価するため、マウス胎児の間葉系細胞と共にヌードマウス皮下へ移植を行ったところ、我々の培養法で増殖した毛包上皮幹細胞を移植した皮膚からは C.A. Chacon-Martinez らの方法よりも毛髪が3倍も多く再生した(図3)。以上より、微小ウェルアレイチップを用いて凝集体形成を制御することで、毛包上皮幹細胞の増殖培養の効率を向上できることが示された。

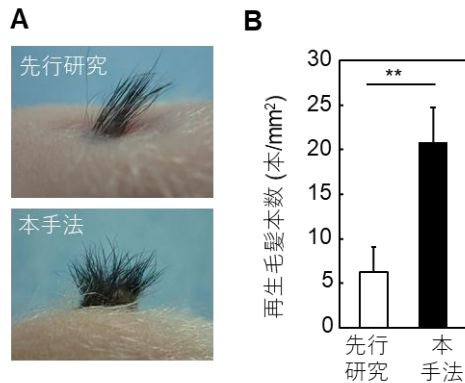


図3. 本手法で培養した毛包上皮幹細胞の毛髪再生能

(A) チャンバー法により再生した毛髪 (B) 再生毛髪本数

2. 2 ヒト毛包上皮幹細胞の増殖培養

毛髪再生医療の細胞源には、脱毛症患者本人の毛包から毛包上皮幹細胞を分離して用いることが想定される。本手法が毛髪再生医療のための細胞増殖法として適用できるか検証するため、倫理委員会の承認の下で脱毛症患者から毛包上皮幹細胞を採取し、増殖培養を行った。

まずクリニックより提供された毛包組織から毛包上皮幹細胞を高い生存率で回収する方法について検討したと

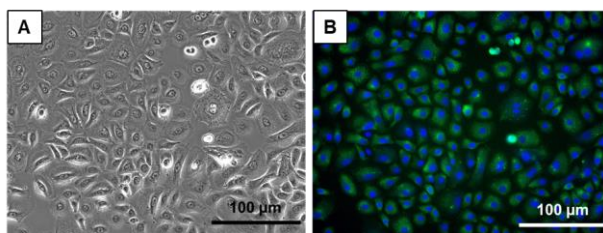


図4. ヒト毛包上皮幹細胞の培養

(A) 培養ディッシュに接着した毛包上皮幹細胞、(B) 毛包上皮

幹細胞の CD200 染色 (緑: CD200, 青: 細胞核)

ころ、酵素の種類および処理時間の最適化により、80%以

上の生存率で毛包上皮幹細胞が回収でき、CD200 (毛包上皮幹細胞マーカー) 陽性の毛包上皮幹細胞が初代培養できることが確認された(図4)。

このように回収した毛包上皮幹細胞を微小ウェルアレイチップに播種し、マトリゲル内で増殖培養を行った。その結果、凝集体の直径は培養時間経過とともに増加し、CD200 (ヒト毛包上皮幹細胞マーカー) の発現が平面培養や C.A. Chacon-Martinez らの手法と比較して2倍以上増加した。以上の結果より、本手法がヒトの毛包上皮幹細胞の増殖培養においても、有用であることが示された。

3. 今後の展望

本研究では、脱毛症患者の毛包上皮幹細胞の機能を維持しながら増殖培養が可能な三次元培養技術を開発した。今後、この技術を実用化につなげるためには、マトリゲルを生物由来原料基準を満たした材料に置換する必要がある。ごく最近の研究では、マトリゲルをアテロコラーゲンに置換して、三次元培養を行う方法も開発されている⁵⁾。本手法においても、アテロコラーゲンへの代替が可能かどうか検討していきたい。他にも、継代数による増殖効率はどのように変化するか、増殖した細胞を用いて毛包原基の構築が可能かなど、今後検証すべき内容は山積みである。これらを1つずつ検証し、実用化レベルの増殖技術に仕上げていきたいと考えている。毛髪再生医療が脱毛症の効果的な治療法として選ばれるようになる日を少しでも早く実現できるように引き続き努力していきたい。

【参考文献】

1. C.A. Chacon-Martinez et al., Hair follicle stem cell cultures reveal self-organizing plasticity of stem cells and their progeny, *The EMBO Journal*, **36**, 151-164 (2017).
2. T. Kageyama et al., Spontaneous hair follicle germ (HFG) formation in vitro, enabling the large-scale production of HFGs for regenerative medicine, *Biomaterials*, **154**, 291-300 (2018)
3. T. Kageyama et al., Effects of platelet-rich plasma on in vitro hair follicle germ preparation for hair regenerative medicine, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, **130**, 6, 666-671 (2020)
4. T. Kageyama et al., Hair follicle germs containing vascular endothelial cells for hair regenerative medicine, *Scientific reports*, **11**, 624 (2021)
5. M. Takeo et al., Expansion and characterization of epithelial stem cells with potential for cyclical hair regeneration, *Scientific reports*, **11**, 1173 (2021)

Electrical stimulation of human follicle dermal papilla cells to promote hair regeneration

ZHANG Binbin

1. Introduction

Hair loss is a prevailing and distressing problem for both men and women around the world. Hair follicles (HFs) are complex mini-organs that form during embryonic skin development stages, and cannot regenerate on their own after damages caused by diseases, chemotherapy or severe burn injuries¹. Current clinical treatments for hair loss are limited to pharmaceutical drugs and autologous transplantation. However, both approaches have their limitations, such as low effectiveness, side effects or the inability to increase the total hair numbers. In recent years, approaches through tissue engineering and regenerative medicine have attracted growing interest in the research field for hair regeneration.

Hair developments and hair growth cycle requires epithelial-mesenchymal cell interactions. Among the mesenchymal cells, dermal papilla cells (DPC) have been proved to be crucial for this process. DPC functions are critical to excrete molecular signaling to surrounding matrix and bulge area. In order to manufacture adequate amount of hair follicles by few dermal papillae extracted from the patients, cell expansion techniques are desired². However, the problem of drastic loss of DPCs' hair induction ability along cell expansion process remains as the biggest challenge. Efforts have been made to maintain the intrinsic properties of the DPCs during its expansion, including mimicking *in vivo* environment for DPCs such as 3D culture and/or spheroid culture approaches³ or providing extracellular matrix materials such as collagen⁴.

Electrical stimulation treatment has been applied to male patients' scalp, demonstrating increased hair number compared to placebo groups in clinical trials⁵. However, the application of electrical stimulation *in vitro* for the purpose of maintaining and promoting DPC functionalities has not been well studied. On the other hand, the application of electrical stimulation for the culture of neural and muscular cells have been developed, as they are seen to be prone to electrical signals. Among such studies, conductive polymers such as polypyrrole (PPy) have attracted increasing interest to be used as culturing surface due to its inherent biocompatibility compared to the traditional conductors such as gold and platinum⁶.

In this experiment, we fabricated the electrical stimulation

culture device using PPy and optimized the conditions of electrical stimulation to achieve the optimal human DPC (hDPC) functionality. The stimulated hDPCs were then formed the hair follicle germs through the method developed in Fukuda Lab and transplanted into the back of the nude mouse to analysis the *in vivo* hair generating ability.

2. Results and Discussion

2.1 Fabrication of the electrical stimulation device and study of the experiment conditions

We have fabricated the electrical stimulation devices as shown in Figure 1A&B. The electrical stimulation devices consist of two major parts, a cell culture chamber fixed onto the

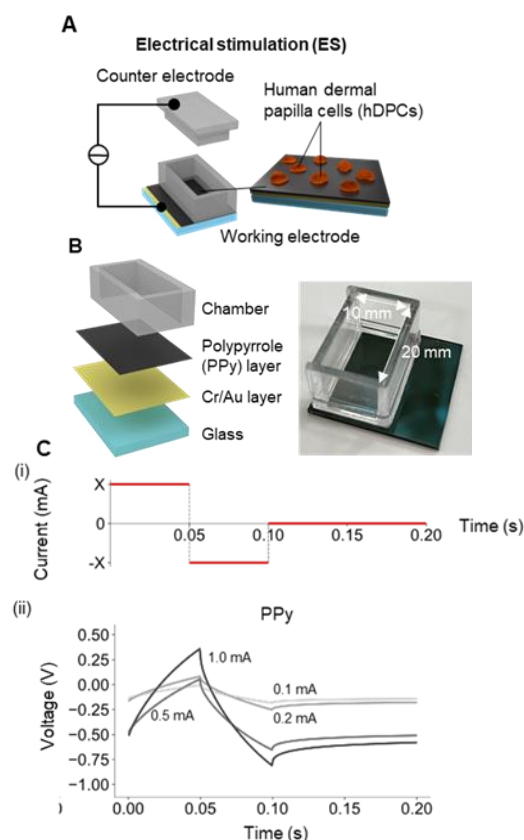


Figure 1 (A)Schematic of the device set-up for electrical stimulation. (B) Illustration (left) and photo (right) of the cell culture chamber assembly for the electrical stimulation device. (C) Design of the electrical stimulation protocols (i) and the potential response from different stimulation currents (ii).

working electrode, and the counter electrode, which is attached to the lid of the culture chamber. The culture chamber has a dimension of 10mm x 20mm. The working electrode was fabricated by first sputter coating a gold layer on to a glass slide (using chromium as adhesive layer), followed by electrical polymerizing polypyrrole (PPy) on the gold layer. The culture chamber was then glued directly onto the PPy surface. The counter electrode was made of platinum mesh.

Electrical stimulation was performed by applying a biphasic waveform of 100ms pulse (50ms x 2) with 100ms interphase open circuit potential (5Hz) using an Autolab Potentiostat (Figure 1C-i). The voltage waveform in response to the stimulation current was also recorded, and it showed that with the highest current (1.0mA/cm²) set-up in this experiment, the voltage was under 1V, which is unharmed to the cells (Figure 1C-ii).

2.2 Investigation and optimization of the electrical stimulation conditions

We have cultured the hDPC on the PPy surface compared to gold and tissue culture plate (TCP). After 6h, cells attached to all the surfaces, and showed no obvious difference in the morphology. During a 3-day culture, the cell proliferation was significantly slower on the PPy surface. However, the gene expression of ALP showed significant increase for the cells

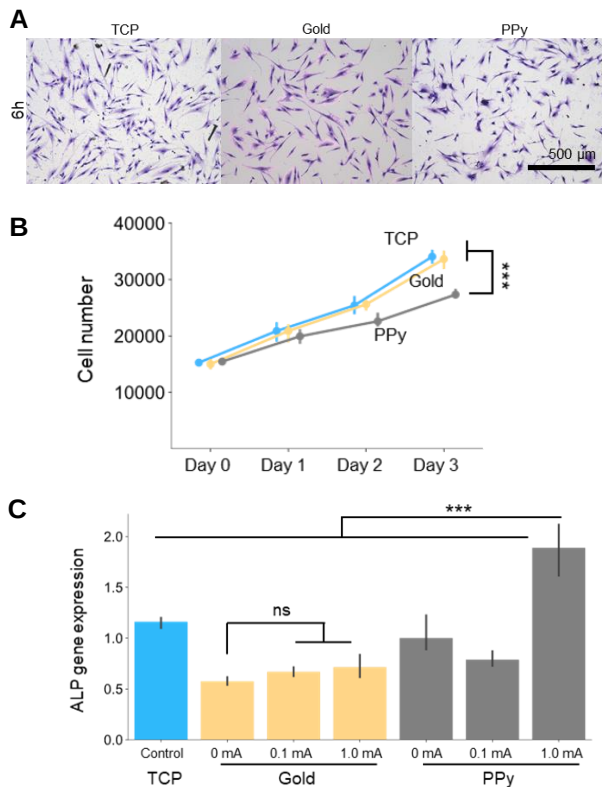


Figure 2 (A) Cell morphology after culturing 6h on TCP, gold, and PPy surfaces. (B) Cell proliferation on TCP, gold and PPy surfaces. (C) ALP gene expression of cells culture on TCP (no electrical stimulation), and on gold and PPy surface after electrical stimulation. $P < 0.001$

being electrically stimulated on the PPy surface, compared to those stimulated on gold surface and un-stimulated cells culture on TCP.

We further studied hDPC electrically stimulated on PPy under different stimulation conditions and characterized the results using ALP gene expression (Figure 3). We have stimulated the cells on D0 (6h after cell attachment), D1, D2 and D3, and it showed that the electrical stimulation was most effective on D1 and D2 after cell seeding. Thereafter, we have performed electrical stimulation on D1 with a series of different stimulation currents, periods and frequency applied to the hDPC. Although the difference between different stimulation currents was not significant, they have all demonstrated higher gene expression than the un-stimulated cells. Furthermore, it was shown the optimal electrical conditions were achieved with 5000 cycles (16min) and at a frequency of 5Hz (Figure 3C&D).

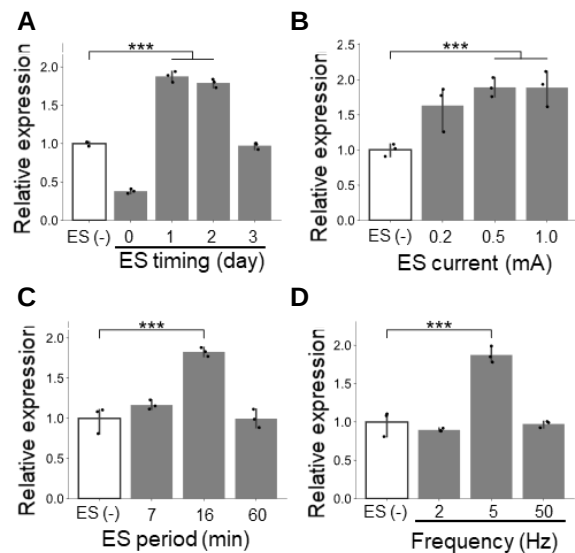


Figure 3 ALP gene expression of hDPC after electrical stimulation at different timing (A), and with different current (B), overall period (C) and frequency (D). $P < 0.001$

2.3 Co-culture hDPC with embryonic mice epithelial cells to form hair follicle germs

To demonstrate the effect of electrical stimulation on hDPCs in terms of trichogenic ability *in vivo*, we co-cultured hDPCs stimulated at the optimal condition with embryonic mouse epithelial cells (mEC) in the U-bottom 96 well plates to form hair follicle germs (Figure 4). At the seeding density of 1×10^4 of hDPCs and 1×10^4 mECs per well, uniform spheroid structures were formed, with the mECs in the out layer surrounding the hDPC and no obvious difference was observed between the hair follicle germs formed with stimulated (ES(+)) and un-stimulated (ES(-)) hDPCs (Figure 4A right). After transplantation, both hair follicle germs formed with stimulated and un-stimulated hDPCs showed hair regeneration, compared to no hair regenerated from transplanting mECs alone. However,

the hair follicle germs with stimulated hDPCs generated twice amount of hairs than the un-stimulated ones, 40 hairs (ES(+)) on average vs 19 hairs (ES(-)) per 10 hair follicle germs transplanted.

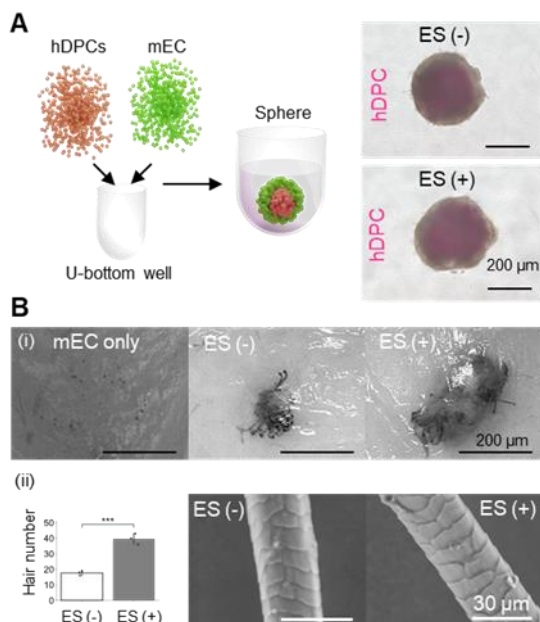


Figure 4 (A) Co-culture of hDPC with mEC to form hair follicle germs. (B) Photos of the transplantation side from the back of the nude mouse, and the number of hairs generated from every 10 hair follicle germs formed with un-stimulated ES(-) and stimulated ES(+) hDPCs. $P < 0.001$

3. Conclusion and Future Plan

In this study, we demonstrated the capability of culturing and electrically stimulating hDPCs on the surface of conductive polymer polypyrrole. The electrical stimulation conditions were optimized, and hDPCs showed improved functionality with the optimal stimulation condition. Furthermore, we produced hair follicle germs using hDPCs and mECs, and transplanted onto the back of nude mice. Hair follicle germs with stimulated hDPCs demonstrated enhanced trichogenic ability after transplantation.

In the future, we will continue this work to investigate the mechanism as how the electrical stimulation affects and promotes the hDPC functions. Approaches such as addition of ion channel inhibitors and transcriptome analysis will be explored to achieve this goal.

【References】

1. A. Castro, et al, *Stem Cells Transl. Med.*, **9**, 342-350 (2020).
2. C.A. Higgins, et al, *Experimental Dermatology*, **19**, 546-548 (2010).
3. T. Kageyama, et al, *Biomaterials*, **154**, 291-300 (2018)
4. T. Kageyama, et al, *Biomaterials*, **212**, 55-63 (2019).
5. W.S. Maddin, et al, *Int. J. Dermatol.*, **31**, 878-880 (1992)
6. B. Zhang, et al, *Front. Med. Technol.*, **3**, 20 (2021)

業 績

【原著論文】

1. Tatsuto Kageyama, Aayaka Nanmo, Lei Yan, Tadashi Nittami and Junji Fukuda. Effects of platelet rich plasma on in vitro hair follicle germ preparation for hair regenerative medicine. Journal of Bioscience and Bioengineering, 130, 6, 2020. (IF:2.366)
2. Tatsuto Kageyama, Yang Sook Chun and Junji Fukuda. Hair follicle germs containing vascular endothelial cells for hair regenerative medicine. Scientific reports, 11, 624, 2021. (IF: 3.998)
3. Rikuma Nakajima, Yoshiki Tate, Lei Yan, Tatsuto Kageyama and Junji Fukuda. Impact of adipose-derived stem cells on engineering hair follicle germ-like tissue grafts for hair regenerative medicine. Journal of Bioscience and Bioengineering, in press, 2021, <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2021.02.001>. (IF:2.366)

【書籍】

1. 南茂彩華, 景山達斗, 福田淳二, バイオプリンターを用いた毛包原基の調製と毛髪再生医療への応用 日本人工臓器学会誌, 2021, in press

【口頭発表】

1. 南茂彩華, 景山達斗, 福田淳二, バイオプリンティング技術を用いた毛包原基作製、第 19 回日本再生医療学会総会 2020/5/18-5/29※オンライン開催
2. 中嶋陸満, 清水亮啓, 景山達斗, 福田淳二, In vitro 毛幹形成技術を用いた毛髪再生医療、第 19 回日本再生医療学会総会、2020/5/18-5/29 ※オンライン開催
3. Tatsuto Kageyama and Junji Fukuda, Generation of a pigmented hair organoid model for drug screening. 第 24 回国際色素細胞学会 2020/6/8 (オンライン開催 要旨公開)
4. 穴竈理樹, 景山達斗, 福田淳二, ヒト iPS 細胞由来毛包上皮細胞を用いた毛髪モデルの構築、化学工学会第 51 回秋季大会 2020/9/24-26 (オンライン開催)
5. Zhang Binbin, Wu Yumeng, 景山達斗, 福田淳二, Gelatin acrylamide as novel material for 3D biofabrication、化学工学会第 51 回秋季大会 2020/9/24-26 (オンライン開催)

6. 中嶋陸満, 清水亮啓, 景山達斗, 福田淳二, 毛包オルガノイドを用いた薬剤試験モデルの開発、第 33 回大会動物実験代替法学会 2020/11/12-13 (オンライン開催)
7. 南茂彩華, 景山達斗, 福田淳二
バイオプリンターを用いた毛包原基の調製と毛髪再生医療への応用 第 58 回日本人工臓器学会 2020/11/12-14 (ポスター)
8. Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, Large-scale preparation of hair beads and hair follicle germs for regenerative medicine. 11th World Biomaterials Congress, 2020/12/11-15 (オンライン)
9. Ayaka Nanmo, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, Large-scale preparation of hair follicle germs using spontaneous shrinkage of cell-embedded hydrogels, 11th World Biomaterials Congress, 2020/12/11-15 (オンライン)
10. Riki Anakama, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, Organoid culture for in vitro hair follicle model, 11th World Biomaterials Congress, 2020/12/11-15 (オンライン)
11. 福田淳二, 培養基板の加工と毛髪の再生医療, モノづくり企業のための細胞培養研修, 2020/12/11 (オンライン開催)
12. 福田淳二, 細胞培養マイクロデバイスと毛髪再生医療, 進化を遂げる μ -TAS, 2020/12/18 (オンライン開催)
13. 穴竈理樹, 景山達斗, 福田淳二, ヒト iPS 細胞由来毛包上皮細胞を用いた毛髪オルガノイドの構築、第 20 回日本再生医療学会 2020/3/11-13 (オンライン開催)
14. 山根 萌奈実, 景山達斗, 福田淳二, コラーゲンゲルビーズを用いたヒト毛乳頭細胞の機能回復のための培養法の開発、第 20 回日本再生医療学会 2020/3/11-13 (オンライン開催)
15. 伊藤 直哉, 景山達斗, 福田淳二, 遠心充填による毛包原基の作製方法の開発、化学工学会 86 年会 2021/03/20-22
16. 南茂彩華, 景山達斗, 福田淳二, 毛髪再生医療のため

の毛包原基の 3D バイオプリンティング、化学工学会
86 年会 2021/03/20-22

【特許】

(1) 国内特許出願 4 件

【受賞】

1. 化学とマイクロナノシステム学会奨励賞、微細加工と表面修飾を用いた細胞培養チップデバイスの開発、福田淳二、2020 年 05 月 26 日
2. バイオインダストリー協会奨励賞、毛包幹細胞の自己組織化培養法と毛髪再生医療への応用、福田淳二、2020 年 10 月 14 日
3. 第 51 回化学工学会秋季大会、バイオ部会優秀ポスター賞、ヒト iPS 細胞由来上皮系を用いた毛髪モデルの構築、穴竈理樹、2020 年 9 月 26 日
4. 日本動物実験代替法学会第 33 回、板垣宏学生奨励賞、毛包オルガノイドを用いた薬剤試験モデルの開発、中嶋陸満、清水亮啓、景山達斗、福田淳二、2020 年 11 月 12 日
5. 第 58 回日本人工臓器学会大会、最優秀賞、バイオプリンターを用いた毛包原基の調製と毛髪再生医療への応用、南茂彩華、景山達斗、福田淳二、2020 年 11 月 13 日
6. 化学工学会第 86 年会、学生奨励賞、毛髪再生医療のための毛包原基の 3D バイオプリンティング、南茂彩華、景山達斗、福田淳二、2021 年 3 月 21 日