

「毛髪再生医療実証」グループ

グループリーダー 福田 淳二

【基本構想】

現在、毛髪の再生医療のアプローチは、主に三つの手法に分けられる。1.「毛乳頭細胞」の移植、2.「毛包原基」の移植、3.「生体外で再生した毛包」の移植である。我々は、それぞれのアプローチを Hair Regeneration の頭文字 HR を使って、HR01, HR02, HR03 と名付け、実用化を目指した研究開発を進めている（図1）。

「HR01 毛乳頭細胞の移植」は、間葉系細胞の機能を維持しながら細胞数を増加させる重層化培養技術を開発した。この技術で増殖させた間葉系細胞を移植することで細胞移植による毛髪再生の治療効果を向上できる可能性がある。連携企業や医療機関等と協力し、早期の実用化に取り組んでいる。

「HR02 毛包原基の移植」は、上皮系細胞と間葉系細胞から毛包原基を簡便かつ大量に作製する技術を開発した。脱毛症患者の細胞を用いて、上皮系細胞と間葉系細胞の増殖培養から移植に至るまで一連の技術を開発し、高効率に毛髪再生する手法を確立する。

「HR03 再生毛包の移植」に至っては、生体外ではほぼ 100%の効率で毛髪を再生する技術をマウス細胞で確立し、再生毛包を移植すると皮下に生着し毛周期を繰り返すことを確認した。本手法を脱毛症患者の細胞に適用し、高効率で毛髪再生できる条件の探索を行う。また、生体外の毛髪再生技術を利用して構築した毛包オルガノイドを創薬モデルとして応用することで、脱毛症の治療薬開発にも貢献する。

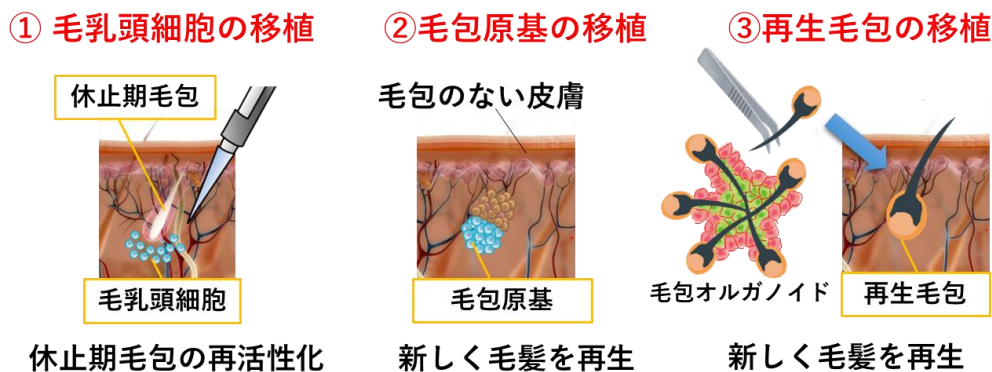


図1 我々が進める3つの毛髪再生アプローチ

1. 2025 年度の研究目的

プロジェクト 6 年目となる 2025 年度は、毛髪再生医療の実用化を見据え、以下の3つのアプローチを中心に研究を推進した。なお、動物実験および患者組織の利用については、それぞれ横浜国立大学の関連委員会の承認を得て実施した。

(HR01)では、「毛乳頭細胞の重層化培養技術」に関する国内特許査定を取得し、実用化段階への移行が進展した。本年度は実用化に向けて、培養ディッシュ等の培養条件の最

適化を行うとともに、凍結保存法の検討を開始した。また、培養中の酸素分圧と細胞機能（ALP など）との関連を明らかにし、非侵襲的に細胞品質を評価可能な手法の構築を試みた。これにより、大量培養における品質管理技術の基盤が強化された。

(HR02)では、毛乳頭細胞および毛包上皮細胞の機能回復培養法を確立したうえで、毛包原基の作製方法の検討を進めた。特に、簡便な遠心充填法を開発し、再現性の高い毛包原基形成を可能とした。また、培養した毛包原基の機能向

上を目的として、HIF-1 を介した低酸素応答に着目し、脂質 (lipid) の添加による機能強化手法を導入した。

(HR03) では、毛包オルガノイドを用いた生体外毛髪再生技術の最適化を進めた。従来モデルを用いて白髪化に関与する遺伝子の検証を行うとともに、ヒト細胞への応用に向けて培養条件の改良を実施した。特に、上皮細胞をヒト iPS 細胞由来細胞へと置換することで、ヒト毛包再生系への展開を進めた。さらに、本オルガノイド系を創薬評価モデルとして活用し、セロトニンによる毛髪成長促進効果を新たに見出した。

以上のように、本年度は各アプローチの技術的進展に加え、細胞機能制御から組織再構築、さらに創薬応用へとつながる統合的な進展が得られた。本報告書では、これらの成果について概説する。なお、(HR01) はエン研究員 (HR03) は景山研究員が詳細を報告する。

2. 2025 年度の研究成果

(HR01) 毛乳頭細胞の移植による毛髪再生

本年度は、重層化培養法の実用化および細胞製造プロセスの確立に向け、培養条件および品質管理技術の最適化を中心に研究開発を進めた。

まず、細胞の工業的生産を見据え、培養スケールに適した培養容器の選定を行った。複数の培養ディッシュおよび培養環境条件について比較検討を行い、細胞の増殖性、形態維持、および機能指標 (ALP 発現など) を評価した。その結果、重層化培養において安定的かつ再現性の高い細胞増殖が可能となる培養容器および培養条件を特定し、大量培養への適用可能性を確認した。

次に、本年度は細胞の保存および輸送を可能とする凍結保存技術の検討に着手した。GMP 対応の保存基材およびアルブミン添加条件を用いた凍結保存試験を実施し、凍結後の細胞生存率および機能維持について評価を行った。その結果、高い生存率を維持可能な保存条件を見出すとともに、凍結保存後においても毛乳頭細胞の機能が一定程度保持されることを確認した。現在は、最適な保存条件の確立および品質評価指標の精緻化を進めている。

加えて、細胞機能の評価手法として、従来の PCR などのエンドポイント解析に加え、培養中の細胞状態を非侵襲的かつ連続的に把握可能な評価系の構築を試みた。特に、酸素分圧を指標としたリアルタイムモニタリング手法により、培養環境の変化と細胞機能との関連性を時系列で評価できる可能性が示された。この手法は、今後の細胞製造工程における品質管理技術としての応用が期待される。

以上の成果により、重層化培養法を基盤とした毛乳頭細胞

の製造プロセスについて、培養、評価、保存の各工程における基礎的技術基盤を整備することができた。今後は、これらの技術を統合し、再現性およびスケラビリティを備えた細胞製造プロセスの確立を目指すとともに、臨床応用に向けた品質基準および製造管理手法の構築を進める予定である。

(HR02) 毛包原基の移植による毛髪再生

毛包原基移植は、“毛髪本数の増加”を可能とする再生医療技術として期待されており、上皮細胞と間葉系細胞の相互作用を生体外で再構築することが重要となる。本研究では、これまでに確立した毛包原基作製基盤を基に、より高機能な細胞調製および再生効率の向上に焦点を当てた検討を進めている。

まず、毛包原基の構築手法として、遠心操作を用いた細胞凝集 (遠心充填法) による毛包原基形成技術の検討を行った[1]。本手法では、毛乳頭細胞と毛包上皮細胞を混合した後、遠心力により細胞間接触を迅速に誘導することで、従来の自発的凝集に依存しない均一な細胞集合体の形成が可能となる (図 2)。これにより、毛包原基のサイズや構造のばらつきを抑制し、再現性の高い原基形成が実現された。また、この方法により形成された毛包原基は、毛包様構造形成能を有することが確認されており、スケラブルな毛包原基製造プロセスの基盤技術として有望である。

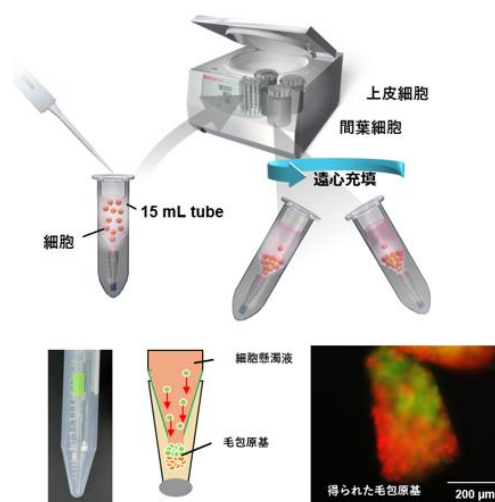


図 2 毛包原基の遠心充填作製方法

一方、近年の研究進展として、毛乳頭細胞の機能制御において代謝および低酸素応答が重要な役割を果たすことが明らかになってきた。脂質代謝に着目した解析により、脂質補充は毛乳頭細胞の増殖および毛髪誘導関連遺伝子 (ALP, VCAN, LEF1 など) の発現を促進することが示されている[2]。また、この作用は HIF-1 α シグナルを介して

制御されることが確認されており、HIF-1 α の抑制により遺伝子発現の上昇が消失することが報告されている。

さらに、これらの効果は毛包オルガノイド系においても再現され、脂質添加により毛幹様構造の伸長が促進されることが示されている。これらの結果は、毛包形成および毛髪再生において、細胞間相互作用のみならず、代謝環境が機能発現を制御する重要因子であることを示している(図3)。

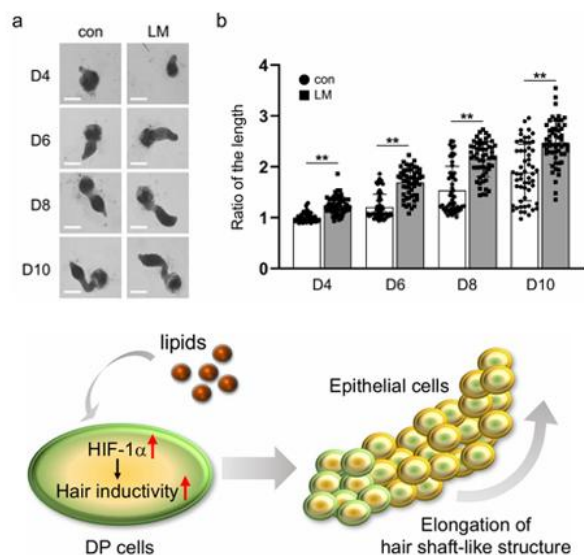


図3 脂質添加による毛包原基の伸長促進効果およびその作用機序

以上の知見を踏まえ、本研究では、毛包原基の構築技術(遠心充填法)と細胞機能制御技術(代謝・低酸素応答)を組み合わせることで、より高い再現性と機能性を有する毛包原基の作製を目指す。今後は、これらの技術を統合し、ヒト細胞由来毛包原基のスケラブルな製造および臨床応用に向けたプロセス確立を進める。

(HR03)再生毛包の移植による毛髪再生

毛包原基は“毛の種”として機能し、皮膚という環境に移植することで毛包を再生することが可能である。しかしながら、再生される毛髪の配向(毛並み)や再生効率の制御には依然として課題が残されている。特に、移植後に均一かつ高効率に毛包が再構築される保証はなく、臨床応用に向けては再現性と制御性の向上が求められている。このような背景のもと、生体外であらかじめ毛包構造を再構築し、それを移植するというアプローチが注目されている。

我々はこれまでに、上皮系細胞と間葉系細胞の自己組織化プロセスに着目し、細胞凝集体における空間配置を制御することで、高効率に毛包様構造を形成する培養技術を開発

してきた。この手法により、*in vitro*において毛包形成および毛幹の伸長が再現され、移植後にも毛周期を伴う毛髪再生が観察されることが示されている。一方で、これらの技術は主にマウス細胞系に基づいており、ヒトへの応用にはさらなる最適化が必要である。

近年の進展として、ヒトiPS細胞由来の外胚葉前駆細胞を利用した毛包オルガノイド形成技術が報告されている。この研究では、従来使用されてきたMatrigelの代替としてコラーゲンIを用いることで、臨床応用に適した培養系の構築が試みられた[3]。特に、ヒト由来細胞とマウス間葉系細胞を組み合わせたキメラオルガノイドにおいて、*in vitro*および*in vivo*の両方で毛包形成が確認されており(図4)、ヒト毛包再生への重要なステップと位置付けられる。このように、細胞ソースおよび細胞外マトリクスの最適化は、毛包再生の再現性向上と臨床応用に直結する重要な要素である。

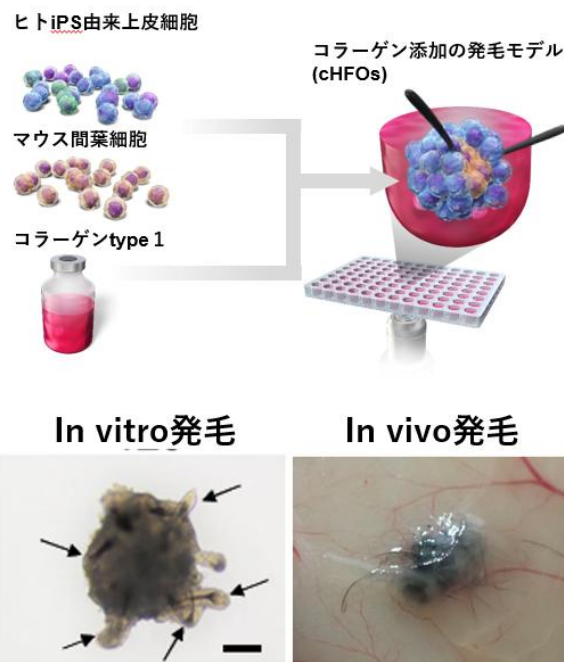


図4 ヒトiPS上皮細胞を用いた毛包原基の構築

さらに、毛包オルガノイドは単なる再生モデルにとどまらず、機能解析および創薬評価系としても有用である。例えば、毛髪の色素形成に関する研究では、メラノソーム生成や輸送に関与する遺伝子(MITF、Bcl2、Rab11bなど)のノックダウンにより白髪様変化を再現できることが示されている[4]。この結果は、オルガノイドが上皮・間葉・神経堤系細胞の相互作用を三次元的に再現し、*in vivo*に近い形で毛包機能を評価できるモデルであることを示している。従来の二次元培養系では再現が困難であった複雑な細胞間相互作用を含めて解析可能である点は、今後の基礎

研究および創薬研究において大きな利点となる(図 5)。

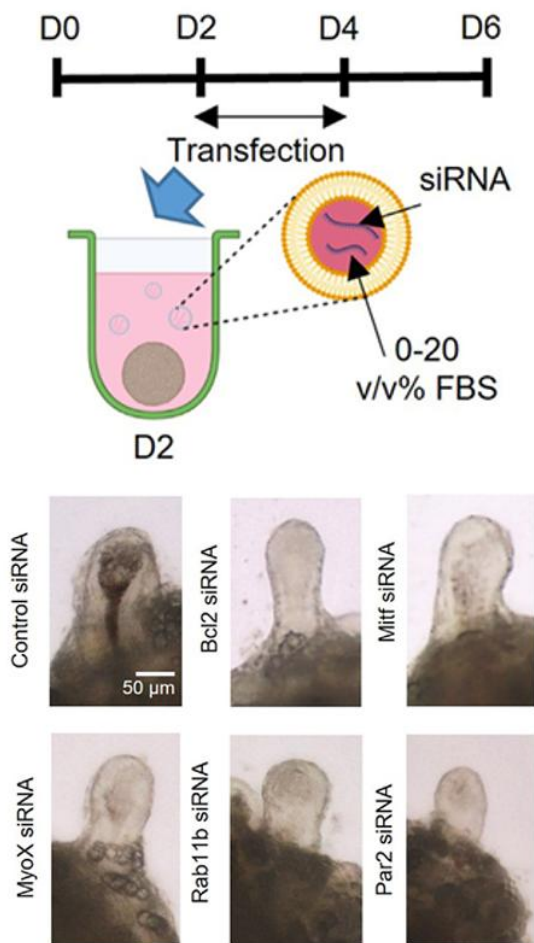


図 5 白髪モデルで白髪に関与する遺伝子の選別

また、今年度の重要な成果として、毛包オルガノイドを用いた薬理評価により、セロトニン (5-HT) が毛乳頭細胞を活性化し、毛髪成長を促進することを明らかにした[5]。具体的には、5-HT 刺激により ALP や VEGF などの毛包誘導関連遺伝子の発現が上昇し、毛包オルガノイドにおいて毛幹の伸長が有意に促進されることが確認された(図 6)。さらに、臨床で使用されているセロトニン受容体アゴニスト(スマトリプタン)においても同様の効果が認められ、ドラッグリポジショニングの可能性が示唆されている。この成果は、毛包再生技術と創薬研究を統合する新たなアプローチとして重要である。

以上のように、毛包オルガノイド技術は、再生医療、疾患モデル、創薬プラットフォームの三つの側面を統合する基盤技術として急速に発展している。本研究においても、これらの知見を踏まえつつ、ヒト細胞を用いた毛包再生効率のさらなる向上および機能成熟の促進を目指している。今後は、完全ヒト由来系での毛包構築、毛並み制御、ならびに臨床グレード培養条件の確立を進めることで、実用的な毛髪再生医療への展開が期待される。

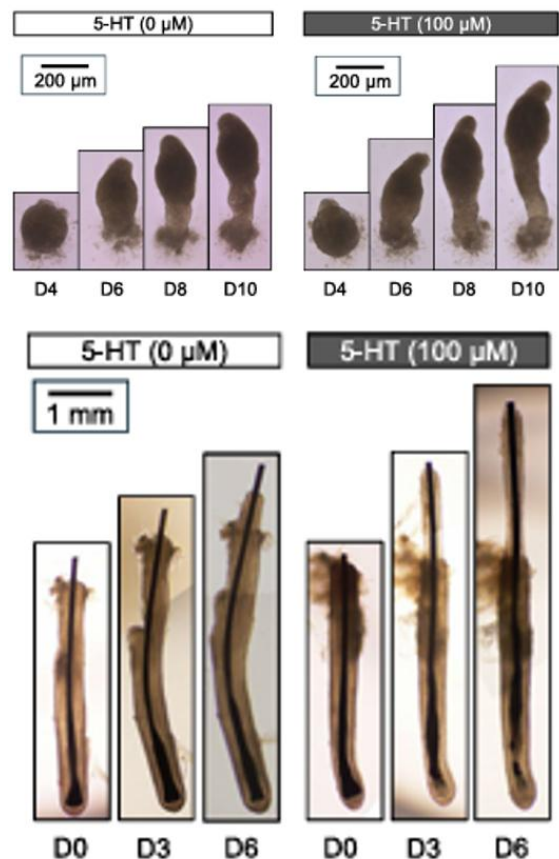


図 6 毛包原基モデルは毛包と同様にセロトニンに
応答し、毛髪伸長を促進する

【参考文献】

1. Migita, Y. et al. Preparation of hair follicle germs using centrifugal forces for hair regenerative medicine. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 139, 445–450 (2025).
2. Seo, J. et al. The role of lipids in promoting hair growth through HIF-1 signaling pathway. *Sci Rep* 15, 4621 (2025).
3. Kageyama, T. et al. Hair Follicle Organoids Using Human iPSC-Derived Ectodermal Precursor Cells for Hair Regenerative Medicine. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 12, 1704–1714 (2026).
4. Tu, S., Kageyama, T., Seo, J., Zhou, Y. & Fukuda, J. Development of in vitro hair pigmentation model using

hair follicle organoids. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 139, 141–146 (2025).

5. Kageyama, T., Seo, J., Yan, L., Hamano, S. & Fukuda, J. Serotonin activates dermal papilla cells and promotes hair growth. *Sci Rep* 15, 24525 (2025).

毛包オルガノイドを用いた育毛・発毛素材の評価

「毛髪再生医療実証」グループ

景山 達斗

1. はじめに

創薬開発の現場では、ハイスループットかつ正確に薬効を評価できる実験系が求められる。現在の育毛・発毛剤の評価では、「実験動物を用いた発毛試験」および「ヒト毛包の器官培養」が用いられている。前者は、マウスの背部皮膚を剃刀で脱毛し、そこに薬剤を毎日塗布することで、薬による毛の成長変化を観察する方法である。経皮吸収も含めて評価できるが、マウスとヒトの種差による有効性の違いがあるため、必ずしも正確な結果が得られる訳ではない。また、近年の化粧品業界の動物実験の規制により、本実験系の使用が禁止となっている企業も多い。後者は、ヒトの頭皮から毛包をくり抜き、採取した毛包に薬剤候補を振りかけて、毛の長さを測定する方法である。種差の影響がないため信頼性の高い評価が行えるが、ヒトから採取できる毛包の数に限りがあるため、大規模な薬剤スクリーニングは難しい。

我々は、これらの課題を解決するために、細胞から毛包のクローン「毛包オルガノイド」を再生する技術を開発した [1, 2, 3]。生体外で細胞を大量に増殖させれば、毛包オルガノイドは大量に作製でき、大規模な薬剤のスクリーニングが可能となる。毛包オルガノイドは、生体外で毛幹を伸長させるため、ヒト毛包の器官培養と同様に毛幹の長さを指標に育毛・発毛剤の有効性を評価できる。実際に、毛包オルガノイドに既存の発毛剤（ミノキシジル）を添加すると、ヒト毛包の器官培養と同様に、薬剤に反応して毛幹の伸長速度が増加する様子を確認している [2]。毛幹伸長を観察するのみで薬効を評価できる簡便性は、網羅的なスクリーニングを行う上で圧倒的メリットであり、この要素

を兼ね備えた毛包オルガノイドは薄毛治療薬の開発を加速させる *in vitro* 培養モデルとして期待できる。これまでに、この毛包オルガノイドを利用して育毛・発毛素材の評価を進めてきた（図 1）[4-7]。本稿では、今年度得られた成果を中心に紹介する。

2. 実験と結果

(1) ヒト毛包オルガノイドの作製技術

我々は、脱毛症治療薬のスクリーニングモデルとして、毛包オルガノイドが利用できるかの検討も進めている。この研究では、特に薬剤応答性が種差によって異なることを考慮し、ヒト細胞を細胞源に用いて、*in vitro* 培養モデルを構築している。ヒト毛乳頭細胞およびヒト毛包上皮細胞を 1:1 で混合した細胞懸濁液をスフェロイド培養プレートに播種し、マトリゲルをゲル化しない程の低濃度 (2 v/v%) で添加した培地で培養することにより、ヒト毛包オルガノイドを作製した [2]。2 種類の細胞は最初に単一の凝集体を形成した後、培養 4 日目には凝集体から毛幹様構造が形成し、培養 10 日目にはその長さは約 1 mm まで伸長した。形成した毛幹様構造は未熟ではあるが、毛髪コルテックスタンパクを形成しているなど毛髪としての特徴の一部が再現されている。

(2) 脂肪酸関連の育毛・発毛素材

脂肪酸は、皮膚のバリア機能を維持し、乾燥や肌荒れを防ぐなど皮膚の恒常性維持において重要な生体物質である。本研究では、毛包オルガノイドを用いて、脂肪酸が毛

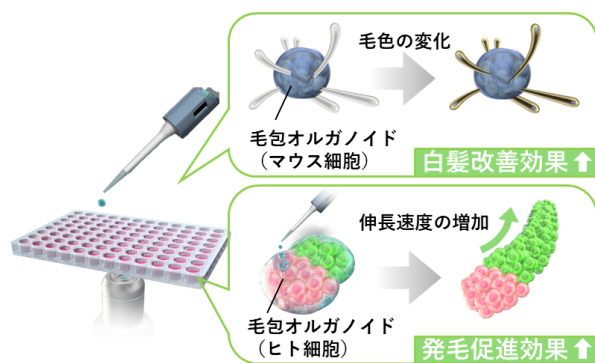


図 1 毛包オルガノイドを用いた薬剤評価

毛包オルガノイドで有効性が認められた素材

添加因子	効果	分類
ミノキシジル	発毛促進	市販の育毛・発毛成分
オキシトシン	発毛促進	オキシトシン関連
ケイヒ酸	発毛促進	オキシトシン関連
WAY267464	発毛促進	オキシトシン関連
LIT001	発毛促進	オキシトシン関連
脂肪酸混合物	発毛促進	脂肪酸関連
セロトニン	発毛促進	セロトニン関連
スマトリプタン	発毛促進	セロトニン関連
α -MSH	白髪改善	メラノソーム生成
RGMB	白髪改善	メラノソーム輸送

包に与える作用を評価した。毛包オルガノイドの細胞に脂肪酸混合物を作用させると、毛包オルガノイドから伸長する毛幹様構造の長さが増加したことから、脂肪酸が育毛・発毛促進に関与している可能性が示された [8]。作用メカニズムとして、脂肪酸が HIF-1 α の発現を向上させることで、毛乳頭細胞の発毛関連マーカー (LEF1、VCAN、ALP) の発現が増加したと考えられる。我々の先行研究において、毛乳頭細胞の発毛機能向上に HIF-1 α が有効であることは報告していたが [9]、本研究では HIF-1 α を脂肪酸により制御できることが明らかとなった。

(3) セロトニン関連の育毛・発毛素材

我々は「セロトニン」の育毛・発毛作用に関しても、毛包オルガノイドを用いて評価を行った。セロトニンは脳や腸で産生されるホルモンであり、幸福感と関係があることから、幸せホルモンともよばれる。このセロトニンを毛包オルガノイドに添加すると、毛幹様構造の長さが有意に増加し (図 2)、ヒト毛包のオーガンカルチャーにおいても、セロトニン処理により毛幹の長さが有意に増加した [10]。これらの結果は、セロトニンに育毛・発毛作用があることを示唆している。セロトニン受容体をターゲットとした薬剤の一つに、片頭痛の治療薬として開発されたスマトリプタンがある。この薬剤を毛包オルガノイドに添加して発毛促進効果を検証した結果、スマトリプタンの添加により、オルガノイドの毛幹様構造の長さが有意に増加した。この結果は、セロトニン受容体をターゲットとした薬剤を、プロドラッグとして育毛・発毛剤分野に応用できる可能性を示唆している。セロトニンは血液脳関門を通過しないため、毛包には腸で産生されたセロトニンが血液を通じて受け渡される。すなわち、セロトニンは腸-毛包に関わる

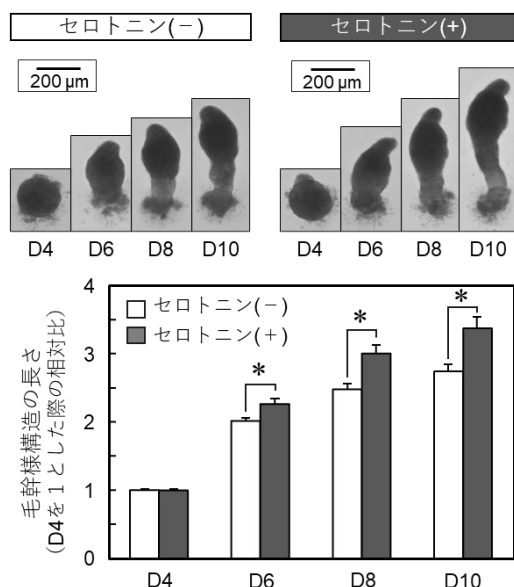


図 2 毛包オルガノイドを用いたセロトニンの評価、顕微鏡写真 (上) と毛幹長の定量結果 (下)

因子である可能性が高い。腸内環境の改善による脱毛症治療という新たなアプローチも期待できるかもしれない。

3. まとめと今後の展望

本研究では、育毛・発毛素材の評価に毛包オルガノイドが利用できる可能性を明らかにした。今後、本評価系が毛髪科学分野の 1 つの評価系として利用されることに期待したい。一方、このモデルの課題として、生体外で毛周期まで観察できない点がある。休止期毛包の再活性化をターゲットとした脱毛症治療薬では、毛周期まで観察できることが好ましく、今後、毛包オルガノイド技術のさらなる深化が求められるだろう。

【参考文献】

- [1] T. Kageyama, A. Shimizu, R. Anakama, R. Nakajima, K. Suzuki, Y. Okubo, J. Fukuda, Reprogramming of three-dimensional microenvironments for in vitro hair follicle induction, *Sci Adv* 8(42) (2022) eadd4603.
- [2] T. Kageyama, H. Miyata, J. Seo, A. Nanmo, J. Fukuda, In vitro hair follicle growth model for drug testing, *Sci Rep* 13(1) (2023) 4847.
- [3] T. Kageyama, R. Anakama, S. Hamano, S. Tu, Y. Migita, T. Asaba, A. Nanmo, K. Ishikawa, L. Yan, J. Seo, J. Fukuda, Hair follicle organoids using human iPSC-derived ectodermal precursor cells for hair regenerative medicine, *ACS Biomater Sci Eng* (2026).
- [4] S. Tu, T. Kageyama, J. Seo, Y. Zhou, J. Fukuda, Development of in vitro hair pigmentation model using hair follicle organoids, *J Biosci Bioeng* 139(2) (2025) 141-146.
- [5] T. Kageyama, J. Seo, L. Yan, J. Fukuda, Effects of oxytocin on the hair growth ability of dermal papilla cells, *Sci Rep* 13(1) (2023) 15587.
- [6] T. Kageyama, J. Seo, L. Yan, J. Fukuda, Effects of oxytocin receptor agonists on hair growth promotion, *Sci Rep* 14(1) (2024) 23935.
- [7] T. Kageyama, J. Seo, L. Yan, J. Fukuda, Cinnamic acid promotes elongation of hair peg-like sprouting in hair follicle organoids via oxytocin receptor activation, *Sci Rep* 14(1) (2024) 4709.
- [8] J. Seo, K. Matsumoto, A. Nanmo, S. Tu, D.W. Jeong, Y.S. Chun, L. Yan, T. Kageyama, J. Fukuda, The role of lipids in promoting hair growth through HIF-1 signaling pathway, *Sci Rep* 15(1) (2025) 4621.
- [9] J. Seo, L. Yan, T. Kageyama, A. Nanmo, Y.S. Chun, J. Fukuda, Hypoxia inducible factor-1 α promotes trichogenic gene expression in human dermal papilla cells, *Sci Rep* 13(1) (2023) 1478.
- [10] T. Kageyama, J. Seo, L. Yan, S. Hamano, J. Fukuda, Serotonin activates dermal papilla cells and promotes hair growth, *Sci Rep* 15(1) (2025) 24525.

毛乳頭細胞の機能回復における低酸素環境の役割

「毛髪再生医療実証」グループ

YAN LEI

1. はじめに

細胞移植による毛髪再生治療は、2024年に資生堂が国内医療機関において自由診療として開始した。資生堂の毛髪再生治療では、特定細胞加工物（増殖培養した毛球部毛根鞘細胞）を脱毛症患者の頭皮に注入し、休止期毛包の活性化を介して発毛を促進することが報告されている。

一般に、細胞移植を用いた再生医療においては、特定細胞加工物の品質が治療効果を大きく左右する。特に、毛髪再生治療に用いられる細胞源（毛球部毛根鞘細胞や毛乳頭細胞）は、増殖培養過程において毛髪誘導能を著しく喪失しやすいことが知られており、高機能を維持したまま細胞を増殖させる培養技術の確立が、治療効果向上の鍵となる。

このような背景のもと、我々は毛髪再生治療に用いられる細胞源、特に毛乳頭細胞に着目し、その増殖培養技術の開発を進めてきた。これまでに、電気刺激培養[1]やゲルビーズ培養[2,3]など、毛髪誘導能の維持・向上を目的とした培養技術を開発している。さらに、毛乳頭細胞を長期間（30日間）平面培養することで、従来のスフェロイド培養と比較して毛髪再生能を維持しつつ増殖可能な新規培養法を確立した（特許第7380998号、PCT/JP2023/006551）。本培養法においては、毛髪再生に関連する遺伝子（ALP遺伝子）の発現がスフェロイド培養の2倍以上に増加し、細胞数は30日間で約20倍に増殖することを確認している。

我々は本培養法を「重層化培養」と定義し、現在、実用化に向けた検討を進めている。2024年度には、共同研究先であるロート製薬に対して本技術の移転を実施し、企業研究者による再現性の検証を行った。その結果、細胞培養手法の再現、遺伝子発現解析および細胞増殖評価において、重層化培養の有効性が確認されている。また、臨床応用を見据えた培養条件の最適化についても検討を進めている。

一方で、重層化培養による毛乳頭細胞の機能回復の分子機序は未だ十分に解明されていない。さらに、非侵襲的に得られる細胞を用いた安定的な細胞製造および品質管理手法の確立も重要な課題である。

そこで本研究では、重層化培養環境における低酸素

（hypoxia）状態に着目し、毛乳頭細胞の機能回復機構の解明を試みるとともに、低酸素環境を利用した細胞機能制御および品質評価指標の確立を目指す。

2. 実験と結果

(1) 酸素分圧の測定装置

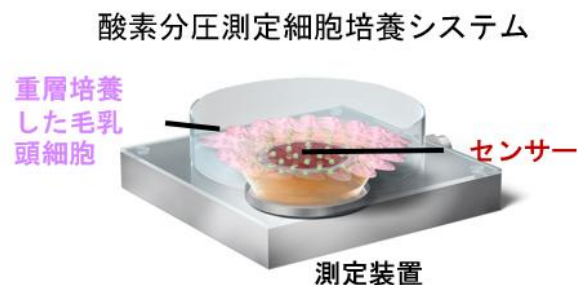


図1 酸素分圧測定装置

まず、酸素分圧測定装置の開発を行い、日本エイブル株式会社にて作製した。酸素濃度の測定には、Able Biott JAPAN Co., Ltd（東京、日本）より提供された測定装置（THA-450-16SL）および専用センサーを用いた。測定装置は使用前にキャリブレーションを実施した。0%酸素濃度の校正には、2%亜ジチオン酸ナトリウムを添加した Milli-Q 水を用い、22%酸素濃度の校正には Milli-Q 水単独を用いた。

その後、酸素センサーを内蔵した培養ディッシュ上に毛乳頭細胞を播種し、重層化培養を行った。培養期間中、細胞周囲の酸素分圧を経時的に測定し、重層化培養環境における酸素動態の解析を行った。

(2) in vivo 試験

ヒト毛乳頭細胞を播種し、30日間にわたり重層化培養を行った。培養期間中、細胞周囲の酸素分圧を経時的に測定した。実用化を見据えた評価として、従来培地である FBS 含有 Follicle Dermal Papilla Cell Growth Medium（PromoCell）（DPCGM）および、生産用途を想定したロート製薬株式会社製の EMP-1 培地を用いた。

その結果、両培地ともに培養5日目（細胞がコンフル

エントに達した時点)以降、酸素分圧の低下が認められた。培養30日目においては、DPCGMでは酸素分圧が約17%まで低下したのに対し、EMP-1培地では約12%まで低下しており、より強い低酸素環境が形成されていることが確認された。

さらに、低酸素応答因子であるHIF-1 α の発現を解析したところ、EMP-1培地においてはDPCGMと比較して5倍以上の発現増加が認められた(図2)。これらの結果から、重層化培養においてEMP-1培地はより顕著な低酸素環境を誘導し、毛乳頭細胞の低酸素応答を強く活性化することが示唆された。

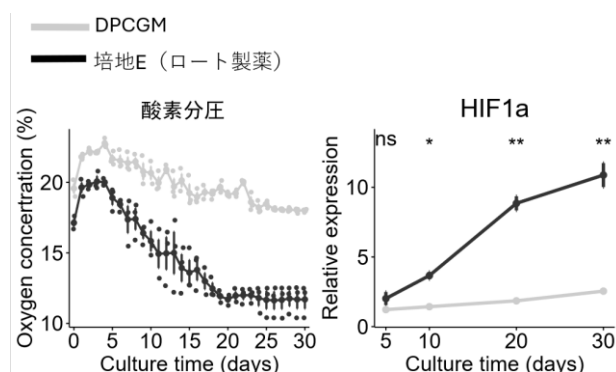


図2 重層化による酸素分圧の低下及び低酸素因子の変化

毛乳頭細胞の機能回復を評価するため、関連マーカー遺伝子の発現を解析した。その結果、低酸素環境下においてこれらの遺伝子発現が顕著に上昇することが確認された。特に、ロート製薬株式会社製のEMP-1培地を用いた条件では、毛乳頭細胞マーカーであるALPの発現が従来培地と比較して約100倍に増加しており、機能回復が著しく促進されることが明らかとなった(図3)。

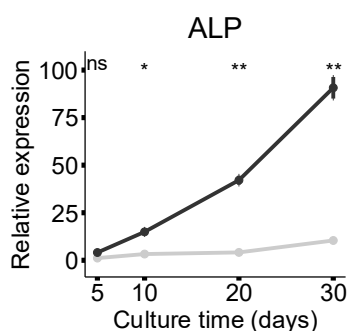


図3 重層化培養に伴う毛乳頭細胞の機能回復関連マーカー遺伝子の発現変化

3. まとめと今後の展望

本研究では、酸素分圧測定装置を用いることで、重層

化培養中における細胞周囲の動的な酸素分圧の変化をリアルタイムに測定することに成功した。また、異なる培地条件における酸素分圧の変化と毛乳頭細胞の機能回復との関連性を明らかにした。

再生医療の実用化、特に細胞の大量生産においては、細胞品質の管理が極めて重要である。そのため、機能が回復した細胞を迅速かつ正確に評価できる手法の確立が求められる。

本研究では、PCR解析などの侵襲的評価法に依存せず、酸素センサーを用いた非侵襲的かつ連続的な評価手法の構築を試みた。本手法により、培養過程における細胞状態をリアルタイムかつ時系列で把握することが可能となり、細胞機能の指標として酸素分圧を活用できる可能性が示された。

今後は、本評価手法の精度および汎用性の検証を進めるとともに、低酸素環境と毛乳頭細胞の機能回復機構との関連について分子レベルでの解析を行うことで、より高度な品質管理技術の確立および再生医療への応用を目指す。

【参考文献】

- [1]Zheng M, Jang Y, Choi N, Kim DY, Han TW, Yeo JH, et al. Hypoxia improves hair inductivity of dermal papilla cells via nuclear NADPH oxidase 4-mediated reactive oxygen species generation'. Br J Dermatol. 2019 Sept;181(3):523–34.
- [2] Lei Yan, Jieun Seo, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda . ir Dermal papilla maintain its hair inducing characteristics via autocrine exosomal miR-23a-3p. bioRxiv.

業績

【原著論文】 （投稿掲載）

1. Kageyama, T. et al. Hair Follicle Organoids Using Human iPSC-Derived Ectodermal Precursor Cells for Hair Regenerative Medicine. ACS Biomater. Sci. Eng. 12, 1704–1714 (2026).
2. Asaba, T. et al. Human iPSC-derived cerebral organoids reveal oxytocin-mediated protection against amyloid- β pathology. Regenerative Therapy 30, 259–267 (2025).
3. Murayama, K. et al. Developmental Toxicity Assay Based on Real-Time Monitoring of Fibroblast Growth Factor Signal Disruption in Human Induced Pluripotent Stem Cells. JoVE 68910 (2025) doi:10.3791/68910.
4. Seo, J. et al. The role of lipids in promoting hair growth through HIF-1 signaling pathway. Sci Rep 15, 4621 (2025).
5. Kageyama, T., Seo, J., Yan, L., Hamano, S. & Fukuda, J. Serotonin activates dermal papilla cells and promotes hair growth. Sci Rep 15, 24525 (2025).
6. Migita, Y. et al. Preparation of hair follicle germs using centrifugal forces for hair regenerative medicine. Journal of Bioscience and Bioengineering 139, 445–450 (2025).
7. Seo, J. et al. The role of lipids in promoting hair growth through HIF-1 signaling pathway. Sci Rep 15, 4621 (2025).
8. Tu, S., Kageyama, T., Seo, J., Zhou, Y. & Fukuda, J. Development of in vitro hair pigmentation model using hair follicle organoids. Journal of Bioscience and Bioengineering 139, 141–146 (2025).
9. Yun, J. et al. Cancer Manipulates Adjacent Adipose Tissue to Exploit Fatty Acids via HIF - 1 α /CCL2/PPAR α Axis: A Metabolic Circuit to Support Tumor Progression. Advanced Science 13, e15186 (2026).
2. 高梨悠、Yan Lei、景山達斗、佐藤文仁、福田淳二、毛髪再生医療のための毛包上皮幹細胞培養法、化学工学会第 90 年会、2025 年 3 月 12 日-14 日、東京理科大学葛飾キャンパス
3. 福田淳二、毛髪再生医療のためのバイオマテリアル技術、第 24 回日本再生医療学会、2025 年 3 月 20 日-22 日、パシフィコ横浜
4. 西野未音、伊藤直哉、臼井俊博、福田淳二、腸内細菌ビーズとシーソー型振盪培養器を用いた in vitro 腸モデル、第 32 回 HAB 研究機構学術年会、2025 年 5 月 8 日-9 日、湘南アイパーク
5. 石川向陽、景山達斗、福田淳二、オートファジー活性化によるヒト毛乳頭細胞の毛髪再生能の向上、第 32 回 HAB 研究機構学術年会、2025 年 5 月 8 日-9 日、湘南アイパーク
6. 右田裕起、立花龍弐、南茂彩華、景山達人、福田淳二、毛髪再生医療のための in vitro 発毛能評価モデル、第 32 回 HAB 研究機構学術年会、2025 年 5 月 8 日-9 日、湘南アイパーク
7. 村山航己、福田淳二、ヒト iPS 細胞を用いたシグナルかく乱を基にした発生毒性評価、第 32 回 HAB 研究機構学術年会、2025 年 5 月 8 日-9 日、湘南アイパーク
8. 廣田京飛、大森清美、内田和歌奈、山岸夏望、小沼泰子、宮本健司、内田絢斗、白川真一、福田淳二、Vision Transformer を用いた Bhas42 細胞形質転換試験のフォーカス判定モデルの構築、第 33 回 HAB 研究機構学術年会、2025 年 5 月 8 日-10 日、湘南アイパーク
9. 福田淳二、シグナル攪乱に着目した in vitro 発生毒性試験法、第 33 回 HAB 研究機構学術年会、2025 年 5 月 8 日-9 日、湘南アイパーク
10. 景山達斗、福田淳二、Oxytocin 関連発毛研究、ISSCR2025、2025 年 6 月 11 日-13 日、香港
11. 村山航己、佐藤花音、松浦利絵子、Archana Mootha、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、福田淳二、

【口頭発表】

1. 右田裕起、立花龍弐、南茂彩華、景山達人、福田淳二、In vitro hair reconstruction model for testing hair regeneration activity、化学工学会第 90 年会、2025 年 3 月 12 日-14 日、東京理科大学葛飾キャンパス

ヒト iPS 細胞を用いたシグナルかく乱指標による精巣毒性物質の評価、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025 年 7 月 2 日-4 日、沖縄コンベンションセンター

12.佐藤花音、村山航己、松浦利絵子、Archana Mootha、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、福田淳二、ヒト iPS 細胞を用いた新型コロナウイルス感染症治療薬の発生毒性評価、第 52 回日本毒性学会学術年会、2025 年 7 月 2 日-4 日、沖縄コンベンションセンター

13.村山航己、佐藤花音、松浦利絵子、石川亜沙美、中元颯馬、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、福田淳二、ヒト iPS 細胞を用いたシグナルかく乱指標による精巣毒性物質の評価、第 65 回日本先天異常学会学術年会、2025 年 7 月 25 日-27 日、シンフォニアテクノロジー響ホール伊勢

14.福田淳二、iPS レポーター細胞を用いた発生毒性試験、第 97 回日本組織培養学会大会、2025 年 8 月 21 日-22 日、山口東京理科大学

15.南茂彩華、鈴木敦、景山達斗、福田淳二、毛髪再生医療のためのパーソナルプログラミングによる細胞若返り、第 77 回日本生物工学会年次大会、2025 年 9 月 10 日-12 日、広島工業大学

16.石川向陽、景山達斗、福田淳二、ヒト毛乳頭細胞におけるオートファジーの作用、第 77 回日本生物工学会年次大会、2025 年 9 月 10 日-12 日、広島工業大学

17.西野未音、伊藤直哉、臼井俊博、福田淳二、創薬スクリーニングのための腸内細菌ビーズとシーソー培養を伴う *in vitro* 腸モデル、第 77 回日本生物工学会年次大会、2025 年 9 月 10 日-12 日、広島工業大学

18.景山達斗、福田淳二、毛包オルガノイドを用いたセロトニンの発毛促進効果の理解、第 77 回日本生物工学会年次大会、2025 年 9 月 10 日-12 日、広島工業大学

19.滝本優南、景山達斗、福田淳二、オキシトシンシグナルを介した育毛・発毛促進効果の評価、第 77 回日本生物工学会年次大会、2025 年 9 月 10 日-12 日、広島工業大学

20.出口佳哉、福田淳二、ウォートンゼリー間葉系間質細胞の *in vitro* 免疫抑制能評価と I 型糖尿病への適用、第 77 回日本生物工学会年次大会、2025 年 9 月 10 日-12 日、広島工業大学

【記者発表・取材】

1.取材対応者 福田淳二

件名 所さん！事件ですよ

公表（予定）2026 年 3 月 14 日、NHK、取材 2025 年 12 月 16 日

【特許】

(1)国内特許出願 1 件

(2)国際特許出願 1 件