



## 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

(令和2年度～令和5年度)

## 実用化実証事業

「毛髪再生医療実証」グループ

(令和6年度～令和7年度)

## 研究概要集

令和8年2月

(地独) 神奈川県立産業技術総合研究所

Kanagawa Institute of Industrial Science and Technology



# 目 次

## プロジェクト総括

### 実用化実証事業

「毛髪再生医療実証」グループ

グループリーダー

福田 淳二 1

プロジェクト参加者一覧 9

業績 15

## 研 究 報 告

毛乳頭細胞の機能再活性化に向けた培養技術の開発

YAN LEI 27

毛包オルガノイドを用いた育毛・発毛素材の評価

景山 達斗 31



# プロジェクト総括

## 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】

現在の毛髪再生医療のアプローチは、3つに大別されると考えている。すなわち、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、これらのアプローチを Hair Regeneration の頭文字である HR を用いて、それぞれ HR01、HR02、HR03 と名付け、それぞれについて実用化を目指した研究開発を進めてきた（図1）。

HR01「毛乳頭細胞の移植」においては、間葉系細胞の機能を維持したまま細胞数を増加させる重層化培養技術を開発した。本技術により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治療の効果を向上させられる可能性が示された。連携企業や医療機関と協力し、早期の実用化を目指した研究開発を進めてきた。

HR02「毛包原基の移植」においては、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。脱毛症患者由来の細胞を用い、上皮系細胞および間葉系細胞の増殖培養から移植に至るまでの一連のプロセスを確立し、高効率な毛髪再生手法の開発を進めてきた。

HR03「再生毛包の移植」においては、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により確立し、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。さらに、本手法を脱毛症患者由来細胞へ適用し、高効率な毛髪再生を実現するための条件探索を行っている。また、生体外毛髪再生技術を基盤と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、脱毛症治療薬の開発にも貢献することが期待される。

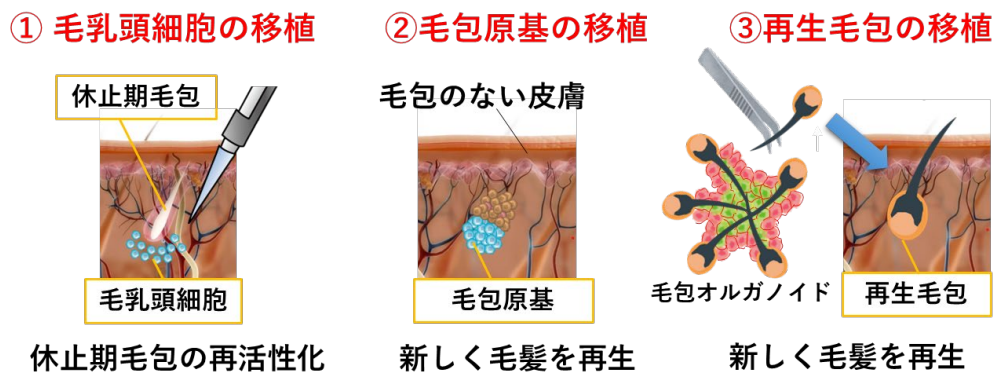


図1 我々が進める3つの毛髪再生アプローチ

### 1. 研究目的

プロジェクト7年目となる2025年度は、例年に引き続き、以下の各項目を重点課題として研究を推進した。なお、動物実験については横浜国立大学動物実験専門委員会および動物実験中央研究所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。

（HR01）毛乳頭細胞の移植による毛髪再生に関しては、コア技術である「毛乳頭細胞の重層化培養技術」を基盤として、毛髪再生医療の事業化を目指す段階にある。2025年度は、国内外における連携体制を強化し、国内企業への

技術移転を推進した。また海外の企業とも現地の法律に基づく実施に関して協議を開始した。

（HR02）毛包原基の移植による毛髪再生に関しては、コア技術である「毛包原基の大量培養技術」を基盤として、毛髪再生医療における非臨床POC取得を目指す段階にある。本年度は、毛包原基の作製に必要な細胞源の若返り技術を開発し、毛髪再生能のさらなる向上を図った。

（HR03）生体外再生毛包の移植による毛髪再生に関しては、生体外で毛髪を再生する技術を開発し、ヒト細胞を用いた毛髪再生技術の確立に向けた最適条件の検討を行っ

た。さらに、本技術を薬剤スクリーニングモデルとして応用し、育毛・発毛効果を有する成分を新たに見出した。

## 2. 研究成果

以下に、令和2年度から令和7年度にかけて得られた具体的な研究成果を示す。

### (HR01) 毛乳頭細胞の移植による毛髪再生

細胞移植による毛髪再生治療は、令和6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することで、休止期毛包を活性化し、発毛を促進する。

一般に、細胞移植による再生医療においては、特定細胞加工物の品質が治療成果に大きく影響する。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、増殖培養の過程で毛髪再生能力を失いやすいたことが知られており、優れた細胞培養技術の確立は、今後さらなる治療効果の向上に不可欠である。

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）、ゲルビーズ培養（2,3）、HIF1 活性化培養（4,5）など、複数の培養技術を開発してきた（図2）。これらの研究を進める中で、毛乳頭細胞を長期間（30日間）平面培養することにより、従来技術であるスフェロイド培養と比較して毛髪再生能を高く維持しつつ、効率的に増殖培養する新たな培養技術を開発した（日本特許第7380998号、PCT/JP2023/6551）。本培養法では、毛髪再生能に関連する遺伝子であるALP遺伝子の発現量がスフェロイド培養と比較して2倍以上に

増加し、細胞数は30日間で約20倍に増加した。さらに、重層化培養した毛乳頭細胞の遺伝子プロファイルは、培養前の毛乳頭組織の遺伝子プロファイルと高い類似性を示しており、毛髪再生能が良好に維持されていることを確認している。

我々は本培養法を「重層化培養」と名付け、実用化に向けて連携先企業であるロート製薬へ技術移転を行った。現在、企業研究員による細胞培養技術の習得が完了しており、遺伝子解析および細胞増殖評価においても、重層化培養の再現性が確認されている。さらに、実用化を見据えた条件最適化の検討も進められている。

### (HR02) 毛包原基の移植による毛髪再生

“毛髪の総本数の増加”を可能とする毛髪再生医療として、毛包原基の移植に関する研究開発を進めている。毛包は、上皮と間葉の相互作用によって毛包原基が形成されるプロセスを経て発生する。近年、この発生過程で生じる毛包原基を生体外で人工的に再現し、これを移植することで毛髪を再生する技術が注目を集めている。本技術を実用化するためには、①幹細胞の増殖培養技術、②毛包原基の大量調製技術、③毛包原基の保存・移植技術という三つの要素技術の確立が不可欠である（図3）。我々はこれまでに、これら三つの要素技術すべての開発に取り組んできた。

#### 幹細胞の増殖培養技術

幹細胞の増殖培養技術に関して、毛包原基の作製には、間葉系の毛乳頭細胞と上皮系の毛包上皮幹細胞を用いることを想定している。毛乳頭細胞の培養技術についてはHR01で既に述べたため、本項では毛包上皮幹細胞に関する研究について紹介する。

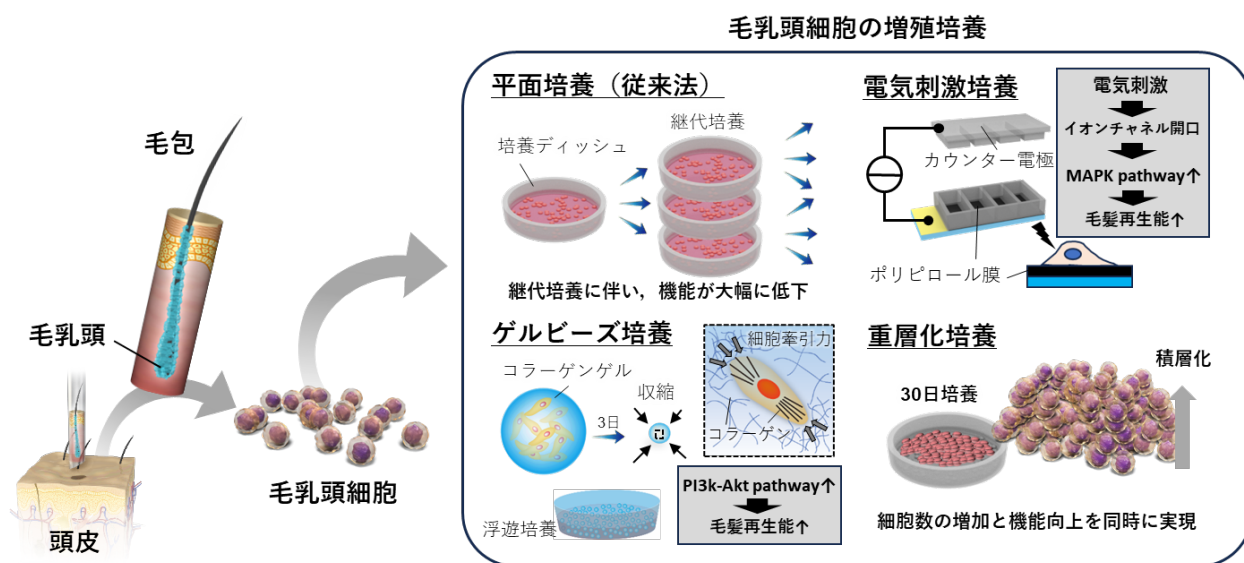


図2 開発した毛乳頭細胞の培養技術

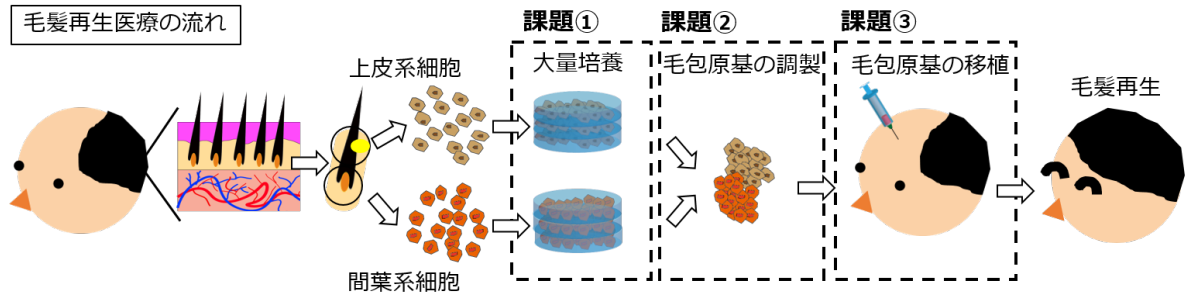


図3 毛包原基を用いた毛髪再生医療の流れと課題

毛包上皮幹細胞は、毛乳頭細胞と同様に、培養基板上での増殖培養過程において発毛能力を急激に失うことが知られている。そのため、毛包上皮幹細胞の増殖培養に成功した報告は世界的にも限られており、安定した増殖培養技術の確立は、毛包原基移植技術の実現に向けた大きな課題となっている。しかし近年、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により、機能を維持したまま培養する手法を報告した。この手法では、マトリゲルに包埋された毛包上皮幹細胞が、14日間の培養期間中に近接する細胞同士で凝集体を形成しながら増殖することが示されている(6)。我々は、この凝集体形成こそが毛包上皮幹細胞の機能維持および増殖の鍵であると考え、スフェロイド培養法を最適化することで、培養技術のさらなる高度化が可能ではないかと仮説を立てた。そこで、スフェロイド培養器のウェル直径やピッチ間隔、底面厚、ウェル曲率を精密に設計・調整することで、凝集体のサイズや配置、酸素濃度分布、組織形成に要する時間を制御した。実際に、マウス由来毛包上皮幹細胞を懸濁した培養液を、本研究でカスタマイズしたスフェロイド培養器に播種したところ、数時間から1日程度で、各ウェル内において均一な粒径を有する細胞凝集体が形成された。その後、培地を除去してマトリゲルで包埋し、14日間培養した結果、幹細胞マーカであるCD34の発現量は、Chacon-Martinezらの培養法と比較して約4倍に増加することが確認された。さらに、14日間培養後の毛包上皮幹

細胞をヌードマウス皮下に移植したところ、同培養法よりも高い効率で毛髪再生が誘導されることが示された(7)。以上の結果から、毛包上皮幹細胞の三次元培養環境を精密に制御することで、機能を維持したまま増殖培養することが可能であることを明らかにした(特許第7078925号)。一方で、三次元培養法では細胞数の増殖率が低い点が依然として課題として残った。

この課題を解決するため、我々は新たな培養技術として「自己凝集培養法」を開発した。本手法は、毛包上皮幹細胞を培養ディッシュ上で長期間(30日間)培養するシンプルな方法であり、従来の平面培養(5日間で継代)とは異なる挙動を示す。細胞は培養の進行に伴いディッシュ表面を覆うように増殖した後、一部の細胞が剥離する形で自発的に凝集体を形成する。これらの凝集体は数十マイクロメートルサイズに達すると増殖速度が緩やかになる一方で、幹細胞マーカ発現が顕著に増加することが確認された。自己凝集培養によって増殖させた毛包上皮幹細胞の毛髪再生能を評価するため、免疫不全マウスへの移植実験を行った。その結果、従来の平面培養後の毛包上皮幹細胞をマウス間葉系細胞と混合して皮下移植した場合には発毛が認められなかったのに対し、自己凝集培養した毛包上皮幹細胞を移植した場合には発毛が確認された。さらに、再生した毛髪の表面には、毛髪特有のキューティクル構造が観察された。今後、さらなる改良の必要性について検証を進める必要はあるものの、本プロジェクトにより、従来

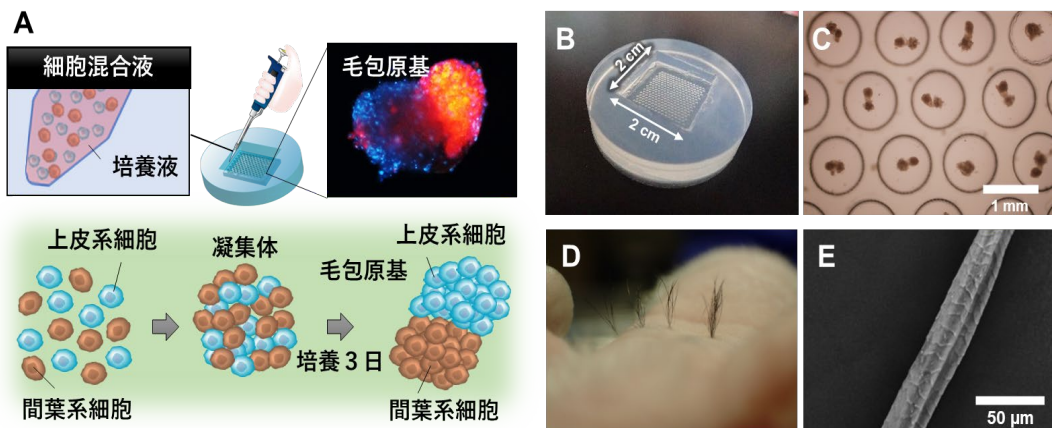


図4 毛包原基の移植による毛髪再生 A) 毛包原基の調製方法 B) マイクロウェルアレイチップ C) チップ内で形成した毛包原基 D) 毛包原基の移植により形成した毛髪 E) 再生毛髪のキューティクル

法を大きく改善する毛包上皮幹細胞の増殖培養技術を開発することができた。

### 毛包原基の大量調製方法

毛包原基は、上皮系細胞と間葉系細胞からなる二つの細胞凝集体が結合したダンベル状の構造を有している。さらには、この毛包原基を生体外で人工的に構築し、皮下に移植することで新たな毛髪を再生できることを報告した (8)。しかし、我々が本研究を開始した当時 (平成 27 年頃)、毛包原基を大量かつ均一に調製する手法は確立されていなかった。ヒトへの治療応用を考えた場合、1 回の治療に数千個規模の均一な毛包原基が必要となるため、毛包原基の大量調製技術の開発は、毛髪再生医療の実現に向けて不可欠な課題であった。

### マイクロウェル法

我々は、上皮系細胞と間葉系細胞を混合して単一の細胞凝集体を形成させると、培養開始から約 3 日間のうちに、2 種類の細胞種が自己組織化し、毛包原基を形成する現象を発見した (9)。本手法では、細胞を混合して凝集体を形成する培養容器に播種するのみで毛包原基が形成されることから (図 4A)、微細加工技術を用いて一定間隔でマイクロウェル構造を有する培養器を設計・開発した (図 4B)。この培養器を用いることで、均一な毛包原基の大量調製を実現した (図 4C)。開発したマイクロウェルアレイチップは、培地表面からの酸素供給に加え、酸素透過性を有するシリコン (PDMS) 膜を介してウェル底面からも酸素を供給できる構造を有している。この二方向からの酸素供給により、大量細胞培養において問題となる低酸素障害が抑制され、毛包原基の大量培養が可能となった (特許第 6425319 号; 日本、中国、米国、欧州で成立)。さらに、大量調製した毛包原基をヌードマウス皮下に移植したところ、毛周期を繰り返す毛髪の再生が確認された (図 4D、E)。なお、毛包原基の大量培養に適したウェル構造やコーティング剤についても検討を進めている (10、11)。さらに、生体の毛包周囲に存在する多血小板血漿、脂肪幹細胞、血管内皮細胞を毛包原基の作製時に混合することで、毛髪再生能がさらに向上することも見いだした (12-14)。

### バイオプリンター法

毛包原基の作製手法として、マイクロウェル法に加え、バイオプリンターおよびマイクロ流体デバイスを用いた手法の開発も進めた (15、16)。一般的なプリンターがインクを用いて文字や図形を紙面に転写するのに対し、バイオプリンターではインクの代わりに細胞を用い、細胞を任意の形状および位置に三次元的に配置することが可能である。我々は、バイオプリンターを用いて上皮系細胞と間葉系細胞を隣接するように配置することで、毛包原基様構造を作製した (15)。本手法では、約 1,000 個の毛包原基を 15 分以内に作製することが可能であり、毛包原基の高速・大量作製技術として有用である。作製した毛包原基を 3 日間培養すると、細胞自身の牽引力により、長径約 3.5

mm から約 0.8 mm にまで収縮し、高密度かつコラーゲンに富む組織体が自発的に形成された (図 5)。さらに、これらの毛包原基をマウスに移植したところ、移植部位から毛周期を繰り返す毛髪の再生が確認された。

### マイクロ流体デバイス法

加えて、マイクロ流体デバイスを用いた毛包原基作製手

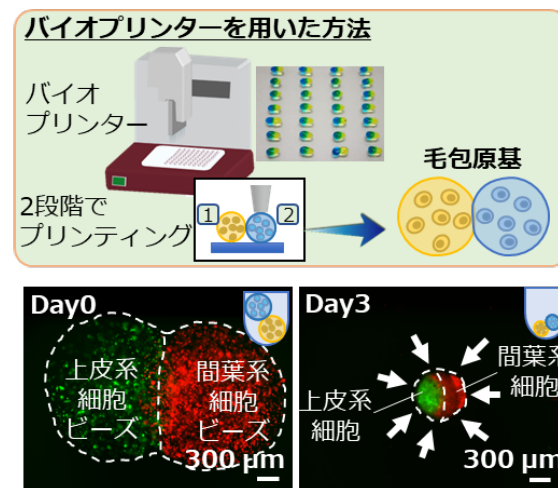


図 5 バイオプリンターを用いた毛包原基の大量調製

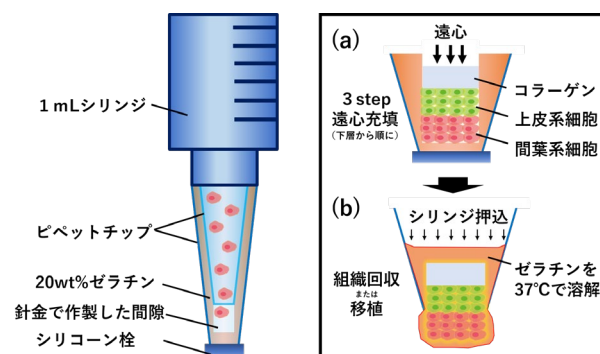


図 6 遠心充填デバイス (a) 遠心充填後に形成した毛包原基構造、(b) ゼラチンを溶解しシリンジを押し込むことで組織回収

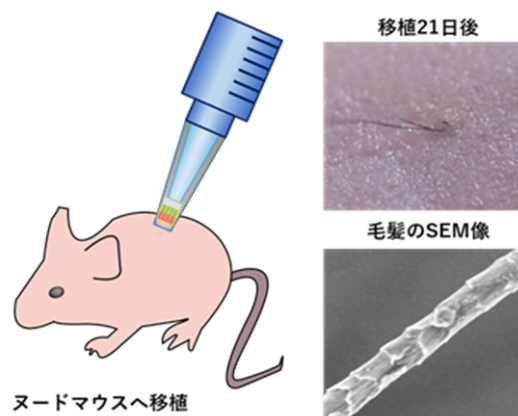


図 7 毛包原基の移植により再生した毛髪とキューティクル構造

法も提案した (16)。微小空間において液体が混合せず層流として流れる特性を利用し、上皮系細胞と間葉系細胞を制御された配置で集積させることで毛包原基を形成する手法である。本アプローチにおいても、約 1,000 個の毛包原基を 15 分以内に作製することが可能であり、バイオプリンターと同様に自動化された大量調製が可能である。さらに、本手法は高価な装置を必要とせず、より簡便かつ低コストで実施できる点で優れている。

### 一遠心充填法

毛包原基の培養プロセスを省略可能な手法として、遠心力を利用した毛包原基作製法についても検討した (17)。具体的には、図 6 に示すように、シリンジ先端に遠心充填部 (直径 0.3 mm、高さ 1 mm) を備えたデバイスを作製した。遠心充填部の周囲には、犠牲層として 20 wt%ゼラチン層を形成している。本デバイスに間葉系細胞および上皮系細胞を順次導入し、それぞれ 3 分間遠心充填した後、37°C に加温してゼラチン層を溶解した。その後、ヌードマウス背部に形成した移植穴へデバイス先端を挿入することで、毛包原基を移植した (図 7)。本手法による組織作製プロセスは、準備工程を含めても 30 分以内に完了することから、極めて迅速な毛包原基構築法である。実際に、本手法で作製した組織体をヌードマウス皮下に移植したところ、移植後 3 週間で毛髪再生が観察された (図 7)。

以上のように、本プロジェクトでは、毛包原基の大量調製を可能とする 4 つの新たな技術基盤 (マイクロウェル法、バイオプリンター法、マイクロ流体デバイス法、遠心充填法) を確立した。現在は、脱毛症患者から採取した細胞を用いたヒト毛包原基の作製にも取り組んでおり、移植実験において一部条件下で毛髪再生が確認されている。しかしながら、その再生効率はいまだ十分とは言えない。今後は、作製条件や細胞組成のさらなる最適化を進めることで、毛髪再生能の高いヒト毛包原基を安定的かつ大量に調製する技術の確立を目指していきたい。

### 毛包原基の凍結保存・移植

凍結保存は、保存期間の延長や輸送の容易さの観点から、再生医療の実用化に適した方法であり、承認済みの再生医療等製品である培養皮膚においても凍結保存が採用されている。また、脱毛症の進行前に作製した毛包原基を凍結保存することができれば、患者の希望するタイミングで移植を行う治療が可能となる。

このような背景から、我々は毛包原基の凍結保存技術の開発に取り組んできた (18)。凍結保存方法および凍結保護剤の種類について検討した結果、凍結保護剤として DMSO を用い、毛包原基を液体窒素に直接浸漬して急冷するガラス化法が、毛包原基の凍結保存に適していることを見出した。実際に、凍結保存した毛包原基をマウスに移植して毛髪再生効率を評価したところ、凍結前と同程度の毛

髪再生が認められた。

さらに、我々はこれまでに毛包原基を把持・移植するためのマイクロピンセットを開発している (19)。本マイクロピンセットを用いて毛包原基を把持し、ガラス化法による凍結保存、解凍後の移植という一連の操作を経た場合においても、毛包原基から毛髪が再生可能であることを確認した。今後、本マイクロピンセットの多連化やロボットアームによる自動移植技術が確立されれば、数千個規模の毛包原基移植を容易かつ安定して実施できるようになるかもしれない。

### 細胞の若返り技術

この他にも、細胞の「老化」に着目した細胞培養技術の開発を進めている。毛包は胎児期に形成され、出生後も一定の周期で再生を繰り返す器官であることから、成人由来の細胞においても毛髪再生が可能であると考えられている。一方で、胎児由来細胞と成人由来細胞を比較すると、毛髪再生能は胎児由来細胞において著しく高いことが知られている。したがって、成人細胞を胎児期に近い状態まで若返らせることができれば、毛髪再生能を飛躍的に向上させられる可能性がある。

そこで我々は、iPS 細胞作製プロセスの概念を参考に、遺伝子編集を用いた毛乳頭細胞の若返り技術の開発に取り組んだ。方法の詳細は割愛するが、若返り処理を施したヒト毛乳頭細胞では胎児マーカーの発現増加が認められ、それに伴い毛髪再生能に関連するマーカーの発現も有意に上昇した。さらに、これらの細胞を免疫不全マウスに移植したところ、毛髪再生能が有意に向上することが確認された。

今後、このような細胞の若返り技術を本プロジェクトで開発した培養技術と組み合わせることで、毛髪再生のためにより適した幹細胞を調製する手法を確立できると考えている。引き続き、ヒト細胞を用いた毛包原基の大量作製と高効率な毛髪再生を可能とする技術の確立に向けて、研究開発を推進していく所存である。

### (HR03) 再生毛包の移植による毛髪再生

毛包原基は「毛の種」に相当する組織であり、皮膚という“畑”に移植することで毛包が再生する。しかし、毛の再生方向 (毛並み) までを制御することは困難であり、さらに移植した毛包原基から必ずしも毛包が再生するとは限らない。一方、生体外で毛包組織を再生することができれば、畑に苗を移植するように、毛並みの揃った毛髪を高い再現性で再生することが可能になると考えられる。このようなコンセプトのもと、我々は生体外で毛包を再生する培養技術を開発した (図 8A)

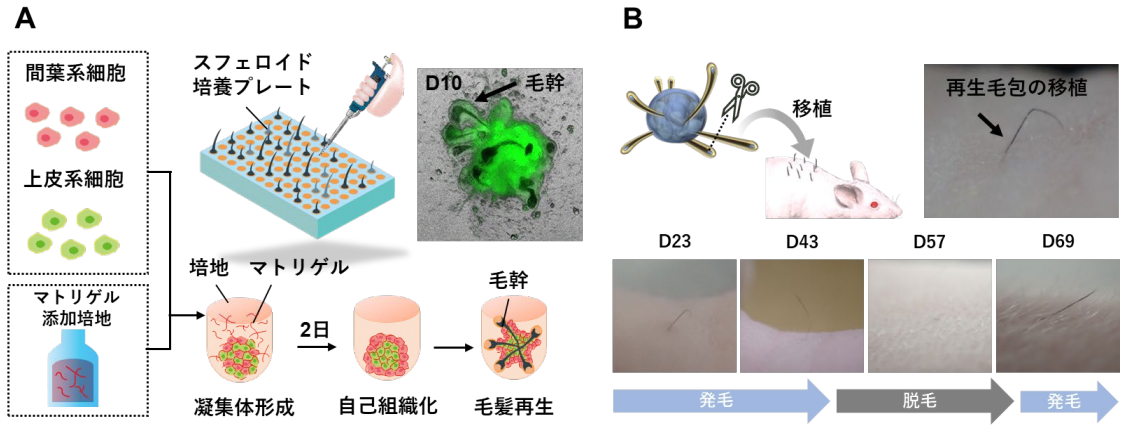


図 8 生体外で再生した毛包の移植による毛髪再生 A) 生体外で毛包を再生するアプローチ B) 再生毛包の移植により再生した毛包とその毛周期

本技術では、マウス毛包に存在する 2 種類の幹細胞（上皮系細胞および間葉系細胞）の自己組織化プロセスに着目し、培養初期に形成される細胞凝集体の空間配置パターンを制御することで、高効率（ほぼ 100%）に成熟した毛包を再生することに成功した (20)。この空間配置の変化は、超低濃度の細胞外マトリクスや ROCK 阻害剤の添加によって誘導され、PI3K-Akt シグナルの活性化を伴う分子メカニズムが関与することも明らかにしている (21)。再生した毛髪は 30 日間の培養で約 5 mm の長さには達し、この毛包を移植すると移植部位に生着し、毛周期を繰り返す様子が観察された (図 8B)。我々は、この生体外で再生した毛包組織を「毛包オルガノイド」と名付け、現在、ヒト細胞を用いた毛包オルガノイドの作製に向けた研究開発を進めている (22)。詳細は割愛するが、作製に用いる細胞種や細胞外マトリクスの種類を最適化することで、再生される毛幹様構造の長さが有意に伸長することを確認している。

ヒト毛包オルガノイドを用いて、育毛・発毛剤候補成分を探索する研究も進めている。この研究を通して、愛情ホルモンとして知られるオキシトシンに育毛効果があることを見出した (図 9)。オキシトシンは毛包オルガノイドにおける毛幹様構造の伸長を促進し、その作用メカニズムとして毛乳頭細胞がオキシトシンを受容し、毛幹をつくる毛母細胞の増殖を促進する因子 (VEGF 等) の産生を促進することも明らかにしている (23)。加えて、オキシトシンと類似した作用を示す化合物の探索を行い、オキシトシン受容体アゴニスト LIT001 や、オキシトシン受容体発現を増加させる作用を持つケイヒ酸が育毛作用を有することも見出した (24, 25)。

同様に、毛包オルガノイドを用いた解析から、セロトニンが育毛・発毛を促進することを明らかにし、その分子メカニズムの一部を解明した (26)。さらに、片頭痛治療薬として臨床使用されているセロトニン受容体アゴニストであるスマトリプタンにも育毛・発毛作用があることを見

出している。これらの知見は、脱毛症治療に向けた新規薬剤開発につながるものと期待される。

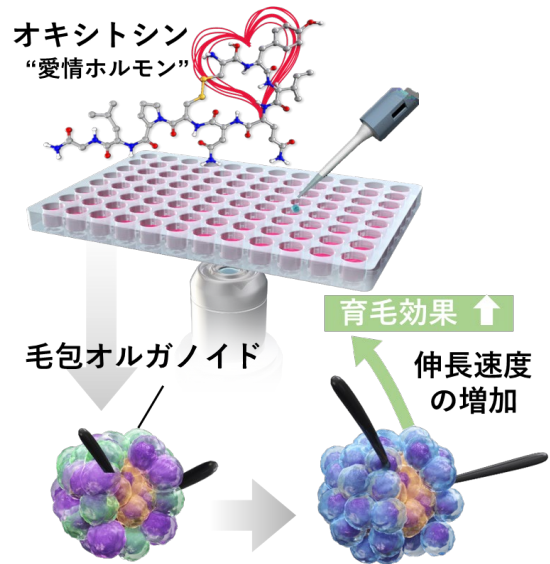


図 9 毛包オルガノイドを利用した薬剤スクリーニング

### 3. 今後の展望

本稿では、筆者らが進めている毛髪再生医療に関する研究開発の取り組みを紹介した。今後は、HR01：間葉系細胞の移植、HR02：毛包原基の移植、HR03：再生毛包の移植の順に、段階的に毛髪再生技術の実用化を目指す計画である。各アプローチにおける実用化上の課題を一つずつ解決し、毛髪再生に関する三つの技術基盤を社会実装へとつなげるべく、引き続き研究開発を推進していきたい。

## 【参考文献】

1. Yan, L., Kageyama, T., Zhang, B., Yamashita, S., Molino, P. J., Wallace, G. G., and Fukuda, J.: Electrical stimulation to human dermal papilla cells for hair regenerative medicine, *J Biosci Bioeng*, 133, 281-290 (2022) .
2. Kageyama, T., Yan, L., Shimizu, A., Maruo, S., and Fukuda, J.: Preparation of hair beads and hair follicle germs for regenerative medicine, *Biomaterials*, 212, 55-63 (2019) .
3. Yamane, M., Seo, J., Zhou, Y., Asaba, T., Tu, S., Nanmo, A., Kageyama, T., and Fukuda, J.: Effects of the PI3K/Akt signaling pathway on the hair inductivity of human dermal papilla cells in hair beads, *J Biosci Bioeng*, 134, 55-61 (2022) .
4. Seo, J., Yan, L., Kageyama, T., Nanmo, A., Chun, Y. S., and Fukuda, J.: Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  promotes trichogenic gene expression in human dermal papilla cells, *Sci Rep*, 13, 1478 (2023) .
5. Seo, J., Matsumoto, K., Nanmo, A., Tu, S., Jeong, D. W., Chun, Y. S., Yan, L., Kageyama, T., and Fukuda, J.: The role of lipids in promoting hair growth through HIF-1 signaling pathway, *Sci Rep*, 15, 4621 (2025) .
6. Chacon-Martinez, C. A., Klose, M., Niemann, C., Glauche, I., and Wickstrom, S. A.: Hair follicle stem cell cultures reveal self-organizing plasticity of stem cells and their progeny, *EMBO J*, 36, 151-164 (2017) .
7. Hirano, S., Kageyama, T., Yamanouchi, M., Yan, L., Suzuki, K., Ebisawa, K., Kasai, K., and Fukuda, J.: Expansion Culture of Hair Follicle Stem Cells through Uniform Aggregation in Microwell Array Devices, *ACS Biomater Sci Eng*, 9, 1510-1519 (2023) .
8. Toyoshima, K. E., Asakawa, K., Ishibashi, N., Toki, H., Ogawa, M., Hasegawa, T., Irie, T., Tachikawa, T., Sato, A., Takeda, A., and Tsuji, T.: Fully functional hair follicle regeneration through the rearrangement of stem cells and their niches, *Nat Commun*, 3, 784 (2012) .
9. Kageyama, T., Yoshimura, C., Myasnikova, D., Kataoka, K., Nittami, T., Maruo, S., and Fukuda, J.: Spontaneous hair follicle germ (HFG) formation in vitro, enabling the large-scale production of HFGs for regenerative medicine, *Biomaterials*, 154, 291-300 (2018) .
10. Kohei, S., Yoshiomi, H., Tatsuto, K., and Junji, F.: Optimized microwell array device for preparation of hair follicle germ-like aggregates AATEX, 27, 14-23 (2022) .
11. Suzuki, K., Hiroi, Y., Abe-Fukasawa, N., Nishino, T., Shouji, T., Katayama, J., Kageyama, T., and Fukuda, J.: Cell-repellent polyampholyte for conformal coating on microstructures, *Sci Rep*, 12, 10815 (2022) .
12. Kageyama, T., Nanmo, A., Yan, L., Nittami, T., and Fukuda, J.: Effects of platelet-rich plasma on in vitro hair follicle germ preparation for hair regenerative medicine, *J Biosci Bioeng*, 130, 666-671 (2020) .
13. Nakajima, R., Tate, Y., Yan, L., Kageyama, T., and Fukuda, J.: Impact of adipose-derived stem cells on engineering hair follicle germ-like tissue grafts for hair regenerative medicine, *J Biosci Bioeng*, 131, 679-685 (2021) .
14. Kageyama, T., Chun, Y. S., and Fukuda, J.: Hair follicle germs containing vascular endothelial cells for hair regenerative medicine, *Sci Rep*, 11, 624 (2021) .
15. Nanmo, A., Yan, L., Asaba, T., Wan, L., Kageyama, T., and Fukuda, J.: Bioprinting of hair follicle germs for hair regenerative medicine, *Acta Biomater*, 165, 50-59 (2023) .
16. Sugiyama, E., Nanmo, A., Nie, X., Chang, S. Y., Hashimoto, M., Suzuki, A., Kageyama, T., and Fukuda, J.: Large-Scale Preparation of Hair Follicle Germs Using a Microfluidic Device, *ACS Biomater Sci Eng* (2024) .
17. Migita, Y., Kageyama, T., Ito, N., Esaka, N., Nanmo, A., Seo, J., Lei, Y., Hamano, S., and Fukuda, J.: Preparation of hair follicle germs using centrifugal forces for hair regenerative medicine, *J Biosci Bioeng* (2025) .
18. Aoki, M., Yokota, R., Maruo, S., Kageyama, T., and Fukuda, J.: Cryopreservation of engineered hair follicle germs for hair regenerative medicine, *J Biosci Bioeng*, 136, 246-252 (2023) .
19. Kozaki, S., Moritoki, Y., Furukawa, T., Akieda, H., Kageyama, T., Fukuda, J., and Maruo, S.: Additive Manufacturing of Micromanipulator Mounted on a Glass Capillary for Biological Applications, *Micromachines (Basel)*, 11 (2020) .
20. Kageyama, T., Shimizu, A., Anakama, R., Nakajima, R., Suzuki, K., Okubo, Y., and Fukuda, J.: Reprogramming of three-dimensional microenvironments for in vitro hair follicle induction, *Sci Adv*, 8, eadd4603 (2022) .
21. Kageyama, T., Anakama, R., Togashi, H., and Fukuda, J.: Impacts of manipulating cell sorting on in vitro hair follicle regeneration, *J Biosci Bioeng*, 134, (2022) .

- 534-540 (2022) .
22. Kageyama, T., Miyata, H., Seo, J., Nanmo, A., and Fukuda, J.: In vitro hair follicle growth model for drug testing, *Sci Rep*, 13, 4847 (2023) .
  23. Kageyama, T., Seo, J., Yan, L., and Fukuda, J.: Effects of oxytocin on the hair growth ability of dermal papilla cells, *Sci Rep*, 13, 15587 (2023) .
  24. Kageyama, T., Seo, J., Yan, L., and Fukuda, J.: Cinnamic acid promotes elongation of hair peg-like sprouting in hair follicle organoids via oxytocin receptor activation, *Sci Rep*, 14, 4709 (2024) .
  25. Kageyama, T., Seo, J., Yan, L., and Fukuda, J.: Effects of oxytocin receptor agonists on hair growth promotion, *Sci Rep*, 14, 23935 (2024) .
  26. Kageyama, T., Seo, J., Yan, L., Hamano, S., and Fukuda, J.: Serotonin activates dermal papilla cells and promotes hair growth, *Sci Rep*, 15, 24525 (2025) .

# プロジェクト参加者



令和2年度 (令和2年4月～令和3年3月)

氏名	職名	本務先等
福田 淳二	プロジェクトリーダー	横浜国立大学 教授
景山 達斗	常勤研究員	
Zhan Binbin	常勤研究員	
諫田 泰成	非常勤研究員	国立医薬品食品衛生研究所 部長
周 迎慧	研究協力員	横浜国立大学
立花 龍式	研究協力員	横浜国立大学
山根 萌奈美	研究協力員	横浜国立大学
穴竈 理樹	研究協力員	横浜国立大学
南茂 彩華	研究協力員	横浜国立大学
伊藤 直哉	研究協力員	横浜国立大学
青木 美緒	研究協力員	横浜国立大学
山内 万貴	研究協力員	横浜国立大学

令和3年度 (令和3年4月～令和4年3月)

氏名	職名	本務先等
福田 淳二	プロジェクトリーダー	横浜国立大学 教授
景山 達斗	常勤研究員	
Zhan Binbin	常勤研究員	
Seo Jieun	常勤研究員	
諫田 泰成	非常勤研究員	国立医薬品食品衛生研究所 部長
周 迎慧	研究協力員	横浜国立大学
立花 龍式	研究協力員	横浜国立大学
山根 萌奈美	研究協力員	横浜国立大学
穴竈 理樹	研究協力員	横浜国立大学
南茂 彩華	研究協力員	横浜国立大学
Tu Shan	研究協力員	横浜国立大学
肥高 龍彦	研究協力員	横浜国立大学
松元 琴音	研究協力員	横浜国立大学
宮田 ひかる	研究協力員	横浜国立大学
伊藤 直哉	研究協力員	横浜国立大学

令和4年度（令和4年4月～令和5年3月）

氏名	職名	本務先等
福田 淳二	プロジェクトリーダー	横浜国立大学 教授
景山 達斗	常勤研究員	
Yan Lei	常勤研究員	
諫田 泰成	非常勤研究員	国立医薬品食品衛生研究所 部長
Seo Jieun	非常勤研究員	横浜国立大学 助教
大久保 佑亮	非常勤研究員	国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官
周 迎慧	研究協力員	横浜国立大学
Wan Licheng	研究協力員	横浜国立大学
南茂 彩華	研究協力員	横浜国立大学
Tu Shan	研究協力員	横浜国立大学
肥高 龍彦	研究協力員	横浜国立大学
松元 琴音	研究協力員	横浜国立大学
宮田 ひかる	研究協力員	横浜国立大学
鳴瀬 絹子	研究協力員	横浜国立大学
池田 智則	研究協力員	横浜国立大学
石川 向陽	研究協力員	横浜国立大学
江坂 直希	研究協力員	横浜国立大学

令和5年度（令和5年4月～令和6年3月）

氏名	職名	本務先等
福田 淳二	プロジェクトリーダー	横浜国立大学 教授
景山 達斗	常勤研究員	
Yan Lei	常勤研究員	
Seo Jieun	非常勤研究員	横浜国立大学 助教
大久保 佑亮	非常勤研究員	国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官
Wan Licheng	研究協力員	横浜国立大学
南茂 彩華	研究協力員	横浜国立大学
Tu Shan	研究協力員	横浜国立大学
肥高 龍彦	研究協力員	横浜国立大学
松元 琴音	研究協力員	横浜国立大学
宮田 ひかる	研究協力員	横浜国立大学

石川 向陽	研究協力員	横浜国立大学
江坂 直希	研究協力員	横浜国立大学
滝本 優南	研究協力員	横浜国立大学

令和6年度 (令和6年4月～令和7年3月)

氏名	職名	本務先等
福田 淳二	プロジェクトリーダー	横浜国立大学 教授
景山 達斗	常勤研究員	
Yan Lei	常勤研究員	
Seo Jieun	非常勤研究員	横浜国立大学 助教
大久保 佑亮	非常勤研究員	国立医薬品食品衛生研究所 室長
Wan Licheng	研究協力員	横浜国立大学
南茂 彩華	研究協力員	横浜国立大学
Tu Shan	研究協力員	横浜国立大学
石川 向陽	研究協力員	横浜国立大学
江坂 直希	研究協力員	横浜国立大学
滝本 優南	研究協力員	横浜国立大学

令和7年度 (令和7年4月～令和8年3月)

氏名	職名	本務先等
福田 淳二	プロジェクトリーダー	横浜国立大学 教授
景山 達斗	常勤研究員	
Yan Lei	常勤研究員	
Seo Jieun	非常勤研究員	横浜国立大学 助教
大久保 佑亮	非常勤研究員	国立医薬品食品衛生研究所 室長
Wan Licheng	研究協力員	横浜国立大学
Tu Shan	研究協力員	横浜国立大学
石川 向陽	研究協力員	横浜国立大学
滝本 優南	研究協力員	横浜国立大学



# 業 績



# 業 績

## 【原著論文】

1. Jieun Seo, Kotone Matsumoto, Ayaka Nanmo, Shan Tu, Do-Won Jeong, Yang-Sook Chun, Lei Yan, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, The role of lipids in promoting hair growth through HIF-1 signaling pathway, *Scientific Reports*, 15, 4621, 2025
2. Shan Tu, Tatsuto Kageyama, Jieun Seo, Yinghui Zhou, and Junji Fukuda, Development of in vitro hair pigmentation model using hair follicle organoids, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2025  
DOI:10.1016/j.jbiosc.2024.11.003
3. Tatsuto Kageyama, Jieun Seo, Yan Lei, Sayuri Hamano, and Junji Fukuda, Serotonin activates dermal papilla cells and promotes hair growth. *Scientific Reports*, 14, 23935, 2024
4. Tatsuto Kageyama, Jieun Seo, Yan Lei, and Junji Fukuda, Effects of oxytocin receptor agonists on hair growth promotion. *Scientific Reports*, 14, 23935, 2024
5. Yuki Migita, Tatsuto Kageyama, Naoya Ito, Naoki Esaka, Ayaka Nanmo, Jieun Seo, Yan Lei, Sayuri Hamano, Junji Fukuda, Preparation of hair follicle germs using centrifugal forces for hair regenerative medicine. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 139, 6, 445-450
6. Shan Tu, Tatsuto Kageyama, Jieun Seo, Yinghui Zhou, and Junji Fukuda, Development of in vitro hair pigmentation model using hair follicle organoids, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 139, 2, 141-146
7. Yinghui Zhou, Jieun Seo, Shan Tu, Ayaka Nanmo, Tatsuto Kageyama, and Junji Fukuda, Cell-Derived Exosomes for Hair Regeneration, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 137, 1, 1-8, 2024
8. Ellen Sugiyama, Ayaka Nanmo, Nie Xiaolei, Nina Chang, Michinao Hashimoto, Atsushi Suzuki, Tatsuto Kageyama, and Junji Fukuda, Large-scale preparation of hair follicle germs using a microfluidic device, *ACS Biomaterial Science and Engineering*, 10, 2, 998-1005, 2024
9. Tatsuto Kageyama, Jieun Seo, Yan Lei, and Junji Fukuda, Cinnamic acid promotes elongation of hair peg-like sprouting in hair follicle organoids via oxytocin receptor activation. *Scientific Reports*, 14, 4709, 2024
10. Binbin Zhang Molino, Tatsuto Kageyama, Lei Yan, Yumeng Wu, Izuru Kawamura, Shoji Maruo, Junji Fukuda, Gelatin acrylamide with improved UV crosslinking and mechanical properties for 3D biofabrication. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 136, 1, 51-57, 2023
11. Mio Aoki, Ryoto Yokota, Shoji Maruo, Tatsuto Kageyama, and Junji Fukuda, Cryopreservation of engineered hair follicle germs for hair regenerative medicine. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 136, 3, 246-252, 2023
12. Tatsuto Kageyama, Jieun Seo, Yan Lei, and Junji Fukuda, Effects of oxytocin on the hair growth ability of dermal papilla cells. *Scientific Reports*, 13, 15587, 2023
13. Jieun Seo, Lei Yan, Tatsuto Kageyama, Ayaka Nanmo, Yang-Sook Chun, Junji Fukuda, Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  promotes trichogenic gene expression in human dermal papilla cells, *Scientific Reports*, 13, 1478 (2023)
14. Ayaka Nanmo, Lei Yan, Tomoki Asaba, Licheng Wan, Tatsuto Kageyama and Junji Fukuda, Bioprinting of hair follicle germs for hair regenerative medicine. *Acta Biomaterialia*, 165, 50-59, 2023
15. Binbin Zhang Molino, Tatsuto Kageyama, Lei Yan, Yumeng Wu, Izuru Kawamura, Shoji Maruo, Junji Fukuda, Gelatin acrylamide with improved UV crosslinking and mechanical properties for 3D biofabrication. *Journal of Bioscience and Bioengineering*  
DOI:10.1016/j.jbiosc.2023.03.014
16. Tatsuto Kageyama, Hikaru Miyata, Jieun Seo, Ayaka Nanmo, and Junji Fukuda, In vitro hair follicle growth model for drug testing. *Scientific Reports*,  
DOI:10.1038/s41598-023-31842-y, 24 March 2023

17. Mio Aoki, Ryoto Yokota, Shoji Maruo, Tatsuto Kageyama, and Junji Fukuda, Cryopreservation of engineered hair follicle germs for hair regenerative medicine. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, Pages 246-252, September 2023
18. Tatsuto Kageyama, Akihiro Shimizu, Riki Anakama, Rikuma Nakajima, Kohei Suzuki, Yusuke Okubo and Junji Fukuda, Reprogramming of three-dimensional microenvironments for in vitro hair follicle induction, *Science Advances*, 8, 42, eadd4603 (2022)
19. Kohei Suzuki, Yoshiomi Hiroi, Natsuki Abe-Fukasawa, Taito Nishino, Takeaki Shouji, Junko Katayama, Tatsuto Kageyama, and Junji Fukuda, Cell-repellent polyampholyte for conformal coating on microstructures. *Scientific Reports*, 12, 10815 (2022)
20. Kohei Suzuki, Yoshiomi Hiroi, Tatsuto Kageyama, and Junji Fukuda, Optimized microwell array device for preparation of hair follicle germ-like aggregates. *AATEX: Alternatives to Animal Testing and EXperimentation*, 27, 1, 14-23 (2022)
21. Yinghui Zhou, Monami Yamane, Kohei Suzuki, Ayaka Nanmo, Shan Tu, Tatsuto Kageyama and Junji Fukuda, Effects of exosomes derived from dermal papilla cells on hair follicle stem cells and hair follicle organoids. *AATEX: Alternatives to Animal Testing and EXperimentation*, 27, 1, 1-13 (2022)
22. Seiya Kanno, Kashu Mizota, Yusuke Okubo, Tatsuto Kageyama, Lei Yan, and Junji Fukuda, Luciferase assay system to monitor fibroblast growth factor (FGF) signal disruption in human iPSCs. *STAR Protocols*, 3, 2, 101439, (2022)
23. Monami Yamane, Jieun Seo, Yinghui Zhou, Tomoki Asaba, Shan Tu, Ayaka Nanmo, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, Effects of the PI3K/Akt signaling pathway on the hair inductivity of human dermal papilla cells in hair beads. *Journal of bioscience and bioengineering*, 134, 1, 55-61, (2022)
24. Tatsuto Kageyama, Riki Anakama, Hideru Togashi and Junji Fukuda, Impacts of manipulating cell sorting on in vitro hair follicle regeneration, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 134, 6, 534-540 (2022)
25. Tatsuto Kageyama, Hikaru Akieda, Yukie Sonoyama, Ken Sato, Hiroshi Yoshikawa, Hitoshi Isono, Makoto Hirota, Hiroaki Kitajima, Yang-Sook Chun, Shoji Maruo, and Junji Fukuda, Bone beads enveloped with vascular endothelial cells for bone regenerative medicine, *Acta Biomaterialia*, 2023 DOI: 10.1016/j.actbio.2022.08.044
26. Sugi Hirano, Tatsuto Kageyama, Maki Yamanouchi, Lei Yan, Kohei Suzuki, Expansion culture of hair follicle stem cells through uniform aggregation in microwell array devices, *ACS biomaterials science & engineering*, 2023 Feb 13;9(3):1510–1519. doi:10.1021/acsbomaterials.2c01141
27. Lei Yan, Tatsuto Kageyama, Binbin Zhang, Seiya Yamashita, Paul J Molino, Gordon G. Wallace, Junji Fukuda. Electrical stimulation to human dermal papilla cells for hair regenerative medicine. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 133, 3, pp281-290, 2022
28. Monami Yamane, Yinghui Zhou, Tomoki Asaba, Shan Tu, Ayaka Nanmo, Tatsuto Kageyama, and Junji Fukuda, Effects of the PI3K/Akt signaling pathway on the hair inductivity of human dermal papilla cells in hair beads. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 134, 1, pp55-61, 2022
29. Yukihito Moritoki, Taichi Furukawa, Jinyi Sun, Minoru Yokoyama, Tomoyuki Shimono, Takayuki Yamada, Shinji Nishiwaki, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, Masaru Mukai and Shoji Maruo. 3D - Printed Micro - Tweezers with a Compliant Mechanism Designed Using Topology Optimization. *Micromachines*, 12, 579, 2021
30. Minami Masumoto, Ittetsu Fukuda, Suguru Furihata, Takahiro Arai, Tatsuto Kageyama, Kiyomi Ohmori, Shinichi Shirakawa, Junji Fukuda, Deep neural network for the determination of transformed foci in Bhas 42 cell transformation assay. *Scientific reports*, 11, 23344, 2021
31. Tatsuto Kageyama, Yang Sook Chun and Junji Fukuda. Hair follicle germs containing vascular endothelial cells

for hair regenerative medicine. Scientific reports,11, 624, 2021.

32. 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,2021,DOI: 10.1016/j.jbiosc.2021.02.001
33. 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.

#### 【書籍】

1. 景山達斗、福田淳二 Bacterial Adherence & Biofilm, 38, 45-48(2025)
2. 福田淳二、右田裕起、景山達斗 毛髪科学、134, 24-393(2025)
3. 福田淳二、右田裕起、景山達斗 化学工学、89,8, 391-393(2025)
4. 景山 達斗 工学的手法を利用した毛髪再生技術の開発、生物工学会誌、102(4) 158-162 (2024)
5. 景山 達斗、再生医療や創薬のための毛包オルガノイドの構築、 バイオサイエンスとインダストリー、82(3), 344-345 (2024)
6. 景山 達斗、福田 淳二、発毛剤のスクリーニングのための毛包オルガノイド、細胞、56(9),678-682 (2024)
7. 景山達斗、高効率に長毛を生む毛包オルガノイド、JST news1 月,14 page(s) (2023)
8. 南茂彩華、景山達斗、福田淳二、バイオプリンティングの技術と市場、Page(s) 80-87 (2022)
9. 南茂彩華、景山達斗、Yan Lei、福田淳二、毛髪再生医療のための細胞培養技術と臨床応用に向けた課題、月刊「PHARMSTAGE」11月号,page(s) 59-67 (2022)
10. 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、人工臓器, 50, 1, pp51, 2021
11. 景山達斗、福田淳二、髪の色を決めるメラノソーム—白髪の発生機序とその治療に向けたアプローチ、実験医学増刊号 『EVs 細胞外小胞の生物学』39, 20, pp112-118, 2021
12. 南茂彩華、景山達斗、福田淳二、3D バイオプリンティングによる培養皮膚や毛包の再生技術、BIO INDUSTRY, 38, 10, pp32-39, 2021
13. 南茂彩華、景山達斗、福田淳二 毛髪再生のカギは生体模倣？—毛髪再生医療のための培養技術、月刊化学 2021

#### 【口頭発表】

1. 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10-12日、広島工業大学
2. 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10-12日、広島工業大学
3. 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シャ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10-12日、広島工業大学
4. 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10-12日、広島工業大学
5. Jieun Seo, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda Regulation of hair growth by lipids via the HIF-1 signaling pathway、IUPS2025、2025年9月13日、フランクフルト
6. 景山達斗 毛包オルガノイドが切り拓く次世代医療への挑戦、日本生物工学会中部支部会、2025年8月4日、静岡大学
7. Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda Oxytocin promotes hair peg like sprout elongation in hair follicle organoids、ISSCR2025、2025年6月11-13日、香港
8. 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8-9日、湘南アイパーク
9. 右田裕起、立花龍式、南茂彩華、景山達斗、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8-9日、湘南アイパーク
10. 景山 達斗、福田 淳二 毛包オルガノイドを用いたオキシトシンシグナルの発毛作用解析、第24回日本再生医療学会、2025年3月20-22日、パシフィコ横浜
11. 高梨悠、Lei Yan、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12-14日、東京理科大学葛飾キャンパス
12. 右田裕起、立花龍式、南茂彩華、景山達斗、福田淳二 毛髪再生毛を試験可能な in vitro 毛包形成モデルの構築、化学工学会第90年会、2025年3月12-14日、東京理科大学葛飾キャンパス
13. Lei Yan, Seo Jieun, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda

- Dense-Layered Culture of Dermal Papilla Cells, IEEE Bionanotechnology and BioMEMs, 2024年12月2日、香港
14. Shan Tu, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda Gray Hair Model Using Hair Follicle Organoids, IEEE BNM2024, 2024年12月2-4日、香港
  15. 右田裕起、立花龍式、南茂彩華、景山達斗、福田淳二 In vitroにおける毛髪再構築モデル 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第50回研究会、2024年11月25-27日、仙台国際センター
  16. Ayaka Nanmo, Atsushi Suzuki, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda Partial reprogramming of human adult dermal papilla cells for hair regenerative medicine Biofabrication2024, 2024年11月12日、九州大学
  17. Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda Hair follicle organoids for regenerative medicine and drug screening Biofabrication2024, 2024年11月11日、九州大学
  18. Shan Tu, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, In Vitro Hair Follicle Models: A New Approach to Hair Graying Research, Biofabrication2024, 2024年11月11日、九州大学
  19. 江坂直希、Lei Yan、景山達斗、福田淳二 毛髪再生医療のためのヒト毛乳頭細胞の生着率評価 日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2024、2024年10月28-29日、仙台国際センター
  20. 福田淳二、景山達斗、Yan Lei 再生・細胞医療の産業化に向けた神奈川県立産業技術総合研究所の取組について、BioJapan/再生医療 JAPAN/healthTECH JAPAN、2024年10月9-11日、横浜（神奈川）
  21. Jieun Seo, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, Regulation of hair growth-related genes by HIF-1a Biomolecular Horizons 2024, 2024年9月23日、Australia
  22. 景山達斗、福田淳二 毛髪再生医療の実現に向けた毛包の組織工学アプローチ、化学工学会第55回秋季大会、2024年9月11-13日、北海道大学
  23. 景山達斗、福田淳二 愛情ホルモン“オキシトシン”は毛包オルガノイドの毛幹伸長を促進する 第76回日本生物工学会研究会、2024年9月8-10日、東京工業大学
  24. 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ヒト毛乳頭細胞のパーシャルリプログラミング、第76回日本生物工学会研究会、2024年9月8-10日、東京工業大学
  25. 南茂彩華、鈴木敦、景山達斗、福田淳二 パーシャルリプログラミングによるヒト毛乳頭細胞の若返り、第13回細胞再生医療研究会、2024年9月7日、甲南大学
  26. Tu Shan、景山達斗、福田淳二 白髪の治療のための in vitro 毛包モデル、第13回細胞再生医療学会、2024年9月7日、甲南大学
  27. 福田淳二 毛髪再生医療、第13回細胞再生医療学会、2024年9月7日、甲南大学
  28. 景山達斗、福田淳二 微細加工を用いた細胞培養技術、日本バイオフィルム学会、2024年7月26日、大阪公立大学
  29. 福田淳二 毛包由来細胞の三次元培養、第10回細胞凝集研究会、2024年7月12日、どんどんどの森
  30. 江坂直希、Yan Lei、景山達斗、福田淳二 移植体生着率評価、第10回細胞凝集研究会、2024年7月12日、どんどんどの森
  31. Ayaka Nanmo, Atsushi Suzuki, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda Rejuvenation Of Human Adult Dermal Papilla Cells By Partial Reprogramming TERMIS-WC 2024, 2024年6月25-28日、USA
  32. Junji Fukuda Tissue Engineering for Hair Regenerative Medicine, Asian Association of Hair Restoration Surgeons, 2024年6月6-9日、中国
  33. Jieun Seo, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda 毛髪再生機能向上のための HIF-1a メカニズムの解明、化学とマイクロ・ナノシステム学会 第49回研究会、2024年6月1-2日
  34. Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda Application of hair follicle organoids in screening drugs World Biomaterial Congress 2024, 2024年5月26-31日
  35. Junji Fukuda Hair regenerative medicine using tissue engineering approaches, World Biomaterial Congress 2024, 2024年5月26-31日
  36. 景山達斗 毛髪再生医療の実現に向けた組織工学技術 第260回有機エレクトロニクス材料研究会、2024年4月11日、Web
  37. Lei Yan, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda Multilayer culture of dermal papilla cells World Congress of Hair Research 2024, 2024年4月6-9日
  38. Jieun Seo, Lei Yan, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda The regulation of hair inducing genes, WCHR2024, 2024年4月6-9日
  39. 景山達斗、福田淳二 毛包オルガノイドを用いたオキシトシンの育毛効果の評価、第23回日本再生医療学会、2024年3月23日、朱鷺メッセ、新潟
  40. 宮田ひかる、景山達斗、笠井敬一郎、福田淳二 ヒト皮膚微小片を用いたマウス背部における毛包を有するヒト皮膚の構築、第23回日本再生医療学会、2024年3月23日、朱鷺メッセ、新潟
  41. 石川向陽、景山達斗、福田淳二 毛髪再生に必要なヒト毛包上皮系細胞群の探索、化学工学会第89年会、2024年3月18日、大阪公立大学
  42. 金文、景山達斗、高野智圭、三木敏生、福田淳二 ヒト羊膜上皮細胞を用いた毛包オルガノイドの作製、化学工学会第89年会、2024年3月18日、大阪公立大学
  43. 廣田京飛、闫雷、景山達斗、福田淳二 毛包構造を伴う in vitro 皮膚モデル、化学工学会第89年会、2024年3月18日、大阪公立大学

44. 中村光里、闫雷、景山達斗、福田淳二 重層化培養した毛乳頭細胞のエクソソーム解析、化学工学会第89年会、2024年3月18日、大阪公立大学
45. 景山達斗、福田淳二 再生医療や創薬のための毛包オルガノイドの構築、JBA 奨励賞受賞者特別講演企画セミナー、2024年3月13日、Web
46. 景山達斗、福田淳二 Hair follicle organoid formation through self-assembly of epithelial and mesenchymal cell,RIKEN BDR Organoid Workshop、2024年2月6日、理研、神戸
47. 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バイオプリンティング、2023年12月8日、第9回細胞凝集研究会、アバンセホール、佐賀
48. 肥高龍彦、景山達斗、福田淳二 オルガノイド培養で作製した長い毛幹を有する毛包の移植、2023年12月8日、第9回細胞凝集研究会、アバンセホール、佐賀
49. 宮田ひかる、景山達斗、笠井敬一郎、福田淳二 ヒト皮膚微小片を用いたマウス背部における毛包を有するヒト皮膚の構築、2023年12月8日、第9回細胞凝集研究会、アバンセホール、佐賀
50. 景山達斗、福田淳二 Tissue engineering of hair follicle germs using hydrogel shrinkage and microfluidic devices、IEEE-NANOMED 2023、2023年12月6日、OIST
51. 景山達斗、福田淳二 毛包オルガノイドを用いたオキシトシンの育毛効果の理解、第45回日本バイオマテリアル学会、2023年11月7日、神戸国際会議場
52. 南茂彩華、杉山衣蓮、景山達斗、福田淳二 毛髪再生医療のためのヘアマイクロゲルの大量調製 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第47回研究会、2023年5月14日、東北大学 川内キャンパス
53. JIEUN SEO, TATSUTO KAGEYAMA, JUNJI FUKUDA The role of HIF-1 $\alpha$  in dermal papilla cells SMBE23, 2022年7月23-27日、Ferrara, Italy
54. 景山達斗 工学的手法を利用した毛髪再生技術の開発 第101回日本生物工学会研究会、2023年9月3-5日、名古屋大学東山キャンパス
55. 景山達斗、福田淳二 毛包オルガノイドの脱毛症治療薬スクリーニングへの応用、第101回日本生物工学会研究会、2023年9月3-5日、名古屋大学東山キャンパス
56. 松元琴音、景山達斗、Seo Jieun、福田淳二 毛髪再生医療のためのヒト毛乳頭細胞の低酸素刺激培養、第101回日本生物工学会研究会、2023年9月3-5日、名古屋大学東山キャンパス
57. 景山達斗、福田淳二 毛髪再生医療のためのオルガノイド培養技術、化学工学会第54回秋季大会、2023年9月11-13日、福岡大学 七隈キャンパス
58. 肥高龍彦、景山達斗、福田淳二 Transplantation of hair follicles with long hair shafts generated in in vitro organoid culture、International Conference on Biofabrication 2023、2023年9月17-20日、Saskatoon, Canada
59. Tu Shan、景山達斗、福田淳二 Exploring Genes Associated With Hair Graying Using Hair Follicle Organoid、TERMIS-AP 2023、香港
60. 南茂彩華、景山達斗、福田淳二 毛髪再生医療のためのバイオプリンタを用いた移植組織の大量調製、第61回人工臓器学会大会、ホテルイースト21 東京
61. Tu Shan、景山達斗、福田淳二 毛包オルガノイドを用いた白髪 in vitro モデルの作製、第61回人工臓器学会大会、ホテルイースト21 東京
62. SEO JIEUN、景山達斗、福田淳二 Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ によるヒト毛乳頭細胞の発毛関連遺伝子の発現促進、2023 日本分子生物学会年会、神戸国際会議場
63. SEO JIEUN、福田淳二、 YANG-SOOK CHUN、Lipid promotes metastasis of colon cancer via HIF-1 signaling pathway (脂質/HIF-1 シグナル伝達経路による結腸癌の転移促進メカニズム)、第22回日本再生医療学会総会、2023年3月23日、国立京都国際会館
64. 景山達斗、福田淳二、Hair follicle organoid for regenerative medicine and drug screening (毛髪再生医療や創薬のための毛包オルガノイド)、第22回日本再生医療学会総会、2023年3月23日、国立京都国際会館
65. 景山達斗、福田淳二、再生毛髪的大量調製革新技術開発、第1回キングスカイフロントサイエンスフォーラム、2023年2月6日、LiSE
66. 景山達斗 白髪治療に向けたメラニン微粒子の輸送システムの解明、第45回日本分子生物学会総会、2022年11月30日、幕張メッセ
67. 山内万貴、景山達斗、笠井敬一郎、福田淳二 ヒト毛包幹細胞の機能維持培養法、第74回 日本生物工学会大会、2022年11月18日、大阪/オンライン
68. 景山達斗、福田淳二 Microenvironmental reprogramming of hair follicle germs for hair regenerative medicine (毛髪再生のための毛包原基の微小環境制御)、The 12th World Congress for Hair Research、2022年11月18日、Melbourne Convention & Exhibition Centre, Australia
69. Tu Shan、景山達斗、福田淳二 In vitro hair follicle models for development of grey hair therapy (白髪治療開発のための in vitro 毛包モデルの作製)、The 12th World Congress for Hair Research、2022年11月18日、Melbourne Convention & Exhibition Centre, Australia

70. 青木美緒、景山達斗、福田淳二 毛髪再生医療の為の移植組織凍結保存法、第 60 回 日本人工臓器学会大会、2022 年 11 月 4 日、愛媛
71. 山内万貴、景山達斗、大山智子、田口光正、笠井敬一郎、福田淳二 毛髪再生医療のためのヒト毛包幹細胞の増殖培養、第 60 回 日本人工臓器学会大会、2022 年 11 月 4 日、愛媛
72. 鳴瀬絹子、景山達斗、福田淳二 毛髪再生医療に用いるヒト毛包上皮系細胞群の探索、第 60 回 日本人工臓器学会大会、2022 年 11 月 4 日、愛媛
73. 伊藤直哉、景山達斗、福田淳二、遠心細胞充填を利用した毛包原基の迅速作製法の開発、第 60 回 日本人工臓器学会大会、2022 年 11 月 4 日、愛媛
74. 景山達斗、福田淳二 Engineering hair follicle organoids through microenvironmental reprogramming(細胞周囲環境のリプログラミングによる毛包オルガノイドの作製)、TERMIS-AP 2022、2022 年 10 月 5 日、island of Jeju, South Korea
75. SEO JIEUN、福田淳二 A Multicellular 3D Culture System for Revealing the Mechanism of Metastatic Progression in the Tumor Microenvironment(がん微細環境での転移メカニズム解明のための 3 次元多細胞培養システム)International Conference on Biofabrication 2022、2022 年 9 月 25 日、Montecatini, Italy
76. Tu Shan、景山達斗、福田淳二 In vitro hair follicle models for development of grey hair therapy(白髪治療開発のための in vitro 毛包モデルの作製)、化学工学会第 53 回秋季大会、2022 年 9 月 14 日、信州大学長野キャンパス/オンライン
77. 南茂彩華、景山達斗、福田淳二 コラーゲンマイクロゲルの自己収縮による移植組織の作製と毛髪再生医療への応用、第 71 回高分子討論会(ポスターセッション)、2022 年 9 月 7 日、北海道大学 札幌キャンパス
78. 南茂彩華、景山達斗、福田淳二 Large-scale Preparation of Hair Follicle Germs using Bioprinting and Spontaneous Microgel Contraction、2022 MRS Spring Meeting & Exhibit、2022 年 5 月 24 日、オンライン
79. 杉山衣蓮、景山達斗、福田淳二、マイクロ流路を用いた毛包原基様コラーゲンビーズの大量調製 化学とマイクロ・ナノシステム学会 第 45 回研究会、2022 年 5 月 21-22 日、中央大学後楽園キャンパス/オンライン
80. 肥高龍彦、景山達斗、福田淳二、長い毛幹を有する毛包オルガノイド培養法の開発と毛髪再生への応用、日本動物細胞工学会 2022 年度大会(ポスターセッション)、2022 年 7 月 26-27 日、タワーホール船堀
81. 福田淳二、毛髪再生医療のための工学的アプローチ、第 21 回日本再生医療学会総会(2022 年 3 月 17-19 日 ※オンライン開催)
82. Tu Shan、景山達斗、福田淳二 in vitro hair follicle models for study of hair graying 化学工学会第 87 年会(2022年3月16-18日\*オンラインオンサイト併用)
83. Seo Jieun, Junji Fukuda, Chun Yang Sook, A 3D cell culturesystem for investigating crosstalk mechanisms in the tumor microenvironment, 化学工学会第 87 年会(2022年3月16-18日\*オンラインオンサイト併用)
84. 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 第 10 回日本生物工学会東日本支部コロキウム(2022年3月10日※オンライン開催)
85. 福田淳二 再生・細胞医療の可能性を、ものづくり工学と評価法開発との融合から挑戦! RINK FESTIVAL 2022(2021年2月18日\*オンラインオンサイト併用)
86. 福田淳二「再生毛髪的大量調製革新技術開発」プロジェクト、Innovation Hub 2021(2021年12月3日※オンライン開催)
87. 景山達斗、福田淳二 Hair organoid model for melanosomeproduction and transport、第 44 回日本分子生物学会(2021年12月1-3日\*オンラインオンサイト併用)
88. 穴電理樹、肥高龍彦、景山達斗、福田淳二 毛髪再生医療に向けた毛包オルガノイドの構築、第 43 回日本バイオマテリアル学会大会(2021年11月28-30日)
89. 福田淳二 培養基板の微細加工と毛髪再生医療、高分子学会印刷・情報・電子用材料研究会(2021年11月25日※オンライン開催)
90. Monami Yamane, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, Restoration of the hair-inductive capacity of human dermal papilla cells embedded in collagen microgel, TERMIS 6TH WORLD CONGRESS 2021,(2021年11月15-19日\*オンライン開催)
91. Lei Yan, Tatsuto Kageyama, Binbin Zhang, Junji Fukuda, ELECTRICAL STIMULATION VIA CONDUCTIVE POLYMER BED FOR HAIR FOLLICLE STEM CELL CULTURE, TERMIS 6TH WORLD CONGRESS 2021,(2021年11月15-19日\*オンライン開催)
92. Junji Fukuda, Engineering 3D tissues in vitro based on oxygen supply, MRSTIC2021(2021/11/4\*オンライン開催)
93. 福田淳二 化学物質の in vitro 細胞アッセイ法の開発、情報計算化学生物学会(CBI学会)2021年大会(2021年10月27日\*オンライン開催)
94. 景山達斗、福田淳二 創薬及び毛髪再生医療のための毛包オルガノイド、第 30 回日本色素細胞学会(2021年10月23-24日 シンポジウム講演※オンライン開催)
95. Ayaka Nanmo, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda Largescale preparation of collagen-containing hair follicle germs

using 3D bioprinting Biofabrication2021 (2021年9月27-29日※オンライン開催)

97. Riki Anakama, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda In vitro hair models using human iPS derived follicular epithelial stem cells for drug screening BIOFABRICATION 2021 CONFERENCE (2021年9月27-29日 ※オンライン開催)
98. 青木美緒、景山達斗、福田淳二 毛髪再生医療のための移植組織凍結保存法 化学工学会第52回秋季大会(2021年9月22-24日 \*オンラインオンサイト併用)
99. 杉山衣蓮、景山達斗、福田淳二 マイクロ流体デバイスを用いた毛包原基の調製 化学工学会第52回秋季大会 (2021年9月22-24日 ※オンライン開催)
100. 南茂彩華、景山達斗、福田淳二 コラーゲンゲルビーズの自己収縮を用いた毛包原基の作製法 化学工学会 第52回秋季大会 (2021年9月22-24日 ※オンライン開催)
101. 福田淳二、毛髪再生医療のための微小環境制御、70回高分子討論会 (2021年9月6日 ※オンライン開催)
102. 福田淳二、細胞組織の作製と臓器チップ、第43回未来医学研究会大会 (2021年7月10日 ※オンライン開催)
103. 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年03月20-22日
104. 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年03月20-22日
105. 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  $\mu$ -TAS, 2020年12月18日(オンライン開催)
106. Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, Large-scale preparation of hair beads and hair follicle germs for regenerative medicine. 11th World Biomaterials Congress, 2020年12月11-15日 (オンライン)
107. 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年12月11-15日 (オンライン)
108. Riki Anakama, Tatsuto Kageyama, Junji Fukuda, Organoid culture for in vitro hair follicle model, 11th World Biomaterials Congress, 2020年12月11-15日 (オンライン)
109. 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年12月11日 (オンライン開催)
110. 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年11月12-13日 (オンライン開催)

111. 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回日本人工臓器学大会 2020年11月12-14日 (ポスター)
112. 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年9月24-26日 (オンライン開催)
113. 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年9月24-26日 (オンライン開催)
114. 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年6月8日 (オンライン開催要旨公開)
115. 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年5月18-29日※オンライン開催
116. 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の再生医療、第19回日本再生医療学会総会、2020年5月18-29日 ※オンライン開催
117. 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年3月11-13日 (オンライン開催)
118. 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年3月11-13日(オンライン開催)

#### 【記者発表・取材】

1. 取材対応者 (福田淳二)  
件名: 池上彰のニュースそうだったのか!!×林修の今知りたいでしょ!合体3時間SP  
放送日 2024年8月24日、テレビ朝日
2. 取材対応者 (景山達斗)  
件名: 髪の毛クローン「毛包オルガノイド」  
公表日 2024年5月29日、東京スポーツ新聞
3. 取材対応者 (景山達斗)  
件名: カズレーザーと学ぶ、『夢の薄毛治療!髪の毛クローン毛包オルガノイド』  
放送日 2024年4月23日、日本テレビ
4. 取材対応者 (福田淳二)  
件名: 加藤浩次のいまからサイエンス、毛髪の“再生医療”最前線!  
放送日 2024年4月19日、BSテレ東
5. 取材対応者 (景山達斗)  
件名: カズレーザーと学ぶ

公表（予定）未定、媒体（日本テレビ）、取材年月日  
2024年3月21日

6. 発表機関（KISTEC、横浜国立大学）  
題名：「オキシトシン」に毛の成長促す働き 神奈川の研究所など発表  
公表 2023年12月29日、NHK、取材 2023年12月27日
7. 福田淳二 NHK BS プレミアム「ヒューマニエンス」、2023年6月12日（予定）、NHK、2023年2月27日
8. 景山達斗、今ここまで治る！最先端医療、2023年1月29日、BS朝日、2023年1月5日
9. 福田淳二、読売新聞、2022年12月18日、読売新聞、2022年10月25日
10. 福田淳二、サンデーLIVE!!、2022年11月6日、テレビ朝日、2022年11月5日
11. 福田淳二、景山達斗、毎日新聞、2022年11月4日、毎日新聞、2022年10月28日
12. Yan Lei、新聞大求真、2022年11月1日、中国湖南テレビ、2022年10月30日
13. 福田淳二、日経産業新聞、2022年10月31日、日経産業新聞、2022年10月24日
14. 福田淳二、安住紳一郎の日曜天国、2022年10月29日、TBS ラジオ、2022年10月29日
15. KISTEC 横浜国立大学 科学技術振興機構、生体外で高効率に長毛を生み出す毛包オルガノイドの作製技術を開発～白髪や脱毛症の治療薬開発、毛髪再生医療に期待～、2022年10月24日、神奈川県政記者クラブ 文部科学記者会、科学記者会
16. 福田淳二、おはよう日本等、2022年10月22日、NHK、2022年10月11日

#### 【特許】

- (1) 国内特許出願 14 件
- (2) 国外特許出願 5 件

# 研 究 報 告



# 毛乳頭細胞の機能再活性化に向けた培養技術の開発

YAN LEI

## 1. はじめに

毛髪は生命維持に直接必要な器官ではないものの、個人の外見的印象や心理的健康、さらには社会生活の質(QOL)に大きな影響を及ぼすため、脱毛や薄毛に悩む人々は世界的に増加しており、その治療ニーズは極めて高い。近年、再生医療は次世代医療として注目を集め、iPS細胞や各種幹細胞を用いて臓器・組織を高効率に再構築する研究が精力的に進められているが、毛包組織は胎児期のみならず出生後も毛周期に伴い再生を繰り返すという特異な性質を有し、上皮系および間葉系幹細胞が内在する点で、他臓器に比べ再生医療への応用可能性が高いと考えられている。

毛髪再生医療の基本概念は、患者自身の毛包から毛包上皮幹細胞および毛乳頭細胞を単離し、生体外で毛髪数百～数千本分に相当するまで増殖させて移植するものであるが、現行の培養系では増殖過程において毛髪再生能が急速に低下することが大きな制約となっている。これまで成長因子添加などの手法が検討されてきたものの、十分な効果は得られていない。

本研究提案は、我々が従来想定されていなかった高密度重層化培養および電気刺激培養が毛乳頭細胞の毛髪再生能維持・向上に有効であることを見出したことを基盤としており、当該技術は研究所独自のシーズ技術として特許出願されている。本研究では、健常者のみならず脱毛症患者由来毛乳頭細胞に対しても有効性を示すよう培養条件を最適化し、高い質を維持したままの大量調製を可能とすることで、毛髪再生医療の実用化に資する基盤技術の確立を目指した。本技術は毛髪再生分野にとどまらず、再生医療全体における中核的培養技術として新規治療法の創出が期待される。

## 2. 実験と結果

### (1) 毛乳頭細胞の電気刺激培養法の確立

生体内の組織再生において、バイオエレクトロシティ(生体電気)が重要な役割を果たしていることが知られている。我々は、この生理的現象を体外培養系に応用し、物理的な「電気刺激」が毛乳頭細胞の活性に与える影響を検証した。

実験では、優れた導電性と生物学的適合性を持つ導電性ポリマーであるポリピロール(PPy)を電極表面にコート

し、その上でヒト毛乳頭細胞を培養した。培養液中に浸した対極との間に一定の電位(定電位)を印加し、細胞に対して持続的な電氣的負荷を与えた。刺激条件(電圧、時間、パターン)を最適化し、未刺激のコントロール群と比較評価を行った(図1)。

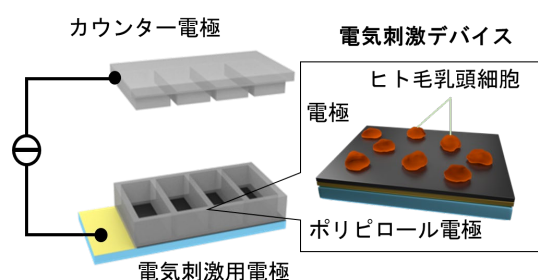


図1. 毛乳頭細胞の電気刺激培養

電気刺激培養により、ヒト毛乳頭細胞では未刺激対照に比して、毛包誘導能の指標であるアルカリフォスファターゼ(ALP)の発現が有意に増加した。ALPは毛包誘導能を保持した毛乳頭細胞で高発現することから、本結果は拡大培養に伴う機能が回復されたことを示唆する。導電性ポリマーであるPPy基材上では細胞増殖はやや抑制されたものの、電気刺激によりALP発現は顕著に亢進し、培養基材と電気刺激の併用がヒト毛乳頭細胞の機能性維持・賦活に有効であることが示された。さらに、刺激条件の最適化により、播種後早期(例:播種後1日)に刺激を付与することが最も効果的であり、刺激電流(例:0.5 mA程度)、刺激時間(例:16分相当)、周波数(例:5 Hz)といったパラメータに依存してALP発現が最大化されることが示された(図2)。

加えて、機能的アウトカムとして、最適条件で刺激した毛乳頭細胞を上皮系細胞と共培養し、U底96穴プレートで毛包原基様の三次元構造体を形成させた後、ヌードマウス背部へ移植すると、電気刺激群(ES+)は未刺激群(ES-)に比して発毛数が約2倍に増加した(例:10個の毛包原基当たり平均40本 vs 19本)。すなわち、体外での電気刺激は、単なる遺伝子発現変化にとどまらず、移植後の毛包形成・発毛効率を定量的に改善し得ることが示された。作用機序については現在解析を進め、細胞膜上の電位依存性イオンチャネル、とりわけカリウムイオンチャネルおよびカルシウムイオンチャネルに着目して検証を行った。その結果、これらイオンチャネルの阻害剤存在下では、電気刺激によって誘導される毛乳頭細胞の機能回復が有意に抑制されることが確認され、電気刺激による毛包誘導能の向上がイオンチャネル活性と密接に関連しているが示され

た。

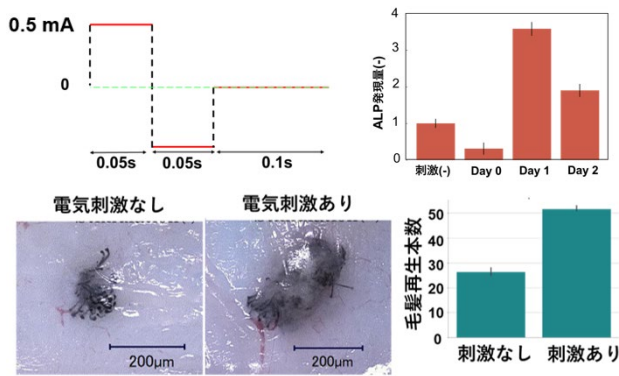


図2. 電気刺激培養の最適条件および効果

### (2) 毛乳頭細胞の重層化培養法の確立

現在、毛乳頭細胞の機能維持に最も有効とされている培養法は三次元的な細胞凝集体を形成することで、毛包誘導能の一部を回復・維持できるスフェロイド培養法であることが報告されている。しかしながら、スフェロイド培養では細胞増殖が著しく抑制され、長期培養においても増殖倍率は3倍程度に留まること、また回復される機能が部分的であることから、臨床応用に必要な細胞数を確保する点で大きな制約が存在する。

このような背景のもと、本研究では、我々が独自に見出した毛乳頭細胞の高密度重層化培養法に着目し、増殖能と毛包誘導能を両立可能な新規培養基盤技術の確立を目的とする。高密度重層化培養では、毛乳頭細胞が培養初期にコンフルエントに達した後も増殖を継続し、細胞が積層化する特徴的な形態を示す。(図3)

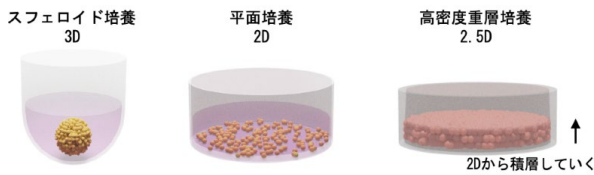


図3. 高密度重層化培養法の開発

実際に、培養30日目には播種細胞数の約23倍に達し、スフェロイド培養と比較して著しく高い増殖能を示した。さらに、発毛関連遺伝子の発現解析を行ったところ、培養初期ではスフェロイド培養が優位であるものの、重層化が進行する培養10日目以降では高密度重層化培養の方が高い発現を示した(図4)。加えて、ヌードマウスを用いたパッチ法によるin vivo評価においても、高密度重層化培養した毛乳頭細胞は、スフェロイド培養細胞と比較して4倍以上の発毛本数を示し、毛包再生能が実質的に向上して

いることが確認された(図5)。

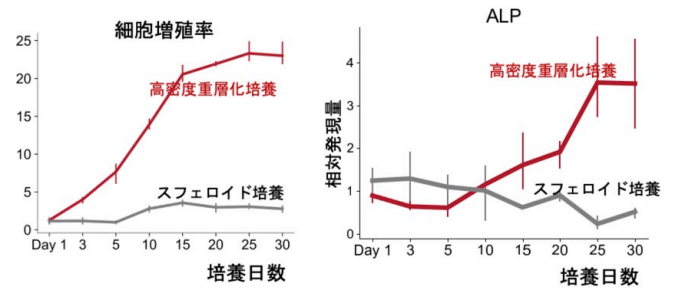
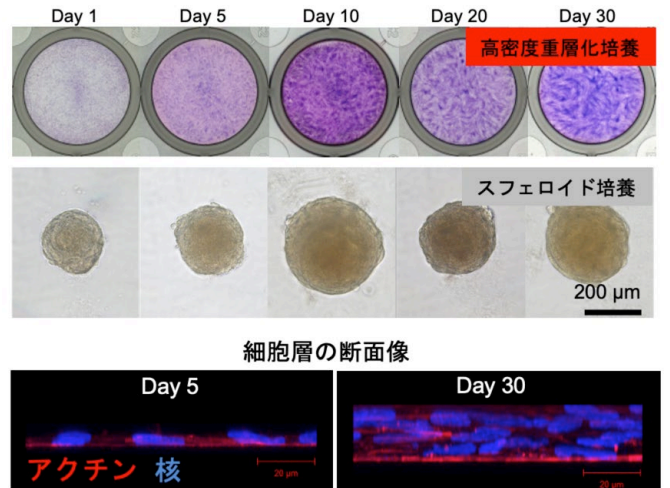


図4. ヒト毛乳頭細胞を用いた重層化培養の in vitro 効果

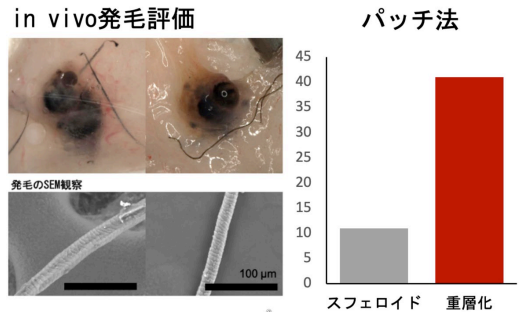


図5. ヒト毛乳頭細胞を用いた重層化培養の in vivo 効果

脱毛症患者由来毛乳頭細胞を用いた検証においても同様の結果が得られ、高密度重層化培養では短期間で20倍以上の増殖と、発毛関連遺伝子発現の顕著な維持・増強が認められた。さらに網羅的遺伝子発現解析により、重層化培養細胞がフレッシュな毛乳頭細胞に最も近い発現プロファイルを示すことが明らかとなった。本研究は、従来法では両立が困難であった「大量増殖」と「高い毛包誘導能」を同時に達成する新規培養戦略を提示するものであり、毛髪再生医療の実用化に向けた基盤技術として意義を有する。

### 3. 考察及び今後の展望

以上、電気刺激および高密度重層化培養を組み合わせたヒト毛乳頭細胞の機能再活性化に関する一連の実験結果から、重層化に伴って自発的に形成される低酸素様微小環境と、それに続く HIF-1 $\alpha$  シグナル経路の活性化が、培養過程で低下した毛包誘導能を顕著に回復させることが示唆された。この知見は、生体外培養における毛乳頭細胞の機能低下が不可逆的な「脱分化」ではなく、細胞外環境の制御によって再プログラム可能な可塑的状态である可能性を示すものであり、毛包再生生物学の基礎理解を深化させる重要な示唆を含んでいる。今後は、低酸素応答と電気刺激応答がどのように相互作用し、転写ネットワークやエピゲノム状態に影響を及ぼすのかについて、より詳細な分子機構の解明が求められる。

一方、臨床応用を見据えた細胞の大量調製プロセスにおいては、ドナー年齢、脱毛進行度、疾患背景などに起因する細胞特性の個体差、ならびに培養液や基材のロット間差といった製造上のばらつきを考慮する必要がある。したがって、現時点で確立された単一の培養条件のみで、すべての患者に対して常に最大効率かつ高品質な毛乳頭細胞を提供できるとは限らない。今後は、各ドナー由来細胞の応答特性に基づいた培養条件の個別最適化や、電気刺激条件・重層化度合いを動的に調整する柔軟なバイオプロセス設計が重要になると考えられる。

さらに、実用化に向けては、移植前の細胞品質を客観的かつ非破壊的に評価する指標の確立が不可欠である。ALP 活性や特定遺伝子発現に加え、代謝状態や電気刺激応答性といった機能的パラメータを統合した Quality by Design の概念を導入することで、製造工程全体の再現性と信頼性を高めることが可能になると期待される。

以上を踏まえ、今後は①重層化培養および電気刺激による機能回復機構の分子基盤の解明、②ドナー差を考慮した培養・刺激条件の最適化、③非破壊的品质評価系の確立を三本柱として研究を深化させることで、毛髪再生医療の実用化に向けた堅牢な基盤技術の構築を目指す。

#### 【参考文献】

1. Yan, L., Kageyama, T., Zhang, B., Yamashita, S., Molino, P. J., Wallace, G. G., and Fukuda, J.: Electrical stimulation to human dermal papilla cells for hair regenerative medicine, *J Biosci Bioeng*, 133, 281-290 (2022) .
2. Yan, L., Seo Jieun, Kageyama, T., and Fukuda, J.: Hair Dermal papilla maintain its hair inducing characteristics via autocrine exosomal miR-23a-3p,  *biorxiv* , (2025) .



# 毛包オルガノイドを用いた育毛・発毛素材の評価

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]。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、薬剤に応答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

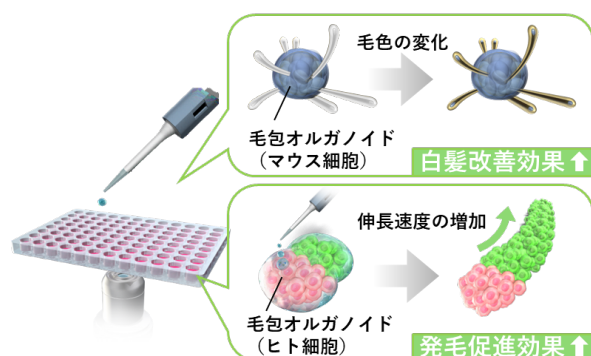
兼ね備えた毛包オルガノイドは薄毛治療薬の開発を加速させる *in vitro* 培養モデルとして期待できる。本稿では、この毛包オルガノイドを利用した育毛・発毛素材の評価の例をいくつか紹介する（図1）。

## 2. 実験と結果

### (1) マウス毛包オルガノイドの作製技術

私たちの体を構成する臓器・組織は、異なる種類の細胞からなる非常に複雑な構造を持っており、これらは発生過程において、上皮系細胞と間葉系細胞の相互作用によって形成される。しかし、上皮系細胞と間葉系細胞を生体から分離して試験管内で培養すると、目的細胞への分化に必要な相互作用が得られず、生体内とは異なる動態を示し、臓器・組織への形態形成が生じない。そのため、上皮系細胞と間葉系細胞が生体内と同様に自己組織化するような体外培養手法の研究が進められてきた。海外の研究グループの先行研究において、皮膚の上皮系細胞と間葉系細胞をオルガノイドにして毛包の前駆組織を誘導する研究が進められてきたが、成熟した毛包を形成することはできていなかった。

我々は、マウスの上皮系細胞と間葉系細胞が培養初期に形成する凝集体の空間配置パターンを制御することで高効率に成熟した毛包を再生することに成功した [1]。すなわち、凝集体の空間配置パターンが異種排他的なダンベル構造を形成する時には、毛包はほとんど再生しないのに対し、異種間の接着性が強いコアシェル構造を形成するとき、上皮-間葉相互作用が十分に作用し、毛包がほぼ 100%の



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

図1 毛包オルガノイドを用いた薬剤評価

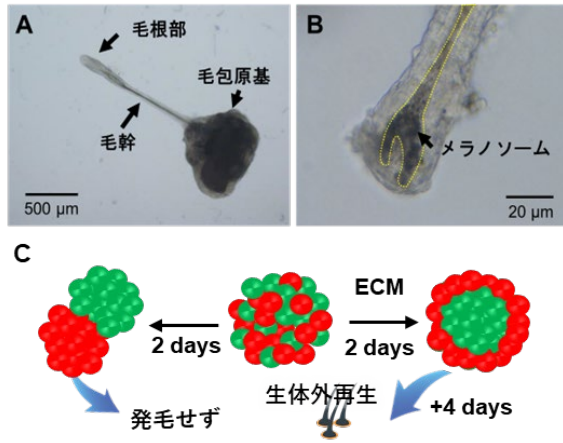


図2 生体外で再生した毛包とその形成メカニズム

(A) 形成した毛幹、(B) 毛根部の拡大図 (C) 空間配置パターンが生体外での毛包再生に重要

効率で再生することを見出した (図 2)。この方法では、上皮系細胞と間葉系細胞を 1 : 1 の比率で混合し、96 well 丸底プレートに播種したのち、2 v/v%マトリゲルを混合した培地で培養する。2 種類の細胞は培養 2 日目にコアシェルの凝集体 (上皮系細胞 : コア、間葉系細胞 : シェル) を形成し、培養 6 日目には毛包が生体外で再生した。形成した毛包オルガノイドには、生体の毛包に含まれる主要な細胞 (毛乳頭細胞や毛包上皮幹細胞、色素細胞など) の存在が観察され、再生した毛幹は組織特有のキューティクル構造を有していた。再生した毛髪は 30 日間の培養で約 5 mm の長さまで達し、この毛包を移植すると移植部で生着し、毛周期を繰り返す様子が観察された。

マトリゲルはマウス肉腫由来の細胞外マトリクスであり、製品のロット差が生じる。我々は、ロット差の少ない材料を用いて、より安定して毛包オルガノイドを作製する条件も見出している。すなわち、合成化合物 (Y27632) もしくは低濃度コラーゲンを含む培地で上皮系細胞と間葉系細胞を培養すると、コアシェルの凝集体が形成され、そこから毛髪の再生が確認された [3, 4]。このように自己組織化の挙動を制御する観点から毛髪再生に取り込む研究はこれまでになく、全く新しい独創的な方法論といえる。

## (2) 白髪を改善する素材

マウスの細胞で作製した毛包オルガノイドは生体外で毛の色の変化まで忠実に再現できており、生体外でメラノソームが輸送の様子まで観察することが可能である。我々は、毛包オルガノイドにメラノソームの生成・輸送を促進する試薬を添加することで、毛の色を濃くする薬剤の評価モデルとして、毛包オルガノイドが利用できるか評価した (図 3)。 $\alpha$ -メラノサイト刺激ホルモン ( $\alpha$ -MSH) は、メラノソーム生成を促進する試薬として知られる。毛包オルガノイドに  $\alpha$ -MSH を作用させると、オルガノイドから

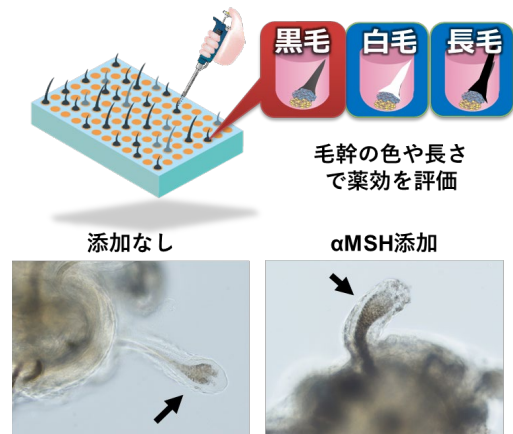


図3 白髪治療薬のスクリーニング

形成する毛の色が濃くなる様子が観察された [1]。メラノソーム輸送を促進する試薬 Repulsive guidance molecule B (RGMB)においても同様に、オルガノイドから形成する毛の色が濃くなった。これらの結果は、毛包オルガノイドが白髪を改善する素材の評価系として利用できる可能性を示唆している。

我々の最近の研究では、毛包オルガノイドと遺伝子ノックダウン技術を用いて、白髪の原因遺伝子を探索することに成功している [5]。毛包オルガノイドで白髪の原因を解明できれば、その原因から白髪を改善する新たな素材を探索することも可能となるだろう。

## (3) 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。

このヒト毛包オルガノイドに脱毛症治療薬の 1 つであるミノキシジルを添加すると、毛幹様構造の伸長速度が有意に増加した (図 4)。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。

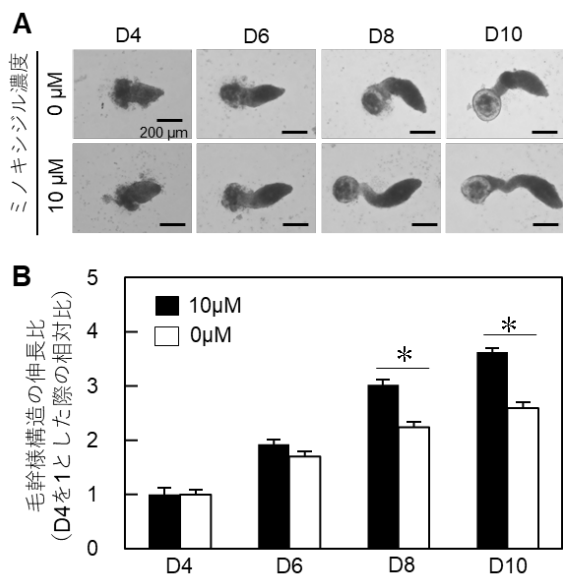


図4 毛包オルガノイドのミノキシジル添加実験

(A) ミノキシジル添加により毛幹様構造の長さが増加 (B) 毛幹様構造の平均伸長比

#### (4) オキシトシン関連の育毛・発毛素材

オキシトシンは出産・授乳期に産生されるペプチドホルモンであり、家族やペットとのスキンシップによっても産生されるため愛情ホルモンとも呼ばれる。このように私たちに馴染みの深いホルモンだが、生体に及ぼす作用の全貌は明らかになっておらず、オキシトシンと臓器のクロストークに関する研究は今もなお世界中で展開されている。

本研究では、毛包オルガノイドを用いて、オキシトシンが毛包に与える作用を評価した。毛包オルガノイドにオキシトシンを添加すると、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、オキシトシンが育毛・発毛作用を有している可能性が示された [6]。作用メカニズムとして、毛乳頭細胞の持つレセプターにオキシトシンが結合し、VEGF などの育毛因子を産生することを見出している (図 5)。また、オキシトシン受容体のアゴニスト (WAY267464 や LIT001) やオキシトシン受容体を増加させる成分 (ケイヒ酸) においても、育毛効果がみられたことから [7, 8]、オキシトシンシグナル経路の活性化は育毛・発毛促進に有効と考えられる。これらの薬剤の有効性は、「実験動物を用いた発毛試験」および「ヒト毛包の器官培養」においても検証しており、育毛・発毛促進効果を確認している。以上、毛包オルガノイド評価系を用いて、オキシトシンが毛の伸長を促進するという新たな知見を見出すことができた。

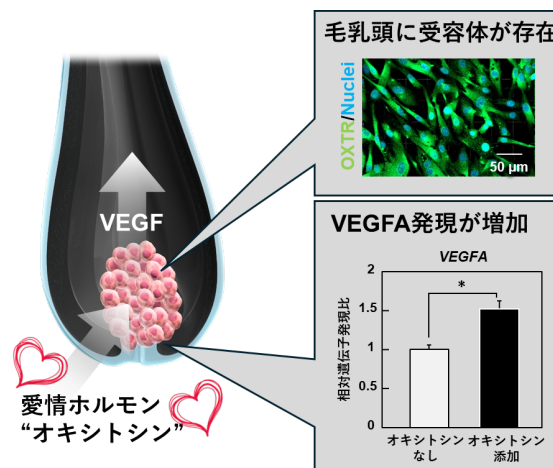


図5 オキシトシンが毛包オルガノイドの毛幹様構造を伸長させるメカニズム

#### (5) 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 [9]。作用メカニズムとして、脂肪酸が HIF-1 $\alpha$  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 $\alpha$  が有効であることは報告していたが [10]、本研究では HIF-1 $\alpha$  を脂肪酸により制御できることが明らかとなった。

#### (6) 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 6)、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 [11]。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、プロドラックとして育毛・発毛剤分野に応用できる可能性を

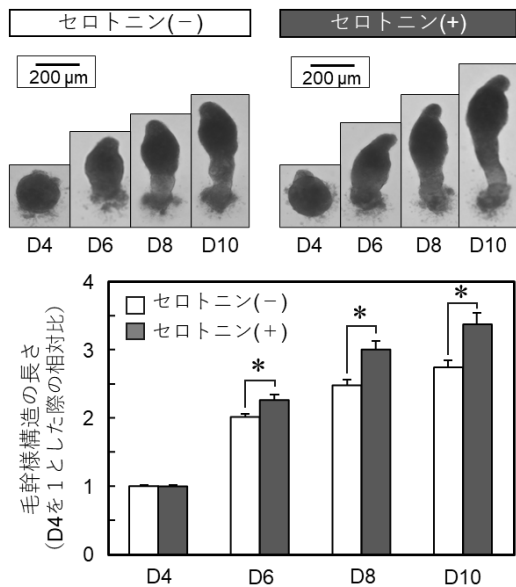


図6 毛包オルガノイドを用いたセロトニンの評価、顕微鏡写真(上)と毛幹長の定量結果(下)

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-毛包相関に関わる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今後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, H. Togashi, J. Fukuda, Impacts of manipulating cell sorting on in vitro hair follicle regeneration, *J Biosci Bioeng* 134(6) (2022) 534-540.
- [4] 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).
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] T. Kageyama, J. Seo, L. Yan, J. Fukuda, Effects of oxytocin receptor agonists on hair growth promotion, *Sci Rep* 14(1) (2024) 23935.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] J. Seo, L. Yan, T. Kageyama, A. Nanmo, Y.S. Chun, J. Fukuda, Hypoxia inducible factor-1alpha promotes trichogenic gene expression in human dermal papilla cells, *Sci Rep* 13(1) (2023) 1478.
- [11] 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.