男性型脱毛——その特性と未来像**

Androgenic alopecia—Its characteristics and perspectives

安 達 健 二*

KENJI ADACHI, M.D.

男性型脱毛は様々な別名を持つ。たとえば男性のハゲの95%以上を占めるので Common baldness と呼ばれる。一種の生理現象で病的変化は認められないので、通常、脱毛<症>とはいわない。青年期になってハゲるので若年性脱毛の名もあるが、俗にいう若ハゲである。いずれにしても思春期以後に現れ、男性ホルモンが関与するので androgenic alopecia, また家族的素因が大きいので androgenetic alopecia と云われる。ハゲる型にはいくつかある。額から進行するM型、頭頂から薄くなるO型等があるが、側頭部・後頭部はハゲない。Pattern baldness の別名がある由来である。

男性ホルモンの関与を示したのは米国の Hamilton で50年も前のことである。彼は男性型脱毛が去勢されたものには現れないこと、去勢した時点でハゲの進行がとまること、また去勢後家族的素因のある人ではテストステロン投与により再びハゲが進行すること等を明らかにした。

1960年後半になって Bruchovsky と Wilson の重要な発見があり、前立腺ではテストステロン (T) でなくジハイドロテストステロン (DHT) が本当の男性ホルモンであることを示した。私達は毛包皮脂腺でも DHT が重要であることを証明し、抗男性ホルモン剤—(1) Tから DHT に変換する 5α -reductase の阻害剤 (2) DHT を核に移す運びや蛋白質 (受容体) との結合阻害剤が若ハゲを予防できる可能性を示した。その後、各種抗アンドロゲン剤が臨床的にテストされるようになったが、効果については悲観的見方もある。これは一般臨床家が脱毛と養毛を区別しないことが多いのが一因と考えられる。つまり抗アンドロゲン剤の場合は、現状維持であれば脱毛がなくても100%効果があり、むしろ予防的意味をもつことの認識が不十分であったと思われる。われわれはこの予防効果を証明するために、毛径測定とトリコグラムの二本立てで定量的二重盲検法を提唱した。

未来の展望として、男性ホルモン作用をさらに詳しく調べることににより、これらの阻害剤とは異なった視点で若ハゲの予防にアプローチを試みた。男性ホルモンは毛包皮脂腺系で特異的受容体により核に運ばれ、新たに複数の mRNA の発現を介して種々の蛋白合成を誘導する。男性ホルモン依存性因子の探索およびその遺伝子発現の機構を研究するため、雄ハムスター背部の巨大毛包皮脂腺より cDNA ライブラリーを作り、これより男性ホルモン依存性の cDNA クローンを数種単離した。現在までに2種のクローンを解析した結果、1ヶは未知の蛋白質をコードするもので DNA 結合因子の可能性があり、もう一つは不飽和脂肪酸を作るのに重要な酵素をコードする遺伝子であった。男性ホルモン—受容体のコンプレックスが核内でどのような活性化様式をとるか、それらの作用機転の解明とともに新しい予防の可能性が生まれる。

索引用 語: 男性型脱毛, 男性ホルモン性脱毛, ホルモン依存性毛包皮脂腺系, 男性型脱毛の定量, 男性ホルモン依存性遺伝子

Key words: male pattern baldness, androgenetic alopecia, androgen responsive pilosebaceous units, quantification of male pattern baldness, androgen dependent genes

* 資生堂リサーチセンター安達研究所所長 昭和大学医学部皮膚科学 (藤ヶ丘) 客員教授
Director of Shiseido Research Center, Adachi Laboratories, Kanagawa, Japan
Visiting professor of Showa Univ. Hospital (Fujigaoka), Kanagawa, Japan

** 第258回順天堂医学会学術集会〔Sept. 12, 1991 開催〕〔Oct. 22, 1991 原稿受領〕

はじめに

男性型脱毛—若い男性に見られる場合『若年性脱毛』中年にくる場合『壮年性脱毛』とか呼ばれるが、他にも色々な名前を持っている。英語では、普通良く見られる＜ハゲ＞なので Common baldness, また一定の型でくるので pattern baldness, 更に男性ホルモンの影響でおきるので androgenic alopecia, また遺伝的要素が強いので androgenetic alopecia と呼ばれる。いずれもこれらの呼称がすべてこの男性型脱毛の特徴を現している。病的に脱毛をおこすもの、たとえば円形脱毛症と異なり、男性型脱毛は一つの現象であって病気ではないので、男性型脱毛＜症＞とは通常いわないことになっている。

Common baldness と呼ばれるがどの程度ポピュラーなのであろうか？実は男性のいわゆる＜ハゲ＞のうち95%は、この男性型脱毛とされている¹⁾。20代で始まると俗にいう＜若ハゲ＞で、欧米のテレビや映画を見ると白人男性に多いことに気付く。また遺伝的傾向 (autosomal dominant) が強く, homozygous (AA) でも heterozygous (Aa) でも思春期になってハゲ始める。ハゲる時は名前のように“パターン”一定の型でハゲてくることに特徴がある。前頭部よりハゲが進行するタイプM型、頭頂部よりはじまるO型、あるいは両者のコンビネーション等と色々あるが、いずれにしても側頭部と後頭部はハゲないというパターンは保たれている。

このハゲの型と進行度で色々な分類方法が提唱されているが、形態的に分類するだけでは意味がない。それより『男性型脱毛』の本質はどこにあるのかを探るのが重要であろう。したがって、ここでは男性型脱毛のすべてを review するのではなく、いくつかの問題点に従ってその特性と将来像について展望をしてみたい。*

*) 人の毛包および男性型脱毛についての総論は、高島巖氏による詳細な収録²⁾があるので参照されたい。また皮膚とホルモンについては、高安・板見氏によるシリーズの総説をおすすめする^{3)~8)}。

毛があるのにハゲている

男性型脱毛の初期は「毛が薄くなりましたねえ」という無情なコメントにより表現される。円形脱毛症の場合は、名前のように円形に脱毛して拡大していくので、たとえば5cmのハゲというように計測できる。一方、男性型脱毛の場合、初期では境界が不明なので径5cmというような測定は難しい。かなり進行しても細い—いわゆる vellus type の繊毛が良く観察される。すなわち、「毛があるのにハゲている」というのが男性型脱毛の特徴の一つで、「毛がないからハゲている」(これは当然) 他の病的な脱毛症とコントラストをなす。男性型脱毛のこの“毛が薄くなる”状態で実際に数えてみると、毛の数は同じであるが⁹⁾、毛が細く短くなってうぶ毛化が進行する。皮膚生検でその組織をみると、一定面積あたりの毛の数は同じでも、ハゲている部位の毛包はミニチュア化しているのが分かる。

ヒトの頭髮は一見いつも伸び続けているように見えるが、実は成長期—移行期—休止期というサイクルを繰り返している。(本シンポジウムの基礎編参照 他に文献¹⁰⁾)。部位により異なるが、大略、数年~10年で1-サイクル(成長期が5~10年, 移行期は数日, 休止期は2~3カ月程度)とされている。次の成長期がはじまり、新しい毛が伸び始めると前の休止期の毛が脱落し、これが抜け毛となる。男性型脱毛の場合のヘアサイクルの変化をみると、通常の若い人の毛の90%は成長期にあるが、この率がどんどん減ってむしろ休止期の毛の方が多くなる。一見薄く見える頭髮では休止期毛が60~70%を占める。同時に毛の長さも短くなっていくが、これはヘアサイクルの成長期が短縮したためと考えられる。以上のことにより、男性型脱毛は終毛のミニチュア化と休止期毛の増加によるものと判ったが、詳細な組織学的研究はサルモデルの研究によることが多い。人間は“ハダカのサルである”という人類学者がいるが、ヒトは進化の過程で頭髮の他、一部の毛を除いて体毛を退化(?)させてしまった。人の毛は系統発生上、

図-1 Stump-tail macaque のポートレート

A, B: 幼若サル, C, D, E: 成年サル

図-2 Stump-tail サルの頭皮の組織切片

臨床的にハゲて見えても組織では、かなり繊維毛包が残っている。

1970年代前半までこのオレゴンコネクションで、数人の日本人研究者がメインとなり、ハゲの解剖・病理・生化学等の基礎研究を行った。この時の共同研究者だった宇野先生は、現在でもウィスコンシン霊長類研究所でこのサルを一手に集めて研究、また高安先生は大分医科大学の皮膚科学教授として、皮膚におけるホルモンの研究を活発に続けられている。

サルの仲間でも高級なサル・チンパンジー・オラウタン・ゴリラ等はハゲるが実験動物としては扱いにくい。より小型でヒトと同様にハゲるサルとして stump-tailed macaque¹¹⁾と uacari¹²⁾がある。後者はサイズは良いがしばしば病弱で扱いにくく、当時のオレゴングループはほとんど前者—stump tailed macaque—を利用して研究をした。このサルは思春期になって、血中テストステロンのレベルが上がってくると、まゆ毛の上部が三角形にハゲ上がってくるが、側頭部・後頭部はハゲない—すなわち臨床的にはきわめてヒトの男性型脱毛に近いモデルといえる(図-1)。

当時のオレゴングループの主な研究目的の一つは、ハゲを定量化することであった。円形脱毛症の時のように完全に毛が抜

全くユニークな存在でハゲの動物モデルを見つけることは容易ではなかったが、米国のブラウン大学のモンタニヤ教授がヒトと同じように男性ホルモンにより、ハゲるサルを何種類かみつけた。彼は1960年にオレゴン霊長類研究所の所長になり、

ける場合、ハゲの面積を測ればよいが、初期の男性型脱毛ではうぶ毛が残っているので、境界ははっきりしない。写真判定というのは光の具合、カメラアングル等で印象が変わり不正確となる。そこで考えられたのは、宇野方式によるフオリキュロ

図-3 Folliculogram

縦軸は毛包の深さを示す。白は成長期毛包, 黒は休止期毛包, 数字は毛包数を示す。

グラム法であった¹³⁾。これは種々のハゲの程度の頭皮を、5～6mmのパンチで生検、組織の連続切片を作り（図-2）三次元構築する。すなわち、6mm円筒形内のすべての毛一本一本のヘアサイクルのステージと、毛包の深さを測りグラフ化する（図-3）。先に述べた若ハゲの特徴はこの方法で確かめられたものである。

ハゲてはいるが病気ではない

男性型脱毛は、美容上の問題があるにせよ病的なハゲ、たとえば円形脱毛症と異なり、皮膚や毛包の病気によるものではない。皮膚表面は全く正常で、勿論萎縮などの病変は認められない。男性型脱毛が完全に進んだ状態は、側・後頭部に冠状に毛を残したいわゆる *calvities hippocratica* となる。ハゲの部分の皮膚は脂ぎって見えるが、表皮は正常である。組織でみると毛包はミニチュア化するが、脂肪腺は萎縮せず、ハゲ部がテカテカに光る臨床像を反映しているように見える。繊維毛化した成長期毛は、光顕レベルでは異常を認めず、小さくても正常の毛乳頭が存在する。また真皮組織・毛根部周辺を含めて、炎症細胞の浸潤は

ハゲの全過程で認められない。

表-1は、太い終毛包・細い終毛包の酵素活性のレベルを比較したものである¹³⁾¹⁴⁾。エネルギー生産系関連のこれらの酵素活性は成長期と休止期で異なるものが多いが、もし特定部位（たとえば外毛根鞘）ごとと比較すると、太い毛でも細い毛でも本質的に差がないことが分かる。すなわちこれらミニチュア毛包は“小さい”という他には、形態学的にもまた生化学的にも、本質

的な病変が見られないというのが特徴である。

男らしさの代名詞

肩から腰に流れる緑なす黒髪——これは確かに女性美の究極である。一方、男らしさを求めるなら濃いヒゲ・密生する胸毛と同時に、禿でた額からスツとハゲ上った角度のある *Skull*（ミュージカル“王様と私”を演じたユールブリンナーの感じ）というように、ハゲは必ずしも否定的なイメージではない。日本でも江戸時代にはチョンマゲが主流で、わざわざ前頭部をソリ上げた位だからハゲは問題ではなかったのではないかと思われる。これは乱暴な論拠かも知れないが、ハゲが問題になる傾向はどうも男性優位の社会の没落と比例するのかも知れない。近年、特に適齢期の青年の人口が適齢期の女性を大きく上回るようになり、choosyな若い女性の声が週刊誌等で喧伝されるようになった。戦争のない時代が40年も続いて、ユニセックスが流行れば“ハゲはイヤ”毛むくじらは“気持ちワリィー”となるのかも知れない。私一人で世の中の趨勢に反抗しても仕方ないが、ヒトの毛の分布は男女差があるのが当然で、

表-1 終毛と織毛の毛包各部位のエネルギー代謝酵素活性

AREA	ENZYME Follicle	EMP PATHWAY			GLYCOGEN BREAKDOWN	PENTOSE SHUNT		TCA CYCLE		TRANSAMINASE		FATTY ACID
		HEXOKINASE Mean SE	G6PDH	LDH	PHOSPHORY- LASE	G6PDH	6PGDH	ICDH	FUMARASE	GLUTAMIC ALANINE	GLUTAMIC ASPARTIC	β -OH BUTYRYL DH
TELOGEN	0.312 n=5 0.025	2.951 n=3 0.282	6.051 n=3 0.530	0.100 n=3 0.012	0.380 n=4 0.075	0.162 n=4 0.011	0.654 n=4 0.062	0.940 n=3 0.159	0.170 n=2 0.030	0.966 n=2 0.123	0.964 n=2 0.133
	VELLUS ANAGEN middle portion	0.480 n=3 0.025	4.332 n=2 0.655	11.090 n=2 0.663	0.064 n=2 0.011	0.838 n=2 0.062	0.357 n=2 0.041	1.024 n=3 0.102	1.773 n=2 0.150	0.166 n=2 0.030	1.484 n=2 0.180	1.309 n=2 0.165
VELLUS ANAGEN bulbar portion	0.707 n=3 0.032	5.375 n=2 1.050	14.730 n=2 2.443	0.034 n=2 0.006	1.307 n=2 0.082	0.719 n=2 0.140	2.020 n=3 0.377	4.662 n=2 0.826	0.218 n=2 0.032	2.840 n=2 0.649	3.063 n=2 0.739
	TERMINAL ANAGEN middle portion	0.476 n=5 0.039	4.756 n=3 0.239	10.029 n=3 1.124	0.149 n=3 0.022	0.850 n=4 0.108	0.752 n=4 0.071	0.777 n=3 0.076	1.770 n=3 0.228	0.267 n=2 0.032	1.570 n=2 0.203	0.462 n=2 0.075
TERMINAL ANAGEN bulbar portion	0.649 n=5 0.052	6.330 n=4 0.701	13.871 n=4 1.606	0.047 n=3 0.006	1.093 n=5 0.111	0.833 n=5 0.079	1.253 n=5 0.072	6.320 n=4 0.415	0.524 n=2 0.075	3.366 n=2 0.404	1.337 n=3 0.115
	DERMAL PAPILLA	0.333 n=2 0.063	8.484 n=2 1.861	18.701 n=3 2.390	0.038 n=2 0.001	1.301 n=3 0.285	1.620 n=2 0.299	1.202 n=2 0.114	6.986 n=2 0.790	0.522 n=2 0.068	2.618 n=2 0.244	3.235 n=2 0.427

* Expressed as moles/hour/kg dry weight "n" indicates the number of individuals (up to 5 animals) and 5 determinations were run on the specific site of the hair follicle of each individual. Therefore n-5 indicates an average of 25 determinations from 5 different monkeys. Each standard error of mean is shown at right-hand corner.

図-4 Androgen の代謝マップ

Androgen action in the target cell

図-5 標的組織での男性ホルモン作用

差があるからこそ男と女がそれぞれ惹かれるのであろうと思う。従って、ハゲにこだわる女性にはあまり近づかないことにしている。

＜男らしさ＞という言葉は第二性徴以後を表現するもので、すなわち男性ホルモンの血中濃度がぐんと上昇してから諸現象の要約といえる。男性型脱毛もこのホルモンと密接な関係があることを記述したのは、米国の Hamilton でもう50年も昔のことである^{15)~17)}。すなわち、男性型脱毛の二大要素は男性ホルモンと遺伝的素因であることを示した。彼は思春期に去勢された男性にはハゲ

は起きないこと、また、毛の薄くなりつつある人を去勢した場合、それ以上ハゲは進行しないことを示した。また若くして去勢された男性にテストステロンを投与すると、家系にハゲる傾向が多い人では頻繁に男性型脱毛が起きる。つまり遺伝的素因の濃いことを明らかにした。

さてそれでは毛にとって男性ホルモンとは何であろうか？ 普通“男性ホルモン=テストステロン”と考えられていたが、実は臓器によっては、この式は成立しない。1960年後半に入ってから重要な発見は Bruchovsky と Wilson¹⁸⁾ によるもので、前立腺のような男性ホルモン依存性臓器ではテストステロンではなく、ジハイドロテストステロン (DHT) が本当の組織内で働くホルモンという事実であった (図-4)。血液中のテストステロンが前立腺のような標的組織内で酵素 (5α-リダクターゼ) により DHT に変換する。この DHT は、受容体という運び屋の蛋白質により核内の遺伝子と結びつき、蛋白合成を介して色々な男性ホルモン作用を表現する (図-5)。つまり標的組織内で活性化された DHT に真の男性ホルモン作用があるので、これを特に tissue active androgen と呼んでいる。

毛包・脂肪腺でもこのような男性ホルモン代謝が行われているのであろうか？ すべての実験をヒトで行うことは不可能で、ハゲるサルモデル^{11)~14)}とか、ハムスターの巨大皮脂腺を使ったわれわれの実験結果^{19)~22)}を総合すると、前立腺でおきている一連の生化学的反応はヒトの毛包脂肪腺系でも起こり得ると考えてよい²³⁾。その根拠はこれら組織を *in vitro* でアイソトープでラベルしたテストステロンと培養すると、ラベルされた DHT ができてくること、また直接 5α-リダクターゼ活性をこれら組織内に測定することができることによる²⁰⁾²¹⁾。さらに巨大皮脂腺を用いると、DHT の受容体の存在も証明できる²²⁾。しかしこれで完全にメカニズムが分かったわけではなく、“成年男子では、何故ヒゲは伸び続けるのに頭はハゲるのか？”という素朴な質問に対する答えも、いろいろと仮説は考えられてもそれを実証できないのが現状である。

男性型脱毛の原因を活性型ホルモン DHT だけのせいにして良いのであろうか？ Hamilton の臨床データ、それにわれわれの実験データを総合すると、この結論に大体間違いないと思われるが、他にも傍証はある。たとえば、アンドロゲン不応症の患者には男性型脱毛が起きない。高安・板見の総説⁷⁾から引用すると、アンドロゲン不応症の中、家族性不完全男性仮性半陰陽（性染色体は XY）には受容体が一部分欠損しているⅠ型と、5 α -リダクターゼが欠損しているⅡ型とある。Ⅰ型Ⅱ型ともヒゲ・胸毛の発育はなく、男性型脱毛も起きない。Ⅱ型は酸素欠損のため DHT はできないが、血中テストステロン分泌は正常なので思春期には声がわりし、陰茎は発達し勃起・射精も可能になるという。またⅠ型にはアクネが認められないが、Ⅱ型には軽症は存在することから脂肪腺の発達と同様、高濃度のテストステロンは DHT の代役を果たすものと考えられる。また睾丸性女性化症では、受容体が完全欠損しているので男性化しないし、男性型脱毛も起きない。これらのアンドロゲン不応症の臨床から、男性型脱毛・ひげ・胸毛の発育は、受容体と 5 α -リダクターゼ（即 DHT）の両方が必要であることが示され興味深い⁷⁾。

男性型脱毛の成因について、それではホルモン（と遺伝）以外に要因はあるのだろうか？たとえば、頭部湿疹・脂漏、伝染病や薬剤中毒後の慢性脱毛は、男性型脱毛を加速することは臨床的に知られている。しかし、昔から云われているような広域の循環障害が原因とは考えられない。たとえば、前頭部の骨格の緊張から、あるいはきっちりした帽子をいつもかぶっていて、前頭部や頭頂部の真皮の血液循環障害がおき、毛根に栄養が不足してハゲるというものであるが、このようなマクロの循環障害はあり得ないと考えている。その理由は、人やサルでハゲない後頭部の皮膚をハゲた前頭部に移植すると、この部の毛はそのまま成毛を続けるからで、よりドラマチックな実験をすると、小ザルの時に同様に移植しておくとな大人になった時、この移植部だけ長い毛が残り、まわりはハゲてしまう。つまり、前頭部の血管の走り方

如何にかかわらず、前頭部の毛包はハゲるべく運命づけられているし、後頭部の毛包はハゲないようにコンピューターのプログラムが組み込まれていると考えられる。

頭の毛だけ去勢する—男性型脱毛の治療

今日の先端科学技術をもってしても、ツルツルのハゲを元のフサフサに戻すことは大変難しい問題である。フサフサにするのは育毛というより発毛であって、より積極的な意味を持つ。残念ながら現在までのところ、有効な発毛剤というのは存在しない。この意味で満足できるものは、かつら（人工増毛を含めて）を使用するか、植毛するしかない。植毛には、人工毛を移植するものと自己毛の場合とある。人工毛の場合は何と云っても“異物”を殖えるので、生体が何時までその異物を受け入れてくれるか？による。Bouhanna²⁴⁾は、日本製の Nido 合成毛を試験的に 0.25cm² のハゲ部に植毛し 6 カ月間経過をみた。16名のテストで 180 日後には約 1/3 の毛が脱落したが、2/3 は残ったと報告している。副作用としては約 30% に毛嚢炎を、また 40% に毛の周囲に脂漏性付着物をみとめた。異物性肉芽腫は一例も認めなかったと報告しているが、何と云っても“異物”を殖え込むので、生体が何時までその異物を受け入れてくれるか？が決め手で、永久解決法ではない。一方、自己毛の移植は毛だけを移植するのではなく、4mm 径のパンチで円筒形に後頭部の頭皮をくりぬき、毛包を含めた皮膚をハゲ部に移植する。元来、New York の Orentreich という皮膚科医が開発した方法で前項でも一寸のべたように doner dominant に移植される²⁵⁾。すなわち、後頭部はハゲにならないのでこの性質がそのまま移植される。と云っても、ハゲの部分が広範囲にわたると、自づとカバー出来る面積も制限される。一度に 50~100 回の移植をするので皮膚科としては一寸壮絶な毛術となる。

このように積極的な発毛法に制限があると、たとえ消極的であっても、現状では養毛剤で予防する方が現実性がある。1940 年代にハミルトンの

Prevention of baldness by antiandrogen
(peri-adolescent stump-tailed macaques)

図-6 抗男性ホルモン剤 4-MAによるハゲの予防

成長期毛包は、I, II, III期がハーフトーン、IV期は黒で示す、右端の白は移行期を示す。
2年間の薬剤投与によりハゲの進行が大巾におさえられている。

提唱したホルモン説⁽⁵⁾⁽¹⁶⁾は今日でも通用する。睾丸をとればハゲは予防できるが、男性を放棄するわけにはいかない。毛包・脂腺系での男性ホルモンがDHTを指すこともまず間違いない。とすると(1)テストステロンをDHTに変える酵素を阻害するか、あるいは(2)DHTが受容体につかないように工夫するのが現時点で可能なアプローチと考えられる(図-5参照)。

新薬を開発するには手頃な *in vitro* の実験系が必要となる。前者の 5α -リダクターゼの活性阻害を調べるには、男性ホルモン依存性のハムスターの巨大皮脂腺系を用いる⁽⁹⁾。他に前立腺を用いる系もあるが、いずれもホモジネートを用いるのが現状で、阻害様式・阻害係数の定量を考えると、将来は精製酵素を用いる実験系の方が望ましい。一方、DHTと男性ホルモン受容体との結合

阻害実験は最近、高安・板見ら⁽⁵⁾が開発したジャコネズミの脂腺腫瘍細胞を用いるのが便利である。巨大皮脂腺を用いる場合、定量するのに十分な組織を得るには大量のハムスターを必要とし、経済的にも道義的にも好ましくない。

男性ホルモンの類縁体を *in vitro* 様式でテストするには、やはりハムスターの巨大皮脂腺を用い、薬剤の塗布後、腺の大きさを測定する法⁽²⁶⁾が便利である。ただし、これらは半定量的で阻害のメカニズムを調べるには不十分であるが、薬剤の皮膚内透過性も同時にテストできるという利点がある。また *in vivo* に塗布して皮脂腺内の生化学的变化を追う方法もあり、他にハムスターの耳介の脂腺の反応を調べる方法も用いられている⁽²⁷⁾。

以上、ふたつの働き方(酵素活性阻害と受容体との結合阻害)を“抗男性ホルモン作用”とまとめ

ることができるが、DHTを制するものは、本当に若ハゲを制することができるであろうか? 現在までのところ、最も強力な antiandrogen の一つとされている cyproterone acetate を女性の多毛症に経口投与した例がある⁽²⁸⁾。これら女性の場合は、ヒゲ等の多毛を除くのが目的でハゲの治療(毛を生やす)とは一見逆であるが、男性ホルモンに対する感受性が頭髮とヒゲでは逆になるので、ホルモン作用の効果判定はヒゲでも差支えない。いずれも半年~1年の投与で毛の直径が細くなったり、色素が薄くなったりの効果が出ています。この薬は、しかしながら、男性に経口投与すると性欲減退という副作用がでて実用的でない。つまり理想的には、頭の毛だけ去勢するようなシステムが欲しい。皮膚には、実に多種の酵素系が存在していて、薬を topical に塗布すると皮膚を通して皮下の血管

系に吸収される頃には、かなり代謝されてしまう場合が多い。コーチゾン系の薬も経皮の場合は、経口に比べると圧倒的に副作用が少ない。

この経皮投与の例を挙げると、Rittmaster ら²⁹⁾は、ペニガオザルを用いて実験的抗男性ホルモン剤 4-MA がハゲを予防することを示した (図-6)。このような薬は長期間、何年にもわたって使用するので当然安全性が問題となる。この 4-MA の場合も毒性試験で問題点があり、ヒトに応用するのを断念したといわれる。今のところ抗男性ホルモンで、ヒトの男性型脱毛を予防できることを示す症例は発表されていない。これは効果の定量的判定法に問題があり、次の項でさらに discussion してみたい。

効いているけど効いていない—男性型脱毛の評価法について

1980年、米国の FDA (Food and Drug Administration) は、それまで topical に有効と云われる発毛剤・育毛剤の見直しを声明した³⁰⁾。その後数年間のヒアリングで、結局 FDA が“yes”という局所育毛剤は存在しないという結論が出てしまった³¹⁾。有効か無効か？これを決定するFDAの基準は表-2のようなものであった。つまり従来の、使用前・使用後の写真判定では不十分であって、その薬が毛根に達して、何らかの＜定量的＞基準をもって、その効果が実証されねばならないというものである。確かに写真判定というのは、ツルツルがフサフサになる程効くものであれば別であるが、髪分け方・写真の撮り方 (拡大・光線・角度・焼き付け etc.) で変わる。これは、同一ハゲを色々な条件で20枚写真を撮ってみれば、いかに多様な表現を示すかが明らかとなる。少なくとも医薬品としての育毛剤であるならば、half head で同一個体の頭部を左右に分け、二重盲検でその効果を定量的に現すものでなければ不十分である。

誰でも“yes”といってくれる評価法とは、どのようなものであろうか？これについて私が最近 review した小論があるので³²⁾ここでは深く述べ

表-2 米国 FDA (Food and Drug Administration) の育毛剤の基準

「毛髪の再生に影響を与える物質は毛根に働かなければならない。従って、その物質が毛根に入り、毛を成長させることを実証しなくてはならない。」

(方法)

頭を左右に2分, half side 法

1. 毛の成長率の増加
2. 毛の直径の増大
3. 成長期毛の持続期間の延長

ない。いくつかの要点をあげると (1) 最終的にはヒトで *in vivo* で効かねばならない。(2) 二重盲検で定量的効果を示して欲しい。(3) 男性型脱毛の予防的効果としての判定、の三点があげられる。(1) は特に説明を要さないと思うが、*in vitro* で効くもの、たとえば、Epidermal Growth Factor は *in vitro* で効いても topical で経皮に吸収されないので、また吸収されても多分すみやかに分解されてしまうので *in vivo* の効果はない。また種々の血管拡張剤がマウスの発毛を促進することは確かだが、ヒトで血管拡張が発毛につながるというデータを見たことはない。すなわち、ヒトでの確証がない。(2) の条件は、医薬品としての発毛剤・育毛剤であれば当然の条件と思うが、写真判定がいまだに巾をきかせているのはいかがなものであろうか？定量的効果という点で補足すると、たとえば、抜け毛カウント試験というのがある。1日に抜ける毛は100本までは正常ということになっているが、これはあくまでも大雑把な計算によるもので、vellus hair までカウントすると200本位抜けているし、1日500本抜ける人もいる。フサフサの男性の成長期毛比率90%として、20年後に薄くなる状態で成長期比率40%に達するとすると、年に2.5%の変化となる。抜け毛カウント法はどんなに条件を設定しても、圧倒的に variation の多い検査法で、とてもこの2.5%の差を統計的に有為に立証することはできない。逆に云うと“ある薬剤を4カ月間用いたら抜け毛数が減少した”という報告は、期間から云っても、検査法そのものから云っても信用しがたい。またヒトの毛では季節

変動がしばしば認められるので、気の長いようだが1年単位の計測が望ましい。

『二重盲検にたえる定量法』ということを最近私共は提唱している³³⁾³⁴⁾。一つは、上述の成長期／休止期の毛包の比を測定する方法で、当然、年間2.5%の差を検出できるものでなくてはならない。このためには、検査法の誤差がぐっとと少なくないと意味がない。私共の方法を簡単に紹介すると、被験者の頭頂部・前頭部左右対称に2カ所ずつ、計4カ所1×1cmできるだけ皮膚に近く毛をかる。0日、3日後、4日後に写真を撮り、成長期と休止期の判定をする。この時刈り取った毛を集め、台紙に貼り、コンピューター接続の顕微鏡で直径を計測する。この二種の測定法を画像解析で同時にコンピューター処理してしまおうという試みもあるが、種々の誤差が多くなり、先に述べた年間2.5%の差の検出には不十分である。写真判定による成長期毛比率計測は、以前より色々のグループが試みているが、いずれも誤差が多い。この誤差を少なくするために絶対必要なのは①測定場所をずらさない(同じ場所を少なくとも毎月刈る)②1×1cmを細分化し、一本一本の毛に番地がつくようにしてフォローする(このために3日後と4日後に写真を撮る)。③判定者3名をあらかじめ特訓し、写真はランダム化して先入観を与えないようにする。コンピューターによる毛径測定は、非常に誤差が少なく(表-3)、台紙に貼り付ける手間を除けば労少なくして実り多しの感がある。私共は、現在のところこの二法を併用して実験している。1×1cm4カ所で予備試験後、2カ所に絞り half head法で二重盲検式にテストを行う。この1×1cmの場所をずらさないことが不可欠であることを重ねて強調したい。

ところで、第3の『男性型脱毛に特徴的な効果判定』に関しては、標題のように「効いているけど効いてない」あるいは「効いてないけど効いている」という逆説的論拠が成立する。これは図-7に示すように、ハゲが進行している途中で発毛剤が効いてくれば当然フサフサの方向にすすむが、抗男性ホルモン投与の場合は、もし100%効果があっ

表-3 毛髪径の年間変化
(特徴的な被験者における毛髪径の減少)

被験者 (見た目)	部位	回帰直線の傾きより 求めた1年間の変化 量(μm, POINT)	回帰直線より算出し た初回刈り時の毛髪 径(μm)
A氏 (濃い)	1	-4.49 (11)	87.08±1.55
	2	-3.72 (10)	85.28±1.94
	3	-3.56 (11)	85.42±1.34
	4	-6.21 (10)	85.85±1.51
B氏 (中間)	1	-4.42 (10)	68.37±1.06
	2	-7.04 (11)	59.92±1.50
	3	-4.49 (10)	59.18±1.24
	4	-4.67 (11)	57.85±1.01
C氏 (薄い)	1	-5.00 (10)	47.64±1.13
	2	+0.57 (11)	49.61±1.79
	3	-3.98 (10)	40.11±1.25
	4	-2.98 (11)	54.09±1.23
平均		-4.17	

男性型脱毛の進行と発毛促進・脱毛防止

図-7 発毛と育(養)毛の相違

ても発毛はないので、薄くなりかかったままの現状維持でX軸と平行となる。ここでもう一度はつきりさせておきたいことは、発毛と育毛は異なるということである。かなり高名な皮膚科医でも、

発毛と育毛の区別を認識していない場合がしばしばある。ハミルトンの臨床データにもあるように若ハゲの途中で去勢された場合、ハゲの進行は止まるが可逆的に発毛はしない。即、育毛効果は元来判定にくいものである。このことが、今まで抗男性ホルモンが男性型脱毛の治療に効果がないと思われてきた原因の一つと考えられる。今後は定量的二重盲検法を用いて、現状維持を100%の効果とするスクリーニング法により、有効な抗男性型脱毛治療が実用化されることを望みたい。

男性ハゲの未来像—あとがきに替えて

21世紀はもう目の前まできている。ひょっとすると“ハゲはステキ!”という時代がくるかも知れない。それまでは何とか自家毛を保つ方向に世の中は動いていくであろう。とすると、積極的発毛剤か? 予防的育毛剤か? の選択になる。

現在実験的に可能な発毛剤として、化学発癌物質や発癌補助物質(TPA)等がある。これらは cell cycle でG₀期にある毛芽細胞を刺激してG₁期に移行させ、サイクルに入れる働きがある。実際にマウス・ラット・ウサギ・ハムスター等で強力な発毛作用がみとめられるが、ヒトで実験するわけにはいかない。理論的には「G₀→G₁に移行させるが発癌はしない」という物質を探せば発毛剤になるが、何しろ元は発癌物質であり、ヒトへの試用はためられる。しかし一方、各種の成長因子が遺伝子工学的手法で明らかになってきており、発癌性のない純粋な成長因子がとれる可能性はある。

マウスを用いた発毛実験では、刺激を与えるとまず ODC (ornithine decarboxylase) という酵素が上昇し、しかもこの ODC の活性化の度合と発毛度はほぼ比例する³⁶⁾³⁷⁾。しかし、これとは別のメカニズムによる(即ち ODC の活性化はない)発毛物質も存在する。これはサイクロスポリンAのような免疫障害物質で、臓器移植後に T cell の活性化をおさえるのに用いられる。臨床的にしばしば多毛が副作用として見られるし、また *in vitro*

でも直接に毛包に働く力がある³⁸⁾。私達のマウスやウサギを用いた実験でも発癌物質以上の効果があり³⁹⁾、非常に興味深い物質であるが毒性に問題がある。この物質の発毛のメカニズムは今のところ不明で、おそらく蛋白質の三次構造を変える特異的イソメラーゼ⁴⁰⁾に関係があるのではないかと想像される。

いずれにしても、発毛剤の開発というのは不可能ではないにしても非常に難しい。可能性としては予防的な養育毛剤として、5 α -reductase の活性をおさえるもの、男性ホルモン受容体との結合をおさえるもの、あるいは両者のコンビネーションが臨床的には具現性がある。これらの歴史をふりかえってみると、ホルモン作用機転のメカニズムが生化学的に判ってから、それぞれの抗ホルモン剤が明らかになったといっていよかろう。たとえば、テストステロンが DHT になって始めて有効な男性ホルモンであることがわかって、プロジェクトロンがA環の5 α の位置で拮抗的阻害を起こし、抗 DHT 剤となり得ることが実証された。つまり、男性ホルモンの新しい作用機転がわかると、それに対応する新しい治療法の可能性が生まれてくるわけである。

それでは21世紀にはどんなものが出てくるであろうか? 私達は一つの perspective (s) として、活性化された受容体が核の中に入り、DNA と結合するあとのプロセスを色々と考えている。男性ホルモンのようにステロイド系のものは、一般に新しい messenger RNA 発現を介して新しい蛋白質の合成をうながす(図-8)。このあたりのメカニズムを追うことにより、次世紀の抗男性ホルモン剤は生まれないだろうか? と私達は考えている。

男性ホルモン依存性遺伝子群を探索するために、適当な動物モデルとして先にも述べた雄ハムスターの costovertebral glands (CVG) を用いる。この CVG より mRNA を分離 cDNA ライブラリーを作製し、differential hybridization により(図-9)、男性ホルモン依存的に mRNA の発現量が変わる遺伝子の cDNAs (複数)を単離する。cDNA の一次構造を解析し、蛋白質をコードしていると

図-8 男性ホルモン依存性遺伝子(群)

図-9 Differential hybridization

遺伝子 (cDNA) コロニーを2枚のニトロセルロース紙に複写, 一枚を雄ハムスター皮脂腺からのプローブで現像, もう一枚を去勢ハムスター皮脂腺からのプローブで現像する。⊕プローブは5ヶの遺伝子が見えるが, ⊖では4ヶのみ, すなわち, 点様で囲ったコロニーが男性ホルモン依存性の遺伝子であることを示す。

考えられる部分のアミノ酸配列により, 遺伝子産物の生理的役割を予測する。genomic library を作製し, 発現の制御領域の構造, 制御機構の解明を行う。以上が私達の大略の青写真であるが, 現在どの程度まで進行しているかを紹介したい。男性ホルモン依存性遺伝子群については, cDNA ライブラリーより十数ヶの cDNA クローンを単離した。このうち, mRNA 発現量の変化が顕著な

二つのクローン (FAR 17a, 17cと命名) について解析を進めた。ハムスター CVG でこの二つのクローンは去勢により発現量は明らかに且つ短時間に減少し, テストステロン筋注により速やかに正常レベルまで回復する^{(41)~(43)}。

FAR-17a⁽⁴¹⁾は既知の遺伝子と類似性が無く, 未知の遺伝子であることが分った (図-10)。タンパク質をコードしていると思われる領域の大きさは693bp, 推定されるタンパク質の大きさは約27kDaであり, ロイシン・ジッパー様の構造を持つ。一方, FAR-17c⁽⁴³⁾は1062bpのタンパク質をコードしていると思われる領域を含み, 既知の遺伝子のうちラットとマウスのステアリル CoA デサチュラーゼと塩基配列で80%, アミノ配列で87%以上の高い類似性を示している。ステアリル CoA デサチュラーゼは (図-11), ラットをはじめ多くの生物種で知られ, 栄養条件・温度条件などの種々の要因によって酵素活性が変化するが, 男性ホルモンによって遺伝子レベルでの発現が支配されているという知見はこれが最初である。これら男性ホルモン依存性遺伝子は, 抗男性ホルモン剤の作用を遺伝子レベルで直接的かつ半定量的に検出する手段として応用することができる⁽⁴²⁾。

男性ホルモンを始めとして, その他各種ステロイドホルモン・甲状腺ホルモン・ビタミンA酸・ビタミンD₃等の運び屋蛋白質は, 共通の遺伝子ファミリーに属している⁽⁴⁴⁾。これらホルモンが特定の遺伝子の発現を介して, 特定の臓器で細胞の分化や器管形成をコントロールしている。〈若ハゲ〉が男性ホルモン依存性であることが臨床的に示唆されて50年たつが, 遺伝子レベルでそのメカニズムを解明する研究がやっと動き出したというのが現状である。将来の方向としては, FAR-17a, 17c以外のクローンの構造解析を進める一方, genomic library より各々の遺伝子本体を分離し, RNA ポリメラーゼにより転写される遺伝子群の Hormone Responsive Elements (HRE) 等を解析する。これら男性ホルモン依存性遺伝子群の発現が, ARの直接的活性化によるものか, あるいは二次的に他の活性化因子を介したものかについての検討は

図-10 FAR-17a 遺伝子 (cDNA)

文 献

- 2) 高島 巖: ヒトの毛衣の成立と変遷. In 毛の医学, 小堀辰治監修, W. Montagna, 文光堂, 東京, pp. 105~147, 1987
- 3) 高安 進: 皮膚とホルモン (I). 西日本皮膚, 48: 74~78, 1986
- 4) 高安 進: 皮膚とホルモン (II). 西日本皮膚, 48: 304~308, 1986
- 5) 高安 進, 板見 智: 皮膚とホルモン (III). 西日本皮膚, 48: 500~505, 1986
- 6) 高安 進, 板見 智: 皮膚とホルモン (IV). 西日本皮膚, 48: 720~725, 1986
- 7) 高安 進, 板見 智: 皮膚とホルモン (V). 西日本皮膚, 48: 955~961, 1986
- 8) 高安 進, 板見 智: 皮膚とホルモン (VI). 西日本皮膚, 48: 1101~1107, 1986
- 9) Ellis, R.A.: The Biology of Hair Growth (W. Montagna, and R. Ellis, eds) Academic Press,

- New York, pp. 469, 1958
- 10) Montagna, W.: The structure and the function of skin. Chapter, 7 : 1974
- 11) Uno, H., Allegra, F., Adachi, K., and Montagna, W.: Studies of common baldness of the stump-tailed macaque. I. Distribution of the hair follicles. J. Invest. Dermatol., **49** : 288~296, 1967
- 12) Uno, H., Adachi, K., and Montagna, W.: Baldness of red Uacari (*Cacajao rubicundus*) ; Histological properties and enzyme activities of hair follicles. J. Gerontol., **24** : 23~27, 1969
- 13) Uno, H., Adachi, K., & Montagna, W.: Morphological and biochemical studies of hair follicle in common baldness of stump-tailed macaque (*Macaca spessiosa*) ; Advance in Biology of Skin, **Vol. 9**, Hair Growth, (W. Montagna and R.L. Dobson, eds) Pergamon Press, Oxford pp. 221~245, 1969
- 14) Adachi, K. & Uno, H.: Some metabolic profiles of human hair follicles. Advances in Biology of Skin, **Vol. 9**, Hair Growth, (W. Montagna and R.L. Dobson, eds) Pergamon Press, Oxford pp. 511~534, 1969
- 15) Hamilton, J.B.: Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. Am. J. Anat., **71** : 451~480, 1942
- 16) Hamilton, J.B.: The role of testicular secretions as indicated by the effects of castration in man and by studies of pathological conditions and the short lifespan associated with male-ness, Rec. Progr. Horm. Res., **3** : 257~322, 1948
- 17) Hamilton, J.B.: Patterned loss of hair in man : Types and incidence, N.Y. Acad. Sci., **53** : 708~728, 1951
- 18) Bruchovsky, N. and Wilson, J.D.: The conversion of testosterone to 5α -androstane- 17β -3-one by rat prostate *in vivo* and *in vitro*. J. Biol. Chem., **243** : 2012~2021, 1968
- 19) Takayasu, S. and Adachi, K.: Hormonal control of metabolism in hamster costovertebral glands. J. Invest. Dermatol., **55** : 13~19, 1970
- 20) Takayasu, S. and Adachi, K.: The *in vivo* and *in vitro* conversion of testosterone to 17β -hydroxy- 5α -androstane-3-one (dihydrotestosterone) by the sebaceous gland of hamsters, Endocrinology, **90** : 73~80, 1972
- 21) Takayasu, S. and Adachi, K.: The conversion of testosterone to 17β -hydroxy- 5α -androstane-3-one (dihydrotestosterone) by human hair follicles. J. Clin. Endocrinol. Metab., **34** : 1098~1101, 1972
- 22) Adachi, K.: Receptor proteins for androgen in hamster sebaceous glands. J. Invest. Dermatol., **62** : 217~223, 1974
- 23) Adachi, K., Takayasu, S., Takashima, I., Kano, M., and Kondo, S.: Human hair follicles. Metabolism and control mechanisms. J. Soc. Cosmet. Chem., **21** : 901~924, 1970
- 24) Bouhanna, P.: Clinical and macrophotographic study of the percutaneous implantation of synthetic hair (Nido SHI). *Trends in Human Hair Growth and Alopecia Research* (D. Van Neste, J.M. Lachapelle and J.L. Antoine, eds.) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, pp. 257~265, 1989
- 25) Orentreich, N.: Autografts in alopecias and other selected dermatological conditions, Ann. N. Y. Acad. Sci., **83** : 463, 1959
- 26) Weissmann, A., Bowden, J., Frank, B., Horwitz, S.N. and Frost, P.: Morphometric studies of the hamster flank organ. An improved model to evaluate pharmacologic effects on sebaceous glands. J. Invest. Dermatol., **82** : 522~525, 1984
- 27) Plewig G. & Luder Schmidt, C.: Hamster ear model for sebaceous glands. J. Invest. Dermatol., **68** : 171~176, 1977
- 28) Jones, K.R.: Cyproterone acetate on rate of hair growth in hirsute females. Br. J. Dermatol., **105** : 685~692, 1981
- 29) Rittmaster, R.S., Uno, H., Povar, M.L., Mellin, T.N., and Loriaux, D.L.: The effects of N, N-diethyl-4-methyl-3-oxo-4-aza- 5α -androstane- 17β -carboxamide, (4MA), a 5α -reductase inhibitor and antiandrogen, on the development of baldness in the stump-tailed macaque. J.

- Clin. Endocrinol. Metab., **65** : 6501~6506, 1987
- 30) FDA (Food and Drug Administration): Hair grower and hair loss prevention drug products for over-the-counter human use. Federal Register, **45** : 73955~73960, 1980
- 31) FDA : Federal Register, **50** : 2190~2198, 1985
- 32) 安達健二：男性型脱毛の評価方法. 皮膚科 MOOK, 「毛嚢脂腺系疾患」高安 進編 (In press)
- 33) 辻 善春, 他：男性型脱毛の成長毛率および毛髪径を指標とした定量的評価法の検討 (第一報) - 成長毛率について. 第90回日本皮膚科学会学術大会, 口頭発表, Apr. 1991
- 34) 石野章博, 他：男性型脱毛の成長毛率および毛髪径を指標とした定量的評価法の検討 (第二報) —毛髪径の変化について. 口頭発表, Apr. 1991
- 35) 石野章博, 他：毛髪径測定方法と測定装置および測定用サンプル. 資生堂/極東貿易 (株), 特許出願, July 16, 1990
- 36) Yuspa, S.H., Lichti, U., Morgan, D. and Hennings, H.: Chemical carcinogenesis studies in mouse epidermal cell cultures. *Biochemistry of Normal and Abnormal Epidermal Differentiation* (Bernstein, I.A. and Seiji M., eds) University of Tokyo Press, Tokyo, pp. 171~191, 1980
- 37) Slaga, J. J., Fischer, S.M., Weeks, C.E. and Klein-Szanto, A. J. P.: Multistage chemical carcinogenesis in mouse skin. (同上) pp. 193~218, 1990
- 38) Kanitakis, J. and Thivolet, J.: Cyclosporine. Arch. Dermatol. **126** : 369~375, 1990
- 39) Adachi, K. *et al.*: (未発表).
- 40) Takahashi, N., Hayano, T. & Suzuki, M.: Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporin A-binding protein cyclophilin. Nature, **337** : 473~475, 1989
- 41) Seki, T., Ideta, R., Shibuya, M. & Adachi, K.: Isolation and characterization of cDNA for an androgenregulated mRNA in the flank organ of hamsters. J. Invest. Dermatol. **96** : 926~931, 1991
- 42) Hisaoka, H., Ideta, R., Seki, T. & Adachi, K.: Androgen regulation of a specific gene in hamster flank organs. Arch. Dermatol. Res., **283** : 269~273, 1991
- 43) 出田立郎, 世喜利彦, 安達健二: (In preparation) 日本皮膚科学総会 (京都) にて一部口頭発表, Apr. 1991
- 44) Green, S. & Chambon, P. (加藤茂明訳): ホルモンによる遺伝子調節. バイオトレンド, **1** : 28~35, 1989

抄 録

動物愛護論者の政治的妨害から研究者を守ることが求めて

AMA Asked to Seek Protection for Researchers From Political Interference
by Animal Activists. Andrew A. Skolnick. JAMA **266** : 462~466, 1991

近年、動物愛護論者たちが政治的手段を用いて、科学的研究を中止させようとする傾向がみられる。レイジアナ州立大学のある研究者が、ネコを使って脳外傷治療の研究を行っていたところ、それが全米の動物愛護論者の標的となった。下院議員の働きかけにより米一般会計局 (GAO) が、この研究者の動物虐待の可能性を調査し、その結果、この研究者の研究費はカットされることになった。

AMA (American Medical Association) の代表委員会が調べたところ、「GAO は 9 人の科学者による委員会に意見を求めたが、その委員会の意見より

も一人の動物愛護論者の意見が尊重されて、GAO の報告としてまとめられた」というものであった。そのため、この度 AMA としては、今後、個人あるいは研究施設に補助金や契約を与える前にその研究計画を適切に検討する方法を確立するように議会に働きかけることに決めた。また実験モデルの選択と動物の使用を不当に制限する法案には反対するなど、4 つの内容について決議した。動物愛護論者の偏った感情的な考えで重要な科学研究が縮小されるようなことがあってはならない。

(形成外科 梁井 皎)