ミノキシジルの発毛効果について**

The hair growth effect of minoxidil

小 友 進*
SUSUMU OTOMO, Ph. D.

ミノキシジルは血管拡張作用を有し、その作用は代謝物であるミノキシジルサルフェートの K^+ チャンネル開放作用にもとづくことが知られている。一方、ミノキシジルは発毛効果も示し、その効果は臨床試験においても確認されているが、作用メカニズムに関してはかならずしも完全に解明されているとはいえない。ミノキシジルの動物実験での発毛効果は、サル・ラット・マウス等において発現し、この効果の一部には、皮膚血管の拡張による血流増加が関与するものと考えられている。しかし、これ以外に毛包に対する直接作用があることが、*in vitro* の皮膚細胞や毛包の培養試験から明らかにされてきた。しかも、これにはミノキシジルから毛包スルホトランスフェラーゼによって変換されたミノキシジルサルフェートが関与し、さらに血管拡張作用と同じく、その K^+ チャンネル開放作用が重要な役割を果たしていることが示唆されてきている。

索引用語：ミノキシジル、ミノキシジルサルフェート、ヘアグロース、 K^+ チャンネル開放、男性型脱毛

Key words : minoxidil, minoxidil sulfate, hair growth, K^+ -channel opener, male pattern baldness

はじめに

発毛効果

ミノキシジル (MXD) は Fig.-1 に示す構造を有し血管拡張作用を有する。1979年米国の Upjohn 社では降圧薬としてこれを開発したが、その臨床試験の過程で副作用として多毛がみられた。これに注目した同社はその後このものを発毛剤として開発、1988年に FDA の承認を得た。また日本では大正製薬が外用発毛剤として開発中である。

臨床試験では男性型禿頭症には2%ローションが、円形性脱毛症（重症型）には5%ローションが有効であると報告されている¹⁾。

1. 動物における効果

発毛剤の効果は動物で評価するのは、その適切な動物モデルがないこともあってなかなか難しいと云われている。MXD の臨床効果は基礎実験ではどのように反映されているのか、動物モデルの評価という観点からも興味深い。

Uno ら²⁾は壮年期より、頭部脱毛を起こす自然発症の男性型禿頭症モデルと考えられるベニガオザルに5% MXD を塗布し、その効果を認めた。また Matias ら³⁾⁴⁾もアンドロゲン依存性の脱毛を起こす AGA マウスにおいて、外用の MXD が効果を示すことを報告している。Takeshita ら⁵⁾は国立遺伝研究所の森脇教授の発見した周期的脱毛 (Alopecia Periodica) を繰り返す貧毛マウスを用いて、2% MXD の発毛効果を証明した。

ヘアレスマウスに対する作用は、Kligman⁶⁾が

* 大正製薬 (株) 総合研究所薬理研究室

Dept. of Pharmacology, Research Center Tai-sho Pharmaceutical Co. LTD. Saitama, Japan

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

Fig.-1 Minoxidil

Fig.-2 Hair growing effect of Minoxidil in C3H mice (by a color difference meter)

Skh-hairless-1 を用いて調べ、発毛効果を認めている。Gobé ら⁶⁾も HRA/skh-1 というヘアレスマウスを用いて毛包サイクルに対する効果をみているが、残念ながらこのときの発毛効果については触れていない。

nude マウスに対する効果は Buhl ら⁷⁾によって報告されている。5%液の外用でも、400mg/kg までの大量経口投与でも発毛効果は認められていない。なお、この実験で臨床的に発毛効果を示す⁸⁾⁹⁾ cyclosporin A には効果があったという。

以上は毛に何らかの異常のある動物を用いた実験であるが、正常動物を用いた試験について述べる。Takeshita ら⁵⁾は有色の C3H/HeN マウスで (Fig-2), Mori ら¹⁰⁾はSDラット (白色) で発毛効果を報告している。

以上のように外用による MXD の発毛効果は毛に異常のある動物、正常動物ともに認められるが、効果発現に数週から数カ月の期間を有すること、顕著な作用の認められるのはベニガオザル・C3H/HeN マウスぐらいで、他の動物種・系統ではその作用は発現しにくいものと考えられる。

2. 毛包サイクルに対する作用

毛包は成長期 (anagen)・退行期 (catagen)・休止期 (telogen) を繰り返す毛周期 (毛包サイクル) を持っており、男性型禿頭症では anagen 期の短縮・telogen 期の増加が知られているし、また毛周期を繰り返す間に anagen 毛包が十分に発達しないまま、telogen へ移行すると云われている。従って、発毛剤・育毛剤の作用としては telogen 毛包を anagen 毛包へ移行させる、あるいは毛包サイクルには変化を与えず、anagen 毛包を成長させサイズを増加させる、或は両方が考えられる。

Uno ら²⁾はベニガオザルの毛包を組織学的に研究し、MXD は telogen 毛包の anagen への移行を促進するとしている。また Mori ら¹⁰⁾のSD系ラットのデータもこれを裏付けるものである。また Takeshita ら⁵⁾も、ほとんどの動物が telogen あるいは early anagen にあり、その期間が極めて長い C3H/HeN マウス (7週齢で刈毛後、少なくとも50日間は発毛がみられない) に MXD は発毛を誘導することから、その作用点は telogen にあると考えている。一方、Gobé ら⁶⁾は正常、ヘアレス両方のマウスにおいて、Buhl ら⁷⁾は nude マウスにおいて、MXD が毛包サイズに何ら影響を及ぼさないと述べている。しかし、Gobé らはこの実験で MXD に発毛効果があったかどうか記載しておらず、Buhl らは発毛効果はなかったと云っており、MXD が発毛を促す条件下で毛包サイクルに影響を示さないと結論出来ない。最近 Fienkel ら¹¹⁾は、ラットの実験から MXD は毛成長速度を増加させるのではなく、休止状態にある毛包に作用して telogen 期を短縮させることにより、anagen 期を延長させるのではないかと云っている。また Philpott ら¹²⁾も、ヒトの毛包培養実験で MXD に何ら成長効果が認められなかったことについて、ここで用

いた毛包は MXD が作用し得ない anagen 毛包であったからで、もし telogen 毛包を用いれば作用が出たかもしれないとその可能性を示唆している。

in vitro における効果

臨床あるいは動物にみられた MXD の発毛作用は、一体どういう効果にもとづくものかは現在全て明らかにされてはいない。毛包あるいは毛包細胞に対する直接作用なのか、あるいは血流増加や免疫など毛包を取りまく環境に対する二次的な作用なのかを知ることは興味深い。

1. 毛組織に対する作用

Buhl ら¹³⁾はマウス新生仔のヒト毛包を培養する *in vitro* の実験系で、MXD は形態学的異常、matrix 部位の壊死を改善し、毛包長と³⁵S-cystein・³H-glycine・³H-thymidine の取り込みを促進すること、特に³H-thymidine の取り込みは毛包 matrix 部にみられることを明らかにした。これは MXD が表皮下の血流改善や、免疫など毛包を取巻く環境に与える影響以外に、直接毛包に対する効果を有することを示すものである。

一方 Philpott ら¹²⁾は、摘出したヒト頭部の anagen 毛包が *in vitro* で毛包長・³H-thymidine・¹⁴C-leucine・ATP 含量など正常に成長・機能する系を確立し、MXD の作用を調べたところ、全く成長促進効果は認められなかった。これは、ここで用いたのが anagen 毛包であるので、telogen 毛包に作用する²¹⁾ MXD は効果がなかったものと考察している。因みに TGF- β ・TPA はこの系で毛包成長を抑制し、EGF は anagen 毛包を catagen 毛包へと移行せしめることを報告している。また Buhl ら⁷⁾は正常マウスと異なり、MXD が発毛効果を示さない nude マウスの培養ヒゲ毛包に対し、MXD は成長効果を示さず、逆に正常マウスで発毛ならびに、*in vitro* のヒゲ毛包正常作用を示さない CYA (T細胞特異的免疫抑制剤) は nude マウスで発毛、および *in vitro* のヒゲ毛包の成長作用を示すことを報告しており、これら二つの発毛作用を示す薬剤は作用機作を異にすることが示唆されていることは先に述べた。

2. 各種細胞に対する作用

MXD は毛組織の器官培養系で一部その効果を発揮することを前項にふれたが、細胞レベルでの効果につき本項で述べる。Katsuoka ら¹⁵⁾は健常人の頭部皮膚から anagen 毛包を取り、ここから毛乳頭と毛根鞘細胞を分離培養し、MXD の効果をみたが細胞増殖に何ら変化を認めなかった。一方 Baden ら¹⁶⁾は、ヒト新生児の皮膚の表皮細胞の培養系で MXD が、細胞の生存期間のみならず、コンフルエント到達後の継代可能な時間をも延長することを見い出した。また Kubilus ら¹⁷⁾も同様の実験系で同じ結果を得ているし、Cohen ら¹⁸⁾は培養マウス表皮細胞の増殖を MXD が促進することを報告している。一方ヒト皮膚ファイブロブラスト¹⁹⁾・ウシ血管内皮細胞²⁰⁾に対しては、逆に抑制作用を示すことが報告されている。このように MXD はファイブロブラスト・血管内皮細胞、あるいは後述のリンパ球などに対して一般には抑制作用を示すが、表皮細胞・ケラチノサイトに対しては増殖促進など活性化作用を示すようである。しかし最も重要な、毛乳頭細胞・毛根鞘細胞などの毛包構成細胞には作用がなく、同じ皮膚の細胞というだけの表皮細胞に対する効果は、発毛作用の作用点としての観点からはあまり評価すべきものではないのかもしれない。

皮膚血流に対する作用

皮膚血流の増加は、毛成長に良い影響を与えるであろうことは容易に推察される。MXD は本来降圧薬であり、経口投与で種々の血管を拡張するが皮膚血管も例外でない⁴⁸⁾。このことは、MXD の発毛効果の本体は皮膚血流の増加によるものではないかとの仮説を導く⁴⁹⁾。しかしこの場合、MXD が皮膚への塗布で、実際発毛を示す条件下で皮膚血流の増加を示すかどうかが問題となる。

Wester ら²¹⁾は禿頭男性に MXD を塗布し、頭部局所の血流をレーザードップラー法で測定したところ、血流の増加を認めたと報告している。一方 DeBoer ら²³⁾は、MXD 有効例のあるいは無効例の禿頭男性、および健常女性で試験したが、外

用 MXD に意味のある皮膚血流の増加を認めていない。このようにならずしもデータの一致をみていなかったが、この大きな原因は測定の難しさ・精度の悪さにあると考えられる。

最近 Hirkaler ら²²⁾は、測定方法に工夫をこらし、精度を高めてラット腹部皮膚の血流をレーザードップラー法で測定したところ、外用の MXD に明確な血流の増加作用を認めた。このことから、MXD の発毛効果に皮膚血流の増加が一部関与することは明らかである。しかし単に、これのみで MXD の発毛効果を説明出来ないことは Buhl らの実験³⁾、および全ての血管拡張剤が、かならずしも発毛効果を示さないこと³⁾からも明らかである。

免疫に対する作用

MXD は円形脱毛症、特に重症型のものに有効である。円形脱毛症には免疫機能の失調が関係することが知られているので、この観点から免疫に対する作用は重要である。Chambers ら²⁴⁾は con A で、マウス脾リンパ球や胸腺細胞を刺激する *in vitro* の系で、MXD がその幼若化を抑制することを報告した。さらに健常人あるいは円形脱毛症患者の末梢血リンパ球でも、PHA・Con A による幼若化が MXD により抑制されることが、それぞれ Galbraith ら²⁵⁾、Fiedler-Weiss ら²⁶⁾によって明らかにされた。特に Fiedler-Weiss ら²⁶⁾の報告では、MXD が発毛効果を示した円形脱毛症患者の末梢血リンパ球は、PHA・Con A いずれの mitogen に対する反応性も亢進しており、MXD による治療によって、このリンパ球反応性は control (健常人) レベルまで低下した。この MXD による効果は自己抗体陽性の患者に認められることから、MXD の有効な患者を予知しうるものと考えている。

男性ホルモン(拮抗)作用

男性型脱毛症には androgen に対する感受性の強い体質が関係すると云われ、この観点から男性ホルモン様作用・男性ホルモン拮抗作用を調べることは、MXD の作用を考える上に重要である。Broulik ら²⁷⁾は去勢マウスを用いて、MXD の男性

ホルモン作用を21日間にわたる混餌投与にて検討したが、全く作用を認めなかった。また Nuck らは²⁸⁾、ゴールデンシリアンハムスターに testosterone を投与することによって表われる脇腹皮膚の毛包、脂腺の成長、色素化を示標にして MXD の抗男性ホルモン作用を調べたが、MXD には男性・抗男性の両ホルモン作用は存在せず、その発毛効果にはこれらの作用は関係しないものと考ええる。

血管拡張作用

経口投与による MXD の降圧作用は、その発現に時間を要し、また血管平滑筋の直接の *in vitro* における弛緩作用はないことなどから、その血管拡張作用は MXD 本体でなく、代謝物であろうと考えられていたが、McCall らは経口投与によるラットの降圧試験、ウサギ摘出腸間膜動脈を用いた *in vitro* 試験、イヌ後肢動脈還流実験(*in vitro*)における MXD 代謝物の一つである minoxidil O-sulfate (MXD-S) (Fig.-3) との比較により、その作用は MXD-S による部分が大きいことを明らかにした。またサルフェートの消去剤である 4-acetamide-phenol により、MXD の降圧効果が減弱するという Johnson らのデータ³⁰⁾もこのことを示唆するものである。

Fig.-3 Minoxidil-Sulfate

MXD-S の毛包刺激作用

Buhl ら³¹⁾は、新生仔マウスのヒゲの毛包を培養する *in vitro* の実験系で MXD-S の効果を検討したところ、MXD より MXD-S が14倍¹⁴C-cysteine 取込み活性が強いこと、硫酸基 donor である P APS の生合成過程、あるいは MXD への転移過程を阻害すること、それぞれ chlorate、および diethyl-

carbamazine が MXD の効果のみ抑制し、MXD-S の効果は抑制しないこと、sulfate の消去剤で MXD-S の分解と生成抑制をすると考えられる acetaminophen が、MXD、MXD-S の両方の効果を阻害することから、MXD の毛包刺激作用は MXD-S による部分が大きいと述べている。

しかしこの実験で、MXD 本体も活性を持つことを完全に否定するものではないこと、実際には皮膚で MXD-S が生成されていることを示すデータが無いことなどから、MXD-S の寄与の程度に関しては、今後の検討を待たねばならない。

MXD sulfotransferase

MXD は sulfotransferase により MXD-S に代謝されるが、この酵素はヒト血小板³²⁾・ラット肝³³⁾³⁴⁾・ラット³⁵⁾・ヒト³⁶⁾のケラチノサイト、ラット³⁵⁾・ベニガオザル³⁷⁾の毛包、平滑筋・皮膚ホモジネート等に存在することが知られている。Johnson ら³⁶⁾は、ヒトの正常表皮ケラチノサイトの分化にともない、cholesterol sulfotransferase と MXD sulfotransferase の 2 種の transferase が発現してくると報告している。また Hamamoto ら³⁵⁾は、ラット毛包・増殖期ケラチノサイトで MXD の硫酸化がよく起こるが、分化したケラチノサイト・ファイブロブラストでは少ないと述べており、一部に Johnson らの結果³⁶⁾と異なるところはあっても、いずれも毛包で MXD-S への変換活性が高いことを示している。

さらに Baker ら³⁷⁾は、ベニガオザルの摘出頭皮から毛包・表皮・真皮を分取し、それぞれ MXD sulfotransferase 活性を測定したところ、毛包63.7%・表皮19.1%・真皮17.1%と毛包に最も多く存在していると興味深い報告をしている。つぎに毛包のどの部分に MXD sulfotransferase が存在するかが問題となるが、Dooley ら³⁸⁾は、ラットの肝 MXD sulfotransferase を精製し、これに対するウサギ抗体を作製した。この抗体を用いてラット毛包内 MXD sulfotransferase の分布を調べたところ、大部分毛根鞘表皮細胞の細胞質内に存在することが分かった。このことから彼等は、毛包の

下部外毛根鞘が外用 MXD の硫酸化の場所であると考えている。下部外毛根鞘は keratin の発現パターン等が、表皮の性格を有する上部外毛根鞘と明らかに異なり、発育・分化上異なる様相を呈する。摘出毛包は毛乳頭がなくとも、下部外毛根鞘が存在すれば *in vivo* で再び毛包を再生すると云われており、下部外毛根鞘細胞は毛包細胞の増殖・分化に促進的役割を果たしていると考えられることから、外用された MXD がここで MXD-S に変換され、外毛根鞘細胞に直接あるいは、さらに浸透し毛包内の他の標的細胞に影響を与えるものと考えられる。なお分化の一層進んだ表皮細胞の性格を有する上部外毛根鞘細胞に MXD sulfotransferase 活性のみられないことは、Hamamoto ら³⁵⁾の培養 rat keratinocyte を用いた実験結果と一致するものであり興味深い。

ミノキシジルサルフェート (MXD-S) の発毛効果

MXD-S は血管拡張作用と直接の毛包刺激作用を有するが、マウス・ベニガオザルにおいて発毛効果が Takeshita ら⁵⁾(図-3)、Diani ら⁴⁰⁾によって認められている。

発毛効果の作用機作

1. 毛包における特異的結合

MXD の作用機作を考える上に、MXD に対する特殊なレセプターが存在するかどうか、あるいは MXD は各種のホルモンやサイトカインなどのレセプターに結合するかどうかを知ることは重要なことである。このような観点から、Zelevi ら⁴¹⁾は MXD に対する抗体を作製し、これを用いて免疫組織化学的方法を用いて新生仔マウスのヒゲの毛包に MXD が結合するかどうかを調べた。培養毛包の毛根鞘、マトリックス細胞、分裂中の表皮細胞に MXD の結合が認められたものの、これはいずれも非特異的なものであることがわかり、MXD は毛包には特異的な結合をしないという結論にいたった。

2. 血管拡張作用の機作

MXD あるいは MXD-S の作用機作として、ま

ず考えられるのは血管拡張作用に基づく皮膚血流増加作用である。MXD-Sの血管拡張作用は K^+ -チャンネル開放作用であることが、1988年に Meisheri ら⁴²⁾、1989年に Leblanc ら⁴³⁾により明らかにされた。さらに Winquist ら⁴⁴⁾は、ラット摘出門脈条片を用いる *in vitro* の試験により、MXD-S の K^+ -チャンネル開放作用は自動収縮の抑制作用 (IC_{50}) でみると $1.4 \times 10^{-7} M$ で、他の K^+ -チャンネル開放剤の cromakalim ($4.7 \times 10^{-8} M$) より弱い、diazoxide ($5 \times 10^{-6} M$) より強いと報告している。 K^+ -チャンネルは10種類以上存在し、臓器毎に、部位毎に異なることが知られているが、MXD-S の効果は ATP 制御性 K^+ -チャンネル阻害剤 glyburide で制御されることなどから、cromakalim・diazoxide と同様に、ATP 制御性 K^+ -チャンネルを開放すると述べている。しかし、MXD-S の血管平滑筋弛緩作用は非可逆的で、洗滌によっても消失せず⁴⁰⁾、ラットの動脈や門脈の ^{86}Rb -efflux に対する作用は弱いなど⁵¹⁾、他の K^+ -チャンネル開放剤と性格を異にする。これは MXD-S が非酵素的に、蛋白質・アクセプター分子を硫酸化するというユニークな性格によるものかもしれない⁵²⁾。さらに最近 MXD-S の K^+ -チャンネル開放作用は、血管平滑筋の116 KDの蛋白質の硫酸化によって発現するという仮説⁴⁵⁾も出されており、現在知られている情報伝達様式の多くに磷酸化が関与していることを考えると、新しい情報伝達様式として大変興味深い。

3. 毛包刺激作用の機作

MXD, MXD-S に直接の毛包刺激作用があることは、Buhl らの実験¹³⁾から明らかである。それではこの MXD・MXD-S の毛包に対する作用は何かについては、まだ解明されていない。しかし Di-ani らは⁴⁰⁾、 K^+ -チャンネル開放作用を持つことが知られている pinacidil・diazoxide・cromakalim・nicorandil のうち①pinacidil と diazoxide にヒトで多毛症が報告されている⁵³⁾。②新生仔マウスヒゲ毛包培養試験で、pinacidil・p-1075 (pinacidil 類縁体)・cromakalim・nicorandil に、cysteine 取り込みの促進作用がみられる。ベニガオザルを用いた塗布試験で、p-1075・cromakalim に発毛効

果があることから、 K^+ -チャンネル開放作用が、毛成長の重要な調節機能を果たしているのではないかと述べている。さらに Harmon ら⁵⁴⁾も、新生仔マウスの表皮ケラチノサイトやヒゲ毛包を用いて 3H -thymidine の DNA への取込みをみる実験で、MXD-S・diazoxide・pinacidil・cromakalim などの K^+ -チャンネル開放剤に促進効果があると報告している。いずれにしろ、毛包細胞において MXD, あるいは MXD-S が K^+ -チャンネル開放作用を示すかどうかは、直接実験的に証明されるまで結論は下せない。

4. その他の作用

MXD はウシ動脈内皮細胞の prostacyclin の生成を特異的に抑制することが報告されている⁴⁶⁾。Tashjian らは⁴⁷⁾、MXD のこの性質を利用してマウス頭頂骨の吸収に関与する prostaglandin は、 I_2 でなく E_2 であることを推察している。

おわりに

MXD の発毛効果の作用機作に関しては、多くの研究が進められている。現在解っていることと云えば、まず第一に血管拡張作用による皮膚血流増加作用があげられる。しかし一方では、ACE inhibitor である captopril や β_2 刺激剤の fenoterol のような血管拡張剤がかならずしも発毛効果を示さず³⁾、両作用を一義的に結び付けるのは危険である。実際禿頭患者を含めたヒトに MXD を塗布し、皮膚の血流が増加するかどうかという実験では、Wester²¹⁾らと DeBoer²³⁾の間で一致をみていない。しかし最近、Hirkaler ら²²⁾は皮膚血流の測定に工夫を凝らしたラット腹部皮膚を用いた *in vivo* の実験から、塗布 MXD が明らかに皮膚血流量を増すことを示した。このことから MXD の発毛には、皮膚血流の増加作用が関与することはほぼ間違いないが、その関与の程度については依然として不明である。

MXD の発毛効果は、皮膚血流増加作用のみによるものでないことは MXD の毛包直接刺激作用を示した Buhl¹³⁾の実験によって示されている。この作用は MXD-S により強く認められること、

MXDからMXD-Sの生成を抑制する sulfation 阻害剤で減弱することから、MXDから生成されたMXD-Sによるものであることが示唆されているが³¹⁾結論には至っていない。

さらにMXDの血管拡張（ひいては血流増加）作用は、 K^+ -チャンネル開放作用に基づくものと云われている。一方、毛包刺激作用も K^+ -チャンネル開放作用によるものであることが示唆されているものの⁴⁰⁾¹²⁾、直接的な証明はない。

文 献

- 1) DeVillez, R.L.: Dermatologic Clinics, **8** : 367, 1990
- 2) Uno, H *et al.*: J. Am. Acad. Dermatol, **16** : 657, 1987
- 3) Matias, J.R. *et al.*: Arch. Dermatol. Res., **28** : 247, 1989
- 4) Matias, J.R. *et al.*: Clinics in Dermatol, **6** : 169, 1988
- 5) Takeshita *et al.*: The Molecular and Structural Biology of Hair, (Arlington) p-17, (1991).
- 6) Kligman, L. H., Clinics in Dermatol, **6** : 163, 1988
- 7) Gobé, G.C. *et al.*: Acta Derm. Venereol, **69** : 190, 1989
- 8) Buhl, A.E. *et al.*: Laboratory Investigation, **62** : 104, 1990
- 9) Picascia, D.D. *et al.*: Arch Dermatol, **123** : 1432, 1987
- 10) Prost, Y. de, *et al.*: Lancet, **11** : 803, 1986
- 11) Mori, O. *et al.*: J. Dermatol, **17** : 276, 1990
- 12) Frienkel, R.K. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **92** : 430 (abstract), 1989
- 13) Philpott, M.P. *et al.*: J. Cell Science, **97** : 463, 1990
- 14) Buhl, A.E. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **92** : 315, 1989
- 15) Philpott, M.P. *et al.*: J. Cell Sci, **97** : 463, 1990
- 16) Katsuoka, K *et al.*: Arch Dermatol Res, **279** : 247, 1987
- 17) Baden, H.P. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **81** : 558, 1983
- 18) Kubilus, J. *et al.*: J. Am. Acad. Dermatol, **16** : 648, 1987
- 19) Cohen, R.L. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **82** : 90, 1984
- 20) Murad, S.I.: J. Biol. Chem. **25** : 11973, 1987
- 21) Norris, W. D. *et al.*: Cell, Biol. Int. Rep. **13** : 555, 1989
- 22) Wester, R.C. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **82** : 515, 1984
- 23) Hirkaler, G.M. *et al.*: J. Pharmacol. Method, **21** : 127, 1989
- 24) DeBoer, E.M. *et al.*: Acta Derm, Venereol, **68** : 271, 1988
- 25) Chambers, D.A. *et al.*: Brit. J. Dermatol, **111** : 114, 1984
- 26) Galbraith, G.P. *et al.*: Int. J. Dermatol, **24** : 249, 1985
- 27) Fiedler-Weiss, V.C. *et al.*: Brit. J. Dermatol, **117** : 756, 1987
- 28) Broulik, P.D. *et al.*: Pharmacolgy, **36** : 321, 1988
- 29) Nuck, B.A. *et al.*: Ach. Dermatol, **123** : 59, 1987
- 30) McCall, J.M. *et al.*: J. Med. Chem, **26** : 1791, 1983
- 31) Johnson, G.A.: Biochem. Pharm, **31** : 2949, 1982
- 32) Buhl, A.E. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **95** : 553, 1990
- 33) Johnson, G.A. *et al.*: Clinica Chimica Acta, 1987
- 34) Johnson, G.A. *et al.*: Biochem, Pharmacol, **31** : 2949, 1982
- 35) Dooley, T.P. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **96** : 65, 1991
- 36) Hamamoto, T. *et al.*: Res. Commun. Chem. Pathol. Pharm, **65** : 33, 1989
- 37) Johnson, G.A. *et al.*: J. Invest. Dermatol, 投稿中
- 38) Baker, C.A. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **96** : 576, 1991
- 39) Dooley, T.P. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **96** : 65, 1991
- 40) Oliver, R.F.: J. Embryol. Exptl. Morph. **15** : 331, 1966
- 41) Diani, A.R. *et al.*: The molecular and structural biology of hair growth (Arlington) 1990
- 42) Zelei, B.V. *et al.*: Cell Tissue Res, **262** : 407, 1990
- 43) Meisheri, K.D. *et al.*: J. Pharmacol. Exptl. Therap, **245** : 751, 1988
- 44) Leblanc, N. *et al.*: Circulation Res, **65** : 1102, 1989
- 45) Winquist, R.J. *et al.*: J. Pharmacol. Exptl. Therap, **248** : 149, 1989
- 46) Meisheri, K.O. *et al.*: J. Pharmacol. Exptl. Therap, **258** : 1091, 1991
- 47) Kvedar, J.C. *et al.*: Biochem. Pharmacol, **37** : 867, 1988
- 48) Tasijian A.H. *et al.*: Endocrinology, **123** : 969, 1988
- 49) Hamphrey, S.J. *et al.*: J. Cardiovasc. Pharmacol, **6** : 979, 1984
- 50) Novak, E. *et al.*: Internat. J. Dermatol, **24** : 82, 1985
- 51) Meisheri, J.P. *et al.*: J. Pharm. Exptl. Ther, **258** : 1091, 1991
- 52) Newgreen, D.T. *et al.*: Br. J. Pharmacol, **100** : 605, 1990
- 53) Groppi, J. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **94** : 532, 1990
- 54) Godwood, R.C. *et al.*: Ann. Rep. Med. Chem, **24** : 187, 1990
- 55) Harmon, J. *et al.*: J. Invest. Dermatol, **94** : 533, 1990