

成体毛包の3種類の幹細胞により生体外で髪の毛を再生

— 毛包再生に必要な「最小限の幹細胞セット」を特定、脱毛症治療への応用に期待 —

株式会社オーガントックの豊島公栄研究開発部長、小川美帆取締役 CTO、理化学研究所（理研）生命機能科学研究センター器官誘導研究チーム（研究当時）の辻孝チームリーダー（研究当時）らの共同研究チームは、髪の毛を作る器官である毛包^[1]の発生や成長、再生を支える新たな「第三の細胞」として毛包再生支持細胞を発見しました。この細胞を含む、成体由来の3種類の幹細胞^[2]から作製した「毛包の器官原基^[3]」は、生体外で完全に機能する毛包を再生して髪の毛を再生することができました（図1）。この成果は、毛包の発生・再生や髪が生え変わる仕組みの理解に役立つだけでなく、脱毛症の治療に向けた再生医療^[4]や三次元器官再生医療^[5]への応用につながると期待されます。



図1. 生体外で再生したマウス毛包

毛幹（毛）は、毛包と呼ばれる小さな器官によって作られています。毛包は胎児期の上皮・間葉相互作用^[6]によって誘導される毛包の器官原基から発生し、一生にわたり、成長と休止を繰り返す「毛周期^[7]」を有しています。毛が伸びる成長期には、毛包の上皮性幹細胞^[8]と間葉性細胞である毛乳頭細胞^[9]が連携しながら毛球部^[10]が再生され、この毛球部が皮下脂肪方向へ成長すること（ダウングロース^[11]）によって、髪の毛を生み出す成熟した状態になります。これまでの研究では、多能性幹細胞^[12]や胎児期の毛包器官原基などから、生体外で毛包を含む皮膚を再生することはできていましたが、成体由来の幹細胞を用いて毛を作ることができる「完全に機能的な毛包」まで再生することはできていませんでした。

今回、本共同研究チームは、はじめに生体外で毛包を育てる新しい培養技術を開発しました。さらに成体に由来する上皮性幹細胞と毛乳頭細胞から作製した毛包の器官原基から発生した毛包の毛球部を生体外で成長期へと発生を進める、成体毛包に付随した新たな「第三の細胞（毛包再生支持細胞）」の集団を特定しました。この毛包発生支持細胞を再生した毛包器官原基に加えることにより、成体の3種類の幹細胞から再生した再生毛包器官原基は、生体内のみならず、生体外においても毛球部の形成を経て成長期へと移行して毛を作り出し、毛周期を有する機能的な毛包の再生が可能であることを実証しました。

本研究は、科学雑誌『*Biochemical and Biophysical Research Communications*』（2026年2月20日（水）付）に Pre-proof 版が掲載されました。

1. 背景

器官は、胎児期に器官形成能を有する上皮性幹細胞と間葉性幹細胞^[13]の相互作用により誘導される器官原基から発生します。器官形成能を有する幹細胞は、器官になると体性幹細胞へと分化し、組織修復や恒常性維持を担いますが、器官全体を再生する能力は失います。そのため、器官が外傷や疾患で機能不全に陥ると移植医療しか治療法はありません。そのため、次世代の再生医療では、複数の細胞種が三次元的に配置された器官全体を再生し、機能不全に陥った器官と置き換えることを目指す「器官再生医療」が期待されています。

毛を作り出す器官である毛包は、他の器官と同様に、胎児期に形成される毛包原基より発生します。毛包は、上皮性幹細胞が存在するバルジ領域^[14]を含む不変部と、毛髪を作り出す工場である毛球部を含む可変部に分けられ、可変部は毛種ごとに特定の周期で退縮と再生を繰り返す「毛周期」により毛が生え変わります（図 2）。すなわち完成した毛包には毛包器官全体を再生可能な幹細胞群が維持されており、生涯にわたりプログラム化された再生を繰り返す唯一の器官であることが知られています。長らく胎児や新生児由来の毛包器官原基や毛包を含む皮膚細胞を用いて、毛包の再生が試みられてきましたが、これらの研究は毛包を含む皮膚全体の発生を再現したものであり、必ずしも毛包器官のみを再生したものとは言えませんでした。さらに成体毛包に存在する幹細胞のみを用いて、完全に機能する毛包器官を再生できてはいませんでした。

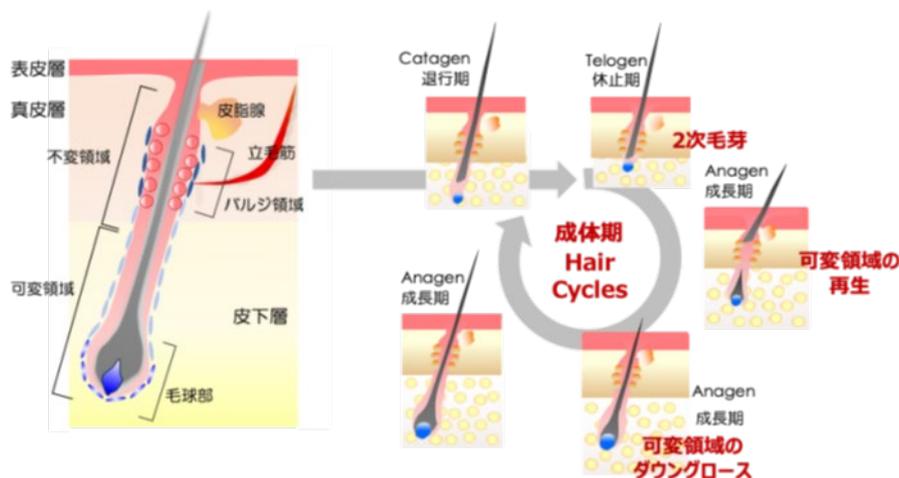


図 2. 毛包の構造と毛周期

辻孝チームリーダーらは 2007 年に、胎児性上皮性幹細胞および間葉性幹細胞を三次元的に操作する「器官原基法^[15]」を世界に先駆けて開発し、胎児期の器官原基に存在する器官誘導能のある幹細胞を用いて器官原基を再生し、歯や毛包、唾液腺や涙腺などの分泌腺の生体内での機能的な再生を実証してきました。2012 年には成体毛包由来の上皮性幹細胞と毛乳頭細胞（間葉性幹細胞）から再生した毛包原基を生体の皮膚内に同所的移植^[16]することにより、完全に機能的な毛包を再生可能であることを実証しました。しかしながら生体外において成体の毛包由来の幹細胞を用いて毛を伸長させ成長期の毛包へと成熟させ機能的な再生することは達成されていませんでした。そのため、生体外で再生毛包を機能的に成熟させる毛包由来の細胞を特定することや、完全に機能的な毛包を器官再生するために必要な「最小限の幹細胞セット」を特定することが期待されていました。

そこで今回の研究では、毛包器官の発生や再生に関わる幹細胞や分子メカニズムの解明、さらには毛包の器官再生医療の実現を目的として、生体外で完全に機能的な毛包の器官再生に必要な不可欠な成体毛包由来幹細胞の特定とその機能の解明を試みました。

2. 研究手法と成果

1) 成体外器官培養による毛包再生技術の開発

まず共同研究チームは、生体外で再生毛包が完全に成長する培養条件を明らかにするため、胎児期皮膚由来の毛包器官原基を含む表皮と真皮の組織を酵素により単細胞化し、器官原基法を用いて毛包器官原基を再生しました。この再生毛包原基を生体外において、特定のサイトカイン^[17]を含む幹細胞維持用培地と成熟誘導培地を段階的に切り替える「二段階培養法」で培養すると、再生毛包が成長期に入り、毛球部がダウングロースして毛を形成することがわかりました。しかしながら、成体マウスのヒゲ毛包から採取した上皮性幹細胞と毛乳頭細胞のみで構成された再生毛包器官原基を、生体外で二段階培養法を用いて培養したところ、毛球部は形成されるものの、成長期には移行せず、毛球部のダウングロースや毛幹形成はみられませんでした（図 3）。一方、この再生毛包原基を皮膚内に移植すると、毛球部はダウングロースして毛を成長させることから、成体毛包においては、上皮性幹細胞と毛乳頭細胞に加えて、毛包成長を支持する「第三の細胞」の存在が不可欠であるという仮説が導かれました。

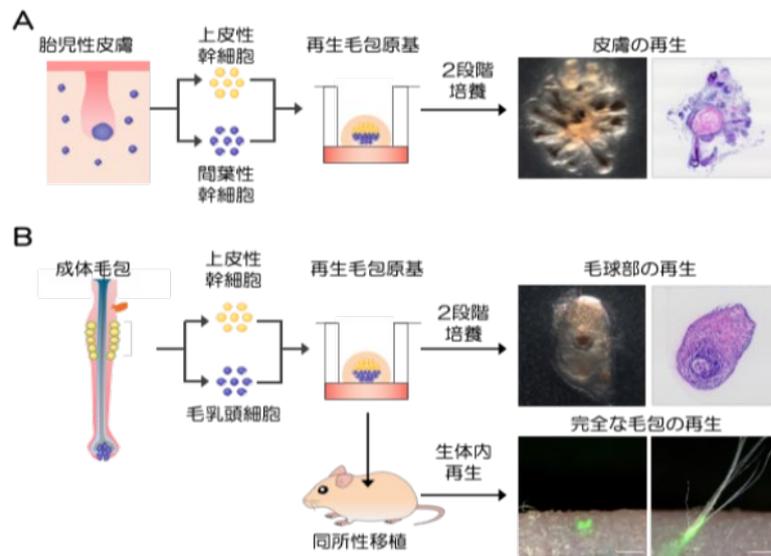


図 3. 生体外器官培養による毛包再生

(A) 胎児性皮膚細胞を用いた生体外毛包再生。(B) 成体頬髭毛包細胞を用いた生体外毛包再生と生体内における同所性毛包再生。

2) 皮膚における毛包再生支持細胞の存在の解明

そこで皮膚内に毛包成長させる毛包再生支持細胞が存在するかどうかを明らかにするため、成体マウスの皮膚に存在するすべての間葉細胞（DDMC）を単一細胞化して、再生毛包器官原基へ様々な方法で組み込み、生体外での発生を解析しました。その結果、DDMC を単に周囲に配置した場合や低密度で導入した場合には毛包の成長（毛球部のダウングロース）は誘導されなかったのに対し、DDMC を再生毛包器官原基に高密度かつ区画化して第三の細胞として配置したときにのみ、生体外で完全な毛包の成長と毛の形成が認められました。この結果により、成体の皮膚には毛包の成長を支持する細胞が存在しており、機能的な毛包再生には、細胞種だけでなく、その細胞の再生毛包器官原基における三次元的配置の方法が重要であることが明らかとなりました（図 4）。

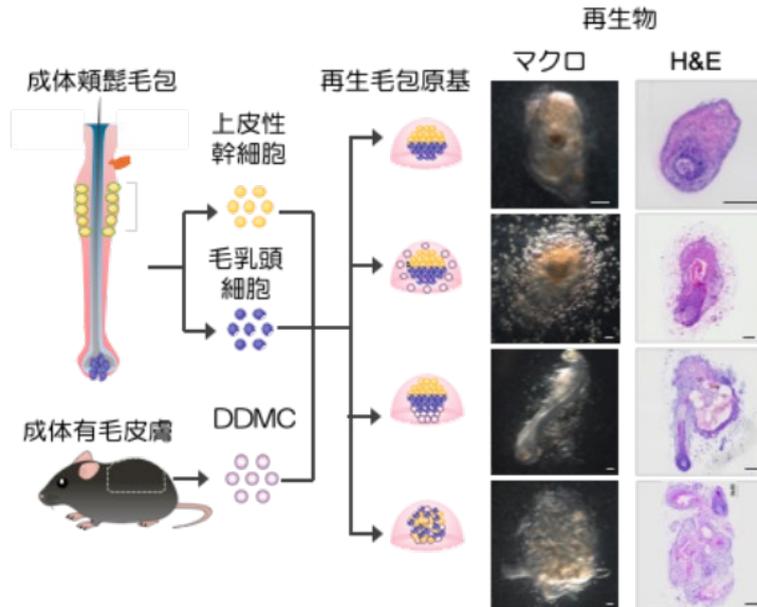


図 4. 第三の細胞による生体外毛包再生

次に、生体外での再生毛包の成長を支持する DDMC 内の細胞集団を特定するため、皮膚間葉性細胞の分化マーカーを用いて細胞集団をセルソーター^[18]により分取し、詳細な解析を行いました。まず PDGFR α 高発現かつ CD31/CD45 陰性の細胞を間葉系細胞として分取し、さらに CD34 および Sca1 の発現レベルに基づいて、それぞれの細胞集団を分離、採取しました。それぞれの細胞集団を再生毛包器官原基に正しく三次元的配置をして生体外でその発生を解析したところ、PDGFR α 、CD34、Sca1 の三重陽性細胞集団が、毛包の成長（毛球部のダウングロース）と毛の成長を促進することがわかりました（図 5）。

図 5. 再生毛包の成長を支持する DDMC 内細胞集団の特定

3) 毛包再生支持細胞の局在の特定

さらに生体外における毛包成長を支持する細胞が成体毛包に存在するかどうかを解析するため、ヒゲ毛包をモデルとして解析を進めました。免疫組織化学的な解析^[19]の結果、PDGFR α 、CD34 を高発現する細胞が、毛周期を通じて毛包のバルジ領域周囲の間葉（ABM）領域に局在することがわかりました。そこで毛包から ABM 領域を分離して、酵素により単一化して培養した細胞は、DDMC と同様に PDGFR α 、CD34、Sca1 の三重陽性細胞集団が含まれてお

り、これらの細胞をセルソーターで単離して再構成した再生毛包器官原基は、生体外における再生毛包の成長が再現されました（図 6）。

これらの結果より、生体外での再生毛包の成長と毛の形成に必要な新たな「第三の細胞（毛包再生支持細胞）」の集団を特定すると共に、この毛包再生支持細胞が毛包の特定の領域に局在することを明らかにしました。このことから機能的な毛包器官を誘導するために必要な「最小限の幹細胞のセット」が初めて特定されました。

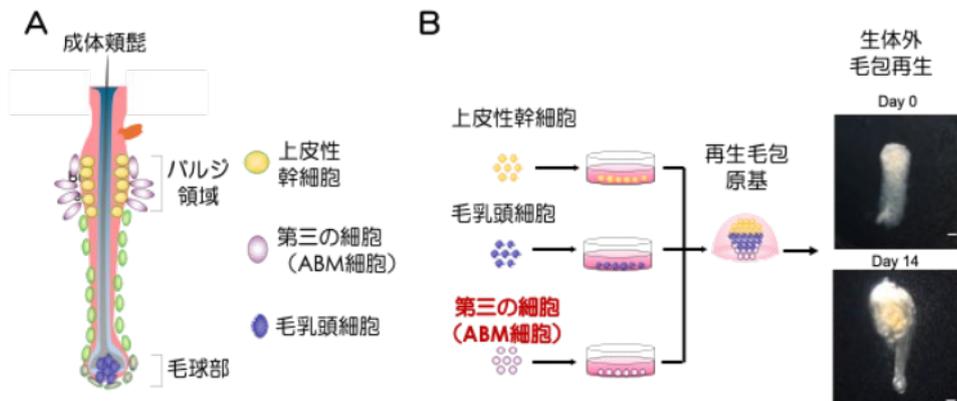


図 6. 成体由来細胞による生体外毛包再生

(A) 成体毛包における第三の細胞の位置. (B) 成体頬髭由来 ABM 細胞による毛包再生.

4) 生体外培養における再生毛包の毛周期の解析

毛包再生支持細胞を組み込んだ再生毛包器官原基が完全に機能的であるかどうかを調べるため、この再生毛包器官原基を生体外で人為的に作製した三次元人工皮膚内^[20]に移植して、毛包再生と毛周期の解析を行いました。三次元人工皮膚内に組み込まれた再生毛包器官原基を 23 日間にわたり培養したところ、再生毛包へと発生し、その後、再生毛包はダウングロースして、毛幹の萌出と伸長が観察されました。

さらに、その後も培養を継続したところ、驚くべきことに三次元人工皮膚内の再生毛包は、成長期と退行期を繰り返し、毛周期を再現していることが示されました（図 7）。再生毛包の成長期および退行期の平均期間は、それぞれ約 9 日および約 6 日であり、生体内環境下で再生した毛包と同等であることが判明しました。これらの結果によって、成体毛包由来細胞によって再生した毛包が毛周期を再現することを初めて実証しました。

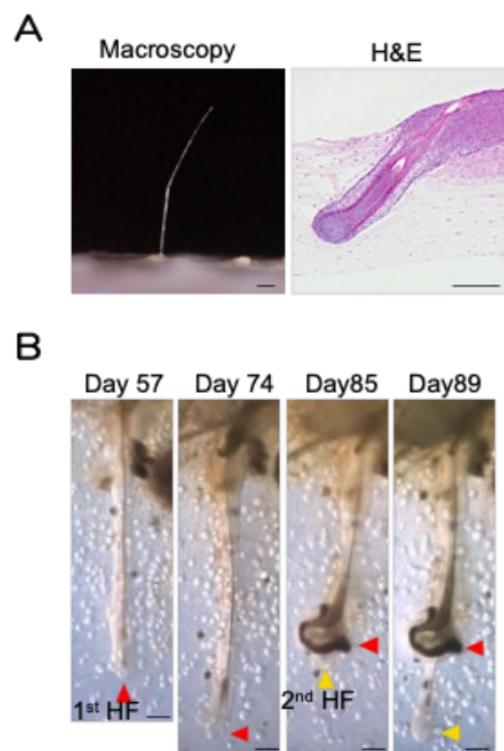


図 7. 生体外環境における再生毛包の毛周期

(A) 人工皮膚内にて再生した毛包からの毛幹成長と組織像. (B) 人工皮膚内における毛周期の再現.

5) 毛包再生支持細胞の機能

最後に、毛包再生支持細胞はどのようにして再生毛包の成長（毛球部のダウングロース）を支持するのかを調べました。毛包再生支持細胞は、ダウングロース期の再生毛包において、結合組織性毛根鞘（CTS）細胞^[21]へと分化し、毛包周囲を取り囲むように配置されていました（図 8）。生体外で再生した毛包の細胞の動きを三次元ライブイメージング^[22]により解析したところ、毛包再生支持細胞より形成された CTS に裏打ちされた外毛根鞘細胞は下方へ移動しており、再生毛包の毛球部のダウングロースを力学的に支持していることが示唆されました（図 8）。また、これらの細胞では細胞骨格および平滑筋収縮関連遺伝子の高発現が認められ、CTS が単なる支持構造ではなく、張力と収縮能を有する構造体として毛包成長を制御している可能性が示唆されました。

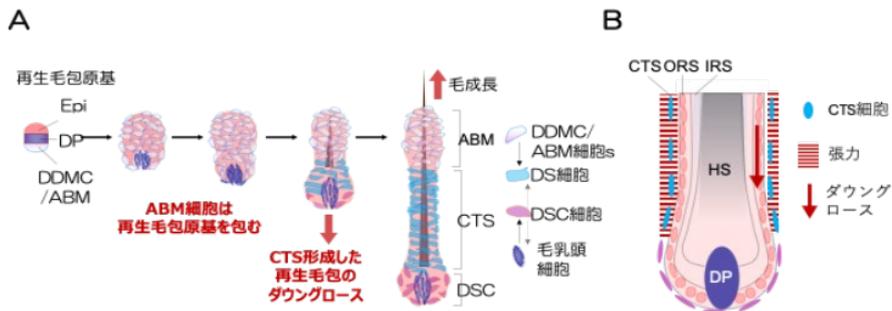


図 8. 毛包再生支持細胞の細胞動態と推測される毛包のダウングロースの支持機能のメカニズム

(A) 生体外毛包再生における第三の細胞の変化. (B) CTS 形成による毛包のダウングロース支持機能

3. 今後の期待

本研究は、生体外において機能的な毛包器官を再生するために必要な成体毛包由来の「最小限の幹細胞セット」が、バルジ領域の上皮性幹細胞と毛乳頭細胞、毛包再生支持細胞であることを初めて明らかにしました。この成果は、毛包器官の発生や再生に関わる幹細胞研究や分子メカニズムの解明など基礎的研究の進展に貢献するのみならず、将来の毛包再生医療への応用可能性を示すものです（図 9）。今後は、この成果を基盤とした新たな脱毛症治療法や創薬研究への基礎的研究や応用研究に向けた取り組みが期待されます。

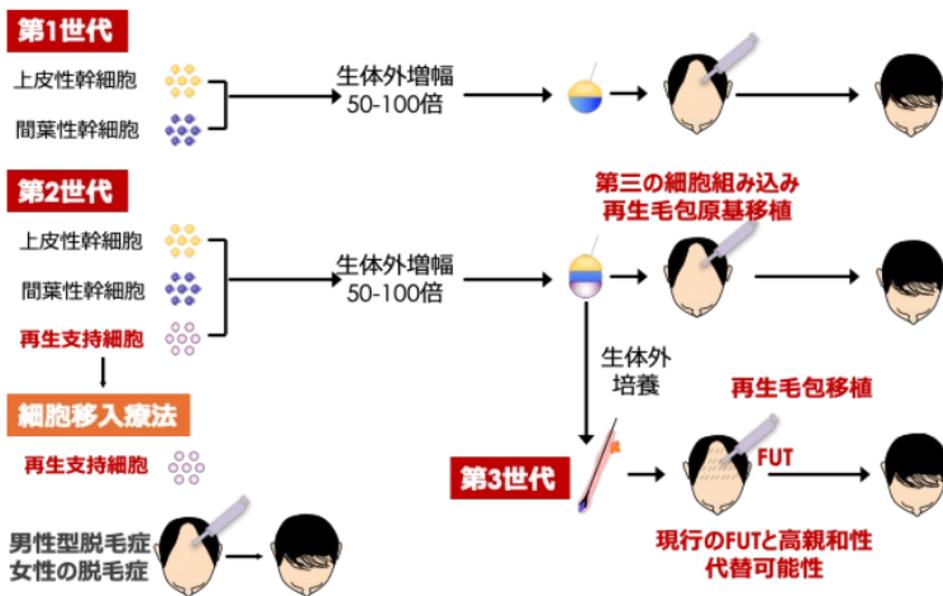


図 9. 毛包の器官再生医療パイプライン

補足説明

[1] 毛包

皮膚器官系に属する微細な器官であり、毛や皮脂を体表面に放出する機能を持ち、体表面の保護、体温調節、触覚の受容、社会的機能といった動物の基本的機能を持ちます。

[2] 幹細胞

幹細胞（かんさいぼう）とは、失われた細胞を補充する能力（分化能）と、自分と同じ能力を持った細胞に分裂する能力（自己複製能）を併せ持つ特殊な細胞です。皮膚、血液、肝臓などの臓器や組織に存在し、怪我や病気で損傷した細胞を修復したり、老化により失われた機能性細胞を補充したりすることにより、生体の恒常性を維持する役割を果たしています。大人の体に存在する幹細胞は体性（組織）幹細胞と呼ばれます。

[3] 器官原基

胎児期に上皮性幹細胞と間葉性幹細胞より作られて臓器や器官の種となる構造です。器官原基の上皮性幹細胞と間葉性幹細胞は、複雑な分子シグナルのやり取りを行いながら、増殖しながらさまざまな細胞へと分化して、機能的な臓器や器官を形成します。

[4] 再生医療

再生医療とは、病気や怪我で機能不全に陥った組織・臓器を、幹細胞（体性幹細胞や多能性幹細胞など）を用いて機能再生を図る治療法です。自分の細胞や組織を利用するため、副作用や拒絶反応のリスクが低く、根本的な治療が期待できる次世代の医療技術として注目されています。

[5] 器官再生医療

器官まるごとを再生し、機能不全に陥った器官と交換する次世代型再生医療です。

[6] 上皮・間葉相互作用

成熟して完全に機能する器官が形成されるプロセスは、上皮と間葉の両方の細胞集団が、複雑な分子シグナルをやり取りしながら進行します。このようなやり取りを上皮・間葉相互作用といいます。

[7] 毛周期

毛包は「成長期・退行期・休止期」という一定の周期（毛周期）を繰り返しながら、髪の毛を生み出しています。成長期には毛包が活発に働いて髪が伸び、退行期にはその活動が弱まります。休止期の後、再び新しい毛包が再生され、次の髪の毛の成長が始まります。

[8] 上皮性幹細胞

髪は上皮性細胞である、毛母細胞が増殖と分化することにより形成されます。この毛母細胞のみならず、皮膚表皮や皮脂腺に分化する幹細胞を上皮性幹細胞と呼び、毛包の普遍領域に格納されています。

[9] 毛乳頭細胞

毛髪を作り出す器官である毛包の根元に位置する毛球部にある間葉性の細胞。毛母細胞と相互作用することで、毛髪や毛包の一部を作り出す。毛母細胞にシグナルを送ることで、毛の太さや成長速度、毛周期を制御しています。

[10] 毛球部

毛包の最下端部に存在し、上皮性幹細胞から分化した毛母細胞と毛乳頭細胞から形成されて、毛母細胞の分裂と分化により毛幹を尽くし出す組織です。

[11] ダウングロース

毛包の器官発生や成長期では、上皮性幹細胞と間葉性幹細胞や毛乳頭細胞により形成される毛芽と呼ばれる構造が皮下方向に成長しながら成熟します。この下方向への成長をダウングロースと呼びます。

[12] 多能性幹細胞

受精卵のように、身体を構成するさまざまな器官や組織へと分化可能な幹細胞を指します。人工多能性幹細胞（iPS細胞）や胚性幹細胞（ES細胞）が知られており、さまざまな研究開発に利用されています。

[13] 間葉性幹細胞

間葉性幹細胞は、中胚葉や神経堤に由来して、器官固有の間葉細胞へと分化する能力を持つ幹細胞です。より狭義の間葉系幹細胞は、骨髄、脂肪、臍帯（へその緒）などの間質に存在し、骨・軟骨・脂肪・筋肉など様々な間葉組織へ分化できる能力を持つ体性幹細胞を指します。

[14] バルジ領域

毛包不変領域の立毛筋附着部付近に存在する、やや膨らみを持つ領域であり、上皮性幹細胞が格納される幹細胞ニッチが存在します。

[15] 器官原基法

辻孝研究室では、器官原基の上皮幹細胞と間葉系幹細胞をバラバラに取り出して、その後、高密度で区画化することにより器官原基を再現する方法を、世界に先駆け 2007 年に開発しました(Nature Methods 2007)。この技術を器官原基法と言います。この器官原基法を用いることにより、歯、毛包、唾液腺や涙腺といった器官を機能的に再生できることを実証し、器官再生技術の基盤を作ってきました。

[16] 同所的移植

器官、臓器および細胞を、それらがもともと存在する場所に移植することを同所的移植と呼びます。器官や臓器の周辺環境を活用できることから、移植後の機能を正確に再現できる可能性が高いと考えられます。

[17] サイトカイン

サイトカインは、細胞から分泌される微量のタンパク質であり、細胞間の情報伝達を担う物質の総称です。分泌されたサイトカインは自分自身や標的となる細胞表面に存在する受容体に結合して、情報を細胞内に伝えます。

[18] セルソーター

セルソーターは、蛍光標識やレーザー散乱光を用いて、細胞浮遊液中の細胞を1個ずつ高速に分析（フローサイトメトリー）し、特定の特性を持つ細胞を生きたまま分取（ソーティング）する装置のことです。

[19] 免疫組織化学的な解析

免疫組織化学的解析は、抗原抗体反応を利用し、組織や細胞内の特定のタンパク質（抗原）を特異的に染色して顕微鏡で可視化する技術のことです。組織構造や細胞の局在を保持したまま、特定タンパク質の分布を見ることができます。

[20] 三次元人工皮膚

三次元人工皮膚は、皮膚由来の培養線維芽細胞と表皮細胞（ケラチノサイト）を皮膚と同様の三次元構造を持つように人工的に配置した人工組織です。皮膚と同じ真皮層と表皮層からなり、化粧品や医薬品の安全性や有効性を評価するために広く用いられています。

[21] 結合組織性毛根鞘（CTS）細胞

毛包の最も外側を取り巻く、間葉組織です。間葉細胞と繊維性の細胞外マトリクスおよび血管などから構成されて、毛包周囲に一定の張力を与えたり、外毛根鞘などの上皮細胞に働きかけたりして、退行期の毛包形態変化を制御すると考えられています。

[22] 三次元ライブイメージング

三次元ライブイメージングとは、共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて、生きた細胞、組織、または個体（生体サンプル）の内部構造を、時間経過とともに立体的な画像（3D）として連続観察する技術です。従来の二次元観察とは異なり、サンプルの深さ情報（立体的な位置関係）と時間の変化（動態）を同時に捉えられるため、生命現象の真のメカニズム解明に不可欠な技術となっています。

論文情報

<タイトル>

Fully functional hair follicle organ regeneration using organ-inductive potential stem cells with an accessory mesenchymal cell population in an in vitro culture system

<著者名>

Koh-ei Toyoshima, Ayako Tsuchiya, Miho Ogawa, Miki Takase, Tarou Irié, Masayuki Yanagisawa, Richard H. Kaszynski, Hiroshi Fujimaki, Kyoko Baba, Takayuki Sugimoto, Akira Takeda, Akio Sato & Takashi Tsuji

<雑誌>

Biochemical and Biophysical Research Communications

<DOI>

10.1016/j.bbrc.2026.153459

共同研究チーム

株式会社オーガントック

取締役 CTO 小川 美帆 (おがわ みほ)
研究開発部長 豊島 公栄 (とよしま こうえい)

理化学研究所 生命機能科学研究センター 器官誘導研究チーム (研究当時)

チームリーダー (研究当時) 辻 孝 (つじ たかし)
(現在: 理研 生命機能科学研究センター 客員主管研究員、東京歯科大学 客員教授、
株式会社オーガントック 取締役会長・創業者)
テクニカルスタッフ I (研究当時) 土屋 綾子 (つちや あやこ)
テクニカルスタッフ I (研究当時) 高瀬 美樹 (たかせ みき)

研究支援

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金基盤研究(A)「皮膚附属器を有する革新的三次元皮膚評価モデル、バイオスキンの開発 (研究代表者: 辻孝)」および株式会社オーガントックの研究費の支援により行われました。

発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

株式会社オーガントック

取締役 CTO 小川 美帆 (Email: miho.ogawa [at] organ-tech.jp)
研究開発部長 豊島 公栄 (Email: koh-ei.toyoshima [at] organ-tech.jp)

理化学研究所 生命機能科学研究センター 器官誘導チーム (研究当時)

チームリーダー (研究当時) 辻 孝
(現在、理研 生命機能科学研究センター 客員主管研究員、株式会社オーガントック 取締役会長・創業者)

<機関窓口>

株式会社オーガントック

TEL: 03-5859-5761

Email: info [at] organ-tech.jp

理化学研究所 広報部 報道担当

Tel: 050-3495-0247

Email: ex-press [at] ml.riken.jp

※上記の [at] は@に置き換えてください。