

論文審査の結果の要旨

男性型脱毛症患者の頭皮マイクロバイオーームと皮脂の関連性解析

– Analysis of the Relationship between the Scalp Microbiome and Sebum in
Androgenetic Alopecia Patients –

論文提出者 鈴木 一裕 (Suzuki, Kazuhiro)

男性型脱毛症 (AGA, Androgenetic Alopecia) は、思春期以降に始まる進行性の脱毛症であり、男性ホルモンや遺伝的要因により頭髪が軟毛化し額の生え際の後退や頭頂部の頭髪消失が生じる。AGA は外見上の印象を左右するため、QOL に与える影響が大きい疾患である。ヒト皮膚には多種多様な微生物がマイクロバイオーームとして存在しヒトの健康に寄与しているが、宿主環境が変化することによりマイクロバイオーームが破綻し (ディスバイオーシス)、健康障害を引き起こすことがある。AGA 患者と非AGA 例では、皮脂量や皮脂組成が異なることで皮脂を栄養源とする微生物が増加し、頭皮マイクロバイオーームの構成も変化すると考えられる。また、皮膚マイクロバイオーームや皮脂は炎症と関連することから、申請者は、皮脂組成・頭皮マイクロバイオーームの変化が AGA の発症あるいは増悪因子の一つとなりうると考えた。

そこで申請者は、まず AGA 患者および非 AGA 例の頭皮鱗屑を採取し、頭皮マイクロバイオーームを網羅的に解析した。細菌マイクロバイオーームは、AGA 群では非 AGA 群よりも *Cutibacterium* 属が高い相対的占有率を示したが、*Corynebacterium* 属は非 AGA 群の方が高かった。真菌マイク

ロバイオームは、AGA 群の方が *M. restricta* の占有率が有意に高く、さらに *Malassezia* 属の頭皮定着量が AGA 群において約 3 倍高いという結果が得られた。次に、AGA 群で増加していた *Malassezia* 属菌について、AGA 特異的な DNA 塩基配列を有する菌株が存在するのかが確認するため、rRNA 遺伝子中の IGS1 多型を解析した。その結果、*M. restricta* (CT)₆(AT)₈SSR 型が AGA 特異的な型であることが考えられ、また本型は頭皮で良好な増殖能を示すことも明らかにした。このことから、*M. restricta* (CT)₆(AT)₈SSR 型の頭皮定着が AGA の発症や増悪に関連している可能性が示唆された。

次に申請者は、頭皮マイクロバイオームの構成に影響を与える皮脂組成を分析した。AGA 群では非 AGA 群に比べ、トリグリセリドの割合が有意に高く、遊離脂肪酸、スクワレン、遊離コレステロールの割合が低かった。また、非 AGA 群では加齢に従い遊離脂肪酸の減少傾向、トリグリセリドの増加傾向が見られたが、AGA 群では 30 歳代から遊離脂肪酸の割合が低く、トリグリセリドの割合が高い結果であり、非 AGA 群の高齢群と同様の傾向であったことから、AGA 患者の頭皮は若年時から加齢状態にあることが示唆された。さらに、遊離脂肪酸を詳細に分析した結果、AGA 群では非 AGA 群と比べパルミチン酸の割合が有意に高いことが明らかとなった。頭皮マイクロバイオームの相対的占有率と皮脂組成の相関を解析したところ、AGA 群では、*Cutibacterium* 属とトリグリセリド、*Corynebacterium* 属と遊離脂肪酸の間に正の相関を示したが、真菌マイクロバイオームと皮脂成分間に高い相関性は認められなかった。

AGA 発症機序の検討を行うためには臨床分離株での検討が必要となることから、申請者は、AGA の発症・増悪に関与する可能性が示唆され AGA 特異的な遺伝子多型株が同定された *Malassezia* 属菌について、頭皮

からの微生物の分離を容易にする高い増殖能および高い収量を得るための新しい培地開発を行った。AGA 患者頭皮皮脂をベースとした人工皮脂を含有させた新規培地では、現在 *Malassezia* 属菌の基本培地である mLNA で収量の低い菌種ほど高い収量が得られ、AGA 患者の頭皮に多く存在した *M. restricta* の本培地上での菌量は、mLNA での収量の約 2 倍であった。今後ヒト皮膚検体を用いた検討を行う際には、本培地を用いることで、mLNA よりも多くの菌株を得ることができると期待される。

本研究では、AGA 患者の頭皮において、トリグリセリドや遊離脂肪酸などの皮脂組成変化が、頭皮マイクロバイオームのディスバイオーシスを引き起こし、頭皮での微小炎症などを介して、AGA の発症原因や悪化に影響を及ぼす可能性を示唆した。本研究の成果は、これまでの AGA 治療とは異なるマイクロバイオームや皮脂という新たな視点での治療法や予防法の開発に活用できるものである。

以上の成果は、博士（薬科学）の学位を授与するのに相応であると判断する。

令和 4 年 8 月 25 日

主査 明治薬科大学 教授
菱沼 滋 印

副査 明治薬科大学 教授
小笠原 裕樹 印

副査 明治薬科大学 教授
服部 研之 印