

毛囊幹細胞再生促進研究

文・圖／林頌然、黃文彥

毛髮，輕如鴻毛，論其功能卻重如泰山。在演化上，動物身上的毛皮幫助抵禦寒冬，具有調節體溫的功能，年輕公獅的濃密鬃毛讓牠們獲得較多的擇偶機會與較高的族群地位，不同顏色的毛髮也可作為保護色來混淆掠食者，幫助避開外在環境的威脅，貓，狗等，利用豎起身體的毛髮來表達憤怒與警告的情緒，就像古人所云之怒髮衝冠。特別的是，人類在演化上卻逐漸褪去厚重的毛髮，剩下遍佈身體的微小汗毛與主要留在我們頂上的頭髮，這不僅是為了發展出較佳的排汗系統以適應環境，在現代社會中，頂上髮量的多寡、造型的不同，除了美觀的考量，也著實反映出個人的性格與當時的心理狀況，例如：愛因斯坦的蓬頭亂髮與其天才形象幾乎劃上等號、貝克漢的雞冠頭在世足賽後仍繼續引領風騷，為全球年輕人爭相模仿。

反之，若是頂上髮量稀疏，或是俗稱的禿頭，則讓人備感困擾，甚至影響日常社交行為，這種情況不分男女古今中外皆然。在古希臘、羅馬時期普遍認為禿頭是受到上天懲罰，因此在社會上容易受到歧視且較難找到工作，據傳17世紀歐洲上層社會流行的誇張假髮，即是起因於法國著名的「太陽王」路易十四，為了遮掩其地中海型禿頭而戴上假髮，以維護皇帝的威嚴，由此可知小小的毛髮在社交功能上所扮演的大大角色！

造成掉髮的因素非常多，像是飲食、壓力、先天遺傳、或是外在傷害所引起的，例如電療與化療，這兩種方法是臨床上廣泛使用來殺死癌細胞的方法，但不可避免地也會傷害到周圍的正常細胞，造成許多副作用的產生，掉髮即是表觀上最明顯的副作用之一。臨床上統計各種因化療造成的副作用對病人的影響程度，掉髮高居第二名，僅次於家庭生活所受的影響，此現象對女性患者尤其明顯，雖然化療或電療造成的掉髮大部分是短暫性的，掉落的頭髮會在約3個月後重新長出，但此副作用在治療的過程中已帶給病患極大的心理壓力，不僅影響其社交的自信心，也間接地減低了對癌症進一步治療的積極度，更延誤了病情治療的黃金期。目前臨床上用來預防掉髮的方法是在化療前讓患者戴上一種叫Cooling cap的帽子，藉由冷卻頭皮溫度導致進入毛囊的血流量降低，進而減少毛囊所吸收化療藥量，減少掉髮的機率，但此方法只對一半的患者具有顯著效果，且容易造成不舒服感例如頭痛，而其是否也有助於降低電療所造成的掉髮還需進一步測試。在本研究中我們致力於詳細釐清這些外在傷害對毛囊所造成的反應，包括；輻射傷害對毛囊中不同細胞族群的損傷程度、

細胞的動態行為、及毛囊再生的相關機制，並希望以此為基礎找出新的預防掉髮的方法。

毛髮週期可分為生長期、衰退期、休止期三個部分。在毛囊自休止期進入生長期的過程中，毛囊幹細胞只在早期短暫活化並產生前驅細胞（progenitor cells）後即進入冬眠狀態，並不參與中後生長期毛髮的生長，而毛髮生長工作則交由位於毛囊底部的毛囊球結構內，由幹細胞分化而來的子代細胞，也被稱為基質細胞（Matrix cells）來負責。人類的毛髮生長期可維持2~5年，為了讓基礎研究的成果能實際解決臨床上的問題，本研究中我們使用四周齡的小鼠，其毛髮週期剛好是處於生長期，以模擬游離輻射傷害對人類生長期毛囊的影響。我們發現游離輻射主要在快速分裂的基質細胞引起DNA雙股斷裂並造成細胞死亡，較低劑量輻射只會造成部分的基質細胞死亡，此時位於毛囊球基底層，分裂相對緩慢而存活下來的K5+細胞（Basal hair bulb K5+ cells）會被快速活化，並在12到72小時內補充失去的基底細胞，並使毛囊恢復成正常生長期的結構及長度。我們稱此為早期再生反應（Early regenerative attempt），但這群K5+細胞卻抵擋不了高劑量的輻射傷害而走向細胞凋亡，當所有毛囊球內的細胞，包括基質細胞及K5+細胞都死亡時，毛囊即開始萎縮並產生與临床上相似的掉髮現象（圖1）。利用細胞系追蹤結果顯示在高劑量輻射傷害後的72小時，雖然K5+細胞已全部死亡，但存活下來的另一群外根鞘細胞（Outer root sheath cells）會重新獲得類似幹細胞的能力，並使萎縮的毛囊能夠重新再生，我們稱此為晚期再生反應

（Late regenerative attempt）。值得注意的是，雖然毛囊幹細胞沒有死亡，但其仍然維持著冬眠的狀態（Quiescent state）而並不直接參與這兩種再生反應。由此可知，基底層K5+細胞的存活與否，是避免毛囊過度萎縮而導致掉髮的關鍵。

我們也發現毛囊萎縮的過程是由於毛囊生長的重要訊號：Wnt signaling被輻射傷害所抑制了，如果能使Wnt signaling在輻射傷害後持續活化而不被抑制，是否就能夠防止掉髮？為了驗證此想法，我們使用一種具有吸附蛋白質能力的親和性膠質顆粒（Affi-gel blue beads），將Wnt3a重組蛋白吸附於其中，在高劑量游離輻射傷害後立即植入頭皮皮下，透過Wnt3a持續活化Wnt signaling，進而刺激異位前驅細胞（指基底層K5+細胞）的活化，可以防止輻射及化療造成的落髮（圖2）。

圖一



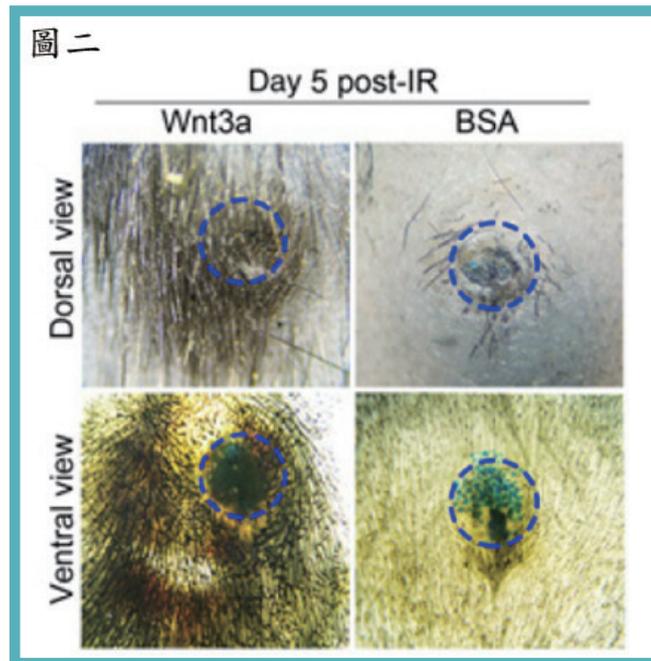
電療引起之掉髮

化療和電療的高劑量輻射造成毛囊萎縮，導致掉髮後難再生。

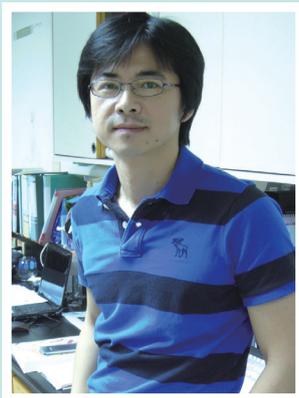
我們的研究結果顯示生長期的毛囊透過廣泛佈署多能性細胞以因應當損傷發生時，毛囊能迅速再生並維持生長期進行，並透過調控 Wnt signaling 使異位前驅細胞活化來防止掉髮。我們期許本研究的成果可提供一個新的策略來幫助改善臨床上因電療或化療造成的落髮。

(資料來源: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939680>

Mobilizing Transit-Amplifying Cell-Derived Ectopic Progenitors Prevents Hair Loss from Chemotherapy or Radiation Therapy.)



透過活化幹細胞，激活毛囊再生，可有效改善落髮現象。



林頌然小檔案

現任臺大醫學工程研究所教授（2016 起）、臺大醫學院皮膚科教授、臺大系統生物學學程教授、臺大醫學院臨床醫學研究所教授、臺大發育生物學與再生醫學研究中心副主任、臺大醫院皮膚部主治醫師（2003- 迄今）。臺灣大學醫學系畢業（1998）、臺灣大學醫學工程研究所博士（2006）。研究領域為再生生物學與幹細胞，組織工程，毛髮再生，色素再生，及生醫光學。獲獎無數，有 Galderma Skin Research Award（2007）、國家衛生研究院 Career Development Grant（2008）、中央研究院年輕學者研究著作獎（2009）、臺灣再生醫學學會年會最佳論文獎（2009）、國科會吳大猷紀念獎（2010）、臺灣大學教學優良獎（2010、2013），科技部傑出研究獎（2014），以及臺灣生技醫藥發展基金會生技講座（2014-2024）等。



黃文彥小檔案

黃文彥博士對於器官及組織在受損後，幹細胞如何進行修復甚至再生的過程非常有興趣，碩士就讀於臺灣海洋大學生命科學暨生物科技研究所，並在中研院基因體中心完成碩士學位，研究主題為利用表皮幹細胞促進糖尿病之慢性傷口癒合。由於希望結合組織工程與生物技術的方法實際解決臨床上所遭遇之問題，故隨後進入臺灣大學醫學工程學研究所林頌然老師的實驗室攻讀博士學位，並選擇表皮幹細胞在電療引起的掉髮及毛囊再生過程中所扮演的角色為博士論文題目，研究中發現毛囊幹細胞在輻射傷害後雖然沒有死亡但也不直接參與受損毛囊的再生，而是由另一群存活下來的細胞透過類似去分化的過程重新獲得幹細胞的能力來直接主導毛囊再生反應的進行。