

皮膚暗色化に関する分子メカニズムの研究

生命科学研究科 生命機能科学専攻 丸橋総史郎

メラノソームはメラニン色素を合成・貯蔵する特殊な細胞小器官であり、私たちの皮膚に存在するメラノサイトにおいて産生される。黒色に成熟したメラノソームはメラノサイト内を輸送され、デンドライトと呼ばれる突起状構造を介して、接触している周囲のケラチノサイトへと受け渡される。このメラノソームの受け渡しは肌の暗色化を引き起こすだけでなく、紫外線を吸収することで細胞核へのダメージを防ぐ重要な働きを担っている。近年の研究により、メラノサイトにおいては、メラノソームの産生や輸送に関与するタンパク質とその機能が明らかになってきたが、それらのタンパク質の機能を制御する分子メカニズムに関してはほとんどわかっていない。また、ケラチノサイトにおいては、取り込んだメラノソームの輸送、核周辺での蓄積や分解に関与するタンパク質がほとんど同定されていなかった。そこで私は、これら未同定の制御因子に着目し、メラノソームによる皮膚暗色化の分子メカニズムの解明を試みた。本研究では「(第一部) メラノサイトにおける Varp の分解制御機構」と「(第二部) ケラチノサイトにおけるメラノソーム分解機構」の解明を目的に研究を行った。

【第一部】 これまでの研究で、メラノソームの成熟過程に関与する重要な因子の一つとして、Varp が同定されている。メラノサイトにおいて、Varp は (1) メラニン合成酵素をメラノソームへと輸送する、(2) デンドライト伸長を促進するという二つの役割を担っている。さらに、Rab40C と結合することにより自身がポリユビキチン化され、分解されることが示唆されていた。本研究では、Varp 結合タンパク質のスクリーニングにより、新規 Varp 結合タンパク質として RACK1 を同定することに成功した。RACK1 のノックダウンを行ったところ、Varp タンパク質量の減少と、デンドライト伸長の抑制が観察された。さらに、競合的結合実験を行ったところ、RACK1 が Varp と Rab40C の結合を阻害することが示された。以上の結果から、RACK1 は Rab40C と競合的に働くことで Varp を安定化させ、デンドライト伸長を促進する機能を有することが明らかとなった。

【第二部】 ケラチノサイトに取り込まれたメラノソームは、膜状の構造に包まれており、この中でメラノソームのタンパク質は分解を受ける。しかし、この膜構造を特徴付けるマーカータンパク質は見つかっておらず、また、メラノソームの分解を評価する手法も確立されていなかった。そこで、Rab ファミリータンパク質 (Rab1~45) の網羅的局在スクリーニングを行い、11 種類の Rab がケラチノサイトに取り込まれたメラノソームの周りに集積することを見出した。次に、取り込まれたメラノソームのタンパク質の分解を評価するアッセイ系を新たに開発し、11 種の候補 Rab に対して、メラノソーム分解への関与の評価を行った。その結果、Rab7B (Rab42 とも呼ばれる) の欠損により、メラノソームタンパク質の分解能が低下することが明らかとなった。以上の結果から、ケラチノサイトにおいて Rab7B/42 がメラノソームを含む区画に集積し、分解を促進することが明らかとなった。