

メラノサイトにおけるメラノソームの微小管依存的な輸送機構の解明

丸田 優人

東北大学大学院・生命科学研究科・膜輸送機構解析分野

私達の肌や毛髪の色を形成するメラニン色素は、メラノサイトで合成され、メラノソームと呼ばれる特殊なオルガネラに包まれて細胞内を輸送されている。その後、メラノソームは隣接するケラチノサイトや毛母細胞に受け渡されることで肌や毛髪への色素沈着が起こる。メラノサイトにおけるメラノソームの細胞内分布は、微小管上とアクチン線維上の輸送のバランスによって主に調整されると考えられている。しかし、微小管依存的な両方向性（核方向と細胞辺縁部方向）の輸送に関しては、その基礎となる輸送の分子機構や、細胞辺縁部へのメラノソーム分布における重要性は十分には解明されていなかった。

本研究ではまず、微小管上の逆行性輸送（核方向への輸送）に着目し、その輸送機構の全容解明を行った。これまでの解析で、メラノソームの逆行性輸送を制御する因子として、メラノレギュリン (Mreg)、Rab36、Rab44 の 3 種類を同定することに成功し、これらが協調的に機能することを初めて見出した (Ohbayashi*, Maruta*, *et al.* (2012) *J. Cell Sci.* 125, 1508-1518; Maruta & Fukuda (2022) *J. Biol. Chem.* 298, 102508)。非典型的な large Rab の Rab44 についてはさらに詳細な機能解析を行い、C 末端側の Rab ドメインの脂質化修飾を介してメラノソーム上に局在すること、中央のコイルドコイルドメインを含む領域を介して逆行性輸送因子（ダイニン-ダイナクチン・モーター複合体）と相互作用すること、N 末端側の EF ハンドドメインを含む領域で Ca^{2+} による調節を受けることが明らかになった。

次に、微小管上の順行性輸送（細胞辺縁部方向への輸送）に着目し、メラノソームの輸送阻害を引き起こす Rab27 トラッパー (2×RBD27) と急速分解タグ (AID: オーキシン-デグロン) を組み合わせた新規イメージング法を開発することで、メラノソームの細胞辺縁部への分布における微小管順行性輸送の重要性の解析を行った。具体的には、AID-2×RBD27 を培養メラノサイトに過剰発現し、細胞骨格には影響を与えずにメラノソームを核周辺へと凝集させた後、AID-2×RBD27 をオーキシン誘導体で急速に分解することで、核周辺からのメラノソームの順行性輸送の観察を行った。その結果、核周囲から細胞辺縁部までのメラノソームの順行性輸送経路には微小管とアクチン線維が段階的に関与し、輸送の初期段階で微小管上からアクチン線維上への積極的な乗り換えが起きている可能性が示唆され、哺乳類メラノサイトに特有なメラノソームの順行性輸送の新たな輸送モデルを提唱した。