

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 村瀬 大樹

論 文 題 目

ケラチノサイトのメラノソーム制御による
皮膚色決定機構の解明

論 文 審 査 担 当 者

主 査 名古屋大学准教授 小 田 裕 昭

委 員 名古屋大学教授 牧 正 敏

委 員 名古屋大学教授 松 田 幹

論文審査の結果の要旨

人が心身共に健康で生きていくために、様々な環境因子や刺激物質から体を守る皮膚の役割は大きい。皮膚の構造と機能を構成する要素は多様であるが、その中でも皮膚色は自己表現から他者による認知まで広く影響を与える。興味深いことに、皮膚色は決して一様ではなく、人、地域、そして生活習慣によって多様性に富み、また一生を通じて変容する。皮膚色を調節する機序は次第に明らかになってきたが、その成り立ちを正しく理解するにはまだ多くの課題があり、その解決は人々の美と健康に対する期待や、生活の満足度そのものを高める大きな可能性を秘めている。

本研究では、皮膚色の重要な構成成分であるメラニンに着目し、その調節機序の解明に取り組んだ。更には、一個人において皮膚色に違いが生じる局面として、シミや色むらにおいて特徴的に認められる分子的变化を調べた。そして、皮膚色を調節しその制御の健全化を実現するためのメカニズム解明を目指した。

皮膚は、外側から順に角層、表皮、真皮で構成されている。表皮に存在するメラニンは、紫外線のダメージから生体を守るために重要な生体色素である。メラニンは、表皮の基底層に位置するメラノサイト（色素細胞）で合成され、メラノソームと呼ばれる細胞内小器官として周辺のケラチノサイトに転送される。ケラチノサイト内のメラノソームが皮膚色発現に重要とされる一方で、これまでの皮膚色制御研究は、メラニンの合成などメラノサイトを対象とした報告が多い。本研究では、特に理解が進んでいないケラチノサイトのメラノソーム制御機構に着目した。

まず注目したメカニズムは、主要な膜動態経路の1つであり、タンパク質やオルガネラの代謝や品質管理に重要なオートファジーである。ケラチノサイトに取り込まれたメラノソームがオートファジーによって分解されることを発見し、また明るい皮膚色に由来するケラチノサイトでは、メラノソームが分解されやすいことを明らかにした。逆に、濃い皮膚色に由来するケラチノサイトでは、オートファジー活性が低く、メラノソームが分解されにくいことが分かった。すなわち、皮膚色が濃い皮膚では、ケラチノサイトの中により長い時間メラノソームが保持されるように調整されていることが示唆された。

更には、その仕組みの生理的意義の一端が、オートファジーと共にタンパク質の恒常性を調節するヒートショックタンパク質とオートファジーとの協調的な働きから見えてきた。濃い皮膚色において、メラノサイトとケラチノサイトの両方で豊富に存在しているHsp70は、メラノサイトでは分子シャペロンとしてメラノソーム合成の生産性を高める一方で、ケラチノサイトではオートファジー抑制を介してメラノソームの分解を抑える働きをする。したがって、メラノソームの代謝管理の基本メカニズムは皮膚色を問わず同じであるが、その合成から分解までの代謝サイクルが、皮膚色の多様性に違いを生み出していると考えられた。

続いて注目したシミや色むらの形成機序解明では、一人一人の皮膚色が均一で健全

な状態に保たれるために、重要な分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。色素沈着部位では、表皮と真皮に存在する種々の細胞から、多様なサイトカインが恒常的に産生されている。そこで、色素沈着部位においてメラノサイトを活性化する因子を詳しく調べたところ、多くのシミや色むらに共通してエンドセリンの働きが亢進していることが分かった。また、メラノサイトからケラチノサイトに取り込まれるメラノソーム自体が、更なるエンドセリン産生を惹起する悪循環の存在も明らかにした。

そして、色素沈着の過形成に繋がるこのような微弱炎症のメカニズムの一端を明らかにするために、細胞のストレス応答を司り、紫外線や加齢によってその働きが亢進することが知られている p 5 3 の関与を調べた。興味深いことに、シミ部位では、ケラチノサイトにおける p 5 3 の働きが恒常的に高まっていること、その制御下には DNA 修復やセルサイクルといった公知の機能因子だけでなく、メラノサイトを活性化するサイトカイン群が含まれることを突き止めた。したがって、長年にわたる紫外線曝露により蓄積した DNA 損傷や酸化ストレスといった生体ダメージに対して、組織や細胞を守ろうと応答する結果が、色素沈着という表現型に表れているという新たな視点が得られた。

これらの研究結果から、皮膚の最外層に位置するケラチノサイトが、メラノサイトにおけるメラニン合成をパラクラインに制御することに加えて、メラノサイトから取り込まれたメラノソームそのものの代謝調節を担うことで、皮膚色決定に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。更に、様々な内外要因に応答した過剰な色素沈着の形成においては、紫外線や加齢に応答したケラチノサイトの機能変化が寄与していることが示唆され、これまであまり知られていなかったケラチノサイトの皮膚色制御機構に対する重要性が見出された。

以上のように、村瀬は皮膚色制御においてケラチノサイトのメラノソームがオートファジーによって分解されるステップが重要であることを見出し、H s p 7 0 がメラノソームのオートファジー制御に関わることを明らかにした。さらに、ケラチノサイトが p 5 3 を介してエンドセリンを出すことによってメラノサイトを制御することを明らかにして、皮膚色におけるケラチノサイトの重要性を明らかにした。これらの研究業績は、博士（農学）を授与するのに十分な業績であると審査委員会は判断し、合格と判定した。