

特別講演

色素細胞系—生命機能発現機構解明の1モデルシステム

山本 博章

長浜バイオ大学 バイオサイエンス学部

哺乳動物は発生学的に2系譜のメラニン色素細胞をもつ。一方は、発生中の脳に由来する網膜色素上皮細胞であり、視覚機能に必須である。他方は、脊椎動物特異的に形成される神経冠(堤)に由来し、高い移動能をもって皮膚など様々な組織や器官に定着するメラノサイトである。我々はこのメラノサイトの機能に興味を持ってきた。

皮膚に定着すれば、メラノサイトはそのメラニン色素合成能で皮膚色発現や紫外線防御に深く関わることはよく知られている。それでは皮膚以外ではどのような組織・器官に分布し、彼らはそこで何をしているのであろうか?強い光にさらされることのない環境において、例えば、内耳や心臓に棲息するメラノサイトに特別な機能はあるのだろうか?またそのような場所でも当該細胞のアイコン的な性質であるメラニン合成能は役立っているのだろうか?

この疑問を解く端緒として、メラノサイトを発生させることが出来ないマウス変異体を用いた解析を始めたのはもうしばらく前になる。小眼球症遺伝子 *Mitf* (*Microphthalmia-associated transcription factor*)は、塩基性領域-ヘリックス・ループ・ヘリックス-ロイシンジッパー(bHLH-LZ)構造を持つ転写因子をコードする。数多く記載されたアレルの表現型から、当該遺伝子は、2系譜のメラニン色素細胞すべての発生に必須の遺伝子であることがわかっている。中でも **bw** (black-eyed white)と呼ばれる潜性(劣性)のアレルである *Mitf*^{mi-bw} のホモ接合体は、網膜色素上皮の発生に支障はないものの、メラノサイトを発生できなくなる。今回は、この黒眼白毛色マウス変異体が示す表現型の解析について主に紹介させていただきたい。

内耳においてもメラノサイトを欠損する *Mitf*^{mi-bw/mi-bw} マウス変異体は難聴である。内耳メラノサイトが聴覚に関与することは、当該細胞が発現する K^+ channel (*Kcnj10*)が蝸牛内電位の維持に必須との説明にとどめを刺されているように思われるが、当該細胞の機能は果たしてそれだけであろうか?我々は、この内耳メラノサイトに *Gsta4* (glutathione S-transferase alpha 4)の特異的で高い発現を見出した。*Gsta4* はグルタチオンと異物(xenobiotics)の結合を触媒し、「解毒酵素」として機能することがよく知られており、たとえば、脂質の過酸化で生じる 4-HNE (4-hydroxynonenal)をグルタチオンと結合させて細胞から除外する際に機能し、結果的に酸化ストレスを緩和する。

遺伝学的な解析結果は、聴覚にメラノサイトは必須であるが、メラニン合成は必須とは言えないことを示している。なぜならメラニン合成の鍵酵素である *Tyrosinase* の活性を欠損するアルビノマウス(メラノサイトは分化する)は聴覚をもつからである。しかしながら、雑音を聞かせたげっ歯類の内耳に高いメラニン合成を観察した報告や *Gsta4* の高い発現、さらには、表皮における炎症に应答して通常はメラニン合成の亢進が観察されること、等を考慮すると、生態学的ストレスに应答するメラノサイトとメラニン合成能の進化的意義の全体像を理解するにはまだ時間が必要である。

ところで、視覚に必須の網膜色素上皮の外側に形成される脈絡膜ではよく発達した血管網が観察される。その血管をびっしりと覆うように位置するのが脈絡膜メラノサイトである。先述のマウス変異体は、この組織のメラノサイトも欠損するので、組織構造を観察してみたところ、どういふわけか血管がひしゃげているように見える。成体におけるこの領域の脈管系は、眼球への養分補給等、眼の恒常性維持に重要な役割を担っている。おもに組織化学的な解析結果ではあるが、この領域に生息するメラノサイトの機能についても考察させて頂きたい。

今回はあまり陽の当たらない微小環境に生息するメラノサイトの話題を紹介させて頂きます。星空のもと、メラニン色素細胞は何をしているのか?