

マルホ皮膚科セミナー

2010年3月18日放送

第34回日本化粧品学会 会頭講演より

「メラノサイトは動く」

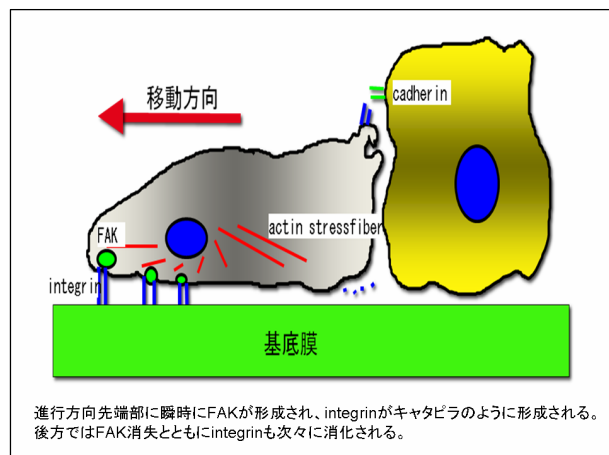
岩手医科大学 皮膚科 教授
赤坂 俊英

1. メラノサイトが動くとき

胎生期に神経溝由来のメラノブラスト（色素形成芽細胞）もstem cell factor受容体であるチロシンキナーゼのc-kitの活性化で盛んに表皮に向かって移動・遊走し、やがて表皮に定着し表皮メラノサイトとなる。表皮に定着した正常表皮のメラノサイトは細胞移動しないが、創傷治癒過程や尋常性白斑治癒過程ではメラノサイトが細胞移動すると考えられる。創傷治癒過程の表皮再生時に角化細胞の増殖・細胞移動とともに細胞移動する必要がある。時に、表皮再生速度にメラノサイトの増殖と移動能が追いつかない場合に創傷瘢痕部の脱色素斑として観察される。これは創傷治癒過程でケラチノサイトの遊走上皮化が完了しても、メラノサイトの遊走が不完全であったことを意味している。また、尋常性白斑病巣部表皮にはメラノサイトが消失している。この治癒過程でメラノサイトは周囲の毛包バルジメラノサイト幹細胞から増殖し移動してくると考えられる。

2. 細胞運動能のメカニズム

メラノサイトの細胞運動は、1) 水平方向へのアメーバ状運動、2) 細胞面積の四方への拡大、3) 細胞外基質への接着、4) 基質内への浸潤の4つのファクターに分けられる。メラノサイト接着に細胞外基質が重要で、フィブロネクチンで最も細胞運動能が高まる。次いで、ラミニン、IV型



コラーゲン、ビトロネクチンの順で、卵白アルブミンで運動能が見られないなど、細胞外基質の種類によってメラノサイトの運動能が異なる。メラノサイトの細胞膜のインテグリンも重要で運動時は $\alpha 3 \beta 1$ および $\alpha 5 \beta 1$ が表出し、静止時の $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 4 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ と表出型が異なっていることは興味深い。インテグリン分子の細胞膜貫通末端部に細胞運動能シグナル伝達蛋白の p125FAK (Focal adhesion kinase) が表出し、さらにこの蛋白から細胞骨格蛋白であるアクチンストレスファイバーが形成される。

すなわち、メラノサイト細胞運動で細胞を動かす細胞内骨格がアクチンストレスファイバーで、ちょうど車輪の車軸様に細胞核から放射状に伸び、これが細胞の進行方向に瞬時に形成され伸び、一方細胞後部では metaroproteinaseによって瞬時に分解され消失して細胞運動が起こり、アクチンストレスファイバーは細胞膜に表出する接着斑に接続する。一方、細胞外では細胞外基質に接着し伸びているインテグリンも細胞膜を貫通して接着斑に接着する。接着斑蛋白質群には、先に述べた125kDの分子量をもつチロシンリン酸化蛋白質であるp125FAK、テーリン、ビンキュリン、アクチニンなどが知られている。これらの細胞運動に関わる分子やタンパク質をまとめると

- 1) 細胞外基質 (フィブロネクチン、コラーゲン、ラミニンなど)
- 2) 接着分子 ($\alpha 2 \beta 1$ インテグリン、cadherinなど)
- 3) 接着斑分子群 (p125FAK, talin, vinculin, actininなど)
- 4) アクチンストレスファイバー

などが知られています。この細胞運動の方向性や運動の制御の機序に関し、紫外線は色素産生を増強させ、樹状突起を長くさせるが、細胞運動能を抑制する。また、正常表皮では角化細胞から分泌されるエンドセリン1が紫外線と同様にメラノサイトの色素産生増強と樹状突起の伸長を促す。しかし、エンドセリンはメラノサイトの細胞運動を抑制する。 α -MSH とvitamin D3はエンドセリン1と同様に紫外線特にUVB照射の影響によって周囲の角化細胞から分泌されメラノサイトに作用すると考えられる。

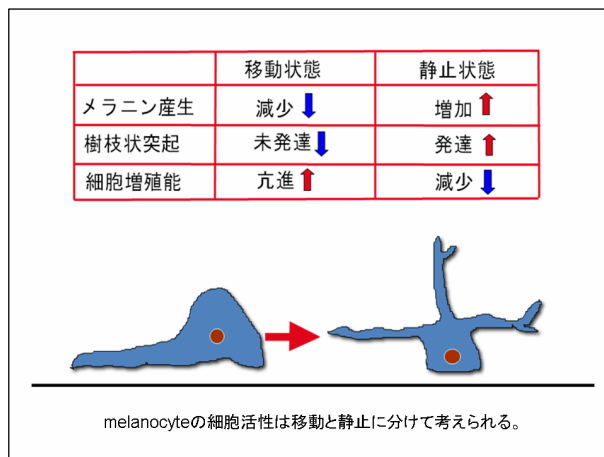
さらに、皮膚の創傷治癒や炎症部位では周囲の角化細胞やメラノサイト自身の他に浸潤リンパ球やマクロファージ、好中球などの炎症浸潤細胞や線維芽細胞、血管内皮細胞が分泌する増殖因子、サイトカイン、ペプチドによって色素産生とともにメラノサイトの細胞運動能も制御されていると思われる。

メラノサイトの細胞活性を、

1) 色素産生能、2) 細胞増殖能、3) 細胞運動能、の3つに分けて考えると、上記の因子は3つの細胞活性すべて、あるいは2つ、1つに作用するかについては明らかにされていない。

melanocyteの細胞移動能に影響する因子	
A. 増殖因子・サイトカインなど	C. ホルモンなど
<ul style="list-style-type: none"> ●Transforming growth factor (TGF)-α ●Platelet-derived growth factor (PDGF) ●Nerve growth factor (NGF) ●Keratinocyte growth factor (KGF) ●Insulin ●Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) ●Interleukin (IL)-6 ●Interleukin (IL)-1α ●Interleukin (IL)-1β ●Interferon (IFN)-γ 	<ul style="list-style-type: none"> ●Vitamin D3 ●Seramide ●α-Melanocyte stimulating hormone (MSH) ●Vasopressin ●α, β-Endorphin ●Endothelin-1 ●Endothelin-2 ●Angiotensin ●prostaglandin
B. 天然因子	D. 化学物質
<ul style="list-style-type: none"> ●Ultraviolet B 	<ul style="list-style-type: none"> ●Bombesin ●Herbimycin ●Forbolester

細胞移動時と静止時の細胞膜上に表出されるインテグリンのタイプが異なること、などから色素産生能と細胞運動能は相反する細胞活性と考えられる。実際、メラノサイトの培養でも細胞運動能と色素産生能および樹状突起の伸長は相反することが確認されている。また、細胞運動時に長くて多数の樹状突起の存在は細胞遊走の妨害になり、静止時にのみ長く突起を伸ばし豊富に



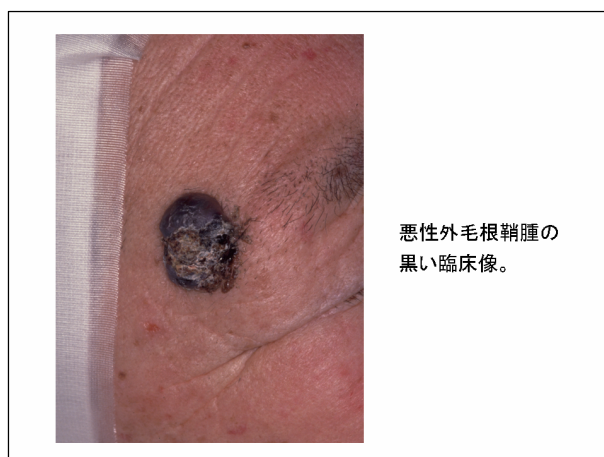
メラニン色素を産生し周囲の角化細胞に色素を供与するほうが理にかなっている。

現在まで、紫外線、エンドセリン1、 α -MSH、ビタミンD3は色素産生を亢進させ細胞運動を抑制することが、リン酸化作用を有するフォルボルエステルは細胞増殖と細胞運動を亢進させることが確認されている。これらの実験結果から、実際の臨床で尋常性白斑治療や創傷治癒後の白斑防止のためEndothelin 1やvitamin D3の外用使用の可能性がある。

3. 正常メラノサイトの上皮系腫瘍との共生

上皮系腫瘍は角化細胞の腫瘍であるにも関わらず、臨床像が黒褐色を呈することがある。正常表皮に存在したメラノサイトが腫瘍の増殖とともに腫瘍内に取り込まれ、正常表皮の場合と同様に上皮系腫瘍細胞から分泌される種々のサイトカインや増殖因子の影響を受けて、腫瘍内で正常増殖し移動、メラニン産生すると考えられる。病理組織学的に色素性上皮系腫瘍を観察すると、上皮腫瘍細胞に混在して多数のメラノサイトが確認され、周囲の腫瘍上皮細胞内にメラニン顆粒がみられる。また、腫瘍内および周囲間質にはメラニンを貪食したメラノファージも多数見られる。従って、色素性上皮系腫瘍の色素の由来は、1) 腫瘍共生メラノサイト、2) メラニン色素、3) メラノファージ、であることが確認された。腫瘍共生メラノサイトが正常表皮での密度より増して存在することもある。

腫瘍共生メラノサイトを有し臨床像が黒色を示した上皮系腫瘍の臨床統計をみると、良性腫瘍の脂漏性角化症ではメラノサイトの共生が必発で全例が黒褐色を呈し、次いで、poroepithelioma folliculare、外毛根鞘腫などの毛包系腫瘍、eccrine poromaなどの汗管系腫瘍の順で頻度が

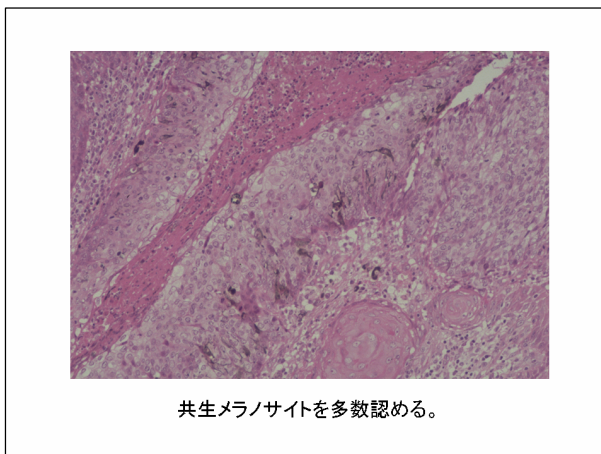


高く認められた。また、悪性腫瘍の浸潤癌では基底細胞癌の95%がメラノサイトの共生と黒色の臨床像を示し、次いで悪性外毛根鞘腫、有棘細胞癌の順で、悪性腫瘍の表皮内癌ではPaget 病、Bowen 病、日光角化症の順の頻度であった。以上より、色素性上皮系腫瘍は良性あるいは悪性腫瘍ともに毛包系、ついで汗器官系上皮腫瘍にメラノサイトの共生の頻度が高いと考えられ、さらに欧米論文には報告が少ないことから東洋人に頻度が高いと考えられる。このように、腫瘍共生メラノサイトは上皮系の良性腫瘍、悪性腫瘍ともに認められ、頻度は少ないものの乳がんでも黒いものが存在する。

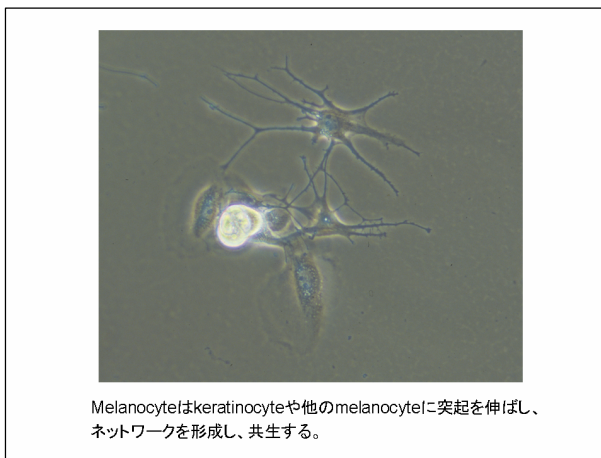
黒い上皮系の頻度は良性腫瘍に高く、悪性腫瘍で低い結果が得られた。また、組織学的に良性腫瘍では共生メラノサイトは腫瘍基底細胞層に均一に分布しメラニン色素も基底細胞層に密に見られる傾向がある。一方、悪性腫瘍ではメラノサイトは局所的に不均一に存在し、腫瘍基底層に限らず腫瘍胞巣内にも認められた。さらに、悪性腫瘍の共生メラノサイトはメラニンの受け渡しが行われにくい形態のpigment blockade melanocyteがおおくみられ、メラノファージの細胞数も多くみられた。すなわち、上皮系腫瘍が悪性度を増すほどメラノサイトの共生が難しくなることを意味している。この結果は、臨床像で色素性上皮系良性腫瘍の褐色調が均一であること、悪性腫瘍で不均一の濃淡があり、局所的に色素沈着が見られる事実に一致している。

4. 正常メラノサイトの遊走と角化細胞とのコミュニケーション

正常の表皮では表皮細胞とメラノサイトは互いに、強固に結合固定されており細胞遊走運動は行われない。しかし、表皮が欠損した場合、創傷治癒機序により、メラノサイトは角化細胞と共に潰瘍部に向かって遊走する。大きな潰瘍の癒痕治癒病巣や強い炎症後に脱色素斑を認めることがあり、この事実は、メラノサイトと角化細胞は協調しながら遊走するが、時にその協調がくずれメラノサイトの遊走能が低下してしまうことがあることを意味している。表皮細胞とメラノサイトの協調は双方の細胞を混合培養した際に、メラノサイトから表皮細胞



共生メラノサイトを多数認める。



Melanocyteはkeratinocyteや他のmelanocyteに突起を伸ばし、ネットワークを形成し、共生する。

に向かって多数の長い樹枝状突起を伸ばしながら増殖することから、メラノサイトの遊走運動能、細胞形態、増殖能、メラニン分泌能などの細胞機能は表皮細胞より強い影響を受け制御され、かつ協調していると考えられる。