

—グラビアー—

メラノソーム内の線維形成は melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) により制御されている

帆足 俊彦

日本医科大学医学部付属病院皮膚科

Melanosomal Fibrillogenesis Is Regulated by MART-1 (Melanoma Antigen Recognized by T Cells 1)

Toshihiko Hoashi

Department of Dermatology, Nippon Medical School

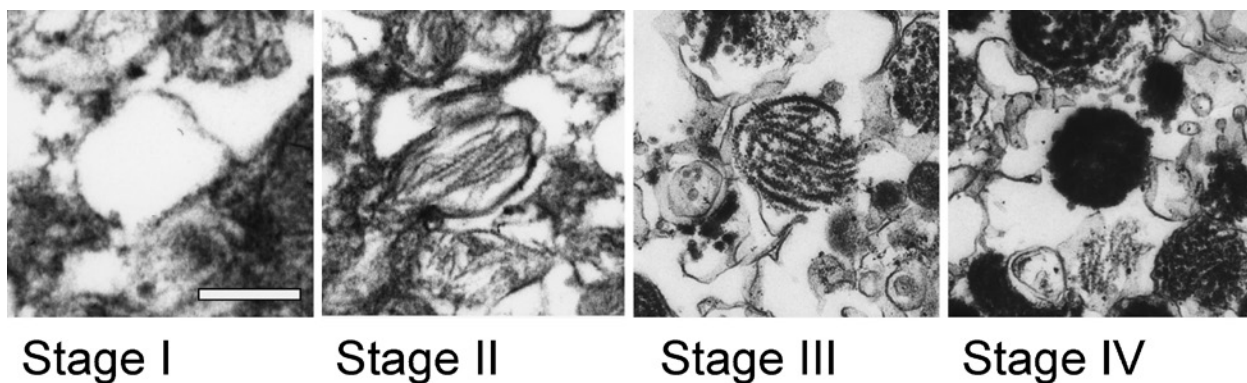


図 1

人の皮膚の色, 毛の色はメラニン色素で規定されている。メラニンを産生する細胞は色素細胞 (メラノサイト) である。メラノサイトは細胞内に、メラノソームと呼ばれる、ライソソーム由来の細胞内小器官を有し、メラノソーム内でメラニン産生が起こる。メラノソームは図 1 のような 4 つの段階で成熟することがわかっている¹⁾。ライソソーム類似の空胞が stage I メラノソームである。Pmel17 が細胞内輸送され、線維構造が生じる (stage II メラノソーム)。線維構造を足場として、メラニンが生成されていき (stage III メラノソーム)、メラニン色素で満たされる (stage IV メラノソーム)。Stage IV メラノソームは細胞外に運ばれ、皮膚の角化細胞や毛に輸送される。

ここで Pmel17 が発現しているのにも関わらず、stage II メラノソームがみられない、悪性黒色腫 (メラノーマ) 細胞に注目した (図 2A)²⁾。メラノサイトやメラノーマ細胞には通常 melanoma antigen recognized by T cells 1

(MART-1) が発現している³⁾。MART-1 のメラノサイト内での機能は不明であったが、先ほどの細胞を調べると、MART-1 の発現がみられなかった。Exogenously MART-1 の遺伝子導入をすると、stage II メラノソーム様構造を電顕で確認できた (図 2B)。

次に Pmel17、MART-1 の発現がみられ、stage II メラノソームがみられるメラノーマ細胞を用意した。MART-1 陽性細胞において、Pmel17 がメラノソームに正しく輸送されている (図 3A)。MART-1 siRNA を作製し、MART-1 の発現を抑制した。すると、MART-1 陰性細胞において、Pmel17 がメラノソームに正しく輸送されていなかった (図 3B)。

このように MART-1 が Pmel17 の輸送を規定していることがわかった。後に Pmel17 の線維構造は、Pmel17 内の反復ドメインから生じることがわかり⁴⁾、またアミロイドであることが明らかになった⁵⁾。

図 1 メラノソームの成熟

メラノソームは 4 段階に成熟する。Stage I: ライソソーム類似 (ライソソームと共通のタンパクを有する) の空胞構造である; stage II: Pmel17 が細胞内輸送され、線維構造が生じる; stage III: 線維構造を足場として、チロシンが

チロシナーゼにより酵素的反応を起こし、メラニンが生成されていく; stage IV: メラノソーム内でメラニン色素が充満し、成熟メラノソームとなり、皮膚の角化細胞や毛に輸送される。

図 2 MART-1 の強制発現により、stage II 様メラノソーム

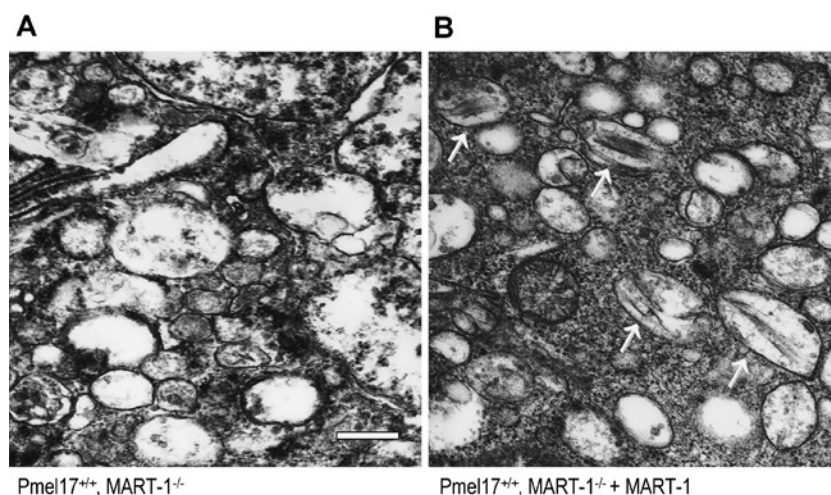


図 2

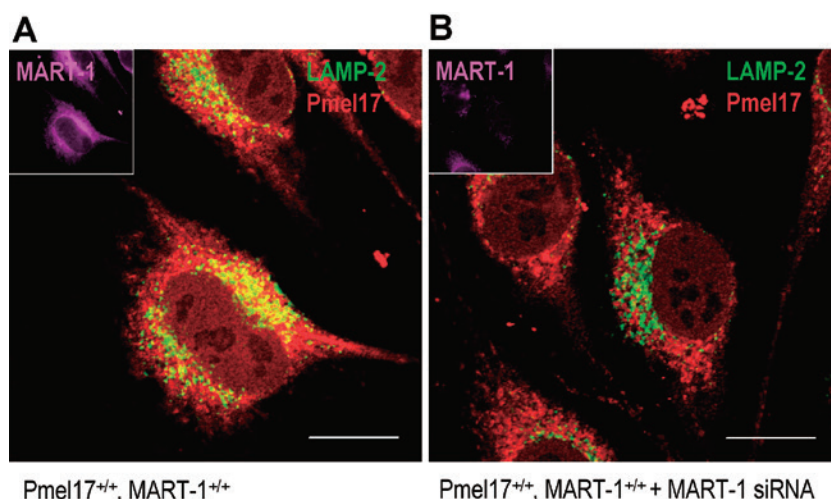


図 3

ムが生成される。

A : Pmel17^{+/+}, MART-1^{-/-}細胞の電顕像である。Stage IIメラノソームがみられない。

B : Pmel17^{+/+}, MART-1^{-/-}細胞に MART-1 を遺伝子導入した。Stage IIメラノソーム様構造がみられる (矢印)。スケール：200 nm。

図 3 MART-1 発現を抑制すると、Pmel17 のメラノソームへの輸送が障害される。

A : MART-1, Pmel17 を共に発現するメラノーマ細胞を、MART-1 (inset: 紫), Pmel17 (赤), LAMP-2 (メラノ

ソームに発現がみられるライソソーム関連タンパク; 緑) で 3 重染色している。MART-1 陽性細胞 (紫) において、Pmel17 と LAMP-2 が共局在している (赤と緑が重なって、黄色に見える)。つまり Pmel17 がメラノソームに輸送されている。

B : MART-1 siRNA で MART-1 発現を抑制した。MART-1 陰性細胞 (紫色にならない) において、Pmel17 と LAMP-2 が共局在しない (赤と緑が重ならず、黄色に見えない)。つまり Pmel17 がメラノソームに正しく輸送されていない。スケール：20 μm。

文 献

1. Seiji M, Fitzpatrick TB, Simpson RT, Birbeck MS. Chemical composition and terminology of specialized organelles (melanosomes and melanin granules) in mammalian melanocytes. *Nature* 1963; 197: 1082-1084.
2. Hoashi T, Watabe H, Muller J, Yamaguchi Y, Vieira WD, Hearing VJ. MART-1 is required for the function of the melanosomal matrix protein PMEL17/GP100 and the maturation of melanosomes. *J Biol Chem* 2005; 280: 14006-14016.

3. Kawakami Y, Eliyahu S, Delgado CH, et al. Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 3515-3519.
4. Hoashi T, Muller J, Vieira WD, et al. The repeat domain of the melanosomal matrix protein PMEL17/GP100 is required for the formation of organellar fibers. *J Biol Chem* 2006; 281: 21198-21208.
5. McGlinchey RP, Lee JC. Why Study Functional Amyloids? Lessons from the Repeat Domain of Pmel17. *J Mol Biol* 2018; 430: 3696-3706.