

大阪科学・大学記者クラブ 御中
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2023年12月21日
大阪公立大学

色素細胞を活性酸素から守るサイトグロビンの作用を解明 シミ、アザの治療に期待

<本研究のポイント>

- ・サイトグロビンがメラノサイト（色素細胞）内で活性酸素から細胞を守る重要なタンパク質であると解明。
- ・シミやアザの治療法に加えて、皮膚がん（メラノーマ）治療法への応用に期待。

<概 要>

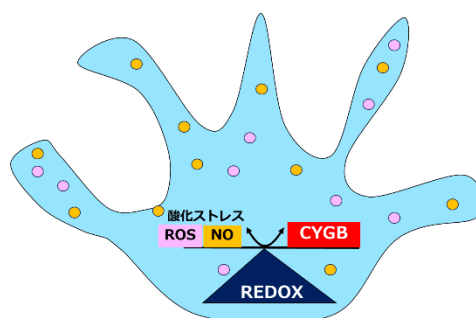
皮膚では太陽の紫外線を浴びると活性酸素が発生しますが、過剰な活性酸素はシミやシワ、たるみを引き起こす原因となります。皮膚に存在するメラノサイトという色素細胞がメラニン色素を合成することで活性酸素によるダメージから守っています。一方、メラニン色素を合成する過程でも活性酸素が発生しますが、この相反する作用の詳細は不明でした。また、メラノサイトはサイトグロビンというタンパク質を強く発現していますが、肝臓などでこのタンパク質は酸化ストレスから細胞を保護する作用があることが知られていました。

大阪公立大学大学院 医学研究科の吉里 勝利特任教授、鶴田 大輔教授、獣医学研究科の松原 三佐子准教授ならびに日本メナード株式会社らの研究グループは、サイトグロビンの働きを阻害したメラノサイトでは活性酸素の量が増えることでメラニン色素生成が増加することを解明しました（図1）。

本研究から、サイトグロビンがメラノサイトの活性酸素を軽減することにより、皮膚のメラニン色素生成を制御していることがわかりました。今回の発見は、シミやアザなどの美容関連の治療法に応用できる可能性だけでなく、皮膚がんであるメラノーマの治療法につながる可能性も示唆しています。

本研究成果は、国際学術誌「Pigment Cell & Melanoma Research」に2023年11月2日にオンライン掲載されました。

サイトグロビンは私たちが2001年に世界に先駆けて発見し発表したタンパク質です。今回、皮膚の酸化ストレスの抑制にも重要な働きをしていることを明らかにできて嬉しく思っています。



サイトグロビン (CYGB) : メラノサイトの酸化還元 (REDOX) 調節因子

図1. メラノサイト内では、サイトグロビンが過剰な酸化ストレスを軽減することによって、シーソーのように細胞内の酸化還元バランスを保っている。



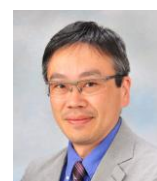
松原 三佐子准教授

大阪公立大学



田中 曜研究員

日本メナード株式会社



鶴田 大輔教授

大阪公立大学

■掲載誌情報

雑誌名： Pigment Cell & Melanoma Research
論文名： Cytoglobin functions as a redox regulator of melanogenesis in normal epidermal melanocytes
著者： Yo Tanaka, Misako Sato-Matsubara, Daisuke Tsuruta, Hiroshi Tanaka, Chiho Kadono, Koji Sugawara, Norifumi Kawada, Kazumasa Wakamatsu, Shosuke Ito, Katsutoshi Yoshizato (Yo Tanaka, Misako Sato-Matsubara, and Daisuke Tsuruta equally contributed to this study.)
掲載 URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.13146>

<研究の背景>

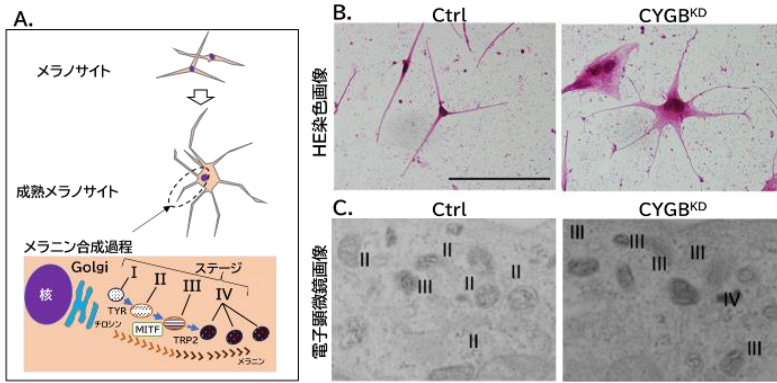
表皮細胞は、太陽からの紫外線を浴びているため細胞内に活性酸素が発生しています。活性酸素は細胞に障害を与え、癌化を引き起こす危険性を高めます。皮膚に存在するメラノサイトは皮膚の色素であるメラニン合成を担う細胞で、このメラニンは紫外線を吸収することによって表皮細胞を保護しています。しかし、メラノサイトによるメラニンの合成過程でも活性酸素が発生するため、メラノサイトには活性酸素の危険から自身を守る仕組みが備わっています。この仕組みは不明なことが多く解明すべき課題として残されていました。本研究グループはこれまでに、サイトグロビン (CYGB) は、血管周囲に存在する線維芽細胞 (周皮細胞) に発現するグロビントタンパク質であり、酸化還元反応を調節することで細胞の酸化ストレスを保護する役割を果たしていることを明らかにしました。メラノサイトもこの CYGB を強く発現していることは他の研究グループによって報告されていましたが、その生理学的役割は不明でした。そこで、本研究グループは、CYGB が強い酸化ストレスからメラノサイトを防御する“酸化還元調節因子”として働いているとの仮説を立て、遺伝子発現抑制技術を用いて CYGB の発現を抑制したヒトメラノサイトを作成し検証しました。

<研究の内容>

メラニンは棘状の樹状突起を持つメラノサイトの中にあるメラノソーム (メラニン合成を担う細胞内構造体、メラニン小胞) で合成されます。合成はチロシナーゼ (TRP)、その関連酵素 (TRP-1 と TRP-2)、及び MITF と呼ばれるタンパク質などの働きで行われ、その過程は段階 (ステージ) I から IV の順で進行します (図 2A)。

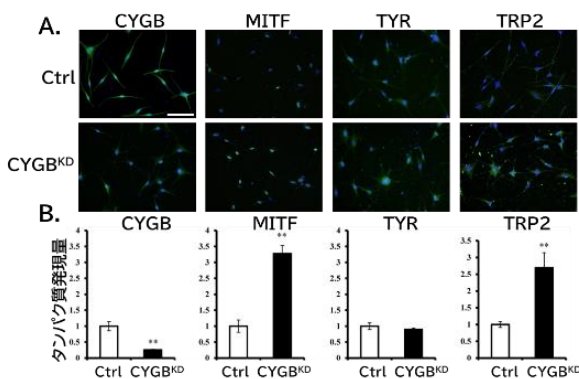
CYGB の発現を抑制 (ノックダウン) した細胞 CYGB^{KD} は、メラノサイトの活性化の指標となる樹上突起形成とメラノソームの増加が認められました (図 2B)。また、メラニン生成に関わる関連酵素の mRNA およびタンパク質発現が CYGB の発現抑制によって増強されました (図 3)。さらに、メラニン合成を促進することが知られている活性酸素 (ROS) および一酸化窒素 (NO) の量が増加しました (図 4)。これらの結果は、CYGB がメラノサイト内の ROS や NO による酸化ストレスを軽減することでメラニンの合成を抑制することを示しており、本研究グループの仮説を支持する結果となりました。

図 2. CYGB^{KD}-メラノサイト: メラノソーム形成が促進



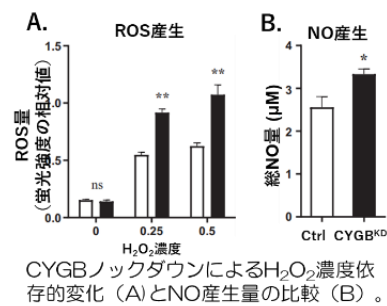
樹状突起内のメラノソーム形成を示す (A)。CYGBノックダウンによるメラノサイトの形態変化 (B)と電子顕微鏡観察によるメラノソーム形成像の比較 (C)。

図 3. CYGB^{KD}-メラノサイト: メラニン合成関連因子が増加



CYGBおよびメラニン合成関連因子の蛍光免疫染色 (A)、とウエスタンブロット法による相対比較を示す (B)。

図 4. CYGB^{KD}-メラノサイト: ROSおよびNO産生が増加



CYGBノックダウンによるH₂O₂濃度依存的变化 (A)とNO産生量の比較 (B)。

<今後の展開>

本研究グループはCYGBが肝障害時における炎症や肝線維化を抑制することを以前に報告しました。今回の研究によって、CYGBは肝臓での働きと同様に皮膚のメラノサイトでも酸化ストレスに対して抑制作用を担っていることが明確に示されました。

本研究成果は、メラニンが凝集してできる皮膚のシミやアザの形成の抑制などの美容関連製剤としてCYGBが利用できる可能性を示しています。さらに、癌化したメラノサイトであるメラノーマでCYGBの発現を抑制すると細胞増殖が活発になるとの報告があることから、今後、CYGBはメラノーマの増殖抑制、さらには、メラノサイトの癌化を抑制する製剤（メラノーマの治療薬）として応用できないかという観点からも研究を発展させる予定です。

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科合成生物学寄附講座・
獣医学研究科細胞分子生物学
担当：松原 三佐子
E-mail : mmatsubara@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当：上嶋 健太
TEL : 06-6605-3411
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp