

## 細胞内シグナル PTEN/P13 キナーゼ経路による白髪化やメラノーマの制御

九州大学生体防御医学研究所 / 秋田大学医学部

鈴木 聡

### 目的・背景

白髪化は老化現象の1つであり、コスメトロジーの分野においては、大きな関心事の1つである。しかしながら白髪形成の分子機序の多くはいまだ不明で、メラノサイト幹細胞の細胞死や、メラノサイト分化、メラニン色素の産生輸送機構が白髪形成に関与すると考えられている。

PI3 キナーゼ (PI3K) は種々の成長因子やサイトカインによって活性化される。活性化された PI3K は、ホスホイノシチド-4, 5-二リン酸 (PIP2) をホスホイノシチド-3, 4, 5-三リン酸 (PIP3) に変換し、さらに PIP3 は主に下流の PKB/Akt を活性化することによって、アポトーシス抵抗性・細胞増殖亢進・細胞遊走に働く。PTEN は、PIP3 を主な基質とするホスファターゼで、PI3K 経路を負に制御する。

我々は、PTEN 欠損マウスが胎生早期に致死であることを示し、次に PTEN の組織特異的な欠損マウス (PTEN<sup>flox</sup> マウス) を作成して、これまでに種々の臓器における PTEN/PI3K の機能を解析してきた。

本研究で我々は PTEN<sup>flox</sup> マウスと DCT-Cre トランスジェニックマウスとを交配することにより、メラノサイト特異的 PTEN 欠損マウスを作成して、メラノサイトにおける PTEN の役割を明らかにすることをその目的とする。

### 結果・考察

メラノサイト特異的 PTEN 欠損マウスでは約 70% のメラノサイトで PTEN が欠損していた。しかし、Dct は胎生期においてメラノサイトのみならず終脳などの神経組織にも発現するために、50% のマウスは脳細胞の膨化による巨脳を呈し、生後 2 か月以内に死亡した。また生後 2 か月を超えた残りのマウスも種々の神経症状を呈し、短命となった。

メラノサイト特異的 PTEN 欠損マウスでは、周産期における真皮メラノサイトの数のみが野生型マウスに比し約 2 倍増えていたが、毛髪色・皮膚色素量・網膜上皮や虹彩の色素量などには変化がなかった。

次に我々はメラノサイト特異的 PTEN 欠損マウスを用いて、頻回脱毛による毛髪色変化を検討したところ、野生型マウスでは頻回脱毛とともに、白髪になるのに対し、PTEN 欠損マウスでは頻回脱毛後の白髪形成に抵抗性であった。

メラノサイト幹細胞は維持されないと白髪となることが知られている。そこで我々は PTEN 欠損マウスにおけるメラノサイト幹細胞を検討したところ、野生型マウスでは頻

回脱毛によって皮膚メラノサイト幹細胞数が枯渇するのに対して、PTEN 欠損マウスでは枯渇抵抗性であった。

このマウスを経過観察しても自然発症メラノーマはみられなかった。次に DMBA+TPA による化学発がんを検討したところ化学発がんメラノーマの発症率が有意に増加した。

PTEN 欠損メラノサイトは生化学的には Akt や ERK の活性亢進、Bcl-2 の発現、p27 の発現低下が認められた。

PTEN 欠損マウスでは、PTEN の下流の Akt や Erk の活性化、さらにその下流の p27 の発現低下、Bcl-2 の発現亢進をひきおこすことによってメラノサイト幹細胞の枯渇抵抗性による白髪抵抗性や化学発症メラノーマの感受性亢進を起こしたものである。我々の研究はメラノサイトにおける PTEN の機能をはじめて解析したものである。これまで白髪になる遺伝子改変動物は数多く存在するが、このマウスは、はじめての白髪抵抗性モデルマウスであると思われる。ヒトにおいて白髪は最も容易にわかる加齢現象であり、メラノーマも加齢に伴う紫外線や化学物質への暴露によっておこる腫瘍である。PTEN やその下流分子が、白髪や腫瘍を研究するコスメトロジーやオンコロジー研究者にとって魅力的な分子標的であることをここに示した。またメラノサイト特異的 PTEN 欠損マウスはヒトの白髪やメラノーマへの新規治療を考えるにあたって優れた動物モデルとなろう。

(本研究は Cancer Research 68, 5760-5768, 2008 に掲載された)