

メラノソームの形成・成熟・輸送の仕組み

The Molecular Mechanisms of Biogenesis, Maturation, and Transport of Melanosomes

石田 森衛, 大林 典彦, 谷津 彩香, 福田 光則

Morié Ishida, Norihiko Ohbayashi, Ayaka Yatsu and Mitsunori Fukuda

東北大学大学院・生命科学研究科・膜輸送機構解析分野

要 旨 メラノソームはメラニン色素を合成・貯蔵する細胞内の袋状の構造物（オルガネラと総称）で、メラノサイトと呼ばれる哺乳類の皮膚などに存在する特殊な細胞で形成される。メラノソームはメラニン色素を含み黒く着色されているため、古典的な光学顕微鏡でも観察が可能であり、その研究の始まりは150年以上前に遡る。この長い歴史の中で、メラノソームの単離・精製に関する生化学的な研究が盛んに行われ、また近年のマウスの毛色変異体やヒトの色素異常を伴う遺伝病の原因遺伝子の解析により、メラノソームの機能に関与する分子が数多く同定されてきた。本稿では、これらの研究により解明されたメラノソームの基本的な性質についてまず概説し、メラノソームの形成・成熟・輸送の仕組みについて最近の知見を紹介する。

キーワード：メラノサイト、低分子量 G タンパク質 Rab、色素沈着低下、リソソーム関連オルガネラ、膜輸送

1. はじめに

メラノソームとは、その内腔でメラニン色素を合成・貯蔵する脊椎動物に特有の袋状の構造物（一般的に、オルガネラと総称）であり、哺乳類ではメラノサイトと呼ばれる特殊な細胞によって形成される。メラノソームはメラノサイトの存在する器官・組織により異なる生理機能を持つと考えられるが、最もよく生理機能が知られているのは皮膚に存在する表皮メラノサイトのメラノソームである。皮膚においてメラノサイトは表皮の基底層に分布し、形成したメラノソームを樹状突起を介して周囲のケラチノサイト（角化細胞）へと受け渡す。受け渡されたメラノソームは、ケラチノサイトの核の上部を覆い（メラニンキャップと呼ばれる）有害な紫外線から DNA の損傷を防ぐというフォトプロテクションとしての機能を果たすと同時に、皮膚の暗色化を促進する¹⁾ (図 1)。

このようにメラノソームには重要な生理的意義がある一方で、黒いメラニン色素を含むため光学顕微鏡による観察が比較的容易であるという利点を生かし、古くから研究が盛んに行われている。最初に細胞内のメラニン色素（正確にはニューメラニン）が観察されたのは1838年のことで、中脳黒質の細胞中の黒い構造物が観察されている。また、1841年にはブタの胚から取られた毛球中のメラノサイトがスケッチされている。驚くべきことに、これら初期のスケッチは当時の原始的な光学顕微鏡の観察によって得られたにもかかわらず、メラニン色素が細胞質に拡散して存在しているのではなく、一つ一つの黒い顆粒、すなわちメラノソームとして存在して

いる様子が見事に描かれている。その後も数々の研究者によってメラノソームの観察は続けられたが、光学顕微鏡の分解能の限界から、メラノソームの微細構造を正しく把握するまでには至らなかった。やがて、電子顕微鏡の導入により光学顕微鏡を遥かにしのぐ分解能でのメラノソームの観察が可能となり、1956年に初めて鮮明なメラノソームの電子顕微鏡写真が撮影された。電子顕微鏡によるメラノソームの微細構造の観察により、メラノソームは複数の成長段階を持つ特殊なオルガネラであることが明らかとなった。「メラノソ

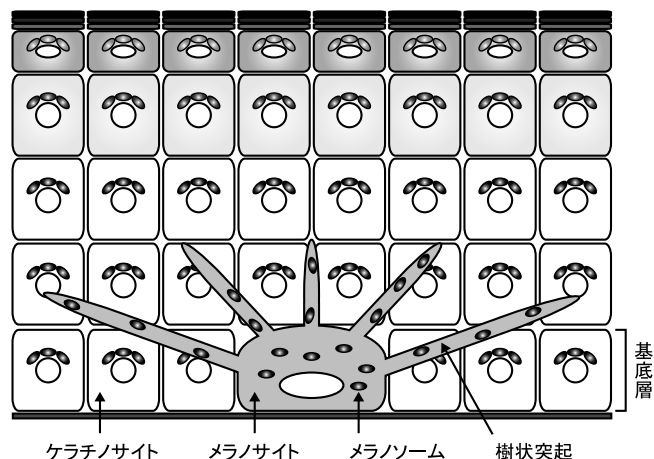


図 1 皮膚におけるメラノソームのメラノサイトからケラチノサイトへの輸送

表皮の基底層に存在するメラノサイトは、樹状突起を介して形成したメラノソームを周囲のケラチノサイトへ受け渡す。受け渡されたメラノソームはケラチノサイトの核の上部を覆い（メラニンキャップ）、有害な紫外線から核を保護すると同時に皮膚を暗色化する。

ム」という用語はこれらの成長段階を区別する目的でこの頃初めて導入された²⁾。

その後、生化学的なメラノソームの単離・精製技術の向上によりメラノソームの基本的な性質が明らかとなり、また色素沈着低下を特徴とするヒトの遺伝病やマウス毛色変異体の解析からメラノソームの形成・成熟・輸送過程に関わる分子が次々と同定され、これらの過程を制御する仕組みが分子レベルで理解されるようになってきた³⁾。本稿では、メラノソームのオルガネラとしての性質を概説するとともに、歴史的な解明経緯を踏まえた上で、メラノソームの形成・成熟・輸送の仕組みを分子レベルで解説する。

2. メラノソームの性質

メラノソームは、チロシナーゼなどのメラニン合成酵素の活性によりその内部でメラニン色素を合成・貯蔵する。メラノソームの単離・精製が開始された当初、メラノソームはミトコンドリアが起源のオルガネラではないかと考えられていた。これは当時のメラノソームの単離・精製技術が不十分なもので、ミトコンドリアの混入によりミトコンドリアに存在する酵素活性が検出されたためである。しかし単離・精製技術の向上に伴い、二者が異なる酵素活性を示すこと、また電子顕微鏡観察による微細構造の違い、さらにはミトコンドリアの特徴であるDNAがメラノソームには存在しないことなどが明らかとなり、メラノソームとミトコンドリアは由来の異なるものであることが示された。一方で、単離・精製されたメラノソームからリソソーム加水分解酵素活性があることも確認されていた。当時メラノソームの単離過程でファゴソームなどが混入することが確認されていたため、このリソソーム加水分解酵素活性はそれらに由来するものであろうと考えられていた。その後さらなるメラノソームの単離・精製技術の向上に伴い、リソソームに局在することが広く知られる膜貫通タンパク質、LAMP-1～3がメラノソームにも局在すること、またメラノソーム内腔が酸性であることなども明らかとなった。これらの知見から、現在ではメラノソームは血小板の密顆粒や細胞傷害性T細胞の溶菌性顆粒と同様にリソソーム関連オルガネラの一員として扱われている⁴⁾。

3. メラノソームの形成・成熟

メラノソームはリソソームと同様にエンドソームからの膜輸送を起源に形成されると考えられている⁴⁾。メラノソームの形成・成熟段階は電子顕微鏡での観察をもとにステージI～IVに分類される。ステージIのメラノソームは後期末ソームの特徴である多胞体様の構造物を形成し、またPmel17というタンパク質により構成される原繊維が内腔の小胞を起点に観察される。ステージIIにおいて、原繊維が重合することで平行なシート状の構造を形成し、メラノソームは楕円体となる。ここまですプレメラノソームと呼ばれるメラニン色素が沈着していない段階である。ステージIIIからメラノソームにトランスゴルジ網、エンドソームを経由してチ

ロシナーゼなどのメラニン合成酵素が輸送され、繊維上にメラニン色素が沈着し始める。シート状構造が見えなくなるまでメラニン色素が沈着した状態がステージIVのメラノソームである⁵⁾ (図2A)。

メラノソームの形成・成熟過程に関わる分子の多くは、ヒトの色素沈着低下を伴う遺伝性疾患やマウスの毛色変異体の原因遺伝子の解析から同定された。メラノソームを含むリソソーム関連オルガネラの形成・成熟・輸送過程の機能不全は、色素沈着低下を伴う疾患の原因となる場合が多く、その代表例としてチェディアック・東 (Chédiak-Higashi) 症候群、ヘルマンスキー・パドラック (Hermansky-Pudlak) 症候群、

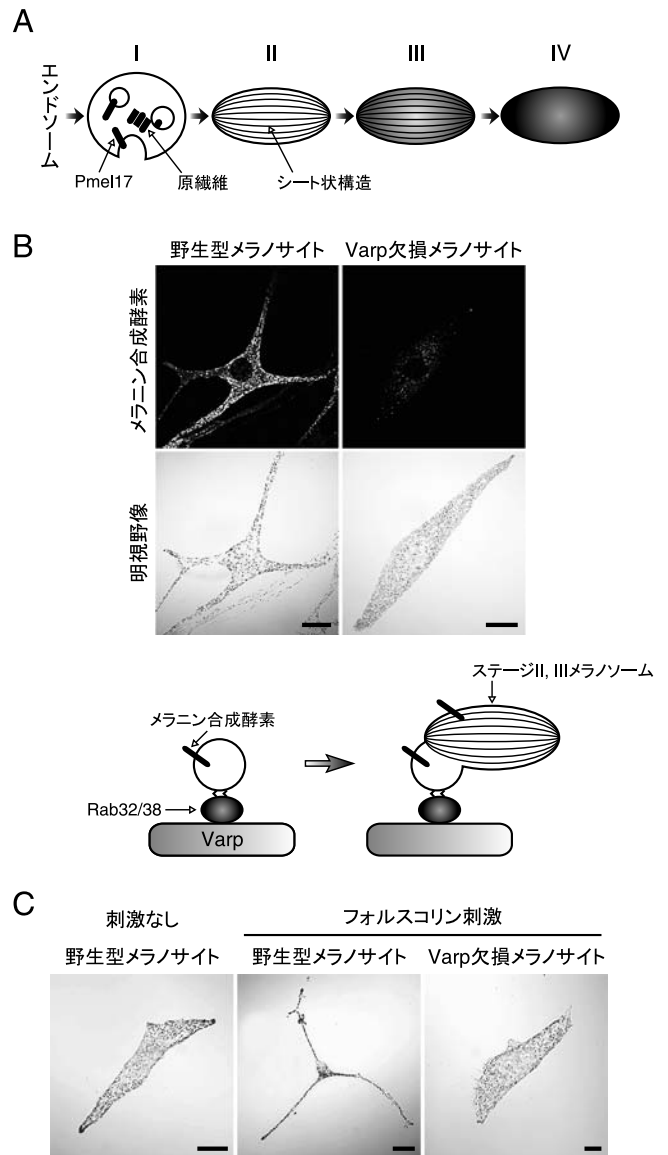


図2 メラノソームの形成・成熟の分子機構
(A) メラノソームの成長段階の模式図。(B) Varp 欠損細胞におけるメラニン合成酵素の輸送阻害(メラニン合成酵素の消失)と Varp 分子によるメラニン合成酵素輸送の分子機構。Varp は Rab32/38 との結合を介して、メラニン合成酵素を含んだ小胞をステージ II, III のメラノソームへ輸送する。(C) Varp 欠損細胞における樹状突起の形成不全。縮尺 20 μ m。

グリセリ (Griscelli) 症候群があげられる⁶⁾. この内ヘルマンスキー・パドブラック症候群はメラノソームの形成・成熟過程に障害を持つ疾患で、この疾患を引き起こす原因遺伝子の解析によりエンドソームからメラノソームへのメラニン合成酵素の輸送を制御する分子が数多く同定されている. 同様に、マウスの毛色変異体の解析によってもメラノソームの形成・成熟過程に関わる分子が数多く同定されている. 例えば、毛色が黒色から茶色に退色する *chocolate* マウスの解析により、メラニン合成酵素のメラノソームへの輸送を制御する新たな分子が同定されている^{7,8)}. ここでは最近の我々の研究により解明されたメラニン合成酵素の輸送の仕組みの一端を紹介する³⁾.

chocolate マウスの色素異常の原因は Rab38 という低分子量 G タンパク質の変異である⁷⁾. Rab とは全ての真核生物に保存された膜輸送の普遍的制御因子で、ヒトやマウスなどの哺乳類では約 60 種類の異なる Rab が存在する⁹⁾. Rab は活性化型 (GTP 結合型) と不活性化型 (GDP 結合型) を往復するスイッチタンパク質で、活性化時にターゲットとなる小胞に脂質化修飾を介して局在し、エフェクターと呼ばれる特異的結合タンパク質を小胞にリクルートすることで膜輸送を制御する. なお、活性化型と不活性化型のスイッチは、活性化因子 (GEF, guanine nucleotide exchange factor = GDP 結合型を GTP 結合型に変換) と不活性化因子 (GAP, GTPase-activating protein = GTP 結合型を GDP 結合型に変換) により行われている. Rab38 は系統的に近縁の Rab32 と相補的にメラニン合成酵素の輸送を制御することが示唆されており、Rab32・Rab38 双方の機能を失ったメラノサイトではメラニン合成酵素の消失が認められるものの、その詳しい仕組みは解明されていなかった⁸⁾. 最近の我々の研究により、Rab32 及び Rab38 のエフェクタータンパク質として Varp という分子が同定された¹⁰⁾. メラノサイトで Varp をノックダウンすると Rab32 と Rab38 のダブルノックダウンと同様に、メラニン合成酵素のメラノソームへの輸送が阻害され、メラニン合成酵素の消失が認められたことから、Varp が Rab32 あるいは Rab38 との結合を介してメラノソームへのメラニン合成酵素の輸送を制御するものと考えられた¹¹⁾ (図 2B). 興味深いことに、Varp は Rab21 という別の Rab を活性化する作用 (GEF) を持つことも知られていたが¹²⁾, Varp の Rab21 活性化能はメラニン合成酵素の輸送には不必要であった. その後の Varp の Rab21 活性化ドメインの解析により、Varp は Rab21 の活性化を通してメラノサイトの樹状突起の形成を促進していることが明らかとなった¹³⁾ (図 2C). すなわち、Varp は樹状突起の形成を介してメラノソームのケラチノサイトへの転移にも関与するものと考えられる.

4. メラノソームの輸送

上記 3 の機構により形成・成熟したメラノソームは、メラノサイト内の二種類の細胞骨格、微小管とアクチンフィラメント、に沿って細胞膜直下まで輸送される (図 3A). メラノ

ソームは微小管上を両方向 (順行性・逆行性) に、アクチンフィラメント上を一方向に輸送されるため、これら三つの輸送が協調的に機能することがメラノソームの輸送には不可欠である. メラノソームが細胞骨格に沿って輸送されるという知見は、後述するメラノフォアを用いた初期の研究により得られた部分が多い.

メラノフォアとは魚類、両生類の真皮や表皮に存在する細胞であり、哺乳類のメラノサイトと同じくメラノソームを形成・輸送する. メラノフォアではメラノソームの核周辺への凝集、細胞全体への拡散を素早く制御することが可能であり、これにより魚類や両生類は体色の明暗を調整し外敵からのカモフラージュを行っている. 1960 年代から 1980 年代にかけて、魚類や両生類から単離されたメラノフォアを用いてメラノソームの輸送と細胞骨格との関係が盛んに研究された. この研究の過程でメラノフォアを微小管の重合阻害薬であるノコダゾールで処理するとメラノソームの核周辺への凝集や細胞全体への拡散が抑制されること、またアクチンの重合阻害薬であるサイトカラシンで処理するとメラノソームの細胞全体への拡散と拡散状態の保持が抑制されることなどが明らかとなった. これらの初期の研究により、メラノソームの輸送が細胞骨格を介して行われていることが明らかとなり、その後のメラノソーム輸送機構の研究の基盤となった¹⁴⁾.

4.1 アクチンフィラメント上の輸送機構の解明

哺乳類のメラノサイトにおける三種類のメラノソームの輸送の中で、最初に分子機構が解明されたのはアクチンフィラメント上の輸送である¹⁵⁾. この解明の足掛りとなったのがマウスの毛色変異体やヒトのグリセリ症候群の原因遺伝子の解析による制御因子の同定である¹⁶⁾. 様々なマウスの毛色変異体の中で *dilute* マウス, *ashen* マウス, *leaden* マウスは類似の表現形を示すことが知られていた¹⁷⁾. すなわち、これらのマウスの毛色はいずれも黒色から灰色に退色し、単離された培養メラノサイトはメラノソームが核周辺で凝集するという共通の性質を示した (図 3B). 1991 年に *dilute* マウスの原因遺伝子産物がアクチンフィラメント上のモータータンパク質であるミオシン-Va であることが解明され、後に 1 型グリセリ症候群の原因遺伝子産物としても同定された^{18,19)}. その後、2000 年に *ashen* マウスとタイプ 2 型グリセリ症候群の原因遺伝子産物として低分子量 G タンパク質の Rab27A が同定され^{20,21)}, 2001 年に *leaden* マウスまた 2003 年に 3 型グリセリ症候群の原因遺伝子産物として Slac2-a/メラノフィリン (melanophilin) が同定された^{22,23)}. 一方、我々の研究室でもシナプス小胞の開口放出を制御するシナプトタグミンやその関連タンパク質 (Slp, synaptotagmin-like protein) の研究を行う過程で、メラノフィリンを Slac2-a (Slp homologue lacking C2 domains-a) としていち早く同定し、この分子が Rab27A に対する結合能を持つことを明らかにしていた^{24,25)}. この色素沈着低下の原因となる遺伝子の同定と我々のシナプトタグミン関連タンパク質の機能解析という異なる方向からの研究により、メラノソームのアクチンフィラメント上の輸送機構

の解明が急速に進展し、現在では以下に述べる分子機構が明らかになっている¹⁵⁾。

微小管上を順行性に輸送されてきたメラノソームがアクチンフィラメントに受け渡される際、メラノソーム上に局在する Rab27A がエフェクタータンパク質である Slac2-a を介してミオシン-Va と複合体を形成する (図 3D)。この Rab27A・Slac2-a・ミオシン-Va の三者複合体はメラノソームをアクチンフィラメントに沿って細胞膜の方向へと輸送する。細胞膜付近に到達すると、Rab27A は Slac2-a と入れ替わり Slp2-a という別のエフェクタータンパク質と結合する。Slp2-a は細胞膜に結合する活性も持つため、メラノソームは細胞膜につなぎ止められ、メラノサイトの樹状突起末端の細胞膜に集積する²⁶⁾。

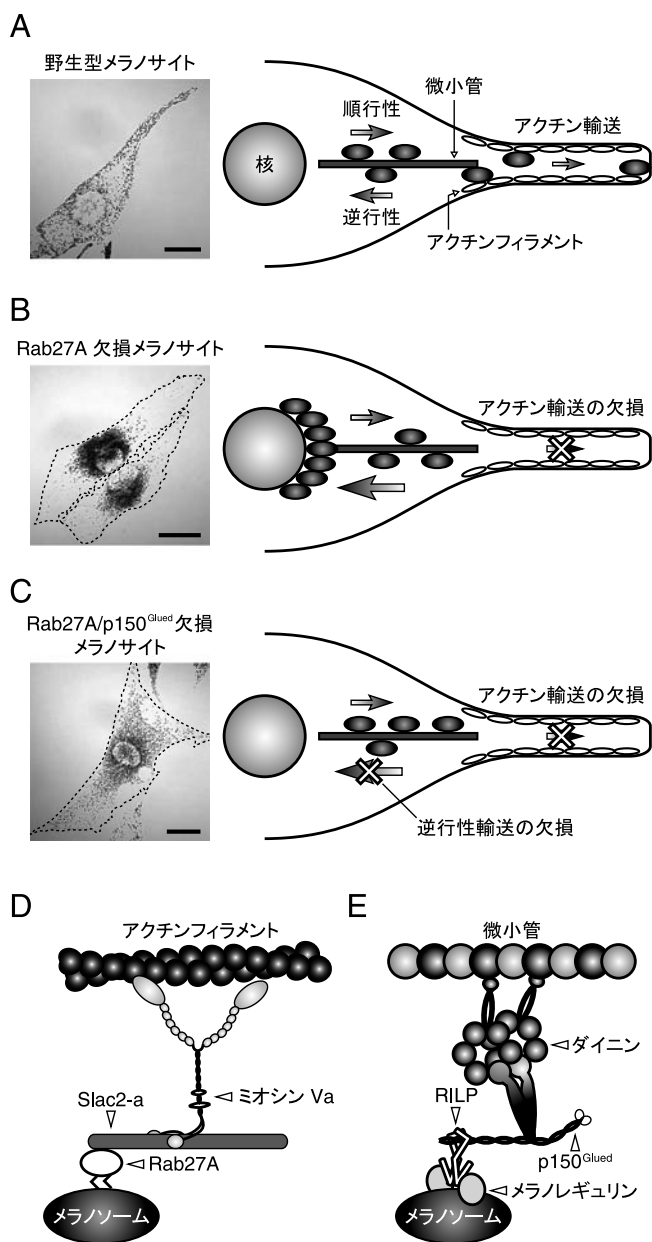


図 3

このようにアクチンフィラメント上の輸送を行うためには、Rab27A がメラノソーム上に局在することが不可欠であり、その活性調節が重要な鍵を握る。これまでの研究で Rab27A の活性を調節する二種類の分子がメラノサイトで報告されている。Rab3GEP/DENN/MADD はメラノサイトで Rab27A の特異的活性化因子 (GEF) として同定され、Rab3GEP 欠損メラノサイトは Rab27A がメラノソーム上に局在できないためメラノソームが核周辺で凝集した症状を示す^{27,28)}。また、Rab27A に対する不活性化因子 (GAP) として EPI64 が同定されている²⁹⁾。メラノサイトに EPI64 を過剰発現させると、内在性の Rab27A が不活性化されメラノソームが核周辺へと凝集する。しかし、内在性の EPI64 がメラノソームの輸送に対してどのような役割を果たしているかは未だ明らかになっておらず、メラノソームのアクチンフィラメント上の輸送研究にもまだ多くの課題が残されている。

4.2 微小管逆行性輸送機構の解明

dilute マウスの原因遺伝子産物が同定される以前に、*dilute* マウスの毛色を灰色から黒色へと回復させる興味深い遺伝子変異の存在が 1983 年に報告された³⁰⁾。この変異は *dsu* (*dilute suppressor*) と名付けられ、1988 年にはこの変異が *dilute* マウスの他、*leaden* マウス及び *ashen* マウスの毛色も回復させることが明らかとなっていたが³¹⁾、その遺伝子産物であるメラノレギュリン (*melanoregulin*) の機能は長らく未解明であった。

最近のマウスの培養メラノサイトを用いた研究により、メラノレギュリンは脂質化修飾を介してメラノソーム上に局在し³²⁾、メラノレギュリン・RILP・p150^{Glued} 複合体を形成し、微小管逆行性輸送を制御するモータータンパク質・細胞質ダ

図 3 メラノソーム輸送の分子機構

(A) 野生型メラノサイトにおけるメラノソームの輸送。野生型メラノサイトでは、順行性と逆行性の微小管輸送とアクチンフィラメント上の輸送が協調的に機能することにより、メラノソームが細胞膜直下まで輸送される。(B) Rab27A 欠損メラノサイトにおけるメラノソームの輸送。Rab27A 欠損メラノサイトでは、微小管からアクチンフィラメントへメラノソームの受け渡しができない。アクチンフィラメント上の輸送が欠損したメラノサイトでは、微小管順行性輸送に対して逆行性輸送が優位になり、メラノソームが核周辺で凝集する。(C) Rab27A/p150^{Glued} 欠損メラノサイトにおけるメラノソームの輸送。Rab27A と p150^{Glued} の双方を欠損したメラノサイトでは、アクチンフィラメント上の輸送に加え、微小管逆行性輸送も阻害されるため微小管順行性輸送が優位となり、メラノソームが細胞全体へ拡散する。縮尺 20 μm。(D) アクチンフィラメント上のメラノソーム輸送の分子機構。メラノソーム上に局在する Rab27A 分子が、Slac2-a を介してアクチン依存性のモータータンパク質・ミオシン-Va と複合体を形成する。この三者複合体によりメラノソームはアクチンフィラメント上を細胞膜に向かって輸送される。(E) 微小管逆行性輸送の分子機構。メラノソーム上に局在するメラノレギュリン分子は、RILP を介して微小管依存性モータータンパク質・細胞質ダイニンと複合体を形成することによりメラノソームの微小管逆行性輸送を制御する。

イニン (cytoplasmic dynein) と相互作用することが明らかとなった³³⁾ (図 3E). つまり, 細胞質ダイニンが RILP を介してメラノソーム上のメラノレギュリンを認識し, メラノソームを核方向へと輸送するものと考えられる. このため, Rab27A とメラノレギュリンの双方を欠損するメラノサイトでは, Rab27A 欠損によるメラノソームの核周辺での凝集の症状が回復する (図 3C). しかし, *dsu* 変異によるマウスの毛色回復が, このメラノソームの逆行性輸送機構の崩壊のみで説明できるかは, 個体レベルでは定かではない³⁴⁾. またつい先日, 我々は Rab36 のエフェクタータンパク質として RILP を同定することに成功した. Rab36 のメラノサイトにおける機能を解析したところ, Rab36 がメラノソーム上に局在しメラノレギュリンと同様に Rab36・RILP・p150^{Glued} 複合体を形成し, 微小管逆行性輸送を制御していることが明らかとなった³⁵⁾. しかし, メラノレギュリンと Rab36 が同時に RILP と結合し協調的に同じメラノソームの輸送を制御するのか, それとも別々に RILP と結合し異なるメラノソームの輸送を制御するのか, という点に関しては未だ不明であり今後の課題となっている.

4.3 微小管順行性輸送を制御する Rab1A タンパク質の同定

上述したように, アクチンフィラメント上や微小管逆行性のメラノソーム輸送の分子機構は, 色素沈着低下の原因遺伝子の同定が大きな手掛りとなっている. これに対しメラノソームの微小管順行性輸送には解明のヒントとなる色素異常に関わる遺伝病がこれまで報告されておらず, その分子機構はほとんど明らかにされてこなかった. 一般的に, オルガネラの微小管順行性輸送はその普遍的制御因子であるキネシン・モータータンパク質によって制御されることから³⁶⁾, メラノソームの微小管順行性輸送もいずれかのキネシン分子によって制御されているものと推察される. 実際, カエルのメラノフォアにおいてはヘテロ三量体キネシン・モータータンパク質のキネシン-II がメラノソームの微小管順行性輸送に関与することが報告されており^{37,38)}, また哺乳類のメラノサイトではメラノソーム上にキネシン-I が局在することが電子顕微鏡での観察により示されている³⁹⁾. しかし, メラノソームとキネシン・モータータンパク質の間を仲介する分子はこれまで全く同定されていなかった.

アクチンフィラメント上の輸送には Rab27A が, 微小管逆行性の輸送には Rab36 が関与していることから, 我々は微小管順行性の輸送も何らかの Rab タンパク質によって制御されているのではないかと推測した. そこで, マウスに存在する全ての Rab タンパク質の中からメラノソームの微小管順行性輸送に関わるものを網羅的にスクリーニングし, Rab1A を候補分子として同定することに成功した. これまで Rab1A はメラノサイト以外の細胞株でゴルジ体に局在することが報告されていたが, メラノサイトではメラノソーム上にも局在し, Rab1A 分子をノックダウンするとメラノソームが核周辺に凝集することが明らかになった (図 4A, B). また, Rab1A の特異的不活性化因子 (GAP) である TBC1D20 の細

胞質領域をメラノサイトに過剰発現させたところ, Rab1A のノックダウンと同様にメラノソームが核周辺で強く凝集した. しかし, 上述したようにアクチンフィラメント上のメラノソーム輸送機構の欠損によってもメラノソームは核周辺に凝集するため, Rab1A の機能欠損による凝集が微小管順行性輸送の欠損に由来するものかどうか, これらの実験結果のみでは判断できない. そこでさらに, Rab27A 欠損メラノサイトを対照に Rab1A 欠損メラノサイトのメラノソームの動きを定量的に解析した. アクチンフィラメント上の輸送のみが損なわれている Rab27A 欠損メラノサイトでは, 微小管上

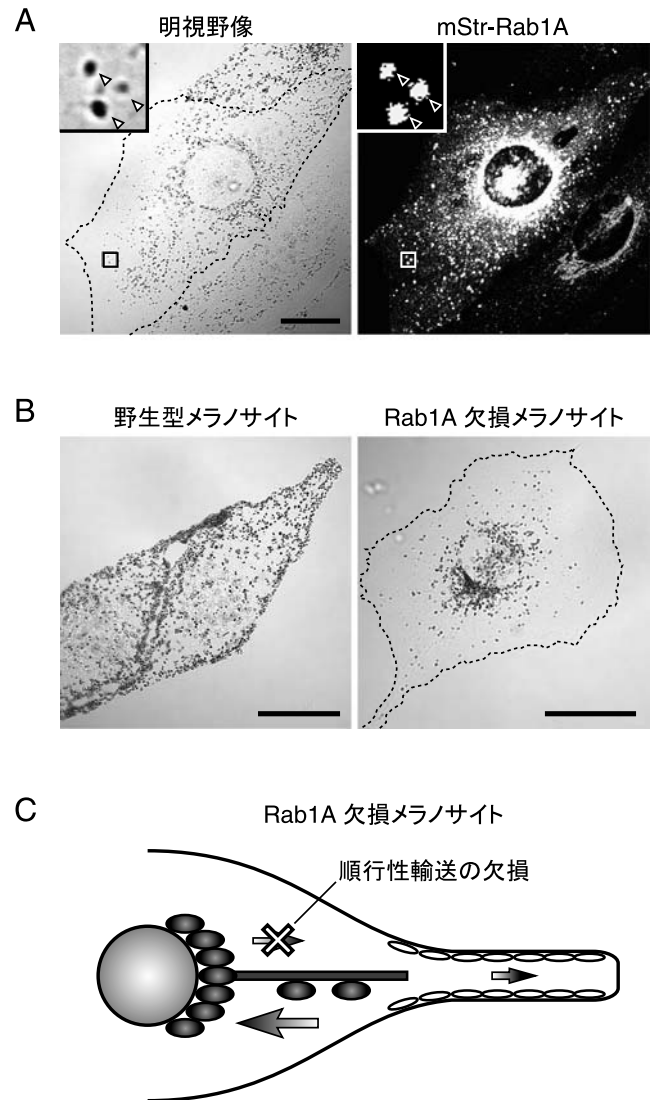


図 4 Rab1A 分子によるメラノソームの微小管順行性輸送の制御 (A) 蛍光タンパク質 (単量体ストロベリー: mStr) を付加した Rab1A 分子の細胞内局在. mStr-Rab1A はメラノソーム上に局在する (挿入図, 矢頭). (B) Rab1A 欠損細胞におけるメラノソームの核周辺での凝集. 縮尺 20 μm . (C) Rab1A 欠損メラノサイトにおけるメラノソームの輸送. Rab1A 欠損メラノサイトでは, メラノソームの微小管順行性輸送が抑制されるため, その後のアクチンフィラメント上の輸送もほとんど起こらない. 一方, 微小管逆行性輸送には影響がないため, 結果的にメラノソームが核周辺で凝集する.

の輸送は正常に行われるため、メラノソームが微小管上を両方向に長距離輸送される様子が頻繁に観察される。一方、Rab1A 欠損メラノサイトでは、メラノソームの微小管逆行性輸送は正常に行われているにもかかわらず、微小管順行性輸送が顕著に抑制されていることが明らかとなった (図 4C)。以上の結果から、Rab1A はメラノソーム上に局在し、メラノソームの微小管順行性輸送を制御していることが強く示唆された⁴⁰⁾。

残念ながら、Rab1A が具体的にどのような分子と相互作用してメラノソームの微小管順行性輸送を促進しているのか、現時点では明らかではない。しかし、Rab1A も Rab27A や Rab36 と同様に特異的なエフェクタータンパク質を介してモータータンパク質と相互作用している可能性が非常に高い。実際、我々はキネシン・モータータンパク質と相互作用する Rab1A のエフェクター候補タンパク質の同定に既に成功しており⁴¹⁾、今後この分子が Rab1A と共にメラノソームの微小管順行性輸送の制御に関与するかを検証して行く予定である。

5. 終わりに

本稿では、メラノソームのリソソーム関連オルガネラとしての性質や、メラノソームの形成・成熟・輸送の仕組みに関してその解明過程を踏まえた上で概説してきた。1838年に古典的な光学顕微鏡による観察に始まったメラノソームの研究は、150年以上の時を経てメラノソームの実態を分子レベルで明らかにしつつある。メラノソームの研究がこれほどまでに発展した最大の要因は、メラノソームがメラニン色素により「黒く」着色されていたことにあると言っても過言ではない。このために光学顕微鏡で容易にメラノソームを観察することができ、また生体内でのメラノソームの機能不全が、体色や毛色の色素沈着低下を引き起こし、わかりやすい形で外見上に現れる。これらのアドバンテージから、様々なマウスの毛色変異体やヒトの色素異常を伴う遺伝病が解析され、メラノソームの形成・成熟・輸送過程に関わる分子群が数多く同定された訳である。

本稿で記したメラノソームに関する研究成果は、メラノサイトの機能解明に留まらず、メラノソーム以外のリソソーム関連オルガネラの研究の発展にもつながるものと考えられる。なぜなら、リソソーム関連オルガネラの形成・成熟・輸送には共通の分子群が関与している場合が多く、実際、リソソーム関連オルガネラの機能不全により発症するシェディアック・東症候群、ヘルマンズキー・パドロック症候群、グリセリ症候群は色素沈着低下に加え、免疫不全、出血傾向などの症状を併発する。つまりメラノソームの研究は、その他のリソソーム関連オルガネラの形成・成熟・輸送機構の解明、ひいては上記の疾患の病態の解明にもつながるものと期待される。一方で、メラニン色素は一般社会においても、日焼けやしみ・そばかすの原因となる黒い物質として幅広く認識されており、メラノソームの形成・輸送システムをターゲット

とした化粧品の開発も進められている⁴²⁾。このようにメラノソームの研究は、生命科学の基礎研究と一般社会をより身近なものにするのに役立っている。

メラノソームの形成・成熟・輸送に関しては、まだまだ未解明の部分が多く、たくさん課題が残されている。例えば、メラノサイトの樹状突起末端に輸送されたメラノソームは、隣接するケラチノサイトへ転移されるが、この転移を制御する分子機構は解明されておらず、今後解明が急がれる課題である³⁾。色素異常を示す遺伝病の解析により、今後もメラノソームの機能に関与する新たな分子が同定されると予想されるが、微小管順行性輸送に関与する分子が同定されなかったように、メラノソームの全ての機能に関わる分子がこの手法で同定されるとは限らない。今回の我々の Rab1A の研究のように、ある分子群から目的の機能に関わる分子を積極的にスクリーニングする手法も今後重要となるであろう。

文 献

- 1) Costin, G.E. and Hearing, V.J.: *FASEB J.*, 21, 976–994 (2007)
- 2) Borovanský, J.: in Borovanský, J. and Riley, P.A. (Eds.), *Melanins and melanosomes*, Wiley-Blackwell, 1–19 (2011)
- 3) Ohbayashi, N. and Fukuda, M.: *J. Biochem.*, 151, 343–351 (2012)
- 4) Raposo, G., Marks, M.S. and Cutler, D.E.: *Curr. Opin. Cell Biol.*, 19, 394–401 (2007)
- 5) Raposo, G., Tenza, D., Murphy, D.M., Berson, J.F. and Marks, M.S.: *J. Cell Biol.*, 152, 809–824 (2001)
- 6) Tomita, Y. and Suzuki, T.: *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, 131C, 75–81 (2004)
- 7) Loftus, S.K., Larson, D.M., Baxter, L.L., Antonellis, A., Chen, Y., Wu, X., Jiang, Y., Bittner, M., Hammer, J.A., III and Pavan, W.J.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 99, 4471–4476 (2002)
- 8) Wasmeier, C., Romao, M., Plowright, L., Bennett, D.C., Raposo, G. and Seabra, M.C.: *J. Cell Biol.*, 175, 271–281 (2006)
- 9) 福田光則: 生化学, 79, 1046–1051 (2007)
- 10) Tamura, K., Ohbayashi, N., Maruta, Y., Kanno, E., Itoh, T. and Fukuda, M.: *Mol. Biol. Cell*, 20, 2900–2908 (2009)
- 11) Tamura, K., Ohbayashi, N., Ishibashi, K. and Fukuda, M.: *J. Biol. Chem.*, 286, 7507–7521 (2011)
- 12) Zhang, X., He, X., Fu, X.Y. and Chang, Z.: *J. Cell Sci.*, 119, 1053–1062 (2006)
- 13) Ohbayashi, N., Yatsu, A., Tamura, K. and Fukuda, M.: *Mol. Biol. Cell*, 23, 669–678 (2012)
- 14) Van Gele, M. and Lambert, J.: in Borovanský, J. and Riley, P.A. (Eds.), *Melanins and melanosomes*, Wiley-Blackwell, 295–322 (2011)
- 15) Fukuda, M.: *J. Biochem.*, 137, 9–16 (2005)
- 16) Van Gele, M., Dynoodt, P. and Lambert, J.: *Pigment Cell Melanoma Res.*, 22, 268–282 (2009)
- 17) Lane, P.W. and Womack, J.E.: *J. Hered.*, 70, 133–135 (1979)
- 18) Mercer, J.A., Seperack, P.K., Strobel, M.C., Copeland, N.G. and Jenkins, N.A.: *Nature*, 349, 709–713 (1991)
- 19) Pastural, E., Barrat, F.J., Dufourcq-Lagelouse, R., Certain, S., Sanal, O., Jabado, N., Seger, R., Griscelli, C., Fischer, A. and de Saint Basile, G.: *Nat. Genet.*, 16, 289–292 (1997)
- 20) Wilson, S.M., Yip, R., Swing, D.A., O’Sullivan, T.N., Zhang, Y.,

- Novak, E.K., Swank, R.T., Russell, L.B., Copeland, N.G. and Jenkins, N.A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **97**, 7933–7938 (2000)
- 21) Ménasché, G., Pastural, E., Feldmann, J., Certain, S., Ersoy, F., Dupuis, S., Wulffraat, N., Bianchi, D., Fischer, A., Le Deist, F. and de Saint Basile, G.: *Nat. Genet.*, **25**, 173–176 (2000)
 - 22) Matesic, L.E., Yip, R., Reuss, A.E., Swing, D.A., O'Sullivan, T.N., Fletcher, C.F., Copeland, N.G. and Jenkins, N.A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **98**, 10238–10243 (2001)
 - 23) Ménasché, G., Ho, C.H., Sanal, O., Feldmann, J., Tezcan, I., Ersoy, F., Houdusse, A., Fischer, A. and de Saint Basile, G.: *J. Clin. Invest.*, **112**, 450–456 (2003)
 - 24) Fukuda, M., Saegusa, C. and Mikoshiba, K.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **283**, 513–519 (2001)
 - 25) Kuroda, T.S., Fukuda, M., Ariga, H. and Mikoshiba, K.: *J. Biol. Chem.*, **277**, 9212–9218 (2002)
 - 26) Kuroda, T.S. and Fukuda, M.: *Nat. Cell Biol.*, **6**, 1195–1203 (2004)
 - 27) Figueiredo, A.C., Wasmeier, C., Tarafder, A.K., Ramalho, J.S., Baron, R.A. and Seabra, M.C.: *J. Biol. Chem.*, **283**, 23209–23216 (2008)
 - 28) Tarafder, A.K., Wasmeier, C., Figueiredo, A.C., Booth, A.E.G., Orihara, A., Ramalho, J.S., Hume, A.N. and Seabra, M.C.: *Traffic*, **12**, 1056–1066 (2011)
 - 29) Itoh, T. and Fukuda, M.: *J. Biol. Chem.*, **281**, 31823–31831 (2006)
 - 30) Sweet, H.O.: *J. Hered.*, **74**, 305–306 (1983)
 - 31) Moore, K.J., Swing, D.A., Rinchik, E.M., Mucenski, M.L., Buchberg, A.M., Copeland, N.G. and Jenkins, N.A.: *Genetics*, **119**, 933–941 (1988)
 - 32) Wu, X.S., Martina, J.A. and Hammer, J.A., III.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **426**, 209–214 (2012)
 - 33) Ohbayashi, N., Maruta, Y., Ishida, M. and Fukuda, M.: *J. Cell Sci.*, **125**, 1508–1518 (2012)
 - 34) Wu, X.S., Masedunskas, A., Weigert, R., Copeland, N.G., Jenkins, N.A. and Hammer, J.A.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **109**, E2101–E2109 (2012)
 - 35) Matsui, T., Ohbayashi, N. and Fukuda, M.: *J. Biol. Chem.*, **287**, 28619–28631 (2012)
 - 36) Hirokawa, N., Noda, Y., Tanaka, Y., and Niwa, S.: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **10**, 682–696 (2009)
 - 37) Gross, S.P., Tuma, M.C., Deacon, S.W., Serpinskaya, A.S., Reilein, A.R. and Gelfand, V.I.: *J. Cell Biol.*, **156**, 855–865 (2002)
 - 38) Deacon, S.W., Serpinskaya, A.S., Vaughan, P.S., Lopez Fanarraga, M., Vernos, I., Vaughan, K.T. and Gelfand, V.I.: *J. Cell Biol.*, **160**, 297–301 (2003)
 - 39) Hara, M., Yaar, M., Byers, H.R., Goukassian, D., Fine, R.E., Gonsalves, J. and Gilchrist, B.A.: *J. Invest. Dermatol.*, **114**, 438–443 (2000)
 - 40) Ishida, M., Ohbayashi, N., Maruta, Y., Ebata, Y. and Fukuda, M.: *J. Cell Sci.*, **125**, 5177–5187 (2012)
 - 41) Fukuda, M., Kobayashi, H., Ishibashi, K. and Ohbayashi, N.: *Cell Struct. Funct.*, **36**, 155–170 (2011)
 - 42) 村松慎介, 水谷友紀, 福田光則 : フレグランスジャーナル, **39**, 19–24 (2011)