

## 皮膚がんの特徴的な糖鎖合成酵素遺伝子の発現を制御する因子を解明

### — 前がん状態での早期発見に期待 —

#### がん関連糖鎖抗原としての酸性スフィンゴ糖脂質 GD3

がん細胞が特徴的に産生する細胞膜表面分子（抗原）をがん関連抗原と言い、がんの診断や経過観察に役立つものは「腫瘍マーカー」とよばれる。近年では抗体医薬品の標的分子としてのがん関連抗原も注目されている。がん関連抗原の中には、糖鎖が抗原となっているものがあり、これを「がん関連糖鎖抗原」という。糖鎖とはグルコースやガラクトース等の種々の単糖が連なったもので、通常、タンパク質や脂質に結合し、糖タンパク質、糖脂質として主に細胞膜上に発現している。私達は最近、皮膚などにできるがんの一種「メラノーマ（悪性黒色腫）」の細胞膜表面に現れるがん関連糖鎖抗原の「酸性スフィンゴ糖脂質、GD3」とその合成酵素遺伝子「GD3 合成酵素遺伝子(GD3 syn. mRNA)」を、メラノーマの発生母地とされる正常細胞の「メラノサイト」に発現させたり抑制したりする因子を明らかにして報告した。

#### 紫外線によりケラチノサイトから分泌される因子

皮膚の表皮は主に「ケラチノサイト」という細胞で構成されている。基底層にはメラノサイトが点在し、紫外線を遮る色素「メラニン」を生合成している。皮膚に紫外線が当たると、ケラチノサイトから様々な物質が生み出される。その1つが「メラノサイト刺激ホルモン( $\alpha$ -MSH)」で、これがメラノサイトに作用するとメラニンが生合成され、ケラチノサイトに分配される。その結果、ケラチノサイトではメラニンが紫外線によるDNAの損傷を防ぐ。しかしケラチノサイトからは $\alpha$ -MSH以外に「炎症性サイトカイン」も分泌され、皮膚の炎症反応を引き起こす。持続的な炎症反応（慢性炎症）は発がんの誘因になる。

#### 糖鎖合成酵素遺伝子の発現スイッチ

私達は、炎症性サイトカインの一種である「TNF $\alpha$ 」が、メラノサイトに対して、がん細胞に特有の酸性スフィンゴ糖脂質であるGD3とその糖鎖合成酵素遺伝子のメッセンジャーRNA (GD3 syn. mRNA) を発現させることを明らかにした。一方で中部大学生命健康科学部の竹内理香 前助手（現、関西学院大学 理工学部 助手）と共に、TNF $\alpha$ と同様にケラチノサイトから分泌される $\alpha$ -MSHがメラノサイトに作用すると、細胞内情報伝達物質である「環状アデノシンーリン酸 (cAMP)」のシグナル経路が起動してGD3 syn. mRNAの発現を抑制することも明らかにした (Sci. Rep., 2019)。ケラチノサイトから分泌されるTNF $\alpha$ はがん細胞にみられるGD3とその合成酵素遺伝子の発現を誘導し、 $\alpha$ -MSHは逆に発現を抑制するという正反対の性質を持っていることがわかった。通常はケラチノサイトが出す $\alpha$ -MSHがメラノサイト内でGD3 syn. mRNAの

発現スイッチを OFF にしており、過度に紫外線を浴びると TNF $\alpha$ の働きが勝ってスイッチを ON にすると考えられる。スイッチの ON/OFF は、cAMP と TNF $\alpha$ のバランスで決まることになる。一方、すでのがん化したメラノーマの細胞ではスイッチが常に ON になっていると考えられる。これらの結果から、GD3 syn. mRNA をモニタリングすれば細胞の前がん状態を予想できる可能性がある。

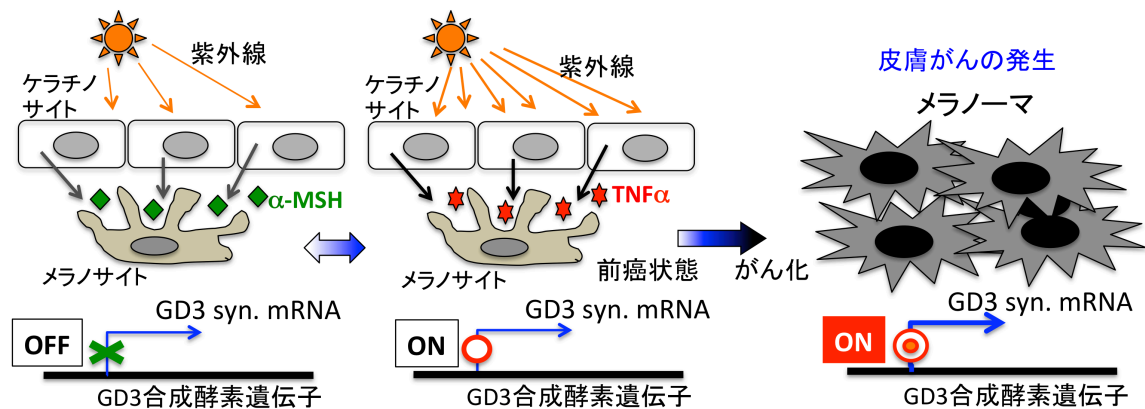
### これから展開する研究テーマ

小児がんの一種である神経芽細胞腫や悪性度の高い乳がんでは、GD2 という酸性スフィンゴ糖脂質が発現する。そのため GD2 は現在、抗体医薬開発の標的分子としても注目されている。GD2 の生合成過程には GD3 合成酵素が必要であり、これらのがんに関しても、前がん状態を知るために GD3 syn. mRNA のモニタリングは有用となるだろう。更に近年、「エクソソーム」という血液中に存在する細胞外分泌小胞が注目されているが、今後、エクソソーム中の GD3 syn. mRNA を検出することで、この mRNA のモニタリングが可能になるかもしれない。

今回の成果は英科学誌 Scientific Reports (電子版) に掲載された。

Rika Takeuchi, Keiko Furukawa et al., "TNF $\alpha$ -signal and cAMP-mediated signals oppositely regulate melanoma-associated ganglioside GD3 synthase gene in human melanocytes", Scientific Reports.

<https://www.nature.com/articles/s41598-019-51333-3>



[メラノサイトからメラノーマへの移行の模式図]