

# 皮膚の細胞増殖シグナルは打ち上げ花火のように伝搬する

## -表皮過形成性疾患の研究に新たな光-

### 概要

松田道行・医学研究科教授らの研究グループは、二光子顕微鏡を用いた皮膚の観察により、細胞増殖シグナルが打ち上げ花火のように同心円状に広がる現象を発見し、SPREAD（スプレッド）と命名しました。疣贅（イボ）や乾癬など皮膚の表皮細胞増殖が異常に亢進している疾患が多数あります。しかし、細胞増殖シグナルがどのように表皮細胞に伝わるかはわかっていませんでした。スプレッドの発見は表皮過形成を特徴とする皮膚疾患の病態解明に新たな光を当てるものです。

本研究成果は、科学雑誌「eLife（イーライフ）」に掲載されます。

### 1. 背景

疣贅や乾癬など皮膚の表皮細胞増殖が異常に亢進している疾患は多数あります。これまでの培養細胞を用いた研究から、細胞増殖には細胞増殖因子が必要であることがわかっていますが、実際の生きた組織で、どの細胞が増殖因子を出しているか、そして表皮細胞がいつ増殖因子に反応しているのかはほとんどわかっておらず、疣贅や乾癬などにおいても、なぜ異常な表皮細胞増殖が起きるのかは謎でした。それは生きた表皮組織中で分子活性を可視化する方法がなかったからです。

### 2. 研究手法・成果

私たちは ERK マップキナーゼ（細胞外シグナル調節キナーゼともいう）というリン酸化酵素の活性をライブで観察できるマウスを開発しました。ERK マップキナーゼは細胞増殖刺激に反応することが知られていますので、このマウスの皮膚を二光子顕微鏡という特殊な顕微鏡で観察することで、細胞増殖シグナルがどのように伝搬

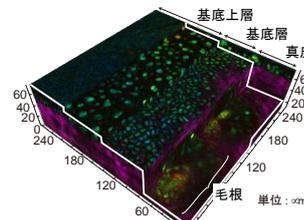
されるのかを観察することができます。その結果、細胞増殖シグナルは、少数の細胞から周囲の細胞へ花火のように伝搬されることを世界で初めて発見し、この現象をスプレッドと命名しました。スプレッドは正常の皮膚組織ではほとんど観察されません。しかし、皮膚の過形成を誘導

### 同心円状のERK活性化現象(SPREAD)の発見

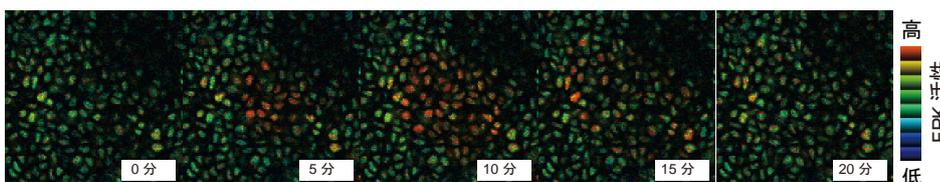
マウス皮膚の生体イメージング



皮膚の3次元構造



表皮基底層の同心円状のERK活性化現象 (SPREAD)



導するような薬剤を塗付した皮膚、あるいは傷の修復過程にある皮膚では、スプレッドが高頻度に観察されます。研究グループはさらに、このスプレッドという現象は、表皮上に存在する細胞増殖因子が ERK

マップキナーゼの活性化により切断されて隣の細胞を活性化し、その細胞の中でまた ERK マップキナーゼが活性化されるという連鎖反応により誘導されていることを見出しました。この結果は、これまでの培養細胞を用いた研究の常識を覆す発見であり、表皮過形成を特徴とする疾患の病態解明と治療法の開発に新たな道を開くものと期待されます。

### 3. 波及効果

- 表皮過形成性病変の理解が進み、新たな治療法の開発に道を開くものと期待されます。
- 日本は光学顕微鏡の開発ではドイツやアメリカと並んでトップを走っており、日本の強みを生かした生体組織を顕微鏡で観察するという新たな研究分野が広がっていくものと期待されます。

### 4. 今後の予定

- 皮膚以外の組織での細胞増殖シグナルの伝搬様式も解析していく予定です。
- ERK マップキナーゼの活性を測定できるマウスはじめとして、京都大学で開発された分子活性を可視化できるマウスを世界中に頒布して、「生きた組織で分子活性を観察するという新たな日本発の研究の潮流」を創生します。

#### <用語解説>

**ERK マップキナーゼ**： 細胞外シグナル調節キナーゼともいう。様々な細胞増殖刺激により活性化され、細胞の増殖を誘導するリン酸化酵素。

**二光子顕微鏡**： 超短パルスレーザー光源を用いることで、生体組織の深部観察を可能とする顕微鏡。