

紫外線が誘発する日焼けにおける *Mclr* の役割を基にした局所投与薬による救済戦略と皮膚の保護

紫外線誘発性の皮膚色素沈着は、良性ならびに悪性の紫外線誘発性皮膚疾患の発症を防ぐために、適応性に皮膚を護るメカニズムとして働いている。色白の肌のタイプは、主に、cAMP をセカンドメッセンジャーとする G 蛋白共役型受容体である *Mclr* (メラノコルチン-1 受容体) の機能不全によってひき起こされるが、このタイプの皮膚では紫外線誘発性の皮膚色素沈着がおこらない。そこで、色白のヒトの肌の形質を模倣した新しいマウスモデルを用いて、紫外線誘発性の皮膚色素沈着が色素細胞への MSH (色素細胞刺激ホルモン) に依存しておこるかどうかを検証した。紫外線はヒトならびにマウスの角化細胞において MSH の発現を強力に誘導したが、MSH 受容体が機能しない場合には皮膚の色素沈着はおこらなかった。しかし、色白タイプの皮膚をもつマウスに、cAMP アゴニストである Forskolin を皮膚に塗布すると、紫外線を照射することなく皮膚色素沈着を強力に誘導できた。このことは、MSH 受容体が機能しない場合にも皮膚の色素沈着の仕組みがきちんと機能しうることを証明している。また、紫外線誘発性の癌になりやすい色素乾皮症 C 群の責任遺伝子を欠損する遺伝背景をもつマウスにおいて、紫外線非依存性に化学物質で皮膚色素沈着をおこしてやることで、紫外線誘発性の皮膚の DNA 傷害や日光変性や腫瘍形成を効率よく予防できた。これらのデータは、皮膚の日焼け反応における細胞内 MSH シグナルの果たす役割をはっきりと示すと同時に、太陽光ではなく小分子の塗布で皮膚の色素沈着具合を操作することで皮膚癌を予防できるという原理を証明するものである。