

## 皮膚がん発症の新たなメカニズムを解明

皮膚がんとは、皮膚に生じる悪性腫瘍のことである。皮膚は表皮（ひょうひ）、真皮（しんぴ）、皮下脂肪の3つの組織が重なってできている。皮膚がんの種類は多岐にわたるが、その多くが表皮内の組織で発生する。日本人では「基底細胞がん」が多く、次いで「有棘細胞がん」が多い。悪性度が高い皮膚がんとしてはホクロのがんの「メラノーマ」（悪性黒色腫）が知られている。

皮膚がんの種類によって原因はそれぞれ異なるが、長期にわたる紫外線の暴露（ばくろ）などが原因の一つと推測されているが、未だ明確な原因ははっきりしていない。皮膚がんの治療は、皮膚がんの種類や進行状況など、患者それぞれの状況によって選択肢は変わる。基本的には腫瘍を切除するために手術を行う。手術後は、一般的に痛みがあったり、傷口が開いて出血や感染などの合併症を引き起こすことがあるため、注意深い観察が必要となる。

今回は、免疫細胞の遊走に関与するタンパク質であるケモカイン系(CX3CL1-CX3CR1)を制御することが、皮膚がんの発症・進展を抑制することを明らかにし、皮膚がんの新しい治療法開発のための可能性を示した。

### 背景

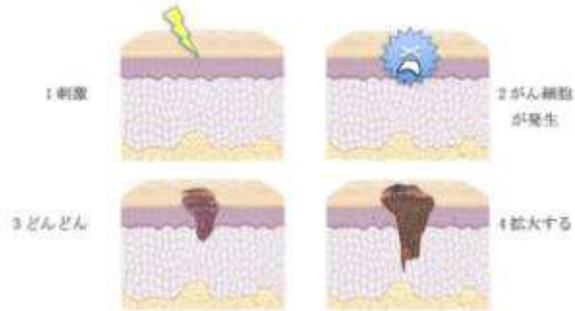
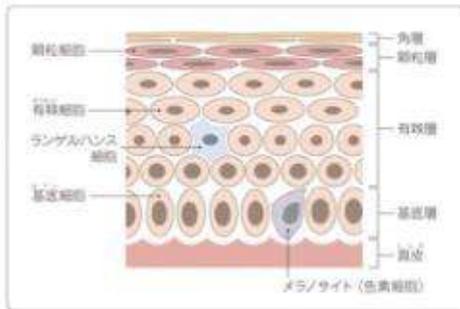
皮膚は体のなかで最も大きな臓器である。その機能の一つは、熱や日光、外傷、感染などから体を保護することである。皮膚はいくつかの層から構成されているが、大きく分けると表皮（外側の層）と真皮（内側の層）の2つの層がある。皮膚がんはこのうちの表皮から発生してくるが、この表皮は以下の3種類の細胞から構成されている（図1）。

有棘細胞：表皮を構成する細胞

基底細胞：表皮の下層に存在する細胞

メラニン形成細胞：表皮の下部に存在し、メラニン（皮膚の色の素となる色素）を作る細胞

## 皮膚がんとは？



**有棘細胞**：表皮を構成する細胞。

**基底細胞**：表皮の下層に存在する細胞。

**メラニン形成細胞**：表皮の下部に存在し、メラニンを作る細胞。メラニンは皮膚の色の素となる色素です。皮膚が日光に曝されると、メラニン形成細胞で作られる色素の量が増え、皮膚の色が濃くなります。

長期間の紫外線曝露、ウイルス感染、慢性刺激（ヤケドや怪我や放射線治療など）、これらで傷ついた細胞の修復が追いつかずにある時突然に発症するのが「がん」です。

図 1

皮膚がんにはいくつか種類があり、その種類に応じて発症につながる危険因子が異なると言われているが、その詳細は未だ明らかになっていない（図 2）。

## どんなタイプの皮膚がんがあるのか？

有棘細胞がん	表皮に発生し、紫外線が強く関与すると考えられている。
基底細胞がん	表皮に発生し、紫外線が強く関与すると考えられているが、転移することは少ない。
悪性黒色腫 (メラノーマ)	メラニン色素をつくり出す細胞から発生し、転移しやすい。
乳房外パジェット病	乳房以外の部位で、アポクリン腺由来、高齢者に多い。

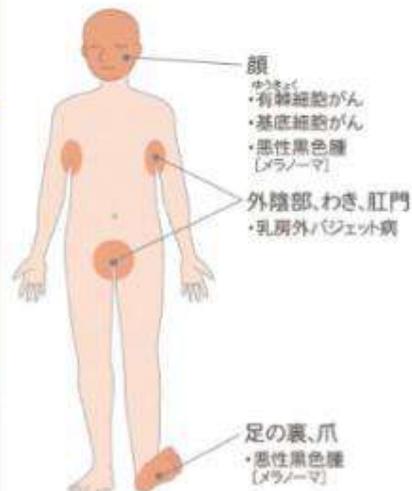


図 2

現在皮膚がんの治療は手術療法が主体であり、腫瘍だけでなくその周辺の皮膚まで切除し、場所が広範におよぶ場合は、太ももなどの部位から皮膚を移植する植皮手術を加えて行う。また、状況に応じて化学療法や免疫療法、放射線療法を実施する。さらに、転移の状況によりリンパ郭清（かくせい）を行う。いずれの治療法も、患者の負担は大きく、新たな治療法の確立が望まれる。

皮膚がんの発症・進展にはさまざまな免疫細胞が関与していることから、免疫細胞の遊走に関与するタンパク質であるケモカイン系を制御することができれば、皮膚がんの発症・進展抑制につながると考えられる。そこで、われわれはケモカイン系の1つである CX3CL1-CX3CR1 に着目したところ、CX3CL1-CX3CR1 の制御が、皮膚がんの発症・進展の抑制につながることを解明したので報告する。

### 研究手法

野生型マウスと、遺伝子操作により CX3CL1 の受容体である CX3CR1 を欠損したマウスを用いて、DMBA/TPA 塗布による皮膚がんを誘発し、皮膚がん発症における CX3CR1 の役割を解析した。

### 成果

野生型マウスと CX3CR1 遺伝子欠損マウスで乳頭腫の数を比較したところ、CX3CR1 欠損マウスで顕著に乳頭腫数が減少していた（図3）。

## ケモカイン受容体(CX3CR1)が欠損していると皮膚がんが減弱する

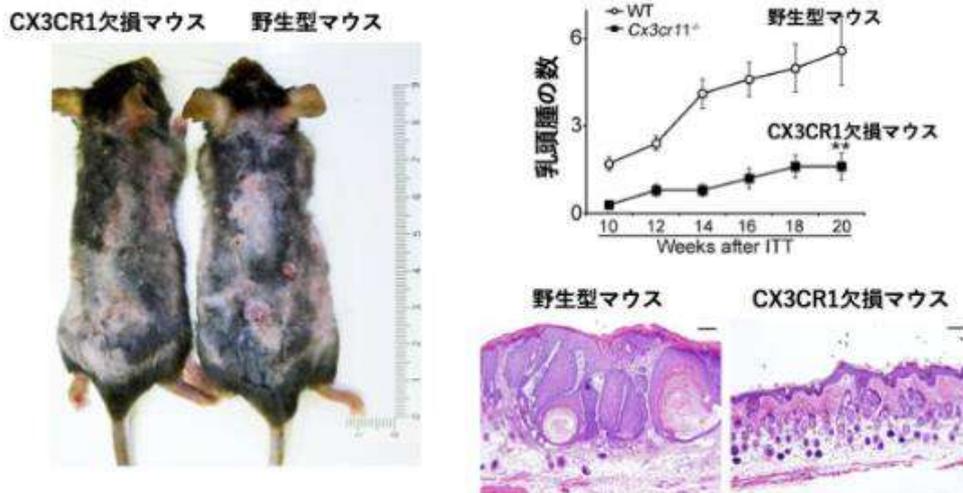


図 3

皮膚がんでは、その発症や進展に関与するタンパク質である Wnt3 や MMP、VEGF が上昇することが知られており、これらを産生する細胞の一つが白血球マクロファージ (M2 型) である。CX3CR1 欠損マウスでは、野生型マウスと比べて皮膚への M2 型マクロファージの遊走が明らかに減少しており、Wnt3 や MMP、VEGF の発現も顕著に減弱していた (図 4)。

## ケモカイン受容体(CX3CR1)が欠損していると M2マクロファージの集積が減少する

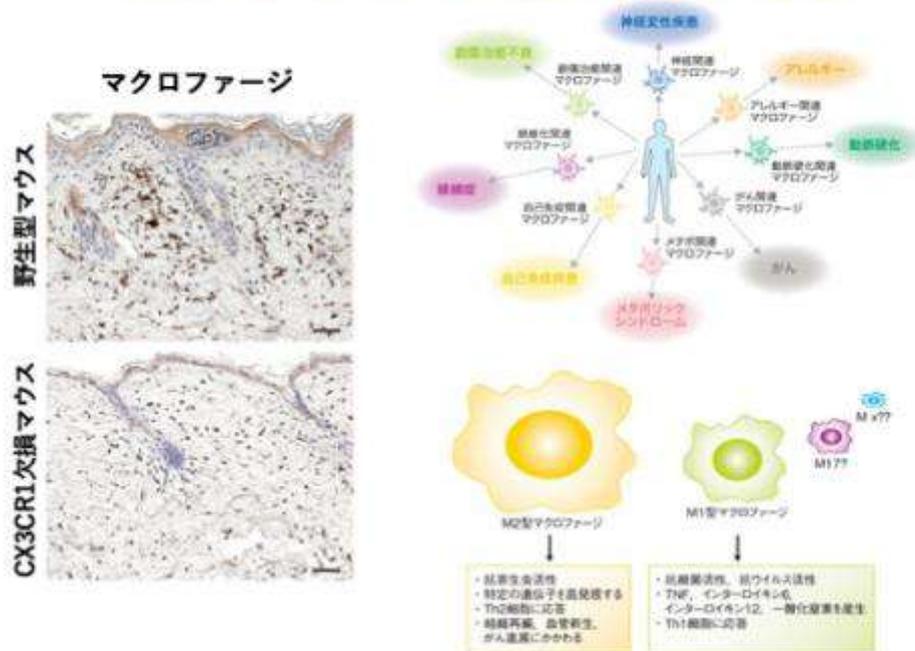


図 4

以上のことから、CX3CL1-CX3CR1系が皮膚にM2型マクロファージを遊走させ、Wnt3やMMP、VEGFを産生することで、皮膚がんの発症・進展に関与することが明らかとなった(図5)。

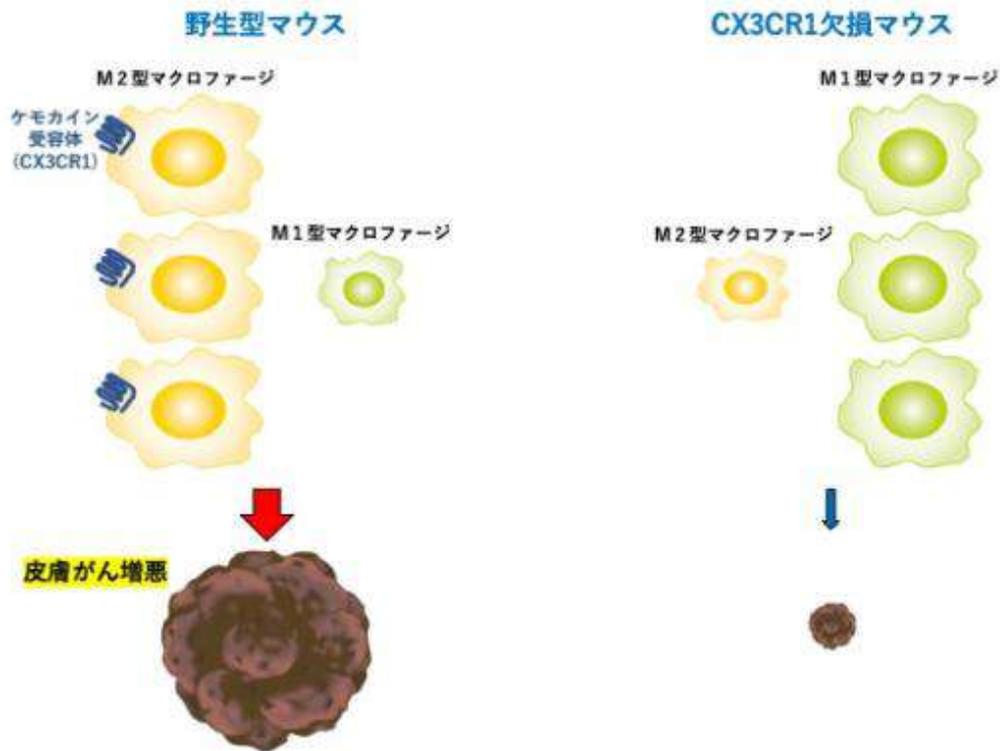


図 5

### 意義

ケモカイン系 CX3CL1-CX3CR1 が、皮膚がん発症・進展において、皮膚への M2 型マクロファージの遊走および Wnt3 や MMP、VEGF の発現に関与していることを解明した。これらのことから、今後 CX3CL1-CX3CR1 系を分子ターゲットとする新たな治療薬の開発が期待される。

### 論文情報

タイトル: Pivotal Involvement of the CX3CL1-CX3CR1 Axis for the Recruitment of M2 Tumor-Associated Macrophages in Skin Carcinogenesis.

雑誌: J Invest Dermatol. 2020 Mar 14. pii: S0022-202X(20)31195-7.

DOI: 10.1016/j.jid.2020.02.023

日本語原文

<https://www.wakayama-med.ac.jp/intro/press/202004/03.html>

文 JST 客観日本編集部