

Title	正常組織由来色素細胞と母斑組織由来色素細胞のE-cadherinにおける細胞遊走能の差異
Sub Title	E-cadherin is a factor that determines the migration ability of pigmented cells
Author	松田, 就人(Matsuda, Naruhito)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.141- 150
JaLC DOI	
Abstract	<p>Both nevus cells and melanocytes are derived from the neural crest. The etiology of giant congenital nevus cell nevus(GCNN) is thought to be the cloned proliferation of melanoblasts, the precursors of melanocytes, during development and distribution in a restricted area. If the proliferation mechanism is triggered at an early developmental stage, the area of distribution is large and GCNN is produced. Melanocytes, on the other hand, usually migrate into the epidermis and settle there, and they are reported to strongly express E-cadherin during the migration process. Nevus cells, however, are unable to migrate into the epidermis, and many of them remain in the dermis. We used cultured epidermis-derived pigment cells (EDPCs) and cultured dermis-derived pigment cells (DDPCs) obtained from tissues collected from 23 patients with GCNN and investigated the migration of DDPCs in vitro after forced expression of E-cadherin. Immunocytochemistry, Western blotting, and RT-PCR showed that the EDPCs expressed E-cadherin, but the DDPCs did not. An experiment using a Boyden chambershowed that migration of both pigmented cells depends on the presence of E-cadherin. Based on these findings, E-cadherin expression appeared to be necessary for pigment cells to move from the dermis into the epidermis, and cells that express E-cadherin appeared to be capable of moving into epidermis where E-cadherin is expressed.</p>
Notes	原著
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031200-0141

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

原 著

正常組織由来色素細胞と母斑組織由来色素細胞の E-cadherin における細胞遊走能の差異

慶應義塾大学医学部形成外科学教室

(指導：中島龍夫教授)

まつ だ なる ひと
松 田 就 人

(平成 15 年 7 月 9 日受付)

ABSTRACT

E-cadherin is a factor that determines the migration ability of pigmented cells

Naruhito Matsuda

Department of Plastic and Reconstructive surgery, School of Medicine, Keio University

Both nevus cells and melanocytes are derived from the neural crest. The etiology of giant congenital nevus cell nevus (GCNN) is thought to be the cloned proliferation of melanoblasts, the precursors of melanocytes, during development and distribution in a restricted area. If the proliferation mechanism is triggered at an early developmental stage, the area of distribution is large and GCNN is produced. Melanocytes, on the other hand, usually migrate into the epidermis and settle there, and they are reported to strongly express E-cadherin during the migration process. Nevus cells, however, are unable to migrate into the epidermis, and many of them remain in the dermis. We used cultured epidermis-derived pigment cells (EDPCs) and cultured dermis-derived pigment cells (DDPCs) obtained from tissues collected from 23 patients with GCNN and investigated the migration of DDPCs *in vitro* after forced expression of E-cadherin. Immunocytochemistry, Western blotting, and RT-PCR showed that the EDPCs expressed E-cadherin, but the DDPCs did not. An experiment using a Boyden chamber showed that migration of both pigmented cells depends on the presence of E-cadherin. Based on these findings, E-cadherin expression appeared to be necessary for pigment cells to move from the dermis into the epidermis, and cells that express E-cadherin appeared to be capable of moving into epidermis where E-cadherin is expressed.

Key Word : E-cadherin, pigmented cell, migration, Boyden chamber, nevus

母斑細胞とメラノサイトは、ともに神経堤由来である。先天性巨大色素性母斑は胎生期にメラノサイトの前駆細胞であるメラノブラストが、皮膚に分布していく過程で外的、内的因子の影響を受けて増殖能の高いクローンが生じるために、一定領域に色素細胞が分布することによって生じる。この増殖機構が早期に起これば、その分布領域は広くなり、先天性巨大色素性母斑が生じる。一方、メラノサイトは通常、真皮内には留まらず表皮内へ移動

し定着する。この移動の過程で細胞接着因子である E-カドヘリンを強く発現することが報告されている。ところが、母斑細胞の多くは表皮内に移動できず、真皮内に留まっている。我々は 23 人の先天性巨大色素性母斑の患者から採取した組織より得た培養表皮由来色素細胞、ならびに培養真皮由来色素細胞を用いて、E-カドヘリンの有無による培養真皮由来色素細胞の表皮への遊走能の変化を *in vitro* で検討した。結果は免疫染色、

Western blotting, RT-PCR において培養表皮由来色素細胞は E-カドヘリンを発現しており、培養真皮由来色素細胞は E-カドヘリンを発現していなかった。Boyden chamber においては、E-カドヘリンの有無により細胞遊走能に違いがみられた。本研究の結果より真皮に存在する色素細胞は、真皮から表皮に移動するためには、E-カドヘリンの発現が必要で、E-カドヘリンは色素細胞の局在を決定する可能性が示唆された。

メラノサイトは胎生期の神経冠に由来する、メラノサイトの前駆細胞であるメラノブラストとして、背部から腹部へ向かって間葉組織中を移動し、胎生 10 週頃までには表皮内へ侵入し定着する。この過程でメラノブラストの移動と増殖には、SCF と KIT, エンドセリン B とエンドセリンレセプター B などが関与する^{1,2)}。一方、母斑細胞は胎生期にメラノサイトの前駆細胞であるメラノブラストが、皮膚に分布していく過程で外的、内的因子の影響を受けて増殖能の高いクローンが生じると、その分布領域には多数のメラノサイトに到達することになる。この増殖機構が早期に起これば、その分布領域は広くなり先天性巨大色素性母斑は生じるとされている。しかし、メラノブラストが異常増殖をきたす分子機構はまだ不明である^{3,4)}。また、メラノサイトは真皮から表皮に移動する直前に表皮角化細胞に発現している細胞接着因子である E-カドヘリンを発現し、この分子を介して周囲の表皮角化細胞からの制御を受け、表皮内に定着することが報告されている^{5,6)}。一方、母斑細胞の多くは真皮内から表皮内に移動できず、真皮内に留まっている。この分子機構もまだ不明である。我々は母斑細胞が真皮内に数多く留まることが、先天性巨大色素性母斑の治療(外科的切除術⁷⁾、植皮術⁸⁾や tissue expander 法⁹⁾の併用、curettage 法^{10,11)}、レーザー治療¹²⁾など)を難渋させる原因の 1 つだと考えた。そこで何らかの方法で真皮内に存在する母斑細胞を表皮内へ移動させることができれば、先天性巨大色素性母斑の治療は容易になるものと思われ、E-カドヘリンに着目し今回、*in vitro* における培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞の E-カドヘリン発現の差異、及び E-カドヘリン発現の有無によるそれぞれの色素細胞の E-カドヘリンへの遊走能につき検討した。

材料と方法

材料は先天性巨大色素性母斑患者 1 ヶ月～12 歳の計 23 名より本人、またはその家族の同意を得て、切除摘出した母斑組織を用いた。

1. 細胞培養

培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞は、それぞれ母斑切除術の際生じた正常皮膚と母斑組織から採取した。これら組織を 3～5 mm² に細切して 1 mM CaCl₂ (Fluka 社) を加えたトリプシン液 (1×) (Sigma 社) に浸し、4℃にて 18～24 時間浸漬し表皮と真皮に分けた。正常皮膚由来表皮と母斑組織由来真皮をコラゲナーゼ 1 mg/ml (和光純薬社) と 1 mM CaCl₂ 添加トリプシン液を 1:1 に混和した溶液に浸し、37℃、40 分間、保温した¹³⁾。その後、2 倍量の細胞培養液 Ham's F-12、10% ウシ胎児血清、1% ストレプトマイシン、b-FGF 3 ng/ml、ホルボール 12-ミリストート 13-アセタート 10 ng/ml (Sigma 社)、コレラトキシン 1 μg/ml (Calbiochem 社) を加え、1 mM CaCl₂ 添加トリプシン液の反応を中和し、ピペッティングし、1000 rpm、5 分間遠心し、細胞を回収した。細胞培養液に浮遊させ 10 cm² のプラスチックディッシュにそれぞれ播種し、37℃、5% CO₂ 条件下にて培養した。表皮角化細胞や線維芽細胞の混入を除去するために約 50% のコンフルエントになった段階でジェネチシン 100 μg/ml (Sigma 社) を細胞培養液に加え 7～10 日程度培養した。その後、もとの細胞培養液で培養し、表皮由来色素細胞と真皮由来色素細胞を作製した。継代は 1 mM CaCl₂ 添加トリプシン液処理にて行い、3～5 継代目の細胞を以下の実験に用いた^{14,15)}。

2. 免疫細胞化学的検索

スライドガラス上でそれぞれの細胞を培養し、細胞が接着した時点で室温にて 10 分間アセトン固定し、10 分間室温にて風乾させた。一次抗体は Hachisuka H et al. や Palazzo J et al. らの方法を参考にして、ヒトとの交叉反応があることを確認したウサギポリクローナル抗ウシ S-100 蛋白抗体 (Dako 社)、ウサギポリクローナル抗ラット NSE 抗体 (Polysciences 社)、二次抗体はビオチン化抗ウサギ IgG 抗体 (Vector 社) を用いて免疫染色を行った^{16,17)}。E-cadherin の免疫染色は一次抗体としてマウスモノクローナル抗ヒト E-cadherin 抗体 (BD Biosciences 社)、二次抗体はビオチン化抗マウス IgG 抗体 (Vector 社) を用いて免疫染色を行った。細胞の発色には 3 アミノ 9 エチルカルバゾール (AEC) を用い、赤色に発色させた。

3. Western blotting

培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞からのタンパク質の抽出方法は、培養表皮由来色素細胞と培養

真皮由来色素細胞のタンパク質固定を行うため、10% TCA (Sigma 社) 溶液を用いて室温で30分間静置した。その後、固定した細胞を剥がし、4°C、3000 rpmで10分間遠心し沈殿物のみ回収し、PBS 1 mlと100% TCA 100 μ lを混和した溶液を加え、水中で30分間静置しさらにタンパク質の固定を行った。4°C、15000 rpmで10分間遠心し沈殿物のみ回収した。完全にTCA溶液を取り除いた後、サンプルバッファーを加え、4°C、13000 rpmで10分間遠心し、上清液のみを回収した。

また、細胞膜上のE-カドヘリンは0.25%トリプシン-EDTA液 (Sigma 社) 処理により破壊されるが、1 mM CaCl₂を添加したトリプシン液で処理をしても破壊されないと報告されている¹⁸⁾。これを確認するために培養表皮由来色素細胞に対し、PBSで洗浄後、0.25%トリプシン-EDTA液と1 mM CaCl₂添加トリプシン液をそれぞれの細胞に加え、37°C、10分間保温し、1000 rpm、5分間遠心し上清液を捨て、残った沈殿物を上述と同様の手順でタンパク質の抽出を行い、E-カドヘリンの有無をWestern blottingで確認した。

一次抗体はTBSで2500倍希釈したマウスモノクローナル抗ヒトE-カドヘリン抗体 (BD Biosciences 社) を用い、二次抗体以降はVectastain Elite ABC Kit (Vector 社) の手順に従って行った。

4. RT-PCR

培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞からそれぞれの全RNAの単離はアイソゲン (和光純薬社) を用いて行った。培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞のそれぞれから単離した全RNAと、RT-PCR kit (Takara 酒造社) を用いて、RT-PCRを行った。サイクル数は、アニーリングの時間が60秒、伸長反応の温度と時間が72°C、90秒を1回とし40回行った。それぞれの合成されたcDNA長、アニーリングの温度、プライマーの塩基配列は以下の通りである¹⁹⁾。

E-カドヘリン；653bp, 60°C, forward : 5'-AGCCATGGCCCTTGGAG-3', reverse : 5'-CCAGAGGCTCTGT CACCTTC-3', α -カテニン；300 bp, 50°C, forward : 5'-GTCATTACGCTAGTCACCTCA-3', reverse : 5'-TTC TGACATCAAAATCCTCTGTC-3', β -カテニン；668 bp, 60°C, forward : 5'-AAGGTCTGAGGAGCAGCTTC-3', reverse : 5'-TGGACCATAACTGCAGCCTT-3', Boyden chamber :

孔の大きさが8 μ mの膜 (Millipore 社) を用いて、膜の上側にPBSで100倍希釈したマトリゲル (Becton

Dickinson Labware 社) を、底面に100 μ l/ml+2 mM CaCl₂に調整したリコンビナントヒトE-カドヘリン蛋白 (R&D Systems 社) をそれぞれ37°C、30分間保温しコーティングした。lower chamberに細胞培養液を200 μ l入れ、コーティングした膜をのせupper chamberを取り付け、upper chamberに1 mM CaCl₂添加トリプシン液で処理した細胞を回収し、1000 rpm、5分間遠心し、上清液を捨て細胞数が10⁵個/200 μ lになるように細胞培養液で調整して、200 μ l入れた。その後、37°C、6時間保温し、膜を取り出し上側の遊走しなかった細胞を綿棒で拭き取り、PBS 2 mlで洗浄後、20%ホルマリン1 mlで30分間室温固定した。蒸留水2 mlで洗浄し、ギムザ染色を行った²⁰⁾。

膜底面をリコンビナントヒトE-カドヘリン蛋白でコーティングした場合としていない場合の培養表皮由来色素細胞及び、培養真皮由来色素細胞のE-カドヘリン側への細胞遊走能を観察するとともに、1 mM CaCl₂添加トリプシン液処理で細胞膜上のE-カドヘリンを温存した場合と0.25%トリプシン-EDTA液処理で細胞膜上のE-カドヘリンを破壊した場合の培養表皮由来色素細胞についてもE-カドヘリン側への細胞遊走能を観察した。

結 果

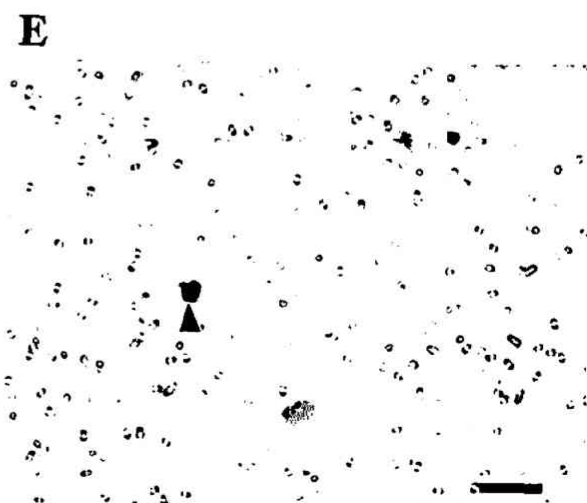
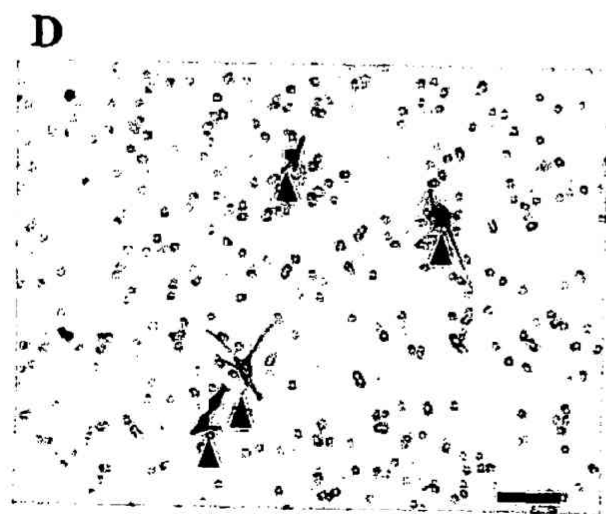
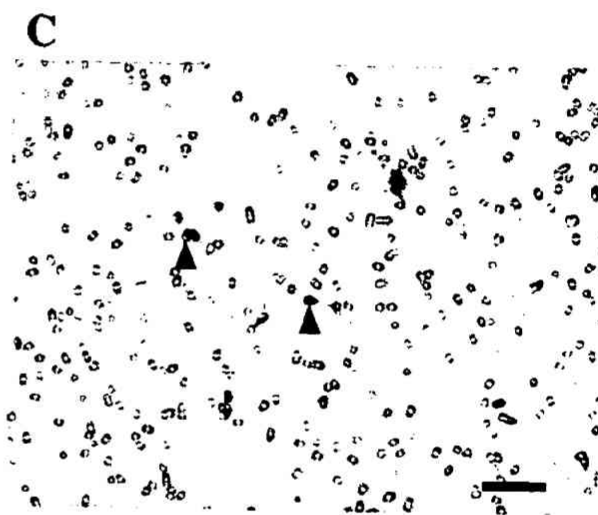
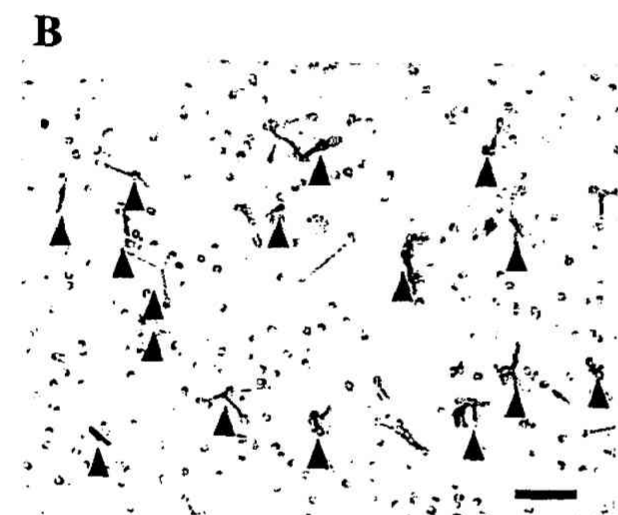
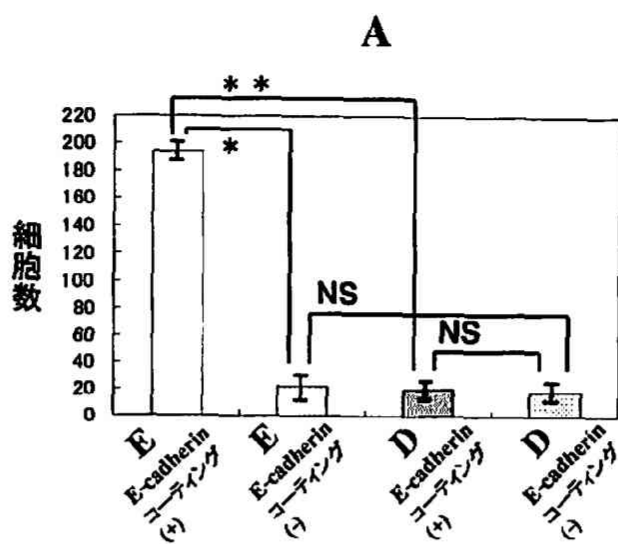
表皮由来色素細胞と真皮由来色素細胞は上記条件下で良好に培養可能であった。培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞の両方でS-100蛋白とNSEが95%以上の細胞で赤色に染まり陽性であった。このことにより、培養した細胞が色素細胞であることが示唆された (第1図A, B, C, D, E, F, G, H)。E-カドヘリンについては、培養表皮由来色素細胞で細胞が赤色に染まり発現していたが、培養真皮由来色素細胞では発現していなかった (第1図I, J)。

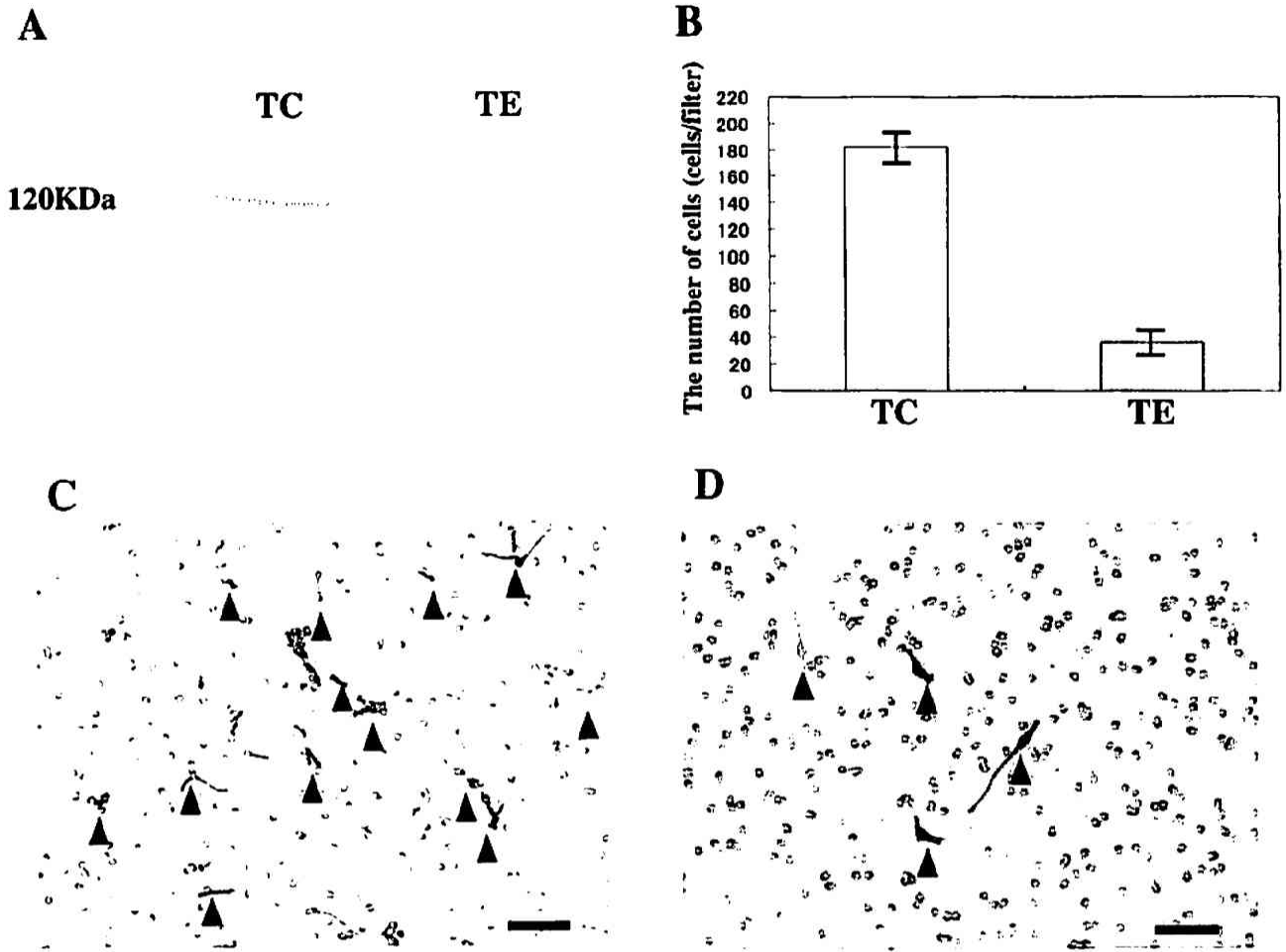
Western blotting及び、RT-PCRにおいても、培養表皮由来色素細胞でE-カドヘリンは発現していたが、培養真皮由来色素細胞ではE-カドヘリンは発現していなかった (第2図A, B)。

α -カテニン及び β -カテニンは、培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞の両方で発現していた (第2図C, D)。

このことから培養真皮由来色素細胞はE-カドヘリンのみ欠落していて、それ以降の刺激伝達に必要な α -カテニン及び β -カテニンは温存されていることがわかった。

次にBoyden chamberで膜底面をリコンビナントヒ





第4図 (A) 培養表皮由来色素細胞の1mM CaCl_2 添加トリプシン液処理と0.25%トリプシン-EDTA液処理によるWestern blottingの結果である。細胞膜上のE-カドヘリンは0.25%トリプシン-EDTA液処理により破壊された。(B) 培養表皮由来色素細胞の1mM CaCl_2 添加トリプシン液処理と0.25%トリプシン-EDTA液処理によるBoyden chamberの結果である。0.25%トリプシン-EDTA液処理により細胞膜上のE-カドヘリンを破壊された培養表皮由来色素細胞は、1mM CaCl_2 添加トリプシン液処理により細胞膜上のE-カドヘリンを温存された培養表皮由来色素細胞に比べて有意に細胞遊走能が減少した。P<0.01, t-検定, 統計学的有意差あり。すべての結果は異なる3検体をそれぞれ3回ずつ行って, 平均±標準偏差で表した。(C) 1mM CaCl_2 添加トリプシン液処理した培養表皮由来色素細胞のBoyden chamber, (D) 0.25%トリプシン-EDTA液処理した培養表皮由来色素細胞のBoyden chamberである。TCは1mM CaCl_2 添加トリプシン液で処理した培養表皮由来色素細胞, TEは0.25%トリプシン-EDTA液で処理した培養表皮由来色素細胞である。矢印はそれぞれの細胞である。横線は50 μm である。

第3図 (A) E-カドヘリンのコートイングの有無による培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞のBoyden chamberの結果である。培養表皮由来色素細胞で膜底面にリコンビナントヒトE-カドヘリン蛋白をコートイングした場合は, 膜底面にリコンビナントヒトE-カドヘリン蛋白をコートイングしていない場合に比べて有意に細胞遊走能が増大した。膜底面にリコンビナントヒトE-カドヘリン蛋白をコートイングした場合の培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞では, 培養真皮由来色素細胞が培養表皮由来色素細胞に比べて有意に細胞遊走能が減少していた。Eは培養表皮由来色素細胞, Dは培養真皮由来色素細胞である。*P<0.01, t-検定, 統計学的有意差あり。すべての結果は異なる3検体をそれぞれ3回ずつ行って, 平均±標準偏差で表した。膜底面にリコンビナントヒトE-カドヘリン蛋白をコートイングした場合の(B)培養表皮由来色素細胞は細胞遊走数が多かった。コートイングしていない場合の(C)培養表皮由来色素細胞の細胞遊走数は, (B)に比べてほんの少であった。膜底面にリコンビナントヒトE-カドヘリン蛋白をコートイングした場合の(D)培養真皮由来色素細胞の細胞遊走数は少なかった。コートイングしていない場合の(E)培養真皮由来色素細胞も(D)と同様, 細胞遊走数は少なかった。矢印はそれぞれの細胞である。横線はすべて50 μm である。

トE-カドヘリン蛋白でコーティングし、E-カドヘリン方向への各細胞の遊走能を解析した。リコンビナントヒトE-カドヘリン蛋白を膜底面にコーティングしない場合は、各細胞とも膜底面へはほとんど遊走しなかった(第3図A, B, C)。リコンビナントヒトE-カドヘリン蛋白の膜底面へのコーティングにより、培養表皮由来色素細胞は膜底面のE-カドヘリン方向への細胞遊走数が有意に増大した(第3図A, C, E)。培養真皮由来色素細胞では膜底面のE-カドヘリン方向への細胞遊走数が培養表皮由来色素細胞に比べ有意に少なかった(第3図A, D, E)。

また、培養表皮由来色素細胞を0.25%トリプシン-EDTA液と1mM CaCl_2 添加トリプシン液の各々で処理した後、Western blottingを行った結果、0.25%トリプシン-EDTA液で処理した培養表皮由来色素細胞はE-カドヘリンが破壊された。しかし、1mM CaCl_2 添加トリプシン液で処理した培養表皮由来色素細胞はE-カドヘリンが温存された(第4図A)。

この0.25%トリプシン-EDTA液処理による細胞膜上のE-カドヘリンの破壊により、培養表皮由来色素細胞は膜底面のE-カドヘリン方向への細胞遊走数が有意に減少した(第4図B, C, D)。データでは記載していないが、トリプシン+EDTA処理後に細胞を免疫染色で12時間まで確認したところE-カドヘリンは破壊されたままであり、再構成されてはいなかった。トリプシン+EDTA処理した細胞は、直ちにWestern blottingやBoyden chamberに用いたのでE-カドヘリンが再構成されている可能性はないと思われた。

考 察

メラノサイトの起源は神経堤由来である。神経堤は生体発生のごく初期に形成され、神経板および神経溝の発生直後に外胚葉と神経板との境界に出現する対称性の細胞集団で、これらは顔や首、心臓の1部を構成する間質や骨などの間葉系細胞、末梢神経系細胞、色素細胞(メラノサイト)、副腎髄質などの内分泌器官構成細胞などさまざまな細胞に分化する。神経堤より発生したメラノサイトはメラノプラストと呼ばれ、まだ未分化な細胞であり、背外側を移動しながら真皮内にたどり着き、真皮内から表皮内へ移動しメラノサイトに分化する。母斑細胞の起源には諸説がある²¹⁻²³⁾が、現在ではメラノサイトと同様、神経堤を起源とする説が有力である⁹⁾。

我々は、母斑細胞はメラノサイト同様に真皮までは分化、増殖、移動をしてくるが、真皮内に停滞することが

多い母斑細胞は、真皮内から表皮内に移動する過程でメラノサイトと比較して遊走能に何らかの違いがあるのではないかと考えた。メラノサイトは真皮内から表皮内への移動の際にE-カドヘリンの発現が特に重要であり、真皮内から表皮内に侵入する直前に、今まで発現していなかったE-カドヘリンを強く発現し、同じくE-カドヘリンを発現している表皮に侵入することが報告されている⁶⁾。また悪性黒色腫細胞はE-カドヘリンの発現の減弱または、消失することにより、表皮内から逸脱し転移能を獲得するという報告もある^{24,25)}。これらのことから我々は表皮由来色素細胞と真皮由来色素細胞においてE-カドヘリンに着目し、研究を行った。E-カドヘリンは竹市らにより1983年に発見された古典的1型カドヘリンファミリーに属する分子量約120kDの細胞膜1回貫通型の糖タンパク質で、5つの細胞外ドメインを持ち、そこにカルシウムが結合することにより同一細胞膜面上にあるE-カドヘリンと二量体を形成し、さらに異なる細胞膜面上にあるE-カドヘリンと基本的にはホモフィリックな結合をする Ca^{2+} 依存性の細胞接着因子である^{26,27)}。さらに、細胞内領域のうちC末側には β -カテニンあるいは γ -カテニンが結合し、これらのカテニン分子には、 α -カテニンが結合する。さらに α -カテニンは、細胞骨格蛋白であるアクチンフィラメントと連結し、E-カドヘリンを介した細胞間接着性は調整される²⁸⁾。

我々の実験で培養表皮由来色素細胞はE-カドヘリンを発現し、培養真皮由来色素細胞はE-カドヘリンを発現していなかった。Boyden chamberは堀川らのinvasion assayに従って行った²⁰⁾。E-カドヘリンを発現している培養表皮由来色素細胞は、E-カドヘリン方向への細胞遊走能が有意に高まった。E-カドヘリンを破壊した培養表皮由来色素細胞は、E-カドヘリン方向への細胞遊走能が有意に減少した。E-カドヘリンを発現していない培養真皮由来色素細胞は、E-カドヘリン方向への細胞遊走能はほとんどなかった。また、膜上部にマトリゲルをコーティングしないで同様の実験を行ったが、各細胞は膜底面に現れなかった。マトリゲルはラミニン、4型コラーゲンを中心とした基底膜成分より成っているので、E-カドヘリン陽性の色素細胞がE-カドヘリン蛋白側に遊走するには、基底膜成分との接着が必要であることが示唆された。これまでに、色素細胞の遊走能を決定する因子としてのE-カドヘリンの報告はない。このことから、色素細胞は真皮内から表皮内への移動にE-カドヘリンの発現が必要で、E-カドヘリンを発現している細胞はE-カドヘリンが発現している表皮に移動できると考えられた。逆を言えば、表皮に細胞が定着する

にはE-カドヘリンの発現が必要であると考えられ、E-カドヘリンの有無により色素細胞の局在が決まる可能性が示唆された。我々の実験で用いた培養表皮由来色素細胞と培養真皮由来色素細胞には、それぞれの細胞が混在している可能性があり、これは否定できない。また、現時点でメラノサイトと母斑細胞を特異的に分離するマーカーは存在しないため証明はできない。しかし、我々の主な目的は、真皮内の母斑細胞を表皮内に移動させ、治療が困難な先天性巨大色素性母斑の治療を確立させることであり、厳密にメラノサイトと母斑細胞を分けて認識する必要はないと考えている。今後、母斑細胞の特異的マーカーが見つければ、それをもとに母斑細胞にE-カドヘリンを強制発現させることで、母斑細胞を真皮内から表皮内へ移動させることができると思われ、その時は、先天性巨大色素性母斑の治療を確立させることができると考えられる。

文 献

- 1) Grichnik JM, Burch JA, Burchette J, Shea CR : The SCF/KIT pathway plays a critical role in the control of normal human melanocyte homeostasis. *J Invest Dermatol* 111 : 233-238, 1998
- 2) Opdecamp K, Kos L, Arnheiter H, Pavan WJ : Endothelin signalling in the development of neural crest-derived melanocytes. *Biochem Cell Biol* 76 : 1093-1099, 1998
- 3) 斎田俊明 : 色素細胞母斑再考. *皮膚病診療*, 22 : 413-419, 2000
- 4) 斎田俊明 : メラノサイトの増殖性病変としてのメラノーマと色素細胞母斑. *色素細胞*, 18 : 249-265, 2001
- 5) Cramer SF : The origin of epidermal melanocytes. Implications for the histogenesis of nevi and melanomas. *Arch Pathol Lab Med* 115 : 115-119, 1991
- 6) Nishimura EK, Yoshida H, Kunisada T, Nishikawa SI : Regulation of E- and P-cadherin expression correlated with melanocyte migration and diversification. *Dev Biol* 215 : 155-166, 1999
- 7) Gosain AK, Santoro TD, Larson DL, Gingrass RP : Giant congenital nevi : a 20-year experience and an algorithm for their management. *Plast Reconstr Surg* 108 : 622-636, 2001
- 8) Soejima K, Nozaki M, Sasaki K, Takeuchi M, Negishi N : Treatment of giant pigmented nevus using artificial dermis and a secondary skin graft from the scalp. *Ann Plast Surg* 39 : 489-494, 1997
- 9) Maves MD, Lusk RP : Tissue expansion in the treatment of giant congenital melanocytic nevi. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 113 : 987-991, 1987
- 10) Moss ALH : Congenital giant naevus : a preliminary report of a new surgical approach. *Br J Plast Surg* 40 : 410-419, 1987
- 11) De Mey A, Dupuis C, Lejeune F, Lejour M : Neonatal treatment of giant naevi. *Dermatology* 185 : 300-301, 1992
- 12) Michel JL : Laser therapy of giant congenital melanocytic nevi. *Eur J Dermatol* 13 : 57-64, 2003
- 13) Gilchrist BA, Treloar V, Grassi AM, Yaar M, Szabo G et al : Characteristics of cultivated adult human nevocellular nevus cells. *J Invest Dermatol* 87 : 102-107, 1986
- 14) Alanko T, Rosenberg M, Saksela O : FGF expression allows nevus cells to survive in three-dimensional collagen gel under conditions that induce apoptosis in normal human melanocytes. *J Invest Dermatol* 113 : 111-116, 1999
- 15) Alanko T, Saksela O : Transforming growth factor beta1 induces apoptosis in normal melanocytes but not in nevus cells grown in type I collagen gel. *J Invest Dermatol* 115 : 286-291, 2000
- 16) Hachisuka H, Sakamoto F, Nomura H, Mori O, Sasai Y : Immunohistochemical study of S-100 protein and neuron specific enolase (NSE) in melanocytes and the related tumors. *Acta Histochem* 80 : 215-223, 1986
- 17) Palazzo J, Duray PH : Typical, dysplastic, congenital, and Spitz nevi : a comparative immunohistochemical study. *Hum Pathol* 20 : 341-346, 1989
- 18) Tang A, Eller MS, Hara M, Yaar M, Hirohashi S et al : E-cadherin is the major mediator of human melanocyte adhesion to keratinocytes *in vitro*. *J Cell Sci* 107 : 983-992, 1994
- 19) Yokoyama K, Kamata N, Hayashi E, Hoteiya T, Ueda N et al : Reverse correlation of E-cadherin and snail expression in oral squamous cell carcinoma cells *in vitro*. *Oral Oncol* 37 : 65-71, 2001
- 20) Horikawa T, Norris DA, Yohn JJ, Zekman T, Travers JB et al : Melanocyte mitogens induce both melanocyte chemokinesis and chemotaxis. *J Invest Dermatol* 104 : 256-259, 1995
- 21) Garnis-Jones S, Jackson R : Origin of the nevus cell : a retrospective. *Int J Dermatol* 31 : 291-294, 1992
- 22) Magana-Garcia M, Ackerman AB : What are nevus cells? *Am J Dermatopathol* 12 : 93-102, 1990
- 23) 川村太郎 : 母斑細胞の起源と母斑症の病理発生 (1) . *皮膚臨床*, 19 : 255-262, 1977
- 24) Poser I, Dominguez D, de Herreros AG, Varnai A, Buettner R et al : Loss of E-cadherin expression in melanoma cells involves up-regulation of the transcriptional repressor Snail. *J Biol Chem* 276 : 24661-24666, 2001
- 25) Hsu MY, Meier FE, Nesbit M, Hsu JY, Van Belle P et al : E-cadherin expression in melanoma cells restores keratinocyte-mediated growth control and down-regulates expression of invasion-related adhesion receptors. *Am J Pathol* 156 : 1515-1525, 2000
- 26) Takeichi M : Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 251 : 1451-1455, 1991

- 27) Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K, Yasuda K, Takeichi M : Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature* 329 : 341-343, 1987
- 28) Ozawa M, Baribault H, Kemler R : The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J* 8 : 1711-1717, 1989
-