

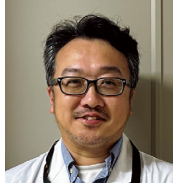


エネルギー代謝から紐解く疾患生物学 ～ヒアルロン酸に着目した新たなアプローチ～

歯学研究科 顎顔面口腔矯正学講座／歯学部附属病院 矯正科

研究准教授 犬伏 俊博

Researchmap <https://researchmap.jp/opathone0141>



研究の概要

我々はこれまでに、世界に先駆けて新規細胞外ヒアルロン酸分解酵素 Tmem2 を見出し、ヒアルロン酸を積極的に分解する新たな機構が存在することを示した (図1)。ヒアルロン酸は2糖の繰り返し構造からなり、生合成は解糖系といわれるエネルギー代謝と密接に関係している。さらに、代謝性疾患である2型糖尿病患者や肝疾患患者ではヒアルロン酸の量が増えることが分かっている。そこで、本研究では、エネルギー代謝という新たな視点から、ヒト疾患におけるヒアルロン酸の合成・分解機構の異常を明確にし、疾患特異的にヒアルロン酸の合成・分解異常を制御することで、これら疾患を根本的に治療する革新的治療法の開発を目指している。

特に、我々が研究課題として取り組んでいる口唇口蓋裂は、先天性奇形の中でも最も頻度が高い難治性の疾患であり、本研究課題を通して、口唇口蓋裂の発症を予防する革新的な治療法の開発を目指す。また、ヒアルロン酸代謝の異常は変形性関節症、線維化、加齢やがんなどの難治性疾患の発症や増悪に関わっている可能性があり、分野を超えた研究者や産学との融合や連携によるイノベーションの創出が期待される。

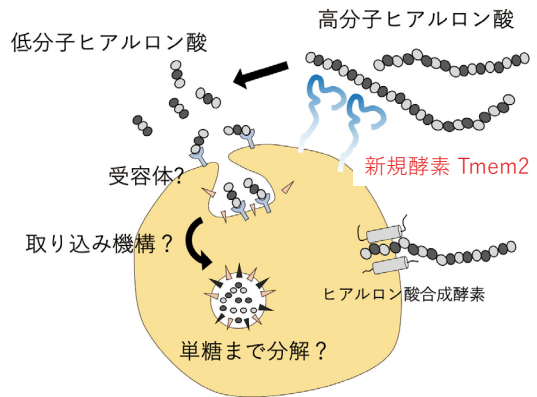


図1. ヒアルロン酸が分解される機構

研究の背景と結果

ヒアルロン酸は生体内で最も多く含まれる細胞外基質であるが、その最大の特徴は半減期がおよそ3日というターンオーバーのスピードにある。なぜ、大量に作っては壊す必要があるのかはいまだに明らかになっていない。これまで、ヒアルロン酸は物理的・受動的に分解されるものと考えられてきたが、申請者は世界に先駆けて Tmem2 が細胞外ヒアルロン酸分解酵素であることを明らかにした。さらに、申請者らが作製した Tmem2 のコンディショナルノックアウトマウスを用いた実験により、Tmem2 はヒアルロン酸分解機構において中心的役割を担っており胚発生や組織の恒常性の維持において極めて重要であること、Tmem2 の欠失により細胞死が増加することを世界で初めて明らかにした。そこで、ヒアルロン酸代謝は細胞の生存に必要であり、ヒアルロン酸代謝の異常は様々な疾患の発症や増悪に関わっているのではないか、という本研究の着想に至った。

現在までに複数の Cre マウス系統を用いて、組織・細胞特異的に Tmem2 の発現を減少または増加させることで、Tmem2 の生体における機能解析を行なっている。例えば、軟骨特異的に Tmem2 を過剰発現するマウス (Col2a1;R26-Tmem2) を用いて、膝関節の外科的変形性関節症発症モデルを作成したところ、著しい変形性関節症の進行を認めた (図2)。面白いことに、関節軟骨細胞における Tmem2 の発現は OA 初期において増加することを明らかにしている。変形性関節症初期の Tmem2 の発現上昇は、軟骨組織中のヒアルロン酸量を低下させることで変形性関節症の病態の増悪に関わっている可能性が考えられる。そこで現在、Tmem2 の機能を抑制する中和抗体の変形性関節症に対する予防・治療効果の検証を進めている。一方、口蓋形成における Tmem2 の役割を解明するために遊走神経堤細胞特異的 (Sox10-Cre) な Tmem2 のノックアウトマウスを作製したところ、ノックアウトマウスでは全例で口蓋裂を呈した (図3)。口蓋組織においてアポトーシスの増加と増殖細胞数の減少とともに、低酸素応答や嫌氣的な解糖系の促進を認めた。現在、ヒアルロン酸分解との関連性について検討を進めている。

研究の意義と将来展望

本研究は、生命科学の根源の理解につながり、またヒト難治性疾患の診断・治療体系のパラダイムシフトを引き起こすことが期待される。

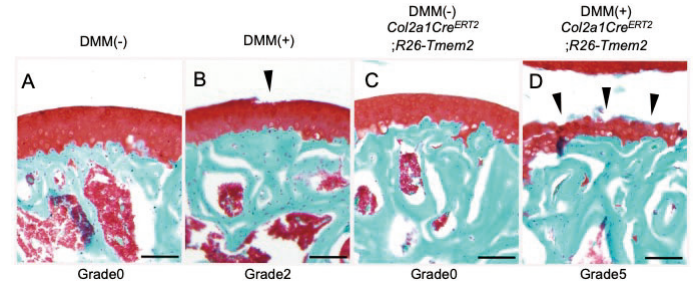


図2. 膝関節軟骨のサフランin O 染色像。対照群 (A)、Tmem2 過剰発現群 (B) と DMM 手術を行った対照群 (C)、DMM 手術を行った Tmem2 過剰発現群 (D)。

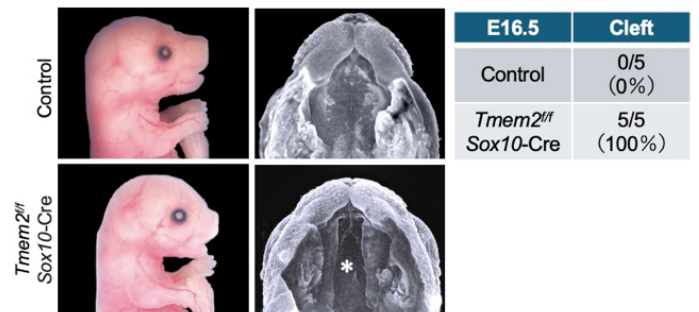


図3. 遊走神経細胞特異的 Tmem2 欠失マウスと対照群マウス胎児の実体顕微鏡像 (左) と蛍光染色像。* は口蓋裂。

特 許	Inubushi, Toshihiro; Nag, Priyanka; Sasaki, Jun-Ichi et al. The significant role of glycosaminoglycans in tooth development. Glycobiology. 2024, 34(5), cwae024. doi: 10.1093/glycob/cwae024
論 文	Nag, Priyanka; Inubushi, Toshihiro; Sasaki, Jun-Ichi et al. Tmem2 deficiency leads to enamel hypoplasia and soft enamel in mouse. J Dent Res. 2023, 102(10), 1162-1171. doi: 10.1177/00220345231182355 Inubushi, Toshihiro. In vitro investigation of the effects of the hyaluronan-rich extracellular matrix on neural crest cell migration. J Vis Exp. 2023, 192, e64749. doi: 10.3791/64749 Inubushi, Toshihiro; Nakanishi, Yuichiro; Abe, Makoto et al. The cell surface hyaluronidase TMEM2 plays an essential role in mouse neural crest cell development and survival. PLoS Genetics. 2022, 18(7), e1009765. doi: 10.1371/journal.pgen.1009765 Yamamoto, Hayato; Tobisawa, Yuki; Inubushi, Toshihiro et al. A mammalian homolog of the zebrafish transmembrane protein 2 (TMEM2) is the long-sought-after cell-surface hyaluronidase. Journal of Biological Chemistry. 2017, 292(18), 7304-7313. doi: 10.1074/jbc.M116.770149
参考 URL	
キーワード	ヒアルロン酸、細胞外基質、口唇口蓋裂、変形性関節症、ヒアルロン酸分解酵素