

# 新規ヒアルロニダーゼ Transmembrane protein 2 (TMEM2) の ヒアルロン酸分解機構

**A mammalian homolog of the zebrafish transmembrane protein 2 (TMEM2) is the  
long-sought-after cell-surface hyaluronidase**

---

山本 勇人

弘前大学大学院医学研究科 泌尿器科学講座

ヒアルロン酸 (HA) は、細胞の様々な機能に関与する高分子多糖類である。HA の代謝に関しては、まず、細胞外または細胞表面の HA 分解酵素により細胞外にある高分子 (HMW) HA が切断される。次に切断された中分子量の HA が細胞内に取り込まれ、リソソーム内で単糖へ分解されると考えられている。細胞内における HA 分解酵素に関しては、HYAL1 と HYAL2 は主にリソソームに存在する HA 酸分解酵素であり、近年同定された CEMIP / KIAA1199 は、細胞内のクラスリン被覆小胞の経路において HA を分解すると考えられている。細胞外における HA 酸分解酵素についても様々研究されているが、依然として詳細は不明瞭なままである。今回我々は心内膜の発生において重要な役割を果たす Transmembrane protein 2 (TMEM2) が細胞表面に存在するである HA 分解酵素であることを証明した。まず Live staining および surface biotin assay を用いて TMEM2 が II 型膜貫通型タンパク質として細胞表面に発現していることを確認した。次に TMEM2 が、HMW-HA を約 5kDa の HA に分解すること、コンドロイチン硫酸またはデルマタン硫酸分解活性を持たないこと、Ca<sup>2+</sup>依存性の HA 分解酵素であること、至適 pH が約 6~7 であることを確認した。さらには細胞内のクラスリン被覆小胞内で活性を有する CEMIP / KIAA1199 とは異なり、TMEM2 は細胞を必要とせずタンパク質のみで活性を有することを証明した。最後に in situ HA degradation assay を用いて、TMEM2 が細胞表面に接触している細胞外 HA を分解していることを確認した。これらの結果は、TMEM2 が細胞外において HMW-HA を中分子量の HA に切断する HA 分解酵素であることを示唆している。