

整形外科疾患に関するヒアルロン酸研究： 分医研ネットワークによる発展

名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション科 西田佳弘

ヒアルロン酸は整形外科における基礎・臨床研究においても重要な位置を占めてきた。関節軟骨の細胞外マトリックス成分として多くのアグリカンを結合し、巨大な凝集体を形成して軟骨細胞外マトリックスの構造的特徴を維持している。関節軟骨でヒアルロン酸を合成する酵素は HAS-2 が主で、この機能が破綻すると細胞外マトリックス構造も破綻する⁽¹⁾。細胞増殖性・炎症性サイトカインの環境下で、HAS-2 発現はアグリカンとともに大きく変動し、変形性関節症(OA)に代表される炎症性関節疾患の病態を反映し、またその治療法を示唆してくれる^(2, 3)。炎症においては関節内滑膜組織の役割が重要であり、滑膜細胞によるヒアルロン酸代謝は炎症状態に敏感に反応し^(4, 5)、OA や関節リウマチ(RA)の病態形成に関与する。

整形外科関節疾患へのヒアルロン酸代謝の影響が明らかになるとともに、亢進したヒアルロン酸代謝を抑制することで関節炎治療開発に向けた研究を実施した。ヒアルロン酸合成を抑制する薬剤として 4-Methylumbelliferone (MU)を投与するとコラーゲン関節炎マウスモデルで有意に関節症変化が抑制され、OA・RA の治療薬としての可能性が示された⁽⁶⁾。

腫瘍、特に悪性腫瘍の増殖、進展や転移においてもヒアルロン酸の機能が重要であることが報告されている。整形外科領域での腫瘍は原発では肉腫、転移では癌の骨転移が治療対象となる。したがって、肉腫や癌の骨転移に対してヒアルロンを標的とした研究を実施した。骨肉腫においては、HAS-2 の発現抑制⁽⁷⁾、ヒアルロン酸オリゴ糖の投与⁽⁸⁾、MU の投薬⁽⁹⁾で抗腫瘍性を示し、同様に軟骨肉腫⁽¹⁰⁾や悪性末梢神経鞘腫瘍⁽¹¹⁾に対しても MU は効果的な薬剤であることが示された。癌の骨転移においてもヒアルロン酸の合成抑制が骨転移病巣を dormant な状態に維持できることが示された⁽¹²⁾。

ヒアルロニダーゼについては最近まで Hyal1、Hyal2 が主要な酵素であると考えられ、我々は II 型コラーゲンプロモーター特異的 Hyal2 ノックアウトマウスを作成し、ヒアルロン酸が異常に蓄積することでマイルドな OA が誘導されることを示した⁽¹³⁾。強力な酵素活性を示す新規ヒアルロニダーゼとして報告された KIAA1199 に関して、現在研究を進めている。

これらは分医研において軟骨プロテオグリカンの研究を始め、その縁で留学させていただいたシカゴのラッシュ医科大学、帰国後は名古屋大学で引き続き分医研、東京医科歯科大学篠村研究室との共同研究があったから実施可能であった。分医研ネットワークがあったから実施できた研究である。

References

1. Nishida Y, et al. Antisense inhibition of hyaluronan synthase-2 in human articular chondrocytes inhibits proteoglycan retention and matrix assembly. *J Biol Chem.* 274(31): 21839-9, 1999
2. Nishida Y, et al. Osteogenic protein 1 stimulates cells-associated matrix assembly by normal human articular chondrocytes: up-regulation of hyaluronan synthase, CD44, and aggrecan. *Arthritis Rheum.* 43(1): 206-14, 2000
3. Nishida Y, et al. Stimulation of hyaluronan metabolism by interleukin-1alpha in human articular cartilage. *Arthritis Rheum.* 43(6): 1315-26, 2000
4. Oguchi T, et al. Differential stimulation of three forms of hyaluronan synthase by TGF-beta, IL-1beta, and TNF-alpha. *Connect Tissue Res.* 45(4-5): 197-205, 2004
5. Kida D, et al. The SHAP-HA complex in sera from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol.* 26(6): 1230-8, 1999
6. Yoshioka Y, et al. Suppression of hyaluronan synthesis alleviates inflammatory responses in murine arthritis and in human rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 65(5): 1160-70, 2013
7. Nishida Y, et al. Antisense inhibition of hyaluronan synthase-2 in human osteosarcoma cells inhibits hyaluronan retention and tumorigenicity. *Exp Cell Res.* 307(1): 194-203, 2005
8. Hosono K, et al. Hyaluronan oligosaccharides inhibit tumorigenicity of osteosarcoma cell lines MG-63 and LM-8 in vitro and in vivo via perturbation of hyaluronan-rich pericellular matrix of the cells. *Am J Pathol.* 171(1): 274-86, 2007
9. Arai E, et al. Inhibition of hyaluronan retention by 4-methylumbelliferone suppresses osteosarcoma cells in vitro and lung metastasis in vivo. *Br J Cancer.* 105(12): 1839-49, 2011
10. Hamada S, et al. Suppression of hyaluronan synthesis attenuates the tumorigenicity of low-grade chondrosarcoma. *J Orthop Res.* 36(6): 1573-1580, 2018
11. Ikuta K, et al. Antitumor effects of 4-methylumbelliferone, a hyaluronan synthesis inhibitor, on malignant peripheral nerve sheath tumor. *Int J Cancer.* 140(2): 469-479, 2017
12. Urakawa H, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis in breast cancer cells by 4-methylumbelliferone suppresses tumorigenicity in vitro and metastatic lesions of bone in vivo. *Int J Cancer.* 130(2): 454-466, 2012
13. Higuchi Y, et al. Conditional knockdown of hyaluronidase 2 in articular cartilage stimulates osteoarthritic progression in a mice model. *Sci Rep.* 7(1): 7028, 2017

略 歴

昭和63年 3月25日 名古屋大学医学部 卒業
昭和63年 6月 1日 袋井市民病院 研修医
平成 1年 4月 1日 名古屋大学大学院医学部医学研究科 入学
平成 2年 4月～ 愛知医科大学分子医科学研究所（木全教授）へ国内留学
平成 5年 4月 1日 名古屋大学医学部附属病院整形外科 医員
平成 6年 4月 1日 国立療養所中部病院臨床研究部 リサーチレジデント
平成 9年 4月24日 Instructor, Department of Biochemistry, Rush Medical College, Chicago, USA
平成11年10月16日 名古屋大学医学部附属病院整形外科 医員
平成12年10月 1日 名古屋大学医学部附属病院整形外科 助手
平成13年 8月29日 日本学術振興会 平成13年度日米がん研究協力事業
～10月 4日 派遣研究者として短期留学（米国シカゴ・ニューヨーク）
平成16年 6月 1日 名古屋大学医学部附属病院整形外科 講師
平成21年12月 1日 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻 講師
平成22年 3月16日 名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻 准教授
平成25年 4月 1日 名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻 准教授
平成25年 4月 1日 名古屋大学医学部附属病院整形外科長、リウマチ科長、リハビリテーション部長（兼任）
平成25年 4月 1日 名古屋大学大学院医学系研究科特命教授（兼任）
平成30年 4月 1日 名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション科長
平成30年 5月 1日 名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション科
病院教授