

炎症下 SHAP-HA 複合体の形成と役割

卓 麗聖(愛知医科大学分子医科学研究所;CREST、JST)

インター- α -トリプシンインヒビターファミリーはプロテオグリカンの一種で血液中に主にある。軽鎖サブユニットのコアタンパク質をもとに合成される1本のコンドロイチン硫酸鎖に重鎖サブユニットタンパク質がエステル共有結合で結合するという珍しい構造を持つ。グリコサミングリカン分子のうち、ヒアルロン酸(HA)は、細胞膜で合成され、二糖繰り返しの単純だが極めて長いなど特徴ある構造を持ち、結合組織の主要なマトリックス成分である。我々は、この二つの特異な分子が反応し、SHAP (Serum-derived Hyaluronan-Associated Protein)-HA 複合体を産生することを発見し、その結合様式、反応機序及び生理意義を解析してきた。SHAP は、現在唯一 HA に共有結合するタンパク質の例である。SHAP-HA 複合体の形成は、時間的、空間的に制御されている。卵丘組織マトリックスまたはリウマチ関節炎の関節液には、この複合体が大量に存在し、各々の生理的また病理的な反応や症状に大きく関与する。関節リウマチと慢性肝疾患を初め、様々の炎症性疾患において、血清中ヒアルロン酸濃度と SHAP-HA 複合体濃度の間に強い相関性が見られ、SHAP-HA 複合体の形成は炎症反応に共通する分子機序の一つであることが示唆された。SHAP-HA 複合体の役割を解析するために、遺伝子操作により SHAP-HA 複合体形成反応が抑制された欠損マウスを作成した。コラーゲン誘導関節炎実験では、欠損マウスでは、正常マウスと同様に抗コラーゲン抗体を産生したが、関節炎の発症は軽減していた。欠損マウスの血中 HA は正常マウスとほぼ同濃度であったが SHAP-HA 複合体は確かに検出されず、複合体形成は関節炎の発症に重要と思われた。リウマチ関節液より、SHAP-HA 複合体を分離し、CD44(+)炎症性細胞の複合体への接着を調べたところ、HA における SHAP の存在は CD44-HA 相互作用による細胞接着を著しく促進した。これは、関節炎発症においては、SHAP-HA 複合体は炎症性細胞

の浸潤と接着に関与することが示唆された。細胞接着促進の分子機構として、HA が SHAP との共有結合によって新しい分子的性状を持ち、CD44 との相互作用が増強されたと推定している。