

第22回プロテオグリカンフォーラム

関節軟骨細胞におけるCD44の断片化とその意義について

○¹高橋伸典、¹寺部健哉、²Cheryl B. Knudson、²Warren Knudson、¹小嶋俊久、¹石黒直樹

1. 名古屋大学・整形外科

2. East Carolina University, Dept of Anatomy and Cell Biology

軟骨細胞はヒアルロン酸 (HA) とプロテオグリカンに富む細胞外マトリックスを持ち、主要な HA レセプターである CD44 を介して細胞表面に接着している。HA-CD44 結合は細胞外マトリックスを保持するために必要であり、それが故に軟骨の恒常性を維持するために必須である、変形性関節症 (OA) は関節軟骨の変性疾患であり、細胞外マトリックスの減少喪失が観察される。軟骨において細胞-マトリックス相互作用は細胞外環境の変化を感知し、修復反応を誘導する重要な手段であり、HA-CD44 結合はその中心的な役割を果たしている、CD44 を介するシグナル誘導は HA-CD44 結合の喪失により惹起される。MAPK、Akt/PI3K、NF- κ B などの細胞内シグナル経路を介してマトリックス代謝を促進する遺伝子群 (MMP-3, MMP-13, iNOS) やマトリックス修復に関わる遺伝子群 (2 型コラーゲン、アグリカン、HAS-2、BMP-7) の発現を亢進させ、BMP/Smad シグナル経路は抑制される。また最近、OA 関節軟骨細胞において CD44 の断片化が促進されていることが確認された。CD44 断片化では、細胞外領域における MMP による切断後、C 末端側の断片が γ セクレターゼで切断されて intracellular domain (ICD) を生ずる。軟骨細胞において CD44-ICD を強制発現させると細胞外マトリックスが消失することがこれまでの研究で分かっている。HA-CD44 結合喪失モデルとしては HA オリゴ糖、ヒアルロニダーゼ、dominant-negative CD44 などが用いられてきたが、生体内でこれらは同定されていないため、OA へと進行していく HA-cell 結合喪失の最初のきっかけとして軟骨細胞における CD44 断片化と ICD の出現が関わっている可能性がある。