

第22回プロテオグリカンフォーラム

KIAA1199/HYBIP 依存的な新規ヒアルロン酸分解における分子機構

○¹吉田浩之、¹長岡彩、¹中村幸子、¹日下（菊嶋）あゆみ、¹飛石恵、¹川端慶吾、¹佐用哲也、¹酒井進吾、¹杉山義宣、²岡田保典、¹井上紳太郎

1. 株式会社カネボウ化粧品 価値創成研究所
2. 慶応義塾大学医学部 病理学教室

ヒアルロン酸 (HA) は代謝回転が著しく速く、皮膚の HA の代謝半減期は約 1-1.5 日とされているが、その分解機構はよく理解されていなかった。我々は、正常ヒト皮膚線維芽細胞において、これまで HA 分解の中心的役割を担うと考えられてきた CD44 (HA 受容体) や 2 種類の HA 分解酵素 (HYAL1、2) が関与しない、KIAA1199 依存的な新規 HA 分解機構が存在することを発見した。KIAA1199 は滑膜細胞の HA 分解においても必須であり、その発現は変形性関節炎および関節リウマチ患者の滑膜細胞や滑膜組織で亢進していたことから、皮膚の生理的な HA 分解だけでなく、関節炎滑膜で見られる過剰な HA 分解にも寄与していると考えられた。我々は、KIAA1199 分子の機能として、主要なグリコサミノグリカンのうち HA との特異的な結合活性を見出したことから、本分子を HYBIP (HYaluronan BInding Protein involved in hyaluronan depolymerization) と名付けた。HYBIP 依存的 HA 分解機構の特性として、クラスリン被覆経路により HA を特異的に細胞内に取り込んだ後、エンド- β -*N*-アセチルグルコサミニダーゼ様式で HA を中間サイズまで分解し、その分解産物を細胞外に放出することが明らかとなった。その際、HYBIP は原形質膜付近のベシクルに局在しており、HA の分解はクラスリン被覆小胞もしくは初期エンドソームにて生じている可能性を見出した。HYBIP の細胞内局在制御について調べた結果、HYBIP の N 末端 30 アミノ酸はシグナル配列として機能し、HYBIP は小胞体に移行後、N 末端 30 アミノ酸の切断と *N*型糖鎖修飾を受け、ゴルジ体を経由し、成熟したタンパクとして HA 分解に必要な原形質膜近傍のベシクルへ輸送されることが考えられた。