

学位論文抄録

上皮間葉転換におけるヒアルロン酸—CD44 結合の役割

(Role of hyaluronan-CD44 interaction in epithelial-mesenchymal transition)

高橋 枝里

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻視機能病態学

指導教員

谷原 秀信 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻視機能病態学

佐谷 秀行 前教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程病態制御学専攻腫瘍医学

学位論文抄録

[目的] 上皮間葉転換 (EMT) は組織の線維化や癌の転移・浸潤を含め、様々な病態に関与することが知られている。同様に、細胞外マトリクスの変化もこのような病的状態に関与することが報告されている。しかしながら、EMT と細胞-細胞外マトリクスの相互作用がどのように寄与するのかはほとんどわかっていない。今回我々は EMT を誘導する系を確立し、EMT と細胞外マトリクスがどのように関与しているか、そのメカニズムを解明し、治療への応用を目指すことを目的とした。

[方法] 網膜色素上皮細胞にサイトカインや増殖因子刺激を行い EMT を誘導する系を確立した。この系において様々な阻害剤を用いて関連因子を同定し、siRNA 法により特異的タンパク質の発現を抑制することで関連タンパク質とその役割を明らかにした。さらに、この *in vitro* における結果を *in vivo* モデルを作成し検討した。

[結果] 網膜色素上皮細胞において、TNF- α 刺激により、細胞形態が上皮系から伸長した間葉系細胞様形態へ変化し、長期培養により細胞外マトリクスと細胞成分に富んだ線維性集塊を形成することを見出した。この変化は TGF- β 受容体阻害薬により抑制されることから TNF- α は TGF- β と共同して網膜色素上皮細胞に EMT を誘導した結果、獲得した形質であることもわかった。また、ヒアルロン酸 (HA) 合成阻害剤によりこの形質転換は抑制され、細胞外マトリクスであるヒアルロン酸が関与することがわかった。TNF- α は PKC を活性化し、ERM タンパク質 (特に Moesin) をリン酸化し、細胞膜上でヒアルロン酸とその受容体 CD44、架橋タンパク質 Moesin と複合体を形成した。この HA-CD44-Moesin 複合体の形成が、細胞骨格の再構築と同時に細胞間接着が解離に重要な役割を担うことで、間葉系細胞の形質が維持されることがわかった。また、TNF- α によって活性化された HA-CD44-Moesin 複合体の形成は EMT の誘導に必要な TGF- β シグナルの活性化にも関与することがわかった。さらに、マウス網膜色素上皮組織培養、マウス眼においても、TNF- α 刺激により *in vitro* と同様に線維化様変化を認め、CD44 ノックアウトマウスでは線維化様変化が抑制された。

[考察] ヒアルロン酸産生とその受容体である CD44 との相互作用が TNF- α により誘導される EMT に必須の役割を果たしていると考えられる。

[結論] TNF- α により誘導される HA-CD44-Moesin 複合体は EMT の維持に関与する。この相互作用を抑制することが、線維性疾患や癌転移など EMT が関与する病態の新たな治療戦略となりうる。