

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ヒアルロン酸代謝に注目した組織発生・腫瘍形成における組織内微小環境解析研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Analysis of tissue microenvironment focusing on hyaluronan metabolism during development and tumorigenesis			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓)シモダ	名)マサユキ	研究期間 B	2015 ~ 2017 年
	漢字 CB	下田	将之	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	Shimoda	Masayuki	研究機関名	慶應義塾大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		慶應義塾大学医学部病理学教室・専任講師			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>多細胞生物である人体は、細胞と細胞間物質から構築されており、生体内における多彩な細胞機能は、細胞外マトリックス(extracellular matrix=ECM)をはじめとする細胞間物質により形成された組織内微小環境によって厳密に規定されている。ヒアルロン酸(Hyaluronic acid=HA)は、N-アセチルグリコサミンとグルクロン酸の二糖繰り返し構造からなる生体内組織での主要細胞外マトリックスであり、組織の形成や恒常性維持に重要な役割を果たしている。近年、我々はHA分解に中心的役割を果たす新規分子HYBIDを同定したが、発育に伴う本分子の機能についてはこれまで報告がない。本研究ではCre/loxPシステムによりHybrid遺伝子欠損マウスを作製し、全身臓器における表現型の解析とともに各臓器の病理学的変化を詳細に検討した。その結果、Hybrid遺伝子欠損マウスは外見上の大きな異常を示さないものの、生後1-4週時に限定した長管骨の骨端板肥大軟骨層延長がみられ、生後8週時には長管骨の軽度短縮を認めた。野生型マウスでは、<i>in situ</i> hybridization法により軟骨肥大層-骨境界部の肥大軟骨細胞がHYBIDを強発現しており、野生型マウス由来の初代培養軟骨細胞は破骨細胞や骨芽細胞と比べHYBIDを有意に高発現していた。Hybrid遺伝子欠損マウスでは、HYBID陽性細胞が欠失しており、肥大軟骨層での高分子量HAの蓄積とともに軟骨肥大層-骨境界部での血管密度低下と破骨細胞減少を認めた。培養血管内皮細胞を用いた解析では、高分子量HA存在下において、VEGF誘導性細胞増殖と管腔形成の有意な抑制が認められた。以上の結果より、HYBIDは骨端板肥大軟骨細胞で発現し、高分子量HA代謝を介して内軟骨性骨形成時にみられる血管新生や破骨細胞誘導の制御に重要な役割を果たしていると推定される。</p>					
キーワード FA	HYBID		ヒアルロン酸	組織内微小環境	内軟骨性骨形成

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism.							
	著者名 ^{GA}	Shimoda M, et al.	雑誌名 ^{GC}	The American Journal of Pathology					
	ページ ^{GF}	1162~1176	発行年 ^{GE}	2	0	1	7	巻号 ^{GD}	187
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Hyaluronan (HA) plays an important role in development and maintenance of tissues, and its degradation is implicated in many pathological conditions. We have recently reported that HYBID (hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization, KIAA1199) is a key molecule for HA depolymerization, but its developmental and pathological functions remain elusive. We generated Hybid-deficient mice by Cre/loxP system and analyzed their phenotypes. Hybid-deficient mice were viable and fertile, but their adult long bones were shorter than those of wild-type animals. Hybid-deficient mice showed lengthening of hypertrophic zone in the growth plate until 4 weeks after birth. There were fewer capillaries and osteoclasts at the chondroosseous junction in the Hybid-deficient mice compared with the wild-type mice. In situ hybridization demonstrated that HYBID is expressed by hypertrophic chondrocytes at the chondroosseous junction. Cultured primary chondrocytes expressed higher levels of HYBID than osteoblasts or osteoclasts, and the HYBID expression in the chondrocytes was up-regulated after maturation to hypertrophic chondrocytes. High-molecular-weight HA was accumulated in the lengthened hypertrophic zone of Hybid-deficient mice. In addition, high-molecular-weight HA significantly reduced cell growth and tube formation of endothelial cells stimulated with or without vascular endothelial growth factor. These data suggest that HA metabolism by HYBID is involved in endochondral ossification during postnatal development by modulation of angiogenesis and osteoclast recruitment at the chondroosseous junction.