

# ヒアルロナンと血管新生 “ヒアルロナンオリゴは Angiogenic Switch に関与するか”

高橋義徳\*\*\*\*

\*山形大学医学部情報構造統御学講座視覚病態学分野

\*\*Ludwig Institute for Cancer Research

(平成14年9月22日受理)

キーワード : ヒアルロナン、ヒアルロナンオリゴ、血管新生

## はじめに

ヒアルロナン (hyaluronan, HA) はN-アセチルグルコサミン (N-acetylglucosamine) とグルクロン酸 (glucuronic acid) の二糖のくり返しからなるプロテオグリカンです。その構造は非常に単純なのですが、このくり返しが1000回以上にもなることで高い保水性や弾性などの物理的な性質を示し細胞外マトリックスの重要な構成成分となっています。生体においては眼球内の硝子体、関節腔、皮膚などに多く存在しています。

## ヒアルロナンの働き

ヒアルロナンの機能としては細胞外マトリックスとしての存在から想像されるように物理的な働きがあげられます。ひとつの例として細胞の分裂や移動の際に増加し、水和した空間を提供することによりこれらを促進する働きがあげられます。ヒアルロナンの発現が角膜の発生や心臓弁の形成の際などの発生段階や創傷治癒の過程、腫瘍細胞の浸潤などにみられます。

もうひとつの働きとして興味深いのがシグナル分子としての働きです。ヒアルロナンは細胞表面に存在するCD44やRHAMM (receptor for hyaluronic acid mediated motility) などのレセプターを介して細胞内に細胞の移動・増殖・分化に関わるシグナルを伝えることが明らかにされてきています。Has2ノックアウトマウスでは内皮細胞から間葉細胞への分化が認められないのですが、微量のヒアルロナンを加えることによって分化が誘導されることが示されました<sup>1)</sup>。さらに細胞内のシグナル伝達に関わる低分子量GTP結合タンパク質のひとつであるRasのドミナントネガティブ変異株ではヒアルロナンを加えても変化を誘導することはできませんでした。これらのことからRasを介するシグナル伝達がこれらの現象に関与することが示されました。

近年、興味深いことにヒアルロナンはシグナル分子として血管新生に関与することが明らかにされてきました<sup>2)</sup>。

## ヒアルロナンと血管新生

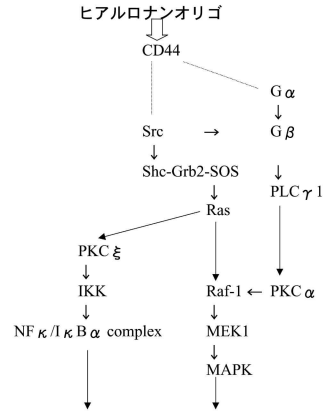
血管新生は癌の増殖・転移、創傷治癒、糖尿

別刷請求先：高橋義徳（山形大学医学部情報構造統御学講座視覚病態学分野）〒990-9585 山形市飯田西2-2-2

病網膜症など様々な病態において重要な働きを担っています。この血管新生に対してヒアルロナンはシグナル分子としても関わっています。しかも元来のヒアルロナンが示す高分子量においては血管新生抑制効果を示すのに対して<sup>3)</sup>、低分子量のヒアルロナン（6-20 oligosaccharides；ヒアルロナンオリゴ）は内皮細胞の増殖、移動を促進し血管新生をもたらすことが報告されています<sup>4)</sup>。

血管内皮細胞の三次元培養による研究によるとヒアルロナンオリゴで処理することにより内皮細胞は管腔形成（分化）がみられCD44を介したシグナルが関与していることが示されました<sup>5)</sup>。Stevinらは血管新生作用を有するヒアルロナンオリゴが内皮細胞に対して複数の経路を通してシグナル伝達する可能性を示しました（図1）<sup>6)</sup>。ひとつは三量体Gタンパク質を上流としてPLCを介してPKCを活性化するものです。さらにPKCは古典的MAPキナーゼカスケードの上流に位置するMAPKKKのひとつであるRaf-1を活性化してMAPKであるERK1, ERK2をリン酸化し結果として細胞の増殖、創傷治癒促進がみられることを示しました。さらに、非受容体型チロシンキナーゼであるSrcを上流としてShc-Grb2-Sos複合体を介して低分子量GTP結合タンパク質であるRasを活性化するものです。このRasはRaf-1を活性化しERK1, ERK2をリン酸化して細胞の増殖、創傷治癒を促進しました。この結果はヒアルロナンオリゴがシグナル分子として血管新生に関与している可能性を示しました。

一方実際の病態を考えた場合は、やはりヒアルロナンおよびそのオリゴとその他のサイトカインの相互関係を含めた検討が有効だと思われます。Montesanoらはこの観点から大変興味深い報告をしています<sup>7)</sup>。ヒアルロナンオリゴとvascular endothelial cell growth factor (VEGF)は血管内皮細胞に相乗的に働き血管新生を促進するというものです。何故相乗的な効果をもたらすのか、ヒアルロナンオリゴがFlk-1などの



Cell proliferation Cell differentiation Wound healing

文献9より、一部改変

図1．ヒアルロナンの働き

VEGFレセプターの発現を増加させる可能性、ヒアルロナンオリゴとVEGFが複合体を形成することにより半減期を延長させる可能性などが考えられますがその理由は明らかではありません。しかし、この結果は病態の解釈にいろいろな可能性を与えてくれるものだと思います。

ヒアルロナンの血管新生に対する作用は先にも触れましたがその分子量に依存していて元来の高分子量は抑制的作用を持っています。ヒアルロナンの豊富な組織は無血管である（例えば硝子体）という事実があります。一方、元来高分子量であるヒアルロナンが分解されたヒアルロナンオリゴは血管新生を促進します。この分解は、分解酵素であるヒアルロニダーゼの活性の上昇、活性酸素などによりもたらされます。これらの状況がVEGFの上昇とともに生じる可能性は高いと考えられます。まさにヒアルロナンオリゴがangiogenic switchに関与する場面が想像できます。

最後に

これまで細胞外マトリックスの構成要素とし

## ヒアルロナンと血管新生

て主に物理的作用を中心にとらえられてきたヒアルロナンですが、最近の研究によりシグナル分子として血管新生に関わることが明らかにされてきました。また元来の分子が血管新生に抑制的作用をその分解産物であるヒアルロナンオリゴが促進的作用を有する面から病態において angiogenic switch に関与する可能性が考えられ今後の展開が期待されています。

### 文 献

1. Camenisch TD, Spicer AP, Brehm-Gibson T, Biesterfeldt J, Augustine ML, Calabro A Jr, Kubalak S, Klewer SE, McDonald JA: Distribution of hyaluronan synthase-2 abrogates normal cardiac morphogenesis and hyaluronan-mediated transformation of epithelium to mesenchyme. *J Clin Invest* 2000; 106: 349-360
2. Rahmanian M, Pertoft H, Kanda S, Christofferson R, Claesson-Welsh L, Heldin P: Hyaluronan oligosaccharides induce tube formation of brain endothelial cell line *in vitro*. *Exp Cell Res* 1997; 237: 223-230
3. West DC, Kumar S: Tumour-associated hyaluronan: a potential regulator of tumor angiogenesis. *Int J Radiat Biol* 1991; 60: 55-60
4. West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S: Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* 1985; 228: 1324-1326,
5. Rahmanian M, Heldin P : Testicular hyaluronidase induces tubular structures of endothelial cells grown in three-dimensional collagen gel through a CD44-mediated mechanism. *Int J Cancer* 2002; 97 : 601-607
6. Slevin M, Kumar S, Gaffney J : Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan induce multiple signaling pathways affecting vascular endothelial cell mitogenic and wound healing responses. *J Biol Chem* 2002; 277: 41046-41059
7. Montesano R, Kumar S, Orci L, Pepper MS: Synergistic effect of hyaluronan Oligosaccharides and vascular endothelial growth factor on angiogenesis *in vitro*. *Lab Invest* 1996; 75: 249-262