

## 2022年度東京慈恵会科大学大学間共同プロジェクト研究費成果概要

報告日 2023年 5月 30日

部署名	病理学講座
研究代表者氏名	下田 将之

1. 共同研究テーマ名	消化管恒常性維持・破綻に関わるヒアルロン酸分解系の役割解析
2. 共同研究の連携先機関名	宮崎大学医学部 病理学講座 腫瘍・再生病態学分野

## 研究成果の概要

ヒアルロン酸 (Hyaluronic acid=HA) は、直鎖状グリコサミノグリカンからなる細胞外マトリックスの一種で、組織や体液中に存在し、組織形成や恒常性維持に深く関わっている。本研究では、HYBID (HYaluronan-Binding protein Involved in hyaluronan Depolymerization) に着目し、Hybid遺伝子欠損マウスを用いて、腸炎および腸炎関連癌におけるHYBID-HA代謝系の役割を検討した。昨年度東京慈恵会科大学大学間共同プロジェクト研究費の御支援を頂き、これまでにHYBIDがHA分解活性を介して、腸炎の進展に寄与する可能性を明らかにしている。さらに、これまでに同定したHYBID阻害候補物質のうち一部の天然化合物がin vivoにおいても腸炎悪化を抑制する可能性を見出し、現在これらの研究成果を医学系・病理系英文雑誌に投稿準備中である。一方、腸炎関連大腸癌モデルに関しては、腸炎関連大腸癌の発癌機構として知られているinflammation-dysplasia-carcinoma sequenceに関わるTp53遺伝子を欠損したTp53+/-Hybid-/-複合遺伝子変異マウスを作製し検討を行っている。Tp53遺伝子を欠損したTp53+/-マウスに複数回DSSを投与することにより、ヒト潰瘍性大腸炎関連癌と類似した形態を示す浸潤癌モデルを作製することに成功した。Tp53+/-Hybid-/-複合遺伝子変異マウスにおいても浸潤癌を発生しうるものの、これまでの解析では腫瘍形成の減少傾向が見られている。しかしながら、本解析には時間を要するため、引き続きより多くの個体数を用いた解析を継続していく予定である。また、in situ hybridizationと免疫染色による検討から、HYBIDを産生する主要な細胞として一部の間質細胞を同定し、ゲル濾過カラムを用いた解析から同間質細胞による高分子HA分解活性を見出している。さらに、ヒト潰瘍性大腸炎組織を用いた検討では、マウスと同様に、潰瘍部においてHA沈着の減少とともに間質細胞によるHYBID発現が見られた。以上の腸炎および腸炎関連癌に関与しうるHYBID-HA分解機序の解明は、今後様々な分野の炎症性・腫瘍性疾患の理解にインパクトを与え、HA代謝制御に基づく治療法開発の基礎的データとなりうる可能性があると考えている。

## 今後の展望、成果発表の計画について