

2013年3月19日

米国科学アカデミー紀要(PNAS)オンライン速報版に掲載  
 「KIAA1199」遺伝子が司る新規ヒアルロン酸分解メカニズムを発見  
 皮膚をはじめさまざまな領域の研究推進の原動力に

株式会社カネボウ化粧品

カネボウ化粧品・価値創成研究所と、慶應義塾大学医学部病理学教室(岡田保典 教授)、慶應義塾大学整形外科学教室(榎本宏之 講師)による研究チームは、皮膚の物性や機能において極めて重要な役割を担うヒアルロン酸の新しい代謝(分解)メカニズムを見出し、そのメカニズムに大きく寄与する「KIAA1199」遺伝子を同定しました。今回の発見により、これまでとは異なるアプローチによる新しい皮膚の抗老化技術の開発が可能になります。

また、関節滑膜では、この遺伝子の働きが異常になることで過剰なヒアルロン酸分解が生じ、関節リウマチあるいは変形性関節症の悪化の要因となる可能性も見出しており、新しい治療法の開発が期待されます。

なお、この発見を記述した論文が、米国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS)誌オンライン速報版(電子版)に掲載されます。

“KIAA1199, a deafness gene of unknown function, is a new hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization” Yoshida H. et al. PNAS (2013)

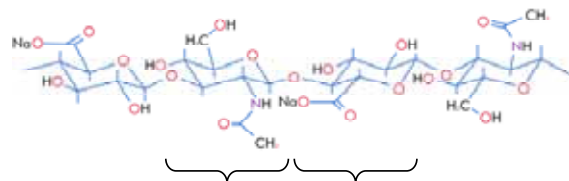
#### 謎多きヒアルロン酸分解メカニズム

ヒアルロン酸は *N*-アセチルグルコサミンとグルクロン酸の二つの糖が交互に結合した高分子多糖で、その繰り返し構造が数万にも及ぶ生体内で最も大きな分子です(図1)。ヒアルロン酸は皮膚や関節などに高濃度で存在しますが、特に皮膚のヒアルロン酸は全身のヒアルロン酸量の実に50%以上を占めます。

皮膚においては、水分保持や弾力性の維持に関わり、うるおいやハリを与えるだけでなく、創傷治癒や皮膚細胞の増殖・移動など多様な皮膚生理にも関与することが解明されています。また関節では、関節組織を被覆・保護し、動きを滑らかにして衝撃を吸収する機能を担っています。

生体内のヒアルロン酸は活発な合成と分解により驚くほど早く代謝回転するため、皮膚や関節液内のヒアルロン酸は日々置き換わっています。しかし、加齢に伴い皮膚のヒアルロン酸が減少したり、関節リウマチや変形性関節症でヒアルロン酸の大きさや量が低下するなど、合成と分解のバランスが崩壊するとトラブルが生じることも知られています。

これまで、ヒアルロン酸の合成についてはカネボウ化粧品を含むさまざまな研究機関が数々のメカニズムを明らかにしてきましたが、分解のメカニズムについては十分に解明されていませんでした。生体内のヒアルロン酸の恒常性を保つためには、合成と分解のバランスが適切であることが重要です。高齢化社会を迎え QOL の向上がますます望まれる中、若々しい身体を保つためにも、分解メカニズムの解明は重要な課題と言えます。



N-アセチルグルコサミン グルクロン酸

図1 ヒアルロン酸の構造

### ヒアルロン酸分解を司る「KIAA1199」遺伝子の発見

これまで、生体内のヒアルロン酸分解にはヒアルロン酸受容体（CD44）やヒアルロン酸分解酵素（HYAL）などの分子が共同的に働く、という仮説モデルが提唱されていましたが、ガン細胞などをもとにした知見に限られ、正常組織でのエビデンスは乏しいのが現状でした。そこで当研究チームは、ヒアルロン酸を分解する能力がある正常ヒト皮膚線維芽細胞を用いて本仮説モデルの検証を行いました。しかしながら、RNA干渉法（遺伝子発現抑制技術）により上記分子の遺伝子の働きを抑えた場合でも、皮膚線維芽細胞はヒアルロン酸を分解する能力を失いませんでした。したがって、皮膚線維芽細胞にはこれらの分子が関与しない未知のメカニズムが存在すると考えました。

そこで、研究チームは皮膚線維芽細胞を用い「マイクロアレイ解析法」と「RNA干渉法」を駆使した網羅的な遺伝子機能解析を実施。数万の遺伝子のうち、「KIAA1199」という遺伝子の働きを抑えた場合にのみ、皮膚線維芽細胞のヒアルロン酸分解が顕著に低下することを突き止めました。一方、ヒアルロン酸を分解できない細胞に「KIAA1199」遺伝子を導入したところ、細胞が新たにヒアルロン酸を分解する能力を獲得したことから、「KIAA1199」こそがヒアルロン酸分解において中心的な役割を担う分子と考えられました。さらに、この「KIAA1199」がヒト皮膚の組織でも発現していることを確認でき、このことから、生理的な皮膚のヒアルロン酸分解に関わっていると考えられました（図2）。

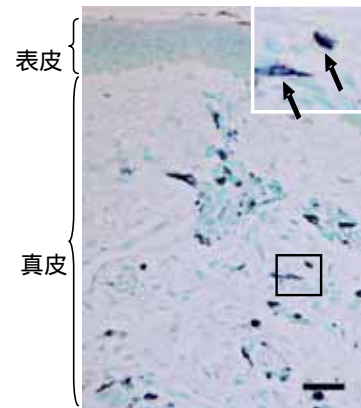


図2 皮膚の免疫組織染色  
(矢印: KIAA1199発現細胞)

### 「KIAA1199」遺伝子とは

「KIAA1199」遺伝子は、内耳で高発現し、非症候群性先天性難聴患者で遺伝子変異が認められたことから、最初は“難聴遺伝子”として報告されました。（KIAAとは、かずさDNA研究所で発見・作製した一連の遺伝子クローンの呼称であり、「K」は“かずさ”、「I」は“研究所(Institute)”、「AA」はアルファベットによる整理番号です）その後、胃ガン・大腸ガンの細胞や組織、また早老症（ウェルナー症候群）患者の細胞で発現が増加していることが報告され、これらの疾患との関わりが指摘されています。今回の研究成果は、これら疾患のメカニズム解明にもつながることが期待されます。

### 皮膚における「KIAA1199」遺伝子の今後の展望

皮膚のヒアルロン酸は、水分保持や弾力性の維持、創傷治癒や皮膚細胞の増殖・移動など多様な皮膚生理にも関与することから、ヒアルロン酸の代謝バランスが整い、皮膚が常に良質なヒアルロン酸で満たされていることは、美しい肌にとって重要であるといえます。今回の知見は、カネボウ化粧品の20年以上にわたる継続的なヒアルロン酸研究で培ってきた技術と経験により得られたものです。現在、加齢に伴う皮膚ヒアルロン酸の減少に「KIAA1199」がどのように関わっているのか詳しい解析を進めており、新しい抗老化技術の開発を目指しています。

### 「KIAA1199」遺伝子の関節リウマチや変形性関節症との関わり

また、高齢化が進む中、関節症の患者数は年々増加し、国内の関節リウマチ患者は約70万人、変形性関節症患者は潜在的な患者数も含めると約3,000万人と推定されています。

医薬品分野においては、高分子ヒアルロン酸の関節内注射薬が変形性関節炎や関節リウマチの治療に利用されていますが、効果の持続性という問題から、継続的な投与を余儀なくされています。

当研究チームは、関節液中のヒアルロン酸を制御する滑膜細胞によるヒアルロン酸分解も「KIAA1199」が担っていること、さらには患者の滑膜細胞や滑膜組織では健常人に比べ「KIAA1199」の発現が亢進していることを発見しました(図3)。関節滑膜でこの遺伝子の働きが異常になることで、過剰なヒアルロン酸分解が生じ、関節リウマチあるいは変形性関節症が悪化する要因となっていると考えられます。

これらの知見から、「KIAA1199」をターゲットとした新しい治療法の開発が期待できます。例え

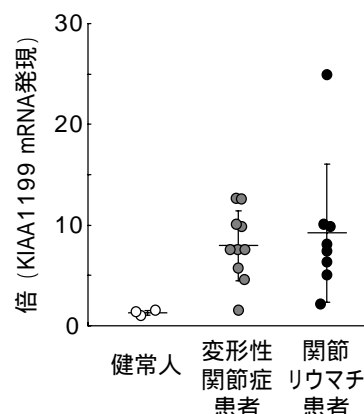


図3 滑膜組織でのKIAA1199発現比較

ば、関節滑膜での過剰なヒアルロン酸分解を抑制する製剤の開発や、関節内に投与したヒアルロン酸の分解を制御することは投与回数の軽減につながる可能性が考えられます。

カネボウ化粧品は、今回の成果をもとに新しい皮膚の抗老化技術の開発を目指すとともに、今後も慶應義塾大学による関節リウマチ・変形性関節症やガンなどの疾患のメカニズム解明に協力していきます。