



Title	新規ヒアルロン酸分解酵素の機能解析から切り開く新たな展開
Author(s)	犬伏, 俊博
Citation	大阪大学歯学雑誌. 2026, 69(2), p. 17-22
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/105179
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

新規ヒアルロン酸分解酵素の機能解析から切り開く新たな展開

犬伏 俊博*

(令和7年3月31日受付)

ヒアルロン酸は、さまざまな組織の細胞外マトリックスに広く分布する非硫酸化グリコサミノグリカンである。ヒアルロン酸は、胚発生、再生、発がんに関与し、細胞増殖や遊走を制御し、それに続く組織のリモデリングを促進することが知られている (Chen and Abatangelo 1999; Contreras et al. 2009; Jiang et al. 2007; Preston and Sherman 2011)。ヒアルロン酸の生合成には、膜結合型ヒアルロン酸合成酵素 (HAS1, HAS2, HAS3) の3つのアイソフォームが関与している。特にHas2によるヒアルロン酸合成は胚発生において極めて重要であり、Has2欠失は心血管系の形成異常を引き起こし、胚の致死や四肢の著しい発育不全をもたらすことが報告されている (Camenisch et al. 2000; Matsumoto et al. 2009)。

組織内の細胞外マトリックス分子のレベルは、その合成と分解のバランスによって制御されている。細胞外マトリックス分子の中でも、ヒアルロン酸は特に代謝回転が速いという特徴を持つ (Fraser and Laurent 1989; Lepperdinger et al. 2004; Stern 2005)。全身のヒアルロン酸の約3分の1 (体重70 kgの成人で約15 g) が1日ごとに分解・再合成されていると推定されており (Fraser and Laurent 1989)、皮膚におけるヒアルロン酸の半減期はわずか1~1.5日とされる (Stern 2005)。発生過程におけるヒアルロン酸の分解速度は明らかになっていないが、胚発生中にヒアルロン酸の染色強度が動的に変化することから (Perris et al. 1991; Ripellino et al. 1985; Sivakumar et al. 2018)、この期間においてもヒアルロン酸は活発にターンオーバーしていると推測される。

これまでに複数の種類のヒアルロン酸分解酵素 (ヒアルロニダーゼ) が同定されていたが、細胞表面 (または分泌型) のヒアルロニダーゼのうち、細胞外のヒアルロン酸マトリックスの動的リモデリングに直接関与する酵素は明確には特定されていなかった。哺乳類における主要なヒアルロニダーゼとして、HYALファミリー (HYAL1, HYAL2, SPAM1) が広く研究されてきた。しかし、一部のデータではHYALタンパク質の一部が細胞表面に存在する可能性を示唆しているものの (Andre et al. 2011; Rai et al. 2001)、その生理学的な作用部位については議論が続いている。実際、複数の研究によると、HYALタンパク質は主にリソソームや関連する細胞内小胞に局在していることが示唆されている (Cherr et al. 2001; Chow et al. 2006a; 2006b; Harada and Takahashi 2007; Lepperdinger et al. 1998; Puissant et al. 2014)。また、HYAL1およびHYAL2は酸性条件 (pH < 5) で最も活発にヒアルロニダーゼ活性を示すことが知られており (Afify et al. 1993; Lepperdinger et al. 1998)、これらの酵素が主にリソソーム内で取り込まれたHA断片の分解に関与している可能性が高い。

さらに、HYALファミリーのヒアルロニダーゼに変異を持つマウスは、発生過程において比較的軽微な表現型しか示さないことが報告されている (表1)。Hyal1ノックアウトマウスは生存可能であり、発生異常はほとんど見られない (Martin et al. 2008)。Hyal2ノックアウトマウス (C57Bl/6系統) も生存可能であり、鼻の短縮や眼間距離の拡大といった軽度の発生異常を示すのみである。一方で、異なる遺伝背景 (C129; CD1; C57Bl/6混

* 大阪大学歯学部附属病院矯正科

合系統)のHyal2ノックアウトマウスの約半数は、中等度の心奇形(弁の肥大や心肥大を含む)を示す(Chowdhury et al. 2013; Jadin et al. 2008)。HYALファミリーのヒアルロニダーゼのノックアウトによって発生異常が比較的軽度であることから、胚発生におけるヒアルロン酸分解の主要な役割を担う別のヒアルロニダーゼが存在する可能性が示唆されていた(表1)。

HYBID (hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization, 別名 KIAA1199, 公式遺伝子名 CEMIP)は、細胞外または細胞表面におけるヒアルロン酸分解を媒介する候補分子として報告された(Yoshida et al. 2013)。しかし、組換えHYBIDタンパク質や、HYBIDを発現させたHEK293細胞の培養上清には、ヒアルロン酸分解活性が認められなかった(Yoshida et al. 2013; Yoshida et al. 2014)ことから、HYBIDが介在するヒアルロン酸分解には、機能的なクラスリン被覆小胞経路を持つ細胞の存在が必要であると考えられている(Yoshida et al. 2013; Yoshida

et al. 2014)。この結果は、HYBID自体がヒアルロニダーゼとして機能するわけではなく、未知のメカニズムでヒアルロン酸分解に関与する可能性があることを示唆している。特に、HYBIDはヒアルロン酸結合タンパク質としての役割を果たしている可能性が考えられる。

近年、Transmembrane protein 2 (TMEM2; 公式遺伝子名 CEMIP2)が、細胞表面において高分子量ヒアルロン酸を分解する新規ヒアルロニダーゼであることが明らかになり、注目を集めている。

TMEM2は、大型のII型膜貫通タンパク質として同定されたが、当初その機能は不明であった。しかし、ゼブラフィッシュのtmem2変異体(frozen ventriclesおよびwickham)では、心内膜クッション形成の異常と、それに伴うヒアルロン酸の異常蓄積が観察され、TMEM2は細胞外ヒアルロン酸代謝に関与する可能性があると考えられた(Inubushi et al. 2022; Stern and Jędrzejak 2006)。

その後、Yamamotoら(Yamamoto et al. 2017)に

表 1. ヒアルロン酸分解酵素のまとめ

ヒアルロン酸分解酵素	組織分布	細胞内局在	遺伝子改変マウスモデル		文献
PH-20/SPAM1	精巣/精子	先体	Ph20 ^{-/-}	受精の初期段階で遅延	(Baba et al. 2002)
HYAL1	広く分布	ライソゾーム・エンドソーム	Hyal1 ^{-/-}	顕著な発生異常は認めない、末梢組織におけるヒアルロン酸の蓄積	(Martin et al. 2008)
HYAL2	広く分布	ライソゾーム, 細胞膜に局在するためにはCD44が必要	Hyal2 ^{-/-} C57Bl6	軽度の発生異常を認める	(Jadin et al. 2008)
			Hyal2 ^{-/-} C129; CD1; C57BL/6	心奇形, 肺線維症, 末梢組織におけるヒアルロン酸の蓄積, リンパおよび血清中の高分子量ヒアルロン酸の存在	(Chowdhury et al. 2013)
HYAL3	広く分布	ライソゾーム	Hyal3 ^{-/-}	顕著な発生異常は認めず	(Atmuri et al. 2008)
HYAL5	精巣/精子	細胞質/先体	HYAL5 ^{-/-}	受精への影響は認めず	(Baba et al. 2002)
CEMIP	がん細胞	細胞外に分泌	CEMIP ^{-/-}	長骨の軽度の短縮および記憶機能の低下	(Shimoda et al. 2017; Yoshino et al. 2017)
CEMIP2/ TMEM2	広く分布	細胞膜	Tmem2 ^{-/-}	胎生 10.5 日に致死	
			Wn1-Cre; Tmem2 ^{+/+}	胎生 13.5 日に致死, 顎顔面形成不全, 心・血管系の異常, 組織におけるヒアルロン酸の蓄積, アポトーシスの増加	(Inubushi et al. 2022)
			K14-Cre; Tmem2 ^{+/+}	エナメル質形成不全, 皮膚炎	(Nag et al. 2023)
			CAG-Cre; Tmem2 ^{+/+}	血清中のヒアルロン酸の著しい増加, 末梢組織におけるヒアルロン酸の蓄積	(Tobisawa et al. 2021)

より、TMEM2が細胞表面で機能するヒアルロニダーゼであることが実証された。この研究において、TMEM2はII型膜貫通タンパク質として発現すること、TMEM2を発現させたHEK293細胞はHMW HAを5~10 kDaの小分子に分解する能力を持つこと、TMEM2はHYALファミリーとは異なり、中性pH(6-7)で特異的にヒアルロン酸を分解すること、TMEM2発現細胞は基質結合型ヒアルロン酸を細胞接触依存的に分解することなどが明らかになった。TMEM2の細胞外ドメインはHYBID(CEMIP)と約48%の相同性を有しており、CEMIP2という表記がTMEM2の公式遺伝子名として使用されるようになっている(Hugo Gene Nomenclature Committee)。

さらに我々は、マウスTmem2の胚発生における発現パターンとヒアルロニダーゼとしての役割についてマウス胚を用いて解析した。その結果、神経堤細胞の脱離(delamination)が起こる部位および移動(Migration)中のSox9陽性神経堤細胞においてTmem2の発現が認められた(Inubushi et al. 2022)。Wnt1-Creマウスを用いた神経堤細胞を標的としたTmem2欠失マウス(Tmem2-CKO)胚では、神経管から移動する、神経堤細胞の数が大幅に減少していた(Inubushi et al. 2022)。さらに、系譜追跡解析により、腹側移動経路を通過する、神経堤細胞の数および移動後の、神経堤細胞由来細胞の数も有意に減少していることが明らかとなった(Inubushi et al. 2022)。また、Tmem2の発現を低下させたマウス由来O9-1神経堤細胞を用いた*in vitro*の解析では、Tmem2発現がヒアルロン酸を含む基質への接着斑(focal adhesion)形成と細胞移動に必須であることが示された(Inubushi et al. 2022)。この結果は、TMEM2が細胞接着因子であるインテグリンを介した細胞接着および移動を促進する役割を果たし、この機能が細胞接着部位(focal adhesion sites)に存在する抗接着分子としてのヒアルロン酸の除去を通じて発揮されることを示したIrieらの報告と一致した(Irie et al. 2021)。さらに、Tmem2欠失神経堤細胞では、神経堤細胞由来組織におけるアポトーシスの増加が観察され、O9-1細胞を用いた*in vitro*実験でも同様の結果が得られた(Inubushi et al. 2022)。以上の結果から、TMEM2によるヒアルロン酸分解が正常な神経堤細胞の発生に不可欠であることが示された。興味深いことに、Tmem2欠失マウスで認められた重篤な心血管系異常は、Has2やVcan(ヒアルロン酸結合性コンドロイチン硫酸プロテオグリカンであるパーシカ

ンをコードする遺伝子)といった、ヒアルロン酸代謝や機能に関連する遺伝子の変異マウスと類似している。これらの知見は、TMEM2が胚発生過程におけるヒアルロン酸を豊富に含む細胞外マトリックスの動的リモデリングを調節する主要なヒアルロニダーゼであることを強く示唆している。

また我々は、胚発生期および出生後の歯の発生過程におけるTmem2の発現パターンを解析した。その結果、マウス切歯(P14)においてTmem2は象牙芽細胞、中間層、およびエナメル芽細胞の分泌準備期、分泌期、成熟期で局在することが明らかになった(Nag et al. 2023)。特に、Tmem2はエナメル芽細胞の頂端側および基底側の両方に局在しており、この発現パターンはヒアルロン酸の局在と対照的であった(Nag et al. 2023)。これは、Tmem2とヒアルロン酸の分布が相互排他的であることを示唆している。さらに、K14-Creマウスを用いて上皮特異的にTmem2を欠失させたマウスでは、著しいエナメル低形成が観察された(Nag et al. 2023)。これらの結果は、TMEM2がヒアルロン酸豊富な細胞外マトリックスへの接着、エナメル芽細胞の分化、およびエナメル質マトリックスの石灰化に不可欠であることを明確に示している。

その他に、ヒアルロン酸の異常が関連すると考えられている疾患および病態には、軟骨関連疾患、線維症、がんの進行や転移などが挙げられる。例えば、ヒアルロン酸は関節軟骨の主要な成分であり、その適切な合成と分解のバランスが関節機能の維持に重要である(Matsumoto et al. 2009; Moffatt et al. 2011)。変形性関節症では、関節液中のヒアルロン酸濃度が低下し、低分子化が進むことが知られている(Primorac et al. 2020)。この結果、軟骨の摩耗が進行し、炎症が悪化する悪循環が生じると考えられている。さらに、ヒアルロン酸は組織修復において重要な役割を果たすが、慢性的な炎症が持続すると異常な線維化を引き起こすことが知られている。特に肺線維症や肝線維症、心筋線維症では、ヒアルロン酸の過剰蓄積が報告されており、線維芽細胞の活性化や細胞外マトリックスの異常なリモデリングに関与すると考えられている(Kim and Seki 2023; Li et al. 2011)。また、瘢痕形成においてもヒアルロン酸の異常代謝が影響を及ぼし、過剰なコラーゲン沈着や肥厚性瘢痕・ケロイドの形成につながる可能性が指摘されている(Frenkel 2014)。がんの進行や転移もヒアルロン酸の異常が関連すると考えられている病態の一つに挙げられる。というのも、ヒアルロ

ン酸は腫瘍微小環境の主要な成分の一つであり、がん細胞の浸潤・転移を促進することが知られている (Nikitovic et al. 2015)。特に膀胱がん、乳がん、前立腺がん、肺がんなどでは、ヒアルロン酸の合成酵素 (HAS2, HAS3) の発現が上昇し、がんの進行と関連することが報告されている (Heldin et al. 2013; Josefsson et al. 2011; Mirzapoiazova et al. 2015; Sato et al. 2016)。一方で、ヒアルロン酸の分解産物 (低分子ヒアルロン酸) は炎症促進作用を持ち、がん細胞の増殖を助長する可能性が考えられている (Monslow et al. 2015; Voelcker et al. 2008)。しかし、これらの疾患とヒアルロン酸分解、特に TMEM2 との関連は明らかになっておらず、発症・進行における TMEM2 の役割を明らかにすることは、将来的な診断・治療のターゲットとして重要であり、今後さらなる研究が必要である。

まとめ

Tmem2 に関する新たな知見は、TMEM2 を標的とした新たな治療戦略の可能性を示唆するだけでなく、歯の発生や再生医療の分野においても大きな影響を及ぼすことが期待される。特に、エナメル質形成異常や軟骨異常などの治療法開発において、TMEM2 の機能制御が鍵となる可能性があり、今後のさらなる研究の進展が強く望まれる。

参考文献

- Afify AM, Stern M, Guntenhöner M, Stern R. (1993): Purification and characterization of human serum hyaluronidase. *Arch Biochem Biophys.* **305**(2): 434-441.
- Andre B, Duterme C, Van Moer K, Mertens-Strijthagen J, Jadot M, Flamion B. (2011): Hyal2 is a glycosylphosphatidylinositol-anchored, lipid raft-associated hyaluronidase. *Biochem Biophys Res Commun.* **411**(1): 175-179.
- Atmuri V, Martin DC, Hemming R, Gutsol A, Byers S, Sahebjam S, Thliveris JA, Mort JS, Carmona E, Anderson JE et al. (2008): Hyaluronidase 3 (hyal3) knockout mice do not display evidence of hyaluronan accumulation. *Matrix Biol.* **27**(8): 653-660.
- Baba D, Kashiwabara S, Honda A, Yamagata K, Wu Q, Ikawa M, Okabe M, Baba T. 2002. Mouse sperm lacking cell surface hyaluronidase ph-20 can pass through the layer of cumulus cells and fertilize the egg. *J Biol Chem.* **277**(33): 30310-30314.
- Camenisch TD, Spicer AP, Brehm-Gibson T, Biesterfeldt J, Augustine ML, Calabro A, Jr., Kubalak S, Klewer SE, McDonald JA. (2000): Disruption of hyaluronan synthase-2 abrogates normal cardiac morphogenesis and hyaluronan-mediated transformation of epithelium to mesenchyme. *J Clin Invest.* **106**(3): 349-360.
- Chen WY, Abatangelo G. 1999. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.* **7**(2): 79-89.
- Cherr GN, Yudin AI, Overstreet JW. (2001): The dual functions of gpi-anchored ph-20: Hyaluronidase and intracellular signaling. *Matrix Biol.* **20**(8): 515-525.
- Chow G, Knudson CB, Knudson W. (2006a): Expression and cellular localization of human hyaluronidase-2 in articular chondrocytes and cultured cell lines. *Osteoarthritis Cartilage.* **14**(9): 849-858.
- Chow G, Knudson CB, Knudson W. (2006b): Human hyaluronidase-2 is localized intracellularly in articular chondrocytes and other cultured cell lines. *Osteoarthritis Cartilage.* **14**(12): 1312-1314.
- Chowdhury B, Hemming R, Hombach-Klonisch S, Flamion B, Triggs-Raine B. (2013): Murine hyaluronidase 2 deficiency results in extracellular hyaluronan accumulation and severe cardiopulmonary dysfunction. *J Biol Chem.* **288**(1): 520-528.
- Contreras EG, Gaete M, Sánchez N, Carrasco H, Larraín J. (2009): Early requirement of hyaluronan for tail regeneration in xenopus tadpoles. *Development.* **136**(17): 2987-2996.
- Fraser JR, Laurent TC. (1989): Turnover and metabolism of hyaluronan. *Ciba Found Symp.* **143**: 41-53; discussion 53-49, 281-285.
- Frenkel JS. 2014. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J.* **11**(2): 159-163.
- Harada H, Takahashi M. 2007. Cd44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2. *J Biol Chem.* **282**(8): 5597-5607.
- Heldin P, Basu K, Olofsson B, Porsch H, Kozlova I, Kahata K. (2013): Deregulation of hyaluronan synthesis, degradation and binding promotes breast cancer. *J Biochem.* **154**(5): 395-408.
- Inubushi T, Nakanishi Y, Abe M, Takahata Y, Nishimura R, Kurosaka H, Irie F, Yamashiro T, Yamaguchi Y. (2022): The cell surface hyaluronidase tmem2 plays an essential role in mouse neural crest cell development and survival. *PLoS Genet.* **18**(7): e1009765.
- Irie F, Tobisawa Y, Murao A, Yamamoto H, Ohyama C, Yamaguchi Y. (2021): The cell surface hyaluronidase tmem2 regulates cell adhesion and migration via degradation of hyaluronan at focal adhesion sites. *J Biol Chem.* 100481.
- Jadin L, Wu X, Ding H, Frost GI, Onclinx C, Triggs-Raine B, Flamion B. (2008): Skeletal and hematological anomalies in hyal2-deficient mice: A second type of

- mucopolysaccharidosis ix? *FASEB J.* **22**(12): 4316–4326.
- Jiang D, Liang J, Noble PW. (2007): Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol.* **23**: 435–461.
- Josefsson A, Adamo H, Hammarsten P, Granfors T, Stattin P, Egevad L, Laurent AE, Wikström P, Bergh A. (2011): Prostate cancer increases hyaluronan in surrounding nonmalignant stroma, and this response is associated with tumor growth and an unfavorable outcome. *Am J Pathol.* **179**(4): 1961–1968.
- Kim J, Seki E. (2023): Hyaluronan in liver fibrosis: Basic mechanisms, clinical implications, and therapeutic targets. *Hepatol Commun.* **7**(4).
- Lepperdinger G, Fehrer C, Reitingner S. (2004): Biodegradation of hyaluronan. Garg HG, Hales CA, editors. Oxford: Elsevier.
- Lepperdinger G, Strobl B, Kreil G. (1998): Hyal2, a human gene expressed in many cells, encodes a lysosomal hyaluronidase with a novel type of specificity. *J Biol Chem.* **273**(35): 22466–22470.
- Li Y, Jiang D, Liang J, Meltzer EB, Gray A, Miura R, Wogensen L, Yamaguchi Y, Noble PW. (2011): Severe lung fibrosis requires an invasive fibroblast phenotype regulated by hyaluronan and cd44. *J Exp Med.* **208**(7): 1459–1471.
- Martin DC, Atmuri V, Hemming RJ, Farley J, Mort JS, Byers S, Hombach-Klonisch S, Csoka AB, Stern R, Triggs-Raine BL. (2008): A mouse model of human mucopolysaccharidosis ix exhibits osteoarthritis. *Hum Mol Genet.* **17**(13): 1904–1915.
- Matsumoto K, Li Y, Jakuba C, Sugiyama Y, Sayo T, Okuno M, Dealy CN, Toole BP, Takeda J, Yamaguchi Y et al. (2009): Conditional inactivation of has2 reveals a crucial role for hyaluronan in skeletal growth, patterning, chondrocyte maturation and joint formation in the developing limb. *Development.* **136**(16): 2825–2835.
- Mirzapoiarzova T, Mambetsariev N, Lennon FE, Mambetsariev B, Berlind JE, Salgia R, Singleton PA. (2015): Habbp2 is a novel regulator of hyaluronan-mediated human lung cancer progression. *Front Oncol.* **5**: 164.
- Moffatt P, Lee ER, St-Jacques B, Matsumoto K, Yamaguchi Y, Roughley PJ. (2011): Hyaluronan production by means of has2 gene expression in chondrocytes is essential for long bone development. *Dev Dyn.* **240**(2): 404–412.
- Monslow J, Govindaraju P, Puré E. (2015): Hyaluronan - a functional and structural sweet spot in the tissue microenvironment. *Front Immunol.* **6**: 231.
- Nag P, Inubushi T, Sasaki JI, Murotani T, Kusano S, Nakanishi Y, Shiraishi Y, Kurosaka H, Imazato S, Yamaguchi Y et al. (2023): Tmem2 deficiency leads to enamel hypoplasia and soft enamel in mouse. *J Dent Res.* **102**(10): 1162–1171.
- Nikitovic D, Tzardi M, Berdiaki A, Tsatsakis A, Tzanakakis GN. (2015): Cancer microenvironment and inflammation: Role of hyaluronan. *Front Immunol.* **6**: 169.
- Perris R, Krotoski D, Lallier T, Domingo C, Sorrell JM, Bronner-Fraser M. (1991): Spatial and temporal changes in the distribution of proteoglycans during avian neural crest development. *Development.* **111**(2): 583–599.
- Preston M, Sherman LS. (2011): Neural stem cell niches: Roles for the hyaluronan-based extracellular matrix. *Front Biosci (Schol Ed).* **3**(3): 1165–1179.
- Primorac D, Molnar V, Rod E, Jeleč Ž, Čukelj F, Matišić V, Vrdoljak T, Hudetz D, Hajsok H, Borić I. (2020): Knee osteoarthritis: A review of pathogenesis and state-of-the-art non-operative therapeutic considerations. *Genes (Basel).* **11**(8).
- Puissant E, Gilis F, Dogné S, Flamion B, Jadot M, Boonen M. (2014): Subcellular trafficking and activity of hyal-1 and its processed forms in murine macrophages. *Traffic.* **15**(5): 500–515.
- Rai SK, Duh FM, Vigdorovich V, Danilkovitch-Miagkova A, Lerman MI, Miller AD. (2001): Candidate tumor suppressor hyal2 is a glycosylphosphatidylinositol (gpi)-anchored cell-surface receptor for jaagsiekte sheep retrovirus, the envelope protein of which mediates oncogenic transformation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **98**(8): 4443–4448.
- Ripellino JA, Klinger MM, Margolis RU, Margolis RK. (1985): The hyaluronic acid binding region as a specific probe for the localization of hyaluronic acid in tissue sections. Application to chick embryo and rat brain. *J Histochem Cytochem.* **33**(10): 1060–1066.
- Sato N, Kohi S, Hirata K, Goggins M. (2016): Role of hyaluronan in pancreatic cancer biology and therapy: Once again in the spotlight. *Cancer Sci.* **107**(5): 569–575.
- Shimoda M, Yoshida H, Mizuno S, Hirozane T, Horiuchi K, Yoshino Y, Hara H, Kanai Y, Inoue S, Ishijima M et al. (2017): Hyaluronan-binding protein involved in hyaluronan depolymerization controls endochondral ossification through hyaluronan metabolism. *Am J Pathol.* **187**(5): 1162–1176.
- Sivakumar A, Mahadevan A, Lauer ME, Narvaez RJ, Ramesh S, Demler CM, Souchet NR, Hascall VC, Midura RJ, Garantziotis S et al. (2018): Midgut laterality is driven by hyaluronan on the right. *Dev Cell.* **46**(5): 533–551. e535.
- Stern R. (2005): Hyaluronan metabolism: A major

- paradox in cancer biology. *Pathol Biol* (Paris). **53** (7): 372-382.
- Stern R, Jedrzejewski MJ. (2006): Hyaluronidases: Their genomics, structures, and mechanisms of action. *Chem Rev*. **106**(3): 818-839.
- Tobisawa Y, Fujita N, Yamamoto H, Ohyama C, Irie F, Yamaguchi Y. (2021): The cell surface hyaluronidase tmem2 is essential for systemic hyaluronan catabolism and turnover. *J Biol Chem*. **297**(5): 101281.
- Voelcker V, Gebhardt C, Averbeck M, Saalbach A, Wolf V, Weih F, Sleeman J, Anderegg U, Simon J. (2008): Hyaluronan fragments induce cytokine and metalloprotease upregulation in human melanoma cells in part by signalling via tlr4. *Exp Dermatol*. **17**(2): 100-107.
- Yamamoto H, Tobisawa Y, Inubushi T, Irie F, Ohyama C, Yamaguchi Y. (2017): A mammalian homolog of the zebrafish transmembrane protein 2 (tmem2) is the long-sought-after cell-surface hyaluronidase. *J Biol Chem*. **292**(18): 7304-7313.
- Yoshida H, Nagaoka A, Kusaka-Kikushima A, Tobiishi M, Kawabata K, Sayo T, Sakai S, Sugiyama Y, Enomoto H, Okada Y et al. (2013): Kiaa1199, a deafness gene of unknown function, is a new hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **110**(14): 5612-5617.
- Yoshida H, Nagaoka A, Nakamura S, Tobiishi M, Sugiyama Y, Inoue S. (2014): N-terminal signal sequence is required for cellular trafficking and hyaluronan-depolymerization of kiaa1199. *FEBS Lett*. **588**(1): 111-116.
- Yoshino Y, Ishisaka M, Tsuruma K, Shimazawa M, Yoshida H, Inoue S, Shimoda M, Okada Y, Hara H. (2017): Distribution and function of hyaluronan binding protein involved in hyaluronan depolymerization (hybid, kiaa1199) in the mouse central nervous system. *Neuroscience*. **347**: 1-10.