膜型マトリックスメタロプロテアーゼ-1(MT-MMP-1)CDNA導入による癌細胞の転移,浸潤の促進

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15373

学位授与番号	医博甲第1217号
学位授与年月日	平成8年3月25日
氏　　名	常 塚 宣 男
学位論文題目	膜型マトリックスメタロプロテアーゼ-1（MT-MMP-1）cDNA導入による癌細胞の転移，浸潤の促進
論文審査委員	主 査　教 授　清 木 元 治
	副 査　教 授　岡 田 保 典
	教 授　渡 邊 洋 宇

内容の要旨及び審査の結果の要旨

膜型マトリックスメタロプロテアーゼ-1（membrane type-matrix metalloproteinase-1, MT-MMP-1）は72kDa-Ⅳ型コラゲナーゼ（matrix metalloproteinase-2, MMP-2）の活性化因子であり，細胞の試験管内での基底膜浸潤を促進することが知られ，転移，浸潤に関わる因子として注目されている。本研究ではマウス転移実験モデルを用い，生体内におけるMT-MMP-1の発現およびその抑制が癌細胞の浸潤，転移に及ぼす影響を検討した。実験にはMMP-2，MT-MMP-1の発現が共に認められるヒト線維肉腫細胞株HT1080とノーザンブロット法で両者共に発現が検出されないマウス肺癌細胞株Madison109を用いた。MT-MMP-1遺伝子をセンス或いはアンチセンスに発現する細胞の肺への生着率を比較する目的で，それぞれの発現プラスミドを癌細胞に導入し，一過性に遺伝子を発現している細胞をマウス尾静脈から移植した。移植後5日目の総肺DNAを採取して各導入プラスミドに特有な遺伝子配列をPCR法にて増幅し，サザンブロット法にて増幅DNAを定量して比較した。その結果，MT-MMP-1導入細胞は対照として用いたベクタープラスミド導入細胞に比して肺生着率が有意に高いことが確認された。また，Madison109細胞ではアンチセンスMT-MMP-1（AS-MT-MMP-1）導入細胞と対照間に差は認められなかったが，HT1080細胞では，AS-MT-MMP-1導入細胞の生着率の低下が認められた。さらにMadison109細胞に上記遺伝子を導入し，実験的転移による転移結節数の計測および皮下移植後腫瘍容積の計測を行った。その結果，癌細胞移植後10日目の肺転移結節数はMT-MMP-1導入細胞群が対照群，AS-MT-MMP-1導入細胞群に比し約2倍と有意に増加し，皮下腫瘍容積もMT-MMP-1導入細胞が移植後早期に限り，他群に比し有意に増加が認められた。以上の結果により，遺伝子導入により一過性に発現させたMT-MMP-1が活性化MMP-2を通じて癌細胞の実験的転移能，浸潤能を亢進させること，癌細胞の種類によってはその抑制が実験的転移の抑制に繋がり得ることが示された。

以上本研究は，生体内においてMT-MMP-1が癌細胞の実験的転移能，浸潤能を亢進させることを証明し，癌転移成立機序の解明に新知見を提供し，転移研究の発展に寄与する労作と評価された。