

癌細胞浸潤における細胞運動とMT-MMPの協調的制御機構の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-06-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Takino, Takahisa メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060539

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



癌細胞浸潤における細胞運動とMT-MMPの協調的制御機構の解析		Research Project	
Project/Area Number	15024225	All▼	
Research Category	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas		
Allocation Type	Single-year Grants		
Review Section	Biological Sciences		
Research Institution	Kanazawa University		
Principal Investigator	滝野 隆久 金沢大学, がん研究所, 助教授 (40322119)		
Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)	佐藤 博 金沢大学, がん研究所, 教授 (00115239)		
Project Period (FY)	2003	Completed (Fiscal Year 2003)	
Project Status			
Budget Amount *help	¥2,300,000 (Direct Cost: ¥2,300,000) Fiscal Year 2003: ¥2,300,000 (Direct Cost: ¥2,300,000)		
Keywords	細胞外マトリックス / 細胞運動 / 細胞浸潤 / MT-MMP / インテグリン / 情報伝達 / MAPK		
Research Abstract	細胞外マトリックス分解と細胞運動が協調的に作用して癌の浸潤・転移が成立するが、その協調的制御機構については不明な点が多い。そこで本研究ではMT1-MMPの細胞運動における役割を解析した。HT1080細胞をI型コラーゲン上に接着させることでERK活性化、MMP-2活性化、MT1-MMP活性発現、細胞運動が誘導され、MT1-MMPの過剰発現は細胞運動およびERK活性化の亢進を誘導した。MMP阻害剤とMEK(MAPKK)阻害剤によりこの細胞運動とERK活性化は抑制され、活性型MEK発現により誘導される細胞運動とMMP-2の活性化はMMP阻害剤で抑制された。また、MT1-MMPのヘモベキシンドメインの過剰発現はI型コラーゲンによるERK活性化、MMP-2活性化、細胞運動を抑制した。これらの結果からI型コラーゲンによるERK活性化とMT1-MMP活性発現誘導間の正のフィードバック機構の存在が明らかとなった。また、本研究では4回膜貫通型分子CD63がMT1-MMPと結合し、MT1-MMPのリソソームでの分解を促進することでMT1-MMP活性を負に制御すること、MT1-MMPが細胞膜接着分子Syndecan 1を切断することで細胞運動を制御していることも見出した。本研究ではインテグリン/FAK/p130^<cas>による細胞運動誘導情報伝達機構におけるアダプター分子Crkの役割も解析した。CrkIIは221番チロシンがリン酸化されるとSH2ドメインを介して分子内結合し、アダプター分子としての活性を失う。この221番リン酸化チロシンを脱リン酸化酵素の一つPTP1Bが脱リン酸化することが細胞運動亢進に重要であることを本研究で証明した。また、負の制御を受けないCrkIIのスプライシング変異体であるCrkIの発現が脳腫瘍組織で亢進しており、細胞におけるCrkI発現がP130^<cas>のリン酸化、Akt活性化を誘導することで細胞運動・浸潤能を増強させることも見出した。		

Report (1 results)

2003 Annual Research Report

Research Products (7 results)

	AllOther
	AllPublications
[Publications] Takino, T., et al.: "Membrane-type1 matrix metalloproteinase regulates collagen-dependent mitogen-activated protein/extracellular signal-related kinase activation and cell migration."Cancer Research. 64. 1044-1049 (2004)	▼
[Publications] Inaki, N., et al.: "Increased matrix metalloproteinase-2 and membrane type 1 matrix metalloproteinase activity and expression in heterotopically transplanted murine tracheas."J. Heart Lung Transplantation. 23. 218-227 (2004)	▼
[Publications] Endo, K., et al.: "Cleavage of syndecan-1 by membrane-type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration."J.Biol.Chem.. 278. 40764-40770 (2003)	▼
[Publications] Takino, T., et al.: "Cleavage of metastasis suppressor gene product KiSS-1 protein/Metastin by matrix metalloproteinases."Oncogene. 22. 4617-4626 (2003)	▼
[Publications] Takino, T., et al.: "Tyrosine phosphorylation of the CrkII adaptor protein modulates cell migration."J. Cell Science. 116. 3145-3155 (2003)	▼
[Publications] Takino, T., et al.: "CrkI adaptor protein modulates cell migration and invasion in glioblastoma."Cancer Research. 63. 2335-2337 (2003)	▼
[Publications] Takino, T., et al.: "Tetraspanin CD63 promotes targeting and lysosomal proteolysis of membrane-type 1 matrix metalloproteinase."Biochem.Biophys.Res.Commun.. 304. 160-166 (2003)	▼