

膜型マトリックスメタロプロティナーゼの組織構築 における役割

著者	清木 元治
著者別表示	Shimizu Motoharu
雑誌名	平成8(1996)年度 科学研究費補助金 基盤研究(B) 研究成果報告書
巻	1995-1996
ページ	3p.
発行年	1997-03-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/48009



膜型マトリックスメタロプロテイナーゼの組織構築における役割

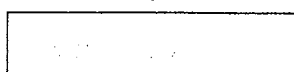
(課題番号07457057)

平成7年度 ～ 平成8年度科学研究費補助金（基盤研究B）研究成果報告書

平成9年3月1日

研究代表者 清木 元治

(金沢大学がん研究所ウイルス部)



金沢大学附属図書館

は し が き

多細胞生物では細胞と細胞外マトリックス(ECM)が一定のプログラムに沿って形態学的なユニットへと構築されることにより生物学的機能単位である組織・器官が形成される。従って発生過程での形態形成や生理的な組織改変が起こるところでは細胞の増殖と死、細胞外マトリックスの生成と分解を伴う。この過程での制御異常は様々な組織病変の原因となり基礎医学の重要課題であると同時に、その遺伝子プログラムを理解することは現代の生物学の目標の一つでもある。

マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)はECM構成成分を基質とする事によりECM分解に関与する重要な一群の蛋白質分解酵素である。これらの酵素は不活性な潜在型として組織間隙へと産生細胞から放出され、必要に応じて活性化される。活性化機構の詳細は不明であるが複数のプロテアーゼの関与によって誘導されると考えられている。しかし、最初のイベントはECM分解に直接関与する細胞の表面で引き起こされると考えるのが妥当である。私たちは浸潤性癌細胞の表面に膜型酵素として発現され、間質の線維芽細胞で発現されるMMPの一つであるgelatinase Aを活性化する新しいMMP(membrane-type matrix metalloproteinase: MT-MMP)を同定し、基底膜浸潤における癌細胞と間質線維芽細胞の相互作用のモデルを提唱した(Nature & Gene, 1994)。正常状態でもこのような上皮細胞と間充織細胞のMMP活性化カスケードを介しての相互作用が発生過程での器官形成や成熟個体での組織構築の改変時に重要な調節機構として働いている可能性がある。

Gelatinase Aはゼラチンだけでなく基底膜のIV型コラーゲンを分解するMMPである。従って、その活性化因子であるMT-MMPは癌の浸潤等の病変への関与と共に器官形成・組織改変時に基底膜分解の制御因子として働いている可能性が考えられる。本研究ではマウスを用いて発生過程での発現経過を調べ、細胞・生体工学的手法によりMT-MMP/gelatinase Aの機能解析を試みた。このことにより器官形成過程や組織改変時におけるMMPの活性化制御とそこでのMT-MMPの制御的役割を明らかにしようとした。

MT-MMPはこれまでに知られている10種類のMMPと異なり、細胞膜貫通構造を持ち細胞表面へと発現される新しいクラスの酵素である。このような酵素が存在することは予想されていたが実際に酵素と遺伝子を同定したのが我々である(Nature & Gene, 1994)。本申請課題はMT-MMPの生理的役割を解明しようとした研究であり、そこに特色と独創性がある。ECM分解機構はこれまで細胞機能と切り放された生化学的研究が主流であった。膜型酵素MT-MMPによってECM分解をMT-MMP発現細胞の機能と関連させることが可能となる。従って本研究の成果はECM分解制御を特定の細胞機能の変化の帰結として捉えるための新しい視点を提供したと考える。

研 究 組 織

研究代表者：清木元治（金沢大学がん研究所ウイルス部）

研究分担者：佐藤 博（金沢大学がん研究所ウイルス部）

研 究 経 費

平成7年度	6、100千円
平成8年度	1、800千円
計	7、900千円

研 究 発 表

(1) 学会誌等への発表

Kinoh, H., Sato, H., Tsunozuka, Y., Takino, T., Kawashima, A., Okada, Y. and Seiki, M. MT-MMP, the cell surface activator of proMMP-2 (pro-gelatinase A), is expressed with its substrate in mouse tissue during embryogenesis. *J. Cell Sci.*, 109, 953-959, 1996

Tsunozuka, Y., Kinoh, H., Takino, T., Watanabe, Y., Okada, Y., Shinagawa, A., Sato, H. & Seiki, M. Expression of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in tumor cells enhances pulmonary metastasis in an experimental metastasis assay. *Cancer Res.* 56, 5678-5683 (1996)

Sato, H. & Seiki, M.: Membrane-type Matrix Metalloproteinase, *J. Biochem.* 119, 209-215, 1996