

金沢大学がん研究所共同研究成果報告書

平成22年4月7日提出

対象研究テーマ：MT1-MMPの機能解析と分子標的治療法の開発

研究期間：2009年8月17日～2010年3月31日

研究題目：MT1-MMPによる膜タンパクシェディングの病理学的解析

研究代表者：慶応義塾大学医学部 教授 岡田保典

研究成果の概要：

MT1-MMPの新規基質として免疫グロブリン様ドメインを有するGI24/SIP1およびKidney Injury Molecule-1 (KIM-1)を同定し、MT1-MMPによる切断・シェディングの浸潤・転移における役割を検討した。

研究分野：腫瘍分子科学

キーワード：MT1-MMP、膜タンパク、シェディング、浸潤

1. 研究開始当初の背景

MT1-MMPの機能はMMP-2の活性化、細胞外マトリックス成分の分解活性が中心であった。最近になり細胞膜タンパクのシェディング活性が注目を集めるようになったがその実態については不明の点が多い。膜タンパクのシェディングにはMMPと近縁のADAMファミリーも関わっておりその関連も不明である。

2. 研究の目的

MT1-MMPによる膜タンパクシェディングの生理的意義を検討するため、新規MT1-MMP基質として膜タンパクを同定するとともにその生理機能を細胞生物学的に明らかにする。次にMT1-MMPによる切断・シェディングの生理的意義、とりわけがんの浸潤・転移における役割を解明する。

3. 研究の方法

佐藤研究室で同定された新規MT1-MMP基質の中から特に膜タンパク(免疫グロブリン様ドメインを有するGI24/SIP1およびKidney Injury Molecule-1; KIM-1)に注目し、膜タンパクそのものの機能およびシェディングされた細胞ガイドメインあるいは細胞質に残る細胞質ドメインの機能を生理・病理学的に検討する。

4. 研究成果

GI24は細胞のフィブロネクチン、コラーゲンなどへの接着を著しく亢進した。またMT1-MMPと相互作用することによりMMP-2活性化を促進し、その結果GI24発

現細胞はコラーゲンなどの細胞外マトリックス分解活性が有意に上昇し細胞浸潤能も亢進した。KIM-1は最近フォスファチジルセリンのレセプターと同定され、発現細胞は大腸菌などを貪食することが報告されたが、MT1-MMPによるシェディングによりその活性を喪失した。がん細胞の発現するKIM-1の機能については引き続き検討中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Fujishima S., Shiomi T., Yamashita S., Yogo Y., Nakano Y., Inoue T., Nakamura M., Tasaka S., Hasegawa N., Aikawa N., Ishizaka A. and Okada Y.: Production and activation of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin-1) in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 2010, in press.
2. Ishida M., Mikami S., Kikuchi E., Kosaka T., Miyajima A., Nakagawa K.,

- Mukai M., Okada Y. and Oya M.: Activation of the Aryl hydrocarbon receptor pathway enhances cancer cell invasion by up-regulating the MMP expression and is associated with poor prognosis in upper urinary tract urothelial cancer. *Carcinogenesis* 2010, in press.
3. Stokes A., Joutsa J.T., Ala-aho R., Pitchers M., Pennington C.J., Martin C., Premachandra D.J., Okada Y., Peltonen J., Grenman R., James H.A., Edwards D.R. and Kahari V-M: Expression profiles and clinical correlations of degradome components in the tumor microenvironment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2010, in press.
 4. Mikami S., Katsube K., Oya M., Ishida M., Kosaka T., Mizuno R., Mochizuki S., Ikeda T., Mukai M. and Okada Y.: Increased RANKL expression is related to tumor migration and metastasis of renal cell carcinomas. *J. Pathol.* 218:530-539, 2009.
 5. Hattori N., Mochizuki S., Kishi K., Nakajima T., Takaishi H., D'Armiento J. and Okada Y.: MMP-13 plays a role in migration, angiogenesis and contraction in mouse skin wound healing. *Am. J. Pathol.* 175:533-546, 2009.
- [学会発表] (計 2 件)
1. 三上修治、望月早月、岡田保典、他5名。
Elevated RANKL expression is associated with metastasis and prognosis of renal cell carcinomas. 第 68 回日本癌学会学術総会, 平成 21 年 10 月 1 日-3 日, 横浜
 2. 望月早月、下田将之、岡野洋尚、岡田保典
ADAM28 supports lung cancer metastasis by escaping from von Willebrand factor-induced apoptosis.
第 68 回日本癌学会学術総会, 平成 21 年 10 月 1 日-3 日, 横浜
- [図書] (計 0 件)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)
なし
- 取得状況 (計 0 件)
なし
- [その他]
- なし
6. 研究組織
 - (1) 研究代表者
慶応義塾大学医学部 岡田保典 教授
 - (2) 研究分担者
なし
 - (3) 本研究所担当者
細胞機能統御 佐藤 博 教授