

Activation of Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 by Membrane-Type-1 Matrix Metalloproteinase/MMP-2 axis Stimulates Tumor Metastasis

メタデータ	言語: eng 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/2297/48165

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



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

報告番号

受付番号 医薬保博甲第81号 氏名 李 子晨

論文審査担当者 主査 松本 邦夫

副査 矢野 聖二

高橋 智聡

学位請求論文

題名 Activation of Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 by Membrane-Type-1 Matrix Metalloproteinase/MMP-2 axis Stimulates Tumor Metastasis

(膜型マトリックスメタロプロテアーゼ1/MMP-2系によるMMP-9の活性化はがん転移を促進する)

掲載雑誌名 Cancer Science 2017年掲載予定

マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase, MMP)の中でも、VI型コラゲナーゼであるMMP-2およびMMP-9はがんの浸潤・転移に重要な役割を果たすと考えられている。MMP-2の活性化因子としてはMembrane-Type-1 MMP (MT1-MMP)が同定されているが、MMP-9の生理的な活性化因子・メカニズムについては不明であった。本研究ではMT1-MMPによるMMP-2活性化メカニズムをモデルとしてMMP-9活性化メカニズムの解析を行った。得られた結果は以下のように要約される。

- 1) MT1-MMPによるMMP-2活性化においてはMMP-2受容体としてMT1-MMPとTissue Inhibitor of MMP (TIMP)-2複合体が関与する。この複合体を模倣する分子としてMosaic Serine Protease (MSP)とTIMP-2とのキメラタンパク (MSP-T2)が作成され、MMP-2活性化を促進することが報告されている。そこでMMP-9の受容体としてMSPとTIMP-1のキメラタンパク (MSP-T1)を作成したところ、効率よくMMP-9と結合した。
- 2) 293T細胞にMSP-T1を発現させ、MMP-9活性化因子と予想される分子を共発現させて検討した結果、MT1-MMP/MMP-2系がMMP-9を効率よく切断・活性化した。
- 3) MSP-T1をHT1080細胞に導入したところ効率よくMMP-9の活性化が起こると共にHT1080細胞によるコラーゲン分解活性が亢進した。また、MSP-T1発現HT1080を細胞発育鶏卵に移植したところ肝臓への転移がコントロール細胞に比して約4倍促進された。
- 4) MSP-T1発現細胞におけるMT1-MMP/MMP-2系によるMMP-9活性化メカニズムの解析により得られた情報を基にHT1080細胞によるMMP-9活性化の条件を検討した結果、MMP-9活性化には、MT1-MMP, TIMP-2, TIMP-1, A disintegrin and metalloproteinase 10 (ADAM10), MMP-2が必須であることが明らかとなった。

以上の結果より、MMP-9の活性化は細胞表面においてADAM10/TIMP-1複合体に潜在型MMP-9が結合し、MT1-MMP/TIMP-2複合体に結合する活性化型MMP-2が潜在型MMP-9を切断・活性化することが示唆された。さらに、このように活性化されたMMP-9はがん転移を促進することが示された。本論文はMMP-9活性化機構および転移への関与を解明した労作であり学位に値すると評価された。