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: English
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 李, 子晨, Li, Zichen
	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ー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。