Cleavage of apolipoprotein E by membrane-type matrix metalloproteinase-1 abrogates suppression of cell proliferation

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: Aoki, Takanori
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15903

学位授与番号	甲第 1666 号
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日
氏　　名	青 木 隆 則
学位論文題目	Cleavage of Apolipoprotein E by Membrane-Type Matrix Metalloproteinase-1 Abrogates Suppression of Cell Proliferation (膜型マトリックスメタロプロテアーゼ-1 によるアポリポプロテインＥの切断が細胞増殖の抑制を解除する)
論文審査委員	主 査　教 授　山 本 健 一 副 査　教 授　山 本　博 　　教 授　向 田 直 史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

本論文はがんのみならず血管疾患にも関与するとされる膜型マトリックスメタロプロテアーゼー１(MT1－MMP)の新規基質としてアポリポプロテインE(apoE)を見出したものである。論文内容は以下のように要約される。

1. 発現クローニング法によりヒト胎児脳cDNAライブラリーから潜在型MMP-2と複合体を形成する分子としてapoEを同定した。
2. apoE遺伝子を導入したHEK293T細胞は、apoEタンパクを培地中に分泌したが、MT1-MMPとの共発現では分泌されるapoEタンパク量が減少し、MMP阻害剤であるBB94処理でapoEタンパクレベルの低下が解除された。
3. 天然型apoEタンパクはリコンビナントMT1-MMPにより4つの断片に切断された。大腸菌で作成したリコンビナントapoE-GST融合タンパクも同様に切断され、４箇所の切断点が決定された。
4. 内因性MT1-MMPを発現するHT1080細胞にapoE遺伝子を導入したところapoEタンパクの切断が認められ、MMP阻害剤処理でapoEタンパクの蓄積と共に細胞増殖の低下が見られた。また、HEK293T細胞にapoE-GST融合タンパクを添加すると細胞増殖が35%抑制されたが、MT1-MMP発現HEK293T細胞では増殖抑制は20%しか低下しなかった。しかしMMP阻害剤存在下ではapoE－GST融合タンパク添加による増殖抑制はMT1-MMP発現HEK293T細胞と293Ｔ細胞で有意差は認められなかった。

以上の検討の結果よりMT1-MMPによるapoEタンパクの切断がapoEタンパクによる細胞増殖の抑制を解除することが明らとなった。apoE タンパクはリポプロテインのクリアランス機能に加えプラーク破裂や動脈瘤形成の要因となる血管平滑筋細胞、内皮細胞の異常な増殖・運動を負に制御することにより血管を防御するとされている。本論文は病的な血管の平滑筋細胞、内皮細胞に発現するMT1-MMPが基底膜の分解のみならずapoEタンパクの分解にも関与することを明らかにし、MMPの制御がアテローム性動脈硬化症など血管疾患の予防の新戦略となる可能性を示唆するものであり学位に値すると評価された。