

膜型マトリックスメタロプロテアーゼ-1によるがん浸潤性増殖制御機構の解析

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-02-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Satoh, Hiroshi メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060194

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




[◀ Back to previous page](#)

膜型マトリックスメタロプロテアーゼ-1によるがん浸潤性増殖制御機構の解析

Research Project

Project/Area Number	18013023
Research Category	Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas
Allocation Type	Single-year Grants
Review Section	Biological Sciences
Research Institution	Kanazawa University
Principal Investigator	佐藤 博 Kanazawa University, がん研究所, 教授 (00115239)
Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)	宮森 久志 金沢大学, がん研究所, 助手 (30345631)
Project Period (FY)	2006 – 2007
Project Status	Completed (Fiscal Year 2007)
Budget Amount *help	¥13,600,000 (Direct Cost: ¥13,600,000) Fiscal Year 2007: ¥6,900,000 (Direct Cost: ¥6,900,000) Fiscal Year 2006: ¥6,700,000 (Direct Cost: ¥6,700,000)

All 

Keywords MT1-MMP / MMP-2 / 細胞外マトリックス / TIMP-2 / 細胞接着斑 / FAK / ERK / 細胞運動 / インテグリン / MAPK

Research Abstract 細胞のコラーゲンなど細胞外マトリックス中での増殖には膜型マトリックスメタロプロテアーゼMT1-MMPが必須である。MT1-MMPはMMP-2の活性化と共にコラーゲンなどの細胞外マトリックス成分を直接切断するが、その活性制御の機構は不明であった。本研究ではMMP阻害因子TIMP-2の濃度により両活性が完全に選択されることを見出した。すなわちMMP-2活性化には低濃度のTIMP-2が必要であるが、その条件下ではMT1-MMPは直接的な切断活性を示さない。すなわちMT1-MMPの大半がTIMP-2と複合体を形成し、不活性化されていた。MT1-MMPによる細胞外マトリックス成分の直接的な切断は細胞増殖に必須であるが、MMP-2の活性化はプロテアーゼ活性全体を著しく亢進し、細胞外マトリックスの顕著な破壊とさらなる浸潤性増殖が起こることを実験的に証明した。すなわち、正常上皮細胞などによる形態形成にはMT1-MMPによる制御された細胞外マトリックスの分解が、がん細胞による組織破壊を伴う浸潤性の増殖にはMMP-2活性化が主に関与することが示唆された。

また、細胞外基質上での細胞運動におけるMT1-MMPの役割を検討した。MT1-MMPによる細胞接着斑での細胞外基質分解は、細胞接着斑のターンオーバーを促進した結果、Focal Adhesion Kinase (FAK)、Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK)を介したシグナル伝達を亢進する明らかにした。すなわち細胞接着斑におけるMT1-MMP活性が、シグナル伝達および細胞運動に重要であることから、MT1-MMP阻害分子をFAKの細胞質ドメインと融合させ細胞接着斑にターゲットすることにより効率よくERKシグナルを阻害し、細胞運動を抑制することに成功した。

Report (2 results)

2007 Annual Research Report

2006 Annual Research Report

Research Products (19 results)

All 2007 2006

All Journal Article Presentation

[Journal Article] Inhibition of Membrane-Type Matrix Metalloproteinase at Cell-Matrix Adhesions. 2007 ▼

[Journal Article] Cleavage of growth differentiation factor 15(GDF15)by membrane type I-matrix metalloproteinase abrogates GDF15-mediated suppression of tumor cell growth. 2007 ▼

[Journal Article] Substrate choice of membrane-type matrix metalloproteinase-I is dictated by tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 levels. 2007 ▼

[Journal Article] Oncogenic role of Epstein-Barr virus-encoded small RNAs(EBERs)in nasopharyngeal carcinoma. 2007 ▼

[Journal Article] Crosstalk between neovessels and mural cells directs the site-specific expression of MTI-MMP to endothelial tip cells. 2007 ▼

[Journal Article] N-cadherin-based cell-cell interaction by JSAP1 scaffold in PC12h cells. 2007 ▼

[Journal Article] Oncogenic role of Epstein-Barr virus-encoded small RNAs (EBERs) in nasopharyngeal carcinoma 2007 ▼

[Journal Article] Regulation of N-cadherin-based cell-cell interaction by JSAP1 scaffold in PC12h cells 2007 ▼

- [Journal Article] Substrate choice of membrane-type matrix metalloproteinase-1 is dictated by tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 levels. 2007 ▾
- [Journal Article] Membrane-type 1 matrix metalloproteinase modulates focal adhesion stability and cell migration. 2006 ▾
- [Journal Article] Cleavage of Amyloid- β Precursor Protein (APP) by Membrane-Type Matrix Metalloproteinases. 2006 ▾
- [Journal Article] Type I collagen abrogates the clathrin-mediated internalization of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) via the MT1-MMP hemopexin domain. 2006 ▾
- [Presentation] 細胞接着斑におけるMT1-MMPの役割 2007 ▾
- [Presentation] 人工的なMMP-2受容体を介したMT1-MMPによるMMP-2活性化 2007 ▾
- [Presentation] TIMP-2キメラタンパクによるMT1-MMPを介したMMP-2活性化の促進 2007 ▾
- [Presentation] 細胞接着斑におけるMT1-MMPの役割 2007 ▾
- [Presentation] MT1-MMPによるGDF15切断の生理的意義の解析 2007 ▾
- [Presentation] MT1-MMP阻害変異体の細胞接着斑への標的は腫瘍細胞の浸潤抑制を増強する 2007 ▾
- [Presentation] グルココルチコイド受容体を介したMT1-MMP遺伝子発現抑制 2007 ▾

URL:

Published: 2006-03-31 Modified: 2018-03-28