

## メタロプロテアーゼによる組織内微小環境因子代謝の作用機構解明と制御

岡田 保典

(慶應義塾大学・医学部・教授)

### 【研究の概要等】

多細胞生物である人体は、究極のところ細胞と細胞間物質から構築されている。細胞間物質は細胞外マトリックスとそれに結合する生理活性物質（増殖因子、サイトカイン、ケモカインなど）から構成され、生体内における組織内微小環境を形成し、多彩な細胞機能を規定している。これまで生物学・医学での研究の主役はもっぱら細胞であり、組織内微小環境は永らく軽視されてきた。しかし、最近になり腫瘍の発生・進展、炎症性疾患での組織破壊や線維化、再生医学分野などで組織内微小環境の重要性が世界的に注目されている。我々の先駆的な研究により、メタロプロテアーゼである MMP (matrix metalloproteinase) と ADAM (a disintegrin and metalloproteinase) 分子が組織内微小環境因子（細胞外マトリックスと生理活性物質）の代謝に関わることが明らかになってきた。本研究では、悪性腫瘍と非腫瘍性疾患に着目し、MMPとADAM遺伝子ファミリー分子による組織内微小環境因子代謝機構の解明を目指すとともに、それを標的とした新規治療法開発に向けた基礎研究を遂行することを目的としている。

### 【当該研究から期待される成果】

本研究課題の遂行によって、種々のヒト悪性腫瘍における増殖・浸潤・転移に働く癌細胞由来の MMP と ADAM の活性維持機構が明らかにできるとともに、癌間質細胞が発現する MMP や ADAM 分子の発現調節機構や酵素作用の生物学的意義の解明が期待される。また、ADAM 分子の基質特異性や非腫瘍性疾患における活性調節因子の探索と ADAM 分子種選択的インヒビターの開発により、ADAM 研究が大きく発展すると考えられる。さらに、これらの情報から MMP と ADAM の組織内微小環境因子代謝機構の解明に格段の進歩がもたらされ、新規治療法開発に基礎的情報を提供することが期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Mitsui Y., Mochizuki S., Kodama T., Shimoda M., Ohtsuka T., Shiomi T., Chijiwa M., Ikeda T., Kitajima M. and Okada Y.: ADAM28 is overexpressed in human breast carcinomas: Implications for carcinoma cell proliferation through degradation of insulin-like growth factor binding protein-3. *Cancer Res.* 66:9913-9920, 2006.
- Matsumura S., Iwanaga S., Mochizuki S., Okamoto H., Ogawa S. and Okada Y.: Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice. *J. Clin. Invest.* 115:599-609, 2005.

【研究期間】 平成19年度－23年度

【研究経費】 31,500,000 円  
(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/patho/index-jp.html>