

【基盤研究(S)】

総合・新領域系(総合領域)



研究課題名 がん悪性形質を制御する Nodal Point としての MT1-MMP の解析

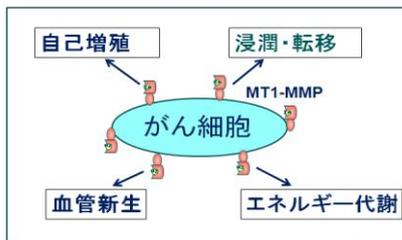
東京大学・医科学研究所・教授 **せいき もと はら**
清木 元治

研究分野：腫瘍学、腫瘍生物学

キーワード：がん細胞の特性、細胞接着・運動、浸潤、転移

【研究の背景・目的】

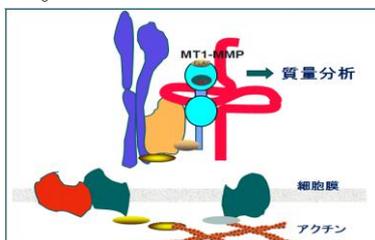
体や臓器の外界に接する部分は上皮細胞によっておおわれている。多くのがんは上皮系細胞の遺伝子変異に起因して発生する。悪性のがん細胞は転移して全身に広がるが、転移したがんを治療できる有効な手段はまだない。



私たちが注目している膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP) は悪性のがん細胞に高発現し、がん細胞周辺のコラーゲンをはじめとする組織の構造を破壊して、がん細胞の浸潤および組織内移動を促進する。また、それだけでなく、MT1-MMP は細胞表面の様々な機能タンパク質の部分切断による機能変換を引き起こし、がんの悪性化を促進する多機能性も持っている。本研究では MT1-MMP のがん悪性形質を制御する多機能性の実態を分子レベルで明らかにし、がんの診断・治療への応用の学術的な基盤を確立する。

【研究の方法】

細胞表面で MT1-MMP が働くときには、切断を受けるタンパク質(基質)と、その反応を制御するタンパク質が複合体を形成していることが予想される。そのような複合体は切断対象となる基質により、構成タンパク質も異なると考えられる。私たちはすでに、幾つかのがん細胞の表面で MT1-MMP と会合しているタンパク質を網羅的に解析することを行い、百種類を超えるタンパク質を決定した。それらの中には新しい MT1-MMP の基質タンパク質や MT1-MMP と連動して細胞機能を制御するタンパク質が含まれていることが分かった。



MT1-MMP のコラーゲン分解を介した浸潤促進活性以外にも、MT1-MMP による切断を受けると細胞増殖を促進する膜タンパク質や切断により増殖抑制活性が解除されるタンパク質を見出している。また、細胞が MT1-MMP を浸潤のドリルとして使う際に、同じ場所で細胞のドリル構造形成を制御する因子も見出されている。このようなタンパク質の発現がなくなるとがん細胞は容易には転移ができなくなることも観察している。これらのタンパク質と MT1-MMP の相互作用の解析から、がん細胞が悪性化した時に MT1-MMP を使う仕組みの一端が明らかになると考えている。

【期待される成果と意義】

がんの悪性形質を制御する複数の経路の結節点に位置する MT1-MMP の周辺を詳細に調べることで、新しいがん治療の標的となりうるタンパク質やがんが悪性化した場合のバイオマーカーとなる分子を同定できる。このことによって、がんの診断と治療を格段に進歩させるための手掛かりを得ることができる。

また、本研究によって得られた成果は、発生、炎症、組織修復過程などにおける浸潤性細胞の機能と制御を理解することにも寄与する。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Itoh, Y. and Seiki, M. MT1-MMP: a potent modifier of pericellular microenvironment. *J Cell Physiol* 2006; 206: 1-8.

Sato, H., Takino, T., Okada, Y., Cao, J., Shinagawa, A., Yamamoto, E., and Seiki, M. A matrix metalloproteinase expressed on the surface of invasive tumour cells. *Nature* 1994; 370: 61-5.

【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 25 年度
164,800 千円

【ホームページ等】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/cancercell/index.html>