

## 膜型メタロプロテアーゼとがん

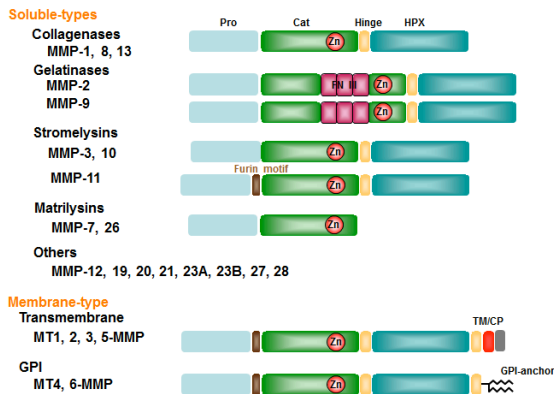
清木 元治(東大・医科研・腫瘍細胞)

蛋白質は、翻訳後に多様な修飾を受けることにより、その機能が制御されている。蛋白質のプロセッシングと分解もその一つであり、プロテアーゼはペプチド鎖の切断により、蛋白質の不可逆的な機能変換を触媒する。哺乳類のゲノム情報から、約 500 種類のプロテアーゼ遺伝子が存在することが明らかとなっている。これらのプロテアーゼは、全体として約 10 万種類とも言われる蛋白質のプロセッシングや分解を担っている。

細胞表面は細胞と外界の情報交換の場として重要であり、様々な受容体や接着分子、それらのリガンドとの相互作用を介して、細胞外環境と細胞との情報伝達が双方向性に行われる場を提供する。多細胞生物における細胞外には、多様な高分子成分がマトリックスを形成した細胞外基質(ECM)が存在しており、細胞表面の接着分子を介して、細胞の増殖、運動、形態、分化など多様な細胞機能を制御する。細胞外におけるこれらの蛋白性因子の機能もプロテアーゼによる制御の対象であり、多数の細胞外プロテアーゼが厳密な制御下でそれぞれの機能を遂行している。

細胞外プロテアーゼの中で、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は 23 種類の酵素からなるファミリーを形成しており、主として ECM のプロセッシングと分解にかかわる。このことにより、組織の形成および再編成を制御する。MMP は ECM 環境を制御することにより、間接的に細胞機能の調節も行っている。

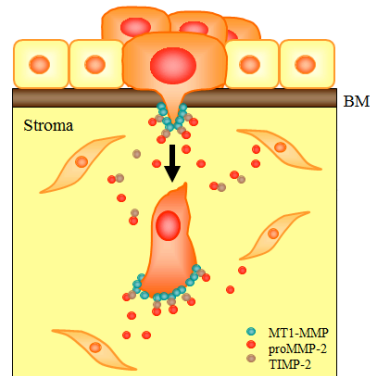
### Soluble- and membrane-types of MMPs



可溶性の MMP が存在する一方で、細胞膜貫通構造を持つ膜型 MMP (MT-MMP) が存在する。膜型 MMP は細胞表面に局在することにより、細胞機能と連動した細胞表面の環境制御因子として重要である。その中の一つで

ある MT1-MMP は、遺伝子欠損マウスが大きな表現形の変化を示す唯一の報告されたケースである。変異マウスは誕生はするものの、骨の成長はすすまず、組織の線維化を伴う様々な不全を伴って死にいたる。このことから、MT1-MMP は関連した他の MMP により代償不能な重要な機能を担ったプロテアーゼである。

### MT1-MMP is expressed in invasive cancer cells



MT1-MMP の発現は、浸潤性の高いがん細胞で高発現することが知られている。がん細胞では上皮・間葉転換 (EMT) に伴った発現制御異常が原因となり、MT1-MMP の異常発現にいたる。その結果、MT1-MMP によるプロテアーゼ依存的および非依存的な作用によってがん細胞の増殖、運動、浸潤を亢進させる。本講演では、MT1-MMP によるがん細胞および間質細胞の機能制御について紹介する。