

学位授与番号	甲第 1847 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	工藤 知也
学位論文題目	Substrate choice of membrane-type 1 matrix metalloproteinase is dictated by tissue inhibitor of metalloproteinase-2 levels (membrane-type 1 matrix metalloproteinase の基質選択性は、tissue inhibitor of metalloproteinase-2 によって支配される)
論文審査委員	主 査 教 授 山本 健一 副 査 教 授 向田 直史 山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase, MMP) の一つである 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分子の分解によりがんの浸潤・転移に重要な役割を果たす。MMP-2 活性化には MMP 阻害因子である TIMP-2 濃度が極めて重要であると考えられていたが、実験系の困難さからその詳細は不明であった。本研究では内因性の TIMP-2 レベルが極めて低い HEK293T 細胞を用いて MT1-MMP による MMP-2 活性化、活性化された MMP-2 の酵素活性、MT1-MMP による基質分解活性に及ぼす TIMP-2 濃度依存性を検討した。得られた結果は以下のように要約される。

- 1) 細胞表面の MT1-MMP とそれに結合する TIMP-2 量を比較したところ、TIMP-2 低濃度では MT1-MMP:TIMP-2 比が高く、高濃度では低かった。すなわち TIMP-2 低濃度では TIMP-2 の結合しない MT1-MMP の存在が示唆された。
- 2) 蛍光標識 TIMP-2 の結合実験により低濃度 TIMP-2 存在下では一部の MT1-MMP は TIMP-2 フリーであることが確認された。
- 3) MT1-MMP による MMP-2 活性化は低濃度より高濃度 TIMP-2 存在下で効率的であったが、活性化された MMP-2 のゼラチン分解活性は低濃度で活性化された MMP-2 のみが有していた。
- 4) MT1-MMP の直接的な基質である testican-1 と syndecan-1 の切断は MMP-2 活性化を促進する TIMP-2 濃度でも阻害された。

以上の結果より、MT1-MMP の基質選択が TIMP-2 の濃度によって厳密に制御されていることが示された。MMP-2 は IV 型コラーゲナーゼとして基底膜分解を通してがんの浸潤に重要な役割を果たすと考えられていることから、TIMP-2 による MT1-MMP および MMP-2 の活性および基質特異性の調節機構はがんの浸潤メカニズムを解明する上で重要である。

本研究は TIMP-2 による MT1-MMP の基質特異性を決定するメカニズムを解明する労作であり学位に値すると評価された。