

学位授与番号	甲第 1655 号
学位授与年月日	平成 16 年 12 月 31 日
氏 名	李 影 奕
学位論文題目	Cleavage of Lumican by Membrane-Type Matrix Metalloproteinase-1 Abrogates This Proteoglycan-Mediated Suppression of Tumor Cell Colony Formation in Soft Agar (MT1-MMP によるルミカンの切断はこのプロテオグリカンを介する軟寒天中でのがん細胞のコロニー形成の抑制を解除する)
論文審査委員	主 査 教 授 向 田 直 史 副 査 教 授 山 本 健 一 教 授 佐々木 琢 磨

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

がん細胞は、マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)をはじめ、さまざまなプロテアーゼを発現することにより細胞外マトリックスを分解し、浸潤・転移を引き起こす。MMP-2 は、基底膜の主要構成成分である IV 型コラーゲンを分解する MMP である。膜型 MMP の一つである MT1-MMP は、MMP-2 を活性化するのみならず、コラーゲン・ファイブロンネクチンなどの細胞外マトリックス成分を分解することによっても、浸潤・転移過程に関与している。

MT1-MMP と相互作用する分子を、発現クローニングを用い、ヒト胎盤由来 cDNA ライブラリーからスクリーニングした。MT1-MMP による MMP-2 活性化を抑制する分子として、スモール・ロイシシリン・プロテオグリカン・ファミリーに属する細胞外マトリックス構成成分、ルミカンと同定した。

ルミカンと MT1-MMP と共に HEK293 細胞に発現させると、培養液中に産生されるルミカンの量は MT1-MMP 濃度依存的に減少する一方で、MMPs の特異的阻害剤 BB94 によりこの減少は抑制され、MT1-MMP の不活性型変異体の共発現でもルミカン産生の減少が起ころなかった。リコンビナント MT1-MMP は、試験管内でも、ルミカタンパクを4ヶ所で切断した。

HEK293 細胞および HeLa 細胞にルミカンを発現させると p21 の発現が誘導され、さらに MT1-MMP を共発現させると、ルミカンと p21 の発現が低下した。HeLa 細胞の軟寒天中でのコロニー形成はルミカンの発現による p21 の発現誘導と共に低下し、MT1-MMP によるルミカンの分解により回復した。HT1080 細胞の培地に BB94 を添加し、内因性 MT1-MMP を抑制すると、リコンビナントルミカン蛋白添加によって、p21 の発現が誘導された。

TIMP-1 を添加した時ではなく、BB94 または TIMP-2 を添加して MT1-MMP 活性を抑制した時のみ、HT1080 細胞にルミカン遺伝子を導入すると、培地中にルミカンの蓄積が認められ、p21 の発現が誘導され、軟寒天中でのコロニー形成の低下が認められた。

以上の結果は、MT1-MMP がルミカンの分解を引き起こすことによって、p21 の発現を抑制し、腫瘍細胞の増殖能を亢進させていることを示唆していた。本研究は MT1-MMP の新しい生物活性を明らかにした、基礎腫瘍学の進歩に寄与する労作であり、学位に値すると評価された。