

学位授与番号	医博甲第1154号		
学位授与年月日	平成7年3月25日		
氏名	滝野隆久		
学位論文題目	新しい膜型マトリックスメタロプロテナーゼ (MT-MMP) の遺伝子単離と機能の解析		
論文審査委員	主査	教授	山本悦秀
	副査	教授	清木元治
		教授	岡田保典

内容の要旨及び審査の結果の要旨

マトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)は癌の浸潤や転移において細胞外マトリックス(ECM)を分解する重要な酵素で、現在までに9種の異なる遺伝子によってコードされるMMPが知られている。しかし、ECMの複雑な構成要素が効果的に分解されるには、さらに未知のMMPが関与している可能性もあり、また不活性型の前駆体MMP-2の活性化因子として細胞膜結合性のメタロプロテナーゼが想定されている。そこで、その様な未知のMMP遺伝子を単離するために、MMP間でよく保存されているアミノ酸配列に対応する混合プライマーを用いて逆転写PCR(RT-PCR)法を行うことにより、様々な組織で発現しているMMP遺伝子の増幅を行った。

結果：増幅されたDNA断片をプラスミドベクターに挿入し、168クローンのDNA配列を解析した。112クローンは既知のMMP遺伝子であり、胎盤組織より得られた5クローンはMMP遺伝子と相同性を持つ新しい遺伝子のcDNA断片と思われた。このcDNA断片をプローブとしてヒト胎盤cDNAライブラリーをスクリーニングした結果、3.4k塩基対(bp)のcDNAを得た。このcDNAからは582アミノ酸からなる蛋白質がコードされるオープンリーディングフレームが見い出され、また予想される遺伝子産物は既知のMMPと同様なドメイン構造を持ち、カルボキシル末端付近に細胞膜を貫通するのに十分な24の疎水性アミノ酸が連続した領域(細胞膜貫通構造)を有していた。この様な細胞膜貫通構造は既知の分泌型MMPには存在しないため、この遺伝子産物を膜型MMP(MT-MMP)と命名した。このMT-MMP遺伝子産物は遺伝子導入細胞から63kDaの蛋白として検出され、実際に免疫染色により細胞表面に発現することが確認された。そこで、次に本MMPの前駆体MMP-2活性化因子としての機能を検索したところ、本MMP発現により前駆体MMP-2(66kDa)を経て活性型MMP-2(62kDa)に変換されることから、本MMPは未同定のままであった前駆体MMP-2活性化因子であることが示された。

以上、本研究は未同定のままであった前駆体MMP-2活性化因子の単離に成功し、癌細胞が浸潤先端部の膜上でECMを効果的に分解して浸潤する機構の解明に大きく寄与する労作と評価された。