

癌細胞浸潤における細胞運動とMT-MMPの協調的制御機構の解析

著者	滝野 隆久
著者別表示	Takino Takahisa
雑誌名	平成15(2003)年度 科学研究費補助金 特定領域研究 研究概要
巻	2003
ページ	1p.
発行年	2018-03-28
URL	http://doi.org/10.24517/00060539

[◀ Back to previous page](#)

癌細胞浸潤における細胞運動とMT-MMPの協調的制御機構の解析

Research Project

Project/Area Number 15024225

Research Category Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas

Allocation Type Single-year Grants

Review Section Biological Sciences

Research Institution Kanazawa University

Principal Investigator 滝野 隆久 金沢大学, がん研究所, 助教授 (40322119)

All

Co-Investigator(Kenkyū-buntansha) 佐藤 博 金沢大学, がん研究所, 教授 (00115239)

Project Period (FY) 2003

Project Status Completed (Fiscal Year 2003)

Budget Amount *help ¥2,300,000 (Direct Cost: ¥2,300,000)
Fiscal Year 2003: ¥2,300,000 (Direct Cost: ¥2,300,000)

Keywords 細胞外マトリックス / 細胞運動 / 細胞浸潤 / MT-MMP / インテグリン / 情報伝達 / MAPK

Research Abstract

細胞外マトリックス分解と細胞運動が協調的に作用して癌の浸潤・転移が成立するが、その協調的制御機構については不明な点が多い。そこで本研究ではMT1-MMPの細胞運動における役割を解析した。HT1080細胞をI型コラーゲン上に接着させることでERK活性化、MMP-2活性化、MT1-MMP活性発現、細胞運動が誘導され、MT1-MMPの過剰発現は細胞運動およびERK活性化の亢進を誘導した。MMP阻害剤とMEK(MAPKK)阻害剤によりこの細胞運動とERK活性化は抑制され、活性型MEK発現により誘導される細胞運動とMMP-2の活性化はMMP阻害剤で抑制された。また、MT1-MMPのヘモベキシンドメインの過剰発現はI型コラーゲンによるERK活性化、MMP-2活性化、細胞運動を抑制した。これらの結果からI型コラーゲンによるERK活性化とMT1-MMP活性発現誘導間の正のフィードバック機構の存在が明らかとなった。また、本研究では4回膜貫通型分子CD63がMT1-MMPと結合し、MT1-MMPのリソソームでの分解を促進することでMT1-MMP活性を負に制御すること、MT1-MMPが細胞膜接着分子Syndecan 1を切断することで細胞運動を制御していることも見出した。本研究ではインテグリン/FAK/p130^{cas}による細胞運動誘導情報伝達機構におけるアダプター分子Crkの役割も解析した。CrkIIは221番チロシンがリン酸化されるとSH2ドメインを介して分子内結合し、アダプター分子としての活性を失う。この221番リン酸化チロシンを脱リン酸化酵素の一つPTP1Bが脱リン酸化することが細胞運動亢進に重要であることを本研究で証明した。また、負の制御を受けないCrkIIのスプライシング変異体であるCrkIの発現が脳腫瘍組織で亢進しており、細胞におけるCrkI発現がP130^{cas}のリン酸化、Akt活性化を誘導することで細胞運動・浸潤能を増強させることも見出した。

Report (1 results)

2003 Annual Research Report

Research Products (7 results)

All Other

All Publications

[Publications] Takino, T., et al.: "Membrane-type1 matrix metalloproteinase regulates collagen-dependent mitogen-activated protein/extracellular signal-related kinase activation and cell migration."Cancer Research. 64. 1044-1049 (2004) ▼

[Publications] Inaki, N., et al.: "Increased matrix metalloproteinase-2 and membrane type 1 matrix metalloproteinase activity and expression in heterotopically transplanted murine tracheas."J. Heart Lung Transplantation. 23. 218-227 (2004) ▼

[Publications] Endo, K., et al.: "Cleavage of syndecan-1 by membrane-type matrix metalloproteinase-1 stimulates cell migration."J.Biol.Chem.. 278. 40764-40770 (2003) ▼

[Publications] Takino, T., et al.: "Cleavage of metastasis suppressor gene product KiSS-1 protein/Metastin by matrix metalloproteinases."Oncogene. 22. 4617-4626 (2003) ▼

[Publications] Takino, T., et al.: "Tyrosine phosphorylation of the CrkII adaptor protein modulates cell migration."J. Cell Science. 116. 3145-3155 (2003) ▼

[Publications] Takino, T., et al.: "CrkI adaptor protein modulates cell migration and invasion in glioblastoma."Cancer Research. 63. 2335-2337 (2003) ▼

[Publications] Takino, T., et al.: "Tetraspanin CD63 promotes targeting and lysosomal proteolysis of membrane-type 1 matrix metalloproteinase."Biochem.Biophys.Res.Commun.. 304. 160-166 (2003) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-15024225/>