

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 梶田 昌裕

[1] 膜型マトリックスメタロプロテアーゼ(MT-MMPs)はこれまでに 5 種類が報告されている。Puente らによりヒト乳癌細胞株から 4 番目に単離されたヒト MT4-MMP 遺伝子(Puente 型)は、シグナルペプチド配列をコードしていないことから、タンパク質を発現できない可能性が考えられ、その生理機能は全く解析されていなかった。そこで本研究では、MT4-MMP 遺伝子の転写産物を再検討した。その結果、新たに MT4-MMP タンパク質を発現しうる完全な遺伝子を始めて同定した。さらに、従来報告されていた Puente 型 cDNA が不完全な転写産物に由来することを明らかにした。

[2] 細胞接着因子 CD44 は、広範な細胞で発現しており、様々な細胞機能に関与する一方で、細胞表面からプロテアーゼによるプロセッシングされることが報告されている。この様な CD44 のプロセッシングは、癌細胞の浸潤と関連することが示唆されているが、癌細胞の浸潤のどの段階に関与しているのかについて明らかにされていなかった。そこで本研究では、CD44 のプロセッシングを行っているプロテアーゼとして MT1-MMP が関与していることを明らかにした。さらに MT1-MMP によってプロセッシングされない変異体 (CD44HM) を用いることにより、MT1-MMP による CD44 のプロセッシングが、癌細胞の運動性を制御していることを明らかにした。

以上、本研究結果から、これまで、全く解析されていなかった MT4-MMP の生化学的及び、生理的な機能解析が可能となった。実際、MT4-MMP が MMPs の中で唯一の GPI アンカー型プロテアーゼであることを共同で最近報告した。

また、これまで MT1-MMP は細胞膜近傍の ECM を分解をすることで、細胞の運動や癌細胞の浸潤に関与していると考えられてきたが、それに加えて、細

胞接着因子 CD44 をプロセッシングすることで、細胞運動性を制御していることが示された。

これらの結果は、癌細胞の浸潤・転移における MT-MMPs の新たな役割を提唱するものであり、今後の研究に大きく貢献するものと考えられ、学位の授与に値するものと考えられた。