

[別紙 2]

審査の結果の要旨

野 中 孝 浩

本研究は、がんの悪性化において重要な役割を果たしていると考えられている膜型マトリックスメタロプロテアーゼ 1 (MT1-MMP) に注目し、マウスを用いた *in vivo* での実験系において、MT1-MMP を分子標的としたがん治療の可能性、およびその作用機構を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 免疫沈降法を用いた実験により、細胞膜に結合する MT1-MMP HPX ドメイン (HPX(1)) は、内在性 MT1-MMP との複合体形成能を維持していることが示された。
2. HPX(1) は、proMMP-2 の活性化、および再構成基底膜 Matrigel への浸潤能を、MT1-MMP 発現細胞特異的に抑制し、一方で、MT1-MMP を発現しない細胞で抑制しないことが示された。
3. HPX(1) は、コラーゲンゲル上における二次元培養下での増殖能には影響を及ぼさないことが示された。一方、HPX(1) は、コラーゲンゲル内における三次元培養下での増殖能を、MT1-MMP 発現細胞特異的に抑制し、一方で、MT1-MMP を発現しない細胞で抑制しないことが示された。
4. HPX(1) は、ヌードマウス皮下における増殖能、実験的転移能、腹膜播種能を、MT1-MMP 発現細胞特異的に抑制し、一方で、MT1-MMP を発現しない細胞で抑制しないことが示

された。

5. HPX(1) 発現アデノウイルスベクター(AdHPX)は、ヌードマウス皮下での増殖能を、感染ウイルスの用量依存的に抑制することが示された。
6. AdHPX による遺伝子治療実験では、MT1-MMP を発現する胃癌の腹膜播種を抑制することが示された。 また、HPX(1) 発現アデノウイルスベクターによる遺伝子治療実験では、MT1-MMP を発現しない胃癌の腹膜播種も抑制することが示された。

以上、本論文は、マウスを用いた *in vivo* での研究から、MT1-MMP を分子標的としたがん治療の可能性を示唆し、MT1-MMP が、MT1-MMP を発現するがんに対する、有望な分子標的となり得ることを明らかにした。 また、本研究は、従来のように酵素の触媒ドメインを阻害するという非特異的な阻害形式ではなく、基質認識部位と考えられている HPX ドメインの機能を特異的に阻害することが、新たな MMP 阻害法となる可能性も示めている。本研究は MT1-MMP を分子標的としたがん治療への重要な貢献をなすと考えられ、学位授与に値するものと考えられる。