

## 審査の結果の要旨

氏名 新谷 大悟

本研究は、癌進展のメカニズムの理解を深めるため、癌細胞の運動や浸潤に関わる MT1-MMP (膜型マトリックスメタロプロテアーゼ 1) と相互作用し、生理的な基質となる分子を同定し、さらに、その一つである膜蛋白質 Lu と MT1-MMP の相互作用の意義を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. タンデムマス解析で MT1-MMP 相互作用分子として同定された蛋白質のうち、検証可能であった 18 種類の膜蛋白質すべてにおいて、MT1-MMP と結合することが、免疫沈降法で示された。タンデムマス解析で、実際の結合分子を同定できる可能性が高いことが示された。
2. タンデムマス解析で MT1-MMP 相互作用分子として同定された 18 種類の膜蛋白質のうち 9 種類は、切断を示唆する MT1-MMP 依存性分子量変化を呈した。タンデムマス解析法により、比較的高い確率で酵素基質を同定できることが示された。
3. MT1-MMP 基質候補のひとつである、膜蛋白質 Lu (Lutheran blood group glycoprotein) の一過性発現、内因性発現において、この分子が切断されることを初めて見出し、さらに MT1-MMP 特異的な切断が存在することを確認した。
4. MT1-MMP による Lu 切断部位を、N 末端アミノ酸解析、試験管内切断実験にて同定した。その部位は、Lu 第 5 ドメインと膜貫通領域の間であった。
5. Lu のリガンドであるラミニン 10 と Lu 発現細胞の結合実験により、MT1-MMP の発現は Lu 細胞表面量、ラミニン 10 の細胞への結合を減少させることが示された。
6. MT1-MMP 以外の MT-MMP による切断を一過性強制発現系でみたところ、MT2-MMP、MT3-MMP によっても同様の Lu 切断が確認された。

以上、本論文は、癌進展に関与する MT1-MMP の相互作用膜蛋白質のスクリーニングとして、タンデムマス解析が有用なアプローチであること、MT1-MMP により切断される他の新規基質の同定・解析にも応用可能な実験法を示したこと、ほぼ機能未知の膜蛋白質 Lu が、MT1-MMP による切断を受け、ラミニン 10 との結合を調節されている可能性があること、を示した点で有意義と考えられた。MT1-MMP の、癌浸潤・転移における機能のさらなる解明に貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。