

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分	一般共同研究	
研究課題	がん組織における MT1-MMP の新規機能の解析	
研究代表者	所属・職名・氏名	東京大学医科学研究所・助教・坂本毅治
受入担当教員	職名・氏名	教授・佐藤博
【研究目的】	我々はこれまでに膜型プロテアーゼである MT1-MMP の新規機能として、プロテアーゼ活性に依存しない MT1-MMP/Mint3 による HIF-1 活性化機構の解析を行ってきたが、これらのメカニズムが生体、特になん組織においてどのように機能しているかは不明である。また、その制御機構も不明な点が多い。そこで本研究では、マウスを用いた <i>in vivo</i> の表現型解析や細胞機能・生化学的解析により、がん組織における MT1-MMP の新規機能の役割と制御機構の解明を目指す。	
【研究内容・成果】	<p>1. MT1-MMP/Mint3 による HIF-1 活性化機構の解明 MT1-MMP/Mint3 による HIF-1 の活性化には mTOR シグナルが重要な役割を果たしていることを報告しているが(Sakamoto et al., MCB, 2014)、他にどのような分子、シグナルにより制御されるかについては不明である。H26 年度の共同研究において、酵母ツーハイブリッド法を用いて Mint3 結合分子を探索した結果、分子 X を同定した。この分子 X は MT1-MMP/Mint3 依存的にヒト線維肉腫細胞株 HT1080 細胞の HIF-1 標的遺伝子の発現および通常酸素下での解糖系を亢進させていることが明らかとなった。また、分子 X のノックダウンにより、Mint3 と FIH-1 との結合が減弱する一方、MT1-MMP による MMP-2 活性化には影響を与えないことが明らかとなった。</p> <p>2. がん間質細胞における MT1-MMP/Mint3 の役割の解明 H26 年度では、線維芽細胞における MT1-MMP/Mint3 の役割の解析に着手した。がん細胞とマウス胎児線維芽細胞(MEF)との共移植において、Mint3 欠損 MEF は野生型 MEF に比べ腫瘍増殖促進活性が低下していることが明らかとなった。また、<i>in vitro</i> の共培養実験においても Mint3 欠損 MEF は癌細胞の増殖促進能が低下していることが明らかとなった。</p> <p>3. 発がんモデルマウスを用いた MT1-MMP/Mint3 の役割の解明 MT1-MMP 欠損マウスは生後 14 日ほどで死亡するため、Mint3 欠損マウスを用いて MT1-MMP/Mint3 による HIF-1 活性化機構の発がんモデルでの役割の解析に着手した。H26 年度では、膝癌モデルマウス、乳癌モデルマウスと Mint3 欠損マウスとの掛け合わせを行った。</p>	
【成果等】	【主な論文発表】 なし	
	【学会発表】 なし	
	【その他特筆事項】 なし	