

がん細胞浸潤と MT1-MMP

滝野 隆久

金沢大学がん研究所

生物は細胞分裂と細胞接着に加えて細胞外マトリックス(ECM)を産生することにより形態形成を行い、機能的な器官を形成して単細胞から多細胞生物、高等生物へと進化してきた。ECM は生物の形態形成や組織構築を保持するだけでなく、細胞の増殖、分化、接着や運動などの高次な機能制御にも関与している。遺伝子欠損マウスを用いた研究からも、ECM が発生や生体の恒常性維持に必要であり、その破綻が疾病に結び付くことが明らかになってきた。ECM の代謝は皮膚や骨形成、発生、創傷治癒、炎症やがん組織などの局面においても活性化されている。

細胞はインテグリン、シンデカンや CD44 などの細胞膜受容体を介して ECM 構成成分に接着する。特にインテグリンを介した細胞の ECM への接着は、インテグリンの集積、非受容体型チロシンリン酸化酵素である focal adhesion kinase (FAK)の凝集および自己リン酸化を惹起する。その結果、様々な情報伝達分子群の細胞接着斑への集積を誘導し extracellular signal-regulated kinase (ERK)や c-Jun N-terminal kinase (JNK) などの mitogen-activated protein kinase (MAPK)、phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3K)、Rho family small GTPase など様々な情報伝達経路の活性化が誘導され、遺伝子発現、細胞増殖、分化、死、運動を制御していると考えられている。

がんの浸潤・転移には、がん細胞による ECM 分解と細胞運動の協調作用が不可欠である。1980 年に Liotta らは、基底膜の主要構成成分である IV 型コラーゲンを特異的に分解する IV 型コラーゲナーゼ(matrix metalloproteinase-2: MMP-2)とがん転移との相関を示し、がん浸潤・転移研究において MMP-2 が注目されるようになった。しかし、不活性な前駆体として分泌される MMP-2 の活性化機序は、細胞表面で起こること以外は不明であった。1994 年に Sato らが MMP-2 の活性化因子として membrane-type1 MMP (MT1-MMP)を発見した。MT1-MMP は C 末端に膜貫通領域を有し、細胞表面に発現して MMP-2 を活性化することが判明した。MT1-MMP は、MMP-2 の他に MMP-9 と MMP-13 を活性化することで ECM 分解カスケードの活性化を行い、また自らも直接 I、II、III 型コラーゲン、ラミニン、プロテオグリカン、フィブロネクチン(FN)などの ECM 構成成分を分解する。MT1-MMP による ECM 分解は細胞-ECM 間接着や細胞運動も制御していることが知られており、臨床研究からほとんどの癌組織で MT1-MMP の発現レベルの上昇と MMP-2 の活性化や癌の浸潤・転移に正の相関関係があることが認め

られた。MT1-MMP は 63kDa の潜在型として産生され、細胞内でフェーリン様プロタンパク変換酵素によってプロペプチドドメインが切断されることにより 57kDa の活性型となり細胞表面に発現する。活性型 MT1-MMP は他の MMP とは異なり組織阻害因子である tissue inhibitor of metalloprotease-1 (TIMP-1) では阻害されず、TIMP-2 および TIMP-3 が活性中心に結合することによりその活性が抑制される。近年、MT1-MMP は細胞内ドメインを介してクラスリン依存的あるいは非依存的に細胞内部へ取り込まれ、ライソゾームでの分解あるいは細胞表面にリサイクルされることによっても、その活性発現が制御されていることが明らかとなった。

上皮系細胞の増殖は 2 次元 ECM 上では亢進されるが、3 次元 ECM 中では抑制され球状細胞塊を形成することが多い。特に生体総蛋白の 30% を占めるコラーゲンを用いた上皮細胞の 3 次元培養下での増殖抑制は顕著である。ゲル化したコラーゲンは細胞極性形成、ECM-細胞間の接着斑形成の減弱化、基底膜様構造の構築等を誘導し、細胞増殖を制御していると考えられる。上皮-間葉移行(EMT) によって高い浸潤能を得た癌細胞は、3 次元コラーゲンによる抑制を回避して増殖する。近年、MT1-MMP によるコラーゲン分解が 3 次元コラーゲンによる細胞増殖抑制を解除すること、即ち MT1-MMP が細胞増殖因子的に作用することが判明した。我々も 3 次元コラーゲン中で培養された肝細胞増殖因子(HGF) によるイヌ腎上皮(MDCK) 細胞の部分的 EMT 誘導で管腔を形成するには MT1-MMP が必要であること、MDCK 細胞とヒト扁平上皮癌細胞において、MT1-MMP がコラーゲンゲル内で FAK/Src の活性化を誘導し、Paxillin を介して ERK 活性化と細胞増殖を亢進することを見出した。MT1-MMP を恒常的に発現させた MDCK 細胞はコラーゲンゲル内で急速に球状増殖するが、細胞塊は依然として基底膜様構造に覆われている。即ち MT1-MMP は I 型コラーゲンの分解による増殖空間の確保と並行して基底膜様構造の代謝回転も行い細胞増殖を誘導していると考えられる。事実、HGF 刺激による部分的 EMT 誘導は MT1-MMP 活性上昇とともに管腔への FN の沈着を認めた。FN やラミニンは細胞増殖、運動、生存、幹細胞維持に重要な ECM 成分であり、MAPK(ERK) がその発現制御に関与していると考えられている。浸潤能を獲得する EMT 過程において、細胞は運動能とともに ECM 分解能と ECM 産生能が増強される。従って ECM 再編 (ECM 極性) が細胞浸潤や増殖に重要であると推測される。本フォーラムでは、細胞浸潤の情報伝達機構における MT1-MMP の役割について議論したい。