

## W11 膜型マトリックスメタロプロテアーゼの細胞表層での局在と機能

清木元治

東大医科学研究所

癌細胞の組織浸潤には細胞表層での細胞外基質の分解が必要である。我々は、細胞外基質分解酵素として重要なマトリックスメタロプロテアーゼ・ファミリーの中に、膜型酵素として細胞表層で機能する膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT-MMPs) のグループが存在することを明らかにしてきた。その中の一つである MT1-MMP は高頻度にヒト腫瘍で発現が認められ、基底膜分解酵素であるゼラチナーゼ A の特異的な活性化因子としても機能している。

浸潤性の癌細胞は、運動方向の細胞外基質に対して接着と分解を繰り返すことによって、浸潤性移動を達成する。この際に、接着と分解に関わる分子は浸潤先進部に配置され、細胞移動と協調して働くように制御されていると考えられる。浸潤性メラノーマ細胞をフィブロネクチンでコートしたゼラチンゲルの上におくと、接着蔓に対して突起を伸ばす。この時、接着蔓の分解はこの突起状構造の周辺から起こることが観察されている。MT1-MMP の浸潤性突起への局在がどの様に制御されるのか、そこでのゼラチナーゼ A の活性化がどの様に制御されるのかについての最近の成果を紹介する。

Regulation and function of membrane-type matrix metalloproteinases on cell surface

Motoharu Seiki

Institute of Medical Science, Univ. of Tokyo

## W12 転移における癌細胞と細胞外マトリックスの相互作用 ラミニン 5 を中心にして

宮崎 香

横浜市大・木原生物学研究所細胞生物学部門

転移性癌細胞は多様な細胞外マトリックス (ECM) 成分と相互作用しながら組織を移動する。癌細胞の浸潤・転移の際、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) による基底膜や結合組織蛋白質の分解が必須である。一方、癌細胞の増殖や移動のためには、種々のサイトカインや細胞運動因子が関与すると考えられる。私達は癌細胞の浸潤・転移を促進する因子を検索する過程で、胃癌細胞が分泌する細胞分散因子としてラミニン 5/ラドシン (LN5) を見いだした。LN5 は3つのサブユニット ( $\alpha 3$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ ) からなり、インテグリン  $\alpha 3 \beta 1$  を介して細胞の接着と運動を著しく促進することから、この因子が癌細胞の浸潤や転移を積極的に支える可能性が考えられた。最近、ヒト線維肉腫細胞 HT1080 に LN5 を強制発現させると、ヌードマウスの皮下での造腫瘍性が著しく増大することが明らかになった。さらに、ヒト胃癌組織の免疫組織染色の結果、高分化型腺癌の腫瘍基底膜には LN5 が蓄積し、また浸潤先進部の癌細胞はラミニン  $\gamma 2$  鎖を単独で発現することが明らかになった。一方、培養胃癌細胞は LN5 に加え、ラミニン  $\gamma 2$  鎖を単独でも分泌した。これらの結果から、LN5 は腫瘍の増殖を支え、ラミニン  $\gamma 2$  鎖は未知の活性により癌細胞の浸潤を促進することが示唆された。

Interaction between tumor cells and extracellular matrix in metastasis, with special reference to function of laminin-5:

Kaoru Miyazaki

Div. of Cell Biology, Kihara Inst. for Biological Res., Yokohama City Univ.