



平成 28 年 9 月 16 日

細胞の中にあるメタロプロテアーゼ（MMP3）が 分子シャペロンを作り出すことを発見

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（歯）の江口傑徳助教は、ハーバード大学のスチュアート・カルダーウッド博士と共同で、新しい細胞内シグナル MMP3-HSP システムを発見しました。本研究成果は 6 月 7 日、科学雑誌「*Journal of Cellular Biochemistry*」に掲載されました。

これまでの研究では、細胞の中に入ったマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP3）と呼ばれる酵素が DNA に結合して、結合組織成長因子 CTGF/CCN2 という遺伝子を活性化することが示されていましたが、今回の研究では、細胞の中の MMP3 がヒートショックタンパク質（HSP）をコードする遺伝子群を活性化することを明らかにしました。

<背景>

マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）と呼ばれる酵素のほとんどは、細胞で作られた後に細胞の外に分泌され、細胞外マトリックスなどを切断することが知られてきました。このような MMP の働きによって体のさまざまな器官が形作られたり、壊されたり、リフォームされることが知られています。また、癌細胞やその周囲の細胞が作る MMP は、癌細胞の浸潤と転移においても重大な役割を果たすことが知られています。

MMP の役割はそれだけではなく、癌細胞の形質転換を促進したり、染色体を不安定化することも知られていました。最近では、細胞の中で働く MMP が数多く見付き、さまざまな病気に関わると考えられていますが、細胞内 MMP の役割はまだあまり知られていませんでした。

<成果>

これまでの研究で、細胞の中に入った MMP3 が DNA に結合して、結合組織成長因子 CTGF/CCN2 という遺伝子を活性化することが示されていましたが、今回の研究では、細胞の中の MMP3 がヒートショックタンパク質（HSP）をコードする遺伝子群を活性化することを明らかにしました。

HSP は、細胞の中にあるタンパク質に正常な立体構造をとらせる分子シャペロンと呼ばれるタンパク質群です。HSP は細胞が熱などのストレスを受けると作られるものが多く、HSP が少ないと正しく折りたたまれていないタンパク質によって細胞が過剰にストレスを受けたり、異常なタンパク質の塊が蓄積されて、神経変性疾患などを引き起こすことが知られています。

その一方で、癌では、HSP が異常な癌タンパク質を折りたたむことによって悪い機能を



PRESS RELEASE

付与したり、癌細胞をストレスから守ってしまうと考えられています。

今回、HSP 遺伝子群が活性化するとき、MMP3 が一緒に働く別のタンパク質も明らかにしました。クロモボックスタンパク質 (CBX) やヘテロクロマチンタンパク質 1 (HP1) と呼ばれるタンパク質は、DNA やヒストンと結合して、さまざまな遺伝子の働きを強めたり弱めたり調節をしていますが、MMP3 タンパク質の PEX ドメインと呼ばれる部分が CBX5/HP1 α や CBX3/HP1 γ といったタンパク質と相互作用することによって、HSP 遺伝子が活性化することが分かりました。

今回の研究で明らかとなった MMP3-HSP システムは、私たちの体の中にある細胞のストレス応答やストレス耐性に寄与したり、また、癌細胞のストレス耐性に関わる新しい仕組みであるかもしれません。

<論文情報等>

論文名 : Intracellular MMP3 Promotes HSP Gene Expression in Collaboration with Chromobox Proteins

掲載誌 : *Journal of Cellular Biochemistry*

DOI : 10.1002/jcb.25607

著者 : Takanori Eguchi, Stuart K. Calderwood, Masaharu Takigawa, Satoshi Kubota, Ken-ichi Kozaki

発表論文はこちらからご確認いただけます。

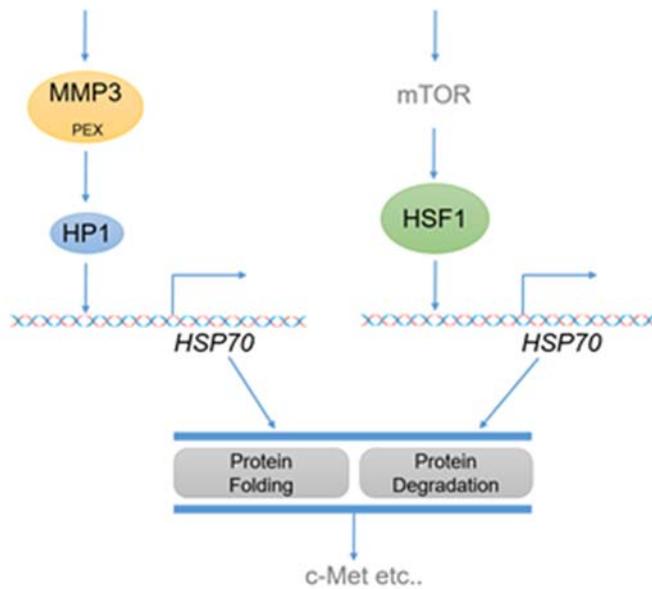
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.25607/abstract>

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 (歯)

助教 江口 傑徳

(電話番号) 086-235-6662



図：これまでに mTOR-HSF1 経路による *HSP70* 活性化については知られていたが、今回の研究で細胞内 MMP3-HP1 経路による *HSP70* 活性化が明らかとなった。*HSP70* が関わるタンパク質フォールディングと分解を介し c-Met 等の癌タンパク質を調節する可能性がある。