

平成 30 年 5 月 31 日

## がんの浸潤・転移の抑制に成功 細胞内にある酵素 MMP3 タンパク質が鍵を握る!!

### ◆発表のポイント

- ・細胞内にある MMP3 タンパク質の一部（PEX ドメイン）が、がんの浸潤や転移を促進する因子であることを解明しました。
- ・マウスを使ってタンパク質の制御実験を行ったところ、がんの浸潤・転移を抑制することに成功しました。
- ・がんの浸潤・転移のメカニズムのさらなる解明が期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の奥舎有加助教、江口傑徳助教らのグループは、動物実験でのがんの浸潤・転移の抑制に成功しました。

細胞内にある酵素の一種である MMP3 タンパク質<sup>\*1</sup>には、他のタンパク質を切断・分解するプロテアーゼ活性部位とプロテアーゼ活性を持たない部分（PEX ドメイン<sup>\*2</sup>）があり、これまでの報告において、プロテアーゼ活性部位の役割は判明していました。今回、奥舎助教らは、さまざまなアプローチを用いて、もう一方の PEX ドメインが、がん浸潤・転移促進因子であることを突き止めました。また、マウス実験において、腫瘍から周囲へと広がる MMP3 とその PEX アイソフォーム<sup>\*3</sup>（PEX ドメインのみを持つ MMP3 タンパク質）を減らすことで、がんの浸潤・転移を著しく抑制することができました。本研究成果は 5 月 15 日、英国の細胞生化学専門誌「*Journal of Cellular Biochemistry*」のオンライン版に掲載されました。

### ◆奥舎助教からのひとこと

多くの先生方のご協力を得て成し遂げた成果であり、私自身、大変思い入れがある研究となりました。



奥舎助教

### ◆江口助教からのひとこと

ここまでがんの転移を抑制できるとは驚きでした。さらなる発展が楽しみです。



江口助教



## PRESS RELEASE

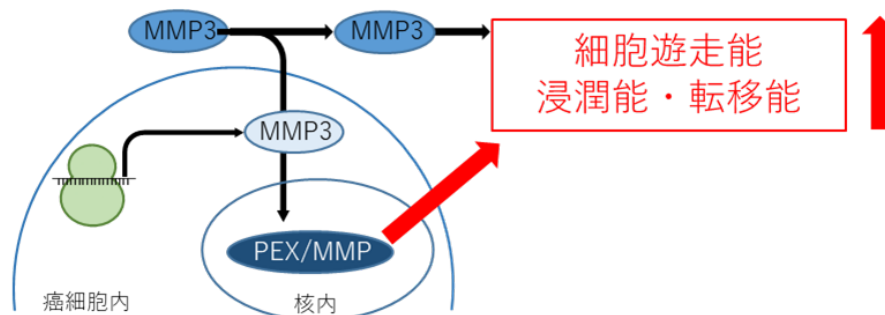
### ■発表内容

#### <現状>

MMP3 タンパク質には、他のタンパク質を切断・分解するプロテアーゼ活性部位とプロテアーゼ活性を持たない部分（PEX ドメイン）があります。プロテアーゼ活性を持つ部分は、がん細胞の外で周囲の組織を破壊したり、炎症や損傷が生じた時に組織を修復したりする際に働くタンパク質として報告されてきました。一方、プロテアーゼ活性を持たない PEX ドメインの機能はあまり知られていませんでした。

#### <研究成果の内容>

奥舎助教、江口助教らのグループは急速に転移するがん細胞と転移に時間のかかるがん細胞がつくる RNA の違いに着目し、MMP3 タンパク質からプロテアーゼ活性部位が除かれた MMP3/PEX アイソフォームが細胞の核の中に局在しており、がん細胞の増殖と浸潤を促進することを分子生物学的、免疫組織化学的アプローチを用いて突き止めました。MMP3/PEX アイソフォームは、腫瘍からその周囲の細胞の核へと広がっており、マウスを用いた実験において、MMP3/PEX アイソフォームを減らすことでがんの浸潤・転移を著しく抑制できました（図）。



図： 癌における MMP3/PEX の役割。これまで、細胞外や細胞内で機能する MMP3 が知られてきたが、今回、核内で機能する MMP3/PEX アイソフォームが癌細胞の遊走・浸潤・転移を促進することが明らかになった。

#### <社会的な意義>

がんの浸潤・転移は患者の予後を大きく左右する因子であり、がんの浸潤・転移を抑制する方法の確立は重要な課題となっています。本研究成果は、動物実験レベルでのがんの浸潤・転移の抑制に成功したもので、さらなる浸潤・転移のメカニズムの解明に繋がります。



## PRESS RELEASE

### ■論文情報

論文名 : The intranuclear PEX domain of MMP involves proliferation, migration, and metastasis of aggressive adenocarcinoma cells

掲載紙 : *Journal of Cellular Biochemistry*

著者 : Yuka Okusha, Takanori Eguchi, Chiharu Sogawa, Tatsuo Okui, Keisuke Nakano, Kuniaki Okamoto, and Ken-ichi Kozaki

DOI : 10.1002/jcb.27040

URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcb.27040>

2016年5月29日に逝去された小崎 健一 教授に深く哀悼の意を捧げます。

### ■研究資金

本研究は、科学研究費補助金 (JP17K11642, JP17K17895), 岡山大学助成金 (男女共同参画事業, 分子イメージング マイクロス フェーズゼロ, 若手スタートアップ), 両備櫻園記念財団生物学研究奨励賞助成金(2016)の支援を受けて実施されました。

### ■補足・用語説明

[1] MMP(マトリックスメタロプロテアーゼ)

細胞外マトリックスを分解するメタロプロテアーゼとして発見されたが、近年、その多彩な作用が報告されている。細胞の核にも存在し、様々な遺伝子を調節することが解明されてきた。

[2] PEXドメイン

MMPタンパク質のうちプロテアーゼ活性をもたない部位のこと。PEXとは、”Hemopexin-like repeat”のことで、ヘモペキシン様構造が4つ連続し、プロペラ様構造をとる。

[3] PEXアイソフォーム

MMPタンパク質のうちプロテアーゼ活性部位をもたず PEXドメインのみを持つアイソフォームのこと。

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

助教 江口 傑徳

(電話番号) 086-235-6662

(FAX) 086-235-6664

(メール) [eguchi@okayama-u.ac.jp](mailto:eguchi@okayama-u.ac.jp)



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標 (SDGs)」を支援しています。