

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	22220014	研究期間	平成22年度～平成25年度
研究課題名	がん悪性形質を制御するNodal PointとしてのMT1-MMPの解析	研究代表者 (所属・職) (平成26年3月現在)	清木 元治（東京大学・医科学研究所・名誉教授）

【平成24年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A 当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

本研究は、研究代表者らが発見したメタロプロテアーゼ MT1-MMP について、その相互作用分子を同定・解析し MT1-MMP のがん細胞増殖・浸潤・転移における役割を明らかにする事を目指すものである。これまでの研究によって (1) HB-EGF が MT1-MMP によってプロセスされへパリン非依存性増殖因子となること、(2) MT1-MMP 会合分子として同定された p27RF-Rho (RAMTOR1) ががん細胞浸潤転移促進分子であること、(3) マクロファージ内で MT1-MMP 依存性に HIF1 活性が誘導されることなどが明らかになった。これらの成果は、MT1-MMP が単なるプロテアーゼではなく、様々なシグナル系路においてがん細胞の悪性化に寄与する分子であることを示唆するものであり、オリジナリティの高い研究といえ、その研究計画は順調に進展している。

一方、MT1-MMP conditional KO マウスの解析が遅れていること、また MT1-MMP 会合タンパクの網羅的プロテオーム解析については研究の進捗が十分とはいえない。特に前者については、例えば臓器特異的な KO マウスによって MT1-MMP の理解が大きく促進すると予想され、本基盤研究（S）の研究期間内での解析完了は困難かもしれないが、この研究を推進することが望まれる。

【平成26年度 検証結果】

検証結果	研究進捗評価結果で見込まれたとおりの研究成果が達成された。
A	<p>本研究により、MT1-MMP のがん進展に対する役割の一つとして、その会合因子 HB-EGF と EphA2 が MT1-MMP によってプロセッシングを受けて細胞増殖能や浸潤能を獲得することが明らかとなり、当初の予定どおりの成果が達成されている。今後は、そのプロセッシングがどのように細胞増殖に関わるのか、更なる機能解析が期待される。また、他の機能未知の会合因子 p27RF-Rho や ZF21 ががん浸潤・転移に関わっていることも示された。それらの因子に関するより詳細な機能解析が期待される。加えて、MT1-MMP 依存性に HIF1 活性が誘導されることを見いだすだけでなく、そのメカニズムとして mTOR による Mint3 のリン酸化が関与しているという新しい知見を得たことも評価できる。</p> <p>ただし、研究進捗評価結果で指摘された KO マウス解析や網羅的プロテオーム解析がその後も進んでいないため、更なる研究の進展を期待したい。</p>