

# MT1-MMP/Mint3による HIF-1活性化メカニズム

*HIF-1 activation by MT1-MMP/Mint3*

東京大学医科学研究所人癌病因遺伝子分野助教 坂本 毅治 *Takeharu Sakamoto*

Key words : MT1-MMP, 癌, HIF-1, マクロファージ, Mint3

## ▶ 歴史的背景 ◀

癌(悪性新生物)は日本人の死因の第1位である。癌は転移を起こすときわめて予後が悪くなることから「転移を制する者は癌を制する」といわれている。癌が原発巣から浸潤・転移する際には、基底膜や間質コラーゲンといった細胞外基質(extracellular matrix ; ECM)を分解する必要がある<sup>1)</sup>。ECMの分解はマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)と呼ばれるプロテアーゼにより担われているが、細胞膜上に発現するMMPであるMT1-MMPが癌の浸潤・転移に特に重要な役割を果たしていることが多くの研究から明らかとなっている<sup>2)</sup>。MT1-MMPはECM分解だけでなく、他の膜タンパクやサイトカイン、ケモカインといった分泌タンパクの切断を介してその機能を調節することでも癌の悪性を促進している。さらにMT1-MMPがプロテアーゼ以外の機能も有していることが明らかになり、そのなかで、癌細胞やマクロファージを用いた研究からMT1-MMPが血管新生因子(vascular endothelial growth factor ; VEGF)の発現を誘導することがわれわれを含む複数のグループから報告されてきた<sup>3)</sup>。VEGFは低酸素応答性転写因子(hypoxia inducible factor ;

HIF)-1の代表的な標的遺伝子である。HIF-1は $\alpha$ サブユニット、 $\beta$ サブユニットのヘテロ二量体からなる転写因子で、 $\alpha$ サブユニットがprolyl hydroxylase domain (PHD), factor inhibiting HIF (FIH)-1という2種類の酸素依存的な水酸化酵素により抑制を受ける<sup>4)</sup>。PHDによるHIF-1 $\alpha$ のプロリン残基の水酸化はHIF-1 $\alpha$ タンパクのプロテアソームでの分解を誘導し(量的変化)、FIH-1によるHIF-1 $\alpha$ のアスパラギン残基の水酸化はHIF-1 $\alpha$ と転写共役因子p300/CBPとの結合を阻害することでHIF-1 $\alpha$ の転写活性を不活化する(質的变化)。これらのメカニズムにより、多くの細胞では通常酸素下でのHIF-1の活性は低く保たれているが、低酸素下ではHIF-1活性化により血管新生、エネルギー代謝、細胞運動、生存シグナルなどに関わるさまざまな遺伝子の発現が誘導されることで、細胞は低酸素ストレスに応答している。

## ▶ 仮説 ◀

癌細胞やマクロファージではMT1-MMPの発現によりHIF-1の標的遺伝子であるVEGFの発現が通常酸素下で誘導されること、この現象にはMT1-MMPのプロテアーゼ活性は必要としないことから、われわれは、MT1-MMPがプロテアー