

平成 25 年度学術賞受賞者〈基礎領域〉

清 木 元 治 博 士

高知大学医学部附属病院 特任教授

研究業績 がんの悪性形質を制御する膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP) の発見

Discovery and ingenious study of a membrane protease
MT1-MMP in cancer

清木元治博士のプロフィール

清木元治博士は山口県下松市に生まれ、地元の高등학교に進まれました。化学が大好きで、特に、化学物質が薬物として働き、病気の治療に役立つことに興味を持っておられました。金沢大学薬学部に入學し、卒業研究では天然物有機化学を学ばれました。一方で、新しい学問としての分子生物学の面白さに衝撃を受け、大阪大学大学院薬学研究科で酵素化学を勉強された後、金沢大学大学院医学研究科に入學して、がん研究所におられた新進気鋭の分子生物学者吉川寛教授に師事されました。そこでは、枯草菌の染色体複製起点を調べる為に様々な新しい実験方法を工夫し、成果をNature誌等に発表されたことで大きな自信を得られたことと推測されます。

大学院終了後に参加したシンポジウムで、(財)癌研究会癌研究所の吉田光昭博士(東京大学名誉教授)と出会われたことが、HTLV-1のウイルスゲノム同定と遺伝子解読の世界的競争に参入する切掛けになりました。すばらしいことに、清木博士は米国NIHグループとの競争に打ち勝って、1983年にHTLV-1のプロウイルスゲノムを手中にして、全遺伝子の解読に成功しました。吉田光昭博士が本癌研究基金の第13回学術賞を受賞されたことは大きな誇りであったと回想されておられます。

HTLV-1研究が一段落ついたところで、白血病から固形がん、さらには浸潤・転移のメカニズムに興味を持たれ、当該研究領域の先頭にいた米国立がん研究所のランス・リオッタ博士の研究室に留学されました。留学後早々に、母校である金沢大学がん研究所に教授として招聘されることが決まりました。この時期に、隣のラボで行われていたマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の研究に興味を持ち、帰国後に新たな研究テーマとして取り組んだ成果が今回の受賞につながりました。

(文責 今井浩三)

「がんの悪性形質を制御する膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP) の発見」の業績のあらまし

がん細胞の増殖、浸潤・転移には、細胞外基質との相互作用、即ち、接着と分解制御が重要な役割を果たしています。細胞外基質の分解を制御するプロテアーゼとしてはMMPファミリーが重要であり、がんの増殖や浸潤・転移を促進する因子として注目されてきました。しかし、MMPの種類によっては、がんに対して抑制的な機能を持つものもあることが、MMP阻害剤開発の失敗原因を究明するなかで明らかになっています。清木博士は、がんの浸潤・転移を促進する主役級のMMPを同定することを目指して、新規MMP関連遺伝子の網羅的探索を行いました。その結果、複数の新しい細胞膜結合型のMMPを同定し、それらの機能を解明することにより、細胞表層でのMMP活性の重要性を明らかにしました。特にMT1-MMP (MMP-14)は、悪性のヒトがん細胞で高頻度の高発現しており、実験的にも強い腫瘍形成の促進および浸潤・転移の促進能を持つことから、がん悪性化の主役級MMPとして注目されました。最初の論文(Sato et al. Nature, 1994)の引用回数が2千を超えるに至っていることは、本研究のインパクトの高さを物語っています。プロテアーゼ活性の生物学的な効果は、基質の切断による機能の変化を介して現れます。例えば、I型コラーゲンはMT1-MMPの重要基質の一つです。MT1-MMPの細胞性コラーゲナーゼ活性は、コラーゲンに富む組織環境のなかで、がん細胞が増殖し、浸潤する際に、細胞と細胞外基質接着面でのコラーゲン分解に必要とされます。他にも、MT1-MMPは、増殖因子であるHB-EGFを、プロセッシングにより活性型へと変換し、細胞増殖を促進することも明らかにしました。また、MT1-MMPの細胞内ドメインは、転写因子HIFの活性化を介して、がん細胞の代謝状態を増殖モードに転換させる活性も持っており、いわゆるワーブルグ効果にも寄与します。清木博士はこれら一連の研究により、MT1-MMPが異なる仕組みを用いて、がん細胞の悪性形質発現を促進するハブ分子として働いていることを明らかにしました。MT1-MMPはがん治療の標的分子として重要であり、抗体等による特異的な活性阻害剤や、重要基質に対する結合阻害剤、HIF活性化阻害剤などの開発が精力的に進められています。

(文責 今井浩三)

略 歴

- 1973年 金沢大学薬学部卒業
- 1981年 金沢大学大学院医学研究科修了
- 1982年 (財)癌研究会癌研究所 研究員、後主任研究員
- 1988年 米国NCI留学
- 1988年 金沢大学がん研究所教授
- 1997年 東京大学医科学研究所教授
- 2007年 東京大学医科学研究所所長
- 2013年 高知大学医学部附属病院特任教授