

た（図参照）。一方、脳の悪性腫瘍であるグリオーマでは、MT1-MMP/MMP-2 系に加えて ADAMTS 分子による脳細胞外マトリックス分子の分解が浸潤に関わっています。また、がん細胞は何種類かの ADAM 分子の発現により増殖因子代謝に関わり、がん間質に存在する線維芽細胞やマクロファージも多種類の MMP 分子を発現しており、これらによるがんの発症・進展における役割解析が近年注目されています。

- **関節疾患の関節組織破壊に細胞外マトリックス分解酵素が関わっている**

関節リウマチは、増殖性滑膜炎の発症により関節軟骨・骨および関節周囲の靭帯・腱が進行性に破壊される難治性疾患です。関節滑膜組織では、滑膜構成細胞に加えて浸潤した炎症細胞が多種類の MMP 分子を産生し、これらの作用により細胞外マトリックス分解が生じて関節組織破壊が進行します。一方、関節軟骨のアグリカンと呼ばれる細胞外マトリックスの分解には ADAMTS4 分子が特に重要な役割を果たすことが明らかとなりました。滑膜表層細胞により大量に産生された MMP-3 は関節液中に分泌・貯留された後に血中へと吸収されるため、関節リウマチの患者さんでは血液中の MMP-3 値が高値となり、血中 MMP-3 値の測定は関節リウマチの診断や治療効果判定に臨床応用されています。

- **呼吸・循環器疾患での組織破壊に細胞外マトリックス分解酵素が関与している**

ヒト MMP-1（コラーゲナーゼ）を肺組織で特異的に過剰発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、肺コラーゲン線維の分解により肺気腫の発症が示されました。また、ヒト肺気腫患者さんでは MMP-1 が高発現することも明らかにされており、MMP-1 によるコラーゲン線維分解によっても肺気腫が発症することが判明しました。急性心筋梗塞をマウスで作製すると、野生型マウスでは心破裂で半数近くが死亡するのに対し、MMP-2 遺伝子欠損マウスや野生型マウスに MMP-2 阻害剤を投与すると心破裂が阻止され、死亡率が激減することが示されました。心筋梗塞時には MMP-2 による壊死心筋の細胞外マトリックスの急速な分解が心破裂を誘導し、阻害剤投与は心破裂予防に役立つことが期待されます。急性大動脈解離は致死率の高い難治性疾患です。私達は急性大動脈解離のマウスモデルの作製に成功し、MMP-9 の阻害や遺伝子欠損マウスでの実験から、急性大動脈解離には好中球由来の MMP-9 が決定的な役割をしていることを明らかにしました。

- **今後の展望**

病理学・医学研究では細胞外マトリックスなどの細胞間物質に関する研究は永らく軽視されてきましたが、腫瘍における間質細胞、増殖因子代謝、血管新生などがその発生・進展に決定的な役割を果たしており、炎症性疾患や再生医学においても組織間質反応である線維化や幹細胞のニッチ形成などの重要性が指摘されています。私達のグループが先駆的に研究してきた MMP、ADAM、ADAMTS 遺伝子ファミリー分子による細胞外マトリックスや生理活性物質代謝研究を今後も推進するとともに、そのデータに基づいてトランスレーショナルリサーチを展開したいと考えています。

第 91 回日本病理学会 宿題報告（平成 14 年度日本病理学賞）

「細胞外マトリックス代謝の病理」