

## I-1

### 骨髄腫進展の微小環境を形成する Notch - Notch ligand と ubiquitin ligase

竹内 保、足立義博、降幡睦夫

高知大学医学部病理

Skeletrophin は Notch ligands の一つである Jag2 の細胞内領域を基質とするユビキチン連結酵素である。我々は Notch ligand と skeletrophin およびその paralogue である mind bomb-1 が骨髄腫に過剰発現し骨髄間質細胞側の Notch との結合により IL-6 などの産生を亢進することで骨髄腫発生、進行に関連していることを見出したので報告する (Takeuchi et al. Am J Pathol. 2005 Jun;166(6):1817-26. Oncogene. 2006 May 22 on line publication)。免疫組織染色では 40 例中 23 例の骨髄腫細胞に skeletrophin の過剰発現がみられ発現は融解性骨変化をもつ症例に有意に強くみられた。これに対して慢性炎症部位での形質細胞には殆ど skeletrophin の発現はみられなかった。また mind bomb-1 と Notch ligands である Jag-2 も骨髄腫細胞に過剰発現し、本来細胞膜に局在する Jag-2 は細胞内に移動し endocytosis が生じていた。過剰発現のメカニズムとしては低メチル化による epigenetic な変化が主であることが示唆された。

近年、リガンド依存性 Notch receptor 活性化は種々の悪性腫瘍細胞の進展に関わることが明らかになっており骨髄腫でも国外の研究グループより Notch あるいは Notch ligands の過剰発現が報告されている。効率の良い Notch 情報伝達には ligand 側のモノユビキチン化が必要であり、本報告は skeletrophin あるいは mind bomb-1 の過剰発現とそれが関わるユビキチンシステムが骨髄腫の形成および進行に関係していることを示していると考えている。