

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 23 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590371

研究課題名（和文） 多発性骨髄腫微小環境での Notch system 異常の検討

研究課題名（英文） Aberrant expression of Notch ligands in multiple myeloma

研究代表者

竹内 保 (TAKEUCHI TAMOTSU)

高知大学・教育研究部医療学系・准教授

研究者番号：50226990

研究成果の概要（和文）：多発性骨髄腫細胞増殖に重要な骨髄微小環境、ミエローマニッチ、における Notch system 異常の検討をおこない、その異常により、ひきおこされる下流の分子経路、特に TMEM207 発現過剰を明らかにした。さらに種々の癌増殖微小環境における異常発現を検討し TMEM207 が腫瘍抑制因子、WFOX と結合し、その機能を抑制することを明らかにし報告した。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we examined the pathobiological property of Notch system in multiple myeloma, especially so called “myeloma niche”, which contribute the growth of myeloma cells thorough direct interaction or through humoral factors. The author found that several factors, i.e. TMEM207, were overexpressed by aberrant Notch functions. TMEM207 appeared to bind to WFOX, a tumor suppressor factor, and impaired the function of its tumor suppressor function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：多発性骨髄腫、骨髄微小環境、ミエローマニッチ

1. 研究開始当初の背景

多発性骨髄腫は中～高齢で発症し骨融解による甚大な苦痛(病的骨折の多発)や腎不全など患者さんとその御家族に極めて重い結果を長期間強いる難治性血液悪性腫瘍の一つである。高齢化社会を迎える意味でも骨髄腫発生メカニズム、その阻害方法の検討を がんと間質の相互作用の視点より解明することの意義は大きい。

多発性骨髄腫は骨髄微小環境に依存し

て、つまりミエローマニッチに依存して増殖することが知られている。近年、癌細胞増殖には癌間質細胞との相互作用、これには直接的な接触を通じた分子経路、さらには間質細胞が産生する液性因子を通じたメカニズムが存在し、これらに対する分子標的薬の開発が盛んに試みられている。

骨髄腫増殖に必須な異常分子メカニズムに対する阻害方法を開発できれば骨髄腫の治療へ応用できる可能性があ

るが、同時に、この試みは多くの悪性腫瘍の増殖抑制をもたらす分子標的治療の開発につながる可能性を萌芽している。

2. 研究の目的

骨髄腫はミエローマニッチに依存して増殖することが知られており、がん細胞と間質細胞との相互作用が、骨髄腫増殖に必須とされる。

骨髄腫増殖に必須な異常分子メカニズムに対する阻害方法を開発できれば骨髄腫の治療へ応用できる可能性がある。さらに Notch シグナル活性化が、乳癌、卵巣癌、唾液腺癌、肺癌、皮膚癌、また脳腫瘍などの種々の癌細胞で報告されており、本研究の知見が、様々ながん細胞とその間質との相互作用の理解にもつながると考えた。

3. 研究の方法

多発性骨髄腫増殖微小環境ミエローマニッチでの Notch pathway に関わる分子群を骨髄腫の進行度、腫瘍随伴症候群の程度などの病態と関連付けて検討した。

Notch 分子には4種類 (Notch1, 2, 3, 4)、Notch ligands には5種類 (DLL-1, 3, 4, Jagged-1, 2) が、知られている。また Notch ligands をモノユビキチン化する酵素も現在までに3種類 (mind bomb-1, skeletrophin, neuralized) が、確認されている。これらの各分子の異常発現と形態 (骨髄腫増殖パターン) 病理あるいは臨床病理との相関性がないかを免疫組織染色法、分子病理学手法を用いて検討した。

さらに、異常により引き起こされる分子経路異常のプレイヤー分子を差次的遺伝子単離方法により確定、また、骨髄腫以外の悪性腫瘍での増殖に関係していないか、免疫組織染色法、分子病理学手法を用いて検討した。

4. 研究成果

ミエローマニッチでの Notch pathway に関わる分子群を骨髄腫の進行度、腫瘍随伴症候群の程度などの病態と関連付けて報告した。特に Jagged-2 (Jag-2) と、その細胞内領域をモノユビキチン化する連結酵素、skeletrophin (mind bomb-2) が、プロモーター領域のエピジェネティックな変化、低メチル化により引き起こされることを明らかにした。

さらに、異常により引き起こされる分子経路異常のプレイヤー分子を差次的遺伝子単離方法により検討し、機能不明

であった膜たんぱく質 TMEM207 を単離し、胃癌における発現異常、その増殖にかかわる分子メカニズム (腫瘍抑制因子 WWOX との結合、機能競合) を明らかにし報告した。

興味深いことに、TMEM207 の siRNA を用いた発現抑制により胃癌細胞の増殖が抑制された。これらの研究結果は、骨髄腫のみならず広汎な悪性腫瘍での間質-癌細胞相互作用の抑制による腫瘍発育制御の可能性と、その具体的な方策を示唆していると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計13件)

- ① Takeuchi T, Adachi Y, Nagayama T. A WWOX binding molecule, Transmembrane Protein 207, is related to the invasiveness of gastric signet-ring cell carcinoma. *Carcinogenesis*. 査読有、33:548-554, 2012
- ② Takeuchi T, Adachi Y, Nagayama T. Expression of a secretory protein ClqTNF6, a ClqTNF family member, in hepatocellular carcinoma. *Anal Cell Pathol (Cell Oncol.)* 査読有、34:113-121, 2011
- ③ Takeuchi T, Tsuzuki H, Numoto S, Furihata M. Co-Existence of Pregnancy-Like and Cystic Hypersecretory Hyperplasia with Invasive Lobular Carcinoma. *Onkologie* 査読有、34: 448-450, 2011
- ④ Takeuchi T, Adachi Y, Nagayama T, Furihata M. Matrix metalloproteinase-11 overexpressed in lobular carcinoma cells of the breast promotes anoikis resistance. *Virchow Archiv* 査読有、459:291-297, 2011
- ⑤ Fujimoto T, Andoh T, Sudo T, Fujita I, Imabori M, Moritake H, Sugimoto T, Sakuma Y, Takeuchi T, Sonobe H, Epstein AL, Akisue T, Kirihata M, Kurosaka M, Fukumori Y, Ichikawa H. Evaluation of BPA uptake in clear cell sarcoma (CCS) in vitro and development of an in vivo model of CCS for BNCT studies. 査読有、*Appl Radiat Isot*. 69:1713-1716, 2011
- ⑥ Adachi Y, Takeuchi T, Nagayama T, Furihata M. T-cadherin modulates tumor-associated molecules in gallbladder cancer cells.

- Cancer Invest. 査読有、28: 120-126, 2010
- ⑦ Takeuchi T, Adachi Y, Nagayama T, Furihata M.
Nedd4L modulates the transcription of metalloproteinase-1 and -13 genes to increase the invasive activity of gallbladder cancer. Int J Exp Pathology 査読有、92:79-86, 2010
- ⑧ Takeuchi T, Iwasaki S, Miyazaki J, Nozaki Y, Takahashi M, Ono M, Saibara T, Furihata M.
Matrix metalloproteinase-1 expression in splenic angiosarcoma metastasizing to the serous membrane. Int J Clin Exp Pathol. 査読有、3:634-639, 2010
- ⑨ Takeuchi T, Tanimura M, Shimamoto T, Yasuda M, Furihata M.
Pseudosarcomatous proliferation of cx43- and kit-expressing interstitial cell in the urinary bladder. Patholog Res Int. 査読有、Dec 22; 2010:961325.
- ⑩ Adachi Y, Takeuchi T, Nagayama T, Ohtsuki Y, Furihata M.
Zeb1-mediated T-cadherin repression increases the invasive potential of gallbladder cancer. FEBS Lett. 査読有、583, 430-436, 2009
- ⑪ Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, Mizobuchi K, Fujihara M, Kuraoka K, Nakai T, Ichimura K, Tanaka T, Tamura M, Nishikawa Y, Yoshino T.
Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. Mod. Pathol. 査読有、22: 589-599, 2009
- ⑫ Kawashima M, Maeda N, Adachi Y, Takeuchi T, Yamamoto Y, Izumiya C, Hayashi K, Furihata M, Udaka K, Fukaya T.
Human leukocyte antigen-G, a ligand for the natural killer receptor KIR2DL4, is expressed by eutopic endometrium only in the menstrual phase. Fertil Steril. 査読有、91: 343-349, 2009
- ⑬ Ikezoe T, Takeuchi T, Yang J, Adachi Y, Nishioka C, Furihata M, Koeffler P, Yokoyama A.
Analysis of Aurora B kinase in non-Hodgkin lymphoma. Lab Invest. 査読有、89,1364-1373, 2009

[学会発表] (計7件)

- ① 竹内 保・降幡 睦夫
腫瘍抑制因子 WWOX 機能抑制による胃癌浸潤メカニズム 第100回日本病理学会 横浜 2011年4月28日
- ② 竹内 保・降幡 睦夫
胃印環細胞癌の浸潤、リンパ節転移に関係する膜たんぱく質 TMEM207 の解析 第99回日本病理学会 東京 2010年4月27日
- ③ Noguchi Y, Komatsu T, Kato E, Takeuchi T, Udaka K
MHC class II dependent infiltration of tumor specific Th cells into solid tumors 14th International Congress of Immunology Kobe, 2010年8月22日
- ④ Komatsu T, Yano A, Noguchi Y, Takeuchi T, Udaka K
Tumor specific Th cells promote an active recruitment of CTLs into solid tumors 14th International Congress of Immunology Kobe, 2010年8月22日
- ⑤ Iiyama T, Hirachi Y, Uemura A, Kataoka S, Adachi Y, Takeuchi T, Kitajima K, Kitajima A, Nakaishi M, Matsushita J, Okada T, Shuin T, Udaka K
WT1 peptide immunotherapy for prostate cancer patients
14th International Congress of Immunology Kobe 2010年8月22日
- ⑥ 竹内 保・降幡 睦夫
A paracrine C1qTNF6/T-cadherin signaling pathway contribute to neovascularization in hepatocellular carcinoma 第68回日本癌学会ワークショップ横浜、2009年10月1日
- ⑦ 竹内 保・降幡 睦夫
乳癌間質低酸素状態における Notch system 活性化メカニズムの検討 第98回 日本病理学会 京都、2009年5月1日

[図書] (計2件)

- ① 園部 宏、竹内 保、明細胞肉腫、編集：長谷川 匡、小田義直、腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍、文光堂 p138-144, 2011年
- ② 竹内 保、分子生物の項(細胞接着因子)、総編集 伊藤 正男、井村 裕夫、高久 史麿、医学大辞典、医学書院、2009

[その他]

- ① Takeuchi T Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology (Editor-in-Chief:

Jean-Loup Huret) Mib2 Genetics DIM,
France, 2009

- ② Takeuchi T Encyclopedia of Cancer,
2nd ed. (Schwab, Manfred Ed.)
Skeletrophin 2009 Springer
- ③ Furihata M and Takeuchi T
Encyclopedia of Cancer, 2nd ed.
(Schwab, Manfred Ed.) Gleason score
2009 Springer

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 保 (TAKEUCHI TAMOTSU)
高知大学・教育研究部医療学系・准教授
研究者番号：50226990