

ID No.	2041
研究課題名	多発性骨髄腫における NOTCH1-IL-33 シグナルによる病態進行と腫瘍免疫抑制の解明
研究代表者	田村 秀人 (日本医科大学・准教授)
研究組織 受入教員 研究分担者	今井 陽一 (東京大学医科学研究所・准教授) 石橋 真理子 (日本医科大学・助教)
研究報告 本研究は、多発性骨髄腫(MM)細胞における NOTCH1 シグナルによる(1)MM 細胞の増悪化機序、(2)NOTCH1 シグナルによる IL-33 発現亢進および IL-33 による免疫抑制の関与について解析し、NOTCH1 と MM の病態と病勢進行の機序を明らかにすることを目的とする。MM 細胞株、また、患者 MM 細胞においては、NOTCH1 およびそのリガンドである JAG1 の発現が観察された。MM 細胞における NOTCH1 陽性細胞分画においては、NOTCH1 陰性細胞分画と比較し、細胞増殖能が亢進しており、MM 治療薬の melphalan と bortezomib に対して感受性が低下していた。遺伝子発現においても、NOTCH1 陽性細胞分画では抗アポトーシス遺伝子 p21 発現が亢進し、逆にアポトーシス遺伝子は低下していた。また、細胞周期関連遺伝子では、細胞周期 G1/S 移行に関与する cyclin D の発現が有意に亢進していた。更に、JAG1 抗体で処理すると NOTCH1 陽性細胞における細胞増殖能は抑制され、且つ、MM 薬剤抵抗性が解除された。以上より、MM 細胞に発現する NOTCH1 は、NOTCH1-JAG1 シグナルを介して病態の増悪化に関与すると推察された。今後は、MM における NOTCH1-JAG1 シグナルのメカニズムを詳細に解析し、また、IL-33 による MM の腫瘍免疫抑制との関連を明らかにする予定である。	