

多発性骨髓腫における PU.1 発現低下の機序

立津央、畑裕之、満屋裕明、奥野豊

熊本大学医学部附属病院血液内科

【目的と方法】前回、我々は骨髓腫細胞株及び患者純化骨髓腫細胞の一部に PU.1 の発現低下を認め、骨髓腫細胞株 U266 が PU.1 遺伝子発現により著明な細胞増殖抑制及び細胞死を起こすことを報告した。今回、骨髓腫細胞株、患者純化細胞での PU.1 の発現を定量的 PCR で評価し、PU.1 発現低下のメカニズムとして遺伝子変異、再構成、発現調節領域のメチル化について検討した。

【結果】PU.1 の発現を定量的 PCR で検討した各症例を 2 群に分けると、発現の低い群は、高い群と比べ、有意に予後不良だった。一方、骨髓腫細胞株 5 株において PU.1 発現に重要な -17kb 5' 上流側の enhancer 領域及び promoter 領域に遺伝子変異は認めなかった。これらの細胞株のうち、U266 においてのみ片方の allele で promoter 領域に遺伝子再構成を認めた。一方、5 株中 3 株の -17kb 領域と 5 株中 5 株の promoter 領域にメチル化を認めた。両領域のメチル化を認めた KMS12PE では、同領域の DNase I hypersensitive site が消失し、5aza-C 処理で、PU.1 発現が上昇したことより、PU.1 の発現低下におけるメチル化の関与が示唆された。

【結論】以上より、骨髓腫細胞の PU.1 の発現低下は、主にメチル化、また一部には promoter 領域の遺伝子再構成の関与が示唆された。これらの機序による PU.1 発現低下が少なくとも一部でその増殖維持に関与しており、骨髓腫における予後不良因子であると考えられた。