

I-2

PU.1 発現による骨髓腫細胞の増殖抑制及び細胞死のメカニズムの解析

○上野志貴子¹、立津央¹、飯野忠史²、新納宏昭²、赤司浩一²、畑裕之¹、満屋裕明¹、奥野 豊¹

熊本大学医学部血液内科¹、九州大学医学部附属病院遺伝子細胞療法部²

【目的】PU.1 は、造血において顆粒球、単球、B リンパ球系の細胞の分化に必須の転写因子である。その一方、PU.1 の enhancer 領域の conditional knockout マウスでは骨髓細胞での PU.1 の発現が 20%まで低下し、全例急性骨髓性白血病、T 細胞リンパ腫、B-CLL を起こし死亡する。以上より PU.1 の発現低下は様々な造血器腫瘍を引き起こすことがわかっている。我々はこれまで、正常の形質細胞において PU.1 が発現維持されていること、これに対して多くの骨髓腫細胞株及び一部の患者骨髓腫細胞において PU.1 の発現が低下していることを報告してきた。さらに、PU.1 の発現が低下している骨髓腫細胞株に tet-off の系を用いて PU.1 を発現したところ細胞増殖停止及び細胞死が誘導され、PU.1 の発現低下が骨髓腫細胞の発癌ないし増殖維持に必要であることを示した。今回、PU.1 によって誘導される細胞増殖停止及び細胞死のメカニズムについて解析を行った。

【方法】PU.1 非発現骨髓腫細胞株 U266、KMS12PE に tet-off の系で PU.1 を発現させた場合、PU.1 発現前、発現 1 日後、3 日後の RNA を用いて、DNA マイクロアレイを行い、PU.1 発現前後で発現量が変化する遺伝子の検索を行った。

【結果】マイクロアレイの結果、細胞死に関わる遺伝子群の中では TRAIL のみが U266、KMS12PE とともに PU.1 発現後に上昇していた。一方、細胞増殖に関わる遺伝子群では U266 で p21^{WAF1/CIP1} の発現が上昇していた。さらに interferon cascade の下流の遺伝子も PU.1 の発現前後で大きく上昇していた。

【結論】PU.1 発現による骨髓腫細胞の増殖抑制及び細胞死には、TRAIL、p21^{WAF1/CIP1}、interferon cascade の下流の遺伝子などが関与している可能性が示唆された。