

## 多発性骨髓腫における細胞死抵抗性と DNA メチル化の役割

安井 寛<sup>1</sup>、豊田 実<sup>1,2</sup>、丸山玲緒<sup>1,2</sup>、多羅澤功<sup>1</sup>、野島正寛<sup>1,3</sup>、丸山ゆみ子<sup>1</sup>、鈴木 拓<sup>1</sup>、  
林 敏昭<sup>1</sup>、酒井 基<sup>1,4</sup>、石田禎夫<sup>1</sup>、麻奥英毅<sup>5</sup>、今井浩三<sup>6</sup>、篠村恭久<sup>1</sup>

札幌医科大学内科学第一講座<sup>1</sup>、札幌医科大学がん研分子生物学<sup>2</sup>、札幌医科大学公衆衛生学<sup>3</sup>、  
手稲溪仁会病院 血液内科<sup>4</sup>、広島赤十字・原爆病院第四内科<sup>5</sup>、札幌医科大学<sup>6</sup>

近年、染色体転座や欠失などの遺伝子異常のみならず、DNA メチル化やヒストン脱アセチル化などのエピジェネティックな変化が多発性骨髓腫の発癌・進展に関連していることが示されるようになったが、エピジェネティックな異常に関する網羅的な解析はほとんど報告されていない。このたび我々は DNA メチル化酵素阻害剤とマイクロアレイを組み合わせた網羅的な発現解析を行い、DNA メチル化により不活化されている遺伝子を同定し、更に臨床例におけるメチル化頻度を検証した。

はじめに、骨髓腫細胞株を DNA メチル化酵素阻害剤 5-aza-2'-deoxycytidine (5-aza-dC) で処理後、マイクロアレイを用いて薬剤処理による遺伝子発現誘導を網羅的に解析した。次に、強い発現誘導が認められた遺伝子に対して COBRA 法を用いて DNA メチル化を解析した結果、骨髓腫細胞株において DNA メチル化により不活化されている 20 遺伝子を同定した。さらに、それらの遺伝子の臨床例におけるメチル化頻度を検証したところ、10 遺伝子で骨髓腫特異的に DNA メチル化していることを見いだした。最後に、骨髓腫細胞株に対する 5-aza-dC 処理により、細胞死誘導と抗癌剤感受性の増強とが認められ、多発性骨髓腫の細胞死抵抗性に DNA メチル化が関与している可能性が示唆された。以上より、多発性骨髓腫における DNA メチル化の解析は、予後や治療効果などの臨床診断に応用できる可能性が示唆された。