

# 学位論文抄録

PU.1はclassical Hodgkin lymphomaにおいて

細胞増殖停止と細胞死を誘導する

( PU.1 induces cell growth arrest and apoptosis in classical Hodgkin lymphoma )

幸 宏道

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻血液内科学

指導教員

満屋 裕明 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻血液内科学

## 学位論文抄録

〔目的〕 classical Hodgkin lymphoma においては、細胞株および患者検体の HRS 細胞において、PU.1 の発現が低下していることが報告されており、PU.1 発現低下が、classical Hodgkin lymphoma の病因やその細胞増殖維持に関係性があるかどうか検証した。

〔方法〕 classical Hodgkin lymphoma 細胞株 (L428, KM-H2) に tet-off の系を形質導入し、PU.1 を conditional に発現させた場合の細胞の増殖変化および形態変化の評価、また FACS 解析により、死細胞数や細胞周期停止の細胞数の評価を行う。患者検体より純化した HRS 細胞に、レンチウイルスを用いて PU.1 を発現した場合の viability の変化を評価する。異種移植マウスにおいて、PU.1 を発現させた場合の腫瘍量の変化およびこれらマウスの生存変化を検証する。L428 細胞において、PU.1 発現前後で DNA microarray を行い、PU.1 により誘導される細胞増殖停止のメカニズムを検証する。L428 細胞において、p21 に対して、siRNA を用いて knockdown した場合の PU.1 発現前後における増殖変化を評価する。

〔結果〕 細胞株および primary の primary の HRS 細胞に PU.1 を発現させると、細胞増殖完全停止あるいは細胞死が誘導され、異種移植マウスモデルにおいても、PU.1 の発現により、腫瘍増殖停止が確認できた。L428 細胞における PU.1 発現前後の DNA microarray や western blotting で、p21 の著明な発現増加が認められ、siRNA を用いて L428 細胞において p21 を knockdown した場合、PU.1 発現による細胞増殖停止が回避された。脱メチル化剤 5-aza-2'-deoxycytidine 1  $\mu$ M で処理すると、多くの細胞株で、*PU.1 mRNA* の発現が認められ、同時に細胞増殖停止が認められた。5-aza-2'-deoxycytidine 1  $\mu$ M で *PU.1* の発現が認められなかった L428 細胞に、HDAC 阻害剤 Trichostatine A (TSA) 0.5  $\mu$ M も併用した場合、*PU.1 mRNA* の発現が認められ、その際は細胞死が誘導された。

〔考察〕 classical Hodgkin lymphoma において、PU.1 を発現させた場合、細胞増殖停止ないし細胞死が誘導され、それには、少なくとも部分的に p21 の up-regulation が関与している可能性が示唆された。脱メチル化剤や HDAC 阻害剤などにより PU.1 を発現誘導することが、新たな治療戦略となりうる可能性が考えられた。

〔結論〕 classical Hodgkin lymphoma において、PU.1 は強力な腫瘍抑制因子である。