

36. 多発性骨髄腫における髄外形質細胞腫と Matrix metalloproteinase (MMP) 及び tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) の発現

石原 領¹, 小田 司³, 渡辺 早貴¹
 村上 有希¹, 増田 裕太¹, 須永 征伸¹
 山根 瑛子¹, 小林 宣彦⁴, 武井 寿史⁴
 田原 研一⁴, 大崎 洋平², 石崎 卓馬²
 清水 啓明², 後藤 七海¹, 笠松 哲光¹
 齋藤 貴之¹, 村上 博和¹, 半田 寛²

- (1 群馬大院・保・生体情報検査科学)
 (2 群馬大医・附属病院・血液内科)
 (3 群馬大・生調研・遺伝子情報分野)
 (4 群馬大院・医・血液内科学)

【背景と目的】 Matrix metalloproteinase (MMP) は、細胞外基質の分解に関与する蛋白質分解酵素であり、tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) は MMP 制御因子である。MMP はがん細胞の転移メカニズムや発症そのものにも関与していることが知られている。多発性骨髄腫 (MM) 患者の生存期間は新規薬剤などにより延長してきているが、その晩期に発生する難治性髄外形質細胞腫 (EMM) と治療薬との関連も示唆されている。我々は、MM と比較して EMM において MMP14・MMP24・TIMP2 の発現量が高いことを明らかにした。さらにそれら MMP・TIMP と EMM 形成との関わりに着目し MMP inhibitor や Recombinant TIMP2 の細胞増殖への影響、抗腫瘍薬の MMP14・MMP24・TIMP2 発現への影響を検討した。**【材料と方法】** MM 患者 151 例 (EMM5 例を含む)、MGUS 患者 64 例、Control 18 例の CD138 陽性形質細胞において、MMP 及び TIMP の発現量を RQ-PCR を用いて検討した。MM 細胞株に MMP inhibitor である Marimastat, Ilomastat, また Recombinant TIMP2 を添加し培養し細胞増殖の観察を行った。MM 細胞株に Bortezomib, MG132, Doxorubicin を添加し MMP14・MMP24・TIMP2 の発現量の変化を RQ-PCR を用いて検討した。**【結果】** MM 細胞株に Marimastat, Ilomastat, Recombinant TIMP2 を添加による増殖への影響は見られなかった。MM 細胞株に Bortezomib, MG132, Doxorubicin を添加すると濃度依存的に MMP14・MMP24・TIMP2 の発現量が上昇した。**【考察と結語】** Marimastat, Ilomastat, Recombinant TIMP2 の添加では細胞の増殖に与える影響はないと考えられる。Bortezomib, MG132, Doxorubicin の添加では濃度依存的に MMP14・MMP24・TIMP2 の発現量が上昇したことから、これらの発現上昇は抗腫瘍薬における細胞のストレスによって引き起こされ、EMM 形成に関与している可能性がある

ある。

37. 多発性骨髄腫における long non-coding RNA MALAT1 と NEAT1 および NEAT1_2 の発現

渡辺 早貴¹, 小田 司³, 石原 領¹
 村上 有希¹, 増田 裕太¹, 須永 征伸¹
 山根 瑛子¹, 小林 宣彦⁴, 武井 寿史⁴
 田原 研一⁴, 大崎 洋平², 石崎 卓馬²
 清水 啓明², 後藤 七海¹, 笠松 哲光¹
 齋藤 貴之¹, 村上 博和¹, 半田 寛²

- (1 群馬大院・保・生体情報検査科学)
 (2 群馬大医・附属病院・血液内科)
 (3 群馬大・生調研・遺伝子情報分野)
 (4 群馬大院・医・血液内科学)

【背景と目的】 MALAT1 は転移性肺癌で高発現している lnc RNA として発見され、腫瘍発生や転移に関与している。我々は多発性骨髄腫 (MM) における高発現や髄外形質細胞腫 (EMP) 形成、予後不良との関連を報告してきた。また次世代シーケンサーによる解析より、MM 細胞及び EMP で NEAT1 と呼ばれる lncRNA の高発現も発見した。NEAT1 には NEAT1_1 と NEAT1_2 と呼ばれる 2 つのアイソフォームが存在する。今回は患者検体における NEAT1_2 発現、MM 細胞株における抗腫瘍薬の NEAT1_2 発現への影響を検討した。また以前の我々は HSP90 と MALAT1 の発現が正相関を示したことから、HSP90 と MALAT1 が共通経路で制御されている可能性を報告した。今回 HSP の上流に位置する HSF1 が NEAT1 発現に関わるかを検討した。**【材料と方法】** MM 患者 119 例と MGUS 患者 47 例、正常対照 15 例から得られた CD138 陽性形質細胞を対象とし、RQ-PCR にて NEAT1_2 発現を定量した。また MM 細胞株にボルテゾミブ (Bor), ドキソルビシン (Dox), メルファラン (Mel), MG132 を投与し NEAT1_2 発現を検討した。HSF1 と NEAT1_2 の制御関係を知るために Tet-on/shHSF1 を導入した MM 細胞株を使用した。

【結果】 NEAT1 と比較すると NEAT1_2 発現量はどの細胞でも微量であり、MM 細胞の NEAT1 発現は正常形質細胞のそれより高値であったが、NEAT1_2 発現量は有意差に至らなかった。Bor, Dox, MG132 投与により、MM 細胞株の NEAT1, NEAT1_2 発現は増加した。また shRNA による HSF1 発現阻害は Bor の投与による NEAT1 の発現上昇を抑制した。**【考察と結語】** 今回の検討で、NEAT1, NEAT1_2 の発現には HSF1 が関与していることが示唆された。これらの lnc RNA の発現機序、役割を明らかにしていくことで、治療開発に結び付けられることが期待される。