

## TPAにより分化誘導された骨髄性白血病細胞での 細胞周期関連遺伝子の発現に関する研究

松 元 英理子

白血病細胞株HL-60細胞では、分化誘導剤TPA (12-o-tetradecanoylphorbol 13-acetate) による単球・マクロファージ系への分化時に、cyclin D1 mRNAが発現誘導される。cyclin D1は、cdk (サイクリン依存性キナーゼ) と結合して、RB蛋白をリン酸化することにより細胞の分裂を促進する働きを持つ遺伝子として知られているが、HL-60細胞のTPAによる分化誘導時には、細胞分裂の停止と、cyclin D1 mRNAの発現誘導という相反した現象が同時に起こっており非常に興味深い。

TPAによって分化誘導される他の白血病細胞株のうち、HEL、CMK、K562等、巨核球系に分化するいくつかの細胞についてTPA処理によるcyclin D1 mRNAの発現誘導が報告されており、cyclin D1と巨核球に分化する際の核分裂との関連が考察されている。一方、HL-60のように単球・マクロファージ系に分化する細胞株では、急性骨髄性白血病由来のML-1細胞で、TPA処理によるcyclin D1 mRNAおよびp21 mRNAの発現誘導が報告されているが、その他の細胞での報告はみられない。

本研究では、TPA処理により単球・マクロファージ系に分化する白血病細胞株HL-60 (急性前骨髄球性白血病由来ヒト前骨髄球様細胞)、THP-1 (急性単球性白血病由来ヒト単芽球様細胞)、U937 (組織球性リンパ腫由来ヒト単芽球様細胞)、KG-1 (急性骨髄性白血病由来ヒト骨髄芽球様細胞) を用いて、TPA処理による分化誘導時のcyclin D1を初めとする細胞周期関連遺伝子の発現変動を解析し、白血病細胞が分化誘導剤により単球・マクロファージ系へ分化するメカニズムについて検討した。

TPAによるcyclin D1 mRNAの発現誘導は、HL-60、KG-1、THP-1の3細胞で観察され、この現象がTPAにより単球・マクロファージ系に分化誘導された急性骨髄性白血病由来の白血病細胞にある程度共通したものであることが示唆される。

TPAによるp21 mRNAの発現誘導は、今回実験した白血病細胞に共通して観察された。p21はCKI (サイクリン依存性キナーゼ阻害剤) の一種で、cyclin D・CDK4/6複合体やcyclin E・CDK2複合体に結合してその活性を抑えることで、細胞分裂に対するブレーキの役割を果たしていることが知られている。このことからp21の発現亢進は、白血病細胞をTPA処理した際の細胞の分裂停止を引き起こし、白血病細胞の分化に重要な役割を果たしていると考えられる。また、p21が過剰に発現することで、分裂促進に働くはずのcyclin D1の機能が押さえられていると推測できる。