

「人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 作製・制御等の医療基盤技術」  
平成 22 年度採択研究代表者

H26 年度  
実績報告書

黒川 峰夫

東京大学大学院医学系研究科  
教授

iPS 細胞を用いた造血器腫瘍の病態解明と治療法の探索

## § 1. 研究実施体制

### (1) 「黒川」グループ

① 研究代表者: 黒川 峰夫 (東京大学 大学院医学系研究科、教授)

#### ② 研究項目

- ・iPS 細胞化技術の最適化による造血器腫瘍疾患由来 iPS 細胞作製
- ・樹立した疾患 iPS 細胞からの血球系への分化誘導
- ・誘導した血液細胞による造血系の再構築や白血病発症機構の解析
- ・疾患 iPS 細胞を用いた白血病幹細胞特異的な分子病態・シグナル異常の同定、および分子標的療法の開発

## § 2. 研究実施の概要

### 疾患 iPS 細胞樹立

症例ごとの腫瘍細胞の性質の多様性を iPS 細胞疾患モデルに反映するには多くの症例から iPS 細胞を樹立することが重要であるため、昨年度に引き続きさまざまな造血器腫瘍疾患由来 iPS 細胞の樹立を進めた。主にエピゾーマルベクターを用いた手法で、既に樹立に成功していた慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病(CMMoL)の異なる患者、骨髄線維症(MF)患者の細胞から疾患 iPS 細胞を樹立した。

### 疾患 iPS 細胞の血球への分化誘導と解析

樹立した疾患 iPS 細胞を用いて、C3H10T1/2 細胞との共培養法によって *in vitro* で血球を分化誘導し、生体造血組織において造血幹・前駆細胞(HSPC)を豊富に含む CD34 陽性 CD43 陽性分画を分離した。最近われわれが樹立した CMMoL 由来の iPS 細胞(CMMoL-iPS 細胞)から分化誘導した血液細胞は、半固形培地上で正常のものに比べて多数の未熟な単球系細胞から成るコロニーを形成した。この細胞は未熟な状態を維持したまま無限に増殖可能であり、CMMoL の疾患特性を再現していた。また、NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Sug/Jic 免疫不全マウスに CMMoL-iPS 細胞を移植し、形成された奇形腫から分離した血球分画にも、同様に *in vitro* で無限に増殖可能な単球系幼若細胞が含まれていた。この細胞を免疫不全マウスへ移植して生着を観察中であり、個体レベルで CMMoL を再現する新しいモデルの樹立が期待される。われわれはさらに、CMMoL-iPS 細胞やそこから分化誘導した血液細胞を用いて網羅的遺伝子発現解析と DNA メチル化解析を行った。患者検体をそのまま用いた解析に比べてサンプル間の非特異的な差異が縮小してより病態との関連が強い異常が浮かび上がり、CMMoL の病態に関連した高発現遺伝子の候補を新規に同定することができた。現在それらの機能解析を進めている。また、CML 由来 iPS 細胞を血球に分化させると、特効薬であるイマチニブに耐性の分画と感受性の分画が同定され、耐性分画の細胞は CML の根治を妨げる因子を解析する上で貴重なツールとなることが示唆された。そこで、網羅的解析を行うことにより、耐性分画を特徴づける遺伝子の候補を同定し、現在その遺伝子の機能を解析中である。