

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07745

研究課題名(和文) iPS細胞およびゲノム編集技術を用いた重症好中球減少症発症機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of Pathogenesis of Neutropenia Using iPS Cells and Genome Editing Technology

研究代表者

伊澤 清子 (Izawa, Kiyoko)

筑波大学・附属病院・研究員

研究者番号：20534415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：好中球は免疫細胞として細菌や真菌などの病原体に対する初期の防御において重要な役割を果たします。そのため、好中球減少症は重篤な感染症を引き起こす可能性を高めます。本研究では、遺伝子変異が特定されても発症との関連性が不明な非常に稀な好中球減少症の発症メカニズムの解明を目的として研究を行いました。まず樹立した疾患特異的iPS細胞から、疾患と非常に類似した異常な造血前駆細胞を人工的に誘導することに成功しました。この人工的な疾患特異的細胞を用いた遺伝子発現解析では、好中球減少症の発症メカニズムの1つとして、分化の過程でさまざまな好中球分化関連遺伝子が発現抑制されていることを初めて明らかにしました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで再現することができなかった希少疾患を疾患特異的iPS細胞を利用することで、初めて病態の再現に成功した。また、好中球減少症発症メカニズムの一端を遺伝子発現レベルで初めて明らかにした。本研究結果は、希少な原因遺伝子を持つ好中球減少症のさらに詳細な発症メカニズムを解明する手がかりとなり、今後の治療法開発に向けた重要な知見になると考える。

研究成果の概要(英文)：Neutrophils play a crucial role in the initial defense against pathogens such as bacteria and fungi as immune cells. Therefore, neutropenia increases the risk of severe infections. This study aimed to elucidate the mechanisms of neutropenia caused by extremely rare gene mutations whose association with disease onset remains unclear, despite their identification. First, we successfully induced abnormal hematopoietic progenitor cells that closely resemble those in the disease from disease-specific iPS cells. Using these artificially created disease-specific cells for gene expression analysis, we revealed for the first time that one mechanism of neutropenia involves the suppression of various differentiation-related genes during the differentiation process.

研究分野：Hematopoietic Stem Cells

キーワード：疾患特異的iPS 好中球減少症 好中球分化

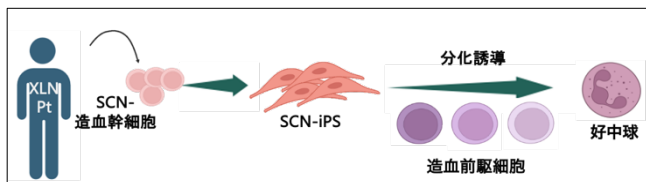
1. 研究開始当初の背景

血液疾患の多くは、未分化な造血幹・前駆細胞のゲノムに突然変異が生じ、造血分化能に異常をきたすことにより発症する。次世代ゲノムシーケンス解析法の発展により、これまで原因不明とされていた難病や希少疾患でも、発症要因となる遺伝子変異を特定できるようになった。重症先天性好中球減少症 (SCN) ではさまざまな原因遺伝子が特定されているが、非常に稀なケースとして WAS (Wiskott-Aldrich Syndrome) 遺伝子変異が報告されている。WAS タンパク質は主に細胞骨格のアクチンフィラメント形成を制御することが知られているが、好中球分化との関連性は解明されていない。これまでに、本症例の病態解析を目的として作製した WAS 遺伝子改変マウスでは、好中球でのアクチン重合の異常活性は検出されたが、末梢血中の好中球数は正常値であり、SCN の発症を認めなかった。

2. 研究の目的

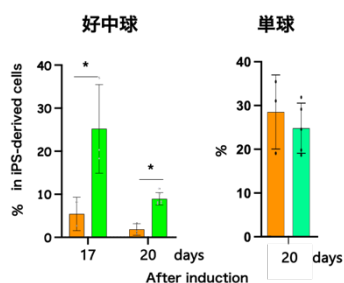
疾患特異的ヒト iPS 細胞を用いて、遺伝子改変モデルマウスにおいて明らかにできなかった、特定の遺伝子変異が好中球減少症を引き起こすメカニズムを明らかにし、本疾患の治療法の開発に貢献することを目的としている。

3. 研究の方法

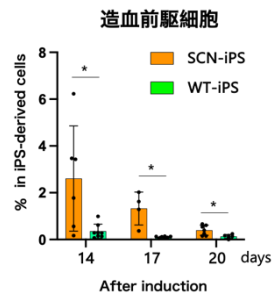


疾患特異的 iPS 細胞と正常コントロール iPS 細胞との比較解析を行い、好中球への分化能を評価した。さらに分化段階的に造血前駆細胞を単離して遺伝子発現解析を行った。

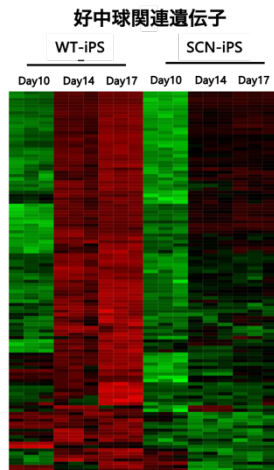
4. 研究成果



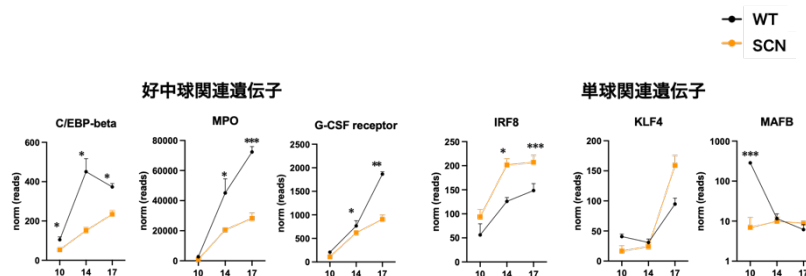
疾患特異的 iPS 細胞からの分化誘導培養では、好中球分画への分化が特異的に阻害されている一方で、単球分画への分化能は正常であることが明らかになった。また逆に、疾患特異的 iPS 細胞では分化過程での造血前駆細胞の割合が増加していることから、特定の分化経路に異常が生じている可能性が示唆された。



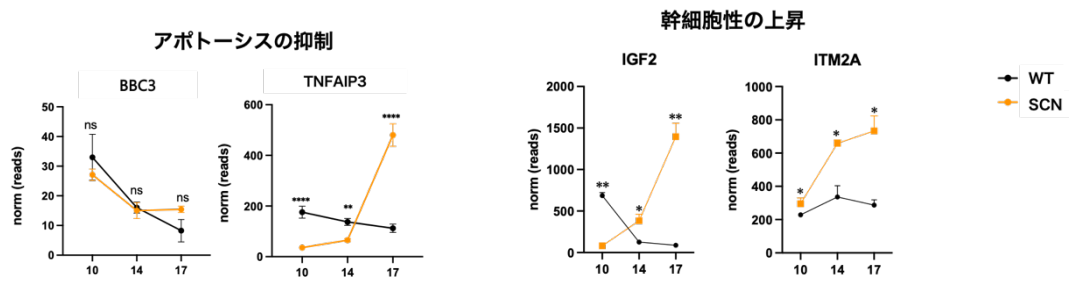
これらの結果から、ヒトの疾患特異的 iPS 細胞からの分化は、遺伝子改変マウスでは見られなかった病態を再現している可能性を示唆する。



分化段階的な造血前駆細胞の遺伝子発現解析では、さまざまな好中球分化関連遺伝子の発現が抑制されることによって、好中球減少症が発症するというメカニズムを初めて明らかにした。単球関連遺伝子での遺伝子発現抑制はみられなかった。



さらに興味深いことに、疾患特異的 iPS 細胞由来の造血前駆細胞では、分化誘導条件下でも幹細胞性が増加し、アポトーシスが抑制されている可能性が示唆された。



本研究結果は、希少な原因遺伝子を持つ好中球減少症のさらに詳細な発症メカニズムを解明する手がかりとなり、今後の治療法開発に向けた重要な知見になると考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kiyoko Izawa, Takao Yogo, Satoshi Yamazaki
2. 発表標題 Wiskot Aldrich Syndrom (WAS) 機能亢進型変異と 好中球減少症との関連性の解明: RNAseq解析によるアプローチ
3. 学会等名 日本再生医療学会第3回科学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kiyoko Izawa, Satoshi Yamazaki, Hijiri Saito, Hans Jiro Becker, Momoko Sakaguchi, Arinobu Tojo
2. 発表標題 A novel neutrophil development model using human Severe Congenital Neutropenia-iPS-derived HSPCs
3. 学会等名 日本血液学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------