

Establishment of isogenic induced pluripotent stem cells with or without pathogenic mutation for understanding the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2023-06-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 劉, 暢 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2002980

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2665 号

Establishment of isogenic induced pluripotent stem cells with or without pathogenic mutation for understanding the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms

骨髓増殖性腫瘍のドライバー遺伝子以外の遺伝的背景を一にする多能性幹細胞の確立とその性状評価

劉 暢 (りゅう ちょう)

博士 (医学)

論文内容の要旨

健常者由来ヒト iPS 細胞に、ゲノム編集により骨髓増殖性腫瘍 (MPN) の発症原因である *JAK2* V617F 変異を導入し、親株と同一の遺伝的背景をもち、*JAK2* V617F 変異を有する iPS 細胞株を樹立した。まず、*JAK2* V617F 変異を導入した iPS 細胞の幹細胞性が維持されていることを、多能性マーカーの発現を遺伝子とタンパク質発現の両面から確認した。続いて、*JAK2* の野生型と V617F 変異型の iPS 細胞から iPS-Sac 法を用いて造血幹細胞を誘導し、CD34 陽性の造血幹細胞の誘導効率を蛍光活性化セルソーティング (FACS) 解析により評価した。その結果、*JAK2* V617F 変異を有する iPS 細胞は、野生型の細胞とほぼ同じ効率 ($41.13 \pm 5.15\%$ and $38.83 \pm 5.57\%$) で、造血幹細胞に誘導されることがわかった。iPS 細胞より誘導した造血幹細胞を赤血球と巨核球に分化誘導し、FACS 解析により評価したところ、*JAK2* V617F 変異を有する造血幹細胞は、分化に必須なサイトカインが無い条件でも効率よく分化した (赤血球: $5.62 \pm 0.94\%$; 巨核球: $12.27 \pm 2.59\%$)。さらに、*JAK2* V617F 変異を有する造血幹細胞は、低容量のサイトカイン (エリスロポエチン 0.01 U/ml 以下, トロンボポエチン 0.5 U/ml 以下) が存在する条件においても、変異のないコントロールの造血幹細胞に比べて、有意に高い頻度で分化した。これらは、MPN 患者細胞で見られる特徴であることから、*JAK2* V617F 変異の導入により、MPN 患者細胞と同様の性質を有する造血幹細胞が樹立できた。また、構築した分化誘導モデル系を用いて MPN 治療薬の血球分化に対する影響の違いを調べたところ、*JAK2* 変異の有無に関わらず、*JAK* 阻害薬は血球分化を阻害した。*JAK* 阻害薬は、MPN 患者において腫瘍細胞選択的な効果を示さないことから、今回樹立した評価系は、患者で観察される現象を試験管内で再現できたと言える。以上のことから、本研究により、同一の遺伝的背景で、MPN 発症原因分子の機能解析や治療薬の評価に有用な iPS 病態モデルが構築できた。