

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：人工多能性幹細胞（iPS 細胞）作製・制御等の医療基盤技術
2. 研究開発課題名： iPS 細胞を用いた造血器腫瘍の病態解明と治療法の探索
3. 研究開発代表者： 黒川 峰夫（東京大学 大学院医学系研究科 教授）
4. 研究開発の成果

本研究では、様々な造血器腫瘍の患者検体より iPS 細胞を作製し、その解析により造血器腫瘍の病態を明らかにし、治療法を探索することを目的とした。患者検体より、疾患由来 iPS 細胞を樹立し各系統・各分化段階の血液細胞に分化誘導し解析することで、これまで困難であった疾患モデルの確立・各分化段階での解析を可能とし新規治療法の探索につながる成果を得ることができた。

申請者らは造血器腫瘍の患者検体よりレトロウイルスやセンダイウイルス、エピゾーマルベクターを用いて iPS 細胞を樹立する技術を確認し、多様な造血器腫瘍由来 iPS 細胞バンクを構築した。具体的には、慢性骨髄性白血病(chronic myeloid leukemia: CML)や慢性骨髄単球性白血病(chronic myelomonocytic leukemia: CMMoL)、骨髄線維症(myelofibrosis: MF)の腫瘍細胞や、RUNX1 遺伝子変異を持つ家族性血小板異常症患者(familial platelet disorder: FPD)の皮膚より iPS 細胞を樹立することに成功した。樹立した疾患由来 iPS 細胞を用いて研究開発を行った。

CML-iPS 細胞を用いた解析においては、CML-iPS 細胞由来血球のほとんどはイマチニブに対して感受性であるが、未分化な分画は抵抗性を示すことを見出した。この成果より、CML-iPS 細胞を用いた研究が CML 幹細胞研究のモデルとなる可能性を示唆された。ここから CML 幹細胞におけるイマチニブ耐性の原因を同定するために、イマチニブ抵抗性を示す CML 幹細胞モデル細胞を大量に分化誘導し、これまで困難であった CML 幹細胞モデルのオミクス解析を行い、CML 幹細胞の治療標的候補遺伝子を同定した。

CMMoL-iPS 細胞を用いた解析においては、CMMoL-iPS 細胞由来血球は、単芽球主体のコロニー増殖能の亢進を示すことを明らかにすると同時に、奇形腫形成を介した CMMoL マウスモデルを作製し、世界で初めて *in vitro* および *in vivo* の CMMoL 疾患モデルを構築した。この疾患モデルを用いることで、CMMoL 患者細胞では困難であったマルチオミクス解析を行い、CMMoL の治療標的候補遺伝子を同定した。

FPD-iPS を用いた解析においては、FPD-iPS 細胞由来血球は巨核球系への分化障害を示すことを明らかにし、RUNX1 遺伝子の修復により巨核球系への分化障害が回復することを見出した。疾患 iPS 細胞の解析により元の疾患の病態を明らかにした。

MF-iPS を用いた解析においては、MF-iPS 細胞由来巨核球において、疾患の原因の一つとして考えられるサイトカイン IL8 の発現が更新していることを見出した。また JAK2 遺伝子の変異を有した MF-iPS 細胞由来造血前駆細胞は、MF 治療薬である JAK2 阻害剤の感受性が亢進していることを見出し、化合物スクリーニングのプラットフォームを構築した。

## 【作成上の留意事項】

本報告書は、当機構ホームページ上での公開を予定しています。知的財産関連の情報（\*）、個人情報等公開に適さない内容を含まないようご注意ください。

- (1) 研究者等は当該報告書を提出した時点で、公表について承諾したものとします。
- (2) 当該年度の研究開発課題全体（研究開発分担者がいる場合はその分を含む）の成果が明らかになるように図表を含め1ページ以内で簡潔に記載してください。
- (3) 本文の文字の大きさは、10～12ポイント程度とします。
- (4) 当機構に提出の際はPDFに変換したファイルを送付してください。

### （\*）公表資料の作成にあたっての注意事項

研究成果の公表により、特許権を取得できない、ノウハウとして秘匿すべき事項（例えば、製造条件の詳細）が第三者に知られる、研究開発において第三者に先を越されるといった事態が起こり得ます。特に、創薬研究については、化合物情報(有効成分)、生物活性情報と治療対象疾患の情報から第三者が容易に研究内容を把握できてしまうため、下記のように、化合物情報と生物活性情報（治療対象疾患）のいずれかを公表しないと工夫をすることが必要です。公表資料に記載する事項については、各研究機関の知財担当者等と相談することをお勧めします。

#### 例1. ある化合物の生物活性が新規である場合

× AB12（名称から化学構造式が明らかな）のYZキナーゼ阻害活性

○ 化合物XのYZキナーゼ阻害活性

→ 公表資料においては、例えば、化合物情報の具体的な開示を避ける。

#### 例2. 標的（YZキナーゼ）が抗がん剤のターゲットとして新規である場合

× 化合物Xを有効成分とするYZキナーゼ阻害剤—新規機序による抗がん剤の開発

○ 化合物Xを有効成分とする新規抗がん剤の開発

→ 公表資料においては、YZキナーゼが抗がん剤の新規ターゲットとなることは、できる限り開示しない。化合物Xの具体的な開示も避ける。