

No.	22-2021	
研究課題名	疾患iPS細胞を用いた発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)における造血障害病因遺伝子異常の解析	
研究代表者	谷 憲三郎 (定量生命科学研究所・特任教授)	
研究組織	受入教員	山口 貴世志 (東京大学医科学研究所・講師)
	分担者	谷憲三郎 (定量生命科学研究所・特任教授)
	分担者	曾田泰 (定量生命科学研究所・特任准教授)
	分担者	廖紀元 (定量生命科学研究所・特任研究員)
	分担者	山口貴世志 (先端医療研究センター・臨床ゲノム腫瘍学分野・講師)
	分担者	古川洋一 (先端医療研究センター・臨床ゲノム腫瘍学分野・教授)
	分担者	井元清哉 (ヘルスインテリジェンスセンター・健康医療データサイエンス分野・教授)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書 (年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) の造血障害は、後天性 PIG-A 遺伝子変異以外の未知遺伝子異常が病因と考えられるが未だ明らかになっておらず、その説明は本疾患の病態説明および治療法開発にとって極めて重要と考えられる。しかし、その説明に必要な量の患者造血幹細胞を確保することは困難であるため、これまでに十分な成果が上がっていなかった。我々は、PNH 患者由来 iPSC 細胞 (PNH-iPSC、PIG-A 遺伝子変異を持つ) を活用することで、十分な検体量を得ることができ、病態の説明がより簡便になるものと考えた。また、PNH-iPSC 細胞はクローン化が容易であるため、他細胞 (非 PNH 細胞) の混入が無い、PNH-iPSC 細胞のみの遺伝情報が得られ、正確な病因解析が期待できることも利点である。

本年度は、2 例の PNH 患者の造血細胞より樹立した PNH-iPSC、同一患者の非 PNH 型造血細胞由来 iPSC (N-iPSC) および非造血体細胞 (PIG-A 正常) について全ゲノム解析 (WGS) を行い、比較検討した。その結果、PNH 細胞特異的な遺伝子異常が両患者においてそれぞれ約 20 ヶ所認められた。これらの異常遺伝子には PIG-A 遺伝子の他、骨髓異形成症候群や再生不良性貧血で認められる遺伝子異常が含まれていたが、造血障害との関連が報告されていないものも含まれていた。以上のように、PNH-iPSC を用いた WGS により、PNH 型造血細胞特異的な遺伝子異常の検出が可能であった。一方、両症例に共通する異常は認められなかったため、検出された異常遺伝子が関与する経路について解析を進めている。また、新規 2 症例より PNH-iPSC を樹立したが、次年度以降も症例数を増やして解析を進め、候補として挙げられた病因遺伝子異常について造血能に与える影響を評価し、造血障害の病因説明に繋げていく。