

No.	25-2186	
Project Title	血小板機能異常症症例iPS細胞を用いた病態解析と機能正常化の検討	
Principal Investigator	Hisashi Kato (Osaka University・Associate professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Yasushi Soda (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・特任准教授)
	Project Member (s)	加藤恒 (大阪大学医学部附属病院 輸血部・准教授(部長))
	Project Member (s)	遠藤 誉也 (大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科・大学院生)
	Project Member (s)	中田 継一 (大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科・特任助教)
	Project Member (s)	曾田 泰 (分子遺伝医学分野・特任准教授)
	Project Member (s)	岡田 尚巳 (分子遺伝医学分野・教授)
	Project Member (s)	廖 紀元 (分子遺伝医学分野・特任研究員(学振RPD))

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）

血小板は止血に必須の血球成分であり、その機能は厳密な制御を受けることで病的血栓を形成することなく止血を行うことで血流が維持されている。血小板機能制御の解明は新規抗血小板薬、新規止血治療薬への応用が期待できるが、骨髓巨核球細胞質断片で無核の血小板では培養による維持、遺伝子導入などが行えず、その機能制御メカニズムは詳細不明のままである。

血小板機能異常症の代表疾患として、フィブリノゲン受容体GPIIb-IIIaの先天的遺伝子異常で発症するグランツマン血小板機能異常症（GT）が知られており、出血時には血小板輸血、rFVIIa製剤などの治療が実施されるが、効果と有害事象に関して大きな課題が残されており、患者予後・QOL改善が望まれる。

本研究では、まず症例より樹立したiPS細胞を用いてGPIIb-IIIa遺伝子変異の修復、または正常型GPIIb-IIIaの導入後、分化誘導により得られた巨核球が産生する血小板における正常機能の獲得を確認し、将来の臨床応用にむけた基礎検討を行うこととしている。これまで3回のwebミーティングで方針の検討を進め、2026年1月には研究分担者の加藤、遠藤の2名が医科学研究所を訪問し、iPS細胞の培養、遺伝子導入法などについて技術指導を受け、遺伝子導入に関する打ち合わせを実施した。4種のリプログラミング遺伝子を搭載したセンダイウイルスベクター（Cyto Tune (R) -iPS 2.0L、IDファーマ）を用い、末梢血単核球に遺伝子導入した後にiMatrix-511（マトリクソーム）コーティングプレートを使用するフィーダーフリー法で、iPS用培地（StemFit、味の素）を用いた培養法について技術サポートを受けた。

GTでは、原因となるGPIIb-IIIa変異は多彩であり、遺伝子変異により出血症状の重症度も大きく異なっているため、対象候補とする症例の決定に向けてGT11症例において遺伝子変異を確認するとともに、各症例の出血症状、血小板機能について詳細な検討を行った。GPIIb-IIIa発現量は健常人と比較して0.7～37.8%と様々であった。いずれの症例も血小板凝集検査で凝集がほぼ欠如しておりGTに相当する結果であったが、生体内の状況を反映する凝固能を含む血栓形成能は遺伝子変異ごとに異なっており本研究において対象とする症例の選択を今後行うこととし、GTにおける将来の遺伝子治療を目指した検討を継続予定としている。