

第7回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
片桐 孝和	医薬保健研究域保健学系・助教		900,000円
研究課題名	難治性骨髄不全症に対する新規治療法の開発		
研究の概要	<p>特発性再生不良性貧血(AA)や低リスク骨髄異形成症候群(MDS)をはじめとする難治性骨髄不全症では、自己免疫異常に伴い一部の造血幹細胞が造血に寄与することなく静止期に留まっており、その結果著しい汎血球減少を呈する。</p> <p>本研究の目的は、このような難治性骨髄不全症における造血制御因子を同定し、造血に伴う関連分子の経時的挙動を解析するとともに、自己免疫異常のメカニズムを解明することである。そのために、AAの約14%で認められる6pUPD(HLA領域を含む第6染色体短腕の片親性ダイソミー)という表現型を利用し、6pUPD由来iPS細胞から造血幹細胞を誘導し、樹立した患者由来CTLクローンの反応性を解析した。</p>		
研究の成果	<ul style="list-style-type: none"> ・マイクロアレイ解析により、ケモカインレセプターのCXCR4の発現が造血に寄与していない余剰骨髄球系前駆細胞のマーカーであることが示唆され、各造血幹細胞および造血前駆細胞においてこの分子の発現レベルを確認したところ、CXCR4は最も未分化なHSCでは発現が低いものの、HPCへと分化が進むにつれて陽性率が高くなり、さらに成熟すると逆に発現レベルが低下することを明らかにした。 ・6pUPD陽性のAA患者から採取した末梢血中単球にOct3/4・Sox2・Klf4・c-Mycの4遺伝子を導入することで6pUPD由来iPS細胞を作製し、さらに各クローンを種々の造血因子と共に共培養することで、6pUPD由来iPS細胞からの造血幹細胞を作製した。 ・6pUPD由来iPS細胞においてCXCR4の発現を確認したところ、造血分化に伴い発現が亢進していることを確認した。 ・6pUPD陽性患者から誘導したCTL lineは、野生型(非UPD)HSPCは傷害するが、6pUPDによりHLAを欠失したHSPCは傷害しなかった。 <p>以上の結果から、造血に伴うその挙動からもCXCR4が6pUPD陽性AA患者における造血制御関連因子の一つである可能性が考えられ、また、AAの病態としてCTLが標的分子を認識した結果、造血幹細胞が6pUPDを起こしその傷害から回避していることを直接証明した。</p>		
研究成果発表状況	<p>○学術論文</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. Yoshizato Tetsuichi, <u>Katagiri Takamasa</u>, et al. <i>N Eng J Med</i>, 2015 Jul 2;373(1):35-47. 2. Induction of HLA-B*40:02-restricted T cells possessing cytotoxic and suppressive functions against haematopoietic progenitor cells from a patient with severe aplastic anaemia. Inaguma Youko, <u>Katagiri Takamasa</u>, et al. <i>Br J Haematol</i>. 2016 Jan;172(1):131-4. doi: 10.1111/bjh.13464 3. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria induced by the occurrence of BCR-ABL in a PIGA mutant hematopoietic progenitor cell Ryo Tominaga†, <u>Takamasa Katagiri</u>†, et al. †R.T. and T.K. were equally contributed to this work. <i>Leukemia</i>, 2015 Oct 6. doi: 10.1038/leu.2015.268 <p>○学会発表</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 57th American Society of Hematology Annual Meeting. A Cure for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Using Molecular Targeted Therapy Specific to a Driver Mutation. <u>Takamasa Katagiri</u>, et al. 2. 57th American Society of Hematology Annual Meeting. Evidence That T Cells Specific for Non-Hematopoietic Cells Trigger the Development of Acquired Aplastic Anemia. Tatsuya Imi, <u>Takamasa Katagiri</u>, et al. 3. 57th American Society of Hematology Annual Meeting. Evidence for a Common Immune Pathophysiology in Acquired Aplastic Anemia and Ulcerative Colitis. Noriharu Nakagawa, <u>Takamasa Katagiri</u>, et al. 4. 57th American Society of Hematology Annual Meeting. Generation of iPSCs Cell-Derived Hematopoietic Progenitor Cells from Patients with Acquired Aplastic Anemia Harboring Copy Number Neutral Loss of Heterozygosity of the Short Arm of Chromosome 6. Luis Espinoza, <u>Takamasa Katagiri</u>, et al. 5. 第7回血液疾患免疫療法研究会学術集会. デジタルPCRを用いた6pLOHによるHLA欠失血球の検出」材木 義隆、片桐 孝和、他。 6. 第77回日本血液学会学術集会. Evidence that hematopoietic progenitor cells support long term hematopoiesis in humans. 片桐 孝和、他。 7. 第77回日本血液学会学術集会. HLA-A allele-lacking leukocytes as a therapeutic response marker in patients with aplastic anemia 丸山 裕之、片桐 孝和、他。 8. 第77回日本血液学会学術集会. Whole blood transcriptional profiling for diagnosing autoimmune hematopoietic failure. 材木 義隆、片桐 孝和、他。 9. 第38回日本造血移植学会総会. 6pLOHによるHLA欠失が再生不良性貧血の非血縁者間同種造血幹細胞移植に及ぼす影響. 材木 義隆、片桐 孝和、他。 		
経費の執行状況	区 分	執行額(円)	備 考
	実験用消耗品	900,000	試薬