

- 多発性骨髄腫の腫瘍起源異常 B リンパ球の解明に向けた正常 B リンパ球由来の iPS 細胞の樹立 -

研究成果のポイント

1. 正常リンパ節から CD19 陽性細胞を分離し、山中因子をレトロウイルスベクターを用いて移入した。
2. この正常 B リンパ球由来の iPS 細胞 (BiPSC) は免疫グロブリン H (IgH) 鎖遺伝子再構成を保持する。
3. BiPSC に tet-off システムで活性化誘導シチジンデアミナーゼ (AID) を発現誘導可能な BiPSC-AID を樹立した。
4. BiPSC 及び BiPSC-AID とともにフィーダー細胞との共培養で CD34⁺/CD38⁻/CD43⁻/CD45⁻に分化する。
5. さらにこれら CD34⁺細胞は、コロニーアッセイ法でマクロファージ、顆粒球、赤芽球に分化することが確認できた。

悪性リンパ腫 (ML) や多発性骨髄腫 (MM) の発症には、免疫グロブリン H (IgH) 鎖遺伝子のある 14 番染色体とサイクリン D1 や MYC 遺伝子の存在する他の染色体との相互転座が原因となることが多い。骨髄 (BM) の幼若な B リンパ球が腫瘍細胞の起源とされる急性リンパ性白血病や濾胞性リンパ腫、マンツルリンパ腫では、IgH 鎖遺伝子の可変領域 (VDJ) の再構成に伴い他の染色体 (がん遺伝子など) との相互転座が腫瘍化の原因と考えられる。したがって、腫瘍起源の研究は造血前駆細胞になる。一方で MM は、M タンパクを産生する機能的な (クラススイッチまで終了した) IgH 鎖が存在するため、染色体転座はもう 1 つの VDJ 再構成が完遂されずクラススイッチが起こっていないアレルと他の染色体との相互転座が原因と考えられる。しかし、成熟 B リンパ球に染色体転座が生じた程度でその細胞が腫瘍化するほどのポテンシャルがあるとは考え難く、抗体を産生できる成熟 B リンパ球 (または形質細胞) がリプログラミングされた状態 (エピジェネティックな変化) で染色体 (遺伝子) 変化が起こることが骨髄腫細胞の起源と推測する。したがって、MM の腫瘍起源となる異常 B リンパ球の存在を証明するためには、IgH 鎖遺伝子再構成のある正常 B リンパ球を腫瘍細胞に形質転換可能なポテンシャルの高い細胞にすることが必要と考え、それが正常 B リンパ球の iPS 化である。

我々は国立成育医療センター成育遺伝研究部の小野寺先生との共同研究で、リンパ節由来の正常 B リンパ球から iPS 細胞 (BiPSC) を樹立し、それに活性化誘導シチジンデアミナーゼ (AID) の発現誘導可能な BiPSC-AID も作製した。今後これらの BiPSC を NOG マウスに移植し B リンパ球系腫瘍ができるか実験予定である。

掲載論文

Kawamura F, Inaki M, Katafuchi A, Abe Y, Tsuyama N, Kurosu Y, Yanagi A, Higuchi M, Muto S, Yamaura T, Suzuki H, Noji H, Suzuki S, Yoshida MA, Sasatani M, Kamiya K, Onodera M, Sakai A. [Establishment of induced pluripotent stem cells from normal B cells and inducing AID expression in their differentiation into hematopoietic progenitor cells. Scientific Reports. \(10th of May 2017\).](#)



公立大学法人

福島県立医科大学

研究協力者

川村文彦¹、稲木 誠²、片渕 淳¹、阿部 悠¹、津山尚宏¹、黒須由美子¹、柳 亜希¹、樋口光徳³、武藤哲史³、山浦 匠³、鈴木弘行³、野地秀義⁴、鈴木眞一⁵、吉田光明⁶、笹谷めぐみ⁷、神谷研二⁷、小野寺雅文²、坂井 晃¹

1. 放射線生命科学講座
2. 国立成育医療センター 成育遺伝研究部
3. 呼吸器外科学講座
4. 腫瘍内科学講座
5. 甲状腺内分泌学講座
6. 弘前大学被ばく医療総合研究所
7. 広島大学原爆放射線医科学研究所分子発がん制御

問い合わせ先

<研究に関すること>

福島県立医科大学 医学部 放射線生命科学講座
教授 坂井 晃（さかい あきら）

TEL: 024-547-1420

Fax: 024-547-1940

E-mail: sakira@fmu.ac.jp