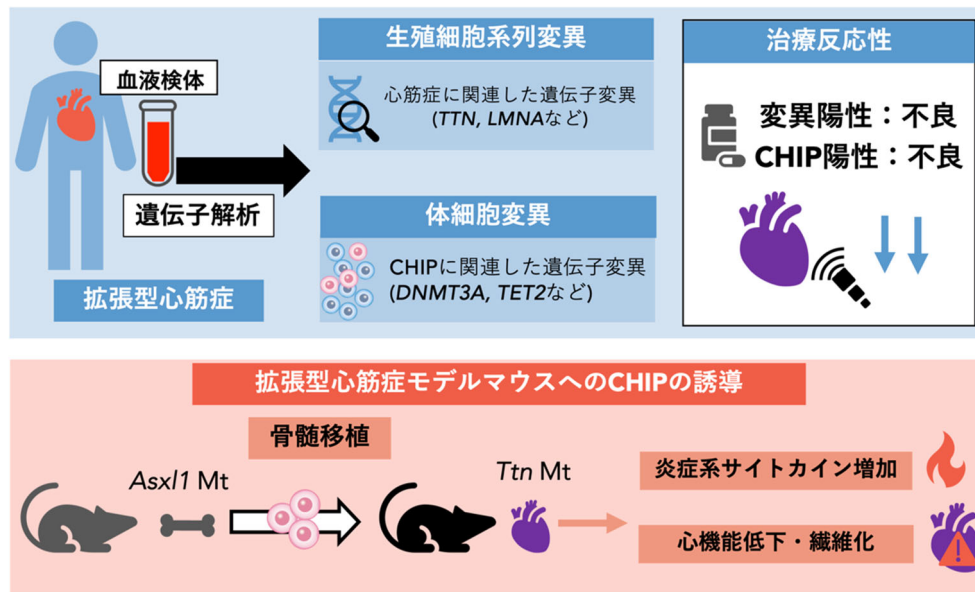


東京大学
 国際医療福祉大学

クローン性造血による拡張型心筋症患者の予後増悪を解明 ―患者ゲノム解析および疾患モデルマウス解析の統合により病態機序を解明―

発表のポイント

- ◆拡張型心筋症においてクローン性造血を有する割合を明らかにしました。
- ◆クローン性造血がある拡張型心筋症は治療反応性が低いことを明らかにしました。
- ◆拡張型心筋症モデルマウスにクローン性造血を誘導することで、クローン性造血と心筋症に関連した遺伝子変異が病態進行において、相加相乗効果を持つことを明らかにしました。



クローン性造血（CHIP）による拡張型心筋症の病態進行

概要

東京大学大学院医学系研究科先端循環器医科学講座の井上峻輔特任研究員、候聡志特任助教、野村征太郎特任准教授、小室一成特任教授と、同大学大学院医学系研究科血液・腫瘍病態学分野の黒川峰夫教授、同大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター動物資源学部門の饗場篤教授、同大学先端科学技術研究センターの油谷浩幸シニアリサーチフェロー（東京大学名誉教授）らによる研究グループは、拡張型心筋症(注1)患者のゲノム解析および疾患モデルマウスを活用した解析により、クローン性造血(注2)が患者の予後を増悪させることを明らかにすると共に、その病態機序の一端を解明しました(図1)。このことは、拡張型心筋症患者の予後予測をする上で有用であるだけでなく、今後、クローン性造血を標的とした新たな治療法の開発につながると期待されます。

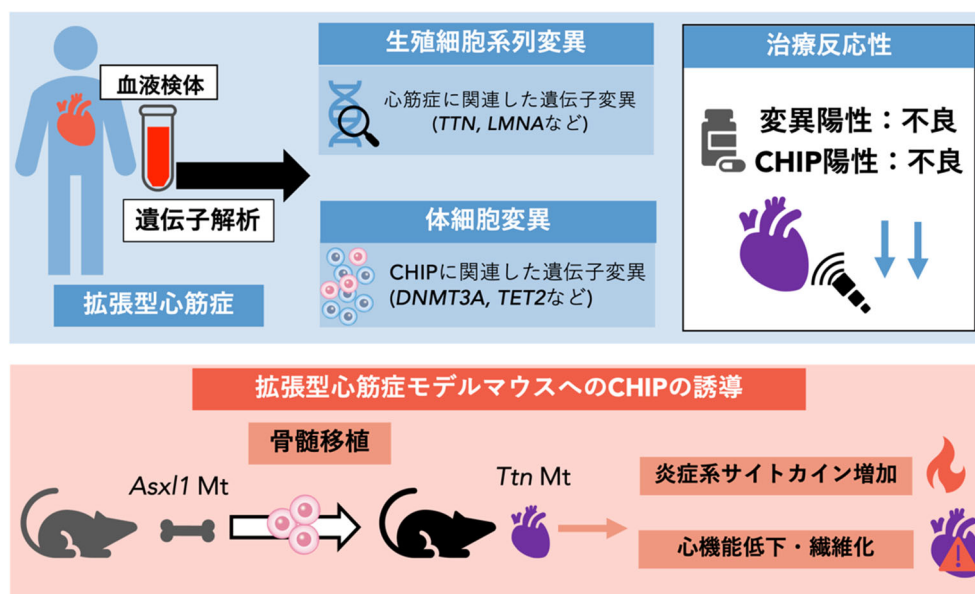


図 1：クローン性造血（CHIP）による拡張型心筋症の病態進行

拡張型心筋症患者から得られた血液の遺伝子解析を行うことで、心筋症に関連した遺伝子変異とクローン性造血は独立して治療反応性を低下させることを、ヒトのデータを用いて示しました。また、マウスモデルを確立することで、炎症を介した心臓の繊維化がこの病態を説明する要因であると明らかにしました。

発表内容

心不全はさまざまな原因疾患により心臓の機能が落ちることで、息切れなどを生じる状態を指し、日本の心疾患死因の第 1 位（約 4 割を占める）に位置しています。

心不全の原因となる病気の中でも、拡張型心筋症は心臓移植を必要とする最も重症な心不全の原因として日本では第 1 位を占めています。拡張型心筋症は他の心臓の病気よりも発症年齢が若く、血縁者にも発症が多く見られることから発症と進行に遺伝的な要因の関与が強い病気です。これまでに遺伝的な要因を有する拡張型心筋症は重症化しやすく、予後が不良であると報告されてきました。しかし、拡張型心筋症の経過は生まれ持った遺伝的要因のみによって決定されるわけではなく、後天的な要因も関与します。血液細胞の後天的な変異として生じるクローン性造血はこの後天的な要因の候補の一つですが、拡張型心筋症の経過にどのように影響を与えるかは十分に明らかになっていません。

本研究グループはまず、拡張型心筋症患者 198 名の血液から得られた DNA を解析することにより、拡張型心筋症に関わる先天的な遺伝子変異だけでなく、後天的なクローン性造血を評価しました。全体の平均年齢は 48 歳で 12% にクローン性造血を認め、保有率は年齢とともに増加していました。一般人口におけるクローン性造血の保有率は 65 歳で 10% 程度とされているため、一般人口よりも拡張型心筋症の患者ではより若年期かつより高頻度にクローン性造血を有していることが示唆されました。左室収縮能の改善の頻度を用いて心不全の治療反応性を評価したところ、クローン性造血の有無は拡張型心筋症に関わる先天的な遺伝子変異の有無とは関係なく、独立して治療反応性不良を予測する因子であることが明らかになりました。（図 1 上段）

次に拡張型心筋症を引き起こす TTN という遺伝子の変異を再現した拡張型心筋症疾患モデルマウスを樹立し、これにクローン性造血を引き起こす ASXL1 という遺伝子の変異を再現したク

ローン性造血疾患モデルマウスの骨髄を移植することで、クローン性造血を伴う拡張型心筋症モデルマウスを確立することに成功しました。このマウスでは心臓内の免疫細胞が活性化し、様々な炎症性サイトカイン(注3)を分泌することで、TTN 変異の拡張型心筋症疾患モデルマウスよりもさらに心機能の低下や心臓線維化の悪化が認められました。(図1下段)

以上のことから、クローン性造血と心筋症に関連した遺伝子変異は病態進行において、相加相乗効果を持つことが明らかとなりました。今回の研究により、クローン性造血があることで拡張型心筋症患者の生命予後をより悪化させることが分かったことは、患者の予後予測をする上で有用であり、今後はさらにクローン性造血を標的とした新たな治療法開発が期待されます。

○関連情報：

「プレスリリース①：心筋 DNA 損傷を指標とした心不全患者の治療応答性や生命予後の高精度予測法を開発」(2023/11/07)

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20231107.html>

「プレスリリース②：重症拡張型心筋症の病態を解明し新たな治療標的を同定」(2023/4/17)

<https://www.h.u-tokyo.ac.jp/press/20230417-2.html>

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科

先端循環器医科学講座

井上 峻輔 特任研究員

兼：東京大学医学部附属病院 循環器内科

候 聡志 特任助教

兼：東京大学医学部附属病院 循環器内科

野村 征太郎 特任准教授

兼：東京大学医学部附属病院 循環器内科

小室 一成 特任教授

兼：国際医療福祉大学 副学長

内科学専攻 生体防御腫瘍内科学講座 血液・腫瘍病態学分野

黒川 峰夫 教授

兼：東京大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 科長

大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター

動物資源学部門

饗場 篤 教授

先端科学技術研究センター

油谷 浩幸 シニアリサーチフェロー (東京大学名誉教授)

論文情報

雑誌名 : JACC: Basic to Translational Science

題名 : Association Between Clonal Hematopoiesis and Left Ventricular Reverse Remodeling in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy

著者名 : Shunsuke Inoue, Toshiyuki Ko, Akito Shindo, Seitaro Nomura*, Takanobu Yamada, Takahiro Jimba, Zhehao Dai, Harumi Nakao, Atsushi Suzuki, Takeshi Kashimura, Togo Iwahana, Keiko Goto, Shouji Matsushima, Junichi Ishida, Eisuke Amiya, Bo Zhang, Masayuki Kubota, Kosuke Sawami, Tuolisi Heryed, Shintaro Yamada, Manami Katoh, Mikako Katagiri, Masamichi Ito, MD, Yukiteru Nayakama, Katsuhito Fujii, Masaru Hatano, Norifumi Takeda, Eiki Takimoto, Hiroshi Akazawa, Hiroyuki Morita, Junichi Yamaguchi, Takayuki Inomata, Yoshio Kobayashi, Tohru Minamino, Hiroyuki Tsutsui, Mineo Kurokawa, Atsu Aiba, Hiroyuki Aburatani, and Issei Komuro*

(* : 責任著者)

DOI : 10.1016/j.jacbts.2024.04.010

URL : <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacbts.2024.04.010>

研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) ゲノム医療実現バイオバンク利活用プログラム (ゲノム医療実現推進プラットフォーム・先端ゲノム研究開発)「マルチオミックス連関による循環器疾患における次世代型精密医療の実現」(代表:小室一成)、難治性疾患実用化研究事業「オールジャパン拡張型心筋症ゲノムコホート研究によるゲノム医療の発展」(代表:野村征太郎)、「難治性心血管疾患におけるマルチオミックス解析による病態解明と精密医療」(代表:小室一成)、「シングルセル分子病理解析による心臓サルコイドーシスのバイオマーカー同定と治療標的探索」(代表:小室一成)、「時空間的遺伝子発現・制御解析に基づく難治性肥大型心筋症の病態解明」(代表:候聡志)、循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業「空間的シングルセル解析による HFpEF の病態解明」(代表:小室一成)、「DNA 損傷応答・核形態の機械学習による心不全の予後・治療応答予測モデルの構築」(代表:小室一成)、革新的先端研究開発支援事業「心筋メカノバイオロジー機構の解明による心不全治療法の開発」(代表:小室一成)、科研費・基盤研究 S「非分裂細胞である心筋細胞の DNA 損傷と老化による心不全発症機序の解明と応用 (課題番号 21H05045)」(代表:小室一成)、科研費・基盤研究 A「複合的アプローチによる心臓システム構造の統合的理解とその制御 (課題番号: 22H00471)」(代表:野村征太郎)、科学技術振興機構 (JST) 創発的研究支援事業「心筋細胞の可塑性に着目した心不全の層別化と治療法の開発」(代表:野村征太郎)、UTEC-UTokyo FSI Research Grant Program (代表:野村征太郎) 等の支援により行われました。

用語解説

(注1) 拡張型心筋症

進行性に心筋収縮能と左心室内腔の拡大を起こして、心不全を引き起こす心筋疾患の一つで、心不全を来す他の原因（虚血性、弁膜症性、高血圧性、サルコイドーシスなど）を除外することによって確定します。

(注2) クローン性造血 (CHIP)

血液細胞の工場である骨髄に存在する造血幹細胞に、白血病などに関連する遺伝子変異が生じているが白血病などにはなっていない状態。加齢とともにその頻度は増加し、単なる白血病の前癌状態であるのみならず、様々な心血管疾患の悪化に関与していることも知られています。

(注3) 炎症性サイトカイン

細胞が産生する低分子の分泌タンパク質（サイトカイン）のうち、細胞に作用して炎症や細胞死の誘導や免疫細胞の活性化、増殖といった多彩な生理作用を及ぼすものを指します。

問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学大学院医学系研究科 先端循環器医科学講座
特任助教 候 聡志 (こう としゆき)

東京大学大学院医学系研究科 先端循環器医科学講座
特任准教授 野村 征太郎 (のむら せいたろう)

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel：03-5800-9188 E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学先端科学技術研究センター 広報広聴・情報支援室
Tel：03-5452-5424 E-mail：press@rcast.u-tokyo.ac.jp

国際医療福祉大学 東京事務所 広報部
担当：岡部
Tel：03-5574-3828 E-mail：press@iuhw.ac.jp