

骨髓造血幹細胞に着目した動脈硬化の残余危険因子の探索

安西 淳

慶應義塾大学医学部 循環器内科

【研究の背景】

高血圧、高血糖、脂質異常症、喫煙など、既知の動脈硬化の危険因子に対する薬物療法や患者教育が普及している今日においても、心筋梗塞・脳梗塞は未だ死因の上位を占め、動脈硬化の残余リスク因子をいかに同定し、新規治療法を模索していくかは我々が解決すべき大きな課題である。事実、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(通称スタチン)が普及している現代社会においても、我が国における急性心筋梗塞患者数は減少するどころか微増傾向にある。近年、骨髓異形成症候群や急性白血病の原因遺伝子の変異が、明らかな血液がんを罹患していない、従来健常者と考えられていた集団にも見られ、その頻度が加齢とともに増加することが報告された^{1, 2)}。それら変異を一つでも持つ者は、変異を持っていない者に比べて、総死亡率が有意に高く、血液がんの罹患率は予想通り高いものの、その死因の多くは血液がんではなく、心筋梗塞・脳梗塞に代表される虚血性心血管疾患であった。この前がん状態を Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential(CHIP)と呼び、動脈硬化の新たな危険因子として最近注目を集めている。

【目 的】

本研究では動脈硬化のモデルマウスを用いて、CHIP の原因遺伝子として最も頻度が高いと報告されている Dnmt3a が動脈硬化進展に関与しているのか、また関与していればその機序は何なのかを明らかにすることを目的とした。

【方 法】

様々な遺伝子改変マウスを用いて動脈硬化進展における Dnmt3a の役割を検証した。

【結 果】

骨髓由来の血球細胞から誘導性に Dnmt3a を除去できるコンディショナルノックアウトマウスを作製し、動脈硬化の進展についてコントロールマウスと比較すると、Dnmt3aKO マウスで動脈硬化が増悪していた。Dnmt3aKO myeloid 細胞でクローン性増殖が認められたことより、LysM-Cre マウスを用いた Myeloid 細胞特異的 Dnmt3aKO マウスで検討すると、同様に動脈硬化の増悪が認められた。網羅的遺伝子解析、CRISPR-Cas9 などを用いた検討より、Dnmt3aKO マクロファージは好中球の遊走に関与するケモカイン、CXCL1/CXCL2 の発現が有意に上昇していることが明らかとなった。

【考 察】

以上より、Dnmt3a 変異の下流に好中球が関与している可能性があり、本研究結果は動脈硬化進展の新規分子機序解明に繋がる可能性があると考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

CHIP の原因候補遺伝子にはいくつか知られたものがあるが、それぞれの遺伝子が固有の機序で病気の発症に関与している可能性がある。本研究成果により Dnmt3a 変異を持つ患者に合わせて治療を検討する、テーラーメイド医療につながる可能性がある。

【参考・引用文献】

1. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, Lindsley RC, Mermel CH, Burt N, Chavez A, Higgins JM, Moltchanov V, Kuo FC, Kluk MJ, Henderson B, Kinnunen L, Koistinen HA, Ladenvall C, Getz G, Correa A, Banahan BF, Gabriel S, Kathiresan S, Stringham HM, McCarthy MI, Boehnke M, Tuomilehto J, Haiman C, Groop L, Atzmon G, Wilson JG, Neuberg D, Altshuler D, Ebert BL. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. *N Engl J Med* 2014;371:2488-2498.
2. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, Gibson CJ, Bick AG, Shvartz E, McConkey M, Gupta N, Gabriel S, Ardissino D, Baber U, Mehran R, Fuster V, Danesh J, Frossard P, Saleheen D, Melander O, Sukhova GK, Neuberg D, Libby P, Kathiresan S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:111-121.