心不全とＹ染色体についての研究

佐野宗一

国立循環器病研究センター 心血管モザイク研究室

【研究の背景】

血液細胞の後天的Ｙ染色体喪失（Mosaic loss of Y chromosome: mLOY）は、男性の性染色体であるＹ染色体を喪失した血液細胞が増加した状態である。mLOY はヒトで最も頻度の高い体細胞モザイクであり、加齢や喫煙によって増加する。例えばUK バイオバンクの登録検体では、男性全体の 20%、80 歳の 40%、93 歳の 57%に mLOY を認める。2014 年、Lars A. Forsberg らによって、mLOY を有する男性は生命予後が不良であることが報告された。その後、mLOY がある男性は大腸がんや前立腺がんといった固形がん、アルツハイマー病、その他の様々な加齢性疾患を発症しやすいということが明らかになってきた。

申請者はこれまでの研究で、血液の mLOY が心不全の予後と関連し、Y 染色体を欠失するマクロファージが線維化を促進することを明らかにした。

【目　　的】

本研究では、Y 染色体上のどの遺伝子の欠損が心不全の表現型に関与しているかについては明らかにすることと、その詳細な機序の解明を目的とした。

【方　　法】

方法 1. 計画に先だって圧負荷後に心臓に集簇した心臓マクロファージが発現するＹ染色体上の遺伝子を探索し、***Eif2s3y***、***Ddx3y***、***Kdm5d***、***Uty***の 4 遺伝子を同定した。CRISPR/Cas9 システムを用いて 4 遺伝子をそれぞれ遺伝子編集（ノックアウト）した造血幹細胞を野生型マウスに移植することで、血液細胞特異的ノックアウトマウスを作製し、心不全の進行が悪化するものをスクリーニングした。

方法 2. 同定した *Uty* 遺伝子はヒストン脱メチル化酵素をコードする遺伝子であるため、それらの遺伝子が欠損した心臓マクロファージは、エピジェネティック修飾の変化による遺伝子発現の変化を引き起こしていることが予想された。そこで、TAC 後の心臓から単離した *Uty* 欠損マクロファージの単一細胞 ATAC シーケンシングによるエピジェネティクス解析を行った。

【結　　果】

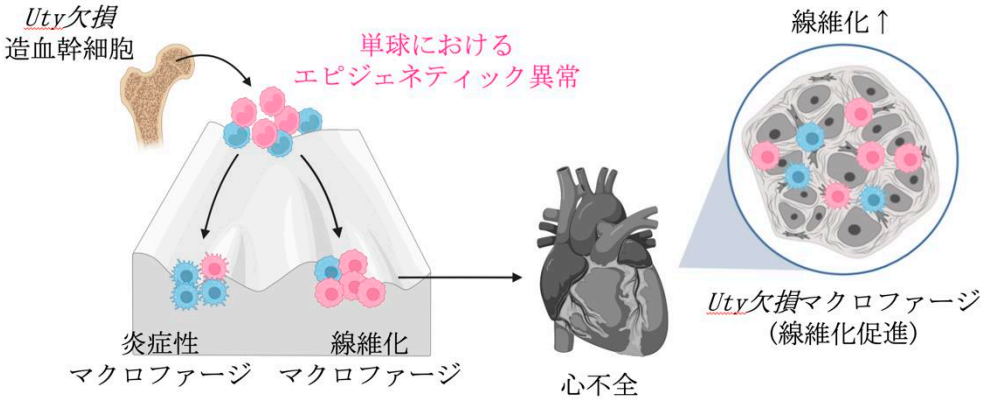
結果 1. 心臓マクロファージで発現するＹ染色体遺伝子である *Eif2s3y*、*Ddx3y*、*Kdm5d*、*Uty* の 4 遺伝子について、それぞれの血液細胞特異的ノックアウトマウスを作製し、大動脈狭窄による心不全を誘発し、心臓超音波検査、組織学的評価などにより重症度を評価した。そして、コントロールマウスに比べて心不全の進行が有意に促進していたマウスをスクリーニングし、その結果、*Uty* を責任遺伝子の候補とした。

結果 2. *Uty* はエピジェネティクス制御因子であり、心不全を起こした血液特異的 *Uty* ノックアウトマウスの心臓組織に浸潤した白血球を単細胞 ATAC 解析した。この実験では、先行研究における単一細胞 RNA シーケンシングデータの PHATE 解析で同定された線維化促進性マクロファージの遺伝子発現プロファイルを参照した。このプロファイルを *Uty* 欠損心臓マクロ

ファージの ATAC 解析に適用した結果、*Uty* 欠損心臓マクロファージでは、線維化に関連する遺伝子のクロマチンのアクセシビリティが増加していることが明らかになった。また、*Uty* 欠損単球についても同様の傾向がみられた。

【考　　察】

血液の mLOY による *Uty* 遺伝子の欠損が、単球およびマクロファージにおけるエピジェネティクス異常を引き起こし、線維化を促進する可能性が示唆された。このことは、心臓マクロファージの運命が、単球の時点ですでに決定していることを示唆している（**下図**）。より前段階の時点（造血幹細胞など）でも、このエピジェネティクスの「書き換え」が起こっているかどうかは不明であり、さらなる研究が必要である。



【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、心不全の悪化に関与する血液の Y 染色体責任遺伝子とそのメカニズムが明らかになり、mLOY と心不全の因果関係がより明確になった。この成果は、mLOY を持つ心血管疾患患者の層別化に役立ち、また、mLOY を有する患者に対する新たな抗線維化治療の開発への道を拓く可能性がある。

また、mLOY が心不全だけでなく、他の疾患とも関連している可能性があるため、今後の研究において mLOY とさまざまな健康問題との関連をさらに探究することにより、幅広い臨床応用が期待される。この知見は、男性特有の健康リスクを理解し、対処する上で重要な意味を持つ。

【参考・引用文献】

1. Mosaic loss of chromosome Y and cardiovascular disease
   Soichi Sano, Kenneth Walsh
   Nature Reviews Cardiology 2023(6) 2023 年 12 月 6 日
2. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality.
   Soichi Sano, Keita Horitani, Hayato Ogawa, Jonatan Halvardson, Nicholas W Chavkin, Ying Wang, Miho Sano, Jonas Mattisson, Atsushi Hata, Marcus Danielsson, Emiri Miura-Yura, Ammar Zaghlool, Megan A Evans, Tove Fall, Henry N De Hoyos, Johan Sundström, Yoshimitsu Yura, Anupreet Kour, Yohei Arai, Mark C Thel, Yuka Arai, Josyf C Mychaleckyj, Karen K Hirschi, Lars A Forsberg, Kenneth Walsh
   Science (New York, N.Y.) 377(6603) 292-297 2022 年 7 月 15 日