

## 血液細胞の老化が心血管疾患を促進する機序の解明

松村貴由

自治医科大学 分子病態治療研究センター 兼任 循環器内科

### 【研究の背景】

骨髄細胞は様々な内的要因(DNA 損傷の蓄積、活性酸素種の増加、ミトコンドリア機能異常など)と外的因子(微小環境からのサイトカイン、接着因子、細胞外基質など)の複合作用により老化していく。近年の次世代シーケンサー関連技術の急速な進歩に伴い、65 歳以上の“健常な”高齢者の 10%に、悪性腫瘍関連の遺伝子異常をもつ細胞が選択的に増殖する、クローン性造血(CHIP)が報告された。興味深いことに、CHIP は 30-40%死亡率を増加させるが、その原因は白血病よりもむしろ心血管疾患であることも現在ではわかっている。その後、CHIP を含む骨髄細胞の遺伝子異常や老化がどのように心血管疾患に悪影響を与えるかについて多くの研究室が研究を行なっているが、その全貌が解明されたとは言い難い。

### 【目 的】

本研究は、骨髄細胞の老化がどのように心血管疾患の発症・増悪に関与するか明らかにすることを目的とした。

### 【方 法】

本研究では、まず肥満モデル、喫煙モデルなどで骨髄の微小環境を改悪することで、骨髄老化促進モデルを確立することを目指した。さらに、このモデルを最近 CHIP と動脈硬化を繋ぐメカニズムとして再注目されているインフラマソーム関連の遺伝子改変マウスを組み合わせ用い、骨髄の老化が心血管疾患を促進させる機序を解明することを目指した。

### 【結 果】

報告者による文献<sup>1)</sup>などの解析では、マウス老化造血幹細胞をシングルセルレベルで解析しても、CHIP の前提となる DNA 損傷修復能の低下はきたすものの CHIP そのものは起こさなかった。おそらくは、造血幹細胞が生存に有利な遺伝子異常を獲得しても、マウスの約 2 年という短い寿命においてはそのクローンが検出できるレベルには増殖しないことが想定された。

そこで、本研究では老化骨髄の研究を効率よく進めるため、マウスに外的負荷を与えることによって骨髄の微小環境を改変し、骨髄老化を促進するモデルを作成することを目的の一つとした。ヒトにおいては喫煙者に CHIP が多いことに着想を得て、加熱式タバコ煙を 12 週間負荷するモデルを構築した。その結果、好中球系細胞の有意な増加と B 細胞系列の分化抑制を認め、タバコ煙負荷後の造血幹細胞の網羅的遺伝子発現解析により、タバコ煙による各種の遺伝子変化が明らかになった。しかし、加熱式タバコ煙が造血幹細胞の老化を促進したとまでは言えない変化であり、今後、負荷条件の調整が必要と考えられた。

また、本研究では、心臓の老化をヒト検体側から検討することも行なった。報告者は、心臓の自然老化の最終形態が心アミロイドーシスと考えている。心アミロイドーシスは心臓の間質にアミロイド線維が沈着し、心臓の形態的・機能的異常をきたす病態であり、60 歳以上の高齢者の約 10%、80 歳以上の高齢者の約 25%に認めるとの報告もあり、高齢者の心不全の約 20%弱が心アミロイドーシスによると推計されている。報告者はヒト心筋生検サンプルのトランスクリプトーム解析を行い、予備

検討の段階ではあるものの、拡張型心筋症などで既に報告済みの心不全関連遺伝子のみならず、他臓器のアミロイドーシスで関連が報告されている遺伝子の発現亢進や、その他、拡張型心筋症では報告のない、心アミロイドーシス特異的な可能性のある遺伝子の発現亢進をも確認した。これらの変化の一部は骨髄由来マクロファージの老化による機能低下によるものと考え、ヒト生検サンプル側からも骨髄老化と心血管疾患の増悪の関連について、今後も解析を続けていきたいと考えている。

### 【考 察】

上述の通り、通常飼育のマウスにおいては約 2 年の寿命の間には CHIP のような現象は起きないため、本研究では骨髄老化促進モデルの確立を目指した。一定の成果を得たものの、骨髄の老化を促進したとまでは言い切れないものであり、今後も骨髄老化促進モデルをさらによいものにすべく追及していきたい。その後、このモデルで作成した造血幹細胞を心血管疾患モデルマウスに骨髄移植することで、骨髄老化が心血管疾患にどのような影響を与えるか解析を進めていきたい。

ヒトサンプルの解析も同時に進める必要があると判断し、並行して高齢心不全患者の典型例としての心アミロイドーシス心筋生検検体の解析も行なった。こちらについては興味深い結果が得られており、今後はこちらについても解析を進めていく。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

骨髄の老化は、現代日本における 2 つの主要死因である、悪性腫瘍と心血管疾患の両方に悪影響を与えていると言える。冠動脈疾患に対する CHIP のハザード比は 1.8 と古典的動脈硬化危険因子、糖尿病 2.2、喫煙 1.4、高血圧 1.4、脂質異常 1.4 と同等かそれ以上である。さらに、近年、CHIP と心不全および静脈血栓症との関連も報告されている。したがって、本研究から得られた成果が今後さらに発展し、骨髄老化を抑制する治療標的が同定された場合には、本邦における健康寿命の延伸に貢献できる可能性がある。

### 【参考・引用文献】

1. Totani H, Matsumura T (equally first and corresponding author), Yokomori R, Umemoto T, Takihara Y, Yang C, Chua LH, Watanabe A, Sanda T, Suda T. Mitochondria-enriched hematopoietic stem cells exhibit elevated self-renewal capabilities, thriving within the context of aged bone marrow. Nat Aging 2025: 831-847.