

## クローン性造血における免疫応答異常と疾患感受性メカニズムの解明

佐伯龍之介

京都大学 腫瘍生物学講座

### 【研究の背景】

クローン性造血 (Clonal hematopoiesis, CH) は、加齢に伴い造血幹細胞に生じた体細胞変異や染色体異常を有するクローンが拡大する現象であり、血液腫瘍の前駆状態であるのみならず、心血管疾患、固形がん、感染症など多様な疾患リスクの上昇に関与することが報告されている (Ahmad H, et al. 2023)。一方で、CH がこれらの疾患リスクを上昇させる病態生理については、ヒト検体を用いた多層的解析に基づくエビデンスが十分とは言えない。

特に新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) との関連性については、CH と重症化リスクとの関係に関する報告が一貫せず、十分な症例数に基づく検討や分子メカニズムの解明が求められていた。

### 【目 的】

本研究では、(1) 大規模 COVID-19 コホートを用いて CH と重症化・死亡リスクとの関連性を明らかにするとともに、遺伝子発現解析およびプロテオミクス解析を通じてその分子メカニズムを解明すること、(2) バイオバンク・ジャパン (BBJ) の検体を用いた高感度 CH 解析により、感染症以外の疾患を含む、より一般的な CH の病態と疾患リスクとの関連性を明らかにすることを目的とした。

### 【方 法】

日本最大の COVID-19 レジストリであるコロナ制圧タスクフォースに由来する 4,731 例の COVID-19 患者について、末梢血由来 DNA を用いた標的シーケンス解析および SNP アレイ解析を実施し、CH 関連遺伝子変異およびモザイク染色体異常 (mCA) を検出した。さらに、CH による予後への影響を検討するため、2,994 例について全血 RNA-seq、1,200 例について血漿プロテオミクス解析を実施した。

また、BBJ に登録された 45,958 例についても同様の高感度解析を行い、CH 関連ゲノム異常と臨床情報・アウトカムとの関連性を検討した。

### 【結 果】

COVID-19 患者 4,731 例の解析により、全体の 20% に相当する 924 例で CH 関連のゲノム異常を同定した。遺伝子変異は 748 例 (15.9%) で計 1,035 変異、mCA は 278 例 (6.0%) で計 328 異常が検出され、約 2% の症例では両者が共存していた。これらの異常はいずれも年齢依存的に増加しており、DNMT3A、TET2、PPM1D、ASXL1、14qUPD、del(20q) など、既報と一致するドライバーが高頻度に認められた。

CH 全体としては COVID-19 重症化リスクとの明確な関連は認められなかったが、主要ドライバー遺伝子である DNMT3A 変異は死亡リスクと有意に関連する傾向を示した (OR = 6.5)。全血 RNA-seq 解析では、DNMT3A 変異保有例においてインターフェロン (IFN) 応答関連遺伝子群の発現が有意に低下しており、ウイルス排除に重要な自然免疫応答の障害が示唆された。

さらに、血漿プロテオミクス解析では、死亡アウトカムと関連する複数の炎症性サイトカインが DNMT3A 変異保有例において同様の変動を示しており、サイトカインプロファイルの観点からも DNMT3A 変異が不良予後に関与する可能性が示唆された。

BBJ における解析では、45,958 例中 9,524 例 (20%) に CH を同定した。中央値 1,415 倍という高いシーケンスカバレッジにより微小クローンの高感度検出を達成し、検出変異の多くはアレル頻度 10% 未満であった。変異遺伝子としては、DNMT3A、TET2、ASXL1、PPM1D、TP53 などの古典的ドライバーに加え、ZNF318、ZBTB33、YLPM1、SRCAP など近年 CH ドライバーとして報告された遺伝子も多数同定された。

## 【考 察】

本研究は、CH が COVID-19 の死亡リスクに影響を及ぼし得ること、さらにその影響が特定のドライバー遺伝子に依存している可能性を示した点で重要である。特に DNMT3A 変異と IFN 応答低下との関連は、CH がウイルス感染症一般の予後に関与する可能性を示唆している。BBJ において構築した解析基盤を活用することで、今後は感染症のみならず、固形がん、循環器疾患、自己免疫疾患などへの解析展開が期待される。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

CH の遺伝子型に基づくリスク層別化は、将来の感染症流行時におけるハイリスク集団の同定や、予防・治療戦略の最適化に貢献する可能性がある。本研究は、CH を共通基盤とした疾患横断的理解を促進し、予防医学および個別化医療の発展に資する重要な知見を提供する。

## 【参考・引用文献】

1. Ahmad H, et al. Clonal Hematopoiesis and Its Impact on Human Health. *Annu Rev Med.* 2023 Jan 27;74:249-260.
2. Bolton KL, et al. Clonal hematopoiesis is associated with risk of severe Covid-19. *Nat Commun.* 2021 Oct 13;12(1):5975.
3. Kessler MD, et al. Common and rare variant associations with clonal haematopoiesis phenotypes. *Nature.* 2022 Dec;612(7939):301-309.