

東京大学

白血病関連遺伝子変異を有する血液が 心筋梗塞や脳梗塞を誘導するメカニズムの解明 ——ASXL1 変異は炎症の増悪と遷延化を介して動脈硬化を誘導する——

発表のポイント

- ◆白血病で認められる ASXL1 変異を有するクローン性の造血が動脈硬化を誘導するメカニズムを明らかにした。
- ◆他のクローン性造血では炎症性サイトカインの過剰発現など遺伝子発現の変化を介して炎症と動脈硬化を誘導するが、ASXL1 変異は細胞内シグナル伝達経路を直接活性化するというユニークな方法で炎症遷延化・動脈硬化を誘導する。
- ◆TET2 が関与する心筋梗塞には IL-1 阻害剤が有効であることが判明し注目を集めているが、本研究はエピゲノム因子 ASXL1 が関与する心筋梗塞に IRAK 阻害剤が効果を発揮する可能性を示している。



本研究成果のイメージ図

野生型 ASXL1 の炎症制御機能（ブレーキ）を失って変異型 ASXL1 を持つクローン性造血を有する自転車は急坂の曲がり道（Curved road）を猛スピードで落ちてきて心臓に迫ります。Cardiovascular Disease (CVD) への注意を促す看板を無視して高脂肪食を沢山載せた自転車は心臓に危険をもたらします。

概要

東京大学大学院薬学系研究科の北村俊雄 特任研究員（兼任 神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センターセンター長）、佐藤成 特任研究員、新領域創成科学研究科の合山進教授らの研究グループは、*ASXL1* 変異を有するクローン性造血が誘導する心血管病の原因を明らかにした。

本研究では白血病関連の *ASXL1* 変異を有する骨髄細胞が動脈硬化を増悪させることを世界で初めて見出した。さらにその原因を明らかにすることにより、変異型 *ASXL1* による動脈硬化が IRAK 阻害剤で抑制できることも判明した。最近、臨床試験において抗 IL-1 抗体による治療（CANTOS 試験）が試みられたが、クローン性造血を有する心筋梗塞後患者のうち再梗塞を抑制できたのは *TET2* 変異を有する患者のみであった。本研究成果は *ASXL1* 変異が関与する心血管疾患の治療選択に役立つことが期待される。

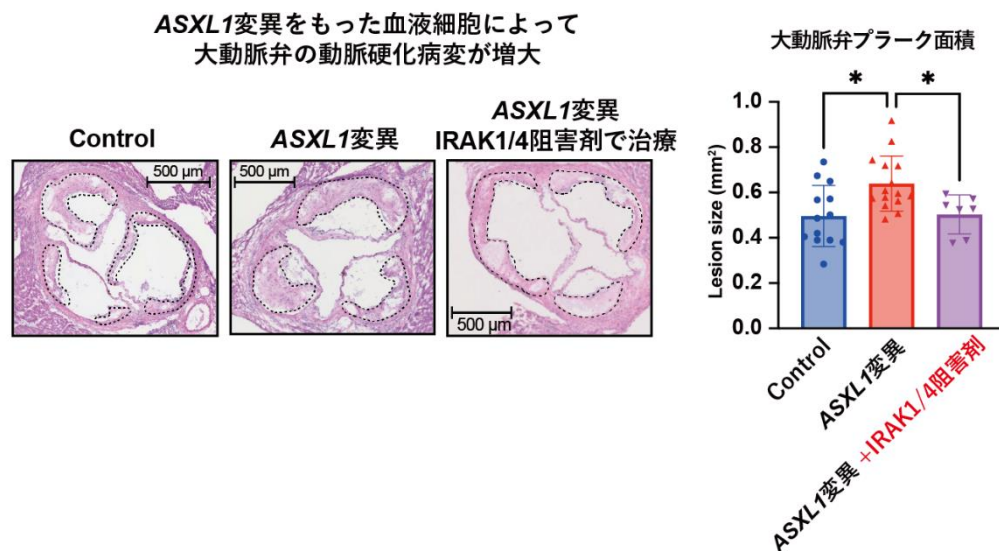


図 1 : *ASXL1* 変異で増悪する動脈硬化は IRAK 阻害剤で軽減する

発表内容

一見健康な人の血液中に白血病関連遺伝子変異を有する細胞が存在することが報告され、クローン性造血 (Clonal Hematopoiesis: CH) と呼ばれている (註1)。CHは高齢者に多く、65歳以上の人の10人に1人がCHを有する。CHの存在は造血器腫瘍だけではなく心筋梗塞や脳梗塞などの心血管疾患、自己免疫性疾患、固形癌、骨粗鬆症、感染症など様々な疾患のリスク因子となることが注目されている (図2)。CHの主要な遺伝子変異の一つ *ASXL1* 変異は心血管疾患に対する最も強いリスク因子であることが疫学研究で示されたが、その因果関係は不明であった。

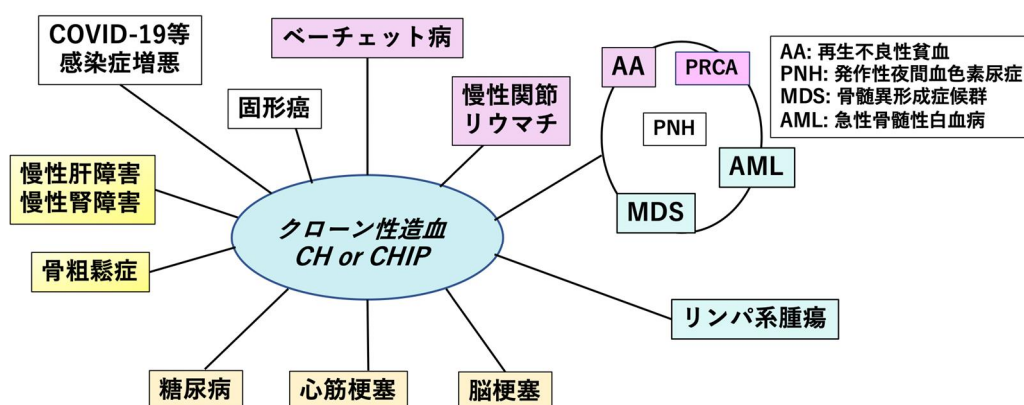


図2 クローン性造血は様々な疾患のリスク因子となる

発表者のグループは、以前にC末端欠損変異型 *ASXL1* (*ASXL1*-MT) が血液細胞特異的に発現する *ASXL1*-MT cKI マウスを樹立した。今回、このマウスを利用して、変異型 *ASXL1* が動脈硬化症を促進することを世界で初めて明らかにすると同時にその原因を解明した (図3)。

本研究ではLDL コレステロール受容体ノックアウトマウスを高脂肪・高コレステロール食で飼育して動脈硬化を誘導する実験系を利用した (註2)。この動脈硬化モデルに *ASXL1*-MT cKI マウス骨髄を移植したところ、好中球・単球が増加し動脈硬化病変が増悪した。*ASXL1*-MT cKI マウス細胞を移植したマウスの動脈硬化病変では、動脈硬化の原因となる単球・マクロファージの自然免疫応答が亢進し炎症が起こっていた。この原因を究明するためにさらに実験を進めたところ、野生型 *ASXL1* が自然免疫に重要な働きをするToll様受容体 (TLR: 註3) の下流のシグナル伝達分子 *IRAK1* と *TAK1* の結合阻害を介して炎症反応を抑制するという細胞質内における *ASXL1* の新機能が判明した。一方、*IRAK1* との結合能を失った *ASXL1*-MT はこの炎症性シグナルを抑制する機能を失い、そのことによって炎症が増悪・遷延化することが分かった。*ASXL1*-MT による炎症性単球・マクロファージの増加と動脈硬化の増悪は *IRAK1*/4 阻害剤によって改善した。

本研究結果は以下の2点に要約される。

- (1) 野生型 *ASXL1* は細胞質における炎症性シグナルを抑制する。
- (2) 変異型 *ASXL1*-MT は逆に炎症性単球増加/慢性炎症を惹起してアテローム性動脈硬化を促進する。

本研究成果は心血管疾患リスクとして注目されるCHにおける動脈硬化を予防するためには変異遺伝子毎のアプローチが大事であることを示した。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院薬学系研究科

北村 俊雄 特任研究員・東京大学名誉教授

兼：神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センターセンター長

研究当時：東京大学医科学研究所先端医療研究センター教授・センター長

佐藤 成 特任研究員

研究当時：東京大学医科学研究所 大学院生

大学院新領域創成科学研究科

合山 進 教授

論文情報

雑誌名：Nature Cardiovascular Research

題 名：Clonal Hematopoiesis-related Mutant ASXL1 Promotes Atherosclerosis in Mice via Dysregulated Innate Immunity

著者名：Naru Sato, Susumu Goyama, Yu-Hsuan Chang, Masashi Miyawaki, Takeshi Fujino, Shuhei Koide, Tamami Denda, Xiaoxiao Liu, Koji Ueda, Keita Yamamoto, Shuhei Asada, Reina Takeda, Taishi Yonezawa, Yosuke Tanaka, Hiroaki Honda, Yasunori Ota, Takuma Shibata, Motohiro Sekiya, Tomoya Isobe, Chrystelle Lamagna, Esteban Masuda, Atsushi Iwama, Hitoshi Shimano, Jun-ichiro Inoue, Kensuke Miyake and Toshio Kitamura*

D O I:10.1038/s44161-024-00579-w

U R L:<https://doi.org/10.1038/s44161-024-00579-w>

研究助成

本研究は、科研費「基盤 A（課題番号：20H00537）」、「新学術領域（課題番号：19H04756）」、「基盤 B（課題番号：19H03685）」、日本血液学会助成金の支援により実施されました。

用語解説

註 1：クローン性造血(CH)：遺伝子異常を有する血球がクローン性に増殖している状態のこと。

血球クローンが全体の 2%以上存在する状態であると定義される Clonal hematopoiesis with indeterminate potential (CHIP) は同義である。CH/CHIP の原因として数十種類の白血病関連遺伝子変異と遺伝子コピー数異常が知られている。血球減少などの血液学的な異常は認められないが、疫学的に心血管疾患の発症頻度が上昇するほか、造血系以外の多臓器に影響が及ぶ病態として注目されている。

註 2：動脈硬化マウスの実験系：マウスは動脈硬化の原因となる LDL コレステロールが少ないため動脈硬化を起こすことは稀である。マウスにおいて動脈硬化を誘導するためには、LDL 受容体を欠失するノックアウトマウスを高脂肪・高コレステロール食で飼育することが必要である。

註3：Toll様受容体：自然界の細菌やウイルスなど種々の病原体を認識する受容体分子で現在までにマウス・ヒト間で共通するものを含めて13種類同定されている。病原体を感知して細胞内のシグナル伝達経路を活性化することによって自然免疫反応を司る。

問合せ先

〈研究に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科

特任研究員 北村 俊雄（きたむら としお）

Tel：03-5481-4355 E-mail：kitamura@ims.u-tokyo.ac.jp

〈報道に関する問合せ〉

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel：03-5841-4702 E-mail：shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp