

## 成果報告書＜概要＞

施設・所属: ボストン大学ワイタッカー心血管研究所

氏名: 大島弘世

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 3.A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

### 【題名】

\* Tet2 変異によるクローン性造血は IL-1 $\beta$  /NLRP3 インフラマソームを介して心不全を増悪させる

### 【目的】

ヒトにおいて、加齢による造血幹細胞への体細胞変異の導入はクローン性造血を惹起する。エピジェネティック制御因子 TET2 はクローン性造血の原因遺伝子として高頻度に認められる。血液細胞における TET2 変異が心不全の悪化を促進するかマウスモデルを用いて検討した。

### 【方法】

心不全のマウスモデルとして圧負荷と心筋梗塞を検討した。圧負荷モデルとして大動脈縮窄手術を、心筋梗塞モデルとして冠動脈結紮手術を施行した。TET2 変異によるクローン性造血をマウスで再現するにあたっては、TET2 欠損骨髓細胞を用いた競合的骨髓再構築を行なった。

### 【結果】

全血球細胞系統での TET2 変異はいずれの実験的心不全モデルの表現型を悪化させた。NLRP3 インフラマソーム阻害薬の投与はそれらの表現型を改善させた。

### 【結論・今後の課題】

血球細胞での TET2 変異は IL-1 $\beta$  シグナル亢進を介して心不全を増悪させる。本知見は TET2 変異によるクローン性造血保有者での心不全の増悪に対して、IL-1 $\beta$  シグナル阻害により治療介入できる可能性を示唆している。今後血球細胞での他の遺伝子変異についても、動脈硬化進展や心不全増悪への関与の有無、メカニズムの解明、そして治療法の探索等についての検討が必要と考えられる。

- \* 申請時のテーマは、“動脈硬化形成・進展における非古典的 Wnt シグナル経路の役割と病態解明”であったが、“Tet2 変異によるクローン性造血は IL-1 $\beta$  /NLRP3 インフラマソームを介して心不全を増悪させる”に変更となった。変更理由として、動脈硬化モデルマウス (apoE ノックアウトマウス) に Sfrp5 あるいは Wnt5a をノックアウトあるいは過剰発現させて動脈硬化の進展を様々な方法で測定したが、有意な差が認められなかったためである。ただし、現在別のモデル (圧負荷による心不全モデル) を使い同様に研究を進めている。