

第 9 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜概要＞

所 属	慶應義塾大学医学部循環器内科
氏 名	安西 淳
研究テーマ	動脈硬化進展の新規メカニズムの解明

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

高血圧、高血糖、脂質異常症、喫煙など、既知の動脈硬化の危険因子に対する薬物療法や患者教育が普及している今日においても、心筋梗塞・脳梗塞は未だ死因の上位を占め、動脈硬化の残余リスク因子をいかに同定し、新規治療法を模索していくかは我々が解決すべき大きな課題である。事実、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（通称スタチン）が普及している現代社会においても、我が国における急性心筋梗塞患者数は減少するどころか微増傾向にある（循環器疾患診療実態調査調査結果報告書 2017 年（2018 年度実施・公表））。

近年、骨髄異形成症候群や急性白血病の原因遺伝子の変異が、明らかな血液がんを罹患していない、従来健常者と考えられていた集団にも見られ、その頻度が加齢とともに増加することが報告された（*NEJM* 2014, *NEJM* 2017）。それら変異を一つでも持つ者は、変異を持っていない者に比べて、総死亡率が有意に高く、血液がんの罹患率は予想通り高いものの、その死因の多くは血液がんではなく、心筋梗塞・脳梗塞に代表される虚血性心血管疾患であった。この前がん状態を Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential（CHIP）と呼び、動脈硬化の新たな危険因子として最近注目を集めている。本研究では動脈硬化のモデルマウスを用いて、CHIP の原因遺伝子として最も頻度が高いと報告されている *Dnmt3a* が動脈硬化進展に関与しているのか、また関与していればその機序は何なのかを明らかにすることを目的とした。

骨髄由来の血球細胞から誘導性に *Dnmt3a* を除去できるコンディショナルノックアウトマウスを作成し、動脈硬化の進展についてコントロールマウスと比較すると、*Dnmt3a*KO マウスで動脈硬化が増悪していた。*Dnmt3a*KO myeloid 細胞でクローン性増殖が認められたことより、*LysM-Cre* マウスを用いた Myeloid 細胞特異的 *Dnmt3a*KO マウスで検討すると、同様に動脈硬化の増悪が認められた。網羅的遺伝子解析、CRISPR-Cas9 などを用いた検討より、*Dnmt3a*KO マクロファージは好中球の遊走に関与するケモカイン、CXCL1/CXCL2 の発現が有意に上昇していることが明らかとなった。以上より、*Dnmt3a* 変異の下流に好中球が関与している可能性があり、本研究結果は動脈硬化進展の新規分子機序解明に繋がる可能性があると考えられた。

第 9 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	慶應義塾大学医学部循環器内科
氏 名	安西 淳

1. 論文発表実績

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

① <論文 PDF 添付あり>

1	
2	
3	
4	

② <論文 PDF 添付なし>

1	Anzai A*, Ko S, Fukuda K. Immune and Inflammatory Networks in Myocardial Infarction: Current Research and its Potential Implications for the Clinic. <i>Int J Mol Sci</i> ; 23: 5214, 2022 (*corresponding author)
2	McAlpine CS, Park J, Griciuc A, Kim E, Choi SH, Iwamoto Y, Kiss MG, Christie KA, Vinegoni C, Poller WC, Mindur JE, Chan CT, He S, Janssen H, Wong LP, Downey J, Singh S, <u>Anzai A</u> , Kahles F, Jorfi M, Feruglio PF, Sadreyev RI, Weissleder R, Kleinstiver BP, Nahrendorf M, Tanzi RE, Swirski FK. Astrocytic interleukin-3 programs microglia and limits Alzheimer's disease. <i>Nature</i> ; 595: 701-706, 2021
3	Goto S, Ichihara G, Katsumata Y, Ko S, <u>Anzai A</u> , Shirakawa K, Endo J, Kataoka M, Moriyama H, Hiraide T, Kitakata H, Kobayashi T, Fukuda K, Sano M. Time-Series Transcriptome Analysis Reveals the miR-27a-5p-Ppm11 Axis as a New Pathway Regulating Macrophage Alternative Polarization After Myocardial Infarction. <i>Circ J</i> ; 85: 929-938, 2021

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 国内外を問わない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1		
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		