

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	国立循環器病研究センター
氏 名	佐野宗一
研究テーマ	血液細胞の後天的 Y 染色体喪失が心血管疾患を促進する機序の解明

- 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）

研究目的

多くの男性は加齢とともに血液から Y 染色体を失うことが知られている。この現象は血液の Y 染色体喪失（Hematopoietic Loss of Y Chromosome, LOY）と呼ばれ、ヒトにおいて最も一般的な体細胞変異である。しかし、血液の LOY の臨床的な重要性、特に血液の LOY と疾患との因果関係については明らかになっていないため、本研究を実施した。

研究手法

臨床研究と動物実験の両方のアプローチを組み合わせ、血液の LOY と疾患の因果関係について研究した。臨床研究では、UK バイオバンクに格納された 223,550 人分の末梢血遺伝子データを使用し、バイオインフォマティクスの手法によりそれぞれの LOY を算出した。そして、それらと表現型（疾患）との疫学的関連を解析した。一方、動物実験では、血液の LOY のモデルマウス（LOY マウス）を作製し、それを用いて血液の LOY が疾患をどのように促進するかを解析した。

研究成果

男性において血液中の LOY 細胞の増加が心血管疾患による死亡リスクの増加と関連していることが明らかとなった。特に、LOY 細胞の割合が 40%を超える場合は、うっ血性心不全による死亡リスクが 2.42 倍に増加していた。動物実験からは、Y 染色体を欠失したマクロファージが TGFβ1 を過剰に産生し、心臓線維化を促進することが明らかとなり、これが心不全の悪化の原因であると考えられた（図 1）。

また、本研究成果は *Science*（2023 年 7 月 15 日号）に公開された。

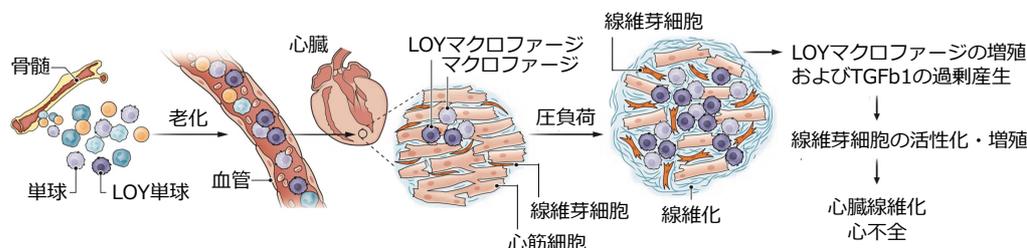


図 1. 血液の LOY は心不全を促進する。

男性の加齢とともに血液細胞から Y 染色体が失われる。Y 染色体を欠失したマクロファージ（LOY マクロファージ）による TGFβ1 の過剰産生によって、線維芽細胞が活性化・増殖し、心不全が悪化する。

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	国立循環器病研究センター
氏	名	佐野宗一

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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	<p>Cochran J, Yura Y, Thel MC, Doviak H, Polizio AH, Arai Y, Arai Y, Horitani K, Park E, Chavkin NW, Kour A, Sano S, Mahajan N, Evans M, Huba M, Naya NM, Sun H, Ban Y, Hirschi KK, Toldo S, Abbate A, Druley TE, Ruberg FL, Maurer MS, Ezekowitz JA, Dyck JRB, Walsh K. Clonal Hematopoiesis in Clinical and Experimental Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.</p> <p>Circulation. Online ahead of print. 2023. 査読有り</p>
2	<p>Sano S*, Walsh K* (*corresponding authors). Development of a Mouse Model of Hematopoietic Loss of Y Chromosome.</p> <p>Bio Protoc. 13(15):e4729. 2023. 査読有り</p>
3	<p>Sano S, Thel MC, Walsh K. Mosaic Loss of Y Chromosome in White Blood Cells: Its Impact on Men's Health.</p> <p>Physiology. 38(4):0. 2023. 査読無し</p>
4	<p>Sano S, Thel MC, Walsh K. Clonal hematopoiesis: the nonhereditary genetics of age-associated cardiovascular disease.</p> <p>Curr Opin Cardiol. 38(3):201-206. 2023. 査読無し</p>
5	<p>Sano S*, Horitani K, Ogawa H, Halvardson J, Chavkin NW, Wang Y, Sano M, Mattison J, Hata A, Danielsson M, Miura-Yura E, Zaghlool A, Evans MA, Fall T, De Hoyos HN, Sundstöm J, Yura Y, Kour A, Arai Y, Thel MC, Arai Y, Mychaleckyj JC, Hirschi KK, Forsberg LA*, Walsh K* (*corresponding authors). Hematopoietic Loss of Y Chromosome Leads to Cardiac Fibrosis and Heart Failure Mortality.</p> <p>Science. 377(6603):292-297. 2022. 査読有り</p>
6	<p>Ogawa H, Horitani K, Izumiya Y, Sano S. Somatic Mosaicism in Biology and Disease. <i>Annu Rev Physiol</i>. 84:113-133. 2022. 査読無し</p>

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	2023/09/14	第二回日本抗加齢医学会 WEB メディアセミナー 佐野宗一、体細胞変異と生物学的老化
2	2023/07/09	第 55 回日本動脈硬化学会総会 佐野宗一、The Darkside of Hematology: Clonal Hematopoiesis and Heart Failure
3	2023/07/08	第 55 回日本動脈硬化学会総会 佐野宗一、When Heartbreak is Literal: the Link Between Loss of Y Chromosome in Leukocytes and Heart Failure in Men
4	2023/06/11	第 8 回 JCVA（日本心血管協会）年次学術集会 佐野宗一、男性のハートブレイク: Loss of Y chromosome
5	2023/03/11	第 87 回日本循環器学会学術集会 佐野宗一、Clonal Hematopoiesis and Its Impact on Cardiovascular Disease
6	2023/03/11	第 87 回日本循環器学会学術集会 佐野宗一、Loss of Y Chromosome in Blood and Its Impact on Men's Health
7	2022/12/17	第 6 回日本循環器学会基礎研究フォーラム 佐野宗一、Hematopoietic Y Chromosome Genes and Heart Failure in Men
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	2023 年 9 月投稿	Tsuchiya J, Maki Y, Ayano M, Kikuchi T, Watanabe Y, Ohtake K, Fujita R, Hayashi M, Yamamoto J, Wang Y, Anzai A, Kubo T, Sano S* . A Novel Highly Sensitive Method for hematopoietic Sex Chromosome Mosaicism. <i>Advanced Biology</i> (submitted). Corresponding author

2	2023年8月投稿	<p>Horitani K, Chovkin N, Arai Y, Wang Y, Ogawa H, Yura Y, Evans MA, Cochran J, Thel M, Sano M, Miura-Yura E, Arai Y, Doviak H, Arnold A, Hirshi K, Sano S*, Walsh K*. Disruption of the Uty epigenetic regulator locus in hematopoietic cells phenocopies the profibrotic attributes of Y chromosome loss in heart failure. <i>Nat Cardiovasc Res</i> (under review)</p> <p>Co-first author & Corresponding author</p>
---	-----------	--