

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	名古屋大学医学部附属病院 循環器内科・病院助教
氏 名	由良 義充
研究テーマ	クローン性造血に着目した心収縮能が保たれた心不全病態の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
 （図表、写真等の貼付を含む）

研究目的

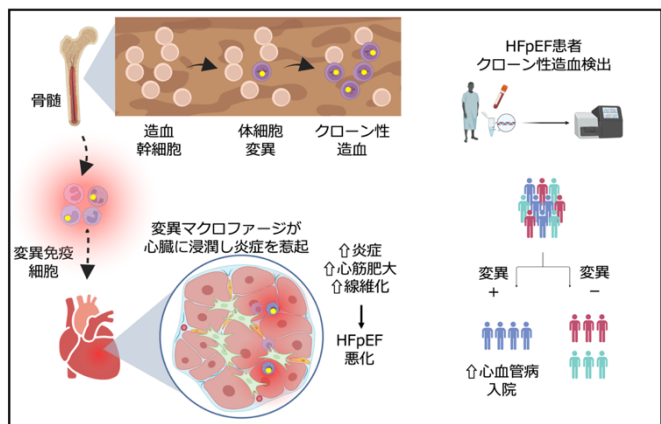
心収縮機能が保たれた心不全（HFpEF）は、病態生理が十分に解明されておらず、有効な治療薬が限定的な難治性疾患である。一方、造血幹細胞に後天的に遺伝子変異（体細胞変異）が生じ、加齢とともにその変異細胞が骨髄で増殖する状態「クローン性造血」は、疫学的および実験的研究から心血管疾患の独立した危険因子であることが報告され、心血管病の病因解明における重要な新知見として大きな注目を集めている。本研究では、クローン性造血が HFpEF 病態に与える影響を基礎実験および疫学的解析から検討し、病態の解明と新規診断・治療の創出を目指す。

研究手法

野生型マウスに遺伝子変異を有するマウスから採取した骨髄を移植することで、血液細胞の一部にのみ遺伝子変異を持つクローン性造血モデルマウスを作成した。その後、このマウスに高脂肪食（HFD）と L-NAME（NOS 阻害剤）を投与し、HFpEF を発症させる病態モデルを用いた。変異免疫細胞が心臓に影響を与えるメカニズムについて調べるために、HFpEF を発症した心臓から変異細胞を FACS で分離し、RNA シークエンス解析を行った。さらに、エラー修正次世代シーケンス法を用いて、HFpEF 患者におけるクローン性造血の頻度や種類を明らかにし、クローン性造血が HFpEF 患者の予後に与える影響を検証した。

研究成果

クローン性造血モデルマウスでは、HFpEF の表現型が悪化し、心筋肥大および繊維化の増強が確認された。また、Tet2 変異細胞は HFD/L-NAME 刺激により末梢血、心臓、骨髄それぞれにおいて、強い増殖を示した（論文 5 Circulation 2023）。Tet2 遺伝子変異を有するマクロファージにおいて NLRP3 インフラサームが活性化し、炎症性の強い表現型を呈することを確認した（論文 2 Circ Res 2024）。さらに新たに開発したエラー修正シーケンス法によって解析すると、HFpEF 患者において DNMT3A、TET2 遺伝子変異を有する患者が多く、クローン性造血を有する場合に、心血管疾患関連入院頻度が高いことが明らかとなった（Graphical Abstract）。



Graphical Abstract
クローン性造血が免疫細胞の機能変化を介して HFpEF 病態を悪化させる

まとめ

このように本研究では、クローン性造血が HFpEF 病態を悪化させることを基礎実験および疫学的解析から明らかにした。引き続き、細胞間相互作用に着目し、詳細なメカニズムの解明に繋げる研究を進めており、今後はこれらの知見に基づく新規診断や治療法の開発が期待される。

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	名古屋大学医学部附属病院 循環器内科・病院助教
氏 名	由良 義充
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
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、本研究助成交付後のものに限る。 ● 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こと。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 	
1	Yoshida S, Yoshida T, Inukai K, Kato K, <u>Yura Y</u> , Hattori T, Enomoto A, Ohashi K, Okumura T, Ouchi N, Kawase H, Wettschureck N, Offermanns S, Murohara T, Takefuji M. Protein kinase N promotes cardiac fibrosis in heart failure by fibroblast-to-myofibroblast conversion. Nat Commun. 2024 Sep 12;15(1):7638.
2	Polizio AH, Marino L*, Min KD*, <u>Yura Y*</u> , Rolauer L, Cochran JD, Evans MA, Park E, Doviak H, Miura-Yura E, Good ME, Wolpe AG, Grandoch M, Isakson B, Walsh K. Experimental TET2 Clonal Hematopoiesis Predisposes to Renal Hypertension Through an Inflammasome-Mediated Mechanism. Circ Res. 2024 Sep 5.
3	Hiraiwa H, <u>Yura Y</u> , Okumura T, Murohara T. Interplay of the heart, spleen, and bone marrow in heart failure: the role of splenic extramedullary hematopoiesis. Heart Fail Rev. 2024 Sep;29(5):1049-1063.
4	Horitani K, Chavkin NW, Arai Y, Wang Y, Ogawa H, <u>Yura Y</u> , Evans MA, Cochran JD, Thel MC, Polizio AH, Sano M, Miura-Yura E, Arai Y, Doviak H, Arnold AP, Gelfand BD, Hirschi KK, 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. Nat Cardiovasc Res. 2024 Mar;3(3):343-355.
5	Cochran JD, <u>Yura Y</u> , 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 YH, 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. Circulation. 2023 Oct 10;148(15):1165-1178.
6	Sano S, Horitani K, Ogawa H, Halvardson J, Chavkin NW, Wang Y, Sano M, Mattisson J, Hata A, Danielsson M, Miura-Yura E, Zaghlool A, Evans MA, Fall T, De Hoyos HN, Sundström J, <u>Yura Y</u> , Kour A, Arai Y, Thel MC, Arai Y, Mychaleckyj JC, Hirschi KK, Forsberg LA, Walsh K. Hematopoietic loss of Y chromosome leads to cardiac fibrosis and heart failure mortality. Science. 2022 Jul 15;377(6603):292-297.
7	

様式 4-3②

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、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年8月	第57回河口湖カンファレンス：Clonal Hematopoiesis in Cardiovascular Disease-Exploring the potential for new diagnostic and therapeutic approaches-
2	2024年3月	第88回日本循環器学会学術集会 シンポジウム：Clonal Hematopoiesis in Cardiovascular Disease-Exploring the potential for new diagnostic and therapeutic approaches-
3	2023年12月	CVMW2023 心血管代謝週間 ISHR シンポジウム 3：クローン性造血と心血管疾患について
4	2023年10月	第64回日本脈管学会学術総会 シンポジウム 10：クローン性造血と心血管疾患 新しいゲノム医療の可能性-
5	2023年9月	第6回日本腫瘍循環器学会 シンポジウム I：がんと心血管疾患の新しいつながり：がん治療関連クローン性造血
6	2023年3月	第87回日本循環器学会学術集会 シンポジウム：Clonal hematopoiesis: A new potential link between cancer and cardiovascular disease
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2025年3月	第89回日本循環器学会学術集会 シンポジウム
2		
3		
4		
5		
6		