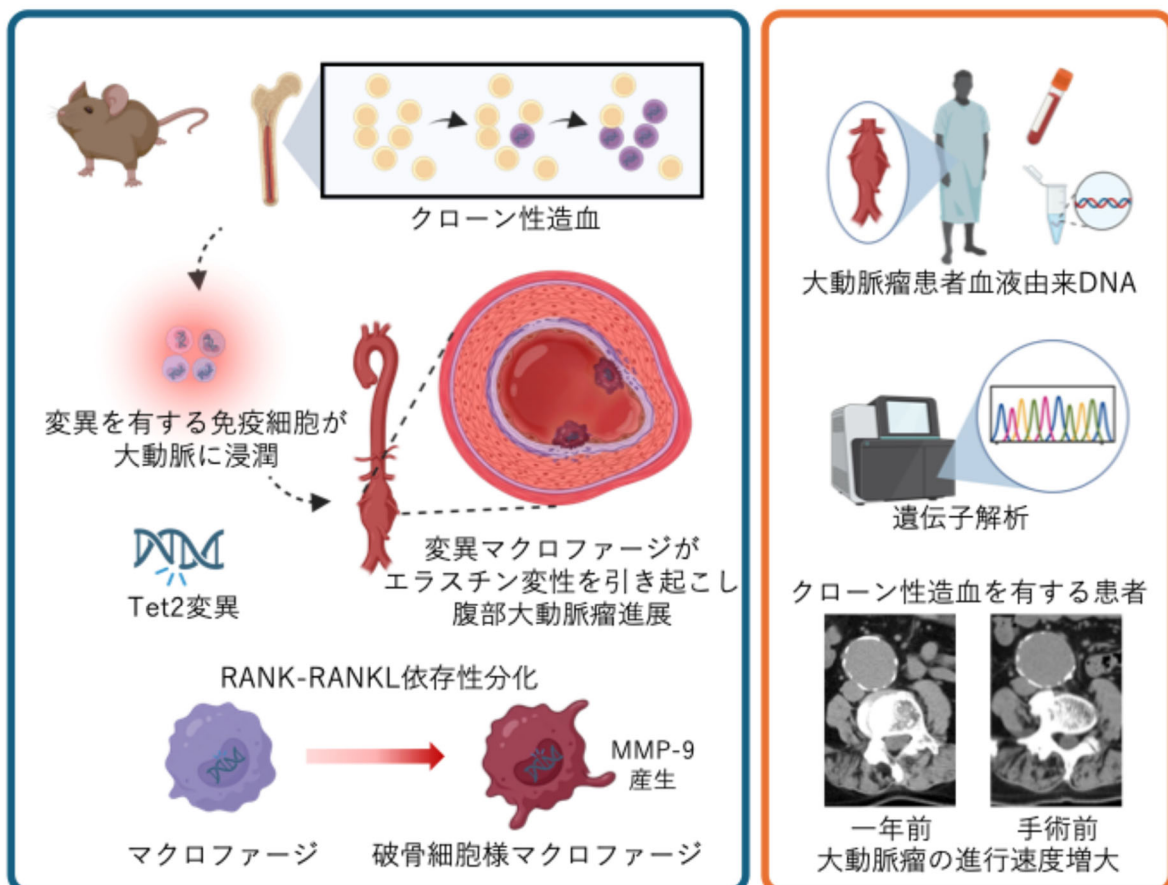


新たな視点:加齢に伴う血液の変化「クローン性造血」 が大動脈瘤を悪化させる仕組みを解明 ～免疫細胞に着目した治療戦略の可能性～

【本研究のポイント】

- ・加齢に伴って生じるクローン性造血^{*1} が、大動脈瘤(りゅう)の拡大を促進することを明らかにした。
- ・大動脈瘤悪化の機序として、クローン性造血の原因遺伝子の一つである Tet2^{*2} に変異を有するマクロファージ^{*3} が破骨細胞^{*4} 様細胞へと分化し、血管壁の弾力を保つエラスチン^{*5} を分解することで大動脈瘤を増悪させることを見出した。
- ・この過程に関与する RANK-RANKL シグナル^{*6} を、遺伝学的手法または阻害剤により抑制することで、動物モデルにおける動脈瘤進行が抑制され、大動脈瘤に対する内科的治療戦略の可能性が示された。



本研究結果をまとめた図。動物実験では、Tet2 変異を有するマクロファージが RANK-RANKL シグナル依存性に破骨細胞様細胞へ分化し、エラスチンを破壊することで動脈瘤を増悪させることを示した。また、腹部大動脈瘤患者においては、クローン性造血を認める患者で動脈瘤の拡大速度が速いことを明らかにした。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学の米川淳 大学院生(筆頭著者)、同大学医学部附属病院循環器内科の由良義充 病院助教(同大学高等研究院兼務)(責任著者)、竹藤幹人 講師、同大学大学院医学系研究科循環器内科学の室原豊明 教授と血管外科学の坂野比呂志 教授らの共同研究により、腹部大動脈瘤に対する内科的治療法の開発を目指し、近年「加齢に伴う血液の変化」として注目されているクローン性造血に着目した研究を行いました。

腹部大動脈瘤は、大動脈がこぶ状に拡張する病気で、破裂すると突然死に至ることもある重篤な疾患です。現在、有効な薬物治療はなく、一定以上に拡大した場合には手術(開腹手術やステントグラフト治療)が主な治療法となっています。そのため、動脈瘤の進行を抑える内科的治療の開発が強く求められています。

近年、加齢に伴って血液をつくる細胞に遺伝子変異が生じ、変異を持った特定の血液細胞が増える現象であるクローン性造血が、心血管疾患の新たな危険因子として注目されています。本研究では、このクローン性造血が腹部大動脈瘤の進行にどのように関与しているかを検討しました。

腹部大動脈瘤の手術予定患者の血液由来 DNA を解析した結果、クローン性造血を有する患者では、動脈瘤の拡大速度がより速いことが示されました。さらに動物実験により、クローン性造血の原因遺伝子の一つである Tet2 に変異を持つ免疫細胞(マクロファージ)が、骨を分解する細胞(破骨細胞)に似た性質を獲得し、血管壁の弾力を保つエラスチンを分解することで、動脈瘤を悪化させる新たな病態メカニズムを解明しました。

また、この過程に関与する RANK-RANKL シグナルを遺伝学的または薬理的に抑制することで、動物モデルにおける動脈瘤の進行が抑えられることを示しました。

本研究は、腹部大動脈瘤において、血管そのものの要因に加え、血液の加齢性変化という新たな視点から病態を捉え、内科的治療戦略の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2026 年 2 月 25 日付(日本時間 2 月 26 日)、American Society for Clinical Investigation (ASCI) が発行する雑誌『Journal of Clinical Investigation』に掲載されます。

1. 背景

腹部大動脈瘤は、加齢とともに発症リスクが高まる代表的な血管疾患であり、破裂した場合には突然死に至ることもある重篤な病気です。しかし現在、動脈瘤の進行を抑える有効な薬物治療は存在せず、一定以上に拡大した場合には外科手術が主な根治的治療法となっています。この点は、薬物治療やカテーテル治療が発展してきた虚血性心疾患の治療体系と対照的です。

また、腹部大動脈瘤では、動脈瘤の径や性状が拡大や破裂のリスク評価に用いられますが、それ以外に有効な臨床的指標は乏しく、より精度の高い病態解明や新たなリスク評価指標の確立が求められています。病理学的には、大動脈壁における細胞外マトリックス^{*7}の変性、血管平滑筋細胞の減少、免疫細胞の浸潤が特徴とされていますが、これらがどのように進行に関与しているのかは十分に解明されていません。

一方、近年、加齢に伴って造血幹細胞に遺伝子変異が生じ、特定のクローンが増殖した状態の「クローン性造血」が、様々な加齢性疾患の増悪因子として注目されています。クローン性造血は免疫細胞の機能変化を引き起こし、慢性的な炎症状態をもたらすことで、心血管疾患のみならず、骨粗しょう症、慢性閉塞（そく）性肺疾患（COPD）、慢性肝疾患などの病態にも関与することが報告されています。

しかし、腹部大動脈瘤の進行や病態において、クローン性造血がどのような役割を果たしているのかについては、これまで十分に明らかにされていませんでした。このような背景から、本研究は、腹部大動脈瘤とクローン性造血との関連に着目し、その病態意義の解明を目的としました。

2. 研究成果

本研究ではまず、クローン性造血と腹部大動脈瘤との関連を明らかにするため、腹部大動脈瘤手術予定患者を対象とした臨床研究を行いました。末梢（まっしょう）血 DNA を用いた遺伝子解析と臨床情報の後方的解析の結果、約 6 割の患者にクローン性造血が認められ、クローン性造血を有する患者では、腹部大動脈瘤の拡大速度が有意に速いことが明らかになりました（図1）。

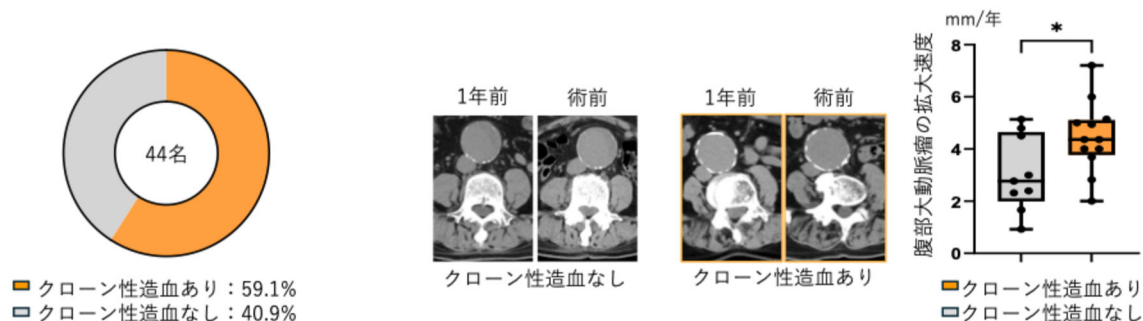


図1:腹部大動脈瘤患者において、約 6 割にクローン性造血を認め、またその患者では、動脈瘤の拡大が速かった。

次に、動物実験により因果関係の検証を行いました。Tet2 遺伝子に変異を持つ造血細胞を用いて作成したクローン性造血モデルマウスでは、腹部大動脈瘤の進行が促進され、大動脈径の拡大がより顕著であることが確認されました。病理学的解析では、大動脈壁におけるエラスチンの菲薄(ひはく)化・断裂が進行し、免疫細胞であるマクロファージの浸潤と、その周囲での血管平滑筋細胞の変性が強く認められました(図2)。

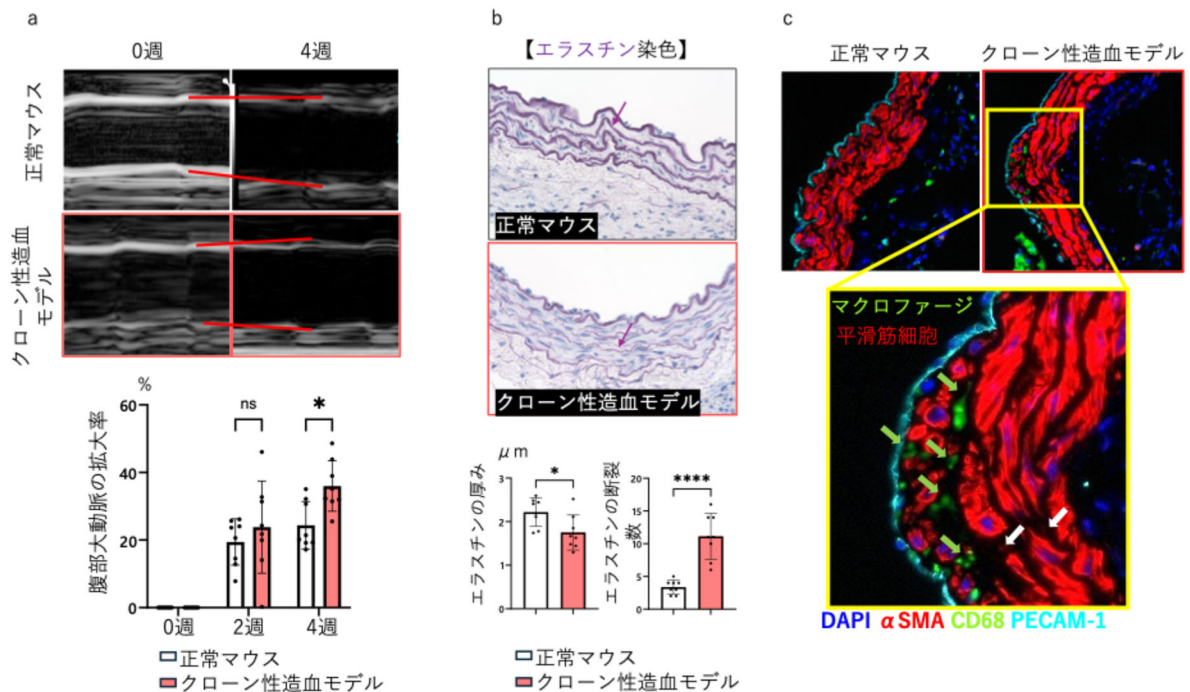


図2 a:クローン性造血モデルで腹部大動脈瘤が顕著に拡大
b:クローン性造血モデルでエラスチン(紫矢印)が顕著に菲薄化・断裂
c:クローン性造血モデルでマクロファージ(緑矢印)が浸潤し、血管平滑筋細胞の連続性が消失(白矢印)

さらに病態メカニズムの解析から、クローン性造血モデルマウスでは、マクロファージが、骨を分解する破骨細胞に似た性質を持つ細胞へと分化しやすくなることが明らかになりました。これらの破骨細胞様細胞は、MMP-9 などの酵素を産生し、血管壁の細胞外マトリックスやエラスチンを分解することで、腹部大動脈瘤を増悪させると考えられました(図3)。

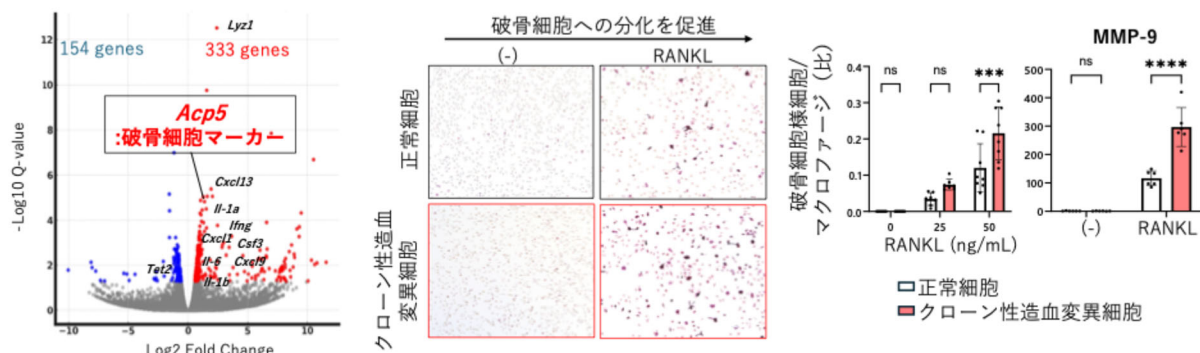


図3:クローン性造血変異マクロファージ^{*3}は、RANK-RANKL シグナル依存性に破骨細胞様細胞へ分化し、大動脈構造を破壊すると考えられた。

最後に、この分化過程に関与する RANK-RANKL シグナルを標的とした介入実験を行ったところ、遺伝子操作や抗 RANKL 抗体、さらに臨床現場で広く使用されている骨粗しょう症治療薬アレンドロネートの投与により、クローン性造血による動脈瘤進行が抑制されることが示されました(図4)。

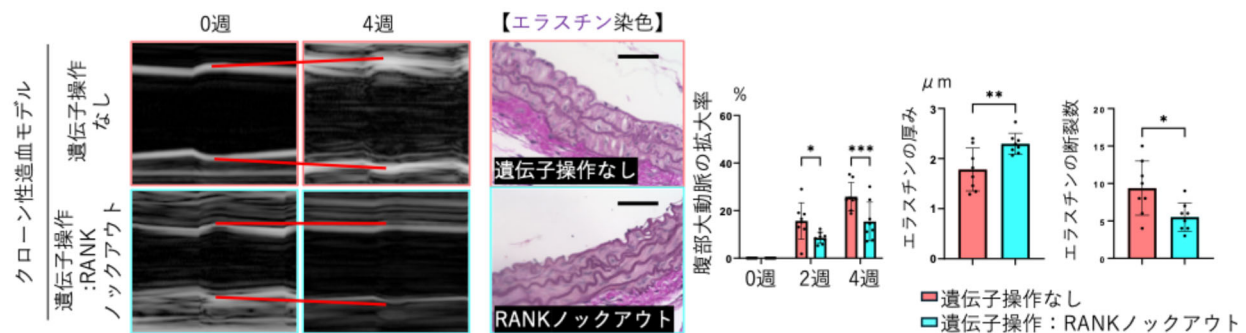


図4:RANK-RANKL シグナルを標的とした介入実験を行うことで、クローン性造血による動脈瘤進行が抑制された。

3. 今後の展開

本研究の成果により、腹部大動脈瘤患者において、動脈瘤の径や性状といった従来の指標に加え、クローン性造血という新たな生物学的指標に基づくリスク層別化が可能になると期待されます。今後はクローン性造血を有する患者に対して、より適切なフォローアップ間隔の設定や、厳格な禁煙指導などの生活指導を行うとともに、将来的には内科的治療介入につなげることを目指します。

4. 支援・謝辞

本研究は主に、科学技術振興機構(JST)の創発的研究支援事業『クローン性造血を介した加齢性心血管病の病態解明』(JPMJFR2217)、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業『クローン性造血が心血管病を修飾する機構の解明』(JP24K19026)、日本医療研究開発機構(AMED)の医学系研究支援プログラム『豊かな人生を育む多世代共生・健康社会を目指す医学研究者育成プログラム』(JP256f0137010)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

*1)クローン性造血:加齢に伴って血液をつくる幹細胞に遺伝子変異が生じ、変異をもつ血液細胞が増える現象。心血管疾患などの加齢性疾患との関連が注目されている。

*2)Tet2:血液細胞の分化や機能を調節する遺伝子の一つ。Tet2 に変異が生じると、クローン性造血が起こりやすくなることが知られている。

＊3)マクロファージ:体内に侵入した異物や傷んだ細胞を処理する免疫細胞。炎症反応の制御に重要な役割を果たすが、過剰に活性化すると組織障害を引き起こすことがある。

＊4)破骨細胞:骨を分解する働きを持つ細胞。通常は骨の代謝に関与するが、本研究ではマクロファージが破骨細胞に似た性質を獲得することが示された。

＊5)エラスチン:血管の壁に含まれる弾性力を保つためのタンパク質。エラスチンが分解されると血管のしなやかさが失われ、動脈瘤の進行につながる。

＊6)RANK-RANKL シグナル:破骨細胞の分化や活性化を制御する重要なシグナル経路。骨代謝だけでなく、炎症や血管病変への関与も注目されている。

＊7)細胞外マトリックス:細胞の周囲を取り囲む構造物の総称で、血管の強度や弾力性を保つ役割を担う。分解や変性が進むと、血管壁の構造が不安定になる。

【論文情報】

雑誌名:Journal of Clinical Investigation

論文タイトル:Tet2-driven Clonal Hematopoiesis Drives Aortic Aneurysm via Macrophage-to-Osteoclast-like Differentiation

著者:Jun Yonekawa¹, Yoshimitsu Yura^{1*}, Junmiao Luo¹, Katsuhiko Kato¹, Shuta Ikeda², Yohei Kawai^{2,3}, Tomoki Hattori¹, Ryotaro Okamoto¹, Mari Kizuki¹, Emiri Miura-Yura⁴, Keita Horitani⁵, Kyung-Duk Min⁶, Takuo Emoto⁷, Hiroshi Banno², Mikito Takefuji¹, Kenneth Walsh⁸, Toyoaki Murohara¹

1. Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
2. Division of Vascular and Endovascular Surgery, Department of Surgery, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
3. Department of Vascular Surgery, Aichi Medical University, Nagakute, Japan.
4. Division of Diabetes, Department of Internal Medicine, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Japan.
5. Department of Medicine II, Kansai Medical University, Osaka, Japan
6. Department of Cardiovascular and Renal Medicine, Hyogo Medical University, Hyogo, Japan.
7. Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan
8. Division of Cardiovascular Medicine, Robert M. Berne Cardiovascular Research Center, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, United States

DOI: [10.1172/JCI198708](https://doi.org/10.1172/JCI198708)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Jou_260226en.pdf