

助成番号 27-2-21

## 心アミロイドーシスと血液細胞の後天性 Y 染色体喪失についての研究

大阪公立大学大学院医学研究科 循環器内科学

佐野 宗一

### 1. 諸言

アミロイドーシスとは、折りたたみ異常を起こした蛋白質がアミロイド線維を形成し、全身のさまざまな臓器に沈着するために臓器障害を起こす疾患の総称である。特に、心臓にアミロイド線維が沈着する病態を心アミロイドーシスと呼び、心臓の拡張障害、収縮障害、伝導障害によって心不全や突然死に至る。いくつかの異なった種類の蛋白質が原因となることが知られているが、多くは野生型トランスサイレチン (ATTRwt) 由来のアミロイド線維によるものである。診断技術の向上により、ATTRwt アミロイドーシスは従来想定されていたよりも頻度が高く、日常診療で遭遇する機会の多い疾患であることが明らかになってきた。ATTRwt アミロイドーシスは旧病名 (老人性全身性アミロイドーシス) に示されるように、加齢によって頻度が増加する。心臓での ATTRwt 由来のアミロイド線維の沈着は、海外の報告では 80 歳以上の約 25% に認める (本邦では 80 歳以上の約 12%)。また、興味深いことに、心不全症状を呈する ATTRwt アミロイドーシスの症例では 80~90% が男性である。つまり、心アミロイドーシスとは、一般的に認める加齢性の心臓アミロイド線維の沈着を基盤として、何らかの男性特異的な原因が合わさった時に症状の出現に至る疾患と解釈することができる。

申請者は、自身の研究テーマである mosaic loss of Y chromosome (mLOY) が、心アミロイドーシスの発症因子ではないかと考えた。mLOY とは、男性の性染色体である Y 染色体を喪失した血液細胞が出現する現象である。mLOY の頻度は年齢とともに増加し、50 歳の男性の約 5%、60 歳の約 25%、70 歳の男性では 40% 以上で mLOY が認められる。mLOY の存在は 1960 年頃にはすでに知られていたが、mLOY の病的意義についてはこれまで積極的に研究されてこなかった。しかし、2014 年に Forsberg 博士により mLOY を有する男性における死亡率増加が報告されたことをきっかけに、mLOY が発がんやアルツハイマー病、その他の加齢性疾患と疫学的に関連していることが次々に報告された<sup>1,2)</sup> (図)。本研究では、心アミロイドーシス患者における mLOY の頻度、および mLOY の有無による心アミ



未発表データのため論文発表後に掲載いたします。

解析結果は以下の通りである。

・ mLOY の定義を「Y 染色体を喪失した細胞の割合が 5%以上」とした場合、ATTRwt 群における mLOY 保有率は [REDACTED]、コントロール群では [REDACTED] であり、[REDACTED] ([REDACTED]、カイ二乗検定)。

・ mLOY の定義を「Y 染色体を喪失した細胞の割合が 10%以上」とした場合、ATTRwt 群における mLOY 保有率は [REDACTED]、コントロール群では [REDACTED] であり、[REDACTED] ([REDACTED]、カイ二乗検定)

・ mLOY を連続値として解釈した場合、ATTRwt 群における Y 染色体を喪失した細胞の割合の中間値は [REDACTED]、コントロール群では [REDACTED] であり、両群の差に [REDACTED] ([REDACTED]、マン・ホイットニー検定)

・ 両群の年齢に有意差は認めなかった。

#### 4.考察

[REDACTED] また、mLOY データと臨床情報とを突合し、mLOY の有無と心アミロイドーシスの予後（心不全による再入院率、死亡率など）に相関があるかを検証する。

#### 5.結語

心アミロイドーシス患者では [REDACTED]。

#### 6.文献

1) Forsberg LA, Rasi C, Malmqvist N, Davies H, Pasupulati S, Lakalapati G, Sandgren J, Stahl TD, Zaghlool A, Giedraitis V, Lannfelt L, Score J, Cross CP, Absher D, Janson ET, Lindgren CM, Morris AP, Ingelsson E, Lind L, Dumanski JP. Mosaic loss of chromosome Y in peripheral blood is associated with shorter survival and higher risk of cancer. *Nat Genet.* 2014; 46(6): 624-628.

2) Ogawa H, Horitani K, Izumiya Y, Sano S. Somatic Mosaicism in Biology and Disease. *Annu Rev Physiol.* 2022; 84: 113-133.

#### 7.成果発表

雑誌論文

• **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.

**Science**. 2022; 377(6603): 292-297.

---

論文中の ACKNOWLEDGMENTS に公益財団法人大阪難病研究財団からの研究費を用いた旨を記載した (以下)。

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank the participants and enablers of the UK Biobank study. This research was conducted using the UK Biobank Resource under application no. 61272 and enabled by the University of Virginia Flow Cytometry Core (RRID: SCR\_017829) and the Genome Analysis and Technology Core (RRID:SCR\_018883). LV.T11.Hosb8.Puro was provided by R. Förster at Hannover Medical School. **Funding:** This work was supported by the National Institutes of Health (NIH grants AG073249, AG072095, HL141256, HL139819, and HL142650 to K.W.; NIH grant HL152174 to S.S. and K.W.; Grant-in-Aid for Research Activity Start-up 21K20879 to S.S.; Grant-in-Aid for Scientific Research C 22K08162 to S.S.; and NIH Grant HL146056 to K.K.H.); the MSD Life Science Foundation (S.S.); the Ichiro Kanehara Foundation (S.S.); the Kenzo Suzuki Memorial Foundation (S.S.); YOKOYAMA Foundation for Clinical Pharmacology (S.S.); the Cardiovascular Research Fund (S.S.); The Japanese Heart Failure Society (S.S.); **the Osaka Medical Research Foundation for Intractable Diseases (S.S.);** The European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Program (grants 679744 and 101001789 to L.A.F.); the Swedish Research Council (grant 2017-03762 to L.A.F.); The Swedish Cancer Society (grant 20-1004 to L.A.F.); Kjell och Märta Beijers Stiftelse (L.A.F.); Marcus Borgströms stiftelse (J.H.); and the American Heart Association (grant 20POST35210098 to M.A.E.). **Author contributions:** S.S., K.K.H., L.A.F., and K.W. designed the experiments. S.S., K.H., H.O., Y.W., M.S., A.H., E.M.-Y., M.A.E., H.N.D.H., Y.Y., A.K., N.W.C., Yo.A., M.C.T., Yu.A., and J.C.M. performed the experiments. J.H., J.M., M.D., A.Z., T.F., J.S., and L.A.F. analyzed the UK Biobank data. S.S., H.O., L.A.F., and K.W. wrote the paper. All authors contributed to editing the final version of the paper. **Competing interests:** L.A.F. is cofounder and shareholder of Cray Innovation AB. The remaining authors declare no competing interests. **Data and materials availability:** All data are available in the main text or the supplementary materials. Data were deposited into the National Center for Biotechnology Information's Gene Expression Omnibus database under accession numbers GSE205091 and GSE204732. **License information:** Copyright © 2022 the authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science. No claim to original US government works. <https://www.science.org/about/science-licenses-journal-article-reuse>