

# Clonal Hematopoiesisと関連する疾患

Clonal hematopoiesis and related diseases

南谷 泰仁

Yasuhito Nannya

京都大学医学部腫瘍生物学特定准教授

## SUMMARY

クローン性造血は、明らかな造血器腫瘍が存在しないヒトにおいても加齢に伴い増加して観察される現象として認識されるようになった。クローン性造血は骨髄性腫瘍にみられるdriver遺伝子の変異をもつことが多く、造血器腫瘍の発生率が高いことが知られる。しかし近年クローン性造血の存在が血管アテローム性動脈硬

化病変や糖尿病に伴う血管病変の増加とも関係し、その結果、全生存率の低下とも相関するということが明らかになってきた。TET2など一部の遺伝子変異はマウスモデルによって血管性病変を誘導することが示され、直接的な因果関係が示された。

Acquisition of somatic mutations in the driver genes frequently implicated in myeloid malignancies has been recognized to occur in apparently healthy individuals with advanced age. This phenomenon, called clonal hematopoiesis, is associated with heightened risk of not only myeloid malignancies but also acceleration of atherosclerotic cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, and accordingly results in an increase in all-cause mortality. Experimental studies show that some of the clonal hematopoiesis-associated mutations can alter the inflammatory properties of the leukocyte and contribute to the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular diseases.

## KEY WORDS

◆クローン性造血  
clonal  
hematopoiesis

◆造血幹細胞  
hematopoietic  
stem cells

◆血管アテローム  
性動脈硬化病変  
atherosclerotic  
cardiovascular  
diseases

◆TET2遺伝子  
TET2 gene

## はじめに

ヒトの造血系を構築する幹細胞は若年者では数千個存在すると考えられているが、加齢に伴い一部の幹細胞のクローンサイズが拡大することが知られている。これを加齢関連性クローン性造血と呼ぶが、最近これを有する患者は造血器腫瘍だけでなく血管病変の発生率が高いことが知られるようになった。本稿ではクローン性造血の概念から造血器腫瘍への進展、血管病変の発症に関する疫学・生物学的な検討を概説する。

## クローン性造血の発見とその特徴

女性に2本存在するX染色体はそのうち片方がランダムに不活化するが、不活化を受けるアレルはランダムに生じ

る(父親由来, 母親由来のアレルが1:1に不活化される)のではなく、偏りがみられることが1980年頃から認識されていた。これをXinactivation skewing(XIS)と呼ぶ。さらに1996年にBusqueらは、XISが健常な女性にもみられ加齢に従って増加することを示したが、彼はXISが健常者にも存在する弱い選択圧を受けた結果、緩徐に拡大するクローンを観察したものであり、加齢に伴う造血器腫瘍の発生と関係するのではないかと考えた<sup>1)</sup>。そしてこれを加齢関連性クローン性造血(age-related clonal hematopoiesis; ARCH)と呼ぶことを提唱した。その後、ゲノム解析技術の発達に従い、クローン性造血がより詳細に観察されるようになった。まず、全ゲノム関連解析の技術が進み大規模なSNPsタイピングが可能となったことにより、数万人規模の全ゲノムSNPsタイピングの結果が蓄積された。この結果を応用してコピー数解析を行うことで、造血器腫瘍のない人の末梢血にも染色体コピー数の変化が生じていることが示された<sup>2)3)</sup>。これをクローン性モザイシズムと呼ぶ。