

大阪科学・大学記者クラブ 御中  
(同時資料提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2022年7月12日  
大阪公立大学

Why Y matters?

## 加齢による Y 染色体喪失が 心不全の悪化につながる事が明らかに

### <本研究のポイント>

- ◇血液の後天的 Y 染色体喪失 (mLOY) と心不全の因果性を証明。
- ◇mLOY モデルマウスでは臓器の線維化が悪化。
- ◇線維化の原因は Y 染色体のない心臓マクロファージの機能異常。

男女の寿命差にも関連  
している可能性

### <概要>

ヒトの性染色体には X と Y があり、男性の組み合わせは XY、女性は XX です。一部の男性では、加齢にともない血液細胞から Y 染色体が失われることが知られています (Loss of Y chromosome: mLOY)。それらの男性は、Y 染色体を失っていない男性に比べて、アルツハイマー病や固形がんになりやすく、さらに寿命も短いことが報告されていました。しかし、mLOY と疾患との因果性は分かっていませんでした。

今回、大阪公立大学大学院医学研究科 循環器内科学の佐野 宗一特任講師、ウプサラ大学、バージニア大学の研究者らによる共同研究グループは、UK バイオバンク参加者のデータを解析し、mLOY の男性では心不全を含む様々な心血管病の予後が悪いことを新たに見出しました。さらに、マウスを用いた基礎的な研究によって、mLOY では Y 染色体のない心臓マクロファージが出現することが原因となって、心臓の線維化が悪化することが分かりました。

本研究成果は国際学術誌 *Science* の 2022 年 7 月 15 日号にて公開されました。

私たちの体は変異した細胞で溢れかえっており、「血液細胞の mLOY」はその一例です。この度は mLOY と加齢性疾患の因果性を世界に先駆けて示すことができました。この知見を新たな治療法の開発につなげたいと思います。



佐野 宗一特任講師

## 【掲載誌情報】

雑誌名： **Science**  
論文名： Hematopoietic Loss of Y Chromosome Leads to Cardiac Fibrosis and Heart Failure Mortality  
著者： **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)  
掲載 URL： <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abn3100>



## 【研究の背景】

ヒトの性染色体には X と Y があり、XY の組み合わせで男性、XX で女性となります。ヒトの体を構成する細胞はどれも同じ遺伝情報を持っているので、男性であれば全ての細胞が XY、女性であれば XX です。

ところが、男性は歳をとると、細胞から Y 染色体が失われてしまいます。これは主に血液細胞で見られ、血液細胞の後天的 Y 染色体喪失 (mLOY) と呼ばれています。なお、血液細胞で Y 染色体が失われても、男性が女性になるわけではありません。

血液細胞の mLOY は加齢やタバコによって増加することが知られています。また、mLOY はヒトにおける最も頻度の高い体細胞変異<sup>[1]</sup>であり、測定方法によって違いはありますが、70 歳の 40%、93 歳の 57%に見られます。

最近の研究で、mLOY のある男性は、mLOY のない男性に比べて短命であることが分かりました。また、mLOY があると、アルツハイマー病や固形がん (前立腺がんや大腸がん) 心血管病 (心筋梗塞、脳卒中) になりやすくなります。

mLOY とさまざまな加齢性疾患との間に統計学的な関係があることが判明した一方で、mLOY が疾患とは直接関わりのない単なる老化現象の一つ (老化マーカー) に過ぎないのか、それとも mLOY と疾患との間に因果性があるのかは明らかになっていませんでした。そこで本研究グループは、mLOY と疾患の因果性およびそのメカニズムを検証することにしました。

## 【研究の内容】

本研究グループは、UK バイオバンク<sup>[2]</sup>参加者のデータを解析し、mLOY と心不全の統計学的な関係性について調べました。その結果、mLOY の割合が 1%増加すると、心血管病による死亡率は 1.0054 倍になることが分かりました。さらに、mLOY>40% (Y 染色体のない細胞の割合が 40%以上) の場合、心血管病による死亡率は 1.3 倍となり、このカテゴリの中でも特に、高血圧性心疾患は 3.5 倍、心不全については 1.8 倍 (うっ血性心不全は 2.4 倍)、大動脈瘤及び解離が 2.8 倍であることが分かりました。

しかし、この解析では mLOY が心血管病の直接的な原因であるかどうかは判定することができないため、mLOY と心血管病の因果性を検証すべく、動物実験を行いました。

まず、CRISPR/Cas9 システム<sup>[3]</sup>という遺伝子編集法を応用して、血液細胞だけが Y 染色体を失ったマウス (mLOY マウス) と正常なマウスを用意して両方を心不全状態にしました。その結果、mLOY マウスはコントロールマウスに比べて、心不全の経過が悪いことが分かり、mLOY と心不全の因果性が証明されました。

さらに詳細に解析したところ、心不全になった mLOY マウスの心臓では、心臓線維芽細胞<sup>[4]</sup>が増殖し、組織が線維成分に置き換わり (線維化)、心臓が硬くなってしまっていることが分かりました。(図)

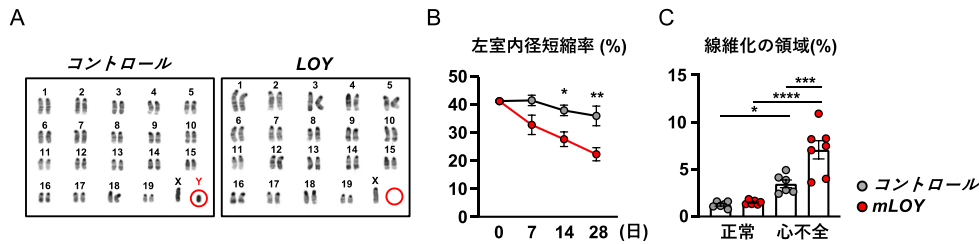


図. mLOYマウスは心不全の経過が不良である。

A. コントロールマウスとmLOYマウスの白血球の格型解析の結果。

B. mLOYマウスを心不全状態にし、経時的に心エコー検査による心機能評価を行なった。

C. マウスの心臓を採取し、組織染色により線維化の程度を定量評価した。

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.005$ , \*\*\*\* $P < 0.001$ 。

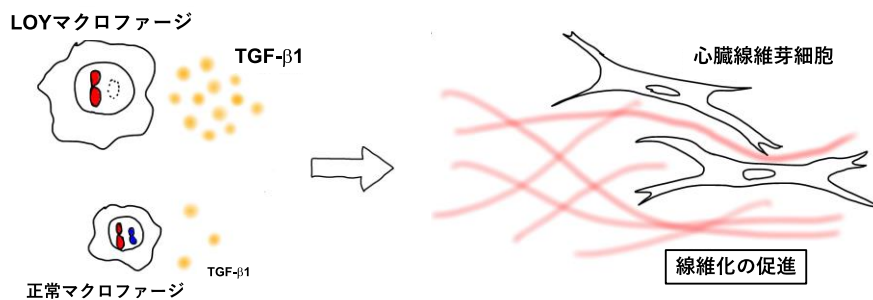
しかし、mLOYマウスの線維芽細胞はY染色体を保持しており、その働きは本来、野生型と差がないはずですが。(mLOYマウスとコントロールマウスの違いは血液細胞のみであるため。)したがって、mLOYマウスの心不全モデルで見られた線維芽細胞の過度の活性化は、Y染色体を持たない何らかの血液細胞が、線維芽細胞に働きかけたためであると考えました。

そこで本研究グループは、Y染色体の有無による血液細胞の働きの違いについて、mLOYマウス、コントロールマウスそれぞれの心臓に集まった白血球に注目して調査したところ、Y染色体のない心臓マクロファージは、正常なマクロファージに比べて、線維化を惹起する性質が強いものが多いことが分かりました。例えば前者はTGF- $\beta$ 1<sup>5)</sup>やGAL-3といった線維芽細胞に作用して活性化させる物質をたくさん産生していました。

これらの結果より、Y染色体を持たない心臓マクロファージが線維芽細胞に働きかけて活性化させることで、線維化を進行させていることが示唆されました。

最後に、TGF- $\beta$ 1の働きをおさえる中和抗体の投与によって、mLOYマウスとコントロールマウスの心不全の程度に差がなくなるかどうかを検討したところ、コントロールマウスに比べ、mLOYマウスは心不全がより顕著に改善されました。

以上の実験結果から、血液の後天的Y染色体喪失(mLOY)を呈する男性では、心不全の予後が悪く、mLOYのモデルマウスでは心臓の線維化が進行しやすく、その理由として、Y染色体のない心臓マクロファージによる線維化を引き起こすTGF- $\beta$ 1の過剰産生が関与していることが明らかになりました。



概念図:LOYマクロファージは心臓線維芽細胞を活性化する性質が強い。

## 【今後の展開】

組織の線維化は、多くの加齢性疾患に共通して見られる組織学的な特徴です。先進国における死因の45%は線維化関連疾病であり、高齢者の重大な死因である重度の心不全や肺線維症、腎不全にも線維化が大きく関わっています。今回、本研究グループは、mLOYが心臓の線維化に加えて、肺、腎などさまざまな臓器の線維化を促進することも明らかになっています。

心不全、特発性間質性肺炎、がん、といった線維化が関係する病気に対して、多様な抗線維化治療薬を用いた臨床試験が盛んに行われています。mLOYのある男性は、そういった治療への反応が特に良

好な患者である可能性があります。同様に、患者の mLOY の状態を把握することは、特定の病気の高风险群（病気が悪くなりやすい患者）の発見およびその治療方針の決定に寄与すると期待されます。

また、Y 染色体に存在する遺伝子は限られた数しかなく、そのほとんどが生殖細胞にのみ発現しており、血液細胞で発現しているものは数種類しかありません。mLOY により欠失するなどの遺伝子が、心不全、線維化の悪化に関係しているのかは今後の研究で明らかにしていきたいと考えています。

### 【資金情報】

本研究は、以下の研究助成金の対象研究です（研究代表者分）。

科学研究費 研究活動スタート支援(21K20879)	科学研究費 基盤研究(C)(22K08162)
研究助成金 公益財団法人大阪難病研究財団	研究助成金 鈴木健三記念医科科学応用研究財団
研究助成金 金原一郎記念医学医療振興財団	研究助成金 横山臨床薬理研究助成基金
研究助成金 公益財団法人 MSD 生命科学財団	研究助成金 公益信託循環器学研究振興基金
研究助成金 一般社団法人日本心不全学会	R01 グラント アメリカ国立衛生研究所 (HL152174) ( <a href="https://grantome.com/grant/NIH/R01-HL152174-01">https://grantome.com/grant/NIH/R01-HL152174-01</a> )

なお、この研究で得た知見は、特許出願されています。

- HEMATOPOIETIC LOSS OF Y CHROMOSOME LEADS TO CARDIAC FIBROSIS AND DYSFUNCTION AND IS ASSOCIATED WITH DEATH DUE TO HEART FAILURE（出願番号 63/322,165; 出願人 Soichi Sano, Kenneth Walsh）。

### 【補足説明】

<sup>[1]</sup>体細胞変異：分化や生育の過程で、一部の細胞が獲得した後天的な DNA 変異のことを指します。遺伝的な DNA 変異（生殖細胞変異）とは異なり、子孫に遺伝することはありません。体細胞変異は生命にとって避けることができない老化現象です。

<sup>[2]</sup>UK バイオバンク：英国全域の約 50 万人の遺伝学的データや健康情報（病気の記録など）が集められている大規模データベースです。UK バイオバンクのデータや研究結果は全て、オープンアクセスとして利用できます。

<sup>[3]</sup>CRISPR/Cas9 システム：DNA の切断を原理とした遺伝子改変ツールです。本研究では Y 染色体のセントロメアという構造を CRISPR/Cas9 のターゲットにすることで、細胞からの Y 染色体除去を実現しました。

<sup>[4]</sup>心筋線維芽細胞：正常の心臓に最も多く存在する細胞です。心筋梗塞や圧負荷による心臓のダメージにともなって活性化し、炎症の調整や組織修復に働きます。線維芽細胞の度がすぎた活性化は臓器の病的な線維化を引き起こしてしまいます。TGF- $\beta$  は線維芽細胞を活性化する重要な分子の一つです。

<sup>[5]</sup>TGF- $\beta$ ：TGF- $\beta$  (transforming growth factor-beta) は線維化の過程の主要なエフェクター分子です。標的細胞（ここでは線維芽細胞）の表面にある受容体に結合し、シグナル伝達を開始し、SMAD2/3 の活性化・核移行を起こします。TGF- $\beta$  は高分子の不活性として分泌され蓄積し、細胞外で活性化を受けて作用を発揮します。本研究では LOY マクロファージにおいて、TGF- $\beta$  の分泌、局在、活性化を制御する LTBP や thrombospondin の発現も増えていることが分かりました。

#### 【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科循環器内科学

担当：佐野 宗一

TEL：06-6645-3801

E-mail：[sano.soichi@omu.ac.jp](mailto:sano.soichi@omu.ac.jp)

[soichisano9@gmail.com](mailto:soichisano9@gmail.com)



#### 【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当：上嶋 健太

TEL：06-6605-3411

E-mail：[koho-list@ml.omu.ac.jp](mailto:koho-list@ml.omu.ac.jp)