

良好な転帰につながり得る。

<特別講演>

1. クローン性造血による健康リスクと移植医療への影響

福島県立医科大学医学部輸血・移植免疫学講座

池田 和彦

約10年前、造血器腫瘍に見られる遺伝子変異が検出されるが、血液疾患は未発症の状態のクローン性造血 (clonal hematopoiesis, CH) が報告され、大きなインパクトを与えた (N Engl J Med 2014; 371: 2488 等)。造血細胞の変異アリル頻度2%以上に増加したものはCH of indeterminate potential (CHIP) として定義され (Blood. 2015; 126: 9)、高齢者の約20%に認められる。造血器腫瘍のWHO分類第5版においても、CHIPを含むCHが分類された (Leukemia 2022; 36: 1703)。CHではDNMT3A, TET2, ASXL1, JAK2 (*JAK2V617F*) 等の変異が高頻度に認められる。それらの変異は、造血幹細胞レベルでは造血器腫瘍への進行につながり、末梢の白血球は炎症を惹起して、心血管疾患、肺疾患等と幅広く関連する (Blood 2020; 136: 1606)。

JAK2V617F は、シグナル伝達に直接関わるものとしてはCH変異の中で最も高頻度である。*JAK2V617F* は、2005年に骨髓増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms, MPN) のドライバー変異として発見され、当時不明な病態の多くが解決することが期待された。しかし、MPNに好発する血栓症、骨髓線維化、急性白血病への転化などへの関与はすぐには明らかにならず、*JAK2V617F* 自体の作用と、何らかの遺伝子変異の蓄積が病態に関与していると想定された (Blood 2008; 112: 2190)。

我々は、*JAK2V617F* との重複が見られる遺伝子変異に着目した。中でも、ヒストンH3K27のトリメチル化酵素、EZH2の機能喪失性変異によりHMGA2が発現することに着目して検討を行い、HMGA2が*JAK2V617F*による白血球増加や脾腫などを促進することを見出した。このことにより、進行したMPNにしばしば見られる、*JAK2V617F* にEZH2変異が重複した病態の一端が明らかになった (Ueda K et al. Blood Adv 2017; 1: 1001)。しかし、骨髓線維化や白血化、そもそもCHがMPN等の造血器腫瘍の発症に至る機序等、病態の多くは不明であり、検討を継続している。

CHIPにおいて、DNMT3A, TET2, ASXL1の変異はそれぞれ冠動脈疾患のリスクを2倍程度に増加させるが、*JAK2V617F* では12倍と大きくリスクが高まる。そこで我々は、*JAK2V617F* の心血管系疾患への関与を検討してきた。ApoE-KOマウスに*JAK2V617F*マウス骨髓を移植し、レシピエントにアンジオテンシンIIを投与する系を用い、*JAK2V617F*陽性マクロファージはmatrix metalloproteinase活性化を介し大動脈瘤を促進することを見出した (Yokokawa T, et al. Haematologica. 2021; 106: 1910)。また、*JAK2V617F*好中球が肺高血圧症を促進することを、マウスの慢性低酸素モデル等を用いて明らかにした (Kimishima Y, et al. Nature Communications 2021; 12: 6177)。MPNにおいて、*JAK2V617F*に次いで頻度の高いドライバー変異である、CALR変異マクロファージも肺高血圧症を促進することも示した (Minakawa K et al. J Hematol Oncol 2021; 14: 52)。我々は、さらに最近、*JAK2V617F*が血栓症に関わる機序として、*JAK2V617F*好中球と*JAK2V617F*血小板の結合から惹起される好中球細胞質トラップが重要な役割を果たすことを見出しつつある (Ueda K and Miura S et al. Oral presentation at annual meeting of American Society of Hematology, 2023)。

CHは造血幹細胞移植や臓器移植の合併症にも関与することが明らかになってきた。CHを保有するドナーから造血幹細胞移植を行うと、ドナーにおけるCH変異は長期間レシピエントの体内で観察される (Blood. 2020; 135: 1548)。CHドナー由来細胞は稀にドナー細胞由来の造血器腫瘍に至るが、多くの場合はむしろ移植片対宿主病に関わる (Leukemia 2022; 36: 257, J Clin Oncol 2018; 37: 375)。CHドナー由来細胞は肝移植後にも移植片対宿主病に関与した例が複数あり、注意が必要である (Am J Transplant. 2021; 21: 3894)。一方、臓器移植のレシピエントがCHを保有していた場合、心臓移植後のcardiac allograft vasculopathy増加に伴う死亡リスクの増大 (Am J Transplant. 2022; 22: 3078)、肺移植後のサイトメガロウイルス血症の増加 (JCI Insight. 2023; 8: e165609) が報告されている。

以上のように、CHは、造血器腫瘍発症リスク、心血管リスク、移植後合併症リスクなど様々な側面で注意すべき状態であり、我々の研究成果も含めて発表した。