

特集「クローン性造血」によせて

北村 俊雄

(神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター)

高齢女性に X 染色体不活化の偏りが出ることから、高齢で造血クローンの偏りが生じる可能性は以前から指摘されていた。また、完全寛解に入った白血病患者で 1 つだけ遺伝子変異が残ることがときに経験され、preleukemia と呼ばれた。そして、2014 年にがん患者の大規模血液検査で白血病関連の遺伝子変異が見つかったことによって、高齢者における造血クローンの偏りが証明された。これがクローン性造血発見までの経緯である。クローン性造血の遺伝子変異はエピジェネティクス変異とスプライシング因子の変異が多かった。これらの変異だけでクローン性造血の約 80% を占める。

その後、健常高齢者の 10% 程度で同様の変異が存在することが報告され、クローン性造血と命名された。CH (clonal hematopoiesis) と呼ぶ場合と CHIP (clonal hematopoiesis of indeterminate potential) と呼ぶ場合があるが、基本的には CH と CHIP は同意義と考えてよい。

DNA で 2% 以上が同一の遺伝子変異を有するときに CHIP と診断される。これを VAF (variant allele frequency) と呼ぶが、遺伝子は 2 つずつあるため、VAF 2% では 4% 以上の細胞が当該遺伝子変異を有することになる。VAF 2% の診断基準は、2% が通常の検査による検出限界だという便宜的なものである。感度を上げて検出限界を 0.01% にすると、50 歳以上の人のほぼ全員に変異クローンが見つかるという。これらの変異は必ずしも高齢になってから出現するのではなく、一卵性双生児で同一の変異を有する CHIP が同定されている例もある。一部の染色体転座が出生時に既に検出されることがあるのと同様、CHIP 変異もある一定の確率で起こり、それが増えるか、消えるかは、まわりの環境など様々な条件によって決まると考えられる。*TERT* や *CHK2* の先天変異が CHIP のリスクとなることは、CHIP の成因を明らかにすることに寄与しそうである。

本特集では、最初に CHIP を含む広く体細胞変異のこと、次に代表的な CHIP 変異と造血器腫瘍の関係を中心に、後半では CHIP と様々な疾患の関係について、それぞれの分野の専門家に解説していただいた。CHIP 発見後の 10 年で多くのことがわかったが、VAF が何% 以下だと問題がないのか、数十種類ある CHIP 変異の臨床的な差、スプライシング関連遺伝子変異を有する CHIP が 70 歳から急に増える理由、CHIP と糖尿病の関係性など、わからないことのほうが多い。

CHIP が多くの生活習慣病の原因となり、医療費がますます増大することを考えると、CHIP は超高齢社会の時代を迎えている日本の重要研究課題である。