

**【目的】** 角膜移植は世界で年間 180,000 件以上行われる最も多い臓器移植であるが、感染症や再移植で血管新生や炎症が惹起された高リスク角膜に対する移植では 40~90%の拒絶反応を伴う。角膜移植の拒絶反応において、免疫抑制的に働く制御性 T 細胞が注目されているが、炎症等の外部環境の変化により転写因子である **Foxp3** の発現を失って免疫抑制能が低下する現象「制御性 T 細胞の可塑性」や、**Foxp3** や免疫抑制分子等の発現や分化状態が不均一な「制御性 T 細胞の不均一性」が明らかになってきた。そこで、本研究では、マウス高リスク角膜移植モデルを用いて、局所炎症環境下における拒絶反応・炎症反応に関する免疫細胞に対してマルチオミクス解析を実施し、そこから得た多角的なデータで免疫細胞の可塑性・不均一性に関連する分子プロファイルの時空間挙動を機械学習で解明する。

**【方法】** 無血管組織である角膜に手術的侵襲によって新生血管・炎症を誘導したマウス高リスク角膜移植モデルを作製した。マウス高リスク角膜移植モデルの術後 14 日目の角膜移植片を採取し、RNA シークエンスを実施し、発現変動遺伝子の特定、Gene Ontology 解析、ネットワーク解析を実施した。さらに、同サンプルを用いて、シングルセル RNA シークエンスを実施し、角膜移植片における免疫細胞の層別化を実施した。

**【結果】** 新生血管・炎症を眼局所環境に誘導したマウス高リスク角膜移植モデルを作製した。マウス高リスク角膜移植モデルの術後 14 日目の角膜移植片を採取し、RNA シークエンスを実施した。発現変動遺伝子は高リスク角膜移植に 409 遺伝子、コントロールに 150 遺伝子特定された。高リスク角膜移植における発現変動遺伝子の Gene Ontology 解析では、高リスク角膜移植では、T 細胞の活性化、T 細胞の活性化の制御、炎症応答、制御性 T 細胞のシグナリング経路に発現変動遺伝子の濃縮を認めた。シングルセル RNA シークエンスにより、角膜移植片の免疫細胞は 31 のクラスターに層別化された。

マルチオミクス機械学習による免疫細胞の時空間挙動の解明

