

【目的】 免疫疾患は免疫システムが自己の細胞や組織を攻撃する疾患群を指し、代表的疾患に全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA) 等がある。過去のゲノム研究において、免疫疾患のリスク多型の一部は疾患をまたいで共有されることが明らかになり、免疫寛容の破綻に関わる共通の病因が存在することが強く示唆された。しかし過去の bulk 遺伝子発現解析では、共通の病態形成に関わる細胞集団 (疾患共通病原性細胞) を厳密に同定することが困難であった。本研究では、単一細胞レベルで遺伝子発現と細胞表面マーカー蛋白を同時に評価する CITE-seq を複数の免疫疾患の患者末梢血に適用し、最先端のシングルセル解析手法と組み合わせることで、疾患共通病原性細胞を精密に同定し、疾患共通のリスク多型が疾患共通病原性細胞においてどの遺伝子の機能を制御しているのか (key driver gene) を詳細に解明することを目的とする。

【方法】 SLE、RA 患者各 50 例の末梢血免疫細胞を収集し、高精度シングルセル解析 (CITE-seq) を実施した。また上記と並行して、SLE 患者の大規模公共シングルセルデータ (およそ 1,300,000 細胞、SLE 174 例、対照健常人 98 例) の詳細な解析を実施した。

【結果】 SLE 患者の大規模公共シングルセルデータに対して、k 近傍法に基づく細胞集約手法 (Metacell) を用いて、最も類似する 10~20 細胞の遺伝子発現情報を集約することで、シングルセルデータの最大の弱点である「1 細胞あたりの情報量の少なさ」を克服し、末梢血免疫細胞を 91 の詳細な細胞集団に分類することが可能となった。さらに k 近傍グラフを用いた neighborhood abundance analysis を実施することで、91 の細胞集団のうち 32 が健常人に比して SLE 患者で増多し、26 が減少していることが示された。さらに高疾患活動性 SLE と非活動性 SLE 患者群の比較では 22、19 の細胞集団が高疾患活動性 SLE 患者群で増多、減少していることも示された。上記と並行して、今回 SLE、RA 患者各 50 例の末梢血細胞を新たに収集し、高精度シングルセル解析 (CITE-seq) を実施した (データ取得後、解析中)。上記公共データで同定した細胞集団のうち、SLE と RA で共有される病原性細胞を新たに同定し、既存の大規模ゲノムデータとの統合解析を通じて、疾患共通のリスク多型が疾患共通病原性細胞において機能を制御する遺伝子 (key driver gene) の同定とその機能解明を目指す。

疾患共通病原性細胞と key driver gene

