

分野: 生命科学・医学系

キーワード: 自己免疫疾患、免疫難病、血管炎、1細胞解析、予後予測、個別化医療、抗好中球細胞質抗体(ANCA) 関連血管炎、顕微鏡的多発血管炎(MPA)

厚生労働省指定難病・血管炎の予後にかかわる

1細胞ごとの遺伝子発現の違いを世界で初めて明らかに

【記者発表: 10月4日(水)14時~@オンライン】

【研究成果のポイント】

- ◆ 顕微鏡的多発血管炎(MPA)は厚生労働省の指定難病であり、全身の小型血管に炎症を生じ、内臓機能の低下など多彩な症状を引き起こす。いまだ正確な予後予測が困難な免疫難病である。
- ◆ 今回、世界で初めて治療開始前の血管炎患者さんの白血球1細胞解析^{*1}を実施し、主に「単球」と呼ばれる細胞の遺伝子発現の違いによって、血管炎の症状や予後に大きな差があることを発見。
- ◆ 患者さんの治療反応性や予後を病気の発症時から事前に予測し、診療に役立てることが可能に。

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科の西出真之助教(呼吸器・免疫内科学)、西村桂共同研究員(免疫学フロンティア研究センター免疫創薬共同研究部門)、檜崎雅司特任教授(常勤)(先端免疫臨床応用学共同研究講座)、熊ノ郷淳教授(呼吸器・免疫内科学)らの研究グループは、わが国の指定難病である顕微鏡的多発血管炎(MPA)患者さんの白血球を1細胞レベルで解析し、主に「単球」と呼ばれる細胞の遺伝子発現の違いによって、患者さんの症状や予後に大きな差があることを発見しました。



図:1細胞レベルの遺伝子発現の違いと臨床情報を組み合わせることにより、新規発症の血管炎患者さんの治療反応性や予後を予測することを提案した。

1細胞ごとの遺伝子発現の違いに基づいた免疫難病・血管炎の表現型を世界で初めて明らかにし、実臨床での治療反応性や予後の予測に応用できる研究成果です。

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎^{*2}の一種である顕微鏡的多発血管炎(MPA)は、全身の小型血管に炎症を生じ、内臓機能の低下など多彩な症状を引き起こします。難病指定されており、正確な予後予測・再燃予測はいまだ困難とされています。

今回、研究グループがMPA患者さんおよび健康人に対し白血球の1細胞解析を行ったところ、血管炎の患者さんは単球と呼ばれる白血球が過剰に活性化している群(MPA-MONO)と、インターフェロンと呼ばれるタンパク質による刺激を多く受けている群(MPA-IFN)に大別されました。活性化した単球は重症細菌感染の際にも現れる未熟な単球であり、血管炎の治療後も血中に残存していることが特徴でした。MPA-MONO群は血液中の単球比率の増加や炎症反応高値を認め、治療後の再発率が高く、一方、MPA-IFN群は血液中のインターフェロン濃度が高く、腎臓の病変を高率に合併するが、免疫抑制治療には良好な反応を示すことが明らかになりました。この分類を実臨床に応用することにより、血管炎患者さんの治療反応性や予後を病気の発症時から事前に予測し、診療に役立てることが期待されます。

本研究成果は、科学誌「Nature Communications」に、10月11日(水)18時(日本時間)に掲載されます。本研究成果について、10月4日(水)14時からオンラインにて記者発表を行います。是非ともご取材くださいますよう、よろしくお願いいたします。

❖ 研究の背景

抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の一種である顕微鏡的多発血管炎(MPA)は、腎臓、肺、皮膚、神経などに分布する小型血管の血管壁に炎症を引き起こし、血流障害による内臓機能低下や、組織の壊死に繋がる病気です。多様かつ臓器横断的な症状をきたす自己免疫疾患であり、厚生労働省の指定難病となっています。実臨床では臓器障害の評価に加え、血清 CRP 値や ANCA 値などが疾患活動性マーカーとなりますが、正確な予後予測・再燃予測は困難であるとされてきました。

❖ 研究の内容

西出助教、西村研究員らの研究グループでは、新規発症の MPA 患者さんおよび健常人の末梢血を採取し、合計 109,350 個の末梢血単核球(PBMC)について、1細胞解析(シングルセルトランスクリプトーム解析および表面分子のプロテオーム解析)を実施しました。MPA 患者さんの白血球を1細胞レベルで解析することによって、[1細胞ごとの遺伝子発現の違いに基づいた血管炎の層別化に世界で初めて成功しました](#)。

研究の結果、MPA 患者さんでは活性化した CD14 陽性単球、インターフェロン関連遺伝子(ISG)を発現する単球の割合が末梢血中で有意に増加していました。活性化した CD14 陽性単球は重症細菌感染の際にも現れる未熟な単球であり、血管炎の治療後も血中に残存していることが特徴でした。個別の症例についてさらに解析を加えると、MPA 患者さんは CD14 陽性単球に関連する遺伝子発現を特徴とする患者群(MPA-MONO)と、ISG 発現が強い患者群(MPA-IFN)の 2 つに大別されました。

MPA-MONO 群は再発率が高く、臨床的には血液検査における単球の比率の増加や血清 CRP 高値により特徴付けられました。MPA-IFN 群は血液中のインターフェロン濃度が高く、腎臓の病変を高率に合併するが、免疫抑制治療には良好な反応を示すことが特徴でした。治療前に単球比率とインターフェロン濃度を測定することができれば、患者さんの再燃率を感度(病気がある群での検査の陽性率)82 パーセント、特異度(病気が無い群での検査の陰性率)50パーセントで予測することができました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

1細胞レベルの遺伝子発現の違いに基づいた血管炎の表現型を世界で初めて明らかにしただけでなく、この分類を実臨床に応用することにより、新規発症の血管炎の患者さんの治療反応性や予後を事前に予測し、治療選択に生かせることが期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2023年10月11日(水)18時(日本時間)に科学誌「Nature Communications」に掲載されます。

タイトル

“Single-cell multi-omics analysis identifies two distinct phenotypes of newly-onset microscopic polyangiitis”

著者名

Masayuki Nishide^{1,2,3*}, Kei Nishimura^{3,4,5*}, Hiroaki Matsushita^{3,4,5}, Ryuya Eda^{1,6},

Press Release

Sachi Inukai⁵, Hiroshi Shimagami^{1,2,3}, Shoji Kawada^{1,2,3}, Yasuhiro Kato^{1,2,3}, Takahiro Kawasaki^{1,2,3}, Kohei Tsujimoto^{1,2,3}, Hokuto Kamon^{3,4,5}, Ryusuke Omiya^{4,5}, Yukinori Okada^{6,7,8,9,10,11}, Kunihiro Hattori^{4,5}, Masashi Narazaki^{1,2,3}, Atsushi Kumanogoh^{1,2,7,8,12,13}

*) 同等貢献

所属

1) Department of Respiratory Medicine and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka, Japan.

2) Department of Immunopathology, World Premier International Research Center Initiative (WPI), Immunology Frontier Research Center (IFReC), Osaka University, Suita, Osaka, Japan.

3) Department of Advanced Clinical and Translational Immunology, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka, Japan.

4) Joint Research Chair of Innovative Drug Discovery in Immunology, World Premier International Research Center Initiative (WPI), Immunology Frontier Research Center (IFReC), Osaka University, Suita, Osaka, Japan.

5) Research Division, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd, Yokohama, Kanagawa, Japan.

6) Department of Statistical Genetics, Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka, Japan.

7) Integrated Frontier Research for Medical Science Division, Institute for Open and Transdisciplinary Research Initiatives (OTRI), Osaka University, Suita, Osaka, Japan.

8) Center for Infectious Diseases for Education and Research (CiDER), Osaka University, Suita, Osaka, Japan.

9) Statistical Immunology, World Premier International Research Center Initiative (WPI), Immunology Frontier Research Center (IFReC), Osaka University, Suita, Osaka, Japan.

10) Laboratory for Systems Genetics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Yokohama, Kanagawa, Japan.

11) Department of Genome Informatics, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan.

12) Japan Agency for Medical Research and Development – Core Research for Evolutional Science and Technology (AMED-CREST), Osaka University, Suita, Osaka, Japan

13) Center for Advanced Modalities and DDS (CAMaD), Osaka University, Suita, Osaka, Japan

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41328-0>

本研究は、日本学術振興会科研費、宇部学術振興財団、武田科学振興財団、日本医療研究開発機構 (AMED)、科学技術振興機構 (JST)、ムーンショット R&D、日本医療研究開発機構-戦略的創造研究推進事業 (AMED-CREST) 事業「免疫記憶の理解とその制御に資する医療シーズの創出」の一環として行われました。また、本研究内容は中外製薬株式会社との共同研究講座である大阪大学医学系研究科先端免疫臨床応用学講座との共同研究成果であり、遂行にあたり同社から研究資金の提供を受けています。

Press Release

❖ 用語説明

※1 1細胞解析

目的の細胞集団を1細胞ごとに分離し遺伝子発現量や特徴を網羅的に解析することにより、従来はひとまとめにされていた細胞ごとの個性や多様性を明らかにする最先端の手法。シングルセル解析とも言う。

※2 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎

抗好中球細胞質抗体(ANCA)の出現を特徴とする、全身の小血管に炎症を起こし多臓器不全に陥る免疫難病。その一種である顕微鏡的多発血管炎(MPA)は本邦の指定難病となっており、発症頻度は10万人当たり約1.9人とされる。

【西出助教のコメント】

シングルセル解析はまだまだ技術やコスト面でハードルの高い技術で、実臨床ではすべての患者さんに検査できるわけではありません。本研究の意義は、シングルセル解析からわかったことをベッドサイドの臨床情報とリンクさせ、かみ砕いて理解することで、医療現場で使える知見に結び付けたことであると思っています。臨床医として、免疫難病患者さんの診療に少しでも資することができるような研究を今後も続けていきたいと思っています。

❖ 参考 URL

西出真之 助教 <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/6cfaf6f4c063e89c.html>

檜崎雅司 特任教授(常勤) <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/55ca1ee01bb8f983.html>

熊ノ郷享 教授 <https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/cf8a0b39aebc617f.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

西出 真之 (にしで まさゆき)

大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学 助教

TEL: 06-6879-3833 FAX: 06-6879-3839

(直通携帯)080-4445-5662

E-mail: nishide@imed3.med.osaka-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学大学院医学系研究科 広報室

TEL: 06-6879-3387

Email: medpr@office.med.osaka-u.ac.jp

❖ 記者発表のお知らせ

本件に関して、10月4日(水)14時からオンラインにて記者発表を行います。

是非ともご取材のほどよろしくお願い申し上げます。

※10月4日(水)9時までには下記登録フォームに申請願います。

発表者 :大阪大学 大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科学 助教 西出 真之

Press Release

スケジュール: 14時00分～14時20分 研究内容報告(スライドを用いてご説明します。)
14時20分～15時00分 質疑応答

【オンライン記者発表 参加 URL】

<https://zoom.us/j/97131300856?pwd=VkoyZjhPZUhmQUJJPY1B5QWNmVUZnQT09>

ミーティング ID: 971 3130 0856

パスコード: 839097

会場は15分前に開放し、申し込みのあった方のみ参加者として承認致しますので、ログイン名は必ずご所属・お名前 としてご参加をお願い致します。

(ご所属やお名前が不明な場合、事前申し込みがない場合は参加を承認出来ませんのでご了承ください。)

【参加登録フォーム】

<https://forms.office.com/r/TyCS6KnQJC>

