

【講演 1】

疾患コホートにおけるヒト免疫研究

東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギー・リウマチ学
藤尾 圭志

自己免疫疾患は多様な臨床表現型を示し、同一疾患においても臓器障害、疾患活動性、治療反応性や予後は患者ごとに異なる。その病態解明には、ヒト免疫系を直接解析するとともに、得られた免疫学的所見を臨床経過や予後と結びつけて検証する疾患コホート研究が重要である。われわれは、免疫介在性疾患患者の末梢血免疫細胞についてゲノム・トランスクリプトーム情報を統合した機能ゲノムデータベース ImmuNexUT を構築し、遺伝的素因から免疫細胞の機能変化、臨床表現型に至る免疫経路の同定を進めている。

SLE では、B 細胞におけるミトコンドリア活性化や I 型 IFN シグナルが遺伝的リスクや臓器障害と関連することを明らかにした。また、遺伝子発現を用いることで、疾患活動性に伴って変動する免疫応答と、寛解後にも残存する疾患状態を反映した免疫応答を区別できることを示した。さらに、大規模データ解析から加齢とともに増加する新規 CD4 陽性 T 細胞集団 age-associated helper T (ThA) 細胞を同定した。ThA 細胞は細胞傷害活性に加え、CXCL13、IL-21 を介して B 細胞の抗体産生を促進する機能を有する。SLE では ThA 細胞の機能が亢進し、その転写・エピゲノム変化は疾患活動性と関連するとともに、コホートの縦断解析から ThA 細胞を含むヘルパー T 細胞の活性化が再燃とも関連することを見出した。

特発性炎症性筋疾患では、ゲノム、筋組織トランスクリプトーム、single-cell RNA-seq と臨床情報を統合することにより、単球を中心とする免疫経路と筋障害、皮膚病変、間質性肺疾患などの臨床表現型との関連を解析し、患者層別化を進めている。さらに、公開 ImmuNexUT データを用いた免疫細胞ごとの加齢予測モデルから、免疫細胞の老化は均一ではなく、疾患ごとに特徴的な免疫老化パターンを示すことも明らかになりつつある。

このように、詳細な臨床情報を有する疾患コホートとゲノム、トランスクリプトーム、single-cell・空間解析などの多層的オミックス情報を統合することにより、ヒト免疫疾患の病態理解、患者層別化、予後予測、さらに治療標的や治療法選択の最適化につながることを期待される。