

報道関係者各位

2023年6月13日

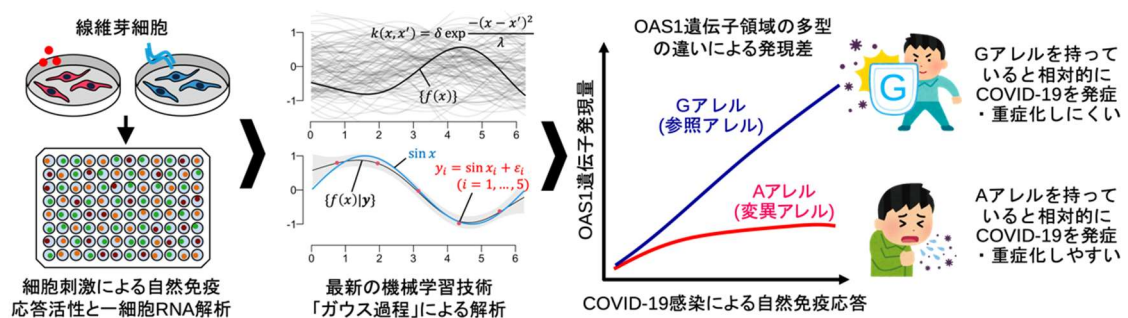
国立成育医療研究センター

**機械学習を応用した一細胞 RNA データ解析ツールを新たに開発
～自然免疫反応の個人差が COVID-19 のかかりやすさに影響～**

国立成育医療研究センター（所在地：東京都世田谷区大蔵、理事長：五十嵐隆）のエコチル調査研究部・遺伝子解析室の熊坂夏彦チームリーダーは、イギリスのサンガー研究所と共同で、個々の細胞の遺伝子発現を解析する新たなツール「GASPACHO（ガスパチョ）」を開発しました。

このツールを用いて、自然免疫¹応答下における遺伝子発現にどのような個人差があるのかを調べたところ、ヨーロッパ人の集団では *OAS1*（抗ウイルス免疫に関わる遺伝子）に一塩基多型²が存在し、その変異アレルによって *OAS1* の正常な発現が低下することで新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に感染・重症化しやすくなることを突き止めました。この成果によって、COVID-19 の発症メカニズムの一旦が明らかになるとともに、*OAS1* が存在するカスケード（細胞内で起こる様々な連鎖的な反応）が今後、治療標的になる可能性も示唆されました。

なお、今回新しく開発された一細胞の遺伝子発現を解析するツールは、自然免疫応答に限らず、細胞の初期発生やストレス応答など、さまざまな細胞状態の連続的な変化を捉えることができる非常に汎用なもので、多くの機能ゲノム研究で活用されることが期待されます。本研究成果は、遺伝学の国際的な学術誌「Nature Genetics」に6月12日に掲載されました。



【図 1. 研究の概念図と主な発見】

¹ 自然免疫：病原体（細菌やウイルスなど）が体内に入ってきた際に、免疫細胞がこれらを排除しようとする反応。
² 一塩基多型：ある集団において、個人間で DNA の塩基配列の違いがある場所のことを多型といい、そのうち1つの塩基が別の塩基に置き換わっていることを一塩基多型といいます。また一塩基多型において、ヒトの参照塩基配列に存在する塩基を参照アレル、存在しない塩基を変異アレルと呼びます。

【プレスリリースのポイント】

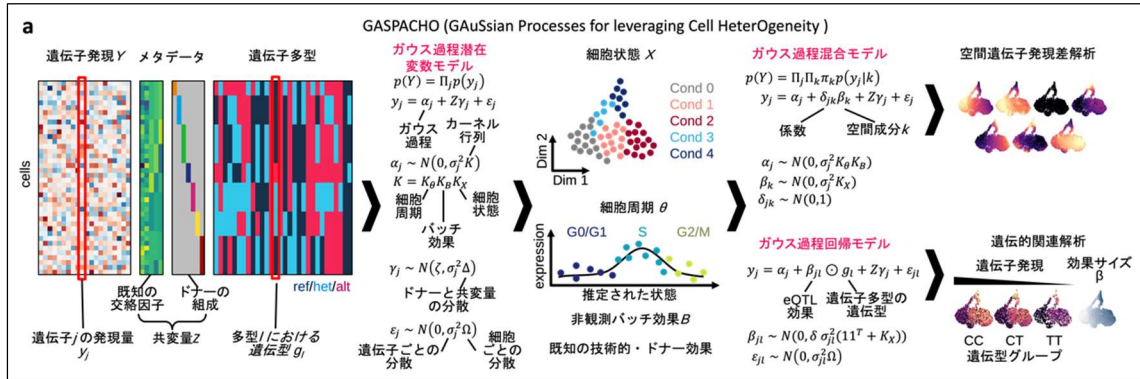
- ・ 最新の機械学習技術である「ガウス過程 (Gaussian Process)」を一細胞 RNA 解析データに応用したツール：GASPACHO (GAuSsian Processes for leveraging Cell Heterogeneity)を開発しました。
- ・ このツールを用いて、複数の個体から得られた線維芽細胞の自然免疫応答下における遺伝子発現の個人差を解析しました。
- ・ その結果、*OAS1* 遺伝子内の一塩基多型 rs10774671 (12 番染色体の DNA 配列の 112,919,388 番目の塩基 G が A 置き換わる変異)によって、免疫応答下で正常に遺伝子が発現しないこと、また、この遺伝子発現の低下によって COVID-19 に感染しやすくなることが明らかになりました。
- ・ この一塩基多型は、COVID-19 の発症および重症化に関わるリスク変異であることが国際的共同研究機関(The COVID-19 Host Genetics Initiative)によって報告されていましたが(発症および重症化のオッズ比=1.062 および 1.2)、なぜリスクを高めるのかに関しては正確に分かっていませんでした。なお、*OAS1* は細胞に感染したウイルスの RNA を分解・排除する機能の一翼を担っていることが知られており、西ナイルウイルス感染などにも影響を与えることが報告されています。
- ・ この成果は、*OAS1* とそのカスケード（細胞内で起こる様々な連鎖的な反応）に存在する遺伝子が、今後 COVID-19 の発症や重症化に関する治療標的になる可能性を示唆するものです。

【背景・目的】

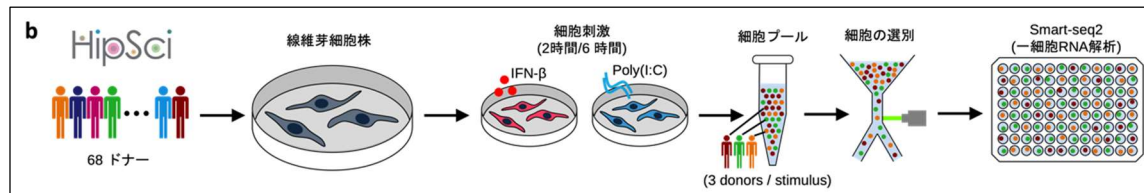
自然免疫は、すべての生物が持つ原始的かつ強力な防御システムで、特に初めて対峙する病原体やウイルスに感染した細胞を感知し排除する仕組みです。自然免疫による細胞の応答は比較的短い間に連続的に起きるため、これまで、個々の細胞における自然免疫応答に個人差があるかどうかはなかなか研究することができませんでした。しかし一細胞 RNA 解析技術の発展に伴って、2009 年ごろから細胞一つ一つの遺伝子発現を解読できるようになり、自然免疫応答の連続的な変化を遺伝子発現レベルで研究することが可能になってきました。本研究は、連続的な自然免疫応答の個人差が、免疫に関係する様々な病気の発症や進行にどのような影響を与えているかを、細胞レベルで明らかにすることを目的として開始されました。

【研究概要】

1. 最新の機械学習技術である「ガウス過程 (Gaussian Process)」を一細胞 RNA 解析データに応用した GASPACHO (GAuSSian Processes for leveraging Cell Heterogeneity) というツールを開発しました。(図 a)

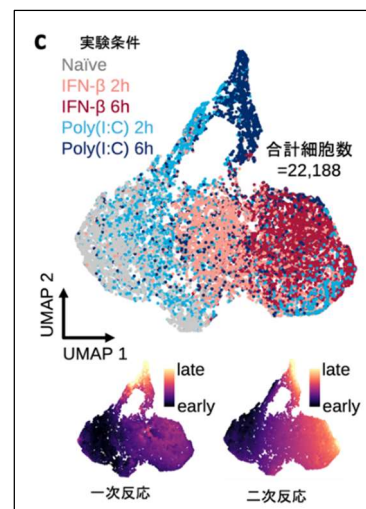


2. イギリス・サンガー研究所を中心とするヒト人工多能性幹細胞イニシアチブ(HipSci)に登録された 68 名のドナー(ヨーロッパ人)から得られた線維芽細胞に、ウイルス感染を模倣する細胞刺激(インターフェロン β と合成二重鎖 RNA)を加え、自然免疫応答下における細胞の遺伝子発現を一細胞 RNA 解析技術によって定量化しました。(図 b)

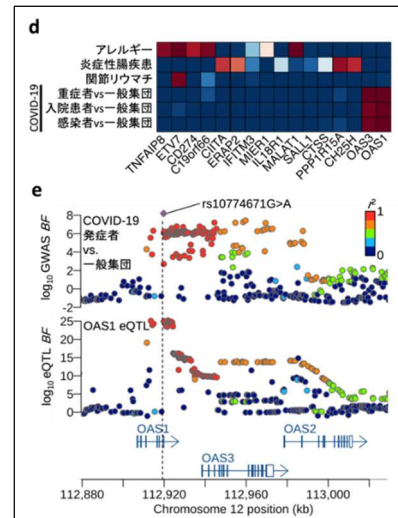


3. 自然免疫応答に関わる潜在変数を抽出することに成功し(図 c)、その変数に沿った遺伝的関連解析を行いました。そして免疫応答における個人間の遺伝子の発現の差を生み出す遺伝領域を網羅的に同定しました。

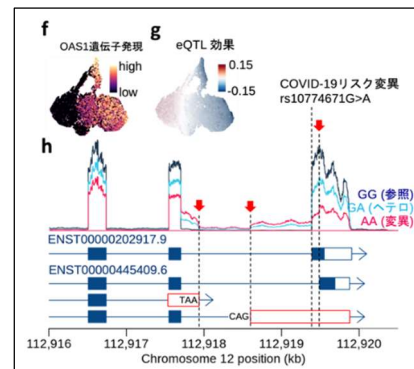
(下図：自然免疫の一次応答、二次応答では、色が明るく(黒→黄色)なるにつれて、細胞の免疫反応が活性化していることを表しています。)



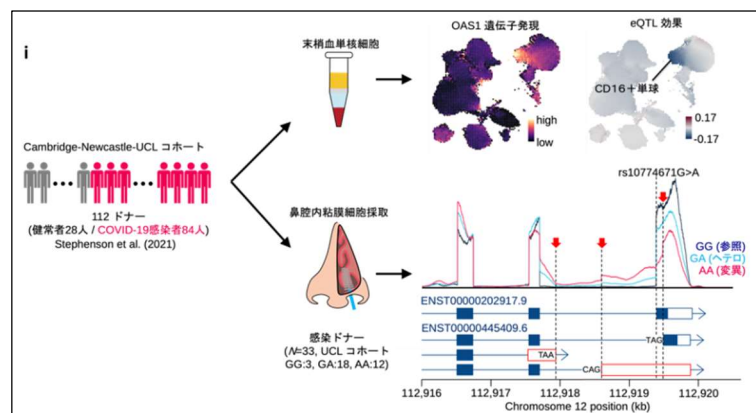
4. その多くが、関節リウマチやアレルギーなどの自己免疫疾患と共局在化(原因となる多型を共有)していることがわかりました(図 d)。そしてその一つが *OAS1* 遺伝子で同定され、COVID-19 の発症リスクのゲノムワイド関連解析で同定されたリスク多型(rs10774671G>A)と共局在化していることを発見しました(図 e)。



5. *OAS1* は免疫応答に沿って発現が上昇しますが(図 f)、G アレルから A アレルへの変異があることによって免疫応答下でその発現が低下することを確認しました(図 g)。ここで A アレルが COVID-19 の発症と重症化のリスクを上昇させることが知られているため、結果として *OAS1* の発現量の低下が COVID-19 の感染と重症化のリスクを上昇させることが示されました。また、次世代シーケンサーから得られたリード・カバレッジ・データからは、アレルの変異によって *OAS1* の異なるアイソフォーム³(どれもタンパク質レベルで機能していないという報告あり)が発現していることも明らかになりました(図 h)。



6. 追加検証として、実際に COVID-19 に感染した患者から得られた鼻腔内の粘膜細胞および血漿中の免疫細胞(CD16+単球)において、量的形質座位とアイソフォームの発現を追認しました(図 i)。



³ アイソフォーム：塩基配列は異なっているが、基本的にも同じ機能を持ったタンパク質に翻訳される転写物。しかしその一部はタンパク質レベルでほとんど発現しないこともある。

【今後の展望・発表者のコメント】

今後、さらに一細胞解析技術が発展し、疾患に関わるさまざまな細胞の分子形質(遺伝子発現やエピゲノム)が取得されるようになれば、疾患の発症や進行に関する遺伝子領域の分子メカニズムが明らかになり、最終的に治療や創薬などの標的遺伝子が次々に同定されることが期待されます。

【発表論文情報】

タイトル : Mapping interindividual dynamics of innate immune response at single-cell resolution

執筆者 : Natsuhiko Kumasaka^{1,2}, Raghd Rostom^{1,3}, Ni Huang¹, Krzysztof Polanski¹, Kerstin B. Meyer¹, Sharad Patel¹, Rachel Boyd¹, Celine Gomez¹, Sam N. Barnett¹, Nikolaos I Panousis¹, Jeremy Schwartzentruber^{1,4}, Maya Ghousaini^{1,4}, Paul A. Lyons^{5,6}, Fernando J. Calero-Nieto⁷, Berthold Göttgens⁷, Josephine L. Barnes⁸, Kaylee B. Worlock⁸, Masahiro Yoshida⁸, Marko Z. Nikolić^{8,9}, Emily Stephenson^{1,10}, Gary Reynolds¹⁰, Muzlifah Haniffa^{1,10,11,12}, John Marioni^{1,3,13}, Oliver Stegle^{1,3,14,15}, Tzachi Hagai¹⁶, Sarah A. Teichmann^{1,17}

所属 :

1. Wellcome Sanger Institute, Wellcome Genome Campus, Cambridge, UK
2. National Center for Child Health and Development, Medical Research Center for Japan Environment and Children's Study, Tokyo, Japan
3. European Molecular Biology Laboratory, European Bioinformatics Institute, Wellcome Genome Campus, Hinxton, UK
4. Open Targets, Wellcome Genome Campus, Hinxton, Cambridgeshire CB10 1SD, UK
5. Cambridge Institute of Therapeutic Immunology and Infectious Disease, Jeffrey Cheah Biomedical Centre, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, UK
6. Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, UK
7. Wellcome - MRC Cambridge Stem Cell Institute, University of Cambridge, Cambridge, UK
8. UCL Respiratory, Division of Medicine, University College London, London, UK
9. University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK
10. Biosciences Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
11. NIHR Newcastle Biomedical Research Centre, Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK

12. Department of Dermatology, Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK
13. Cancer Research UK Cambridge Institute, University of Cambridge, Cambridge, UK
14. Division of Computational Genomics and Systems Genetics, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany
15. European Molecular Biology Laboratory, Genome Biology Unit, Heidelberg, Germany
16. Shmunis School of Biomedicine and Cancer Research, George S Wise Faculty of Life Sciences, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
17. Theory of Condensed Matter Group, Cavendish Laboratory/Department of Physics, University of Cambridge, Cambridge, UK

掲載誌 : Nature Genetics

DOI : 10.1038/s41588-023-01421-y

【問い合わせ先】

国立成育医療研究センター 企画戦略局 広報企画室 村上
電話 : 03-3416-0181 (代表) E-mail:koho@ncchd.go.jp