

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16283

研究課題名（和文）巨細胞性動脈炎の末梢血RNA-seqによる病態病勢関連因子探索と治療最適化の検討

研究課題名（英文）Investigation of Disease Activity-Related Factors in Giant Cell Arteritis Using Peripheral Blood RNA-seq

研究代表者

小林 聖未（Kobayashi, Satomi）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：20897201

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者に好発する巨細胞性動脈炎（Giant cell arteritis; GCA）は、自己免疫性大型血管炎で難病に指定される。本研究ではGCAを対象とし、全血検体のRNA-sequencingを行い病勢、病態と関連のある遺伝子群を抽出することを目的とした。GCA34検体と年齢性別をマッチした非疾患対照群14検体につき、次元圧縮や遺伝子エンリッチメント解析の複数の手法を統合し解析した結果、初発/再燃GCA群は、安定GCA群および非疾患対照群に比して、ある転写因子関連の遺伝子群の発現が抑制される傾向にあった。この発現値から算出した遺伝子signatureは再発を繰り返す例で低い傾向にあった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GCA診療の課題に病勢指標の不足、患者層別化と各治療最適化の欠如、抗IL-6治療下再燃例の新規治療選択肢の不足が挙げられる。本研究では初発時/再燃時GCAと安定時GCAで発現パターンが異なった遺伝子群から、病勢指標候補の抽出、臨床パラメータとの関連検索を行い、最適な病勢指標を抽出することを目指す。またGCAの大型血管型/頭頸部型などのサブグループでの発現データの違いを抽出し、最終的に各タイプに適切な治療を確立するためのデータを蓄積する。さらに抗IL-6治療下に再燃した症例のデータの特徴を抽出することで、新しい治療標的の探索に資するものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Giant cell arteritis (GCA), predominantly affecting the elderly, is an autoimmune large-vessel vasculitis classified as an intractable disease. This study aimed to identify gene groups associated with disease activity and pathophysiology in GCA by performing RNA sequencing on whole blood samples. Thirty-four GCA samples and 14 age- and sex-matched non-disease control samples were analyzed using various methods of dimensional reduction and gene enrichment analysis. The results revealed that the expression of specific transcription factor-related genes was downregulated in initial onset/relapse GCA groups compared to stable GCA/non-disease control groups. This gene signature tended to be low in GCA groups with a history of recurrence.

研究分野：膠原病・リウマチ学

キーワード：巨細胞性動脈炎 RNA-sequencing

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

巨細胞性動脈炎 (Giant cell arteritis; GCA) は高齢者に好発する、自己免疫学的機序を背景とし大型血管を中心に炎症をきたす疾患である。その臨床像は罹患血管により多岐に渡り、眼動脈病変を有する場合は失明に至り得る、非常に重篤な疾患である。そのため発症、再燃時の速やかな診断、および治療の導入が望ましいが、大きく二つの問題点が同疾患の診療を依然困難なものとしている。一点目は低侵襲的に評価可能な疾患特異的病勢マーカーの欠如である。CRP は有用な病勢マーカーの一つではあるが、特異性に乏しく、GCA の治療薬であるトシリズマブ使用下では変動がマスクされるという問題がある。二点目は現行の標準治療でも再発が多いことである。GCA の治療法としてはステロイドに加え、抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブが保険適応となったが、依然として再燃リスクが高く、患者層別化などによる治療の最適化や、再燃時の新たな治療選択肢の検討が必要であった。

2. 研究の目的

本研究は、GCA における末梢血の RNA-sequencing (RNA-seq) を行い、その遺伝子発現変動を網羅的に検索し、病勢と関連のある遺伝子群を抽出し、再燃例を特徴づけるパラメータを同定することを目的とした。また、GCA の大型血管型/頭頸部型などのサブグループ、再燃例での発現データの比較解析を行うことで、サブグループ毎の治療適正化の検討、再燃例における新規治療標的候補の探索も行った。

3. 研究の方法

GCA 群と年齢性別をマッチした非疾患対照群を対象とした。対象者から採取した全血検体より、グロビン除去と RNA 抽出を行い、SMART-Seq v4 を用いて cDNA ライブラリーを作成し、NovaSeq システムを用い RNA-seq を行った。発現データの正規化を行い、gene set enrichment analysis (GSEA) や gene set variation analysis (GSVA) などの手法を用いて、各群で特徴的に発現が亢進または抑制している、分子生物学的パスウェイの推定と、各パスウェイの gene signature を算出した。

4. 研究成果

GCA34 検体と年齢性別をマッチした非疾患対照群 14 検体の RNA-seq を行った。初発時、再燃時 GCA 群は、安定時 GCA 群および非疾患対照群に比して、ある転写因子関連の遺伝子群の発現が抑制される傾向にあった。この遺伝子群に関連した gene signature は、再発歴のある症例で低い傾向にあり、病勢および易再燃性との関連が示唆された。この遺伝子群の発現変化は、将来的な病勢評価マーカーとして臨床応用が期待され、また再燃例における治療標的候補となる可能性があるものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kobayashi Satomi, Nagafuchi Yasuo, Shoda Hirofumi, Fujio Keishi	4. 巻 13
2. 論文標題 The Pathophysiological Roles of Regulatory T Cells in the Early Phase of Systemic Sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2022.900638	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Okubo Mai, Sumitomo Shuji, Tsuchida Yumi, Nagafuchi Yasuo, Takeshima Yusuke, Yanaoka Haruyuki, Shirai Harumi, Kobayashi Satomi, Sugimori Yusuke, Maeda Junko, Hatano Hiroaki, Iwasaki Yukiko, Shoda Hirofumi, Okamura Tomohisa, Yamamoto Kazuhiko, Ota Mineto, Fujio Keishi	4. 巻 24
2. 論文標題 Transcriptome analysis of immune cells from Behçet's syndrome patients: the importance of IL-17-producing cells and antigen-presenting cells in the pathogenesis of Behçet's syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arthritis Research & Therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13075-022-02867-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagafuchi Yasuo, Ota Mineto, Hatano Hiroaki, Inoue Mariko, Kobayashi Satomi, Okubo Mai, Sugimori Yusuke, Nakano Masahiro, Yamada Saeko, Yoshida Ryochi, Tsuchida Yumi, Iwasaki Yukiko, Shoda Hirofumi, Okada Yukinori, Yamamoto Kazuhiko, Ishigaki Kazuyoshi, Okamura Tomohisa, Fujio Keishi	4. 巻 133
2. 論文標題 Control of naive and effector CD4 T cell receptor repertoires by rheumatoid-arthritis-risk HLA alleles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102907 ~ 102907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2022.102907	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kobayashi Satomi, Nagafuchi Yasuo, Okubo Mai, Sugimori Yusuke, Hatano Hiroaki, Yamada Saeko, Nakano Masahiro, Yoshida Ryochi, Takeshima Yusuke, Ota Mineto, Tsuchida Yumi, Iwasaki Yukiko, Setoguchi Keigo, Kubo Kanae, Okamura Tomohisa, Yamamoto Kazuhiko, Shoda Hirofumi, Fujio Keishi	4. 巻 61
2. 論文標題 Dysregulation of the gene signature of effector regulatory T cells in the early phase of systemic sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 4163 ~ 4174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Satomi、Kusuda Takeshi、Kubo Kanae	4. 巻 22
2. 論文標題 Influence of COVID-19 vaccination on disease activity of rheumatoid arthritis in older patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 1052 ~ 1054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14506	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugimori Yusuke、Iwasaki Yukiko、Takeshima Yusuke、Okubo Mai、Kobayashi Satomi、Hatano Hiroaki、Yamada Saeko、Nakano Masahiro、Yoshida Ryochi、Ota Mineto、Tsuchida Yumi、Nagafuchi Yasuo、Shimane Kenichi、Yoshida Ken、Kurosaka Daitaro、Sumitomo Shuji、Shoda Hirofumi、Yamamoto Kazuhiko、Okamura Tomohisa、Fujio Keishi	4. 巻 5
2. 論文標題 Transcriptome Profiling of Immune Cell Types in Peripheral Blood Reveals Common and Specific Pathways Involved in the Pathogenesis of <sc>Myositis Specific Antibody Positive</sc> Inflammatory Myopathies	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACR Open Rheumatology	6. 最初と最後の頁 93 ~ 102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/acr2.11521	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Satomi、Nagafuchi Yasuo、Okubo Mai、Sugimori Yusuke、Hatano Hiroaki、Yamada Saeko、Nakano Masahiro、Yoshida Ryochi、Takeshima Yusuke、Ota Mineto、Tsuchida Yumi、Iwasaki Yukiko、Setoguchi Keigo、Kubo Kanae、Okamura Tomohisa、Yamamoto Kazuhiko、Shoda Hirofumi、Fujio Keishi	4. 巻 Online ahead of print.
2. 論文標題 Dysregulation of the gene signature of effector regulatory T cells in the early phase of systemic sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 Online ahead
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keac031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ota Mineto、Nagafuchi Yasuo、Hatano Hiroaki、Ishigaki Kazuyoshi、Terao Chikashi、Takeshima Yusuke、Yanaoka Haruyuki、Kobayashi Satomi、et al.	4. 巻 184
2. 論文標題 Dynamic landscape of immune cell-specific gene regulation in immune-mediated diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 3006 ~ 3021.e17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2021.03.056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ota Mineto, Nakano Masahiro, Nagafuchi Yasuo, Kobayashi Satomi, Hatano Hiroaki, Yoshida Ryochi, Akutsu Yuko, Itamiya Takahiro, Ban Nobuhiro, Tsuchida Yumi, Shoda Hirofumi, Yamamoto Kazuhiko, Ishigaki Kazuyoshi, Okamura Tomohisa, Fujio Keishi	4. 巻 82
2. 論文標題 Multimodal repertoire analysis unveils B cell biology in immune-mediated diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 1455 ~ 1463
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2023-224421	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Saeko, Nagafuchi Yasuo, Wang Min, Ota Mineto, Hatano Hiroaki, Takeshima Yusuke, Okubo Mai, Kobayashi Satomi, Sugimori Yusuke, Masahiro Nakano, et al.	4. 巻 82
2. 論文標題 Immunomics analysis of rheumatoid arthritis identified precursor dendritic cells as a key cell subset of treatment resistance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Annals of the Rheumatic Diseases	6. 最初と最後の頁 809 ~ 819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ard-2022-223645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kobayashi Satomi, Nagafuchi Yasuo, Okubo Mai, Sugimori Yusuke, Shirai Harumi, Hatano Hiroaki, Junko Maeda, Yanaoka Haruyuki, Takeshima Yusuke, Ota Mineto, Iwasaki Yukiko, Sumitomo Shuji, Okamura Tomohisa, Yamamoto Kazuhiko, Shoda Hirofumi, Fujio Keishi	4. 巻 116
2. 論文標題 Integrated bulk and single-cell RNA-sequencing identified disease-relevant monocytes and a gene network module underlying systemic sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Autoimmunity	6. 最初と最後の頁 102547 ~ 102547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaut.2020.102547	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小林聖未, 楠田岳, 久保かなえ
2. 発表標題 新型コロナウイルスワクチンの関節リウマチ症例における安全性と疾患活動性への影響に関する検討
3. 学会等名 日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林聖未, 永淵泰雄, 大久保麻衣, 杉森祐介, 波多野裕明, 山田紗依子, 中野正博, 吉田良知, 竹島雄介, 太田峰人, 土田優美, 岩崎由希子, 瀬戸口京吾, 久保かなえ, 岡村僚久, 山本一彦, 庄田宏文, 藤尾圭志
2. 発表標題 早期全身性強皮症における免疫細胞 遺伝子発現プロファイル解析
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林聖未, 永淵泰雄, 大久保麻衣, 杉森祐介, 波多野裕明, 山田紗依子, 中野正博, 吉田良知, 竹島雄介, 太田峰人, 土田優美, 岩崎由希子, 瀬戸口京吾, 久保かなえ, 岡村僚久, 山本一彦, 庄田宏文, 藤尾圭志
2. 発表標題 早期強皮症における制御性T細胞 活性化遺伝子発現signatureの同定
3. 学会等名 第49回日本臨床免疫学会総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------