

免疫学研究のハイライト： 免疫学に関する知識の再定義

はじめに

世界中の免疫学者が10x Genomicsの製品を活用して、免疫細胞の不均一性および発生の進行に関する知識を深めています。免疫系に関する包括的なアトラスを手にした研究者らは、適応免疫応答および自然免疫応答の根底にある細胞および分子のメカニズムを解明し、多様で革新的なアプリケーションを実現しつつあります。現在、既知および新規の標的に対する新たな抗体の数が増えつつある中で、研究者はペア型B細胞受容体の重鎖および軽鎖の配列を特定・確保することが可能であり、免疫療法の失敗と成功の根底にある複雑な生物学の理解に取り組んでいます。免疫学研究のためのシングルセル技術および空間的発現解析技術のアプリケーションを、以下で紹介する論文において探索し、免疫系の複雑性を解明するために将来どのような発見を追加できるかを考えてみましょう。

注目論文	実験の概要	研究ハイライト
抗原特異性に対するB細胞受容体配列の高スループットマッピング (High-Throughput Mapping of B Cell Receptor Sequences to Antigen Specificity) I Setliff et al., Cell. (2019).	研究分野： ワクチン&免疫療法—抗体探索 10x Genomics製品： Chromium シングルセル免疫プロファイリングソリューション サンプルの種類： HIV感染サンプルに由来するヒトB細胞	<ul style="list-style-type: none"> シングルセル免疫プロファイリングソリューションを用いて、個別のB細胞の抗体レパトアをスクリーニングできる安定したハイスループットの手法を開発し、オリゴバーコードを付与された抗原とB細胞受容体(BCR)配列の同時捕捉を可能にした HIV感染者のサンプルからB細胞をスクリーニングし、広域中和抗体を含む多様な新規抗体パネルを特定した
抗イディオタイプ抗体は抗HIV-1特異的なB細胞応答を誘発する (Anti-idiotypic Antibodies Elicit Anti- HIV-1-Specific B Cell Responses) P Dosenovic et al., J Exp Med. (2019).	研究分野： ワクチン&免疫療法—抗体探索 10x Genomics製品： Chromium シングルセル免疫プロファイリングソリューション サンプルの種類： 野生型マウスおよび3BNC60SIノックインマウス(ヒトbNAbのIgHを生殖細胞系に保有)に由来するナイーブB細胞	<ul style="list-style-type: none"> マウスの養子細胞移入系において、HIV-1に対する広域中和作用を有するVRC01クラス抗体を発現するB細胞を、活性化・増殖させるモノクローナル抗イディオタイプ抗体であるiv8の有用性を探索した シングルセル免疫プロファイリングソリューションを用いてBCR配列を取得し、iv8がポリクローナル免疫系においてB細胞の増殖および成熟を誘発し、HIV-1エンベロープ上の保存エピトープを標的とする抗体反応を生じることを発見した

注目論文	実験の概要	研究ハイライト
<p>ヒト腎臓の時空間的な免疫の区画化 (Spatiotemporal Immune Zonation of the Human Kidney)</p> <p>B Stewart et al., Science. (2019).</p>	<p>研究分野：感染症、細胞免疫学 & 分子免疫学</p> <p>10x Genomics製品：Chromium シングルセル遺伝子発現ソリューション</p> <p>サンプルの種類：ヒト胎児腎細胞および成熟腎細胞</p>	<ul style="list-style-type: none"> • シングルセルRNAシーケンスを用いて、組織常在性の骨髄性免疫細胞およびリンパ性免疫細胞における、炎症誘発能および感染防御能を促進する転写プログラムの出生後獲得を特定した • 上皮コンパートメント内で発見された免疫系遺伝子の発現パターンが解剖学的にも定義されることから、感染を受けやすい部位にマクロファージおよび好中球を局在させるような上皮-免疫系クロストークの存在が示唆された
<p>ヒトリンパ球のシングルセル調査は内皮細胞の顕著な不均一性と好中球ホーミングの機序を明らかにする (Single-Cell Survey of Human Lymphatics Unveils Marked Endothelial Cell Heterogeneity and Mechanisms of Homing for Neutrophils)</p> <p>A Takeda et al., Immunity. (2019).</p>	<p>研究分野：感染症、細胞免疫学 & 分子免疫学</p> <p>10x Genomics製品：Chromium シングルセル遺伝子発現ソリューション</p> <p>サンプルの種類：ヒトリンパ内皮細胞(LEC)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ヒトリンパ節(LN)内の33,000個のリンパ内皮細胞(LEC)を、シングルセルRNAシーケンスによってプロファイリングした結果、転写的に区別される6種類のヒトLEC亜集団が明らかになった • 髄洞内部を覆うリンパ内皮細胞はC型レクチンであるCD209を発現している。これが炭水化物であるCD15に結合することで、好中球選択的なホーミング、およびリンパ媒介性の病原体がリンパ節を介して拡散される前にクリアランスする作用を仲介していることを発見した
<p>転写因子TCF-1は自然リンパ球系の細胞系譜へのコミットメントを強化する (The Transcription Factor TCF-1 Enforces Commitment to the Innate Lymphoid Cell Lineage)</p> <p>C Harly et al., Nat Immunol. (2019).</p>	<p>研究分野：細胞免疫学 & 分子免疫学 一細胞系譜の判定</p> <p>10x Genomics製品：Chromium シングルセル遺伝子発現ソリューション</p> <p>サンプルの種類：マウス早期自然リンパ球前駆細胞およびILC前駆細胞</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 自然リンパ球細胞(ILC)前駆細胞の転写および機能に関する不均一性を検討し、特定された細胞サブセットを関連付ける前駆細胞と生成物間の関係を調べた • T細胞因子1が陽性(TCF-1+)の早期自然リンパ球前駆細胞において、連続した2段階のILC発生を観察し、TCF-1の作用がILCの細胞運命へのコミットメントを強化する一方で、樹状細胞の生成に関してはTCF-1は重要でないことが見いだされた

注目論文	実験の概要	研究ハイライト
<p>大規模並列処理によるシングルセルB細胞受容体シーケンスは多様な抗原反応性抗体の迅速な発見を可能にする(Massively Parallel Single-Cell B-Cell Receptor Sequencing Enables Rapid Discovery of Diverse Antigen-Reactive Antibodies)</p> <p>L Goldstein et al., <i>Commun Biol.</i> (2019).</p>	<p>研究分野: ワクチン&免疫療法—抗体探索</p> <p>10x Genomics製品: Chromium シングルセル免疫プロファイリングソリューション</p> <p>サンプルの種類: ラット、マウス、ヒトに由来するナイーブB細胞および抗オボアルブミンB細胞</p>	<ul style="list-style-type: none"> 250,000細胞を対象として高スループットのシングルセルB細胞受容体シーケンス(scBCR-seq)を実施し、大規模並列処理によって正確にペアリングした完全長可変領域を取得した オボアルブミン特異的ハイブリドーマに対して、予測される抗原反応性抗体配列を検討したところ、scBCR-seqデータから、B細胞系譜とその他710種の候補系譜の間に高率で重複が観察された 親和性の高い抗原特異的抗体で構成される大規模で多様性に富むパネルを迅速に発見するために、scBCR-seqが有用であることを実証した
<p>ヒトの免疫細胞の発生および腫瘍内T細胞の疲弊に関する大規模並列シングルセルクロマチンランドスケープ(Massively Parallel Single-Cell Chromatin Landscapes of Human Immune Cell Development and Intratumoral T Cell Exhaustion)</p> <p>A Satpathy et al., <i>Nat Biotechnol.</i> (2019).</p>	<p>研究分野: 免疫腫瘍学</p> <p>10x Genomics製品: Chromium シングルセルATACソリューション</p> <p>サンプルの種類: ヒト血液、および基底細胞癌</p>	<ul style="list-style-type: none"> ヒト血液および基底細胞癌に由来する200,000個以上のシングルセルからクロマチンプロファイルを取得した PD-1の阻害前後に実施した逐次的な腫瘍生検サンプルを解析した結果、治療反応性のT細胞サブセットに関するクロマチン調節因子が明らかになった 腫瘍内におけるCD8+ T細胞の疲弊、ならびにCD4+ T濾胞性ヘルパー細胞の発生を制御する、共通の調節プログラムを特定した
<p>PD-1阻害に続いて起こった腫瘍特異的T細胞のクローン置換(Clonal Replacement of Tumor-Specific T Cells Following PD-1 Blockade)</p> <p>K Yost et al., <i>Nat Med.</i> (2019).</p>	<p>研究分野: 免疫腫瘍学</p> <p>10x Genomics製品: Chromium シングルセル免疫プロファイリングソリューション</p> <p>サンプルの種類: 進行基底細胞癌患者に由来する原発腫瘍</p>	<ul style="list-style-type: none"> 基底細胞癌または扁平上皮癌の患者から、抗PD-1療法の実施前後に部位を一致させて採取した腫瘍に由来する79,046個の細胞について、対応ありのシングルセルRNAシーケンスとT細胞受容体シーケンスを実施した チェックポイント阻害後の疲弊したCD8+ T細胞において優先的にクローン置換が認められたが、増加していたT細胞クローンは既存の疲弊した腫瘍浸潤Tリンパ球の再活性化に由来するものではなく、腫瘍微小環境の外から動員されたものである可能性が見いだされた

注目論文	実験の概要	研究ハイライト
<p>併用免疫療法に対するクラスI HLAの転写消失に起因するがんの獲得抵抗(Acquired Cancer Resistance to Combination Immunotherapy from Transcriptional Loss of Class I HLA)</p> <p>K Paulson et al., <i>Nat Commun.</i> (2018).</p>	<p>研究分野：免疫腫瘍学</p> <p>10x Genomics製品：Chromium シングルセル遺伝子発現ソリューションおよびChromiumシングルセル免疫プロファイリングソリューション</p> <p>サンプルの種類：転移を伴うメルケル細胞癌の患者から得られた逐次的なPBMCサンプルおよび腫瘍生検</p>	<ul style="list-style-type: none"> 転移を伴うメルケル細胞癌患者2名に、自家メルケル細胞ポリオーマウイルス特異的CD8+ T細胞および免疫チェックポイント阻害薬を投与したところ、初期に劇的な寛解が認められたが、後に再発した scRNA-seqを用い、耐性腫瘍において標的ウイルスエピトープを提示する特定のHLA遺伝子が、CD8を介した強力な免疫学的圧力の結果として動的に転写抑制を受けていることを特定した

その他の論文については以下のリンクからご覧ください。

1. J Granja et al., Single-Cell Multiomic Analysis Identifies Regulatory Programs in Mixed-Phenotype Acute Leukemia. *Nat Biotechnol.* 37, 1458–1465 (2019).
2. B Huang et al., Mucosal Profiling of Pediatric-Onset Colitis and IBD Reveals Common Pathogenics and Therapeutic Pathways. *Cell.* 179, 1160–1176 (2019).
3. B Miller et al., Subsets of Exhausted CD8+ T cells Differentially Mediate Tumor Control and Respond to Checkpoint Blockade. *Nat Immunol.* 20, 326–336 (2019).
4. J Oh et al., Migrant Memory B Cells Secrete Luminal Antibody in the Vagina. *Nature.* 571, 122–126 (2019).
5. B Dulken et al., Single-Cell Analysis Reveals T Cell Infiltration in Old Neurogenic Niches. *Nature.* 571, 205–210 (2019).
6. A Chapuis et al., T Cell Receptor Gene Therapy Targeting WT1 Prevents Acute Myeloid Leukemia Relapse Post-Transplant. *Nat Med.* 25, 1064–1072 (2019).
7. G Ledergor et al., Single Cell Dissection of Plasma Cell Heterogeneity in Symptomatic and Asymptomatic Myeloma. *Nat Med.* 24, 1867–1876 (2018).
8. J Neal et al., Organoid Modeling of the Tumor Immune Microenvironment. *Cell.* 175, 1972–1988 (2018).
9. A Lundmark et al., Gene Expression Profiling of Periodontitis-Affected Gingival Tissue by Spatial Transcriptomics. *Sci Rep.* 8, 9370 (2018).
10. G Zheng et al., Massively Parallel Digital Transcriptional Profiling of Single Cells. *Nat Commun.* 8, 14049 (2017).