

【論文概要】

非仮説駆動型の皮膚トランスクリプトーム解析により、アトピー性皮膚炎の症状と治療反応に関わるバイオマーカーを同定

(原題 : An unbiased tissue transcriptome analysis identifies potential markers for skin phenotypes and therapeutic responses in atopic dermatitis)

発表者	<p>野村(福島) 彩乃¹、川崎 洋^{1,2}、八代 聖¹、小幡 祥子¹、種瀬 啓士¹、海老原 全¹、佐伯 秀久³、江藤 隆史⁴、長谷川 武宏⁵、矢崎 潤史^{6,14}、清田 純^{7,15}、小原 収⁸、関田 愛子²、宮井 智浩²、芦崎 晃一^{1,2,7,15}、古関 明彦^{2,9}、桜田 一洋^{7,10,15}、川上 英良^{7,11,12,15}、天谷 雅行^{1,13}</p> <ol style="list-style-type: none">1. 慶應義塾大学医学部 皮膚科学教室,2. 理化学研究所 生命医科学研究センター(IMS) 免疫器官形成研究チーム3. 日本医科大学 皮膚科学教室4. 東京逋信病院 皮膚科5. Sysmex R&D Centre Europe GmbH, Research and Development Division6. 理化学研究所 生命医科学研究センター(IMS) 統合ゲノミクス研究チーム7. 理化学研究所 情報統合戦略本部 アドバンストデータサイエンスプロジェクト8. かずさDNA 研究所9. 千葉大学大学院 医学研究院 細胞分子医学講座10. 慶應義塾大学医学部 拡張知能医学講座11. 千葉大学大学院 医学研究院 人工知能 (AI) 医学12. 千葉大学 国際高等研究基幹 (IAAR)13. 理化学研究所 生命医科学研究センター(IMS) 皮膚恒常性研究チーム14. 現所属 : 摂南大学 農学部 ゲノム生物学研究室15. 現所属 : 理化学研究所 生命医科学研究センター (IMS) 予測医学特別プロジェクト
発表概要	<p>背景</p> <p>アトピー性皮膚炎 (AD) は症状や重症度の個人差が大きく、個別化医療の必要性が高い疾患です。これまでの研究では、皮膚の炎症が主に 2 型炎症に由来するとされてきましたが、近年は他の免疫経路の関与も示唆されており、その分子機構の多様性が</p>

課題でした。また、分子標的薬による治療効果にも個人差があり、その要因は明らかではありませんでした。

方法

研究チームは、156人のAD患者から1mmの全層皮膚生検で951検体を採取し、RNAシーケンシングによる網羅的な遺伝子発現解析を実施。仮説に依存しない「非負値行列因子分解（NMF）」という教師なし機械学習を用いて、遺伝子の共発現パターン（29群）を抽出しました。さらに、皮膚症状やHISCL-5000™にて測定した血中バイオマーカーとの関連（横断解析）および分子標的薬デュピルマブの6か月間の治療反応（縦断解析）を評価しました。

結果

NMFによる遺伝子パターン抽出

皮膚検体から得られた遺伝子発現データに対して、教師なし機械学習手法である非負値行列因子分解（NMF）を適用した結果、29個の遺伝子群を同定し、これらを「SKIn-Tissue derived Metagenes（SKITm）」と名付けました。

横断研究：局所皮膚症状との関係

紅斑（赤み）、浸潤（皮膚の盛り上がり）、苔癬化（ごわごわとした皮膚）、そう破痕（引っかき傷）などの局所症状や全身の重症度と、特定のSKITmの関連を解析した結果、特定のSKITmと特定の臨床所見の関連が認められました。

例えば、紅斑はSKITm17（2型炎症）やSKITm10（17型炎症）と、アミロイド苔癬は（固いぶつぶつ）SKITm11（1型炎症）と関連していました。血中EDN（好酸球由来ニューロトキシン）濃度は皮膚SKITm17（2型炎症）と、血中CCL20（17型炎症関連サイトカイン）濃度はSKITm10（17型炎症）と関連が認められ、診療現場でも用いられている血中CCL17（TARC）濃度は、SKITm17およびSKITm10のいずれとも関連していました。

縦断研究：デュピルマブへの治療反応と分子動態との関連

2型炎症を標的とする分子標的薬デュピルマブを、24名の患者に6か月間投与し早期反応群・中間反応群・反応不良群の3群における皮膚発現遺伝子および血中バイオマーカーを評価しました。

反応不良群では、治療前の皮膚において、SKITm10や新規に同定された細胞外マトリックス関連遺伝子群（SKITm16）、転写因子関連群（SKITm5）の発現が高く、IL-22、IL-18、CCL20といった血中バイオマーカーが高値を示しました。

	<p>治療とともに、SKITm17 は全群で抑制されましたが、SKITm10 は反応不良群で持続的に高発現していました。</p> <p>これらの結果は、デュピルマブの効果が限定的となる患者において、残存する炎症経路や組織特異的な遺伝子異常を標的とした治療が有効な選択肢となる可能性を示唆しています。</p> <p>結論</p> <p>本研究は、アトピー性皮膚炎における症状の多様性や治療反応の個人差に対し、非仮説駆動型の網羅的解析で分子基盤の一端を明らかにしました。症状ごとに異なる遺伝子群や、治療反応を予測するバイオマーカーの同定は、個別化医療の実現に寄与する成果です。今後は、これらの知見を活用した診断支援や新規治療標的の開発、さらに本手法の他疾患への応用が期待されます。</p>
投稿雑誌	Nature Communications https://doi.org/10.1038/s41467-025-59340-x