

แผนที่เซลล์มนุษย์ : ความก้าวหน้าของเทคโนโลยี การถอดรหัสพันธุกรรมแบบเซลล์เดียว (Human Cell Atlas: Advances in Single Cell Sequencing Technology)

มานพ พิทักษ์ภากร

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาควิชาชีววิทยา สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ประเพณีวิชาแพทยศาสตร์และทันตแพทยศาสตร์ สำนักวิทยาศาสตร์

ราชบัณฑิตยสภา, manop.pit@mahidol.ac.th

ร่างกายมนุษย์ประกอบด้วยเซลล์ประมาณ ๓๗.๒ ล้านล้านเซลล์ แต่ละเซลล์มีหน้าที่เฉพาะ ขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์และอวัยวะที่เซลล์นั้นตั้งอยู่ แม้ว่าเซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายจะมีรหัสพันธุกรรมเหมือนกัน แต่ก็มีข้อแตกต่างอยู่ด้วย ความแตกต่างของเซลล์แต่ละเซลล์ส่วนหนึ่งเกิดจากการทำงานของยีนแต่ละยีนที่แตกต่างกันไปในแต่ละเซลล์ หากเราเข้าใจความหลากหลายและการทำงานของยีนต่าง ๆ ในเซลล์เหล่านี้ เราจะมีพื้นฐานสำคัญในการศึกษาชีววิทยาและการแพทย์ เทคโนโลยีการถอดรหัสพันธุกรรมแบบเซลล์เดียว (single cell sequencing) ได้เปิดโอกาสให้เราสามารถวิเคราะห์การแสดงออกของยีนในแต่ละเซลล์ ทำให้สามารถจำแนกชนิดของเซลล์และศึกษากระบวนการทางชีววิทยาได้อย่างละเอียด

การถอดรหัสพันธุกรรมระดับเซลล์เดียวคืออะไร?

การถอดรหัสพันธุกรรมของสิ่งมีชีวิตชนิดต่าง ๆ รวมถึงมนุษย์ที่ผ่านมา อาศัยการอ่านลำดับเบสของรหัสพันธุกรรมที่ได้จากการรวมสารพันธุกรรม ไม่ว่าจะเป็นดีเอ็นเอ (DNA) บางส่วน หรือทั้งจีโนม (genome) และอาร์เอ็นเอ (RNA) หรือทรานสคริปโทม (transcriptome, อาร์เอ็นเอที่ถูกถอดรหัสจากดีเอ็นเอ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายีนใดกำลังถูกใช้งานในเซลล์ ณ เวลานั้น) ที่สกัดจากเซลล์ชนิดต่าง ๆ จำนวนมากรวมกันเช่น เซลล์เม็ดเลือดทั้งหมดในหลอดเก็บเลือด เซลล์เนื้อเยื่อเฉพาะเลี้ยง ขึ้นเนื้อจากอวัยวะต่าง ๆ ข้อมูลที่ได้จากการถอดรหัสพันธุกรรมนี้จึงเป็นข้อมูลเฉลี่ยของสารพันธุกรรมทั้งหมดจากสิ่งส่งตรวจ และไม่สามารถจำแนกความแตกต่างของรหัสพันธุกรรมที่มาจากเซลล์แต่ละเซลล์ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษาความแตกต่างของรหัสพันธุกรรมจากอาร์เอ็นเอ ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การทำงานของยีนต่าง ๆ ในแต่ละเซลล์ และมีความหลากหลายแตกต่างกันไปในเซลล์แต่ละชนิด

การถอดรหัสพันธุกรรมแบบเซลล์เดียว (single cell sequencing) อาศัยหลักการแยกเซลล์จากสิ่งส่งตรวจหรือเนื้อเยื่อออกจากกัน จากนั้นก็สกัดสารพันธุกรรม แล้วติดฉลากด้วยรหัสแท่งโมเลกุล (molecular barcode) ก่อนถอดรหัสพันธุกรรม (VanInsberghe et al., 2025: 337) ข้อมูลรหัสพันธุกรรมที่อ่านได้จึงสามารถติดตามย้อนกลับไปยังที่มาของเซลล์แต่ละเซลล์หรือเซลล์แต่ละชนิดได้ วิธีการถอดรหัสพันธุกรรมนี้จึงเหมาะแก่การศึกษาข้อมูลพันธุกรรมที่แตกต่างกันในแต่ละเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อมูลอาร์เอ็นเอหรือทรานสคริปโทม ซึ่งสะท้อนถึงการทำงานของยีนแต่ละยีนที่แตกต่างกันไปในเซลล์แต่ละชนิด อีกทั้งศึกษาแยกส่วน

เซลล์แต่ละชนิดที่อยู่รวมกันและประกอบกันขึ้นเป็นอวัยวะแต่ละอวัยวะด้วย ความก้าวหน้าในเทคโนโลยีการถอดรหัสพันธุกรรมรุ่นใหม่ (next generation sequencing) ทำให้การถอดรหัสสามารถทำได้ในปริมาณมาก (high throughput) ในคราวเดียวกัน และส่งเสริมให้สามารถถอดรหัสพันธุกรรมแบบเซลล์เดี่ยวได้ง่ายขึ้น เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลของรหัสพันธุกรรมจากแต่ละเซลล์แล้ว เราสามารถรวมกลุ่มข้อมูลของเซลล์ชนิดเดียวกัน และจำแนกเป็นกลุ่มย่อยของเซลล์แต่ละชนิดได้ นอกจากนี้ เรายังสามารถรวมข้อมูลการแสดงออกของยีนที่ได้จากการถอดรหัสพันธุกรรมแบบเซลล์เดี่ยว กับข้อมูลตำแหน่งของเซลล์ต่าง ๆ ที่อยู่ในเนื้อเยื่อได้อีกด้วย กลายเป็นการศึกษาทรานสคริปโทมิกส์เชิงพื้นที่ (spatial transcriptomics) ทำให้สามารถศึกษาโครงสร้างและหน้าที่ของเซลล์ในบริบทของเนื้อเยื่อหรืออวัยวะ รวมถึงวางแผนผังหรือแผนที่ (atlas) ของเซลล์ชนิดต่าง ๆ ในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะได้

โครงการแผนที่เซลล์มนุษย์ (The Human Cell Atlas, HCA)

โครงการแผนที่เซลล์มนุษย์เป็นโครงการเครือข่ายความร่วมมือระดับนานาชาติของนักวิจัยทั่วโลกที่เริ่มต้นใน พ.ศ. ๒๕๕๙ โดยมีเป้าหมายเพื่อสร้างแผนที่ของเซลล์มนุษย์ทั้งหมด (Rozenblatt-Rosen et al., 2017: 451 และ Yanai et al., 2024: 553) ผ่านการผสานข้อมูลจากการถอดรหัสพันธุกรรมแบบเซลล์เดี่ยว และการศึกษาทรานสคริปโทมิกส์เชิงพื้นที่ HCA ตั้งเป้าหมายการวิเคราะห์เซลล์มนุษย์มากถึง ๑ หมื่นล้านเซลล์จากเนื้อเยื่อและอวัยวะของมนุษย์ และสร้างฐานข้อมูลรหัสพันธุกรรมของเซลล์มนุษย์ทุกชนิดในทุกอวัยวะ ข้อมูลดังกล่าวจะเป็นทรัพยากรและแหล่งอ้างอิงสำหรับนักวิจัยและงานวิจัยด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่สำคัญ ช่วยทำให้นักวิจัยและแพทย์เข้าใจบทบาทของยีนในแต่ละเซลล์ กลไกการทำงานของเซลล์ต่าง ๆ รวมถึงกลไกการเกิดความผิดปกติต่าง ๆ ที่ก่อให้เกิดโรค อีกทั้งเข้าใจบทบาทที่เซลล์แต่ละเซลล์ในอวัยวะต่าง ๆ มีต่อสุขภาพและโรค ในที่สุด ปัจจุบัน HCA มีนักวิจัยร่วมโครงการมากกว่า ๓,๕๐๐ คนจากมหาวิทยาลัยและสถาบันวิจัยทั่วโลกมากกว่า ๒,๐๐๐ แห่ง HCA ได้ถอดรหัสพันธุกรรมของเซลล์ชนิดต่าง ๆ และสร้างฐานข้อมูลแผนที่เซลล์จากเนื้อเยื่อและอวัยวะไปแล้ว ๑๘ ชนิด รวมทั้งสิ้นกว่า ๖๒ ล้านเซลล์ โครงการนี้ได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยจากทั้งภาครัฐและเอกชนในหลายประเทศ เช่น สถาบันสุขภาพแห่งชาติ สหรัฐอเมริกา สหภาพยุโรป และ Chan-Zuckerberg Initiative ฐานข้อมูลของ HCA ช่วยให้นักวิจัยมีความรู้พื้นฐานในการแก้ปัญหาสุขภาพ ตัวอย่างเช่น ข้อมูลจาก HCA ช่วยให้นักวิจัยเข้าใจได้อย่างรวดเร็วเกี่ยวกับการทำงานของเซลล์ในระบบทางเดินหายใจ และปอด ตลอดจนกลไกการติดเชื้อไวรัสโคโรนาในเซลล์เหล่านี้ ซึ่งนำไปสู่ความเข้าใจที่ดีขึ้นเกี่ยวกับการเกิดโรคโควิด-๑๙ (COVID-19)

แผนที่ความหลากหลายของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันในชาวเอเชีย (Asian Immune Diversity Atlas, AIDA)

แม้ว่า HCA จะเป็นโครงการระดับนานาชาติ แต่สัดส่วนนักวิจัยจากทวีปเอเชียและข้อมูลจากประชากรอาสาสมัครชาวเอเชียกลับมีน้อยกว่าเมื่อเทียบกับชาวตะวันตก นอกจากนี้ ชาวเอเชียยังมีความหลากหลายทางพันธุกรรมสูงและมีจำนวนประชากรสูงกว่าชาวตะวันตก การศึกษาในอาสาสมัครชาวเอเชียที่มีความหลากหลายจึงมีความสำคัญ โครงการศึกษาความหลากหลายของแผนที่เซลล์จากชาวเอเชียโครงการแรก คือ แผนที่ความ

หลากหลายของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันในชาวเอเชีย (Asian Immune Diversity Atlas, AIDA) จัดตั้งขึ้นภายใต้ HCA โดยมีเป้าหมายในการศึกษาความหลากหลายของระบบภูมิคุ้มกันในชาวเอเชีย ๖ กลุ่ม ได้แก่ จีน ญี่ปุ่น เกาหลี อินเดีย มาเลเซีย และไทย ผ่านความร่วมมือของนักวิจัย ๕ ประเทศ คือ ญี่ปุ่น เกาหลีใต้ อินเดีย สิงคโปร์ และไทย เพื่อศึกษาความแตกต่างและจุดร่วมของการทำงานของยีนและเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันจากอาสาสมัครชาวเอเชีย ๖ เชื้อชาติข้างต้น ผลการศึกษาเบื้องต้นพบความแตกต่างในการทำงานของยีนในระบบภูมิคุ้มกันระหว่างคนเอเชียกับคนตะวันตก (Kock et al., 2025: 2288) นอกจากนี้ ยังมีความแตกต่างในกลุ่มคนเอเชียด้วยกันเอง ตัวอย่างเช่น คนไทยมีเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (monocyte) ที่แสดงออกมากกว่าคนชาติอื่นในเอเชีย องค์ความรู้ที่ได้จากโครงการนี้สามารถต่อยอดเพื่อสร้างความเข้าใจในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่าง ๆ อีกมาก เช่น อาจช่วยตอบคำถามได้ว่า เหตุใดคนเอเชียจึงมีโรคกลุ่มที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันมากกว่าคนตะวันตก เหตุใดคนบางกลุ่มเกิดภูมิแพ้มากกว่า หรือแพ้อาหารหรือยาบางอย่างมากกว่า

บทสรุป

โครงการแผนที่เซลล์มนุษย์เป็นโครงการระดับโลกที่มุ่งสร้างแผนที่ของเซลล์ทุกชนิดในร่างกายมนุษย์เพื่อให้เข้าใจบทบาทหน้าที่ของเซลล์ทั้งในสภาวะปกติและการเป็นโรค เทคโนโลยีถอดรหัสพันธุกรรมแบบเซลล์เดี่ยวเป็นเครื่องมือสำคัญที่ช่วยให้สามารถวิเคราะห์การแสดงออกของยีนในแต่ละเซลล์ได้อย่างละเอียด โครงการแผนที่เซลล์มนุษย์และโครงการแผนที่ความหลากหลายเซลล์ระบบภูมิคุ้มกันในชาวเอเชีย เป็นตัวอย่างของความพยายามในการใช้เทคโนโลยีสมัยใหม่ เพื่อสร้างข้อมูลและรวบรวมองค์ความรู้เกี่ยวกับเซลล์จากประชากรหลากหลายกลุ่ม ซึ่งจะนำไปสู่การสร้างฐานข้อมูลที่ครอบคลุมและเป็นประโยชน์แก่การวิจัยทางการแพทย์

เอกสารอ้างอิง

- Kock, K. H., Tan, L. M., Han, K. Y., Ando, Y., Jevapatarakul, D., Chatterjee, A., Lin, Q. X. X., Buyamin, E.V., Sonthalia, R., Rajagopalan, D., Tomofuji, Y., Sankaran, S., Park, M. S., Abe, M., Chantaraamporn, J., Furukawa, S., Ghosh, S., Inoue, G., Kojima, M., Kouno, T., Lim, J., Myouzen, K., Nguantad, S., Oh, J. M., Rayan, N. A., Sarkar, S., Suzuki, A., Thungstianpun, N., Venkatesh, P. N., Moody, J., Nakano, M., Chen, Z., Tian, C., Zhang, Y., Tong, Y., Tan, C. T. Y., Tizazu, A. M., Loh, M., Hwang, Y. Y., Ho, R. C., Larbi, A., Ng, T. P., Won, H. H., Wright, F. A., Villani, A.C., Park, J. E., Choi, M., Liu, B., Maitra, A., Pithukpakorn, M., Suktitipat, B., Ishigaki, K., Okada, Y., Yamamoto, K., Carninci, P., Chambers, J. C., Hon, C. C., Matangkasombut, P., Charoensawan, V., Majumder, P. P., Shin, J. W., Park, W. Y. & Prabhakar, S. (2025). Asian diversity in human immune cells. *Cell*, 188(8), 2288-2306.e24. doi:10.1016/j.cell.2025.02.017. Epub 2025 Mar 19. PMID:40112801.
- Rozenblatt-Rosen, O., Stubbington, M. J. T., Regev, A. & Teichmann, S. A. (2017). The Human Cell Atlas: from vision to reality. *Nature*, 550(7677), 451-453. doi:10.1038/550451a. PMID:29072289.

- VanInsberghe, M., van Oudenaarden, A. (2025). Sequencing technologies to measure translation in single cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 26(5), 337-346. doi:10.1038/s41580-024-00822-z. Epub 2025 Jan 20. PMID:39833532.
- Yanai, I., Haas, S., Lippert, C. & Kretzmer, H. (2024). Cellular atlases are unlocking the mysteries of the human body. *Nature*, 635(8039), 553-555. doi:10.1038/d41586-024-03552-6. PMID: 39567780.