

2023 年度年次報告書

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出

2019 年度採択研究代表者

藤原 裕展

理化学研究所 生命機能科学研究センター

チームリーダー

体表多様性を創発する上皮―間充織相互作用の動的制御機構の解明

主たる共同研究者:

大浪 修一 (理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー)

長山 雅晴 (北海道大学 電子科学研究所 教授)

二階堂 愛 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授)

研究成果の概要

体表多様性を創発する上皮-間充織相互作用の動的制御機構を明らかにするため、今年度は、藤原グループが開発した基底膜イメージングマウスを用い、発生毛包における基底膜分子のターンオーバー速度、基底膜の拡張率、細胞移動、細胞分裂等に関する定量値を取得した。これらデータの解析と基底膜ダイナミクスの摂動実験から、基底膜分子のターンオーバー速度の空間的な制御が、毛包のマクロスケールな器官形状に寄与していることが判明した¹⁾。さらに、これら定量データを長山グループが開発した毛包発生の数理モデルに反映させることで、上皮細胞の増殖パターン、基底膜の拡張性、そして真皮の弾性の時空間制御により、毛包の形態形成が実現されるとの仮説が示唆された。また、毛包の発生初期ステージから中・後期ステージまでの上皮と間充織の細胞を含む発生毛包全体の1細胞トランスクリプトームデータを、二階堂グループが開発したQuartz-Seq2法により取得した。さらに、1細胞遺伝子発現データから細胞間相互作用を予測する手法を開発し^{2,3)}、その手法を胃の発生へ応用することで、胃の幹細胞と胃粘膜分泌細胞の分化・維持に関わる細胞相互作用シグナルを同定した⁴⁾。今後は本チームで得られたデータに応用し、毛包上皮細胞と間充織との相互作用の予測を目指す。CREST 多細胞領域の助成情報と関係する研究者の情報を用いて論文データベースから発表済みの成果を自動的に発見し、大浪グループが開発・運用しているSSBD:databaseに登録するシステムを運用するとともに、領域データポータルを改良し公開済みのバイオイメージデータと論文情報を一覧できるようにした⁵⁾。また、成果の登録をうながす取り組みを、SSBD:repository への簡易な登録へと拡大した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Duligengaowa Wuergenzhen, Eleonore Gindroz, Ritsuko Morita, Kei Hashimoto, Takaya Abe, Hiroshi Kiyonari, Hironobu Fujiwara. Col4a2-eGFP mouse model reveals the molecular and functional dynamics of basement membrane remodelling in hair follicle morphogenesis. *bioRxiv* (2023) doi: <https://doi.org/10.1101/2023.10.31.564866>
- 2) Koki Tsuyuzaki, Manabu Ishii, Itoshi Nikaido. Sctensor detects many-to-many cell-cell interactions from single cell RNA-sequencing data. *BMC bioinformatics*, 24, (1), 420-420 (2023)
- 3) Koki Tsuyuzaki, Itoshi Nikaido. nnTensor: An R package for non-negative matrix/tensor decomposition *Journal of Open Source Software* (2023)
- 4) Hitomi Takada*, Yohei Sasagawa*, Mika Yoshimura, Kaori Tanaka, Yoshimi Iwayama, Tetsutaro Hayashi, Ayako Isomura-Matoba, Itoshi Nikaido†, Akira Kurisaki†. Author Correction: Single-cell transcriptomics uncovers EGFR signaling-mediated gastric progenitor cell differentiation in stomach homeostasis. *Nature Communications*, 14(1):3750 (2023) (†co-corresponding author)
- 5) Peter Bajcsy et al., Enabling Global Image Data Sharing in the Life Sciences. *arXiv* (2024) 2401.13023 doi: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2401.13023>