

2023 年度年次報告書

データ駆動・AI 駆動を中心としたデジタルトランスフォーメーションによる生命科学研究の革新

2021 年度採択研究代表者

二階堂 愛

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

ゲノムレジリエンス破綻の理解と未来予測

主たる共同研究者:

Frith Martin (東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授)

光山 統泰 (産業技術総合研究所 人工知能研究センター 研究チーム長)

## 研究成果の概要

本年度は昨年度に引き続き「ゲノム不安定性の計測法の開発」と「ゲノム不安定性の同定ワークフローとアルゴリズムの開発と運用」、「ロボットによる自動化とアトラス構築」について進めた。引き続き、開発してきたゲノム不安定性の計測法の性能を評価するため、薬剤によりゲノム不安定性を誘導して、*de novo* のゲノム変異を捉えられるかを確認した。その結果、薬剤の影響で生じた *de novo* のゲノム不安定性とその細胞集団からの除去を単一細胞レベルで計測することに成功した。この手法に関わる特許を取得し試薬会社へライセンスし、RNA 増幅技術、シーケンス法のキットとしてそれぞれ発売した。この手法を応用し、1 マウス割球の発生時のゲノム不安定性を計測し論文を投稿した。

計測データから全ゲノム規模の *de novo* のゲノム不安定性を抽出するために、データ解析ワークフローを開発した。まず昨年度に引き続き標準ワークフロー言語 NextFlow を用いてデータ解析自動化プログラム RamDAQ を開発し github で公開した。これにイントロン領域やインタージェニック領域からゲノム不安定性の計算する機能を新たに組み込んだ。

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た(1, 2)。細胞相互作用解析法を胃の発生へ応用し、胃がんと関連の深い細胞種が分化するシグナルを同定した(3)。この手法を用いることでゲノム不安定性と細胞間相互作用の関連解析の実現が期待される。

ゲノム不安定性に関わる移動性エレメント配列を同定するアルゴリズムの開発を進めヒトの新しい ERV を複数発見し Dfam データベースに登録した。またその仮定で発見した DNA 配列アラインメントの基礎理論についてプレプリントを公開した。

ゲノム不安定性の計測法の自動化のため、自走式の単腕 6 軸協働ロボットとサーマルサイクラーを複数台設置できるステージ、微量分注装置などを組み合わせた自動実験装置の開発を継続した。今年度、自動化しにくいプレートシールの脱着の代替技術の開発を進め、サーマルサイクラーで実用性を示した。また DNA ライブラリ作製時のピットポイントであった核酸の精製過程がプレートとチップの製造誤差からくることを画像解析と光コム技術による 3 次元計測により明らかになった。この問題を分注装置の動作パラメータの微調整によりライブラリ合成不良を手作業よりも減らせることが明らかになった。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Koki Tsuyuzaki, Manabu Ishii, Itoshi Nikaido. Sctensor detects many-to-many cell-cell interactions from single cell RNA-sequencing data. BMC bioinformatics, 24, (1), 2023 年 11 月 7 日, 420-420
- 2) Koki Tsuyuzaki, Itoshi Nikaido. nnTensor: An R package for non-negative matrix/tensor decomposition Journal of Open Source Software, 2023 年 4 月 23 日
- 3) 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, 2023 年 10 月 17 日 (†co-corresponding author)