

2024 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

2023 年度採択研究代表者

落合 博

九州大学 生体防御医学研究所
教授

マルチモーダル時空間統合オミクス解析による哺乳類細胞運命制御基盤の理解

主たる共同研究者:

新海 創也 (理化学研究所 生命機能科学研究センター 上級研究員)

船富 卓哉 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 准教授)

前原 一満 (九州大学 生体防御医学研究所 助教)

研究成果の概要

本研究では、哺乳類初期発生過程における遺伝子発現多様性と高次ゲノム・エピゲノム制御機構を、マルチモーダル時空間解析とデータ駆動型モデルで統合的に解明することを目的とした。

Aim1: マルチオミクス統合解析による転写活性の時空間調節パターンの解明

DNA/RNA/IF-seqFISH を利用し、マウス ES 細胞で転写動態とクロマチン構造の連関を報告した (Ohishi et al., **Sci Adv**, 2024)。また、seqFISH 解析効率化に資する液晶可変リターダーと偏光板を組み込んだ光学系を試作し、深層学習による蛍光色素弁別の実機検証準備を完了した。scmtChIL-seq に統計フィルタリングを導入してデータ取得効率を向上させ、RNA Pol II を軸とする単一細胞マルチオミクス統合法を確立した。細胞運命決定解析に応用可能なソフトウェア ddHodge を公開し論文投稿中である。

Aim2: 生細胞イメージングによる転写活性とエピゲノム要素の経時変化の理解

独自開発の単一遺伝子イメージング技術 STREAMING-tag システムを改良し、特定遺伝子の転写活性とエピゲノム因子の動態をリアルタイム追跡可能な ES 細胞株を樹立した。関連手法をまとめた論文を投稿準備中である。

Aim3: データ駆動型の転写制御モデリングと直感的データベース構築

seqFISH とライブイメージングデータ解析により、遺伝子座周囲に形成されるタンパク質凝縮体の高い粘性が転写動態を制御していることを見出し、粘弾性環境下 PHi-C モデルと一般化ランジュバン方程式を構築した。未観測 DNA 座標を補完し免疫染色シグナルを統合表示するブラウザベースの可視化システムを試作し、データ共有基盤拡充にめどを付けた。これらの成果により、初期胚における遺伝子発現制御ネットワークの包括的理解とその数理的予測精度向上への基盤を確立した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Kosuke Tomimatsu, Takeru Fujii, Ryoma Bise, Kazufumi Hosoda, Yosuke Taniguchi, Hiroshi Ochiai, Hiroaki Ohishi, Kanta Ando, Ryoma Minami, Kaori Tanaka, Taro Tachibana, Seiichi Mori, Akihito Harada, Kazumitsu Maehara, Masao Nagasaki, Seiichi Uchida, Hiroshi Kimura, Masashi Narita, Yasuyuki Ohkawa, Precise immunofluorescence canceling for highly multiplexed imaging to capture specific cell states, **Nature Communications**, 10.1038/s41467-024-47989-9, 15, 1, 3657, (2024)
- 2) Soya Shinkai, Shuichi Onami, 4D Genome Analysis Using PHi-C2, **Methods in Molecular Biology**, 10.1007/978-1-0716-4136-1_16, 2856, 271-279 (2024)
- 3) Hiroaki Ohishi, Hiroshi Ochiai, Image Analysis Protocol for DNA/RNA/Immunofluorescence (IF)-seqFISH Data, **Methods in Molecular Biology**, 10.1007/978-1-0716-4136-1_24, 419-432 (2024)
- 4) Soya Shinkai, Shuichi Onami, Tomoshige Miyaguchi, Generalized Langevin dynamics for single

beads in linear elastic networks, *Physical Review E*, 10.1103/physreve.110.044136, 110, 4, 044136 (2024)

- 5) Hiroaki Ohishi, Soya Shinkai, Hitoshi Owada, Takeru Fujii, Kazufumi Hosoda, Shuichi Onami, Takashi Yamamoto, Yasuyuki Ohkawa, Hiroshi Ochiai, Transcription-coupled changes in genomic region proximities during transcriptional bursting, *Science Advances*, 10.1126/sciadv.adn0020, 10, 49, adn0020 (2024)