

石井 優

大阪大学大学院生命機能研究科  
教授

動く1細胞の「意思」を読み取る *in vivo* 網羅的動態・発現解析法の開発

## § 1. 研究成果の概要

石井チームでは、免疫細胞の生体イメージングを基盤とし、細胞動態とその動態を制御する分子基盤を解明することを目指しています。その為に、2つの大きな課題(1)イメージング研究と細胞動態解析を統合する技術、(2)イメージング研究と遺伝子発現解析を統合する技術、の開発に取り組んでいます。これら2つの技術を合わせることで、イメージングデータを基に細胞動態を特徴付ける分子基盤を同定できると考えています。

イメージング研究と細胞動態解析を統合する技術として、数理統計解析により細胞の形や動きの経時変化、すなわち細胞動態を網羅的に解析する理論を構築しています。細胞動態を数値として表現し分類することにより、例えば同じ炎症反応である感染性炎症とアレルギー性炎症の間においても動態の差異を比較し、議論することが可能になります。この「動態」を多数の成分の集合としてとらえる理論の確立によって『動きとはなにか？形とは何か？形が変わるとはどういう事なのか？』という大きな課題を明らかにすることも目指しています。

2019年度は細胞標識法の確立に重点的に取り組みました。本プロジェクトにおいては細胞標識法としてタイプの異なる2つの方法の確立を目指しています。TIVAtag法は特殊なタグを用いて、光刺激により標的細胞内のmRNAを捕捉・回収する方法です。一方、KikGR法は色調変化型の蛍光タンパク質を用いて、光刺激により細胞の色を変化させ標的細胞を標識・回収する方法です。どちらの方法にも長所と短所があることから、それぞれの長所と短所を補完する意味で両者の確立を同時に進めています。TIVAtag法に関しては生化学的な実験を中心に行い、詳細な条件検討を進め実験系としての検証を行いました。また、KikGR法に関しては光刺激や細胞回収の条件検討を進めました。そして、このKikGR法による細胞標識を用いて、動いている細胞と静止している細胞をそれぞれ標識・回収し、トランスクリプトーム解析を行いました。2019年度はオリゴセルレベル

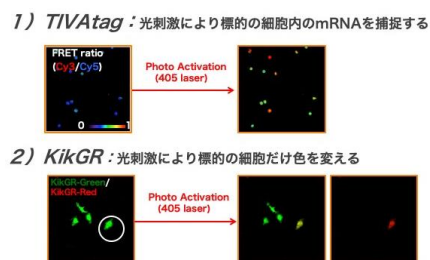


図) 細胞標識法

の解析に留まりましたが、最終年度はシングルセルレベルまでスケールダウンした解析を行い、遺伝子発現情報と細胞動態情報が1対1で対応したデータの取得・解析を進める予定です。

技術開発面に加えて学術面での進展もありました。関節炎を発症させたマウスの関節組織から細胞を回収・解析する技術を確立し、炎症関節組織において病的な骨破壊を引き起こす破骨細胞へ分化するマクロファージ(病的破骨前駆細胞)を同定しました。そして、このマクロファージを“arthritis-associated osteoclastogenic macrophage: AtoM(アトム)”と命名しました。本プロジェクトで培った1細胞遺伝子発現解析技術を駆使し、炎症関節組織中のマクロファージの約 10%が病的な破骨細胞に分化していることを明らかにしました。

#### 【代表的な原著論文】

Hasegawa T, Kikuta J, Sudo T, Matsuura Y, Matsui T, Simmons S, Ebina K, Hirao M, Okuzaki D, Yoshida Y, Hirao A, Kalinichenko VV, Yamaoka K, Takeuchi T, Ishii M. “Identification of a novel arthritis-associated osteoclast precursor macrophage regulated by FoxM1” *Nat Immunol.* 20(12):1631-1643. (2019)

## § 2. 研究実施体制

### (1) 石井・奥崎グループ

- ① 研究代表者: 石井 優 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)  
主たる共同研究者: 奥崎 大介 (大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授)
- ② 研究項目
  - ・生組織における細胞集団のバイアスフリー動態解析法の開発
  - ・*in vivo* トランスクリプトーム解析法の開発

### (2) 山田・三村グループ

- ① 主たる共同研究者: 山田 亮 (京都大学大学院医学研究科 教授)  
三村 和史 (広島市立大学大学院情報科学研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・数理データ解析
  - ・情報圧縮

### (3) 松田グループ

- ① 主たる共同研究者: 松田 秀雄 (大阪大学大学院情報科学研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・イメージング画像初期解析
  - ・1細胞からの微量 RNA のトランスクリプトーム解析法の確立
  - ・1細胞遺伝子発現と細胞動態の関連解析インフォマティクスの確立