

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

## 臓器・組織内未知細胞の命運・機能の 1 細胞オミクス同時計測

### § 1. 研究成果の概要

本課題は、臓器・組織は、そこに含まれる幹細胞の増殖や死、分化により、細胞が置き換わり、機能が維持される。しかし、臓器によっては、幹細胞の発見や機能解析が進んでいない。そこで、臓器・組織の細胞へ 1 細胞ずつ異なる目印をつけて、その命運を追跡しつつ、同時に細胞機能を計測する技術を開発する。これにより様々な臓器から未知幹細胞を同定し、その機能を知ることによって、健康な臓器を誰もが維持できる社会を目指す。

本年度は、幹細胞の 1 細胞レベルの長期追跡を可能とするため、(1) 1 細胞オミクス法開発、(2) 1 細胞長期追跡法の開発を、昨年度に続き実施した。また、上野グループと二階堂グループでのオルガノイドの 1 細胞 RNA-seq の実施を進めた(3)。

(1)については、昨年度までに開発した 1 細胞 RNA-seq 法のデータを活かし、幹細胞の解析に利用できるよう、様々なデータ解析技術を開発した。まず、細胞アトラスデータのような大規模 1 細胞 RNA-seq データ解析ができるよう高速・省メモリの次元圧縮法の開発・ベンチマーキングを実施した(Tsuyuzaki K. et al. 2020)。次に完全長トータル RNA-seq 法 RamDA-seq のデータから新規マーカー遺伝子を発見するために、細胞特異的発現を示すゲノム領域を発見するアルゴリズムを開発した(Matsumoto H. 2020)。さらに細胞特異的発現を示すゲノム領域を可視化するために、ゲノム領域に被覆するリードを可視化する手法を開発した(Ozaki H. 2020)。

(2)については、細胞を長期に標識する方法の開発を進めるため、ベクターの設計や作製を引き続き実施した。

(3)については、昨年度上野 G で作製した複数種類の臓器由来オルガノイドを、上野 G で 1 細胞ソーティング後に、二階堂 G へ輸送後し 1 細胞 RNA-seq を実施した。これらの結果の一部のデータをまとめて論文を投稿し現在査読中である。

【代表的な原著論文】

1. Koki Tsuyuzaki, Hiroyuki Sato, Kenta Sato, Itoshi Nikaido. [Benchmarking principal component analysis for large-scale single-cell RNA-sequencing.](#) Genome Biology. 21, Article number: 9, 2020.
2. Hirotaka Matsumoto, Tetsutaro Hayashi, Haruka Ozaki, Koki Tsuyuzaki, Mana Umeda, Tsuyoshi Iida, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano, Itoshi Nikaido. [A NMF-based approach to discover overlooked differentially expressed gene regions from single-cell RNA-seq data.](#) NAR Genomics and Bioinformatics, Volume 2, Issue 1, March 2020.
3. Haruka Ozaki, Tetsutaro Hayashi, Umeda Mana, Itoshi Nikaido. [Millefy: visualizing cell-to-cell heterogeneity in read coverage of single-cell RNA sequencing datasets.](#) BMC Genomics volume 21, Article number: 177, 2020.

## § 2. 研究実施体制

### (1) 二階堂グループ

- ① 研究代表者: 二階堂 愛 (理化学研究所情報基盤センター ユニットリーダー)
- ② 研究項目
  - ・1 細胞の長期追跡とマルチオミクス計測法の開発

### (2) 上野グループ

- ① 主たる共同研究者: 上野 博夫 (関西医科大学実験病理学講座 教授)
- ② 研究項目
  - ・超多色蛍光コーディング法開発