

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

§ 1. 研究成果の概要

今年度は、マウス毛包をモデルに、器官を構成する細胞の動態を1細胞解像度で網羅的に計測するためのイメージング手法の最適化を行った。得られたイメージングデータを用い、発生過程の毛包上皮細胞の細胞系譜、細胞分裂、細胞運命を長期間にわたり定量的に解析した。その結果、毛包上皮幹細胞を含む全ての上皮細胞の発生系譜の時空間発展ダイナミクスを明らかにすることが出来た。

並行して、発生毛包の時系列1細胞 RNA-seq 解析を実施した。これまでに取得していた上皮細胞の1細胞 RNA-seq データを解析することで、遺伝子発現の類似度から、上皮細胞の5つの発生細胞系譜を再構成した。そして、これら5つの細胞系譜が発展する過程で発現が時空間的に制御される13の遺伝子グループを同定した。これら遺伝子グループの発現ダイナミクスの違いによって、5つの上皮細胞の誘導プロセスを定量的に記述できるデータ基盤を得た。

さらに、これまで実行できなかった100万個オーダーの1細胞 RNA-seq データを高速・省メモリで次元圧縮するアルゴリズムの開発とベンチマーキングを実施した。次元圧縮はあらゆる多変量解析の基礎となるが、大規模化する1細胞 RNA-seq や細胞アトラスデータで次元圧縮することは困難であった。今回提案したオンライン次元圧縮法により高速・省メモリで実行できるようになった。

器官発生のトイモデルを構築するために、上皮、基底膜、および間充織が大変形可能な数理モデルの構築を行った。毛包形成時に起こるプラコードの陥入現象を表現するためには、基底膜弾性体モデルを拡張し、上皮構造が大変形できる数理モデルの構築が必要である。そこで塑性効果を持つ弾性体モデルとして基底膜モデルを再構築し、大変形した間充織の真皮乳頭層を表現することができた。

【代表的な原著論文】

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. 研究実施体制

(1) 藤原グループ

- ① 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)
- ② 研究項目
 - 器官まるごとの 4D 細胞動態アトラスの作成と、数理モデルの構築
 - 発生器官まるごとの1細胞トランスクリプトームによる細胞間相互作用の解析

(2) 二階堂グループ

- ① 主たる共同研究者: 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)
- ② 研究項目
 - 発生器官まるごとの1細胞トランスクリプトームによる細胞間相互作用の解析

(3) 長山グループ

- ① 主たる共同研究者: 長山 雅晴 (北海道大学電子科学研究所 教授)
- ② 研究項目
 - 器官発生の数理動態モデル(トイモデル)の作成