

若本 祐一

東京大学大学院総合文化研究科
准教授

ライブセルオミクスと細胞系譜解析によるパーシスタンスの理解と制御

§ 1. 研究成果の概要

この研究課題では、ラマン分光を利用したライブセルオミクス技術、1細胞系譜計測技術、細胞系譜の統計数理、細胞集団制御技術を包括的に開発し、がん細胞のパーシスタンス現象を対象に、分子発現動態から数理構造まで含めた現象の背景原理の理解とその制御手法の確立を目指している。研究開始年度に当たる 2019 年度では、本研究課題の遂行に必要な研究体制(人員、実験設備)を整えるとともに、以下の具体的な研究を遂行した。

1. がん細胞におけるラマン-マルチオミクス対応の検証

若本グループでは、環境条件によって変動するトランスクリプトームと細胞ラマンスペクトルの間に統計的な対応関係があり、これを利用して、ラマンスペクトルからトランスクリプトームを推定できることを、出芽酵母や大腸菌などの微生物を対象として過去の研究において明らかにしている。本研究課題では、このような対応関係ががん細胞にも見出されるのか、さらにトランスクリプトームだけでなく、他のオミクス情報との間にも存在するのかを明らかにする解析を進めた。

具体的にはラット由来がん細胞株を異なる培養環境に置き、細胞由来のラマンスペクトルとマルチオミクス情報を取得した。またこのようなラマン-オミクス間の統計的対応を見つけるにあたっての、学習データ条件についても検討を行った。

またヒト由来の肺癌や大腸がんなどの複数の細胞株についてそれぞれ 1 株ずつの顕微鏡観察を行い、今後のがんパーシスタンス研究でターゲットとする細胞株の絞り込みを行った。

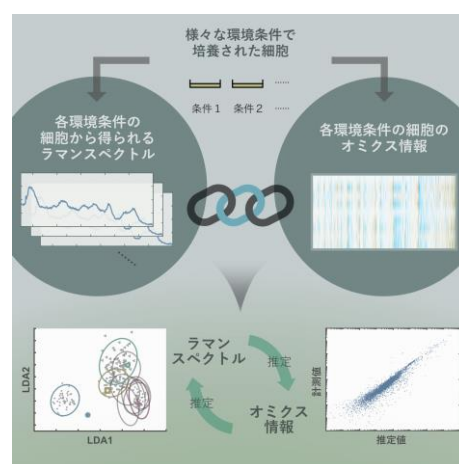


図. 細胞ラマンスペクトルとオミクス情報の対応

2. 1 細胞レベルでのラマン-オミクス対応の検証

1細胞レベルで得られるラマンスペクトルと、scRNA-seqによるトランスクリプトームとの対応を検証するための計測・解析プロトコルについて検討を行い、その具体的な方針を定めた。

3. 多数のがん細胞の抗がん剤応答と履歴を取得できる1細胞長期追跡計測技術の開発

細胞集団中にごく低頻度に含まれる、がんパーシスター細胞を検出し、その状態変化、薬剤応答を1細胞レベルで計測可能なマイクロ流体デバイスを試作した。作製したデバイスを用いてマウス白血病モデル細胞計測し、その性能を評価した。また深層学習を用いた細胞同定の画像解析アルゴリズムの開発にも着手した。

4. 細胞系譜をもとにした選択と順応の分離評価解析手法の開発

細胞系譜の情報をもとに、細胞の隠れた状態(形質)を推定する方法を発展させた。詳細な数値検証を加えた結果は Bioinformatics 誌に掲載された(下記代表的な原著論文)。また1細胞計測によって得られる細胞系譜をもとに、遺伝子発現量などの任意の可測な表現型状態の適応度と選択強度を定量する解析フレームワークを発展させた。

【代表的な原著論文】

Nakashima S., Sughiyama Y., Kobayashi T.J., "Lineage EM Algorithm for Inferring Latent States from Cellular Lineage Trees", Bioinformatics, vol. 36, No. 9, pp.2829-2838, 2020

§ 2. 研究実施体制

(1) 若本グループ

- ① 研究代表者:若本 祐一 (東京大学大学院総合文化研究科 准教授)
- ② 研究項目
 - ・がん細胞におけるラマン-オミクス対応の実証
 - ・1細胞レベルでのラマン-オミクス対応の検証
 - ・多数のがん細胞の抗がん剤応答と履歴を取得できる1細胞長期追跡計測技術の開発
 - ・細胞系譜をもとにした選択と順応の分離評価解析手法の開発

(2) 小林グループ

- ① 主たる共同研究者:小林 徹也 (東京大学生産技術研究所 准教授)
- ② 研究項目
 - ・細胞系譜をもとにした選択と順応の分離評価解析手法の開発

(3) 宮本グループ

- ① 主たる共同研究者:宮本 崇史 (筑波大学医療医学系 助教)
- ② 研究項目
 - ・がん細胞におけるラマン-オミクス対応の実証
 - ・1細胞レベルでのラマン-オミクス対応の検証