

統合 1 細胞解析のための革新的技術基盤
2016 年度採択研究代表者

2020 年度 年次報告書

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、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の連携でオルガノイドの1細胞RNA-seqの実施や他グループとの技術応用を進めた(3)。

(1)については、Human Cell Atlasでの1細胞RNA-seq法のベンチマーク研究が出版となった。その結果、Quartz-Seq2は総合スコアで世界最高精度であることが認められた。

(2)については、昨年度までに完成した細胞を長期に標識する方法の開発を特定の組織で誘導できることを確認した。手法ごとにマウス化、ES細胞樹立など計画通りの段階に進んでいる。

(3)については、上野Gで作製したオルガノイドを二階堂Gが1細胞RNA-seqしたデータを論文にまとめ投稿中である。また二階堂Gが開発した1細胞オミクス技術を応用し、ヒトiPS由来脳オルガノイドによる精神疾患の機序解明や幹細胞・免疫細胞ゆらぎの機序解明などの論文を出版した。

§ 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 (理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー)
- 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 (国立循環器病研究センター 客員研究員)
- ② 研究項目
 - ・超多色蛍光コーディング法開発

【代表的な原著論文情報】

1) Elisabetta Mereu, Atefeh Lafzi, Catia Moutinho, Christoph Ziegenhain, Davis J. McCarthy, Adrian Alvarez, Eduard Batlle, Sagar, Dominic Grün, Julia K. Lau, Stéphane C. Boutet, Chad Sanada, Aik Ooi, Robert C. Jones, Kelly Kaihara, Chris Brampton, Yasha Talaga, Yohei Sasagawa, Kaori Tanaka, Tetsutaro Hayashi, Caroline Braeuning, Cornelius Fischer, Sascha

Sauer, Timo Trefzer, Christian Conrad, Xian Adiconis, Lan T. Nguyen, Aviv Regev, Joshua Z. Levin, Swati Parekh, Aleksandar Janjic, Lucas E. Wange, Johannes W. Bagnoli, Wolfgang Enard, Marta Gut, Rickard Sandberg, **Itoshi Nikaido**, Ivo Gut, Oliver Stegle, Holger Heyn. Benchmarking Single-Cell RNA Sequencing Protocols for Cell Atlas Projects. **Nature Biotechnology**. 06 April 2020.

2) Tomoyo Sawada, Thomas E. Chater*, Yohei Sasagawa*, Mika Yoshimura, Noriko Fujimori-Tonou, Kaori Tanaka, Kynon J. M. Benjamin, Apuã C. M. Paquola, Jennifer A. Erwin, Yukiko Goda, **Itoshi Nikaido**, Tadafumi Kato. Developmental Excitation-Inhibition Imbalance Underlying Psychoses Revealed by Single-Cell Analyses of Discordant Twins-Derived Cerebral Organoids. **Molecular Psychiatry**. 2020 (*These authors contributed equally)

3) Hiroshi Ochiai, Tetsutaro Hayashi, Mana Umeda, Mika Yoshimura, Akihito Harada, Yukiko Shimizu, Kenta Nakano, Noriko Saitoh, Hiroshi Kimura, Zhe Liu, Takashi Yamamoto, Tadashi Okamura, Yasuyuki Ohkawa, **Itoshi Nikaido**. Genome-wide analysis of transcriptional bursting-induced noise in mammalian cells. **Science Advances** 17 Jun 2020: Vol. 6, no. 25, eaaz6699.

4) Hiroki Michida, Hiroaki Imoto, Hisaaki Shinohara, Noriko Yumoto, Masahide Seki, Mana Umeda, Tetsutaro Hayashi, **Itoshi Nikaido**, Kasukawa Takeya, Yutaka Suzuki, Mariko Okada-Hatakeyama. The number of transcription factors at an enhancer determine switch-like gene expression. **Cell Reports**. VOLUME 31, ISSUE 9, 107724, JUNE 02, 2020.