

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出  
2019 年度採択研究代表者

2020 年度 年次報告書
------------------

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

マウス毛包発生の 4D イメージデータと 1 細胞トランスクリプトミクスデータを組み合わせて解析することで、毛包幹細胞が従来の定説とは異なる細胞に由来し、既知のメカニズムとは別の仕組みで誘導されることを明らかにした。この発見から、毛包を構成する細胞の区画化と幹細胞誘導を同時に可能とする新しい形態形成モデル「テレスコープモデル」を提唱した (Morita et al., *Nature* 2021)。さらに、成体皮膚における ECM 分子の mRNA 発現と蛋白質の空間情報を網羅した「Skin ECM atlas」を作成し、基底膜がその分子組成を組織領域ごとに最適化することで、異なる組織をつなぐ多様なインターフェースとして機能していることを明らかにした (Tsutsui et al., *Nature Communications* 2021)。1 細胞 RNA-seq データ解析の再現性、可搬性を高めるため、データ解析ワークフロー Quartz-Seq2 Pipeline を開発し公開した (<https://github.com/rikenbit/Q2-pipeline>)。1 細胞 RNA-seq データから細胞相互作用のある細胞型やリガンドレセプターペアを提案するアルゴリズムを開発した。このデータやソフトは Bioconductor に収録された (<https://bioconductor.org/packages/release/bioc/html/scTensor.html>)。器官発生の数理動態モデル (トイモデル) の作成のために、昨年度構築した塑性変形可能な基底膜モデルを用いて、陥入現象が起こる条件を探索した。さらに、バイオイメージデータリポジトリの開発に関して、「論文発表済みの成果に関連した研究データやツールを世界に発信する運用システム」を構築し、領域データリソースポータルとして運用を開始する等した。

## § 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
  1. 発生毛包まるごとの 4D イメージングと全細胞規模トラッキング
  2. 1 細胞トランスクリプトームデータの取得 (二階堂グループと共同)
  3. トランスクリプトームデータへの器官内空間情報と細胞型情報の紐付け (二階堂グループと共同)
  4. キーシグナル活性の時空間的変動の解析
  5. 摂動と 4D イメージング解析
  6. 他の体表器官の 4D イメージングとトラッキング

### (2) 二階堂グループ

- ① 主たる共同研究者: 二階堂 愛 (東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授)
- ② 研究項目
  1. 1 細胞トランスクリプトームデータの取得 (藤原グループと共同)
  2. トランスクリプトームデータに器官内空間情報と細胞型情報を紐付けする方法の

開発(藤原グループと共同)

3. 細胞間・領域間相互作用ネットワークの同定と、その時空間的変動の解析
4. 摂動と1細胞トランスクリプトーム解析
5. 他の体表器官の1細胞トランスクリプトーム解析

(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

1. 器官発生の数理動態モデル(トイモデル)の作成
2. 数理動態モデルへの実験計測データの適用
3. 数理動態モデルへの細胞間相互作用予測データの統合
4. 数理モデルを用いたテレスコープモデルの普遍性の検証
5. 力学特性を取り込んだ数理モデルの構築

(4)大浪グループ

① 主たる共同研究者:大浪 修一 (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. 論文発表済みの成果に関連した研究データやツールを世界に発信する運用システムの構築
2. 未発表の研究データやツールを領域内で共有する運用システムの構築
3. 研究データやツールを世界発信/領域内共有する運用システムの改善

**【代表的な原著論文情報】**

1) Morita R, Sanzen N, Sasaki H, Hayashi T, Umeda M, Yoshimura M, Yamamoto T, Shibata T, Abe T, Kiyonari H, Furuta Y, Nikaido I, Fujiwara H (2021) Tracing the origin of hair follicle stem cells. *Nature*, 594, 547-552

2) Tsutsui K, Machida H, Nakagawa A, Ahn K, Morita R, Sekiguchi K, Miner JH, Fujiwara H (2021) Mapping the molecular and structural specialization of the skin basement membrane for inter-tissue interactions. *Nature Communications*, 12, 2577.