

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
------------------

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

がん細胞集団に抗がん剤などの致死的なストレスを与えても、集団内の少数の細胞が長期間死を免れ生き残り続ける。このような薬剤耐性の中には、遺伝的変異が認められない場合も多い。表現型レベルの多様性やリモデリングを通じて実現されるこのような耐性現象は「パーシスタンス (Persistence)」と呼ばれている。我々の研究チームでは、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・解析技術、細胞摂動・操作技術を開発し、これらを用いてパーシスタンス現象の背景原理解明と抑制手法の構築につなげることを目指している。

今年度は、ラマン-オミクス対応を可能にするオミクス変動の特性についての解析を進め、環境変動に抗してその量比が保存されるタンパク質の一群 (Homeostatic core) を同定し、これがオミクス変動の実効的次元低下につながっていることを示した。また、がん細胞の定常環境下での長期追跡計測を実現するマイクロ流体デバイスを構築した (Seita, et al. 2021, PLoS ONE)。さらに、細胞系譜をもとに細胞の隠れ状態を推定する新しい手法 (LineageEM) (Nakashima, et al. 2020, Bioinformatics)、集団の適応度 (増殖率) に対する自然選択の寄与率を定量的に評価する統計手法も構築した。また、細胞系譜の自動取得に向けて、3次元のタイムラプス画像から細胞核の検出とセグメンテーションを従来手法よりも高い精度で実現する、機械学習/深層学習を利用した画像解析法を構築した (Tokuoka, et al. 2020, npj Syst Biol App)。さらに、がんの薬剤応答にも影響を与える細胞内のミトコンドリア形態を外部から操作できる iCMM という手法の構築にも成功した (Miyamoto, et al. 2020, bioRxiv)。

## § 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
  - ・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
  - ・マルチモーダルな情報を統合したパーシスタンス現象の背景機構の理解

### (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
  - ・ラマン-オミクス対応の数理解析法の開発
  - ・細胞系譜情報抽出のための情報解析技術の開発
  - ・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

(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
- マルチモーダルな情報を統合したパーシスタンス現象の背景機構の理解
- パーシスタンスを制御するための集団動態制御法の開発

【代表的な原著論文情報】

- 1) Seita, A., Nakaoka, H., Okura, R., Wakamoto, Y. Intrinsic growth heterogeneity of mouse leukemia cells underlies differential susceptibility to a growth-inhibiting anticancer drug. PLoS ONE. 16(2): e0236534 (2021).
- 2) Tokuoka, Y., Yamada, T.G., Mashiko, D., Ikeda, Z., Hiroi N.F., Kobayashi, T.J., Yamagata, K., Funahashi, A. 3D convolutional neural networks-based segmentation to acquire quantitative criteria of the nucleus during mouse embryogenesis. npj Syst Biol Appl 6, 32 (2020).