

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

2021 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

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を明らかにするため、マウス体表の 4D イメージデータと 1 細胞遺伝子発現データを組み合わせて、毛包上皮細胞の動態、系譜、状態の変化を 1 細胞解像度で記述した毛包発生の「4D アトラス」を作成した。その結果、陥入前の毛包原基には、同心円リング状の上皮細胞のプレパタンが存在し、それが『望遠鏡が伸びる』ように時空間発展することで、幹細胞ドメインを含む種々の細胞区画が形成されることを発見した。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形態形成モデル「テレスコープモデル」を提唱した。テレスコープモデルは体表多様性を生み出す普遍的モデルとなる可能性がある。本成果は、分野の第一人者が提唱していた毛包発生と幹細胞誘導モデルを根本的に書き換える重要な発見と位置づけられる。加えて、体表における細胞外マトリックス (ECM) 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、基底膜が多様な上皮と間充織をつなぐ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。イメージデータレポジトリの開発では、論文投稿や査読時にデータを公開する独自開発のレポジトリ「SSBD:repository」において、今年度末までに 8TB のデータを公開した。うち 6 データセット/1.1TB は CREST 多細胞の支援を受けた研究データである。発表済研究データにメタデータを付与して共有する「SSBD:database」でも 1 データセット/2.9GB を公開した。さらに、「画像データのオープンフォーマットとデータ共有レポジトリの国際標準に関する国際提言」をとりまとめた。

§ 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1細胞トランスクリプトーム解析

(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

(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.
- 3) Swedlow JR, Kankaanpää P, Sarkans U, Goscinski W, Galloway G, Malacrida L, Sullivan RP, Härtel S, Brown CM, Wood C, Keppler A, Paina F, Loos B, Zullino S, Longo DL, Aime S, Onami S. (2021) A global view of standards for open image data formats and repositories. *Nature Methods* 18, 1440-1446
- 4) Sarkans U, Chiu W, Collinson L, Darrow MC, Ellenberg J, Grunwald D, Hériché JK, Iudin A, Martins GG, Meehan T, Narayan K, Patwardhan A, Russell MRG, Saibil HR, Strambio-De-Castillia C, Swedlow JR, Tischler C, Uhlmann V, Verkade P, Barlow M, Bayraktar O, Birney E, Catavittello C, Cawthorne C, Wagner-Conrad S, Duke E, Paul-Gilloteaux P, Gustin E, Harkiolaki M, Kankaanpää P, Lemberger T, McEntyre J, Moore J, Nicholls AW, Onami S, Parkinson H, Parsons M, Romanchikova M, Sofroniew N, Swoger J, Utz N, Voortman LM, Wong F, Zhang P, Kleywegt GJ, Brazma A. (2021) *Nature Methods* 18, 1418-1422