

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

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

我々の研究チームでは、ラマン分光を利用したオミクス推定技術、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、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薬剤耐性現象である「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、ヒトがん細胞株(HeLa, HCT116, A549, U2OS, Hep3B)を用いた解析により、ヒトがん細胞においてもラマン-トランスクリプトーム対応が存在し、これを利用して細胞由来のラマンスペクトルから条件依存的に変動するトランスクリプトームプロファイルを推定できることを明らかにした。また、ラマン-オミクス対応の背景機構の解析を進め、細胞ラマンスペクトルの主要な変動がオミクス内の量比保存性を反映していること、各オミクス成分の発現連動性と発現条件特異性の間に強い拘束があることなどを明らかにした。さらに、新たな細胞系譜解析技術として、1細胞レベルで計測された細胞系譜の分裂パターンなどの定量データから、細胞の成長状態やその変化を特徴化する機械学習手法を開発し、細胞サイズ制御の法則がデータのみから再現できることを実証した(Kamimura, et al. 2021, Phys Rev Res)。パーシスタンス現象の背景原理の探索に有用となる細胞操作技術の開発も進め、光照射によって薬剤環境下で生存に必要な耐性遺伝子を除去しその応答や適応を1細胞レベルで長期的に可視化する技術(Koganezawa, et al. 2022, eLife)や、細胞内のミトコンドリア形態を外部から操作できる手法(iCMM) (Miyamoto, et al. 2021, Cell Rep Methods)を構築した。実際、iCMMにより強制的にミトコンドリアの形態変化を誘導すると、ラパマイシンによるmTORC1の阻害効果が減弱することも見出した。

§ 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-オミクス対応の実証
 - ・三次元培養中の細胞からラマンスペクトルを取得する計測技術の開発
 - ・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
 - ・高精度ラマン分光測定法の開発と細胞分析応用
 - ・異なる運動特性を持つ細胞に対するラマンスペクトルとトランスクリプトームの評価

(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 医学医療系 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
 - ・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) Koganezawa Y, Umetani M, Sato M, Wakamoto Y. “History-dependent physiological adaptation to lethal genetic modification under antibiotic exposure”, eLife, 11:e74486, 2022
- 2) Kamimura A, Kobayashi TJ. “Representation and inference of size control laws by neural-network-aided point processes”, Phys. Rev. Res., 3:033032, 2021
- 3) Nakashima S, Kobayashi TJ. “Acceleration of evolutionary processes by learning and extended Fisher’s fundamental theorem”, Phys. Rev. Res., 4:013069, 2022
- 4) Miyamoto T, Uosaki H, Mizunoe Y, Han SI, Goto S, Yamanaka D, Masuda M, Yoneyama Y, Nakamura H, Hattori N, Takeuchi Y, Ohno H, Sekiya M, Matsuzaka T, Hakuno F, Takahashi

SI, Yahagi N, Ito K, Shimano H, “Rapid manipulation of mitochondrial morphology in a living cell with iCMM”, Cell Rep Methods.4:100052, 2021