

細胞間相互作用による遺伝子発現を推定する解析手法を開発

私たちの身体は多種多様な細胞から構成されており、それらが互いに相互作用しあって、発生プロセスが適切に進行するとともに、組織・臓器の恒常性が維持されています。この細胞間相互作用が破綻すると、疾患につながることもあります。

一方、同じ種類の細胞型であっても細胞ごとに発現が変動する遺伝子があることが知られています。これらの遺伝子の中には、細胞の機能に関与するものも多くあるため、細胞集団全体の機能や疾患の発症にも影響します。このような、細胞間での遺伝子発現変動には、細胞間相互作用が関連することがいくつかの例で知られていたものの、複数の細胞型が遺伝子発現に与える影響を網羅的に調べる方法が存在せず、その全貌は明らかではありませんでした。

本研究では、細胞の機能と空間座標を同時に計測する1細胞空間トランスクリプトームデータを用い、近傍の細胞が互いに遺伝子発現に与える影響を推定する情報解析手法 CCPLS を開発しました。この手法は、ある細胞型に着目した際の、近傍の細胞型の種類と、それによる遺伝子発現との関連を推定するものです。シミュレーションデータを用いた評価実験を行ったところ、CCPLS が細胞間相互作用を精度高く推定できることが分かりました。また、脳や大腸における実データへの適用例から、具体的な細胞間相互作用を抽出することができ、本手法の有効性が示されました。

CCPLS は1細胞空間トランスクリプトームデータ全般に適用可能であり、細胞の微小環境に着目した創薬標的探索などへの応用が期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

尾崎 遼 准教授

研究の背景

私たちの身体は多種多様な細胞から構成されており、細胞が互いに相互作用しあうこと（細胞間相互作用）により、生命活動が適切に維持されていますが、この相互作用が破綻すると、疾患が生じるなどします。例えば、発生過程においては、細胞同士が接触して情報を伝達することでさまざまな組織が形成されます。また、腫瘍細胞で発現した遺伝子が免疫細胞で発現している遺伝子に結合することで、免疫細胞の抗腫瘍効果を弱めて腫瘍の進行を促進させます。2018年にノーベル生理学・医学賞の受賞対象となったがん免疫療法は、この細胞間相互作用を阻害することで腫瘍の進行を止めるものです。

一方、近年の研究では、同じ種類の細胞型であっても細胞ごとに遺伝子発現にばらつきがあることが明らかになってきました。このことは、集団としての細胞の機能や、疾患の発症にも影響を及ぼすと考えられます。しかしながら、複数の細胞型間の相互作用が遺伝子発現に与える具体的な影響を網羅的に調べる方法が存在せず、その全貌は明らかではありませんでした。

研究内容と成果

本研究では、細胞ごとの遺伝子発現と細胞の空間座標を同時に計測する1細胞空間トランスクリプトームデータ^{注1)}を用い、近傍にある細胞同士が互いの遺伝子発現に与える影響を推定する情報解析手法CCPLS (Cell-Cell communication analysis by Partial Least Square regression modeling) を開発しました。この手法は、ある細胞型に着目した際の、近傍の細胞型の種類と、それによる遺伝子発現との関連を推定するものです。近傍の細胞型の存在度合いを説明変数（原因となる変数）、遺伝子発現量を目的変数（結果となる変数）として部分最小二乗（Partial Least Square, PLS）回帰^{注2)}を行い、回帰係数^{注3)}を細胞間相互作用が遺伝子発現に与える影響の向きと程度の指標として出力します（参考図）。また、着目する細胞型すべてについて推定を行い、こういった細胞型と遺伝子発現の関連を、一度に網羅的に調べることができます。

シミュレーションデータを用いた評価実験を行ったところ、CCPLSは細胞間相互作用を精度高く推定できることが示されました。また、マウス的大脑皮質のデータに対して本手法を適用したところ、オリゴデンドロサイト^{注4)}前駆細胞がアストロサイト^{注5)}、オリゴデンドロサイト前駆細胞自身、オリゴデンドロサイトとの細胞間相互作用を介して発現上昇する遺伝子群が抽出され、これらは、オリゴデンドロサイト前駆細胞の分化に関わる遺伝子群であることが確認されました。このことは、オリゴデンドロサイトの分化はアストロサイトとの細胞間相互作用を介して進むという既存の知見と合致しています。同様に、マウスの大腸のデータへの適用例からは、IgA産生型B細胞^{注6)}との細胞間相互作用を通じて、未成熟B細胞^{注7)}において発現上昇する遺伝子群が抽出されました。これらは上皮細胞の形成に関わる遺伝子群であり、IgA産生型B細胞との細胞間相互作用を介して未成熟B細胞が上皮細胞形成に関与するという新規の知見が示唆されました。これらのことは、CCPLSは、細胞間相互作用による遺伝子発現への影響を抽出し、細胞集団の振る舞いを生物学的に解析するためのツールとして有効であることを示しています。

今後の展開

CCPLSは1細胞空間トランスクリプトームデータ全般に適用可能で、細胞型の空間配置によって発現変動する遺伝子を抽出できることから、例えば、周囲に免疫細胞が少なく悪性度が高いとされる非炎症性腫瘍^{注8)}など、細胞の微小環境に着目した創薬標的探索への応用が期待されます。

また近年、いくつかの国際コンソーシアムを中心に、1細胞空間トランスクリプトームデータの収集と蓄積が進んでおり、CCPLSをこれらのデータに対して適用することで、基礎生物学から疾患研究まで、さまざまな生物学的知見の発見につながると期待されます。

参考図

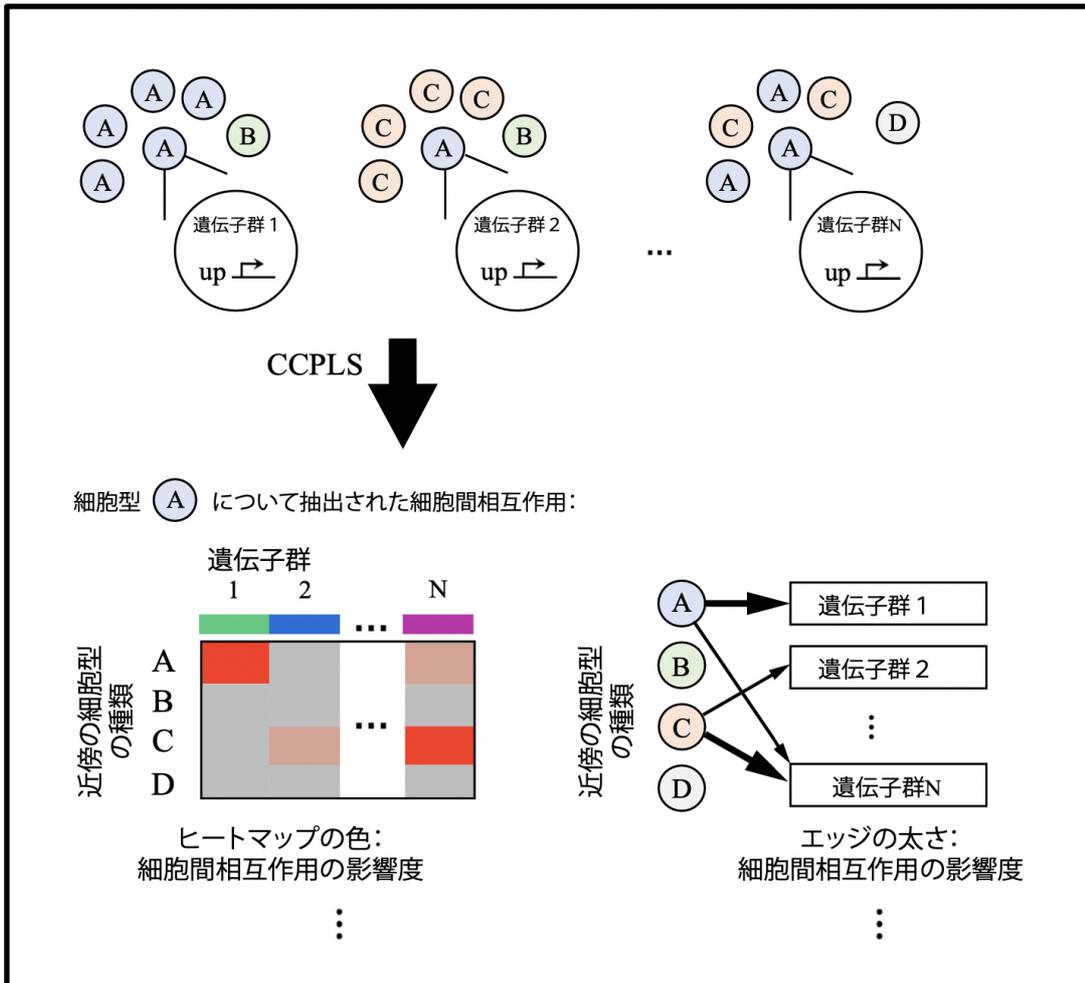


図 CCPLS の概要。近傍の細胞型の存在により発現変動する遺伝子を検出する。

上段：近傍の細胞型によって発現変動している遺伝子の模式図。左から、細胞型 A が近傍に存在した際に発現上昇している遺伝子群 1、細胞型 B が近傍に存在した際に発現上昇している遺伝子群 2、細胞型 A と C が近傍に存在した際に発現上昇している遺伝子群 N を示す。

下段：CCPLS の出力模式図。近傍の細胞型と遺伝子群の関係を、ヒートマップ（左図）^{注9)}と二部グラフ（右図）^{注10)}で出力する。

用語解説

注1) 1細胞空間トランスクリプトームデータ

細胞の遺伝子発現を1細胞解像度で網羅的に定量し、同時に各細胞の空間位置座標も取得したデータ。

注2) 部分最小二乗（Partial Least Square, PLS）回帰

説明変数の線形結合からなる因子に基づいて目的変数を予測する線形回帰モデル。説明変数あるいは目的変数が、サンプル数に対して比較的多い場合に有効。

注3) 回帰係数

説明変数と目的変数の関係性を示す数値。本研究では、近傍の細胞型の存在度合いと遺伝子発現量の関係性を示す指標となる。

注4) オリゴデンドロサイト

中枢神経系内のグリア細胞の一つで、アストロサイトとの細胞間相互作用を介してミエリン（髄鞘）形成を担う。オリゴデンドロサイト前駆細胞が分化して生じる。

注5) アストロサイト

中枢神経系内のグリア細胞の一つで、シナプス間隙における神経伝達物質の調節を担う。オリゴデンドロサイト前駆細胞に対して神経伝達物質を分泌して分化を促す。

注6) IgA 産生型 B 細胞

特異的抗原に対する抗体の産生・放出を担う B 細胞のうち、抗体の一種である IgA を産生する細胞。

注7) 未成熟 B 細胞

B 細胞のうち、抗体産生能などを持たない未成熟な段階の細胞。

注8) 非炎症性腫瘍

T 細胞の浸潤が認められない腫瘍のことで、cold tumor とも呼ぶ。T 細胞の浸潤が認められる炎症性腫瘍 (hot tumor) と比較して、投薬効果が得られにくく悪性度が高いとされる。

注9) ヒートマップ

表形式のデータをマス目の各値に応じて色別に可視化する方法。

注10) 二部グラフ

頂点 (ノード) を 2 グループに分け、グループ間で頂点間の関係を辺 (エッジ) により可視化する方法。

研究資金

本研究は、科学研究費補助金 (20K19915、17H06300、21H03124、19H03696、19K20394) の支援を受けて実施されました。

掲載論文

- 【題名】 CCPLS reveals cell-type-specific spatial dependence of transcriptomes in single cells (CCPLS により 1 細胞解像度で解明する遺伝子発現の細胞型特異的な空間依存性)
- 【著者名】 Takaho Tsuchiya, Hiroki Hori, Haruka Ozaki
- 【掲載誌】 Bioinformatics
- 【掲載日】 2022 年 9 月 5 日 (オンライン先行公開)
- 【DOI】 10.1093/bioinformatics/btac599

問い合わせ先

【研究に関すること】

尾崎 遼 (おざき はるか)

筑波大学医学医療系 / 人工知能研究センター 准教授

URL: <https://sites.google.com/view/ozakilab-jp>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp