

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19915

研究課題名（和文）1細胞空間トランスクリプトームによる細胞内と細胞間の統合ネットワーク推定手法開発

研究課題名（英文）Development of a method for estimating integrated intra- and inter-cellular networks using single-cell spatial transcriptomics

研究代表者

土屋 貴穂 (Tsuchiya, Takaho)

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：70853167

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、細胞の遺伝子発現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、ある細胞型のHighly variable genes (HVG) に対して近傍の細胞型の種類による影響を推定する情報解析手法CCPLS (Cell-Cell communications analysis by Partial Least Squares modeling) を開発した。シミュレーションデータを用いた評価実験で、CCPLSが細胞間相互作用を精度高く推定できることがわかった。また、脳と大腸における実データ適用例から、生物学的に解釈できる細胞間相互作用を抽出し、この手法の有効性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CCPLSは1細胞空間トランスクリプトーム全般に適用可能で、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飛炎症性腫瘍など、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る。

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る。

研究成果の概要（英文）： In this study, we developed an information analysis method called CCPLS (Cell-Cell Communication analysis by Partial Least Squares modeling) to estimate the impact of neighboring cell types on the highly variable genes (HVG) of a particular cell type, using single-cell spatial transcriptome data that simultaneously measures cellular gene expression and spatial coordinates. Evaluation experiments using simulation data demonstrated that CCPLS can accurately estimate cell-cell communications. Furthermore, applications to real data from the brain and colon allowed us to extract biologically interpretable cell-cell communications, demonstrating the effectiveness of this method.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：細胞間相互作用 空間トランスクリプトーム Highly variable genes PLS回帰モデル

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

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るが、この相互作用が破綻すると、疾患が生じるなどする。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る。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る。2018年にノーベル生理学・医学賞を受賞したがん免疫療法は、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ある。

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遺伝子(HVGs: Highly variable genes)の存在が明らかになってきた。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る。しかしながら、複数の細胞型間の相互作用がHVGsの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なかった。

2. 研究の目的

複数の細胞型間の相互作用がHVGsの発現に与える具体的な影響を網羅的に調べる方法を開発すること。

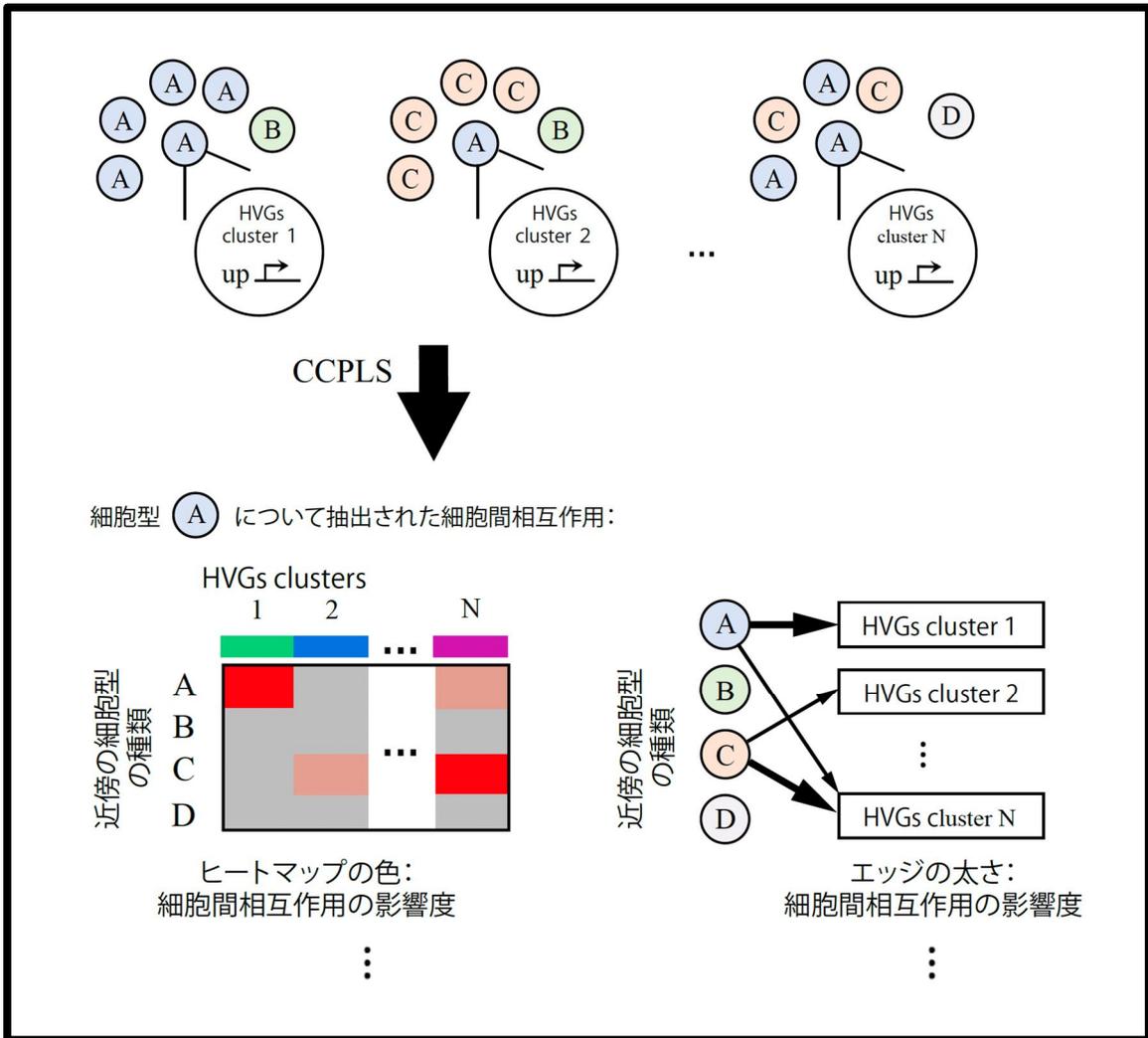
3. 研究の方法

まず、複数の細胞型間の相互作用がHVGsの発現に与える具体的な影響を網羅的に調べる枠組みを用意した。それから、用意した枠組みに対してシミュレーションデータを用いて、精度評価を行った。マウス的大脑皮質とマウスの大腸データに対して、用意した枠組みを用いて生物学的な知見が得られるかどうか検討した。

4. 研究成果

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を用い、近傍にある細胞同士がHVGsの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 Squares regression modeling)を開発した。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HVGsの発現との関連を推定する。近傍の細胞型の存在度合いを説明変数(原因となる変数)、HVGsの発現量を目的変数(結果となる変数)として部分最小二乗(Partial Least Squares, PLS)回帰を行い、回帰係数を細胞間相互作用がHVGsの発現に与える影響の向きと程度の指標として出力する(参考図)。また、着目する細胞型は全てについて推定を行い、こういった細胞型とHVGsの発現の関連を、一度に網羅的に調べることができる。

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前駆細胞がアストロサイト、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HVGs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る。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細胞との細胞間相互作用を通じて、未成熟B細胞において発現上昇するHVGsが抽出された。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た。これらは、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る。本研究は、Bioinformatics誌に掲載された(Tsuchiya et al., 2022)。



参考図 CCPLS の概要。近傍の細胞型の存在により発現変動する HVGs 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 HVGs clusters 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 HVGs cluster 1、細胞型 B が近傍に存在した際に発現上昇している HVGs cluster 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 HVGs cluster N を示す。
 下段：CCPLS の出力模式図。近傍の細胞型と HVGs clusters の関係を、ヒートマップ（左図）と二部グラフ（右図）で出力する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Wang Ruochong, Kato Futaba, Watson Rio Yasui, Beedle Aaron M, Call Jarrod A, Tsunoda Yugo, Noda Takeshi, Tsuchiya Takaho, Kashima Makoto, Hattori Ayuna, Ito Takahiro	4. 巻 7
2. 論文標題 The RNA-binding protein Msi2 regulates autophagy during myogenic differentiation	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.202302016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Maehara H., Kokaji T., Hatano A., Suzuki Y., Matsumoto M., Nakayama K.I., Egami R., Tsuchiya T., Ozaki H., Morita K., Shirai M., Li D., Terakawa A., Uematsu S., Hironaka K., Ohno S., Kubota H., Araki H., Miura F., Ito T., Kuroda S.	4. 巻 13
2. 論文標題 DNA hypomethylation characterizes genes encoding tissue-dominant functional proteins in liver and skeletal muscle	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-46393-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tahara Saeko, Tsuchiya Takaho, Matsumoto Hirota, Ozaki Haruka	4. 巻 24
2. 論文標題 Transcription factor-binding k-mer analysis clarifies the cell type dependency of binding specificities and cis-regulatory SNPs in humans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-023-09692-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tsuchiya Takaho, Hori Hiroki, Ozaki Haruka	4. 巻 38
2. 論文標題 CCPLS reveals cell-type-specific spatial dependence of transcriptomes in single cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioinformatics	6. 最初と最後の頁 4868 ~ 4877
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bioinformatics/btac599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kokaji T., Eto. M., Hatano A., Yugi K., Morita K., Ohno S., Fujii M., Hironaka K., Ito Y., Egami R., Uematsu S., Terakawa A., Pan Y., Maehara H., Li D., Bai Y., Tsuchiya T., Ozaki H., Inoue H., Kubota H., Suzuki Y., Hirayama A., Soga T., Kuroda S.	4. 巻 12
2. 論文標題 In vivo transomic analyses of glucose-responsive metabolism in skeletal muscle reveal core differences between the healthy and obese states	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-17964-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishino Teppei, Yoshihara Masaharu, Nakayama Takahiro, Tsuchiya Takaho, Tahara Saeko, Ozaki Haruka, Takahashi Satoru	4. 巻 15
2. 論文標題 Identifying potential regulators of JAGGED1 expression in portal mesenchymal cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13104-022-06058-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Wakida Hiroyasu, Kawata Kentaro, Yamaji Yuta, Hattori Emi, Tsuchiya Takaho, Wada Youichiro, Ozaki Haruka, Akimitsu Nobuyoshi	4. 巻 527
2. 論文標題 Stability of RNA sequences derived from the coronavirus genome in human cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 p.p.993 ~ 999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kokaji T., Hatano A., Ito Y., Yugi K., Eto M., Morita K., Ohno S., Fujii M., Hironaka K., Egami R., Terakawa A., Tsuchiya T., Ozaki H., Inoue H., Uda S., Kubota H., Suzuki Y., Ikeda K., Arita M., Matsumoto M., Nakayama K.I., Hirayama A., Soga T., Kuroda S.	4. 巻 13
2. 論文標題 Transomics analysis reveals allosteric and gene regulation axes for altered hepatic glucose-responsive metabolism in obesity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aaz1236	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Egami R., Kokaji T., Hatano A., Yugi K., Eto M., Morita K., Ohno S., Fujii M., Hironaka K., Uematsu S., Terakawa A., Bai Y., Pan Y., Tsuchiya T., Ozaki H., Inoue H., Uda S., Kubota H., Suzuki Y., Matsumoto M., Nakayama K.I., Hirayama A., Soga T., Kuroda S.	4. 巻 24
2. 論文標題 Trans-omic analysis reveals obesity-associated dysregulation of inter-organ metabolic cycles between the liver and skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102217	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Saeko Tahara, Takaho Tsuchiya, Hirotaka Matsumoto and Haruka Ozaki
2. 発表標題 MOCCSプロファイルで明らかにする、転写因子認識配列の細胞型特異性とヒト一塩基多型が転写因子結合へ与える影響
3. 学会等名 2022年日本バイオインフォマティクス学会年会・第11回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2022)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 田原 沙絵, 土屋 貴穂, 松澤 亮輔, 尾崎 遼
2. 発表標題 MOCCS-DB: ヒト転写因子認識配列の多様性データベース
3. 学会等名 トーゴの日シンポジウム2022
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 田原沙絵子, 土屋貴穂, 松本拡高, 尾崎遼
2. 発表標題 Predicting SNPs' effects on transcriptional factor binding and cell-type specificity using a crowd of ChIP-seq data
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第67回大会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Takaho Tsuchiya and Haruka Ozaki
2. 発表標題 Cell-Cell PLS regression analysis reveals cell-type specific spatial dependency of transcriptome in single cells
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会 2021年年会 第10回生命医薬情報学連合大会 (IBMP2021)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Takaho Tsuchiya and Haruka Ozaki
2. 発表標題 CCPLS reveals cell-type specific spatial dependence of transcriptome in single cells
3. 学会等名 CREST BioDX Symposium 2021
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Saeko Tahara, Takaho Tsuchiya and Haruka Ozaki
2. 発表標題 k-mer profile analysis clarifies cell-type specific TF binding landscape in human
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会 2021年年会 第10回生命医薬情報学連合大会 (IBMP2021)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Takaho Tsuchiya and Haruka Ozaki
2. 発表標題 CellCellTopic: cell-cell interaction analysis by Dirichlet multinomial regression topic modeling
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会 2020年年会 第9回生命医薬情報学連合大会 (IBMP2020)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 田原 沙絵子, 土屋 貴穂, 尾崎 遼
2. 発表標題 ChIP-Atlasの二次解析による多彩な転写因子認識配列の解明および更なるデータベース化
3. 学会等名 トーゴの日 シンポジウム
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 服部 恵美, 土屋 貴穂, 脇田 寛泰, 川田 健太郎, 山地 雄大, 和田 洋一郎, 秋光 信佳, 尾崎 遼
2. 発表標題 機械学習を用いたRNA安定性予測モデルの開発
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会 2020年年会 第9回生命医薬情報学連合大会 (IBMP2020)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 田原 沙絵子, 土屋 貴穂, 尾崎 遼
2. 発表標題 ChIP-seqデータベースの大規模解析で解明する細胞型ごとに多彩な転写因子認識配列
3. 学会等名 日本バイオインフォマティクス学会 2020年年会 第9回生命医薬情報学連合大会 (IBMP2020)
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>TRIOS : https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000004298</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------