

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K19312

研究課題名（和文）画像処理・機械学習・1細胞オミックス技術の統合による細胞表現型定量解析技術の開発

研究課題名（英文）Development of quantitative cell-phenotyping technology by integrating image-analysis, machine learning and single-cell omics

研究代表者

阿部 訓也（ABE, KUNIYA）

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソース研究センター・チームリーダー

研究者番号：40240915

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では普及したデバイスである通常の顕微鏡画像を元として、画像解析と機械学習を組み合わせ、細胞集団中の各種細胞タイプ、細胞状態の検出、判別、定量を簡便に、かつ高精度で行う技術の確立を行ない、1細胞レベルの網羅的遺伝子発現解析と組み合わせることで、「細胞の表現型」を定量的に記述する技術の確立を行なった。この技術をiPS細胞の形成過程の解析に適用し、ゲノム再プログラム化の初期過程に関する新規な知見を得ることに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本申請では、モデル実験として、iPS細胞について述べたが、iPS形成過程の再プログラム化現象を1細胞レベルで詳細に解析した例は国内外に無く、それ自身非常に科学的価値の高い知見が得られる可能性がある。この技術を元にした細胞診断システムができれば、iPS細胞にとどまらず、幹細胞およびその分化細胞の診断や、すべての細胞リソースの標準化、品質管理に資することとなり、細胞画像取得、画像解析プログラム、データベース構築・運用、細胞リソース提供などをパッケージ化し、実用化していくことも可能と思われる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we established a technology for detecting and quantifying various cell types and cell states in a cell population by combining image analysis and machine learning based on microscope images. Combined with comprehensive gene expression analysis at the single-cell level, we have established a technology to quantitatively describe "cellular phenotypes". By applying this technology to the analysis of the iPS cell formation process, we succeeded in obtaining novel insights into the early process of genome reprogramming.

研究分野：発生生物学、ゲノム科学

キーワード：画像処理・機械学習 1細胞遺伝子発現解析 iPS細胞 ゲノム再プログラム化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、iPS細胞などの幹細胞を用いて、細胞の発生・分化、疾患発症機構、創薬スクリーニング等に関する開発研究が精力的に行われている。しかし、培養下の細胞集団の状態は均一なものではなく、細胞分化や薬剤投与後の変動を計測する場合、細胞集団中の個々の細胞の変化を時系列に則して定量的に計測する必要があるが、現状では細胞集団全体のバルク解析あるいは定性的な解析が殆どである。多くの場合、細胞状態の識別は研究者の「眼」に頼っており、実験の再現性、精度や細胞リソースの標準化に関して課題が残る。

一般に培養細胞を研究に用いる場合、「表現型」という語句を使うことは稀であるが、それは暗黙のうちに培養下の細胞集団を均一かつ静的なものと考え、実際は動的に変化する個々の細胞の状態に着目して来なかったためとも考えられる。しかし、iPS細胞を含めたヒト多能性幹細胞の登場以来、幹細胞を用いて *in vitro* で、ヒト発生・細胞分化の研究や、疾病研究、創薬開発などを行うことが可能となり、細胞集団中の個々の細胞状態の変化を簡便かつ定量的に評価する手法の確立が望まれるようになってきた。しかし、細胞状態を評価するパラメータや汎用的手法は未だ確立されていない。古くから生物学者は顕微鏡を用いて、組織や器官の細胞集団中の個々の細胞を識別して様々な生物情報を取得して来た。しかし、細胞状態の識別は研究者の「眼」と経験に頼ったもので、再現性や精度に関しては課題が残っており、また定量的な評価はさらに困難であった。そこで、画像情報を機械の「眼」で解析させれば、名人芸に頼らない、高精度の評価システムが構築できるのではないか、というのが着想に至った経緯である。

2. 研究の目的

本研究では普及したデバイスである通常の顕微鏡画像を元として、画像解析と機械学習を組み合わせ、細胞集団中の各種細胞タイプ、細胞状態の検出、判別、定量を簡便に、かつ高精度で行う技術の確立を行う(図1参照)。これにより、細胞状態の変化(細胞分化、脱分化、薬剤投与後の細胞変化、etc)を高精度で追跡するシステムを構築する。さらに、1細胞レベルの網羅的遺伝子発現解析であるシングルセルRNAシーケンス解析(scRNA解析)を組み合わせ「細胞の表現型」を定量的に記述する技術の確立を行うことを目的とする。この技術をiPS細胞の形成過程の解析に適用し、ゲノム再プログラム化過程に関する詳細な知見を得ることを目指す。

3. 研究の方法

本提案研究では、モデル実験として、CD34陽性ヒト臍帯血へ山中4因子を導入し、iPS細胞をつくる過程における細胞状態、細胞タイプの変化をタイムラプス撮影で記録する。通常の繊維芽細胞などを用いたiPS細胞形成では、再プログラム化の頻度が非常に低く、圧倒的多数のリプログラミングされていない細胞にリプログラミング途上の細胞が埋没するため、その検出、追跡がほぼ不可能である。それに対し、臍帯血を用いた場合、本来、基質に非付着性の血球細胞がリプログラミングされることにより、基質に付着するようになるため、付着細胞に着目することにより、あらかじめリプログラミングを開始し、iPS細胞形成へと向かう細胞のみを追跡することが可能となる。しかし、リプログラミングを開始しても、すべてがiPS細胞になるわけではなく、最終的にiPS細胞になる細胞は付着した細胞の一部でしかなく、付着した時点ではどの細胞がiPS細胞になるかは予測できない。そこで、タイムラプス撮影画像を解析することにより、iPS細胞はいつ出現するか、その前駆細胞はどのようなものか、あるいはiPS細胞に成り得ない細胞はどのようなものか、それぞれの細胞タイプ、細胞状態を検出、追跡、定量することにより、ヒトiPS細胞形成過程の詳細を明らかにする。具体的には、図1に示すように、細胞画像の取得、集団中の細胞の分類、機械学習、機械学習結果を元にした細胞の分類、細胞の診断を実施する(図2はこの手法による細胞分類の実例; 5つの細胞クラスの同定とそれぞれの集団中の割合を決定)。それと並行して、細胞内の遺伝子レベルの変化をscRNA-Seq解析によって調べ、画像解析結果の補強、検証を行う。解析精度を上げるために、まず標準的な数種のiPS細胞株に関して一連の解析を行い、ヒトiPSの標準状態を規定しておく。次に実際に臍帯血からiPS細胞形成を誘導し、その過程の細胞の解析を行う。iPS形成過程では、iPS形成途上の細胞、iPS形成に

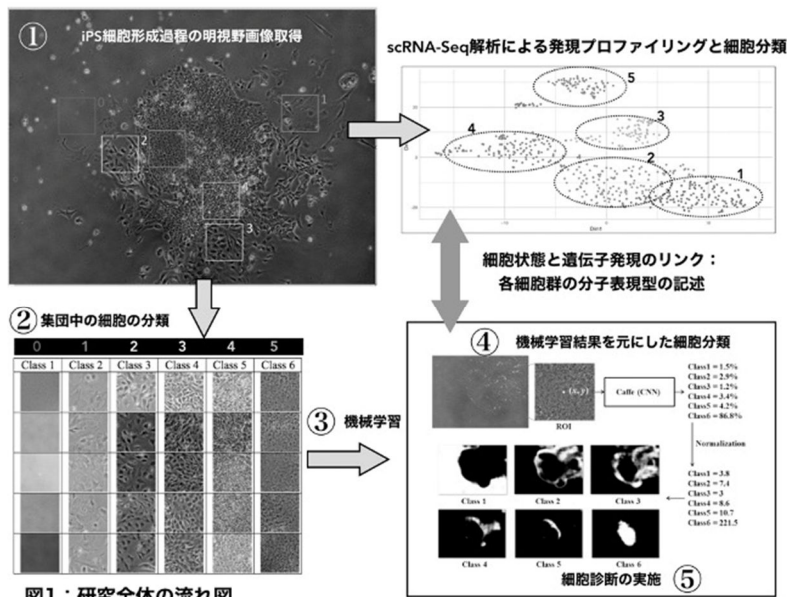


図1：研究全体の流れ図

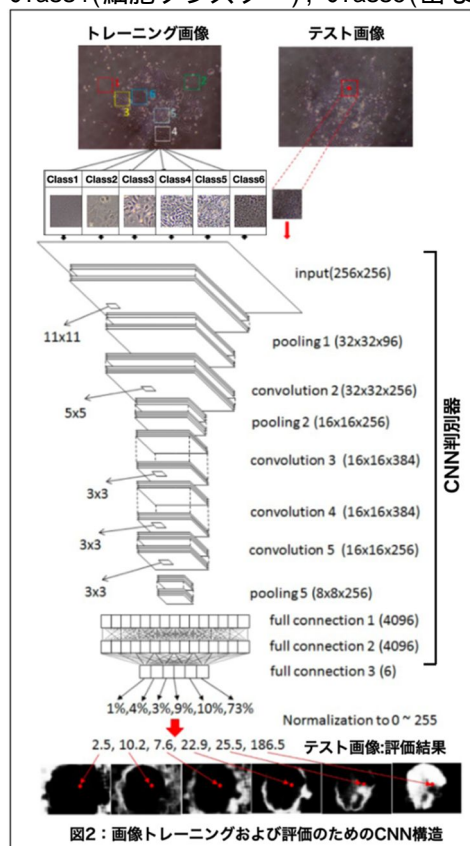
至らず異なる方向に分化する細胞も出現するが、それぞれの形態を類型化する。同時に、細胞集団の scRNA-Seq 解析を行い、t-SNE 解析などによって遺伝子発現プロファイルを元にした細胞のクラス分けを行い、形態情報によって分類した細胞群と対応させることを試みる。このために、各クラス特異的に発現する遺伝子群を抽出し、それらの遺伝子産物に対する抗体などを用いて、クラス分けの補強、検証を行う。これらのデータを総合することにより、これまでその殆どが未知である

ヒト iPS 細胞形成の初期過程（細胞のリプログラミング過程）を明らかにする。

4. 研究成果

畳み込みニューラルネットワーク（Convolutional Neural Network: CNN）構造を用いたヒト iPS 細胞形成過程の解析

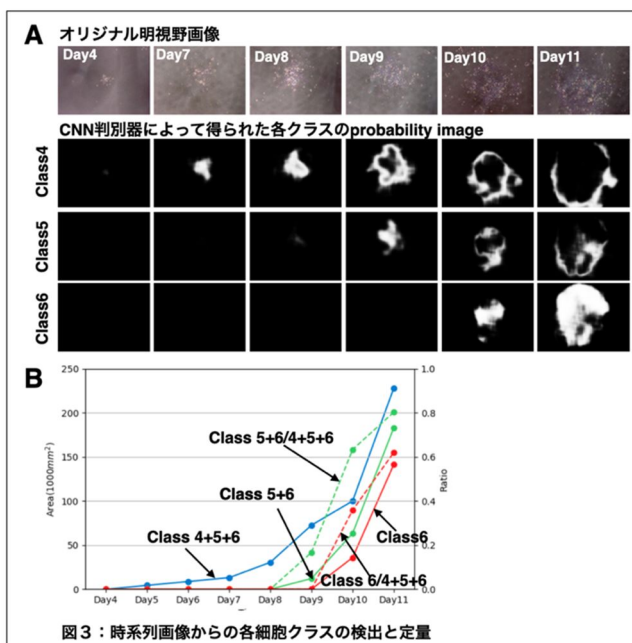
研究方法の項に記したように、ヒト臍帯血に遺伝子導入を行い、iPS 細胞形成を誘導し、その過程の時系列画像を取得した。遺伝子導入により形質転換した細胞が基質に接着し、コロニーを形成し、増殖と形態変化を経て iPS 細胞（Day11、矢印）が出現することがわかる。この実験系を用いて、誘導後、4日、7日、8日、9日、10日、11日でそれぞれ24コロニーから合計144枚の画像を取得した。図2に示すように、CNN 判別器のトレーニング用に、各画像からテンプレート画像を切り出し、6クラス：Class1（細胞無し）、Class2（分離した細胞）、Class3（集合始め）、Class4（細胞クラスター）、Class5（密なクラスター）、Class6（より緊密）、に分類した。これを用いて複数の条件でトレーニングを行い、最も高精度な結果を与える方式、テンプレート数を定めた。この解析条件を用いて、実際に iPS 細胞形成過程の時系列画像データの解析を行った。図3に解析に用いたオリジナル明視野画像と Class4、Class5、Class6 の細胞の検出結果を示す。オリジナル画像からわかるように、Day4 では少数の細胞が点在し、その一部が相互に接触した細胞クラスターを形成していた。その後、細胞増殖に伴いクラスターサイズの増大と細胞間の緊密度が高まり、Day11 においては iPS 細胞からなるコロニーが形成された。また、iPS 細胞コロニーの周囲には、iPS 細胞とは異なる形態の細胞も存在していた。この画像を基にして、Class4、Class5、Class6 に属する細胞を判別し、その分布を可視化した（図3A）。細胞が接触し、クラスターを形成している場合を Class4 に分類するが、Class4 は非常に少数であるが、既に Day4 において認められ、Day8 においてはクラスター中央の大部分を占めるようになった。しかし、Day9 では、中央部の領域は Class5 に分類される細胞に置き換わっていき、Day10、Day11 では細胞塊の周囲に残存するにとどまった。Class5、Class6 はその細胞核やコンパクトな形態から、iPS 細胞と判定できる。Class6 は、Class5



いて複数の条件でトレーニングを行い、最も高精度な結果を与える方式、テンプレート数を定めた。この解析条件を用いて、実際に iPS 細胞形成過程の時系列画像データの解析を行った。図3に解析に用いたオリジナル明視野画像と Class4、Class5、Class6 の細胞の検出結果を示す。オリジナル画像からわかるように、Day4 では少数の細胞が点在し、その一部が相互に接触した細胞クラスターを形成していた。その後、細胞増殖に伴いクラスターサイズの増大と細胞間の緊密度が高まり、Day11 においては iPS 細胞からなるコロニーが形成された。また、iPS 細胞コロニーの周囲には、iPS 細胞とは異なる形態の細胞も存在していた。この画像を基にして、Class4、Class5、Class6 に属する細胞を判別し、その分布を可視化した（図3A）。細胞が接触し、クラスターを形成している場合を Class4 に分類するが、Class4 は非常に少数であるが、既に Day4 において認められ、Day8 においてはクラスター中央の大部分を占めるようになった。しかし、Day9 では、中央部の領域は Class5 に分類される細胞に置き換わっていき、Day10、Day11 では細胞塊の周囲に残存するにとどまった。Class5、Class6 はその細胞核やコンパクトな形態から、iPS 細胞と判定できる。Class6 は、Class5

の iPS 細胞の増殖が進み、さらにコンパクトな状態になったものと思われる。Class5 を示す probability image は、Day8 でわずかに認められるが、Day9 では、細胞塊の中央部の広い領域で認められる。その後、Day9、Day10 では Class6 に置き換わっていくことが見て取れる。この細胞の変遷を定量的に示したのが図 3B である。Class4 を含め、Class5、6 が iPS 細胞になると仮定し、3 クラスの面積の和とそれぞれのクラス的面積比を求めると、Day9 (0.82, 0.34, 0.2), Day10 (0.18, 0.34, 0.2), Day11 (0, 0.32, 0.6) であった。これからわかるように、Class4 領域は時間と共にほぼ直線的に減少し、一方、クラス 6 およびクラス 5+6 コロニーの面積比は、図 3B に示すように時系列 (9-11 日目) に沿ってほぼ直線的に増加することが明らかになった。

以上のように、本研究で開発した画像処理・機械学習の細胞表現型解析技術によって、ヒト iPS 細胞形成過程に出現する異なる形態を示す細胞の検出と定量、時系列変化の解析が可能とな

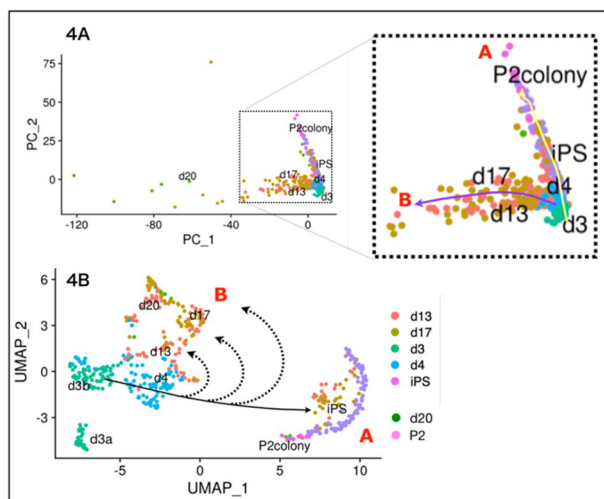


った。この手法を使って、同一バッチのコロニー群を解析してみたところ、iPS 細胞出現のタイミングは必ずしもすべてのコロニーで一致するものではなく、今回示したコロニーでは Day9 から Class5 が出現したが、より遅いタイミングで出現する場合や、途中経過は類似しているが、iPS 細胞が形成されない場合もあった。また、図 3 の例で見られた Class4->5->6 の順ではなく、Class4 を経ないで Class5 が出現する例もあった。恐らく、Class4 あるいはそれ以前の細胞形態 (状態) については、今回のテンプレート設定は単純化しすぎていた可能性があること、また実際に iPS 細胞形成にはいくつかのルートが存在する可能性も考えられた。この点については、Class4 以前の細胞の特徴抽出、細胞判別の高精度化によって、今後明らかになっていくこと

が期待される。

シングルセル RNA-Seq 法を用いたヒト iPS 細胞形成過程の解析

上記の解析に用いたと同様の方法で、CD34 陽性ヒト臍帯血から iPS 細胞誘導を行い、時系列に沿って培養ディッシュから細胞を回収し、単一細胞懸濁液を得た後、これをセルソーターによって分離した。それぞれの単一細胞から RNA シーケンス用のライブラリーを SMART-Seq2 法を用

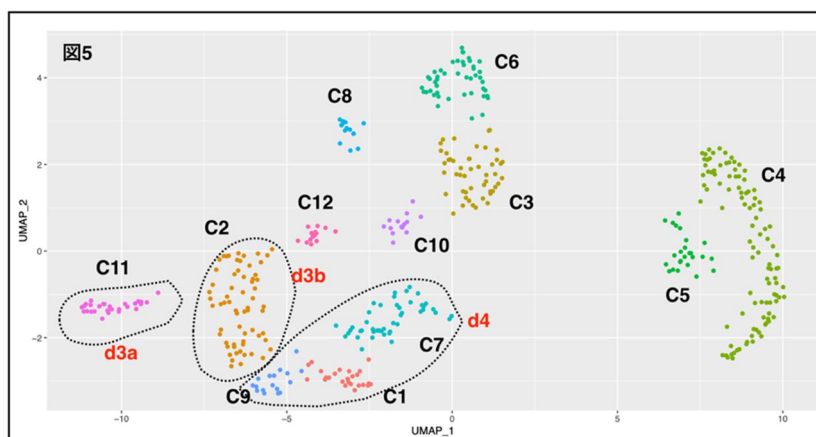


て作製し、これをイルミナ HiSeq による配列解析に供した。解析した細胞数は、Day3 (d3) = 96 個、Day4 (d4) = 96 個、Day13 (d13) = 96 個、Day17 (d17) = 96 個、iPS 細胞 = 96 個の計 480 個に加えて、バルクサンプルとして Day20、それを継代した細胞 (P2) を用いた。UMAP 法、および PCA 法によるクラスター解析の結果を図 4 に示す。PCA では、d3 を起点とし、iPS 細胞への軌跡 (A) と非 iPS 細胞への経路 (B) への分岐が認められる (図 4A)。UMAP (図 4B) では、d3 が明確に 2 つのクラスターに分離していることがわかり、他のクラスターとの関係から、d3b

に属する細胞は iPS 細胞形成の経路に乗っているが、d3a 細胞は、それ以前に脱落した集団と推測される。また d3b と d4 も異なる細胞クラスターとして認められ、iPS 形成初期過程で、遺伝子発現がダイナミックに変化していることが見て取れる。iPS、P2 はすでに樹立された iPS 細胞

であるので、近接してクラスタリングしていることがわかるが、d13、d17の一部の細胞がiPS細胞に類似した位置にマップされており、これらの細胞がiPS細胞としてのidentityを獲得していることがわかる。同時に、d13、d17の細胞の多くは非iPS細胞領域(B)にも認められ、このステージでは、ディッシュ内の不均一性が高く、iPS細胞からなるコロニーと、非iPS細胞が混在している状態となっていることがわかる。これは、上記の画像解析結果からも裏付けられる。今回は、d4からd13と間隔が開いているため、再プログラム化過程の全貌を明らかに出来たわけではないが、これまで解析が技術的に困難であるため、殆ど明らかになっていない再プログラム化の初期過程において、短時間の間に大規模な遺伝子発現変動、そして恐らくそれを促すためのエピゲノム変動が生じていることを示し得た。

図5に示すように全細胞をDBSCANでクラスタ分けをすると、d3aとd3bは予想通りCluster11とCluster2に分けることが出来るが、d4の細胞はC1、C7、C9の3つのクラスタに細分され、



Day3からDay4にかけて、転写プログラムの段階的な変動が生じていることが確かめられた。これらのクラスタに特異的なマーカー遺伝子を既に複数検出しており、これらの遺伝子を手がかりに各クラスタの変遷の実態

解明、再プログラム化初期過程の分子機構が明らかになっていくことが期待される。

以上のように、本研究では、ヒト臍帯血を用いた実験系、画像処理・機械学習、さらにシングルセル解析を組み合わせたアプローチがヒトiPS細胞形成過程の解明に非常に有効であることを示し得た。今後は、画像データ、発現データを有機的に統合し生物学的情報を抽出するための解析とその検証実験が必要となると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Chang YH, Yokota H, Abe K, Tsai MD, Chu SL	4. 巻 281
2. 論文標題 Automatic three-dimensional segmentation of mouse embryonic stem cell nuclei by utilising multiple channels of confocal fluorescence images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Microsc	6. 最初と最後の頁 57-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jmi.12949	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 Wang W, Ito T, Otsuka S, Nansai H, Abe K, Nakao Y, Ohgane J, Yoneda M, Sone H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Epigenetic effects of insecticides on early differentiation of mouse embryonic stem cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicol In Vitro	6. 最初と最後の頁 105174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tiv.2021.105174	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 Li Y, Fujiwara K, Osada N, Kawai Y, Takada T, Kryukov AP, Abe K, Yonekawa H, Shiroishi T, Moriwaki K, Saitou N, Suzuki H	4. 巻 126
2. 論文標題 House mouse <i>Mus musculus</i> dispersal in East Eurasia inferred from 98 newly determined complete mitochondrial genome sequences.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heredity	6. 最初と最後の頁 132-147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41437-020-00364-y	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 Chang Y-H, Abe K, Yokota H, Sudo K, Nakamura Y, Tsai M-D	4. 巻 31
2. 論文標題 Human induced pluripotent stem cell region detection in bright-field microscopy images using convolutional neural networks.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomedical Engineering: applications, basis and communications	6. 最初と最後の頁 1950009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4015/S1016237219500091	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Taelman J, Popovic M, Bialecka M, Tillemans L, Warriier S, Van Der Jeught M, Menten B, Deforce D, Sutter P DE, Nieuwerburgh V, Abe K, Heindryckx B, Chuva de Sousa Lopes SM	4. 巻 28
2. 論文標題 WNT inhibition and increased FGF signalling promotes derivation of less heterogeneous primed human embryonic stem cells, compatible with differentiation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Stem Cells and Development	6. 最初と最後の頁 579-592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/scd.2018.0199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Shiura H, Abe K	4. 巻 9
2. 論文標題 Xist/Tsix expression dynamics during mouse peri-implantation development revealed by whole-mount 3D RNA-FISH.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 3637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38807-0	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 Abugessaisa I, Noguchi S, Bottcher M, Hasegawa A, Kouno T, Kato S, Tada Y, Ura H, Abe K, Shin JW, Plessy C, Carninci P, Kasukawa T.	4. 巻 46
2. 論文標題 SCPortalen: human and mouse single-cell centric database	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res	6. 最初と最後の頁 D781-D787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx949	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 Mito M, Kadota M, Tanaka K, Furuta Y, Abe K, Iwasaki S, Nakagawa S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Cell Type-Specific Survey of Epigenetic Modifications by Tandem Chromatin Immunoprecipitation Sequencing	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 1143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-19494-9	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 Wagatsuma A, Okuyama T, Sun C, Smith LM, Abe K, Tonegawa S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Locus coeruleus input to hippocampal CA3 drives single-trial learning of a novel context	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA.	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1714082115.	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 Kondo M, Sugimoto M, Abe K.	4. 巻 46
2. 論文標題 A simplified and efficient protocol for derivation and maintenance of high-quality mouse primed pluripotent stem cells using Wnt inhibition	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Curr Protoc Stem Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 e60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpsc.60. Epub 2018 Jul 13.	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 Hosoi Y, Soma M, Shiura H, Sado T, Hasuwa H, Abe K, Kohda T, Ishino F, Kobayashi S.	4. 巻 9
2. 論文標題 Hosoi Y, Soma M, Shiura H, Sado T, Hasuwa H, Abe K, Kohda T, Ishino F, Kobayashi S.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-06327-6.	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 Shiura H, Sakata, Abe K, Sado T.	4. 巻 1861
2. 論文標題 RNA-FISH and Immunofluorescence of Mouse Preimplantation and Postimplantation Embryos	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Methods Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 161-176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-4939-8766-5_13.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shiura H, Abe K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Xist/Tsix expression dynamics during mouse peri-implantation development revealed by whole-mount 3D RNA-FISH	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 3637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-38807-0	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 Kamatani Takashi, Hagizawa Hiroki, Yarimitsu Seido, Morioka Miho, Koyamatsu Saeko, Sugimoto Michihiko, Kodama Joe, Yamane Junko, Ishiguro Hiroyuki, Shichino Shigeyuki, Abe Kuniya, Fujibuchi Wataru, Fujie Hiromichi, Kaito Takashi, Tsumaki Noriyuki	4. 巻 284
2. 論文標題 Human iPS cell-derived cartilaginous tissue spatially and functionally replaces nucleus pulposus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 121491 ~ 121491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2022.121491	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 Chu Slo-Li, Abe Kuniya, Yokota Hideo, Cho Dooseon, Chen Yuan-Hao, Tsai Ming-Dar	4. 巻 -
2. 論文標題 High Resolution U-Net for Quantitatively Analyzing Early Spatial Patterning of Human Induced Pluripotent Stem Cells on Micropatterns	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society	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) 10.1109/EMBC46164.2021.9630956	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yokota Hideo, Abe Kuniya, Chang Yuan-Hsiang, Cho Dooseon, Tsai Ming-Dar, Huang Pin-Han	4. 巻 -
2. 論文標題 Visualization and quantitative analyses for mouse embryonic stem cell tracking by manipulating hierarchical data structures using time-lapse confocal microscopy images	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society	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) 10.1109/EMBC46164.2021.9629490	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Tada Y, Bottcher M, Kondo M, Ura H, Carninci P, Carninci P, Abe K
2. 発表標題 Single cell transcriptome analyses reveal novel intermediate pluripotent states during transition from naive to primed pluripotent stem cells
3. 学会等名 EMBO Workshop Single Cell Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉本道彦、阿部訓也
2. 発表標題 マウス初期発生過程におけるGARP complexの役割
3. 学会等名 2019年度モロシヌス研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田多祐喜、志浦寛相、阿部訓也
2. 発表標題 着床前後のマウス胚におけるトランスクリプトーム動態解析とDNAメチル化の役割 Transcriptome dynamics and DNA methylation in mouse peri-implantation embryos
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田多祐喜、浦大樹、Michael Boettcher、鈴木伸之介、Piero Carninci、阿部訓也
2. 発表標題 シングルセルRNA-Seq解析によるナイーブ型からプライム型への多能性幹細胞の変換過程における転写動態の解明
3. 学会等名 日本遺伝学会第90回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田多祐喜、阿部訓也
2. 発表標題 シングルセルRNA-Seqを用いたオスES細胞ブライム化過程における遺伝子発現動態解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kuniya Abe
2. 発表標題 Molecular characterizations of developing male germ cells and GS cell lines by single cell transcriptome analysis
3. 学会等名 The 4th URICAS Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Maisarah Ab Samad, Shinnosuke Suzuki, Kuniya Abe, Daruliza Kernain Mohd Azman, Shaharum Shamsuddin
2. 発表標題 Ectopic expression of Ctcf1/Boris in multipotent mouse embryoid body affects the embryonic differentiation program in vitro
3. 学会等名 International Congress on ageing (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 細胞の標識方法	発明者 杉本道彦、阿部訓也	権利者 理化学研究所
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-016576	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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