

シングルセルデータを用いた分岐を含む細胞分化経路の比較解析手法の開発

*Nat Commun* 13, 5972 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33681-3>

杉原 礼一, 加藤 有己, 森 智弥, 河原 行郎

シングルセル RNA シークエンシング (scRNA-seq) によって得られる細胞単位の遺伝子発現データは、大規模かつ複雑な情報を含んでおり、これらのデータから高精度かつ迅速に細胞や組織の特徴を解析する手法の開発が求められている。細胞の状態遷移を解析する擬似時系列解析は、細胞分化に伴う遺伝子発現の変動や運命決定を解明するための重要な手法であり、現在も解析技術の進展が続けられている。さらに、複数の実験データを用いて細胞分化を比較することで、異なる条件や疾患の有無に伴う細胞の遺伝子発現変動を詳細に解析し、疾患メカニズムの解明や新たな治療法の発見につながることで期待されている。

しかし、従来の研究では線形の細胞分化経路のみが解析対象とされており、実際の scRNA-seq データで観察される複雑な分岐を伴う細胞分化経路の解析は、情報処理上の大きな課題であった。

本研究では、複数の scRNA-seq データセットから得られた細胞分化経路を比較解析する手法を開発した。本手法では、各データセットに対してまずクラスタリングと擬似時間解析を適用して細胞分化経路を推定し、続いて木構造のアライメントアルゴリズムを用いることで、二つのデータセット間における分岐を含む細胞分化経路のアラインメントを実施する。得られたアラインメント結果に基づき、異なる条件下での細胞分化過程や遺伝子発現変動を詳細に解析することが可能となる。

本手法の性能評価は、人工的に作成した scRNA-seq データセットを用いて行い、細胞分化経路の比較において、従来手法に比べ高い精度とロバスト性を有することを確認した。さらに、本手法を用いて、ヒトおよびマウス骨髄細胞の公開 scRNA-seq データセットを対象とした異種間比較解析を実施した。各データセットには、造血幹細胞や前駆細胞をはじめ、リンパ系および骨髄系に属する各種細胞集団が含まれており、複数の分岐を伴う細胞分化経路を形成している。本手法により、これらの分岐を含む細胞分化経路を正確にアラインメントし、細胞分化過程において類似または異なる遺伝子発現動態を示す遺伝子群の同定に成功した。

本手法は、従来手法では困難であった複雑な分岐を持つ細胞分化経路を異なるデータセット間で比較可能にし、細胞分化経路の詳細な解析および種間における遺伝子発現動態の違いの解明に寄与する。今後、scRNA-seq データを活用する広範な研究領域において、本手法は細胞分化経路の比較解析に資する有力な手段となることが期待される。

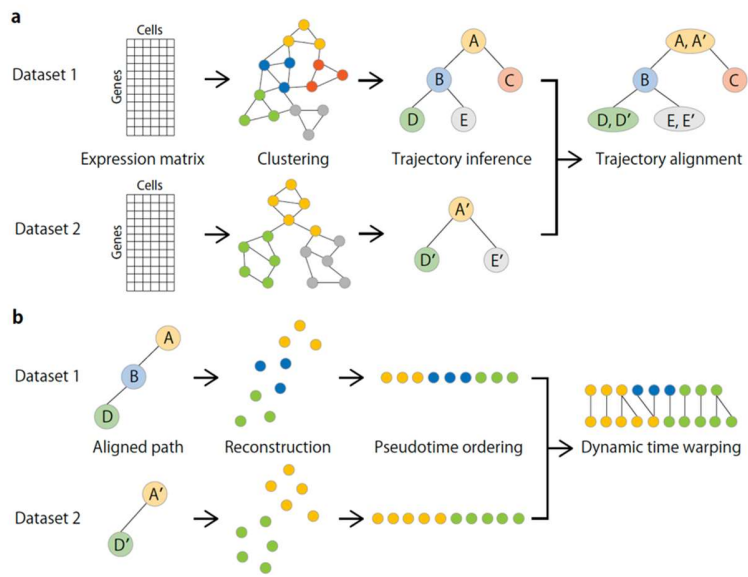


図 本研究の細胞分化経路の比較解析の提案手法