

【目的】 近年の NGS 解析の発展により、胚発生期に生じた不良細胞が多様な成人疾患の発症に関与することが明らかになってきている。この事実は、胚の細胞品質が成体の疾患リスクに関わることを示しており、同時に、胚の細胞品質の向上により個体の生涯の疾患発症リスクを低減可能であることを示唆する。一方で我々は最近、動物胚が細胞間コミュニケーションを介して細胞品質を向上させるシステムを備えていることを発見した。具体的には、正常なゼブラフィッシュ胚発生においてシグナル伝達異常細胞など多様な不良細胞が頻繁に自然発生するものの、これらの不良細胞の多くは細胞死を起こして消失することを発見した (Akieda et al., Nat Commun, 2019)。しかしながら、隣接正常細胞が異常細胞の細胞死を促す仕組みの詳細は不明である。また、不良細胞が出現するメカニズムもよくわかっていない。これらを理解するためには、不良細胞と隣接細胞のそれぞれの遺伝子発現・シグナル動態を網羅的に解析し、空間情報を保持したまま実行可能な単一細胞レベルのオミクスが有効であるが、そのような技術は胚の研究において実用例がない。そこで本研究では、オミクス技術開発を行う研究者と異分野連携を行い、最新鋭の空間オミクス技術をゼブラフィッシュ胚解析に実装し、これを用いた解析を行うことで、胚の細胞品質管理機構の包括的理解を目指す。

【方法】 小型魚類ゼブラフィッシュへの最新の空間トランスクリプトミクス系 PIC (Honda et al., Nat Commun, 2020) の実装を試みた。また、トランスクリプトミクス系を駆使して、不良細胞内・隣接細胞内それぞれで起こるトランスクリプトーム変化を解析し、不良細胞の出現・感知・排除に関わる分子・シグナルの候補を抽出した。さらに、これら候補分子、候補シグナルの機能改変実験と不良細胞のイメージング解析を併用して行った。これにより、不良細胞の出現・感知・排除のメカニズムの解明を目指した。

【結果】 ゼブラフィッシュへの PIC の実装を試み、任意の細胞のトランスクリプトームを取得することに成功した (下図)。また、確立済みのトランスクリプトーム技術とイメージング技術を駆使して不良細胞の出現・感知・排除のメカニズムを解析した。その結果、ゼブラフィッシュ正常発生過程では多様な異常を持つ不良細胞が出現し、これらが品質管理機構によって細胞死誘導されるが、不良細胞の種類を問わず共通して発現誘導される分子が存在し、これが不良細胞の細胞死誘導において重要な役割を果たすことを明らかにした。また、ゼブラフィッシュ稚魚上皮にがん遺伝子 *Ras* の活性化を起こした“がん原細胞”を少数誘導すると隣接正常細胞とのコミュニケーションを経て不可逆的な増殖停止 (細胞老化) を誘導され、最終的に上皮から排除される現象も見出した (Haraoka et al., Nat Commun, 2022)。

空間トランスクリプトミクス PIC (左) とゼブラフィッシュへの実装 (右)

