

脊椎動物の心臓の発生における進化の制約と予測可能性の探求 Deciphering constraints and predictability of vertebrate heart

所属機関： 東京大学

代表研究者氏名：今野 直輝

研究期間： 2025年6月9日～2025年12月31日

区分：個人 A

滞在研究機関： BioMedical Innovations Building, 240 Pasteur Drive, Stanford University
Palo Alto, California ZIP code: 94304

共同研究者等： Prof. Xiaojie Qiu

Organogenesis, especially that of the heart, is orchestrated by complex gene regulatory networks and intercellular interactions. Here, I have worked on developing a computational analysis framework to predict evolvability and evolutionary mechanisms through cross-species single-cell transcriptome analysis. My approach combines evolutionarily conservation analyses and *in silico* perturbation simulations of cell states to verify relationship between the evolutionary diversity and developmental variability of cell states. So far, comparative analyses of human and mouse heart single-cell datasets suggest broadly conserved gene expression patterns, with notable, cell-type-specific differences for certain genes. Furthermore, *in silico* perturbations based on mouse heart single-cell transcriptome datasets suggested potential correlation between developmental variability and evolutionary diversity of gene expression levels.

海外研究活動概要

6月9日よりスタンフォード大学 Xiaojie Qiu 研究室にて、シングルセル遺伝子発現データを用いた動物の器官発生過程の進化に関する研究を開始した。Xiaojie Qiu 研究室は発足して2年の若い研究室であり、およそ15人程度のメンバーが在籍している。内訳は自分を含めて3人の博士研究員、数名のスタンフォード大の大学院生、そして短期滞在している多数の他大学の博士課程学生であり、その多くが生物学のシングルセルデータの情報解析を専門としている。自分自身も大規模生命データの情報解析を専門としてきたが、博士課程まではゲノムデータを扱うことが多くシングルセルデータを扱うのは初だったため、研究開始当初はさまざまな解析技術（データ統合、RNA velocity、インシリコ摂動など）のアルゴリズムや背景にある理論の理解を要した。幸いなことに多くのラボメンバーと PI の Xiaojie のお陰で、効率よく新しい技術を習得することができている。同時並行でヒト・マウスなどの公共データや研究室独自のデータが豊富な種のデータの解析を始めた。Qiu 研究室ではおよそ三ヶ月ごとに1回の頻度でラボミーティングの発表の機会があり、その都度研究の途中経過について他のメンバーと議論することが

できている。最初の3ヶ月を経たタイミングの発表では、当該分野で典型的な解析を試行し、その結果を示すに留まっていたが、6ヶ月後の発表では、生物学的に新規性のある解析結果に加えてシングルセルデータに基づく種間進化の解析について新しい解析手法のアイデアを考案・提案することができるようになってきた。本財団に頂いた援助は2025年12月末で終了したが、2026年1月からは米国内の2年間のフェローシップ(American Heart Association Postdoctoral Fellowship)に採択され、同研究室にて引き続き研究を進めている。

成果

本研究では、脊椎動物の心臓を対象に、魚類～哺乳類の発生過程のシングルセルトランスクリプトームを種間で比較することで、細胞型がどのように進化してきたのかを解析している。また、マウス・ヒトなどのモデル生物におけるシングルセルデータを学習させた遺伝子発現ダイナミクスの力学系モデルを用いて遺伝子発現の摂動に伴う細胞分化過程の変化のシミュレーションを行い、それぞれの種の遺伝的摂動によりどのような細胞型レパートリーの変化が生じうるのかを予測する。そして自然界の進化と

摂動シミュレーションの結果を比較することで、細胞型のレパートリーの進化可能性がどれだけ予測できるのかを検証することを目的としている。

私はまず、マウスとヒトの二種の心臓のデータを公共データから取得し、種間比較のためにデータ統合を行った。複数手法の検討の末、データセットごとのバッチ効果や種間差を排除した統合データを取得でき、異なる種間で共通の細胞型をクラスタリングによって同定することができた。その結果、細胞型ごと遺伝子ごとに発現量をマウス-ヒト間で比較し、発現量が種間で保存されている/多様化している遺伝子を細胞型ごとに同定することができた。

さらに、マウスのシングルセルデータを用いて RNA velocity 解析に基づく細胞分化の数理モデルを学習し、どのような遺伝的摂動がどのような細胞分化経路の変化を起こすのかを網羅的に予測した。この結果と前述の二種間比較の結果を統合的に解析することで、自然界の種間差とシミュレーションによる摂動予測の関係を調べることができた。

本成果はスタンフォード大学の Department of Genetics 内の学内リトリートにてポスター発表した。

今後の展望

研究を始めた当初は、データや先行研究の知見が豊富で解析が行いやすいマウス・ヒトの比較に集中していたが、現在はさらに鳥類、両生類、魚類などさまざまな脊椎動物の系統の種のデータを統合解析し、より心臓の進化を広範囲の系統で解析を行なっている。異なる種間で動的な発生ステージを比較するまでの課題が見えてきており、その解決のための情報解析技術の設計・実装にも取り組んでいく方針である。

心臓は脊椎動物の進化の過程で、1心房1心室から2心房2心室へと形態を大きく複雑化させてきた。この形態進化に伴って一細胞レベルでどのような遺伝子発現進化が生じてきたのか、という問いは複雑な多細胞システムとしての生命の進化の過程をデータ駆動的に解明するための良好なモデルとなると考えている。また興味深いことに、ヒトやマウスの心臓の発生異常(先天性心疾患)は心室の不完全な隔壁など、進化における祖先的形態に類似した形態を呈することがある。心臓の形態進化を駆動した遺伝的メカニズムをシングルセルデータから解き明かしながら、そのメカニズムとヒトの先天性心疾患のメカニズムとの関係性を探りたいと考えている。これらの解析を通じて、心臓をモデルに、進化-摂動シミュレーション-先天性疾患の関係性を明らかにしていきたい。

研究の発表

ポスター発表

Naoki Konno, Sijie Chen, Yifan Lu, Xiaojie Qiu. Dissecting developmental defects via *in silico* single-cell perturbation and evolution of cardiac cell types. Stanford School of Medicine, Genetics Department Retreat (2025).

口頭発表

なし

誌上発表

なし